ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）：
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6　毒性試験の概要文

佐藤製薬株式会社

目　次

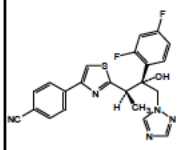
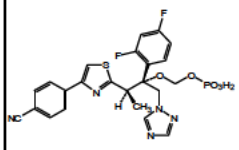
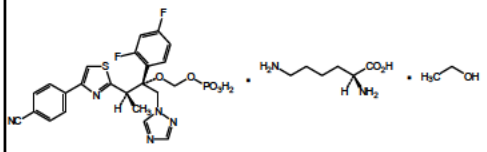
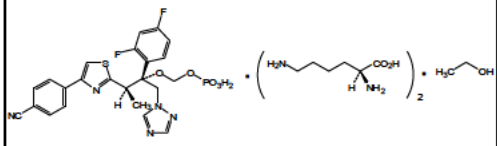
表一覧 3
略号一覧表 4
2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 12
2.6.6.2.1 ラットを用いた単回投与毒性試験 12
2.6.6.2.2 サルを用いた単回投与毒性試験 13
2.6.6.3 反復投与毒性試験 13
2.6.6.3.1 ラットを用いた反復投与毒性試験 13
2.6.6.3.2 サルを用いた反復投与毒性試験 16
2.6.6.4 遺伝毒性試験 18
2.6.6.4.1 In vitro 遺伝毒性試験 18
2.6.6.4.2 In vivo 遺伝毒性試験 19
2.6.6.5 がん原性試験 20
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 20
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 20
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 21
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 23
2.6.6.7 局所刺激性試験 24
2.6.6.8 その他の毒性試験 24
2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験 24
2.6.6.8.2 不純物の毒性試験 24
2.6.6.8.3 光毒性試験 25
2.6.6.8.4 構成成分又は代謝物の毒性試験 25
2.6.6.9 考察及び結論 27
2.6.6.9.1 トキシコキネティクス 27
2.6.6.9.2 毒性 27
2.6.6.10 図表 31
2.6.6.11 参考文献 32

表一覧

表 2.6.6-1 ラブコナゾール換算係数.....6
表 2.6.6-2 本申請で実施した主な毒性試験一覧.....7
表 2.6.6-3 主な不純物のヒト及びラット 26 週試験における摂取量.....24
表 2.6.6-4 無毒性量における血漿中ラブコナゾール曝露.....29

略号一覧表

略号	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	area under the plasma concentration - time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration - time curve from time zero to time t	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量下限未満
IC_{50}	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
MN-PCE	micronucleated polychromatic erythrocyte	小核を有する多染性赤血球
MPE	Mean-Photo-Effect	平均光作用
NG	nuclear grain	核粒子
NNG	net nuclear grain	正味核粒子
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
PCE	polychromatic erythrocyte	多染性赤血球
PEG-400	Polyethylene glycol-400	ポリエチレングリコール 400
PIF	Photo-Irritation-Factor	光毒性係数
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
S-9	9,000 × g supernatant fraction	ホモジネート 9000 × g 上清分画
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
UDS	unscheduled DNA synthesis	不定期 DNA 合成

化合物名	化学名、一般名	構造式	由来
ラブコナゾール [redacted]	4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,4-Difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile (IUPAC)		活性本体
ホスラブコナゾール	{[(1*R*,2*R*)-2-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)propyl]oxy}methyl dihydrogen phosphate (IUPAC)		有効成分の遊離酸 ホスホノキシメチル体
BFE1224 E1224	({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate mono[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate (JAN) ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物		有効成分 ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物
[redacted]	({(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)thiazol-2-yl]-2-(2,4-difluorophenyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl}oxy)methyl dihydrogen phosphate di[(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid] monoethanolate		有効成分の塩違い ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物

2.6.6　毒性試験の概要文

BFE1224 は、活性本体であるラブコナゾールのプロドラッグ（ホスラブコナゾール）のモノリシンエタノール付加物である。ラブコナゾールは、エーザイ社において創製されたアゾール系抗真菌化合物であり、薬物特性を改良した [redacted]（ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物）の開発が進められた後、モノリシン塩に改良した BFE1224 の開発が進められた。

過去の開発において、ラブコナゾール及び [redacted] を用いて種々の毒性試験が実施されている。本申請においては、遺伝毒性、生殖発生毒性、及びその他の毒性試験は、ラブコナゾール及び [redacted] を用いた試験で評価可能な場合はそれらを引用し、新たな検討が必要と判断した試験について、BFE1224 を用いた試験を実施した。

2.6.6.1　まとめ

BFE1224 の安全性について、単回投与毒性試験（ラット、イヌ、及びサル）、反復投与毒性試験（ラット及びサル）、遺伝毒性試験（in vitro 及び in vivo ラット）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ）、並びにその他の毒性試験として in vitro 光毒性試験及び [redacted] 構成成分の毒性試験（ラット）の結果を用いて評価した。不純物の毒性は、ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験の結果を用いて評価した。また、一部の不純物については、in silico 解析により変異原性を評価した。なお、本剤の用法・用量（案）は、「通常、成人にはラブコナゾールとして 100 mg（本剤 1 カプセル）を 1 日 1 回 12 週間経口投与する。」であり、6 ヵ月を超えて使用しないことから、がん原性試験は実施しなかった。

毒性試験の投与量は、特に説明のない限りホスラブコナゾール量として記載した。ラブコナゾールと BFE1224／[redacted] の投与量を比較する場合、分子量比を用いて算出したラブコナゾール換算係数（表 2.6.6-1）を用い、各化合物の重量濃度をラブコナゾール換算係数で除した値をラブコナゾール換算値として記載した。

主な毒性試験は、GLP に準拠して実施した。評価した試験を表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-1　ラブコナゾール換算係数

化合物		分子量	ラブコナゾール換算係数*
ラブコナゾール	活性本体	437.47	1.000
ホスラブコナゾール	原薬の遊離酸	547.47	1.251
BFE1224	原薬（ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物）	739.73	1.691
[redacted]	原薬の塩違い（ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物）	885.91	2.025

*：ラブコナゾール換算係数＝（各化合物の分子量）／（ラブコナゾールの分子量 437.47）

表 2.6.6-2 本申請で実施した主な毒性試験一覧

試験の種類	投与経路	被験物質	動物種
単回投与毒性試験	経口	ラブコナゾール	ラット
	経口、静脈内	[redacted]	ラット
	経口	BFE1224	サル
反復投与毒性試験			
4 週間反復投与毒性試験	経口	BFE1224	ラット、サル
13 週間反復投与毒性試験	経口	BFE1224	ラット、サル
26 週間反復投与毒性試験	経口	BFE1224	ラット
39 週間反復投与毒性試験	経口	BFE1224	サル
遺伝毒性試験			
細菌を用いた復帰突然変異試験	in vitro	ラブコナゾール	ネズミチフス菌、大腸菌
	in vitro	[redacted]	ネズミチフス菌、大腸菌
哺乳類細胞を用いた染色体異常試験	in vitro	ラブコナゾール	ヒトリンパ球
	in vitro	[redacted]	ヒトリンパ球
ラット骨髄細胞の小核試験	経口	ラブコナゾール	ラット
	静脈内	[redacted]	ラット
ラット UDS 試験	経口	ラブコナゾール	ラット
	静脈内	[redacted]	ラット
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	静脈内	[redacted]	ラット
胚・胎児発生に関する試験	経口	BFE1224	ラット
	経口	ラブコナゾール	ウサギ
	静脈内	[redacted]	ウサギ
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	BFE1224	ラット
その他の毒性試験			
3T3 ニュートラルレッド取り込み光毒性試験	in vitro	BFE1224	Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞
[redacted]、類縁物質A※、類縁物質B※及び類縁物質C※の単回投与毒性試験	経口、静脈内	[redacted] 構成成分 代謝物	ラット

単回投与毒性試験

BFE1224 を用いた概略の致死量を求める単回投与毒性試験は実施せず、ラットについては反復投与毒性試験の用量設定に引用したラブコナゾール／[redacted] 単回投与試験、サルについては最大耐量（MTD）を求めるために実施した BFE1224 の漸増投与試験から情報を得た。経口投与では、ラットにおいて、ラブコナゾールの 900 mg/kg 投与群まで、[redacted] の 400 mg/kg 投与群まで死亡例は認められなかったことから、概略の致死量はラブコナゾールで 900 mg/kg 超、[redacted] で 400 mg/kg 超であった。サルにおいては、BFE1224 の 216 mg/kg 投与群まで死亡例は認められなかったことから、概略の致死量は 216 mg/kg 超であった。静脈内投与では、ラット

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

において [redacted] の 330 mg/kg 投与群の全例が死亡したことから、概略の致死量は 330 mg/kg であった。

反復投与毒性試験

ラット反復投与毒性試験：4、13、及び 26 週間反復投与毒性試験を実施した。

4 週間反復投与毒性試験は、20、60、及び 200 mg/kg/日の用量で実施し、無毒性量は雌雄共に 20 mg/kg/日であった。60 mg/kg/日投与群で副腎皮質細胞の空胞増加、APTT の延長、雄の 1 例で摂餌量の減少、雌で総コレステロールの増加も観察された。60 mg/kg/日以上の投与群で、肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。これらの変化は肝代謝酵素誘導に起因しアゾール系抗真菌薬の共通作用と判断された。

13 週間反復投与毒性試験は、10、30、100、及び 300 mg/kg/日の用量で実施し、無毒性量は雌雄共に 30 mg/kg/日であった。投与 3～11 日に 100 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例、300 mg/kg/日投与群の雄 8 例及び雌 4 例が死亡又は瀕死となった。100 mg/kg/日以上の投与群の生存例で、体重減少、体重増加抑制、及び摂餌量の減少、病理組織学的所見として、副腎及び卵巣間細胞に空胞増加が認められた。薬物代謝酵素誘導に起因する用量依存的な肝臓重量の増加や肝細胞肥大が観察された。肝臓における変化や一般状態の悪化に伴う二次的変化と考えられる、甲状腺濾胞細胞及び下垂体好塩基性細胞の肥大、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長、血清中総タンパク、並びにグロブリン及び総コレステロールの増加がみられた。雄の 10 及び 30 mg/kg/日投与群で、酵素誘導に起因する適応性変化として肝臓重量の増加や肝細胞肥大が観察され、100 mg/kg/日以上の投与群で用量依存的な小葉中間性の肝細胞空胞化が観察された。これらの所見は 5 週間の回復期間後に完全に消失した。

26 週間反復投与毒性試験は、10、30、及び 60 mg/kg/日の用量で実施し、無毒性量は雌雄共に 10 mg/kg/日であった。雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上の投与群で、肝代謝酵素誘導に起因した用量依存的な小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。肝細胞肥大に伴い雄の 10 mg/kg/日以上の投与群で小葉中間性の肝細胞空胞化、雄の 60 mg/kg/日投与群で被膜下の肝細胞壊死、30 又は 60 mg/kg/日投与群で甲状腺濾胞細胞の肥大、APTT のわずかな延長、並びにアルブミン、グロブリン、及び総タンパクの増加、雄で PT のわずかな延長、雌で総コレステロールの増加がみられた。副腎では 30 mg/kg/日以上の投与群でアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられる皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられた。雄の 60 mg/kg/日投与群で血清トリグリセリドの低下がみられた。

全てのラット反復投与毒性試験において、ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換され、ホスラブコナゾールはほとんどの測定時点で定量下限（50 ng/mL）未満であった。投与期間によらず、投与量依存的に血漿中ラブコナゾールは増加し、20 mg/kg/日以上の投与群で、反復投与により血漿中曝露は低下した。雌の血漿中ラブコナゾール曝露は、雄よりも高かった。

サル反復投与毒性試験：4、13、及び 39 週間反復投与毒性試験を実施した。投与量は全て 1、5、及び 30 mg/kg/日とした。

4 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄共に 5 mg/kg/日であった。30 mg/kg/日投与群で、雌雄ともに投与期間の中期から後期にかけて、口角の亀裂が観察され、病理組織学的検査において、限局的表皮過形成がみられたが、一般状態の悪化による二次的な変化と考えられた。雄の

5 mg/kg/日以上の投与群及び雌の 30 mg/kg/日投与群で、変性又は壊死を伴わない、肝臓重量増加を伴う肝細胞肥大が観察され、肝薬物代謝酵素誘導に起因した二次的な適応性変化と考えられた。さらに、30 mg/kg/日投与群では、雌雄ともに副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加が、また雄で精巣の精細管上皮の変性が観察された。

13 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雌雄共に 5 mg/kg/日であった。30 mg/kg/日投与群の雄 2 例で軟便、また雌雄ともに体重増加の抑制がみられた。30 mg/kg/日投与群の雌雄で、肝臓重量の増加を伴うびまん性の肝細胞肥大がみられ、肝薬物代謝酵素誘導による適応性変化と考えられた。また、副腎重量増加を伴う副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられた。これらの肝臓および副腎の変化はアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられた。雌雄ともに、口角に角化亢進及び潰瘍を伴う限局性表皮過形成がみられた。これらの病変は口角に限局しており、サル 4 週間反復経口投与試験でも同様の所見がみられた。6 週間の回復期間後、30 mg/kg/日投与群で副腎皮質細胞の空胞増加は引き続きみられたが、変化は束状帯内層に限局していたことから、回復過程であることが示唆された。肝臓及び口角の病理組織学的変化は完全に回復した。

39 週間反復投与毒性試験の無毒性量は雄は 5 mg/kg/日、雌は 1 mg/kg/日であった。30 mg/kg/日投与群の雄 1 例でわずかな体重減少がみられた。雄で血清トリグリセリドが上昇した。5 mg/kg/日以上投与群で、雌雄共に肝薬物代謝酵素誘導に起因する肝細胞肥大が観察された。雄の 30 mg/kg/日投与群及び雌の 5 mg/kg/日以上の投与群で、副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられたが、これはアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられた。

全てのサル反復投与毒性試験において、ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換され、ホスラブコナゾールは全測定時点で定量下限（50 ng/mL）未満であった。投与期間によらず、投与量依存的に血漿中ラブコナゾールは増加した。全投与群で 4 週間の反復経口投与により血漿中曝露は増加する傾向を示し、13 週間反復投与しても同程度の値で推移した。雄の 30 mg/kg/日投与群では、13 週間反復投与時の血漿中ラブコナゾールは 4 週間投与時と同程度だったが、39 週間反復投与時では 13 週投与時より増加する傾向を示した。サルにおいて血漿中ラブコナゾール曝露に性差はなかった。

遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、ラブコナゾール及び [redacted] による、ICH ガイドラインの標準的組み合わせ試験に加え、ラブコナゾールの標的部位である肝臓における不定期 DNA 合成（UDS）試験を用いて評価した。

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験では、ラブコナゾール及び [redacted] は、突然変異を誘発しなかった。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験では、ラブコナゾールでは代謝非活性化条件下の細胞毒性が認められた濃度で、[redacted] では代謝活性化／非活性化条件下で染色体異常を誘発した。

ラットを用いた骨髄細胞の小核試験では、ラブコナゾールは 360 mg/kg/日までの用量で 2 週間、及び 750 mg/kg/日までの用量で 3 日間経口投与した 2 試験、[redacted] は 130 mg/kg/日までの用量で 3 日間静脈内投与した 1 試験を検討した。全ての試験において、ラブコナゾール又は [redacted] は骨髄細胞に対して染色体異常を誘発しなかった。

ラットを用いた肝 UDS 試験では、ラブコナゾールは 360 mg/kg/日までの用量で 2 週間反復経口投与又は、900 mg/kg までの用量で単回経口投与、[redacted] は 252 mg/kg までの用量で単回静脈内投与した。肝 UDS 試験においても、ラブコナゾール又は [redacted] は DNA 損傷を誘発しないと考えられた。

これらの結果から、ラブコナゾール及び BFE1224 に遺伝毒性はないと考えられた。

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：[redacted] のラット静脈内投与試験を実施した。用量は 25、50、及び 100 mg/kg/日とし、雌雄の一般毒性に対する無毒性量は 25 mg/kg/日未満、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に対する対する無毒性量は 100 mg/kg/日であった。100 mg/kg/日投与群の雌の 4 例が死亡又は瀕死し、全投与群で流涎ならびに口及び鼻周囲の汚れなどの生殖機能に影響を及ぼさない一般毒性が認められた。雄の交配及び受胎能、並びに交配した雌の出生児の初期胚発生に変化はみられなかった。雌では 100 mg/kg/日投与群で性周期に影響が認められたが、妊娠又は初期胚発生に影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験：ラットでは BFE1224 の経口投与試験、ウサギではラブコナゾールの経口投与試験及び [redacted] の静脈内投与試験を実施した。BFE1224 のラット経口投与試験は、0.02、0.20、及び 20 mg/kg/日の用量で実施し、母動物の無毒性量は 20 mg/kg/日、胎児の骨格変異に対する無毒性量は 0.20 mg/kg/日であった。20 mg/kg/日投与群の胎児で、完全過剰肋骨、短小過剰肋骨及び頚肋の発生頻度増加が認められた。

ラブコナゾールのウサギ経口投与試験は、0.6、2.5、及び 10 mg/kg/日の用量で実施し、母動物に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/日であった。10 mg/kg/日投与群の母動物 1 例が妊娠 25 日に流産し、過剰肋骨（第 7 頸椎）がみられた胎児数のわずかな増加がみられた。

[redacted] のウサギ静脈内投与試験は、4、8、及び 16 mg/kg/日の用量で実施し、母動物に対する無毒性量は 8 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 4 mg/kg/日であった。16 mg/kg/日投与群の母動物の 1 例が瀕死となり、1 例が流産した。8 及び 16 mg/kg/日投与群で、胸骨分節骨化の軽微な変異（胸骨椎体の骨化遅延）、16 mg/kg/日投与群で胎児の体重減少、頚肋、頭蓋骨の骨化異常（縫合線の位置又は形状異常、早発鼻骨癒合、頭頂間骨の骨化遅延、及び舌骨の短縮又は未骨化）、及び肩甲骨の形状異常が観察された。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験：ラット経口投与試験を実施した。用量は 6、20、及び 80 mg/kg/日とし、F_0 母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、F_1 出生児の発生に対する無毒性量は 6 mg/kg/日、F_1 出生児の生殖機能及び F_2 胎児発生に対する無毒性量は 80 mg/kg/日であった。80 mg/kg/日投与群の F_0 母動物で、体重及び摂餌量の減少が認められた。80 mg/kg/日投与群の F_1 出生児で、死産数が増加し、出生児率及び生後 4 日生存率が低下した。また、生後 0～35 日の出生児の体重の減少がみられた。外表異常として、短尾、索状尾、及び鎖肛が観察された。20 mg/kg/日以上の投与群の F_1 出生児に眼球の変化が観察された。80 mg/kg/日投与群で出生後 19 日から眼球混濁が観察され、出生後 7 週時の眼科学的検査で水晶体混濁と確認された。水晶体混濁は、病理組織学検査で水晶体核における一次水晶体線維の膨化と

判断され、20 mg/kg/日以上の投与群でその頻度及び程度の増加がみられた。いずれの投与群においても F_0 母動物の分娩／哺育状態、F_1 出生児の行動、生殖機能に変化はみられなかった。

その他の毒性試験

代謝物の毒性：BFE1224 の主な代謝物は活性本体であるラブコナゾールであり、プロドラッグ投与後速やかにラブコナゾールに代謝されることから、一連の毒性試験において、ラブコナゾールの安全性は確認されている。

不純物の毒性：BFE1224 の原薬に含まれる不純物のうち、安全性確認が必要な不純物 [redacted] 種について、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験で評価した。反復投与毒性試験で使用された原薬中の不純物量は、いずれも申請規格上限における 1 日摂取量を上回った用量で実施されていた。また、in silico 解析により、構造的なアラートを示さなかった。

光毒性試験：ニュートラルレッド取り込み（3T3 NRU）光毒性試験において、光毒性は認められなかった。

構成成分又は代謝物の毒性：[redacted] の構成成分又は代謝物である類縁物質A※、類縁物質B※、及び類縁物質C※の毒性を [redacted] の静脈内又は経口投与により比較した。[redacted]でみられた毒性は、類縁物質A※、類縁物質B※、及び類縁物質C※に起因するものではないと考えられた。

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

BFE1224 を用いた概略の致死量を求める単回投与毒性試験は実施しなかった。ラットについては、反復投与毒性試験の用量設定の根拠に引用したラブコナゾール／[redacted] の経口／静脈内投与試験、サルについては MTD を求めるために実施した、BFE1224 の経口投与による漸増投与試験から情報を得た。

2.6.6.2.1 ラットを用いた単回投与毒性試験

2.6.6.2.1.1 ラブコナゾール：ラットを用いた単回経口投与毒性試験

（概要表番号 2.6.7.5、添付資料番号 4.2.3.1.1）

SD ラットの雄各 5 例にラブコナゾールを 0（媒体対照）、100、300、及び 900 mg/kg の用量で単回経口投与し､2 週間の観察後剖検を行った｡媒体対照はポリエチレングリコール 400（PEG-400）を用いた。

100 及び 300 mg/kg 投与群の各 1 例で軽微な活動性低下がみられた｡300 mg/kg 投与群の 1 例で、投与後 1～2 日に一過性の軽度の体重減少が認められた。900 mg/kg 投与群で、軽度から中等度の活動性低下及び異常呼吸音がみられ､投与後 1～2 日に一過性の軽度から中等度の体重減少が認められた。全投与群で、ラブコナゾール投与に関連した肉眼的所見の変化は観察されなかった。

以上の結果から、本試験における概略の致死量は 900 mg/kg 超と推定された。

2.6.6.2.1.2 [redacted]：ラットを用いた単回経口投与毒性試験

（概要表番号 2.6.7.5、添付資料番号 4.2.3.1.2）

SD ラットの雌雄各 10 例に [redacted] を 0（媒体対照）、150、300、及び 400 mg/kg の用量で単回経口投与し、その後 2 週間の観察を行った。媒体対照は水を用いた。投与後 3 日及び 2 週間に雌雄各 5 例の剖検及び病理組織学的検査を行った。

投与後 3 日では、雌の全投与群でフィブリノーゲンの低下、脾臓及び胸腺重量の低下、雄の 150 mg/kg 投与群で血清コレステロールの低下、雌の 150 mg/kg 投与群で重炭酸塩の低下及び血漿乳酸の上昇がみられた。雌雄共に肝臓重量の増加と、それに関連した軽微から軽度の小葉中心性あるいはびまん性肝細胞肥大、雌においては軽微な肝細胞有糸分裂像増加が観察された。雄の 300 mg/kg 以上の投与群で脾臓重量の低下がみられ､それに関連して軽微から軽度の白脾髄のリンパ球減少が観察された。雌で胸腺重量が減少したが、肉眼的及び病理組織学的所見に変化はみられなかった。その他の所見として、300 mg/kg 以上の投与群で総白血球数及びリンパ球数の減少、血清尿素窒素の上昇がみられた。雄では好酸球数及び血清トリグリセリドの減少、並びに好中球数の増加が､雌では血清アルカリフォスファターゼの増加がみられた｡300 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例で軽微から軽度の腺胃の限局性のびらんがみられ､雄の 400 mg/kg 投与群で肉眼的及び病理組織学的変化を伴わない副腎重量の増加が認められた。

投与後 2 週間で [redacted] 投与に関連した所見は、雌の 300 mg/kg 以上の投与群で認められた肝臓重量の増加のみであった。

以上の結果から、本試験における概略の致死量は雌雄共に 400 mg/kg 超と推定された。

2.6.6.2.1.3 [redacted]：ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験

（概要表番号 2.6.7.5、添付資料番号 4.2.3.1.3）

SD ラットの雄各 5 例に [redacted] を 0（媒体対照）、40、80、165、及び 330 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、その後 2 週間の観察を行った。媒体対照は 5%デキストロースを用いた。観察期間終了後、媒体対照及び 165 mg/kg 投与群の剖検を行った。

80 mg/kg 投与群までは [redacted] と関連した変化は認められなかった。165 mg/kg 投与群の全例で投与後 2 時間以内に活動性低下及び歩行失調がみられ、投与 3 日に一過性の軽微な体重増加抑制がみられた。330 mg/kg 投与群では活動性低下、運動失調、痙攣、呼吸困難、虚脱、口周囲の白色泡沫液の所見がみられ、投与 2 日までに全例死亡した。経過観察終了後の 165 mg/kg 投与群に肉眼病変は認められなかった。

以上の結果から、本試験における概略の致死量は 330 mg/kg と推定された。

2.6.6.2.2 サルを用いた単回投与毒性試験

2.6.6.2.2.1 BFE1224：サルを用いた経口投与による単回用量漸増試験

（概要表番号 2.6.7.5、添付資料番号 4.2.3.1.4、参考資料）

サルにおける BFE1224 の MTD を求めることを目的とし、カニクイザルの雌雄各 1 例に、BFE1224 を 22、72、及び 216 mg/kg の用量で単回、漸増経口投与（投与間隔：3 日間）した。各投与間には 3 日間の休薬期間を設けた。検査項目は、一般状態、体重、及び摂餌量とした。また、ホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

全投与群で一般状態の変化は認められなかった。216 mg/kg 投与群で摂餌量及び体重減少がみられた。

216 mg/kg 投与群の投与後 0.5、1、及び 2 時間を除き、各投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限未満であった。血漿中ラブコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雌雄ともに 22～216 mg/kg の範囲で用量依存的に増加した。

以上の結果から、本試験における概略の致死量は 216 mg/kg 超と推定された。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラットを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1 BFE1224：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（概要表番号 2.6.7.7.1、添付資料番号 4.2.3.2.1）

SD ラットの雌雄各 10 例に BFE1224 を 0（媒体対照）、20、60、及び 200 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間経口投与した。媒体対照は注射用水を用いた。検査項目は、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、眼科学的検査、剖検、器官重量、及び病理組織学的検査とした。また、TK 群を設け、投与 1 及び 24 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

尿検査及び眼科学的検査に BFE1224 投与に起因した明らかな変化は認められなかった。200 mg/kg/日投与群の雄 3 例は瀕死状態のため投与 4 及び 10 日に安楽死させた。これらの動物は、摂餌量及び体重減少、削痩、体温低下、活動性低下、側臥位、並びに着色尿が観察された。病理

組織学的検査により消化管の病変（胃のびらん／潰瘍、十二指腸／空腸の陰窩過形成を伴う絨毛萎縮、及び十二指腸の穿孔性潰瘍）が認められ、これが瀕死状態の原因と考えられた。200 mg/kg/日投与群の生存動物において、投与期間の初期に重度の食欲不振が観察され、それに伴い雄では体重減少が認められた。また、雄の 1 例で糞量の減少及び被毛の汚れが観察された。臨床検査では、赤血球数、ヘモグロビン量、及びヘマトクリット値の低下、PT（雄のみ）、APTT の延長、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（雄のみ）、及び総コレステロールの増加が認められた。ステロイド合成阻害に関連する副腎及び卵巣重量の増加を伴った副腎皮質及び卵巣間細胞の空胞増加が観察された。

60 mg/kg/日投与群で副腎皮質細胞の空胞増加が観察された。雌雄ともに APTT の延長、雄の 1 例で摂餌量の減少、雌で総コレステロールの増加も観察された。60 mg/kg/日以上の投与群で、肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大及び甲状腺濾胞細胞肥大が認められた。これらの変化は肝代謝酵素誘導に起因しアゾール系抗真菌薬の共通作用と判断された。20 mg/kg/日投与群では雌雄ともに変化は認められなかった。

ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換され、投与 1 日の 200 mg/kg/日投与群の雌及び 60 mg/kg/日投与群の雌 1 例を除き、定量下限（50 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度は投与後 1～8 時間に C_{max} に到達した。ラブコナゾールの 0～24 時間までの平均血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）は、投与 1 日では、用量依存的に増加し、投与 24 日にも同様の増加が認められた。反復投与により、AUC_{0-24} は約 30%から 60%減少した。20 及び 60 mg/kg/日投与群の雌の AUC_{0-24} は、雄の 1.6～3.6 倍であったが、200 mg/kg/日投与群では AUC_{0-24} に性差はなかった。

以上の結果から、本試験における BFE1224 の無毒性量は雌雄共に 20 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.1.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験

（概要表番号 2.6.7.7.2、添付資料番号 4.2.3.2.2）

SD ラットの雌雄各 10 例に、BFE1224 を 0（媒体対照）、10、30、100、及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間経口投与した。媒体対照は水を用いた。雌雄各 6 例の媒体対照及び 100 mg/kg/日投与群からなる回復群を設定し、5 週間の回復期間を設けた。検査項目は、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、眼科学的検査、剖検、器官重量、及び病理組織学的検査とした。また TK 群を設け、投与 1、23、及び 87 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

投与 3～11 日に 100 mg/kg/日投与群の雌雄各 1 例、300 mg/kg/日投与群の雄 8 例及び雌 4 例が死亡又は瀕死となった。死亡又は瀕死動物では摂餌量及び体重減少、重篤な一般状態所見として活動性低下、被毛の汚れ（鼻周囲及び口）、緩徐呼吸、体温低下、並びに腹／側臥位が観察された。剖検及び病理組織学的検査により消化管病変が確認され、これが死亡又は瀕死の原因と考えられた。

100 mg/kg/日以上の投与群の生存例で、体重減少／体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。病理組織学的所見として、副腎及び卵巣間細胞に空胞の増加が認められた。薬物代謝酵素誘導に起因する用量依存的な肝臓重量の増加や肝細胞肥大が観察された。肝臓における変化や一般状態

の悪化に伴う二次的変化と考えられる、甲状腺濾胞細胞及び下垂体好塩基性細胞の肥大、PT 及び APTT の延長、血清中総タンパク、並びにグロブリン及び総コレステロールの増加がみられた。

雄の 10 及び 30 mg/kg/日投与群で、酵素誘導に起因する適応性変化として肝臓重量の増加や肝細胞肥大が観察され、100 mg/kg/日以上の投与群と同様の用量依存的な小葉中間性の肝細胞空胞化が観察された。

これらの所見はアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられ、5 週間の回復期間後に完全に消失した。

ラット血漿中のホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換された。雌雄共に試験した全投与群でラブコナゾールは投与後 1 時間から検出され、投与後約 1～8 時間で C_{max} に達した。雌雄共に用量依存的にラブコナゾールの平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は増加し、雌の全身曝露量は雄より高かった。13 週間の反復投与により、雌雄共に 30 及び 100 mg/kg/日投与群のラブコナゾールの全身曝露量は減少したが、10 mg/kg/日投与群では明らかな変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における BFE1224 の無毒性量は雌雄共に 30 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.1.3 BFE1224：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.3、添付資料番号 4.2.3.2.3）

SD ラットの雌雄各 12 例に BFE1224 を 0（媒体対照）、10、30、及び 60 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、26 週間経口投与した。媒体対照は水を用いた。検査項目は、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、眼科学的検査、剖検、器官重量、及び病理組織学的検査とした。また、TK 群を設け、投与 1、91、及び 182 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

一般状態、摂餌量、尿検査、及び眼科学的検査に BFE1224 投与に起因した変化は認められなかった。

雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上の投与群で、肝代謝酵素誘導に起因した用量依存的な小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。肝細胞肥大に伴い雄の 10 mg/kg/日以上の投与群で小葉中間性の肝細胞空胞化、雄の 60 mg/kg/日投与群で被膜下の肝細胞壊死、30 又は 60 mg/kg/日投与群で甲状腺濾胞細胞の肥大、APTT のわずかな延長、並びにアルブミン、グロブリン、及び総タンパクの増加、雄においては PT のわずかな延長、雌においては総コレステロールの増加がみられた。副腎では 30 mg/kg/日以上の投与群でアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられる皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられた。雄の 60 mg/kg/日投与群で血清トリグリセリドの低下がみられた。

全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であり、血漿中ラブコナゾールは投与後 1～3 時間に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄共にいずれの投与日においても用量依存性がみられ、全身曝露量は雄と比較して雌で高かった。雌雄共に投与 13 週では 30 mg/kg/日以上の投与群で全身曝露量が減少した。投与 26 週の雌の C_{max} および AUC_{0-24} は増加傾向を示した。10 mg/kg/日投与群では反復投与による明らかな違いはみられなかった。

以上の結果から、本試験における BFE1224 の無毒性量は雌雄共に 10 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.2 サルを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1 BFE1224：サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.4、添付資料番号 4.2.3.2.4）

カニクイザルの雌雄各 3 例に BFE1224 を 0（媒体対照）、1、5、及び 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 4 週間経口投与した。媒体対照は水を用いた。検査項目は、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、眼科学的検査、心電図検査、器官重量、剖検、及び病理組織学的検査とした。また、投与 1 及び 28 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

BFE1224 投与に起因した死亡や瀕死は発生しなかった。すべての用量群において、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、及び尿検査には変化はみられなかった。30 mg/kg/日投与群で、雌雄ともに投与期間の中期から後期にかけて、口角の亀裂が観察され、病理組織学的検査において、限局的表皮過形成がみられた。これは投与期間の前期から中期にかけて認められた体重及び摂餌量の減少と関連した一般状態の悪化による二次的な変化と考えられた。

雄の 5 mg/kg/日以上の投与群及び雌の 30 mg/kg/日投与群で、変性又は壊死を伴わない、肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大が観察され、肝薬物代謝酵素誘導に起因した二次的な適応性変化と考えられた。さらに、30 mg/kg/日投与群では、雌雄ともに副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加が、また雄で精巣の精細管上皮の変性が観察された。

全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雌雄ともいずれの投与日においても用量依存性がみられた。30 mg/kg/日投与群で、4 週間の反復投与により C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が増加した。全身曝露量には性差は認められなかった。

以上の結果から、本試験における BFE1224 の無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.2.2 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

（概要表 2.6.7.7.5、添付資料番号 4.2.3.2.5）

カニクイザルの雌雄各 3 例に BFE1224 を 0（媒体対照）、1、5、及び 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 13 週間経口投与した。媒体対照は水を用いた。雌雄各 2 例の媒体対照及び 30 mg/kg/日投与群からなる回復群を設定し、6 週間の回復期間を設けた。検査項目は、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、眼科学的検査、心電図検査、器官重量、剖検、及び病理組織学的検査とした。また、投与 1、28、及び 91 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

BFE1224 投与に起因した死亡や瀕死は発生せず、摂餌量、血液学検査、尿検査、眼科学的検査、及び心電図検査において特記すべき変化は認められなかった。

一般状態の変化は、30 mg/kg/日投与群の雄 2 例で観察された投与 11～23 日の 4 又は 8 日間の軟便に限られていた。また、投与期間中に雌雄ともに体重増加の抑制がみられた。血液生化学検査において、雄の 1 例で ALT の上昇が認められたが、関連する組織病変は認められなかった。

30 mg/kg/日投与群の雌雄で、肝臓重量の増加を伴うびまん性の肝細胞肥大がみられ、肝薬物代謝酵素誘導による適応性変化と考えられた。また、副腎重量の増加を伴う副腎皮質細胞のびまん

性の空胞増加がみられた。これらの肝臓および副腎の変化はアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられた。雌雄ともに、口角に角化亢進及び潰瘍を伴う限局性表皮過形成がみられた。これらの病変は口角に限局しており、サル 4 週間反復経口投与試験でも同様の所見がみられた。

1 及び 5 mg/kg/日投与群では、BFE1224 投与に関連した変化は認められなかった。

6 週間の回復期間後、30 mg/kg/日投与群で副腎皮質細胞の空胞増加は引き続きみられたが、変化は束状帯内層に限局していたことから、回復過程であることが示唆された。肝臓及び口角の病理組織学的変化は完全に回復した。

試験期間を通じて、ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換されたため、全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度は、雌雄ともに投与後約 1～4 時間に C_{max} に到達した。ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄ともに 1～30 mg/kg の範囲で用量依存的に増加し、明らかな性差は認められなかった。4 週間の反復投与により、雌雄ともに 1～30 mg/kg の範囲でラブコナゾールの全身曝露量が増加したが、13 週間の反復投与により明らかな増加は認められなかった。

以上の結果から、本試験における BFE1224 の無毒性量は 5 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.3.2.3 BFE1224：サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.6、添付資料番号 4.2.3.2.6）

カニクイザルの雌雄各 4 例に BFE1224 を 0（媒体対照）、1、5、及び 30 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回 39 週間経口投与した。媒体対照は水を用いた。検査項目は、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、眼科学的検査、心電図検査、器官重量、剖検、及び病理組織学的検査とした。また、投与 1、91、及び 273 日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

BFE1224 投与による死亡や瀕死は発生せず、一般状態、摂餌量、血液学検査、尿検査、眼科学的検査、及び心電図検査において特記すべき変化は認められなかった。30 mg/kg/日投与群の雌の 1 例は、投与 268 日にファスティングシンドロームによる瀕死状態のため安楽死させた。

30 mg/kg/日投与群の雄 1 例でわずかな体重減少がみられた。雄で血清トリグリセリドが上昇した。

5 mg/kg/日以上投与群で、雌雄共に肝薬物代謝酵素誘導に起因する肝細胞肥大が観察された。雄の 30 mg/kg/日投与群及び雌の 5 mg/kg/日以上の投与群で、副腎皮質細胞のびまん性の空胞増加がみられたが、これはアゾール系抗真菌薬の共通作用と考えられた。

試験期間を通じて、全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は定量下限（50 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾール濃度は投与後 1～6 時間で C_{max} に到達した。ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、いずれの投与日においても雌雄ともに用量依存的に増加した。39 週間の反復投与により、雄の 30 mg/kg/日投与群で C_{max} 及び AUC_{0-24} が増加する傾向がみられたが、1 及び 5 mg/kg/日投与群では、反復投与による C_{max} 及び AUC_{0-24} に明らかな変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における BFE1224 の無毒性量は、雄は 5 mg/kg/日、雌は 1 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 In vitro 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

2.6.6.4.1.1.1 ラブコナゾール：細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.8.1.1、添付資料番号 4.2.3.3.1.1）

ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、及び TA1537）及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用いて、プレート法によりラット肝ホモジネート 9000 × g 上清分画（S-9）代謝活性化/非活性化条件下でラブコナゾールの遺伝子突然変異誘発性を評価した。ラブコナゾール濃度は、試験 1 で 31.25～1000 μg/plate、試験 2 及び 3 では 15.625～1000 μg/plate とした。その結果、ラブコナゾールはいずれの条件下においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

2.6.6.4.1.1.2 [redacted]：細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.8.1.2 及び 2.6.7.8.1.3、添付資料番号 4.2.3.3.1.2 及び 4.2.3.3.1.3）

ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535、及び TA1537）及び大腸菌（WP2 *uvrA*）を用いて、プレート法により S-9 代謝活性化／非活性化条件下で [redacted]（Lot No. [redacted] 及び GMP バッチ [redacted]）の遺伝子突然変異誘発性を評価した。試験は各ロットそれぞれ 1 回実施し [redacted] 濃度は 50～5000 及び 1250～5000 μg/plate とした。その結果 [redacted] は、両ロットのいずれの条件下においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

2.6.6.4.1.2 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

2.6.6.4.1.2.1 ラブコナゾール：ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

（概要表 2.6.7.8.2.1、添付資料番号 4.2.3.3.1.4）

ヒト末梢血由来リンパ球を用いて、ラブコナゾールの染色体異常誘発性を検討した。ラブコナゾール濃度は、代謝非活性化条件下 24 時間曝露では 1.25～10 μg/mL、S-9 代謝活性化条件下 5 時間曝露では 5～40 μg/mL とした。

S-9 代謝活性化条件下では、染色体構造異常を有する分裂中期細胞数の明らかな増加はみられなかった。代謝非活性化条件下ではラブコナゾールの濃度依存的に染色体構造異常を有する分裂中期細胞数が増加したが、細胞毒性が認められた濃度であった。

2.6.6.4.1.2.2 [redacted]：ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

（概要表 2.6.7.8.2.2、添付資料番号 4.2.3.3.1.5）

ヒト末梢血由来リンパ球を用いて、[redacted] の染色体異常誘発性を検討した。[redacted] 濃度は、代謝非活性化条件下 24 時間曝露では 31.3～250 μg/mL、S-9 代謝活性化条件下 5 時間曝露では、62.5～500 μg/mL とした。

代謝活性化／非活性化条件下共に、[redacted] 濃度依存的に染色体構造異常を有する分裂中期細胞数が増加した。

以上の結果から、本試験条件下において、[redacted] はヒトリンパ球に対し染色体異常を誘発すると考えられた。

2.6.6.4.2 In vivo 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1 ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

2.6.6.4.2.1.1 ラブコナゾール：ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

（概要表 2.6.7.9.1.1 及び 2.6.7.9.1.2、添付資料番号 4.2.3.3.2.1 及び 4.2.3.3.2.2）

ラブコナゾールの骨髄小核試験は、2 週間反復経口投与試験（概要表 2.6.7.6、添付資料番号 4.2.3.2.7）に組み込んで評価した試験及び独立した試験の 2 試験を実施した。

2 週間反復経口投与試験（添付資料番号 4.2.3.3.2.1）では、SD ラットの雌雄各 10 例にラブコナゾールを 0（媒体対照）、8、60、及び 360 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、2 週間経口投与した。媒体対照は PEG-400 を用いた。骨髄小核試験のため、雌雄各 4 例の骨髄を採取した。

ラブコナゾール投与に起因した死亡は発生しなかった。全投与群で肝臓重量の増加がみられ、60 mg/kg/日以上の投与群では肝細胞の肥大及び脾臓重量の増加､360 mg/kg/日投与群では肝細胞の空胞化がみられた。多染性赤血球（PCE）数の低下がみられないことから、骨髄毒性はないと考えられた。小核を有する PCE（MN-PCE）の出現頻度は、いずれの用量においても媒体対照群と同程度であった。

独立した試験（添付資料番号 4.2.3.3.2.2）では、SD ラットの雌雄各 5 例にラブコナゾールを 1 日 1 回、3 日間経口投与した。投与量は、0（媒体対照）、30、150、及び 750 mg/kg/日とし、媒体対照は PEG-400 を用いた。

ラブコナゾール投与に起因した一般状態の変化は観察されなかった。媒体対照を含む全投与群で下痢及び便による汚れ（生殖器及び鼻口部）がみられたが、媒体である PEG-400 の影響と推測された。PCE 数の低下がみられないことから、骨髄毒性はないと考えられた。雌の 30 及び 750 mg/kg/日投与群で、MN-PCE 数の増加が認められたが、陰性対照の背景値の範囲内であり、用量依存性も見られないことから、被験物質の影響ではないと判断した。

以上の結果から、実施した 2 試験の条件下において、ラブコナゾールはラット骨髄細胞に対し染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.2.1.2 [redacted]：ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

（概要表 2.6.7.9.1.3、添付資料番号 4.2.3.3.2.3）

SD ラットの雌雄各 5 例に [redacted] を 1 日 1 回、3 日間静脈内投与した。投与量は、用量設定試験の結果を参考に、0（媒体対照）、32.5、65、及び 130 mg/kg/日とし、媒体対照は 5%デキストロースを用いた。

[redacted] 投与に起因した死亡は発生しなかった。130 mg/kg/日投与群において、顕著な活動性低下、虚脱、被毛の異常、鼻部被毛の汚れ、及び中等度の全身性の振戦が観察された。

雄の 130 mg/kg/日投与群で媒体対照と比較して PCE が 24%減少し、骨髄毒性が認められた。MN-PCE の出現頻度はいずれの用量においても媒体対照群と同程度であった。

以上の結果から、本試験条件下において、[redacted] はラット骨髄細胞に対し染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.2.2 ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

2.6.6.4.2.2.1 ラブコナゾール：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

（概要表 2.6.7.9.2.1、添付資料番号 4.2.3.3.2.4）

SD ラットの雌雄各 6 例にラブコナゾールを単回経口投与した。投与量は、媒体対照である PEG-400 最大容量に溶解する最高濃度を最高用量とし、0（媒体対照）、100、300、及び 900 mg/kg とした。投与後 2 時間又は 16 時間に雌雄各 3 例を安楽死させ、単離した肝細胞を 10 μCi/mL ^{3}H-methyl thymidine 含有培地で 4 時間培養し、オートラジオグラフ法により UDS 誘発細胞数を計測した。

全投与群の投与後 2 又は 16 時間において、正味核粒子（NNG）数は−6.0～−3.7、DNA 修復細胞（NNG 数が 5 以上の細胞）の出現頻度は 1%以下であった。一方、媒体対照の NNG 数の範囲は−5.7～−4.9、DNA 修復細胞の出現頻度は 0%であった。

以上の結果から、本試験条件下において、ラブコナゾールはラット肝細胞に対し DNA 損傷を誘発しないと考えられた。

2.6.6.4.2.2.2 [redacted]：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

（概要表 2.6.7.9.2.2、添付資料番号 4.2.3.3.2.5）

SD ラットの雌雄各 4 例（媒体対照は 6 例）に [redacted] を単回静脈内投与した。投与量は、単回静脈内投与試験（2.6.6.2.1.3）の結果から、0（媒体対照）、48、及び 105 mg/kg（試験 1）又は 252 mg/kg（試験 2）とし、媒体対照は 5%デキストロースを用いた。投与後 2～4 時間又は 14～16 時間に安楽死させ、単離した肝細胞を 10 μCi/mL ^{3}H-thymidine 含有培地で 4 時間培養し、オートラジオグラフ法により UDS 誘発細胞数を計測した。

全投与群の投与 2～4 時間又は 4～16 時間において、媒体対照と比較して NNG 数は増加せず、NNG 数の範囲は−1.16～−0.14、DNA 修復細胞（NNG 数が 5 以上の細胞）の出現頻度は 3.1%以下であった。一方、媒体対照の NNG 数の範囲は−1.16～−0.09、DNA 修復細胞の出現頻度は 4.7%以下であった。

以上の結果から、本試験条件下において、[redacted] はラット肝細胞に対し DNA 損傷を誘発しないと考えられた。

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1 [redacted]：ラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（概要表 2.6.7.12.1、添付資料番号 4.2.3.5.1.1）

SD ラットの雌雄各 25 例に [redacted] を 1 日 1 回静脈内投与した。投与量は、0（媒体対照）、25、50、及び 100 mg/kg/日とし、媒体対照は、5.0%デキストロースを用いた。[redacted] を投与

した雌雄動物に、それぞれ無処置動物を交配した。雄は交配開始前の 2 週間、更に交配期間を経て剖検前日までの合計 39 日間投与した。雌は交配開始前 2 週間、更に交配期間を経て妊娠 7 日まで投与し、妊娠 16 日に帝王切開した。検査項目は、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、雌の性周期、交配、生殖能、雌の妊娠状態、及び剖検とした。

雄は、[redacted] 投与に起因した死亡や瀕死は発生しなかった。全投与群で生殖機能に影響を及ぼさない一般毒性が認められた。25 mg/kg/日以上の投与群で流涎並びに口及び鼻周囲の汚れ、100 mg/kg/日投与群で活動性低下、正向反射抑制、脱水、腹部被毛の尿付着、色素鼻汁、及び紅涙が認められた。100 mg/kg/日投与群では、さらに交配前の投与 1 週間で摂餌量及び体重減少がみられ、試験終了時まで体重増加抑制が持続した。雄の交配及び受胎能、並びに交配した雌の出生児の初期胚発生に変化はみられなかった。

雌は、全投与群で一般毒性が認められ、100 mg/kg/日投与群で生殖機能（性周期）に関する影響が認められた。25 mg/kg/日以上の投与群で流涎及び口周囲の汚れ、50 及び 100 mg/kg/日投与群で脱水、並びに 100 mg/kg/日投与群で腹部被毛の尿付着、活動性低下及び色素鼻汁がみられた。100 mg/kg/日投与群では、投与初日から数日間で体重減少が認められたが、その後直ちに増加した。さらに、100 mg/kg/日投与群では 1 例が妊娠 0 日に投与ミスにより死亡し、また体重減少及び死戦期所見がみられた 4 例が死亡又は瀕死となった。[redacted] 投与に起因した生殖機能に対する影響は、発情前期の短縮及び発情休止期の延長による性周期の減少のみであった。雌の交配及び受胎能、並びに出生児の初期胚発生に変化はみられなかった。

以上の結果から、[redacted] は、ラット静脈内投与による受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雌雄の一般毒性に対する無毒性量は 25 mg/kg/日未満、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

（概要表 2.6.7.13.1、添付資料番号 4.2.3.5.2.1）

過去に実施したラブコナゾールの経口投与による胚・胎児発生に関する試験において、全投与群（2 及び 20 mg/kg/日）の胎児に過剰肋骨がみられた（概要表番号 2.6.7.11、添付資料番号 4.2.3.5.2.4）。また、[redacted] の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験において、全投与群（25、50、及び 100 mg/kg/日）の胎児に過剰肋骨をはじめとした骨格変異及び骨化遅延、また 100 mg/kg/日投与群の胎児に頭蓋顔面領域及び体幹の奇形が認められた（概要表番号 2.6.7.11、添付資料番号 4.2.3.5.2.6）。いずれの試験においても胚・胎児発生毒性に対する無毒性量が不明であることから、無毒性量を求めることを目的とし、BFE1224 の経口投与試験を実施した。

妊娠 SD ラット各 20 例の妊娠 6 日から 17 日に、BFE1224 を 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 20 日に帝王切開した。投与量は、ラブコナゾールの経口投与試験の結果を参考に、0（媒体対照）、0.02、0.20、及び 20 mg/kg/日とした。媒体対照は水を用いた。検査項目は、母動物の一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、母体剖検、妊娠状態、羊水と胎盤の肉眼的所見、並びに胎児の体重、性別、外表及び骨格観察とした。また、トキシコキネティクス（TK）群を設け、妊娠 6 及び 17

日にホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

母動物に BFE1224 投与に起因した変化は認められなかった。20 mg/kg/日投与群の胎児で、完全過剰肋骨、短小過剰肋骨、及び頚肋の発生頻度増加が認められた。その他の投与群では、胎児に BFE1224 に起因した変化はみられなかった。

全投与群の血漿中ホスラブコナゾール濃度は、妊娠 6 及び 17 日ともに、定量下限（5 ng/mL）未満であった。血漿中ラブコナゾールの平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、用量依存的に増加した。また、血漿中ラブコナゾールの平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、0.02 及び 0.20 mg/kg/日投与群で、妊娠 6～17 日の反復投与により増加したが、20 mg/kg/日投与群では明らかな変化はみられなかった。

以上の結果から、母動物の無毒性量は 20 mg/kg/日、胎児の骨格変異に対する無毒性量は 0.20 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2.2 ラブコナゾール：ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

（概要表 2.6.7.13.2、添付資料番号 4.2.3.5.2.2）

妊娠 NZW ウサギ各 22 例の妊娠 7 日から 19 日に、ラブコナゾールを 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。投与量は、ラブコナゾールの経口投与による胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（概要表番号 2.6.7.11、添付資料番号 4.2.3.5.2.7）の結果を参考に 0（媒体対照）、0.6、2.5、及び 10 mg/kg/日とし、媒体対照は PEG-400 を用いた。検査項目は、母動物の一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、剖検、及び妊娠状態、並びに胎児の体重、性別、外表検査、内臓検査、及び骨格検査とした。

母動物にラブコナゾール投与に起因した変化はみられず、0.6 及び 2.5 mg/kg/日投与群の胎児においてもラブコナゾール投与に起因した変化はみられなかった。10 mg/kg/日投与群の母動物 1 例が妊娠 25 日に流産し、過剰肋骨（第 7 頸椎）がみられた胎児数のわずかな増加がみられ、その胎児を出産した母動物数の割合も増加した。

これらの結果から、本試験条件下において、母動物に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2.3 [redacted]：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

（概要表 2.6.7.13.3、添付資料番号 4.2.3.5.2.3）

妊娠 NZW ウサギ各 20 例の妊娠 7 日から 19 日に [redacted] を 1 日 1 回静脈内に持続投与し、妊娠 29 日に帝王切開した。投与量は、[redacted] の静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験（概要表番号 2.6.7.11、添付資料番号 4.2.3.5.2.8）の結果を参考に 0（媒体対照）、4、8、及び 16 mg/kg/日とし、媒体対照は 5.0%デキストロースを用いた。検査項目は、母動物の一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、剖検、及び妊娠状態、並びに胎児の体重、性別、外表検査、内臓検査、及び骨格検査とした。

母動物では、4 及び 8 mg/kg/日投与群で [redacted] に起因した変化はみられなかった。16 mg/kg/日投与群の母動物で、妊娠 21 日に瀕死状態のため 1 例を安楽死させ、妊娠 24 日に 1 例が流産した。また、糞量減少／無便／乾燥便、並びに体重減少及び体重増加抑制が認められた。投与期間中の摂餌量の減少は、投与期間終了後数日持続した。

4 mg/kg/日投与群の胎児では、[redacted] 投与に起因した変化はみられなかった。8 及び 16 mg/kg/日投与群で、胸骨分節骨化の軽微な変異（胸骨椎体の骨化遅延）、16 mg/kg/日投与群で胎児の体重減少、頚肋、頭蓋骨の骨化異常（縫合線の位置又は形状異常、早発鼻骨癒合、頭頂間骨の骨化遅延、及び舌骨の短縮又は未骨化）、及び肩甲骨の形状異常が観察された。

以上の結果から、本試験条件下において、母動物に対する無毒性量は 8 mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は 4 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

（概要表 2.6.7.14.1、添付資料番号 4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット各 20 例の妊娠 6 日から分娩後 20 日に BFE1224 を 1 日 1 回､反復経口投与した。投与量は、BFE1224 の経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の用量設定試験（概要表番号 2.6.7.11、添付資料番号 4.2.3.5.3.2）において、60 mg/kg/日投与群で母動物 2 例に投与初期の一過性の体重及び摂餌量の低下、胎児に生後 4 日生存率の軽度の低下がみられたことを考慮し、最高用量を 80 mg/kg/日、以下 20 及び 6 mg/kg/日とし、媒体対照は水を用いた。F_0 母動物は自然分娩させ、分娩後 21 日に剖検した。F_1 出生児は、出生後の成長、母体の機能への影響を評価した。検査項目は、F_0 母動物の一般状態、体重、摂餌量、母体剖検、妊娠期間、着床数、分娩／哺育状態、並びに F_1 出生児の外表検査、性別、死産数、生存率、一般状態、体重、身体発育、オープンフィールド検査、学習能検査、眼科学的検査、性機能検査（性周期、交配、受胎、妊娠状態）、剖検、及び眼の病理組織学的検査とした。また、TK 群を設け、妊娠 6 日及び分娩後 20 日におけるホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

F_0 母動物に、BFE1224 投与に起因した死亡及び一般状態の変化はみられなかった。80 mg/kg/日投与群で、投与初期に一過性の体重及び摂餌量の減少が認められ、摂餌量の減少は、哺育期間まで持続した。

80 mg/kg 投与群の F_1 出生児で、媒体対照と比較して死産数が増加し、出生児率及び生後 4 日生存率が低下した。また、媒体対照と比較して生後 0～35 日の出生児の体重の減少がみられた。外表異常として、短尾、索状尾、及び鎖肛が観察された。

20 mg/kg/日以上の投与群の F_1 出生児に眼球の変化が観察された。80 mg/kg/日投与群で出生後 19 日から眼球混濁が観察され、出生後 7 週時の眼科学的検査で水晶体混濁と確認された。水晶体混濁は、20 及び 80 mg/kg/日投与群の出生児の 9/40 例及び 14/35 例、また媒体対照の出生児の雄 1 例で観察された。水晶体混濁は、病理組織学検査で水晶体核における一次水晶体線維の膨化と判断され、20 mg/kg/日以上の投与群でその頻度及び程度の増加がみられた。

全投与群で F_0 母動物の分娩／哺育状態、F_1 出生児の行動、生殖機能に変化はみられなかった。

血漿中ホスラブコナゾール濃度は､妊娠 6 日､分娩後 20 日ともに､ほとんどが定量下限(5 ng/mL)未満であった。血漿中ラブコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、用量増加に伴い増加し、反復投与により明らかな変化はみられなかった。

以上の結果から、F_0 母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、F_1 出生児

の発生に対する無毒性量は 6 mg/kg/日、F_1 出生児の生殖機能及び F_2 胎児発生に対する無毒性量は 80 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 代謝物の毒性試験

BFE1224／[redacted] の主要代謝物は、活性本体であるラブコナゾールである。BFE1224／[redacted] 投与後速やかにラブコナゾールに代謝されることから、BFE1224／[redacted] 及びラブコナゾールを用いた一連の毒性試験において、ラブコナゾールの安全性は確認されている。

2.6.6.8.2 不純物の毒性試験

2.6.6.8.2.1 原薬

BFE1224 の原薬に含まれる主な不純物は 不純物A※、不純物B※、不純物C※、不純物D※、及び不純物E※である。このうち安全性確認の必要な閾値（0.15%）を超える不純物は 不純物A※、不純物B※、及び不純物D※ で、申請規格はそれぞれ [redacted]%、[redacted]%、及び [redacted]%以下である。ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.3）で使用された原薬（Lot：[redacted]）における 不純物A※、不純物B※、及び不純物D※ の含量は、それぞれ [redacted]%、[redacted]%、及び [redacted]% であり、いずれもヒトにおける 1 日摂取量を上回った用量で実施されていることから、これらの不純物の安全性は確認されていると判断された（表 2.6.6-3）。

また、不純物B※、不純物A※、及び不純物D※ は in silico 解析により構造的なアラートを示さなかったことから、いずれも遺伝毒性の懸念はないと判断された。

表 2.6.6-3 主な不純物のヒト及びラット 26 週試験における摂取量

不純物（申請規格上限）	不純物A※（[redacted]%）	不純物B※（[redacted]%）	不純物D※（[redacted]%）
ヒト 1 日摂取量[a]（mg）	0.375	0.501	0.313
ヒト 1 日摂取量[b]（mg/kg）	0.008	0.010	0.006
ラット 1 日摂取量（mg/kg）			
13.9 (10) mg/kg[c]	0.013	0.006	0.013
41.7 (30) mg/kg[c]	0.040	0.018	0.040
83.4 (60) mg/kg[c]	0.080	0.037	0.080

a：ラブコナゾールとして 100 mg/日（ホスラブコナゾールとして 125.1 mg/日）として算出した。
b：ヒト体重を 50kg として算出した。
c：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.3）における BFE1224（ホスラブコナゾール量として）の投与量。

2.6.6.8.2.2 製剤

本剤の製造工程及び保管中に増加が確認されている不純物はラブコナゾールのみである。ラブコナゾールは BFE1224 の活性本体であり、遺伝毒性はないことが確認されている。また BFE1224

／[redacted] の経口投与により体内で速やかにラブコナゾールに変換することから、BFE1224／[redacted] を用いた一連の毒性試験において、ラブコナゾールの安全性は確認されている。

2.6.6.8.3 光毒性試験

2.6.6.8.3.1 BFE1224：Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro ニュートラルレッド取り込み光毒性試験

（概要表 2.6.7.17、添付資料番号 4.2.3.7.7.1）

BFE1224 の光毒性を、ニュートラルレッド取り込み（3T3 NRU）光毒性試験を用いて検討した。

Balb/c 3T3 細胞に媒体対照及び BFE1224（5.6～1000.0 mg/L）を添加し、UVA を 5 J/cm^2 照射した（UVA 照射群）。UVA 非照射群は、UVA 照射時間と同時間、照射群と同室内に遮光下で放置した。一晩培養後、ニュートラルレッド法により細胞生存率を測定し、50%阻害濃度（IC_{50}）、光毒性係数（PIF）、及び平均光作用（MPE）を算出した。BFE1224 の最高濃度は、媒体対照（DPBS：Dulbecco's phosphate buffered salaine supplemented with Ca^+ and Mg^{2+}）に溶解する最高濃度とした。

BFE1224 は UVA 照射条件下で細胞毒性が認められ、2 試験における IC_{50} はそれぞれ 419.7 及び 440.7 mg/L であった。一方、UVA 非照射条件下においては強い細胞毒性は認められず、IC_{50} 及び PIF は算出できなかった。2 試験における MPE はそれぞれ 0.103 及び 0.050 であった。

2 回の試験でともに PIF が算出できず、かつ 1 回目の試験の MPE は光毒性がある可能性があるとするガイドライン基準の 0.1 をかろうじて超えた程度の値であり、2 回目の試験の MPE は明らかに基準の 0.1 を下回っていたことから、BFE1224 は光毒性がないと考えられた。

2.6.6.8.4 構成成分又は代謝物の毒性試験

2.6.6.8.4.1 [redacted]、類縁物質A※、類縁物質B※及び類縁物質C※：ラットを用いた単回静脈内及び経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.17、添付資料番号 4.2.3.7.7.2、参考資料）

SD ラットの雄各 5 又は 3 例を用いた単回静脈内／経口投与毒性試験において、[redacted] の既知の構成成分又は代謝物（類縁物質A※、類縁物質B※及び類縁物質C※）、ホスラブコナゾール 2Na 塩、及び [redacted]（2 ロット）の毒性を比較した。類縁物質A※、類縁物質B※及び類縁物質C※の用量は、本試験で用いた [redacted] 用量で理論的に生じる量とした。静脈内投与では、[redacted]（80 及び 160 mg/kg）、ホスラブコナゾール 2Na 塩（160 mg/kg）、類縁物質A※（160 mg/kg相当）、類縁物質B※＋類縁物質C※（各 160 mg/kg 相当）、及び類縁物質B※＋類縁物質C※＋[redacted]（各 80 mg/kg 相当）、経口投与では [redacted]（650 及び 1300 mg/kg）、ホスラブコナゾール 2Na 塩（650 mg/kg）、類縁物質A※（650 mg/kg 相当）、類縁物質B※＋類縁物質C※（各 1300 mg/kg 相当）、及び類縁物質B※＋類縁物質C※＋[redacted]（各 650 mg/kg 相当）を投与した。[redacted] 及びホスラブコナゾール 2Na 塩の 160 mg/kg 静脈内投与群、並びに650 mg/kg 経口投与群については、ホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度を測定した。

静脈内投与では、[redacted] は、80 mg/kg 投与群で一過性の活動性低下がみられた。[redacted] 2 ロット及びホスラブコナゾール 2Na 塩の 160 mg/kg 相当投与群で歩行失調を伴う活

動性低下及びそれに続く虚脱、色素性鼻汁、並びに血液の鮮紅色変化が観察された。類縁物質A※又は類縁物質B※／類縁物質C※混合物投与群では一般状態の変化はみられなかった。

経口投与では、いずれの投与群においても被験物質に起因した一般状態の変化はみられなかった [redacted] 及びホスラブコナゾール 2Na 塩の 650 mg/kg 投与群で血液の鮮紅色変化がみられたが、[redacted] の 1300 mg/kg 投与群ではみられなかった。

ホスラブコナゾール及びラブコナゾールの血漿中濃度は、[redacted]（2 ロット）及びホスラブコナゾール 2Na 塩で差はみられなかった。

以上の結果から、本試験でみられた毒性は、類縁物質A※、類縁物質B※、及び類縁物質C※に起因するものではないと考えられた。

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 トキシコキネティクス

ラット及びサルの主な BFE1224 の反復経口投与試験において、ホスラブコナゾールは速やかにラブコナゾールに変換され、ホスラブコナゾールはほとんどの測定時点で定量下限未満であった。ラット、サル共に、投与期間によらず、用量依存的に血漿中ラブコナゾールは増加した。

ラットにおいては、経口投与で 10 mg/kg/日よりも高い用量の投与群で、反復投与により血漿中ラブコナゾールの曝露が低下した。これらの用量では肝細胞肥大が認められており、曝露の低下は肝代謝酵素誘導によるものと考えられた。雌の血漿中ラブコナゾール曝露は雄よりも高かった。

サルにおいては、全投与群で 4 週間の反復経口投与により血漿中曝露は増加する傾向を示し、13 週間反復投与しても同程度の値で推移した。雄の 30 mg/kg/日投与群では、13 週間反復投与時の血漿中ラブコナゾールは 4 週間投与時と同程度だったが、39 週間反復投与時では 13 週投与時より増加する傾向を示した。サルにおいて血漿中ラブコナゾール曝露に性差はなかった。

2.6.6.9.2 毒性

BFE1224 の毒性を確認するため、ラット及びサルを用いた反復経口投与試験を実施した。概略の致死量を求めるための単回投与試験は実施せず、過去に実施されたラブコナゾール／[redacted]を用いた試験結果（ラット）及び BFE1224 漸増投与試験（サル）を用いて評価した。遺伝毒性及び生殖発生毒性試験は、過去に実施されたラブコナゾール／[redacted]を用いた試験で評価し、評価が十分でない試験については BFE1224 を用いた試験を新たに実施した。また、その他の毒性試験として、BFE1224 の光毒性試験及び[redacted]の構成成分／代謝物の毒性試験を実施した。

単回及び反復投与毒性

ラット及びサルを用いた BFE1224 の反復経口投与試験において、肝臓重量の増加及び肝細胞肥大が認められた。ラットにおいて、肝細胞肥大に伴い小葉中心性又は中間性の肝細胞空胞化が認められたが、ALT 及び AST に大きな変動は認められないことから、肝代謝酵素誘導による適応性変化と判断された。

またラットでは甲状腺濾胞細胞の肥大が認められた。ラットにおける甲状腺濾胞細胞肥大は多くの薬物で認められ、肝酵素誘導に伴う変化として知られている。その機序は、肝代謝酵素誘導によりウリジン二リン酸 - グルクロン酸転移酵素（UDP-GT）活性が亢進し、チロキシン（T_4）のクリアランスが増加、血中のチロキシン減少により甲状腺刺激ホルモン（TSH）が代償的に増加することで、甲状腺濾胞細胞肥大を惹起するとされる[1)]。げっ歯類では UDP-GT が容易に誘導されること、またラットはチロキシン結合グロブリンが欠損しており、急速にチロキシン代謝が進むことから、ラットで顕著な変化が認められると報告されている[1)]。したがって、ラットで認められた甲状腺濾胞細胞肥大の毒性学的意義は低いと判断された。

ラット及びサルで副腎皮質細胞の空胞増加が、またラットにおいて卵巣間細胞の空胞増加が認められた。ステロイド合成は、副腎皮質束状帯及び網状帯においてグルココルチコイド、球状帯ではミネラルコルチコイド、卵巣の間細胞ではコレステロールからテストステロンまで合成されることから、副腎皮質細胞及び卵巣間細胞における空胞増加は、アゾール系抗真菌薬の共通作用

である P450 依存性ステロイド合成系酵素阻害作用[2)]によるものと考えられた。

サル 4 週間反復経口投与試験の最高用量（30 mg/kg/日）で精巣の精細管上皮変性（軽度が 1 例、中等度が 2 例）が認められた。しかし、より長期の 13 週間及び 39 週間反復経口投与試験の 30 mg/kg/日投与群では認められなかったことから、精巣の変化は BFE1224 投与に起因する可能性は低いと判断された。なお、ラットを用いた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、[redacted] の静脈内投与により、雄の生殖機能、及び交配した雌の出生児の初期胚発生に変化も認められなかったことから、ヒトにおいて精巣に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

ラットにおいて、PT 及び APTT の延長、総タンパク、アルブミン、グロブリン、及び総コレステロールの増加、並びにトリグリセリドの変化（ラットで上昇、サルでは低下）が認められた。PT 及び APTT の延長や総タンパクの変化は、フェノバルビタールの投与でも認められており[3)]、肝代謝酵素誘導に伴う二次的な変化と判断された。総コレステロール及びトリグリセリドの変化は、P450 依存性ステロイド合成系酵素阻害作用に基づくと考えられた。

サル 4 及び 13 週間反復経口投与試験の 30 mg/kg/日投与群で、口角の限局的表皮過形成が認められ、13 週では角化亢進及び潰瘍を伴っていた。4 週間反復投与試験では、体重への明らかな影響が認められた。しかし、より長期の 39 週間反復投与では口角の変化は認められなかったことから、口角の変化は BFE1224 投与に起因する可能性を完全に否定することは困難であるが、長期投与により増悪する変化ではないと判断された。

ラット 13 週間反復経口投与試験において、5 週間の回復期間後に全ての所見は完全に回復した。サル 13 週間反復経口投与試験においては、6 週間の回復期間後に副腎以外の所見は完全に回復した。30 mg/kg/日投与群で副腎皮質細胞の空胞増加は継続してみられたものの、束状帯内層に限局してみられたことから、回復過程であると判断された。

ラット及びサルを用いた反復経口投与試験の無毒性量における、血漿中ラブコナゾール曝露を表 2.6.6-4 に示す。ラット 26 週間及びサル 39 週間反復経口投与試験の無毒性量における、血漿中ラブコナゾールの安全域は、100 mg BFE1224 [redacted]ヒト単回投与試験（5.3.3.1.1、BFE1224-010）と比較したとき、C_{max} で 0.74～1.0 及び 0.14～0.74 倍、AUC_{0-24} で 0.081～0.23 及び 0.017～0.17 倍であった。しかし、無毒性量設定の根拠となった毒性所見である副腎皮質細胞の空胞増加は、軽微～軽度であり、可逆的な変化であった。また、ラット及びサルで認められた毒性所見は、他のアゾール系抗真菌薬でも認められており、安全域も BFE1224 と同様にない又は狭かった[4)、5)、6)]。

表 2.6.6-4 無毒性量における血漿中ラブコナゾール曝露

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日) [a]		採血日	C_{max} (μg/mL)		AUC_{0-24} (μg·h/mL)	
			雄	雌		雄	雌	雄	雌
ヒト	単回	経口	2.5 (2) [b]		1 日	2.17		115 [c]	
ラット	4 週間	経口	20 (16)	20 (16)	4 週	2.7	4.2	18.1	34.7
	13 週間	経口	30 (24)	30 (24)	13 週	3.0	4.5	30.0	55.5
	26 週間	経口	10 (8)	10 (8)	26 週	1.6	2.2	9.3	26.9
サル	4 週間	経口	5 (4)	5 (4)	4 週	1.6	1.4	19.0	15.3
	13 週間	経口	5 (4)	5 (4)	13 週	1.6	1.7	19.6	16.9
	39 週間	経口	5 (4)	1 (0.8)	39 週	1.6	0.3	19.7	2.0

a：投与量は、ホスラブコナゾール量（ラブコナゾール換算値）を記載した。
（ラブコナゾール換算値 = ホスラブコナゾール濃度 / 1.251）。
b：健康成人に BFE1224 [redacted]（ラブコナゾールとして 100 mg）を単回投与（5.3.3.1.1、BFE1224-010）、体重 50 kg として算出した。
c：$AUC_{0-\infty}$の結果

遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験において、ラブコナゾール／[redacted] は突然変異を誘発しなかった。哺乳類細胞を用いた染色体異常試験において、ラブコナゾールは代謝非活性化条件下の細胞毒性が認められた濃度、[redacted] は代謝活性化／非活性化条件下で染色体異常を誘発した。

ラットを用いた骨髄小核試験において、ラブコナゾール／[redacted] は骨髄細胞に対し染色体異常を誘発しなかった。また、ラブコナゾールの標的部位である肝臓の UDS 試験においても、ラブコナゾール／[redacted] はラット肝細胞に対し DNA 損傷を誘発しなかった。

これらの結果から、ラブコナゾール及び BFE1224 に遺伝毒性はないと考えられた。

生殖発生毒性

ラットを用いた [redacted] の静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、雄の生殖機能に影響は認められなかった。雌では致死量で性周期に影響が認められたが、妊娠又は初期胚発生に影響は認められなかった。ラットを用いた BFE1224 の経口投与による胚・胎児発生に関する試験において、20 mg/kg/日投与群の胎児に骨格変異（過剰肋骨、頚肋）が認められた。ウサギでは、ラブコナゾールの経口投与試験において、10 mg/kg/日投与群の胎児に過剰肋骨（第 7 頸椎）のわずかな増加、また [redacted] の静脈内投与試験において、8 mg/kg/日投与群の胎児に骨格変異（胸骨椎体の骨化遅延）、並びに 16 mg/kg/日投与群で体重減少、頚肋、及び骨格異常（頭蓋骨の骨の異常、肩甲骨の形状異常）が認められた。ラットを用いた BFE1224 の経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、80 mg/kg/日投与群の F_1 出生児に死産数の増加、出生児率及び生後 4 日生存率の低下、体重減少、及び外表異常（短尾、索状尾、及び鎖肛）が認められたが、発育後の行動及び生殖機能に影響はみられなかった。また、80 mg/kg/日投与群の F_1 出生児に出生後 19 日から眼球混濁が観察され、出生後 7 週時の眼科学検査で 20 mg/kg/日以上の投与群の F_1 出生児に水晶体混濁を示す例数の増加がみられ

た。病理組織学的検査で水晶体核における一次水晶体線維の膨化と判断され、20 mg/kg/日以上の投与群でその頻度及び程度の増加がみられた。二次水晶体線維形成に異常は認められなかったことから、水晶体混濁は胎生期に発生したものと考えられた。また、ラットでは類似の変化が背景病変として報告されており、自然発生性の病変が増加したものと考えられた。さらに、一般毒性試験において、ラット及びサル共に眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査に異常はみられなかったことから、発育後の動物に対する影響はないと考えられた。

その他の毒性

BFE1224 の原薬に含まれる不純物のうち、安全性確認が必要な不純物 [redacted] 種は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験において、いずれも申請規格上限における 1 日摂取量を上回った用量で実施されていたことから、これらの不純物の安全性は確認されていると判断された。また、in silico 解析により、構造的なアラートを示さなかったことから、遺伝毒性の懸念はないと判断された。BFE1224 に光毒性は認められなかった。また、構成成分又は代謝物の毒性試験において認められた毒性は、類縁物質A※、類縁物質B※、及び類縁物質C※に起因するものではなく、ホスラブコナゾール又はラブコナゾールによるものと考えられた。

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.10　図表

表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1） Capen CC. 第 21 章 内分泌系の毒性反応, 甲状腺（濾胞上皮細胞）, 肝臓ミクロソーム酵素の誘導. Casarett & Doull's Toxicoogy 6th ed. The Basic Science of Poisons キャサレット&ドールトキシコロジー. Klaassen CD 編. 仮家公夫 他 総監訳. サイエンティスト社. 2004; 832-835.（添付資料番号 4.3-4）

2） Van Cauteren H, Lampo A, Vandenberghe J, et al. Toxicological profile and safety evaluation of antifungal azole derivatives. Mycoses. 1989; 32 Suppl 1: 60-66.（添付資料番号 4.3-5）

3） Mochizuki M, Shimizu S, Kitazawa T, et al. Blood coagulation-related parameter changes in Sprague-Dawley (SD) rats treated with phenobarbital (PB) and PB plus vitamin K. J Toxicol Sci. 2008 Aug; 33(3): 307-314.（添付資料番号 4.3-6）

4） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：プロジフ静注液 100、同 200、同 400 審査報告書. 平成 15 年 8 月 21 日. p14-19.（添付資料番号 4.3-7）

5） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構:ブイフェンド錠 50mg､同 200mg､ブイフェンド 200mg 静注用 審査報告書. 平成 17 年 2 月 16 日. p20-27.（添付資料番号 4.3-8）

6） 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：イトリゾール内用液 1% 審査報告書. 平成 18 年 6 月 1 日. p13-15.（添付資料番号 4.3-9）

ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）：
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.7　毒性試験概要表

佐藤製薬株式会社

目　次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：試験の一覧表 8
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 9
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 16
2.6.7.5 単回投与毒性試験 17
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 20
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 22
2.6.7.7.1 BFE1224：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 22
2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験 26
2.6.7.7.3 BFE1224：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験 32
2.6.7.7.4 BFE1224：サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 35
2.6.7.7.5 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験 38
2.6.7.7.6 BFE1224：サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験 43
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 46
2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 46
2.6.7.8.2 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験 52
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 54
2.6.7.9.1 ラットを用いた骨髄細胞の小核試験 54
2.6.7.9.2 ラットを用いた不定期 DNA 合成試験 57
2.6.7.10 がん原性試験 62
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 63
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 66
2.6.7.12.1 ラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 66
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 70
2.6.7.13.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 70
2.6.7.13.2 ラブコナゾール：ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験 73
2.6.7.13.3 [redacted]：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験 75
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 79
2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 79
2.6.7.15 新生児を用いた試験 89
2.6.7.16 局所刺激性試験 89
2.6.7.17 その他の毒性試験 90

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：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	被験物質	投与量[a]	GLP適用	実施施設[b]	試験番号	添付資料番号
単回投与毒性試験	ラット/SD	経口	単回	ラブコナゾール	0, 100, 300, 900 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1.1
	ラット/SD	経口	単回	[redacted]	0, 150, 300, 400 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1.2
	ラット/SD	静脈内	単回	[redacted]	0, 40, 80, 165, 330 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1.3
	サル/カニクイ	経口	単回	BFE1224	22, 72, 216 mg/kg	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1.4 (参考資料)

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載
b：施設名名称 [redacted] (Germany)、[redacted] (USA)、[redacted]

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き 1）

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	被験物質	投与量 [a]	GLP 適用	実施施設 [b]	試験番号	添付資料番号
反復投与毒性試験	ラット/SD	経口	2 週	ラブコナゾール	0, 8, 60, 360 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.7
	ラット/SD	経口	2 週	[redacted]	0, 75, 150, 300 mg/kg/日	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.8 (参考資料)
	ラット/SD	静脈内	2 週	[redacted]	0, 3, 16, 80 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.10 (参考資料)
	サル/カニクイ	経口	7 日	BFE1224	0, 22, 72, 216 mg/kg/日	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.9 (参考資料)
	ラット/SD	経口	4 週	BFE1224	0, 20, 60, 200 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.1
	ラット/SD	経口	13 週 （回復 5 週）	BFE1224	主群：0, 10, 30, 100, 300 mg/kg/日 回復群：0, 100 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.2
	ラット/SD	経口	26 週	BFE1224	0, 10, 30, 60 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.3
	サル/カニクイ	経口	4 週	BFE1224	0, 1, 5, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.4
	サル/カニクイ	経口	13 週 （回復 6 週）	BFE1224	主群：0, 1, 5, 30 mg/kg/日 回復群：0, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.5
	サル/カニクイ	経口	39 週	BFE1224	0, 1, 5, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.6

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

b：施設名名称 [redacted] (Germany)、 [redacted] (USA)、 [redacted]、 [redacted]、 [redacted]、 [redacted]、 [redacted]、 [redacted]

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き 2）

被験物質：ラブコナゾール、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	被験物質	投与量 [a]	GLP 適用	実施施設 [b]	試験番号	添付資料番号
遺伝毒性試験									
in vitro 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 大腸菌	in vitro	プレート法、48 時間	ラブコナゾール	31.25 - 1000 µg/plate（S-9 代謝活性化/非活性化）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1.1
	ネズミチフス菌 大腸菌	in vitro	プレート法、48 時間	[redacted]	50 - 5000 µg/plate（S-9 代謝活性化/非活性化）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1.2
	ネズミチフス菌 大腸菌	in vitro	プレート法、48 時間	[redacted]	1250 - 5000 µg/plate（S-9 代謝活性化/非活性化）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1.3
in vitro 染色体異常試験	human lymphocytes	in vitro	S-9 非代謝活性化条件下で 24 時間、S-9 代謝活性化条件下で 5 時間	ラブコナゾール	1.25 - 10 µg/mL（S-9 非代謝活性化） 5 - 40 µg/mL（S-9 代謝活性化）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1.4
	human lymphocytes	in vitro	S-9 非代謝活性化条件下で 24 時間、S-9 代謝活性化条件下で 5 時間	[redacted]	31.3 - 250 µg/mL（S-9 非代謝活性化） 62.5 - 500 µg/mL（S-9 代謝活性化）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1.5
in vivo 骨髄細胞の小核試験	ラット/SD	経口	2 週	ラブコナゾール	0, 8, 60, 360 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2.1
	ラット/SD	経口	3 日	ラブコナゾール	0, 30, 150, 750 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2.2
	ラット/SD	静脈内	3 日	[redacted]	0, 32.5, 65, 130 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2.3
in vivo UDS 試験	ラット/SD	経口	単回	ラブコナゾール	0, 100, 300, 900 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2.4
	ラット/SD	静脈内	単回	[redacted]	0, 48, 105, 252 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2.5

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

b：施設名名称 [redacted](USA)、 [redacted](Germany)、 [redacted]（USA）、 [redacted]（USA）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き 3）

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	被験物質	投与量[a]	GLP 適用	実施施設[b]	試験番号	添付資料番号
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/SD	静脈内	雌：交配前 2 週～妊娠 7 日 雄：交配前 2 週～剖検	[redacted]	0, 25, 50, 100 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生に関する試験	ラット/SD	経口	妊娠 6～15 日	ラブコナゾール	0, 20, 200, 2000 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.9 (参考資料)
	ラット/SD	経口	妊娠 6～15 日	ラブコナゾール	0, 2, 20 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.4
	ラット/SD	静脈内	妊娠 6～15 日	[redacted]	0, 60, 80, 100 mg/kg/日	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.5 (参考資料)
	ラット/SD	静脈内	妊娠 6～15 日	[redacted]	0, 25, 50, 100 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.6
	ラット/SD	経口	妊娠 6～17 日	BFE1224	0, 0.02, 0.2, 20 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.1
	ウサギ/NZW	経口	妊娠 7～19 日	ラブコナゾール	0, 15, 50, 150, 450 mg/kg/日	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.7 (参考資料)
	ウサギ/NZW	経口	妊娠 7～19 日	ラブコナゾール	0, 0.6, 2.5, 10 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.2
	ウサギ/NZW	静脈内	妊娠 7～19 日	[redacted]	0, 3, 6, 12, 24 mg/kg/日	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.8 (参考資料)
	ウサギ/NZW	静脈内	妊娠 7～19 日	[redacted]	0, 4, 8, 16 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2.3
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/SD	経口	妊娠 6 日～分娩後 6 日	BFE1224	0, 6, 20, 60 mg/kg/日	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3.2 (参考資料)
	ラット/SD	経口	妊娠 6 日～分娩後 20 日	BFE1224	0, 6, 20, 80 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3.1

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載
b：施設名名称 [redacted]、[redacted] (USA)、[redacted]

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き 4）

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	被験物質	投与量[a]	GLP 適用	実施施設[b]	試験番号	添付資料番号
その他の毒性試験									
光毒性	Balb/c 3T3 マウス繊維芽細胞	in vitro	UV 照射時（2.5 時間以上）	BFE1224	BFE1224 量として 5.6～1000.0 mg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.1
構成成分の毒性	ラット/SD	経口 静脈内	単回	[redacted] ホスラブコナゾール 2Na 塩 (HRCZ-2Na) 類縁物質A※ 類縁物質B※ 類縁物質C※	[redacted] 相当量（mg/kg） 経口 [redacted]：650, 1300 HRCZ-2Na：650 類縁物質A※：650 類縁物質B※ + 類縁物質C※：各 1300 類縁物質B※ + 類縁物質C※ + [redacted]：各 650 静脈内 [redacted]：80, 160 HRCZ-2Na：160 類縁物質A※：160 類縁物質B※ + 類縁物質C※：各 160 類縁物質B※ + 類縁物質C※ + [redacted]：各 80	非	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7.2 (参考資料)

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載
b：施設名名称 [redacted] (USA)、 [redacted] (USA)

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：試験の一覧表

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

試験の種類	動物種/系統	投与方法	被験物質	投与量[a]	GLP適用	試験番号	添付資料番号
ラット単回投与毒性試験	ラット/SD	経口	[redacted]	0, 150, 300, 400 mg/kg	適	[redacted]	4.2.3.1.2
サル単回投与毒性試験	サル/カニクイ	経口	BFE1224	22, 72, 216 mg/kg	非	[redacted]	4.2.3.1.4 (参考資料)
ラット 2 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	経口	ラブコナゾール	0, 8, 60, 360 mg/kg	適	[redacted]	4.2.3.2.7
ラット 2 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	静脈内	[redacted]	0, 3, 16, 80 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.10 (参考資料)
ラット 4 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	経口	BFE1224	0, 20, 60, 200 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.1
ラット 13 週間反復投与毒性試験（回復 5 週）	ラット/SD	経口	BFE1224	主群：0, 10, 30, 100, 300 mg/kg/日 回復群：0, 100 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.2
ラット 26 週間反復投与毒性試験	ラット/SD	経口	BFE1224	0, 10, 30, 60 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.3
サル 4 週間反復投与毒性試験	サル/カニクイ	経口	BFE1224	0, 1, 5, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.4
サル 13 週間反復投与毒性試験（回復 6 週）	サル/カニクイ	経口	BFE1224	主群：0, 1, 5, 30 mg/kg/日 回復群：0, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.5
サル 39 週間反復投与毒性試験	サル/カニクイ	経口	BFE1224	0, 1, 5, 30 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2.6
ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験	ラット/SD	経口	BFE1224	0, 0.02, 0.2, 20 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.5.2.1
ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/SD	経口	BFE1224	0, 6, 20, 80 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.5.3.1

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

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

（1）経口投与時のラブコナゾールの C_{max}

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ラブコナゾールの C_{max}（ng/mL）					試験番号
		ラット		サル		ヒト	
		雄	雌	雄	雌		
0.016	1d (妊娠 6d)	N.A.	BLQ				[redacted]
	12d (妊娠 17d)	N.A.	7.365				[redacted]
0.16	1d (妊娠 6d)	N.A.	17.86				[redacted]
	12d (妊娠 17d)	N.A.	74.39				[redacted]
0.80	1d			152.0, 191.0, 226.3	157.3, 149.2, 182.0		[redacted], [redacted], [redacted]
	4w			168.5, 226.6	234.7, 228.3		[redacted], [redacted]
	13w			215.1, 276.2	288.0, 258.8		[redacted], [redacted]
	39w			263.3	275.7		[redacted]
2[b]	1d					2170	BFE1224-010
4.0	1d			1060, 1559, 1482	1031, 980.3, 1327		[redacted], [redacted], [redacted]
	4w			1615, 1748	1413, 1410		[redacted], [redacted]
	13w			1637, 1448	1693, 1734		[redacted], [redacted]
	39w			1594	1403		[redacted]
4.8	1d (妊娠 6d)	N.A.	580.6				[redacted]
	36-37d (分娩後 20d)	N.A.	826.4				[redacted]
8.0	1d	577, 1701, 1579	1414, 2226, 1934				[redacted][c], [redacted], [redacted]
	10d	653	2255				[redacted][c]
	4w	1728	2799				[redacted]
	13w	1684, 1449	2691, 1794				[redacted], [redacted]
	26w	1614	2240				[redacted]

N.A.：該当なし、 BLQ：定量下限未満（ラット（200234）：<5 ng/mL）

a ：全てラブコナゾール量又はラブコナゾール換算値として記載（換算係数は**表 2.6.6-1** 参照のこと）

b ：ヒト体重 50 kg として算出

c ：ラブコナゾール投与試験

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（続き 1）

（1）経口投与時のラブコナゾールの C_{max}（続き 1）

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ラブコナゾールの C_{max}（ng/mL）					試験番号
		ラット		サル		ヒト	
		雄	雌	雄	雌		
16	1d	3603	6108				[redacted]
	1d (妊娠 6d)	N.A.	3482, 3001				[redacted], [redacted]
	12d (妊娠 17d)	N.A.	2933				[redacted]
	36-37d (分娩後 20d)	N.A.	2582				[redacted]
	4w	2651	4172				[redacted]
18	1d			3868.8	7031.7		[redacted]
24	1d	4798, 4762	4924, 5216	6550, 6917, 7896	5222, 8229, 9521		[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
	4w	2814	4177	14623, 14932	14636, 9673		[redacted], [redacted], [redacted]
	13w	3034, 3835	4529, 4504	13888, 11450	13293, 10200		[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
	26w	4078	5393				[redacted]
	39w			14840	8190		[redacted]
48	1d	7460, 7063	9146, 9366				[redacted], [redacted]
	4w	5167	7229				[redacted]
	13w	4777	5486				[redacted]
	26w	5675	9393				[redacted]
58	1d			13306	18023		[redacted]
60	1d	2511	4347				[redacted][c]
	10d	1690	3023				[redacted][c]
64	1d (妊娠 6d)	N.A.	7715				[redacted]
	36-37d (分娩後 20d)	N.A.	6919				[redacted]

N.A.：該当なし
a ：全てラブコナゾール量又はラブコナゾール換算値として記載（換算係数は**表 2.6.6-1** 参照のこと）
c ：ラブコナゾール投与試験

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（続き 2）

（1）経口投与時のラブコナゾールの C_{max}（続き 2）

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ラブコナゾールの C_{max}（ng/mL）					試験番号
		ラット		サル		ヒト	
		雄	雌	雄	雌		
80	1d	10099	10259				[redacted]
	4w	6841	8101				[redacted]
	13w	6914	8676				[redacted]
120	1d	13967	15962				[redacted][d]
160	1d	14908	16756				[redacted]
	4w	15779	15781				[redacted]
173	1d			28133	42998		[redacted]
240	1d	13960	18723				[redacted]
	1d	15348	14479				[redacted][d]
320	1d	19866	16612				[redacted][d]
360	1d	5700	7113				[redacted][c]
	10d	3071	5430				[redacted][c]

N.A.：該当なし
a ：全てラブコナゾール量又はラブコナゾール換算値として記載（換算係数は**表 2.6.6-1** 参照のこと）
c ：ラブコナゾール投与試験
d ：[redacted] 投与試験

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（続き 3）

（2）経口投与時のラブコナゾールの AUC

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ラブコナゾールの AUC_{0-24}（ng·h/mL）					試験番号
		ラット		サル		ヒト	
		雄	雌	雄	雌		
0.016	1d (妊娠 6d)	N.A.	N.C.				[redacted]
	12d (妊娠 17d)	N.A.	91.07				[redacted]
0.16	1d (妊娠 6d)	N.A.	318.4				[redacted]
	12d (妊娠 17d)	N.A.	1413				[redacted]
0.80	1d			1250, 1134, 1597	1385, 1218, 1396		[redacted], [redacted], [redacted]
	4w			1682, 1683	1909, 1713		[redacted], [redacted]
	13w			1446, 2003	1777, 1733		[redacted], [redacted]
	39w			2091	2023		[redacted]
2[b]	1d					115000[e]	BFE1224-010
4.0	1d			9202, 12079, 14270	11556, 9843, 11160		[redacted], [redacted], [redacted]
	4w			19020, 18341	15310, 16308		[redacted], [redacted]
	13w			19557, 18850	16910, 16570		[redacted], [redacted]
	39w			19740	16930		[redacted]
4.8	1d (妊娠 6d)	N.A.	9758				[redacted]
	36-37d (分娩後 20d)	N.A.	10860				[redacted]
8.0	1d	8240, 8367, 7138	22725, 32624, 24810				[redacted][c], [redacted], [redacted]
	10d	9390	38645				[redacted][c]
	4w	9626	31847				[redacted]
	13w	10113, 8030	31739, 22860				[redacted], [redacted]
	26w	9284	26910				[redacted]

N.A.：該当なし、 N.C.：算出せず
a ：全てラブコナゾール量又はラブコナゾール換算値として記載（換算係数は**表 2.6.6-1** 参照のこと）
b ：ヒト体重 50 kg として算出
c ：ラブコナゾール投与試験
e ：$AUC_{0-\infty}$を記載

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（続き 4）

（2）経口投与時のラブコナゾールの AUC（続き 1）　　被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ラブコナゾールの AUC_{0-24}（ng·h/mL）					試験番号
		ラット		サル		ヒト	
		雄	雌	雄	雌		
16	1d	27181	97199				[redacted]
	1d (妊娠 6d)	N.A.	51540, 47490				[redacted], [redacted]
	12d (妊娠 17d)	N.A.	47370				[redacted]
	36-37d (分娩後 20d)	N.A.	33000				[redacted]
	4w	18071	34666				[redacted]
18	1d			68002.9	84034.6		[redacted]
24	1d	37075, 36590	68626, 74140	95221, 108058, 136300	83616, 104500, 124800		[redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
	4w	30310	52018	176874, 189334	218180, 136523		[redacted], [redacted], [redacted]
	13w	30010, 25020	55509, 47500	198431, 185600	133097, 148300		[redacted], [redacted], [redacted], [redacted]
	26w	26670	72130				[redacted]
	39w			214200	151600		[redacted]
48	1d	91558, 82940	145187, 140500				[redacted], [redacted]
	4w	44151	91909				[redacted]
	13w	46610	63920				[redacted]
	26w	48200	98790				[redacted]
58	1d			260693	334443		[redacted]
60	1d	42241	71881				[redacted][c]
	10d	21657	54050				[redacted][c]
64	1d (妊娠 6d)	N.A.	151400				[redacted]
	36-37d (分娩後 20d)	N.A.	93550				[redacted]

N.A.：該当なし
a　：全てラブコナゾール量又はラブコナゾール換算値として記載（換算係数は**表 2.6.6-1** 参照のこと）
c　：ラブコナゾール投与試験

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（続き 5）

（2）経口投与時のラブコナゾールの AUC（続き 2）　　被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ラブコナゾールの AUC_{0-24}（ng·h/mL）					試験番号
		ラット		サル		ヒト	
		雄	雌	雄	雌		
80	1d	162068	192290				[redacted]
	4w	94851	110121				[redacted]
	13w	90440	105158				[redacted]
120	1d	259242[e]	395590[e]				[redacted][d]
160	1d	294252	326851				[redacted]
	4w	187788	186530				[redacted]
173	1d			593566	744263		[redacted]
240	1d	289332	392105				[redacted]
	1d	486408[e]	524558[e]				[redacted][d]
320	1d	520329[e]	494183[e]				[redacted][d]
360	1d	83645	129981				[redacted][c]
	10d	49245	92240				[redacted][c]

N.A.：該当なし
a　：全てラブコナゾール量又はラブコナゾール換算値として記載（換算係数は**表 2.6.6-1** 参照のこと）
c　：ラブコナゾール投与試験
d　：[redacted] 投与試験

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（続き 6）

（3）静脈内投与時のホスラブコナゾール及びラブコナゾールの Cmax

被験物質：[redacted]

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ホスラブコナゾールの C_{max}（ng/mL）		ラブコナゾールの C_{max}（ng/mL）		試験番号
		ラット		ラット		
		雄	雌	雄	雌	
2.5	1d	2906	1263	1717	935	
	11d	277	1422	328	1707	
13	1d	14347	10451	5450	5803	[redacted]
	11d	2502	9280	2863	6303	
65	1d	244894	208277	76618	62218	
	11d	61704	78534	16559	16669	

a ：全てラブコナゾール換算値として記載

（4）静脈内投与時のホスラブコナゾール及びラブコナゾールの AUC

被験物質：[redacted]

投与量[a] (mg/kg/日)	採血時期	ホスラブコナゾールの AUC_{0-t}（ng·h/mL）[f]		ラブコナゾールの AUC_{0-t}（ng·h/mL）[g]		試験番号
		ラット		ラット		
		雄	雌	雄	雌	
2.5	1d	2783	3514	2883	7615	
	11d	1915	2951	2592	16072	
13	1d	10625	9507	16583	43261	
	11d	4305	6850	12171	39708	[redacted]
65	1d	243662	246714	240790	435598	
	11d	43118	50667	73815	133833	

a ：全てラブコナゾール換算値として記載
f ：0 から t までの AUC（t は 2-24 h）
g ：0 から t までの AUC（t は 8-24 h）

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：BFE1224

ロット番号	BFE1224含量 (%)	規格設定された不純物							試験番号	試験の種類
		不純物A※	不純物B※	不純物C※	不純物D※	不純物E※	その他の不純物※	不純物全体※		
申請規格 (%)										
										サル単回経口投与試験
										サル 7 日間反復経口投与試験
										ラット 4 週間反復経口投与試験
										サル 4 週間反復経口投与試験
										ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（回復 5 週）
										サル 13 週間反復経口投与毒性試験(回復 6 週)
										BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro ニュートラルレッド取り込み光毒性試験
										サル 13 週間反復経口投与毒性試験(回復 6 週)
										BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro ニュートラルレッド取り込み光毒性試験
										ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験
										ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（用量設定試験）
										ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

NS：特定せず、　RRT：relative retention time

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法(媒体/投与形態)	投与量(mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット/ SD	ラブコナゾール	経口（PEG-400 / 溶液）	0, 100, 300, 900	雄 5	900	> 900	100 及び 300 mg/kg 投与群の各 1 例で軽微な活動性低下がみられた。300 mg/kg 投与群の 1 例で、投与後 1～2 日に一過性の軽度の体重減少が認められた。900 mg/kg 投与群で、軽度から中等度の活動性低下及び異常呼吸音がみられ、投与後 1～2 日に一過性の軽度から中等度の体重減少が認められた。全投与群で、ラブコナゾール投与に関連した肉眼的所見の変化は観察されなかった。	[redacted]	4.2.3.1.1

PEG-400：ポリエチレングリコール 400

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き 1）

被験物質：[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法(媒体/投与形態)	投与量[a] (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット/ SD	[redacted]	経口（水溶液）	0, 150, 300, 400	雌雄各 10	400	> 400	投与後 3 日では、雌の全投与群でフィブリノーゲンの低下、脾臓及び胸腺重量の低下、雄の 150 mg/kg 投与群で血清コレステロールの低下、雌の 150 mg/kg 投与群で重炭酸塩の低下及び血漿乳酸の上昇がみられた。雌雄共に肝臓重量の増加と、それに関連した小葉中心性あるいはびまん性肝細胞肥大、雌においては軽微な肝細胞有糸分裂像増加が観察された。雄の 300 mg/kg 以上の投与群で脾臓重量の低下がみられ、それに関連して軽微から軽度の白脾髄のリンパ球減少が観察された。雌で胸腺重量が減少したが、肉眼的及び病理組織学的所見に変化はみられなかった。その他の所見として、300 mg/kg 以上の投与群で総白血球数及びリンパ球数の減少、血清尿素窒素の上昇がみられた。雄では好酸球数及び血清トリグリセリドの減少、並びに好中球数の増加が、雌では血清アルカリフォスファターゼの増加がみられた。300 mg/kg 投与の雌雄各 1 例で軽微から軽度の腺胃の限局性のびらんがみられ、雄の 400 mg/kg 投与群で肉眼的及び病理組織学的変化を伴わない副腎重量の増加が認められた。 投与後 2 週間で[redacted]投与に関連した所見は、雌の 300 mg/kg 以上の投与群で認められた肝臓重量の増加のみであった。	[redacted]	4.2.3.1.2

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き 2）

被験物質：BFE1224、[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法(媒体/投与形態)	投与量[a] (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット/ SD	[redacted]	静脈内（5%デキストロース / 水溶液）	0, 40, 80, 165, 330	雄 5	165	330	165 mg/kg 投与群の全例で投与後 2 時間以内に活動性低下及び歩行失調がみられ、投与 3 日に軽微な一過性の体重増加抑制がみられた。330 mg/kg 投与群では活動性低下、運動失調、痙攣、呼吸困難、虚脱、口周囲の白色泡状液の所見がみられ、投与 2 日までに全例死亡した。	[redacted]	4.2.3.1.3
サル/ カニクイ	BFE1224	経口（注射用水 / 水溶液）	22, 72, 216	雌雄各 1	216	> 216	216 mg/kg 投与群で体重及び摂餌量の減少がみられた。	[redacted]	4.2.3.1.4 (参考資料)

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

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：ラブコナゾール、[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット/SD	ラブコナゾール	経口（PEG-400/溶液）	2 週間	0, 8, 60, 360	雌雄各 10	適用せず	≧8 mg/kg：雌において血清パラメータの変化、肝重量増加。 ≧60 mg/kg：雌において脾臓重量の増加、雄において肝重量増加。 360 mg/kg：肝細胞肥大。雄において尿量の低下、尿 pH の低下、尿比重の増加、肝細胞空胞化。 投与 1 及び 10 日目のラブコナゾール曝露量は投与量依存的に増加した。最高用量（360 mg/kg/日）の初回投与時の $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 83645 ng·h/mL、雌で 129981 ng·h/mL、C_{max} は雄で 5700 ng/mL、雌で 7113 ng/mL であった。60 及び 360 mg/kg 投与群においては投与 10 日目の曝露量は 1 日目より低下した。	[redacted]	4.2.3.2.7
ラット/SD	[redacted]	経口（水溶液）	2 週間	0, 75, 150, 300	雌雄各 10	適用せず	≧75 mg/kg：血清パラメータの変化、肝細胞肥大、肝重量増加、雌において心臓及び腎臓重量の増加、甲状腺細胞肥大、副腎重量増加、副腎皮質細胞肥大。 ≧150 mg/kg：投与 11 日目までに雄 3 例が瀕死状態のため屠殺、消化管病変が確認された。肝細胞壊死、雄において胸腺リンパ球壊死に伴う胸腺重量低下。雌において子宮重量の低下。 300 mg/kg：雄において摂餌量の減少、体重増加抑制、脾臓重量及び胸腺重量低下、副腎重量増加、副腎皮質細胞肥大。 雌雄共に軽微な肺胞組織球症、副腎皮質における軽微な亜急性炎症。	[redacted]	4.2.3.2.8 (参考資料)

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

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：[redacted]、BFE1224

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット/SD	[redacted]	静脈内（5%デキストロース/水溶液）	2 週間	0, 3, 16, 80	雌雄各 10	適用せず	≧16 mg/kg/日：雌において肝及び脾重量増加。 80 mg/kg/日：ヘモグロビンの軽微な減少、血清トリグリセリドの軽度な減少。投与部位（尾）の変色、表皮の急性炎症、及び血栓。雄において血小板の軽微な増加、血清グルコースの軽微から軽度の増加、血清コレステロール及びアルブミンの軽微な減少、肝重量増加。 雌において血清中の尿素窒素、総タンパク及びグロブリンの軽微から軽度の増加、並びに軽微な尿比重の減少。 投与1及び11日目のホスラブコナゾール及びラブコナゾール曝露量は投与量依存的に増加した。血漿中のラブコナゾール濃度は雄より雌のほうが高い傾向があった。	[redacted]	4.2.3.2.10 (参考資料)
サル/カニクイ	BFE1224	経口（注射用水 / 水溶液）	7 日間	0, 22, 72, 216	雌雄各 1	適用せず	22 mg/kg：肝細胞肥大。 ≧72 mg/kg：摂餌量の減少、嘔吐、活動性低下、投与 7 日目までに瀕死状態もしくは死亡。	[redacted]	4.2.3.2.9 (参考資料)

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 BFE1224：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：E1224: A 4-Week Oral Toxicity Study in Rats　　被験物質：BFE1224

動物種/系統：ラット / Crl:CD（SD）　　投与期間：4 週　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 週齢　　休薬期間：なし　　添付資料番号：4.2.3.2.1

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

媒体/投与形態：注射用水／水溶液

特記事項：　TK はサテライト群（媒体対照を除き各群 4 例）を設け、投与 1 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、投与 24 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量：　20 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）		20		60		200	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 4）									
ラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	3603 ± 948	6108 ± 2308	7460 ± 694	9146 ± 1141	14908 ± 5703	16756 ± 3795
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	27181 ± 2286	97199 ± 67931	91558 ± 10088	145187 ± 14780	294252 ± 107690	326851 ± 69392
24 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	2651 ± 993	4172 ± 362	5167 ± 1496	7229 ± 2236	15779 ± 3046	15781 ± 4980
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	18071 ± 2591	34666 ± 4139	44151 ± 3761	91909 ± 22114	187788 ± 26897	186530 ± 47228
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	373.3 ± 125.2
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	496.1 ± 215.3
24 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

TK：トキシコキネティクス、　N.A.：該当なし、　BLQ：定量下限未満（<50 ng/mL）、　N.C.：算出せず

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.7.1 BFE1224：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き 1）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		20		60		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
特記すべき所見								
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0	0	0	3 [c]	0
体重（4 日、g）	259.6	176.3	259.5	177.3	258.1	175.5	231.4**	173.9
体重（28 日、g）	341.3	202.1	332.3	200.8	330.9	201.8	311.8††	202.9
摂餌量（27 - 28 日、g/日）	21	14	21	14	21	14	21	14
一般状態（生存例、評価動物数）	10	10	10	10	10	10	7	10
摂餌量減少（2 - 11 日）	0	0	0	0	0	0	6	3
摂餌なし（3 - 7 日）	0	0	0	0	0	0	2	0
口周囲の被毛の汚れ（6 - 10 日）	0	0	0	0	0	0	1	0
糞量の減少（9 日）	0	0	0	0	0	0	1	0
尿検査	―							
眼科学的検査	―							
血液学的検査								
血液学的検査（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	7	10
PT (sec)	12.7	13.0	12.6	12.0*	12.5	11.5**	16.7**	12.6
APTT (sec)	23.0	19.8	25.1	22.0	27.0**	23.4**	40.2**	29.6**
赤血球数 ($\times 10^6$ /μL)	8.07	7.67	7.88	7.55	7.91	7.48	7.36††	7.01††
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	14.7	14.3	14.6	13.8†	14.7	13.8	13.7**	12.8††
ヘマトクリット値 (%)	42.1	39.5	40.9	38.5	41.2	38.3	39.1**	35.9††

－：特記すべき所見なし、 N.A.：該当なし、 PT：プロトロンビン時間、 APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

a ：ホスラブコナゾール量

c ：摂餌量及び体重減少、削痩、体温低下、活動性低下、側臥位、並びに着色尿が観察されたため、投与 4 日及び 10 日に切迫屠殺。消化管の病変（胃のびらん／潰瘍、十二指腸／空腸の陰窩過形成を伴う絨毛萎縮、及び十二指腸の穿孔性潰瘍）に由来すると考察。

*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 順位検定）

†、††：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.7.1 BFE1224：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き 2）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		20		60		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	10	10	10	10	10	10	7	10
血液生化学的検査								
ALT（U/L）	33	27	34	25	39	26	63**	33
総コレステロール（mg/dL）	58	60	55	70	53	84*	85*	129**
器官重量								
肝臓（g）	11.12	6.04	12.25	7.54	14.93**	9.15**	22.23**	14.09**
副腎（mg）	54	63	58	64	57	74	62	89††
卵巣（mg）	N.A.	79	N.A.	84	N.A.	84	N.A.	102††
剖検所見（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	7	10
肝臓　肥大	0	0	0	0	0	0	7	10
病理組織学的検査								
肝臓（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	7	10
肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	6	2	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	7	10

N.A.：該当なし、　ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
a：ホスラブコナゾール量
*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 順位検定）
†、††：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.7.1 BFE1224：ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き 3）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		20		60		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査（続き）								
甲状腺（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	7	10
濾胞細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	0	4	0	4
軽度	0	0	0	0	1	0	6	6
副腎（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	7	10
びまん性皮質細胞空胞増加								
軽微	0	0	0	0	1	1	0	7
軽度	0	0	0	0	0	0	7	0
卵巣（評価動物数）	N.A.	10	N.A.	10	N.A.	10	N.A.	10
間細胞空胞増加								
軽微	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	7
軽度	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	3

N.A.：該当なし
a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験

被験物質：BFE1224

報告書の題名：E1224: A 13-week Oral Toxicity Study with A 5-week Recovery Period in Rats

動物種/系統：ラット/ Crl:CD（SD）　投与期間：13 週　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 週齢　回復期間：5 週　添付資料番号：4.2.3.2.2

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

媒体/投与形態：注射用水／水溶液

特記事項：　対照群及び 100 mg/kg 用量群に 6 匹／性／群からなる回復群を設定し、5 週間の回復期間を設けた。TK はサテライト群（各群 4 例）を設け、投与 1 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、投与 23 及び 87 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量：　30 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）		10		30		100		300	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 4）											
ラブコナゾールの薬物動態パラメータ [C_{max} (ng/mL)、AUC_{0-24} (ng·h/mL)] [b]											
1 日	C_{max}	N.A.	N.A.	1701 ± 259	2226 ± 359	4798 ± 656	4924 ± 337	10099 ± 1979	10259 ± 1768	13960 ± 1359	18723 ± 4734
	AUC_{0-24}	N.A.	N.A.	8367 ± 2209	32624 ± 2361	37075 ± 2003	68626 ± 4853	162068 ± 24949	192290 ± 10335	289332 ± 39893	392105 ± 97166
23 日	C_{max}	N.A.	N.A.	1728 ± 723	2799 ± 209	2814 ± 620	4177 ± 379	6841 ± 1767	8101 ± 1746	N.A.[c]	N.A.[c]
	AUC_{0-24}	N.A.	N.A.	9626 ± 2474	31847 ± 3830	30310 ± 6123	52018 ± 4897	94851 ± 26252	110121 ± 14097	N.A.[c]	N.A.[c]
87 日	C_{max}	N.A.	N.A.	1684 ± 409	2691 ± 523	3034 ± 382	4529 ± 484	6914 ± 634	8676 ± 4131	N.A.[c]	N.A.[c]
	AUC_{0-24}	N.A.	N.A.	10113 ± 640	31739 ± 4105	30010 ± 2600	55509 ± 6216	90440 ± 11788	105158 ± 32718	N.A.[c]	N.A.[c]
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ [C_{max} (ng/mL)、AUC_{0-24} (ng·h/mL)] [b c]											
1 日	C_{max}	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	213.2 ± 374.8	359.8 ± 246.6
	AUC_{0-24}	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
23 日	C_{max}	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.[c]	N.A.[c]
	AUC_{0-24}	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.A.[c]	N.A.[c]
87 日	C_{max}	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	N.A.[c]	N.A.[c]
	AUC_{0-24}	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.A.[c]	N.A.[c]

TK：トキシコキネティクス、　BLQ：定量下限未満（<50 ng/mL）、　N.C.：算出せず、　N.A.：該当なし

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

c　：300 mg/kg/日投与群の TK サテライトでは 10 日までに雄の 3/4 例、雌の全例が死亡したため、測定しなかった（雄の残り 1/4 例は 25 日に剖検した）。

2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験（続き 1）：投与期間

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		10		30		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（＋回復群）	10 (+ 6)	10 (+ 6)	10	10	10	10	10 (+ 6)	10 (+ 6)	10	10
特記すべき所見										
死亡/瀕死による屠殺例数 (回復群)	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (1 [d])	0 (1 [d])	8 [d]	4 [d]
体重（91 日、g）	495	281	502	284	488	282	475	265[*]	380	250[**]
摂餌量（91 日、g）	21	14	21	13[††]	21	14[†]	21	14	21	15
一般状態	―									
尿検査	―									
眼科学検査	―									

－：特記すべき所見なし

a ：ホスラブコナゾール量

d ：投与 3～11 日の間に死亡又は瀕死となった。摂餌量及び体重減少、重篤な一般状態所見として活動性低下、被毛の汚れ（鼻周囲及び口）、緩徐呼吸、体温低下、並びに腹／側臥位が観察された。剖検及び病理組織学的検査により消化管病変が確認され、これが死亡又は瀕死の原因と考えられた。

[*]、[**]：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 順位検定）

[†]、[††]：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験（続き 2）：投与期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		10		30		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	2	6
血液学的検査										
PT (sec)	13.3	12.3	13.5	12.0	13.6	11.5	15.8**	12.1	19.3	16.6*
APTT (sec)	19.7	17.0	19.9	17.7	20.9	20.4†	27.7††	22.8††	41.9	35.7††
血液生化学的検査										
総タンパク (g/dL)	6.3	6.8	6.2	7.1	6.4	7.3†	7.0††	7.7††	6.7	6.8
グロブリン (g/dL)	3.5	3.5	3.5	3.8	3.7	4.0††	4.0††	4.3††	3.9	3.9††
総コレステロール (mg/dL)	68	78	64	78	64	93	65	134††	120	173††
器官重量										
肝臓 (g)	11.53	6.22	13.11	7.65††	13.90††	8.57††	18.77††	12.11††	24.53	18.83††
副腎 (mg)	51	60	49	61	48	62	51	68	86	90††
卵巣 (mg)	N.A.	67.3	N.A.	76.6	N.A.	78.0	N.A.	75.9	N.A.	101.0†
剖検所見（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	10	10	2	6
肝臓										
肥大	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6
斑点（白色）	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
斑点（暗赤色）	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺										
肥大（両側）	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃										
腺胃の斑点（暗赤色）	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0

N.A.：該当なし、 PT：プロトロンビン時間、 APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
a：ホスラブコナゾール量
*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 順位検定）
†、††：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験（続き 3）：投与期間終了時（続き 1）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		10		30		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査										
肝臓（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	10	10	2	6
肝細胞肥大										
軽微	0	0	3	0	9	0	0	8	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	10	2	0	5
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
小葉中間性肝細胞空胞化										
軽微	0	0	0	0	4	0	5	0	0	0
軽度	0	0	3	0	4	0	4	0	0	0
被膜下肝細胞壊死										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2	2	4
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
甲状腺（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	10	10	2	6
濾胞細胞肥大										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	2	1	3
軽度	0	0	0	0	0	0	9	8	1	3
下垂体（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	10	10	2	6
好塩基性細胞肥大										
軽微	0	0	0	0	0	0	5	0	1	0

N.A.：該当なし
a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた13週間反復経口投与毒性試験及び5週間回復性試験（続き4）：投与期間終了時（続き2）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		10		30		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査（続き）										
副腎（評価動物数）	10	10	10	10	10	10	10	10	2	6
びまん性皮質細胞空胞										
増加 軽微	0	0	0	0	0	0	6	6	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6
束状帯コレステロール裂隙										
マクロファージ 軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6
卵巣（評価動物数）	N.A.	10	N.A.	10	N.A.	10	N.A.	10	N.A.	6
間細胞空胞増加										
軽微	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	6	N.A.	0
軽度	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	2	N.A.	6

N.A.：該当なし
a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.7.2 BFE1224：ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験（続き 5）：回復期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		100	
性別	雄	雌	雄	雌
動物数	6	6	5	5
特記すべき所見				
体重（回復期間 35 日、g）	530	295	541	270**
摂餌量（回復期間 35 日、g/日）	21	14	20	14
一般状態	－			
血液学的検査	－			
血液生化学的検査	－			
器官重量	－			
剖検所見	－			
病理組織学的検査	－			

－：特記すべき所見なし
a：ホスラブコナゾール量
**：$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、student's t 検定）

2.6.7.7.3 BFE1224：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：E1224: A 26-Week Oral Toxicity Study in Rats

被験物質：BFE1224

動物種 / 系統：ラット / Crl:CD（SD）　投与期間：26 週　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：8 週齢　休薬期間：なし　添付資料番号：4.2.3.2.3

初回投与年月日：雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日、雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日　投与方法：強制経口　GLP 適用：適

媒体 / 投与形態：注射用水 / 水溶液

特記事項：TK はサテライト群（各群 4 例）を設け、投与 1 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、投与 91 及び 182 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量：10 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）		10		30		60	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 4）									
ラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	1579 ± 95	1934 ± 249	4762 ± 608	5216 ± 472	7063 ± 392	9366 ± 3626
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	7138 ± 1390	24810 ± 2400	36590 ± 2660	74140 ± 9870	82940 ± 7800	140500 ± 33600
91 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	1449 ± 159	1794 ± 225	3835 ± 1139	4504 ± 1719	4777 ± 659	5486 ± 2377
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	8030 ± 2155	22860 ± 1640	25020 ± 5250	47500 ± 12620	46610 ± 9650	63920 ± 11170
182 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	1614 ± 138	2240 ± 191	4078 ± 1131	5393 ± 1180	5675 ± 854	9393 ± 2838
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	9284 ± 2354	26910 ± 2010	26670 ± 1050	72130 ± 12750	48200 ± 10350	98790 ± 29020
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
91 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
182 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

TK：トキシコキネティクス、　N.A.：該当なし、　BLQ：定量下限未満（<50 ng/mL）、　N.C.：算出せず

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.7.3 BFE1224：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（続き 1）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		10		30		60	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	12（10）[c]	12	12	12	12	12	12	12
特記すべき所見								
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	1 [d]
体重（182 日, g）	536.37	270.60	545.90	268.88	539.27	270.12	531.52	265.29
摂餌量（182～183 日, g/日）	21.00	13.88	21.00	14.00	21.00	14.00	21.00	14.00
一般状態	―							
尿検査	―							
眼科学的検査	―							
血液学的検査								
PT (sec)	10.00	7.83	9.35	7.67	9.74	7.73	11.13**	8.07
APTT (sec)	18.78	15.59	18.13	15.80	19.03	17.41*	21.22**	18.98**
血液生化学的検査								
総タンパク (g/dL)	6.79	7.73	6.94	8.03	7.03	8.47**	7.46**	8.65**
アルブミン (g/dL)	3.01	3.76	3.07	3.91	3.12	4.10	3.29**	4.19*
グロブリン (g/dL)	3.78	3.98	3.88	4.12	3.91	4.37*	4.17**	4.46**
総コレステロール (mg/dL)	79.2	98.6	75.3	99.8	76.7	115.5	78.5	135.1**
トリグリセリド (mg/dL)	39.8	22.8	40.6	21.1	33.6	22.8	17.6**	22.2
器官重量								
肝臓 (g)	12.426	6.650	14.266**	7.968**	16.196**	9.299**	21.009**	10.824**
副腎 (mg)	53.86	57.14	54.23	67.25*	51.10	71.43**	52.46	72.86**

－：特記すべき所見なし、 PT：プロトロンビン時間、 APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間

a ：ホスラブコナゾール量

c ：投与 176 日及び 182 日において 2 例に体重減少がみられた。1 例は、事故による右後肢の腫脹に伴う麻痺性歩行がみられた。もう 1 例では腹腔の結節、貧血症状、顔面被毛の汚れがみられ、悪性骨髄性白血病によるものと考えられた。病理組織学的検査によりそれぞれ膀胱炎、近位尿細管の硝子滴を伴う骨髄性白血病がみられた。剖検及び病理組織学的検査以外の項目は、2 例を除いた 10 例で評価した。

d ：投与 26 週目に瀕死状態となり、投与 180 日に切迫屠殺した。乏突起膠腫がみられたが、自然発症による病変であり、被験物質に起因しないと考察。

*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.7.3 BFE1224：ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（続き 2）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		10		30		60	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検所見（評価動物数 [死亡例]）	12	12	12	12	12	12	12	11 [1]
肝臓								
肥大	1	0	0	0	0	0	9	5 [0]
病理組織学的検査								
肝臓（評価動物数 [死亡例]）	12	12	12	12	12	12	12	11
小葉中心性肝細胞肥大								
軽微	0	0	3	0	11	8	1	6 [1]
軽度	0	0	0	0	0	0	11	4 [0]
小葉中間性肝細胞空胞化								
軽微	0	0	3	0	11	0	10	0 [0]
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0 [0]
被膜下肝細胞壊死								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0 [0]
甲状腺（評価動物数 [死亡例]）	12	12	12	12	12	12	12	11 [1]
濾胞細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	2	6	6	11 [1]
副腎（評価動物数 [死亡例]）	12	12	12	12	12	12	12	11 [1]
びまん性皮質細胞空胞増加								
軽微	0	0	0	0	2	3	4	6 [0]
腎臓（評価動物数 [死亡例]）	12	12	12	12	12	12	12	11 [1]
近位尿細管上皮細胞褐色								
色素沈着増加 軽微	0	0	0	0	0	0	3[e]	0 [0]
近位尿細管直部硝子滴増加								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	5[e] [0]

a ：ホスラブコナゾール量

e ：腎臓でみられた変化は変性や壊死を伴わなかったため、有意な毒性ではないと考えられた。

2.6.7.7.4 BFE1224：サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：BFE1224

報告書の題名：E1224: A 4-Week Oral Toxicity Study in Monkeys

動物種/系統：サル/カニクイ　　投与期間：4 週　　試験番号：[redacted]

試験開始年齢：3～5 年齢　　回復期間：なし　　添付資料番号：4.2.3.2.4

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

媒体/投与形態：注射用水／水溶液

特記事項：　TK（各群 3 例）は投与 1 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、投与 28 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量：　5 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）		1		5		30	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 3） ラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	152.0 ± 6.3	157.3 ± 19.7	1060 ± 349	1031 ± 164	6550 ± 1347	5222 ± 836
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	1250 ± 215	1385 ± 94	9202 ± 1928	11556 ± 1266	95221 ± 32056	83616 ± 14396
28 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	168.5 ± 59.4	234.7 ± 36.0	1615 ± 438	1413 ± 397	14623 ± 1885	14636 ± 7921
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	1682 ± 346	1909 ± 328	19020 ± 7479	15310 ± 5875	176874 ± 20493	218180 ± 98547
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
28 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

TK：トキシコキネティクス、　N.A.：該当なし、　BLQ：定量下限未満（<50 ng/mL）、　N.C.：算出せず

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.7.4 BFE1224：サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き 1）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見								
一般状態								
無便	0	0	0	0	0	0	0	1[c]
口角の亀裂	0	0	0	0	0	0	2	2
尿検査	―							
心電図検査	―							
眼科学的検査	―							
体重（8 日、kg）	4.87	3.07	4.97	3.07	5.07	3.00	4.77	2.87
体重（28 日、kg）	5.07	3.07	4.97	3.17	5.23	3.10	4.70	3.00
摂餌量（8 日、g/日）	100.0	97.3	100.0	97.3	100.0	100.0	84.3	60.0
摂餌量（28 日、g/日）	100.0	95.7	100.0	98.3	100.0	91.3	92.0	84.0
血液学的検査	―							
血液生化学的検査	―							
器官重量								
肝臓（g）	71.57	56.23	72.10	57.43	80.70	60.53	107.50*	86.53**
副腎（mg）	598.0	501.0	618.3	434.0	569.0	490.7	1027.7**	930.0**
剖検所見（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓 肥大	0	0	0	0	0	0	2	3
副腎 肥大（両側）	0	0	0	0	0	0	2	3

a ：ホスラブコナゾール量
c ：投与 14、15 及び 17 日に観察された。
－：特記すべき所見なし
*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.7.4 BFE1224：サルを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（続き 2）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査								
肝臓（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
びまん性肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	1	0	1	3
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
副腎（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
びまん性皮質細胞空胞増加								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
精巣（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
精細管上皮変性								
軽微	0	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	2	N.A.
中等度	0	N.A.	0	N.A.	0	N.A.	1	N.A.
口角（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
限局性過形成								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	2
限局性炎症性細胞浸潤								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	1

N.A.：該当なし
a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.7.5 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

被験物質：BFE1224

報告書の題名：E1224: A 13-Week Oral Toxicity Study with a 6-Week Recovery Period in Monkeys

動物種/系統：サル/カニクイ　　投与期間：13 週　　試験番号：[redacted]

試験開始年齢：3～6 年齢（雄）、3～5 年齢（雌）　　回復期間：6 週　　添付資料番号：4.2.3.2.5

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）　　投与方法：強制経口　　GLP 適用：適

媒体/投与形態：注射用水／水溶液

特記事項：　媒体対照及び 30 mg/kg/日投与群には 2 匹／性／群からなる回復群を設定し、6 週間の回復期間を通じて飼育した。
TK（各群 3 例）は投与 1 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、投与 28 及び 91 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量：　5 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）		1		5		30	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 3） ラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	191.0 ± 43.0	149.2 ± 24.8	1559 ± 338	980.3 ± 125.6	6917 ± 1872	8229 ± 2902
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	1134 ± 617	1218 ± 542	12079 ± 744	9843 ± 1007	108058 ± 28878	104500 ± 30215
28 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	226.6 ± 8.7	228.3 ± 40.1	1748 ± 222	1410 ± 458	14932 ± 4705	9673 ± 3126
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	1683 ± 672	1713 ± 254	18341 ± 4297	16308 ± 8218	189334 ± 59308	136523 ± 42056
91 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	215.1 ± 36.2	288.0 ± 3.09	1637 ± 382	1693 ± 105	13888 ± 5310	13293 ± 3111
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	1446 ± 503	1777 ± 556	19557 ± 5147	16910 ± 6357	198431 ± 62741	133097 ± 20495
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
28 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
91 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.

TK：トキシコキネティクス、　N.A.：該当なし、　BLQ：定量下限未満（<50 ng/mL）、　N.C.：算出せず

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.7.5 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き 1）：投与期間

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（＋回復群）	3 (+ 2)	3 (+ 2)	3	3	3	3	3 (+ 2)	3 (+ 2)
死亡/瀕死による屠殺例数（回復群）	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
体重（13 週、kg）	5.300	2.688	5.590	2.683	5.290	2.840	4.754	2.390
摂餌量（13 週、g/日）	106.28	93.28	104.27	75.17	105.13	92.57	102.68	79.72
特記すべき所見								
一般状態								
軟便	2[c]	2[d]	0	0	0	0	2[e]	1[f]
尿検査	―							
眼科学的検査	―							
心電図検査	―							
血液学的検査	―							
血液生化学的検査（91 日）								
ALT（IU/L）	33.8	33.4	29.3	43.7	28.7	39.0	73.4[g]	41.2

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
c ：1 例においては投与 41 及び 51 日、もう 1 例においては投与 61 日に観察された。
d ：1 例においては投与 8 日、もう 1 例においては投与 19 及び 20 日に観察された。
e ：投与 11～23 日に、1 例においては合計 4 日、もう 1 例において合計 8 日観察された。
f ：投与 34 日に観察された。
g ：1 例のみ上昇（176 IU/L）

2.6.7.7.5 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き 2）：投与期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
器官重量								
肝臓（g）	80.97	61.43	81.63	55.97	96.37	63.33	124.03	71.67
副腎（g）	0.570	0.457	0.550	0.480	0.593	0.560	1.083	0.783
剖検所見（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
口角								
赤変色（片側）	0	0	0	0	0	0	1	0
肥厚（片側）	0	0	0	0	0	0	1	0
痂皮（片側）	0	0	0	0	0	0	1	0
白斑（両側）	0	0	0	0	0	0	2	0
肝臓								
肥大	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎								
肥大（両側）	0	0	0	0	0	0	1	2

a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.7.5 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き 3）：投与期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査								
肝臓（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
びまん性肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	1
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
びまん性皮質細胞空胞増加								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	3
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0
口角（評価動物数）	3	3	3	3	3	3	3	3
限局性過形成								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0
潰瘍								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0

a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.7.5 BFE1224：サルを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験（続き 4）：回復期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		30	
性別	雄	雌	雄	雌
動物数	2	2	2	2
特記すべき所見				
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0
体重（回復期間 6 週、kg）	6.380	2.595	5.065	2.340
摂餌量（回復期間 6 週、g/日）	102.85	108.00	106.30	97.70
一般所見	－			
尿検査	－			
眼科学的検査	－			
心電図検査	－			
血液学的検査	－			
血液生化学的検査	－			
器官重量	－			
剖検所見	－			
病理組織学的検査				
副腎（評価動物数）	2	2	2	2
限局性皮質細胞空胞増加[h] 軽微	0	0	2	2

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
h ：束状帯内層に限局

2.6.7.7.6 BFE1224：サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：E1224: A 39-Week Oral Toxicity Study in Monkeys　　被験物質：BFE1224

動物種/系統：サル/カニクイ　　投与期間：39 週　　試験番号：[redacted]

試験開始年齢： 4~5 年齢　　回復期間：なし　　添付資料番号：4.2.3.2.6

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日(雄) 、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日(雌)　　投与方法：強制経口　　GLP 適用：適

媒体/投与形態：注射用水／水溶液

特記事項： TK（各群 4 例）は投与 1 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、投与 91 及び 273 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量： 5 mg/kg/日(雄)、1 mg/kg/日(雌)

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）		1		5		30	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
TK（例数 4）									
ラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[c]	N.A.	N.A.	226.3 ± 57.9	182.0 ± 36.7	1482 ± 530	1327 ± 447	7896 ± 1825	9521 ± 5343
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[c]	N.A.	N.A.	1597 ± 281	1396 ± 236	14270 ± 6030	11160 ± 2940	136300 ± 33300	124800 ± 45400
91 日	C_{max}（ng/mL）[c]	N.A.	N.A.	276.2 ± 87.8	258.8 ± 14.0	1448 ± 450	1734 ± 357	11450 ± 2220	10200 ± 2500
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[c]	N.A.	N.A.	2003 ± 350	1733 ± 219	18850 ± 6150	16570 ± 6020	185600 ± 56300	148300 ± 10900
273 日	C_{max}（ng/mL）[c]	N.A.	N.A.	263.3 ± 61.4	275.7 ± 25.2	1594 ± 602	1403 ± 653	14840 ± 4140	8190 ± 133 [b]
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[c]	N.A.	N.A.	2091 ± 433	2023 ± 287	19740 ± 6850	16930 ± 9270	214200 ± 82500	151600 ± 5100 [b]
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ									
1 日	C_{max}（ng/mL）[c]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[c]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
91 日	C_{max}（ng/mL）[c]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[c]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.
273 日	C_{max}（ng/mL）[c]	N.A.	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ [b]
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[c]	N.A.	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	N.C. [b]

TK：トキシコキネティクス、 N.A.：該当なし、 BLQ：定量下限未満（<50 ng/mL）、 N.C.：算出せず

a ：ホスラブコナゾール量

b ：30 mg/kg/日投与群の雌の 1 例は、投与 268 日においてファスティングシンドロームによる瀕死状態のため屠殺した。そのため、30 mg/kg/日投与群の 273 日のみ例数 3 の平均値及び標準偏差を記載した。

c ：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.7.6 BFE1224：サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験（続き 1）：投与期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	1[b]
体重（273 日、kg）	5.13	3.65	5.55	3.28	5.10	3.63	4.45	3.30[d]
摂餌量（273～274 日、g/日）	100	41.9	100	57.7	93.4	72.6	97.1	68.4[d]
特記すべき所見								
一般所見	－							
尿検査	－							
眼科学的検査	－							
心電図検査	－							
血液学的検査	－							
血液生化学的検査								
トリグリセリド （mg/dL） （87 日）	24.5	31.5	47.3	37.5	56.5	36.3	103.5	49.8
（270 日）	33.3	25.5	62.5	42.5	48.0	46.5	97.5	57.3[d]

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
b ：投与 268 日においてファスティングシンドロームによる瀕死状態のため屠殺した。
d ：例数 3 のデータを示した。

2.6.7.7.6 BFE1224：サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験（続き 2）：投与期間終了時

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		1		5		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数	4	4	4	4	4	4	4	3
器官重量								
肝臓（g）	73.23	62.03	75.15	53.35	79.88	68.30	110.58	95.03
副腎（mg）	562.8	529.8	534.5	484.5	611.3	635.3	1120.0	1017.0
剖検所見（評価動物数 [死亡動物数]）	4	4	4	4	4	4	4	3 [1]
肝臓								
肥大	0	0	0	0	0	0	4	3 [1]
副腎								
肥大（両側）	0	0	0	0	0	0	4	3 [1]
病理組織学的検査								
肝臓（評価動物数 [死亡動物数]）	4	4	4	4	4	4	4	3 [1]
びまん性肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	2	2	2	2 [0]
軽度	0	0	0	0	0	0	2	1 [1]
副腎（評価動物数）	4	4	4	4	4	4	4	3 [1]
びまん性皮質細胞空胞増加								
軽微	0	0	0	0	0	1	2	1 [0]
軽度	0	0	0	0	0	0	2	2 [1]

[ ]:瀕死状態のため屠殺した動物数
a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

2.6.7.8.1.1 ラブコナゾール：細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質：ラブコナゾール

報告書の題名：[redacted] AMES REVERSE-MUTATION STUDY IN SALMONELLA AND *Escherichia coli*

菌株：*Salmonella typhimurium*（TA98, TA100, TA1535, TA1537）、*Escherichia coli*（WP2 *uvrA*）

独立して実施した試験数：3

試験番号：[redacted]

代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S-9

プレート数：3（媒体対照：5、陽性対照：2）

添付資料番号：4.2.3.3.1.1

GLP 適用：適

媒体：被験物質；DMSO、陽性対照；DMSO（2-NF、9-AA、2-AA）、水（sodium azide、MMS）

処理年月日：試験 1；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験 2；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験 3；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

陽性対照：S-9 (−)；2-nitrofluorene（2-NF）、Sodium azide、9-aminoacridine（9-AA）、methyl methane-sulfonate（MMS）
S-9 (+)；2-aminoanthracene（2-AA）

処理：プレート法、48 時間

細胞毒性：TA98、TA100、TA1535、TA1537；250 µg/plate、WP2 *uvrA*；なし

特記事項：試験 2 の TA100 株において、S-9 代謝非活性化条件下の陽性対照 sodium azide の復帰変異コロニー数が媒体対照（DMSO）の 3 倍未満と試験成立条件を満たさなかったことから、再試験（試験 3）した。

遺伝毒性：なし

2.6.7.8.1.1 ラブコナゾール：細菌を用いた復帰突然変異試験（続き 1）

被験物質：ラブコナゾール

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/plate）	試験 1：復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	11 ± 3	110 ± 7	10 ± 4	6 ± 2	23 ± 5
	ラブコナゾール	31.25	11 ± 1	115 ± 4	9 ± 2	6 ± 4	N.A.
		62.5	12 ± 6	122 ± 14	8 ± 5	5 ± 3	30 ± 4
		125	9 ± 2	116 ± 11	7 ± 1	6 ± 2	27 ± 3
		250	9 ± 3	121 ± 7	6 ± 3	4 ± 2	24 ± 6
		500 [a]	10 ± 2	94 ± 9	4 ± 1	2 ± 2	23 ± 4
		1000 [a]	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	21 ± 1
	2-NF	2	816	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Sodium azide	1	N.A.	525	301	N.A.	N.A.
	9-AA	100	N.A.	N.A.	N.A.	1153	N.A.
	MMS	2.5 μL/plate	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	574
代謝活性化あり	DMSO	100 μL/plate	16 ± 7	128 ± 12	7 ± 2	8 ± 4	27 ± 4
	ラブコナゾール	31.25	15 ± 4	133 ± 9	10 ± 3	8 ± 2	N.A.
		62.5	17 ± 5	116 ± 18	8 ± 3	7 ± 1	24 ± 6
		125	18 ± 4	119 ± 17	11 ± 4	8 ± 2	27 ± 8
		250	19 ± 3	126 ± 9	10 ± 3	5 ± 2	28 ± 2
		500 [a]	14 ± 5	137 ± 13	6 ± 2	5 ± 1	29 ± 12
		1000 [a]	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	22 ± 7
	2-AA	2.5	682	839	156	60	N.A.
		10	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	260

N.A.：該当なし、 2-NF：2-nitrofluorene、 9-AA：9-aminoacridine、 MMS：methyl methane-sulfonate、 2-AA：2-aminoanthracene
a：被験物質の沈殿がみられた。

2.6.7.8.1.1 ラブコナゾール：細菌を用いた復帰突然変異試験（続き 2）

被験物質：ラブコナゾール

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/plate）	試験 2 及び 3（再試験）：復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）					
			TA98	TA100		TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
				試験 2	試験 3			
代謝活性化なし	DMSO	100 μL/plate	16 ± 2	184 ± 13	93 ± 10	9 ± 4	4 ± 2	27 ± 9
	ラブコナゾール	15.625	14 ± 4	N.A.	93 ± 4	5 ± 1	3 ± 2	N.A.
		31.25	13 ± 3	173 ± 13	92 ± 13	7 ± 6	5 ± 3	N.A.
		62.5	15 ± 4	171 ± 11	97 ± 13	5 ± 1	7 ± 3	22 ± 2
		125	14 ± 5	151 ± 8	98 ± 2	5 ± 1	5 ± 2	21 ± 4
		250	7 ± 4	66 ± 9	74 ± 12	4 ± 3	6 ± 2	20 ± 5
		500 [a]	N.A.	52 ± 3	N.A.	N.A.	N.A.	26 ± 2
		1000 [a]	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	25 ± 1
	2-NF	2	762	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Sodium azide	1	N.A.	528	633	256	N.A.	N.A.
	9-AA	100	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	946	N.A.
	MMS	2.5 μL/plate	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	383
代謝活性化あり	DMSO	100 μL/plate	19 ± 4	170 ± 12	N.A.	10 ± 2	5 ± 3	25 ± 9
	ラブコナゾール	15.625	18 ± 3	N.A.		11 ± 5	7 ± 3	N.A.
		31.25	17 ± 4	191 ± 12		11 ± 3	6 ± 2	N.A.
		62.5	17 ± 1	199 ± 2		9 ± 3	6 ± 3	20 ± 10
		125	21 ± 4	167 ± 20		8 ± 6	4 ± 1	26 ± 3
		250	14 ± 6	98 ± 22		8 ± 2	2 ± 1	21 ± 4
		500 [a]	N.A.	75 ± 13		N.A.	N.A.	24 ± 3
		1000 [a]	N.A.	N.A.		N.A.	N.A.	27 ± 4
	2-AA	2.5	876	824		119	45	N.A.
		10	N.A.	N.A.		N.A.	N.A.	320

N.A.：該当なし、 2-NF：2-nitrofluorene、 9-AA：9-aminoacridine、 MMS：methyl methane-sulfonate、 2-AA：2-aminoanthracene
a：被験物質の沈殿がみられた。

2.6.7.8.1.2 [redacted]：細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名：[redacted] AMES REVERSE-MUTATION STUDY IN SALMONELLA AND *Escherichia coli*

被験物質：[redacted]

菌株：*Salmonella typhimurium*（TA98, TA100, TA1535, TA1537）、
Escherichia coli（WP2 *uvrA*）

独立して実施した試験数：2

プレート数：試験 1；2、試験 2；3
（媒体対照：5、陽性対照：2）

試験番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.3.3.1.2

GLP 適用：適

代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S-9

媒体：被験物質；水、陽性対照； DMSO、水（sodium azide のみ）

処理年月日：試験 1；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験 2；[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

陽性対照：S-9 (−)；2-nitrofluorene（2-NF）、Sodium azide、9-aminoacridine（9-AA）、methyl methane-sulfonate（MMS）
S-9 (+)；2-aminoanthracene（2-AA）

処理：プレート法、48 時間

細胞毒性：なし

特記事項：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
代謝活性化なし	Water	100 μL/plate	17 ± 3	106 ± 13	12 ± 4	10 ± 3	19 ± 8
	[redacted] [a]	50	13 ± 4	103 ± 4	6 ± 4	7 ± 4	21 ± 3
		160	14 ± 1	100 ± 8	10 ± 3	7 ± 2	20 ± 4
		500	17 ± 2	109 ± 6	9 ± 5	7 ± 1	16 ± 4
		1600	20 ± 1	118 ± 27	13 ± 5	6 ± 3	21 ± 6
		5000	18 ± 3	119 ± 4	7 ± 2	7 ± 4	16 ± 4
	2-NF	2	908	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Sodium azide	2	N.A.	969	737	N.A.	N.A.
	9-AA	100	N.A.	N.A.	N.A.	791	N.A.
	MMS	2.5 μL/plate	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	630

N.A.：該当なし、 2-NF：2-nitrofluorene、 9-AA：9-aminoacridine、 MMS：methyl methane-sulfonate

a ：ホスラブコナゾール量として記載

b ：被験物質の沈殿がみられた。

2.6.7.8.1.2 [redacted]：細菌を用いた復帰突然変異試験（続き 1）

被験物質：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
代謝活性化 あり	Water	100 μL/plate	22 ± 3	123 ± 14	12 ± 4	7 ± 2	19 ± 3
	[redacted] [a]	50	24 ± 4	115 ± 6	10 ± 2	9 ± 5	21 ± 6
		160	17 ± 5	133 ± 20	8 ± 1	9 ± 2	14 ± 6
		500	26 ± 2	121 ± 11	11 ± 4	8 ± 2	22 ± 12
		1600	27 ± 5 [b]	146 ± 10	8 ± 5 [b]	8 ± 3 [b]	20 ± 2 [b]
		5000	18 ± 6 [b]	151 ± 9 [b]	11 ± 4 [b]	5 ± 3 [b]	23 ± 6 [b]
	2-AA	2.5	2132	2581	330	245	N.A.
		10	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	699

N.A.：該当なし、 2-AA：2-aminoanthracene
a ：ホスラブコナゾール量として記載
b ：被験物質の沈殿がみられた。

2.6.7.8.1.3 [redacted]：細菌を用いた復帰突然変異試験（GMP バッチ）

報告書の題名：[redacted] AMES REVERSE-MUTATION STUDY IN SALMONELLA AND *Escherichia coli* II

被験物質：[redacted]

菌株：*Salmonella typhimurium*（TA98, TA100, TA1535, TA1537）、*Escherichia coli*（WP2 *uvrA*）

独立して実施した試験数：1

試験番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.3.3.1.3

代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S-9

プレート数：3（媒体対照：5、陽性対照：2）

GLP 適用：適

媒体：被験物質；水、陽性対照； DMSO、水（sodium azide のみ）

処理年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

陽性対照：S-9 (−)；2-nitrofluorene（2-NF）、Sodium azide、9-aminoacridine（9-AA）、methyl methane-sulfonate（MMS）
S-9 (+)；2-aminoanthracene（2-AA）

処理：プレート法、48 時間

細胞毒性：なし

特記事項：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
代謝活性化なし	Water	100 μL/plate	13 ± 2	89 ± 10	7 ± 2	5 ± 1	17 ± 4
	[redacted] [a]	1250	13 ± 2	93 ± 23	7 ± 4	6 ± 2	22 ± 3
		2500	17 ± 2	99 ± 13	8 ± 3	5 ± 3	15 ± 7
		5000	21 ± 5	105 ± 4	7 ± 4	5 ± 3	17 ± 2
	2-NF	2	947	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	Sodium azide	2	N.A.	990	646	N.A.	N.A.
	9-AA	100	N.A.	N.A.	N.A.	892	N.A.
	MMS	2.5 μL/plate	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	611
代謝活性化あり	Water	100 μL/plate	18 ± 5	113 ± 8	13 ± 2	7 ± 5	15 ± 5
	[redacted] [a]	1250	18 ± 5	118 ± 7	10 ± 3	5 ± 1	16 ± 5
		2500	21 ± 2	120 ± 6	11 ± 2	4 ± 2	16 ± 1
		5000	22 ± 2	129 ± 18	8 ± 4	5 ± 2	21 ± 1
	2-AA	2.5	2124	2327	404	386	N.A.
		10	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	617

N.A.：該当なし、 2-NF：2-nitrofluorene、 9-AA：9-aminoacridine、 MMS：methyl methane-sulfonate、 2-AA：2-aminoanthracene
a：ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.8.2 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

2.6.7.8.2.1 ラブコナゾール：ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

報告書の題名：[redacted] CYTOGENETICS STUDY IN PRIMARY HUMAN LYMPHOCYTES

被験物質：ラブコナゾール

細胞：ヒト末梢血由来リンパ球
独立して実施した試験数：1
試験番号：[redacted]
代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S-9
フラスコ数： 4
添付資料番号：4.2.3.3.1.4
媒体：被験物質；DMSO、陽性対照；水
GLP 適用：適
陽性対照：S-9 (−)；mitomycin C、S-9 (+)；cyclophosphamide
処理年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
処理：S-9 (−)；24 時間、S-9 (+)；5 時間
細胞毒性：S-9 (−)；5 μg/mL、S-9 (+)；40 μg/mL
特記事項：なし
遺伝毒性：S-9 (−)；濃度依存的に染色体構造異常を有する分裂中期細胞数が増加したが、細胞毒性が認められた濃度であった。
S-9 (+)；なし

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%）[a]	分析細胞数	構造的異常細胞の出現頻度（%）[a]	染色分体		染色体		10 を超える異常	総異常細胞数
						切断	交換	切断	交換		
代謝活性化なし	DMSO	10 μL/mL	10.2 ± 0.5	200	3.0 ± 0.6	6	0	0	0	0	6
	ラブコナゾール	1.25	10.9 ± 0.5	200	4.0 ± 0.8	6	0	2	0	0	8
		2.5	7.8 ± 0.3	200	5.0 ± 2.4	9	0	2	0	0	11
		5	5.6 ± 0.5**	200	12.5 ± 5.4*	41	1	2	0	1	54
		10	2.5 ± 0.2**	200	35.5 ± 1.3**	184	0	24	0	1	218
	mitomycin C	0.1	5.6 ± 0.4**	200	43.5 ± 4.3**	105	22	31	0	0	158
代謝活性化あり	DMSO	10 μL/mL	12.0 ± 0.6	200	5.5 ± 2.2	10	0	1	0	0	11
	ラブコナゾール	5	9.8 ± 0.4	200	7.0 ± 2.1	13	1	1	0	0	15
		10	10.3 ± 0.8	200	6.0 ± 1.4	10	0	2	0	0	12
		20	8.2 ± 0.7	200	6.0 ± 1.6	15	0	1	0	0	16
		40	3.7 ± 0.2**	200	7.5 ± 2.9	15	0	2	0	0	17
	cyclophosphamide	4	10.2 ± 0.5	200	38.5 ± 2.5**	86	15	19	0	1	130

*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、students t 検定）
a：平均値 ± 標準誤差

2.6.7.8.2.2 [redacted]：ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

報告書の題名：[redacted] CYTOGENETICS STUDY IN PRIMARY HUMAN LYMPHOCYTES

被験物質：[redacted]

細胞：ヒト末梢血由来リンパ球

独立して実施した試験数：1

試験番号：[redacted]

代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導 SD ラット肝 S-9

フラスコ数： 4

添付資料番号：4.2.3.3.1.5

媒体：水

GLP 適用：適

陽性対照：S-9 (−)；mitomycin C、S-9 (+)；cyclophosphamide

処理年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

処理：S-9 (−)；24 時間、S-9 (+)；5 時間

細胞毒性：S-9 (−) / S-9 (+) 共に 250 μg/mL

特記事項：なし

遺伝毒性：S-9 (-) / S-9 (+) 共にあり

代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	分裂指数（%） [b]	分析細胞数	構造的異常細胞の出現頻度（%） [b]	染色分体		染色体		10 を超える異常	総異常細胞数
						切断	交換	切断	交換		
代謝活性化なし	水	20 μL/mL	11.5 ± 0.9	200	2.0 ± 0.8	3	0	1	0	0	4
	[redacted] [a]	31.3	10.1 ± 1.4	200	5.0 ± 1.3	7	0	4	0	0	11
		62.5	10.4 ± 0.8	200	7.0 ± 3.4	5	1	8	0	0	14
		125	8.6 ± 1.4	200	8.0 ± 0.8†	17	0	1	0	0	18
		250	5.9 ± 0.1**	200	9.0 ± 1.7†	17	0	4	0	1	31
	mitomycin C	0.1	6.8 ± 0.6**	200	33.0 ± 2.4**	64	14	19	0	0	97
代謝活性化あり	水	20 μL/mL	13.2 ± 1.1	200	1.5 ± 1.5	2	0	1	0	0	3
	[redacted] [a]	62.5	12.4 ± 1.7	200	2.0 ± 1.4	4	0	0	0	0	4
		125	12.3 ± 0.6	200	6.0 ± 0.8†	7	0	8	0	0	15
		250	8.2 ± 1.3*	200	4.5 ± 1.3†	8	0	2	0	0	10
		500	6.2 ± 0.9**	200	5.0 ± 1.3†	8	0	3	0	0	11
	cyclophosphamide	4	7.5 ± 1.0**	200	33.5 ± 3.1**	54	23	28	0	1	115

a ：ホスラブコナゾール量として記載

b ：平均値 ± 標準誤差

*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、students t 検定）

†：$P < 0.05$（媒体対照群に対する有意差、ANOVA 及び LSD 検定）

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

2.6.7.9.1.1 ラブコナゾール：ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

報告書の題名：[redacted] MICRONUCLEUS EVALUATION OF A TWO-WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS

被験物質：ラブコナゾール

動物種/系統：ラット/ Hsd:SD
投与期間：2 週間
試験番号：[redacted] ([redacted])
週齢：約 5 週齢
骨髄採取日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted], [redacted], [redacted] 日
添付資料番号：4.2.3.3.2.1
評価した細胞：PCE
投与方法：経口
GLP 適用：適
分析細胞数/動物：>2000 PCE
媒体/投与形態：PEG-400 / 溶液
投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項：なし
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：並行して実施した、ラブコナゾール：ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（[redacted]、添付資料番号 4.2.3.2.7）において、最高用量（360 mg/kg/日）の初回投与時のラブコナゾールの $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 83645 ng·h/mL、雌で 129981 ng·h/mL、C_{max} は雄で 5700 ng/mL、雌で 7113 ng/mL であった。

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数	PCE（%）[a]	MN-PCE（%）[a]
雄				
ラブコナゾール	0（媒体対照）	4	59 ± 3.1	0.12 ± 0.05
	8	4	59 ± 4.2	0.17 ± 0.06
	60	4	61 ± 3.1	0.18 ± 0.11
	360	4	55 ± 0.7	0.10 ± 0.04
雌				
ラブコナゾール	0（媒体対照）	4	55 ± 2.0	0.18 ± 0.15
	8	4	58 ± 3.5	0.12 ± 0.05
	60	4	58 ± 6.3	0.21 ± 0.13
	360	4	61 ± 4.7	0.09 ± 0.05

PEG-400：ポリエチレングリコール 400、 PCE：多染性赤血球、 MN-PCE：小核を有する多染性赤血球
a：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.9.1.2 ラブコナゾール：ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

報告書の題名：[redacted] ORAL MICRONUCLEUS STUDY IN RATS　　被験物質：ラブコナゾール

動物種/系統：ラット/ Hsd:SD　　投与期間：3 日間　　試験番号：[redacted]

週齢：約 8 週齢　　骨髄採取時間：最終投与後約 24 時間　　添付資料番号：4.2.3.3.2.2

評価した細胞：PCE　　投与方法：経口　　GLP 適用：適

分析細胞数/動物：>2000 PCE　　媒体/投与形態：PEG-400 / 溶液　　投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

特記事項：雌の 30 及び 750 mg/kg 投与群において、MN-PCE の明らかな上昇が認められたが、陰性対照の背景値の範囲内であり、用量依存性も見られないことから、陰性対照の低値に由来し、被験物質の影響ではないと判断した。

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

曝露証明：ラブコナゾール：ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（[redacted]、添付資料番号 4.2.3.2.7）において、最高用量（360 mg/kg/日）の初回投与時のラブコナゾールの AUC_{0-24} は雄で 83645 ng·h/mL、雌で 129981 ng·h/mL、C_{max} は雄で 5700 ng/mL、雌で 7113 ng/mL であった。

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数	PCE（%）[a]	MN-PCE（%）[a]
雄				
ラブコナゾール	0（媒体対照）	5	53 ± 6.6	0.18 ± 0.07
	30	5	52 ± 4.8	0.15 ± 0.05
	150	5	58 ± 5.8	0.27 ± 0.17
	750	5	49 ± 6.6	0.16 ± 0.11
cyclophosphamide	7	5	45 ± 5.0	2.56 ± 0.61**
雌				
ラブコナゾール	0（媒体対照）	5	53 ± 3.8	0.08 ± 0.06
	30	5	53 ± 7.3	0.17 ± 0.07*
	150	5	58 ± 11.7	0.10 ± 0.06
	750	5	44 ± 3.3	0.21 ± 0.07**
cyclophosphamide	7	5	47 ± 4.3	1.82 ± 0.40**

PEG-400：ポリエチレングリコール 400、　PCE：多染性赤血球、　MN-PCE：小核を有する多染性赤血球

a：平均値 ± 標準偏差

*、**：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.9.1.3 [redacted]：ラットを用いた骨髄細胞の小核試験

報告書の題名：[redacted] INTRAVENOUS MICRONUCLEUS STUDY IN RATS　　被験物質：[redacted]

動物種/系統：ラット/ Hsd:SD　　投与期間：3 日間　　試験番号：[redacted]

週齢：約 8 週齢　　骨髄採取時間：最終投与後約 24 時間　　添付資料番号：4.2.3.3.2.3

評価した細胞：PCE　　投与方法：静脈内注射　　GLP 適用：適

分析細胞数/動物：>2000 PCE　　媒体/投与形態：5%デキストロース溶液 / 溶液　　投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

特記事項：なし

毒性：130 mg/kg/日の雌雄で活動性低下、虚脱、被毛粗剛、鼻口部の汚れ、及び中等度の全身性の振戦がみられた。

細胞毒性：雄において媒体対照と比較して PCE が約 24%減少した。

遺伝毒性：なし

曝露証明：なし

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数	PCE（%）[b]	MN-PCE（%）[b]
雄				
[redacted] [a]	0（媒体対照）	5	54 ± 3.2	0.15 ± 0.09
	32.5	5	47 ± 2.6	0.05 ± 0.00
	65	5	53 ± 2.9	0.08 ± 0.07
	130	5	41 ± 2.1	0.10 ± 0.05
cyclophosphamide	7	5	45 ± 4.7	1.87 ± 0.31**
雌				
[redacted] [a]	0（媒体対照）	5	47 ± 4.2	0.15 ± 0.14
	32.5	5	49 ± 3.2	0.12 ± 0.12
	65	5	46 ± 4.8	0.11 ± 0.11
	130	5	43 ± 2.1	0.09 ± 0.04
cyclophosphamide	7	5	44 ± 3.3	1.69 ± 0.26**

PCE：多染性赤血球、　MN-PCE：小核を有する多染性赤血球

a　：ホスラブコナゾール量として記載

b　：平均値 ± 標準偏差

**：$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、students t 検定）

2.6.7.9.2 ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

2.6.7.9.2.1 ラブコナゾール：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

報告書の題名：[redacted] ORAL DNA REPAIR STUDY IN RATS

被験物質：ラブコナゾール

動物種/系統：ラット/ SD
処理計画：単回
試験番号：[redacted]
週齢：9～10 週齢
計測時間：2 及び 16 時間
添付資料番号：4.2.3.3.2.4
評価した細胞：肝細胞
投与方法：経口
GLP 適用：適
分析細胞数/動物：315
媒体/投与形態：PEG-400 / 溶液
（陽性対照は水溶液）
投与年月：雄：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
雌：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

特記事項：なし
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：ラブコナゾール：ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（[redacted]、添付資料番号 4.2.3.2.7）において、最高用量（360 mg/kg/日）の初回投与時のラブコナゾールの $AUC_{0\text{-}24}$ は雄で 83645 ng·h/mL、雌で 129981 ng·h/mL、C_{max} は雄で 5700 ng/mL、雌で 7113 ng/mL であった。

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	時間（h）	NG 数 [a b]	細胞質粒子数 [a]	NNG 数 [a c]	修復細胞 [d] の出現率（%） [a]	修復細胞 [d] 中の NNG 数 [a e]
雄								
ラブコナゾール	0（媒体対照）	3	16	3.9 ± 0.3	8.9 ± 0.8	−4.9 ± 0.6	0 ± 0	N.C.
	100	3	2	3.5 ± 0.3	7.9 ± 0.9	−4.4 ± 0.5	0 ± 0	N.C.
		3	16	3.9 ± 0.7	8.7 ± 0.4	−4.8 ± 0.3	1 ± 1	10.6
	300	3	2	3.5 ± 0.4	8.3 ± 1.1	−4.8 ± 0.8	0 ± 0	N.C.
		3	16	5.0 ± 0.1	11.0 ± 0.7	−6.0 ± 0.6	0 ± 0	N.C.
	900	3	2	4.1 ± 0.7	8.3 ± 1.5	−4.2 ± 0.8	0 ± 0	N.C.
		3	16	3.6 ± 0.2	7.4 ± 0.3	−3.8 ± 0.5	0 ± 0	N.C.
DMN	10	3	2	13.5 ± 1.4	5.8 ± 0.6	7.7 ± 1.0	63 ± 4	11.7 ± 0.9

PEG-400：ポリエチレングリコール 400、 DMN：Dimethylnitrosamine、 N.C.：算出せず
a ：平均値 ± 標準誤差
b ：核粒子数
c ：正味核粒子数（NG 数－細胞質粒子数）
d ：NNG が 5 以上の細胞
e ：修復細胞の出現率が 0.5%以下の場合は算出せず

2.6.7.9.2.1 ラブコナゾール：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験（続き 1）

被験物質：ラブコナゾール

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	時間（h）	NG 数 [a b]	細胞質粒子数 [a]	NNG 数 [a c]	修復細胞 [d] の出現率（%）[a]	修復細胞 [d] 中の NNG 数 [a e]
雌								
ラブコナゾール	0（媒体対照）	3	16	3.8 ± 0.6	9.5 ± 1.2	−5.7 ± 0.6	0 ± 0	N.C.
	100	3	2	2.8 ± 0.2	7.1 ± 0.1	−4.4 ± 0.3	0 ± 0	N.C.
		3	16	3.4 ± 0.4	8.2 ± 0.3	−4.8 ± 0.2	1 ± 0	9.5 ± 0.0
	300	3	2	2.6 ± 0.4	6.8 ± 0.4	−4.2 ± 0.2	0 ± 0	N.C.
		3	16	3.5 ± 0.3	8.9 ± 0.2	−5.4 ± 0.1	0 ± 0	N.C.
	900	3	2	2.3 ± 0.2	6.0 ± 0.3	−3.7 ± 0.0	0 ± 0	N.C.
		3	16	3.2 ± 0.5	9.0 ± 0.7	−5.7 ± 0.2	0 ± 0	N.C.
DMN	10	3	2	16.4 ± 5.9	5.4 ± 0.6	11.0 ± 5.4	61 ± 15	15.2 ± 4.4

DMN：Dimethylnitrosamine、 N.C.：算出せず
a ：平均値 ± 標準誤差
b ：核粒子数
c ：正味核粒子数（NG 数－細胞質粒子数）
d ：NNG が 5 以上の細胞
e ：修復細胞の出現率が 0.5%以下の場合は算出せず

2.6.7.9.2.2 [redacted]：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

報告書の題名：[redacted] INTRAVENOUS DNA REPAIR STUDY IN RATS　　被験物質：[redacted]

動物種/系統：ラット/ Hsd:SD　　処理計画：単回　　試験番号：[redacted]

週齢：6～8 週齢　　計測時間：2～4 及び 14～16 時間　　添付資料番号：4.2.3.3.2.5

評価した細胞：肝細胞　　投与方法：静脈内　　GLP 適用：適

分析細胞数/動物：150　　媒体/投与形態：5%デキストロース水溶液 / 溶液　　投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

（陽性対照は水溶液）

特記事項：DMN は腹腔内投与した。[redacted] の投与量は 40、80 及び 160 mg/kg と設定したが、試験 1 において調製濃度を誤ったため、実際は 25、48 及び 105 mg/kg であった。25 mg/kg を評価から除外し、40 及び 105 mg/kg を低及び中用量とし、試験 2 で高用量を追加した。

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

曝露証明：なし

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	時間（h）	NG 数 [a b]	細胞質粒子数 [a]	NNG 数 [a c]	修復細胞 [d] の出現率（%） [a]
雄							
試験 1							
[redacted] [e]	0（媒体対照）	3	2 - 4	5.47 ± 1.28	6.63 ± 1.33	−1.16 ± 0.87	1.78 ± 1.86
		3	14 - 16	5.13 ± 1.60	6.11 ± 1.76	−0.98 ± 0.54	1.33 ± 2.24
	48	3	2 - 4	6.72 ± 1.69	7.19 ± 1.36	−0.47 ± 0.68	3.04 ± 2.95
		3	14 - 16	4.50 ± 0.76	5.31 ± 1.23	−0.80 ± 0.70	1.56 ± 2.19
	105	3	2 - 4	5.18 ± 0.96	5.81 ± 0.98	−0.64 ± 0.62	2.50 ± 3.16
		3	14 - 16	5.05 ± 0.98	5.94 ± 1.29	−0.89 ± 0.65	0.67 ± 1.41
DMN	10	3	2 - 4	28.87 ± 4.08	6.25 ± 1.56	22.62 ± 3.82	96.67 ± 3.32
	15	3	14 - 16	14.78 ± 3.34	4.93 ± 1.47	9.86 ± 3.80	77.33 ± 22.76

DMN：Dimethylnitrosamine
a　：平均値 ± 標準偏差
b　：核粒子数
c　：正味核粒子数（NG 数－細胞質粒子数）
d　：NNG が 5 以上の細胞
e　：ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.9.2.2 [redacted]：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験（続き 1）

被験物質：[redacted]

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	時間（h）	NG 数 [a b]	細胞質粒子数 [a]	NNG 数 [a c]	修復細胞 [d] の出現率（%） [a]
雄							
試験 2							
[redacted] [e]	0（媒体対照）	3	2 - 4	5.63 ± 1.09	5.98 ± 1.00	−0.35 ± 0.38	4.67 ± 2.00
		3	14 - 16	4.88 ± 0.75	5.57 ± 0.78	−0.68 ± 0.67	0.89 ± 1.45
	252	3	2 - 4	5.03 ± 0.58	6.19 ± 0.66	−1.16 ± 0.37	1.56 ± 1.67
		3	14 - 16	5.40 ± 0.64	5.98 ± 0.90	−0.58 ± 0.61	2.22 ± 2.11
DMN	10	3	2 - 4	23.86 ± 2.09	5.81 ± 1.10	18.05 ± 1.76	98.22 ± 1.56
	15	3	14 - 16	17.82 ± 2.57	4.29 ± 0.44	13.52 ± 2.70	90.67 ± 8.83

DMN：Dimethylnitrosamine
a ：平均値 ± 標準偏差
b ：核粒子数
c ：正味核粒子数（NG 数－細胞質粒子数）
d ：NNG が 5 以上の細胞
e ：ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.9.2.2 [redacted]：ラットを用いた不定期 DNA 合成試験（続き 2）

被験物質：[redacted]

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	時間（h）	NG 数 [a b]	細胞質粒子数 [a]	NNG 数 [a c]	修復細胞 [d] の出現率（%） [a]
雌							
試験 1							
[redacted] [e]	0（媒体対照）	3	2-4	3.45 ± 0.51	3.54 ± 0.78	−0.09 ± 0.67	2.44 ± 2.19
		3	14-16	4.29 ± 0.57	4.84 ± 0.55	−0.55 ± 0.66	2.34 ± 2.50
	48	3	2-4	3.97 ± 1.00	4.58 ± 1.67	−0.60 ± 0.85	1.33 ± 1.73
		3	14-16	5.02 ± 1.17	5.57 ± 0.86	−0.56 ± 0.42	2.50 ± 3.57
	105	3	2-4	3.84 ± 0.71	4.40 ± 0.94	−0.57 ± 0.45	3.11 ± 2.26
		3	14-16	4.70 ± 0.77	4.83 ± 0.66	−0.14 ± 0.24	2.67 ± 2.00
DMN	10	3	2-4	22.26 ± 6.09	4.09 ± 1.89	18.17 ± 4.56	92.44 ± 9.10
	15	3	14-16	18.13 ± 3.91	4.37 ± 0.66	13.76 ± 3.35	89.16 ± 11.76
試験 2							
[redacted] [e]	0（媒体対照）	3	2-4	3.32 ± 0.66	3.78 ± 0.86	−0.47 ± 0.34	1.11 ± 1.45
		3	14-16	4.17 ± 1.16	4.46 ± 1.23	−0.29 ± 0.48	1.33 ± 1.73
	252	3	2-4	3.18 ± 0.42	3.67 ± 0.76	−0.49 ± 0.39	0.00 ± 0.00
		3	14-16	3.70 ± 0.81	4.07 ± 0.92	−0.38 ± 0.39	1.33 ± 1.73
DMN	10	3	2-4	18.98 ± 3.09	3.25 ± 0.83	15.73 ± 2.70	95.78 ± 4.74
	15	3	14-16	14.05 ± 0.97	3.12 ± 0.68	10.93 ± 0.40	90.00 ± 2.83

DMN：Dimethylnitrosamine
a ：平均値 ± 標準偏差
b ：核粒子数
c ：正味核粒子数（NG 数－細胞質粒子数）
d ：NNG が 5 以上の細胞
e ：ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ラブコナゾール、[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット /Crl:CD (SD) IGS BR	ラブコナゾール	経口（PEG-400/溶液）	妊娠 6～15 日	0, 20, 200, 2000	妊娠動物各 22	F_0 母動物では、2000 mg/kg/日投与群で被毛の尿付着及び鼻周囲の汚れが観察され、体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。F_1 出生児では、全投与群で過剰肋骨（第 7 頚椎及び第 1 腰椎）の発生が増加した。	[redacted]	4.2.3.5.2.9 (参考資料)
ラット /Crl:CD (SD) IGS BR	ラブコナゾール	経口（PEG-400/溶液）	妊娠 6～15 日	0, 2, 20	妊娠動物各 80	F_0 母動物では、全投与群で血清総エストロゲン量の低下が、20 mg/kg/日投与群で胎児の体重増加を伴う妊娠期間のわずかな延長がみられた。F_1 出生児では、新生児期に全投与群で過剰肋骨（第 7 頚椎及び第 1 腰椎）の発生が増加したが、これらは他のアゾール系抗真菌薬に共通した所見であった。また、20 mg/kg/日で生後 4 日生存率が低下した。F_1 出生児の生後約 60 日において、頚肋は全投与群で回復し、腰肋は 2 mg/kg/日投与群では回復、20 mg/kg/日でもほぼ回復したことから、胎児毒性は、ラブコナゾールのステロイド合成系酵素阻害作用及び CYP 阻害作用に関連する可能性が考えられた。	[redacted]	4.2.3.5.2.4
ラット /Crl:CD (SD) IGS BR VAF/Plus	[redacted]	静脈内（5.0%デキストロース/溶液）	妊娠 6～15 日	0, 60, 80, 100	妊娠動物各 8	母動物では、全投与群で用量依存的な流涎、眼瞼下垂並びに投与期間初期（妊娠 6～9 日）の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。80 及び 100 mg/kg/日投与群では、活動性低下及び頻呼吸がみられた。60 mg/kg/日投与群の胎児では、被験物質に起因した所見はみられず、80 及び 100 mg/kg/日投与群では胎児重量がそれぞれ 6%及び 7%低下した。[redacted] の胎児に対する毒性は、母動物の毒性用量でのみみられた。	[redacted]	4.2.3.5.2.5 (参考資料)

PEG-400：ポリエチレングリコール 400
a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き 1）

被験物質：[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット /Crl:CD (SD) IGS BR VAF/Plus	[redacted]	静脈内（5.0%デキストロース/溶液）	妊娠 6～15 日	0, 25, 50, 100	妊娠動物各 25	母動物では、妊娠 6～9 日において、25 及び 50 mg/kg/日投与群で体重増加抑制、また 100 mg/kg/日投与群で体重減少が認められた。50 mg/kg/日以上の投与群では投与期間中の体重増加抑制が認められた。また、50 mg/kg/日以上の投与群で、軟便又は液状便、流涎、及び脱水に加え、全投与期間を通じて摂餌量の減少がみられた。100 mg/kg/日投与群の 1 例が妊娠 11 日に死亡した。胎児では、25 mg/kg/日以上の投与群で、頚肋、肋骨骨化領域の拡大又は肥厚、過剰肋骨を伴う骨化部位数の変化（胸椎の増加及び腰椎の減少に伴う骨化肋骨対数の増加）を含む肋骨の変異に加え、頸椎弓及び胸骨椎体の骨化減少（骨化遅延又は未骨化）又は胸骨中心の骨化部位数減少がみられた。50 mg/kg/日以上の投与群で、頭蓋骨（頬骨突起の形状異常）及び前肢趾骨（骨化部位数減少）の骨化への影響がみられた。100 mg/kg 投与群で、頭蓋顔面領域（口蓋裂及び小眼球症）及び体幹（臍動脈の位置異常）の奇形に加え、頭蓋骨（鼓室輪）、椎骨（胸椎椎体）、骨盤（恥骨）、前肢（中手骨）及び後肢（中足骨及び趾節骨）の骨化減少（骨化遅延又は未骨化、二裂、又は骨化部位数の減少）などの骨化の変異がみられた。さらに、胎児の体重減少及び同腹児数減少に伴う胚吸収増加が認められた。 以上の結果から、[redacted]は、全投与群で母動物及び胎児に影響を及ぼすことが示された。	[redacted]	4.2.3.5.2.6

a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted]の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き 2）

被験物質：ラブコナゾール、BFE1224、[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量[a]（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ウサギ/NZW	ラブコナゾール	経口（PEG-400/溶液）	妊娠 7～19 日	0, 15, 50, 150, 450	妊娠動物各 6	母動物では、全投与群で投与期間中に体重減少／体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。被毛の糞付着、流産徴候がみられた。50 mg/kg/日以上の投与群では瀕死／死亡例が発生した。全投与群で被験物質に起因した流産がみられ、50 mg/kg/日以上では用量依存的な胚吸収を伴っていた。	[redacted]	4.2.3.5.2.7 (参考資料)
ウサギ/NZW	[redacted]	静脈内（5.0%デキストロース/溶液）	妊娠 7～19 日	0, 3, 6, 12, 24	妊娠動物各 6	母動物では、3 mg/kg/日投与群に変化はみられなかった。投与期間中、6、12、及び 24 mg/kg/日投与群で体重増加抑制及び体重減少がみられた。24 mg/kg/日投与群で投与期間中に摂餌量の減少、便量低下／乾燥便、身づくろいの見られない被毛がみられた。また、剖検により胃幽門部に赤い壊死がみられた。24 mg/kg/日投与群の胎児では、吸収及び後期吸収（妊娠 20～21 日）による流産が 2 例観察された。	[redacted]	4.2.3.5.2.8 (参考資料)
ラット/Crl:CD (SD)	BFE1224	経口（注射用水/溶液）	妊娠 6 日～分娩後 6 日	0, 6, 20, 60	妊娠動物各 7	F_0 母動物では、60 mg/kg/日投与群の 2 例で妊娠 7 及び 8 日に体重減少及び摂餌量の減少がみられた。F_1 出生児では、60 mg/kg/日で生後 4 日生存率が低下した。	[redacted]	4.2.3.5.3.2 (参考資料)

PEG-400：ポリエチレングリコール 400
a：特に説明のない限り、BFE1224／[redacted] の投与量は、ホスラブコナゾール量として記載

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

2.6.7.12.1 ラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：[redacted]: INTRAVENOUS STUDY OF FERTILITY AND EARLY EMBRYONIC DEVELOPMENT IN RATS

被験物質：[redacted]

試験計画：ICH 4.1.1 準拠

動物種 / 系統：ラット / Crl:CD (SD) IGS BR VAF/Plus

試験開始週齢：雄約 13 週齢、雌約 11 週齢

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

投与期間：雄：交配前 14 日～剖検前日
雌：交配前 14 日～妊娠 7 日

交尾成立日：妊娠 0 日

帝王切開日：妊娠 16 日

投与方法：静脈内

媒体 / 投与形態：5.0%デキストロース/ 溶液

試験番号：[redacted]

添付資料番号：4.2.3.5.1.1

GLP 適用：適

特記事項： なし

無毒性量： F_0 雄：一般毒性 <25 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生 100 mg/kg/日
F_0 雌：一般毒性 <25 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生 100 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	25	50	100
雄				
評価動物数	25	25	25	25
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0
一般状態				
流涎	0	9	24	25
口周囲の汚れ（赤色/透明）	0	6	15	25
鼻周囲の汚れ（赤色/透明）	0	2	6	14
活動性低下	0	0	0	16
脱水	0	0	0	6
腹部被毛の尿付着	0	0	0	5
色素鼻汁	1	1	1	4
紅涙	0	0	0	4
正向反射障害	0	0	0	2
剖検所見	－			

－：特記すべき所見なし
a：ホスラブコナゾール量

2.6.7.12.1 ラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き 1）

被験物質：[redacted]

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	25	50	100
雄（続き 1）				
評価動物数	25	25	25	25
交配前体重（4 日, g）	467.7	468.1	465.9	447.6
交配前体重増加量（1 - 4 日, g）	−8.4	−4.2	−8.2	−25.3**
交配前体重（14 日, g）	494.2	492.8	487.6	468.6*
交配前体重増加量（1 – 14 日, g）	18.1	20.5	13.5	−4.3**
体重（40 日, g）	542.7	542.6	532.9	516.8
交配後体重増加量（28 - 40 日, g）	25.9	22.9	21.9	17.2**
交配前摂餌量（1 – 8 日, g/日）	26.3	26.6	26.0 [24] [b]	22.5**
交配前摂餌量（8 – 14 日, g/日）	26.9	27.3	26.1	26.0
摂餌量（28 – 40 日, g/日）	27.0	27.0 [24] [b]	26.2 [24] [b]	25.6
平均交配所要日数	3.8	2.8	3.1	2.5
交尾動物数	25	25	25	24
受胎動物数 [%] [c]	22 [88.0]	24 [96.0]	25 [100.0]	22 [91.7]

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
b ：[ ]は餌をこぼした動物を除いた評価例数
c ：[ ]は受胎動物数の割合（妊娠させた動物数 / 交尾動物数 × 100）
*、**：$P \leq 0.05$、$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.12.1 ラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き 2）

被験物質：[redacted]

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	25	50	100
雌				
評価動物数	25	25	25	25
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	5[d]
一般状態				
流涎	0	7	25	24
口周囲の物質（赤色）	0	0	7	24
活動性低下	0	0	0	10
脱水	0	0	2	21
腹部被毛の尿付着	0	0	0	11
色素鼻漏	0	0	0	4
剖検所見		―		
交配前体重（4 日, g）	251.2	249.3	252.8	244.3
交配前体重増加量（1 – 4 日, g）	−6.4	−4.9	−3.4	−13.2
交配前体重（8 日, g）	256.7	254.6	259.4	269.0**
交配前体重増加量（4 – 8 日, g）	5.5	5.3	6.6	18.8** [21][e]
交配前体重（15 日, g）	264.1	260.2	264.0	275.8* [21][e]
交配前体重増加量（1 – 15 日, g）	6.5	6.0	7.7	16.5** [21][e]
妊娠時体重（妊娠 16 日, g）	349.5 [19][f]	339.3 [24][f]	348.5 [23][f]	360.4 [18][f]
交配前摂餌量（1 – 15 日, g/日）	17.5 [24][b]	17.0 [24][b]	17.5	17.5 [21][e]
妊娠時摂餌量（妊娠 0-16 日, g/日）	23.6 [19][f]	22.5 [24][f]	23.2 [23][f]	24.0 [18][f]

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
b ：[ ]は餌をこぼした動物を除いた評価例数
d ：うち 4 例は体重減少、死戦期所見がみられ、投与 6 日（投与前）に死亡又は瀕死、残り 1 例は投与ミスにより妊娠 0 日に死亡
e ：[ ]は死亡又は切迫屠殺した動物をを除いた評価例数
f ：妊娠動物数
*、**：$P \leq 0.05$、$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.12.1 ラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き 3）

被験物質：[redacted]

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	25	50	100
雌（続き 1）				
評価動物数	25	25	25	21[g]
平均性周期 / 14 日	3.5	3.4	3.2	2.9**
性周期各ステージの割合				
発情前期（%）	20.0	14.8*	15.1	9.5**
発情期（%）	28.0	28.3	28.0	26.9
発情後期（%）	12.3	11.4	13.1	9.2
発情休止期（%）	39.7	45.4	43.7	54.4**
平均交配所要日数	2.2	2.3	2.1	3.0
交尾動物数	25	25	25	21
受胎動物数 [%] [h]	19 [76.0]	24 [96.0]	23 [92.0]	18 [90.0] [i]
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
平均黄体数	17.6	17.0	16.6	18.1
平均着床数	15.0	14.8	14.7	14.9
平均着床前死亡数	13.9	12.5	10.6	16.5
平均着床後死亡数	14.5	14.1	13.6	14.1
総生存胎児数	276	338	314	254
平均生存胎児数	14.5	14.1	13.6	14.1
平均吸収胚数	0.5	0.7	1.1	0.8

a ：ホスラブコナゾール量
g ：投与後 5 日に死亡/切迫屠殺した動物を除いた例数
h ：[ ]は妊娠動物数の割合（妊娠動物数 / 交尾動物数 × 100）
i ：[%]は投与ミスにより妊娠 0 日に死亡した 1 例を除いた 20 例中の割合
*、** ：$P \leq 0.05$、$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：E1224: An Oral Embryo-Fetal Development Study in Rats　　被験物質：BFE1224

試験計画：ICH 4.1.3 準拠　　投与期間：妊娠 6 日～17 日　　試験番号：[redacted]

動物種 / 系統：ラット / Crl:CD (SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日　　添付資料番号：4.2.3.5.2.1

試験開始週齢：13 週齢　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：強制経口

媒体 / 投与形態：注射用水 / 溶液

特記事項：　TK はサテライト群（各群 5 例）を設け、妊娠 6 日の投与後 1、2、4、8、及び 24 時間、妊娠 17 日の投与前、投与後 1、2、4、8、及び 24 時間に採血した。

無毒性量：　F_0 母動物：一般毒性 20 mg/kg/日
F_1 胎児：骨格変異 0.20 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）	0.02	0.20	20
母動物					
TK（例数 5）					
ラブコナゾールの薬物動態パラメータ [C_{max} (ng/mL)、AUC_{0-24} (ng·h/mL)][b]					
投与 1 日目、妊娠 6 日	C_{max}	N.A.	BLQ	17.86 ± 1.93	3482 ± 618
	AUC_{0-24}	N.A.	N.C.	318.4 ± 13.9	51540 ± 9550
投与 12 日目、妊娠 17 日	C_{max}	N.A.	7.365 ± 2.612	74.39 ± 7.26	2933 ± 292
	AUC_{0-24}	N.A.	91.07 ± 77.59	1413 ± 112	47370 ± 7960
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ [C_{max} (ng/mL)、AUC_{0-24} (ng·h/mL)][b]					
投与 1 日目、妊娠 6 日	C_{max}	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.
投与 12 日目、妊娠 17 日	C_{max}	N.A.	BLQ	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}	N.A.	N.C.	N.C.	N.C.

TK：トキシコキネティクス、　N.A.：該当なし、　BLQ：定量下限未満（<5 ng/mL）、　N.C.：算出せず

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.13.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（続き 1）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	0.02	0.20	20
母動物				
設定動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	19	20	20	19
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	0	0
一般状態	―			
剖検所見	―			
体重（妊娠 18 日, g）	365	370	376	359
体重増加量（妊娠 6 -18 日, g）	81	83	85	74
摂餌量（妊娠 18 日, g/kg/日）	27	27	27	27
妊娠状態				
平均黄体数[c]	15.3	15.1	14.3	13.8
平均着床数[c]	14.5	14.6	13.5	12.7
着床率（%）[c]	94.5	96.7	94.4	89.5
胎児				
評価母体数	19	20	20	19
平均着床後死亡数[c]	0.8	0.8	0.8	0.7
平均着床後死亡率（%）[c]	5.4	5.1	5.4	7.3
総生存胎児数	259	277	255	227
平均生存胎児数[c]	13.6	13.9	12.8	11.9
胎児性比[c d]	0.44	0.50	0.53	0.54

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
c ：母体あたりの平均値
d ：雄胎児数 /（雄胎児数 + 雌胎児数）

2.6.7.13.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（続き 2）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	0.02	0.20	20
胎児（続き）				
平均胎児体重（g） 雄	3.94	4.08	4.12	4.19[*]
雌	3.71	3.83	3.91[*]	3.91[*] [e]
外表異常	－			
骨格異常	－			
骨格変異				
評価胎児数	259	277	255	227
完全過剰肋骨				
胎児数 [%] [f]	1 [0.4]	0 [0.0]	0 [0.0]	8 [3.6]
母体数 [%] [g h]	1 [5.3]	0 [0.0]	0 [0.0]	4 [21.1]
短小過剰肋骨				
胎児数 [%] [f]	19 [8.0]	34 [12.1]	41 [15.7]	158 [72.6] [††]
母体数 [%] [g h]	9 [47.4]	12 [60.0]	12 [60.0]	19 [100.0]
頚肋				
胎児数 [%] [f]	3 [1.2]	2 [0.7]	4 [1.5]	75 [36.0] [††]
母体数 [%] [g h]	2 [10.5]	2 [10.0]	2 [10.0]	18 [94.7]

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
e ：母動物 1/19 例は雌胎児がいなかったため、18 例の平均値
f ：[ ]は母体あたりの割合の平均値
g ：[ ]は母体数の割合
h ：検定せず
[*]：$P \leq 0.05$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）
[††]：$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Steel 検定）

2.6.7.13.2 ラブコナゾール：ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験

被験物質：ラブコナゾール

報告書の題名：[redacted] Oral Study of Embryo-Fetal Development in Rabbits
試験計画：ICH 4.1.3 準拠
動物種 / 系統：ウサギ / Hra: (NZW) SPF
試験開始週齢：5～6 ヵ月齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：妊娠 7 日～19 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 29 日
投与方法：強制経口
媒体 / 投与形態：PEG-400 / 溶液
試験番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.3.5.2.2
GLP 適用：適

特記事項： なし
無毒性量： F_0 母動物：一般毒性 2.5 mg/kg/日
F_1 胎児：胚・胎児発生 2.5 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（媒体対照）	0.6	2.5	10
母動物				
設定動物数	22	22	22	22
妊娠動物数	18	20	19	21
死亡/瀕死による屠殺例数	4 [a]	2 [a]	1 [a]	0
流産による屠殺例数	0	0	0	1 [b]
評価母体数	18	19	19	21
一般状態	―			
剖検所見	―			
体重（妊娠 20 日, kg）	3.98	3.86	3.89	3.93
体重増加量（妊娠 7 - 20 日, kg）	0.20	0.17	0.19	0.15
摂餌量（妊娠 7 -20 日, g/日）	166.3	151.9	160.6	163.0
妊娠状態				
剖検時生存妊娠母体数	17	19	19	20
平均黄体数	9.8	10.1	10.2	10.8
平均着床数	9.5	9.6	9.4	10.1

－：特記すべき所見なし、 PEG-400：ポリエチレングリコール 400
a：媒体対照の 3 例、0.6 mg/kg/日の 2 例、及び 2.5 mg/kg/日の 1 例は、投与期間中に死亡し、剖検結果から事故によるものと判断した。媒体対照の 1 例は、妊娠 29 日（剖検日）に死亡し、胃腸の液体／ガスの充満を伴う腸ヘルニア、胃の黒色変化が観察された。
b：妊娠 25 日に流産したため安楽死させた。用量設定試験の 15 mg/kg/日以上の投与で流産がみられたことから、被験物質の影響と判断した。

2.6.7.13.2 ラブコナゾール：ウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験（続き）

被験物質：ラブコナゾール

投与量（mg/kg/日）	0（媒体対照）	0.6	2.5	10
妊娠状態（続き）				
平均着床前死亡率（%）	2.3	5.4	7.3	6.1
平均着床後死亡率（%）	5.7	3.7	7.2	2.6
吸収数 [平均][c]	10 [0.6]	7 [0.4]	14 [0.7]	6 [0.3]
早期吸収数 [平均][c]	8 [0.5]	7 [0.4]	14 [0.7]	2 [0.1]
後期吸収数	2	0	0	4
吸収がみられた母体数 [%][d]	6 [35.3]	6 [31.6]	9 [47.4]	5 [25.0]
胎児				
評価母体数	17	19	19	20
総生存胎児数	152	175	165	195
胎児性比（%）[f]	49.1	47.0	49.7	55.8
平均胎児体重 雄	42.95	41.45	41.92	41.18
（g） 雌	42.30	40.43	41.36	41.55[e]
平均死亡／吸収受胎産物数	5.7	3.7	7.2	2.6
外表異常	―			
内臓異常	―			
骨格異常	―			
骨格変異				
過剰肋骨（第 7 頸椎）				
平均胎児数 [%][d]	0	0	1 [0.6]	6 [3.1]
母体数 [%][d]	0	0	1 [5.3]	3 [15.0]

－：特記すべき所見なし
c ：[ ]は平均値
d ：[ ]は割合（%）
e ：母動物 1/20 例は雌出生児がいなかったため、n=19 の平均値
f ：雄胎児数/（雄胎児数 + 雌胎児数） × 100

2.6.7.13.3 [redacted]：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：[redacted]: INTRAVENOUS STUDY OF EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN RABBITS

被験物質：[redacted]

試験計画：ICH 4.1.3 準拠
動物種 / 系統：ウサギ / Hra: (NZW) SPF
試験開始週齢：6 ヵ月齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：妊娠 7 日～19 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 29 日
投与方法：静脈内
媒体 / 投与形態：5.0%デキストロース / 溶液

試験番号：[redacted]
添付資料番号：4.2.3.5.2.3
GLP 適用：適

特記事項： なし
無毒性量： F_0 母動物：一般毒性 8 mg/kg/日
F_1 胎児：胚・胎児発生 4 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	4	8	16
母動物				
設定動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	19	18	18	19
死亡/瀕死による屠殺例数	0	0	1 [b]	1 [c]
流産による屠殺例数	0	0	0	1 [d]
一般状態 （評価動物数）	20	20	20	20
糞量減少	0	2	2	6
乾燥便	0	0	0	3
無便	0	0	0	3
剖検所見	―			
体重（妊娠 20 日, g）	3.71	3.69	3.66 [17] [e]	3.43*
体重（妊娠 29 日, g）	3.91	3.86	3.86 [17] [e]	3.75 [17] [e]

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
b ：妊娠 15 日に尾投与部位の外傷により安楽死させた。
c ：妊娠 21 日に瀕死のため安楽死させた。
d ：妊娠 24 日に流産のため安楽死させた。
e ：[ ]は切迫屠殺又は流産した動物を除いた評価例数
*：$P \leq 0.05$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.13.3 [redacted]：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験（続き 1）

被験物質：[redacted]

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	4	8	16
母動物（続き）				
体重増加量（妊娠 7 - 20 日, g）	0.22	0.20	0.23 [17] [e]	−0.02**
体重増加量（妊娠 20 - 29 日, g）	0.20	0.17	0.19 [17] [e]	0.26 [17] [e]
摂餌量（妊娠 7 - 20 日, g/日）	173.1	170.8 [17] [f]	167.4 [17] [e]	118.9 **
摂餌量（妊娠 20 - 24 日, g/日）	167.9	156.2 [14] [f]	165.1 [17] [e]	139.6 [17] [e]
妊娠状態				
剖検時生存妊娠母体数	19	18	17	17
平均黄体数	8.7	9.7	9.2	8.9
平均着床前死亡率（%）	9.0	7.2	8.6	5.0
平均着床数	7.9	8.9	8.4	8.4
胎児				
評価母体数	19	18	17	17
1 腹あたりの胎児数	7.8	8.7	8.0	7.9
総生存胎児数	148	156	136	135
平均生存胎児数	7.8	8.7	8.0	7.9
平均吸収数 [g]	0.1	0.3	0.4	0.5
平均早期吸収数	0.1	0.0	0.2	0.0
平均後期吸収数	0.0	0.3	0.2	0.4*
胎児性比（%）[g]	57.6	52.2	49.5	51.9
平均胎児体重（g） 雄	46.79	41.88*	44.92	41.72*
雌	44.72 [h]	41.52	43.70	41.64

a ：ホスラブコナゾール量
e ：[ ]は切迫屠殺又は流産した動物を除いた評価例数
f ：[ ]は餌をこぼした動物を除いた評価例数
g ：雄胎児数 /（雄胎児数 + 雌胎児数） × 100
h ：母動物 1/19 例は雌出生児がいなかったため、n=18 の平均値
*、**：$P \leq 0.05$、$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.13.3 [redacted]：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験（続き 2）

被験物質：[redacted]

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	4	8	16
胎児（続き 1）				
評価母体数	19	18	17	17
平均着床後死亡率（%）	1.4	2.5	4.0	5.2
胎児の異常				
外表異常		—		
内臓異常		—		
骨格変異				
鼻骨の骨化異常（全体）				
母体数 [%] [i]	8 [42.1]	10 [55.6]	11 [64.7]	15 [88.2] **
胎児数 [%] [i]	18 [12.2]	21 [13.5]	22 [16.2]	32 [23.7] **
鼻骨の縫合線正中の位置異常				
母体数 [%] [i]	7 [36.8]	8 [44.4]	8 [47.0]	12 [70.6]
胎児数 [%] [i]	15 [10.1]	16 [10.2]	13 [9.6]	18 [13.3]
鼻骨の縫合線の前部異常				
母体数 [%] [i]	4 [21.0]	3 [16.7]	6 [35.3]	5 [29.4]
胎児数 [%] [i]	5 [3.4]	3 [1.9]	7 [5.1]	5 [3.7]
鼻骨の癒合				
母体数 [%] [i]	0 [0.0]	1 [5.6]	0 [0.0]	4 [23.5]
胎児数 [%] [i]	0 [0.0]	1 [0.6]	0 [0.0]	7 [5.2] *
頭頂間骨の骨化遅延				
母体数 [%] [i]	0 [0.0]	1 [5.6]	1 [5.9]	6 [35.3] **
胎児数 [%] [i]	0 [0.0]	1 [0.6]	1 [0.7]	13 [9.6] **

a ：ホスラブコナゾール量
i ：[ ]は割合
*、**：$P \leq 0.05$、$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

2.6.7.13.3 [redacted]：ウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験（続き 3）

被験物質：[redacted]

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	4	8	16
胎児（続き 2）				
評価母体数	19	18	17	17
胎児の異常（続き）				
骨格変異（続き）				
舌骨の短縮				
母体数 [%] [i]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	4 [23.5]
胎児数 [%] [i]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	5 [3.7] *
舌骨の未骨化				
母体数 [%] [i]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	3 [17.6]
胎児数 [%] [i]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	3 [2.2]
頚肋				
母体数 [%] [i]	0 [0.0]	0 [0.0]	1 [5.9]	4 [23.5]
胎児数 [%] [i]	0 [0.0]	0 [0.0]	3 [2.2]	6 [4.4] *
胸骨の骨化遅延				
母体数 [%] [i]	1 [5.3]	1 [5.6]	5 [29.4]	8 [47.0] *
胎児数 [%] [i]	1 [0.7]	1 [0.6]	8 [5.9] *	16 [11.8] **
肩甲骨の形状異常				
母体数 [%] [i]	2 [10.5]	0 [0.0]	3 [17.6]	5 [29.4]
胎児数 [%] [i]	4 [2.7]	0 [0.0]	5 [3.7]	10 [7.4]

a ：ホスラブコナゾール量
i ：[ ]は割合
*、**：$P \leq 0.05$、$P \leq 0.01$（媒体対照群に対する有意差）

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

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名：E1224: An Oral Toxicity Study of Effects on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats　　被験物質：BFE1224

動物種 / 系統：ラット / Crl:CD（SD）　　投与期間：妊娠 6 日～分娩後 20 日　　試験番号：[redacted]

試験計画：ICH 4.1.2 準拠　　交尾成立日：妊娠 0 日　　添付資料番号：4.2.3.5.3.1

試験開始週齢：13 週齢　　投与方法：強制経口　　GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　媒体 / 投与形態：注射用水 / 溶液

特記事項：　TK はサテライト群（各群 5 例）を設け、妊娠 6 日の投与後 1、2、4、8 及び 24 時間、分娩後 20 日の投与前、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間に採血した。

無毒性量：　F_0 母動物：一般毒性、生殖機能 20 mg/kg/日
F_1：発生 6 mg/kg/日、生殖機能 80 mg/kg/日
F_2 胎児：80 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）	6	20	80
F_0 母動物					
TK（設定例数 5） ラブコナゾールの薬物動態パラメータ					
投与 1 日目、妊娠 6 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	580.6 ± 35.3 [c]	3001 ± 470	7715 ± 1373
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	9758 ± 797 [c]	47490 ± 5310	151400 ± 19700
投与最終日、分娩後 20 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	826.4 ± 57.4 [c]	2582 ± 282 [d]	6919 ± 1259 [e]
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	10860 ± 1350 [c]	33000 ± 3300 [d]	93550 ± 19340 [e]
ホスラブコナゾールの薬物動態パラメータ					
妊娠 6 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	BLQ [c]	BLQ	BLQ
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.C. [c]	N.C.	N.C.
分娩後 20 日	C_{max}（ng/mL）[b]	N.A.	BLQ [c]	BLQ [d]	BLQ [e]
	AUC_{0-24}（ng·h/mL）[b]	N.A.	N.C. [c]	N.C. [d]	N.C. [e]

TK：トキシコキネティクス、　N.A.：該当なし、　BLQ：定量下限未満（<5 ng/mL）、　N.C.：算出せず

a　：ホスラブコナゾール量

b　：平均値 ± 標準偏差

c　：n＝4、測定したが、妊娠していなかった 1 例を評価から除外した。

d　：n＝4、分娩後 2 日に全ての出生児が死亡した 1 例を測定対象から除外した。

e　：n＝3、出生児が認められなかった 1 例を測定対象から除外した。またもう 1 例は妊娠 22 日に死亡した。

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 1）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	6	20	80
F_0 母動物				
設定動物数	20	20	20	20
妊娠動物数	18	19	20	20
死亡/瀕死による屠殺した母体数	0	0	0	0
死産のみの母体数	0	0	0	1 [f]
全出生児が死亡/瀕死した母体数	0	0	0	1 [g]
一般状態	―			
剖検	―			
妊娠時体重（妊娠 8 日, g）	289[**]	290	287	271 [§§]
妊娠時体重（妊娠 20 日, g）	389	392	389	381
授乳時体重（分娩後 21 日, g）	311	313	312	312 [18] [h]
妊娠時摂餌量（妊娠 20 日, g/日）	24	25	24	22
授乳時摂餌量（分娩後 21 日, g/日）	72[**]	67	68	63 [§§] [18] [h]
平均妊娠期間（日数）	22.0	21.6[††]	21.7	21.9
異常分娩	―			
哺育状態（分娩後 2 日）	―			

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
f ：全て死産だったため、分娩後 0 日で安楽死させた。
g ：分娩後 2 日で不完全な巣作り及び不完全な乳頭発達がみられ、出生児は出後 2 日で全例死亡又は瀕死状態であったため、分娩後 2 日で安楽死させた。背景データにも同様の所見が見られることから、偶発的と判断した。
h ：分娩後安楽死させた 2 例を除いた評価母動物数
[**]：$P < 0.01$（用量相関性、回帰分析）
[§§]：$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）
[††]：$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Steel 検定）

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 2）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	6	20	80
F_1 出生児（離乳前）				
評価 F_0 母体数	18	19	20	20
平均着床痕数 [i]	13.8	13.4	13.7	14.2
出産率（%）	100.0	100.0	100.0	95.0
総生存出生児数	225	245	256	242
平均生存出生児数 [i]	12.5	12.9	12.8	12.1
胎児性比 [ij]	0.51	0.50	0.48	0.49 [19][k]
総死産数	5	2	4	17
平均死産数 [i]	0.3	0.1	0.2	0.9
出生児率（%）[il]	91.1	96.2[†]	93.4	84.8
4 日生存率（%）[im]	99.2 [‡‡]	98.9	99.6	87.8 [†] [19][k]
離乳率（%）[in]	100.0	99.3	100.0	100.0 [18][o]

a ：ホスラブコナゾール量
i ：1 腹あたりの平均値
j ：生存雄数 /（生存雄数＋生存雌数）
k ：全て死産であった母動物 1 例を除いた評価母動物数
l ：（出生時における生存出生児数 / 着床痕数）× 100
m ：（出生後 4 日の生存出生児数 /出産時の出生児数）× 100
n ：（出生後 21 日の生存出生児数 / 出生後 4 日の数調整後の生存出生児数）× 100
o ：分娩後安楽死させた 2 例を除いた評価母動物数
[†] ：$P < 0.05$（媒体対照群に対する有意差、Steel 検定）
[‡‡] ：$P < 0.01$（用量相関性、Jonckheere 検定）

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 3）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	6	20	80
F_1 出生児（離乳前）（続き 1）				
外表異常				
総外表異常数	0	0	0	3
平均（%）[i]	0.0	0.0	0.0	1.4 [18] [q]
母体数 [%] [o p]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	3 [16.7]
鎖肛	0	0	0	2
平均（%）[i]	0.0	0.0	0.0	0.9 [18] [q]
母体数 [%] [o p]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	2 [11.1]
索状尾	0	0	0	2
平均（%）[i]	0.0	0.0	0.0	0.9 [18] [q]
母体数 [%] [o p]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	2 [11.1]
短尾	0	0	0	1
平均（%）[i]	0.0	0.0	0.0	0.4 [18] [q]
母体数 [%] [o p]	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]	1 [5.6]

a ：ホスラブコナゾール量
i ：1 腹あたりの平均値
o ：[ ]は全母体数における割合
p ：検定せず
q ：[ ]は、全て流産であった母動物 1 例及び全出生児が死亡/瀕死状態の母動物 1 例の 2 例を除いた評価母動物数

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 4）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]		0（媒体対照）	6	20	80
F_1 出生児（離乳前）（続き 2）					
一般状態					
眼球白濁	（評価動物数）	141	150	159	141
生後 21 日	両眼	0	0	0	3
	左眼	0	0	0	2
	右眼	0	0	0	1
出生児体重（g）	評価母体数	18	19	20	19
生後 0 日	：雄	6.6**	6.2§	6.5	6.1§§
	：雌	6.3**	5.9§	6.1	5.8§§
生後 21 日	：雄	58.6**	55.7	55.8	51.1§§ [18] r
	：雌	56.4**	54.1	53.3	48.1§§ [18] r
出生児体重増加量（g）	評価母体数	18	19	20	18
生後 0 – 4 日	：雄	4.2**	3.7	3.6§	3.4§§
	：雌	3.9**	3.6	3.4	3.3§
生後 7 – 21 日	：雄	40.8**	39.2	39.2	35.4§§
	：雌	39.8**	38.2	37.5	33.2§§
剖検					
生後 4 日			—		

－：特記すべき所見なし
a ：ホスラブコナゾール量
r ：分娩後 2 日で不完全な巣作り及び乳頭発達がみられ、分娩後 2 日で安楽死させた母動物 1 例を除いた評価母動物数
**：$P < 0.01$（用量相関性、回帰分析）
§、§§：$P < 0.05$、$P < 0.01$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 5）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	6	20	80
F_1 雄（離乳後）				
一般状態				
眼球白濁　（評価動物数）	36	38	40	36
生後 56 日　両眼	0	0	0	2
左眼	0	0	0	1
体重（g）				
生後 35 日	158 *	156	156	149 §
生後 70 日	449	440	439	419
摂餌量	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
包皮の分離	－			
オープンフィールド試験	－			
学習能検査				
T 型水迷路試験	－			

－：特記すべき所見なし、　N.A.：該当なし
a　：ホスラブコナゾール量
*：$P < 0.05$（用量相関性、回帰分析）
§：$P < 0.05$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 6）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		6		20		80	
F_1 雄（離乳後）（続き）								
眼科学的検査（生後 7 週時）								
（評価動物数）	18		19		20		18	
	右	左	右	左	右	左	右	左
水晶体混濁	0	1	0	0	1	4	5	6
剖検								
生後 21 日 （評価動物数）	37		37		38		37	
眼球混濁 両側	0		0		0		2	
片側	0		0		0		0	
生後 56 日 （評価動物数）	18		19		20		18	
眼球混濁 両側	0		0		0		2	
病理組織学的検査								
生後 21 日, 眼球（評価動物数）	28		25		31		29	
水晶体核線維膨化 軽度	4		6		6		3	
中等度	0		1		2		2	
重度	0		0		0		3	
生後 56 日, 眼球（評価動物数）	18		19		20		18	
水晶体核線維膨化 軽度	1		2		3		3	
中等度	0		0		1		1	
重度	0		0		0		1	

a ：ホスラブコナゾール量

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 7）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	6	20	80
F_1 雌（離乳後）				
一般状態		－		
体重（g）				
生後 35 日	134[**]	132	130	125[§]
生後 70 日	270	276	270	263
交配後 13 日	372	379	371	362
妊娠時体重変化（妊娠 6 - 13 日, g）	32	32	32	31
交配前摂餌量	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
妊娠時摂餌量	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
膣開口		－		
オープンフィールド試験		－		
学習能検査				
T 型水迷路試験		－		

－：特記すべき所見なし、 N.A.：該当なし
a ：ホスラブコナゾール量
[**]：$P < 0.01$（用量相関性、回帰分析）
[§]：$P < 0.05$（媒体対照群に対する有意差、Dunnett 検定）

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 8）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）		6		20		80	
F_1 雌（離乳後）（続き 1）								
眼科学的検査（生後 7 週時）								
（評価動物数）	17		19		20		17	
	右	左	右	左	右	左	右	左
水晶体混濁	0	0	2	0	3	4	4	5
剖検								
生後 21 日 （評価動物数）	33		37		41		33	
眼球混濁 両側	0		0		0		0	
片側	0		0		0		2	
生後 56 日 （評価動物数）	17		19		20		17	
眼球混濁 両側	0		0		0		0	
病理組織学的検査								
生後 21 日, 眼球（評価動物数）	29		25		32		25	
水晶体核線維膨化 軽度	7		4		8		0	
中等度	1		1		2		2	
重度	0		0		0		1	
生後 56 日, 眼球（評価動物数）	17		19		20		17	
水晶体核線維膨化 軽度	1		1		2		5	
中等度	0		0		1		2	
重度	0		0		0		0	

a ：ホスラブコナゾール量

2.6.7.14.1 BFE1224：ラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き 9）

被験物質：BFE1224

投与量（mg/kg/日）[a]	0（媒体対照）	6	20	80
F_1 雌（離乳後）（続き 2）				
生殖機能　（評価動物数）	18	19	20	18
交配前発情回数（14 日間）	3.3	3.3	3.5	3.4
交尾動物数	17	18	20	18
交尾率（%）[s]	94.4	94.7	100.0	100.0
平均交配所要日数	2.5 [17][t]	3.0 [18][t]	3.2	3.4
妊娠動物数	17	16	19	14
受胎率（%）[u]	100.0	88.9	95.0	77.8
妊娠状態　（評価動物数）	17	16	19	14
平均黄体数	14.5	14.4	14.9	15.0
平均着床数	13.5	13.4	14.4	13.7
着床率（%）[v]	92.1	91.9	96.6	89.7
平均着床前死亡率（%）[w]	7.9	8.1	3.4	10.3
平均生存胚数	12.4	12.5	13.5	12.4
平均死亡胚数	1.1	0.9	0.8	1.3
平均着床後死亡率（%）[x]	7.7	6.4	5.6	8.8

a　：ホスラブコナゾール量
s　：（交尾動物数 / 交配動物数）× 100
t　：交尾が認められなかった個体を除いた評価 F_1 雌動物数
u　：（妊娠動物数/交尾動物数）× 100
v　：（着床数/黄体数）× 100
w　：着床前胚損失率（%）＝［（黄体数 - 着床数）/黄体数］× 100
x　：着床後胚損失率（%）＝（死亡胚数 / 着床数）× 100

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

in vitro 光毒性試験

被験物質：BFE1224

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与量（mg/kg）	独立した試験数	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
Balb/c 3T3 マウス 線維芽細胞	BFE1224	in vitro （DPBS/水溶液） UV 照射 波長範囲： 290 ~ 700 nm 照射量：UVA として 5 J/cm^2	5.6～1000.0 mg/L	2	紫外線照射群の IC_{50}：419.7, 440.7 mg/L 紫外線非照射群の IC_{50}：算出できず MPE：0.103, 0.050 判定：陰性	[redacted]	4.2.3.7.7.1

DPBS：Dulbecco's phosphate buffered salaine supplemented with Ca^{+} and Mg^{2+}

構成成分及び代謝物の毒性試験

被験物質：[redacted]

動物種/系統	被験物質	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間、投与量（mg/kg）、性別、及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	添付資料番号
ラット/SD	[redacted] ホスラブコナゾールの 2Na 塩 類縁物質A※ 類縁物質B※ 類縁物質C※	強制経口（水溶液） 静脈内（5%デキストロース / 溶液）	単回 静脈内：雄 5 又は 3 [redacted]：0, 80, 160 mg/kg ホスラブコナゾールの 2Na 塩：160 mg/kg 類縁物質A※：85 mg/kg (160 mg/kg 相当) 類縁物質B※ + 類縁物質C※： ①13.4 + 8.8 mg/kg (各 160 mg/kg 相当) ②6.7 + 4.4 mg/kg (各 80 mg/kg 相当) + 80 mg/kg [redacted] 経口：雄 5 又は 3 [redacted]：0, 650, 1300 mg/kg ホスラブコナゾールの 2Na 塩：650 mg/kg 類縁物質A※：350 mg/kg (650 mg/kg 相当) 類縁物質B※ + 類縁物質C※： ①109.2 + 71.5 mg/kg (各 1300 mg/kg 相当) ②54.6 + 35.8 mg/kg (各 650 mg/kg 相当) + 650 mg/kg [redacted]	[redacted] 投与群で認められた毒性所見は 類縁物質A※、類縁物質B※及び類縁物質C※投与群では認められなかった	[redacted]	4.2.3.7.7.2 （参考資料）

※：新薬承認情報提供時に置き換えた。