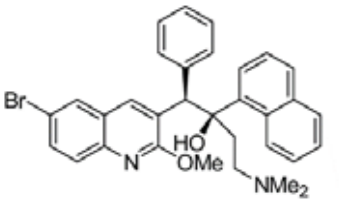
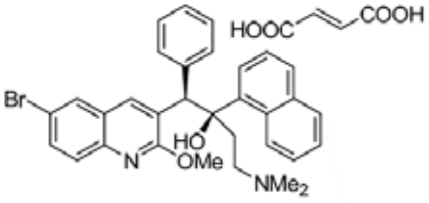
目次

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 6
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.5 がん原性試験 30
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 33
2.6.6.7 局所刺激性試験 40
2.6.6.8 その他の毒性試験 42
2.6.6.9 考察及び結論 51
2.6.6.10 図表 54
2.6.6.11 参考文献 54
2.6.7 毒性試験概要表 1

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
ベダキリン	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
^{3}HTdR	tritiated thymidine （トリチウム標識チミジン）
ADI	acceptable daily intake（一日摂取許容量）
A/G 比	albumin/globulin（アルブミン/グロブリン）
α-GST	α-glutathione S-transferase（α グルタチオン S-トランスフェラーゼ）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
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）
ATP	adenosine 5’-triphosphate（アデノシン 5’-三リン酸）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
BALC	bronchoalveolar lavage cells（気管支肺胞洗浄液中の細胞数）
BCOP	bovine corneal opacity-permeability（ウシ角膜混濁及び透過性）
BQL	below quantification limit（定量下限未満）
Ca	calcium（カルシウム）
CAD	cationic amphiphilic drug（陽イオン性両親媒性薬物）
CFU	colony-forming-unit（コロニー形成細胞）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
C_t	plasma concentration at time t（t 時間における血漿中濃度）
cTLI	canine trypsin-like immunoreactivity（イヌトリプシン様免疫活性）
cTnI	cardiac troponin I（心筋トロポニン I）
DMSO	dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
EC_{50}	50% effective concentration（50%有効濃度）
ECG	electrocardiogram（心電図）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GGT	γ-glutamyltransferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
GLP	Good Laboratory Practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
h	hour(s)（時間）
HCT	hematocrit（ヘマトクリット）
HDW	hemoglobin distribution width（ヘモグロビン濃度分布幅）
HGB	hemoglobin（ヘモグロビン）

略号又は略称	名称及び内容
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
IgM	immunoglobulin（M 免疫グロブリン M）
K	potassium（カリウム）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LLNA	local lymph node assay（局所リンパ節試験）
M2	*N*-monodesmethyl-bedaquiline（*N*-モノ脱メチル化ベダキリン）
M3	*N*-didesmethyl-bedaquiline（*N*-ジ脱メチル化ベダキリン）
MCV	mean corpuscular volume（平均赤血球容積）
MPE	mean photo effect
MPS	monocytic phagocytic system（単核性食細胞系）
Mx	metabolite x（代謝物 x）
NR	neutral red（ニュートラルレッド）
PFC	plaque-forming cell（プラーク形成細胞）
PT	prothrombin time（プロトロンビン時間）
RDW	red cell distribution width（赤血球分布幅）
RTG	relative total growth（相対総増殖率）
QTc	QT interval corrected
RTG	relative total growth（相対総増殖率）
SER	smooth endoplasmic reticulum（滑面小胞体）
SRBC	sheep red blood cells（ヒツジ赤血球）
Tk	thymidine kinase（チミジンキナーゼ）
UVA	ultraviolet A（紫外線 A）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ベダキリンフマル酸塩は，ベダキリンのフマル酸塩であり，Tibotec 社（現 Janssen Research & Development 社）が創製したジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。ベダキリンは新規作用機序を有し，*Mycobacterium tuberculosis*（*M. tuberculosis*）のアデノシン 5'-三リン酸（ATP）合成酵素を特異的に阻害する。エネルギー生成に必須である ATP 合成酵素を阻害することで，増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示す。ベダキリンの抗菌スペクトルはマイコバクテリウム属に特異的である。

毒性試験の一覧を毒性試験概要表 2.6.7.1 に示す。主要な試験は GLP に準拠して実施した。

ベダキリンの安全性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で評価した。単回投与毒性はマウス（経口，静脈内），ラット（経口，静脈内）及びイヌ（経口）を用いて評価した。反復投与毒性は，マウスは 13 週間まで，ラットは 26 週間まで，イヌは 39 週間までの反復強制経口投与毒性試験で評価した。間欠投与については，ラット（2 週に 1 回，2 日に 1 回，週 1 回，週 2 回及び週 5 回投与）及びイヌ（週 2 回及び週 3 回投与）で評価した。遺伝毒性は，*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験，*in vivo* のマウス骨髄小核試験で評価した。がん原性はラット 104 週間強制経口投与がん原性試験で評価した。マウスはベダキリンに対して忍容性が低くく，他の動物種及びヒトと代謝の程度が異なりベダキリンの血漿中濃度が治療量のヒト曝露量より低く代謝物 M2 の血漿中濃度がベダキリンより高いことから，マウスがん原性試験は実施しなかった。生殖発生毒性は，ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験，ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験，並びに幼若ラット反復強制経口投与毒性試験で評価した。さらに，ウシ角膜混濁及び透過性（BCOP）試験，Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験，有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験，マウス局所リンパ節試験（LLNA），免疫毒性試験（T 細胞依存性抗体産生，宿主抵抗性），機序検討試験，代謝物（M2）のマウス反復強制経口投与毒性試験，不純物の毒性試験，*in vitro* 細胞毒性試験及びリン脂質症誘発性試験で評価した。

毒性試験では，ベダキリン遊離塩基（以下，ベダキリン）又はベダキリンフマル酸塩を用いたが，本概要の用量はすべて遊離塩基換算値として示す。ベダキリン又はベダキリンフマル酸塩は 10%，15%，20%又は 40%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）に溶解して投与するか（マウス，ラット及びイヌ），0.5% Methocel（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）に懸濁して投与した（ウサギ）。

ベダキリンを単回経口投与したときの概略の致死量は，マウスでは雌雄とも 200～800 mg/kg，ラットでは雄 800 mg/kg 及び雌>800 mg/kg，イヌでは雌雄とも>300 mg/kg であった。ベダキリンを単回静脈内投与したときの概略の致死量は，マウスでは雌雄とも>50 mg/kg，ラットでは雌雄とも>25 mg/kg であった。

反復経口投与毒性試験におけるベダキリンの主な標的器官は，単核性食細胞系（MPS），筋肉（骨格筋及び心臓），胃，膵臓及び肝臓であった。MPS の変化は，すべての動物種における種々の組織の泡沫状又は色素沈着マクロファージの増加として観察され，電子顕微鏡検査によりリン

脂質症と判断された。骨格筋の変性/壊死はすべての動物種でみられ，心筋変性はイヌのみでみられた。胃底腺の変性/萎縮はマウス及びイヌでみられた。膵腺房細胞の微小空胞化/単細胞壊死又は腺房細胞萎縮を伴う慢性膵炎がマウス又はイヌでみられた。小葉中心性肝細胞肥大がすべての動物種でみられ，マウスでは単細胞性壊死を伴った。MPS，筋肉，胃，肝臓及び膵臓の所見は，休薬又は用量減量後に回復性を示した。

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験から，ベダキリンに遺伝毒性はないと判断された。

ラット 104 週間強制経口投与がん原性試験では，腫瘍の増加は認められず，ベダキリンにがん原性はないと判断された。

生殖発生毒性試験において，雌雄ラットの交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。高用量群の雄の少数例で胚/胎児が得られなかったが，精巣及び精巣上体の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから，本薬投与との関連性は不明であった。ラット及びウサギにおいて催奇形性は認められなかった。ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，母動物の分娩への影響は認められず，F_1 出生児の機能発達及び生殖能への影響も認められなかった。授乳期間中に高用量で F_1 出生児の体重増加量減少がみられたが，交叉哺育試験から乳汁を介した本薬の曝露によるものと考えられた。生後 24～60 日齢の幼若ラットにおける忍容性は良好であり，新たな毒性標的器官は認められなかった。

ベダキリンは，BCOP 試験で眼刺激性を示さず，マウス LLNA で皮膚感作性は認められなかった。Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 試験で光毒性がみられたが，有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験の結果から，本薬に光毒性はないと判断した。

ベダキリンに免疫毒性は認められなかった。肝毒性はベダキリンの週あたりの総投与量に関連していた。M2 及び M3 は，*in vitro* でベダキリンより強い細胞毒性及び強いリン脂質症誘発性を示した。

原薬には，ICH Q3A で安全性確認が必要とされる不純物が 1 種類（類縁物質A*）含まれる。この不純物 類縁物質A* を 2%添加したベダキリンフマル酸塩を用いて，細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験），マウスリンフォーマ *Tk* 試験，及びラット 2 週間反復強制経口投与毒性試験を実施した結果，不純物の安全性が確認された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回投与毒性は，マウス（経口及び静脈内），ラット（経口及び静脈内）及びイヌ（経口）を用いて評価した。

2.6.6.2.1 マウス単回強制経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.1.1/TOX6202，GLP 試験】

CD-1 マウス（1 群雌雄各 5 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），50，200 及び 800 mg/kg の用量（25 mL/kg）で単回強制経口投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重，血液学的検査及び血液生化学的検査（対照及び高用量群），剖検，病理組織学的検査（肝臓；対照及び高用量群）

試験成績は【2.6.7.5】に示す。

800 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例が，投与後 5～10 日に死亡又は切迫屠殺された。本試験の概略の致死量は雌雄とも 200～800 mg/kg と判断された。

200 mg/kg 群では，軟便の増加及び体重増加量減少がみられた。800 mg/kg 群では，活動性低下（一過性），状態悪化，チアノーゼ，体温低下，立毛，眼瞼下垂，くぼんだ眼，軟便，体重減少，悪液質，小腸の暗色内容物，肝臓の退色，腫大，小葉中心性肝細胞肥大（泡沫状空胞化），単細胞性肝細胞壊死，細胞質好酸性滴及び白血球浸潤がみられた。血液学的検査及び血液生化学的検査に本薬投与による変化は認められなかった。

2.6.6.2.2 マウス単回静脈内投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.1.2/TOX5728，GLP 試験】

CD-1 マウス（1 群雌雄各 5 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），12.5，25 及び 50 mg/kg の用量（10 mL/kg）で単回静脈内投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重及び剖検

試験成績は【2.6.7.5】に示す。

12.5 mg/kg 群の雌 1 例が投与後約 24 時間に死亡したが，同群の雄，25 及び 50 mg/kg 群の雌雄で死亡は認められなかったことから，本薬投与によるものではないと判断した。本試験の概略の致死量は雌雄とも>50 mg/kg と判断された。

12.5 mg/kg 以上の群では尾部入墨部の炎症，50 mg/kg 群では立毛及び眼瞼下垂がみられた。体重への影響は認められなかった。剖検では，尾部入墨部の炎症以外に変化は認められなかった。

2.6.6.2.3 ラット単回強制経口投与毒性試験（1 回目）

【参考資料 4.2.3.2.4/Exp5611，非 GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雄 5 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），50，200 及び 600 mg/kg の用量（20 mL/kg）で単回強制経口投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量（肝臓），剖検及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.5】に示す。

死亡は認められず，本試験の概略の致死量は>600 mg/kg と判断された。

200 mg/kg 以上の群では体重増加量の減少，600 mg/kg 群では立毛がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では，200 mg/kg 以上の群で網状赤血球増加，600 mg/kg 群で好中球増加，リンパ球減少，無機 P，ビリルビン及び ALP の減少，AST 及び Ca の増加がみられた。

器官重量では，600 mg/kg 群で肝臓重量の増加がみられた。剖検に本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1 ラット単回強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg）	測定日	C_{max}（μg/mL）	AUC_{∞}（μg·h/mL）
		雄	雄
50	1	1.5	39.9
200	1	3.8	164
600	1	5.0	243

2.6.6.2.4　ラット単回強制経口投与毒性試験（2 回目）

【評価資料 4.2.3.1.3/TOX6016，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 5 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），50，200 及び 800 mg/kg の用量（25 mL/kg）で単回強制経口投与した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 4 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，剖検及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.5】に示す。

主群では死亡は認められなかったが，サテライト群で 800 mg/kg の雄 1 例が死亡した。本試験の概略の致死量は，雄で 800 mg/kg，雌で>800 mg/kg と判断された。

200 mg/kg 群では，投与 1 時間後に雌 1 例で一過性の流涎がみられた。800 mg/kg 群では，投与 1 時間後にほとんどの動物で一過性の流涎がみられた。また，雄 1 例（生存例）では，状態悪化，眼瞼下垂，泌尿生殖器部位の濡れ，被毛粗剛，色素涙，糞便の減少，鼻部痂皮及び体重減少が観察され，剖検で胸腺小型がみられた。他の雄及び雌動物には，体重及び剖検で本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-2 ラット単回強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量 (mg/kg)	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{∞}（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
50	1	1.5	1.7	36.7	89.3
200	1	3.3	4.1	132.5	250.1
800	1	7.2	6.5	424.1	402.9

2.6.6.2.5　ラット単回静脈内投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.1.4/TOX5730，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 5 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），6.25，12.5 又は 25 mg/kg の用量（5 mL/kg）で単回静脈内投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重及び剖検

試験成績は【2.6.7.5】に示す。

死亡は認められず，本試験の概略の致死量は雌雄とも>25 mg/kg と判断された。

すべての投与群で投与 1～2 時間後に赤色尿が観察された。25 mg/kg 群では，雌のみで体重低値がみられた。剖検に本薬投与による変化は認められなかった。

2.6.6.2.6　イヌ用量漸増単回強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.2.9/Exp5612，非 GLP 試験】

ビーグル犬（1 群雌雄各 1 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），25，100 及び 300 mg/kg の用量（10 mL/kg）で，漸増しながら単回強制経口投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.5】に示す。

死亡は認められず，本試験の概略の致死量は雌雄とも>300 mg/kg と判断された。

すべての投与群で，投与 1～3 時間後に流涎及び嘔吐がみられた。体重，血液学的検査及び血液生化学的検査への影響は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-3 に示す。

表 2.6.6-3 イヌ用量漸増単回強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量 (mg/kg)	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{∞}（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
25	1	0.9	0.6	32.2	17.1
100	1	3.2	1.7	682	226
300	1	2.7	1.4	166	62.3

2.6.6.3　反復投与毒性試験

反復投与毒性は，マウスでは 13 週間まで，ラットでは 26 週間まで，イヌでは 39 週間まで強制経口投与して評価した。さらに，イヌでは毒性発現の機序に関する 6 カ月間投与試験を実施し

た。

2.6.6.3.1　マウス 5 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.2.1/TOX7264，非 GLP 試験】

C57BL/6 マウス（1 群雌雄各 5 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），10，30，60 及び 100 mg/kg/日の用量（10 mL/kg），又はベダキリンフマル酸塩を 30 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で連日 5 日間強制経口投与した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（対照群：雌雄各 9 例，ベダキリン及びベダキリンフマル酸塩の 30 mg/kg/日群：1 群雌雄各 35 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，剖検，器官重量，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

試験成績は【2.6.7.6】に示す。

ベダキリン 100 mg/kg/日群では，雌 1 例が 5 日間投与後の翌日に死亡した。同群の雌雄では瀕死状態（円背位，嗜眠又は立毛）がみられ，雌では体重減少がみられた。

剖検に本薬投与による変化は認められなかった。全投薬群の雌及び 60 mg/kg/日以上の群の雄では肝臓の相対重量増加がみられ，60 mg/kg/日群の雄 1 例及び 100 mg/kg/日群の雌雄では小葉中心性肝細胞肥大がみられた。60 mg/kg/日以上の群の雌雄では，肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化，並びに胃腺窩上皮細胞の変性，雌で腸間膜リンパ節の洞組織球増生，100 mg/kg/日群の雌雄では腸間膜リンパ節の洞組織球増生，腸間膜リンパ節，脾臓及び胸腺のリンパ系組織枯渇，骨格筋の変性/壊死，膵腺房細胞の壊死/微小空胞化がみられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-4 に示す。ベダキリン及びベダキリンフマル酸塩投与時の曝露量は同程度であった。

表 2.6.6-4 マウス 5 日間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
30（遊離塩基）	5	1.6	1.0	3.9	3.1	13.9	10.3	82.6	67.6
30（フマル酸塩）	5	1.5	1.4	3.6	3.0	12.0	10.3	70.7	60.7

2.6.6.3.2　マウス 28 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.2.2/TOX7420，非 GLP 試験】

CD-1 マウス（1 群雌雄各 10 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），30 及び 60 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で連日 28 日間強制経口投与した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 6 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査（バイオマーカーの CPK，アミラーゼ，リパーゼを含む），器官重量，剖検，病理組織学的検査，電子顕微鏡検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

試験成績は【2.6.7.6】に示す。

60 mg/kg/日群では，状態悪化（円背位，痩せ，立毛，不活発，半眼等），体重及び摂餌量の減少がみられたため，投与 10 日に全例を屠殺して試験を終了した。状態悪化の原因は骨格筋の変性/壊死と考えられた。30 mg/kg/日群の雄 1 例も状態悪化のため投与 3 週に切迫屠殺した。

30 mg/kg/日群の雄で一過性の体重減少，60 mg/kg/日群の雌雄で体重減少がみられた。30 mg/kg/日群では摂餌量に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，30 mg/kg/日群の雌雄で HGB 及び HCT の減少，雄で網状赤血球増加等の赤血球パラメータの変化がみられた。

血液生化学的検査では，30 mg/kg/日群の雌雄で CPK 及び AST の増加，ALP の減少，雄でリン脂質の減少がみられた。アミラーゼ及びリパーゼに変化は認められなかった。

器官重量では，30 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の増加，雄で腎臓重量の増加，雌で脾臓重量の増加及び胸腺重量の減少がみられた。

剖検では，30 mg/kg/日以上の群で肝臓の斑状形成及び腸間膜リンパ節の退色がみられた。

病理組織学的検査では，30 mg/kg/日以上の群で骨格筋の変性/壊死及び線維性組織球浸潤，舌の線維性組織球増生，小葉中心性肝細胞肥大，肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化，腸間膜リンパ節の洞組織球増生，腎皮質尿細管の微小空胞化，卵巣の陳旧性三次卵胞/黄体の壊死及び顆粒球がみられた。60 mg/kg/日群の切迫屠殺例では膵臓の萎縮及び腺房細胞の微小空胞化，胃腺窩上皮細胞の変性，十二指腸上皮先端部細胞の微小空胞化，舌の筋肉の変性/壊死，脾臓萎縮及び胸腺枯渇がみられた。

電子顕微鏡検査では，30 mg/kg/日以上の群で骨格筋及び尿細管上皮にミエロイド小体がみられ，リン脂質症を示す変化と判断した。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-5 に示す。

表 2.6.6-5 マウス 28 日間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
30	28	1.1	0.8	3.2	1.7	13.9	7.7	61.8	34.3

2.6.6.3.3　マウス 13 週間反復強制経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.3/TOX7419，GLP 試験】

CD-1 マウス（1 群雌雄各 10 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），5，10，20 及び 30 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で連日 13 週間強制経口投与した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 12 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査（バイオマーカーの CPK，アミラーゼ及びリパーゼを含む），器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

マウス 5 日間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.1】において，100 mg/kg/日群で死亡，60 又

は 100 mg/kg/日群で肝臓，肺，リンパ系組織，骨格筋，膵臓及び胃の変化がみられたことから，本試験の高用量を 30 mg/kg/日とし，以下，20，10 及び 5 mg/kg/日を設定した。

試験成績は【2.6.7.7A】に示す。

30 mg/kg/日群では状態悪化（円背位，痩せ，振戦，不活発，被毛の着色，立毛，蒼白/体温低下，半眼/流涙及び運動障害）がみられ，投与 13 週に雄 5 例及び雌 1 例が切迫屠殺された。状態悪化の主な原因は骨格筋の変性/壊死と考えられた。10 mg/kg/日群の雌 1 例は，投与 7 週に誤投与のため切迫屠殺された。20 mg/kg/日以上の群では体重低値及び体重増加量減少，30 mg/kg/日群では摂餌量減少がみられた。眼科学的検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，20 mg/kg/日以上の群で赤血球パラメータの減少，ヘモグロビン分布幅（HDW）の増加，30 mg/kg/日群で網状赤血球及び赤血球分布幅（RDW）の増加がみられた。MCV の減少は 10 mg/kg/日群でもみられた。30 mg/kg/日群では，好中球の増加及びリンパ球の減少がみられた。

血液生化学的検査では，20 mg/kg/日以上の群で総アミラーゼの増加，リン脂質の減少，30 mg/kg/日群で AST，ALT，グロブリン及び CPK の増加，アルブミン及び無機 P の減少がみられた。リパーゼの変化は認められなかった。

器官重量では，20 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加，30 mg/kg/日群で脾臓重量の増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では，10 mg/kg/日以上の群で用量依存的な肺胞マクロファージ等の MPS の増生がみられた。20 mg/kg/日以上の群では，腸間膜リンパ節の腫大及び洞組織球増生，骨格筋の変性及び炎症，肝臓の種々の肉眼的変化，小葉中心性肝細胞肥大，単細胞壊死及び壊死等，卵巣の萎縮，線維化，顆粒球を伴う三次卵胞/黄体の壊死がみられた。30 mg/kg/日群では，肝臓の顆粒球浸潤，壊死性/肉芽腫性炎症及び膿瘍，腸間膜リンパ節の顆粒球浸潤及び膿瘍，脾臓の大型，赤脾髄過形成，髄外造血及びリンパ系組織の萎縮等，骨格筋の鉱質沈着がみられた。さらに，雄では胃腺窩上皮細胞の萎縮/変性，膵臓の腺房萎縮を伴う間質の線維性組織球増生及び腺房細胞の単細胞壊死（2 例），肺の化膿性炎症（1 例），凝固腺の単細胞壊死及び急性炎症，雌では唾液腺（下顎腺）の巨大核細胞，腺房細胞の単細胞壊死，顆粒球浸潤，萎縮及び細胞分裂の増加，子宮の急性炎症，顆粒球及び脱落膜反応，副腎 X 帯の大型空胞の減少がみられた。また，30 mg/kg/日群では胸腺萎縮の増加がみられたが，状態悪化に関連したものと考えられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-6 に示す。

以上のように，10 mg/kg/日群で MCV の減少及び軽微な肺胞マクロファージがみられたが，これらは毒性学的な意義に乏しい変化及び適応性変化と考えられたため，本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6-6 マウス 13 週間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	28	0.5	0.6	0.5	0.4	3.9	4.6	11.2	9.2
	90	0.5	0.3	0.5	0.4	3.4	4.0	11.7	8.1
10	28	0.6	1.2	1.2	1.1	7.2	7.3	24.6	18.7
	90	0.6	1.1	1.2	1.2	7.1	6.4	26.6	17.9
20	28	1.3	1.0	2.5	1.6	10.5	8.1	48.1	30.8
	90	0.8	0.6	2.3	1.2	7.6	5.6	47.8	27.1
30	28	1.1	1.1	2.5	1.9	13.4	14.7	57.6	39.7
	90	0.7	0.8	3.6	2.2	11.2	7.9	70.8	43.0

2.6.6.3.4　ラット 14 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.2.4/Exp5611，非 GLP 試験】

本試験は，ラット単回強制経口投与毒性試験【2.6.6.2.3】に続いて実施した。

Sprague Dawley ラット（1 群雄 5 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），25 及び 100 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で連日 14 日間強制経口投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査，電子顕微鏡検査（対照群及び高用量群の肝臓及び肺）及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.6】に示す。

100 mg/kg/日群の全例が，投与 10 又は 12 日に死亡又は状態悪化のため切迫屠殺された。全投薬群で軟便，立毛，鼻部痂皮，体重増加量の減少がみられた。100 mg/kg/日群ではこれらの変化がより顕著にみられ，さらに状態悪化，泌尿生殖器部位の濡れ及び摂餌量減少がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では，全投薬群で赤血球パラメータ，好酸球，好塩基球，無機 P，総ビリルビン及び ALP の減少，コレステロール及び Ca の増加，100 mg/kg/日群で好中球の増加，白血球及びリンパ球の減少，ALT 及び AST の顕著な増加，グルコース及び BUN の増加，アルブミンの減少がみられた。

器官重量では，全投薬群で肝臓重量の増加，100 mg/kg/日群で副腎及び肺重量の増加，膵臓及び胸腺重量の減少がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では，全投薬群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，空胞化及び単細胞壊死/限局性壊死，副腎皮質束状帯及び網状帯の腫大，並びに腸間膜リンパ節の腫大がみられた。さらに，肝臓，肺，腸間膜リンパ節及び脾臓では，MPS の肥大/増生がみられた。100 mg/kg/日群では肝臓の肥大・退色及び脾臓の退色がみられた。

電子顕微鏡検査（100 mg/kg/日群）では，肝細胞及び肺胞マクロファージに層板状構造がみられ，リン脂質症と判断された。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-7 に示す。

表 2.6.6-7 ラット 14 日間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）	AUC_{∞}（μg·h/mL）
		ベダキリン	ベダキリン
		雄	雄
25	1	1.7	18.8
100	1	2.9	63.9

2.6.6.3.5　ラット 15 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.2.5/TOX6022，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 10 例）に 10% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），6，12 及び 24 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で連日 15 又は 16 日間強制経口投与した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 4 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.6】に示す。

投与期間中に死亡は認められなかった。また，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査及び尿検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液生化学的検査では，12 mg/kg/日以上の群で Ca 及びコレステロールの増加，ALP の減少，24 mg/kg/日群で無機 P，グルコース，総ビリルビン及び AST の減少がみられた。

器官重量では，24 mg/kg/日群で肝臓重量の増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では，12 mg/kg/日以上の群で肝臓の腫大，小葉像明瞭及び退色，腹水の増加，肝細胞の肥大，空胞化，単細胞壊死及び白血球浸潤がみられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-8 に示す。

以上の結果から，本試験の無毒性量は 6 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-8 ラット 15 日間反復強制経口投与毒性試験における ベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）[a]	
		ベダキリン		ベダキリン	
		雄	雌	雄	雌
6	1	0.4	0.4	2.9	5.9
	14	0.4	0.5	3.9	8.2
12	1	0.8	0.9	7.7	15.5
	14	0.9	1.3	8.9	17.3
24	1	1.6	1.5	14.3	24.0
	14	1.7	1.9	17.9	28.8

[a]：1 日目は AUC_{∞}

2.6.6.3.6　ラット 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験

【評価資料 4.2.3.2.6/TOX6017，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 10 又は 15 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0

（溶媒），12.5，25 及び 75 mg/kg/日の用量（4 mL/kg）で週 2 回，1 カ月間強制経口投与した。対照群及び 75 mg/kg/日群（1 群雌雄各 5 例）は，投与期間終了後に 1 カ月間休薬して，回復性を評価した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 4 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査，電子顕微鏡検査（対照群及び 75 mg/kg/日群の肝臓）及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.7B】に示す。

試験期間中に死亡は認められなかった。75 mg/kg/日群では，散発的で軽度な流涎が投与 1 時間後に観察された。体重，摂餌量及び眼科学的検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，75 mg/kg/日群で網状赤血球及び好酸球の軽微な増加がみられた。

血液生化学的検査では，全投薬群で総ビリルビンの減少，25 mg/kg/日以上の群で Ca 及び ALT の増加，総ビリルビンの減少，75 mg/kg/日群でアルブミン，ALP，グルコース及び無機 P の減少及びコレステロールの増加がみられた。

尿検査に本薬投与による変化は認められなかった。

器官重量では，25 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加がみられた。

剖検では，25 mg/kg/日以上の群で肝小葉像明瞭及び腹水の増加，75 mg/kg/日群で肝臓腫大がみられた。

病理組織学的検査では，25 mg/kg/日以上の群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，小葉中心性又は中間性の肝細胞空胞化，小葉中心性の MPS 及びリンパ・組織球性浸潤，75 mg/kg/日群で単細胞性肝細胞壊死，雄で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大がみられた。

肝臓の電子顕微鏡検査では，75 mg/kg/日群の小葉中心性肝細胞に SER 増加が観察され，酵素誘導を示すと考えられた。また，小葉中心性肝細胞で層板状/結晶様構造が観察され，リン脂質症を示すと考えられた。

1 カ月間の休薬後，75 mg/kg/日群では肝細胞空胞化の発生頻度が対照群に比べてやや高頻度であったが，他の変化は回復した。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-9 に示す。

以上のように，25 mg/kg/日群で肝臓の変化がみられたことから，本試験の無毒性量は 12.5 mg/kg/日（週 2 回投与）と判断した。

表 2.6.6-9 ラット 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日，週 2 回投与）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）[a]	
		ベダキリン		ベダキリン	
		雄	雌	雄	雌
12.5	1	0.6	0.5	7.2	8.2
	28	0.7	0.9	7.7	13.9
25	1	1.1	1.6	13.0	25.0
	28	1.4	2.7	16.5	37.9
75	1	2.4	3.3	35.8	66.5
	28	2.0	2.7	35.6	49.9

[a]：1 日目は AUC_{∞}

2.6.6.3.7 ラット 13 週間反復強制経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.7/TOX6614，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 20 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 13 週間強制経口投与した。投与は，0（溶媒），1.5，6 及び 24 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で連日投与，又は 10 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で 2 日に 1 回（隔日）投与とした。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 6 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

ラット 14 日間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.4】では，100 mg/kg/日群の全例が死亡又は切迫屠殺された。ラット 15 日間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.5】では，12 mg/kg/日以上の群で肝臓の変化がみられたが，24 mg/kg/日まで投与しても忍容性は良好であった。また，週 2 回投与で実施したラット 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.6】では，25 mg/kg/日以上の群で肝臓の変化がみられたが，75 mg/kg/日群までの忍容性は良好であった。これらの結果を考慮し，連日投与による本試験の最高用量を 24 mg/kg/日とし，以下，6 及び 1.5 mg/kg/日を設定した。さらに，臨床の用法を考慮し，10 mg/kg/日の隔日投与群を設定した。

試験成績は【2.6.7.7C】に示す。

試験期間中に，本薬投与に関連した死亡は認められなかった。対照群の雌 1 例は，採血後に死亡した。1.5 mg/kg/日群の雄 1 例は，頸部の腫瘤及び膿瘍，四肢の蒼白化がみられたため，投与 9 週に切迫屠殺された。24 mg/kg/日群では，体重低値，体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。一般状態及び眼科学的検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，24 mg/kg/日群で赤血球パラメータの減少，白血球及び好中球の増加がみられた。血液生化学的検査では，24 mg/kg/日群で AST，ALT，トリグリセリド及びコレステロールの増加がみられた。これらの変化は本薬投与によるものであり，病理組織学的所見に関連していると考えられた。その他の所見については，軽度である，用量依存性が認められない，雌雄で一貫していない，あるいは関連する病理組織学的所見が認められないことから，毒性学的な意義に乏しいと考えられた。

尿検査に本薬投与による変化は認められなかった。

器官重量では，24 mg/kg/日群で副腎，肝臓及び脾臓重量の増加がみられた。また，胸腺重量の減少がみられ，剖検では胸腺小型として観察されたが，病理組織学的検査で関連する所見はなく，体重減少に伴う変化と考えられた。

病理組織学的検査では，24 mg/kg/日群で肺，膝窩リンパ節及び脾臓に泡沫状マクロファージがみられ，脾臓では時に小辺縁帯を伴っていた。骨格筋（大腿四頭筋，舌）では，線維性組織球性炎症細胞浸潤が筋線維の変性とともにみられた。肝臓では小葉中心性肝細胞肥大及び単核細胞浸潤がみられた。腎臓では雄で尿細管の好塩基性変化がときに単核細胞集簇を伴ってみられた。甲状腺では雌で軽微から軽度な濾胞上皮細胞肥大がみられ，肝細胞肥大に関連した二次的な変化と考えられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-10 に示す。

以上のように，24 mg/kg/日群で MPS，骨格筋，肝臓，腎臓及び甲状腺の変化がみられたこと

から，本試験の無毒性量は 6 mg/kg/日と判断した。10 mg/kg/日隔日投与群の忍容性は，6 mg/kg/日群（無毒性量）とほぼ同程度であった。

表 2.6.6-10 ラット 13 週間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1.5	29	0.2	0.3	0.1	0.1	1.0	2.8	1.4	1.7
	85	0.3	0.4	0.1	0.1	1.4	4.3	1.7	2.2
6	29	0.7	1.0	0.3	0.3	6.9	12.4	6.7	6.6
	85	1.0	1.5	0.5	0.5	9.3	20.4	10.8	9.5
24	29	2.1	2.9	0.9	1.7	25.0	46.7	19.0	37.2
	85	2.3	4.0	1.4	2.9	27.5	59.7	29.2	60.1
10（隔日）	29	0.7	1.1	0.3	0.3	9.9[a]	24.8[a]	12.7[a]	13.6[a]
	85	1.0	1.2	0.4	0.4	12.2[a]	26.6[a]	16.4[a]	16.9[a]

[a]：AUC_{48h}

2.6.6.3.8　ラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験及び 12 週間回復性試験

【評価資料 4.2.3.2.8/TOX7421，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 20 又は 30 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 26 週間強制経口投与した。投与は，0（溶媒），5，10 及び 20 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で連日投与，又は 20 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で週 2 回投与とした。対照群，20 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日週 2 回投与群の 3 群（1 群雌雄各 10 例）は，投与期間終了後に 12 週間休薬して，回復性を評価した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（対照群：雌雄各 3 例，本薬 1 日 1 回投与群：1 群雌雄各 6 例，本薬週 2 回投与群：雌雄各 9 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

ラット 13 週間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.7】の無毒性量は 6 mg/kg/日であり，24 mg/kg/日群では MPS，骨格筋，肝臓，腎臓及び甲状腺の変化がみられた。これらの結果及びヒト曝露量を考慮し，本試験の投与量は 5，10 及び 20 mg/kg/日の連日投与又は 20 mg/kg/日の週 2 回投与を設定した。

試験成績は【2.6.7.7D】に示す。

投与期間中及び休薬期間中に，本薬投与に関連した死亡は認められなかった。対照群の雄 1 例及び 20 mg/kg/日群の雌 1 例は，誤投与により死亡した。10 mg/kg/日群の雄 1 例は投与 24 週に死亡したが死因は不明であった。20 mg/kg/日群の雄 1 例は，血液リンパ網内系腫瘍により投与 9 週に死亡した。20 mg/kg/日群では，眼球突出，歯の白色化，被毛の着色及び体重増加量の減少がみられた。摂餌量及び眼科学的検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，主に 20 mg/kg/日群で赤血球及び血小板パラメータの軽微な変化，プロトロンビン時間（PT）の軽度な短縮，並びにフィブリノーゲンの軽度な増加がみられたが，赤血球及び血小板パラメータ及び PT は概して背景データの範囲内の変化であり，毒性学的意義に乏しいと考えられた。投与 26 週には，20 mg/kg/日群で白血球及び好中球の増加，リンパ球の軽微な

減少がみられた。

血液生化学的検査では，主に 20 mg/kg/日群で AST，Ca，コレステロール及び CPK の増加，総タンパク，アルブミン，A/G 比，トリグリセリド及び尿素の減少がみられた。投与 26 週には，Ca 及びコレステロールの増加がそれぞれ 5 及び 10 mg/kg/日以上の群でもみられたが，用量依存性は認められなかった。また，乳酸の増加が 20 mg/kg/日週 2 回投与群の雄のみでみられた。

尿検査では，赤血球及び無晶性沈渣スコアの増加，リン酸塩スコアの減少がみられた。

器官重量では，10 mg/kg/日以上の群の雌で腎臓重量の増加，20 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の減少がみられた。

剖検では，20 mg/kg/日群でリンパ節の腫大，10 及び 20 mg/kg/日，20 mg/kg/日週 2 回投与群で肺の淡色病巣及び大型の肝臓等がみられた。

病理組織学的検査では，本薬投与に関連した所見が MPS，筋肉，肝臓，腎臓，甲状腺で観察された。MPS の変化として，泡沫状/好酸性マクロファージの増加がみられた。この所見は全投薬群のリンパ系組織でみられ，10 mg/kg/日以上の群では肺，20 mg/kg/日群では子宮でも認められた。また，10 mg/kg/日以上の群の少数例では肺のコレステロール肉芽腫，20 mg/kg/日群のリンパ節及び子宮では肉芽腫性炎症/膿瘍が認められた。さらに全投薬群の脾臓，胸腺及びリンパ節には褐色色素沈着マクロファージの増加がみられた。筋肉では，10 mg/kg/日以上の群で大腿四頭筋の筋肉の変性の増加がみられた。同様な所見は，20 mg/kg/日群の腰筋，横隔膜，舌及び食道にもみられた。肝臓では，全投薬群で小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化の増加がみられ，20 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日週 2 回投与群では門脈域周囲の空胞化もみられた。腎臓では，本薬投与群の雄で限局性腎症の増加，雌で皮髄境界部の鉱質沈着の増加がみられた。甲状腺では，20 mg/kg/日群及び 20 mg/kg/日週 2 回投与群の雄で，濾胞上皮細胞肥大の増加がみられた。その他，胸腺萎縮又は前立腺炎の増加がみられたが，非特異的な変化と考えられた。

12 週間の休薬後には，リンパ系組織，肺，腎臓の MPS の変化及び胸腺萎縮がみられたものの，投与期間終了時に比べて減弱傾向を示した。筋肉の変性，肝細胞肥大及び空胞化，甲状腺濾胞上皮細胞肥大，リンパ節及び子宮の肉芽腫性炎症/膿瘍は回復し，その他の所見は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-11 に示す。

以上のように，本試験の無毒性量は求められなかった。しかし，低用量（5 mg/kg/日）群の所見は，リンパ節のマクロファージ増加，肝細胞肥大及び空胞化及び腎臓の軽微な変化であり，それぞれ適応性反応又はラット特異的な所見と考えられるものであった。20 mg/kg/日週 2 回投与群の忍容性は，5 mg/kg/日（連日投与）群と同程度であった。

表 2.6.6-11 ラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	1	0.4	0.4	0.1	0.1	3.4	4.9	1.3	1.0
	29	0.6	0.8	0.2	0.3	5.5	9.4	3.1	4.7
	176	0.7	1.0	0.3	0.5	6.6	16.8	5.1	8.9
10	1	0.6	0.8	0.2	0.1	5.4	10.5	2.7	1.7
	29	0.6	1.5	0.4	0.4	7.6	20.2	8.7	8.6
	176	0.8	2.4	0.7	1.0	10.6	36.1	14.1	20.0
20	1	1.4	1.6	0.2	0.4	13.5	29.2	4.4	5.0
	29	1.3	2.2	0.7	1.0	16.1	35.0	16.1	19.9
	176	1.5	3.3	1.0	1.8	17.4	44.6	21.8	36.0
20（週 2 回）	1	1.1	1.7	0.3	0.2	11.7	22.9	5.0	3.3
	29	1.3	2.0	0.3	0.3	18.3	32.1	6.2	6.0
	176	1.6	2.4	0.5	0.6	24.7	37.6	11.1	10.3

2.6.6.3.9　イヌ 14 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.2.9/Exp5612，非 GLP 試験】

本試験は，イヌ用量漸増単回強制経口投与毒性試験【2.6.6.2.6】の後，20 日間の休薬期間を設け，同じ動物を用いて実施した。

ビーグル犬（雌雄各 1 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 100 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で連日 14 日間強制経口投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検，病理組織学的検査，電子顕微鏡検査（肝臓，肺）及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.6】に示す。

試験期間中に死亡は認められなかった。流涎，嘔吐（投与 2 週のみ）及び ALT の増加傾向がみられた。体重，血液学的検査，剖検及び病理組織学的検査に本薬投与による変化は認められなかった。電子顕微鏡検査では，肺胞マクロファージ及びⅡ型肺胞上皮細胞に層板状構造が観察された。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-12 に示す。

以上，イヌにベダキリンを 100 mg/kg/日の用量で 14 日間強制経口投与しても忍容性は良好であった。

表 2.6.6-12 イヌ 14 日間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		ベダキリン		ベダキリン	
		雄	雌	雄	雌
100	1	2.9	1.8	48.6	60.0[a]
	14	5.7	4.5	111	83.4

[a]：AUC_{∞}

2.6.6.3.10 イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験

【評価資料 4.2.3.2.10/TOX6018，GLP 試験】

ビーグル犬（1 群雌雄各 3 又は 5 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），10，40 及び 160 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で連日 1 カ月間強制経口投与した。対照群及び 160 mg/kg/日群（1 群雌雄各 2 例）は，投与期間終了後に 1 カ月間休薬して，回復性を評価した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査，電子顕微鏡検査（対照群及び高用量群の肺，脾臓，肝臓）及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.7E】に示す。

試験期間中に死亡は認められなかった。10 mg/kg/日以上の群で嘔吐及び流涎，40 mg/kg/日以上の群で体重増加量減少及び体重低値，160 mg/kg/日群で食欲不振，便退色，体重減少及び摂餌量減少がみられた。対照群を含む全群では軟便，水様便及び粘液便がみられ，剖検で小腸及び大腸内に柔らかい内容物が観察されたが，これらの所見は溶媒に関連するものと考えられた。眼科学的検査，心電図検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，投与 5 週の 160 mg/kg/日群で好中球，単球及び白血球の増加，網状赤血球の減少がみられた。

血液生化学的検査では，投与 5 週の 40 mg/kg/日以上の群でアルブミンの減少及び ALP の増加，160 mg/kg/日群で ALT 及び AST の増加，総タンパクの減少，Ca の軽度な減少がみられた。

尿検査では，本薬投与による変化は認められなかった。

器官重量では，40 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加，胸腺重量の減少がみられた。

剖検では，160 mg/kg/日群で雄 1 例に肝臓の退色がみられた。

病理組織学的検査では，40 mg/kg/日以上の群でマクロファージの肥大（肺，リンパ節及び脾臓，160 mg/kg/日群ではパイエル板），胃底腺の変性（160 mg/kg/日群で腺腔内の細胞残渣を伴う），基底部混合性炎症細胞浸潤，色素沈着マクロファージ及びマクロファージ肥大，160 mg/kg/日群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び微小空胞化，胸腺退縮，雌 1 例で心臓の心筋細胞の軽微な変性及び線維性組織球浸潤，腰筋の線維性組織球浸潤がみられた。

電子顕微鏡検査では，高用量群の肺（肺胞マクロファージ，I 型及び II 型肺胞上皮細胞），脾臓（マクロファージ，リンパ球及び形質細胞）及び肝臓（肝細胞）の細胞質に多数の層板状構造が観察され，リン脂質症と判断された。また，小葉中心性肝細胞には SER 増加が認められた。

1 カ月間の休薬後には，上記の所見は回復又は回復傾向を示した。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-13 に示す。

以上のように，40 mg/kg/日以上の群で体重低値，MPS 及び胃の変化がみられたことに基づき，本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-13 イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		ベダキリン		ベダキリン	
		雄	雌	雄	雌
10	0	0.9	1.4	10.0	16.2
	27	2.5	2.7	40.1	48.1
40	0	1.1	2.9	19.3	42.7
	27	3.5	3.9	63.4	68.5
160	0	1.7	4.1	27.4	53.4
	27	6.7	7.5	132.6	145.2

0 日 = 初回投与日

2.6.6.3.11　イヌ 13 及び 26 週間反復強制経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.2.11/TOX6612，GLP 試験】

ビーグル犬（1 群雌雄各 7 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），2.5，10 及び 40/20 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で連日 13 又は 26 週間強制経口投与した。なお，40 mg/kg/日は投与 17 週（投与 115/114 日）に 20 mg/kg/日（20% HP-β-CD）へ減量した。13 週間投与後（13 週間投与群）に 1 群雌雄各 3 例を屠殺し，26 週間投与後（26 週間投与群）に残りの 1 群雌雄各 4 例を屠殺した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，骨髄塗抹検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.10】において，40 mg/kg/日以上の群で MPS，胃，肝臓，筋肉及び心臓の変化がみられたことから，本試験の最高用量を 40 mg/kg/日とし，以下，10 及び 2.5 mg/kg/日を設定した。

試験成績は【2.6.7.7F】に示す。

投与 1 週に 6 例が重篤な症状（腹式呼吸，頻呼吸，自発運動の低下，口腔粘膜蒼白，嘔吐，横臥位）を示し，そのうち 5 例（対照群，2.5 及び 10 mg/kg/日群の 2 例，2 例及び 1 例）が死亡又は切迫屠殺されたため，投与 8 日に全群の投与を中止した。対照群で死亡又は切迫屠殺例がみられたが高用量（40 mg/kg/日）群では認められなかったこと，及び共通する肺の所見から，重篤な症状は投与製剤が肺へ逆流したことに起因し，本薬投与に関連したものではないと判断した。そのため，重篤な症状を呈した 6 例を交換し，その他の動物は 4 週間休薬した後，新たに 13 又は 26 週間の投与を開始した。投与容量は 5 mL/kg から 2.5 mL/kg に減量した。

40/20 mg/kg/日群では，雌 2 例が痩せ，冷感/体温低下，自発運動の低下又は振戦を呈し，投与 15 及び 19 週に切迫屠殺された。1 例では心筋の変性/壊死（心内膜下及び心外膜下）及び亜急性膵炎，他の 1 例では重度の亜急性膵炎及び軽度の胃底腺粘膜の変性/壊死がみられ，状態悪化に関連する所見と考えられた。また，1 例では肺に重度の肺胞出血及び中等度の肺炎がみられ，投与製剤が肺へ吸引されたことによるものと推察された。40 mg/kg/日は投与 17 週から 20 mg/kg/日に減量した。さらに，対照群の雄 1 例及び 2.5 mg/kg/日群の雌 1 例も投与 25 及び 23 日にそれぞ

れ切迫屠殺又は死亡したが，肺の病理組織所見から状態悪化の原因は投与製剤が肺に逆流したことによるものと推察された。

生存例では，流涎，投与時の逆流及び嘔吐がみられた。これらの所見は対照群でもみられ，投与製剤に関連した所見と考えられた。また，痩せが対照群を含む全群でみられ，本薬投与によるものではないと考えられた。40/20 mg/kg/日群では肺に閉塞性細気管支炎又は胸膜炎がみられた動物のうち 1～2 例で歩行困難，後肢脱力，体温上昇，自発運動の低下又は振戦がみられたが，投与ミス/製剤の吸引に関連したものであり，本薬投与による直接的な変化ではないと考えられた。全投薬群で用量依存的な体重及び体重増加量の減少がみられた。摂餌量，眼科学的検査及び心電図検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，投与 12 週の 40 mg/kg/日群で白血球，好中球及び単球の増加がみられた。しかし，これらの変化は雌雄各 2 例に起因しており，4 例中 3 例では肺に投与ミス/製剤の吸引を示す所見が認められたため，本薬投与による直接的な変化ではないと考えられた。フィブリノーゲンの軽度増加もみられたが，同じ雌雄各 2 例に起因するものであった。これらの所見は投与 25 週までに回復した。

血液生化学的検査では，投与 12 週の 40 mg/kg/日群で ALP，ALT，AST 及び CPK の増加がみられたが，20 mg/kg/日へ減量後，投与 25 週までに回復した。投与 12 及び 25 週の 10 又は 40/20 mg/kg/日群のタンパク，アルブミン，クレアチニン又は Ca の減少は軽微であり，毒性学的意義に乏しいと考えられた。

骨髄塗抹検査，尿検査及び器官重量に本薬投与による変化は認められなかった。

剖検では，13 週間投与群の 10 mg/kg/日以上の群で肺及びリンパ節の変色並びにリンパ節の腫大がみられ，40 mg/kg/日群の雄 1 例では膵臓の硬度強及び脾臓の腫大がみられた。26 週間投与群の 10 mg/kg/日以上の群では肺，40/20 mg/kg/日群ではリンパ節，胸腺，子宮，膣及び乳腺領域の変色がみられた。

病理組織学的検査では，13 及び 26 週間投与群の種々の組織（主にリンパ系組織，腸管及び肺）で緑色/黄色の色素沈着マクロファージがみられた。この所見は対照群でもみられたが，投薬群でより強く認められた。同様に 13 又は 26 週間投与群の 10 mg/kg/日以上の群では肺及び膝窩/腸間膜リンパ節，13 週間投与群の 40 mg/kg/日群では脾臓で泡沫状マクロファージの発生頻度及び程度がより強く認められた。これら MPS の変化はリン脂質症を示すと考えられた。13 及び 26 週間投与群の主に 10 mg/kg/日以上の群では胃に混合性炎症細胞浸潤がみられた。13 週間投与群の 40 mg/kg/日群では，胃底腺粘膜の変性/壊死がみられたが，用量減量後の 26 週間投与群の生存例には認められなかった。13 週間投与群の 40 mg/kg/日群及び 26 週間投与群の 10 mg/kg/日以上の群では，亜急性膵炎がみられた。26 週間投与群の 40/20 mg/kg/日群では，卵巣の黄体，卵胞又は間質の壊死がみられ，生存例の雌 2 例では左心室心内膜下の心筋に変性/壊死/線維化がみられた。13 及び 26 週間投与群の 10 mg/kg/日以上の群では肺の肉芽腫又は壊死もみられた。13 週間投与群の 10 mg/kg/日以上の群では，脾臓の肉芽腫がみられた。13 又は 26 週間投与群の 10 又は 40/20 mg/kg/日群でみられた胸骨の骨髄系細胞の過形成又は赤血球系細胞低形成等の変化は当該動物の炎症による二次的な変化と考えられた。13 又は 26 週間投与群の 40/20 mg/kg/日群では，骨格筋及び舌の筋線維の変性/壊死，腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇又は壊死，胸腺周囲の混合性細胞浸潤がみられたが，舌の筋線維の変性/壊死は対照群でも認められる変化であった。また，

肝細胞の微小空胞化がみられ，リン脂質症との関連性が示唆された。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-14 に示す。

以上のように，体重減少及び亜急性膵炎がみられたことに基づき，本試験の無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断した。2.5 mg/kg/日で観察された MPS の変化（泡沫状/色素沈着マクロファージ）は有害な所見とは判断しなかった。

表 2.6.6-14 イヌ 13 及び 26 週間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2.5	28	0.6	1.0	0.5	0.6	8.3	14.0	10.5	14.1
	85	0.9	1.2	0.6	0.8	15.4	19.3	13.7	18.9
	176/177	1.3	1.2	0.7	0.8	22.8	22.1	14.2	17.5
10	28	1.8	2.5	1.6	2.5	32.0	40.2	35.8	56.3
	85	3.9	2.7	2.9	2.9	79.2	48.8	61.0	63.7
	176/177	2.8	3.7	1.6	2.1	51.4	57.4	33.1	42.7
20[a]	119/120	4.5	5.3	3.1	2.9	90.8	107.0	63.2	60.9
	176/177	4.0	4.7	1.9	2.3	72.1	102.0	38.1	51.3
40[a]	28	2.1	3.6	1.8	4.7	36.6	69.4	35.8	101.3
	85	3.7	6.5	2.5	5.2	71.3	117.4	49.8	109.2

[a]：40 mg/kg/日は投与 17 週（投与 115/114 日）に 20 mg/kg/日へ減量した。

2.6.6.3.12　イヌ 2 及び 6 カ月間反復強制経口投与機序検討試験

【評価資料 4.2.3.2.12/TOX7305，GLP 試験】

ビーグル犬（1 群雌雄各 6 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 2 又は 6 カ月間強制経口投与した。投与は，0（溶媒），10 及び 40/20 mg/kg/日（5 mL/kg）の用量で連日投与，又は 140 mg/kg/日（5 mL/kg）の用量で週 2 回投与とした。2 カ月間投与後（2 カ月間投与群）に 1 群雌雄各 3 例，6 カ月間投与後（6 カ月間投与群）に残りの 1 群雌雄各 3 例を屠殺した。なお，状態悪化及び体重減少がみられたため，40 mg/kg/日群は投与 9 週（投与 57 日）に 20 mg/kg/日へ減量した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，バイオマーカー［心筋及び骨格筋障害：心筋トロポニン I（cTnI），CPK 及びミオグロビン，膵臓障害：アミラーゼ，リパーゼ，トリプシン様免疫活性（cTLI），胃障害：ガストリン-17］，器官重量，剖検，病理組織学的検査，電子顕微鏡検査（末梢血白血球，胆嚢，腎臓，肝臓，肺，膵臓，骨格筋，脾臓及び胃）及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

イヌ 13 及び 26 週間反復強制経口投与毒性試験【2.6.6.3.11】において 40/20 mg/kg/日群で心筋の変性/壊死及び亜急性膵炎がみられたが，バイオマーカーを評価するため，最高用量を 40 mg/kg/日に設定した。低用量群は，先の試験の中用量群と同じ 10 mg/kg/日とした。さらに，最高用量群と週あたりの総投与量が同じ 140 mg/kg/日週 2 回投与を設定し，40 mg/kg/日の連日投与と比較した。

試験成績は【2.6.7.7G】に示す。

試験期間中に死亡は認められなかった。40 mg/kg/日群では，投与 2 カ月までに体重減少及び摂餌量減少を伴う状態悪化（脱水，自発運動の低下）がみられた。このため，投与 57 日に 20 mg/kg/日へ減量し，さらに投与 70 日から餌を自由摂取させた。その結果，体重及び摂餌量を含む全身状態は顕著に改善した。すべての投薬群で投与約 3 カ月までに体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。40/20 mg/kg/日群及び 140 mg/kg/日週 2 回投与群では，投与後約 1 時間以内に嘔吐及び流涎がみられた。また，対照群を含む全群では軟便及び粘液便がみられ，溶媒に関連するものと考えられた。

40/20 mg/kg/日群及び 140 mg/kg/日週 2 回投与群では，結膜充血及び流涙が観察され，40 mg/kg/日群の雌 2 例では投与 2 カ月に化膿性結膜炎がみられた。2 及び 6 カ月間投与群の病理組織学的検査では，全投薬群で涙腺（第三眼瞼リンパ系組織）の線維性組織球の増生及び色素沈着がみられた。眼科学的検査では，40/20 mg/kg/日群で，投与 3 及び 4 カ月に散瞳後の異常な光不耐がみられたが，投与 5 カ月には消失した。雌雄各 1 例で結膜充血，雌 1 例で多巣性の小さな角膜上皮（下）の混濁，雌 2 例で角膜のびまん性薄濁が，それぞれ一過性に観察された。投与 157 及び 175 日に実施したフルオレセイン染色では，角膜表面が限局性に染色される動物数が対照群に比べて多くみられた。投与期間終了時には雌 1 例で角膜のびまん性薄濁がみられたものの，他の所見はすべて回復した。140 mg/kg/日週 2 回投与群でも 40/20 mg/kg/日群と同様な所見がみられたが，濾胞性結膜炎では褐色色素沈着を伴う例，角膜上皮（下）の混濁では潰瘍性角膜炎を伴う例がみられた。投与 6 カ月の雄 1 例では角膜の血管形成がみられたが，これは対照群でも認められる所見であった。投与 160 日にシルマー検査を実施したが，涙液量の減少は認められず，角結膜病変が涙液量の減少によるものでないことが示された。その他，両側性のタペタムの反射低下及び斑点形成が観察されたが，投与期間終了時までに回復した。

心電図検査では，投与 8 週に 40 mg/kg/日群で心拍数減少による QT 間隔の延長がみられ，QTc 間隔も軽微に延長した。しかし，20 mg/kg/日へ減量後の投与 13 週には，心拍数減少による QT 間隔の延長は小さくなり，QTc 間隔への影響は認められなかった。投与 26 週の検査では本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査では，投与 9 週に，40 mg/kg/日群で白血球，好中球，単球及びフィブリノーゲンの増加，血小板の軽微な増加，リンパ球の減少がみられた。これらの所見は 20 mg/kg/日へ減量後，回復又は回復傾向を示した。140 mg/kg/日週 2 回投与群でも，同様な変化がみられた。また，投与 9 週に 40 mg/kg/日群及び 140 mg/kg/日週 2 回投与群で赤血球パラメータの減少がみられ，状態悪化に関連する変化と考えられた。

血液生化学的検査では，40 mg/kg/日群の投与 9 週に ALT，AST，ALP，GGT，CPK 及びコレステロールの増加，総タンパク，アルブミン，Ca 及び K の減少がみられたが，20 mg/kg/日へ減量後に回復した。140 mg/kg/日週 2 回投与群の投与 9 週には，ALP，ALT，CPK 及びコレステロールの増加，アルブミン及び K の減少がみられたが，投与 27 週ではアルブミンの減少のみが認められた。

尿検査に本薬投与による変化は認められなかった。

バイオマーカーでは，40 mg/kg/日群の投与 9 週に cTnI 及びミオグロビンの増加がみられ，それぞれ心臓及び骨格筋障害に関連するものと考えられた。20 mg/kg/日へ減量後，これらの変化は，投与 26 週までに減弱及び回復した。140 mg/kg/日週 2 回投与群では，cTnI の増加がみられた。病

理組織学的検査では膵臓及び胃の変化がみられたにもかかわらず，アミラーゼ，リパーゼ，cTLI 及び血清ガストリン-17 濃度に変化は認められなかった。

器官重量では，2 カ月間投与群の 40 mg/kg/日群又は 140 mg/kg/日週 2 回投与群で副腎重量の増加，脾臓，リンパ節及び胸腺重量の減少がみられた。6 カ月間投与群では，10 及び 40/20 mg/kg/日群で精巣重量の減少がみられた。

剖検では，2 カ月間投与群の 40 mg/kg/日群で脱水，痩せ，肺，リンパ節，脾臓及び肝臓の変色/退色，涙腺のうっ血及び腫大，肺の癒着，胸腺小型（全投薬群）がみられたが，20 mg/kg/日へ減量後の 6 カ月間投与群では肺及び肝臓以外の変化は回復した。140 mg/kg/日週 2 回投与群では，2 カ月間投与群で肺及びリンパ節の変色，6 カ月間投与群で肺，リンパ節，胸腺及び膵臓の変色，小膵管領域及び大十二指腸乳頭の腫大，膵臓の硬度強及び小型がみられた。

病理組織学的検査では，2 カ月間投与群の 10 及び 40 mg/kg/日群で MPS（組織球/マクロファージ/泡沫状マクロファージの増生/肥大/色素沈着/集簇）及び胃（粘膜層の線維性組織球増生を伴う胃底腺の変性）の変化がみられた。40 mg/kg/日群では，リンパ系組織（リンパ球枯渇，腸間膜リンパ節の顆粒球浸潤及び組織球性肉芽腫），副腎皮質（束状帯の単細胞空胞化），心臓（心室筋の軽微なリンパ・組織球性浸潤，心筋の軽微な単細胞変性），肝臓（グリコーゲン様内容の減少，限局性線維化及び軽微壊死を伴う MPS の集簇及び肥大，胆管変性及び中心静脈のマクロファージ），肺（肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化，泡沫状肺胞内マクロファージ，胸膜/胸膜下の線維性組織球/マクロファージ増生，上皮化巣，組織球性肉芽腫），唾液腺（急性炎症）及び骨格筋（横隔膜/大腿四頭筋の変性/壊死/鉱質沈着，舌の変性/鉱質沈着），大十二指腸乳頭（急性炎症）の変化がみられた。その他，骨髄（細胞成分減少），食道（食道腺萎縮），唾液腺（萎縮），膵臓（チモーゲン顆粒減少，腺房細胞の微小空胞化），脾臓（枯渇）及び胸腺（萎縮/枯渇）の変化，涙腺（結膜炎），前立腺（腺性増生の低下）がみられ，状態悪化又は体重/摂餌量減少に関連すると考えられた。140 mg/kg/日週 2 回投与群では，40 mg/kg/日群と同様の所見が副腎，心臓及び肺でみられたが，MPS，リンパ系組織（リンパ球枯渇）及び胃の変化は相対的に弱く，肝臓，唾液腺及び骨格筋の変化は認められなかった。

6 カ月間投与群の 40/20 mg/kg/日群の変化は，概して 2 カ月間投与群と同様であったが，さらに膵臓（慢性炎症），肝臓（肝細胞肥大），心臓（リンパ・組織球性浸潤を伴う単細胞変性）の変化がみられた。一方，MPS の変化は概して減弱傾向を示し，リンパ系組織のリンパ球枯渇，骨格筋の変性，副腎及び唾液腺の変化は認められなかった。全投薬群で精巣（慢性炎症及び萎縮）の変化がみられたが，用量依存的ではなかった。140 mg/kg/日週 2 回投与群では，2 カ月間投与群と同様な組織に加えて，肝臓（肝細胞肥大），小膵管領域（慢性炎症）及び心臓（心室の心内膜下の線維化）の変化がみられた。

電子顕微鏡検査では，投薬群の末梢血白血球，肝臓，肺，膵臓，骨格筋，脾臓及び胃にミエロイド小体が観察され，リン脂質症と判断された。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-15 に示す。

以上のように，低用量群から種々の変化がみられたため，本試験の無毒性量は求められなかった。40 mg/kg/日の連日投与では忍容性が認められなかったが，140 mg/kg/日週 2 回投与はベダキリン及び M2 の曝露量が 40 mg/kg/日の連日投与群と同様か高値を示したにもかかわらず，忍容性は良好であった。

表 2.6.6-15 イヌ 2 及び 6 カ月間反復強制経口投与機序検討試験における
ベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	28	3.4	8.0	2.0	4.9	58.3	115	42.4	94.9
	84	4.0	3.9	2.0	2.1	49.6	63.7	30.9	39.7
	175	3.9	3.6	2.1	2.7	75.6	63.6	45.0	60.5
20[a]	84	7.1	6.2	3.4	2.7	141	120	71.5	54.7
	175	5.9	6.4	3.4	2.3	119	121	75.5	51.4
40[a]	28	7.0	10.3	3.1	4.3	107	193	58.8	89.1
140（週 2 回）	28	17.5	13.4	3.7	3.5	1270[b]	1110[b]	507[b]	481[b]
	84	16.2	6.9	2.8	2.4	1330[b]	653[b]	360[b]	282[b]
	175	13.0	4.8	3.1	1.8	1480[b]	445[b]	417[b]	240[b]

[a]：40 mg/kg/日は投与 57 日に 20 mg/kg/日へ減量した。
[b]：AUC_{168h}

2.6.6.3.13　イヌ 39 週間反復強制経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

【評価資料 4.2.3.2.13/TOX9239，GLP 試験】

ビーグル犬（1 群雌雄各 4 又は 6 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 39 週間強制経口投与した。投与は，0（溶媒），2，6 及び 18 mg/kg/日（5 mL/kg）の用量で連日投与，又は 14 mg/kg（5 mL/kg）の用量で週 3 回投与とした。対照群，18 mg/kg/日群及び 14 mg/kg 週 3 回投与群の 3 群（1 群雌雄各 2 例）は，投与期間終了後に 13 週間休薬して回復性を評価した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，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（バイオマーカーの cTnI，CPK 及びミオグロビンを含む），尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2 及び M3）

イヌ 6 カ月間反復強制経口投与毒性試験の 2 試験【2.6.6.3.11 及び 2.6.6.3.12】において，40 mg/kg/日群で状態悪化，体重減少，心臓，肝臓及び骨格筋の変化がみられ，20 mg/kg/日へ減量したことから，本試験の高用量を 18 mg/kg/日とし，以下 6 及び 2 mg/kg/日を設定した。

試験成績は【2.6.7.7H】に示す。

18 mg/kg/日群では，体重減少，摂餌量減少，痩せ，異常便，脱水又は嘔吐（投与後約 1 時間以内）を呈した雄 1 例及び雌 2 例が，投与 204，226 及び 257 日に切迫屠殺された。状態悪化の原因は，雌 1 例では膵炎及び腹膜炎と考えられたが，残りの雌雄各 1 例については特定できなかった。同群の生存例でも，痩せ，嘔吐，異常便（着色便，軟便，液状便）が投与期間及び休薬期間を通して観察された。6 及び 18 mg/kg/日群では，体重低値，体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。これらの変化は休薬期間中に回復した。眼科学的検査及び心電図検査に本薬投与による変化は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では，2 mg/kg/日以上の群で総タンパク及びアルブミンの減少，6 mg/kg/日以上の群で好中球及び白血球の増加，リン酸塩の減少，18 mg/kg/日群で赤血球パラメータ，グルコース（13 週のみ）の減少，cTnI の増加がみられた。いずれの変化も休薬により回復した。尿検査に本薬投与による変化は認められなかった。

器官重量では，2 及び 6 mg/kg/日群で膵臓重量の増加がみられた。しかし，18 mg/kg/日群では

膵臓及び胸腺重量の減少がみられ，雄 2 例では腸間膜リンパ節重量の増加がみられた。いずれの変化も休薬により回復した。

剖検では，6 mg/kg/日群で下顎リンパ節の暗色及び肺の淡色病巣がみられた。18 mg/kg/日群では，種々の器官/組織（膵臓，胸腺，リンパ節，扁桃，乳腺，胃，肺）に変色（暗色，退色，淡色病巣）がみられたほか，膵臓の小型及び膠様，腹腔又は胃腸管漿膜の肥厚，赤色調又は癒着がみられた。

病理組織学的検査では，6 mg/kg/日以上の群で，種々の器官/組織（主にリンパ系組織，肺，膵臓，胃，肝臓，心臓及び乳腺）に色素沈着マクロファージがみられ，肺及びリンパ系組織では泡沫状マクロファージの集簇を伴っていた。膵臓では慢性炎症及び腺房細胞萎縮，胃では胃底腺粘膜の萎縮及び胃底腺粘膜固有層の炎症細胞浸潤（色素沈着マクロファージの集簇を伴う）もみられた。18 mg/kg/日群では，卵巣の黄体壊死，精巣の慢性炎症及び精細管上皮変性がみられた。肺の間質性炎症がみられたが，対照群でも認められる所見であった。心臓及び肝臓の所見は，色素沈着マクロファージのみであった。2 mg/kg/日群で散見された MPS の変化（泡沫状/色素沈着マクロファージ）は有害な所見とは判断しなかった。いずれの変化も休薬により回復又は回復傾向を示した。

14 mg/kg 週 3 回投与群の変化は，6 mg/kg/日連日投与群とほぼ同様であった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-16 に示す。

以上のように，6 mg/kg/日以上の群で体重低値，摂餌量減少，リンパ系組織，胃，膵臓及び卵巣の変化がみられたことに基づき，無毒性量は 2 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-16 イヌ 39 週間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン，M2 及び M3 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日（週）	C_{max}（μg/mL）						AUC_{24h}（μg·h/mL）[a]					
		ベダキリン		M2		M3		ベダキリン		M2		M3	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2	1	0.4	0.4	0.03	0.04	-	-	4.5	4.3	0.6	0.7	-	-
	13	1.3	1.2	0.4	0.5	0.1	0.1	21.2	18.5	8.1	10.2	1.8	2.7
	26	1.6	1.5	0.5	0.7	-	-	27.1	23.8	11.0	15.2	-	-
	39	1.6	1.2	0.6	0.7	0.1	0.1	27.9	21.3	11.7	13.3	2.1	2.6
6	1	1.2	1.2	0.08	0.1	-	-	13.9	13.4	1.5	2.3	-	-
	13	3.6	3.4	1.2	1.4	0.2	0.3	65.7	57.0	24.8	31.0	3.4	5.8
	26	3.4	4.5	1.3	1.7	-	-	63.0	67.6	28.9	34.9	-	-
	39	3.1	3.7	1.3	2.0	0.2	0.5	60.9	59.7	27.8	40.5	4.1	9.7
18	1	4.1	3.6	0.2	0.2	-	-	50.3	47.2	4.9	4.5	-	-
	13	8.6	7.3	3.0	2.9	0.4	0.6	154	119	63.9	63.7	8.5	12.2
	26	10.3	10.1	2.4	2.7	-	-	182	160	49.0	55.4	-	-
	39	7.2	10.6	2.1	3.1	0.2	0.4	145	201	43.5	62.4	5.2	7.3
14（週 3 回）	1	4.1	3.6	0.3	0.2	-	-	46.1	40.8	9.3	7.9	-	-
	13	6.2	6.1	1.8	1.6	0.4	0.4	113	114	67.6	59.4	14.2	15.9
	26	4.8	5.1	1.9	1.8	-	-	120	122	75.1	70.6	-	-
	39	4.4	5.6	1.7	2.1	0.4	0.5	107	131	67.6	81.4	14.9	20.2

-：測定せず

[a]：投与 1 日目は AUC_{∞}，14 mg/kg 週 3 回投与群は AUC_{48h}

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ベダキリンの遺伝毒性は，*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験，*in vivo* 試験としてマウス小核試験で評価した。*In vitro* 試験では Aroclor で誘導し

たラット肝 S9 を用いた代謝活性化系の存在下及び非存在下で検討した。

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（1 回目）

【参考資料 4.2.3.3.1.1/Exp5618，非 GLP 試験】

ネズミチフス菌 TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537 株を用いる復帰突然変異試験を代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により実施した。ベダキリンは DMSO に溶解して使用したが，1500 μg/plate で高度析出を示し，コロニーが計測できないことから，最高濃度を 1000 μg/plate とした。用量設定試験では 1.95～1000 μg/plate（TA100 のみ），本試験では 15.63～1000 μg/plate で処理した。

試験成績は【2.6.7.8A】に示す。

代謝活性化系の有無にかかわらず，復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。1000 μg/plate では復帰変異コロニー数が減少した試験菌株があり，弱い細胞毒性を示していると考えられた。また，250 又は 500 μg/plate 以上では濃度依存的な析出が観察された。

以上のことから，ベダキリンはネズミチフス菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.4.2 細菌を用いる復帰突然変異試験（2 回目）

【評価資料 4.2.3.3.1.2/TOX6089，GLP 試験】

ネズミチフス菌 TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537 株を用いる復帰突然変異試験を代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により 2 回実施した。ベダキリンを DMSO に溶解し，先の試験【2.6.6.4.1】から最高濃度を 1000 μg/plate として，15.63～1000 μg/plate で処理した。なお，Assay 1 において TA102 株の代謝活性化系の存在下で陽性対照が規定のコロニー数に達しなかったため，Assay 2 で再試験し，その後すべての菌株について Assay 3 を実施した。

試験成績は【2.6.7.8B】に示す。

代謝活性化系の有無にかかわらず，復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また，125 又は 250 μg/plate 以上で濃度依存的な析出が観察された。

以上のことから，ベダキリンはネズミチフス菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.4.3 マウスリンフォーマ *Tk* 試験（1 回目）

【参考資料 4.2.3.3.1.3/Exp5619，非 GLP 試験】

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞のチミジンキナーゼ（*Tk*）遺伝子座の変異を指標としたマウスリンフォーマ *Tk* 試験を代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下で実施した。ベダキリンは DMSO に溶解した後，培地を用いて適切な用量に希釈した。処理時間は代謝活性化系

の非存在下で 3 及び 24 時間，存在下で 3 時間とした。2 回の用量設定試験から，ベダキリンの細胞毒性及び溶解性に基づき，本試験の処理濃度は，代謝活性化系非存在下の 3 時間処理で 10～150 μg/mL，24 時間処理で 1～75 μg/mL，代謝活性化系存在下の 3 時間処理で 10～200 μg/mL とした。溶媒対照群の 2 倍超の突然変異頻度で意義ある増加と判断した。

試験成績は【2.6.7.8A】に示す。

代謝活性化系非存在下の 3 時間処理（10～150 μg/mL）では，85 μg/mL 以上で析出が認められた。濃度依存的な細胞毒性がみられ，RTG > 10%の最小濃度は 125 μg/mL（RTG = 30%）であった。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系存在下の 3 時間処理（10～200 μg/mL）では，100 μg/mL 以上で析出が認められた。濃度依存的な細胞毒性がみられ，RTG > 10%の最小濃度は 125 μg/mL（RTG = 28%）であった。分析したいずれの濃度でも生物学的に意義のある突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系非存在下の 24 時間処理（1～75 μg/mL）では，60 μg/mL 以上で析出が認められた。RTG > 10%の最小濃度は 40 μg/mL（RTG = 23%）であった。分析したいずれの濃度でも生物学的に意義のある突然変異頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，ベダキリンは，代謝活性化系の有無にかかわらず，マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.4.4 マウスリンフォーマ *Tk* 試験（2 回目）

【評価資料 4.2.3.3.1.4/TOX6088，GLP 試験】

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の *Tk* 遺伝子座の変異を指標としたマウスリンフォーマ *Tk* 試験を代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下で実施した。ベダキリンは DMSO に溶解した後，培地を用いて適切な用量に希釈した。処理時間は代謝活性化系の非存在下で 3 及び 24 時間，存在下で 3 時間とし，処理濃度は先の試験【2.6.6.4.3】に基づいて設定した。溶媒対照群の 2 倍超の突然変異頻度で意義ある増加と判断した。

試験成績は【2.6.7.8C】に示す。

Assay 1

代謝活性化系非存在下の 3 時間処理（1～150 μg/mL）では，75 μg/mL 以上で析出がみられたが，濃度依存的な細胞毒性は認められなかった。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系存在下の 3 時間処理（1～150 μg/mL）では，75 μg/mL 以上で析出が認められた。濃度依存的な細胞毒性がみられ，RTG > 10%の最小濃度は 125 μg/mL（RTG = 52%）であった。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系非存在下の 24 時間処理（1～70 μg/mL）では，30 μg/mL 以上で細胞毒性がみられ，最小濃度は 50 μg/mL（RTG = 10%）とした。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

Assay 2

代謝活性化系非存在下の 3 時間処理（5～200 μg/mL）では，75 μg/mL 以上で析出が認められた。濃度依存的な細胞毒性がみられ，RTG > 10%の最小濃度は 200 μg/mL（RTG = 32%）であった。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系存在下の 3 時間処理（5～200 μg/mL）では，75 μg/mL 以上で析出が認められた。濃度依存的な細胞毒性がみられ，RTG > 10%の最小濃度は 100 μg/mL（RTG = 14%）であった。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系非存在下の 24 時間処理（1～60 μg/mL）では，濃度依存的な細胞毒性がみられ，RTG > 10%の最小濃度は 40 μg/mL（RTG = 14%）であった。分析したいずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，ベダキリンは，代謝活性化系の有無にかかわらず，マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.4.5 マウス骨髄小核試験（1 回目）

【参考資料 4.2.3.3.2.1/Exp5620，非 GLP 試験】

雄 CD-1 マウス（1 群雄 6 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），37.5，150 及び 600 mg/kg（20 mL/kg）を単回強制経口投与した。投与 48 時間後に，大腿骨から骨髄塗抹標本を作製し，小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。

用量設定試験では，ベダキリンが溶解する最高濃度（30 mg/mL）と単回投与可能な最大容量（20 mL/kg）から，最高用量を 600 mg/kg とし，以下，320，160 及び 80 mg/kg を設定した。その結果，死亡は認められなかったが，320 及び 600 mg/kg 群で体重減少，600 mg/kg で眼瞼下垂が認められた。これらの結果から，本試験の用量は，0（溶媒），37.5，150 及び 600 mg/kg を設定した。

試験成績は【2.6.7.9A】に示す。

小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。600 mg/kg 群で体重減少が認められた。死亡，一般状態の変化及び骨髄細胞の増殖抑制は認められなかった。

以上のことから，マウス骨髄小核試験においてベダキリンは染色体異常を誘発しないと判断された。

2.6.6.4.6 マウス骨髄小核試験（2 回目）

【評価資料 4.2.3.3.2.2/TOX6090，GLP 試験】

CD-1 マウス（1 群雌雄各 10 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），40，160 及び 640 mg/kg（20 mL/kg）を単回強制経口投与した。投与 24 及び 48 時間後に，1 群雌雄各 5 例の大腿骨から骨髄塗抹標本を作製し，小核を有する多染性赤血球の出現頻度を求めた。また，トキシコキネティクス群として 1 群雌雄各 6 又は 10 例を追加し，投与 1 及び 8 時間後の血漿中ベダキリン濃度を測定した。

試験成績は【2.6.7.9B】に示す。

小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。全投薬群の雌雄でベダキリンの曝露が確認され（表 2.6.6-17），640 mg/kg 群の投与 48 時間後に体重増加量の雌雄平均値に減少（$p < 0.01$）がみられた。死亡，一般状態の変化及び骨髄細胞の増殖抑制は認められなかった。

以上のことから，マウス骨髄小核試験においてベダキリンは染色体異常を誘発しないと判断された。

表 2.6.6-17 マウス骨髄小核試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{1h}（μg/mL）		AUC_{8h}（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
40	1	1.0	2.1	5.6	11.3
160	1	8.2	5.5	44.4	32.5
640	1	8.4	7.0	52.6	42.0

2.6.6.5　がん原性試験

がん原性は，ラットを用いた 104 週間強制経口投与がん原性試験で評価した。マウスについてはベダキリンに対して忍容性が低いこと，また，他の動物種及びヒトと代謝が異なり，ベダキリンより M2 の血漿中濃度が高く，ベダキリンの血漿中濃度がヒト治療用量の血漿中ベダキリン濃度より低いことから，マウスではベダキリンのがん原性が適切に評価できないと考え，がん原性試験を実施しなかった。なお，マウスにおける忍容性の低さは，ベダキリンよりも M2 の細胞毒性及びリン脂質症誘発性（*in vitro*）が強いことに起因すると考えられる【2.6.6.8.6 及び 2.6.6.8.7】。

2.6.6.5.1　ラット 104 週間強制経口投与がん原性試験

【評価資料 4.2.3.4.1.1/TOX9596，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 70 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（脱塩水），0（溶媒），2.5，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で 104 週間反復強制経口投与した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 3 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2）

本試験の用量は，主にラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験及び 12 週間回復性試験（0，5，10 及び 20 mg/kg/日）【2.6.6.3.8】の結果をもとに設定した。この試験では，本薬投与に関連する死亡は認められなかったが，20 mg/kg/日群で体重増加量の減少（雄 10%，雌 15%），赤血球パラメータの軽度減少，好中球の増加及び血液生化学的検査値の変化がみられた。病理組織学的検査では，リン脂質症を示す MPS の変化（泡沫状マクロファージ）が 5 mg/kg/日以上の群のリンパ系組織，10 mg/kg/日以上の群の肺，20 mg/kg/日群の子宮でみられ，20 mg/kg/日群のリンパ節及び子宮では肉芽腫性炎症/膿瘍を伴っていた。また，5 mg/kg/日以上の群で小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化の増加，10 mg/kg/日以上の群では筋肉の変性の増加，20 mg/kg/日群では甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の増加等がみられた。無毒性量は求められなかったが，5 mg/kg/日群の変化は限定的であった。これらの結果をもとに FDA と協議した結果，ラット 26 週間投与試験の

20 mg/kg/日群では，筋肉の変性及びリン脂質症がみられているものの，10 mg/kg/日より曝露量が軽度に増加していることから，本試験の最高用量を 20 mg/kg/日に設定した。また，無毒性量が求められなかったことから，低用量は 2.5 mg/kg/日とした。中間用量は 5 及び 10 mg/kg/日とした。

試験成績は【2.6.7.10】に示す。

20 mg/kg/日群の雌は，投与 46 週から死亡率が増加し，その後，生存例数が 36/70 例に低下したこと及び生存例の多数で状態悪化がみられたことから，投与 61 週に雌全例を屠殺して試験を終了した。雄では，投与 99 週に生存例数が 16/70 例に低下したため，投与 100 週に雄全例を屠殺して試験を終了した。死因は主に骨格筋の炎症性筋肉変性であり，加えて雄では前立腺の膿瘍及び下垂体前葉の腺腫であった。これらのことから，20 mg/kg/日は長期投与における最大耐量を超えていると判断した。その他の群は 104 週間の投与を完了した。

2.5 mg/kg/日群では，雄の呼吸不整の軽度な頻度増加並びに雌 1～2 例の歯の白色化及び不正咬合がみられたが，いずれも毒性学的な意義に乏しいと考えられた。5 及び 10 mg/kg/日群では痩せ，雄で鼻口部の汚れ及び呼吸不整，雌で不正咬合がみられ，10 mg/kg/日群では雌で眼球突出及び歯の白色化がみられた。20 mg/kg/日群では状態悪化を示す種々の症状が観察された。最も重要な症状は呼吸異常，痩せ/削痩，円背位，眼球乾燥，眼球突出，うつろな眼及び不正咬合であった。5 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌では体重増加量の減少，20 mg/kg/日群では摂餌量の減少がみられた。

眼科学的検査では，投与 60 週に 20 mg/kg/日群の雌で角膜混濁が観察された。最終観察日の投与 100 週には 5 mg/kg/日群の雄及び 10 mg/kg/日群の雌雄で角膜炎の発生頻度増加が観察された。

血液学的検査では，主に 10 mg/kg/日以上の群の雌及び 20 mg/kg/日群の雄で赤血球パラメータの減少，網状赤血球の増加又は血小板の増加がみられた。これらの変化の程度は小さく，老齢ラットでしばしばみられる変化であることから，おそらく状態悪化を反映したものと考えられた。主に 20 mg/kg/日群の雄では，白血球パラメータ（好中球，好酸球，単球，白血球及び大型非染色性球）の軽度増加がみられた。

血液生化学的検査では，2.5 mg/kg/日以上の群で Ca の増加，雄で GGT の増加，5 mg /kg/日以上の群で尿素の増加，5 及び 10 mg/kg/日群の雌で無機 P の減少，10 mg/kg/日以上の群で AST の増加，10 mg/kg/日群の雌でコレステロールの増加，20 mg/kg/日群の雄で CPK の増加，総タンパクの減少，雌でクレアチニンの減少がみられた。

尿検査では，10 mg/kg/日群の雌で尿タンパクの増加，20 mg/kg/日群の雄で尿 pH の低下がみられた。

剖検では，10 mg/kg/日以上の群で肺の退色部，種々のリンパ節の腫大又は退色，精巣の青色及び精細管の明瞭化，肝臓の退色部，上皮小体の退色，雄の涙腺の暗色部及び退色，子宮の肥厚がみられた。さらに，20 mg/kg/日群ではパイエル板の退色，食道の拡張，雄の舌の腫脹，精巣の弛緩状，浮腫及び小型，精嚢の小型，前立腺の小型，暗色及び硬度強，包皮腺の腫大，雌の副腎の腫大，雄の腎臓の腫大，退色及び退色部，雄の膀胱の拡張，異常内容物及び暗色部，胃体部の退色又は肥厚，雌の脾臓の退色及び褐色，雌の胃腸管の拡張，雄の脱毛，雌の切歯退色，痩せがみられた。

病理組織学的検査では，104 週まで投与した 2.5，5 及び 10 mg/kg/日群，60 週まで投与した雌の 20 mg/kg/日群及び 99 週まで投与した雄の 20 mg/kg/日群において，本薬投与に関連した腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。溶媒対照群，2.5，5，10 及び 20 mg/kg/日の傾向検定で有意であった以下の腫瘍の発生頻度はいずれも偶発的と考えられた。なお，雌の 20 mg/kg/日群は投与 61 週で試験を終了したため，腫瘍の統計解析から除外した。

雄の肝細胞腺腫は傾向検定で有意であったが，20 mg/kg/日群を除くと有意ではなく，20 mg/kg/日群の発生率は背景データの範囲内であったことから，偶発的な変化と考えられた。

雄の甲状腺の C 細胞腺腫及び C 細胞腺腫＋C 細胞がん併合は傾向検定で有意であったが，20 mg/kg/日群を除くと有意ではなく，限局性の C 細胞過形成の増加を伴っていなかったことから，偶発的な変化と考えられた。

雄の甲状腺の濾胞細胞腺腫は傾向検定で有意であったが，20 mg/kg/日群を除くと有意ではなく，濾胞細胞過形成を伴っていないことから偶発的な変化と考えられた。

雄の腸間膜リンパ節の血管腫は傾向検定で有意であったが，10 及び 20 mg/kg/日群の発生率は背景データの範囲内であるため，偶発的な変化と考えられた。

雄の皮膚の角化棘細胞腫は傾向検定で有意であったが，20 mg/kg/日群を除くと有意ではなく，20 mg/kg/日群の発生率（14.3%）は背景データの範囲（0～12.5%）をわずかに超える程度であったことから偶発的な変化と考えられた。

非腫瘍性病変は，主に 10 及び 20 mg/kg/日群でみられた。10 及び 20 mg/kg/日群では，肺胞マクロファージ集簇，種々のリンパ節の泡沫状マクロファージ及び肉芽腫性炎症，舌，食道及び後肢骨格筋の炎症性筋肉変性，精巣の精細管変性/萎縮及び精巣上体の精子減少/消失，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び雄の小葉中心性肝細胞空胞化，甲状腺の濾胞上皮細胞肥大，副腎髄質過形成，腎臓の慢性腎症及び尿細管の色素沈着，雄の腎盂/腎乳頭の鉱質沈着，雌の皮髄境界部の鉱質沈着，髄質の尿細管拡張（10 mg/kg/日群），雄の涙腺のハーダー腺様化生及び腺房萎縮，雌の心臓の慢性心筋症がみられた。心臓の慢性心筋症及び腎臓の慢性腎症はラット特有の加齢性変化と考えられる。さらに，20 mg/kg/日群では，気管支肺炎，胸腺の泡沫状マクロファージ，雌のパイエル板，生殖器及び肝臓並びに雄の耳下腺の肉芽腫性炎症，食道の拡張，雌の喉頭及び気管の上皮過形成，雌の副腎皮質肥大，精嚢のコロイド減少/消失，前立腺，凝固腺及び包皮腺の膿瘍，炎症に関連した骨髄造血亢進，雄の肝臓の好酸性変異細胞巣，胆管過形成，嚢胞変性，膀胱の尿路上皮過形成又は炎症，雄の腎盂/腎乳頭の炎症及び尿路上皮過形成，雄の尿管の炎症，雌の涙腺の腺房萎縮，角膜炎症，雌の脾臓の褐色色素沈着がみられた。5 mg/kg/日群では，腎臓の慢性腎症及び雄の腎盂/腎乳頭の鉱質沈着，雄の涙腺のハーダー腺様化生及び腺房萎縮がみられたのみであった。その他，溶媒投与群及び本薬投与群で腎尿細管の空胞化がみられたが，溶媒の HP-β-CD が近位曲尿細管に蓄積したものと考えられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-18 に示す。

以上のように，ベダキリンフマル酸塩のラットがん原性試験において腫瘍性病変の増加は認められなかった。非腫瘍性病変は主に 10 及び 20 mg/kg/日群の種々の組織にみられた。体重増加量

の減少及び病理組織学的所見に基づく本試験の最小毒性量は 5 mg/kg/日，無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-18 ラット 104 週間強制経口投与がん原性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2.5	90	0.2	0.4	0.1	0.1	2.4	5.8	1.4	2.4
	181	0.4	0.5	0.1	0.1	3.4	6.6	1.5	2.0
5	90	0.4	0.7	0.2	0.2	4.4	11.3	3.3	4.0
	181	0.4	1.0	0.2	0.2	4.3	16.1	4.0	5.2
10	90	1.2	1.4	0.5	0.5	12.7	23.9	10.2	10.3
	181	1.3	2.6	0.5	0.7	14.6	41.2	10.7	14.7
20	90	1.5	2.9	0.8	1.4	20.8	46.4	18.2	31.3
	181	1.7	3.7	0.8	2.1	22.4	66.3	18.5	43.7

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性は，ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験，ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験，ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で評価した。さらに，幼若ラット反復投与毒性試験も評価した。

2.6.6.6.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

【評価資料 4.2.3.5.1.1/TOX7332，GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 24 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），1.5，6 及び 24 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で，雄では交配前 4 週間から交配期間を経て剖検日まで，雌では交配前 2 週間から妊娠 7 日まで強制経口投与した。妊娠雌動物は妊娠 14 日に帝王切開し，初期胚を観察した。

試験成績は【2.6.7.12】に示す。

雄動物では，試験期間中に死亡は認められなかった。24 mg/kg/日群の雄1例が試験25日に誤投与のため切迫屠殺された。24 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少が試験期間を通して認められた。1.5及び6 mg/kg/日群でも投与1週に体重増加量の減少がみられたが，一過性の変化であり，その後に異常は認められなかった。一般状態，剖検，精巣重量，交尾動物数に本薬投与による変化は認められなかった。24 mg/kg/日群では胚/胎児が得られなかった雄3例で交尾が確認できなかったため，これら3例の雄を無処置雌と追加交配させた。その結果，雄2例では雌の偽妊娠により交尾せず，雄1例では胚/胎児が得られなかった。しかし，これらの動物では剖検及び病理組織学的検査で精巣及び精巣上体の異常は認められず，精巣上体の精子形成及び精子数は正常であったことから，本薬投与との関連性は明らかではなかった。

雌動物では，試験期間中に死亡は認められなかった。24 mg/kg/日群で交配前の投与1週のみに体重増加量の減少がみられたが，妊娠期間中には本薬投与による変化は認められなかった。一般状態，摂餌量，剖検，性周期，交配所要日数，交尾動物数，妊娠動物数，黄体数，着床数，着床

前及び着床後胚損失率，生存胚数，吸収胚数及び妊娠子宮重量に本薬投与による変化は認められなかった。

以上のことから，雄親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量はともに 6 mg/kg/日，雌親動物の一般毒性に対する無毒性量は 6 mg/kg/日，雌親動物の生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は 24 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.6.2　ラット胚・胎児発生に関する予備試験

【参考資料 4.2.3.5.2.1/TOX6529，非 GLP 試験】

Sprague Dawley 妊娠ラット（1 群雌 8 例）の妊娠 6～17 日に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），5，15 及び 45 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で強制経口投与した。母動物は妊娠 21 日に帝王切開し，胎児を観察した。

試験成績は【2.6.7.11】に示す。

母動物では，試験期間中に死亡はみられず，一般状態，体重，体重増加量，補正体重増加量，摂餌量，妊娠子宮重量及び剖検に本薬投与による変化は認められなかった。

胎児では，45 mg/kg/日群で胎児体重の減少がみられた。黄体数，着床数，着床前胚損失率，生存胎児数，吸収胚数，死亡胎児数，着床後胚損失率，性比及び外表観察に異常は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-19 に示す。

表 2.6.6-19 ラット胚・胎児発生に関する予備試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
		母動物	母動物	母動物	母動物
5	妊娠 14 日	0.7	0.1	8.8	2.9
15	妊娠 14 日	2.2	0.4	27.5	9.6
45	妊娠 14 日	4.6	1.5	76.6	28.8

2.6.6.6.3　ラット胚・胎児発生に関する試験

【評価資料 4.2.3.5.2.2/TOX6657，GLP 試験】

Sprague Dawley 妊娠ラット（1 群雌 24 例）の妊娠 6～17 日に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），5，15 及び 45 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で強制経口投与した。母動物は妊娠 21 日に帝王切開し，胎児を観察した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（対照群：雌 3 例，本薬投与群：1 群雌 6 例）を設定した。

ラット胚・胎児発生に関する予備試験【2.6.6.6.2】において，45 mg/kg/日群で胎児の体重減少のみがみられたことから，本試験の用量は予備試験と同じ 5，15 及び 45 mg/kg/日を設定した。

試験成績は【2.6.7.13A】に示す。

母動物では，5 mg/kg/日群の1例が流産のため妊娠20日に屠殺された。45 mg/kg/日群では，体重増加量及び摂餌量の減少，補正体重増加量の減少傾向，妊娠子宮重量の減少がみられた。一般状

態，剖検，黄体数，着床数，着床前胚損失率及び肝臓重量に本薬投与による変化は認められなかった。

胎児では，45 mg/kg/日群で胎児体重の減少がみられた。生存胎児数，早期及び後期吸収胚数，死亡胎児数，着床後胚損失率，性比，外表，内臓及び骨格検査に本薬投与に関連する変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-20 に示す。

以上の結果から，本試験の母動物及び胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6-20 ラット胚・胎児発生に関する試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
		母動物	母動物	母動物	母動物
5	妊娠 6 日	0.6	0.1	6.2	1.0
	妊娠 16 日	1.1	0.2	15.6	3.4
15	妊娠 6 日	1.3	0.1	17.4	2.4
	妊娠 16 日	3.0	0.6	50.2	12.1
45	妊娠 6 日	4.1	0.4	52.5	6.9
	妊娠 16 日	8.8	1.9	130.6	41.3

2.6.6.6.4　ウサギ（非妊娠）5 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.5.2.3/TOX6530，非 GLP 試験】

New Zealand White 非妊娠ウサギ（1 群雌 3 例）に，それぞれ 20，5，10 及び 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），10，30 及び 90 mg/kg/日の用量で，又は 0.5% Methocel に懸濁したベダキリンを 0（溶媒），30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で，5 日間強制経口投与した。

試験成績は【2.6.7.11】に示す。

5，10 及び 20% HP-β-CD 溶液として投与したベダキリンは，90 mg/kg/日まで良好な忍容性を示した。90 mg/kg/日群では無機 P，総タンパク及びアルブミンの減少がみられた。

0.5% Methocel 懸濁液として投与したベダキリンでは，300 mg/kg/日群で糞便量減少，筋緊張亢進，体重減少，摂餌量減少，白血球数増加，ALT 及び AST の増加，無機 P，総タンパク及びアルブミンの減少がみられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-21 に示す。90 mg/kg/日（20% HP-β-CD 溶液）より 300 mg/kg/日（0.5% Methocel 懸濁液）の方が高い曝露が得られた。

表 2.6.6-21 ウサギ（非妊娠）5 日間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

溶媒	投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
			ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
			雌	雌	雌	雌
20% HP-β-CD 溶液	90	0/1	1.6	0.2	19.5	3.5
		4/5	1.5	0.3	18.6	6.1
0.5% Methocel 懸濁液	300	0/1	3.7	0.4	41.8	5.9
		4/5	3.4	0.7	54.3	14.5

2.6.6.6.5　ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験

【参考資料 4.2.3.5.2.4/TOX6528，非 GLP 試験】

New Zealand White 妊娠ウサギ（1 群雌 6 例）の妊娠 6～19 日に 0.5% Methocel に懸濁したベダキリンを 0（溶媒），30，100 及び 300 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で強制経口投与した。母動物は妊娠 28 日に帝王切開し，胎児の観察を行った。

試験成績は【2.6.7.11】に示す。

母動物では，300 mg/kg/日群の 1 例を流産のため妊娠 22 日に屠殺した。100 mg/kg/日群では，投与期間中の体重増加量減少がみられた。300 mg/kg/日群では，振戦，体重減少及び摂餌量減少がみられ，数例では糞便量減少もみられた。剖検で肝臓退色及び胆嚢拡張がみられた。妊娠は 6 例中 3 例のみで，うち 1 例は妊娠 22 日に流産したため，生存胎児を有するのは母動物 2 例のみであった。

胎児では，300 mg/kg/日群で着床後胚損失率の増加，生存胎児数の減少，胎児体重の減少がみられ，9 例中 5 例は矮小児とされた。胎児の外表観察では本薬投与に関連する異常は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-22 に示す。

表 2.6.6-22 ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
		母動物	母動物	母動物	母動物
30	妊娠 16 日	0.3	0.1	3.7	1.5
100	妊娠 16 日	1.0	0.2	14.6	4.8
300	妊娠 16 日	2.4	0.7	42.7	13.2

2.6.6.6.6　ウサギ胚・胎児発生に関する試験

【評価資料 4.2.3.5.2.5/TOX6656，GLP 試験】

New Zealand White 妊娠ウサギ（1 群雌 20 例）の妊娠 6～19 日に 0.5% Methocel に懸濁したベダキリンを 0（溶媒），10，30 及び 100 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で強制経口投与した。母動物は妊娠 28 日に帝王切開し，胎児の観察を行った。

ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験【2.6.6.6.5】において，100 mg/kg/日群で母動物の体重増加量減少がみられ，300 mg/kg/日群で母体毒性（振戦，体重及び摂餌量減少，流産）及び胎児毒性（着床後胚損失率の増加，矮小児）がみられたことから，本試験の用量を 10，30 及び 100 mg/kg/日に設定した。

試験成績は【2.6.7.13B】に示す。

母動物では，100 mg/kg/日群の 1 例が投与時の投与ミスのため妊娠 10 日に死亡した。同群の他の 1 例は体重減少を示した後に流産したため，妊娠 25 日に屠殺された。30 mg/kg/日群では摂餌

量の減少がみられたが，体重への影響は認められなかった。100 mg/kg/日群では体重増加量及び摂餌量の減少，少数例で糞便減少，妊娠子宮重量の減少がみられた。母動物の剖検及び肝臓重量に本薬投与による変化は認められなかった。

胎児では，100 mg/kg/日群で着床前胚損失率の増加による着床数及び生存胎児数の減少がみられた。着床前胚損失率の増加については，着床後に投与が開始されたことから，本薬投与に関連するものではないと判断した。また，胎児体重の増加がみられ，内臓検査で膀胱拡張の発生頻度の軽度な増加がみられた。膀胱拡張は胎児の正常発生の一部と考えられ，対照群でもよくみられる所見であることから，胎児が大きいことを反映するものであり，毒性学的意義に乏しいと考えられる。黄体数，吸収胚数，死亡胎児数，着床後胚損失率，胎児の性比，外表及び骨格検査には本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-23 に示す。

以上のことから，母動物に対する無毒性量は 30 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 100 mg/kg/日以上と判断した。

表 2.6.6-23 ウサギ胚・胎児発生に関する試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）		AUC_{24h}（μg·h/mL）	
		ベダキリン	M2	ベダキリン	M2
		母動物	母動物	母動物	母動物
10	妊娠 6/7 日	0.1	0.0	NC	0.2
	妊娠 19/20 日	0.1	0.0	1.0	0.5
30	妊娠 6/7 日	0.3	0.0	3.4	0.7
	妊娠 19/20 日	0.3	0.1	4.0	1.7
100	妊娠 6/7 日	1.0	0.1	13.8	1.8
	妊娠 19/20 日	1.8	0.5	31.8	8.7

NC：計算せず

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

【参考資料 4.2.3.5.3.1/TOX9295，非 GLP 試験】

Sprague Dawley 妊娠ラット（1 群雌 6 例）の妊娠 6 日～授乳 6 日まで 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），5，15，30 又は 45 mg/kg/日の用量（5 又は 7.5 mL/kg）で強制経口投与した。母動物は全例を自然分娩させ，授乳 7 日に屠殺した。

試験成績は【2.6.7.11】に示す。

母動物では，試験期間中に死亡は認められなかった。15 mg/kg/日以上の群では，妊娠期間中に体重増加量の減少がみられたが，用量依存的ではなかった。45 mg/kg/日群では，授乳期間中に摂餌量及び体重増加量の減少がみられた。一般状態，妊娠期間，分娩状態，出産率及び剖検に本薬投与による変化は認められなかった。

出生児では，30 mg/kg/日以上の群で出生時体重減少，授乳期間中の体重増加量減少がみられた。出産生児数，生存率，性比及び剖検に本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-24 に示す。

表 2.6.6-24 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験におけるベダキリン，M2 及び M3 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）						AUC_{24h}（μg·h/mL）					
		ベダキリン		M2		M3		ベダキリン		M2		M3	
		F_0	F_1	F_0	F_1	F_0	F_1	F_0	F_1	F_0	F_1	F_0	F_1
5	授乳 6 日	0.5	1.2	0.1	0.3	0.1	-	7.41	24.8	3.03	6.64	1.15	-
15	授乳 6 日	1.6	3.0	0.6	0.8	0.2	-	22.8	63.3	13.2	18.3	5.03	-
30	授乳 6 日	2.6	4.8	1.4	1.2	0.5	-	40.2	101	29.4	27.2	9.62	-
45	授乳 6 日	3.3	6.0	2.3	1.6	0.6	-	59.9	129	49.0	34.6	12.5	-

F_0：F_0 母動物，F_1：F_1 出生児，-：測定せず

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

【評価資料 4.2.3.5.3.2/TOX9296，GLP 試験】

Sprague Dawley 妊娠ラット（1 群雌 22 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），5，15 及び 45 mg/kg/日の用量（7.5 mL/kg）で妊娠 6 日～授乳 20 日まで強制経口投与した。F_0 母動物は全例を自然分娩させ，授乳 21 又は 25 日に屠殺した。F_1 出生児は生後 4 日に同腹児数を調整し（1 腹雌雄各 5 例），生後 21 日に離乳させた後，約 9 週齢で交配させて生殖能を評価した。F_1 母動物は妊娠 14 日に帝王切開し，F_2 初期胚を観察した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌 3 例）を設定し，授乳 6 日に F_0 母動物及び F_1 出生児から血液サンプル，授乳 7 日に F_0 母動物から乳汁サンプルを採取した。

さらに，45 mg/kg/日群の F_1 出生児の体重への影響を詳細に検討するため，交叉哺育群を追加した。F_0 母動物（22 又は 18 例）に同様にベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒）又は 45 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日～授乳 20 日まで投与した。分娩後に溶媒群の母動物 15 例の同腹児を 45 mg/kg/日群の母動物に交叉哺育させ，また，45 mg/kg/日群の母動物 15 例の同腹児を溶媒群の母動物に交叉哺育させた後，授乳 21 日に全例を屠殺した。トキシコキネティクス評価のため，授乳 12 日に F_0 母動物及び F_1 出生児から血液サンプル，授乳 14 日に F_0 母動物から乳汁サンプルを採取した。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験（0，5，15，30 又は 45 mg/kg/日）【2.6.6.6.7】において，30 mg/kg/日以上の群で F_1 出生児の出生時体重減少及び授乳期間中の体重増加量減少，45 mg/kg/日群で母動物の摂餌量及び体重増加量の減少がみられたことから，本試験の用量は 5，15 及び 45 mg/kg/日を設定した。

試験成績は【2.6.7.14】に示す。

F_0 母動物では，試験期間中に死亡は認められなかった。45 mg/kg/日群で授乳期間中の体重，体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。一般状態，妊娠期間，分娩状態，出産率及び剖検に本薬投与による変化は認められなかった。

F_1 出生児では，45 mg/kg/日群で出生時の体重減少及び授乳期間中の体重増加量の減少がみられた。同群の F_0 母動物 1 例に由来する同腹児では，死亡率の増加と体重増加量の減少がみられたため授乳 13 日に屠殺された。しかし，当該 F_0 母動物の剖検では乳腺の発達が確認され，原因は不明であった。F_1 出生児で授乳期間中に体重への影響がみられたため，交叉哺育群を追加して検討した結果，45 mg/kg/日群の F_0 母動物に哺育された溶媒群の同腹児では，授乳期間中の顕著な体重増加量減少及び離乳時体重減少がみられた。したがって，F_1 出生児の体重増加量減少は乳汁を介した曝露が原因と考えられた。また，45 mg/kg/日群では，離乳前の空中立ち直り反応の獲得

日が遅延したが，低体重によるものと考えられた。一般状態，出産生児数，生存率，性比，剖検，自発運動量，運動協調性，学習及び記憶，性成熟，交尾率，受胎率等の生殖能，F_2 初期胚のパラメータに本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-25 に示す。

これらのことから，F_0 母動物に対する無毒性量は 15 mg/kg/日，F_1 出生児の成長に関する無毒性量は 15 mg/kg/日，F_1 出生児の機能発達及び生殖能に対する無毒性量は 45 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-25 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験における ベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量 (mg/kg/日)	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		F_0	F_1	F_0	F_1	F_0	F_1	F_0	F_1
血漿中濃度									
5	授乳 6 日	0.4	1.1	0.1	0.2	6.1	23.4	2.6	5.3
15	授乳 6 日	1.3	3.2	0.5	0.7	22.4	58.1	11.2	13.5
45	授乳 6 日	2.9	6.2	2.1	1.2	53.8	119.5	44.6	25.6
	授乳 12 日 [a]	2.8	5.3	1.7	1.7	39.9	118.1	34.4	37.1
乳汁中濃度 [b]									
5	授乳 7 日	2.9	NA	BQL	-	-	-	-	-
15	授乳 7 日	7.6	NA	1.2	NA	NA	NA	NA	NA
45	授乳 7 日	34.0	-	12.0	NA	NA	NA	NA	NA

F_0：F_0 母動物，F_1：F_1 出生児，NA：該当せず，BQL：<10 ng/mL，-：測定せず
[a]：交叉哺育群，[b]：投与後 24 時間の最終採血後又は投与前

2.6.6.6.9　幼若ラット反復強制経口投与毒性試験

【評価資料 4.2.3.5.4.1/TOX9405，GLP 試験】

24 日齢の幼若 Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 32 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），5，15 及び 45 mg/kg/日の用量（5 mL/kg）で 37 日間（24～60 日齢）連日強制経口投与した。このうち，主群（1 群雌雄各 12 例）の動物は投与終了後（61 日齢）に屠殺した。また，休薬/生殖群の動物（1 群雌雄各 20 例）は，4 週間以上休薬した後に交配させ，雌は妊娠 14 日に屠殺して初期胚を観察し，雄は屠殺して剖検した。

主群の観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，尺骨長，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン，M2 及び M3）

休薬/生殖群の観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，性成熟，血液学的検査及び血液生化学的検査（休薬期間），機能検査（休薬期間：自発運動，プレパルスインヒビションテスト，モーリス水迷路），交尾能力及び受胎能力（休薬後 4 週間以降），剖検及び病理組織学的検査

試験成績は，【2.6.7.15】に示す。

試験期間中に，死亡はみられず，一般状態の変化も認められなかった。本薬投与に関連した変化は，主として 45 mg/kg/日群で認められた。61 日齢の雄では，体重増加量及び摂餌量の減少，体重，尺骨長及び尺骨長の変化量の低値がみられた。

血液学的検査では，45 mg/kg/日群の雌で白血球及びリンパ球の減少，好中球，好酸球，単球及

び血小板の増加がみられた。

血液生化学的検査では，45 mg/kg/日群で AST，コレステロール，トリグリセリド，CPK 及び Ca の増加，無機 P，アルブミン及び A/G 比の減少がみられた。

尿検査に本薬投与による変化は認められなかった。

器官重量では，投与終了時（61 日齢）に，15 mg/kg/日以上の群の雄で心臓重量の減少，雌で腎臓重量の増加がみられた。45 mg/kg/日群では，雌雄で肝臓重量の増加，雌で心臓重量の減少及び副腎重量の増加がみられた。

剖検では，投与終了時（61 日齢）に本薬投与に関連する変化は認められなかった。休薬/生殖群の 45 mg/kg/日群では，雌を妊娠させなかった雄は 3 例であった。精巣小型/弛緩状及び精巣上体の小型がみられた雄は 3 例であり，このうち 2 例は雌を妊娠させなかった。しかし，主群の精巣及び精巣上体の重量及び病理組織学的検査で異常が認められなかったため，偶発的な変化であり，本薬投与に関連するものではないと考えられた。

病理組織学的検査では，45 mg/kg/日群で，雌雄に骨格筋のびまん性炎症/筋線維の変性，食道筋層のびまん性炎症及び舌の筋線維の変性/壊死がみられた。腎臓では雌雄に皮髄境界部の鉱質沈着がみられたが，変性性又は壊死性変化を伴うものではなく，毒性学的意義は低いと考えられた。肝臓では，雄に肝細胞肥大を示す小葉中心性好酸性変化がみられた。上記の所見には 5 及び 15 mg/kg/日群でみられるものもあったが，当該施設の背景データの発生頻度と同程度であり，本薬投与に関連するものではないと考えられた。

約 8 週間の休薬後には，腎臓を除くすべての変化が回復した。腎臓の皮髄境界部の鉱質沈着は 45 mg/kg/日群でみられたが，重症度（雌雄）及び発生頻度（雄）の減弱傾向が認められた。

性成熟，機能検査，交配所要日数，交尾動物数，受胎動物数，黄体数，着床数及び生存胚数に本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-26 に示す。

以上のように，45 mg/kg/日群で肝臓，腎臓及び筋肉の変化がみられたことに基づき，幼若ラットに対する無毒性量は，15 mg/kg/日と判断された。

表 2.6.6-26 幼若ラット反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン，M2 及び M3 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）						AUC_{24h}（μg·h/mL）					
		ベダキリン		M2		M3		ベダキリン		M2		M3	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
5	24[a]	0.4	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	5.5	6.2	0.6	0.7	0.0	0.0
	60[b]	0.4	0.9	0.2	0.2	0.0	0.1	4.3	12.6	2.6	4.7	0.9	1.1
15	24[a]	0.9	1.1	0.1	0.1	0.0	0.0	14.0	16.5	1.9	2.0	0.2	0.2
	60[b]	1.2	2.5	0.5	0.7	0.3	0.2	13.1	35.6	10.5	16.3	5.8	5.3
45	24[a]	3.2	4.0	0.3	0.4	0.0	0.1	46.5	55.0	6.0	6.9	0.7	0.8
	60[b]	3.5	5.7	1.6	2.4	0.8	0.8	52.1	103	34.1	55.0	18.5	17.0

[a]：24 日齢（投与 1 日）
[b]：60 日齢（投与 37 日）

2.6.6.7　局所刺激性試験

ベダキリンの局所刺激性として，眼刺激性を *in vitro* 試験，光毒性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験，皮膚感作性を *in vivo* 試験で評価した。

2.6.6.7.1　ウシ角膜混濁及び透過性（BCOP）試験

【参考資料 4.2.3.6.1/TOX6092，非 GLP 試験】

ウシ摘出角膜をベダキリンの 20%懸濁液（生理食塩液）で 4 時間処理した後，角膜の混濁度及び色素透過率（フルオレセインナトリウム）から *in vitro* スコアを算出した。

試験成績は【2.6.7.16】に示す。

ベダキリンで処理した角膜は透明であり，混濁及び色素透過性の増加は認められなかった（*in vitro* スコアは-0.4 ± 0.7）。

以上のことから，ベダキリンは眼刺激性を示さないと判断した。

2.6.6.7.2　Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験

【参考資料 4.2.3.6.2/TOX6247，非 GLP 試験】

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験を実施した。Balb/c 3T3 細胞をベダキリン 0.03～14.95 mg/L（1% DMSO）で約 1 時間処理した後，一方は UVA 照射（5 J/cm^2 で約 50 分間）し，もう一方は暗所に置いた（非照射）。細胞生存率はニュートラルレッド取込み（NRU）法により求めた。

試験成績は【2.6.7.16】に示す。

UVA 非照射時の 50%阻害濃度（IC_{50}）が求められなかったため，Photo Irritation Factor（PIF）は算出できなかった。Mean Photo Effect（MPE）は 0.48 であった。

以上のことから，ベダキリンは本試験条件下で光毒性を有する（MPE > 0.15）と考えられた。

2.6.6.7.3　有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験

【評価資料 4.2.3.6.3/TOX6312，GLP 試験】

In vitro 試験でベダキリンは光毒性を有すると考えられたため，*in vivo* 試験で光毒性を評価した。

雄 Long Evans 有色ラット（1 群雄 5 例）に 40% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒），25，50 及び 100 mg/kg（10 mL/kg）の用量で単回強制経口投与した。投与約 8，24 及び 96 時間後に麻酔下で淡色の有色素皮膚，濃色の有色素皮膚及び眼に光（キセノンランプ）を照射した。

試験成績は【2.6.7.16】に示す。

試験期間中に死亡はみられず，一般状態，体重及び体重増加量に本薬投与に関連した変化は認められなかった。ベダキリンの投与約 8，24 又は 96 時間後に光を照射したいずれの有色素皮膚部位にも光毒性を示す反応は認められなかった。眼科学的検査及び病理組織学的検査において光毒性を示す変化は認められなかった。

以上のことから，ベダキリンは *in vivo* 試験で皮膚及び眼に光毒性を示さなかった。

2.6.6.7.4 マウス局所リンパ節試験（LLNA）

【参考資料 4.2.3.6.4/TOX6114，非 GLP 試験】

CBA/Ca マウス（1 群 4 例）の耳介に，アセトン/オリーブ油（4：1）に溶解したベダキリン溶液 25 μL/ear を 0（溶媒），2.5，5 及び 10%の濃度で塗布した後，^{3}H-TdR の取込みを測定した。

試験成績は【2.6.7.16】に示す。

各投薬群とも Stimulation Index < 3 であり，ベダキリンは皮膚感作性を示さないと判断された。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 免疫毒性試験

2.6.6.8.1.1 ラット 4 週間反復強制経口投与免疫毒性試験

【評価資料 4.2.3.7.2.1/TOX6926，GLP 試験】

Wistar ラット（S1/S2 群：1 群雌雄各 8 例，S3 群：1 群雌雄各 3 例）に 15% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（水），0（溶媒），6，20 及び 60 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で 4 週間連日強制経口投与した。

観察項目：S1 群；生死，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，末梢血リンパ球サブセット検査（フローサイトメトリー法），血中コルチコステロン，器官重量，剖検及び病理組織学的検査。S2 群；生死，一般状態，体重，摂餌量及び T 細胞依存性抗体産生試験［屠殺 4 日前にヒツジ赤血球（SRBC）を単回静脈内投与して感作し，屠殺時に脾臓を摘出して，SRBC に対する IgM 抗体反応をプラーク形成細胞（PFC）アッセイで評価した］。S3 群；生死，一般状態，体重，摂餌量，トキシコキネティクス（ベダキリン，M2）及び気管支肺胞洗浄液中の細胞数（BALC）

試験成績は【2.6.7.17A】に示す。

死亡はなく，本薬投与に関連した一般状態の変化も認められなかった。60 mg/kg/日群では，体重増加量の減少，体重低値及び摂餌量の減少がみられた。20 mg/kg/日以上の群では赤血球の減少，網状赤血球及び血小板（雌）の増加，60 mg/kg/日群では末梢血好中球及び単球の増加，BALC の増加（主にマクロファージ）がみられた。20 mg/kg/日以上の群では肝臓重量の増加，60 mg/kg/日群では脾臓重量，肺重量及び副腎重量の増加がみられた。剖検では本薬投与による変化は認められなかった。病理組織学的検査では，20 mg/kg/日以上の群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大（雄）及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇，60 mg/kg/日群では肺及び脾臓のマクロファージ集簇並びに胸腺髄質の細胞壊死の増加もみられた。

末梢血リンパ球サブセット検査では，いずれの用量でも T 細胞，ヘルパーT 細胞，細胞傷害性 T 細胞，総 B 細胞及び総 NK 細胞に本薬投与による変化は認められなかった。T 細胞依存性抗体産生試験では，SRBC に対する IgM 抗体を産生する脾臓 B 細胞数又は PFC 数に本薬投与による変化は認められなかった。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-27 に示す。

以上のように，ベダキリンをラットに 4 週間反復経口投与しても，T 細胞依存性抗体産生に影響を及ぼさず，免疫毒性はないと判断された。20 mg/kg/日で血液学的検査，器官重量及び病理組

織学的検査に変化がみられたことから，本試験の無毒性量は 6 mg/kg/日と判断した。

表 2.6.6-27 ラット 4 週間反復強制経口投与免疫毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）	測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
		ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
6	0[a]	0.5	0.5	0.1	0.1	5.4[b]	5.5[b]	1.7	1.2
	27	0.4	0.8	0.3	0.3	5.0	10.2	5.8	7.2
20	0[a]	1.9	1.7	0.4	0.2	24.1[b]	26.9[b]	6.3	3.8
	27	1.4	2.3	0.9	1.6	18.5	38.0	19.7	33.0
60	0[a]	2.6	3.5	0.7	0.7	45.2[b]	58.4[b]	11.7	9.1
	27	2.4	3.5	3.3	4.4	40.5	69.2	66.9	97.8

[a]：$AUC_{\infty,}$ [b]：AUC_{∞}

2.6.6.8.1.2　リステリア菌（*Listeria monocytogenes*）に対する宿主抵抗性試験

【評価資料 4.2.3.7.2.2/TOX7484，GLP 試験】

宿主抵抗性試験では，（主に）マクロファージの機能の指標であるリステリア菌（*Listeria monocytogenes*）排除能を評価した。本試験は，ベダキリンのリン脂質症誘発性がマクロファージの機能に及ぼす影響を評価するために実施した。

Wistar ラット（1 群雌雄各 8 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（水），0（溶媒），6，20 及び 60 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で 28 日間連日強制経口投与した。陽性対照群にはシクロホスファミドを単回静脈内投与し，貪食による排除能の感度を確認した。最終投与後に非致死量のリステリア菌を単回静脈内投与し，2 日後に屠殺して肝臓及び脾臓中のリステリア菌を培養後，形成されたコロニー数（CFU）を計測した。別途，*in vitro* でベダキリンフマル酸塩及び M2 の細胞毒性を検討した。

試験成績は【2.6.7.17A】に示す。

本薬投与に関連した死亡は認められなかった。20 mg/kg/日以上の群では HCT 及び PT の減少，網状赤血球の増加及びリンパ球空胞化，60 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少，赤血球の減少，白血球，好中球，単球及び血小板の増加がみられた。また，リステリア菌感染後には 20 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加，60 mg/kg/日群で肝臓の白斑及び壊死領域増加がみられた。

肝臓中の CFU 数については，雌では全投薬群で有意に増加したが，6 及び 20 mg/kg/日群より 60 mg/kg/日群では顕著に低かった。60 mg/kg/日群の雄では減少がみられた。脾臓中の CFU 数については，60 mg/kg/日群の雌雄で有意に減少した。陽性対照シクロホスファミド投与群では，雌雄とも肝臓及び脾臓中の CFU 数が有意に増加し，感染モデルにおける Wistar ラットの感度が確認された。

ベダキリンフマル酸塩及び M2 は，*in vitro* でいずれも 15 μg/mL の濃度までリステリア菌の増殖を阻害しなかった。60 mg/kg/日（高用量）群のベダキリン及び M2 の血漿中濃度はいずれも 15 μg/mL 未満と推定されるため【表 2.6.6-27】，本試験ではベダキリンフマル酸塩及び M2 がリステリア菌に対して直接的な細胞毒性を示さないと考えられた。

以上のように，ラットにベダキリンフマル酸塩を 28 日間経口投与後にリステリア菌を感染させても，非特異的な免疫応答に有害な作用は認められなかった。リステリア菌に対し，雌の肝臓

ではわずかに易感染性を示したが，同様な変化は雄では認められず，雌雄の脾臓では認められなかった。60 mg/kg/日群ではリステリア菌の排除が促進され，末梢血の好中球及び単球の増加に関連するものと考えられた。

2.6.6.8.2 機序検討試験

マウス，ラット及びイヌの反復投与毒性試験で肝臓の変化がみられたため，投与スケジュールと肝臓の変化との関係について，ラットを用いた種々の間欠投与方法で検討した。

2.6.6.8.2.1 ラット 1 カ月間間欠強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.7.3.1/TOX5731，非 GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 2 例）に 10% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 1 カ月間強制経口投与した。投与は，2 週に 1 回投与で 25，50 及び 100 mg/kg/日，週 1 回投与で 25，50 及び 75 mg/kg/日，週 2 回投与で 6.25，12.5，25 及び 50 mg/kg/日，週 5 回投与で 6.25，12.5，25 及び 100 mg/kg/日（1.25～20 mL/kg）とした。対照（溶媒）群は設定しなかった。

観察項目：生死，一般状態，体重，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査（肝臓，肺，副腎）

試験成績は【2.6.7.17B】に示す。

試験期間中に，死亡は認められなかった。1 週間の総投与量が 75 mg/kg 未満の群では一般状態，体重，体重増加量及び肝臓の病理組織学的検査に本薬投与による変化は認められなかった（2 週に 1 回投与の 25，50 及び 100 mg/kg/日群，週 1 回投与の 25 及び 50 mg/kg/日群，週 2 回投与の 6.25, 12.5 及び 25 mg/kg/日群，週 5 回投与の 6.25 及び 12.5 mg/kg/日群）。

2 週に 1 回投与の 100 mg/kg/日群では軽度の ALT 及び α-GST の増加がみられたが，病理組織学的な変化は認められなかった。週 1 回投与の 75 mg/kg/日群では，雌 1 例で軽微な肝細胞空胞化がみられた。週 2 回投与の 50 mg/kg/日群及び週 5 回投与の 25 mg/kg/日群では，小葉中心性肝細胞肥大を伴う軽微な肝細胞空胞化がみられたが，肝酵素の変化は認められなかった。週 2 回投与の 50 mg/kg/日群では肺胞マクロファージの増生・肥大がみられた。

週 5 回投与の 100 mg/kg/日群では，低用量群に比べて，体重及び体重増加量の減少を示し，雌 1 例では痩せが観察された。また，ALT，AST 及び α-GST の増加がみられ，肝臓では重量増加，軽度退色，小葉中心性肝細胞肥大，肝細胞空胞化，単細胞壊死及び核分裂像がみられた。MPS の変化として，クッパー細胞及び肺胞マクロファージの増生・肥大，多巣性のリンパ・組織球性浸潤がみられた。雌では副腎の重量増加，軽度退色及び腫大，副腎皮質束状帯の空胞化がみられた。

以上のように，肝臓の病理組織学的な変化は 1 週間の投与回数より総投与量に関連することが示唆された。1 週間の総投与量が 75 mg/kg 未満では，週あたりの投与回数に関係なく，肝臓の病理組織学的変化は認められなかった。

2.6.6.8.2.2　雄ラット 10 週間間欠強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.7.3.2/TOX5669，非 GLP 試験】

Sprague Dawley 雄ラット（1 群各 5 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンを 0（溶媒）及び 100 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で週 1 回，10 週間強制経口投与した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン）

試験成績は【2.6.7.17B】に示す。

試験期間中に死亡はみられず，一般状態，体重，体重増加量，摂餌量及び剖検に本薬投与による変化は認められなかった。100 mg/kg/日群では，白血球（特に単球）増加，血清ビリルビン減少及び肝臓重量の増加がみられた。病理組織学的検査では，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，脂肪様空胞（中間帯），単細胞性/限局性肝細胞壊死，クッパー細胞増生及び細網内皮系集簇がみられた。さらに，MPS の肥大/増生が，肺，腸間膜リンパ節及び脾臓でみられた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-28 に示す。

表 2.6.6-28 雄ラット 10 週間間欠強制経口投与毒性試験におけるベダキリンの曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日，週 1 回投与）	測定日	C_{max}（μg/mL）	AUC_{168h}（μg·h/mL）
		ベダキリン	ベダキリン
		雄	雄
100	0*	3.5	89.7
	56	2.6	135.7

*：初回投与日

2.6.6.8.3　代謝物の毒性試験

2.6.6.8.3.1　M2 のマウス 5 日間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.7.5.1/TOX7539，非 GLP 試験】

薬理活性を有するベダキリンの主代謝物 M2 の毒性をベダキリンと比較した。

C57BL/6N マウス（1 群雌雄各 10 例）に 20% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩（ベダキリン投与群）を 0（溶媒），80 及び 100 mg/kg/日の用量で，また，M2（M2 投与群）を 100 及び 130 mg/kg/日の用量で，それぞれ 5 又は 4 日間強制経口投与（10 mL/kg）して毒性を比較した。トキシコキネティクス評価のため，別途，サテライト群（1 群雌雄各 6 例）を設定した。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，バイオマーカー（筋肉障害：CPK，ミオグロビン，膵臓障害：アミラーゼ，リパーゼ），器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクス（ベダキリン及び M2）

試験成績は【2.6.7.17C】に示す。

M2 の 100 及び 130 mg/kg/日群では，投与 4 日に状態悪化（腹臥位，自発運動の低下，立毛）及び用量依存的な死亡（100 mg/kg/日群の雌雄各 1 例，130 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 7 例）がみられたため，投与を中止した。ベダキリンの 100 mg/kg/日群では，投与 5 日に雄 1 例が死亡した。

死亡前には可聴音呼吸，自発運動の低下，立毛及び状態悪化等の変化が観察された。いずれも死因は横紋筋融解症と考えられた。ベダキリンの 100 mg/kg/日群の生存例でも，死亡例と同様な一般状態の変化が観察された。また，ベダキリン及び M2 の両投与群で体重及び体重増加量の低値がみられ，M2 投与群では摂餌量減少もみられた。

血液学的検査，血液生化学的検査及びバイオマーカーでは，ベダキリン及び M2 の両投与群で好中球増加，リンパ球減少による白血球減少，MCV の減少，ALT，AST，アミラーゼ，リパーゼ（雄），CPK 及びミオグロビンの増加がみられたが，概して M2 投与群で顕著な傾向を示した。ALT，AST 及び CPK の増加は，肝臓及び骨格筋の病理組織学的変化と関連していた。

器官重量では，ベダキリン及び M2 の両投与群で脾臓及び胸腺重量の減少がみられ，状態悪化による二次的な変化と考えられた。剖検に本薬投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査では，肝臓，骨格筋及び胃の変化がみられた。肝臓では，主な変化として，グリコーゲン様内容の減少及び肝細胞肥大が主としてベダキリンの 100 mg/kg/日群及び M2 の 130 mg/kg/日群でみられ，雄でより顕著であった。また，脂肪陽性（Oil red O 染色）が主にベダキリンの 100 mg/kg/日群並びに M2 の 100 及び 130 mg/kg/日群でみられた。なお，ベダキリンの 80 mg/kg/日群及び M2 の 100 及び 130 mg/kg/日群でみられた門脈周辺域の好酸性細胞質の増加は，グリコーゲン様内容の初期の減少を反映していると考えられた。骨格筋（大腿四頭筋）では，ベダキリン及び M2 の両投与群で用量依存的な変性/壊死がみられ，M2 投与群でより顕著であった。胃では，ベダキリン及び M2 の両投与群で胃腺窩上皮細胞の変性がみられ，M2 投与群の少数例では軽度な前胃壊死も認められた。

トキシコキネティクスの結果を表 2.6.6-29 に示す。

以上のように，M2 とベダキリン（フマル酸塩）の毒性プロファイルは概して類似していたが，M2 の毒性はベダキリンの毒性より強かった。マウスではベダキリン投与群ではベダキリンより M2 の曝露量（AUC）が 5～6 倍高値であること，M2 投与群ではベダキリン投与群より高い M2 曝露量を示したこと，またベダキリンに全く曝露されていないことから，ベダキリン反復投与試験で観察された毒性には M2 が重要な役割を果たしていると考えられた。

表 2.6.6-29 M2 のマウス 5 日間反復強制経口投与毒性試験におけるベダキリン及び M2 の曝露量（平均値）

投与量（mg/kg/日）		測定日	C_{max}（μg/mL）				AUC_{24h}（μg·h/mL）			
			ベダキリン		M2		ベダキリン		M2	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
ベダキリン	80	5	2.2	1.9	4.9	3.6	20.3	13.7	92.9	69.5
フマル酸塩	100	5	1.8	2.0	6.4	4.1	18.4	16.4	119	78.8
M2	100	5	BQL	BQL	7.9	5.8	BQL	BQL	172	108
	130	5	BQL	BQL	8.5	9.7	BQL	BQL	[a]	[a]

BQL：<50 ng/mL

[a]：十分なデータが得られなかったため，正確な AUC_{24h} を算出できなかった。

2.6.6.8.4　不純物の毒性試験

ベダキリンフマル酸塩の 1 日臨床推奨用量は最大 400 mg であることから，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（ICH Q3A）の「安全性確認の必要な閾値」は原薬中の不純物として 0.15%となる。原薬にはこの閾値を超える不純物が 1 種類（類縁物質A*）含ま

*新薬承認情報提供時に置き換え

れる。この不純物の安全性を検討するために，2%の 類縁物質A* を添加したバッチを用いて，細菌を用いる復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ *Tk* 試験及びラット 2 週間反復強制経口投与毒性試験を実施した。

2.6.6.8.4.1　2% 類縁物質A* 添加ベダキリンフマル酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験

【評価資料 4.2.3.7.6.1/TOX9398，GLP 試験】

2% 類縁物質A* を添加したベダキリンフマル酸塩について，ネズミチフス菌 TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537 株を用いる復帰突然変異試験を，代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により 2 回実施した。2% 類縁物質A* 添加ベダキリンフマル酸塩は DMSO に溶解して使用したが，希釈した際に析出することから，試験 1 では最高用量を 1000 μg/plate として，15.63～1000 μg/plate で処理した。その結果，細胞毒性が認められなかったため，試験 2 では最高用量を 2500 μg/plate として，39.06～2500 μg/plate で処理した。

試験成績は【2.6.7.17D】に示す。

代謝活性化系の有無にかかわらず，復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また，試験 1 では 250 μg/plate 以上，試験 2 では 312.5 又は 625 μg/plate 以上で濃度依存的な析出が観察された。試験 2 では 2500 又は 1250 μg/plate 以上で細胞毒性がみられた。

以上のことから，2%の 類縁物質A* を添加したベダキリンフマル酸塩はネズミチフス菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.8.4.2　2% 類縁物質A* 添加ベダキリンフマル酸塩のマウスリンフォーマ *Tk* 試験

【評価資料 4.2.3.7.6.2/TOX9394，GLP 試験】

2% 類縁物質A* を添加したベダキリンフマル酸塩について，マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の *Tk* 遺伝子座の変異を指標としたマウスリンフォーマ *Tk* 試験を代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下で実施した。ベダキリンフマル酸塩は DMSO に溶解した後，培地を用いて適切な用量に希釈した。処理時間は代謝活性化系の非存在下で 3 及び 24 時間，存在下で 3 時間とした。用量設定試験から，ベダキリンフマル酸塩の細胞毒性及び溶解性に基づき，本試験の処理濃度を設定した。

試験成績は【2.6.7.17D】に示す。

代謝活性化系非存在下の 3 時間処理（15～150 μg/mL）では，75 μg/mL 以上で析出が認められた。最高用量を 105 μg/mL（RTG = 36%）として 15～105 μg/mL で分析したが，いずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系存在下の 3 時間処理（15～150 μg/mL）では，75 μg/mL 以上で析出が認められた。最高用量を 105 μg/mL（RTG = 100%）として 15～105 μg/mL で分析したが，いずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。再試験（試験 2，10～150 μg/mL）では，80 μg/mL 以上で析出が認められた。最高用量を 90 μg/mL（RTG = 15%）として 10～90 μg/mL で分析したが，いずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

代謝活性化系非存在下の 24 時間処理（10～120 μg/mL）では，80 μg/mL 以上で析出が認められた。最高用量を 50 μg/mL（RTG = 17%）として 10～50 μg/mL で分析したが，いずれの濃度でも突然変異頻度の増加は認められなかった。

以上のことから，2%類縁物質A*を添加したベダキリンフマル酸塩は，代謝活性化系の有無にかかわらず，マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.8.4.3　2% 類縁物質A* 添加ベダキリンフマル酸塩のラット 2 週間反復強制経口投与毒性試験

【参考資料 4.2.3.7.6.3/TOX7562，非 GLP 試験】

Sprague Dawley ラット（1 群雌雄各 10 例）に 10% HP-β-CD に溶解したベダキリンフマル酸塩を 0（溶媒），6 及び 12 mg/kg/日の用量（10 又は 20 mL/kg）で，また，不純物 2%類縁物質A*を添加したベダキリンフマル酸塩を 6 及び 12 mg/kg/日の用量（10 又は 20 mL/kg）で連日 2 週間強制経口投与した（初回投与日＝投与 0 日）。いずれも 12 mg/kg/日の用量は 1 日 2 回投与とした。

観察項目：生死，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査。

試験成績は【2.6.7.17D】に示す。

試験期間中に死亡はみられなかった。対照群の雄 1 例が投与 1 日に誤投与により死亡した。

ベダキリンフマル酸塩投与群では，6 mg/kg/日以上の群の雌で Ca の軽度増加，12 mg/kg/日群の雌で白血球，好中球及びリンパ球の軽度増加，総ビリルビンの軽度減少，副腎及び肝臓重量の軽度増加がみられた。

2% 類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩投与群では，6 mg/kg/日群の雌で HCT の軽微減少及び Ca の軽度増加がみられた。12 mg/kg/日群では，雄で赤血球，HGB 及び HCT の軽度減少，網状赤血球の中等度増加がみられたが，雌では HCT の軽微減少がみられたのみであった。また，12 mg/kg/日群の雌で総ビリルビンの軽度減少，雄で無機 P 及びアルブミンの軽度減少，雌で Ca の軽度増加がみられ，雌ではさらに副腎及び肝臓重量の軽度増加がみられた。

一般状態，体重，摂餌量，尿検査，剖検及び病理組織学的検査に本薬投与に関連する変化は認められなかった。

以上のように，ベダキリンフマル酸塩と 2% 類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩の毒性プロファイルに大きな差は認められなかった。

2.6.6.8.5　その他の不純物

ベダキリンの初期のバッチには，上記のほかに 3 種類の不純物（類縁物質B*，類縁物質C*及び類縁物質D*）が含まれていたが，開発後期には規定値（0.15%）未満となった。これらの不純物について，細菌を用いる復帰突然変異試験で評価した。

2.6.6.8.5.1　10% 類縁物質B* 添加ベダキリンフマル酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験

【評価資料 4.2.3.7.6.4/TOX9483，GLP 試験】

10%の 類縁物質B* を添加したベダキリンフマル酸塩について，ネズミチフス菌 TA98，TA100，TA102，TA1535 及び TA1537 株を用いる復帰突然変異試験を，代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により 2 回実施した。10% 類縁物質B* 添加ベダキリンフマル酸塩は DMSO に溶解して使用したが，細胞毒性がみられること及び希釈した際に析出することから，試験 1 では 39.06～2500 μg/plate，試験 2 では 23.44～1500 μg/plate で処理した。

試験成績は【2.6.7.17D】に示す。

代謝活性化系の有無にかかわらず，復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。試験 1 では 312.5 又は 1250 μg/plate 以上で細胞毒性がみられ，1250 μg/plate 以上で析出がみられた。また，試験 2 では 750 μg/plate 以上又は 1500 μg/plate で細胞毒性がみられ，1500 μg/plate で析出がみられた。

以上のことから，10% 類縁物質B* を添加したベダキリンフマル酸塩はネズミチフス菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.8.5.2　1% 類縁物質C* 及び 1% 類縁物質D* 添加ベダキリンの細菌を用いる復帰突然変異試験

【参考資料 4.2.3.7.6.5/TOX6327，非 GLP 試験】

1% 類縁物質C* 及び 1% 類縁物質D* を添加したベダキリンについて，ネズミチフス菌 TA98，TA100 及び TA102 株を用いる復帰突然変異試験を，代謝活性化系（ラット肝 S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により 1 回実施した。1% 類縁物質C* 及び 1% 類縁物質D* 添加ベダキリンは DMSO に溶解して使用したが，細胞毒性がみられること及び希釈した際に析出することから，15.63～1000 μg/plate で処理した。

試験成績は【2.6.7.17D】に示す。

代謝活性化系の有無にかかわらず，復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。125 又は 250 μg/plate 以上で析出がみられた。細胞毒性はすべての濃度で認められなかった。

以上のことから，1% 類縁物質C* 及び 1% 類縁物質D* を添加したベダキリンはネズミチフス菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

2.6.6.8.6　*In vitro* 細胞毒性

【参考資料 4.2.3.7.7.1/4.2.3.7.7.2/FK4371/FK5806，非 GLP 試験】

マウス，ラット，イヌ及びヒト肝細胞に対するベダキリン及び M2 の細胞毒性を *in vitro* で検討した。各種初代培養細胞をベダキリン又は M2（DMSO に溶解）の 0.07～300 μmol/L で約 24 時間処理し，LDH 放出，ニュートラルレッド（NR）取込み及び ATP 含量を測定した。

試験成績は【2.6.7.17E】に示す。

最初の試験はベダキリンを用いて検討した【FK4371】。析出は 11.4 μmol/L（マウス及びラット）

及び 25.0 μmol/L（イヌ及びヒト）以上の濃度で観察された。ベダキリンの EC_{50} 値は，溶解限度近傍又はそれより高い濃度であった。この条件下で算出した EC_{50} 値から，ベダキリンは概してイヌ/ヒト肝細胞よりマウス/ラット肝細胞に対して強い細胞毒性を示すと考えられた。

次の試験では，ベダキリンと M2 の細胞毒性を比較した【FK5806】。析出はベダキリン及び M2 ともに 43.5 μmol/L（ヒト）又は 62.6 μmol/L（マウス，ラット及びイヌ）以上の濃度で観察された。M2 の細胞毒性はマウス，ラット，イヌ及びヒト肝細胞で類似していた。ベダキリン及び M2 の EC_{50} 値は，それぞれ LDH 放出で 16.8～>62.6 μmol/L 及び 6.13～10.6 μmol/L，NR 取込みで 12.7～23.6 μmol/L 及び 3.62～5.83 μmol/L，ATP 含量で 14.7～>62.6 μmol/L 及び 7.09～12.2 μmol/L であった。試験したすべての動物種の肝細胞に対し，M2 の EC_{50} 値はベダキリンより低値であった。

2.6.6.8.7 ベダキリン，M2 及び M3 の *in vitro* リン脂質症誘発性

【参考資料 4.2.3.7.7.3-5/TOX8271/TOX8337/ADME_14528，非 GLP 試験】

ベダキリン，M2 及び M3 の *in vitro* リン脂質症誘発性についてリン脂質症スクリーニング試験で比較した。また，リン脂質症を誘発することが知られている clofazimine とベダキリンを併用した場合のリン脂質症誘発性についても評価した。

ヒト急性単核球白血病由来細胞株 THP-1 をベダキリン（0.91～93 μmol/L），M2（0.20～20 μmol/L）又は M3（0.20～20 μmol/L）（0.5%DMSO に溶解）で 48 時間処理した。リン脂質症誘発性を検討するため，最初の 24 時間は蛍光リン脂質を培養液に添加し（細胞のリソソームへの蛍光リン脂質の取込み），さらに蛍光リン脂質を取り除いた培養液で 24 時間培養（リソソームのホスホリパーゼによる蛍光リン脂質の分解）した後の細胞の蛍光強度を測定した。蛍光強度が対照細胞に比べて 2 倍以上増加した場合に，生物学的に意義のある増加とし，さらに用量依存的なリン脂質の蓄積がみられた場合，リン脂質症誘発性を有すると判定した。また，細胞毒性として，ベダキリン，M2 及び M3 で 48 時間処理後の死亡又は生存細胞の比率を求め，IC_{50} 値を算出した。さらに，上記の試験方法を用いて，ベダキリン（3.0～15.0 μmol/L）と clofazimine（0.8～4.0 μmol/L）を単独処理，又は併用処理（3.0+0.8～15.0+4.0 μmol/L）した場合のリン脂質症誘発性を検討した。

試験成績は【2.6.7.17E】に示す。

最初の試験では，ベダキリン及び M2 について検討した。蛍光リン脂質 2 倍増加値は，ベダキリンで 6.18～8.49 μmol/L，M2 で 1.17～1.30 μmol/L であり，M2 はベダキリンより約 5～7 倍低値を示した。細胞毒性の IC_{50} 値は，ベダキリンで最大溶解濃度の 93 μmol/L 超，M2 で 5.16 μmol/L であった。したがって，M2 はベダキリンよりもリン脂質症誘発性及び細胞毒性が強いと考えられた【TOX8271】。

次の試験では，ベダキリン，M2 及び M3 について検討した。蛍光リン脂質 2 倍増加値は，ベダキリンで 5.89～8.76 μmol/L，M2 で 1.26～1.63 μmol/L，M3 で 1.73～2.32 μmol/L であった。細胞毒性の IC_{50} 値は，ベダキリンで 59.21 μmol/L，M2 で 2.82 μmol/L，M3 で 3.34 μmol/L であった。したがって，M2 及び M3 はベダキリンよりもリン脂質症誘発性及び細胞毒性が強く，M2 は M3

よりもわずかにリン脂質症誘発性及び細胞毒性が強いと考えられた【TOX8337】。

以上，M2 及び M3 はともにベダキリンよりリン脂質症誘発性及び細胞毒性が強いと考えられた。

ベダキリンと clofazimine を併用処理した場合，蛍光リン脂質 2 倍増加値は，ベダキリンで 7.4 µmol/L，clofazimine で 2.53 µmol/L，ベダキリンと clofazimine 併用で 4.63 µmol/L であった。したがって，ベダキリンと clofazimine を併用処理した場合のリン脂質症誘発性は相加的であると考えられた【ADME_14528】。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 単回投与毒性試験

ベダキリンを単回経口投与したときの概略の致死量は，マウスでは雌雄とも 200～800 mg/kg，ラットでは雄 800 mg/kg 及び雌>800 mg/kg，イヌでは雌雄とも>300 mg/kg であった。マウス及びラットでは，高用量で死亡，状態悪化及び体重減少がみられた。ベダキリンを単回静脈内投与したときの概略の致死量は，マウスでは雌雄とも>50 mg/kg，ラットでは雌雄とも>25 mg/kg であった。

2.6.6.9.2 反復投与毒性試験

反復経口投与毒性試験におけるベダキリンの主な標的器官は，MPS，筋肉（骨格筋及び心筋），胃，膵臓及び肝臓であった。

MPS

ベダキリン及び主代謝物 M2 は，CAD の特徴を有しており，主として MPS にリン脂質症を誘発した。リン脂質症は，すべての動物種（マウス，ラット，イヌ）において，主にリンパ系組織（リンパ節及び脾臓），肺，肝臓，胃，骨格筋，膵臓及び子宮でみられ，光学顕微鏡では種々の組織で色素沈着/泡沫状マクロファージの増加として，また，電子顕微鏡ではリソソーム内の層板状構造/ミエロイド小体として観察された。リン脂質症は毒性変化というより主に適応性変化と考えられ，休薬により緩徐に回復するとされている [1), 2)]。ベダキリンにおいてもラット及びイヌで回復性が確認された。

筋肉（骨格筋及び心筋）

ベダキリンの主要な毒性標的器官は骨格筋であった。マウス，ラット及びイヌでは骨格筋の変性/壊死がみられ，AST，CPK 又はミオグロビンの増加を伴っていた。筋肉の変性は高用量又は長期投与でみられ，休薬又は用量減量後に回復性を示した。

心筋の変化はイヌのみで観察された。イヌ 26 週間投与試験及び 6 カ月間投与試験の高用量では，心筋の変性が CPK 又は cTnI の増加を伴って認められた。

胃

胃底腺の変性/萎縮がマウス及びイヌでみられた。これらの変化は胃底部の壁細胞及び主細胞に限局していた。主に幽門腺の G 細胞から分泌されるガストリン-17 の血清中濃度については，変化は認められなかった。1 カ月間投与試験と長期投与試験の比較から，長期投与しても所見の重篤化は認められなかった。ラットでは胃の変化は認められなかった。

膵臓

膵臓の腺房細胞萎縮を伴う慢性膵炎がイヌでみられたが，血清アミラーゼ，リパーゼ及び cTLI の変化は認められなかった。また，腺房細胞の微小空胞化及び軽微な単細胞壊死がマウスでみられた。マウスでは血清アミラーゼ及びリパーゼの増加も認められた。

肝臓

肝細胞肥大がマウス，ラット及びイヌでみられた。ラット肝臓の電子顕微鏡検査で SER 増加が観察されたことから，この所見は酵素誘導を示す適応性変化と考えられた。マウスではこの所見がときに単細胞壊死を伴ってみられた。すべての動物種で血清中肝酵素の増加が認められた。

MPS，筋肉，胃，膵臓又は肝臓所見の明らかな回復性が，ラット及びイヌでは休薬 1 又は 3 カ月後にみられた。イヌでは毒性用量から減量後にも回復性が認められた。

マウス 13 週間投与試験の無毒性量は 10 mg/kg/日であった。ラット 26 週間投与試験の無毒性量は求められなかったが，5 mg/kg/日（低用量群）の所見はリンパ節の泡沫状/好酸性マクロファージの増加，肝細胞肥大及び空胞化の増加及び腎臓の軽微な変化であり，それぞれ適応性反応又はラット特異的な所見と考えられることから，5 mg/kg/日がラット反復投与毒性試験における最小毒性量と考えられた。イヌ 39 週間投与試験の無毒性量は 2 mg/kg/日であった。マウス，ラット及びイヌの無毒性量又は最小毒性量における曝露量（AUC_{24h}，雌雄平均値）は，ベダキリンがそれぞれ 7，12 及び 25 μg·h/mL，M2 がそれぞれ 22，7 及び 13 μg·h/mL であった。

ラット及びイヌと異なり，マウスではベダキリンより M2 の曝露量が高値を示した。M2 を投与したマウス反復投与試験から，ベダキリンの反復投与試験で観察された毒性には M2 が重要な役割を果たしていると考えられた。*In vitro* 試験では，M2 はベダキリンよりも強い細胞毒性を示した。

ラット及びイヌでは，連日投与より間欠投与の方が良好な忍容性を示し，毒性も弱かった。ラットでは肝臓の変化がベダキリンの週あたりの総投与量と関連し，75 mg/kg/週までは適応性変化を示し，84 mg/kg/週以上では肝毒性を示した。

上記のほか，眼，腎臓，精巣及び甲状腺に変化がみられたが，1 試験のみの変化であるか他の所見に続発するものであるため，重要性は低いと考え，標的器官とは判断しなかった。

腎臓では，皮髄境界部の鉱質沈着が雌雄ラットでみられ，尿細管の好塩基性変化及び限局性腎症が雄ラットでみられた。これらの所見は自然発生所見又はラット特異的な所見として知られている。血清尿素窒素，クレアチニン，カリウム，又は標準的な尿検査パラメータの変化は認められなかった。限局性腎症は，リン脂質症誘発剤の長期投与に対する適応性反応と考えられた。マ

ウス及びイヌの腎臓に変化は認められなかった。

眼及び精巣の変化はイヌの 1 試験のみで認められた。イヌ 2 及び 6 カ月間投与試験では，結膜炎及び散瞳後の異常な光不耐がみられ，涙腺（第三眼瞼リンパ組織）の線維性組織球の増生がみられた。また，精巣の慢性炎症及び萎縮がみられた。眼及び精巣の変化は，イヌ 39 週間投与試験，マウス及びラット反復投与試験では認められなかった。

ラットで認められた甲状腺の濾胞上皮細胞肥大は，酵素誘導による肝細胞肥大に関連した二次的なものと考えられた。

2.6.6.9.3　遺伝毒性試験

ベダキリンの遺伝毒性を *in vitro* では細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ *Tk* 試験，*in vivo* ではマウス骨髄小核試験により検討した。いずれの結果も陰性であり，ベダキリンに遺伝毒性はないと判断した。

2.6.6.9.4　がん原性試験

ラットがん原性試験において，ベダキリンフマル酸塩を 0（脱塩水），0（溶媒），2.5，5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 104 週間反復強制経口投与したが，腫瘍の増加は認められなかった。したがって，ベダキリンにがん原性はないと判断された。

マウスはベダキリンに対して忍容性が低いこと，他の動物種及びヒトと代謝が異なり，M2 の血漿中濃度がベダキリンより高く，ベダキリンの血漿中濃度がヒト治療用量での曝露量より低いことから，マウスがん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.9.5　生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において，雌雄とも交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。24 mg/kg/日群の雄 3 例で胚/胎児が得られなかったが，精巣及び精巣上体の病理組織学的検査で異常は認められなかったことから，本薬投与との関連性は不明であった。雄の生殖能に対する無毒性量は 6 mg/kg/日，雌の生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は 24 mg/kg/日であった。ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験では，催奇形性は認められなかった。胎児に対する無毒性量は，ラットで 15 mg/kg/日（AUC_{24h} = ベダキリン：50.2 μg·h/mL，M2：12.1 μg·h/mL），ウサギで 100 mg/kg/日（AUC_{24h} = ベダキリン：31.8 μg·h/mL，M2：8.7 μg·h/mL）以上であった。ラット及びウサギとも高用量では母体毒性が認められ，母動物に対する無毒性量はそれぞれ 15 及び 30 mg/kg/日であった。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において，F_1 出生児の機能発達及び生殖能への影響は認められなかった。交叉哺育試験から，授乳期間中の F_1 出生児の体重増加量減少は乳汁を介した曝露によるものと考えられた。F_0 母動物及び F_1 出生児の成長に関する無毒性量はともに 15 mg/kg/日（母動物の AUC_{24h} 平均値 = ベダキリン：22.4 μg·h/mL，M2：11.2 μg·h/mL），F_1 出生児の機能発達及び生殖能に対する無毒性量は 45 mg/kg/日（母動物の AUC_{24h} 平均値 = ベダキリン：53.8 μg·h/mL，M2：44.6 μg·h/mL）であった。

2.6.6.9.6　幼若毒性

ベダキリンは生後 24～60 日齢の幼若ラットにおいて良好な忍容性を示し，無毒性量は 15 mg/kg/日（ベダキリンの AUC_{24h} は雄で 13.1 μg·h/mL，雌で 35.6 μg·h/mL，M2 の AUC_{24h} は雄で 10.5 μg·h/mL，雌で 16.3 μg·h/mL）であった。新たな毒性標的器官は認められず，毒性プロファイルは成熟ラットと同様であった。

2.6.6.9.7　局所刺激性試験

ベダキリンは，BCOP 試験で眼刺激性を示さず，マウス LLNA で皮膚感作性は認められなかった。Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験で光毒性がみられたが，有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験の結果から，本薬に光毒性はないと判断した。

2.6.6.9.8　その他の毒性試験

ベダキリンの免疫毒性を SRBC に対する T 細胞依存性抗体産生試験，及びリステリア菌に対する宿主抵抗性試験で評価したが，免疫毒性は認められなかった。

M2 及び M3 は，*in vitro* でベダキリンより強い細胞毒性及び強いリン脂質症誘発性を示した。

原薬には，ICH Q3A で安全性確認が必要とされる不純物 類縁物質A* が含まれる。この不純物 類縁物質A* を 2%添加したベダキリンフマル酸塩を用いて，細菌を用いる復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ *Tk* 試験及びラット 2 週間反復強制経口投与試験を実施した結果，不純物の安全性が確認された。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11　参考文献

1）　Lüllmann H, et al. Drug-induced phospholipidoses. II. Tissue distribution of the amphiphilic drug chlorphentermine. CRC Crit RevToxicol. 1975;4(2):185-218.

2）　Reasor MJ, et al. Drug-induced phospholipidosis: Issues and future directions. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567-83.

*新薬承認情報提供時に置き換え

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：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日) [a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性								
	マウス/CD-1	強制経口	単回	ベダキリン 0, 50, 200, 800	適	Janssen, Belgium	TOX6202	4.2.3.1.1
	マウス/CD-1	静脈内	単回	ベダキリン 0, 12.5, 25, 50	適	Janssen, Belgium	TOX5728	4.2.3.1.2
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	単回	ベダキリン 0, 50, 200, 600	不適	Janssen, Belgium	Exp5611	4.2.3.2.4
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	単回	ベダキリン 0, 50, 200, 800	適	Janssen, Belgium	TOX6016	4.2.3.1.3
	ラット/Sprague Dawley	静脈内	単回	ベダキリン 0, 6.25, 12.5, 25	適	Janssen, Belgium	TOX5730	4.2.3.1.4
	イヌ/ビーグル	強制経口	用量漸増単回	ベダキリン 0, 25, 100, 300	不適	Janssen, Belgium	Exp5612	4.2.3.2.9
反復投与毒性								
	マウス/C57BL/6	強制経口	5 日間	ベダキリン 0, 10, 30, 60, 100 ベダキリンフマル酸塩 0, 30	不適	[redacted], US	TOX7264	4.2.3.2.1
	マウス/CD-1	強制経口	28 日間	ベダキリンフマル酸塩 0, 30, 60	不適	[redacted], UK	TOX7420	4.2.3.2.2
	マウス/CD-1	強制経口	13 週間	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 10, 20, 30	適	[redacted], UK	TOX7419	4.2.3.2.3

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日) [a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性 (続き)								
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	14 日間	ベダキリン 0, 25, 100	不適	Janssen, Belgium	Exp5611	4.2.3.2.4
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	15 日間	ベダキリン 0, 6, 12, 24	適	Janssen, Belgium	TOX6022	4.2.3.2.5
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	1 カ月間	ベダキリン 0, 12.5, 25, 75 (週 2 回)	適	Janssen, Belgium	TOX6017	4.2.3.2.6
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	13 週間	ベダキリン 0, 1.5, 6, 24 10 (2 日に 1 回)	適	[redacted], France	TOX6614	4.2.3.2.7
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	26 週間	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 10, 20 20 (週 2 回)	適	[redacted], UK	TOX7421	4.2.3.2.8
	イヌ/ビーグル	強制経口	14 日間	ベダキリン 100	不適	Janssen, Belgium	Exp5612	4.2.3.2.9
	イヌ/ビーグル	強制経口	1 カ月間	ベダキリン 0, 10, 40, 160	適	Janssen, Belgium	TOX6018	4.2.3.2.10
	イヌ/ビーグル	強制経口	13 及び 26 週間	ベダキリン 0, 2.5, 10, 40/20 [b]	適	[redacted], France	TOX6612	4.2.3.2.11
	イヌ/ビーグル	強制経口	2 及び 6 カ月間	ベダキリンフマル酸塩 0, 10, 40/20 [c] 140 (週 2 回)	適	Janssen, Belgium	TOX7305	4.2.3.2.12
	イヌ/ビーグル	強制経口	39 週間	ベダキリンフマル酸塩 0, 2, 6, 18 14 (週 3 回)	適	[redacted], UK	TOX9239	4.2.3.2.13

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
遺伝毒性								
	ネズミチフス菌	*In vitro*	NA	ベダキリン 0, 15.63 – 1000 µg/plate	不適	Janssen, Belgium	Exp5618	4.2.3.3.1.1
	ネズミチフス菌	*In vitro*	NA	ベダキリン 0, 15.63 – 1000 µg/plate	適	Janssen, Belgium	TOX6089	4.2.3.3.1.2
	マウスリンパ腫 L5178Y $tk^{+/-}$細胞	*In vitro*	NA	ベダキリン 0, 10 – 150 µg/mL (3 時間, -S9) 0, 10 – 200 µg/mL (3 時間, +S9) 0, 1 – 75 µg/mL (24 時間, -S9)	不適	Janssen, Belgium	Exp5619	4.2.3.3.1.3
	マウスリンパ腫 L5178Y $tk^{+/-}$細胞	*In vitro*	NA	ベダキリン 0, 1 – 200 µg/mL (3 時間, ±S9) 0, 1 – 70 µg/mL (24 時間, -S9)	適	Janssen, Belgium	TOX6088	4.2.3.3.1.4
	マウス/CD-1	強制経口	単回	ベダキリン 0, 37.5, 150, 600	不適	Janssen, Belgium	Exp5620	4.2.3.3.2.1
	マウス/CD-1	強制経口	単回	ベダキリン 0, 40, 160, 640	適	Janssen, Belgium	TOX6090	4.2.3.3.2.2
がん原性	ラット/Sprague Dawley	強制経口	104 週間	ベダキリンフマル酸塩 0, 0, 2.5, 5, 10, 20	適	[redacted], UK	TOX9596	4.2.3.4.1.1

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)　　被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
生殖発生毒性 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット/Sprague Dawley	強制経口	[d]	ベダキリンフマル酸塩 0, 1.5, 6, 24	適	Janssen, Belgium	TOX7332	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に関する試験	ラット/Sprague Dawley (妊娠)	強制経口	妊娠 6 - 17 日	ベダキリン 0, 5, 15, 45	不適	Janssen, Belgium	TOX6529	4.2.3.5.2.1
	ラット/Sprague Dawley (妊娠)	強制経口	妊娠 6 - 17 日	ベダキリン 0, 5, 15, 45	適	Janssen, Belgium	TOX6657	4.2.3.5.2.2
	ウサギ/New Zealand White (非妊娠)	強制経口	5 日間	ベダキリン (HP-β-CD) 0, 10, 30, 90 ベダキリン (Methocel) 0, 30, 100, 300	不適	Janssen, Belgium	TOX6530	4.2.3.5.2.3
	ウサギ/New Zealand White (妊娠)	強制経口	妊娠 6 - 19 日	ベダキリン 0, 30, 100, 300	不適	Janssen, Belgium	TOX6528	4.2.3.5.2.4
	ウサギ/New Zealand White (妊娠)	強制経口	妊娠 6 - 19 日	ベダキリン 0, 10, 30, 100	適	Janssen, Belgium	TOX6656	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/Sprague Dawley	強制経口	妊娠 6 - 授乳 6 日	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 15, 30, 45	不適	[redacted], UK	TOX9295	4.2.3.5.3.1
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	妊娠 6 - 授乳 20 日	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 15, 45	適	[redacted], UK	TOX9296	4.2.3.5.3.2
新生児を用いた試験	ラット/Sprague Dawley	強制経口	24 - 60 日齢	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 15, 45	適	[redacted], UK	TOX9405	4.2.3.5.4.1

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
局所刺激性								
	ウシ摘出角膜	*In vitro*	4 時間	ベダキリン 0, 20%懸濁液	不適	Janssen, Belgium	TOX6092	4.2.3.6.1
	Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	*In vitro*	約 50 分間	ベダキリン 0, 0.03 - 14.95 mg/L	不適	Janssen, US	TOX6247	4.2.3.6.2
	ラット/Long Evans	強制経口	単回	ベダキリン 0, 25, 50, 100	適	[redacted], US	TOX6312	4.2.3.6.3
	マウス/CBA/Ca	塗布	-	ベダキリン 0, 2.5, 5, 10%	不適	[redacted], UK	TOX6114	4.2.3.6.4
その他の毒性								
免疫毒性	ラット/Wistar	強制経口	4 週間	ベダキリン 0, 0, 6, 20, 60	適	[redacted], Netherlands	TOX6926	4.2.3.7.2.1
	ラット/Wistar	強制経口	28 日間	ベダキリンフマル酸塩 0, 0, 6, 20, 60	適	[redacted], Netherlands	TOX7484	4.2.3.7.2.2
機序検討	ラット/Sprague Dawley	強制経口	1 カ月間	ベダキリン 25, 50, 100 (2 週に 1 回) 25, 50, 75 (週 1 回) 6.25, 12.5, 25, 50 (週 2 回) 6.25, 12.5, 25, 100 (週 5 回)	不適	Janssen, Belgium	TOX5731	4.2.3.7.3.1
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	10 週間	ベダキリン 0, 100 (週 1 回)	不適	Janssen, Belgium	TOX5669	4.2.3.7.3.2
代謝物	マウス/C57BL/6N	強制経口	5 日間	ベダキリンフマル酸塩 0, 80, 100 M2 0, 100, 130	不適	Janssen, Belgium	TOX7539	4.2.3.7.5.1

(続く)

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
その他の毒性 (続き) 不純物	ネズミチフス菌	*In vitro*	NA	2%類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩 0‐2500 µg/plate	適	Janssen, Belgium	TOX9398	4.2.3.7.6.1
	マウスリンパ腫 L5178Y *tk*$^{+/-}$細胞	*In vitro*	NA	2%類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩 0‐300 µg/mL (3 時間, -S9) 0‐300 µg/mL (3 時間, +S9) 0‐300 µg/mL (24 時間, -S9)	適	[redacted], UK	TOX9394	4.2.3.7.6.2
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	14 日間	2%類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩 0, 6 (1 日 1 回) , 12 (1 日 2 回) (非添加及び添加群)	不適	Janssen, Belgium	TOX7562	4.2.3.7.6.3
	ネズミチフス菌	*In vitro*	NA	10%類縁物質B*添加ベダキリンフマル酸塩 0, 23.44‐2500 µg/plate	適	Janssen, Belgium	TOX9483	4.2.3.7.6.4
	ネズミチフス菌	*In vitro*	NA	1%類縁物質C*＋1%類縁物質D*添加ベダキリン 0, 15.63‐1000 µg/plate	不適	Janssen, Belgium	TOX6327	4.2.3.7.6.5

(続く)

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
その他の毒性 (続き)								
In Vitro 細胞毒性及びリン脂質症誘発性	初代肝細胞 (マウス, ラット, イヌ, ヒト)	*In vitro*	約 24 時間	ベダキリン 0.09 – 100 µmol/L	不適	Janssen, Belgium	FK4371	4.2.3.7.7.1
	初代肝細胞 (マウス, ラット, イヌ, ヒト)	*In vitro*	約 24 時間	ベダキリン 0.07 – 300 µmol/L M2 0.07 – 300 µmol/L	不適	Janssen, Belgium	FK5806	4.2.3.7.7.2
	ヒト単球細胞株 THP-1	*In vitro*	48 時間	ベダキリン 1.97 – 93 µmol/L M2 0.20 – 20 µmol/L	不適	Janssen, Belgium	TOX8271	4.2.3.7.7.3
	ヒト単球細胞株 THP-1	*In vitro*	48 時間	ベダキリン 0.91 – 93 µmol/L M2, M3 0.20 – 20 µmol/L	不適	Janssen, Belgium	TOX8337	4.2.3.7.7.4
	ヒト単球細胞株 THP-1	*In vitro*	48 時間	ベダキリン 3.0 – 15.0 µmol/L clofazimine 0.8 – 4.0 µmol/L ベダキリン+ clofazimine 併用 3.0＋0.8, 4.4＋1.2, 6.7＋1.8, 10.0＋2.7, 15.0＋4.0 µmol/L	不適	Janssen, Belgium	ADME_14528	4.2.3.7.7.5

[a]：特に明記しない限り, ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値. 反復投与毒性試験の下線を施した投与量は, 無毒性量を示す.
[b]：高用量群の投与量は投与 115 (M) /114 (F) 日 (17 週) に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量した.
[c]：投与 57 日に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量した.
[d]：M：交配前 4 週間から剖検日, F：交配前 2 週間から妊娠 7 日.
F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, M3＝*N*-ジ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず

2.6.7.2 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験						
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 50, 200, 600	不適	Exp5611	4.2.3.2.4
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 50, 200, 800	適	TOX6016	4.2.3.1.3
	イヌ/ビーグル	強制経口	ベダキリン 0, 25, 100, 300 用量漸増単回	不適	Exp5612	4.2.3.2.9
反復投与毒性試験						
5 日間	マウス/C57BL/6	強制経口	ベダキリン 0, 10, 30, 60, 100 ベダキリンフマル酸塩 0, 30	不適	TOX7264	4.2.3.2.1
28 日間	マウス/CD-1	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 30, 60	不適	TOX7420	4.2.3.2.2
13 週間	マウス/CD-1	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 10, 20, 30	適	TOX7419	4.2.3.2.3
14 日間	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 25, 100	不適	Exp5611	4.2.3.2.4
15 日間	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 6, 12, 24	適	TOX6022	4.2.3.2.5
1 カ月間＋1 カ月間休薬	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 12.5, 25, 75 (週 2 回)	適	TOX6017	4.2.3.2.6
13 週間	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 1.5, 6, 24 10 (2 日に 1 回)	適	TOX6614	4.2.3.2.7

(続く)

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 (続き)　　被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性試験 (続き)						
26 週間＋12 週間休薬	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 10, 20 20 (週 2 回)	適	TOX7421	4.2.3.2.8
14 日間	イヌ/ビーグル	強制経口	ベダキリン 100	不適	Exp5612	4.2.3.2.9
1 カ月間＋1 カ月間休薬	イヌ/ビーグル	強制経口	ベダキリン 0, 10, 40, 160	適	TOX6018	4.2.3.2.10
13/26 週間	イヌ/ビーグル	強制経口	ベダキリン 0, 2.5, 10, 40/20[b]	適	TOX6612	4.2.3.2.11
2/6 カ月間	イヌ/ビーグル	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 10, 40/20[c] 140 (週 2 回)	適	TOX7305	4.2.3.2.12
39 週間＋13 週間休薬	イヌ/ビーグル	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 2, 6, 18 14 (週 3 回)	適	TOX9239	4.2.3.2.13
遺伝毒性試験						
骨髄細胞の小核試験	マウス/CD-1	強制経口	ベダキリン 0, 40, 160, 640	適	TOX6090	4.2.3.3.2.2
がん原性試験						
104 週間	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 0, 2.5, 5, 10, 20	適	TOX9596	4.2.3.4.1
生殖発生毒性試験						
胚・胎児発生に関する試験	ラット/Sprague Dawley (妊娠)	強制経口	ベダキリン 0, 5, 15, 45	不適	TOX6529	4.2.3.5.2.1
	ラット/Sprague Dawley (妊娠)	強制経口	ベダキリン 0, 5, 15, 45	適	TOX6657	4.2.3.5.2.2

(続く)

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 (続き)　　被験物質：ベダキリン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg/日)[a]	GLP 適用	試験番号	CTD における記載箇所
生殖発生毒性試験 (続き)						
胚・胎児発生に関する試験 (続き)	ウサギ/New Zealand White (非妊娠)	強制経口	ベダキリン (HP-β-CD) 0, 10, 30, 90 ベダキリン (Methocel) 0, 30, 100, 300	不適	TOX6530	4.2.3.5.2.3
	ウサギ/New Zealand White (妊娠)	強制経口	ベダキリン 0, 30, 100, 300	不適	TOX6528	4.2.3.5.2.4
	ウサギ/New Zealand White (妊娠)	強制経口	ベダキリン 0, 10, 30, 100	適	TOX6656	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 15, 30, 45	不適	TOX9295	4.2.3.5.3.1
	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 15, 45	適	TOX9296	4.2.3.5.3.2
新生児を用いた試験	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 5, 15, 45	適	TOX9405	4.2.3.5.4
その他の毒性試験						
免疫毒性試験	ラット/Wistar	強制経口	ベダキリン 0, 0, 6, 20, 60	適	TOX6926	4.2.3.7.2.1
機序検討試験	ラット/Sprague Dawley	強制経口	ベダキリン 0, 100 (週 1 回)	不適	TOX5669	4.2.3.7.3.2
代謝物の毒性試験	マウス/C57BL/6N	強制経口	ベダキリンフマル酸塩 0, 80, 100 M2 0, 100, 130	不適	TOX7539	4.2.3.7.5

[a]：特に明記しない限り，ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値.
[b]：高用量群の投与量は投与 115 (M) /114 (F) 日 (17 週) に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量.
[c]：投与 57 日に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量.
F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン

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　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	被験物質	投与期間	AUC_{24h} (μg·h/mL) マウス M	マウス F	ラット M	ラット F	ウサギ F	イヌ M	イヌ F
1.5	ベダキリン	13 週間 [d]			1.4	4.3			
2	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						27.9	21.3
2.5	ベダキリン	26 週間 [g]						22.8	22.1
2.5	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			3.4	6.6			
5	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	3.4	4.0					
5	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			6.6	16.8			
5	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			4.3	16.1			
5 (母動物)	ベダキリン	12 日間 (妊娠 16/17 日) [k]				15.6			
5 (母動物)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (授乳 6 日) [m]				6.1			
5 (新生児)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (60 日齢) [n]			4.3	12.6			
6	ベダキリン	15/16 日間 [b]			3.9	8.2			
6	ベダキリン	4 週間 [o]			5.0	10.2			
6	ベダキリン	13 週間 [d]			9.3	20.4			
6	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						60.9	59.7
10	ベダキリン	1 カ月間 [f]						40.1	48.1
10	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	7.1	6.4					
10	ベダキリン	26 週間 [g]						51.4	57.4
10	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			10.6	36.1			
10	ベダキリンフマル酸塩	6 カ月間 [h]						75.6	63.6
10	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			14.6	41.2			
10 (母動物)	ベダキリン	14 日間 (妊娠 19/20 日) [l]					1.0		
12	ベダキリン	15/16 日間 [b]			8.9	17.3			
15 (母動物)	ベダキリン	12 日間 (妊娠 16/17 日) [k]				50.2			
15 (母動物)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (授乳 6 日) [m]				22.4			
15 (新生児)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (60 日齢) [n]			13.1	35.6			
18	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						145	201
20	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	7.6	5.6					
20	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			17.4	44.6			
20	ベダキリン	4 週間 [o]			18.5	38.0			
20	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			22.4	66.3			

(続く)

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)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	被験物質	投与期間	AUC_{24h} (μg·h/mL) マウス M	マウス F	ラット M	ラット F	ウサギ F	イヌ M	イヌ F
24	ベダキリン	15/16 日間 [b]			17.9	28.8			
24	ベダキリン	13 週間 [d]			27.5	59.7			
30	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	11.2	7.9					
30 (母動物)	ベダキリン	14 日間 (妊娠 19/20 日) [l]					4.0		
40/20[p]	ベダキリン	26 週間 [g]						72.1	102.0
40/20[q]	ベダキリンフマル酸塩	6 カ月間 [h]						119	121
40	ベダキリン	1 カ月間 [f]						63.4	68.5
45 (母動物)	ベダキリン	12 日間 (妊娠 16/17 日) [k]				130.6			
45 (母動物)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (授乳 6 日) [m]				53.8			
45 (新生児)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (60 日齢) [n]			52.1	103.3			
60	ベダキリン	4 週間 [o]			40.5	69.2			
100 (母動物)	ベダキリン	14 日間 (妊娠 19/20 日) [l]					31.8		
160	ベダキリン	1 カ月間 [f]						132.6	145.2

間欠的投与量 (mg/kg)	被験物質	投与期間	マウス M	マウス F	ラット M	ラット F	ウサギ F	イヌ M	イヌ F
12.5 (週 2 回)	ベダキリン	1 カ月間 [c]			7.7	13.9			
10 (2 日に 1 回)	ベダキリン	13 週間 [d]			12.2[s]	26.6[s]			
20 (週 2 回)	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			24.7	37.6			
14 (週 3 回)	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						107[s]	131[s]
25 (週 2 回)	ベダキリン	1 カ月間 [c]			16.5	37.9			
75 (週 2 回)	ベダキリン	1 カ月間 [c]			35.6	49.9			
140 (週 2 回)	ベダキリンフマル酸塩	6 カ月間 [h]						1480[r]	445[r]

(続く)

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)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	被験物質	投与期間	C_{max} (μg/mL) マウス		ラット		ウサギ	イヌ	
			M	F	M	F	F	M	F
1.5	ベダキリン	13 週間 [d]			0.3	0.4			
2	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						1.58	1.19
2.5	ベダキリン	26 週間 [g]						1.3	1.2
2.5	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			0.4	0.5			
5	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	0.5	0.3					
5	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			0.7	1.0			
5	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			0.4	1.0			
5 (母動物)	ベダキリン	12 日間 (妊娠 16/17 日) [k]				1.1			
5 (母動物)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (授乳 6 日) [m]				0.4			
5 (新生児)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (60 日齢) [n]			0.4	0.9			
6	ベダキリン	15/16 日間 [b]			0.4	0.5			
6	ベダキリン	4 週間 [o]			0.4	0.8			
6	ベダキリン	13 週間 [d]			1.0	1.5			
6	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						3.08	3.75
10	ベダキリン	1 カ月間 [f]						2.5	2.7
10	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	0.6	1.1					
10	ベダキリン	26 週間 [g]						2.8	3.7
10	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			0.8	2.4			
10	ベダキリンフマル酸塩	6 カ月間 [h]						3.91	3.63
10	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			1.3	2.6			
10 (母動物)	ベダキリン	14 日間 (妊娠 19/20 日) [l]					0.1		
12	ベダキリン	15/16 日間 [b]			0.9	1.3			
15 (母動物)	ベダキリン	12 日間 (妊娠 16/17 日) [k]				3.0			
15 (母動物)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (授乳 6 日) [m]				1.3			
15 (新生児)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (60 日齢) [n]			1.2	2.5			
18	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						7.17	10.6
20	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	0.8	0.6					
20	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			1.5	3.3			
20	ベダキリン	4 週間 [o]			1.4	2.3			
20	ベダキリンフマル酸塩	181 日間 [j]			1.7	3.7			

(続く)

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)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	被験物質	投与期間	C_{max} (μg/mL) マウス M	マウス F	ラット M	ラット F	ウサギ F	イヌ M	イヌ F
24	ベダキリン	15/16 日間 [b]			1.7	1.9			
24	ベダキリン	13 週間 [d]			2.3	4.0			
30	ベダキリンフマル酸塩	13 週間 [a]	0.7	0.8					
30 (母動物)	ベダキリン	14 日間 (妊娠 19/20 日) [l]					0.3		
40/20[p]	ベダキリン	26 週間 [g]						4.0	4.7
40/20[q]	ベダキリンフマル酸塩	6 カ月間 [h]						5.92	6.44
40	ベダキリン	1 カ月間 [f]						3.5	3.9
45 (母動物)	ベダキリン	12 日間 (妊娠 16/17 日) [k]				8.8			
45 (母動物)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (授乳 6 日) [m]				2.9			
45 (新生児)	ベダキリンフマル酸塩	37 日間 (60 日齢) [n]			3.5	5.7			
60	ベダキリン	4 週間 [o]			2.4	3.5			
100 (母動物)	ベダキリン	14 日間 (妊娠 19/20 日) [l]					1.8		
160	ベダキリン	1 カ月間 [f]						6.7	7.5

間欠的投与量 (mg/kg)	被験物質	投与期間	マウス M	マウス F	ラット M	ラット F	ウサギ F	イヌ M	イヌ F
12.5 (週 2 回)	ベダキリン	1 カ月間 [c]			0.7	0.9			
10 (2 日に 1 回)	ベダキリン	13 週間 [d]			1.0	1.2			
20 (週 2 回)	ベダキリンフマル酸塩	26 週間 [e]			1.6	2.4			
14 (週 3 回)	ベダキリンフマル酸塩	39 週間 [i]						4.41	5.60
25 (週 2 回)	ベダキリン	1 カ月間 [c]			1.4	2.7			
75 (週 2 回)	ベダキリン	1 カ月間 [c]			2.0	2.7			
140 (週 2 回)	ベダキリンフマル酸塩	6 カ月間 [h]						13.0	4.84

主要な試験のみを示す．特に明記しない限り，ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値．

[a]：TOX7419, [b]：TOX6022, [c]：TOX6017, [d]：TOX6614, [e]：TOX7421, [f]：TOX6018, [g]：TOX6612, [h]：TOX7305, [i]：TOX9239, [j]：TOX9596, [k]：TOX6657, [l]：TOX6656, [m]：TOX9296, [n]：TOX9405, [o]：TOX6926, [p]：高用量群の投与量は投与 115 (M) /114 (F) 日 (17 週) に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量した, [q]：投与 57 日に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量, [r]：AUC_{168h}, [s]：AUC_{48h}

F＝雌, M＝雄

2.6.7.4 毒性試験

被験物質の一覧表　　被験物質：ベダキリン

バッチ番号	純度 (%)	規格設定された不純物 (%) 類縁物質A*	試験番号	試験の種類	CTD における記載箇所
[redacted]	99.3	[redacted]	TOX6202	マウス単回強制経口投与毒性試験	4.2.3.1.1
			TOX5728	マウス単回静脈内投与毒性試験	4.2.3.1.2
			TOX6016	ラット単回強制経口投与毒性試験	4.2.3.1.3
			TOX5730	ラット単回静脈内投与毒性試験	4.2.3.1.4
			TOX6022	ラット 15/16 日間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.5
			TOX6017	ラット 1 カ月間間欠強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.6
			TOX6018	イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.10
			TOX6089	*In vitro* 細菌を用いる復帰突然変異試験	4.2.3.3.1.2
			TOX6088	*In vitro* マウスリンフォーマ *Tk* 試験	4.2.3.3.1.4
			TOX6090	*In vivo* マウス小核試験	4.2.3.3.2.2
			TOX6312	*In vivo* 有色ラット光毒性試験	4.2.3.6.3
			TOX6657	ラット胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2.2
[redacted]	99.8	[redacted]	TOX6614	ラット 13 週間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.7
			TOX6612	イヌ 13 及び 26 週間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.11
			TOX6656	ウサギ胚・胎児発生に関する試験	4.2.3.5.2.5
			TOX6926	ラット免疫毒性試験	4.2.3.7.2.1
[redacted] (ベダキリンフマル酸塩)	99.3	[redacted]	TOX7419	マウス 13 週間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.3
			TOX7421	ラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.8
			TOX7305	イヌ 2 及び 6 カ月間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.12
			TOX7332	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	4.2.3.5.1
			TOX7484	ラット宿主抵抗性試験	4.2.3.7.2.2
[redacted] (ベダキリンフマル酸塩) ([redacted])	99.8	[redacted]	TOX9239	イヌ 39 週間反復強制経口投与毒性試験	4.2.3.2.13
			TOX9296	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	4.2.3.5.3.2
			TOX9405	ラット新生児を用いた試験	4.2.3.5.4.1
[redacted] (ベダキリンフマル酸塩) ([redacted])	98.9	[redacted]	TOX9596	ラットがん原性試験	4.2.3.4.1
[redacted] (ベダキリンフマル酸塩)	99.0	[redacted]	TOX9394	*In vitro* 不純物の遺伝毒性試験	4.2.3.7.6.2
			TOX9398	*In vitro* 不純物の遺伝毒性試験	4.2.3.7.6.1
			TOX9483	*In vitro* 不純物の遺伝毒性試験	4.2.3.7.6.4

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号/CTD における記載箇所
マウス/CD-1 5 M, 5 F	強制経口, 25 mL/kg (40% HP-β-CD)	ベダキリン 0 (溶媒) , 50, 200, 800	M：200～800 F：200～800	50 mg/kg： 特記すべき所見なし 200 mg/kg： ↑軟便 (M 4) , ↓体重増加量 (M 69%, F 55%) 800 mg/kg： 死亡又は切迫屠殺 (M 4, F 2, 投与後 5‐10 日) , 状態悪化, チアノーゼ, 悪液質 (M 2) ,体温低下, 立毛, 眼瞼下垂, くぼんだ眼, 活動性低下 (一過性) ↑軟便 (M 5, F 5) , ↓体重 (M 30%, F 17%) , ↓体重増加量 (M 738%, F 210%), 小腸の暗色内容物 (M 2) 生存例 (M) で肝臓の退色・腫大 (M 1) ,小葉中心性肝細胞肥大 (泡沫状空胞化)・単細胞性肝細胞壊死・細胞質好酸性滴・白血球浸潤 (M 1)	TOX6202/ (GLP) 4.2.3.1.1
マウス/CD-1 5 M, 5 F	静脈内, 10 mL/kg (20% HP-β-CD)	ベダキリン 0 (溶媒) , 12.5, 25, 50	M：>50 F：>50	本薬投与に関連する死亡なし 12.5, 25 mg/kg： 尾部入墨部の炎症 (12.5 mg/kg：M 1, 25 mg/kg：M 2, F 1) 50 mg/kg： 立毛 (M 5) , 眼瞼下垂 (M 4) , 尾部入墨部の炎症 (M 3, F 1)	TOX5728/ (GLP) 4.2.3.1.2

(続く)

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号/CTD における記載箇所
ラット /Sprague Dawley 5 M	強制経口［20 mL/kg］ (40% HP-β-CD)	ベダキリン 0 (溶媒) , 50, 200, 600	M:>600	本薬投与に関する死亡なし 50 mg/kg： 特記すべき所見なし 200 mg/kg： ↓体重増加量 (39%, 投与後 6 日) , ↑網状赤血球 (85%) , ↑肝臓重量 (相対) 600 mg/kg： 立毛 (M 2) , ↓体重増加量 (59%, 投与後 6 日) , ↑網状赤血球 (2 倍) , ↑好中球 (69%) , ↓リンパ球 (31%) , ↓無機 P (15%) , ↑Ca (4%) , ↑AST (2.3 倍) , ↓ビリルビン, ↓ALP, ↑肝臓重量 (25%, 相対) TK： 投与量 (mg/kg) / 50 / 200 / 600 C_{max} (μg/mL) / 1.5 / 3.8 / 5.0 AUC_{∞} (μg·h/mL) / 39.9 / 164 / 243	Exp5611/ (非 GLP) 4.2.3.2.4
ラット /Sprague Dawley 毒性評価群： 5 M, 5 F TK 群：4 M, 4 F	強制経口［25 mL/kg］ (40% HP-β-CD)	ベダキリン 0 (溶媒) , 50, 200, 800	M：800 F：>800	50 mg/kg： 特記すべき所見なし 200 mg/kg： 一過性の流涎 (F 1) 800 mg/kg： 死亡 M 1 (TK 群, 投与後 7 日) M 1 (毒性評価群, No. 61) で体重減少 (27%) , 状態悪化, 眼瞼下垂, 泌尿生殖器部位の濡れ, 被毛粗剛, 色素涙, 糞便の減少, 鼻部痂皮, 胸腺小型 ほとんどの動物で一過性の流涎 TK： 投与量 (mg/kg) / 50 (M / F) / 200 (M / F) / 800 (M / F) C_{max} (μg/mL) / 1.5 / 1.7 / 3.3 / 4.1 / 7.2 / 6.5 AUC_{∞} (μg·h/mL) / 36.7 / 89.3 / 132.5 / 250.1 / 424.1 / 402.9	TOX6016/ (GLP) 4.2.3.1.3

(続く)

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：ベダキリン

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法 (溶媒)</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>概略の致死量 (mg/kg)</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号/ CTD における記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット
/Sprague Dawley
5 M, 5 F</td><td>静脈内［5 mL/kg］
(20% HP-β-CD)</td><td>ベダキリン
0 (溶媒) , 6.25, 12.5, 25</td><td>M：>25
F：>25</td><td>死亡なし
6.25, 12.5 mg/kg：
赤色尿 (6.25 mg/kg：M 2, F 1, 12.5 mg/kg：M 5, F 5)

25 mg/kg：
赤色尿 (M 5, F 4) , ↓体重 (F 10%)</td><td>TOX5730/
(GLP)
4.2.3.1.4</td></tr>
<tr><td>イヌ/ビーグル
1 M, 1 F</td><td>強制経口［10 mL/kg］
(40% HP-β-CD)</td><td>ベダキリン
0 (溶媒) , 25, 100, 300
用量漸増単回</td><td>M:>300
F：>300</td><td>死亡なし
25‐300 mg/kg：
軽度の流涎, 軽度/中等度の嘔吐
TK：
<table>
<tr><th>投与量 (mg/kg)</th><th colspan="2">25</th><th colspan="2">100</th><th colspan="2">300</th></tr>
<tr><th></th><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>0.9</td><td>0.6</td><td>3.2</td><td>1.7</td><td>2.7</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>AUC_{∞} (μg·h/mL)</td><td>32.2</td><td>17.1</td><td>682</td><td>226</td><td>166</td><td>62.3</td></tr>
</table></td><td>Exp5612/
(非 GLP)
4.2.3.2.9</td></tr>
</table>

↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, TK＝トキシコキネティクス

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	特記すべき所見	試験番号/CTDにおける記載箇所
マウス/C57BL/6 毒性評価群： 5 M, 5 F TK 群： 9 M, 9 F (溶媒) 35 M, 35 F (30 mg/kg, ベダキリン) 35 M, 35 F (30 mg/kg, ベダキリンフマル酸塩)	強制経口 ［10 mL/kg］ (20% HP-β-CD)	5 日間	0 (溶媒) ベダキリン 10, 30, 60, 100 ベダキリンフマル酸塩 30	求められなかった	10 mg/kg (ベダキリン)： ↑肝臓重量 (相対, F 10%) 30 mg/kg (ベダキリン及びベダキリンフマル酸塩)： ↑肝臓重量 (相対, F 13%)，ベダキリン及びベダキリンフマル酸塩で同様 TK： 投与量 (mg/kg/日) 30 ベダキリン/ベダキリンフマル酸塩 測定日 / M / F ベダキリン C_{max} (μg/mL) 投与 5 日 1.6/1.5 1.0/1.4 AUC_{24h} (μg·h/mL) 投与 5 日 13.9/12.0 10.3/10.3 M2 C_{max} (μg/mL) 投与 5 日 3.9/3.6 3.1/3.0 AUC_{24h} (μg·h/mL) 投与 5 日 82.6/70.7 67.6/60.7 ベダキリン及びベダキリンフマル酸塩でほぼ同様 60 mg/kg (ベダキリン)： ↑肝臓重量 (相対, M 17%, F 13%)，小葉中心性肝細胞肥大 (M 1)，肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化 (M 4, F 3)，腸間膜リンパ節の洞組織球増生 (F 2)，胃腺窩上皮細胞の変性 (M 4, F 1) 100 mg/kg (ベダキリン)： 死亡 (F 1，投与 6 日)，立毛，嗜眠，円背位 (M 3, F 4)，↓体重 (F 9%)，↑肝臓重量 (相対, M 14%, F 26%)，小葉中心性肝細胞肥大 (M 2, F 1)，肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化 (M 3, F 4)，腸間膜リンパ節の洞組織球増生 (M 2, F 4)，腸間膜リンパ節(M 2, F 1)，脾臓及び胸腺のリンパ系組織枯渇(M 2, F 3)，胃腺窩上皮細胞の変性 (M 5, F 4)，骨格筋の変性/壊死 (M 3, F 4)，膵腺房細胞の微小空胞化/壊死(M 2, F 1)	TOX7264/(非 GLP) 4.2.3.2.1

(続く)

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	特記すべき所見	試験番号/ CTDにおける 記載箇所
マウス/CD-1 毒性評価群： 10 M, 10 F TK 群： 6 M, 6 F	強制経口 ［10 mL/kg］ (20% HP-β-CD)	28 日間	ベダキリン フマル酸塩 0 (溶媒) , 30, 60	求められなかった	30 mg/kg/日： 切迫屠殺 (M 1 , 投与 3 週) , 円背位, 半眼, 泌尿生殖器部位の腫脹, 挫瘡を伴う, 陰茎からの黄色突出物 ↓体重 (M) , ↓体重増加量 (M 51%), ↓HGB, ↓HCT, ↓MCH, ↑HDW, ↓MCV (M), ↓MCHC (F), ↑網状赤血球 (M), ↑CPK, ↑AST, ↓ALP, ↓リン脂質 (M 17%), ↑肝臓重量 (M 25%, F 30%), ↑腎臓重量 (M 14%), ↑脾臓重量 (F 29%), ↓胸腺重量 (F), 肝臓の斑状形成 (M 1, F 4), 腸間膜リンパ節の退色 (F 1), 腎皮質尿細管のびまん性微小空胞化 (M) , 小葉中心性肝細胞肥大, 肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化, 腸間膜リンパ節の洞組織球増生, 卵巣の陳旧性三次卵胞/黄体の壊死及び顆粒球, 骨格筋の変性/壊死及び線維性組織球浸潤, 舌の線維性組織球増生, 電子顕微鏡検査で骨格筋及び腎皮質尿細管上皮にミエロイド小体 60 mg/kg/日： 切迫屠殺 (M 10, F 10, 投与 10 日) , 円背位, 痩せ (M 6, F 5), 立毛, 不活発 (M) , 半眼 (M) , 流涙, 着色涙 (M) , 泌尿生殖器部位の着色 (M) , 体温低下 (F), ↓体重, ↓摂餌量, 肝臓の斑状形成 (M 1, F 2), 腸間膜リンパ節の退色 (M 1, F 4) , 脾臓萎縮, 腎皮質尿細管のびまん性微小空胞化, 小葉中心性肝細胞肥大, 肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化, 腸間膜リンパ節の洞組織球増生, 卵巣の陳旧性三次卵胞/黄体の壊死及び顆粒球, 膵臓の萎縮及び腺房細胞の微小空胞化 (M) , 骨格筋の変性/壊死又は線維性組織球浸潤, 胃腺窩上皮細胞の変性, 十二指腸上皮先端部細胞の微小空胞化 (M) , 舌の筋肉の変性/壊死及び線維性組織球増生, 胸腺枯渇, 電子顕微鏡検査で骨格筋及び腎皮質尿細管上皮にミエロイド小体 TK： 投与量 (mg/kg/日) 30 測定日 / M / F ベダキリン C_{max} (μg/mL) 投与 28 日 1.1 0.8 AUC_{24h} (μg·h/mL) 投与 28 日 13.9 7.7 M2 C_{max} (μg/mL) 投与 28 日 3.2 1.7 AUC_{24h} (μg·h/mL) 投与 28 日 61.8 34.3	TOX 7420/ (非 GLP) 4.2.3.2.2

(続く)

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	特記すべき所見	試験番号/ CTDにおける 記載箇所
ラット /Sprague Dawley 5 M	強制経口 ［10 mL/kg］ (40% HP-β-CD)	14 日間	ベダキリン 0 (溶媒) , 25, 100	求められなかった	25 mg/kg： 軟便, 立毛, 鼻部痂皮, ↓体重増加量 (40%, 投与 1 週) , ↓赤血球 (6%) , ↓HCT, ↓HGB, ↓好酸球, ↓好塩基球, ↓無機 P (12%) , ↑Ca (6%) , ↑コレステロール (24%) , ↓総ビリルビン, ↓ALP, ↑肝臓重量, 小葉中心性肝細胞肥大・空胞化・単細胞壊死/限局性壊死, 副腎皮質束状帯・網状帯のびまん性腫大, MPS の肥大/増生 (肝臓, 肺, 腸間膜リンパ節, 脾臓) 100 mg/kg： 死亡又は切迫屠殺 (M 5, 投与 10/12 日) , 軟便, 鼻部痂皮, 状態悪化, 立毛, 泌尿生殖器部位の濡れ, ↓体重増加量 (103%, 投与 1 週) , ↓摂餌量 (24%, 投与 1 週) , ↓赤血球, ↓HCT, ↓HGB, ↓好酸球, ↓好塩基球, ↑好中球, ↓白血球, ↓リンパ球, ↓無機 P, ↑Ca, ↑コレステロール, ↓総ビリルビン, ↓ALP, ↑グルコース, ↑BUN, ↓アルブミン, ↑ALT/AST (顕著) , ↑肝臓重量, 肝臓肥大・退色, 小葉中心性肝細胞肥大・空胞化・単細胞壊死/限局性壊死, ↓膵臓重量, ↓胸腺重量, ↑肺重量, ↑副腎重量, 副腎皮質束状帯・網状帯のびまん性腫大, 腸間膜リンパ節肥大, 脾臓退色, MPS の肥大/増生 (肝臓, 肺, 腸間膜リンパ節, 脾臓) , 電子顕微鏡検査で肝細胞及び肺胞マクロファージに層板状構造 TK (投与 1 日) :	Exp5611/ (非 GLP) 4.2.3.2.4

投与量 (mg/kg/日)	25	100
C_{max} (μg/mL)	1.7	2.9
AUC_{∞} (μg·h/mL)	18.8	63.9

(続く)

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTDにおける 記載箇所
ラット /Sprague-Dawley 毒性評価群： 10 M, 10 F TK 群： 4 M, 4 F	強制経口 ［5 mL/kg］ (10% HP-β-CD)	15/16 日間	ベダキリン 0 (溶媒) , 6, 12, 24	6	死亡なし，一般状態の変化なし 6 mg/kg： 特記すべき所見なし 12 mg/kg： ↑ Ca (F 5%) , ↑ コレステロール (F 23%) , ↓ ALP (F 17%) , 肝臓の腫大・小葉像明瞭・退色, ↑ 腹水, 肝細胞肥大・白血球浸潤・単細胞壊死 (M)・空胞化 24 mg/kg： ↑ Ca (F 6%) , ↑ コレステロール (F 27%) , ↓ ALP (F 18%), ↓ AST (M 14%) , ↓ 無機 P (F 7%) , ↓ グルコース (M 14%) , ↓ 総ビリルビン, 肝臓の腫大・小葉像明瞭・退色, ↑ 腹水, ↑ 肝臓重量 (M 14%, F 8%) , 肝細胞肥大・白血球浸潤・単細胞壊死 (M)・空胞化	TOX6022/ (GLP) 4.2.3.2.5

TK：

投与量 (mg/kg/日)		6		12		24	
	測定日	M	F	M	F	M	F
C_{max}	1 日	0.4	0.4	0.8	0.9	1.6	1.5
(μg/mL)	14 日	0.4	0.5	0.9	1.3	1.7	1.9
AUC_{24h}	1 日	2.9	5.9	7.7	15.5	14.3	24.0
(μg·h/mL) *	14 日	3.9	8.2	8.9	17.3	17.9	28.8

*: 1 日目は AUC_{∞}

(続く)

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量	特記すべき所見	試験番号/ CTDにおける記載箇所
イヌ/ビーグル 1 M, 1 F	強制経口［5 mL/kg］ (40% HP-β-CD)	14 日間[a]	ベダキリン 100	求められなかった	死亡なし, 軽度/中等度の流涎, 投与 2 週に軽度/中等度の嘔吐, ↑ALT , 電子顕微鏡検査で肺胞マクロファージ及び II 型肺胞上皮細胞に層板状構造	Exp5612/ (非 GLP) 4.2.3.2.9

TK：

投与量(mg/kg/日)		100	
	測定日	M	F
C_{max} (μg/mL)	1 日	2.9	1.8
	14 日	5.7	4.5
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1 日	48.6	60.0*
	14 日	111	83.4

*: AUC_{∞}

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：用量漸増単回投与後 20 日間の休薬を経て反復投与

↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, HDW＝ヘモグロビン分布幅, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, MPS＝単核性食細胞系, TK＝トキシコキネティクス

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

報告書の題名：13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Mouse　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：マウス/CD-1　投与期間：13 週間　試験番号：TOX7419
投与開始日齢：46 - 49 日齢　休薬期間：実施せず　CTD における記載箇所：4.2.3.2.3
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [10 mL/kg]　GLP 適用：適 [a]
特記事項：なし　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD
無毒性量：10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス [b]：										
動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
ベダキリン：										
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
28 日	-	-	3.94	4.62	7.15	7.27	10.5	8.14	13.4	14.7
90 日	-	-	3.38	4.01	7.12	6.43	7.58	5.58	11.2	7.89
C_{max} (µg/mL)										
28 日	-	-	0.449	0.551	0.550	1.150	1.260	0.969	1.140	1.120
90 日	-	-	0.453	0.297	0.582	1.100	0.788	0.588	0.748	0.790
M2：										
AUC_{24h} (µg·h/mL)										
28 日	-	-	11.2	9.19	24.6	18.7	48.1	30.8	57.6	39.7
90 日	-	-	11.7	8.14	26.6	17.9	47.8	27.1	70.8	43.0
C_{max} (µg/mL)										
28 日	-	-	0.492	0.426	1.170	1.050	2.470	1.610	2.470	1.910
90 日	-	-	0.527	0.384	1.230	1.150	2.270	1.230	3.630	2.220
特記すべき所見										
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	1 [d]	0	0	5	1
体重 (g) [c]　投与 13 週	44.6	33.2	-	-	-	-	0.89	0.96	0.77	0.89
体重増加量 (g) [c]　投与 0 - 13 週	7.5	7.0	-	-	-	-	0.4**	0.73	-1.19***	0.27**
摂餌量 (g) [c]　投与 13 週	43.1	44.8	-	-	-	-	-	-	0.77	0.71
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
一般状態											
被毛の着色		1	-	-	-	-	-	-	-	4	1
円背位		-	-	0	0	0	1	0	0	6	3
痩せ		-	-	0	0	0	1	0	0	4	3
不活発		-	-	0	0	0	1	1	0	7	2
蒼白/体温低下		1	-	0	0	0	0	1	0	7	3
半眼/流涙/着色涙		-	1	1	0	0	1	6	1	10	10
立毛		-	-	0	0	0	1	0	0	8	1
振戦		-	-	0	0	0	0	0	0	1	1
運動障害		-	-	0	0	0	0	0	0	0	1
血液学的検査 [c]	投与 14 週										
赤血球数 (10^6/μL)		-	8.05	-	-	-	-	-	0.94*	-	0.92*
HGB (g/dL)		11.1	12.3	-	-	-	-	0.91*	0.93*	0.82***	0.85***
HCT (%)		36.2	42.4	-	-	-	-	0.91*	0.92**	0.83**	0.87***
MCH (pg)		15.4	15.3	-	-	-	-	0.92***	-	0.85***	0.92**
HDW (g/dL)		2.32	2.29	-	-	-	-	1.25***	1.08*	1.41***	1.29***
MCV (fL)		50.1	52.7	-	-	0.95**	-	0.91***	-	0.86***	0.94*
RDW (%)		15.6	15.3	-	-	-	-	-	-	1.31***	1.21***
網状赤血球 (%)		6.1	-	-	-	-	-	-	-	1.41*	-
好中球数 (10^3/μL)		0.8	0.6	-	-	-	-	-	-	4.88***	3.17*
リンパ球数 (10^3/μL)		2.5	-	-	-	-	-	-	-	0.52*	-
血液生化学的検査 [c]	投与 13 週										
AST (IU/L)		-	86	-	-	-	-	-	-	-	2.36***
ALT (IU/L)		-	70	-	-	-	-	-	-	-	2.56*
CPK (IU/L)		88	-	-	-	-	-	-	-	4.40*	-
無機 P (mmol/L)		-	2.4	-	-	-	-	-	-	-	0.79*
アルブミン (g/L)		31	-	-	-	-	-	-	-	0.84***	-
グロブリン (g/L)		22	-	-	-	-	-	-	-	1.27***	-
総アミラーゼ (IU/L)		3405	-	-	-	-	-	1.27*	-	1.70***	-
リン脂質 (mg/dL)		232	-	-	-	-	-	0.85*	-	0.70***	-
器官重量 [c, e]											
肝臓 (体重補正値, g)		2.049	1.593	-	-	-	-	1.19***	-	1.34***	1.31***
脾臓 (体重補正値, g)		-	0.167	-	-	-	-	-	-	-	1.48***

(続く)

2.6.7.7A　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
痩せ	0	0	0	0	0	1	0	0	4	3
蒼白	0	0	0	0	0	0	1	0	5	3
肝臓：										
斑状形成	0	0	1	0	0	0	0	1	3	4
淡色病巣	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0
退色	1	1	0	0	0	1	3	0	4	4
退色部	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
小型	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0
癒着	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
大型	0	0	1	0	0	0	1	2	1	1
異常形	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
硬度強	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
隆起部	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
不規則性表面	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
赤色部	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
異常外観	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
陥凹部	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓：										
大型	1	1	1	1	0	1	2	3	6	6
腸間膜リンパ節：										
腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
赤色	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査										
副腎										
評価動物数	10	10	0	9	0	10	10	9	10	10
X 帯の大型空胞	0	9	0	6	0	8	0	8	0	3**
軽微	0	8	0	4	0	6	0	6	0	3
軽度	0	1	0	2	0	1	0	2	0	0
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
骨 (胸骨)										
評価動物数	10	10	0	0	0	1	10	0	10	10
筋肉の変性	0	0	0	0	0	0	9**	0	10**	9**
軽微	0	0	0	0	0	0	6	0	0	7
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0	3	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
凝固腺										
評価動物数	10	NA	10	NA	10	NA	10	NA	10	NA
急性炎症	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
軽微	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
単細胞壊死	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	10**	NA
軽微	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	9	NA
軽度	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
食道										
評価動物数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10
筋層の空胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	7**	0
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
喉頭										
評価動物数	10	10	0	0	0	1	10	0	10	10
筋肉の変性	0	0	0	0	0	0	9**	0	10**	10**

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査 (続き)										
肝臓										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	1	0	0	0	5*	2	8**	5*
軽微	0	0	1	0	0	0	4	2	2	4
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	4	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
顆粒球浸潤	4	1	3	2	3	1	5	1	7	6*
軽微	3	1	3	2	2	1	4	1	1	3
軽度	1	0	0	0	1	0	1	0	4	3
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
単細胞壊死	1	1	1	1	1	0	5	1	7**	5
軽微	0	1	1	1	0	0	4	1	2	2
軽度	1	0	0	0	1	0	1	0	3	3
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
壊死性/肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	0
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	6**	0
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
壊死	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査 (続き)										
肺										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺胞マクロファージ, びまん性	0	0	0	0	2	6**	10**	7**	10**	9**
軽微	0	0	0	0	2	6	9	7	10	9
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節										
評価動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
洞組織球増生	0	0	0	1	0	0	5*	7**	7**	9**
軽微	0	0	0	0	0	0	5	7	5	8
軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1
顆粒球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	4
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	4*	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査 (続き)										
膵臓										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腺房萎縮を伴う間質の線維性組織球増生	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
腺房細胞の単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
唾液腺 (下顎)										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
巨大核細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7**
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
腺房細胞のびまん性単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7**
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
顆粒球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5*
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
細胞分裂の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査 (続き)										
大腿四頭筋										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
変性	0	0	0	0	0	0	8**	0	10**	10**
軽微	0	0	0	0	0	0	7	0	0	8
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	10	2
慢性炎症	0	0	0	0	0	0	9**	0	8**	3
軽微	0	0	0	0	0	0	5	0	3	3
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0	3	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
鉱質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
赤脾髄の過形成	2	3	2	3	0	3	3	4	10**	7
軽微	1	2	1	3	0	3	3	4	3	3
軽度	1	1	1	0	0	0	0	0	5	4
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
髄外造血	1	3	2	3	0	3	3	4	10**	7
軽微	0	3	1	3	0	3	3	4	3	3
軽度	1	0	1	0	0	0	0	0	7	4
リンパ系組織の萎縮	1	0	1	0	0	0	0	0	3	3
軽微	1	0	1	0	0	0	0	0	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査 (続き)										
脾臓 (続き)										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
多巣性の化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃腺窩上皮細胞の萎縮/変性	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
胸腺										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
萎縮	2	1	1	0	0	1	0	0	9**	3
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
軽度	0	1	0	0	0	0	0	0	2	1
中等度	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
高度	0	0	1	0	0	1	0	0	2	1
舌										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
筋肉の変性	0	0	0	0	0	0	9**	0	10**	8**
軽微	0	0	0	0	0	0	5	0	0	7
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0	3	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0

(続く)

2.6.7.7A　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7419 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		30	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査 (続き)										
卵巣										
評価動物数	NA	10	NA	10	NA	10	NA	10	NA	10
三次卵胞/黄体の壊死, 顕著な顆粒球を伴う	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5*	NA	10**
軽微	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5	NA	7
軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
多巣性の線維化及びびまん性萎縮	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	6**
軽微	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	3
軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
子宮 (頸部を含む)										
評価動物数	NA	10	NA	10	NA	10	NA	10	NA	10
急性炎症	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
中等度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3
顆粒球‐内腔	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
軽微	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
脱落膜反応	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：M2 の測定を除く.

[b]：群平均値を示す.

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

[d]：誤投与のため切迫屠殺された.

[e]：体重を共変量として補正した重量を示す．投与群は対照群との差を倍率で示す.

M＝雄, F＝雌, HDW＝ヘモグロビン分布幅, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, RDW＝赤血球分布幅, NA＝該当せず, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (ANOVA, Dunnett’s test, ANCOVA, Fisher’s exact test)

2.6.7.7B　　反復投与毒性試験

報告書の題名：1-Month Intermittent Dose Oral Toxicity Study with 1-Month Recovery in the Rat　　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　　投与期間：1 カ月間, 週 2 回投与　　試験番号：TOX6017
投与開始週齢：6 週齢　　休薬期間：1 カ月間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.6
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [4 mL/kg]　　GLP 適用：適
特記事項：高用量群の肝臓について電子顕微鏡検査を実施　　溶媒/投与形態：40% HP-β-CD
無毒性量：12.5 mg/kg/日 (週 2 回投与)

投与量 (mg/kg/日, 週 2 回)	0 (溶媒)		12.5		25		75	
動物数	M：15	F：15	M：10	F：10	M：10	F：10	M：15	F：15
トキシコキネティクス：								
動物数	0	0	4	4	4	4	4	4
ベダキリン								
AUC_{24h} (μg·h/mL) [a]								
投与 1 日			7.2	8.2	13.0	25.0	35.8	66.5
投与 28 日			7.7	13.9	16.5	37.9	35.6	49.9
C_{max} (μg/mL)								
投与 1 日			0.6	0.5	1.1	1.6	2.4	3.3
投与 28 日			0.7	0.9	1.4	2.7	2.0	2.7
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態								
流涎	-	-	-	-	-	-	P	P
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7B　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6017 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日, 週 2 回)	0 (溶媒)		12.5		25		75	
動物数	M：15	F：15	M：10	F：10	M：10	F：10	M：15	F：15
血液学的検査 [b]								
投与 3 週								
MCV (fL)	-	57.1	-	-	-	-	-	0.98*
リンパ球数 (10^3/μL)	10.95	9.24	-	-	-	-	0.85**	0.83*
投与 5 週								
網状赤血球 (%)	-	1.8	-	-	-	-	-	1.28**
網状赤血球数 (10^3/μL)	-	151.2	-	-	-	-	-	1.27**
好酸球数 (10^3/μL)	-	0.13	-	-	-	-	-	1.62**
血液生化学的検査 [a]								
投与 3 週								
Ca (mg/dL)	11.0	10.8	-	-	-	1.04**	1.05***	1.03*
無機 P (mg/dL)	10.3	8.5	-	-	-	-	0.93**	0.91**
アルブミン (g/dL)	4.5	4.8	-	-	-	-	0.98**	0.96**
コレステロール (mg/dL)	59	76	-	-	-	-	1.32***	1.13
ALP (U/L)	281	162	-	-	-	-	0.87*	0.80**
総ビリルビン (mg/dL)	0.12	0.09	-	-	0.67**	-	0.58***	0.78**
ALT (U/L)	30	30	-	-	-	1.1*	1.43***	1.3***
投与 5 週								
Ca (mg/dL)	10.8	11.0	-	-	-	-	1.07***	1.04**
無機 P (mg/dL)	9.1	7.8	-	-	-	-	0.95**	0.88**
アルブミン (g/dL)	4.5	4.9	-	-	-	-	0.96**	0.94**
グルコース (mg/dL)	71	81	-	-	-	-	0.92*	0.90*
コレステロール (mg/dL)	55	-	-	-	-	-	1.18*	-
総ビリルビン (mg/dL)	0.12	0.13	0.83*	0.85**	0.75***	0.77**	0.67***	0.62***
ALP (U/L)	-	106	-	-	-	-	-	0.77**
ALT (U/L)	28	23	-	-	-	-	1.14*	1.22***
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [b]								
肝臓 (体重比, mg/kg)	28690	30749	-	-	1.05*	1.07	1.12**	1.08*

(続く)

2.6.7.7B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6017 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日, 週 2 回)	0 (溶媒)		12.5		25		75	
動物数	M：15	F：15	M：10	F：10	M：10	F：10	M：15	F：15
剖検								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓：小葉像明瞭	1	0	1	0	2	0	5	5*
腫大	0	0	0	0	0	0	2	0
腹水の増加	1	0	0	1	2	1	5	1
病理組織学的検査								
肝臓								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	5*	0	10***	6*
軽微	0	0	0	0	5	0	2	6
軽度	0	0	0	0	0	0	8	0
小葉中心性/中間性肝細胞空胞化								
微小空胞	0	9	0	7	5*	7	10***	9
軽微	0	5	0	4	5	2	5	4
軽度	0	4	0	2	0	5	4	5
中等度	0	0	0	1	0	0	1	0
大型空胞	1	4	0	3	6	4	8**	2
軽微	1	4	0	2	6	4	4	2
軽度	0	0	0	1	0	0	4	0
小葉中心性 MPS, リンパ・組織球性浸潤	10	7	10	8	10	10*	10	10
軽微	8	6	9	5	9	5	5	6
軽度	2	1	1	3	1	5	5	4
単細胞性肝細胞壊死	10	5	10	6	10	8	10	9
軽微	7	4	8	4	8	8	5	5
軽度	3	1	2	2	2	0	5	4
甲状腺								
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
濾胞上皮細胞肥大	3	0	4	0	5	0	10**	1
軽微	3	0	4	0	4	0	7	1
軽度	0	0	0	0	1	0	3	0
電子顕微鏡検査 (肝臓)	高用量群の小葉中心性肝細胞に SER 増加及び層板状/結晶様構造が認められた.							

(続く)

2.6.7.7B　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6017 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日, 週 2 回)	0 (溶媒)		12.5		25		75	
休薬期間動物数	M：5	F：5	M：0	F：0	M：0	F：0	M：5	F：5
[休薬期間]								
特記すべき所見								
血液学的検査[b]								
投与 9 週								
単球数 (10^3/μL)	0.38	-					1.61**	-
病理組織学的検査								
肝臓								
評価動物数	5	5					5	5
小葉中心性/中間性肝細胞空胞化								
微小空胞	1	1					3	2
軽微	1	1					0	1
軽度	0	0					3	1
大型空胞	1	2					2	4
軽微	1	2					1	4
軽度	0	0					1	0

[a]：1 日目は AUC_{∞}

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

F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, MPS＝単核性食細胞系, P＝所見あり, SER＝滑面小胞体, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (Mann-Whitney U test , Fisher's Exact test, Chi-square test)

2.6.7.7C　反復投与毒性試験

報告書の題名：13-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Rats　　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　　投与期間：13 週間　　試験番号：TOX6614
投与開始週齢：7 週齢　　休薬期間：実施せず　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.7
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [5 mL/kg]　　GLP 適用：適 [a]
特記事項：なし　　溶媒/投与形態：40% HP-β-CD
無毒性量：6 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		1.5		6		24		10 (2 日に 1 回)	
動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
トキシコキネティクス：										
動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ベダキリン：										
AUC_{24h} (μg·h/mL)										
投与 29 日	-	-	1.0	2.8	6.9	12.4	25.0	46.7	9.9[c]	24.8[c]
投与 85 日	-	-	1.4	4.3	9.3	20.4	27.5	59.7	12.2[c]	26.6[c]
C_{max} (μg/mL)										
投与 29 日	-	-	0.2	0.3	0.7	1.0	2.1	2.9	0.7	1.1
投与 85 日	-	-	0.3	0.4	1.0	1.5	2.3	4.0	1.0	1.2
M2：										
AUC_{24h} (μg·h/mL)										
投与 29 日	-	-	1.4	1.7	6.7	6.6	19.0	37.2	12.7[c]	13.6[c]
投与 85 日	-	-	1.7	2.2	10.8	9.5	29.2	60.1	16.4[c]	16.9[c]
C_{max} (μg/mL)										
投与 29 日	-	-	0.1	0.1	0.3	0.3	0.9	1.7	0.3	0.3
投与 85 日	-	-	0.1	0.1	0.5	0.5	1.4	2.9	0.4	0.4
特記すべき所見										
死亡及び切迫屠殺動物数	0	1[d]	1[d]	0	0	0	0	0	0	0
体重(g) [b] 投与 14 週	562	306	-	-	-	-	0.88**	0.91**	0.94	-
体重増加量(g) [b] 投与 1 - 14 週	291	119	-	-	-	-	0.80**	0.78**	0.93	-
摂餌量(g/動物/日) [b] 投与 1 - 13 週	30.8	21.3	-	-	-	-	0.94	0.91	0.94	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7C　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6614 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		1.5		6		24		10 (2 日に 1 回)	
動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[b]										
投与 12 週										
赤血球数 (10^6/μL)	8.58	7.81	-	-	-	-	0.94**	0.95**	-	-
HGB (g/dL)	16.0	15.0	-	-	-	-	0.91**	0.92**	-	-
HCT (L/L)	0.45	0.42	-	-	-	-	0.93**	0.93**	-	-
MCHC (g/dL)	35.8	35.7	-	-	-	-	0.97**	0.98**	-	-
白血球数 (10^3/μL)	12.79	8.27	-	-	-	-	1.19*	1.14	-	-
好中球数 (10^3/μL)	2.16	1.18	-	-	-	-	1.90**	3.16**	-	-
単球数 (10^3/μL)	0.36	0.18	-	-	-	-	1.47**	2.00**	-	-
リンパ球数 (10^3/μL)	-	6.79	-	-	-	-	-	0.76*	-	-
血小板数 (10^3/μL)	-	861	-	-	-	-	-	1.31**	-	-
PT (s)	15.8	15.9	-	-	-	-	0.97**	0.94**	-	-
フィブリノーゲン (g/L)	3.06	2.16	-	-	-	-	1.11*	1.26**	-	-

(続く)

2.6.7.7C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6614 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		1.5		6		24		10 (2 日に 1 回)	
動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
血液生化学的検査 [b]										
投与 12 週										
K (mmol/L)	3.86	-	-	-	-	-	1.09**	-	-	-
Cl (mmol/L)	102.2	102.2	1.01*	-	1.01**	-	1.02**	1.02**	1.02**	1.02**
Ca (mmol/L)	2.61	2.63	-	-	-	-	1.05**	1.05**	-	-
無機 P (mmol/L)	-	1.48	-	0.89*	-	-	-	0.82**	-	-
グルコース (mmol/L)	6.31	6.74	-	-	-	0.91*	1.11*	0.90**	1.22**	-
尿素 (mmol/L)	4.6	5.4	-	1.13*	-	1.15*	1.13*	-	-	-
クレアチニン (µmol/L)	52	55	-	-	-	1.04*	0.92**	0.89**	0.88**	-
タンパク (g/L)	67	71	-	-	-	-	0.96**	0.96*	-	-
トリグリセリド (mmol/L)	0.49	0.44	-	-	1.14	-	1.20	1.25	-	0.77*
コレステロール (mmol/L)	1.3	1.7	-	-	-	-	1.23**	1.24**	-	-
ALP (U/L)	-	138	-	-	-	-	-	0.55**	-	-
AST (U/L)	89	106	-	-	-	1.77**	2.57**	2.53**	-	-
ALT (U/L)	49	66	-	-	1.24*	1.95**	1.51**	1.20	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [b]										
副腎 (体重比)	0.012	0.026	-	-	-	-	1.31**	1.25**	-	-
肝臓 (体重比)	2.96	3.21	-	-	-	-	1.20**	1.18**	-	-
脾臓 (体重比)	0.169	0.212	-	-	-	-	1.12*	1.26**	-	-
胸腺 (体重比)	0.062	0.095	-	-	-	-	0.80	0.82*	-	-

(続く)

2.6.7.7C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6614 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		1.5		6		24		10 (2 日に 1 回)	
動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
剖検										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
胸腺：小型	1	1	1	2	0	4	4	8	0	2
病理組織学的検査										
腎臓										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
尿細管の好塩基性変化										
軽微	1	0	1	0	2	0	15	1	2	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
単核細胞集簇	6	1	6	-	2	-	13	4	5	3
肝臓										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
小葉中心性肝細胞肥大										
軽微	0	0	0	0	0	0	14	11	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0
単核細胞浸潤										
軽微	20	16	17	19	20	15	20	18	19	19
軽度	0	0	0	0	0	5	0	2	0	0
肺										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
泡沫状肺胞マクロファージ										
軽微	3	2	3	3	3	3	9	10	3	0
軽度	2	0	0	0	3	0	4	2	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膝窩リンパ節										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
泡沫状マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	1	0	7	13	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0

(続く)

2.6.7.7C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6614 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		1.5		6		24		10 (2 日に 1 回)	
動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
病理組織学的検査 (続き)										
骨格筋 (大腿四頭筋)										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
線維性組織球性炎症細胞浸潤										
軽微	0	0	0	0	1	0	5	7	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
筋線維の変性										
軽微	0	0	0	0	0	0	8	10	0	0
脾臓										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
小辺縁帯										
軽微	0	0	0	0	1	0	5	11	0	0
泡沫状マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	11	17	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	5	3	0	0
舌										
評価動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
線維性組織球性炎症細胞浸潤										
軽微	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	7	13	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
筋線維の変性										
軽微	0	0	0	0	0	0	8	9	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	10	0	0

(続く)

2.6.7.7C　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6614 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		1.5		6		24		10 (2 日に 1 回)	
動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
病理組織学的検査 (続き)										
甲状腺										
評価動物数	0	20	0	20	0	20	0	20	0	20
濾胞上皮細胞肥大										
軽微	0	6	0	5	0	4	0	11	0	6
軽度	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0

[a]：M2 の測定を除く.

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

[c]：AUC_{48h}

[d]：投与に関連なし.

M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, -＝特記すべき所見なし

*- p<0.05, ** - p<0.01 (Dunnett's test, Dunn's test)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

報告書の題名：26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat with a 12 Week Treatment-Free Period　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　投与期間：26 週間　試験番号：TOX7421
投与開始日齢：43 - 64 日齢　休薬期間：12 週間　CTD における記載箇所：4.2.3.2.8
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [5 mL/kg]　GLP 適用：適 [a]
特記事項：なし　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD
無毒性量：求められなかった.

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
動物数	M：30	F：30	M：20	F：20	M：20	F：20	M：30	F：30	M：30	F：30
トキシコキネティクス：										
動物数	3	3	6	6	6	6	6[d]	6[d]	9	9
ベダキリン：										
AUC_{24h} (μg·h/mL)										
投与 1 日	-	-	3.4	4.9	5.4	10.5	13.5	29.2	11.7	22.9
投与 29 日	-	-	5.5	9.4	7.6	20.2	16.1	35.0	18.3	32.1
投与 176 日	-	-	6.6	16.8	10.6	36.1	17.4	44.6	24.7	37.6
C_{max} (μg/mL)										
投与 1 日	-	-	0.4	0.4	0.6	0.8	1.4	1.6	1.1	1.7
投与 29 日	-	-	0.6	0.8	0.6	1.5	1.3	2.2	1.3	2.0
投与 176 日	-	-	0.7	1.0	0.8	2.4	1.5	3.3	1.6	2.4
M2：										
AUC_{24h} (μg·h/mL)										
投与 1 日	-	-	1.3	1.0	2.7	1.7	4.4	5.0	5.0	3.3
投与 29 日	-	-	3.1	4.7	8.7	8.6	16.1	19.9	6.2	6.0
投与 176 日	-	-	5.1	8.9	14.1	20.0	21.8	36.0	11.1	10.3
C_{max} (μg/mL)										
投与 1 日	-	-	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.4	0.3	0.2
投与 29 日	-	-	0.2	0.3	0.4	0.4	0.7	1.0	0.3	0.3
投与 176 日	-	-	0.3	0.5	0.7	1.0	1.0	1.8	0.5	0.6
特記すべき所見										
死亡及び切迫屠殺動物数 [b]	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0
体重 (g) [c]　投与 26 週	586.2	325.7	-	-	-	-	0.96	0.93	-	-
体重増加量 (g) [c]　投与 0 - 26 週	273.8	127.7	-	-	-	-	0.90	0.85**	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
動物数	M：30	F：30	M：20	F：20	M：20	F：20	M：30	F：30	M：30	F：30
一般状態										
眼球突出	-	0	-	-	-	-	-	10	-	-
歯の白色化	0	0	-	-	-	-	4	13	-	-
被毛の着色	-	-	-	-	-	-	P	P	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [c]										
投与 13 週										
HCT (%)	46.7	43.7	-	-	-	-	-	-	1.04**	1.05**
網状赤血球 (%)	1.9	1.9	-	-	-	-	1.26**	1.53***	-	-
網状赤血球数 (10^{12}/L)	0.18	0.16	-	-	-	-	1.22**	1.44***	-	-
MCV (fL)	-	52.8	-	-	-	-	-	1.03*	-	-
MCHC (g/L)	366	370	-	-	0.97***	0.97**	0.96***	0.97*	0.95***	0.96***
MPV (fL)	7.2	7.2	-	1.08*	1.08***	1.06	1.14***	1.07*	1.07***	-
PT (s)	21.1	20.2	-	0.94**	0.94*	0.93**	0.92**	0.93**	0.92***	-
投与 26 週										
赤血球数 (10^{12}/L)	9.71	8.44	-	-	-	-	0.91***	0.92***	-	-
HGB (g/L)	159	153	-	-	-	-	0.94***	0.93***	-	-
HCT (%)	47.6	45.1	-	-	-	-	0.95***	0.94***	-	-
網状赤血球 (%)	2.2	2.0	-	-	-	-	1.36***	1.55***	-	-
網状赤血球数 (10^{12}/L)	0.21	0.17	-	-	-	-	1.29**	1.41***	-	-
MCV (fL)	49.1	-	-	-	-	-	1.04*	-	-	-
HDW (g/L)	-	21	-	-	-	-	-	1.10*	-	-
PCT (%)	-	0.83	-	-	-	-	-	1.23*	-	-
MPV (fL)	8.1	-	-	-	-	-	1.04*	-	-	-
PT (s)	-	20.2	-	0.93***	-	0.93***	-	0.92***	-	0.92***
フィブリノーゲン (g/L)	1.7	-	-	-	-	-	1.12***	-	-	-
白血球数 (10^{9}/L)	12.1	-	-	-	-	-	1.21*	-	-	-
好中球 (%)	16	12	-	-	-	-	1.63**	2.08***	-	-
リンパ球 (%)	78	82	-	-	-	-	0.87**	0.83***	-	-

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
動物数	M：30	F：30	M：20	F：20	M：20	F：20	M：30	F：30	M：30	F：30
血液生化学的検査 [c]										
投与 13 週										
AST (U/L)	95	-	-	-	-	-	1.47*	-	-	-
Ca (mmol/L)	2.53	2.72	-	-	1.06***	-	1.06***	1.04***	1.05***	-
総タンパク (g/L)	76	-	-	-	0.96*	-	0.95**	-	-	-
コレステロール (mmol/L)	1.8	2.1	-	-	1.39***	-	1.44***	1.19*	1.22*	-
投与 26 週										
AST (U/L)	120	-	-	-	-	-	1.50*	-	-	-
Ca (mmol/L)	2.67	2.71	1.03***	-	1.03***	1.04**	1.07***	1.04***	1.08***	-
総タンパク (g/L)	77	-	-	-	-	-	0.96*	-	-	-
アルブミン (g/L)	45	-	-	-	-	-	0.89***	-	-	-
A/G 比	1.4	-	-	-	-	-	0.86**	-	-	-
コレステロール (mmol/L)	2.1	-	-	-	1.29**	-	1.24*	-	-	-
尿素 (mmol/L)	-	6.6	-	-	-	-	-	0.85**	-	0.82**
トリグリセリド (mmol/L)	-	1.61	-	-	-	-	-	0.57*	-	0.58*
CPK (U/L)	146	-	-	-	-	-	1.56***	-	-	-
乳酸 (mmol/L)	4.0	-	-	-	-	-	-	-	1.38**	-
尿検査										
投与 25 週										
赤血球, 無晶性沈渣	-	-	-	-	-	-	↑	-	-	-
リン酸塩	-	-	-	-	-	-	↓	-	-	-
器官重量 [c]										
腎臓 (g)	-	1.655	-	-	-	1.09	-	1.09	-	-
腎臓 (体重補正値, g)	-	1.637	-	-	-	1.11*	-	1.16***	-	-
胸腺 (g)	-	0.207	-	-	-	-	-	0.80	-	-
胸腺 (体重補正値, g)	-	0.205	-	-	-	-	-	0.86	-	-
剖検										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
腸間膜リンパ節：腫大	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
膝窩リンパ節：腫大	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0
肺：淡色病巣	0	3	1	1	2	8	4	10	7	3
肝臓：大型	6	1	7	1	10	1	8	2	12	0

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
動物数	M：30	F：30	M：20	F：20	M：20	F：20	M：30	F：30	M：30	F：30
病理組織学的検査										
腸間膜リンパ節										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
泡沫状/好酸性マクロファージ	1	0	7	7	13	15	18	19	0	7
肉芽腫性炎症/膿瘍	1	0	0	0	0	0	5	12	0	0
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	17	15	19	17	18	19	10	4	16	15
軽度	0	2	0	0	0	0	9	11	3	4
下顎リンパ節										
評価動物数	18	19	19	19	18	18	19	19	19	19
泡沫状/好酸性マクロファージ										
軽微	1	4	5	3	5	1	10	15	6	2
軽度	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1
肉芽腫性炎症/膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	13	5	14	13	16	17	15	8	11	12
軽度	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0
パイエル板										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
泡沫状/好酸性マクロファージ	0	0	0	1	1	3	3	1	2	0
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膝窩リンパ節										
評価動物数	18	19	19	18	18	19	19	19	19	19
泡沫状/好酸性マクロファージ										
軽微	0	0	1	0	2	3	9	10	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0
肉芽腫性炎症/膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
褐色色素沈着マクロファージ	0	1	14	14	18	18	6	13	3	8
子宮										
評価動物数	0	19	0	19	0	19	0	19	0	19
泡沫状マクロファージ	NA	0	NA	0	NA	0	NA	12	NA	0
肉芽腫性炎症/膿瘍	NA	0	NA	0	NA	0	NA	9	NA	0

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
動物数	M：30	F：30	M：20	F：20	M：20	F：20	M：30	F：30	M：30	F：30
病理組織学的検査 (続き)										
肺										
評価動物数	18	19	19	19	17	19	19	19	19	19
泡沫状マクロファージ										
軽微	8	6	6	6	10	6	10	6	5	8
軽度	1	0	0	1	0	5	5	9	0	1
コレステロール肉芽腫	0	0	0	0	1	1	1	2	0	1
脾臓										
評価動物数	18	19	19	19	18	18	19	19	19	19
泡沫状/好酸性マクロファージ	0	0	0	0	1	0	6	9	1	1
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	8	12	14	17	15	13	14	5	12	17
軽度	0	5	0	2	1	4	5	13	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	18	19	19	19
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	1	2	13	12	13	13	16	10	9	12
軽度	0	0	0	0	0	2	1	8	0	0
萎縮	1	3	7	8	10	11	14	15	3	4
前立腺										
評価動物数	18	0	19	0	18	0	19	0	19	0
前立腺炎	2	NA	11	NA	13	NA	14	NA	12	NA
筋肉の変性										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
大腿四頭筋	6	2	3	1	9	6	17	18	3	1
腰筋	4	2	5	2	2	1	16	17	1	3
横隔膜	0	0	0	0	0	0	6	12	0	0
舌	0	0	0	0	0	0	9	18	1	0
食道	0	0	0	1	0	0	17	16	0	0

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
動物数	M：30	F：30	M：20	F：20	M：20	F：20	M：30	F：30	M：30	F：30
病理組織学的検査 (続き)										
肝臓										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
小葉中心性肝細胞肥大	0	1	3	1	15	1	19	10	9	0
小葉中心性空胞化	2	0	5	0	12	0	18	0	5	0
門脈域周囲の空胞化	0	0	0	1	0	1	0	3	0	3
腎臓										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
限局性腎症										
軽微	12	3	16	3	10	2	0	5	14	5
軽度	0	0	1	0	8	0	16	0	3	0
中等度	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0
皮髄境界部の鉱質沈着	0	3	0	7	1	13	1	13	0	4
甲状腺										
評価動物数	18	19	19	19	18	19	19	19	19	19
濾胞上皮細胞肥大	2	0	0	0	3	0	8	0	6	0

(続く)

2.6.7.7D　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
休薬期間動物数	M：10	F：10	M：0	F：0	M：0	F：0	M：10	F：10	M：10	F：10
[休薬期間]										
特記すべき所見										
血液学的検査 [c]										
PCT (%)	-	0.92					-	0.65**	-	-
MPV (fL)	8.1	-					0.95*	-	0.95**	-
PDW (%)	51.9	-					0.85**	-	0.89*	-
リンパ球数 (10^9/L)	-	4.6					-	-	-	0.72*
器官重量 [c]										
胸腺 (体重補正値, g)	-	0.194					-	0.64*	-	-

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
休薬期間動物数	M：10	F：10	M：0	F：0	M：0	F：0	M：10	F：10	M：10	F：10
[休薬期間]										
病理組織学的検査										
腸間膜リンパ節										
評価動物数	10	10					9	9	10	10
泡沫状/好酸性マクロファージ	1	1					1	5	4	2
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	8	9					1	2	9	8
軽度	2	1					8	7	1	2
下顎リンパ節										
評価動物数	10	10					9	9	10	9
泡沫状/好酸性マクロファージ										
軽微	1	1					3	1	1	1
軽度	0	0					1	0	0	0
膝窩リンパ節										
評価動物数	10	10					9	9	10	10
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	3	7					9	7	7	9
軽度	0	0					0	2	0	0
胸腺										
評価動物数	10	10					9	8	10	10
褐色色素沈着マクロファージ										
軽微	5	3					7	7	9	8
軽度	0	0					2	1	0	0
萎縮										
軽微	1	1					0	2	5	2
軽度	7	3					8	6	2	6
中等度	0	0					1	0	0	0

(続く)

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7421 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		10		20		20 (週 2 回)	
休薬期間動物数	M：10	F：10	M：0	F：0	M：0	F：0	M：10	F：10	M：10	F：10
[休薬期間]										
病理組織学的検査 (続き)										
肺										
評価動物数	10	10					9	9	10	10
泡沫状マクロファージ										
軽微	4	4					7	2	6	2
軽度	0	0					0	4	0	3
腎臓										
評価動物数	10	10					9	9	10	10
限局性腎症										
軽微	5	3					6	1	7	0
軽度	0	0					3	0	0	0
皮髄境界部の鉱質沈着	0	4					0	6	0	2
前立腺										
評価動物数	10	NA					9	NA	10	NA
前立腺炎	4	NA					6	NA	7	NA

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：M2 の測定を除く.

[b]：対照群の雄 1 例 (投与 18 週) 及び 20 mg/kg/日群の雌 1 例 (投与 31 週) は投与過誤により死亡, 10 mg/kg/日群の雄 1 例 (投与 24 週) の死因は不明, 20 mg/kg/日群の雄 1 例 (投与 9 週) は血液リンパ網内系腫瘍により死亡した.

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

[d]：12 週間の休薬中, 雌雄各 3 例を維持した.

↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, HDW＝ヘモグロビン分布幅, HP-β-CD=ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, PCT＝血小板容積, MPV=平均血小板容積, PDW＝血小板分布幅, NA＝該当せず, P＝所見あり, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (ANOVA, Dunnett's test, Kruskal-Wallis test, Terpstra-Jonckheere test, Wilcoxon test)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

報告書の題名：1-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study with 1-Month Recovery in the Beagle Dog　　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：1 カ月間　　試験番号：TOX6018
投与開始月齢：7 - 8 カ月齢　　休薬期間：1 カ月間　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.10
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [5 mL/kg]　　GLP 適用：適 [a]
特記事項：高用量群の肺, 脾臓, 肝臓について電子顕微鏡検査を実施　　溶媒/投与形態：40% HP-β-CD
無毒性量：10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
動物数	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
トキシコキネティクス：								
ベダキリン								
AUC_{24h} (μg·h/mL)								
投与 0 日	-	-	10.0	16.2	19.3	42.7	27.4	53.4
投与 27 日	-	-	40.1	48.1	63.4	68.5	132.6	145.2
C_{max} (μg/mL)								
投与 0 日	-	-	0.9	1.4	1.1	2.9	1.7	4.1
投与 27 日	-	-	2.5	2.7	3.5	3.9	6.7	7.5
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) [b] 投与 4 週/28 日	11.8	9.7	-	-	0.94	-	0.89	0.97
体重増加量 (kg) [b] 投与 4 週/28 日	0.8	0.2	-	-	0.38	-	-0.75	-2.5
摂餌量 (kg) [b] Total	10.05	-	-	-	-	-	0.81	-
一般状態								
流涎	-	-	+	+/++	+/++	+/++	+/++	+/++
嘔吐	-	-	+	+	+	+	+/++	+/++
食欲不振	0	0	0	0	0	0	3	2
便退色	0	0	0	0	0	0	3	2
軟便	5	5	3	3	3	3	5	5
水様便	3	2	2	0	3	3	4	4
粘液便	1	2	2	1	2	2	2	2
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
動物数	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
血液学的検査 [b]								
投与 5 週								
白血球数 (10^9/L)	9.9	-	-	-	-	-	1.49	-
好中球数 (10^9/L)	6.23	-	-	-	-	-	1.72	-
単球数 (10^9/L)	0.49	-	-	-	-	-	1.78	-
網状赤血球 (%)	-	1.1	-	-	-	-	-	0.73
網状赤血球数 (10^9/L)	-	80.5	-	-	-	-	-	0.69
血液生化学的検査 [b]								
投与 2 週								
総タンパク (g/dL)	-	6.3	-	-	-	0.90	-	0.92
ALT (U/L)	48	41	-	-	-	-	1.44	1.73
投与 5 週								
Ca (mg/dL)	11.5	11.6	-	-	-	-	0.97	0.98
総タンパク (g/dL)	6.5	6.4	-	-	-	-	0.89	0.89
アルブミン (g/dL)	3.9	3.9	-	-	-	0.92	0.85	0.90
ALP (U/L)	168	151	-	-	-	1.58	1.53	1.60
AST (U/L)	-	35	-	-	-	-	-	6.09
ALT (U/L)	52	43	-	-	-	-	1.81	5.40
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
動物数	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
器官重量[b]								
肝臓 (g)	-	219	-	-	-	1.29	-	1.32
肝臓 (体重比, g/10 kg)	240	250	-	-	-	1.18	1.31	1.36
胸腺 (体重比, g/10 kg)	12	-	-	-	0.58	-	0.67	-
剖検								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
大腸：柔らかい内容物	3	3	3	1	3	3	3	3
小腸：柔らかい内容物	2	0	2	0	3	0	3	0
肝臓：退色	0	0	0	0	0	0	1	0
病理組織学的検査								
心臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
心筋細胞の多巣性変性								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
多巣性の線維性組織球浸潤								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
肺								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性の肺胞マクロファージの肥大								
軽微	0	0	0	0	0	2	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	3

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
動物数	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
病理組織学的検査 (続き)								
肝臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
びまん性の小葉中心性肝細胞肥大及び微小空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	2
気管支リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2
軽度	0	0	0	0	0	0	2	1
腸間膜リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0	0	0	0	1	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
膝窩リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0	0	0	0	2	2	2
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
パイエル板								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	3
骨格筋 (腰筋)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性の線維性組織球浸潤								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
動物数	M：5	F：5	M：3	F：3	M：3	F：3	M：5	F：5
病理組織学的検査 (続き)								
脾臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	2	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	2
胃								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
多巣性の腺腔内細胞残渣								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	3
多巣性の胃底腺の変性								
軽微	0	0	0	0	2	2	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	3	3
多巣性の基底部混合性炎症細胞浸潤								
軽微	0	0	0	0	3	3	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	3
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	1	2	1	3
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0	0	0	2	2	3	3
胸腺								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
退縮								
軽微	1	1	1	1	0	2	0	0
軽度	1	1	1	1	1	1	1	2
中等度	1	1	1	1	2	0	1	1
高度	0	0	0	0	0	0	1	0
電子顕微鏡検査 (肺, 脾臓, 肝臓)	高用量群の肺（肺胞マクロファージ, I 型及び II 型肺胞上皮細胞）, 脾臓（マクロファージ, リンパ球及び形質細胞）及び肝臓 (肝細胞) の細胞質にリン脂質症を示す層板状構造が認められた．また, 小葉中心性肝細胞には SER 増加が認められた.							

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2
[休薬期間]								
器官重量[b]								
投与 9 週								
肝臓 (体重比, g/10 kg)	252	246					1.27	1.22
病理組織学的検査								
肝臓								
評価動物数	2	2					2	2
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0					2	0
びまん性の小葉中心性肝細胞肥大及び微小空胞化								
軽微	0	0					0	1
軽度	0	0					1	0
肺								
評価動物数	2	2					2	2
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0					1	2
多巣性の肥大した肺胞マクロファージ								
軽微	0	0					1	2
気管支リンパ節								
評価動物数	2	2					2	2
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	2	2					0	0
軽度	0	0					2	2
多巣性のマクロファージ肥大								
軽度	0	0					1	2

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2
[休薬期間]								
病理組織学的検査 (続き)								
腸間膜リンパ節								
評価動物数	2	2					2	2
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	1	1					0	1
軽度	0	0					2	1
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0					1	2
軽度	0	0					1	0
膝窩リンパ節								
評価動物数	2	2					2	2
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	1	0					0	0
軽度	0	0					2	2
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0					0	2
脾臓								
評価動物数	2	2					2	2
白脾髄の多巣性色素沈着泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0					1	1
軽度	0	0					1	1
多巣性の肥大した泡沫状マクロファージ								
軽度	0	0					1	1

(続く)

2.6.7.7E　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6018 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40		160	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2
[休薬期間]								
病理組織学的検査 (続き)								
胃								
評価動物数	2	2					2	2
多巣性の胃底腺の変性								
軽微	0	0					1	0
多巣性の基底部炎症細胞浸潤								
軽微	0	0					0	2
軽度	0	0					2	0
多巣性の色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0					2	2
多巣性のマクロファージ肥大								
軽微	0	0					2	2

[a]：電子顕微鏡検査を除く.

[b]：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を倍率で示す.

0 日=初回投与日，+＝軽度, ++＝中等度, M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, SER＝滑面小胞体, -＝特記すべき所見なし

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

報告書の題名：13/26-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Beagle Dogs　　被験物質：ベダキリン

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：13/26 週間　　試験番号：TOX6612

投与開始月齢：約 7 カ月齢　　休薬期間：実施せず　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.11

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [5 mL/kg]　　GLP 適用：適 [a]

溶媒/投与形態：40% HP-β-CD (減量後の高用量群は 20%)

特記事項：重篤な症状（腹式呼吸，頻呼吸，自発運動の低下，口腔粘膜蒼白，嘔吐，横臥位）を呈した 6 例中 5 例（対照群，低及び中用量群の 2, 2, 1 例）が死亡又は切迫屠殺されたため投与 8 日に投与を中止した．共通する肺の所見から，重篤な症状の原因は投与製剤が肺に吸引又は逆流したことによるものであり，本薬投与に関連したものではないと考えられた．重篤な症状を呈した 6 例は他の動物と交換され，その他の動物は 4 週間休薬した後，新たに 13/26 週間の投与を開始した．投与容量は 5 mL/kg から 2.5 mL/kg に減量した．

無毒性量：2.5 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
トキシコキネティクス：								
ベダキリン：								
AUC_{24h} (μg·h/mL)								
投与 28 日	-	-	8.3	14.0	32.0	40.2	36.6	69.4
投与 85 日	-	-	15.4	19.3	79.2	48.8	71.3	117.4
投与 119/120 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	90.8	107.0
投与 176/177 日	-	-	22.8	22.1	51.4	57.4	72.1	102.0
C_{max} (μg/mL)								
投与 28 日	-	-	0.6	1.0	1.8	2.5	2.1	3.6
投与 85 日	-	-	0.9	1.2	3.9	2.7	3.7	6.5
投与 119/120 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.5	5.3
投与 176/177 日	-	-	1.3	1.2	2.8	3.7	4.0	4.7
M2：								
AUC_{24h} (μg·h/mL)								
投与 28 日	-	-	10.5	14.1	35.8	56.3	35.8	101.3
投与 85 日	-	-	13.7	18.9	61.0	63.7	49.8	109.2
投与 119/120 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	63.2	60.9
投与 176/177 日	-	-	14.2	17.5	33.1	42.7	38.1	51.3
C_{max} (μg/mL)								
投与 28 日	-	-	0.5	0.6	1.6	2.5	1.8	4.7
投与 85 日	-	-	0.6	0.8	2.9	2.9	2.5	5.2
投与 119/120 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.1	2.9
投与 176/177 日	-	-	0.7	0.8	1.6	2.1	1.9	2.3

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	1[e]	0	0	1[f]	0	0	0	2[g]
体重 (kg) [d]								
13 週	9.8	8.9	0.90	0.85	0.81	0.87	0.86	0.83
26 週	10.9	8.8	0.88	0.88	0.86	0.90	0.81	0.88
体重増加量 (kg) [d]								
1‐13 週	1.1	1.1	0.27	0.36	-0.18	0.18	-0.09	-0.27
1‐26 週	2.5	1.4	0.44	0.50	0.32	0.36	0.12	-0.07
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態								
痩せ	2	0	1	0	3	0	3	3
冷感/体温低下	0	0	0	0	0	0	0	2
自発運動の低下	1	0	0	1	0	0	0	2
振戦	0	0	0	0	0	0	1	1
流涎	3	1	6	2	7	6	7	7
投与時の逆流	0	1	0	0	1	1	2	1
嘔吐	1	0	0	0	0	1	5	5
歩行困難	0	0	0	0	0	0	1	0
後肢脱力	0	0	0	0	1	0	1	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	1	0
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
血液学的検査 [d] (末梢血)								
12 週								
白血球数 (10^9/L)	9.00	8.97	-	-	-	-	1.78**	1.48*
好中球数 (10^9/L)	6.12	5.70	-	-	-	-	2.08*	1.77**
単球数 (10^9/L)	0.52	-	-	-	-	-	1.83*	-
フィブリノーゲン (g/L)	1.97	1.84	-	-	-	-	1.71*	1.46
25 週	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 (骨髄塗抹検査)	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 [d]								
12 週								
Ca (mmol/L)	2.79	2.75	-	-	-	-	0.95*	0.95*
クレアチニン (µmol/L)	76	-	-	-	-	-	0.86*	-
タンパク (g/L)	62	59	-	-	-	-	0.92*	0.93
アルブミン (g/L)	34	33	-	-	-	-	0.91	0.94*
ALP (IU/L)	235	234	-	-	-	-	1.69*	1.94*
AST (IU/L)	38	31	-	-	-	-	1.89*	1.74**
ALT (IU/L)	42	30	-	-	-	-	1.83*	2.40**
CPK (IU/L)	229	139	-	-	-	-	3.35*	3.04**
25 週								
Ca (mmol/L)	2.93	-	-	-	-	-	0.92*	-
タンパク (g/L)	-	64	-	-	-	0.89*	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検								
13 週								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
リンパ節：褐色調	0	0	0	0	0	0	1	1
リンパ節 (縦隔)：赤色調	0	0	0	0	0	1	1	1
リンパ節 (気管支/縦隔)：腫大	0	0	0	0	0	2	2	1
肺：灰色/白色領域	0	0	0	0	0	3	1	0
まだら色	1	0	0	0	0	1	1	0
膵臓：硬度強	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓：腫大	0	0	0	0	0	0	1	0
26 週								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
リンパ節：褐色/灰色/緑色調	0	0	0	0	0	0	1	4
肺：灰色/白色領域	1	0	0	0	1	0	1	1
まだら色	0	0	0	0	1	0	1	0
乳腺領域：黒色調	0	0	0	0	0	0	0	2
子宮：褐色調	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
膣：褐色調	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
胸腺：褐色調	0	0	0	0	0	0	0	2

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査								
13 週								
副腎								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	2	0	3
気管支リンパ節								
評価動物数	0	0	0	0	0	1	2	1
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	1	2	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	2	1
盲腸								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	3	3	3	3	3
結腸								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	1	1	2	2	2
十二指腸								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	1	0	0	1	1
食道								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
胆嚢								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	3	1	2	3	3	3

(続く)

2.6.7.7F　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
13 週 (続き)								
回腸								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	2	0	0	3	0	1	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	3	3	2	3
空腸								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	1	0	0
涙腺								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	2	1	3	2
喉頭								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	3	2	2	2	1	3
肝臓								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
肝細胞の微小空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0
肺								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状肺胞マクロファージ	1	1	1	0	1	3	3	3
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	3	1	2	3	3	3	3	3
閉塞性細気管支炎	2	0	1	2	1	2	0	0
胸膜炎	0	1	0	0	0	1	0	1
亜急性気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	3	0
慢性気管支肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1
肉芽腫	1	0	0	0	0	1	0	2
壊死	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
13 週 (続き)								
乳腺領域								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	2	0	0
下顎腺								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	0
縦隔リンパ節								
評価動物数	0	0	0	0	0	1	2	1
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	2	0
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	2	1
腸間膜リンパ節								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	1	3	3
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	2	0	3	3	3	3	3	3
壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ球枯渇	0	0	0	0	0	0	0	2
瞬膜								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	2	3	3	3	3	3
卵巣								
評価動物数	NA	3	NA	3	NA	3	NA	3
緑色色素沈着マクロファージ	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
膵臓								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
亜急性膵炎	1	0	0	0	1	0	2	1
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1

(続く)

2.6.7.7F 反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
13 週 (続き)								
耳下腺								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	1	0	0	1	1	0
膝窩リンパ節								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	1	0	3	3
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	3	3	3	3	3	3	3	3
直腸								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	1	0	1	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	2	3	3	3	3	3
骨格筋								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
筋線維の変性/壊死	0	0	0	0	0	0	2	0
皮膚								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	3	1
緑色色素沈着マクロファージ	2	3	2	3	3	3	3	3
肉芽腫	0	0	0	0	1	1	0	2
胸骨								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
骨髄系細胞の過形成	0	0	0	0	0	0	3	1
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
13 週 (続き)								
胃								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
胃底腺粘膜の変性/壊死	0	0	0	0	0	0	2	0
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	1	0	3	3	3	3
混合性炎症細胞浸潤	0	0	0	1	1	3	2	3
胸腺								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	1	0	0	0	2	1	3	2
舌								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
筋線維の変性/壊死	1	0	0	0	0	0	2	1
気管								
評価動物数	4	3	3	3	3	3	3	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	2	2	2	1

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
26 週								
副腎								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	2	2	3	3
脳								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	2
気管支リンパ節								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	1
盲腸								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	1	3	1	4	3	3	4
結腸								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	1	2	3	2	2	3
十二指腸								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	2	1
食道								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	1	0
胆嚢								
評価動物数	3	4	4	3	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	2	0	4	2	4	4	4	4

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
26 週 (続き)								
心臓								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
心筋の変性/壊死	0	0	0	0	0	0	0	2
心筋の変性/線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	3
回腸								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	1	3	0	4	3	4	2
空腸								
評価動物数	3	4	4	3	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	0
腸骨リンパ節								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
涙腺								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	2	1	4	4
喉頭								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	2	2	2	2	4	4
肝臓								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
肝細胞の微小空胞化	0	0	0	0	0	0	0	2
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	1	1	2	4	4

(続く)

2.6.7.7F　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
26 週 (続き)								
肺								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
泡沫状肺胞マクロファージ	0	2	0	1	1	3	3	3
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	2	3	4	2	4	4	4	4
肉芽腫	0	0	0	0	0	1	1	1
壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺領域								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	2	0	2	0	3	0	2
下顎リンパ節								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
下顎腺								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	1	1
縦隔リンパ節								
評価動物数	0	1	0	0	0	0	1	2
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	1	0	0	0	0	1	2

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
26 週 (続き)								
腸間膜リンパ節								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	1	2
緑色色素沈着マクロファージ	1	1	4	4	4	4	4	4
壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
瞬膜								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	3	1	4	4	4	4
卵巣								
評価動物数	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4
黄体壊死	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
卵胞壊死	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
間質壊死	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
泡沫状マクロファージ	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2
緑色色素沈着マクロファージ	NA	0	NA	0	NA	3	NA	4
膵臓								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
亜急性膵炎	0	1	0	0	1	0	3	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	2	3
耳下腺								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	1	0	2	4
膝窩リンパ節								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	1	1	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	3	3	4	4	4	4	4	4

(続く)

2.6.7.7F　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
26 週 (続き)								
門脈リンパ節								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
前立腺								
評価動物数	3	NA	4	NA	4	NA	4	NA
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
直腸								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	2	2	4	4	4	4
骨格筋								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
筋線維の変性/壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	3	2
脾臓								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	2	1	4
緑色色素沈着マクロファージ	2	4	4	4	4	4	4	4
胸骨								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
骨髄系細胞の過形成	0	0	0	0	1	1	2	4
赤血球系細胞低形成	0	0	0	0	1	1	2	3
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	3
胃								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
胃底腺粘膜の変性/壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	1	0	4	4	4	4
混合性炎症細胞浸潤	0	0	0	1	4	3	4	3

(続く)

2.6.7.7F　反復投与毒性試験

試験番号：TOX6612 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2.5		10		40/20 [b]	
動物数 [c]	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4	M：3+4	F：3+4
病理組織学的検査 (続き)								
26 週 (続き)								
皮下組織								
評価動物数	1	0	0	0	0	0	0	1
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	1	2	4	4	4
胸腺周囲の混合性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	1
甲状腺								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色/黄色の色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	1	0	1
舌								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
筋線維の変性/壊死	1	1	0	0	0	0	0	0
気管								
評価動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
緑色色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	2	0	2	2
子宮								
評価動物数	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4
緑色色素沈着マクロファージ	NA	0	NA	0	NA	0	NA	4
膣								
評価動物数	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4
緑色色素沈着マクロファージ	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2

(続く)

2.6.7.7F　　反復投与毒性試験

[a]：M2 の測定を除く.
[b]：高用量群の投与量は投与 115/114 日 (M/F) に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量した.
[c]：13 週間投与後に 3 例/性/群, 26 週間投与後に 4 例/性/群を屠殺した.
[d]：対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を倍率で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない) .
[e]：対照群の雄 1 例は腹式呼吸, 自発運動の低下, 口腔内蒼白がみられたため投与 25 日に切迫屠殺した.
[f]：2.5 mg/kg/日群の雌 1 例は投与 23 日に呼吸音の増大, 自発運動の低下, 頻呼吸を呈して死亡した.
[g]：40/20 mg/kg/日群の雌 2 例は投与 15 週及び 19 週に切迫屠殺された. 1 例では心筋の変性/壊死 (心内膜下及び心外膜下) 及び亜急性膵炎, 他の 1 例では重度の亜急性膵炎及び軽度の胃底腺粘膜の変性/壊死がみられ, 状態悪化に関連する所見と考えられた. また, 1 例では肺に重度の肺胞出血及び中等度の肺炎がみられ, 投与製剤が肺へ吸引されたことによるものと推察された.
M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, -＝特記すべき所見なし
* - $p<0.05$, ** - $p<0.01$ (Dunn's test)

2.6.7.7G　　反復投与毒性試験

報告書の題名：6-Month Repeated Dose Oral Toxicity Study of TMC207 with 2-Month Interim Kill in the Beagle Dog (Mechanistic Study)　　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：2 カ月間 (中間屠殺) 又は 6 カ月間　　試験番号：TOX7305
投与開始月齢：6 - 7 カ月齢　　休薬期間：実施せず　　CTD における記載箇所：4.2.3.2.12
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [5 mL/kg]　　GLP 適用：適 [a]
溶媒/投与形態：40% HP-ß-CD

特記事項：末梢血白血球及び種々の器官/組織で電子顕微鏡検査を実施.
無毒性量：求められなかった.

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数 [c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
トキシコキネティクス：								
ベダキリン：								
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
投与 28 日	-	-	58.3	115	107	193	1270[d]	1110[d]
投与 84 日	-	-	49.6	63.7	141	120	1330[d]	653[d]
投与 175 日	-	-	75.6	63.6	119	121	1480[d]	445[d]
C_{max} (µg/mL)								
投与 28 日	-	-	3.40	7.99	7.03	10.3	17.5	13.4
投与 84 日	-	-	4.01	3.90	7.08	6.21	16.2	6.94
投与 175 日	-	-	3.91	3.63	5.92	6.44	13.0	4.84
M2：								
AUC_{24h} (µg·h/mL)								
投与 28 日	-	-	42.4	94.9	58.8	89.1	507[d]	481[d]
投与 84 日	-	-	30.9	39.7	71.5	54.7	360[d]	282[d]
投与 175 日	-	-	45.0	60.5	75.5	51.4	417[d]	240[d]
C_{max} (µg/mL)								
投与 28 日	-	-	1.96	4.94	3.10	4.31	3.66	3.46
投与 84 日	-	-	1.95	2.05	3.40	2.66	2.77	2.40
投与 175 日	-	-	2.06	2.66	3.43	2.31	3.14	1.77
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (kg) [e]								
8 週	8.7	6.4	0.897	0.875	0.724	0.688	0.851	0.813
26 週	9.8	6.8	0.857	1.000	0.827	0.912	0.796	1.015
体重増加量 (kg) [e]								
8 週	1.1	1.1	0.273	0.455	-1.273	-0.909	-0.182	0.091
26 週	2.4	2.0	0.417	0.850	0.292	0.450	0.167	0.800

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
摂餌量 (kg)[e]								
8 週	2.05	1.66	0.922	0.934	0.385	0.398	0.820	0.819
26 週	2.26	1.66	0.894	0.970	0.925	0.873	0.934	0.886
一般状態								
0 - 2 カ月								
軟便	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
粘液便	3/6	3/6	2/6	3/6	4/6	4/6	1/6	3/6
流涎	2/6	2/6	-	-	4/6	4/6	6/6	6/6
嘔吐	2/6	0/6	-	-	4/6	4/6	5/6	6/6
脱水	0/6	0/6	-	-	1/6	3/6	-	-
化膿性結膜炎	-	0/6	-	-	-	2/6	-	-
自発運動の低下	-	0/6	-	-	-	2/6	-	-
2 - 6 カ月								
軟便	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3	3/3
粘液便	0/3	2/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3	2/3
流涎	3/3	2/3	-	-	3/3	3/3	3/3	3/3
嘔吐	0/3	0/3	-	-	3/3	3/3	3/3	3/3
流涙	0/3	1/3	-	-	2/3	-	1/3	2/3
結膜充血	0/3	1/3	-	-	3/3	-	3/3	3/3
自発運動の低下	0/3	-	-	-	-	-	1/3	-
眼科学的検査								
2 カ月								
光不耐, 両側性	0	0	0	0	0	0	0	1
タペタムの反射低下/斑点形成	0	0	0	0	0	0	0	1
角膜の血管形成	0	1	0	0	0	0	0	0
3 カ月								
光不耐, 両側性	0	0	0	0	2	2	0	3
タペタムの反射低下/斑点形成	0	0	0	0	0	0	0	1
角膜上皮 (下) の混濁	0	0	0	0	0	0	1	2
4 カ月								
光不耐, 両側性	0	0	0	0	0	2	0	1
タペタムの反射低下/斑点形成	0	0	0	0	0	0	0	1
角膜上皮 (下) の混濁	0	0	0	0	0	0	1	2

(続く)

2.6.7.7G　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
眼科学的検査 (続き)								
5 カ月								
光不耐, 両側性	0	0	0	0	0	0	0	1
タペタムの反射低下/斑点形成	0	0	0	0	0	0	0	1
角膜上皮 (下) の混濁	0	0	0	0	0	1	1	3
結膜充血	0	1	1	0	0	0	0	1
角膜のびまん性薄濁	0	0	0	0	0	2	0	3
濾胞性結膜炎, 両側性	0	0	0	0	0	0	1	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	0	0	1	1
157/160 日								
フルオレセイン染色	0	2	3	2	2	2	3	3
角膜上皮 (下) の混濁	0	0	0	0	0	0	1	3
結膜充血	0	0	1	0	0	0	0	1
濾胞性結膜炎, 両側性	0	0	0	0	0	0	2	1
流涙および眼窩下腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0
シルマー検査	-	-	-	-	-	-	-	-
175 日								
フルオレセイン染色	1	1	3	2	2	2	1	1
結膜充血	0	1	1	0	1	1	0	1
濾胞性結膜炎, 両側性	0	0	0	0	0	0	2	1
褐色色素沈着/変色	0	0	0	0	0	0	1	1
6 カ月								
結膜充血	0	1	1	0	0	0	0	0
濾胞性結膜炎, 両側性	0	0	0	0	0	0	2	2
角膜上皮 (下) の混濁	0	0	0	0	0	0	1	2
褐色色素沈着/変色	0	0	0	0	0	0	1	2
光不耐, 両側性	0	0	0	0	0	0	0	1
角膜の血管形成	0	0	0	0	0	0	1	0
角膜のびまん性薄濁	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]		M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
心電図検査									
8 週									
	心拍数 (b.p.m.)	123	122	NA	NA	98	95	NA	NA
	QT 間隔 (msec)	173	174	NA	NA	216	217	NA	NA
	QTc Bazett (msec)	247	246	NA	NA	276	273	NA	NA
	QTc Fridericia (msec)	219	219	NA	NA	254	253	NA	NA
	QTc Van De Water (msec)	217	217	NA	NA	250	249	NA	NA
13 週									
	心拍数 (b.p.m.)	106	137	-	-	99	101	-	-
	QT 間隔 (msec)	189	169	-	-	201	195	-	-
26 週		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[e]									
5 週	フィブリノーゲン (mg/dL)	232.2	187.7	-	-	1.255	1.418	-	-
9 週	フィブリノーゲン (mg/dL)	226.8	181.6	-	-	2.609	4.131	-	-
	白血球数 (10^3/μL)	7.9	8.2	-	-	2.025	2.341	1.354	1.695
	赤血球数 (10^6/μL)	6.46	6.36	-	-	0.892	0.950	0.875	-
	HGB (g/dL)	15.2	14.9	-	-	0.868	0.906	0.849	-
	HCT (%)	44.2	44.1	-	-	0.855	0.875	0.839	-
	網状赤血球数 (10^3/μL)	53.9	44.4	-	-	0.297	0.162	0.523	-
	血小板数 (10^3/μL)	290	383	-	-	1.503	1.768	-	-
	好中球数 (10^3/μL)	5.09	5.02	-	-	2.544	3.159	1.485	1.892
	リンパ球数 (10^3/μL)	2.13	2.44	-	-	0.836	0.828	-	-
	単球数 (10^3/μL)	0.41	0.54	-	-	2.512	1.963	1.756	2.259
14 週	フィブリノーゲン (mg/dL)	290.7	195.9	-	-	-	-	1.387	1.566
	白血球数 (10^3/μL)	9.1	6.6	-	-	-	-	1.846	1.818
	網状赤血球数 (10^3/μL)	53.8	42.2	-	-	2.366	4.673	-	-
	血小板数 (10^3/μL)	305	383	-	-	1.577	-	-	1.389
	好中球数 (10^3/μL)	6.05	3.98	-	-	-	-	2.061	2.269
	リンパ球数 (10^3/μL)	2.23	2.08	-	-	0.821	0.875	-	-
	単球数 (10^3/μL)	0.58	-	-	-	1.241	-	2.155	-

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]		M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
血液学的検査[e] (続き)									
27 週	フィブリノーゲン (mg/dL)	245.7	208.1	-	-	-	-	1.400	1.542
	白血球数 (10^3/μL)	7.4	7.4	-	-	-	-	1.703	1.486
	網状赤血球数 (10^3/μL)	45.5	32.6	-	-	-	2.914	1.389	1.242
	血小板数 (10^3/μL)	294	-	-	-	-	-	1.619	-
	好中球数 (10^3/μL)	5.04	4.91	-	-	-	-	1.798	1.674
	単球数 (10^3/μL)	0.35	-	-	-	-	-	2.571	-
血液生化学的検査[e]									
5 週	K (mmol/L)	-	4.6	-	-	-	0.957	-	-
	総タンパク (g/dL)	5.6	5.8	-	-	0.946	0.914	0.946	0.948
	アルブミン (g/dL)	3.6	3.8	-	-	0.944	0.947	-	-
	AST (U/L)	-	34	-	-	-	2.324	-	-
	ALT (U/L)	35	37	-	-	1.771	3.027	-	-
	CPK (U/L)	-	206	-	-	-	7.238	-	-
9 週	K (mmol/L)	4.5	-	-	-	0.956	-	0.933	-
	Ca (mg/dL)	11.6	11.7	-	-	0.905	0.889	-	-
	総タンパク (g/dL)	5.7	5.8	-	-	0.825	0.759	-	-
	アルブミン (g/dL)	3.6	3.8	-	-	0.694	0.605	0.944	0.895
	コレステロール (mg/dL)	127	123	-	-	1.323	1.415	1.213	1.382
	ALP (U/L)	-	190	-	-	-	1.642	-	1.521
	AST (U/L)	29	35	-	-	4.828	5.257	-	-
	ALT (U/L)	37	47	-	-	5.811	8.064	1.622	-
	GGT (U/L)	-	2	-	-	-	2.0	-	-
	CPK (U/L)	176	204	-	-	12.705	21.873	-	2.534
14 週	ALT (U/L)	38	-	-	-	2.132	-	-	-
	アルブミン (g/dL)	3.7	-	-	-	0.919	-	0.892	-
27 週	アルブミン (g/dL)	3.8	-	-	-	-	-	0.868	-

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
バイオマーカー								
9 週　cTnI (ng/mL)	< 0.22	< 0.16	-	-	1.02	0.78	-	0.49
ミオグロビン (ng/mL)	21.25	8.84	-	-	70.43	45.90	-	-
13 週　cTnI (ng/mL)	< 0.16	-	-	-	-	-	0.99	-
ミオグロビン (ng/mL)	19.31	7.81	-	-	46.64	57.35	-	-
17 週　cTnI (ng/mL)	< 0.16	< 0.16	-	-	-	-	0.60	0.24
ミオグロビン (ng/mL)	8.87	32.83	-	-	29.04	45.71	-	-
22 週　cTnI (ng/mL)	< 0.16	< 0.16	-	-	0.24	-	1.15	0.62
ミオグロビン (ng/mL)	29.61	-	-	-	-	-	29.55	-
26 週　cTnI (ng/mL)	< 0.16	< 0.16	-	-	0.24	0.28	0.67	0.33
ミオグロビン (ng/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量[e]								
2 カ月 (中間屠殺)								
副腎 (g)	1.25	1.22	-	-	1.104	1.033	-	-
(体重比)	0.01445	0.01776	-	-	1.570	1.762	-	-
膝窩リンパ節 (g)	0.75567	0.61667	-	-	0.742	0.632	-	0.611
(体重比)	0.00860	0.00904	-	-	1.079	1.054	-	0.850
脾臓 (g)	-	25.54	-	-	-	0.442	-	0.625
(体重比)	-	0.37030	-	-	-	0.750	-	0.891
胸腺 (g)	10.07	10.34	-	-	0.355	0.239	0.549	0.537
(体重比)	0.11614	0.14650	-	-	0.509	0.405	0.635	0.798
6 カ月 (最終屠殺)								
精巣 (g)	13.40	NA	0.738	NA	0.677	NA	-	NA
(体重比)	0.14237	NA	0.877	NA	0.830	NA	-	NA

(続く)

2.6.7.7G　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
剖検								
2 カ月 (中間屠殺)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
脱水	0	0	0	0	1	3	0	0
痩せ	0	0	0	0	1	3	0	0
肝臓：退色	0	0	0	0	2	3	0	0
肺：黄褐色部	0	0	3	2	3	3	3	2
不規則性表面	0	0	1	0	0	0	0	0
癒着	0	0	0	0	0	1	0	0
膝窩リンパ節：変色	0	0	0	0	2	2	2	2
脾臓：変色	0	0	0	0	1	2	0	0
胸腺：小型	0	0	0	1	2	2	0	1
涙腺：うっ血	0	0	0	0	0	2	0	0
腫大	0	0	0	0	0	2	0	0
6 カ月 (最終屠殺)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓：退色	0	0	0	1	2	0	0	0
肺：変色	0	0	0	0	0	0	1	0
部分的変色部	0	0	2	0	0	1	1	1
膝窩リンパ節：変色	0	0	0	0	0	0	1	0
小膵管領域：腫大	0	0	0	0	0	0	1	0
大十二指腸乳頭：腫大	0	0	0	0	0	0	1	0
膵臓：変色	0	0	0	0	0	0	1	0
硬度強	0	0	0	0	0	0	1	0
変色部/域	0	0	0	0	0	0	1	0
小型	0	0	0	0	0	0	2	0
胸腺：変色	0	0	0	0	0	0	2	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査								
2 カ月 (中間屠殺)								
副腎								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
束状帯の単細胞空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	2	3	3
軽度	0	0	0	0	3	1	0	0
肝外胆管								
評価動物数	3	3	3	3	2	3	3	3
胆管周囲の泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	1	0	1	3
軽度	0	0	0	0	0	2	1	0
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
骨髄 (大腿骨)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
細胞成分減少	0	0	0	0	1	1	0	0
骨髄 (胸骨)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
細胞成分								
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
中等度	0	0	0	0	1	1	0	0
高度	3	3	3	3	2	1	3	3
食道								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
組織球増生								
軽微	0	0	0	0	3	1	0	0
食道腺の萎縮								
軽微	0	0	0	0	3	1	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
胆嚢								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	1	2	1	0
軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
心臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リンパ・組織球性浸潤＋単細胞変性								
軽微	0	0	0	0	3	3	1	3
涙腺 (第三眼瞼リンパ系組織)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
線維性組織球増生								
軽微	0	0	1	2	1	0	1	2
軽度	0	0	0	0	1	1	2	1
中等度	0	0	0	0	1	2	0	0
線維性組織球の色素沈着								
軽微	0	0	1	2	2	2	3	3
軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
リンパ系組織の枯渇	0	0	0	0	3	3	0	0
結膜炎								
軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
大腸 (盲腸)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リンパ系組織の泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	0	1	3	2
軽度	0	0	0	0	3	2	0	0
リンパ系組織の枯渇								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	1
軽度	0	0	0	0	0	1	0	2
中等度	0	0	0	0	3	2	0	0
喉頭								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
扁桃腺リンパ濾胞のマクロファージの色素沈着								
軽微	0	0	1	1	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
肝臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
グリコーゲン様内容 (水腫様所見)								
軽微	0	0	0	0	0	2	0	0
軽度	1	0	0	0	1	1	0	0
中等度	1	3	2	2	2	0	3	2
高度	1	0	1	1	0	0	0	1
中心静脈の多巣性/限局性マクロファージ, 線維化を伴う								
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
大きな胆管の多巣性/限局性変性								
軽微	0	1	0	0	2	2	0	0
壊死								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
色素沈着クッパー細胞の肥大								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
肺								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化								
軽微	0	0	3	3	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	3	3	3	3
リンパ系組織の組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	3	2	0	2	0	0
軽度	0	0	0	0	3	1	3	3
多巣性/限局性の泡沫状肺胞内マクロファージ								
軽微	1	0	0	2	1	3	2	1
軽度	0	0	1	0	1	0	1	2
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
胸膜/胸膜下の線維性組織球 (マクロファージ) 増生								
軽微	0	0	0	1	1	1	1	1
軽度	0	0	1	0	2	2	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
多巣性/限局性の上皮化巣, 泡沫状マクロファージを伴う								
軽微	0	0	1	0	0	2	1	0
軽度	0	0	0	0	2	0	1	1
胸膜 (下) の組織球性肉芽腫, 中心部壊死を伴う								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
腸間膜リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
顕著な組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	2	3	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	1	2	2
中等度	0	0	0	0	2	0	1	0
高度	0	0	0	0	1	2	0	0
枯渇								
軽微	0	0	0	0	1	0	3	1
中等度	0	0	0	0	1	2	0	0
高度	0	0	0	0	1	1	0	0
顆粒球浸潤								
中等度	0	0	0	0	1	1	0	0
高度	0	0	0	0	0	1	0	0
組織球性肉芽腫								
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	2	0	0
膝窩リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
顕著な組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	0	2	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	3	1
中等度	0	0	0	0	3	2	0	0
高度	0	0	0	0	0	1	0	0
組織球/マクロファージの色素沈着								
軽微	0	0	0	0	0	1	3	3
軽度	0	0	0	0	2	1	0	0
中等度	0	0	0	0	1	1	0	0
枯渇								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	2	1	0	0
中等度	0	0	0	0	1	1	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
大十二指腸乳頭								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	2
胆管周囲の泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	2	0	1	1
軽度	0	0	0	0	1	3	0	0
急性炎症								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
チモーゲン顆粒の減少								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
腺房細胞の微小空胞化								
軽微	0	0	0	0	1	1	0	1
パイエル板								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	1	1	3	0
軽度	0	0	0	0	2	2	0	0
枯渇								
軽微	0	0	0	0	1	0	2	1
軽度	0	0	0	0	0	1	1	0
中等度	0	0	0	0	2	2	0	0
前立腺								
評価動物数	3		3		3		3	
腺性増生								
軽微	0	NA	1	NA	2	NA	0	NA
軽度	1	NA	0	NA	1	NA	1	NA
中等度	2	NA	1	NA	0	NA	2	NA
高度	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
未熟形態	0	NA	1	NA	2	NA	0	NA

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
唾液腺 (舌下腺)								
評価動物数	3	3	2	3	3	3	3	3
萎縮								
軽微	0	0	0	0	2	1	0	0
急性炎症								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
唾液腺 (耳下腺)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
萎縮								
軽微	0	0	0	0	1	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
急性炎症								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	2	0	0
骨格筋 (横隔膜)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
変性/壊死								
軽微	0	0	0	0	2	2	0	0
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
鉱質沈着								
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
骨格筋 (大腿四頭筋)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
急性的変性/壊死								
軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	2	0	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
骨格筋 (大腿四頭筋) (続き)								
慢性的変性/壊死								
軽微	0	0	0	0	2	1	0	0
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
高度	0	0	0	0	0	1	0	0
線維性組織球増生								
軽微	0	0	0	0	2	1	0	0
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	2	0	0
小腸 (十二指腸)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リンパ系組織のマクロファージ								
軽微	0	0	0	0	3	1	3	3
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ系組織の枯渇								
軽微	0	0	0	0	2	1	2	3
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
中等度	0	0	0	0	1	1	0	0
脾臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
枯渇								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	3	2	0	0
肥大した泡沫状マクロファージの多巣性/びまん性集簇								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
中等度	0	0	0	0	3	2	0	1
高度	0	0	0	0	0	1	3	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
脾臓 (続き)								
赤脾髄の色素沈着組織球								
軽微	1	1	0	2	0	1	0	2
軽度	0	0	1	0	2	2	1	0
中等度	0	0	0	0	1	0	2	1
胃								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
胃底腺の変性								
軽微	0	0	3	1	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	3	3
中等度	0	0	0	0	3	3	0	0
粘膜層の線維性組織球増生								
軽微	0	0	3	1	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	3	3
中等度	0	0	0	0	3	3	0	0
胸腺								
評価動物数	3	3	3	3	2	3	3	3
萎縮/枯渇								
軽微	1	0	1	0	0	0	2	2
軽度	0	0	1	1	0	1	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	1
高度	0	0	0	0	2	1	0	0
重度	0	0	0	0	0	1	0	0
マクロファージ/組織球								
軽微	0	0	0	0	2	1	1	1
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
2 カ月 (中間屠殺) (続き)								
舌								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
筋線維の慢性的変性								
軽微	0	0	0	0	0	2	0	0
鉱質沈着								
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣								
評価動物数		3		3		3		3
未熟形態	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0
子宮								
評価動物数		3		3		3		3
腺性増生								
軽微	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0
軽度	NA	1	NA	1	NA	0	NA	1
中等度	NA	1	NA	0	NA	0	NA	2
高度	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
未熟形態	NA	0	NA	1	NA	2	NA	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺)								
骨髄 (大腿骨)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
顕著な色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	2	1	1	0
骨髄 (胸骨)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	2	2	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
胆嚢								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	3	2	1	2
軽度	0	0	0	0	0	1	1	1
色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0	2	3	2	0	1	1
心臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リンパ・組織球性浸潤＋単細胞変性								
軽微	0	0	0	0	1	2	3	1
軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
心内膜下の線維化								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
色素沈着を伴う線維性組織球性組織反応								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺) (続き)								
涙腺 (第三眼瞼リンパ系組織)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
線維性組織球増生								
軽微	0	0	2	1	3	2	3	2
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1
線維性組織球の色素沈着								
軽微	0	0	3	3	0	0	2	1
軽度	0	0	0	0	3	3	1	2
大腸 (盲腸)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リンパ系組織の泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0	3	2	1	1	1	3
軽度	0	0	0	0	2	2	2	0
喉頭								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
扁桃腺リンパ濾胞のマクロファージの色素沈着								
軽微	0	0	2	1	0	1	2	1
軽度	0	0	0	0	2	2	0	1
肝臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	3	1	3	3
中心静脈の多巣性/限局性色素沈着マクロファージ								
軽微	0	0	0	0	1	1	2	1
色素沈着クッパー細胞の肥大								
軽微	0	0	0	0	0	2	1	2

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺) (続き)								
肺								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肺胞上皮/マクロファージの肥大及び空胞化								
軽微	0	0	3	2	1	1	1	0
軽度	0	0	0	0	2	2	2	3
リンパ系組織の組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	3	3	2	3	1	3
軽度	0	0	0	0	1	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
多巣性/限局性の泡沫状肺胞内マクロファージ								
軽微	0	0	1	0	1	2	1	0
軽度	0	0	2	0	0	0	0	1
胸膜/胸膜下の線維性組織球 (マクロファージ) 増生								
軽微	0	0	0	0	1	2	1	0
軽度	0	0	2	0	1	0	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
間質の線維性組織球増生								
軽微	0	0	2	0	1	0	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
多巣性/限局性の上皮化巣, 泡沫状マクロファージを伴う								
軽微	0	0	1	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
胸膜 (下) の組織球性肉芽腫, 中心部壊死を伴う								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1

(続く)

2.6.7.7G　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺) (続き)								
腸間膜リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
顕著な組織球/マクロファージ								
軽微	0	0	2	3	0	0	1	1
軽度	0	0	1	0	3	3	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
枯渇								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
膝窩リンパ節								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
顕著な組織球/マクロファージ								
軽微	1	0	3	3	3	3	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
組織球/マクロファージの色素沈着								
軽微	0	0	2	3	0	0	1	1
軽度	0	0	1	0	3	3	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
膵臓の小膵管領域								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
慢性炎症								
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
大十二指腸乳頭								
評価動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
慢性炎症								
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.7G　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺) (続き)								
膵臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
慢性炎症								
軽微	0	0	1	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	2	1	0	1
中等度	0	0	0	0	1	0	1	0
高度	0	0	0	0	0	0	1	0
パイエル板								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
泡沫状マクロファージ								
軽微	0	0	1	0	3	3	2	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球増生								
軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
小腸 (十二指腸)								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
リンパ系組織のマクロファージ								
軽微	0	0	2	3	3	3	3	2
粘膜層の色素沈着線維性組織球増生								
軽微	0	0	0	0	3	0	2	1
十二指腸乳頭の色素沈着を伴う線維性組織球増生								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
脾臓								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肥大した泡沫状マクロファージの多巣性/びまん性集簇								
軽微	0	0	2	0	0	1	0	1
軽度	0	0	0	0	1	1	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
赤脾髄の色素沈着組織球								
軽微	1	1	0	2	2	1	0	0
軽度	0	0	0	0	1	2	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺) (続き)								
胃								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
胃底腺の変性								
軽微	0	0	3	3	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	3	3	1
中等度	0	0	0	0	3	0	0	0
粘膜層の線維性組織球増生								
軽微	0	0	3	3	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	3	3	3
中等度	0	0	0	0	3	0	0	0
線維性組織球増生, 色素沈着を伴う								
軽微	0	0	3	3	1	1	2	1
軽度	0	0	0	0	2	2	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣								
評価動物数	3		3		3		3	
萎縮								
軽微	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
高度	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
慢性炎症								
軽度	0	NA	2	NA	1	NA	0	NA
中等度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
高度	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA

(続く)

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

試験番号：TOX7305 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		10		40/20[b]		140 (週 2 回)	
動物数[c]	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3	M：3+3	F：3+3
病理組織学的検査 (続き)								
6 カ月 (最終屠殺) (続き)								
胸腺								
評価動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
マクロファージ/組織球								
軽微	0	0	0	0	3	3	1	2
軽度	0	0	0	0	0	0	2	1
色素沈着マクロファージ/組織球								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
電子顕微鏡検査	投薬群の末梢血白血球, 肝臓, 肺, 膵臓, 骨格筋, 脾臓及び胃でミエロイド小体が観察され, リン脂質症と判断された.							

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：電子顕微鏡検査, バイオマーカー, M2 の測定, 白血球のフローサイトメトリーを除く.

[b]：投与 57 日に 40 mg/kg/日から 20 mg/kg/日に減量した.

[c]：6 例/性/群で試験を開始し, 2 カ月間投与後に 3 例/性/群, 6 カ月間投与後に残りの 3 例/性/群を屠殺した.

[d]：AUC_{168h}

[e]：対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を倍率で示す.

M＝雄, F＝雌, cTnI＝心筋トロポニン I, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, -＝特記すべき所見なし

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

報告書の題名：TMC207: 39 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs followed by a 13 Week Recovery Period　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：イヌ/ビーグル　投与期間：39 週間　試験番号：TOX9239
投与開始月齢：8.5 - 9.5 カ月齢　休薬期間：13 週間　CTD における記載箇所：4.2.3.2.13
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [5 mL/kg]　GLP 適用：適 [a]
特記事項：なし　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD
無毒性量：2 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6	M：6	F：6
トキシコキネティクス：										
ベダキリン： AUC_{24h} (μg·h/mL)										
1 日 (AUC_{∞})	-	-	4.51	4.27	13.9	13.4	50.3	47.2	46.1	40.8
13 週	-	-	21.2	18.5	65.7	57.0	154	119	113[b]	114[b]
26 週	-	-	27.1	23.8	63.0	67.6	182	160	120[b]	122[b]
39 週	-	-	27.9	21.3	60.9	59.7	145	201	107[b]	131[b]
C_{max} (μg/mL)										
1 日	-	-	0.39	0.42	1.15	1.23	4.10	3.62	4.12	3.60
13 週	-	-	1.25	1.18	3.60	3.37	8.60	7.28	6.21	6.11
26 週	-	-	1.57	1.50	3.35	4.48	10.3	10.1	4.79	5.10
39 週	-	-	1.58	1.19	3.08	3.75	7.17	10.6	4.41	5.60
M2： AUC_{24h} (μg·h/mL)										
1 日 (AUC_{∞})	-	-	0.58	0.71	1.49	2.27	4.89	4.54	9.26	7.95
13 週	-	-	8.15	10.2	24.8	31.0	63.9	63.7	67.6[b]	59.4[b]
26 週	-	-	11.0	15.2	28.9	34.9	49.0	55.4	75.1[b]	70.6[b]
39 週	-	-	11.7	13.3	27.8	40.5	43.5	62.4	67.6[b]	81.4[b]
C_{max} (μg/mL)										
1 日	-	-	0.031	0.037	0.075	0.11	0.25	0.22	0.25	0.23
13 週	-	-	0.38	0.50	1.18	1.45	3.01	2.95	1.80	1.56
26 週	-	-	0.51	0.69	1.32	1.67	2.41	2.70	1.88	1.80
39 週	-	-	0.56	0.65	1.32	2.00	2.06	3.13	1.74	2.11
M3： AUC_{24h} (μg·h/mL)										
13 週	NA	NA	1.78	2.73	3.38	5.81	8.52	12.2	14.2[b]	15.9[b]
39 週	NA	NA	2.08	2.65	4.09	9.65	5.25	7.28	14.9[b]	20.2[b]
C_{max} (μg/mL)										
13 週	NA	NA	0.085	0.13	0.16	0.27	0.41	0.58	0.35	0.39
39 週	NA	NA	0.10	0.12	0.19	0.45	0.24	0.36	0.36	0.50

(続く)

2.6.7.7H　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6	M：6	F：6
特記すべき所見										
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1[e]	2[e]	0	0
体重 (kg) [c]	9.8	8.1	-	-	0.92	0.88	0.87	0.88	-	-
体重増加量 (kg) [c]　0 - 273 日	1.1	1.2	-	-	0.27*	0.25**	0.18**	0.17**	-	-
総摂餌量 (g) [c]　1 - 39 週	13141	11090	-	-	0.98	0.82	0.76	0.80	-	-
一般状態										
異常便	-	-	-	-	-	-	p	p	-	-
嘔吐	-	-	-	-	-	-	p	p	-	-
痩せ	-	-	-	-	-	-	p	p	-	-
脱水	-	-	-	-	-	-	-	p	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [d]										
13 週										
赤血球数 (10^{12}/L)	6.89	6.70	-	-	-	-	0.88***	0.97	-	-
HGB (g/dL)	15.7	15.7	-	-	-	-	0.87**	0.94	-	-
HCT (L/L)	0.474	0.462	-	-	-	-	0.86***	0.94	0.93*	-
MCV (fL)	68.8	-	-	-	-	-	0.98*	-	0.98*	-
好中球数 (10^{9}/L)	6.50	-	-	-	-	-	1.33*	-	-	-
26 週										
赤血球数 (10^{12}/L)	6.84	-	-	-	0.91	-	0.92	-	-	-
HGB (g/dL)	15.6	-	-	-	0.91	-	0.88	-	-	-
HCT (L/L)	0.447	-	-	-	0.93	-	0.89	-	-	-
MCH (pg)	22.7	-	-	-	-	-	0.96**	-	-	-
MCV (fL)	65.4	-	-	-	1.03*	-	0.97**	-	-	-
白血球数 (10^{9}/L)	8.63	-	-	-	1.34**	-	1.26*	-	-	-
好中球数 (10^{9}/L)	5.35	-	-	-	1.50**	-	1.36*	-	-	-

(続く)

2.6.7.7H　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6	M：6	F：6
血液学的検査 (続き) [d]										
39 週										
赤血球数 (10^{12}/L)	6.99	6.91	-	-	0.89	-	0.91	0.89	-	-
HGB (g/dL)	16.4	16.4	-	-	0.89*	-	0.87**	0.84**	-	-
HCT (L/L)	0.469	0.462	-	-	0.91*	-	0.87**	0.85**	-	-
MCH (pg)	23.5	23.7	-	-	-	-	0.96**	0.94	0.96**	-
MCV (fL)	67.1	66.8	-	-	1.02	-	0.96*	0.96	0.97*	-
白血球数 (10^{9}/L)	8.98	-	-	-	1.17	-	1.24	-	-	-
好中球数 (10^{9}/L)	5.49	-	-	-	1.29	-	1.40	-	-	-
血液生化学的検査 [d]										
13 週										
グルコース (mmol/L)	5.23	5.47	0.95	0.91*	-	-	0.93*	0.85***	-	-
総タンパク (g/L)	60	59	-	-	0.92**	-	0.85***	0.90***	-	-
アルブミン (g/L)	34	37	-	-	0.94	-	0.82***	0.84***	-	-
リン酸塩 (mmol/L)	1.48	1.42	-	-	-	-	0.81**	0.81	-	-
26 週										
総タンパク (g/L)	62	61	-	0.90**	0.90*	0.95	0.87**	0.90**	-	-
アルブミン (g/L)	36	38	-	0.87**	0.89*	0.95	0.86**	0.87***	-	-
リン酸塩 (mmol/L)	1.25	1.22	-	-	-	-	0.82*	0.76**	-	-
39 週										
総タンパク (g/L)	59	60	-	0.88**	0.90**	0.92*	0.88**	0.85**	-	-
アルブミン (g/L)	37	40	-	0.90**	0.89*	0.90*	0.84**	0.85***	-	-
リン酸塩 (mmol/L)	1.33	1.27	-	-	0.81**	0.76	0.77***	0.79	0.78**	0.83
バイオマーカー [d]										
13 週：cTnI (µg/L)	0.011	0.009	-	-	-	-	8.545***	25.889***	-	-
26 週：cTnI (µg/L)	0.003	0.005	-	-	-	-	52.000	67.600**	-	-
39 週：cTnI (µg/L)	0.014	0.000	-	-	-	-	12.214*	0.221[f]***	-	-

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：6	F：6	M：4	F：4	M：4	F：4	M：6	F：6	M：6	F：6
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [c]										
膵臓 (g)	22.33	25.45	1.289*	0.842	1.109	0.782	0.842	0.602	1.168	0.910
胸腺 (g)	3.11	6.79	-	0.541	-	0.452	0.543	0.221	-	0.414
腸間膜リンパ節 (g)	2.128	-	-	-	-	-	2.378	-	-	-
剖検										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
腹腔：癒着	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腸管：肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
赤色調	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
肺：淡色病巣	1	0	1	0	1	1	3	0	0	1
暗色病巣	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1
退色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
変色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
暗色	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
変色病巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節：暗色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
下顎リンパ節：暗色	0	0	0	0	2	1	4	3	0	1
腸間膜リンパ節：暗色	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
鼠径リンパ節：暗色	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0
腰リンパ節：暗色	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
縦隔リンパ節：暗色	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
気管支リンパ節：暗色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺：暗色	0	0	0	0	0	0	3	4	0	2
扁桃：暗色	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
変色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胃：暗色病巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
暗色	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
赤色調	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
膵臓：暗色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
小型	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膠様	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
乳腺：暗色	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
病理組織学的検査										
腹腔										
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腹膜炎										
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
副腎										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	3	2	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
束状帯空胞化, 両側性										
軽微	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
胆嚢										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	2	4	1	4	4	3
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1
心臓										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
回腸										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
粘膜下組織の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
病理組織学的検査 (続き)										
喉頭										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
粘膜下組織の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	1	0	1	0	2	1
軽度	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
肝臓										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	2	4	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
胸膜/血管周囲性の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	3	2	1	3	2	3
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
泡沫状肺胞マクロファージ集簇										
軽微	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
軽度	0	0	1	0	1	1	1	3	1	1
中等度	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
間質性炎症										
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
軽度	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(続く)

2.6.7.7H　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
病理組織学的検査 (続き)										
リンパ節 (気管支)										
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
色素沈着マクロファージ										
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
リンパ節 (鼠径)										
評価動物数	0	0	0	0	0	0	3	2	1	3
色素沈着マクロファージ										
軽微	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	1	3
軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0	0	0
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	0	0
リンパ節 (腰)										
評価動物数	0	0	0	2	2	0	3	3	0	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	NA	NA	NA	0	1	NA	0	1	NA	2
軽度	NA	NA	NA	0	0	NA	1	0	NA	1
中等度	NA	NA	NA	0	0	NA	2	2	NA	1
泡沫状マクロファージ										
軽微	NA	NA	NA	0	0	NA	2	0	NA	0
リンパ節 (下顎)										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
軽度	0	0	0	0	2	2	1	2	2	2
中等度	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ節 (腸間膜)										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	1	1	2	1	2
軽度	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
高度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
病理組織学的検査 (続き)										
リンパ節 (咽頭後)										
評価動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
色素沈着マクロファージ										
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA
乳腺										
評価動物数	3	4	3	4	3	4	3	4	2	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	1	0	2	0	1	0	0	0	4
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
卵巣										
評価動物数	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
軽度	NA	2	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1
黄体壊死, 炎症を伴う										
軽微	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
軽度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
中等度	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
膵臓										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4
慢性炎症										
軽微	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腺房細胞の萎縮										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7H　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
病理組織学的検査 (続き)										
脾臓										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
泡沫状マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
胃底腺粘膜固有層の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	1	2	0	0	3	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
胃底腺粘膜固有層の炎症細胞浸潤										
軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
胃底腺粘膜の萎縮										
軽微	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
気管										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
粘膜下組織の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
動物数	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4	M：4	F：4
病理組織学的検査 (続き)										
精巣										
評価動物数	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA
慢性炎症，両側性										
軽微	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
精細管上皮の変性										
軽微	1	NA	2	NA	1	NA	2	NA	1	NA
軽度	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
胸腺										
評価動物数	4	4	4	4	3	4	3	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1
軽度	0	0	0	0	0	0	3	2	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
扁桃										
評価動物数	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
色素沈着マクロファージ										
軽度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	NA	NA
中等度	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1	NA	NA
子宮										
評価動物数	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4	NA	4
子宮内膜の色素沈着マクロファージ										
軽微	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1
パイエル板										
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
泡沫状マクロファージ，多巣性										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2	M：2	F：2
[休薬期間]										
一般状態										
異常便	-	-					p	-	-	-
剖検										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
肺：変色	0	0					1	0	0	0
変色病巣	0	0					1	0	0	0
下顎リンパ節：暗色	0	0					0	1	0	0
腸間膜リンパ節：暗色	0	0					1	1	0	0
腰リンパ節：暗色	0	0					1	1	0	0
気管支リンパ節：暗色	0	0					2	0	0	0
胸腺：暗色	0	0					1	2	0	0
膵臓：退色	0	0					0	1	1	0
乳腺：暗色	0	0					0	2	0	1
病理組織学的検査										
副腎										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					0	1	0	1
軽度	0	0					0	1	0	0
盲腸										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					0	1	0	0
リンパ濾胞の泡沫状マクロファージ										
軽微	0	0					1	0	0	0
胆嚢										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					1	1	2	1
軽度	0	0					1	1	0	1

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2	M：2	F：2
[休薬期間]										
病理組織学的検査 (続き)										
心臓										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					1	1	0	0
喉頭										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
粘膜下組織の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					1	2	0	0
肝臓										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					1	2	0	1
軽度	0	0					0	0	1	0
肺										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
胸膜/血管周囲性の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	1					0	1	0	0
中等度	0	0					2	0	0	0
間質性炎症										
軽度	0	0					1	0	1	0
中等度	0	0					1	0	0	0
リンパ節 (気管支)										
評価動物数	0	0					2	0	0	0
色素沈着マクロファージ										
軽度	NA	NA					1	NA	NA	NA
中等度	NA	NA					1	NA	NA	NA

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2	M：2	F：2
[休薬期間]										
病理組織学的検査 (続き)										
リンパ節 (腰)										
評価動物数	0	0					2	1	0	0
色素沈着マクロファージ										
軽微	NA	NA					1	0	NA	NA
中等度	NA	NA					1	1	NA	NA
リンパ節 (下顎)										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					0	0	2	0
軽度	0	0					1	0	0	1
中等度	0	0					1	2	0	1
リンパ節 (縦隔)										
評価動物数	0	0					1	0	0	0
色素沈着マクロファージ										
中等度	NA	NA					1	NA	NA	NA
リンパ節 (腸間膜)										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					1	0	1	0
軽度	0	0					0	2	0	0
中等度	0	0					1	0	0	0
乳腺										
評価動物数	2	2					2	2	0	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	1					0	0	NA	0
軽度	0	0					0	0	NA	1
中等度	0	0					0	1	NA	0
高度	0	0					0	1	NA	0

(続く)

2.6.7.7H　　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2	M：2	F：2
[休薬期間]										
病理組織学的検査 (続き)										
卵巣										
評価動物数	NA	2					NA	2	NA	2
色素沈着マクロファージ										
軽度	NA	1					NA	1	NA	0
中等度	NA	0					NA	1	NA	0
膵臓										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
慢性炎症										
軽微	0	0					0	1	0	0
軽度	0	0					0	0	1	0
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					0	1	0	0
脾臓										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					2	2	0	1
胃										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
胃底腺粘膜固有層の色素沈着マクロファージ										
軽微	0	0					1	0	0	0
軽度	0	0					1	2	0	0
胃底腺粘膜固有層の炎症細胞浸潤										
軽度	0	0					1	1	0	0
胃底腺粘膜の萎縮										
軽度	0	0					0	1	0	0

(続く)

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

試験番号：TOX9239 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		2		6		18		14 (週 3 回)	
休薬期間動物数	M：2	F：2	M：0	F：0	M：0	F：0	M：2	F：2	M：2	F：2
[休薬期間]										
病理組織学的検査 (続き)										
精巣										
評価動物数	2	NA					2	NA	2	NA
精細管上皮の変性, 両側性										
軽微	0	NA					1	NA	0	NA
胸腺										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
色素沈着マクロファージ										
軽度	0	0					1	1	0	0
中等度	0	0					0	1	0	0
子宮										
評価動物数	NA	2					NA	2	NA	2
子宮内膜の色素沈着マクロファージ										
軽微	NA	0					NA	2	NA	0
パイエル板										
評価動物数	2	2					2	2	2	2
泡沫状マクロファージ										
軽微	0	0					1	0	0	0

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：M3 の測定を除く.

[b]：14 mg/kg を週 3 回間欠投与した際の AUC_{48h}.

[c]：投与期間終了時．対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない) .

[d]：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

[e]：雄 1 例及び雌 2 例は体重減少, 摂餌量減少, 痩せ, 異常便, 脱水, 嘔吐が認められたため, それぞれ投与 257, 204 及び 226 日に切迫屠殺された．雌 1 例の状態悪化は膵炎及び腹膜炎に起因すると考えられたが, 他の 2 例については特定できなかった.

[f]：対照群の平均値が「0」のため, 投与群の平均値は実測値を示す.

cTnI＝心筋トロポニン I, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, M3＝*N*-ジ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, p＝所見あり, -＝特記すべき所見なし, * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (ANOVA, ANCOVA)

2.6.7.8A　*In Vitro* 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ベダキリン

試験系	投与方法 (溶媒)	投与 期間	濃度	特記すべき所見	試験番号/ CTDにおける 記載箇所
細菌を用いる復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA98, TA1537, TA100, TA1535, TA102 株	*In vitro* (1% DMSO)	-	ベダキリン 用量設定試験： (TA100 のみ) 0, 1.95, 3.91, 7.81, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/plate ±S9 プレート法 本試験： 0, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/plate ±S9 プレート法	用量設定試験： - 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：1000 µg/plate (±S9) - 析出：≥500 µg/plate (±S9) 本試験： - 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：1000 µg/plate (±S9) - 析出：≥250 µg/plate (±S9) 結論：遺伝子突然変異誘発性なし	Exp5618/ (非 GLP) 4.2.3.3.1.1
マウスリンフォーマ *Tk* 試験 マウスリンパ腫 L5178Y $tk^{+/-}$細胞	*In vitro* (1% DMSO)	-	ベダキリン 用量設定試験 1： 0, 1, 2.5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100 µg/mL (3 時間, ±S9) 0, 1, 2.5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100 µg/mL (24 時間, -S9) 用量設定試験 2： 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150 µg/mL (3 時間, ±S9) 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 µg/mL (24 時間, -S9) 本試験： 0, 10, 25, 40, 55, 70, 85, 100, 125, 150 µg/mL (3 時間, -S9) 0, 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg/mL (3 時間, +S9) 0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75 µg/mL (24 時間, -S9)	用量設定試験 1： - 析出：≥75 µg/mL (処理終了時) - RSG >10% (3 時間)：100 µg/mL (RSG＝40%, -S9) - RTG >10% (3 時間)：100 µg/mL (RSG＝42%, +S9) - RSG >10% (24 時間)：40 µg/mL (RSG＝27%, -S9) 用量設定試験 2： - 析出：≥75/90/60 µg/mL (3 時間, -S9/3 時間, +S9/24 時間, -S9, 処理終了時) - RSG >10% (3 時間, -S9)：105 µg/mL (RSG＝58%) - RSG >10% (3 時間, +S9)：150 µg/mL (RSG＝24%) - RSG >10% (24 時間, -S9)：40 µg/mL (RSG＝15%) 本試験 (3 時間, ±S9)： - 突然変異頻度の増加なし - 析出：≥85/100 µg/mL (-S9/+S9, 処理終了時) - RTG >10%：125 µg/mL (RTG＝30/28%, -S9/+S9) 本試験 (24 時間, -S9)： - 突然変異頻度の増加なし - 析出：≥60 µg/mL (処理終了時) - RTG >10%：40 µg/mL (RTG＝23%) 結論：遺伝毒性なし	Exp5619/ (非 GLP) 4.2.3.3.1.3

DMSO＝ジメチルスルホキシド, RTG＝相対増殖率, RSG＝相対浮遊細胞増殖率, *Tk*＝チミジンキナーゼ

2.6.7.8B　*In Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：*In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test with *Salmonella typhimurium*　　被験物質：ベダキリン

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：3　　試験番号：TOX6089

菌株：ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 株　　プレート数：3　　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 mix　　溶媒：被験物質 DMSO　　GLP 適用：適

処理：プレート法　　陽性対照 DMSO, 水　　処理年月：[redacted] 年 [redacted] 月

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #1 (プレート法) 復帰変異コロニー数 (平均値±標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO	0	13±3.5	128±1.0	13±3.2	8±2.6	219±18.0
	ベダキリン	15.63	13±5.6	122±2.5	10±4.6	9±2.1	198±11.2
		31.25	10±4.2	127±19.7	8±3.5	6±2.6	181±9.5
		62.5	8±4.0	145±10.7	7±1.2	9±3.1	199±7.2
		125	9±1.5 P	141±13.2 P	6±1.0 P	9±1.5 P	203±7.2 P
		250	13±3.8 P	134±9.1 P	12±0.6 P	6±1.5 P	194±21.7 P
		500	11±4.2 P	140±5.8 P	7±1.5 P	9±1.7 P	186±9.5 P
		1000	11±4.6 P	115±14.0 P	8±1.5 P	6±2.3 P	169±27.5 P
	2-Nitrofluorene	5	605±61.1*				
	Sodium Azide	1		460±22.3*	224±57.7*		
	9-Amino-Acridine	50				229±30.3*	
	4-Nitroquinoline-N-Oxide	5					2363±498.9*

(続く)

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号：TOX6089 (続き)　　被験物質：ベダキリン

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #1 (プレート法) 復帰変異コロニー数 (平均値±標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102#
代謝活性化あり	DMSO	0	16±3.5	159±10.7	9±2.6	6±2.3	256±10.6
	ベダキリン	15.63	14±0.6	158±13.5	10±2.6	4±2.1	248±10.6
		31.25	14±1.0	144±13.5	9±6.1	5±1.5	243±10.1
		62.5	14±2.9	154±10.5	8±1.7	8±1.7	279±56.0
		125	14±4.6 P	147±7.2 P	8±1.7 P	6±3.0 P	311±47.7
		250	18±2.1 P	161±13.3 P	9±3.2 P	9±0.6 P	268±48.7 P
		500	12±3.0 P	149±8.9 P	7±0.6 P	5±2.6 P	219±47.7 P
		1000	9±2.0 P	140±6.0 P	7±2.1 P	5±2.3 P	256±25.0 P
	2-Amino-anthracene	1	560±180.8*	1248±221.7*	191±6.1*		
	2-Amino-anthracene	2.5				189±28.4*	1211±203.4*

(続く)

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号：TOX6089 (続き)　　被験物質：ベダキリン

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	Assay #3 (プレート法) 復帰変異コロニー数 (平均値±標準偏差)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO	0	14±1.5	149±6.8	5±0.6	8±3.1	209±30.4
	ベダキリン	15.63	11±2.1	148±6.1	8±2.5	6±3.2	213±40.1
		31.25	15±1.0	131±7.5	11±3.8	5±4.0	215±26.6
		62.5	11±1.5	131±18.4	8±0.6	5±4.6	195±18.9
		125	13±2.1 P	138±7.0	6±2.6	6±3.1 P	200±30.2 P
		250	14±3.6 P	145±6.7 P	4±2.1 P	3±2.0 P	207±24.4 P
		500	17±5.0 P	153±17.3 P	12±5.0 P	6±2.6 P	192±10.6 P
		1000	14±9.1 P	144±7.0 P	9±3.8 P	5±2.9 P	183±6.1 P
	2-Nitrofluorene	5	779±92.0*				
	Sodium Azide	1		437±80.5*	169±12.2*		
	9-Amino-Acridine	50				168±28.0*	
	4-Nitroquinoline-N-Oxide	5					1845±171.1*
代謝活性化あり	DMSO	0	19±1.5	131±3.2	9±5.1	8±4.5	263±25.7
	ベダキリン	15.63	19±2.5	134±18.7	11±2.0	9±5.7	292±42.3
		31.25	19±4.0	134±4.0	8±3.5	5±2.0	321±12.9
		62.5	20±4.0	131±8.5	10±5.0	10±3.5	287±42.0
		125	20±3.8 P	124±15.9 P	9±2.5 P	5±2.3 P	274±23.6 P
		250	18±6.2 P	141±3.1 P	6±3.0 P	7±3.1 P	259±25.4 P
		500	17±2.3 P	137±4.9 P	10±0.6 P	8±3.1 P	280±17.4 P
		1000	11±2.6 P	129±14.5 P	5±0.6 P	6±2.1 P	231±20.1 P
	2-Amino-anthracene	1	395±25.7*	536±32.0*	127±23.4*		
	2-Amino-anthracene	2.5				106±18.5*	688±84.3*

#：代謝活性化ありの TA102 株では Assay 1 の陽性対照が基準を満たさなかったため Assay 2 の結果を示す.
*：溶媒対照と比較して, TA98, TA100 及び TA102 株は 2 倍以上, TA1535 及び TA1537 株は 3 倍以上のコロニー数の増加を示す.
DMSO＝ジメチルスルホキシド, P＝析出

2.6.7.8C　*In Vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：*In Vitro* Mammalian Forward Mutation Test with L5178Y Mouse Lymphoma Cells (*Tk*-locus) using the Microtiter® Fluctuation Technique　被験物質：ベダキリン
試験の種類：マウスリンフォーマ *Tk* 試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：TOX6088
試験方法：マイクロウェル法　プレート数：1　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.4
細胞：マウスリンパ腫 L5178Y $tk^{+/-}$細胞　分析細胞数/培養：約 2000 細胞/well　GLP 適用：適
代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix　処理年月：[redacted] 年 [redacted] - [redacted] 月
溶媒：DMSO
細胞毒性：あり
遺伝毒性：なし

代謝活性化 (処理時間)	被験物質	濃度 (μg/mL)	Assay # 1			
			相対浮遊細胞増殖率	相対プレート効率	相対増殖率	突然変異頻度 [a]
代謝活性化なし (3 時間)	DMSO	0	100	100	100	83
	ベダキリン	1	89	97	87	105
		5	87	134	117	75
		10	85	NA	NA	NA
		25	85	136	116	64
		50	78	132	104	61
		75 [P]	81	139	113	73
		100 [P]	72	161	115	45
		125 [P]	74	130	96	62
		150 [P]	75	155	116	65
	MMS	15	81	78	64	519[b]

(続く)

2.6.7.8C *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号：TOX6088 (続き)　　被験物質：ベダキリン

代謝活性化 (処理時間)	被験物質	濃度 (μg/mL)	Assay #1			
			相対浮遊細胞増殖率	相対プレート効率	相対増殖率	突然変異頻度 [a]
代謝活性化あり (3 時間)：1% S9	DMSO	0	100	100	100	71
	ベダキリン	1	88	124	109	71
		5	87	111	97	79
		10	86	NA	NA	NA
		25	86	120	104	65
		50	73	133	96	55
		75 [P]	61	122	74	80
		100 [P]	43	143	61	70
		125 [P]	47	111	52	81
		150 [P]	45	128	57	61
	DMN	400	85	113	96	338[b]
代謝活性化なし (24 時間)	DMSO	0	100	100	100	140
	ベダキリン	1	88	102	89	137
		5	80	91	73	176
		10	89	103	92	140
		20	89	103	92	123
		30	59	88	52	120
		40	11	62	7	91
		50	15	68	10	75
		60	8	29	2	77
		70	6	NA	NA	NA
	MMS	7.5	61	45	27	890[b]

(続く)

2.6.7.8C *In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号：TOX6088 (続き)　　被験物質：ベダキリン

代謝活性化 (処理時間)	被験物質	濃度 (μg/mL)	Assay #2			
			相対浮遊細胞増殖率	相対プレート効率	相対増殖率	突然変異頻度 [a]
代謝活性化なし (3 時間)	DMSO	0	100	100	100	68
	ベダキリン	5	91	92	83	59
		10	86	NA	NA	NA
		25	86	93	81	66
		50	77	98	75	73
		75 [P]	58	83	48	81
		100 [P]	55	79	43	85
		125 [P]	52	92	47	82
		150 [P]	47	95	45	75
		200 [P]	41	79	32	80
	MMS	15	75	49	37	789[b]
代謝活性化あり (3 時間) : 2% S9	DMSO	0	100	100	100	71
	ベダキリン	5	94	103	97	78
		10	87	95	83	88
		25	77	103	79	73
		50	69	105	73	79
		75 [P]	27	88	24	113
		100 [P]	16	87	14	130
		125 [P]	8	82	7	103
		150 [P]	4	NA	NA	NA
		200 [P]	4	NA	NA	NA
	DMN	400	76	69	52	437[b]

(続く)

2.6.7.8C　*In Vitro* 遺伝毒性試験

試験番号：TOX6088 (続き)　　被験物質：ベダキリン

代謝活性化 (処理時間)	被験物質	濃度 (μg/mL)	Assay #2			
			相対浮遊細胞増殖率	相対プレート効率	相対増殖率	突然変異頻度 [a]
代謝活性化なし (24 時間)	DMSO	0	100	100	100	133
	ベダキリン	1	74	103	76	177
		2.5	59	108	64	255
		5	58	105	61	251
		10	70	84	59	218
		20	87	105	91	104
		30	43	120	51	58
		40	16	88	14	92
		50	10	69	7	110
		60	4	NA	NA	NA
	MMS	7.5	42	45	19	897[b]

[a]：補正突然変異頻度

[b]：溶媒対照と比較して 2 倍を超える突然変異頻度の増加を示す.

NA＝該当せず, DMSO＝ジメチルスルホキシド, DMN＝N-nitrosodimethylamine, MMS＝Methyl methanesulfonate, [P]＝析出, *Tk*＝チミジンキナーゼ

2.6.7.9A　*In Vivo* 遺伝毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
骨髄細胞の小核試験 マウス/CD-1 用量設定試験：6 M 本試験：6 M	強制経口［20 mL/kg］ (40% HP-β-CD)	単回 (計測時間：投与 48 時間後)	ベダキリン 用量設定試験： 80, 160, 320, 600 本試験： 0 (溶媒), 37.5, 150, 600	［用量設定試験］ 死亡なし. 600 mg/kg：眼瞼下垂 (投与 1 時間後) 320/600 mg/kg：体重減少 (投与 48 時間後, それぞれ-1.3/-3.7g) ［本試験］ 死亡なし. 特記すべき症状なし. 600 mg/kg：体重減少 (投与 48 時間後, -1.4g) 毒性/細胞毒性 (分析細胞数 1000 細胞［PCEs＋NCEs］)： 37.5, 150, 600 mg/kg で骨髄毒性なし. 遺伝毒性 (分析細胞数 2000 細胞［PCEs］)： 37.5, 150, 600 mg/kg で遺伝毒性なし. トキシコキネティクス：評価しなかった. 結論：染色体異常を誘発しなかった.	Exp5620/ (非 GLP) 4.2.3.3.2.1

M＝雄, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, NCE＝正染性赤血球, PCE＝多染性赤血球

2.6.7.9B　*In Vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名：*In vivo* micronucleus test on bone marrow cells of mice　　被験物質：ベダキリン

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　　投与計画：単回　　試験番号：TOX6090

動物種/系統：マウス/CD-1　　計測時間：投与 24 及び 48 時間後　　CTD における記載箇所：4.2.3.3.2.2

投与時の週齢/体重：約 8 週齢/22.0 - 34.6 g　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [20 mL/kg]　　GLP 適用：適

評価した細胞：多染性赤血球　　溶媒/投与形態：40% HP-β-CD　　投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月

分析細胞数/動物：骨髄毒性 1000 細胞 (PCE＋NCE) ,
小核の有無 2000 細胞 (PCE)

特記事項：なし

毒性/細胞毒性：640 mg/kg 群の投与 48 時間後に体重増加量の雌雄平均値が減少した (p<0.01).

曝露証明：全投薬群の雌雄でベダキリンの曝露が認められた.

遺伝毒性：なし

被験物質	投与量 (mg/kg)	小核試験					トキシコキネティクス		
		動物数	PCE%		MN-PCE%		動物数	C_{1h} (μg /mL)	AUC_{8h} (μg·h/mL)
			24 時間	48 時間	24 時間	48 時間			
溶媒	0	5 M	54.94	51.42	0.10	0.12	NA	NA	NA
	0	5 F	58.14	57.40	0.16	0.10	NA	NA	NA
ベダキリン	40	5 M	53.64	55.76	0.15	0.17	3 M	1.0	5.6
	40	5 F	58.74	61.64	0.17	0.11	3 F	2.1	11.3
	160	5 M	53.92	59.72	0.09	0.04	3 M	8.2	44.4
	160	5 F	57.14	60.42	0.09	0.18	3 F	5.5	32.5
	640	5 M	57.26	46.48	0.09	0.10	5 M	8.4	52.6
	640	5 F	56.78	52.16	0.06	0.09	5 F	7.0	42.0
Cyclophosphamide	40	5 M	NA	46.80	NA	3.16**	NA	NA	NA
	40	5 F	NA	53.14	NA	1.12**	NA	NA	NA

M＝雄, F＝雌, HP-β-CD=ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, MN-PCE＝小核を有する多染性赤血球, NCE＝正染性赤血球, PCE＝多染性赤血球, NA＝該当せず

** p<0.01 (Mann-Whitney U test)

2.6.7.10 がん原性試験

報告書の題名：TMC207-Fumarate : Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 104 Weeks　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　投与期間：104 週間　試験番号：TOX9596
投与開始日齢：34 - 40 日齢　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [5 mL/kg]　CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.1
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD
高用量の設定根拠：毒性学的指標　対照群の処理：脱塩水，溶媒（20% HP-β-CD）　GLP 適用：適
特記事項：20 mg/kg/日群は死亡率増加のため，投与 61 週 (F) 又は投与 100 週 (M) に試験を終了した.
最小毒性量：5 mg/kg/日
無毒性量：2.5 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M : 70	F : 70	M : 70	F : 70	M : 70	F : 70	M : 70	F : 70	M : 70	F : 70	M : 70	F : 70
トキシコキネティクス：												
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
ベダキリン：												
AUC_{24h} (μg·h/mL)												
90 日	-	-	-	-	2.366	5.772	4.360	11.319	12.657	23.866	20.764	46.431
181 日	-	-	-	-	3.413	6.616	4.345	16.092	14.569	41.224	22.421	66.254
C_{max} (μg/mL)												
90 日	-	-	-	-	0.208	0.406	0.386	0.719	1.212	1.403	1.493	2.880
181 日	-	-	-	-	0.373	0.462	0.392	0.990	1.292	2.583	1.684	3.720
M2：												
AUC_{24h} (μg·h/mL)												
90 日	-	-	-	-	1.403	2.435	3.253	4.042	10.215	10.256	18.154	31.284
181 日	-	-	-	-	1.508	1.970	4.033	5.162	10.726	14.670	18.535	43.747
C_{max} (μg/mL)												
90 日	-	-	-	-	0.0655	0.119	0.152	0.178	0.483	0.479	0.813	1.427
181 日	-	-	-	-	0.0765	0.0878	0.186	0.228	0.498	0.744	0.833	2.087

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
特記すべき所見												
死亡及び切迫屠殺動物数 [b]	46	50	44	47	53	45	41	39	43	42	54	34
一般状態 [b]												
易刺激性	-	2	-	4	-	-	-	-	-	-	-	10
不活発	18	19	25	13	-	-	-	-	-	-	17	16
頻呼吸	2	5	1	4	-	-	-	-	-	-	9	18
呼吸不整	9	7	5	7	14	-	14	-	12	-	15	3
ラッセル音	0	1	1	0	-	-	-	-	-	-	7	9
痩せ	6	7	7	13	-	-	16	16	13	18	35	32
削痩	0	0	0	0	-	-	-	-	-	1	5	9
腹部の脱毛	14	-	14	-	-	-	-	-	-	-	49	-
粗毛	12	-	11	-	-	-	-	-	-	-	42	-
眼球乾燥	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-	5	7
うつろな眼	12	12	9	4	-	-	-	-	-	-	25	34
流涙	-	2	-	0	-	-	-	-	-	-	-	9
眼球突出	6	6	5	7	-	-	-	-	-	15	17	25
眼瞼縁赤色化	0	3	2	2	-	-	-	-	-	-	6	10
円背位	11	16	10	15	-	-	-	-	-	-	37	28
蒼白	-	20	-	9	-	-	-	-	-	-	-	25

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
一般状態[b] (続き)												
背部の汚れ (褐色)	19	-	19	-	-	-	-	-	-	-	32	-
鼻口部の汚れ (褐色)	4	-	1	-	-	-	11	-	18	-	28	-
眼窩の汚れ (褐色)	0	-	1	-	-	-	-	-	-	-	10	-
耳介の汚れ (褐色)	1	3	0	2	-	-	-	-	-	-	5	15
腹部の汚れ (黄色)	6	-	28	-	35	-	45	-	53	-	47	-
歯の白色化	0	0	0	0	-	1	-	-	-	2	1	29
不正咬合	0	0	2	0	-	2	-	5	-	9	7	11
歯の過成長	-	0	-	0	-	-	-	-	-	1	-	2
腫瘤[b]												
動物数	30	51	24	52	21	53	30	40	25	48	40	16
総腫瘤数	43	110	34	118	27	95	41	78	43	97	86	21
平均腫瘤発生時期 (週)	74	70	77	69	82	73	80	84	74	68	48	49
体重増加量 (g)[a]												
投与　0 - 48 週	598*	274**	563	249	-	-	-	-	-	-	0.86**	0.80**
投与　0 - 60 週	-	308	-	286	-	-	-	-	-	-	-	0.69**
投与　0 - 99 週	666	-	632	-	-	-	-	-	-	-	0.75**	NA
投与　0 - 104 週	676	349	625	358	-	-	0.95	-	0.93	0.82*	NA	NA
摂餌量 (g/animal/週)[a]												
投与　1 - 48 週	199*	138	206	139	-	-	-	-	-	-	0.96**	0.96**
投与 49 - 99 週	200	-	204	-	-	-	-	-	-	-	0.86**	NA
投与　1 - 99 週	199	-	205	-	-	-	-	-	-	-	0.91**	NA
投与 49 - 60 週	-	142	-	147	-	-	-	-	-	-	-	0.86**
投与　1 - 60 週	-	139	-	141	-	-	-	-	-	-	-	0.93**
眼科学的検査[b]												
角膜混濁 (60 週)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24
角膜混濁 (99/100週)	2	-	4	-	-	-	-	-	-	-	9	NA
角膜炎　(99/100週)	1	0	0	0	0	1	5	1	12	7	2	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
血液学的検査[a]												
HCT (L/L)	0.445	0.409	0.439	0.417	-	-	-	-	-	0.89**	0.90**	0.366 [b]
HGB (g/dL)	14.7*	13.5	14.4	13.9	-	-	-	-	-	0.88**	0.88**	12.5 [b]
赤血球数 (10^{12}/L)	8.38	6.99	8.47	7.26	-	-	-	-	-	0.89**	0.90**	-
網状赤血球 (%)	2.33	3.81	1.74	2.48	-	-	-	-	-	1.91**	1.91**	-
白血球数 (10^9/L)	-	7.40	-	7.17	-	-	-	-	-	-	-	12.56 [b]
好中球数 (10^9/L)	2.63	3.05	3.48	2.61	-	-	-	-	-	-	1.63*	6.47 [b]
好酸球数 (10^9/L)	0.11	-	0.11	-	-	-	-	-	1.45*	-	1.45*	-
単球数 (10^9/L)	0.42	0.33	0.47	0.33	-	-	-	-	-	-	1.49**	0.63 [b]
大型非染色性球数 (10^9/L)	0.07*	-	0.13	-	-	-	-	-	-	-	1.54*	-
血小板数 (10^9/L)	1051	1020	1048	1032	-	-	-	-	-	1.16*	1.32**	1324 [b]
血液生化学的検査 [a]												
AST (U/L)	119*	96**	154	174	-	-	-	-	-	1.40*	1.39*	285 [b]
GGT (U/L)	1	-	2	-	2.50*	-	2.00*	-	2.50**	-	2.50**	-
CPK (U/L)	111	-	110	-	-	-	-	-	-	-	1.38**	-
尿素 (mmol/L)	4.69	5.00*	4.36	4.23	-	-	1.27	-	1.22*	1.35**	1.49**	-
クレアチニン (μmol/L)	-	38	-	36	-	-	-	-	-	-	-	30 [b]
コレステロール (mmol/L)	-	3.43	-	3.22	-	-	-	-	-	1.29**	-	-
Ca (mmol/L)	2.62	2.69	2.62	2.63	1.03*	1.04*	1.03*	1.03*	1.05**	1.08**	1.05**	2.85 [b]
無機 P (mmol/L)	-	1.40	-	1.40	-	-	-	0.89*	-	0.89**	-	-
総タンパク (g/L)	73	-	71	-	-	-	-	-	-	-	0.94**	-
尿検査 [a]												
pH	7.5	-	7.5	-	-	-	-	-	-	-	0.84**	NA
タンパク (g/L)	-	0.51	-	0.67	-	-	-	-	-	3.16**	-	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
死因[b]												
骨格筋の炎症性筋肉変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	18**	31
前立腺の膿瘍	1	NA	1	NA	0	NA	1	NA	2	NA	7	NA
下垂体前葉の腺腫	11*	20	20	24	20	20	23	25	16	10	12	0
乳腺の線維腺腫	1	11	1	12	1	8	0	5	0	9	0	0
乳腺の腺癌	0	10	0	4	0	4	0	1	0	7	0	0
その他	24	8	14	7	24	8	16	7	18	14	15	3
不明	9	1	8	0	8	5*	1	1	7	1	2	0
剖検 [b]												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肺：退色部	29	31	20	21	34*	20	29	24	32*	38**	61**	59
肝臓：退色部	12	4**	11	18	18	17	12	17	25**	29*	32**	10
腸間膜リンパ節：腫大	3	0	2	0	1	0	1	0	5	4	12**	15
退色	0	0	1	0	0	1	1	2	3	8**	21**	13
退色, 腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	13**	38
腋窩リンパ節：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	13**	9
腫大	4	2	1	0	1	0	2	1	0	1	6	8
退色, 腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10
気管支リンパ節：腫大	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	6	4
退色	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	4	3
鼠径リンパ節：腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	9
退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	10
退色, 腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	15
腰リンパ節：退色	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	5*	4
下顎リンパ節：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	8
退色, 腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
縦隔リンパ節：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
膝窩リンパ節：退色	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	4	3
腎臓：腫大	3	0	4	0	4	1	4	1	6	0	11*	0
退色	1	1	2	1	3	0	5	0	3	2	7	1
退色部	1	0	2	1	4	0	1	4	2	4	8*	2

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
剖検[b] (続き)												
膀胱：拡張	1	0	3	0	0	1	2	1	1	0	8	0
異常内容物	2	0	1	0	0	1	0	0	1	1	6	0
暗色部	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	5	0
舌：腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	7**	2
食道：拡張	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	8*	19
胃：胃体部退色	1	1	4	2	1	1	3	2	6	5	9	10
胃体部肥厚	4	6	6	7	9	2	11	8	7	7	15*	4
パイエル板：退色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7**	22
前立腺：小型	2	NA	3	NA	2	NA	1	NA	2	NA	12*	NA
暗色	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	6	NA
硬度強	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	6*	NA
精嚢：小型	5	NA	8	NA	8	NA	11	NA	8	NA	21**	NA
精巣：青色	4	NA	7	NA	3	NA	6	NA	17*	NA	30**	NA
精細管の明瞭化	4	NA	2	NA	2	NA	2	NA	11**	NA	30**	NA
弛緩状	2	NA	0	NA	3	NA	4	NA	5	NA	20**	NA
浮腫	1	NA	2	NA	0	NA	0	NA	5	NA	17**	NA
小型	1	NA	6	NA	2	NA	5	NA	8	NA	15*	NA
小型, 片側性	7	NA	6	NA	3	NA	5	NA	5	NA	13	NA
包皮腺：腫大	6	NA	7	NA	5	NA	4	NA	6	NA	14	NA
子宮：肥厚	NA	6	NA	6	NA	5	NA	1	NA	12	NA	23
上皮小体：退色	1	0	2	0	0	0	3	1	12**	5*	33**	24
副腎：腫大	0	7	0	8	1	4	3	10	1	7	5*	21
歯：切歯退色	1	0	0	0	0	0	0	1	0	4	1	32
脾臓：退色	2	2	0	0	1	0	1	0	1	1	4	7
褐色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5
胃腸管：拡張	3	0	4	0	3	2	3	1	2	0	2	9
涙腺：暗色部	2	0	2	0	1	0	2	0	8*	0	9*	0
退色	3	0	2	0	1	0	3	0	11**	0	13**	1
皮膚：脱毛	17	45	9	47	6	34	8	41	16	52	44**	55
痩せ	6	3	6	10	6	7	9	11	10	13	31**	42

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数		M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b]													
胸部大動脈													
評価動物数		70	70	70	69	70	70	70	70	70	70	70	70
N-白血病		1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管													
評価動物数		69	70	70	69	69	69	70	70	70	70	69	70
N-白血病		2	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺及び気管支													
評価動物数		70	70	70	69	70	70	70	70	70	70	70	70
B-細気管支・肺胞腺腫		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-細気管支・肺胞腺がん		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-がん		0	2	1	0	1	3	0	0	1	1	2	0
N-肝芽細胞腫		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
N-白血病		5	0	1	2	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
N-褐色細胞腫		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
N-肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-組織球性肉腫		0	1	0	1	4	0	0	0	2	0	1	0
N-胸腺腫		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓													
評価動物数		70	70	70	70	70	69	70	70	70	70	70	70
B-肝細胞腺腫	M[#]	2	0	2	3	3	1	3	4	4	4	4	0
M-肝芽細胞腫		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
M-肝細胞がん		1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
N-がん		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
N-白血病		5	0	1	2	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫		0	1	0	1	4	0	0	0	2	0	1	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数		M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)													
膵臓													
評価動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
B-腺房細胞腺腫		2	0	4	1	1	1	4	0	3	1	1	0
B-島細胞腺腫		11	1	7	3	1	2	7	0	11	1	3	0
M-島細胞がん		0	0	2	0	0	1	0	1	1	0	0	0
N-がん		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
N-白血病		4	0	0	0	1	0	2	0	1	0	1	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-中皮腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節													
評価動物数		70	68	70	69	68	67	70	70	68	70	69	70
B-血管腫	M[#]	2	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	0
N-白血病		3	0	0	2	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓													
評価動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
B-脂肪腫		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
M-がん		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
M-腎臓間葉系腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-がん		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病		5	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-組織球性肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
膀胱												
評価動物数	70	69	69	67	69	67	70	70	70	70	70	70
B-顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-移行上皮がん	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
B-洞房中皮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-悪性シュワン細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-白血病	2	0	0	1	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0
N-シュワン細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-胸腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓												
評価動物数	69	70	70	70	69	70	70	70	70	70	68	70
B-血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病	5	0	1	2	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数		M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)													
胸腺													
評価動物数		68	62	63	65	64	62	59	68	57	66	54	65
B-良性胸腺腫		1	3	1	1	1	5	1	1	1	1	0	0
M-シュワン細胞腫		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
M-悪性胸腺腫		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
N-白血病		3	0	1	1	1	0	2	0	1	0	1	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺													
評価動物数		64	69	64	64	62	63	67	70	64	69	62	68
B-C細胞腺腫	M[#]	8	6	7	7	3	2	2	4	11	10	11	1
B-濾胞細胞腺腫	M[#]	2	0	1	0	1	1	1	0	0	0	4	0
M-C細胞がん	M[#c]	0	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0
M-濾胞細胞がん		0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
N-白血病		3	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上皮小体													
評価動物数		67	68	69	67	67	65	67	69	66	60	64	65
B-主細胞腺腫		0	0	2	1	1	1	1	1	2	0	0	1
N-白血病		1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
副腎												
評価動物数	70	68	69	70	70	69	70	69	70	70	70	70
B-皮質腺腫	2	1	0	0	1	0	1	5	2	1	1	0
B-神経節細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-褐色細胞腫	4	4	8	2	8	2	11	1	7	2	6	0
M-皮質がん	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
M-悪性褐色細胞腫	3	0	2	0	2	0	4	0	1	1	2	0
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病	5	0	0	1	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
下垂体												
評価動物数	70	70	69	70	69	68	70	70	69	69	70	70
B-腺腫，前葉	37	53	42	49	39	49	44	51	38	45	26	1
B-腺腫，中間部	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	1	0
M-がん，前葉	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
N-白血病	2	0	0	2	1	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
膝窩リンパ節												
評価動物数	67	69	68	65	69	67	65	64	68	70	68	66
N-白血病	3	0	1	2	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
下顎腺 (唾液腺)												
評価動物数	70	70	70	70	69	68	70	70	70	70	70	70
M-腺がん	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
N-白血病	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-肥満細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
舌下腺 (唾液腺)												
評価動物数	70	70	70	69	69	68	70	70	70	69	69	70
N-白血病	3	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
N-肥満細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
耳下腺 (唾液腺)												
評価動物数	68	70	70	70	69	68	70	70	70	70	69	70
N-白血病	4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌												
評価動物数	70	70	70	69	69	68	70	70	70	70	70	70
N-白血病	4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃												
評価動物数	70	70	69	69	68	69	69	70	70	70	68	69
M-肉腫，NOS	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病	4	0	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
食道												
評価動物数	70	70	70	69	70	70	70	70	70	70	70	70
N-白血病	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸												
評価動物数	59	67	57	64	58	64	62	68	59	69	63	67
M-腺がん	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
回腸												
評価動物数	57	67	54	61	55	61	60	67	58	68	59	66
B-血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-白血病	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
パイエル板												
評価動物数	62	67	58	64	60	63	62	68	60	68	62	66
N-白血病	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸												
評価動物数	62	67	64	68	62	66	66	69	66	70	66	69
B-脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
N-白血病	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸												
評価動物数	56	64	56	60	52	60	58	67	59	66	58	67
B-平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
M-肉腫，NOS	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
N-白血病	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
盲腸												
評価動物数	60	66	58	64	58	63	66	68	62	69	60	66
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
直腸												
評価動物数	67	69	67	67	67	69	66	70	67	69	69	70
N-白血病	2	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
乳腺												
評価動物数	65	70	69	70	67	70	69	70	69	70	70	69
B-乳腺腺腫	0	2	0	1	0	3	0	3	0	0	0	2
B-乳腺線維腺腫	1	38	2	39	2	34	2	30	1	34	1	8
M-乳腺腺がん	0	21	0	14	0	19	0	12	0	20	0	12
M-線維腺腫に発生した乳腺腺がん	0	1	0	2	0	1	0	1	0	3	0	0
N-白血病	3	0	1	1	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数		M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)													
皮膚													
評価動物数		70	70	70	70	69	70	70	70	70	70	70	69
B-皮脂腺細胞腺腫		0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
B-線維腫		11	2	6	1	5	0	4	2	9	2	8	0
B-角化棘細胞腫	M[#]	3	1	6	1	4	1	9	1	7	1	10	0
B-脂肪腫		3	2	1	1	1	0	1	1	0	0	2	0
B-扁平上皮乳頭腫		1	0	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0
B-シュワン細胞腫		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
B-良性基底細胞腫瘍		1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
B-良性毛包腫		1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
M-基底細胞がん		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M-皮脂腺細胞がん		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
M-線維肉腫		0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
M-線維肉腫（多形成型）		1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
M-血管肉腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-シュワン細胞腫		0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
N-白血病		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
骨格筋													
評価動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
B-脂肪腫		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
M-線維肉腫		0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
N-白血病		2	0	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫		0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0
N-シュワン細胞腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
眼												
評価動物数	68	69	68	69	63	65	67	70	66	69	62	69
M-ブドウ膜悪性黒色腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-白血病	3	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
N-シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
視神経												
評価動物数	70	70	70	67	68	69	70	69	68	68	66	65
N-白血病	2	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
涙腺												
評価動物数	70	70	70	70	69	68	70	70	70	70	69	70
N-白血病	4	0	1	0	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-肥満細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ハーダー腺												
評価動物数	70	70	70	70	68	69	70	70	70	70	70	70
N-白血病	4	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸骨及び骨髄												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
N-白血病	5	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
大腿骨 (関節を含む)												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
N-白血病	5	0	1	2	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
坐骨神経												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
N-白血病	4	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
脳												
評価動物数	70	70	70	70	69	69	70	70	70	70	70	70
B-良性松果体腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
B-良性顆粒細胞腫	2	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
M-星状膠細胞腫	2	0	0	2	2	1	1	0	0	1	1	0
M-悪性混合型神経膠細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-悪性髄膜腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M-悪性松果体腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
M-悪性顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
N-がん	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
N-白血病	4	0	0	0	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
N-肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
頸部脊髄												
評価動物数	70	70	70	70	70	69	70	70	70	70	69	70
N-白血病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部脊髄												
評価動物数	70	70	70	70	70	69	70	70	70	70	69	70
N-白血病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
腰部脊髄												
評価動物数	70	70	70	70	70	69	70	70	70	70	69	69
M-星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-白血病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
卵巣												
評価動物数	NA	70	NA	70	NA	68	NA	70	NA	70	NA	70
B-良性性索間質腫瘍	NA	1	NA	3	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
M-悪性顆粒膜細胞腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
N-がん	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
N-白血病	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
卵管												
評価動物数	NA	70	NA	70	NA	68	NA	70	NA	70	NA	70
N-がん	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
N-白血病	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
前立腺												
評価動物数	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	69	NA	69	NA
M-腺がん	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
N-白血病	4	NA	1	NA	1	NA	2	NA	1	NA	2	NA
N-リンパ腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-肉腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-組織球性肉腫	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	1	NA
精嚢												
評価動物数	62	NA	63	NA	60	NA	65	NA	60	NA	63	NA
N-がん	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
N-白血病	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA
N-リンパ腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-肉腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
精巣												
評価動物数	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	69	NA
B-間質(ライディッヒ)細胞腺腫	0	NA	3	NA	2	NA	2	NA	6	NA	2	NA
N-白血病	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA
N-リンパ腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-中皮腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
子宮												
評価動物数	NA	70	NA	69	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70
B-内膜腺腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
B-血管腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0
B-内膜腺ポリープ	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
B-子宮内膜間質ポリープ	NA	5	NA	7	NA	5	NA	7	NA	6	NA	9
M-内膜腺がん	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	2	NA	0
M-扁平上皮がん	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
M-平滑筋肉腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
N-白血病	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
N-中皮腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
N-シュワン細胞腫	NA	1	NA	0	NA	3	NA	1	NA	0	NA	0
子宮頚部												
評価動物数	NA	70	NA	69	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70
B-子宮内膜間質ポリープ	NA	1	NA	2	NA	3	NA	0	NA	0	NA	1
B-良性顆粒細胞腫	NA	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
M-シュワン細胞腫	NA	1	NA	0	NA	2	NA	1	NA	0	NA	0
N-がん	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
N-白血病	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
N-肉腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
N-シュワン細胞腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
膣												
評価動物数	NA	70	NA	69	NA	69	NA	69	NA	70	NA	70
B-間質性ポリープ	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
B-シュワン細胞腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
B-良性顆粒細胞腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
M-シュワン細胞腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
N-シュワン細胞腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
精巣上体												
評価動物数	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	69	NA
M-中皮腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
N-白血病	2	NA	1	NA	1	NA	1	NA	1	NA	2	NA
N-リンパ腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-肉腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-組織球性肉腫	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA
喉頭												
評価動物数	70	70	70	69	69	69	70	70	70	70	69	70
N-白血病	4	0	1	1	1	0	1	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰核腺												
評価動物数	NA	70	NA	68	NA	70	NA	67	NA	69	NA	67
B-扁平上皮乳頭腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
M-扁平上皮がん	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
N-白血病	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
包皮腺												
評価動物数	70	NA	70	NA	68	NA	67	NA	69	NA	69	NA
N-白血病	3	NA	1	NA	0	NA	1	NA	1	NA	2	NA
N-リンパ腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
N-組織球性肉腫	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
尿管												
評価動物数	69	68	68	69	68	69	68	67	65	70	69	68
N-白血病	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
造血器腫瘍												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
M-白血病，大顆粒性細胞	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M-骨髄性白血病	3	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0
M-悪性リンパ腫	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
M-組織球性肉腫	0	1	0	1	4	0	0	0	2	0	1	0
M-悪性肥満細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腋窩リンパ節												
評価動物数	4	2	1	1	1	0	2	1	2	1	16	23
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
N-白血病	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
N-組織球性肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
鼠径リンパ節												
評価動物数	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	8	25
N-白血病	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腰リンパ節												
評価動物数	6	5	5	4	5	6	5	4	2	6	14	4
N-白血病	2	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
N-シュワン細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
下顎リンパ節												
評価動物数	8	1	4	1	2	3	4	1	3	2	7	14
N-がん	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
N-白血病	4	0	1	1	1	0	2	0	1	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-肥満細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
縦隔リンパ節												
評価動物数	4	2	1	1	5	1	4	1	1	2	6	4
N-がん	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-白血病	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
脂肪組織												
評価動物数	2	4	6	3	3	5	3	4	4	8	3	3
B-脂肪腫	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0
M-中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
M-肉腫，NOS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
N-白血病	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
N-組織球性肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨												
評価動物数	0	0	5	1	2	0	5	0	3	0	7	2
M-骨肉腫	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
N-白血病	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0
N-リンパ腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
横隔膜												
評価動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	3	0	NA
M-肉腫，NOS	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
N-がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	NA
N-中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	NA
N-肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	NA
頭部												
評価動物数	3	1	4	1	2	2	1	0	0	2	1	NA
M-扁平上皮がん，鼻腔	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	NA
M-扁平上皮がん，口腔	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	NA
M-ジンバル腺がん	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
M-線維肉腫（多形成型）	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	NA
M-シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	NA
N-肥満細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	NA
胸部												
評価動物数	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	NA
M-骨肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	NA
N-胸腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	NA
精管												
評価動物数	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA
N-白血病	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA
凝固腺												
評価動物数	65	NA	63	NA	63	NA	67	NA	60	NA	63	NA
M-腺がん	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
N-がん	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
N-白血病	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1	NA	2	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：腫瘍性病変[b](続き)												
膵臓のリンパ節												
評価動物数	1	0	1	1	2	0	0	0	1	1	3	2
M-血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
N-白血病	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
腎臓のリンパ節												
評価動物数	2	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	NA
N-白血病	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	NA
気管支リンパ節												
評価動物数	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	6	4
N-白血病	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳びリンパ節												
評価動物数	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0	2	1
N-白血病	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N-組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
深頸部リンパ節												
評価動物数	2	1	0	0	1	1	2	0	1	0	0	NA
N-がん	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：非腫瘍性病変[b]												
肺												
評価動物数	70	70	70	69	70	70	70	70	70	70	70	70
気管支肺炎	0	0	1	0	0	1	2	0	0	1	10**	17
肺胞マクロファージ集簇	11	11	9	9	13	14	15	14	24**	18*	46**	35
腸間膜リンパ節												
評価動物数	70	68	70	69	68	67	70	70	68	70	69	70
泡沫状マクロファージ	0	0	1	1	0	1	1	3	15**	43**	36**	15
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	2	2	8**	23**	49**	66
膝窩リンパ節												
評価動物数	67	69	68	65	69	67	65	64	68	70	68	66
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	9*	6*	32**	10
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	17**	39
腋窩リンパ節												
評価動物数	4	2	1	1	1	0	2	1	2	1	16	23
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	1
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	23
鼠径リンパ節												
評価動物数	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	8	25
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	25
腰リンパ節												
評価動物数	6	5	5	4	5	6	5	4	2	6	14	4
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	8	1
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	4
下顎リンパ節												
評価動物数	8	1	4	1	2	3	4	1	3	2	7	14
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	13

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：非腫瘍性病変[b] (続き)												
舌												
評価動物数	70	70	70	69	69	68	70	70	70	70	70	70
炎症性筋肉変性	0	0	0	0	0	0	0	0	4	17**	46**	64
喉頭												
評価動物数	70	70	70	69	69	69	70	70	70	70	69	70
上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	6
気管												
評価動物数	69	70	70	69	69	69	70	70	70	70	69	70
上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	14
食道												
評価動物数	70	70	70	69	70	70	70	70	70	70	70	70
炎症性筋肉変性	0	0	0	0	0	0	0	0	4	14**	55**	67
拡張	1	1	1	0	1	0	1	0	0	4	14**	25
骨格筋 (後肢)												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
炎症性筋肉変性	0	0	0	0	0	0	0	0	21**	16**	53**	36
前立腺												
評価動物数	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	69	NA	69	NA
膿瘍	6	NA	13	NA	8	NA	14	NA	12	NA	31**	NA
凝固腺												
評価動物数	65	NA	63	NA	63	NA	67	NA	60	NA	63	NA
膿瘍	1	NA	2	NA	0	NA	4	NA	4	NA	12**	NA
包皮腺												
評価動物数	70	NA	70	NA	68	NA	67	NA	69	NA	69	NA
膿瘍	4	NA	8	NA	11	NA	9	NA	7	NA	17*	NA
精嚢												
評価動物数	62	NA	63	NA	60	NA	65	NA	60	NA	63	NA
コロイド減少/消失	5	NA	8	NA	8	NA	15	NA	12	NA	26**	NA

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：非腫瘍性病変[b] (続き)												
精巣												
評価動物数	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	69	NA
精細管変性/萎縮	14	NA	16	NA	14	NA	16	NA	29*	NA	52**	NA
精巣上体												
評価動物数	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70	NA	69	NA
精子減少/消失	11	NA	15	NA	7	NA	14	NA	22	NA	48**	NA
胸骨及び骨髄												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
骨髄造血亢進	36	26	34	22	26	29	37	35*	31	34*	46*	55
大腿骨 (関節を含む)												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
骨髄造血亢進	25	31	22	27	25	32	22	36	27	41*	40**	58
心臓												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
慢性心筋症	42	23	51	22	36	21	42	20	49	31	54	34
肝臓												
評価動物数	70	70	70	70	70	69	70	70	70	70	70	70
小葉中心性肝細胞肥大	8	5	14	4	10	5	11	9	26*	24**	41**	20
小葉中心性肝細胞空胞化	1	0	2	0	2	0	0	2	13**	4	16**	1
好酸性変異細胞巣	3*	8	11	13	8	20	11	14	16	15	30**	12
胆管過形成	13	12	9	6	10	8	14	8	15	10	21*	3
嚢胞変性	14	1	17	1	17	1	19	2	18	4	27	0
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	15
甲状腺												
評価動物数	64	69	64	64	62	63	67	70	64	69	62	68
濾胞上皮細胞肥大	7	5	8	7	8	8	10	7	20**	11	34**	20
副腎												
評価動物数	70	68	69	70	70	69	70	69	70	70	70	70
髄質過形成，限局性	8	2	8	2	7	3	11	3	14	6	17*	11
皮質肥大，びまん性	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	1	12

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：非腫瘍性病変[b] (続き)												
腎臓												
評価動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
慢性腎症	28	6	27	7	35	7	44**	14	50**	18*	52**	8
腎盂/腎乳頭の炎症	9	5	13	2	9	3	12	8*	11	2	24*	9
腎盂/腎乳頭の尿路上皮過形成	5	8*	11	1	5	7*	10	7*	14	4	29**	10
髄質の尿細管拡張	1	3	3	5	1	3	0	7	0	14*	0	4
腎盂/腎乳頭の鉱質沈着	0	13**	1	1	0	2	16**	3	34**	7*	45**	5
尿細管の色素沈着	0	11	0	6	1	15*	5*	17*	12**	28**	16**	30
尿細管の空胞化	3**	0**	30	8	30	4	39	4	36	9	36	1
皮髄境界部の鉱質沈着	0	10**	0	1	0	8*	0	2	1	12**	4	21
脾臓												
評価動物数	69	70	70	70	69	70	70	70	70	70	68	70
褐色色素沈着	16	38	22	45	19	36	18	44	20	44	28	64
パイエル板												
評価動物数	62	67	58	64	60	63	62	68	60	68	62	66
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
膀胱												
評価動物数	70	69	69	67	69	67	70	70	70	70	70	70
尿路上皮過形成	2	0	4	1	3	1	6	0	4	2	19**	14
炎症	0*	0	6	1	2	1	6	1	4	0	20**	0
子宮												
評価動物数	NA	70	NA	69	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70
肉芽腫性炎症	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	34
子宮頸部												
評価動物数	NA	70	NA	69	NA	70	NA	70	NA	70	NA	70
肉芽腫性炎症	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	19
膣												
評価動物数	NA	70	NA	69	NA	69	NA	69	NA	70	NA	70
肉芽腫性炎症	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	4

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号：TOX9596 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (脱塩水)		0 (溶媒)		2.5		5		10		20	
動物数	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70	M：70	F：70
病理組織学的検査：非腫瘍性病変[b] (続き)												
涙腺												
評価動物数	70	70	70	70	69	68	70	70	70	70	69	70
ハーダー腺様化生	28	0	34	1	36	1	44	0	43	0	48**	0
腺房萎縮	20	2	16	1	15	6	31**	3	43**	5	54**	12
胸腺												
評価動物数	68	62	63	65	64	62	59	68	57	66	54	65
泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9**	19
尿管												
評価動物数	69	68	68	69	68	69	68	67	65	70	69	68
炎症	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	7**	0
唾液腺 (耳下腺)												
評価動物数	68	70	70	70	69	68	70	70	70	70	69	70
肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6*	0
眼												
評価動物数	68	69	68	69	63	65	67	70	66	69	62	69
角膜炎症	1	0	1	0	0	1	1	0	2	1	6*	3

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：対照群/溶媒群は平均値を示す．投与群は溶媒群との差を倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)．

[b]：実測値を示す．

[c]：C 細胞腺腫＋C 細胞がん併合

M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず，-＝特記すべき所見なし,

NOS＝特定不能, B-＝良性, M-＝悪性, N-＝転移性

* - p<0.05, ** - p<0.01 (Shirley's test, Wilcoxon rank sum test, t-test, Williams' test, Fisher's Exact test), [#] - p<0.05 (one-tailed test for trend：溶媒，2.5，5，10 及び 20 mg/kg/日)

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法, 投与容量 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
ラット胚・胎児発生に関する予備試験					
ラット/Sprague Dawley (妊娠) 8 F	強制経口, ［5 mL/kg］ (20% HP-β-CD)	妊娠 6 - 17 日	ベダキリン： 0 (溶媒) 5 15 45	母動物： 45 mg/kg/日まで特記すべき所見なし 胎児： 外表異常の増加なし. 45 mg/kg/日：↓胎児体重 (11%)	TOX6529/ (非 GLP) 4.2.3.5.2.1

TK (妊娠 14 日)：

投与量 (mg/kg/日)	5	15	45
ベダキリン			
C_{max} (μg/mL)	0.7	2.2	4.6
AUC_{24h} (μg·h/mL)	8.8	27.5	76.6
M2			
C_{max} (μg/mL)	0.1	0.4	1.5
AUC_{24h} (μg·h/mL)	2.9	9.6	28.8

(続く)

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法, 投与容量 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における記載箇所
ウサギ(非妊娠)5 日間反復強制経口投与毒性試験					
ウサギ /New Zealand White (非妊娠) 3 F	強制経口, ［5, 7.5, 10 mL/kg］ (5, 10, 20% HP-β-CD)	5 日間	ベダキリン： HP-β-CD 0 (溶媒) 10 30 90	HP-β-CD： 死亡なし．一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 剖検, 病理組織学的検査について本薬投与に関連した影響なし． 90 mg/kg/日：↓無機 P (15%) , ↓総タンパク (5%) , ↓アルブミン (7%) TK：	TOX6530/ (非 GLP) 4.2.3.5.2.3
	［5 mL/kg］ (0.5% Methocel)		Methocel 0 (溶媒) 30 100 300	Methocel： 死亡なし．剖検, 病理組織学的検査について本薬投与に関連した影響なし． 300 mg/kg/日：↓糞便量 (2/3) , 筋緊張亢進 (1/3) , ↓体重 (2%) , ↓摂餌量 (18%) , ↑白血球数 (43%) , ↑ALT/AST (2 倍) , ↓無機 P (20%) , ↓総タンパク (11%) , ↓アルブミン (7%) TK：	

HP-β-CD の TK：

投与量 (mg/kg/日)			90
ベダキリン：	C_{max} (μg/mL)	(0/1 日)	1.6
		(4/5 日)	1.5
	AUC_{24h} (μg·h/mL)	(0/1 日)	19.5
		(4/5 日)	18.6
M2：	C_{max} (μg/mL)	(0/1 日)	0.2
		(4/5 日)	0.3
	AUC_{24h} (μg·h/mL)	(0/1 日)	3.5
		(4/5 日)	6.1

Methocel の TK：

投与量 (mg/kg/日)			300
ベダキリン：	C_{max} (μg/mL)	(0/1 日)	3.7
		(4/5 日)	3.4
	AUC_{24h} (μg·h/mL)	(0/1 日)	41.8
		(4/5 日)	54.3
M2：	C_{max} (μg/mL)	(0/1 日)	0.4
		(4/5 日)	0.7
	AUC_{24h} (μg·h/mL)	(0/1 日)	5.9
		(4/5 日)	14.5

(続く)

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法, 投与容量 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験					
ウサギ /New Zealand White (妊娠) 6 F	強制経口, ［5 mL/kg］ (0.5% Methocel)	妊娠 6 - 19 日	ベダキリン： 0 (溶媒) 30 100 300	母動物： 30 mg/kg/日：特記すべき所見なし. 100 mg/kg/日：↓体重増加量 300 mg/kg/日：妊娠 22 日に流産のため屠殺 (F 1) 非妊娠 (3/6), 振戦 (6/6), ↓糞便量 (4/6), ↓体重, ↓摂餌量, 肝臓退色/胆嚢拡張 (3/6)	TOX6528/ (非 GLP) 4.2.3.5.2.4

胎児：
外表異常の増加なし.
30/100 mg/kg/日：特記すべき所見なし.
300 mg/kg/日：↓生存胎児数, ↑着床後胚損失率, 矮小児 (5/9)

TK (妊娠 16 日)：

投与量 (mg/kg/日)	30	100	300
ベダキリン：			
C_{max} (μg/mL)	0.3	1.0	2.4
AUC_{24h} (μg·h/mL)	3.7	14.6	42.7
M2：			
C_{max} (μg/mL)	0.1	0.2	0.7
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1.5	4.8	13.2

(続く)

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法, 投与容量 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における記載箇所
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験					
ラット /Sprague Dawley (妊娠) 6 F	強制経口, ［5‐7.5 mL/kg］ (20% HP-β-CD)	妊娠 6 日 ‐ 授乳 6 日	ベダキリン フマル酸塩： 0 (溶媒) 5 15 30 45	母動物： 死亡なし．一般状態, 剖検に特記すべき所見なし． 15, 30, 45 mg/kg/日 (妊娠期)：↓体重増加量 45 mg/kg/日 (授乳期) ：↓体重増加量 (69%) , ↓摂餌量 (28%) F_0 TK (授乳 6 日)：	TOX9295/ (非 GLP) 4.2.3.5.3.1

投与量 (mg/kg/日)	5	15	30	45
ベダキリン：				
C_{max} (μg/mL)	0.5	1.6	2.6	3.3
AUC_{24h} (μg·h/mL)	7.41	22.8	40.2	59.9
M2：				
C_{max} (μg/mL)	0.1	0.6	1.4	2.3
AUC_{24h} (μg·h/mL)	3.03	13.2	29.4	49.0
M3：				
C_{max} (μg/mL)	0.1	0.2	0.5	0.6
AUC_{24h} (μg·h/mL)	1.15	5.03	9.62	12.5

出生児：
死亡なし．剖検に特記すべき所見なし．
30, 45 mg/kg/日：↓体重 (M 8%, F 7%)
30 mg/kg/日：↓体重増加量 (M 7%, F 13%)
45 mg/kg/日：↓体重増加量 (M 30%, F 26%)
F_1 TK (授乳 6 日)：

投与量 (mg/kg/日)	5	15	30	45
ベダキリン：				
C_{max} (μg/mL)	1.2	3.0	4.8	6.0
AUC_{24h} (μg·h/mL)	24.8	63.3	101	129
M2：				
C_{max} (μg/mL)	0.3	0.8	1.2	1.6
AUC_{24h} (μg·h/mL)	6.64	18.3	27.2	34.6

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値.
↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン M3＝*N*-ジ脱メチル化ベダキリン, TK＝トキシコキネティクス

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

報告書の題名：Oral Fertility Study of TMC-207 in the Male and Female Rat　　被験物質：ベダキリン

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠?　適　　投与期間：　M：交配前 4 週間から剖検日　　試験番号：TOX7332

動物種/系統：ラット/ Sprague Dawley　　F：交配前 2 週間から妊娠 7 日　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.1

投与開始週齢：9 週齢以上　　交尾成立日：妊娠 0 日　　GLP 適用：適

初回投与年月日：　M：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

F：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　帝王切開日：妊娠 14 日

投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [5 mL/kg]

特記事項：なし　　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD

無毒性量：F_0 M の一般毒性及び生殖能：6 mg/kg/日

F_0 F の一般毒性：6 mg/kg/日

F_0 F の生殖能及び初期胚発生：24 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	1.5	6	24
親動物 M				
評価動物数	24	24	24	24
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	1[a]
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
精巣重量	-	-	-	-
体重増加量 (g)				
1 週	20	11*	14	8**
2 週	49	-	-	33**
3 週	70	-	-	49***
4 週	94	-	-	71**
5 週	102	-	-	77**
6 週	125	-	-	93***
摂餌量 (g)[b]				
1 週	186	-	-	0.90***
2 週	185	-	-	0.90***
3 週	185	-	-	0.91***
4 週	185	-	-	0.91***
交尾動物数	24	24	24	23
受胎動物数	24	24	24	20[c]

(続く)

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

試験番号：TOX7332 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	1.5	6	24
親動物 F				
評価動物数	24	24	24	24
追加交配に用いた無処置 F 数	2	4	0	3
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
交配前体重増加量　1 週	3 g	-	-	0 g
2 週	-	-	-	-
妊娠時体重増加量	-	-	-	-
性周期	-	-	-	-
交配所要日数 (中央値)	1	2	1	1
交尾動物数	24	24	24	24
妊娠動物数	23	21	24	20
平均黄体数	16.7	16.8	16.8	17.7*
平均着床数	14.9	15.0	14.1	15.2
平均着床前胚損失率 (%)	6.95	10.41	16.07	14.43
平均生存胚数	13.4	14.2	13.1	13.6
平均吸収胚数	1.48	0.76*	0.96	1.65
平均着床後胚損失率 (%)	9.58	5.17**	6.50	15.07
妊娠子宮重量	11.9	13.1*	12.1	12.1
補正体重増加量 (g)[d]	62.0	59.7	61.5	57.9
摂餌量	-	-	-	-

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：本薬投与に関連なし.

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

[c]：受胎しなかった雄 3 例の精巣及び精巣上体で実施した病理組織学的検査では異常はみられなかった.

[d]：補正体重増加量＝(剖検時体重－妊娠子宮重量)－妊娠 0 日体重

M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (Mann-Whitney U test)

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Oral Developmental Toxicity Study in the Rat　　被験物質：ベダキリン

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠?　適　　投与期間：妊娠 6 - 17 日　　試験番号：TOX6657

動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.2

投与開始週齢：12 - 13 週齢　　帝王切開日：妊娠 21 日　　GLP 適用：適 (M2 の測定を除く)

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] - [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [5 mL/kg]

特記事項：なし　　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD

無毒性量：F_0 母動物：15 mg/kg/日

F_1 胎児：15 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	5	15	45
トキシコキネティクス：				
母動物数	3	6	6	6
ベダキリン：				
AUC_{24h} (μg·h/mL)				
妊娠 6/7 日 (単回投与)	-	6.2	17.4	52.5
妊娠 16/17 日 (反復投与)	-	15.6	50.2	130.6
C_{max} (μg/mL)				
妊娠 6/7 日(単回投与)	-	0.6	1.3	4.1
妊娠 16/17 日(反復投与)	-	1.1	3.0	8.8
M2：				
AUC_{24h} (μg·h/mL)				
妊娠 6/7 日(単回投与)	NA	1.0	2.4	6.9
妊娠 16/17 日(反復投与)	NA	3.4	12.1	41.3
C_{max} (μg/mL)				
妊娠 6/7 日(単回投与)	NA	0.1	0.1	0.4
妊娠 16/17 日(反復投与)	NA	0.2	0.6	1.9
特記すべき所見				
母動物：				
評価動物数	24	24	24	24
妊娠動物数/計画屠殺数	22/24	22/23	24/24	22/24
死亡及び切迫屠殺動物数	0/24	1/24[a]	0/24	0/24
流産又は全胚吸収動物数	0/24	1/24[a]	0/24	0/24

(続く)

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：TOX6657 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	5	15	45
母動物 (続き)：				
評価動物数	24	24	24	24
一般状態	-	-	-	-
体重増加量 (g) (妊娠 6 - 9 日) [b]	24	-	-	0.83*
(妊娠 18 - 20 日) [b]	61	0.89*	-	0.80***
補正体重増加量 (g) [b, c]	64.4	-	-	0.95
摂餌量 (g) (妊娠 6 - 9 日) [b]	118	-	-	0.91***
(妊娠 10 - 13 日) [b]	127	-	-	0.91***
(妊娠 14 - 17 日) [b]	132	-	-	0.94**
(妊娠 18 - 20 日) [b]	103	-	-	0.92*
平均黄体数	16.9	17.0	16.5	15.8
平均着床数	15.6	15.0	14.5	14.4
平均着床前胚損失率 (%)	8.57	12.49	11.22	8.98
剖検	-	-	-	-
器官重量				
肝臓	-	-	-	-
妊娠子宮 (g)	107.5	-	-	90.9**
胎児：				
評価母体数	22	22	24	22
生存胎児数	324	298	326	279
平均生存胎児数	14.7	13.5	13.6	12.7*
平均早期吸収胚数	0.77	1.45	0.79	1.41
平均後期吸収胚数	0.09	0.05	0.08	0.18
平均吸収胚数	0.86	1.50	0.88	1.59
平均死亡胎児数	0.00	0.00	0.00	0.09
平均着床後胚損失率 (%)	5.41	10.24	8.91	13.17
平均胎児体重 (g)	5.4	5.5	5.5	5.2*
胎児の性比 (%M)	49.7	47.8	56.5	50.4

(続く)

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：TOX6657 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	5	15	45
胎児 (続き)：				
胎児の異常				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常	-	-	-	-
骨格異常	-	-	-	-

[a]：1 例 (No. 46) が流産のため妊娠 20 日に切迫屠殺された.

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

[c]：補正体重増加量＝体重変化量 (妊娠 21 日－妊娠 6 日)－妊娠子宮重量

HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (Mann-Whitney U test)

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Oral Development Toxicity Study in the Rabbit　　被験物質：ベダキリン
試験計画 ICH 4.1.3 に準拠?　適　　投与期間：妊娠 6 - 19 日　　試験番号：TOX6656
動物種/系統：ウサギ/New Zealand White　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.5
投与開始週齢：19 - 21 週齢　　帝王切開日：妊娠 28 日　　GLP 適用：適 (M2 の測定を除く)
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] - [redacted] 日　　投与方法：強制経口 (ベダキリン) [5 mL/kg]
特記事項：なし　　溶媒/投与形態：0.5% Methocel (ヒドロキシプロピルメチルセルロース)
無毒性量：F_0 母動物：30 mg/kg/日
F_1 胎児：≥ 100 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	10	30	100
トキシコキネティクス：				
母動物数	3	3	3	3
ベダキリン：				
AUC_{24h} (μg·h/mL)				
妊娠 6/7 日 (単回投与)	-	NC	3.4	13.8
妊娠 19/20 日 (反復投与)	-	1.0	4.0	31.8
C_{max} (μg/mL)				
妊娠 6/7 日 (単回投与)	-	0.1	0.3	1.0
妊娠 19/20 日 (反復投与)	-	0.1	0.3	1.8
M2：				
AUC_{24h} (μg·h/mL)				
妊娠 6/7 日 (単回投与)	NA	0.2	0.7	1.8
妊娠 19/20 日 (反復投与)	NA	0.5	1.7	8.7
C_{max} (μg/mL)				
妊娠 6/7 日 (単回投与)	NA	0.0	0.0	0.1
妊娠 19/20 日 (反復投与)	NA	0.0	0.1	0.5
特記すべき所見				
母動物：				
評価動物数	20	20	20	20
妊娠動物数/計画屠殺数	16/20	19/20	18/20	16/18
死亡及び切迫屠殺動物数	0/20	0/20	0/20	2/20[a]
流産又は全胚吸収動物数	0/20	0/20	0/20	1/20

(続く)

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：TOX6656 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	10	30	100
母動物 (続き)：				
評価動物数	20	20	20	20
一般状態				
糞便減少	1/20	-	-	3/20
体重増加量 (g) [b]				
妊娠 9‐12 日	111	-	-	0.73
妊娠 13‐19 日	145	-	-	0.69
妊娠 22‐24 日	27	-	-	2.78**
妊娠 25‐27 日	16	-	-	3.38*
補正体重増加量	-	-	-	-
摂餌量 (g) [b]				
妊娠 13‐19 日	1272	-	0.90*	0.87
妊娠 20‐24 日	837	-	0.85	0.90
妊娠 25‐27 日	463	-	0.75	1.12*
平均黄体数	11.2	10.5	11.2	10.6
平均着床数	9.9	9.2	10.1	8.1*
平均着床前胚損失率 (%)	12.15	14.21	9.90	22.34
剖検	-	-	-	-
器官重量				
肝臓	-	-	-	-
妊娠子宮 (g)	429.2	426.8	418.6	377.9
胎児：				
評価母体数	16	19	18	16
生存胎児数	147	163	164	117
平均生存胎児数	9.2	8.6	9.1	7.3*
平均早期吸収胚数	0.56	0.42	0.67	0.56
平均後期吸収胚数	0.19	0.16	0.28	0.19
平均吸収胚数	0.75	0.58	0.94	0.75
平均死亡胎児数	0.00	0.00	0.00	0.00
平均着床後胚損失率 (%)	7.26	6.90	9.72	9.19
平均胎児体重 (g)	32.0	33.6	31.3	34.4*
胎児の性比 (%M)	47.5	47.3	46.0	55.4

(続く)

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

試験番号：TOX6656 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)	10	30	100
胎児 (続き)：				
胎児の異常：				
外表異常	-	-	-	-
内臓異常				
膀胱拡張	3/147	5/163	3/164	15/117***[c]
骨格異常	-	-	-	-

[a]：1 例は投与時の事故のため妊娠 10 日に死亡，他の 1 例は体重減少に続く流産のため妊娠 25 日に屠殺された．

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

[c]：発生頻度の増加は胎児の体重増加に関連しており，毒性学的な意義に乏しい．

M＝雄, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, NC＝算出せず, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001 (Mann-Whitney U test, Fisher Exact test)

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

報告書の題名：TMC207-Fumarate: Pre- and Post-Natal Development Study in the CD Rat by Oral (Gavage) Administration　　被験物質：ベダキリン

試験計画 ICH 4.1.2 に準拠? 適　　投与期間：妊娠 6 日から授乳 20 日　　試験番号：TOX9296

動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.3.2

投与開始週齢：11 週齢　　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [7.5 mL/kg]　　GLP 適用：適 [e]

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD

同腹児子の調整/非調整：5 例/性/腹

特記事項：F_1 出生児の体重への影響を詳細に検討するため, 対照群と 45 mg/kg/日群で交叉哺育を実施した.

無毒性量：F_0 母動物：15 mg/kg/日

F_1 出生児の成長：15 mg/kg/日, F_1 出生児の機能発達及び生殖能：45 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)		0 (溶媒)	5	15	45
トキシコキネティクス					
F_0 母動物					
ベダキリン：					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	授乳 6 日	-	6.1	22.4	53.8
	授乳 12 日 (交叉哺育)	-	NA	NA	39.9
C_{max} (μg/mL)	授乳 6 日	-	0.4	1.3	2.9
	授乳 12 日 (交叉哺育)	-	NA	NA	2.8
M2：					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	授乳 6 日	-	2.6	11.2	44.6
	授乳 12 日 (交叉哺育)	-	NA	NA	34.4
C_{max} (μg/mL)	授乳 6 日	-	0.1	0.5	2.1
	授乳 12 日 (交叉哺育)	-	NA	NA	1.7
F_1 出生児					
ベダキリン：					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	生後 6 日	-	23.4	58.1	119.5
C_{max} (μg/mL)	生後 6 日	-	1.1	3.2	6.2
M2：					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	生後 6 日	-	5.3	13.5	25.6
C_{max} (μg/mL)	生後 6 日	-	0.2	0.7	1.2
F_1 出生児 (交叉哺育)					
ベダキリン：					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	生後 12 日	2.5 [a]	NA	NA	118.1
C_{max} (μg/mL)	生後 12 日	0.1 [a]	NA	NA	5.3
M2：					
AUC_{24h} (μg·h/mL)	生後 12 日	3.8 [a]	NA	NA	37.1
C_{max} (μg/mL)	生後 12 日	0.2 [a]	NA	NA	1.7

(続く)

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

試験番号：TOX9296 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)		0 (溶媒)	5	15	45
トキシコキネティクス (続き)					
乳汁中濃度					
ベダキリン	(μg/mL) (授乳 7 日)	-	2.88	7.60	34.0
M2	(μg/mL) (授乳 7 日)	-	BQL	1.2	12.0
特記すべき所見					
F_0 母動物：					
妊娠動物数		22	22	22	22
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	0
流産又は全胚吸収動物数		0	0	0	0
一般状態		-	-	-	-
剖検		-	-	-	-
妊娠期間中					
体重 (g) [b]	妊娠 6 日	293	1.01	1.00	1.01
	妊娠 20 日	414	1.01	0.99	1.00
体重増加量(g) [b]	妊娠 6 - 10 日	17	1.00	0.88	0.76*
	妊娠 6 - 20 日	121	1.02	0.98	0.96
摂餌量 (g/日) [b]	妊娠 17 - 19 日	31	1.06	0.97	1.00
妊娠期間					
22 日		6	9	4	3
22.5 日		7	6	12	8
23 日		9	7	6	11
分娩異常		-	-	-	-
授乳期間中					
体重 (g) [b]	授乳 1 日	310	1.02	1.01	1.02
	授乳 21 日	351	1.02	0.99	0.96*
体重増加量(g) [b]	授乳 1 - 4 日	18	0.94	0.56*	0.17**
	授乳 4 - 7 日	12	0.83	1.08	0.50*
	授乳 7 - 21 日	10	1.50	1.40	1.30
摂餌量 (g/日) [b]	授乳 18 - 20 日	91	1.08	1.01	0.84**

(続く)

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

試験番号：TOX9296 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
F_1 出生児 (離乳前)：								
評価母体数	22		22		22		22	
平均着床数 [c]	16.6		16.0		15.7		15.8	
平均出産児数 [c]	15.2		15.0		14.8		14.7	
平均出産出生児数 [c]	15.0		14.6		14.6		14.2	
生存率 (授乳 4 日, %) [c]	99.4		99.4		99.5		98.6	
(授乳 21 日, %) [c]	97.6		100.0		100.0		95.0	
屠殺 litter 数	0		0		0		1[f]	
体重 (1 日齢, g) [c]	M：7.1	F：6.8	M：7.1	F：6.7	M：7.0	F：6.6	M：6.4**	F：6.1**
(21 日齢, g) [c]	M：51.4	F：50.2	M：52.6	F：51.4	M：51.2	F：50.0	M：37.9**	F：38.3**
体重増加量 (1 – 21 日齢, g) [c]	M：44.3	F：43.5	M：45.5	F：44.7	M：44.2	F：43.4	M：31.5**	F：32.2**
性比 (M %)	45.7		52.9		52.6[$]		45.1	
一般状態	-		-		-		-	
平面立ち直り反応 (平均日齢)	3.7		3.6		3.3		3.0**	
空中立ち直り反応 (平均日齢)	17.1		17.2		17.1		17.6**	
瞳孔反射あり (%)　(20 日齢)	100		100		100		98.7	
驚愕反応あり (%)　(20 日齢)	100		100		100		100	
剖検	-		-		-		-	

(続く)

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

試験番号：TOX9296 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
F_1 出生児 (離乳後)：	M	F	M	F	M	F	M	F
評価 F_1 出生児数	20	20	20	20	20	20	20	20
死亡及び切迫屠殺動物数	1[g]	0	0	0	1[g]	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g) [b] (第 1 日) [d]	148	127	0.98	1.00	0.97	0.99	0.89**	0.91**
体重増加量 (g)								
第 1 - 64 日 [b, d]	375	NA	0.95	NA	0.95	NA	0.94	NA
第 1 - 32 日 (交配前) [b, d]	NA	123	NA	0.93	NA	0.94	NA	0.98
妊娠 0 - 14 日 [b]	NA	82	NA	0.96	NA	0.91	NA	1.01
性成熟 (平均日齢)	44.1	34.8	44.0	34.0	45.3	34.2	45.5	34.2
回転棒試験 (sec)	186	203	200	219	204	218	193	210
自発運動量 (立ち上がり回数)	104.8	113.3	73.7	105.5	80.0	100.3	96.1	103.4
自発運動量 (区画移動数)	464.8	483.9	357.7	460.6	365.2	454.5	485.0	465.1
学習及び記憶 (モーリス迷路試験)	-	-	-	-	-	-	-	-
交尾動物数	20	20	20	20	20	20	19	20
受胎動物数	20	20	20	20	19	19	19	20
平均黄体数	NA	17.6	NA	16.5	NA	16.4	NA	15.0[+]
平均着床数	NA	16.6	NA	15.4[+]	NA	15.1[+]	NA	13.8[++]
平均生存胚数	NA	15.8	NA	14.6	NA	14.7	NA	13.0[+]
F_1 出生児 (交叉哺育)：								
評価母体数	15		NA		NA		15	
一般状態	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
体重 (1 日齢) (g) [c]	6.4[a]	6.2[a]	NA	NA	NA	NA	7.3[§§]	6.9[§§]
体重 (21 日齢) (g) [c]	50.0[a]	48.8[a]	NA	NA	NA	NA	39.4[§§]	39.3[§§]
体重変化 1 - 21 日齢 (g) [c]	43.6[a]	42.5[a]	NA	NA	NA	NA	32.1[§§]	32.4

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：対照群の母動物に交叉哺育させた 45 mg/kg/日群の母動物から生まれた出生児の値を示す.

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

[c]：実測値を示す．[d]：第1日は約5週齢を示す．[e]：乳汁中薬物濃度測定を除く．[f]：同腹児死亡率の増加と体重増加量の減少がみられたため授乳13日に屠殺された．[g]：本薬投与に関連なし.

BQL＝定量下限以下, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, -＝特記すべき所見なし

Williams' test * - p<0.05, ** - p<0.01, Shirley's test [+] - p<0.05, [++] - p<0.01, t- test [§§] - p<0.01, Wald's test [$] - p<0.05

2.6.7.15 新生児を用いた試験

報告書の題名：TMC207-Fumarate: Toxicity Study in the Juvenile Rat by Oral (Gavage) Administration　　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：ラット/Sprague Dawley　　投与期間：37 日間 (24 - 60 日齢)　　試験番号：TOX9405
投与開始日齢：24 日齢　　休薬期間：少なくとも 4 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.4.1
初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：強制経口 (ベダキリンフマル酸塩) [5 mL/kg]　　GLP 適用：適 (M3 測定を除く)
特記事項：なし　　溶媒/投与形態：20% HP-β-CD
無毒性量：15 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
動物数	M：32	F：32	M：32	F：32	M：32	F：32	M：32	F：32
トキシコキネティクス：								
評価動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
ベダキリン：								
AUC_{24h} (μg·h/mL)								
24 日齢	-	-	5.5	6.2	14.0	16.5	46.5	55.0
60 日齢	-	-	4.3	12.6	13.1	35.6	52.1	103.3
C_{max} (μg/mL)								
24 日齢	-	-	0.4	0.4	0.9	1.1	3.2	4.0
60 日齢	-	-	0.4	0.9	1.2	2.5	3.5	5.7
M2：								
AUC_{24h} (μg·h/mL)								
24 日齢	-	-	0.6	0.7	1.9	2.0	6.0	6.9
60 日齢	-	-	2.6	4.7	10.5	16.3	34.1	55.0
C_{max} (μg/mL)								
24 日齢	-	-	0.0	0.0	0.1	0.1	0.3	0.4
60 日齢	-	-	0.2	0.2	0.5	0.7	1.6	2.4
M3：								
AUC_{24h} (μg·h/mL)								
24 日齢	-	-	0.0	0.0	0.2	0.2	0.7	0.8
60 日齢	-	-	0.9	1.1	5.8	5.3	18.5	17.0
C_{max} (μg/mL)								
24 日齢	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
60 日齢	-	-	0.0	0.1	0.3	0.2	0.8	0.8

(続く)

2.6.7.15 新生児を用いた試験

試験番号：TOX9405 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
動物数	M：32	F：32	M：32	F：32	M：32	F：32	M：32	F：32
特記すべき所見								
評価動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g) [a] (61 日齢)	381	225	0.99	1.01	0.98	0.99	0.92**	0.99
体重増加量 (g) [a] (24 – 61 日齢)	309	157	0.99	1.01	0.97	0.98	0.91**	0.98
摂餌量 (g/animal/日) [a] (55 – 58 日齢)	32	20	1.00	1.05	0.94	1.00	0.88**	0.95
尺骨長 (mm) [a] (60 日齢)	38.5	34.9	0.99	1.00	0.99	0.99	0.96**	1.00
尺骨長の変化量 (mm) [a] (24 – 60 日齢)	13.8	10.6	0.95	0.97	0.96	0.96	0.87*	0.99
血液学的検査 [a]								
57 日齢								
MCV (fL)	56.4	54.0	1.00	0.99	1.00	0.99	0.98	0.98*
白血球数 (10^9/L)	12.13	9.55	1.02	1.06	1.08	0.92	0.97	0.82*
リンパ球数 (10^9/L)	10.42	8.51	1.03	1.05	1.10	0.90	0.96	0.72**
好中球数 (10^9/L)	1.24	0.74	0.98	1.14	1.00	0.95	1.00	1.58*
好酸球数 (10^9/L)	0.07	0.07	1.14	1.29	1.14	1.29	1.43	2.00**
単球数 (10^9/L)	0.26	0.14	0.81	1.14	0.88	1.14	1.08	1.86**
血小板数 (10^9/L)	1393	1245	0.94	1.07	0.96	1.00	0.97	1.19**
PT (sec)	14.9	14.6	0.95	0.99	0.96	0.95	0.91	0.99
血液生化学的検査 [a]								
57 日齢								
ALP (U/L)	260	165	1.01	0.92	0.93	0.84	0.87	0.68**
AST (U/L)	75	82	1.03	0.99	0.93	0.87	1.61**	3.41**
CPK (U/L)	241	239	1.28	1.05	1.05	0.94	1.26*	1.26*
コレステロール (mmol/L)	1.85	2.03	1.05	1.01	1.16	1.20	1.27**	1.27**
トリグリセリド (mmol/L)	0.47	0.42	1.02	1.24	1.17	1.31	1.40*	1.24
Ca (mmol/L)	2.68	2.62	1.00	1.01	1.01	1.04**	1.04**	1.05**
無機 P (mmol/L)	2.80	2.29	0.98	0.99	0.95	0.96	0.90**	0.86**
アルブミン (g/L)	28	31	1.04	0.97	1.00	1.00	0.96*	0.94**
A/G 比	0.93	1.10	0.99	0.92	0.98	0.92**	0.91**	0.86**
尿検査 (54 日齢)	-	-	-	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.15 新生児を用いた試験

試験番号：TOX9405 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
動物数	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12	M：12	F：12
器官重量[a]								
61 日齢								
副腎 (体重補正値, g)	0.056	0.062	0.96	1.03	0.96	1.06	1.05	1.15*
心臓 (体重補正値, g)	1.37	0.898	0.96	0.99	0.94*	0.97	0.95*	0.94*
肝臓 (体重補正値, g)	17.46	10.12	0.98	1.06	1.03	1.05	1.16**	1.16**
腎臓 (体重補正値, g)	3.05	1.92	1.02	0.99	1.03	1.07*	1.05	1.13**
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
腎臓								
評価動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
皮髄境界部の鉱質沈着								
軽微	0	0	0	2	0	2	7	4
軽度	0	0	0	0	0	0	1	5
中等度	0	0	0	0	0	0	1	3
肝臓								
評価動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
小葉中心性好酸性変化	0	0	0	0	0	0	9	0
舌								
評価動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
筋線維の変性/壊死								
軽微	3	3	0	6	5	4	5	3
軽度	0	2	5	1	1	0	4	7
中等度	0	0	0	0	0	0	1	2
食道								
評価動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
筋層のびまん性炎症	0	0	0	0	0	1	10	11
骨格筋								
評価動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
びまん性炎症/筋線維の変性								
軽微	0	0	0	0	4	0	9	5
軽度	0	0	0	0	0	0	0	6

(続く)

2.6.7.15　新生児を用いた試験

試験番号：TOX9405 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
休薬/生殖期間動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
[休薬/生殖期間]								
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (g) [a]　(M 113 日齢/F 89 日齢)	560	281	0.98	1.00	1.00	0.97	0.96	0.99
体重増加量 (g) [a] (M61 – 113 日齢/F61 – 89 日齢)	173	53	0.97	0.98	1.02	0.92	1.01	0.96
摂餌量 (g) [a]　(85 – 88 日齢)	30	20	0.97	1.10	1.00	1.00	0.93	1.05
性成熟 (平均日齢) [a]	43.9	32.9	0.99	1.00	0.98	0.96	1.00	0.97
性成熟時の体重 (g) [a]	241.7	118.1	0.97	0.99	0.95	0.91	0.96	0.96
自発運動量　(立ち上がり回数) [a] (75/76 日齢)	574.2	808.6	0.99	1.04	0.99	1.03	1.18	1.07
自発運動量　(区画移動数) [a] (75/76 日齢)	990.1	1161.1	1.00	1.05	0.95	1.05	1.05	1.06
驚愕反応 [a]　(77/78 日齢) ［プレパルスインヒビジョン(PPI)テスト, %PPI］	24.1	27.8	0.95	1.03	1.04	0.72	0.94	0.86
モーリス水迷路試験 (79 – 82 日齢)	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査　(87 日齢)	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査　(87 日齢)	-	-	-	-	-	-	-	-
交配所要日数	-	-	-	-	-	-	-	-
交尾動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
受胎動物数	20	20	19	19	19	19	17	17
平均黄体数	NA	16.5	NA	16.8	NA	16.2	NA	16.4
平均着床数	NA	16.2	NA	16.2	NA	15.6	NA	15.9
平均生存胚数	NA	15.4	NA	15.4	NA	15.1	NA	15.4
剖検								
精巣小型/弛緩状	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA
精巣上体小型	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA

(続く)

2.6.7.15 新生児を用いた試験

試験番号：TOX9405 (続き)　　被験物質：ベダキリン

投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		5		15		45	
休薬/生殖期間動物数	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20	M：20	F：20
[休薬/生殖期間]								
病理組織学的検査								
腎臓								
評価動物数	12	12	0	0	0	0	12	12
皮髄境界部の鉱質沈着								
軽微	1	1	0	0	0	0	3	5
軽度	0	0	0	0	0	0	2	7

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく．

M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, M3＝*N*-ジ脱メチル化ベダキリン, -＝特記すべき所見なし, NA＝該当せず

* - p<0.05, ** - p<0.01 (Williams' test, Shirley's test)

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
眼刺激性：BCOP 試験					
ウシ摘出角膜 n＝3	*In vitro* (0.9% NaCl)	4 時間	ベダキリン 0 (溶媒) , 20%懸濁液 Imidazole (陽性対照) 20%溶液	ベダキリン *In vitro* スコア＝-0.4 ± 0.7 角膜の混濁及び透過性の増加なし. Imidazole *In vitro* スコア＝135.7 ± 10.5 結論：ベダキリンは眼刺激性を示さないと判断された.	TOX6092 (非 GLP) 4.2.3.6.1
光毒性：3T3 NRU 光毒性試験					
Balb/c 3T3 マウス 線維芽細胞	*In vitro* (1% DMSO)	約 50 分間 (±UVA 照射) , 約 20 時間後に評価	ベダキリン 0 (溶媒) , 0.03 - 14.95 mg/L CPZ (陽性対照) 0.316 - 178 mg/L	ベダキリン UVA 非照射下では, 14.95 mg/L まで細胞毒性なし. UVA 照射下では, 2.95 mg/L 以上 (試験 1) 又は 0.934 mg/L 超 (試験 2) で細胞毒性あり. PIF＝算出できなかった. MPE＝0.48 ± 0.04 CPZ PIF＝42.8 ± 0.1 MPE＝0.47 ± 0.04 結論：ベダキリンは *in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験で光毒性を有することが示された (MPE > 0.15).	TOX6247 (非 GLP) 4.2.3.6.2
光毒性：有色ラットを用いた光毒性試験					
ラット/Long Evans 5M	強制経口 ［10 mL/kg］ (40% HP-β-CD)	単回 投与約 8, 24, 96 時間後 (ベダキリン) 又は約 1 時間後 (8-MOP) にキセノンランプを照射	ベダキリン 0 (溶媒) , 25, 50, 100 8-MOP (陽性対照) 50	ベダキリン 死亡なし. 一般状態及び体重に特記すべき所見なし. 投与約 8 又は約 24 時間後の淡色又は濃色の有色素皮膚部位に光毒性を示す反応なし. 眼科学的検査及び投与約 96 時間後の眼の病理組織学的検査で光毒性を示す変化なし. 8-MOP 皮膚及び眼に光毒性を示す変化がみられた. 結論：ベダキリンは *in vivo* 試験で皮膚及び眼に光毒性を示さなかった.	TOX6312 (GLP) 4.2.3.6.3

(続く)

2.6.7.16　局所刺激性試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
皮膚感作性：局所リンパ節試験					
マウス/CBA/Ca n＝4	塗布 [50 µL (25 µL/ear)] (アセトン/オリーブ油 4:1)	-	ベダキリン 0 (溶媒) , 2.5, 5, 10%	SI (耳介リンパ節への ^{3}H-TdR 取込み) : 1.10, 1.14, 1.41 (2.5, 5, 10%) 結論：ベダキリンは皮膚感作性を示さないと判断された (SI<3) .	TOX6114 (非 GLP) 4.2.3.6.4

^{3}H-TdR＝トリチウム標識チミジン, 8-MOP＝8-メトキシソラレン, BCOP＝ウシ角膜混濁及び透過性, CPZ＝Chlorpromazine, DMSO＝ジメチルスルホキシド, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M＝雄, MPE＝Mean Photo Effect, NRU＝ニュートラルレッド取込み, PIF＝Photo irritation factor, SI＝Stimulation index, UVA＝紫外線 A

2.6.7.17A　その他の毒性試験：免疫毒性試験

被験物質：ベダキリン

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法
(溶媒)</th><th>投与期間</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/日)</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号/
CTD における
記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット
/Wistar
S1：8 M, 8 F
S2：8 M, 8 F
S3：3 M, 3 F</td><td>強制経口
［10 mL/kg］
(15% HP-β-CD)</td><td>4 週間</td><td>ベダキリン：
0 (水) ,
0 (溶媒) , 6,
20, 60</td><td>6</td><td>本薬投与に関連する死亡，一般状態の変化及び剖検所見なし.
S1 (免疫毒性)：60 mg/kg/日までリンパ球サブセットに変化なし.
6 mg/kg/日：本薬投与に関連する影響なし.
20 mg/kg/日：
↓ 赤血球 (M 4.5%), ↑ 網状赤血球 (F 27%) , ↑ 血小板 (F 9.2%) , ↑ 肝臓重量 (相対, F 14%) , 小葉中心性肝細胞肥大 (M 3) , 腸間膜リンパ節にマクロファージ集簇 (M 1, F 1)
60 mg/kg/日：
↓ 体重 (M 2.6%, F 2.3%) , ↓ 体重増加量 (M 12%, F 18%) , ↓ 摂餌量 (M 5.0%, F 7.9%) , ↓ 赤血球 (M 7.0%, F 4.6%) , ↓ HCT (M 5.8%, F 7.1%) , ↑ 網状赤血球 (M 39%, F 68%) , ↑ 血小板 (F 19%) , ↑ 好中球 (M 67%, F 125%) , ↑ 単球 (M 100%, F 100%) , ↑ 肝臓重量 (絶対/相対, F 23%/27%) , ↑ 脾臓重量 (相対, F 14%) , ↑ 肺重量 (相対, F 12%) , ↑ 副腎重量 (相対, M 13%) , 小葉中心性肝細胞肥大 (M 8) , マクロファージ集簇［肺胞 (M 2, F 5) , 腸間膜リンパ節 (M 7, F 8) 及び脾臓の動脈周囲リンパ組織 (M 4, F 8) ］, 胸腺髄質の細胞壊死増加 (M 1, F 6)
S2 (PFC アッセイ)：60 mg/kg/日まで T 細胞依存性抗体産生の変化なし.
S3 (TK)：60 mg/kg/日で↑ BALC (M 229%, F 715%)
結論：ベダキリンに免疫毒性はないと判断された.
TK：
<table>
<tr><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th></th><th colspan="2">6</th><th colspan="2">20</th><th colspan="2">60</th></tr>
<tr><th></th><th>測定日</th><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td>ベダキリン</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>0 日</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>1.9</td><td>1.7</td><td>2.6</td><td>3.5</td></tr>
<tr><td></td><td>27 日</td><td>0.4</td><td>0.8</td><td>1.4</td><td>2.3</td><td>2.4</td><td>3.5</td></tr>
<tr><td>AUC_{∞} (μg·h/mL)</td><td>0 日</td><td>5.4</td><td>5.5</td><td>24.1</td><td>26.9</td><td>45.2</td><td>58.4</td></tr>
<tr><td>AUC_{24h} (μg·h/mL)</td><td>27 日</td><td>5.0</td><td>10.2</td><td>18.5</td><td>38.0</td><td>40.5</td><td>69.2</td></tr>
<tr><td>M2</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (μg/mL)</td><td>0 日</td><td>0.1</td><td>0.1</td><td>0.4</td><td>0.2</td><td>0.7</td><td>0.7</td></tr>
<tr><td></td><td>27 日</td><td>0.3</td><td>0.3</td><td>0.9</td><td>1.6</td><td>3.3</td><td>4.4</td></tr>
<tr><td>AUC_{24h} (μg·h/mL)</td><td>0 日</td><td>1.7</td><td>1.2</td><td>6.3</td><td>3.8</td><td>11.7</td><td>9.1</td></tr>
<tr><td></td><td>27 日</td><td>5.8</td><td>7.2</td><td>19.7</td><td>33.0</td><td>66.9</td><td>97.8</td></tr>
</table></td><td>TOX6926/
(GLP) [a]
4.2.3.7.2.1</td></tr>
</table>

(続く)

2.6.7.17A　その他の毒性試験：免疫毒性試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
Listeria monocytogenes に対する宿主抵抗性試験[c]：					TOX7484/ (GLP)[b] 4.2.3.7.2.2
ラット/Wistar 8 M, 8 F	強制経口 ［10 mL/kg］ (20% HP-β-CD)	28 日間	*In vivo*： ベダキリン フマル酸塩： 0 (水) , 0 (溶媒) , 6, 20, 60 mg/kg/日 CPS (陽性対照)： 50	*In vivo*： 本薬投与に関連する死亡なし．一般状態に特記すべき所見なし． 6 mg/kg/日： 感染前：本薬投与に関連する影響なし 感染後：↑CFU/肝臓 (F 271%) , CFU/脾臓に変化なし． 20 mg/kg/日： 感染前：↓HCT (F 4.7%) , ↑網状赤血球 (M 16%, F 18%) , ↓PT (F 8%) , リンパ球空胞化 (数例) 感染後：↑肝臓重量 (相対, M 18%) , ↑CFU/肝臓 (F 250%) , CFU/脾臓に変化なし 60 mg/kg/日： 感染前：↓体重増加量 (M 33%, F 42%) , ↓摂餌量 (M 4%, F 7%) , ↓赤血球 (M 6%, F 6%) , ↓HCT (M 5%, F 8%) , ↑網状赤血球 (M 24%, F 32%) , ↑血小板 (F 22%) , ↓PT (M 7%, F 8%) , ↑白血球 (M 6%, F 12%) , ↑好中球 (M 113%, F 190%) , ↑単球 (F 167%) , リンパ球空胞化 (多数例) 感染後：↑肝臓重量 (相対, M 24%, F 26%) , 肝臓の白斑 (M 7, F 6) , ↑肝臓の壊死領域 (M 8, F 8) , ↑CFU/肝臓 (F 132%) , ↓CFU/脾臓 (M 70%, F 74%) CPS： リステリア菌排除能の低下が示された．	
			In vitro： ベダキリン フマル酸塩/M2： 0 – 15 μg/mL	*In vitro*： ベダキリンフマル酸塩及び M2 は, 15 μg/mL までの濃度で *Listeria monocytogenes* の増殖に対する阻害なし．	

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：M2, BALF, BALC の測定を除く．

[b]：M2 及び *Listeria monocytogenes* を用いた検証を除く．

[c]：最終投与後に非致死量の *Listeria monocytogenes* を単回静脈内投与し, 2 日後に屠殺して肝臓及び脾臓の *Listeria monocytogenes* の CFU を計測した．

↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, BALC＝気管支肺胞洗浄細胞, BALF＝気管支肺胞洗浄液, CFU＝コロニー形成単位, CPS＝シクロホスファミド, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, PFC＝plaque forming cell, TK＝トキシコキネティクス

2.6.7.17B　その他の毒性試験：機序検討試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
ラット/Sprague Dawley 2 M, 2 F	強制経口 ［1.25 – 20 mL/kg］ (10% HP-β-CD)	1 カ月間	ベダキリン： 25, 50, 100 (2 週に 1 回) 25, 50, 75 (週 1 回) 6.25, 12.5, 25, 50 (週 2 回) 6.25, 12.5, 25, 100 (週 5 回)	死亡なし. 25, 50 mg/kg (2 週に 1 回) , 25, 50 mg/kg (週 1 回) , 6.25, 12.5, 25 mg/kg (週 2 回) , 6.25, 12.5 mg/kg (週 5 回)： 特記すべき所見なし 100 mg/kg (2 週に 1 回)： ↑ ALT (軽度) , ↑ α-GST (軽度) , 病理組織学的検査で変化なし. 75 mg/kg (週 1 回)： 肝細胞空胞化 (軽微) (F 1) 25 mg/kg (週 5 回)： 肝細胞空胞化 (軽微) (M 2, F 2) , 小葉中心性肝細胞肥大 (M 2, F 1) 50 mg/kg (週 2 回)： 肝細胞空胞化 (軽微) (M 1, F 2) , 小葉中心性肝細胞肥大 (M 2, F 1) , 肺胞マクロファージのびまん性増生･肥大 (M 2, F 1) 100 mg/kg (週 5 回)： 痩せ (F 1) , ↓ 体重, ↓ 体重増加量, ↑ ALT, ↑ AST, ↑ α-GST, 肝臓退色, ↑ 肝臓重量, 肝細胞空胞化 (軽微) (M 2, F 2) , 小葉中心性肝細胞肥大 (M 2, F 2) , 単細胞壊死 (M 2, F 2) , 肝細胞の核分裂像 (F 2) , クッパー細胞の増生･肥大 (M 2, F 2) , 多巣性のリンパ･組織球性浸潤 (F 2) , 肺胞マクロファージのびまん性増生･肥大 (M 2, F 2) , 副腎退色, 腫大, ↑ 副腎重量, 副腎皮質束状帯のびまん性空胞化 (F 2)	TOX5731/ (非 GLP) 4.2.3.7.3.1

(続く)

2.6.7.17B　その他の毒性試験：機序検討試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/ CTD における 記載箇所
ラット/Sprague Dawley 5 M	強制経口 ［10 mL/kg］ (20% HP-β-CD)	10 週間	ベダキリン： 0, 100 (週 1 回)	死亡なし. 100 mg/kg (週 1 回)： 一般状態, 体重, 摂餌量, 剖検について本薬投与に関連した影響なし. ↑単球 (39%), ↑白血球 (16%), ↓ビリルビン (18%), ↑肝臓重量 (相対, 18%), 小葉中心性肝細胞肥大, 脂肪様空胞 (中間帯), 単細胞性/限局性肝細胞壊死, クッパー細胞増生及び細網内皮系集簇 , MPS の肥大/増生 (肺, 腸間膜リンパ節, 脾臓) TK：	TOX5669/ (非 GLP) 4.2.3.7.3.2

投与量 (mg/kg/日)	測定日	100
C_{max} (μg/mL)	0*	3.5
	56	2.6
AUC_{168h} (μg·h/mL)	0*	89.7
	56	135.7

*：初回投与日

↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, MPS＝単核性食細胞系, TK＝トキシコキネティクス

2.6.7.17C　その他の毒性試験：代謝物の毒性試験

報告書の題名：5-Day repeated dose oral toxicity study of R403323/R405786 in the C57BL/6N mouse　被験物質：ベダキリン
動物種/系統：マウス/C57BL/6N　投与期間：4 日間 (M2) 又は 5 日間 (ベダキリンフマル酸塩)　試験番号：TOX7539
投与開始週齢：6 週齢　休薬期間：実施せず　CTD における記載箇所：4.2.3.7.5
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法：強制経口 [10 mL/kg]　GLP 適用：不適
特記事項：なし　溶媒：20% HP-β-CD

			ベダキリンフマル酸塩				M2			
投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		80		100		100		130	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス：										
動物数	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6	M：6	F：6
AUC_{24h} (μg·h/mL)										
5 日 - ベダキリン			20.3	13.7	18.4	16.4	NA	NA	NA	NA
5 日 - M2			92.9	69.5	119	78.8	172	108	NA	NA
C_{max} (μg/mL)										
5 日 - ベダキリン			2.2	1.9	1.8	2.0	NA	NA	NA	NA
5 日 - M2			4.9	3.6	6.4	4.1	7.9	5.8	8.5	9.7
M2/ベダキリン比			4.6	5.1	6.5	4.8	NA	NA	NA	NA
特記すべき所見										
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	1	0	1	1	4	7**
体重 (g) [a]	23.2	18.6	0.98	0.97	0.88***	0.91**	0.94**	0.94**	0.88***	0.85***
体重増加量 (g)	0.1	0.0	-0.7**	-0.7*	-2.6***	-1.7**	-1.6***	-1.1***	-2.7***	-2.4***
摂餌量 (g) [a]	19	16	-	-	-	-	0.79***	0.81**	0.68***	0.69*
一般状態										
状態悪化	0	0	-	-	6*	3	4	2	7**	7**
四肢の冷え	0	0	-	-	3	1	-	-	-	-
立毛	0	0	-	-	9***	4	6*	4	7**	6*
振戦	0	0	-	-	2	-	-	-	-	-
腹臥位	0	0	-	-	-	-	1	1	-	-
自発運動の低下	0	0	-	-	7**	4	7**	6*	7**	6*
可聴音呼吸	0	0	-	-	2	-	-	-	-	-

(続く)

2.6.7.17C　その他の毒性試験：代謝物の毒性試験（続き）

試験番号：TOX7539 (続き)　　被験物質：ベダキリン

	ベダキリンフマル酸塩						M2			
投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		80		100		100		130	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査 [a]										
白血球数 (10^9/L)	2.7	4.1	-	-	-	0.54*	-	0.61*	0.52*	0.68
好中球数 (10^9/L)	0.25	0.22	4.04*	3.91**	4.60**	4.55**	7.16*	5.36*	3.28*	6.73
リンパ球数 (10^9/L)	2.35	3.73	-	-	0.41*	0.31**	0.40*	0.32*	0.22*	0.31
MCV (fL)	53.0	51.6	-	-	0.97**	-	0.95*	0.93*	0.98*	0.96
血液生化学的検査 [a]										
AST (U/L)	386	176	H	H	H	H	H	H	H	ND
ALT (U/L)	195	71	1.35	3.24**	3.15**	3.99*	2.29***	6.3**	3.83	ND
アミラーゼ (U/L)	3289	2395	1.22**	1.54**	1.27	1.63*	1.24	1.55**	1.19	ND
リパーゼ (U/L)	60.8	56.2	1.36	-	2.40**	-	2.09*	-	3.44	-
CPK (U/L)	3329	4563	H	1.85	H	H	H	H	H	ND
ミオグロビン (ng/mL)	987.7	506.1	1.65	2.21**	6.23***	5.0***	6.84**	6.52***	5.22	16.28

(続く)

2.6.7.17C　その他の毒性試験：代謝物の毒性試験（続き）

試験番号：TOX7539 (続き)　　被験物質：ベダキリン

	ベダキリンフマル酸塩						M2			
投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		80		100		100		130	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量										
脾臓 (g)	0.062	0.080	-	0.78*	0.83*	0.69**	-	0.81*	-	0.61**
(体重比)	0.26913	0.42876	-	0.805**	0.933	0.752**	-	0.845*	-	0.720**
胸腺 (g)	0.037	0.069	-	0.72*	0.69*	0.63**	-	0.67*	0.49**	0.45**
(体重比)	0.15936	0.37293	-	0.748*	0.774	0.689*	-	0.710*	0.563*	0.536*
病理組織学的検査										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胆嚢										
評価動物数	10	7	9	8	10	9	7	8	8	8
自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
グリコーゲン様内容/水腫様所見	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
軽微	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	1	4	4	0	9	7
中等度	1	2	3	6	8	6	6	9	0	3
高度	9	8	7	3	0	0	0	1	0	0
肝細胞肥大	0	0	0	0	10**	2	1	0	10**	1
軽微	0	0	0	0	10	2	1	0	10	1
門脈周辺域の好酸性細胞質	0	0	0	5*	0	0	9**	8**	0	1
軽微	0	0	0	5	0	0	9	8	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
単細胞壊死	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0
軽微	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(続く)

2.6.7.17C　その他の毒性試験：代謝物の毒性試験（続き）

試験番号：TOX7539 (続き)　　被験物質：ベダキリン

	ベダキリンフマル酸塩						M2			
投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		80		100		100		130	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
肝臓 (続き)										
多巣性/限局性の顆粒球浸潤	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
軽微	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
細網内皮系集簇	1	4	0	3	0	0*	1	0*	0	0*
軽微	1	4	0	3	0	0	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪陽性 (Oil red O 染色)	0	0	0	1	2	2	1	2	2	2
軽微	0	0	0	1	1	2	1	1	1	1
軽度	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
びまん性クッパー細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
慢性炎症	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
軽微	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
細胞分裂の増加	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
軽微	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
自己融解	0	0	0	0	1	0	1	1	4*	6**
軽微	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(続く)

2.6.7.17C　その他の毒性試験：代謝物の毒性試験（続き）

試験番号：TOX7539 (続き)　　被験物質：ベダキリン

	ベダキリンフマル酸塩						M2			
投与量 (mg/kg/日)	0 (溶媒)		80		100		100		130	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
骨格筋 (大腿四頭筋)										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
変性/壊死	0	0	6**	5*	9**	10**	10**	10**	10**	10**
軽微	0	0	5	5	3	6	5	5	0	1
軽度	0	0	1	0	2	2	3	3	2	4
中等度	0	0	0	0	4	2	1	1	8	3
高度	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
胃										
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃腺窩上皮細胞の変性	0	0	5*	7**	10**	10**	7**	10**	9**	6**
軽微	0	0	5	6	8	4	4	8	6	2
軽度	0	0	0	1	2	6	3	2	3	4
自己融解	0	0	0	0	0	0	0	0	5*	7**
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
多巣性/限局性の前胃壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
顆粒球浸潤	0	2	0	0	0	0	0	1	1	3
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
軽度	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値

[a]：投与期間終了時．対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)．

M＝雄, F＝雌, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, NA＝該当せず, ND＝データなし

H＝すべてのデータが測定範囲よりも高値, -＝特記すべき所見なし

* - p<0.05, ** - p<0.01, ***- p<0.001 (Mann-Whitney U test, Dunn’s test, Exact Fisher Test, Fisher Exact probability test)

2.6.7.17D　その他の毒性試験：不純物の毒性試験

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/CTD における記載箇所
2%類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩					
細菌を用いる復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA98, TA1537, TA100, TA1535, TA102 株	*In vitro* (DMSO)	-	ベダキリンフマル酸塩： 試験 1： 0 – 1000 µg/plate ±S9 プレート法 試験 2： 0 – 2500 µg/plate ±S9 プレート法	試験 1： - 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：なし - 析出：≥250 µg/plate (±S9, 処理開始時) 試験 2： - 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：2500 µg/plate (TA98, TA102, ±S9) , ≥1250 µg/plate (TA1537, +S9) - 析出：≥312.5/≥625 µg/plate (処理開始時/終了時, ±S9) 結論：遺伝子突然変異誘発性なし	TOX9398/ (GLP) 4.2.3.7.6.1
マウスリンフォーマ *Tk* 試験 マウスリンパ腫 L5178Y $tk^{+/-}$細胞	*In vitro* (DMSO)	-	ベダキリンフマル酸塩： 用量設定試験： 0 – 300 µg/mL (3 時間, ±S9) 0 – 300 µg/mL (24 時間, -S9) 試験 1： 0 – 150 µg/mL (3 時間, ±S9) 試験 2： 0 – 150 µg/mL (3 時間, +S9) 0 – 120 µg/mL (24 時間, -S9)	用量設定試験： - 析出：≥75/≥150 µg/mL (処理開始時/終了時) - RTG (3 時間)：150 µg/mL：(RTG＝8/25%, -S9/+S9) - RTG >10% (24 時間)：37.5 µg/mL (RTG＝57%) 試験 1： - 突然変異頻度の増加なし - 析出：≥75/≥105 µg/mL (処理開始時/終了時, ±S9) - RTG >10%：105 µg/mL (RTG＝36/100%, -S9/+S9) 試験 2： - 突然変異頻度の増加なし - 析出：≥80 µg/mL (±S9, 処理開始時) , ≥100 µg/mL (+S9, 処理終了時) - RTG >10% (-S9)：50 µg/mL (RTG＝17%) - RTG >10% (+S9)：90 µg/mL (RTG＝15%) 結論：遺伝毒性誘発性なし	TOX9394/ (GLP) 4.2.3.7.6.2

(続く)

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17D　その他の毒性試験：不純物の毒性試験（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見	試験番号/CTD における記載箇所
2%類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩					
ラット/Sprague Dawley 10 M, 10 F	強制経口 ［10/20 mL/kg］ (10% HP-β-CD)	14/15 日間	ベダキリンフマル酸塩： 0 (溶媒) , 6 (1 日 1 回) , 12* (1 日 2 回) 2%不純物添加ベダキリンフマル酸塩： 6 (1 日 1 回), 12*(1 日 2 回)	ベダキリンフマル酸塩： 対照群（M1）で誤投与による死亡例あり．（投与 1 日$） 6 mg/kg：↑ Ca (F) 12 mg/kg：↑ 白血球数 (好中球/リンパ球) (F) , ↑ Ca (F) , ↓ 総ビリルビン (F) , ↑ 副腎及び肝臓重量 (F) 2%不純物添加ベダキリンフマル酸塩： 6 mg/kg：↓ HCT (F) , ↑ Ca (F) 12 mg/kg：↓ 赤血球数/HGB/HCT (M) , ↑ 網状赤血球 (M) , ↓ HCT (F) , ↓ 無機 P (M) , ↓ アルブミン (M) , ↑ Ca (F) , ↓ 総ビリルビン(F) , ↑ 副腎及び肝臓重量 (F) 結論：ベダキリンフマル酸塩と 2%類縁物質A*添加ベダキリンフマル酸塩の毒性プロファイルに大きな違いは認められなかった．	TOX7562/ (非 GLP) 4.2.3.7.6.3
10%類縁物質B*添加ベダキリンフマル酸塩					
細菌を用いる復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA98, TA1537, TA100, TA1535, TA102 株	*In vitro* (DMSO)	-	ベダキリンフマル酸塩： 試験 1： 0, 39.06, 78.13, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500 µg/plate ± S9 プレート法 試験 2： 0, 23.44, 46.88, 93.75, 187.5, 375, 750, 1500 µg/plate ± S9 プレート法	試験 1： - 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：≥312.5/≥1250 µg/plate (-S9/+S9) - 析出：≥1250 µg/plate (±S9, 処理開始時及び終了時) 試験 2： - 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：≥750/1500 µg/plate (-S9/+S9) - 析出：1500 µg/plate (±S9, 処理開始時及び終了時) 結論：遺伝子突然変異誘発性なし	TOX9483/ (GLP) 4.2.3.7.6.4
1%類縁物質C*及び 1%類縁物質D*添加ベダキリン					
細菌を用いる復帰突然変異試験 ネズミチフス菌 TA98, TA100, TA102 株	*In vitro* (DMSO)	-	ベダキリン： 0, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500, 1000 µg/plate ± S9 プレート法	- 復帰変異コロニー数の増加なし (±S9) - 細胞毒性：すべての濃度で認められなかった． - 析出：≥250/≥125 又は≥250 µg/plate (-S9/+S9) 結論：遺伝子突然変異誘発性なし	TOX6327/ (非 GLP) 4.2.3.7.6.5

ベダキリンフマル酸塩の投与量は遊離塩基換算値　*：初日のみ 24 mg/kg/日, $：初回投与日＝投与 0 日
↑＝増加, ↓＝減少, M＝雄, F＝雌, DMSO＝ジメチルスルホキシド, HP-β-CD＝ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, RTG＝相対増殖率, *Tk*＝チミジンキナーゼ

(続く)

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17E　その他の毒性試験：*In Vitro* 細胞毒性及びリン脂質症誘発性

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	処理時間	濃度 (μmol/L)	特記すべき所見	試験番号/CTD における記載箇所
In vitro 細胞毒性					
初代肝細胞 (マウス，ラット，イヌ，ヒト)	*In vitro* (DMSO)	約 24 時間	ベダキリン： 0.1 – 100 (マウス，ラット，イヌ) 0.09 – 25 (ヒト)	析出 (ベダキリン)： ≥11.4 μmol/L (マウス，ラット) , ≥25.0 μmol/L (イヌ，ヒト) EC_{50} 値 (細胞毒性)： ベダキリンの EC_{50} 値は，溶解限度近傍又はそれより高い濃度であった．この条件下で算出した EC_{50} 値から，ベダキリンは概してイヌ・ヒト肝細胞よりマウス・ラット肝細胞に対して強い細胞毒性を示した． 結論： 肝細胞に対するベダキリンの細胞毒性には種差がみられ，概してイヌ・ヒト肝細胞より，マウス・ラット肝細胞に対して強い細胞毒性を示した．	FK4371/ (非 GLP) 4.2.3.7.7.1
初代肝細胞 (マウス，ラット，イヌ，ヒト)	*In vitro* (DMSO)	約 24 時間	ベダキリン/M2： 0.07 – 300 (マウス，ラット，イヌ) 0.17 – 150 (ヒト)	析出 (ベダキリン及び M2)： ≥43.5 μmol/L (ヒト) , ≥62.6 μmol/L (マウス，ラット，イヌ) EC_{50} 値 (細胞毒性)： M2 の EC_{50} 値は 6.13 – 10.6 μmol/L (LDH 放出) , 3.62 – 5.83 μmol/L (NRU) , 7.09 – 12.2 μmol/L (ATP 含量) であり，すべての動物種で類似していた． ベダキリンの EC_{50} 値は 16.8 – >62.6 μmol/L (LDH 放出) , 12.7 – 23.6 μmol/L (NRU) , 14.7 – >62.6 μmol/L (ATP 含量) であった． 結論： M2 は，すべての動物種でベダキリンよりも強い細胞毒性を示した．	FK5806/ (非 GLP) 4.2.3.7.7.2

(続く)

2.6.7.17E　その他の毒性試験：*In Vitro* 細胞毒性及びリン脂質症誘発性（続き）

被験物質：ベダキリン

動物種/系統	投与方法 (溶媒)	処理時間	濃度 (μmol/L)	特記すべき所見	試験番号/CTD における記載箇所
In vitro リン脂質症誘発性					
ヒト単球細胞株 THP-1	*In vitro* (0.5% DMSO)	48 時間	ベダキリン：1.97‐93 M2：0.20‐20	析出 (ベダキリン, M2)：≥93 μmol/L 細胞毒性：M2 > ベダキリン ［IC_{50} 値－ベダキリン：> 93 μmol/L, M2：5.16 μmol/L (4.86‐5.58 μmol/L)］ リン脂質症誘発性：M2 > ベダキリン 蛍光リン脂質 2 倍増加値－ベダキリン：6.18‐8.49 μmol/L, M2：1.17‐1.30 μmol/L	TOX8271/ (非 GLP) 4.2.3.7.7.3
ヒト単球細胞株 THP-1	*In vitro* (0.5% DMSO)	48 時間	ベダキリン：0.91‐93 M2/M3：0.20‐20	細胞毒性：M2 ≥ M3 > ベダキリン ［IC_{50} 値－ベダキリン：59.21‐> 93 μmol/L, M2：2.82 μmol/L (2.53‐3.11 μmol/L) , M3：3.34 μmol/L (3.18‐3.50 μmol/L)］ リン脂質症誘発性：M2 ≥ M3 > ベダキリン 蛍光リン脂質 2 倍増加値－ベダキリン：5.89‐8.76 μmol/L, M2：1.26‐1.63 μmol/L, M3：1.73‐2.32 μmol/L	TOX8337/ (非 GLP) 4.2.3.7.7.4
ヒト単球細胞株 THP-1	*In vitro* (0.5% DMSO)	48 時間	ベダキリン：3.0‐15.0 clofazimine：0.8‐4.0 ベダキリン＋clofazimine 併用：3.0＋0.8, 4.4＋1.2, 6.7＋1.8, 10.0＋2.7, 15.0＋4.0	細胞毒性： ［IC_{50} 値－ベダキリン：>15.0 μmol/L, clofazimine：> 4.0 μmol/L, ベダキリン＋clofazimine 併用：>15.0＋4.0 μmol/L］ リン脂質症誘発性： 蛍光リン脂質 2 倍増加値－ベダキリン：7.4 μmol/L, clofazimine：2.53 μmol/L, ベダキリン＋clofazimine 併用：4.63 μmol/L 結論： ベダキリンと clofazimine の併用処理によるリン脂質症誘発性は相加的であった.	ADME_14528/ (非 GLP) 4.2.3.7.7.5

ATP＝アデノシン三リン酸, DMSO＝ジメチルスルホキシド, EC_{50}＝50%作用 (有効) 濃度, IC_{50}＝50%阻害 (抑制) 濃度, LDH＝乳酸脱水素酵素, M2＝*N*-モノ脱メチル化ベダキリン, M3＝*N*-ジ脱メチル化ベダキリン, NRU＝ニュートラルレッド取込み