エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6　非臨床概要　毒性試験の概要文

参天製薬株式会社

目次

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
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 11
2.6.6.5 がん原性試験 12
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 13
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.8 その他の毒性試験 16
2.6.6.9 非臨床安全性試験で認められた主な所見について 16
2.6.6.10 考察及び結論 19
2.6.6.11 参考文献一覧 20

Confidential

表 2.6.6-1. 非臨床概要毒性試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
AUC	Area under the concentration-time curve（濃度-時間曲線下面積）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
DE-117	オミデネパグ イソプロピル
DE-117 点眼液	有効成分としてオミデネパグ イソプロピルを含有する点眼液
GLP	Good Laboratory Practice
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen（増殖細胞核抗原）
SD	Sparague Dawley
TK	トキシコキネティクス
T-MF	Total mutant frequency（総遺伝子突然変異頻度）
TTC	Threshold of toxicological concern（毒性学的懸念の閾値）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

オミデネパグ イソプロピルの安全性評価を目的として、単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験並びに光毒性初期評価を実施した。実施した毒性試験を表 2.6.6.1-1 に示した。

表 2.6.6.1-1. 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	GLP 適用	添付資料番号
単回投与毒性				
単回点眼眼刺激性試験	点眼	サル	非適	4.2.3.1-1
単回投与毒性試験	皮下	ラット	非適	4.2.3.1-2
反復投与毒性				
13 週間毒性試験	点眼	サル	適	4.2.3.2-1
39 週間毒性試験	点眼	サル	適	4.2.3.2-2
4 週間毒性試験	皮下	ラット	適	4.2.3.2-3
				4.2.3.2-4
13 週間毒性試験	皮下	ラット	適	4.2.3.2-5
26 週間毒性試験	皮下	ラット	適	4.2.3.2-6
遺伝毒性				
細菌を用いる復帰突然変異試験	*In vitro*	ネズミチフス菌、大腸菌	適	4.2.3.3.1-1
マウスリンフォーマ TK 試験	*In vitro*	マウスリンフォーマ細胞	適	4.2.3.3.1-2
小核試験	皮下	ラット	適	4.2.3.3.2-1
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	皮下	ラット	適	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生への影響に関する試験	皮下	ラット	適	4.2.3.5.2-1
	皮下	ウサギ	適	4.2.3.5.2-2
その他の毒性				
光毒性初期評価	—	—	—	—

単回投与毒性試験：

サルの片眼に 0.1% DE-117 点眼液を 30 µL/眼で単回点眼し、眼局所への影響を点眼 5、30 分、4 時間及び 6 時間後に McDonald-Shadduck 法を用いた細隙灯顕微鏡検査により確認した。その結果、軽度の結膜充血が、点眼直後から全例で認められたが、点眼後 6 時間までにはすべて回復した。一般状態観察において、0.1% DE-117 点眼液の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

ラットに 0.4、1.3 及び 4 mg/kg の用量でオミデネパグ イソプロピルを単回皮下投与した結果、すべての投与群で軽度の軟便が主に投与 1 時間後から 5 時間後において一過性に観察された。軟

便の認められた頻度は、用量に伴って増加した。この他に、全身の急性毒性を示唆する所見はみられなかった。

反復投与毒性試験：

サルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、もしくは、0.03%　DE-117 点眼液を 1 日 2 回、13 週間点眼した。その結果、オミデネパグ イソプロピルの点眼に起因した変化は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は 0.03% （60 µL/眼を、8 時間間隔で 1 日 2 回。投与量：12 µg/kg/日）と考えられた。

サルの片眼に 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、39 間週点眼した。その結果、オミデネパグ イソプロピルの点眼に起因した変化は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は 0.01% （点眼液量：1 日当たり 30 µL/眼、投与量：1 µg/kg/日）と考えられた。

ラットに 0.01、0.02、0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日の用量でオミデネパグ イソプロピルを 4 週間皮下投与した結果、0.04 mg/kg 以上の投与群で肝臓、腎臓あるいは甲状腺の腫大、病理変化として肝細胞核クロマチン増加、近位尿細管上皮内の好酸性物質の蓄積が認められた。また、1.0 mg/kg では軟便がみられた。よって、無毒性量は 0.02 mg/kg/日と考えられた。

ラットに 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量でオミデネパグ イソプロピルを 13 週あるいは 26 週間皮下投与した結果、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因した変化は認められず、無毒性量はいずれの試験においても 0.03 mg/kg/日と考えられた。

遺伝毒性試験：

細菌を用いた復帰突然変異試験並びにラット小核試験において、遺伝毒性は陰性であった。マウスリンフォーマ TK 試験において、直接法の短時間処理で陽性、連続処理で結果不明確、代謝活性化法の短時間処理で陰性であった。直接法の結果は、小コロニー出現率の増加により T-MF が増加したことによるものと考えられた。T-MF の有意な増加が認められなかった最高濃度は、申請濃度である 0.002%より、20 倍から 55 倍高い濃度であった。加えて、オミデネパグ イソプロピル及びその活性代謝物であるオミデネパグは眼局所に蓄積しないと推測されたことより（添付資料 4.2.2.2-1）、本試験の結果は、本剤点眼時の眼局所における遺伝毒性懸念を示すものではないと考えられた。

生殖発生毒性試験：

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄性には交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで（合計 6 週間）、雌性には交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で連日皮下投与した。その結果、親動物の死亡はみられず、1 mg/kg で軟便が認められた。また、すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群に受胎能及び初期胚発生への影響はみられなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄親動物について 0.1 mg/kg/日、受胎能及び初期胚について 1 mg/kg/日と考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットに妊娠 6 日から 17 日の間、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、オミデネパグ イ

ソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められず、母動物及び胎児の無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギに妊娠 6 日から 18 日の間、オミデネパグ イソプロピルを 0.008、0.08 及び 0.8 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、0.8 mg/kg において、母動物に虹彩充血が認められたほか、死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値、生存胎児数及び胎児生存率の低値がみられた。以上の結果より、母動物及び胎児の無毒性量は 0.08 mg/kg/日と考えられた。

光安全性評価の初期評価として､オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグの吸収スペクトル検討を行ったところ、光安全性評価が必要とされる閾値を上回った。しかしながら、米国及び日本で実施したオミデネパグ イソプロピルの臨床試験において､光安全性との関連を疑わせる皮膚炎等は認められなかったことから、本点眼液使用時に光毒性が発現する懸念はないと考えられた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 サル単回点眼による眼刺激性試験

雌 3 例のカニクイザルの片眼に 0.1% DE-117 点眼液を 30 µL/眼で単回点眼し、眼刺激性を評価した。点眼 5、30 分、4 時間及び 6 時間後に McDonald-Shadduck 法を用いて細隙灯顕微鏡検査を行った結果、軽度の結膜充血が、点眼直後から全例で認められたが、点眼後 6 時間までにはすべて回復した。また、一般状態観察において、0.1% DE-117 点眼液の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった（添付資料 4.2.3.1-1）。

2.6.6.2.2 ラット皮下投与による 2 週間反復投与毒性試験における初回投与後の評価

一群あたり雌雄各 3 例の SD 系ラットに 0.4、1.3 及び 4 mg/kg の用量でオミデネパグ イソプロピルを 2 週間、反復皮下投与した。当試験における初回投与後の一般状態観察において、すべての投与群で軽度の軟便が主に投与 1 時間後から 5 時間後に一過性に観察され、軟便の認められた頻度は用量に伴って増加した。この他に、全身の急性毒性を示唆する所見はみられなかった（添付資料 4.2.3.1-2）。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 サル点眼による 13 週間反復投与毒性試験

一群あたり雌雄各 3 例のカニクイザルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 µL/眼）、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回〔60 µL/眼（30 µL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回〕、13 週間反復点眼し、眼毒性及び全身毒性を評価した。また、2 種類の 0.03% DE-117 点眼群（30 µL/眼を 1 日 1 回の群並びに 60 µL/眼を 1 日 2 回の群）については、点眼期間終了後に 4 週間休薬する群（各群について雌雄各 2 例）を設定し、回復性を検討した。また、基剤投与群として DE-117 点眼液基剤を 1 日 2 回（1 日当たり 120 µL/眼）点眼する群を設けた。

オミデネパグ イソプロピルの水溶性は極めて低いことから、0.03%のオミデネパグ イソプロピルを溶解させるため可溶化剤として高濃度の界面活性剤の添加が必要であった。より高濃度の可溶化剤を添加することでオミデネパグ イソプロピルによる眼局所及び全身における毒性影響がマスクされ適切に評価できなくなる可能性を考慮し、0.03%を最高濃度とし、以下、0.01%及び0.003% DE-117 点眼群を設定した。加えて、より高い曝露条件下で眼局所及び全身への毒性影響を評価するため、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回（1 日当たり 120 μL/眼）で点眼する群を設定した。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査（前眼部刺激症状観察、細隙灯顕微鏡検査、フルオレセイン染色による角膜上皮障害性観察、眼底検査、角膜厚測定、眼圧測定、角膜内皮顕微鏡検査、網膜電位図検査）、心電図測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量、眼球並びに全身臓器の病理組織学的検査及び血漿中薬物濃度測定を行った。

その結果、DE-117 点眼液の投与に関連すると考えられた変化として、縮瞳傾向、眼圧下降及び角膜厚の増加がみられた。0.03% DE-117 点眼液群のすべての投与眼に、投与 9～14 日目から縮瞳傾向が認められたが、休薬第 3 日から 9 日にかけて回復し、対光反射も正常であったことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。また、すべてのオミデネパグ イソプロピル点眼群の投与眼に、投与 3 週及び 12 週の検査において眼圧下降がみられたが、薬理学的作用によるものと考えられた。さらに、すべてのオミデネパグ イソプロピル点眼群の投与眼に、投与 4 週及び 13 週において、角膜厚の増加傾向が認められた。この変化は、投与期間に応じた増加はなく、休薬による回復性を有しており、角膜内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査において角膜の器質的変化は認められなかった。したがって、本試験で認められた角膜厚の増加傾向は毒性学的意義のない変化と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、点眼後 0.0833～0.177 時間で C_{max} を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は、投与量の増加に伴って増加した。また、反復投与による明確な変動は認められず、雄と雌の間に差は認められなかった。

その他、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（眼圧測定、角膜厚測定を除く）、虹彩色調観察、心電図測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると思われる変化は認められなかった。なお、一般状態観察及び眼科検査時に眼瞼の陥凹や眼瞼周囲の変色といった外観上の変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は 0.03%（60 μL/眼を 8 時間間隔で 1 日 2 回、12 μg/kg/日）と考えられた（添付資料 4.2.3.2-1）。

表 2.6.6.3-1. 観察及び検査時期

観察及び検査項目		実施時期
一般状態観察		1 日 3 回
体重測定		週 1 回及び剖検前に測定
眼科学的検査	肉眼観察（眼球及び周囲組織）及び細隙灯顕微鏡検査（角膜上皮障害性観察、虹彩色調観察を含む）	点眼期間第 4、13 週の最終点眼後、約 1～4 時間
	眼底検査、	
	眼圧測定、角膜内皮顕微鏡検査、網膜電位図検査	点眼期間第 3、12 週の最終点眼後、約 1～4 時間
	角膜厚測定	点眼期間第 4、13 週の最終点眼後、約 1～4 時間及び翌日点眼前

2.6.6.3.2 サル点眼による 39 週間反復投与毒性試験

一群あたり雌雄各 3 例のカニクイザルの片眼に 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 μL/眼）、39 週間点眼し、眼毒性及び全身毒性を評価した。また、点眼期間終了後に 4 週間休薬する群（各群について雌雄各 2 例）を設定し、回復性を検討した。また、基剤点眼群として、右眼に 0.003% DE-117 点眼液用基剤、左眼に 0.01% DE-117 点眼液用基剤を投与した。

オミデネパグ イソプロピルの水溶性は極めて低く、0.01%のオミデネパグ イソプロピルを溶解させるため可溶化剤として高濃度の界面活性剤の添加が必要であり、より高濃度の可溶化剤を添加することでオミデネパグ イソプロピルによる眼局所及び全身における毒性影響がマスクされ適切に評価できなくなる可能性を考慮し、申請濃度 0.002%の 5 倍高濃度である 0.01%を最高濃度とした。また、低用量として可溶化剤濃度を低減させた 0.003% DE-117 点眼液を設定した。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査（前眼部刺激症状観察、細隙灯顕微鏡検査、フルオレセイン染色による角膜上皮障害性観察、眼底検査、角膜厚測定、眼圧測定、瞳孔径測定、角膜内皮顕微鏡検査、網膜電位図検査）、心電図測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量、眼球並びに全身臓器の病理組織学的検査及び血漿中薬物濃度測定を行った。

その結果、すべてのオミデネパグ イソプロピル点眼群の投与眼において、縮瞳傾向がみられたが、13 週試験時における考察と同様に、毒性学的意義のない変化と考えられた。すべてのオミデネパグ イソプロピル点眼群の投与眼に、眼圧下降あるいは眼圧下降傾向がみられたが、オミデネパグ イソプロピルの薬理学的作用によるものと考えられた。また、基剤群と比較して角膜厚の有意な高値（$p<0.01$）が 0.01% DE-117 点眼液群の雌の左眼で投与 13、26 及び 39 週にみられた。しかしながら、0.01% DE-117 点眼液群の雌の左眼では投与開始前より角膜厚の有意な高値（$p<0.05$）がみられ、無処置眼である右眼にも投与 13、26 及び 39 週に角膜厚の有意な高値（$p<0.05$）がみられたこと、並びに、同群における左右眼の角膜厚に有意な違いは認められなかったことから、0.01% DE-117 点眼液群の雌の左眼でみられた角膜厚の有意差（$p<0.01$）は偶発的に検出された可

Confidential

能性が考えられた。加えて、角膜内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査における角膜の器質的変化は認められなかったことから、本試験で認められた角膜厚の増加傾向は毒性学的意義のない変化と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、点眼後 0.0833～0.217 時間で C_{max} を示した。雌雄とも、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}4h}$ は、投与量の増加に伴い増加した。反復投与による明確な変動は認められず、またいずれの投与量でも雄と雌の間に差は認められなかった。

その他、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（眼圧測定、瞳孔径測定を除く）、虹彩色調観察、心電図測定、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると思われる変化は認められなかった。なお、一般状態観察及び眼科検査時に眼瞼の陥凹や眼瞼周囲の変色といった外観上の変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は 0.01%（30 µL を 1 日 1 回点眼 : 1 µg/kg/日）と考えられた（添付資料 4.2.3.2-2）。

表 2.6.6.3-2. 観察及び検査時期

観察及び検査項目		実施時期
一般状態観察		1 日 2 回
体重測定		週 1 回及び剖検前に測定
眼科学的検査	肉眼観察（眼球及び周囲組織）及び細隙灯顕微鏡検査（角膜上皮障害性観察、虹彩色調観察を含む）	点眼期間第 13、26、39 週の最終点眼後、約 1～4 時間
	眼底検査、眼圧測定、角膜厚測定、角膜内皮顕微鏡検査	
	網膜電位図検査	点眼期間第 12、25、38 週の最終点眼後、約 1～9 時間

2.6.6.3.3 ラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験-1

一群あたり雌雄各 10 例の Crl:CD(SD)ラットに、オミデネパグ イソプロピル を 0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。

ラット皮下投与による 2 週間反復毒性試験（用量:0.4、1.3 及び 4.0 mg/kg/日、添付資料 4.2.3.1-2）において、0.4 mg/kg 以上で軟便が観察された。また、1.3 mg/kg 以上の雄及び 4 mg/kg の雌で、腎臓の近位尿細管上皮に好酸性物質の蓄積が観察され、4 mg/kg の雌では、び慢性肝細胞肥大及び胆管増生等が認められた。よって、当試験では、何らかの毒性兆候が認められると考えられた 1 mg/kg を最高用量に選択し、公比 5 で 0.2 及び 0.04 mg/kg を中間用量及び低用量として設定した。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡検査及び眼底検査）、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量、主要臓器の病理組織学的検査、腎臓の電子顕微鏡学的検査及び血漿中薬物濃度測定を行った。

その結果、一般状態観察では、1.0 mg/kg の雌雄で軟便が認められた。剖検では 0.04 mg/kg 以上の雄及び 1.0 mg/kg の雌で肝臓の腫大あるいは暗色調、0.2 mg/kg 以上の雄で甲状腺の腫大、1.0 mg/kg の雄で腎臓の腫大あるいは暗色調が認められた。病理組織学的検査では、0.2 mg/kg 以上の雄及び 0.04 mg/kg 以上の雌において、肝細胞の核クロマチンの軽度な増加が認められ、0.04 mg/kg 以上の雌雄で、腎臓の近位尿細管上皮に好酸性物質のごく軽度から軽度な蓄積が認められた。また、1.0 mg/kg の雌雄で腺胃上皮内のヒアリン封入体が、1.0 mg/kg の雄で境界縁の空胞がみられた。1.0 mg/kg の雌で甲状腺のコロイド濾胞のごく軽度な拡張が認められた。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.5～1.25 時間で C_{max} を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与量の増加に伴い増加し、反復投与による明確な変動は認められなかった。また、いずれの投与量でも雄の $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

その他、いずれの群にも死亡例はみられず、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量においてオミデネパグ イソプロピル 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄とも 0.04 mg/kg/日未満と考えられた（添付資料 4.2.3.2-3）。

2.6.6.3.4 ラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験-2

一群あたり雌雄各 10 例の Crl:CD(SD)ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.02 及び 0.04 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、4 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。また、投与期間終了後に 5 週間休薬する群（各群について雌雄各 4 例）を設定し、回復性を検討した。

先に実施したラット 4 週間反復皮下投与毒性試験-1（用量：0.04、0.2、1.0 mg/kg/日、添付資料 4.2.3.2-3）において、病理組織学的検査では、肝細胞の核クロマチンの増加及び腎臓皮質近位尿細管上皮の好酸性物質蓄積が低用量の 0.04 mg/kg から認められた。よって当試験では、肝臓及び腎臓へのオミデネパグ イソプロピルの毒性を評価するため、先の試験で影響がみられた 0.04 mg/kg を最高用量に設定し、公比 2 で 0.02 及び 0.01 mg/kg を中間用量及び低用量として設定した。

一般状態観察、体重測定、肝臓・腎臓の剖検・臓器重量・病理組織学的検査及び血漿中薬物濃度測定を行った。

その結果、病理組織学的検査では、0.01 及び 0.02 mg/kg の雌雄に特記すべき所見は認められなかった。また、ラット皮下投与による 4 週反復投与毒性試験-1 と同様に、0.04 mg/kg の雌に、肝細胞核クロマチンのごく軽度な増加、0.04 mg/kg の雌雄に、近位尿細管上皮内の好酸性物質のごく軽度な蓄積が認められたが、休薬群にはこれらの所見はみられず、回復性が認められた。その

他、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態、体重、器官重量、剖検においてオミデネパグ イソプロピル投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.313～1 時間で C_{max} を示した。雌雄とも C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与量の増加に伴い増加し、反復投与による明確な変動は認められなかった。また、いずれの投与量でも雄の $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄とも 0.02 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.2-4）。

2.6.6.3.5 ラット皮下投与による 13 週間反復投与毒性試験

一群あたり雌雄 各 10 例の Crl:CD(SD)ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回、13 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。また、投与終了後に 4 週間休薬する群（各群について雌雄各 5 例）を設定し、回復性を検討した。

先に実施したラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験-2（用量：0.01、0.02、0.04 mg/kg/日、添付資料 4.2.3.2-4）では、病理組織学的検査において 0.04 mg/kg の雌に、肝細胞核クロマチンのごく軽度な増加、0.04 mg/kg の雌雄に、近位尿細管上皮内の好酸性物質のごく軽度な蓄積が認められ、無毒性量は 0.02 mg/kg/日であった。よって当試験では、13 週間の投与期間を考慮して 0.03 mg/kg を最高用量に設定し、公比 3 で 0.01 及び 0.003 mg/kg を中間用量及び低用量として設定した。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（摂水量を含む）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査においてもオミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.3～0.8 時間で C_{max} を示した。雌雄とも、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与後 4 週で明確な変動は認めらなかった。投与後 13 週では、C_{max} は明確な変動は認められなかったが、$AUC_{0\text{-}8h}$ は投与初日よりも高い傾向を示した。また、いずれの測定日でも雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、本試験条件下における無毒性量は 0.03 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.2-5）。

2.6.6.3.6 ラット皮下投与による 26 週間反復投与毒性試験

一群あたり雌雄各 15 例の Crl:CD(SD)系ラットに、オミデネパグ イソプロピルを 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回、26 週間皮下投与し、全身毒性を評価した。また、投与終了後 4 週間休薬する群（各群について雌雄各 5 例）を設定し、回復性を検討した。

先に実施したラット皮下投与による 13 週間反復投与毒性試験（用量：0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日、添付資料 4.2.3.2-5）において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められず無毒性量は 0.03 mg/kg/日であった。よって当試験では、26 週間の投与期間を考慮して 0.03 mg/kg を最高用量に設定し、公比 3 で 0.01 及び 0.003 mg/kg を中間用量及び低用量として設定した。

その結果、投与 18 週目に 0.003 mg/kg の雄 1 例が死亡したが、0.01 及び 0.03 mg/kg に死亡例はなかったため、偶発的なものと考えられた。また、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査（摂水量を含む）、剖検、器官重量及び病理組織学的検査のいずれの検査においても、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.3～0.8 時間で C_{max} を示した。雌雄とも、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。$AUC_{0\text{-}8h}$ は投与後 13 週では投与初日に比べて増加する傾向を示したが、投与後 26 週では投与後 13 週と比べて明確な変動は認められなかった。またいずれの測定日でも雄の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ が雌よりも高い傾向を示した。

以上の結果から、本試験条件下における無毒性量は 0.03 mg/kg/日と考えた（添付資料 4.2.3.2-6）。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 株、大腸菌の WP2 uvrA 株を使用した。5～5000 μg/プレートの濃度で用量設定試験を行った結果、代謝活性化条件におけるすべての株と、非代謝活性化条件における WP2 uvrA 株では、5000 μg/プレートにおいても菌の発育阻害は認められなかった。また、非代謝活性化条件では、TA100、TA1535 及び TA98 株において、1500 μg/プレート以上の濃度で軽微な発育阻害、TA1537 株において、5000 μg/プレートの濃度で発育阻害が認められた。以上より非代謝活性化条件は 39.1～5000 μg/プレート、代謝活性化条件では、156～5000 μg/プレートの濃度で、本試験を実施した。

用量設定試験及び本試験共に、代謝活性化有無のいずれの条件下においても、復帰変異コロニー数の増加は認められず、陰性と判定した（添付資料 4.2.3.3.1-1）。

2.6.6.4.2 マウスリンフォーマ TK 試験

L5178Y ($Tk^{+/-}$ -3.7.2c) 細胞を用いて、直接法（代謝活性化なし）の短時間処理 (3h) では 1100～1800 μg/mL の濃度で、直接法の連続処理 (24h) では 400～1100 μg/mL の濃度で、代謝活性化法の短時間処理 (3h) では 850～1300 μg/mL の濃度でマウスリンフォーマ TK 試験を実施した。

その結果、直接法の短時間処理において、1200～1500 μg/mL の濃度で有意な T-MF の増加がみられたことから陽性と判定した。また、直接法の連続処理においては、500、700 及び 800 μg/mL の濃度で有意な T-MF の増加がみられたが、総合的評価ファクター (GEF : global evaluation factor) から算出された値の範囲内であったことから不明確と判定した。この陽性及び結果不明確は、小コロニー出現率の増加により T-MF が増加したためと考えられた。小コロニー出現率の増加は染色体レベルの異常の存在を示唆すると考えられており、この異常については発現に閾値があるとされていることから[1]、次のように考察を行った。T-MF の有意な増加が認められなかった最高濃度（直接法連続処理では 400 μg/mL、直接法短時間処理では 1100 μg/mL）は、申請濃度である 0.002%（20 μg/mL）より、それぞれ 20 倍から 55 倍高い濃度である。加えて、サル単回点眼時の眼内分布試験（添付資料 4.2.2.2-1）から、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグは眼局所に蓄積しないと推測されたことより、本試験の結果は、本剤点眼時の眼局所における遺伝毒性懸念を示すものではないと考えられた（添付資料 4.2.3.3.1-2）。

2.6.6.4.3 ラットを用いた小核試験

一群あたり雄 5 例の Crl:CD(SD)ラットを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.4、 1.3 及び 4 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回、2 日間皮下投与し、最終投与後 24 時間に骨髄を採取、骨髄塗抹標本を作製し、小核誘発作用の有無を検討した。その結果、いずれの群においても小核誘発作用は認められず、陰性と判定した。オミデネパグ イソプロピル投与群では、一般状態観察においてオミデネパグ イソプロピル投与による影響と考えられる軟便や皮膚の発赤が認められたことから、薬物の骨髄への曝露が確認された（添付資料 4.2.3.3.2-1）。

2.6.6.5 がん原性試験

ヒトに 0.0025% DE-117 点眼液を両眼点眼したときのヒト血漿中オミデネパグ濃度の C_{max} は 35.4 pg/mL であり、申請濃度である 0.002% DE-117 点眼液点眼時に換算すると 28.3 pg/mL と極めて低いと推定され、この申請濃度における 1 日当たりの投与量は 1.2 μg/person/日となる。これは、ICH M7 に記載されている、変異原性不純物の許容摂取量である TTC（1.5 μg/person/日）以下である。また、実施した非臨床薬物動態試験において血液中及び臓器特異的な滞留等の知見は得られなかった。

「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（薬審第 315 号、平成 9 年 4 月 14 日）より、「眼からの経路で投与される医薬品では、懸念される要因がない場合や、はっきりした全身曝露がなければがん原性試験は要求されない。」との記載から、本剤ははっき

りした全身曝露がない眼からの経路で投与される医薬品に該当するものと考え、がん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験

一群あたり雌雄各 20 例の Crl:CD(SD)ラットを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で、雄性には交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで（合計 6 週間）、また雌性には交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで連日皮下投与し、雌性については妊娠 15 日に帝王切開して、受胎能及び初期胚発生への影響を検討した。ラット皮下投与 4 週間反復毒性試験-1（用量：0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日、添付資料 4.2.3.2-3）において、「一般状態観察では、1.0 mg/kg の雌雄で軟便が認められた。剖検では 0.04 mg/kg 以上の雄及び 1.0 mg/kg の雌で肝臓の腫大あるいは暗色調、0.2 mg/kg 以上の雄で甲状腺の腫大、1.0 mg/kg の雄で腎臓の腫大あるいは暗色調が認められた。病理組織学的検査においても、すべての群に被験物質投与に関連した所見が認められた。よって、当試験では、なんらかの毒性兆候が認められると考えられた 1 mg/kg を最高用量とし、公比 10 で、0.1 及び 0.01 mg/kg を中間用量及び最低用量として設定した。

その結果、1 mg/kg の親動物の一般状態観察において、軟便が連続的あるいは散発的に認められた。その他、雌雄動物ともに、体重、摂餌量、性周期、交尾率、受胎率又は授胎率、剖検及び生殖臓器の病理組織学的検査及び精巣のステージングにおいて、投与による影響は認められなかった。妊娠 15 日の帝王切開では、黄体数、着床数及び着床前胚死亡率に、投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下では 1 mg/kg まで雌雄の受胎能及び妊娠 15 日までの初期胚発生において、オミデネパグ イソプロピルの投与と関連した変化は認められなかったが、1 mg/kg で親動物に軟便がみられたことから、無毒性量は雌雄親動物について 0.1 mg/kg/日、受胎能及び初期胚について 1 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.5.1-1）。

2.6.6.6.2 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

各群 20 例の Crl:CD(SD)妊娠ラットを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で妊娠 6～17 日に皮下投与し、妊娠 20 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。

ラット皮下投与 2 週間反復毒性試験（用量：0.4、1.3 及び 4.0 mg/kg/日、添付資料 4.2.3.1-2）において、0.4 mg/kg 以上で軟便が観察された。また、1.3 mg/kg 以上の雄及び 4 mg/kg の雌で、腎臓の近位尿細管上皮に好酸性物質の蓄積が観察され、4 mg/kg の雌では、び慢性肝細胞肥大及び胆管増生がみられ、無毒性量は 0.4 mg/kg/日未満と考えられた。よって、当試験では、なんらかの毒性兆候が認められると考えられた 1 mg/kg を最高用量とし、公比 10 で、0.1 及び 0.01 mg/kg を中間用量及び最低用量として設定した。

試験期間中、母動物にオミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検検査においても変化は認められなかった。また、すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において基剤群と比較したとき、黄体数、着床数、着床率及び着床前胚損失率に有意な差はみられなかった。

すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において、生存胎児数、胎児生存率、死亡胚胎児数、着床後胚損失率、胎児体重、胎盤重量及び胎児の性比、また、胎盤、外表、内臓及び骨格検査において、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.8～1.7 時間で C_{max} を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は投与量の増加に伴い増加した。すべての投与群において、投与最終日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与初日と比べて低下する傾向が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は母動物及び胚・胎児共に 1 mg/kg/日と考えられた（添付資料 4.2.3.5.2-1）。

2.6.6.6.3 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

各群 20 例のニュージーランド白色妊娠ウサギを用い、オミデネパグ イソプロピルを 0.008、0.08 及び 0.8 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に皮下投与し、妊娠 28 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。

ウサギ皮下投与単回投与毒性試験(2)において、オミデネパグ イソプロピルを 0.8 mg/kg で投与したところ、投与翌日に少量の残餌が認められた。よって、当試験では、反復投与により体重減少などの毒性が発現すると考えられた 0.8 mg/kg を最高用量とし、公比 10 で、0.08 及び 0.008 mg/kg を中間用量及び最低用量として設定した。

試験期間中、母動物にオミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量及び剖検検査においても変化は認められなかった。妊娠 6～17 日に、0.8 mg/kg の 12 例で、投与後に虹彩充血が散発的に観察された。0.008 及び 0.08 mg/kg では異常はみられなかった。すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において基剤群と比較したとき、黄体数、着床数、着床率及び着床前胚損失率に有意な差は認められなかった。

0.8 mg/kg において、死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値が認められ、生存胎児数及び胎児生存率の低値が認められた。0.008 及び 0.08 mg/kg においては、生存胎児数、胎児生存率、死亡胚・胎児数、着床後胚損失率に被験物質に関連した変化はみられなかった。すべてのオミデネパグ イソプロピル投与群において、胎児体重、胎盤重量及び胎児の性比、また、胎盤、外表、内臓及び骨格検査に、オミデネパグ イソプロピル投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において、オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグを測定した。血漿中オミデネパグ濃度は、投与後 0.4～0.8 時間で C_{max} を示した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$

は投与量の増加に伴い増加した。すべての投与群において、投与最終日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8h}$ は、投与初日と比べて低下する傾向が認められた。

以上の結果より、本試験条件下における無毒性量は母動物及び胚・胎児共に 0.08 mg/kg/日と考えられた。ウサギに無毒性量を投与したときの血漿中オミデネパグ濃度は、C_{max} で 6.92 ng/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ で 25.5 ng･h/mL あった。また、ヒトに申請濃度である 0.002% DE-117 点眼液を両眼点眼したときの想定血漿中オミデネパグ濃度は C_{max} で約 28.3 pg/mL、1 日当たりの AUC で約 17.9 pg･h/mL と想定された。従って、ウサギに無毒性量を投与したときの全身曝露は、ヒト点眼時と比較して、C_{max} ベースで約 245 倍、1 日当たりの AUC ベースで 1425 倍高かった（添付資料 4.2.3.5.2-2）。

2.6.6.6.4 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験

オミデネパグ イソプロピルの非臨床試験結果、プロスタグランジン E_2 錠の生殖発生毒性試験結果から、薬理作用に基づく生殖発生毒性プロファイルは予測可能であり、加えて、オミデネパグの薬理活性から、十分な乖離が確保されていると考えられたため、「出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験」は実施しなかった。

- ヒトに 0.002% DE-117 点眼液を 30 µg/眼で 1 日 1 回両眼点眼したときの用量は 0.02 µg/kg/日であるが、サル点眼による 13 週反復眼毒性試験では、最高用量である 36 µg/body/日（1 日 2 回、1 回 30 µL/眼を 8 時間間隔で 2 回、サルの体重を 3 kg として 12 µg/kg/日、申請用量より 600 倍高い用量）投与群の生殖器への影響はみられなかった（添付資料 4.2.3.2-1）。ラット皮下投与による 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験では、申請用量より 1500 倍以上高い用量である 0.03 mg/kg/日投与群で生殖器への影響は認められなかった（添付資料 4.2.3.2-5、4.2.3.2-6）。
- 『プロスタグランジン E_2 錠 0.5 mg「科研」』は、陣痛誘発・促進剤として、本邦にて製造販売承認されており、プロスタグランジン E_2 を有効成分とする。同薬では、「ラットを用いた強制経口投与による周産期及び授乳期投与試験」が実施され、プロスタグランジン E_2 として 3、12.5、50 mg/kg を、妊娠ラットに投与した。その結果、50 mg/kg 投与時に分娩及び哺育行動に影響がみられたが、その他の群では、新生児（F1 及び F2）の成長、発達も含め、すべての投与群で影響はみられなかった[(3)(4)]。この試験において生殖発生毒性が認められなかった 12.5 mg/kg は、ヒトの申請用量である 0.02 µg/kg/日より 62.5 万倍高い用量であった。オミデネパグ イソプロピルの活性代謝物であるオミデネパグは、プロスタグランジン E_2 と比較して、ほぼ同等の EP2 受容体アゴニスト活性を有する（添付資料 4.2.1.1-4）。
- ヒトに 0.0025% DE-117 点眼液を両眼点眼したときの血漿中オミデネパグ濃度 C_{max} は 35.4 pg/mL であり、申請濃度である 0.002% DE-117 点眼液点眼時に換算すると 28.3 pg/mL と極めて低いと推定され、この申請濃度における 1 日当たりの投与量は 1.2 µg/person/日となる。これは、ICH M7 に記載されている、変異原性不純物の許容摂取量である TTC 以下である。なお、国際生命科学研究機構（ILSI）が主導して、複数の毒性エンドポイントへの適用可

能性が検討され、生殖発生毒性を含む包括的 TTC として 1.5 μg/person/日が示されており、上記説明とは矛盾しないと考えられた[5]。

2.6.6.7 局所刺激性試験

点眼時の局所刺激性については、項 2.6.6.2.1 に記載した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

光毒性評価の初期評価として、本剤の有効成分であるオミデネパグ イソプロピル及びその活性代謝物であるオミデネパグの紫外線-可視光における吸収スペクトルの検討を行った。最大吸収波長におけるモル吸光係数を表 2.6.6.8-1 に示した。

表 2.6.6.8-1. 光安全性評価概要

評価項目		モル吸光係数最大値	参考文献
光毒性 初期評価	吸光スペクトル測定 （290-700 nm）	オミデネパグ イソプロピル：303.4 nm において 4910 L/mol·cm、 オミデネパグ：306.2 nm において 4430 L/mol·cm	(6)

いずれの化合物も光安全性評価が必要とされる閾値である 1000 L/mol·cm を上回った。しかしながら、点眼剤の光毒性に関する一般論として、経口投与時に皮膚などで光毒性を示す薬剤についても、点眼時に眼局所において光毒性を示す例はほとんど報告されていない。さらに、米国、日本において通院患者を対象に光防御措置を取らない条件下で実施したオミデネパグ イソプロピルの臨床試験において、光安全性との関連を疑わせる皮膚炎等は認められなかった。以上より、ヒト臨床使用上、本剤の光毒性発現が生じる可能性は極めて低いと考えられ、特に光防御措置を取る必要はないものと考えられた。

2.6.6.9 非臨床安全性試験で認められた主な所見について

＜ラット皮下投与による反復投与毒性試験において認められた肝臓及び腎臓の所見について＞

ラット皮下投与による 4 週間反復投与毒性試験（0.01、0.02、0.04、0.2、1.0 mg/kg）において、0.04 mg/kg から肝細胞の核クロマチンの増加及び腎臓皮質近位尿細管上皮の好酸性物質蓄積が認められた。

肝臓で観察されたクロマチンの増加に関しては、原因は不明であるものの、PCNA 免疫染色による細胞増殖活性は 0.04 mg/kg からは認められていないことから、増殖性変化に結びつく変化ではないと考えられた。

腎臓では、近位尿細管上皮の好酸性物質の蓄積が認められた。電子顕微鏡観察の結果、好酸性物質は結晶状の形状を示した（雄）、あるいはライソゾーム中の高密度物質であった（雌）ことから、本所見は被験物質の再吸収像を示すものと考えられた。近位尿細管の変性、壊死は認められておらず、血液生化学的検査においても腎機能障害を示唆する変化は認められていないことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。

これら肝臓及び腎臓の変化に関して、ヒトにおける安全性を次のように考察した。

ラット 4 週間皮下投与試験において、臨床検査では肝機能や腎機能障害を示唆する変化は認められておらず、いずれの臓器も正常に機能したと考えられた。かつ、これら肝細胞の核クロマチンの増加及び腎臓皮質近位尿細管上皮の好酸性物質蓄積といった変化は休薬による回復性が認められた。また、ラット 4 週間皮下投与試験における無毒性量（0.02 mg/kg）のときの血漿中オミデネパグ濃度［投与 28 日における C_{max} ♂3.77/♀4.03 ng/mL、AUC ♂8.41/♀6.59 ng･h/mL（表 2.6.6.9-1）］と申請濃度・用法用量（0.002%、1 日 1 回両眼点眼、約 30 µL/眼）におけるヒト想定血漿中濃度（C_{max} 0.0283 ng/mL、AUC 0.0179 ng･h/mL）を比較すると、C_{max} ベースで 133.2～142.4 倍、AUC ベースで 368.2～469.8 倍の安全域があると想定された。よって、ラットの 4 週間反復皮下投与試験で認められた肝臓及び腎臓の変化に関して、0.002% DE-117 点眼液において、ヒトでの全身毒性上の懸念は非常に低いと考えられた。

表 2.6.6.9-1. ラット皮下投与試験における TK パラメータ及びヒト想定血漿中濃度

投与量	性別	測定日	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng·hr/mL)
0.02 mg/kg (4 週試験)	雄	投与初日	2.68	5.11
		4 週	3.77	8.41
	雌	投与初日	2.45	4.53
		4 週	4.03	6.59
申請濃度・用法用量（0.002%、1 日 1 回両眼点眼、約 30 µL/眼）におけるヒト想定血漿中濃度			0.0283	0.0179

＜オミデネパグ イソプロピルの遺伝毒性について＞

オミデネパグ イソプロピルの遺伝毒性評価として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた皮下投与による小核試験を実施した。細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた小核試験において遺伝毒性は陰性であった。マウスリンフォーマ TK 試験において、直接法の短時間培養で陽性、長時間培養で結果が不明確であり、代謝活性化法の短時間培養で陰性であった。この陽性及び結果不明確は、染色体レベルの変異など、大きな遺伝的損傷を示唆する小コロニー出現率の上昇によって T-MF が増加したためであった。一般に大きな遺伝的損傷については発現に閾値がある[1]ことから下記の考察を行った。陰性対照と比較して、T-MF 及び小コロニー発現率の有意な増加が認められなかった最高濃度は、直接法時の短時間培養において 1100 µg/mL (=0.11%)、長時間培養において 400 µg/mL (=0.04%)、代謝活性化

条件において実施された短時間培養では、最高で 1000 μg/mL (=0.1%)であり、申請濃度である 0.002%より、それぞれ 55 倍、20 倍、50 倍高い濃度であった。以上のように、申請濃度 である 0.002% は、本マウスリンフォーマ TK 試験において T-MF の有意な増加がみられた最低濃度 (0.04%) よりも低いこと、また、この T-MF の増加は染色体レベルの変異を示唆する小コロニー増加率の上昇によるもので閾値が存在すること、並びにサル単回点眼時の眼内分布試験（添付資料 4.2.2.2-1）からオミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグは点眼後に眼局所へほとんど蓄積しないと推測されたことより、本試験の結果は、本剤の眼局所における遺伝毒性懸念を示すものではないと考えられた。

＜DE-117 点眼時に認められた角膜肥厚について＞

角膜肥厚が認められる場合、通常、角膜内皮のポンプ機能に対する何らかの影響に起因する実質の肥厚が疑われる。角膜肥厚は、オミデネパグ イソプロピルと同じ EP2 受容体作動薬である Taprenepag isopropyl をヒトに点眼した臨床試験においても認められており[7]、また、角膜内皮細胞に EP2 受容体が発現していることが報告されている[8]。しかしながら、EP2 受容体刺激が角膜内皮のポンプ機能を担う Na^+/K^+ ATPase に影響を及ぼし、角膜肥厚につながるといった機序に関連する報告はない。

EP2 受容体作動薬により角膜に惹き起こされる器質的あるいは形態的変化については、次のようなことが報告されている。オミデネパグ イソプロピルと同じ EP2 受容体作動薬である Taprenepag isopropyl の非臨床検討に関する報告[9]において、Taprenepag isopropyl を 0.75、12 及び 36 μg/day の用量でサルに 4 週間反復点眼した結果、36 μg/day 群でベースライン値から 10%弱の角膜肥厚が認められた。角膜肥厚が認められた処置眼の角膜上皮及び角膜内皮に器質的あるいは形態的影響は認められず、角膜肥厚は 2～4 週間休薬後に回復が認められた。また、同文献においてヒト角膜内皮細胞を用いて *in vitro* 試験系で Taprenepag isopropyl の角膜内皮バリア機能への影響を検討したところ、変化はみられなかった[9]。さらに、サル及びヒトの角膜において Taprenepag による特異的な遺伝子発現の変化も検出されなかった[9]。また、高眼圧症及び緑内障の患者を対象として、0.1%の Taprenepag isopropyl を単独あるいは 0.005%ラタノプロストと併用で 14 日間点眼し、共焦点顕微鏡等を用いて角膜を詳細に観察した臨床研究においても、角膜の上皮基底細胞、実質細胞、内皮細胞に異常は認められなかった[10]。

オミデネパグ イソプロピルの非臨床試験においては、申請濃度である 0.002%より 15 倍高い 0.03%までの濃度範囲でサルに 13 週間反復点眼したときに、ベースライン値と比べて 3～8%程度の角膜厚増加傾向が見られたが、4 週間の休薬により回復した。当該試験の眼科学的検査において角膜における内皮細胞密度の減少等の形態的な変化は認められず、病理組織学的検査においても角膜に変化は認められなかった（添付資料 4.2.3.2-1）。よって、これまでのところ、オミデネパグ イソプロピルによる角膜肥厚の発現機序につながると思われる変化は検出されていない。

以上のことから、ヒトに本剤を点眼したときに認められた角膜肥厚は、EP2 受容体作動薬に共通して認められる変化である可能性があるものの、明確な作用機序に言及する該当文献はなく、角膜肥厚につながる機能的変化、あるいは細胞の器質・形態的変化は、非臨床及び臨床試験にお

いても見られないことから、本剤投与による角膜肥厚の発現機序は明らかではない。しかしながら、器質的及び形態的変化を伴わない回復性を有する変化であることから、毒性学的に意義はなく、忍容性のある変化であると考えられた。

2.6.6.10 考察及び結論

オミデネパグ イソプロピルの毒性試験結果について、次のようにまとめた。

サル単回点眼による眼刺激性試験において、カニクイザルの片眼に 0.1% DE-117 点眼液を 30 μL/眼で単回点眼した。一般状態観察において、投与に関連すると考えられる変化は認められず、軽度の結膜充血が点眼直後から全例で認められたが、点眼後 6 時間までにはすべて回復した。ラットに 0.4、1.3 及び 4 mg/kg の用量でオミデネパグ イソプロピルを皮下投与したところ、すべての投与群で軽度の軟便が主に投与 1 時間後から 5 時間後に一過性に観察された。軟便の認められた頻度は、用量に伴って増加した。

カニクイザルの片眼に 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回、13 週間点眼した。その結果、オミデネパグ イソプロピルの点眼に起因した変化は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は 0.03% ［点眼液量 : 1 日当たり 120 μL/眼 : 30 μL/眼を 5 分間隔で 2 回（60 μL/眼）を、8 時間間隔で 1 日 2 回。投与量 : 12 μg/kg/日］と考えられた。カニクイザルの片眼に 0.003%及び 0.01% DE-117 点眼液を 1 日 1 回、39 間週点眼した。その結果、オミデネパグ イソプロピルの点眼に起因した毒性は認められず、眼局所及び全身性の無毒性量は 0.01% （点眼液量 : 1 日当たり 30 μL/眼、投与量 : 1 μg/kg/日）と考えられた。これらサル反復点眼試験で認められた角膜厚の増加傾向は、投与期間に応じた増加はなく、回復性を有しており、角膜内皮細胞密度の変化や病理組織学的検査において角膜の器質的変化は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

ラットに 0.01、0.02、0.04、0.2 及び 1.0 mg/kg/日の用量でオミデネパグ イソプロピルを 4 週間皮下投与した結果、0.04 mg/kg 以上の投与群で肝臓、腎臓あるいは甲状腺の腫大、病理変化として肝細胞核クロマチン増加、近位尿細管上皮内の好酸性物質の蓄積が認められた。また、1.0 mg/kg では軟便がみられた。よって、無毒性量は 0.02 mg/kg/日と考えられた。ラットに 0.003、0.01 及び 0.03 mg/kg/日の用量でオミデネパグ イソプロピルを 13 週あるいは 26 週間皮下投与した結果、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因した変化は認められず、無毒性量はいずれの試験においても 0.03 mg/kg/日と考えられた。

ラット 4 週皮下投与試験において、肝臓で観察されたクロマチンの増加に関しては、原因は不明であるものの、PCNA 免疫染色による細胞増殖活性は 0.04 mg/kg からは認められていないことから、増殖性変化に結びつく変化ではないと考えられた。また、近位尿細管上皮に認められた好酸性物質に関しては被験物質の再吸収像を示すものと考えられたが、近位尿細管の変性、壊死は認められなかった。臨床検査においても肝・腎機能障害を示唆する変化は認められていないことからいずれの臓器も正常に機能したと考えられ、かつ、休薬による回復性が認められたことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、当該試験における無毒性量（0.02 mg/kg）のときの

血漿中オミデネパグ濃度（投与 28 日における C_{max}：♂1.55/♀1.19 ng/mL、AUC：♂3.96/♀2.57 ng･h/mL）と、ヒトに 0.002% DE-117 点眼液を両眼点眼したときの想定ヒト血漿中オミデネパグ濃度 C_{max}：28.3 pg/mL、AUC：17.9 pg･h/mL を比較すると、C_{max} ベースで 42.0～54.8 倍、AUC ベースで 143.6～221.2 倍の安全域があると想定された。よって、ラットの 4 週間反復皮下投与試験で認められた肝臓及び腎臓の変化に関して、0.002% DE-117 点眼液をヒトに使用する際の全身毒性上の懸念は非常に低いと考えられた。

細菌を用いた復帰突然変異試験並びにラット小核試験において、遺伝毒性は陰性であった。マウスリンフォーマ TK 試験において、直接法の短時間処理で陽性、連続処理で結果不明確、代謝活性化法の短時間処理で陰性であった。この陽性及び結果不明確は、小コロニー出現率の増加により T-MF が増加したためと考えられた。T-MF の有意な増加が認められなかった最高濃度は、申請濃度である 0.002%より、20 倍から 55 倍高い濃度である。加えて、オミデネパグ イソプロピル及びオミデネパグは眼局所に蓄積しないと推測されたことより、本試験の結果は、本剤点眼時の眼局所における遺伝毒性懸念を示すものではないと考えられた。

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄性には交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで（合計 6 週間）、また雌性には交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、雌雄動物及び胎児の無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。ラット胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットに妊娠 6 日から 17 日の間、オミデネパグ イソプロピルを 0.01、0.1 及び 1 mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、オミデネパグ イソプロピルの投与に起因すると考えられる変化は認められず、母動物及び胎児の無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。ウサギ胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギに妊娠 6 日から 18 日の間、オミデネパグ イソプロピルを 0.008、0.08 及び 0.8mg/kg/日の用量で皮下投与した。その結果、0.8 mg/kg において、母動物に虹彩充血が認められたほか、死亡胚胎児数、着床後胚損失率の高値、生存胎児数及び胎児生存率の低値がみられた。以上の結果より、母動物及び胎児の無毒性量は 0.08 mg/kg/日と考えられた。

光安全性評価の初期評価として､オミデネパグ イソプロピル及びその活性代謝物であるオミデネパグの紫外線-可視光における吸収スペクトルの検討を行った。いずれの化合物も光安全性評価が必要とされる閾値である 1000 L/mol･ cm を上回ったが、光防御措置を取らない条件下においても本剤の光毒性発現が生じる懸念はないと考えられた。

以上のことから、0.002% DE-117 点眼液をヒトに点眼したときの安全性上の懸念は無いものと考えられた。

2.6.6.11 参考文献一覧

(1) Kirkland DJ, Müller L. Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the importance of thresholds. Mutat Res. 2000; 464:137-47.

(2) [redacted]. UR-7385 のウサギを用いた皮下投与および経口投与による単回投与後の全身曝露確認試験. 試験番号 104Ff040. 参天社内資料.

(3) 医薬品インタビューフォーム 「プロスタグランジン E_2 錠 0.5 mg「科研」」 2016 年 6 月改訂（第 8 版）.

(4) 石崎 綸、大導寺 俊平ほか、"Prostaglandin E_2·Methylhesperidin 複合体(KPE)の生殖試験（第 2 報）-ラットにおける周産期および授乳期投与試験-"、薬理と治療、Vol.9, No.4, (1981): 1395-1408.

(5) Kroes R, Kozianowski G. Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment. Toxicol Letters 2002;127:43-46.

(6) 品質保証書：宇部興産株式会社にて実施した紫外線-可視光における吸収スペクトル測定結果. 参天社内資料.

(7) Schachar RA, Raber S, Courtney R, Zhang M. A Phase 2, randomized, dose-response trial of taprenepag isopropyl (PF-04217329) versus Latanoprost 0.005% in open-angle glaucoma and ocular hypertension. Curr. Eye Res. 2011;36,809–817.

(8) Biswas S, Bhattacherjee P, Paterson CA. Prostaglandin E_2 receptor subtypes, EP_1, EP_2, EP_3 and EP_4 in human and mouse ocular tissues-a comparative immunohistochemical study. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004;71, 277-288.

(9) Yanochko GM, Affolter T, Eighmy JJ, Evans MG, Khoh-Reiter S, Lee D, et al. Investigation of ocular events associated with taprenepag isopropyl, a topical EP2 agonist in development for treatment of glaucoma. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2014;30, 429-439.

(10) Schachar RA, Raber S, Thomas KV, Benetz BA, Szczotka-Flynn LB, Zhang M, et al. Subclinical increased anterior stromal reflectivity with topical taprenepag isopropyl. Cornea. 2013;32,306–312.

エイベリス点眼液 0.002%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7　非臨床概要　毒性試験の概要表

参天製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験 2
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 5
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 6
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 10
2.6.7.6 反復投与毒性試験 11
2.6.7.7 遺伝毒性試験 25
2.6.7.8 がん原性試験 33
2.6.7.9 生殖発生毒性試験 34
2.6.7.10 局所刺激性試験 41
2.6.7.11 その他の毒性試験 41

Confidential

2.6.7 毒性試験

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
単回投与毒性試験	カニクイザル	点眼	単回	0.1%、片眼、30 µL/眼を1日1回点眼	非適	日本 参天製薬株式会社	469Ff050	4.2.3.1-1
	SD系ラット a)	皮下	単回	0.4、1.3、4.0 mg/kg	非適	日本 参天製薬株式会社	529Ff030	4.2.3.1-2
反復投与毒性試験	カニクイザル	点眼	3ヵ月	0.003, 0.01, 0.03%、片眼、30 µL/眼を1日1回点眼、0.03%、片眼、60 µL/眼を1日2回点眼 b)	適	日本 [redacted]	[redacted]212	4.2.3.2-1
	カニクイザル	点眼	9ヵ月	0.003, 0.01%、片眼、30 µL/眼を1日1回点眼 b)	適	日本 [redacted]	[redacted]7689	4.2.3.2-2
	SD系ラット	皮下	1ヵ月	0.04、0.2、1.0 mg/kg	適	日本 参天製薬株式会社	112201	4.2.3.2-3
	SD系ラット	皮下	1ヵ月	0.01、0.02 b)、0.04 mg/kg	適	日本 参天製薬株式会社	112203	4.2.3.2-4

a) ラット皮下投与による2週間反復投与毒性試験における初回投与後の評価

b) 反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量（NOAEL）を示す。

Confidential

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
反復投与毒性試験	SD 系ラット	皮下	3 ヵ月	0.003、0.01、0.03a) mg/kg	適	日本 [redacted]	[redacted]7645	4.2.3.2-5
	SD 系ラット	皮下	6 ヵ月	0.003、0.01、0.03a) mg/kg	適	日本 [redacted]	[redacted]7774	4.2.3.2-6
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*In vitro*	-	-/+S9 5～5000 µg/plate	適	日本 [redacted]	[redacted]224	4.2.3.3.1-1
	マウスリンフォーマ TK 細胞	*In vitro*	-	-S9 短時間処理(3 時間) 1100～1800 µg/mL、 -S9 連続処理(24 時間) 400～1100 µg/mL、 +S9 短時間処理(3 時間) 850～1300 µg/mL	適	日本 [redacted]	[redacted]225	4.2.3.3.1-2
	SD 系ラット	皮下	2 日	0.4、1.3、4 mg/kg	適	日本 [redacted]	[redacted]226	4.2.3.3.2-1

a) 反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量（NOAEL）を示す。

Confidential

2.6.7.1　**毒性試験：　一覧表（続き）**

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
生殖発生毒性試験	SD 系ラット	皮下	雄　交配前 4 週間～交配期間～剖検前日 雌　交配前 2 週間～交配期間～妊娠 6 日	0.01、0.1、1.0 mg/kg	適	日本 [redacted]	[redacted]333	4.2.3.5.1-1
	SD 系ラット	皮下	妊娠 6 日～妊娠 17 日	0.01、0.1、1.0 mg/kg	適	日本 [redacted]	[redacted]295	4.2.3.5.2-1
	ニュージーランド白色種ウサギ	皮下	妊娠 6 日～妊娠 18 日	0.008、0.08、0.8 mg/kg	適	日本 [redacted]	[redacted]294	4.2.3.5.2-2

Confidential

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	記載箇所
3 ヵ月反復投与	カニクイザル	点眼	0.003, 0.01, 0.03%、片眼、30 µL/眼を 1 日 1 回点眼、0.03%、片眼、60 µL/眼を 1 日 2 回点眼	適	[redacted]212	4.2.3.2-1
9 ヵ月反復投与	カニクイザル	点眼	0.003, 0.01%、片眼、30 µL/眼を 1 日 1 回点眼	適	[redacted]7689	4.2.3.2-2
1 ヵ月反復投与	SD 系ラット	皮下	0.04、0.2、1.0 mg/kg	適	112201	4.2.3.2-3
1 ヵ月反復投与	SD 系ラット	皮下	0.01、0.02、0.04 mg/kg	適	112203	4.2.3.2-4
3 ヵ月反復投与	SD 系ラット	皮下	0.003、0.01、0.03 mg/kg	適	[redacted]7645	4.2.3.2-5
6 ヵ月反復投与	SD 系ラット	皮下	0.003、0.01、0.03 mg/kg	適	[redacted]7774	4.2.3.2-6
胚・胎児発生への影響	SD 系ラット	皮下	0.01、0.1、1.0 mg/kg	適	[redacted]295	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生への影響	ニュージーランド白色種ウサギ	皮下	0.008、0.08、0.8 mg/kg	適	[redacted]224	4.2.3.5.2-2

Confidential

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

定常状態でのオミデネパグの C_{max} （ng/mL)

一日投与量	ラット		ウサギ	サル	
	雄	雌	雌	雄	雌
1.0 mg/kg（4 週目，雌のみ妊娠 6 日目）	201	166, 179	-	-	-
0.8 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	-	161	-	-
0.2 mg/kg（4 週目）	33.2	22.5	-	-	-
0.1 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	13.9	-	-	-
0.08 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	-	14.9	-	-
0.04 mg/kg（4 週目 a)，4 週目 b)）	7.41, 6.75	5.09, 8.83	-	-	-
0.03 mg/kg（13 週目 c)，26 週目）	13.5, 16.9	9.94, 9.63	-	-	-
0.02 mg/kg（4 週目）	3.77	4.03	-	-	-
0.012 mg/kg（点眼 13 週目）	-	-	-	3.21	2.02
0.01 mg/kg（4 週目，13 週目 c)，26 週目，雌のみ妊娠 6 日目）	1.55, 3.39, 4.71	1.19, 2.02, 3.12, 1.70	-	-	-
0.008 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	-	1.59	-	-
0.003 mg/kg　（13 週目 c)，26 週目）	1.01, 1.24	0.878, 0.856	-	-	-
0.003 mg/kg（点眼 13 週目）	-	-	-	1.38	1.40
0.001 mg/kg（点眼 13 週目 d)，点眼 39 週目）	-	-	-	0.773, 0.911	0.623, 1.140
0.0003 mg/kg（点眼 13 週目 d)，点眼 39 週目）	-	-	-	0.268, 0.323	0.331, 0.329

a) 試験番号 112201 における投与 4 週目の値、b) 試験番号 112203 における投与 4 週目の値、c) 試験番号 [redacted]7645 における投与 13 週目の値、d) 試験番号 [redacted]212 における投与 13 週目の値

Confidential

定常状態でのオミデネパグの AUC(ng・h/mL)

一日投与量	ラット（0～8 時間）		ウサギ(0～8 時間)	サル（0～4 時間）	
	雄	雌	雌	雄	雌
1.0 mg/kg（4 週目，雌のみ妊娠 6 日目）	483	356, 585	-	-	-
0.8 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	-	531	-	-
0.2 mg/kg（4 週目）	86.9	51.5	-	-	-
0.1 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	44.7	-	-	-
0.08 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	-	46.5	-	-
0.04 mg/kg（4 週目 a)，4 週目 b)）	18.1, 18.6	13.9, 15.9	-	-	-
0.03 mg/kg（13 週目 c)，26 週目）	22.4, 23.9	12.2, 12.1	-	-	-
0.02 mg/kg（4 週目）	8.41	6.59	-	-	-
0.012 mg/kg（点眼 13 週目）	-	-	-	1.30	0.747
0.01 mg/kg（4 週目，13 週目 c)，26 週目，雌のみ妊娠 6 日目）	3.96, 6.76, 7.36	2.57, 2.73, 4.57, 4.00	-	-	-
0.008 mg/kg（雌のみ妊娠 6 日目）	-	-	3.94	-	-
0.003 mg/kg （13 週目 c)，26 週目）	1.81, 2.01	0.992, 1.14	-	-	-
0.003 mg/kg（点眼 13 週目）	-	-	-	0.535	0.479
0.001 mg/kg（点眼 13 週目 d)，点眼 39 週目）	-	-	-	0.190, 0.484	0.154, 0.445
0.0003 mg/kg（点眼 13 週目 d)，点眼 39 週目）	-	-	-	0.0732, 0.131	0.0666, 0.113

a) 試験番号 112201 における投与 4 週目の値、b) 試験番号 112203 における投与 4 週目の値、c) 試験番号 [redacted]7645 における投与 13 週目の値、d) 試験番号 [redacted]212 における投与 13 週目の値

Confidential

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）									試験番号	試験の種類
		RRT 0.36	RRT 0.61	RRT 0.66	RRT 1.13	RRT 1.27	RRT 1.29	RRT 1.30	RRT 1.32	RRT 2.70		
28	[redacted]										[redacted]212	サル 13 週反復点眼試験
											112201	ラット 4 週反復皮下投与試験 1
											112203	ラット 4 週反復皮下投与試験 2
											[redacted]224	細菌の復帰突然変異試験
											[redacted]225	マウスリンフォーマ TK 試験
											[redacted]226	ラット小核試験
RGC1403010											[redacted]7689	サル 39 週反復点眼点眼
											[redacted]7774	ラット 26 週反復皮下投与試験
											[redacted]294	ウサギ胚胎児への影響に関する試験
											[redacted]295	ラット胚胎児への影響に関する試験
RGC1403010											[redacted]333	ラット受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験
PPS110673											[redacted]7645	ラット 13 週反復皮下投与試験

Confidential

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

ロット番号	純度（%）	不純物（%）	試験番号	試験の種類
5 a)	[redacted]		469Ff050	サル単回点眼（非 GLP）
7 a)			529Ff030	ラット単回皮下投与（非 GLP）b)

a) 非 GLP 試験に用いた原薬のため、詳細な不純物情報なし

b) ラット皮下投与による 2 週間反復投与毒性試験における初回投与後の評価

Confidential

2.6.7.5 単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法（溶媒）	投与量	性別及び一群の動物数	最大非致死量	概略の致死量	特記すべき所見	試験番号
SD 系ラット a)	皮下（[redacted]含有生理食塩液）	0.4、1.3、4.0 mg/kg	雄:3 雌:3	4.0 mg/kg	>4.0 mg/kg	すべての投与群で軽度の軟便が主に投与 1 時間後から 5 時間後において一過性に観察された。軟便の認められた頻度は、用量に伴って増加した。	529Ff030
カニクイザル	点眼（基剤）	0.1% （30 µL/眼、単回、10 µg/kg b) ）	雌:3	0.1% （10 µg/kg）	>0.1% （>10 µg/kg）	軽度の結膜充血が、点眼直後から全例で認められたが、点眼後 6 時間までにはすべて回復した。	469Ff050

a) ラット皮下投与による 2 週間反復投与毒性試験における初回投与後の評価

b) サルの重量を 3 kg として算出

Confidential

2.6.7.6 反復投与毒性試験

2.6.7.6.1 サル 13 週間反復点眼試験

報告書の題名: A 13-week ocular toxicity study of UR-7385 ophthalmic solution in cynomolgus monkeys followed by a 4-week recovery period

動物種/系統: カニクイザル
投与期間: 13 週間
被験物質: オミデネパグ イソプロピル

試験開始年齢: 3～6 歳
休薬期間: 4 週間
試験番号: [redacted]212

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: 点眼投与
CTD 記載場所: 4.2.3.2-1

溶媒/投与形態: 基剤/溶液
GLP 適用: 適

特記事項: 0.003%、0.01%及び 0.03% DE-117 点眼液を 1 日 1 回（30 µL/眼）、もしくは、0.03% DE-117 点眼液を 1 日 2 回〔60 µL/眼（30 µL/眼を 5 分間隔で 2 回）を、8 時間間隔で 1 日 2 回〕点眼した。
無毒性量: 0.03%を 60 µL/眼/回で 1 日 2 回点眼（12 µg/kg/日）

点眼液	左眼	DE-117 点眼液基剤		0.003% DE-117 点眼液		0.01% DE-117 点眼液		0.03% DE-117 点眼液		0.03% DE-117 点眼液	
	右眼	無処置		無処置		無処置		無処置		無措置	
投与量		0 µg/kg/日		0.3 µg/kg/日		1 µg/kg/日		3 µg/kg/日		12 µg/kg/日	
動物数（毒性評価+休薬）		雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2
トキシコキネティクス [a]:	第 1 日	BLQ	BLQ	0.368	0.337	0.850	0.703	1.74	1.75	3.30	2.09
オミデネパグ	第 4 週	BLQ	BLQ	0.279	0.402	0.781	0.623	1.74	1.87	3.99	2.25
C_{max} (ng/mL)	第 13 週	BLQ	BLQ	0.268	0.331	0.773	0.623	1.38	1.40	3.21	2.02
$AUC_{0\text{-}4hr}$ (ng･h/mL)	第 1 日	NC	NC	0.0998	0.0714	0.223	0.169	0.638	0.565	1.29	0.764
	第 4 週	NC	NC	0.082	0.0734	0.224	0.143	0.654	0.602	1.52	1.00
	第 13 週	NC	NC	0.0732	0.0666	0.190	0.154	0.535	0.479	1.30	0.747
特記すべき所見											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

BLQ: 定量下限（オミデネパグ 5 pg/mL）未満、NC: Not calculated、—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））
a) 投与第 1 日、第 4 及び 13 週の投与前（投与第 1 日を除く）、投与後 5、15、30 分、1、2 及び 4 時間に採血し、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.6.1　サル 13 週間反復点眼試験（試験番号 [redacted]212）（続き）

点眼液	左眼	DE-117 点眼液基剤		0.003% DE-117 点眼液		0.01% DE-117 点眼液		0.03% DE-117 点眼液		0.03% DE-117 点眼液	
	右眼	無処置		無処置		無処置		無処置		無措置	
投与量		0 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1 μg/kg/日		3 μg/kg/日		12 μg/kg/日	
動物数（毒性評価+休薬）		雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2
特記すべき所見											
体重		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査											
肉眼観察（眼球及び周囲組織、虹彩色調 a)）		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
細隙灯顕微鏡検査（角膜上皮障害性観察含む）		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼底検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼圧測定											
下降傾向	第 3 週	—	—	3	3	3	3	5	5	5	5
	第 12 週	—	—	3	3	3	3	5	5	5	5
角膜内皮顕微鏡検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
網膜電位図検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
角膜厚 b)	投与前	430.3±9.1 (100%)	455.0±21.7 (100%)	449.0±45.4 (100%)	440.3±29.3 (100%)	427.3±9.7 (100%)	449.0±29.5 (100%)	451.6±44.0 (100%)	460.8±34.3 (100%)	454.8±38.5 (100%)	442.6±21.8 (100%)
	第 4 週	427.7±7.8 (99%)	454.3±26.6 (100%)	464.3±44.8 (103%)	460.0±37.7 (104%)	440.7±15.0 (103%)	474.7±32.3 (106%)	468.2±34.2 (104%)	483.8±26.2 (105%)	492.2±51.6 (108%)	479.8±27.6 (108%)
	第 13 週	434.3±12.7 (101%)	455.3±26.6 (100%)	474.0±47.3 (106%)	460.7±34.1 (105%)	448.3±7.8 (105%)	469.7±26.6 (105%)	470.2±41.9 (104%)	482.4±24.6 (105%)	488.8±43.3 (107%)	478.6±35.2 (108%)
	休薬第 4 週	NE	NE	NE	NE	NE	NE	439.0 (97%)	454.5 (99%)	442.0 (97%)	450.0 (102%)

—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））

a) 眼科学的検査における虹彩色調観察は、デジタルカメラを装着したスリットランプで撮影した写真を元に所見を採取しているため、参考データとする。

b) 眼科学的検査における角膜厚は、投与後 1～4 時間に相当する時間における投与眼の平均値±S.D.を記載した。休薬群は N=2 のため S.D.は表示しない。（）内は投与開始前に対する平均変化率を示す。

Confidential

2.6.7.6.1　**サル 13 週間反復点眼試験（試験番号 [redacted]212）（続き）**

点眼液	左眼	DE-117 点眼液基剤		0.003% DE-117 点眼液		0.01% DE-117 点眼液		0.03% DE-117 点眼液		0.03% DE-117 点眼液	
	右眼	無処置		無処置		無処置		無処置		無措置	
投与量		0 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1 μg/kg/日		3 μg/kg/日		12 μg/kg/日	
動物数（毒性評価+休薬）		雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3	雌:3	雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2
特記すべき所見											
心電図測定、血圧検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査、血液生化学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査（眼組織及び全身臓器）		－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

－: 特記すべき所見なし。

統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.6.2 サル 39 週間反復点眼試験

報告書の題名: A 39-week ocular toxicity study of DE-117 ophthalmic solution in cynomolgus monkeys with a recovery period of 4 weeks

動物種/系統: カニクイザル
投与期間: 39 週間
被験物質: オミデネパグ イソプロピル

試験開始年齢: 3～4 歳
休薬期間: 4 週間
試験番号: [redacted]7689

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: 点眼投与
CTD 記載場所: 4.2.3.2-2

溶媒/投与形態: 基剤/溶液
GLP 適用: 適

特記事項: 30 µL/眼で 1 日 1 回点眼した。
無毒性量: 0.01%を 30 µL/眼/回で 1 日 1 回点眼（1 µg/kg/日）

点眼液	左眼	0.01% DE-117 点眼液基剤		0.003% DE-117 点眼液		0.01% DE-117 点眼液	
	右眼	0.003% DE-117 点眼液基剤		無処置		無処置	
投与量		0 µg/kg/日		0.3 µg/kg/日		1 µg/kg/日	
動物数（毒性評価+休薬）		雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2
トキシコキネティクス[a]:	第 1 日	BLQ	BLQ	0.447	0.375	1.030	0.913
オミデネパグ	第 5 週	BLQ	BLQ	0.439	0.414	0.937	1.160
C_{max} (ng/mL)	第 14 週	BLQ	BLQ	0.444	0.433	0.946	1.370
	第 27 週	BLQ	BLQ	0.385	0.461	0.963	1.380
	第 39 週	BLQ	BLQ	0.323	0.329	0.911	1.140
$AUC_{0\text{-}4hr}$ (ng･h/mL)	第 1 日	NC	NC	0.145	0.111	0.534	0.420
	第 5 週	NC	NC	0.172	0.133	0.425	0.459
	第 14 週	NC	NC	0.170	0.155	0.450	0.496
	第 27 週	NC	NC	0.158	0.145	0.502	0.525
	第 39 週	NC	NC	0.131	0.113	0.484	0.445

BLQ: 定量下限（オミデネパグ 5 pg/mL）未満、NC: Not calculated。
a) 投与第 1 日、第 5、14、27 及び 39 週の投与前（投与第 1 日を除く）、投与後 5、15、30 分、1、2 及び 4 時間に採血し、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.6.2　**サル 39 週間反復点眼試験（試験番号 [redacted]7689）（続き）**

点眼液		左眼	0.01% DE-117 点眼液基剤		0.003% DE-117 点眼液		0.01% DE-117 点眼液	
		右眼	0.003% DE-117 点眼液基剤		無処置		無処置	
投与量			0 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1 μg/kg/日	
動物数（毒性評価+休薬）			雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2
特記すべき所見								
死亡動物数			0	0	0	0	0	0
一般状態観察			—	—	—	—	—	—
体重			—	—	—	—	—	—
摂餌量			—	—	—	—	—	—
眼科学的検査								
肉眼観察（眼球及び周囲組織、虹彩色調 a)）			—	—	—	—	—	—
細隙灯顕微鏡検査（角膜上皮障害性観察含む）			—	—	—	—	—	—
眼底検査			—	—	—	—	—	—
眼圧測定								
下降傾向	第 13 週		—	—	5	5	5	5
	第 26 週		—	—	5	5	5	5
	第 39 週		—	—	4	2	5	5

—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定、Steel、Student's t あるいは Aspin-Welch's t 検定（対照群との比較））

a) 眼科学的検査における虹彩色調観察は、デジタルカメラを装着したスリットランプで撮影した写真を元に所見を採取しているため、参考データとする。

Confidential

2.6.7.6.2　サル 39 週間反復点眼試験（試験番号 [redacted]7689）（続き）

点眼液	左眼	0.01% DE-117 点眼液基剤		0.003% DE-117 点眼液		0.01% DE-117 点眼液	
	右眼	0.003% DE-117 点眼液基剤		無処置		無処置	
投与量		0 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1 μg/kg/日	
動物数（毒性評価+休薬）		雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2	雄:3+2	雌:3+2
特記すべき所見							
眼科学的検査							
角膜内皮顕微鏡検査		—	—	—	—	—	—
網膜電位図検査		—	—	—	—	—	—
角膜厚 a)	投与前	480±43 (100%)	441±11 (100%)	450±15 (100%)	443±28 (100%)	443±21 (100%)	473±17* (100%)
	第 13 週	479±41 (100%)	438±15 (99%)	466±20 (104%)	458±27 (103%)	462±21 (104%)	507±24** (107%)
	第 26 週	482±38 (100%)	440±14 (100%)	467±16 (104%)	462±33 (104%)	459±20 (104%)	498±20** (105%)
	第 39 週	481±38 (100%)	446±12 (101%)	463±17 (103%)	455±27 (103%)	459±22 (104%)	508±23** (107%)
	休薬第 4 週	488 (102%)	452 (102%)	468 (104%)	441 (100%)	451 (102%)	514 (109%)
心電図測定、血圧検査		—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—
血液学的検査、血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査（眼組織及び全身臓器）		—	—	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし。
a) 眼科学的検査における角膜厚は、投与眼の平均値±S.D.を記載した。休薬群は N=2 のため S.D.は表示しない。 () 内は投与開始前に対する平均変化率を示す。
統計解析（Dunnett 型検定、Steel、Student's t あるいは Aspin-Welch's t 検定（対照群との比較））　* p≤0.05, ** p≤0.01

Confidential

2.6.7.6.3 ラット 4 週間反復投与試験 1

報告書の題名: A 4-week repeated subcutaneous dose toxicity study of UR-7385 in rats
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 5 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: 4 週間
休薬期間: なし
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液
被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: 112201
CTD 記載場所: 4.2.3.2-3
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 0.04 mg/kg/日未満

投与量		0 mg/kg/日		0.04 mg/kg/日		0.2 mg/kg/日		1.0 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋TK サテライト）		雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4
トキシコキネティクス [a]:	第 1 日	BLQ	BLQ	6.03	5.86	45.3	28.6	257	203
オミデネパグ									
C_{max} (ng/mL)	第 4 週	BLQ	BLQ	7.41	5.09	33.2	22.5	201	166
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng･h/mL)	第 1 日	NC	NC	11.2	10.6	71.0	50.4	456	356
	第 4 週	NC	NC	18.1	13.9	86.9	51.5	483	356
特記すべき所見									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察	軟便	—	—	—	—	1	1	10	5
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		—	—	—	—	—	—	—	—

BLQ: 定量下限（オミデネパグ 0.1 ng/mL）未満、NC: Not calculated、—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

a) 投与第 1、及び 28 日の投与前（投与第 1 日を除く）、投与後 15、30 分、1、2、4 及び 8 時間に頸静脈から採血し、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.6.3　ラット 4 週間反復投与試験（試験番号 112201）（続き）

投与量		0 mg/kg/日		0.04 mg/kg/日		0.2 mg/kg/日		1.0 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋TK サテライト）		雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4
特記すべき所見									
剖検	肝臓　腫大	0	0	1	0	2	0	4	2
	肝臓　暗色調	0	0	1	0	3	0	10	5
	甲状腺　腫大	0	0	0	0	1	0	2	0
	腎臓　腫大	0	0	0	0	0	0	5	0
	腎臓　暗色調	0	0	0	0	0	0	4	0
器官重量		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査									
光顕（眼組織及び全身臓器）									
肝細胞核クロマチン増加		0	0	0	2	4	4	8	8
PCNA 染色細胞の増加傾向		－	－	－	－	－	－	＋	＋
近位尿細管上皮内好酸性物質		0	0	1	1	3	1	10	4
腺胃上皮内ヒアリン封入体		0	0	0	0	0	0	9	7
好酸性物質及び封入体の PAS 染色		－	－	＋	＋	＋	＋	＋	＋
胃境界縁空胞		0	4	0	0	0	1	7	3
甲状腺コロイドの濾胞拡張		1	0	0	0	1	0	1	3
透過型電顕（腎臓）*									
腎臓皮質近位尿細管上皮細胞内結晶状物		0	0	1	0	2	0	3	0
高電子密度物質を含むライソゾーム		0	0	0	3	0	2	0	3

－: 特記すべき所見なし、＋: 反応あり、*電子顕微鏡学的検査は、各群雌雄 3 例ずつ実施した。

統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.6.4 ラット 4 週間反復投与試験 2

報告書の題名: A 4-week repeated subcutaneous dose toxicity study of UR-7385 in rats -additional study-

動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 5 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: 4 週間
休薬期間: 5 週間
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: 112203
CTD 記載場所: 4.2.3.2-4
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 ml/kg で投与した。
無毒性量: 0.02 mg/kg

投与量		0 mg/kg/日		0.01 mg/kg/日		0.02 mg/kg/日		0.04 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋TK サテライト/休薬）		雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4
トキシコキネティクス [a]: オミデネパグ	第 1 日	BLQ	BLQ	1.58	0.964	2.68	2.45	10.9	3.85
C_{max} (ng/mL)	第 4 週	BLQ	BLQ	1.55	1.19	3.77	4.03	6.75	8.83
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng･h/mL)	第 1 日	NC	NC	2.54	1.80	5.11	4.53	14.7	8.48
	第 4 週	NC	NC	3.96	2.57	8.41	6.59	18.6	15.9
特記すべき所見									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—

BLQ: 定量下限（オミデネパグ 0.1 ng/mL）未満、NC: Not calculated、—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

a) 投与第 1、及び 28 日の投与前（投与第 1 日を除く）、投与後 15、30 分、1、2、4 及び 8 時間に頸静脈から採血し、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.6.4　ラット 4 週間反復投与試験 2（試験番号 112203）（続き）

投与量	0 mg/kg/日		0.01 mg/kg/日		0.02 mg/kg/日		0.04 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋TK サテライト/休薬）	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4	雄:10+4	雌:10+4
特記すべき所見								
剖検（肝臓、腎臓）	―	―	―	―	―	―	―	―
器官重量（肝臓、腎臓）	―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的検査								
光顕（肝臓、腎臓）								
肝細胞核クロマチン増加	0	0	0	0	0	0	0	3[a)]
近位尿細管上皮内好酸性物質	0	0	0	0	0	0	1[a)]	1[a)]

―: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

a) 休薬群では当該所見（肝細胞核クロマチン増加、近位尿細管上皮内好酸性物質）は認められなかった。

Confidential

2.6.7.6.5 ラット 13 週間反復投与試験

報告書の題名: A 13-week subcutaneous toxicity study of UR-7385 in rats with a recovery period of 4 weeks

動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 13 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]7645
CTD 記載場所: 4.2.3.2-5
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 0.03 mg/kg/日

投与量		0 mg/kg/日		0.003 mg/kg/日		0.01 mg/kg/日		0.03 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄:10+5	雌:10+5	雄:10+5	雌:10+5	雄:10+5	雌:10+5	雄:10+5	雌:10+5
トキシコキネティクス [a]：	第 1 日	BLQ	BLQ	0.765	0.622	2.45	1.48	9.41	6.53
オミデネパグ	第 4 週	BLQ	BLQ	0.746	0.889	3.51	2.15	12.7	7.86
C_{max} (ng/mL)	第 13 週	BLQ	BLQ	1.01	0.878	3.39	2.02	13.5	9.94
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng･h/mL)	第 1 日	NC	NC	0.701	0.560	2.67	1.33	9.97	6.32
	第 4 週	NC	NC	1.08	0.789	4.68	2.37	14.9	8.91
	第 13 週	NC	NC	1.81	0.992	6.76	2.73	22.4	12.2
特記すべき所見									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量		—	—	—	—	—	—	—	—

BLQ: 定量下限（オミデネパグ 0.1 ng/mL）未満、NC: Not calculated、—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

a) 投与第 1 日、4 及び 13 週の投与前（投与第 1 日を除く）、投与後 15、30 分、1、2、4 及び 8 時間に頸静脈から頸静脈から採血し、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.6.5　ラット 13 週間反復投与試験（試験番号 [redacted]7645）（続き）

投与量	0 mg/kg/日		0.003 mg/kg/日		0.01 mg/kg/日		0.03 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄:10+5	雌:10+5	雄:10+5	雌:10+5	雄:10+5	雌:10+5	雄:10+5	雌:10+5
特記すべき所見								
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	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－: 特記すべき所見なし。

統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.6.6　　ラット 26 週間反復投与試験

報告書の題名: A 26-week subcutaneous toxicity study of UR-7385 in rats with a recovery period of 4 weeks

動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 26 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]7774
CTD 記載場所: 4.2.3.2-6
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 0.03mg/kg/日

投与量		0 mg/kg/日		0.003 mg/kg/日		0.01 mg/kg/日		0.03 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄:15+5	雌:15+5	雄:15+5	雌:15+5	雄:15+5	雌:15+5	雄:15+5	雌:15+5
トキシコキネティクス[a]：	第 1 日	BLQ	BLQ	0.794	0.661	2.90	2.33	9.10	6.87
オミデネパグ	第 13 週	BLQ	BLQ	1.13	0.747	3.73	2.53	12.9	8.89
C_{max} (ng/mL)	第 26 週	BLQ	BLQ	1.24	0.856	4.71	3.12	16.9	9.63
$AUC_{0\text{-}8hr}$ (ng･h/mL)	第 1 日	NC	NC	0.771	0.600	3.08	2.02	8.97	5.74
	第 13 週	NC	NC	2.03	1.03	6.66	3.55	21.1	10.8
	第 26 週	NC	NC	2.01	1.14	7.36	4.57	23.9	12.1
特記すべき所見									
死亡動物数		0	0	1[b]	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量		—	—	—	—	—	—	—	—

BLQ: 定量下限（オミデネパグ 0.1 ng/mL）未満、NC: Not calculated、—: 特記すべき所見なし。統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

a) 投与第 1 日、13 及び 26 週の投与前（投与第 1 日を除く）、投与後 15、30 分、1、2、4 及び 8 時間に頸静脈から採血し、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

b) 投与 122 日目に死亡が認められたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

Confidential

2.6.7.6.6　ラット 26 週間反復投与試験（試験番号 [redacted]7774）（続き）

投与量	0 mg/kg/日		0.003 mg/kg/日		0.01 mg/kg/日		0.03 mg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄:15+5	雌:15+5	雄:15+5	雌:15+5	雄:15+5	雌:15+5	雄:15+5	雌:15+5
特記すべき所見								
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	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

－: 特記すべき所見なし。

統計解析（Dunnett 型検定あるいは Steel 検定（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.7 遺伝毒性試験

2.6.7.7.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名: A bacterial reverse mutation test of UR-7385
試験の種類: 細菌を用いた復帰突然変異試験
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌
代謝活性化系:
phenobarbital 及び 5, 6-benzoflavone 誘導ラット肝 S9 mix
溶媒: DMSO
処理: プレインキュベーション法で 48 時間
独立して実施した試験数: 2
プレート数: 3
分析細胞数: 全コロニー数を計測
被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]224
CTD 記載場所: 4.2.3.3.1-1
GLP 適用: 適
処理年月: [redacted] 年 [redacted] 月
細胞毒性: 用量設定試験: 非代謝活性化条件の TA100、TA1535 及び TA98 株で 1500 µg/plate 以上、TA1537 株で 5000 µg/plate に生育阻害。代謝活性化条件で生育阻害なし。
本試験: 非代謝活性化条件の TA100、TA1535 及び TA98 株で 625 µg/plate 以上、TA1537 株で 2500 µg/plate 以上に生育阻害。代謝活性化条件で生育阻害なし。
遺伝毒性: なし

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	用量設定試験				
			TA100	TA1535	WP uvrA	TA98	TA1537
なし	DMSO	100 µL/plate	104	11	26	20	4
	オミデネパグイソプロピル	5	97	9	23	17	3
		15	109	10	24	17	5
		50	99	11	26	18	5
		150	100	9	30	18	3
		500*	104	12	26	19	4
		1500*	100	8	23	15	3
		5000*	93	6	18	14	3
	AF-2	0.01	488	NE	NE	NE	NE
		0.02	NE	NE	584	NE	NE
		0.1	NE	NE	NE	547	NE
	NaN_3	0.5	NE	471	NE	NE	NE
	9-AA	80	NE	NE	NE	NE	368

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、*インキュベーション後に被験物質の析出が見られた。

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride hydrate

Confidential

2.6.7.7.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号 [redacted]224）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験				
			TA100	TA1535	WP uvrA	TA98	TA1537
あり	DMSO	100 μL/plate	111	11	22	20	7
	オミデネパグイソプロピル	5	115	14	24	26	7
		15	113	11	21	24	8
		50	107	9	22	28	7
		150	114	10	24	26	7
		500	125	11	22	29	9
		1500	111	11	23	27	9
		5000*	114	9	24	24	8
	2-AA	0.5	NE	NE	NE	481	NE
		1	655	NE	NE	NT	NE
		2	NE	228	NE	NT	175
		10	NE	NE	153	NT	NE

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、*インキュベーション後に被験物質の析出が見られた。

2-AA: 2-Aminoanthracene

Confidential

2.6.7.7.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号 [redacted]224）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験				
			TA100	TA1535	WP uvrA	TA98	TA1537
なし	DMSO	100 μL/plate	100	11	18	20	6
	オミデネパグイソプロピル	39.1	101	7	NE	17	NE
		78.1	109	9	NE	16	NE
		156	101	14	14	20	6
		313*	105	9	19	18	5
		625*	89	10	20	15	5
		1250*	97	9	16	14	5
		2500*	89	9	13	17	5
		5000*	90	7	17	13	4
	AF-2	0.01	409	NE	NE	NE	NE
		0.02	NE	NE	418	NE	NE
		0.1	NE	NE	NE	512	NE
	NaN_3	0.5	NE	335	NE	NE	NE
	9-AA	80	NE	NE	NE	NE	423
あり	DMSO	100 μL/plate	112	7	23	24	9
	オミデネパグイソプロピル	156	114	7	24	27	9
		313	106	8	19	27	9
		625	114	8	25	25	9
		1250	99	9	25	22	11
		2500	109	7	22	22	13
		5000*	113	7	29	26	9
	2-AA	0.5	NE	NE	NE	429	NE
		1	656	NE	NE	NE	NE
		2	NE	173	NE	NE	218
		10	NE	NE	150	NE	NE

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、*インキュベーション後に被験物質の析出が見られた。

AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride hydrate、2-AA: 2-Aminoanthracene

Confidential

2.6.7.7.2 マウスリンフォーマ TK 試験

報告書の題名: A mouse lymphoma TK assay of UR-7385
試験の種類: 哺乳類細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）
細胞株: マウスリンフォーマ L5178Y/*TK*$^{+/-}$-3.7.2c 細胞
代謝活性化系: phenobarbital 及び 5, 6-benzoflavone 誘導ラット肝 S9 mix
溶媒: 被験物質: DMSO　　陽性対照: 生理食塩液
独立して実施した試験数: 2
プレート数: 2
分析細胞数/培養: －
被験物質:オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]225
CTD 記載場所: 4.2.3.3.1-2
GLP 適用: 適
処理年月: [redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月
処理: 直接法あるいは代謝活性化法 3 時間処理、及び直接法 24 時間連続処理
細胞毒性: 確認試験において、直接法 3 時間処理の 1600 μg/mL 以上、直接法 3 時間処理の 1050 μg/mL 以上及び直接法の 24 時間連続処理の 1000 μg/mL 以上で総細胞増加率が 10%未満を示した。
遺伝毒性: 確認試験の結果、直接法 3 時間処理で陽性、直接法 24 時間連続処理で濃度依存性がみられなかったため結果不明確、代謝活性化法 3 時間処理で陰性

1 回目（濃度設定試験）	被験物質	濃度（μg/mL）	RTG（%）	MF（×10^{-6}）		
				L-MF	S-MF	T-MF
直接法 3 時間	DMSO	0	100	62.1	44.4	112.5
	オミデネパグ イソプロピル	313	100.9	51.5	29.1	83.9
		442	111.7	44.6	37.9	87.4
		625	94.3	78.3	49.8	130.9
		884	95.7	39.9	64.1	109.3
		1250	83.4	36.4	74.3	116.6
		1768	18.5	37.1	112.3	159.1
		2500	91.5	40.6	69.6	114.0
		5000	95.4	60.6	37.1	101.5
	Methyl methanesulphonate	10	89.9	105.7	188.8	332.1
代謝活性化法 3 時間	DMSO	0	100	44.9	46.2	93.6
	オミデネパグ イソプロピル	313	83.8	37.1	34.8	75.5
		442	93.9	45.1	43.1	92.6
		625	82.2	78.6	59.6	144.2
		884	80.9	47.2	55.8	111.7
		1250	実施せず a)	実施せず a)	実施せず a)	実施せず a)
		1768	実施せず a)	実施せず a)	実施せず a)	実施せず a)
	Cyclophosphamide monohydrate	3	18.1	353.8	824.1	1625.1

DMSO: Dimethyl sulfoxide、RTG: 総細胞増加率、T-MF: 総突然変異頻度、L-MF: 大コロニーの突然変異頻度、S-MF: 小コロニーの突然変異頻度、統計解析（Dunnett 型検定（陰性対照群との比較））
a)　細胞毒性のため評価不能

Confidential

2.6.7.7.2　マウスリンフォーマ TK 試験（試験番号 [redacted]225）結果（続き）

1 回目（濃度設定試験）	被験物質	濃度（μg/mL）	RTG（%）	MF（×10^{-6}）		
				L-MF	S-MF	T-MF
直接法 24 時間	DMSO	0	100	27.3	40.9	70.7
	オミデネパグ イソプロピル	156	105.2	33.5	35.7	72.6
		313	66.0	35.1	47.4	86.7
		442	56.1	47.3	56.1	105.9
		625	30.5	47.4	84.0	142.3 *
		884	22.3	11.1	144.2	158.8 *
		1250	実施せず a)	実施せず a)	実施せず a)	実施せず a)
	Methyl methanesulphonate	10	62.6	168.9	443.2	824.9

DMSO: Dimethyl sulfoxide、RTG: 総細胞増加率、T-MF: 総突然変異頻度、L-MF: 大コロニーの突然変異頻度、S-MF: 小コロニーの突然変異頻度、統計解析（Dunnett 型検定

* $p<0.05$ （陰性対照群との比較））

a)　細胞毒性のため評価不能

Confidential

2.6.7.7.2　マウスリンフォーマ TK 試験（試験番号 [redacted]225）結果（続き）

2 回目（確認試験）	被験物質	濃度（μg/mL）	RTG（%）	MF（×10^{-6}） L-MF	S-MF	T-MF
直接法 3 時間	DMSO	0	100	48.2	28.5	78.5
	オミデネパグ イソプロピル	1100	97.9	63.0	60.6	132.7
		1200	63.0	65.5	75.5	149.9 *
		1300	45.9	57.9	106.7	178.2 *
		1400	32.6	73.2	113.8	205.8 *
		1500	16.6	57.5	145.5	224.7 *
		1600	8.2	121.1	197.9	323.3 a)
		1700	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)
		1800	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)
	Methyl methanesulphonate	10	81.1	105.9	168.4	303.0
代謝活性化法 3 時間	DMSO	0	100	31.1	48.2	81.4
	オミデネパグ イソプロピル	850	46.9	61.0	63.8	134.2
		900	26.3	64.5	45.5	117.2
		950	32.6	37.1	34.8	73.0
		1000	16.7	44.9	52.4	100.7
		1050	2.3	130.3	77.4	225.6 a)
		1100	0.8	110.3	124.0	239.4 a)
		1150	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)
		1200	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)
		1250	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)
		1300	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)	実施せず b)
	Cyclophosphamide monohydrate	3	10.6	279.9	1056.6	1646.8

DMSO: Dimethyl sulfoxide、RTG: 総細胞増加率、T-MF: 総突然変異頻度、L-MF: 大コロニーの突然変異頻度、S-MF: 小コロニーの突然変異頻度、統計解析（Dunnett 型検定 * $p<0.05$ （陰性対照群との比較））

a)　RTG 10%未満のため、統計解析から除外

b)　細胞毒性のため評価不能

Confidential

2.6.7.7.2　マウスリンフォーマ TK 試験（試験番号 [redacted]225）結果（続き）

2 回目（確認試験）	被験物質	濃度（μg/mL）	RTG（%）	MF（×10^{-6}）		
				L-MF	S-MF	T-MF
直接法 24 時間	DMSO	0	100	45.7	22.2	70.6
	オミデネパグ イソプロピル	400	60.2	54.3	45.8	99.4
		500	43.0	66.8	56.8	131.0 *
		600	34.7	39.3	61.6	105.6
		700	20.8	63.9	60.2	130.7 *
		800	12.5	58.5	69.4	135.0 *
		900	15.3	61.6	69.7	129.0
		1000	6.2	39.2	199.1	246.7 a)
		1100	3.5	94.4	378.1	494.4 a)
	Methyl methanesulphonate	10	44.6	205.8	429.3	777.7

DMSO: Dimethyl sulfoxide、RTG: 総細胞増加率、T-MF: 総突然変異頻度、L-MF: 大突然変異頻度、S-MF: 小突然変異頻度、統計解析（Dunnett 型検定　* p<0.05　（陰性対照群との比較））

a)　RTG 10%未満のため、統計解析から除外

Confidential

2.6.7.7.3　　ラットを用いる小核試験

報告書の題名: A micronucleus test of UR-7385 in rats
試験方法: ラット骨髄細胞を用いた小核試験
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
週齢: 8 週齢
評価した細胞: 幼弱赤血球

処理計画: 1 日 1 回 2 日間投与
計測時間: 投与後 24 時間
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]226
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-1
GLP 適用: 適
投与年月: [redacted] 年 [redacted] 月

分析細胞数/動物: 2000
特記事項: 投与容量 10 mL/kg で投与した。
毒性/細胞毒性: 一般状態の変化
遺伝毒性: なし
暴露証明: 一般状態の変化

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	IE%	MNIE%
投与後 24 時間				
基剤	0 （10 mL/kg）	雄 5	47.12 ± 2.77	0.10 ± 0.04
オミデネパグ イソプロピル	0.4	雄 5	49.64 ± 2.05	0.12 ± 0.06
	1.3	雄 5	44.72 ± 5.26	0.10 ± 0.05
	4	雄 5	46.20 ± 3.37	0.12 ± 0.04
Cyclophosphamide	020	雄 5	32.96 ± 3.72 **	2.01 ± 0.54

IE%: Ratio of immature erythrocytes, MNIE%: Incidence of micronucleated immature erythrocytes

統計解析（Student の t 検定　** p<0.01　（陰性対照群との比較））

Confidential

2.6.7.8 がん原性試験

該当資料なし

Confidential

2.6.7.9 生殖発生毒性試験

2.6.7.9.1 ラットにおけ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: A study for effects of DE—117 on fertility and early embryonic development up to implantation by subcutaneous administration in rats
試験計画: ICH 4. 1. 1 遵守
動物種/系統: ラット/Crl:CD（SD）

試験開始週齢: 雄 11 週齢、雌 12 週齢
初回投与年月日: 雄 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、雌 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項: 投与容量 10 mL/kg で投与した。
無毒性量
F_0 M: 0.1 mg/kg/日
F_0 F: 0.1 mg/kg/日
F_1 胎児: 1 mg/kg/日

投与期間:
雄: 交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで
雌: 交配前 2 週間、交配期間及び妊娠 6 日まで
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 15 日
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]333
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.1-1
GLP 適用: 適

投与量（mg/kg/日）	対照群 （基剤）	0.01	0.1	1
親動物♂： 評価親動物数	20	20	20	20
死亡あるいは瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	軟便
体重、摂餌量	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
器官重量（精巣、精巣上体）	-	-	-	-
交尾動物数	20	20	20	20
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
平均交配所要日数	2.6	2.0	2.2	2.4
授胎動物数	20	20	20	20
授胎率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0

ー: 特記すべき所見なし。

統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.9.1　ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（試験番号 [redacted]333）結果（続き）

投与量（μg/kg/日）	対照群　（基剤）	0.01	0.1	1
親動物♀： 評価親動物数	20	20	20	20
死亡あるいは瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	軟便
剖検所見	-	-	-	-
体重、摂餌量（交配前）	-	-	-	-
体重、摂餌量（交配後）	-	-	-	-
性周期	4.00	4.03	4.08	4.03
交尾動物数	20	20	20	20
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
平均交配所要日数	2.6	2.0	2.2	2.4
受胎動物数	20	20	20	20
受胎率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
平均黄体数	13.7	14.2	13.8	14.6
平均着床数	13.1	13.7	13.5	14.0
平均着床率（%）	95.3	96.5	97.4	95.9
平均着床前胚死亡率（%）	4.7	3.5	2.6	4.1
胚： 評価胚数	20	20	20	20
生存胎児数	242	240	250	261
平均生存胎児数	12.1	12.0	12.5	13.1
平均胎児生存率（%）	91.9	87.3	91.1	93.3
平均着床後胚損失数	1.0	1.7	1.0	1.0
平均着床後胚損失率（%）	8.1	12.7	9.0	6.8

－: 特記すべき所見なし。

統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.9.2 ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

報告書の題名: A Study for Effects of UR-7385 on Embryo-Fetal Development by Subcutaneous Administration in Rats
試験計画: ICH 4. 1. 3 遵守

動物種/系統: ラット（妊娠）/Crl:CD（SD）
投与開始週齢: 12～13 週齢
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項: 投与容量 10 mL/kg で投与した。
無毒性量: F_0F: 1 mg/kg/日
F_1 胎児: 1 mg/kg/日

投与期間: 妊娠 6 日～17 日
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 20 日
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]295
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-1
GLP 適用: 適

投与量（mg/kg/日）		対照群（基剤）	0.01	0.1	1
母体/雌動物		20	20	20	20
トキシコキネティクス a): オミデネパグ					
C_{max}（ng/mL）	妊 娠	NC	0.807	7.13	66.2
T_{max}（h）	17 日	NC	1.2	1.7	1.7
$AUC_{0\text{-}8h}$（ng・h/mL）		NC	2.88	32.6	307
妊娠動物数		19	19	20	19
全胚・胎児死亡動物数		0	0	0	0
死亡または瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
生存胎児のみられた動物数		19	19	20	19
一般状態		—	—	—	—
体重		—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—
剖検所見		—	—	—	—
平均黄体数		14.8	13.7	14.6	13.8
平均着床数		13.4	13.1	13.6	12.9
平均着床率（%）		89.3	93.4	91.9	93.4
平均着床前胚損失率（%）		10.7	6.7	8.2	6.6

—: 特記すべき所見なし。BLQ: 定量下限（オミデネパグ: 0.1 ng/mL）未満。NC: 計算できず。統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））
a) 妊娠 6 日の投与 15、30 分、1、2、4、8 時間後、及び妊娠 17 日の投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、8 時間後に全例の頸静脈から採血し、妊娠が確認された動物から各群 3 例について、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.9.2　ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（**試験番号 [redacted]295）結果（続き）**

投与量（μg/kg/日）	対照群（基剤）	0.01	0.1	1
胎児				
生存胎児のみられた動物数	19	19	20	19
生存胎児数	232	238	259	232
平均生存胎児数	12.2	12.5	13.0	12.2
平均胎児生存率（%）	90.7	95.1	94.6	94.8
平均死亡胚・胎児数	1.2	0.5	0.6	0.7
平均着床後胚損失率（%）	9.3	4.9	5.5	5.2
平均胎児重量（g）　雄	3.66	3.75	3.73	3.80
雌	3.47	3.47	3.53	3.52
平均胎盤重量（g）　雄	0.55	0.53	0.49	0.56
雌	0.55	0.49	0.49	0.56
平均性比（%雄）	0.452	0.565	0.486	0.419
胎盤異常（大型）：例数（%）	1（0.88）	2（5.26）	0（0.0）	1（0.66）
胎児異常（外表、内臓）（%）	0.00	0.00	0.00	0.00
内臓異型（%）	1.63	1.51	1.25	6.02
胸腺頸部残留：例数（%）	0（0.00）	1（0.75）	0（0.00）	3（2.51）
腎盂拡張：例数（%）	1（0.88）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）
尿管拡張：例数（%）	2（1.63）	1（0.75）	1（1.25）	4（3.51）
骨格異常（%）	0.00	0.00	0.00	0.00
骨格異型（%）	12.27	11.34	12.99	9.94
肋骨短小：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.63）	0（0.00）
短小過剰肋骨：例数（%）	14（12.27）	11（8.33）	14（10.40）	11（9.94）
胸椎体ダンベル状骨化：例数（%）	0（0.00）	2（1.51）	1（1.25）	0（0.00）
胸椎体分離：例数（%）	0（0.00）	3（2.26）	1（0.72）	0（0.00）
骨化数				
胸骨分節：平均数	5.02	4.97	5.29	5.27
仙尾椎：平均数	7.58	7.80	8.09*	7.98

－: 特記すべき所見なし。

統計解析（Dunnett 型検定　* P<0.05（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.9.3 ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

報告書の題名: A Study for effects of UR-7385 on embryo-fetal development by subcutaneous administration in rabbits
試験計画: ICH 4. 1. 3 遵守
動物種/系統: ウサギ（妊娠）/Kbl:NZW
投与開始週齢: 18～21 週齢
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項: 投与容量 2mL/kg で投与した。
無毒性量: F_0 F: 0.08 mg/kg/日
F_1 胎児: 0.08 mg/kg/日

投与期間: 妊娠 6 日～18 日
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 28 日
投与方法: 皮下投与
溶媒/投与形態: [redacted] 含有生理食塩液/溶液

被験物質: オミデネパグ イソプロピル
試験番号: [redacted]294
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-2
GLP 適用: 適

投与量（mg/kg/日）		対照群（基剤）	0.008	0.08	0.8
母体/雌動物		20	20	20	20
トキシコキネティクス[a]: オミデネパグ					
C_{max}（ng/mL）	妊娠 18 日	NC	0.655	6.92	99.8
T_{max}（h）		NC	0.8	0.8	0.7
$AUC_{0\text{-}8h}$（ng・h/mL）		NC	2.68	25.5	315
妊娠動物数		19	18	17	18
全胚・胎児死亡動物数		0	0	0	0
死亡または瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
流産または全胚吸収母動物数		0	1	0	1
一般状態（例数）		—	—	—	便量減少（1） 虹彩充血（12）
体重・摂餌量		—	—	—	—
剖検所見		—	—	—	—
平均黄体数		8.4	8.6	8.9	7.6
平均着床数		7.8	7.8	8.4	6.3
平均着床率		92.7	90.1	93.1	82.3
平均着床前胚損失率（%）		7.4	10.0	6.9	17.7

—: 特記すべき所見なし。BLQ: 定量下限（オミデネパグ: 0.1 ng/mL）未満。NC: 計算できず。統計解析（Dunnett 型検定（対照群との比較））

a) 妊娠 6 日の投与 15、30 分、1、2、4、8 時間後、及び妊娠 18 日の投与前、投与後 15、30 分、1、2、4、8 時間後に全例の頸静脈から採血し、妊娠が確認された動物から各群 5 例について、オミデネパグの血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.9.3　ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（**試験番号 [redacted]294）結果（続き）**

投与量（mg/kg/日）	対照群　（基剤）	0.008	0.08	0.8
胎児				
評価母動物数 a)	19	18	17	18
生存胎児数	142	123	138	87
平均生存胎児数	7.5	6.8	8.1	4.8**
平均死亡胚・胎児数	0.4	1.0	0.2	1.4*
平均着床後胚損失率（%）	6.2	14.6	2.5	25.0*
平均胎児重量（g）　雄	34.16	35.15	34.48	36.61
雌	34.40	34.08	34.05	36.26
平均胎盤重量（g）　雄	5.61	5.15	5.60	6.12
雌	5.41	4.93	5.27	6.02
平均性比（%雄）	0.557	0.474	0.600	0.517
胎盤異常（%）	0.00	0.00	0.00	0.00
胎児異常				
外表異常（%）	1.75	0.00	1.18	0.00
口唇裂：例数（%）	3（1.75）	0（0.00）	2（1.18）	0（0.00）
口蓋裂：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.59）	0（0.00）
内臓異常（%）	1.34	0.00	0.00	0.00
膜性部心室中隔欠損：例数（%）	1（0.58）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）
肺小型：例数（%）	1（0.75）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）
横隔膜ヘルニア：例数（%）	1（0.75）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）
内臓異型（%）	0.00	0.00	0.00	0.00

a) 妊娠 28 日に生存していた妊娠動物数。

統計解析（Dunnett 型検定　* P<0.05　** P<0.01（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.9.3　ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（**試験番号 [redacted]294）結果（続き）**

投与量（mg/kg/日）	対照群　（生理食塩液）	0.001	0.003	0.01
胎児				
評価母動物数 a)	19	18	17	18
生存胎児数	142	123	138	87
骨格異常（%）	1.75	1.39	2.67	9.41
顎間骨形態異常：例数（%）	3（1.75）	0（0.00）	2（1.18）	0（0.00）
胸骨分節癒合：例数（%）	0（0.00）	1（0.65）	1（0.84）	0（0.00）
肋骨欠損：例数（%）	0（0.00）	1（0.74）	1（0.65）	0（0.00）
肋骨分岐：例数（%）	0（0.00）	1（0.74）	0（0.00）	0（0.00）
肋骨癒合：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	3（3.53*）
頸椎配列異常：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	2（7.35）
頸椎形態異常：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（1.47）
胸頸弓欠損：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.65）	0（0.00）
胸頸弓癒合：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（1.47）
胸椎体半椎体：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.65）	0（0.00）
胸椎体配列異常：例数（%）	0（0.00）	1（0.74）	0（0.00）	0（0.00）
胸椎半椎：例数（%）	0（0.00）	1（0.74）	0（0.00）	0（0.00）
骨格異型（%）	69.33	83.47	61.86	79.55
胸骨分節糸状癒合：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	2（2.02）	0（0.00）
完全過剰肋骨：例数（%）	71（49.38）	78（63.53）	64（44.40）	65（72.52*）
ノブ状肋骨：例数（%）	0（0.00）	0（0.00）	0（0.00）	1（0.59）
短小過剰肋骨：例数（%）	45（29.89）	38（32.55）	35（25.65）	18（15.45）
腰椎過剰：例数（%）	11（9.35）	12（13.87）	6（4.45）	21（21.37）
骨化数				
胸骨分節：平均数	5.69	5.72	5.68	5.68
仙尾椎：平均数	19.24	19.41	19.42	19.32

a) 妊娠 28 日に生存していた妊娠動物数。

統計解析（Dunnett 型検定　* P<0.05（対照群との比較））

Confidential

2.6.7.10　　局所刺激性試験

点眼時の局所刺激性については、項 2.6.7.5 に記載した。

2.6.7.11　　その他の毒性試験

該当資料なし。

Confidential