ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.6　毒性試験の概要文

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.2.1 LNG のマウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験 5
2.6.6.2.2 EE のマウス及びラットにおける単回投与毒性試験 6
2.6.6.2.3 LNG/EE 配合剤のマウス及びラットにおける単回投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 9
2.6.6.3.1 LNG の雌ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 9
2.6.6.3.2 LNG の雌サル 3 ヵ月間経口投与毒性試験 10
2.6.6.3.3 LNG の雌ラット 1 年間経口投与毒性試験 11
2.6.6.3.4 LNG の雌サル 1 年間経口投与毒性試験 12
2.6.6.3.5 LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 1 ヵ月間経口投与毒性試験 13
2.6.6.3.6 LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験 14
2.6.6.4 遺伝毒性試験 15
2.6.6.5 がん原性試験 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 15
2.6.6.7 局所刺激性試験 15
2.6.6.8 その他の毒性試験 15
2.6.6.9 考察及び結論 15
2.6.6.10 図表 16

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
EP 配合剤	エストロゲン（Estrogen）／プロゲスチン（Progestin）配合剤
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
(Q)SAR	定量的構造活性相関(quantitative structure-activity relationship)
in silico	コンピュータシミュレーションでの

2.6.6 毒性試験の概要文

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を 0.09 mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を 0.02 mg 含有する経口の超低用量エストロゲン／プロゲスチン配合剤（以下、「EP 配合剤」という）である。本剤は既承認の経口避妊薬[redacted]と同一有効成分であるので、[redacted]の承認申請の際に提出した資料（19[redacted]年[redacted]月承認）を用いて本剤の毒性の評価は可能であると考えられたため、新たな試験は実施しなかった。ただし、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（薬生審査発 1110 第 3 号　平成 27 年 11 月 10 日）」に準拠し、本剤の有効成分の分解生成物 13 物質についての変異原性評価を実施した。

新医療用配合剤の承認申請に必要とされる毒性試験成績については、[redacted]、承認申請に提出した資料を CTD 様式に編集して参考資料とした。

2.6.6.1 まとめ

LNG、EE 及び LNG/EE 配合剤の単回・反復投与毒性試験として、以下の試験が実施された。

		被験物質	動物
単回投与		LNG	雌雄マウス、雌雄ラット、雌イヌ
		EE	雌雄マウス、雌雄ラット
		LNG/EE 配合剤 A、B、C	雌雄マウス、雌雄ラット
反復投与	3 ヵ月	LNG	雌ラット
	3 ヵ月	LNG	雌サル
	1 年	LNG	雌ラット
	1 年	LNG	雌サル
	1 ヵ月	LNG/EE 配合剤 A	雌ラット
	3 ヵ月	LNG/EE 配合剤 A	雌ラット

LNG/EE 配合剤の配合比は以下の通りである。

LNG/EE 配合剤名	LNG/EE 配合比
配合剤 A	50/30（1.7：1）
配合剤 B	75/40（1.9：1）
配合剤 C	125/30（4.2：1）

本剤は LNG が 0.09 mg、EE が 0.02 mg であり、LNG：EE の配合比は 4.5：1 であるが、単回・反復投与毒性試験では LNG：EE の配合比が 1.7：1 の被験物質が共通して用いられた。EE の含量割合は配合比 4.5：1 の場合 18.2%であるが、配合比 1.7：1 では 37.5%と含量割合が高くなることから、1.7：1 の配合比の試験成績を使用しても毒性が低く評価されることはないと考えられる。また、LNG/EE 配合剤の単回投与毒性試験において、EE の割合の多い配合剤 A 及び B は配合剤 C に比べ毒性が強かったことからも、本剤の毒性が低く評価されることはないと考えられる。以上より、上記配合比の試験成績を使用しても毒性評価に問題はないと判断した。

2.6.6.1.1　単回投与毒性試験

LNG、EE 及び 3 種の LNG/EE 配合剤（A、B、C）についてマウス及びラット、LNG についてイヌの単回投与毒性を検討した。

(1) LNG の毒性は極めて弱く、マウス及びラットの経口及び皮下投与では 5000 mg/kg を投与しても顕著な毒性変化は認められなかった。イヌでも 10 mg/kg を経口投与してもなんら影響がみられなかった。

(2) EE は LNG に比較してその毒性は強く、マウス及びラットともに経口及び腹腔内投与で、痙攣、呼吸困難など中枢神経症状を呈し、死亡は大部分 24 時間以内にみられた。剖検により性腺系への影響がみられた。

(3) LNG/EE 配合剤で認められた変化は、EE 単独投与で認められたものと質的に差はなく、主に EE の作用を反映するものであった。
3 種の LNG/EE 配合剤（A、B、C）を比較すると、EE の配合比に対応した毒性の強さを示し、A≒B＞C であった。

(4) 投与経路による毒性の強さは、動物種、被験薬を問わず、腹腔内＞経口＞＞皮下の順であった。皮下投与の毒性は、吸収が遅いため弱く発現したと考えられる。

(5) マウス及びラットで比較すると、いずれの経路、被験薬とも、ラットでやや強い傾向がみられた。

(6) LNG のマウス及びラット腹腔内投与で雌の毒性が強く発現したが、他の経路、被験薬では性差はなかった。

単回投与での毒性発現量は、臨床使用量（LNG 0.09 mg/50 kg（0.0018 mg/kg）、EE 0.02 mg/50 kg（0.0004 mg/kg））の十数万倍以上であり、臨床使用量でその毒性が発現する可能性は極めて小さいものと考えられる。

2.6.6.1.2　反復投与毒性試験

LNG を雌のラット及びサルに 3 ヵ月間及び 1 年間経口投与した。両種とも主作用に起因する変化が性腺系器官に認められたが、ラットに比べてサルの方が影響は強かった。そのほか体重増加の亢進や血中コレステロールの減少なども認められた。一方、LNG/EE 配合剤 A を雌ラットに 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間経口投与したところ、体重増加抑制、貧血、血清生化学検査値の変動、肝細胞肥大及び性腺系器官の変化などがみられた。従って、LNG より EE の方が毒性的に強く影響していると考えられる。なお、LNG 及び LNG/EE 配合剤 A での変化はいずれも休薬でほとんど回復した。また、血液凝固の促進や血栓形成はみられず、肝への影響も弱く、臨床使用に当たって問題となる毒性は認められなかった。

2.6.6.1.3　不純物の遺伝毒性評価

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」に準拠し、本剤の製剤中に存在が予想される有効成分の分解生成物の化学構造について、対象となる 13 物質の *in silico* 変異原性予測を実施した。その結果、これら 13 物質のすべての化学構造に警告構造のないことが示され、変異原性に関する懸念がないことが確認された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 LNG のマウス、ラット及びイヌにおける単回投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.1-1,2＞

試験方法を表 2.6.6.2-1 に、試験成績を表 2.6.6.2-2 に示した。

LNG の毒性は極めて弱く、マウス、ラットの経口、皮下及び 1%CMC 懸濁液の腹腔内投与では 5000 mg/kg を投与しても死亡は認められなかった。5%Tween80 懸濁液の腹腔内投与の LD_{50} 値はマウス、ラットでそれぞれ 2500、1000 mg/kg 以上の高値を示し、マウスに比較しラットが、また雄に比較し雌で強い毒性傾向がみられた。イヌでは 10 mg/kg を経口投与してもなんら影響がみられなかった。

表 2.6.6.2-1　LNG の単回投与毒性試験_試験方法

動物	マウス（群飼育）、ラット（群飼育）、イヌ（個別飼育）:投与前約 18 時間絶食
観察期間	14 日間
被験薬 調製法	マウス、ラット:5%Tween80 又は 1%CMC に懸濁 イヌ:ゼラチンカプセルに充填
観察項目	症状、生死、体重、剖検

表 2.6.6.2-2　LNG の単回投与毒性試験_成績

動物種 (系統)	投与経路	匹数／群	LD_{50} 値 (mg/kg)	
			雄	雌
マウス a) (ICR)	経　口	8	>5000	>5000
	皮　下	8	>5000	>5000
	腹腔内	8	>5000	2990～4880
マウス b) (ICR)	経　口	5	>5000	>5000
	皮　下	5	>5000	>5000
	腹腔内	5	>5000	>5000
ラット a) (SD)	経　口	8	>5000	>5000
	皮　下	8	>5000	>5000
	腹腔内	8	2880 (2410～3350)	1470 (1030～1920)
ラット b) (SD)	経　口	5	>5000	>5000
	皮　下	5	>5000	>5000
	腹腔内	5	>5000	>5000
イ　ヌ (ビーグル)	経　口	2	－	>10

a):5%Tween80　　b):1%CMC　　LD_{50} 値算出:Miller and Tainter 法

〔マウス、ラット〕

1. 症状

経口投与：異常は認められなかった。

皮下投与：投与部位の変化のみ認められた。

腹腔内投与：[5%Tween80 懸濁液]自発運動減少、歩行異常、流涙、腹臥状態持続、正向反射消失。

[1%CMC 懸濁液]一過性の自発運動の減少、その他顕著な変化なし。

2. 体重

[5%Tween80 懸濁液]減少又は増加抑制がマウス腹腔内及びラット経口並びに雄の皮下及び腹腔内投与で認められた。増加亢進がマウス及び雌ラットの皮下投与で認められた。

3. 死亡時間

[5%Tween80 懸濁液腹腔内投与]マウス、ラットでそれぞれ 2～3、1～2 日目に多発。

4. 剖検

死亡動物：腹腔内投与で薬物が投与部位に残留。

生存動物：肝臓、副腎、子宮が肥大、胸腺、精巣、前立腺が萎縮。

腹腔内投与で内臓癒着、皮下投与で投与部位に脱毛、痂皮形成。

〔イヌ〕

すべての観察項目で、影響がみられなかった。

2.6.6.2.2 EE のマウス及びラットにおける単回投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.1-3＞

試験方法を表 2.6.6.2-3 に、試験成績を表 2.6.6.2-4 に示した。

EE は LNG に比較して毒性が強く、経口及び腹腔内投与で、痙攣、呼吸困難など中枢神経症状を呈し、死亡は大部分 24 時間以内にみられた。種差及び性差は認められなかった。

表 2.6.6.2-3　EE の単回投与毒性試験_試験方法

動物	マウス（群飼育）、ラット（群飼育）：投与前 5～6 時間絶食
観察期間	7 又は 14 日間
被験薬調製法	2%Tween 80 に懸濁
観察項目	症状、生死、体重、剖検

表 2.6.6.2-4　EE の単回投与毒性試験_成績

動物種	系統	投与経路	匹数／群	LD_{50} 値（mg/kg）	
				雄	雌
マウス	ddY	経　口	8	955（864～1055）	970（822～1145）
		皮　下	8	>3000	>3000
		腹腔内	8	559（478～654）	462（338～550）
	ICR	腹腔内	4	約 250	－
	C3H	腹腔内	4	250～500	－
ラット	SD	経　口	6	1200（992～1452）	960（793～1162）
		皮　下	6	>2000	>2000
		腹腔内	6	471（428～518）	500（456～549）

LD_{50} 値算出：Litchfield-Wilcoxon 法

1. 症状

経口及び腹腔内投与：自発運動の低下、歩行失調、流涙、流涎、眼球突出、角膜乾燥・混濁、痙攣、呼吸数の減少

皮下投与：軽度の鎮静。

2. 体重

減少後、回復傾向。

3. 死亡時間

大部分は 24 時間以内。

4. 剖検

死亡動物：腹腔内投与で薬物が投与部位に残留。他に特記すべき所見なし。

生存動物：3 経路とも肝臓、副腎、子宮の肥大、胸腺、精巣、前立腺の萎縮。

腹腔内投与で内臓癒着、皮下投与で投与部位に脱毛、痂皮形成。

2.6.6.2.3 LNG/EE 配合剤のマウス及びラットにおける単回投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.1-1＞

試験方法を表 2.6.6.2-5 に、試験成績を表 2.6.6.2-6 に示した。なお、LNG/EE 配合剤の LNG/EE 配合比は、A：50/30、B：75/40、C：125/30 である。

LNG/EE 配合剤で認められた変化は EE 単独投与の場合と質的な差がなく、主に EE の作用を反映するもので中枢神経系及び性腺系への影響であった。毒性発現量は臨床用量に比較し極めて大量であった。3 種の LNG/EE 配合剤を比較すると、ほぼ EE の配合比に対応した毒性の強さを示し、A≒B＞C の順であった。毒性はマウスに比較しラットでやや強い傾向を示した。しかし、性差は認められなかった。

表 2.6.6.2-5　LNG/EE 配合剤の単回投与毒性試験_試験方法

動物	マウス（群飼育）、ラット（群飼育）：投与前約 18 時間絶食
観察期間	14 日間
被験薬調製法	5%Tween80 に懸濁
観察項目	症状、生死、体重、剖検

表 2.6.6.2-6　LNG/EE 配合剤の単回投与毒性試験_成績

動物種（系統）	被験薬	投与経路	匹数／群	LD_{50} 値（mg/kg）	
				雄	雌
マウス（ICR）	LNG/EE 配合剤 A	経　口	8	2010（1900～2120）	2130（1960～2300）
		皮　下	8	>8000	>8000
		腹腔内	8	680（650～720）	700（670～730）
	LNG/EE 配合剤 B	経　口	5	1880（1580～2180）	2030（1880～2180）
	LNG/EE 配合剤 C	経　口	5	2330（2180～2490）	2450（2230～2680）
ラット（SD）	LNG/EE 配合剤 A	経　口	8	1140（990～1290）	1350（1180～1530）
		皮　下	8	>8000	>8000
		腹腔内	8	610（560～660）	480（420～530）
	LNG/EE 配合剤 B	経　口	5	1190（1050～1330）	1260（1100～1420）
	LNG/EE 配合剤 C	経　口	5	2150（1870～2430）	1920（1710～2120）

LD_{50} 値算出：Miller and Tainter 法

1. 症状

経口及び腹腔内投与：自発運動低下、歩行異常、流涙、流涎、眼球突出、角膜混濁、痙攣、呼吸数の減少。

皮下投与：軽度の鎮静。

2. 体重

経口及び腹腔内投与：生存例で投与後初期に減少あるいは増加の抑制、その後速やかに回復。

皮下投与：初期に増加（自然増加によるもので薬物作用とは考えにくい）、その後減少（マウス）、持続的増加抑制（ラット）。

3. 死亡時間

大部分、経口投与で 1～2 日以内、腹腔内投与で 2 日以内。皮下投与では遅発した。

4. 剖検

死亡動物：腹腔内投与で薬物が投与部位に残留。

生存動物：肝臓、副腎、子宮が肥大、胸腺、精巣、前立腺が萎縮。
腹腔内投与で内臓癒着、皮下投与で投与部位に脱毛、痂皮形成。

LNG/EE 配合剤の毒性作用は、配合剤の EE の含量割合を考慮すると、EE 単独投与の場合（表 2.6.6.2-4）と比較してやや強く発現したが、これは系統、繁殖場、あるいは投与前の絶食時間などの実験条件の差によるものと考えられる。従って、LNG/EE 配合剤の毒性作用は、主に EE による作用であると考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 LNG の雌ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-1＞

試験方法を表 2.6.6.3-1 に、試験成績を表 2.6.6.3-2 に示した。

大量投与で血中コレステロールの減少や肝重量の増加などの変化がみられたが、休薬によりほとんど回復した。また、体重、性周期、尿検査、血液像、凝固・線溶系などへの影響もみられず、本剤の安全性は高いと思われた。最大無影響量は 2.5 mg/kg と考えられる。

表 2.6.6.3-1　LNG の雌ラット 3 ヵ月間経口投与試験_試験方法

動物	SD 系雌ラット、1 群 10 匹、休薬 1 群 10 匹、個別飼育
投与期間	3 ヵ月間投与、1 ヵ月間休薬
投与量	0（MC-Tween80）、0.00025、0.025、0.25、2.5、25 mg/kg
検査項目	基本検査項目として、症状、体重、摂餌量、眼検査、剖検、主要器官の重量と組織、尿（蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、pH）、血液（Hb、Ht、RBC、WBC、血小板、網赤血球、白血球分画）、凝固（プロトロビン時間）、血液生化学（GOT、GPT、ALP、LDH、ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白、A/G、糖、脂質、Na、K、Cl、Ca）を測定 他に、性周期、凝固（部分トロンボプラスチン時間、血中フィブリノーゲン）、線溶（フィブリン代謝物）、血中γ-GTP、CPK、尿酸、蛋白分画値及び P についても測定

表 2.6.6.3-2　LNG の雌ラット 3 ヵ月間経口投与試験_成績

投与量（mg/kg）	0.00025	0.025	0.25	2.5	25
症状	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－
摂餌量	－	－	－	－	－
性周期	－	－	－	－	－
眼検査	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－
血液検査	－	－	－	－	－
凝固・線溶検査	－	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	－	α_1-グロブリン↑（18.7*/16.5%）[a)] コレステロール↓（44.0**/69.0 mg/dL）[a)]
剖検	－	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－	肝臓↑（3.55**/3.04 g%）[a)]
光顕検査	－	－	－	－	－
電顕（肝・腎）	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	－
回復試験	実施せず	－	実施せず	－	ほとんど回復
最大無影響量	2.5 mg/kg				

－：影響なし　↑：増加　↓：減少　*：$p<0.05$　**：$P<0.01$　a)：25 mg/kg 群/対照群

2.6.6.3.2 LNG の雌サル 3 ヵ月間経口投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-2＞

試験方法を表 2.6.6.3-3 に、試験成績を表 2.6.6.3-4 に示した。

大量投与で体重増加促進、性皮腫脹の減少、腟赤色分泌物消失及び血中脂質の減少並びに子宮内膜及び膵島細胞の過形成などがみられたが、休薬後にはほとんど回復した。また、肝及び腎障害、乳腺の発育異常及び血液凝固異常などはみられず、臨床使用に当たって問題となる毒性は認められなかった。最大無影響量は 0.00025 mg/kg と考えられる。

表 2.6.6.3-3　LNG の雌サル 3 ヵ月間経口投与試験_試験方法

動物	雌カニクイザル、1 群 4 匹、休薬 1 群 3 匹、個別飼育
投与期間	3 ヵ月間投与、8 週間休薬
投与量	0（MC-Tween80）、0.00025、0.025、0.25、2.5 mg/kg
検査項目	表 2.6.6.3-1 の基本検査項目に加え、血中フィブリノーゲン、毛細血管凝固時間、血中 CPK、尿酸、蛋白分画値、P、グルタチオン及び心電図を測定

表 2.6.6.3-4　LNG の雌サル 3 ヵ月間経口投与試験_成績

投与量（mg/kg）	0.00025	0.025	0.25	2.5
症状	－	－	－[a)]	－
体重	－	－	↑（2.6*、3.1**/2.2 kg）[b)]	
摂餌量	－	－	－	－
外性器検査	－	性皮腫脹頻度↓（0/4、3/7、1/7 / 6/7 匹数）[c)]		
		－	腟赤色分泌物消失	
			－	陰核突出
乳房触診	－	－	－	－
眼検査	－	－	－	－
心電図	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－
血液像	－	－	－	－
血液凝固	－	－	－	－
血液生化学	－	－	コレステロール↓（98**、76**/145 mg/dL）[b)] リン脂質↓（128**、109**/208 mg/dL）[b)]	
剖検	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	－
組織検査	－	子宮内膜、膵島細胞に過形成[d)]		
		－	－	子宮脱落膜形成
回復試験	実施せず	実施せず	ほとんど回復	
最大無影響量	0.00025 mg/kg			

－：影響なし　　↑：増加　　↓：減少　　*：p＜0.05　　**：p＜0.01

a)：投与開始 3 週目に 1 匹が投与ミスで死亡したため別の動物を補充する。

b)：(0.25 mg/kg 群、2.5 mg/kg 群／対照群)

c)：(0.025 mg/kg 群、0.25 mg/kg 群、2.5 mg/kg 群／対照群)

d)：0.025 mg/kg 群の変化は痕跡程度であるため無毒性量と判断できる。

2.6.6.3.3 LNG の雌ラット 1 年間経口投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-3＞

試験方法を表 2.6.6.3-5 に、試験成績を表 2.6.6.3-6 に示した。

大量投与で体重増加促進、摂餌量増加、血中中性脂肪増加、コレステロール減少、子宮及び下垂体の重量減少、肝臓の重量増加並びに肝臓のグリコーゲン沈着及び脂肪性空胞変性がみられた。また、これらの変化は休薬でほとんど回復した。その他、血液凝固、あるいは腎臓に障害性の影響はみられず、本剤の臨床使用に当たって問題となる毒性は認められなかった。最大無影響量は 0.01 mg/kg と考えられる。

表 2.6.6.3-5　LNG の雌ラット 1 年間経口投与試験_試験方法

動物	SD 系雌ラット、1 群 20 匹、休薬群 10 匹、個別飼育
投与期間	52 週間投与、3 ヵ月間休薬
投与量	0（MC-Tween80）、0.0005、0.01、0.5、25 mg/kg
検査項目	表 2.6.6.3-1 の基本検査項目に加え、血中フィブリノーゲン、毛細血管凝固時間、血中 CPK 及び P を測定

表 2.6.6.3-6　LNG の雌ラット 1 年間経口投与試験_成績

投与量（mg/kg）	0.0005	0.01	0.5	25
症状	－	－	－	－
体重	－	－	－	↑（446*/402 g）[a]
摂餌量	－	－	6 ヵ月まで↑（17.7*、18.7**/16.9g）[b]	
摂水量	－	－	－	－
眼検査	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－
血液検査	－	－	－	－
凝固検査	－	－	－	－
血液生化学検査	－	－	－	中性脂肪↑（464**/134 mg/dL）[a] コレステロール↓（69**/142 mg/dL）[a]
剖検	－	－	－	－
器官重量	－	－	－	肝臓↑（4.14*/3.61g%）[a] 子宮↓（144**/235 mg%）[a]、[c] 下垂体↓（4.22**/7.47 mg%）[a]、[c]
病理学検査	－	－	－	肝臓のグリコーゲン沈着と脂肪性空胞変性
回復試験	実施せず	実施せず	ほとんど回復	
最大無影響量	0.01 mg/kg			

－：影響なし　↑：増加　↓：減少　*：p＜0.05　**：p＜0.01

a)：25 mg/kg 群／対照群　b)：0.5 mg/kg 群、25 mg/kg 群／対照群　c)：剖検・組織所見に異常なし

2.6.6.3.4 LNG の雌サル 1 年間経口投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-4＞

試験方法を表 2.6.6.3-7 に、試験成績を表 2.6.6.3-8 に示した。

大量投与で下痢、嘔吐、軟便、体重増加促進、性皮腫脹出現頻度減少、血中コレステロール減少、乳頭未発達、陰核突出、子宮壁肥厚、子宮脱落膜形成、子宮頚部腺性分泌亢進、子宮粘膜角化抑制、卵胞閉鎖及び黄体欠如がみられた。これらは本剤の性成熟や性周期に対する薬理学的な作用に基づくものであった。また、肝及び腎障害、乳腺の発育異常並びに血液凝固異常などはみられず、臨床使用に当たって特に問題となる毒性は認められなかった。最大無影響は 0.00025 mg/kg と考えられる。

表 2.6.6.3-7　LNG の雌サル 1 年間経口投与試験_試験方法

動物	雌カニクイザル、1 群 5 匹、休薬群 3 匹、個別飼育
投与期間	52 週間投与、3 ヵ月間休薬
投与量	0（MC-Tween80）、0.00025、0.025、0.25、2.5 mg/kg
検査項目	表 2.6.6.3-1 の基本検査項目に加え、血中フィブリノーゲン、活性化部分トロンボプラスチン時間、血中 CPK、血中 T_3、T_4及び心電図を測定

表 2.6.6.3-8　LNG の雌サル 1 年間経口投与試験_成績

投与量（mg/kg）	0.00025	0.025	0.25	2.5
一般状態	－	－	下痢、嘔吐、軟便	
行動	－	－	－	－
身体状態	－	－	－	－
体重	－	↑（2.8、3.5**、4.1**/2.6 kg）a)		
摂餌量	－	－	－	－
外性器検査	－	－	性皮腫脹頻度↓（0/8、1/8 /7/8 匹数）b) 6～12 ヵ月　乳頭未発達	
			－	陰核突出軽度
眼検査	－	－	－	－
心電図	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－
血液像	－	－	－	－
血液凝固	－	－	－	－
血液生化学	－	－	－	コレステロール↓ （81**/131 mg/dL）c)
剖検	－	－	子宮壁肥厚	
器官重量	－	－	体重増加を反映した変化	
組織検査	－	－	子宮脱落膜形成、子宮頚部腺性分泌亢進 子宮粘膜角化抑制、卵胞閉鎖、黄体欠如	
回復試験	実施せず	実施せず	ほとんど回復	
最大無影響量	0.00025 mg/kg			

－：影響なし　　↑：増加　　↓：減少　　**：p＜0.01

a）：0.025 mg/kg 群、0.25 mg/kg 群、2.5 mg/kg 群／対照群

b）：0.25 mg/kg 群、2.5 mg/kg 群／対照群　　c）：2.5 mg/kg 群／対照群

2.6.6.3.5 LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 1 ヵ月間経口投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-5＞

試験方法を表 2.6.6.3-9 に、試験成績を表 2.6.6.3-10 に示した。なお、LNG/EE 配合剤 A の LNG/EE 配合比は 50/30 である。

体重増加抑制、貧血、血中コレステロール減少、肝細胞肥大、性周期消失、卵巣萎縮、腟粘膜細胞増生及び子宮膜肥厚などがみられた。しかし、これらは本剤のプロゲステロン作用あるいはエストロゲン作用などに関連するもので、大量投与に伴った変化であり、かつ、休薬によりほとんど回復したことから、臨床使用においては特に問題はないと思われた。最大無影響量は 0.00032 mg/kg と考えられる。

表 2.6.6.3-9　LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 1 ヵ月間経口投与試験_試験方法

動物	SD 系雌ラット、1 群 10 匹、休薬 1 群 10 匹、個別飼育
投与期間	1 ヵ月間投与、1 ヵ月間休薬
投与量	0（CMC-Tween 80）、0.00032、0.016、0.8、40 mg/kg
検査項目	表 2.6.6.3-1 の基本検査項目に加え、性周期、血中γ-GTP 及び P を測定

表 2.6.6.3-10　LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 1 ヵ月間経口投与試験_成績

投与量（mg/kg）	0.00032	0.016	0.8	40
症状	－	－	脱毛	被毛粗剛、乳頭顕在化
体重	－	－	↓（209.3**、174.3**/249.8g）a)	
摂餌量	－	－	↓（14.1**、11.4**/18.5g）a)	
性周期	－	－	連続間期	
眼検査	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－
血液検査	－	－	－	貧血（赤血球数↓、704**/836 x10^4）b) リンパ球比率↓（78.0*/91.0%）b)
凝固検査	－	－	－	プロトロンビン時間↑（11.6**/10.3 秒）b)
血液生化学検査	－	コレステロール↓（39**、36**、24**/67 mg/dL）c)		
		－	アルカリホスファターゼ↑（147.9**、148.7**/98.2 IU）a) A/G↓（1.46*、1.39**/1.77）a)	
			－	γ-GTP↑（11.8*/7.2 IU）b) 総タンパク↑（7.5**/6.1 g/dL）b) アルブミン↑（4.4**/3.9 g/dL）b) リン脂質↓（93*/129 mg/dL）b) Na↓（141**/143 mM）b)
剖検	－	副腎、腎臓褐色化		
		－	－	肝臓灰黄白色化
器官重量	－	－	肝臓　↑（3.56**、5.24**/2.74 g%）a) 卵巣　↓（57.1**、79.7/94.7 mg）a)	
			－	副腎↑（42.4**/28.3 mg%）b) 子宮↑（410**/218 mg%）b) 脾臓↓（313**/475 mg）b) 胸腺↓（0.05**/0.16 g%）b)
光顕検査	－	－	肝細胞肥大、子宮内膜肥厚、卵巣萎縮、副腎皮質脂肪空胞減少	
			－	肝脂肪変性、腎尿細管色素沈着、腟粘膜細胞増生、乳腺発育、下垂体ゴナドトロピン分泌細胞萎縮、リンパ系器官萎縮、大腿骨　破骨・骨芽細胞減少
電顕（肝）	実施せず	実施せず	グリコーゲン顆粒増加	
			－	肝細胞核小体肥大、円形ミトコンドリア増加
回復試験	実施せず	実施せず	ほとんど回復	
最大無影響量	0.00032 mg/kg			

－：影響なし　↑：増加　↓：減少　*：p＜0.05　**：p＜0.01　a)：0.8 mg/kg 群、40 mg/kg 群／対照群
b)：40 mg/kg 群／対照群　c)：0.016 mg/kg 群、0.8 mg/kg 群、40 mg/kg 群／対照群

2.6.6.3.6 LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 3 ヵ月間経口投与毒性試験

＜添付資料：4.2.3.2-1＞

試験方法を表 2.6.6.3-11 に、試験成績を表 2.6.6.3-12 に示した。なお、LNG/EE 配合剤 A の LNG/EE 配合比は 50/30 である。

大量投与で被毛状態悪化、体重増加抑制、貧血、血中コレステロール減少及び肝細胞肥大などの変化とともに、性周期消失、卵巣萎縮、腟粘膜細胞増生、子宮内膜肥厚、乳腺発育及び下垂体ゴナドトロピン分泌細胞萎縮などがみられた。しかし、これらは本剤の主作用又はそれに関連したものとして予知された変化であり、かつ、休薬によりほとんど回復したことから毒性学的に注目されるものではなかった。最大無影響量は 0.0004 mg/kg と考えられる。

表 2.6.6.3-11　LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 3 ヵ月間経口投与試験_試験方法

動物	SD 系雌ラット、1 群 10 匹、休薬 1 群 10 匹、個別飼育
投与期間	3 ヵ月間投与、1 ヵ月間休薬
投与量	0（MC-Tween 80）、0.0004、0.04、0.4、4、40 mg/kg
検査項目	表 2.6.6.3-1 の基本検査項目に加え、性周期、凝固（部分トロンボプラスチン時間、血中フィブリノーゲン）、線溶（フィブリン代謝物）、血中γ-GTP、CPK、尿酸、蛋白分画値及び P を測定

表 2.6.6.3-12　LNG/EE 配合剤 A の雌ラット 3 ヵ月間経口投与試験_成績

投与量（mg/kg）	0.0004	0.04	0.4	4	40
症状	－	－	被毛状態悪化		
体重	－	－	↓（263.8、217.6**、195.0**/276.9 g）[b]		
摂餌量	－	－	↓（14.7、13.1**、11.1**/15.6 g）[b]		
性周期	－	－	連続発情又は間期	連続発情	連続間期
眼検査	－	－	－	－	－
尿検査	－	－	－	－	－
血液検査	－	－	－	貧血（赤血球数↓、697、661**/777 x10⁴）[c]	
凝固・線溶検査	－	－	プロトロンビン時間↑[a]（17.6*、17.9**、17.6*/15.7 秒）[b]		
血液生化学検査	－	α₁-グロブリン↑（19.6*、21.3**、22.6**、26.5**/16.5 %）[d] コレステロール↓（39.4**、34.4**、33.8**、27.5**/69.0 mg/dL）[d]			
		－	アルブミン↓（53.1**、52.2**、50.8**/56.9 %）[b] A/G↓（1.13**、1.08**、1.03**/1.32）[b]		
			－	γ-GTP↑（8.20**、15.4**/1.30 mU）[c]	
				－	総タンパク↑（6.80**/6.03 g/dL）[e]
剖検	－	－	副腎暗赤色化		
		－	－	－	腎臓暗緑色化
器官重量	－	肝臓↑（3.62、4.10*、4.41**、4.86**/3.04 g%）[d] 副腎↑（29.5、29.2、34.5**、31.9**/22.1 mg%）[d]			
		－	－	卵巣↓（33.1**、20.4**/72.3 mg）[c]	
				－	胸腺↓（0.03**/0.08 g%）[e]
光顕検査	－	副腎皮質脂肪空胞減少			
		－	卵巣萎縮		
			－	肝細胞肥大、子宮内膜肥厚、腟粘膜細胞増生、乳腺発育、腎尿細管褐色素沈着、大腿破骨・骨芽細胞減少、リンパ系器官萎縮	
				－	下垂体ゴナドトロピン分泌細胞萎縮
電顕（肝・腎）	実施せず	実施せず	実施せず	実施せず	肝ミトコンドリア肥大、腎尿細管上皮二次ライソゾーム増加
回復試験	実施せず	－	実施せず	ほとんど回復	
最大無影響量	0.0004 mg/kg				

－：影響なし　↑：増加　↓：減少　*：p＜0.05　**：p＜0.01

a)：小さな変化で用量との相関も見られないため毒性学的意義は明らかでない。

b)：0.4 mg/kg 群、4 mg/kg 群、40 mg/kg 群／対照群　c)：4 mg/kg 群、40 mg/kg 群／対照群

d)：0.04 mg/kg 群、0.4 mg/kg 群、4mg/kg 群、40mg/kg 群／対照群　e)：40 mg/kg 群／対照群

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当しない。

2.6.6.5 がん原性試験

該当しない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当しない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当しない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 不純物の遺伝毒性評価

＜添付資料：4.2.3.7-1＞

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」に準拠し、本剤の製剤中に存在が予想される有効成分の分解生成物の化学構造について、対象となる 13 物質（エチニルエストラジオール類縁物質 E1、同 E2、同 E3、同 E4、同 E5、同 E6、レボノルゲストレル類縁物質 L1、同 L2、同 L3、同 L4、同 L5、同 L6、同 L7）＜2.3.P.5.5 参照＞の *in silico* 変異原性予測を実施した。変異原性試験結果を予測する(Q)SAR 法は、知識ベースの Derek 及び統計ベースの MultiCASE を用い、変異原性（Ames 試験）をエンドポイントとして対象物質の警告構造の有無を判断し、*in silico* 総合評価を行った。

In silico 予測の結果、対象となる本剤中の有効成分の分解生成物 13 物質のすべてについて化学構造に警告構造のないことが示されたことから、これら 13 物質には変異原性に関する懸念がないことが確認された。

2.6.6.9 考察及び結論

LNG、EE 及び LNG/EE 配合剤の単回・反復投与毒性試験結果から以下が確認された。

(1) 単回投与毒性

マウス、ラット及びイヌを用いて検討した。LNG の毒性は弱く経口投与で致死量が求められなかった。一方、LNG/EE 配合剤の毒性は中枢神経系及び性腺系などへの影響であり、主に EE によるものであったが、その発現量は臨床用量と比較して極めて大量であった。

(2) 反復投与毒性

ラットに LNG を 3 ヵ月間及び 1 年間、LNG/EE 配合剤を 1 ヵ月間及び 3 ヵ月間、並びにサルに LNG を 3 ヵ月間及び 1 年間経口投与して検討したところ、両被験薬ともに主に性腺系器官に変化がみられた。LNG/EE 配合剤では含有する EE のホルモン作用による影響が強かった。なお、いずれも休薬によりほとんど回復した。また、血液凝固の促進や血栓形成はみられず、肝への影響も弱く、臨床使用に当たり問題となる毒性は認められなかった。

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」に従い、有効成分の不純物の変異原性評価を実施した。その結果、有効成分の不純物の変異原性については、懸念がないことが確認された。

上記結果及び本剤と同一有効成分の低用量経口避妊薬が臨床現場において使用経験が豊富であることから、本剤は臨床において安全に使用可能な薬剤であると考えられる。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に挿入した。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.6.7　毒性試験概要表

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
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 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧 4
2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧 4
2.6.7.5 単回投与毒性試験 4
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 6
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 6
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 9
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 9
2.6.7.10 がん原性試験 9
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 9
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 9
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 9
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 9
2.6.7.15 新生児を用いた試験 9
2.6.7.16 局所刺激性試験 9
2.6.7.17 その他の毒性試験 10

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
(Q)SAR	定量的構造活性相関(quantitative structure-activity relationship)
in silico	コンピュータシミュレーションでの

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

試験一覧表

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与薬剤	GLP適用	実施施設	CTD記載
単回投与毒性試験	ICR系マウス(雌雄) SD系ラット(雌雄)	経口 皮下 腹腔内	単回	LNG LNG/EE 配合剤A(50/30) LNG/EE 配合剤B(75/40) LNG/EE 配合剤C(125/30)	否	[redacted]	2.6.6.2.1 2.6.6.2.3
	イヌ・ビーグル(雌)	経口	単回	LNG	適	[redacted]	2.6.6.2.1
	ddY系マウス(雌雄) ICR系マウス(雄) C3H系マウス(雄) SD系ラット(雌雄)	経口 皮下 腹腔内	単回	EE	否	[redacted]	2.6.6.2.2
反復投与毒性試験	SD系ラット(雌)	経口	3ヵ月	LNG:0、0.00025、0.025、0.25、2.5、25 mg/kg LNG/EE 配合剤A:0、0.0004、0.04、0.4、4、40 mg/kg	否	[redacted]	2.6.6.3.1 2.6.6.3.6
	カニクイザル(雌)	経口	3ヵ月	LNG:0、0.00025、0.025、0.25、2.5 mg/kg	適	[redacted]	2.6.6.3.2
	SD系ラット(雌)	経口	1年	LNG:0、0.0005、0.01、0.5、25 mg/kg	否	[redacted]	2.6.6.3.3
	カニクイザル(雌)	経口	1年	LNG:0、0.00025、0.025、0.25、2.5 mg/kg	否	[redacted]	2.6.6.3.4
	SD系ラット(雌)	経口	1ヵ月	LNG/EE 配合剤A:0、0.00032、0.016、0.8、40 mg/kg	否	[redacted]	2.6.6.3.5

被験物質：レボノルゲストレル（LNG）、エチニルエストラジオール（EE）
LNG/EE配合剤A（LNG/EE配合比 50/30）
LNG/EE配合剤B（LNG/EE配合比 75/40）
LNG/EE配合剤C（LNG/EE配合比 125/30）

調査一覧表

調査の種類	調査方法	実施施設	CTD記載
不純物の遺伝毒性評価	(Q)SAR法による変異原性予測(警告構造の有無)	[redacted]	2.6.6.8.1

2.6.7.2 トキシコキネティクス：試験の一覧表

該当しない。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：試験成績の一覧

該当しない。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

被験物質一覧

LNG	レボノルゲストレル
EE	エチニルエストラジオール
LNG/EE 配合剤 A	レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール ＝ 50／30
LNG/EE 配合剤 B	レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール ＝ 75／40
LNG/EE 配合剤 C	レボノルゲストレル／エチニルエストラジオール ＝ 125／30

2.6.7.5 単回投与毒性試験

2.6.7.5.1　マウス及びラットにおける単回投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.1-1＞

表題	三相性低用量経口避妊薬（Levonorgestrel と Ethinylestradiol の配合薬：[redacted]）と Levonorgestrel および Norgestrel のマウス及びラットによる急性毒性試験
CTD 記載箇所	2.6.6.2.1、2.6.6.2.3
被験物質	LNG、LNG/EE 配合剤 A(50/30)、LNG/EE 配合剤 B(75/40)、 LNG/EE 配合剤 C(125/30)
動物種/系統/性/数	ICR 系マウス：雌雄各 5or8 例、SD 系ラット：雌雄各 5or8 例
投与期間	単回
休薬期間	なし
投与方法	経口、皮下、腹腔内
GLP 適用	不適合
溶媒/投与形態	5%Tween80 又は 1%CMC に懸濁
検査項目	症状、生死、体重、剖検（LD_{50}値算出：Miller and Tainter 法）
実施期間	19[redacted]/[redacted]～19[redacted]/[redacted]
実施施設	[redacted]
試験成績	概要文に記載

2.6.7.5.2　イヌにおける単回投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.1-2＞

表題	Acute Oral Toxicity in Beagle Dogs with Levonorgestrel-Limit Test. （レボノルゲストレルのビーグル犬における急性経口毒性試験－限度試験）
CTD 記載箇所	2.6.6.2.1
被験物質	LNG
動物種/系統/性/数	イヌ（ビーグル）：雌 2 例
投与期間	単回
休薬期間	なし
投与方法	経口
GLP 適用	適合
溶媒/投与形態	ゼラチンカプセルに充填
検査項目	症状、生死、体重、剖検（LD_{50} 値算出：Miller and Tainter 法）
実施期間	19[redacted]/[redacted]～19[redacted]/[redacted]
実施施設	[redacted]
試験成績	概要文に記載

2.6.7.5.3　マウス及びラットにおける単回投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.1-3＞

表題	Ethinylestradiol のマウスおよびラットによる急性毒性試験
CTD 記載箇所	2.6.6.2.2
被験物質	EE
動物種/系統/性/数	ddY 系マウス：雌雄各 8 例、ICR 系マウス：雄 4 例、C3H 系マウス：雄 4 例 SD 系ラット：雌雄各 6 例
投与期間	単回
休薬期間	なし
投与方法	経口、皮下、腹腔内
GLP 適用	不適合
溶媒/投与形態	2%Tween80 に懸濁
検査項目	症状、生死、体重、剖検（LD_{50} 値算出：Miller and Tainter 法）
実施期間	19[redacted]/[redacted]～19[redacted]/[redacted]
実施施設	[redacted]
試験成績	概要文に記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　雌ラットにおける反復投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.2-1＞

表題	Levonorgestrel、[redacted]（levonorgestrel と ethinylestradiol の配合剤）及び Norgestrel の雌ラットにおける 3 カ月間経口投与毒性試験
CTD 記載箇所	2.6.6.3.1、2.6.6.3.6
被験物質	LNG、LNG/EE 配合剤 A(50/30)
動物種/系統/性/数	SD 系ラット：雌各群 10 例
投与期間	3 ヵ月
休薬期間	1 ヵ月
投与方法	経口
GLP 適用	不適合
投与量	LNG：0、0.00025、0.025、0.25、2.5、25 mg/kg LNG/EE 配合剤 A：0、0.0004、0.04、0.4、4、40 mg/kg
検査項目	症状、体重、摂餌量、眼検査、剖検、主要器官の重量と組織、尿検査、血液学的検査、凝固機能検査、血液生化学検査、性周期
実施期間	19[redacted]/[redacted]～19[redacted]/[redacted]
実施施設	[redacted]
試験成績	概要文に記載

2.6.7.7.2　雌サルにおける反復投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.2-2＞

表題	Three Month Oral Toxicity Study in Female Cynomolgus Monkeys With Levonorgestrel（レボノルゲストレルの雌カニクイザルにおける 3 ヵ月間経口投与毒性試験）
CTD 記載箇所	2.6.6.3.2
被験物質	LNG
動物種/系統/性/数	カニクイザル：雌 4or7 例
投与期間	3 ヵ月
休薬期間	8 週間
投与方法	経口
GLP 適用	適合
投与量	0、0.00025、0.025、0.25、2.5 mg/kg
検査項目	症状、体重、摂餌量、眼検査、剖検、主要器官の重量と組織、尿検査、血液学的検査、凝固機能検査、血液生化学検査、心電図
実施期間	19[redacted]/[redacted]～19[redacted]/[redacted]
実施施設	[redacted]
試験成績	概要文に記載

2.6.7.7.3　雌ラットにおける反復投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.2-3＞

表題	ONE YEAR ORAL TOXICITY STUDY IN FEMALE RATS WITH LEVONORGESTREL （レボノルゲストレルの雌ラットにおける 1 年間経口投与毒性試験）
CTD 記載箇所	2.6.6.3.3
被験物質	LNG
動物種/系統/性/数	SD 系ラット：雌各群 20or30 例
投与期間	52 週間
休薬期間	3 ヵ月
投与方法	経口
GLP 適用	不適合
投与量	0、0.0005、0.01、0.5、25 mg/kg
検査項目	症状、体重、摂餌量、眼検査、剖検、主要器官の重量と組織、尿検査、血液学的検査、凝固機能検査、血液生化学検査
実施期間	19■/■～19■/■
実施施設	■■■

2.6.7.7.5　雌ラットにおける反復投与毒性試験

＜添付資料番号：4.2.3.2-5＞

表題	[redacted] のラットにおける 30 日間経口投与亜急性毒性試験および 30 日間回復試験
CTD 記載箇所	2.6.6.3.5
被験物質	LNG/EE 配合剤 A(50/30)
動物種/系統/性/数	SD 系ラット：雌各群 10or20 例
投与期間	1 ヵ月
休薬期間	1 ヵ月
投与方法	経口
GLP 適用	不適合
投与量	0、0.00032、0.016、0.8、40 mg/kg
検査項目	症状、体重、摂餌量、眼検査、剖検、主要器官の重量と組織、尿検査、血液学的検査、凝固機能検査、血液生化学検査、性周期
実施期間	19[redacted]/[redacted]～19[redacted]/[redacted]
実施施設	[redacted]
試験成績	概要文に記載

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

該当しない。

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

該当しない。

2.6.7.10 がん原性試験

該当しない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当しない。

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

該当しない。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当しない。

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

該当しない。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当しない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当しない。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 不純物の遺伝毒性の検討

＜添付資料番号：4.2.3.7-1＞

表 2.6.7.17-1 NPC-16 不純物の *in silico* 変異原性予測結果及び *in silico* 総合評価

物質番号	物質名	Derek（知識ベース）		MultiCASE（統計ベース）					*in silico* 総合評価
		判定表示	評価結果	GT1_A7B[1)]	GT1_AT_ECOLI[1)]	Konsolidator による再評価[2)]	PHARM_SALM[1)]	PHARM_ECOLI[1)]	
E1	Impurity B [redacted]	Inactive[3)]	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
E2	Impurity E [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
E3	Impurity F [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
E4	Impurity G [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
E5	Impurity H [redacted]	Inactive	Negative	Out of domain	Out of domain	Negative	Negative	Out of domain	警告構造なし
E6	Impurity I [redacted]	Inactive[3)]	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
L1	Impurity B	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
L2	Impurity G [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
L3	Impurity H [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
L4	Impurity I [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
L5	Impurity J [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし

物質番号	物質名	Derek（知識ベース）		MultiCASE（統計ベース）					*in silico* 総合評価
		判定表示	評価結果	GT1_A7B[1)]	GT1_AT_ECOLI[1)]	Konsolidator による再評価[2)]	PHARM_SALM[1)]	PHARM_ECOLI[1)]	
L6	Impurity M [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし
L7	Impurity P [redacted]	Inactive	Negative	Negative	Out of domain	Negative	Negative	Negative	警告構造なし

1)：米国 FDA において MultiCASE の *in silico* 評価で上位に位置づけられている基本モジュールである GT1_A7B 及び GT1_AT_ECOLI の予測結果があいまい、Konsolidator 機能による再評価結果が判定不能などの場合に、参考モジュールである PHARM_SALM 及び PHARM_ECOLI の予測結果を加味して総合的に評価を行った。

2)：Konsolidator による再評価は GT1_A7B、GT1_AT_ECOLI の結果について行われる。

3)：Misclassified feature を含む。