フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.6.6　毒性試験の概要文

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次 …… 2
表一覧 …… 3
2.6.6　毒性試験の概要文 …… 4
2.6.6.1　概要 …… 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 …… 6
2.6.6.2.1 マウス …… 7
2.6.6.2.2 ラット …… 7
2.6.6.2.3 イヌ …… 9
2.6.6.3　反復投与毒性試験 …… 10
2.6.6.3.1 皮下及び静脈内投与経路－反復投与 …… 11
2.6.6.3.1.1 マウス …… 11
2.6.6.3.1.2 ラット …… 15
2.6.6.3.1.3 イヌ …… 27
2.6.6.3.2 イカチバント反復投与の安全性を支持する他の投与経路 …… 41
2.6.6.3.2.1 吸入 …… 41
2.6.6.3.2.2 経鼻投与 …… 42
2.6.6.3.3 生殖器官の組織病理学－専門家レビュー …… 43
2.6.6.4　遺伝毒性試験 …… 46
2.6.6.4.1 *In Vitro* 試験 …… 46
2.6.6.4.2 *In Vivo* 試験 …… 48
2.6.6.5　がん原性試験 …… 49
2.6.6.5.1 マウス …… 50
2.6.6.5.2 ラット …… 53
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 …… 57
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生に関する試験 …… 57
2.6.6.6.1.1 マウス …… 58
2.6.6.6.1.2 ラット …… 59
2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験 …… 61
2.6.6.6.2.1 ラット …… 61
2.6.6.6.2.2 ウサギ …… 62
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生に関する試験（母体の機能を含む） …… 63
2.6.6.6.4 幼若動物を用いた試験 …… 67
2.6.6.7　局所刺激性試験 …… 70
2.6.6.8　その他の毒性試験 …… 73

2.6.6.8.1 抗原性 73
2.6.6.8.2 毒性発現の機序に関する試験 75
2.6.6.8.3 不純物及び関連物質の毒性試験 76
2.6.6.8.4 その他—溶血性 79
2.6.6.8.5 その他—毒性試験 79
2.6.6.8.6 その他：臨床での曝露量と比較した，イカチバント代謝物（M1 及び M2）の毒性試験からの安全性マージン 80
2.6.6.9　考察及び結論 83
2.6.6.10　図表 85

表一覧

表 2.6.6-1　イカチバントの毒性試験 4
表 2.6.6-2　イカチバントをマウスに反復（13 週間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0170 試験） 14
表 2.6.6-3 ラットにイカチバントを反復（26 週）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0163 試験） 25
表 2.6.6-4 イヌにイカチバントを反復（9 カ月）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0164 試験） 38
表 2.6.6-5　がん原性試験（JE049-0175 試験）でイカチバントをマウスに反復（6 カ月間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値 51
表 2.6.6-6　がん原性試験（JE049-0162 試験）でイカチバントをラットに反復（6 カ月間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値 54
表 2.6.6-7　イカチバントをラットに反復（13 週間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（受胎能及び初期胚発生に関する試験；JE049-0108 試験） 61
表 2.6.6-8　出生前及び出生後の発生に関する試験において，イカチバントをラットに反復皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0141） 65
表 2.6.6-9　出産時の出生児の生存状況の要約 66
表 2.6.6-10 イカチバントを幼若ラットに反復（14 週間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0172 試験） 68
表 2.6.6-11 ヒトでの曝露量と反復投与毒性試験及びがん原性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量との比較 82

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 概要

イカチバント（HOE 140，S 89 0140 としても知られている）の潜在的な毒性は，単回投与毒性，反復投与毒性，遺伝毒性，がん原性及び生殖毒性を含む一連の試験で検討されている。これらの試験を表 2.6.6-1 に一覧にする。また，イカチバントの局所忍容性，抗原性，並びに溶血性が検討されている。イカチバント，M1 及び M2（2 つの主要代謝物）のトキシコキネティクス（TK）は，複数のピボタル試験で評価された。イカチバントは 2 つの非天然アミノ酸，[redacted] 及び [redacted] を含み，それぞれの単回投与毒性を，マウスに皮下投与して検討している。製剤の安定性試験では，多少の分解物，すなわちイカチバントが開裂して生じる 2 種の成分，イカチバント(1–6)及びイカチバント(7–10)が示されている。イカチバント(7–10)はラット，イヌ，ヒトで検出された代謝物 M2 と同一であり，別途評価していないが，イカチバント(1–6)は，単回投与毒性，反復投与毒性及び変異原性について評価した。

表 2.6.6-1 イカチバントの毒性試験

動物種	投与経路	期間	投与量 (mg/kg)	試験番号 (GLP 適用)
単回投与毒性				
マウス	皮下		483，614，767	JE049-0101 (GLP)
	静脈内		19.2，30.7，48.3，76.7	JE049-0102 (GLP)
ラット	皮下		1227	JE049-0103 (GLP)
	静脈内		12.3，19.2	JE049-0104 (GLP)
	静脈内インフュージョン		0，4，20，100	JE049-0105 (GLP)
イヌ	静脈内		0.4，2，10	JE049-0106 (GLP)
	静脈内インフュージョン		15，30，60	JE049-0107 (GLP)
反復投与毒性				
動物種	**投与経路**	**期間**	**投与量 (mg/kg/day)**	**試験番号**
マウス	皮下	13 週間 [a]	0，10，25，50，100	JE049-0159 (GLP)
	皮下	13 週間 [a]	0，5，15，50	JE049-0170 (GLP)
ラット	皮下	14 日間 [a]	0，1，10，50	JE049-0127 (GLP)
	皮下	14 日間 [a]	0，0.1，1，50	JE049-0128 (GLP)
	皮下	13 週間 [a]	0，10，20，30	JE049-0160 (GLP)
	皮下	26 週間 [a]	0，3，10，30	JE049-0163 (GLP)

動物種	投与経路	期間	投与量 (mg/kg/day)	試験番号
ラット	静脈内	1 カ月間	0，0.1，1，10	JE049-0109 (GLP)
	静脈内 – 皮下 – 経鼻	1 カ月間 [a]	10 – 10 – 2.5 mg/rat	JE049-0110 (GLP)
	吸入 [b]	4 週間 [a]	0，0.5，4，32	JE049-0111 (GLP)
	経鼻 [b]	1 カ月間	0，0.025，0.25，2.5 mg/rat	JE049-0112 (GLP)
	経鼻 [b]	6 カ月間 [a]	0，0.025，0.25，2.5 mg/rat	JE049-0113 (GLP)
	経鼻 [b]	6 カ月間	0，0.025，0.25，2.5 mg/rat	JE049-0114 (GLP)
イヌ	皮下	3 日間， 10 日間 [a]	10，25，75，100，150 (phase 1) 100 (phase 2)	JE049-0115 (非 GLP)
	皮下	4 週間 [a]	0，1，3.3，1 日 3 回，週 2 回	JE049-0116 (GLP)
	皮下	13 週間 [a]	0，10，30，100/2 x 30	JE049-0117 (GLP)
	皮下	13 週間 [a]	0，3，10 及び 3.3，1 日 3 回，週 2 回	JE049-0118 (GLP)
	皮下	39 週間 [a]	0，1，10 及び 1，1 日 3 回，週 2 回	JE049-0164 (GLP)
	静脈内	7 日間	0.5，1	JE049-0119 (非 GLP)
	静脈内	2 週間 [a]	5，10，15，30	JE049-0120 (非 GLP)
	静脈内	1 カ月間	0，0.1，0.25，0.8	JE049-0121 (GLP)
	静脈内	4 週間 [a]	0，3.3，10，30	JE049-0122 (GLP)
	吸入 [b]	4 週間 [a]	0，0.1，1.0，9.6	JE049-0123 (GLP)
	経鼻 [b]	1 カ月間 [a]	0，0.125，0.32，0.80	JE049-0124 (GLP)
	経鼻 [b]	6 カ月間 [a]	0，0.125，0.32，1.6	JE049-0125 (GLP)
遺伝毒性				
投与経路	**試験の種類**		**濃度/投与量**	**試験番号**
In vitro	細菌遺伝子変異試験		4–4000 µg/plate	JE049-0126 (GLP)
			4–10000 µg/plate	JE049-0130 (GLP)
			4–5000 µg/plate	JE049-0131 (GLP)
			39–5000 µ/plate	JE049-0132 (GLP)
	ヒトリンパ球染色体異常試験		39–5000 µg/mL	JE049-0133 (GLP)

投与経路	試験の種類		濃度/投与量	試験番号
静脈内投与	マウス小核試験		50 mg/kg	JE049-0134 (GLP)
	ラット小核試験		雄：0，3.75，7.5，15 mg/kg 雌：0，2.5，5，10 mg/kg	JE049-0135 (GLP)
腹腔内投与	ハムスター染色体異常試験		0，10，50，100 mg/kg	JE049-0136 (GLP)
がん原性				
動物種	**投与経路**	**投与期間**	**投与量 (mg/kg)**	**試験番号**
マウス	皮下	104 週間 [c]	0，10，30，100 mg/kg/day	JE049-0161 (非 GLP)
マウス	皮下	104 週間 [a]	0，2.5，15 mg/kg/day	JE049-0175 (GLP)
ラット	皮下	104 週間 [a]	0，1，3，6 mg/kg/day	JE049-0162 (GLP)
生殖発生毒性				
試験の種類	**投与経路**	**投与期間**	**投与量 (mg/kg/day)**	**試験番号**
雄マウス授胎能	皮下	交配 5 週前から	0，16.2，80.8	JE049-0137 (GLP)
	静脈内	交配 5 週前から	0，5，30	JE049-0138 (GLP)
ラット受胎能	皮下	雄：交配 10 週前から 雌：交配 2 週前から	0，1，3，10	JE049-0108 (GLP)
ラット胚及び胎児発生	皮下	交配後 Day 7–18	0，0.25. 2.5，25.0	JE049-0139 (GLP)
ウサギ胚及び胎児発生	皮下	交配後 Day 6–18	0，0.1，1，10	JE049-0140 (GLP)
ラット出生前及び出生後	皮下	交配後 Day 6 から出産後 Day 21 まで	0，1，3，10	JE049-0141 (GLP)
その他の毒性				
幼若ラット	皮下	14 日間 [a]	0，6.25，12.5，25	JE049-0172 (GLP)
幼若ラット (+受胎能)	皮下	7 週間	0，3，9，25	JE049-0173 (GLP)

GLP = 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
[a] TK を含む試験
[b] 投与経路が臨床での経路と関連しないため，本概要の中では考察しない。
[c] この試験は投与開始 7 日後から 12 日後に中止された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

イカチバントの単回投与毒性は，マウス（皮下，静脈内投与），ラット（皮下，静脈内，静脈内インフュージョン投与），及びイヌ（静脈内，静脈内インフュージョン投与）で評価した。

2.6.6.2.1　マウス

HOE 140（S 89 0140）：マウスにおける単回皮下投与毒性試験（JE049-0101 試験，評価資料）

マウスでの単回投与毒性を評価した GLP（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）試験では，イカチバントを 483 mg/kg 及び 614 mg/kg の投与量で，Hoe：NMRKf マウス（1 群あたり雌雄各 2 匹）に皮下投与し，また，767 mg/kg の投与量で雌雄各 1 匹のマウスに皮下投与した（JE049-0101 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。

767 mg/kg が投与されたマウスは，いずれも注射後 2 時間以内に死亡し，一般症状として，筋攣縮（614 mg/kg でも），振戦，及び這いずりが認められた。低用量では死亡は認められなかった。イカチバントの投与後に観察された症状は，充血，不規則呼吸又は呼吸亢進，自発運動低下，筋攣縮及び振戦であった。マウスは注射部位を引っ掻き（そう痒を示唆），Day 2 からは青みがかった変色又は肥厚及び瘡蓋がみられた。これらの症状は 3 週間の観察期間中に消失した。投与されたマウスは，3 週間の観察期間中に体重が増加した。肉眼検査では，生存動物と死亡した動物のいずれにおいても，形態学的変化は認められなかった。半数致死量（LD_{50}）は，614 mg/kg と 767 mg/kg との間と結論付けられた。

HOE 140（S 89 0140）：マウスの単回静脈内投与毒性試験（JE049-0102 試験，評価資料）

マウスにおける単回投与毒性を評価した GLP 試験では，イカチバントを 19.2 mg/kg，30.7 mg/kg 及び 48.3 mg/kg の投与量で，Hoe：NMRKf マウス（1 群あたり雌雄各 2 匹）に投与し，また，76.7 mg/kg の投与量で雌雄各 1 匹のマウスに投与した（JE049-0102 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。

76.7 mg/kg を投与した両マウス及び 48.3 mg/kg を投与した雄 1 匹は，注射開始後 30 秒以内に死亡した。一般症状として，呼吸亢進，充血，また，個体によっては喘ぎ呼吸，運動（自発運動）低下，這いずり及び/又は強直性間代性痙攣（用量不明）が，イカチバント投与直後から最長 1 時間持続した。投与されたマウスは，3 週間の観察期間中に体重が増加した。肉眼検査では，3 週間の観察期間の終了時点で生存していた動物及び死亡した動物のいずれにおいても，形態学的変化は認められなかった。LD_{50} は，48.3 と 76.7 mg/kg との間と結論付けられた。

2.6.6.2.2　ラット

HOE 140（S 89 0140）：ラットの単回皮下投与毒性試験（JE049-0103 試験，評価資料）

ラットでの単回投与毒性を評価した GLP 試験では，イカチバントを 1227 mg/kg の投与量で Hoe:WISKf ラット（雌雄各 1 匹）に皮下投与した（JE049-0103 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。

本試験では死亡はみられなかった。投与日の注射後 10 分以内に発現した症状として，頭部の傾き（投与後 30 から 120 分間），充血の徴候，運動低下及び被毛の乱れがみられた。すべての徴候は，6 時間後（観察時間終了時）には正常に回復した。投与約 1 時間後に，注射部位（首筋）は青色の変色，腫脹及び壊死を示し，変色はその後前脚まで広がった。投与されたラットは，3 週間の観察期間中に体重が増加したが，本試験では比較する対照群はなかった。肉眼検査では，上記の局所所見を除き，形態学的変化は認められなかった。最大耐量（MTD）は，1227 mg/kg を超えると結論付けられた。

HOE 140（S 89 0140）：ラットの単回静脈内投与毒性試験（JE049-0104 試験，評価資料）

GLP 適用の単回静脈内投与試験では，イカチバントを 12.3 mg/kg 及び 19.2 mg/kg の投与量で Hoe:WISKf ラット（1 群あたり雌雄各 2 匹）に投与した（JE049-0102 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。

19.2 mg/kg を投与したすべてのラットは，投与後 25 分から 2 日の間に死亡した。イカチバントの注射により，運動低下，這いずり及び充血が生じた。19.2 mg/kg では，呼吸亢進，運動失調及び筋攣縮も観察された。1 匹を除くすべてのラットで，注射 2 時間後までに症状は消失した。12.3 mg/kg を投与した 2 匹では，最初の 1 週間（Day 7）は体重が減少したが，その後体重は増加した。死亡したラット（イカチバント 19.2 mg/kg）では肉眼所見は認められなかった。イカチバント 12.3 mg/kg を投与した 2 匹の肉眼検査では，部分的に大きさが不規則な暗色領域がある色の薄い腎臓が認められた。LD_{50} は，12.3 mg/kg と 19.2 mg/kg との間と結論付けられた。

ラットを用いた HOE 140 の単回静脈内インフュージョン投与毒性試験（JE049-0105 試験，評価資料）

GLP 適用の単回投与毒性試験では，イカチバントを雄の Sprague-Dawley ラットに投与（4 mg/kg，20 mg/kg 又は 100 mg/kg を 3 時間かけて静脈内インフュージョン投与）して評価した（JE049-0105 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。これらの投与量は，本試験の報告書に記載した予備的データ（イカチバント 100 mg/kg を静脈内インフュージョン投与した 3 匹中 1 匹，及びイカチバント 300 mg/kg を静脈内インフュージョンした 3 匹中 3 匹が死亡）に基づいて選択した。

ラットはインフュージョン終了時点又は 7 日後に安楽死させた。死亡はみられなかった。20 mg/kg 及び 100 mg/kg では自発運動低下及びうずくまり又は頻呼吸が観察され，100 mg/kg の 1 匹はチアノーゼを示した。症状はインフュージョン終了後 2 時間以内に消失した。体重増加量は，イカチバント投与による影響を受けなかった。尿検査では，インフュージョン終了時点で安楽死させた 100 mg/kg のラットで，pH の低下傾向及びたん白の増加傾向が示された。インフュージョン終了時点で安楽死させたラットの血液生化学検査では，20 mg/kg 及び 100 mg/kg で尿素窒素の

高値並びにコレステロール及びリン脂質の低下が認められ，100 mg/kg ではアルカリホスファターゼ（ALP）及び総たん白の低下並びにγ-グロブリンの増加が認められた。

7 日後に安楽死させたラットでは，100 mg/kg を投与した 1 匹で，わずかな尿素窒素の増加，γ-グロブリンの増加，及びアルブミン比の低下がみられた。このラットでは，顕微鏡検査で尿細管の変化が認められた。100 mg/kg を投与した 1 匹のラット（注入後 7 日に安楽死）で，腎臓の内皮質における両側性の好塩基性尿細管及びガラス様円柱及び細胞残屑を伴う両側性の尿細管拡張が観察された。過ヨウ素酸シッフ反応による染色では，この病変は，好塩基性上皮を伴う基底膜又は尿細管の肥厚及び断片化を呈した。4 mg/kg（サテライト群の動物 1 匹），20 mg/kg（サテライト群の動物 1 匹；主試験の動物 1 匹）及び 100 mg/kg（サテライト群の動物 2 匹）では，腎皮質で片側性の斑状間質性線維症が観察された。サテライト群の動物はインフュージョン終了時点で安楽死させ，主試験の動物はインフュージョン 7 日後に安楽死させた。心臓，肺，肝臓，又は膵臓に明らかな変化はなかった。

2.6.6.2.3　イヌ

イヌを用いた HOE 140 の単回静脈内投与毒性試験（JE049-0106 試験，評価資料）

イカチバントの静脈内投与の潜在的毒性を評価する GLP 試験をイヌを用いて実施した（JE049-0106 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。雄ビーグル犬（1 群あたり雄 2 頭）にイカチバントを 0.4 mg/kg，2 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与した。

死亡はみられなかった。0.4 mg/kg を投与した 1 頭で一過性の軟便が認められた。2 mg/kg 及び 10 mg/kg を投与したイヌでは，自発運動低下，腹臥位又は横臥位，徐呼吸，流涙，流涎，全身の皮膚の潮紅，結膜充血，脱糞，腹部収縮，下痢及び赤色便がみられた。また，10 mg/kg を投与したイヌでは，よろめき歩行，振戦，嘔吐，鼻汁，鼻口部及び足の腫脹が観察された。これらの一般症状のほとんどは，投与後 4 時間以内に消失した。体温低下が 2 及び 10 mg/kg で認められた。各投与群 1 頭のイヌの便に潜血が認められた。

体重，脈拍数，血液学的パラメータに，イカチバントに関連した変化はみられなかった。血液生化学検査では，2 mg/kg 及び 10 mg/kg でナトリウム減少，10 mg/kg でカリウム減少が認められた。他の血液学的検査及び臨床生化学検査パラメータで認められた変化は，偶発的（散発性及び/又は用量相関なし）又は毒性学的に意味がないものと考えられた。

イヌを用いた HOE 140 の単回静脈内インフュージョン毒性試験（JE049-0107 試験，評価資料）

静脈内インフュージョン投与の潜在的毒性を検討した GLP 試験では，イカチバントを 15 mg/kg，30 mg/kg 及び 60 mg/kg の投与量で，ビーグル犬（1 群あたり雄 3 頭）に 5 時間かけて静脈内インフュージョン投与した（JE049-0107 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.5 項）。1

群あたり 2 頭をインフュージョン終了時点で安楽死させ，各群の残りの 1 頭は 7 日間の観察期間後に安楽死させた。

死亡はみられなかった。1 頭のイヌ（60 mg/kg）で，軽微な流涎及び頻脈（心拍数 170 以上；インフュージョン開始 30 分後に観察された）が観察された。（本試験の予備試験で）60 mg/kg の 1 頭で，P 波の上昇（インフュージョン開始後 1 時間から 4 時間にかけて），嘔吐，血圧低下（インフュージョン開始後 0.5 時間から 1.5 時間），及び脈拍数の増加が認められたが，用量反応性がなかったことから，これらの心血管作用は偶発的と考えられた。体重，心電図，血圧，血液生化学検査，肉眼所見あるいは顕微鏡所見には，イカチバントに関連した顕著な影響はみられなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

イカチバントの反復投与毒性試験は，マウス（皮下投与，13 週間），ラット（皮下投与，14 日間，13 週間，26 週間；静脈内投与，1 カ月間），及びイヌ（皮下投与，10 日間，4 週間，13 週間，39 週間；静脈内投与，7 日間，2 週間，1 カ月間；静脈内インフュージョン投与，4 週間）を用いて実施した。また，イカチバントを吸入及び経鼻投与した毒性試験も実施した。これらの試験全体で一貫してみられた所見は，注射部位反応，体重増加/減少，ホルモン変動，概ねごく軽微な臨床病理学パラメータの変化，及び生殖器官に対する影響であった。イカチバントの影響は，連日投与よりも間欠投与したときの方が明らかに程度が軽かった。顕微鏡所見は，投与中止後に部分的又は完全に回復した。

がん原性試験をサポートするためのマウス 13 週間用量設定試験では，イカチバント 50 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day の 1 日 1 回皮下投与により，副腎（雌のみ），注射部位，胸腺（雌雄）並びに子宮頸部及び子宮でイカチバントに関連した変化が生じた。また，10 mg/kg/day から 50 mg/kg/day を投与したマウスは，対照群と比較して摂餌量が多く，より体重が増加した。その後のマウスの試験では，13 週間の間欠投与スケジュール（5 mg/kg/dose，15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose，週 2 回投与）を採用した。その結果，肝臓，膣，注射部位及び排出リンパ節に投与に関連した有害でない所見が認められた。また，投与群の動物は，対照群に比べて摂餌量が多かった。

イカチバント皮下投与（30 mg/kg/day まで，連日投与）によるラットの 3 カ月試験では，雌雄の副腎，骨髄，注射部位及び胸腺，雄の精巣上体，前立腺，精嚢及び精巣，雌の乳腺，卵巣，子宮及び膣に投与に関連した変化が認められた。ラットの 26 週試験（イカチバント 3 mg/kg/day，10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を連日皮下投与）では，副腎，骨髄（胸骨及び大腿骨），褐色脂肪，注射部位，肝臓，腎臓，脾臓及び胸腺にイカチバントに関連した変化が認められた。また，生殖器官の組織病理学的変化として，雄では精子減少，精巣上体における精子/精細胞の変性，前立腺及び精嚢における分泌減少，及び精巣における胚上皮の変性が認められた。雌では，乳腺の男性化，卵巣における黄体数の増加及び発育胞の減少，ごく軽微から顕著な子宮萎縮及び膣粘

膜の粘液化及び/又は萎縮が認められた。これらの顕微鏡所見は，4 週間の回復期間後に部分的又は完全に回復した。

イカチバントのイヌでの 13 週間（皮下）投与は，雄雌のイヌのホルモンの不均衡を誘発し，二次的に性的未成熟を誘発した。これらの影響は，イカチバントを 3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day の投与量で連日投与したときにより顕著にみられ，3.3 mg/kg，1 日 3 回，週 2 回投与したときは，雄で精巣の未成熟はみられなかった。これらの影響は，投与中止後に回復性を示した。イヌの 39 週試験（皮下投与）では，イカチバントに関連した生殖器官の顕微鏡所見として，精巣の両側性の精細管萎縮，乳腺の萎縮及び不活性化，前立腺の重度の萎縮，軽微から中等度の子宮萎縮，卵巣の黄体又は発育卵胞の欠如，及び精巣上体精管の精子の欠如がみられた。4 週間の回復期間後，ほとんどの所見は少なくとも部分的な回復のエビデンスを示した。

これらの試験の詳細を以下に要約する。

2.6.6.3.1 皮下及び静脈内投与経路－反復投与

2.6.6.3.1.1 マウス

イカチバント：マウスにおける 13 週皮下投与毒性試験（JE049-0159 試験，評価資料）

マウスに反復皮下投与したときの潜在的毒性を調べるため，GLP 適用の 13 週試験を実施した（JE049-0159 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。本試験は，その後のマウスがん原性試験の投与量を選択するためとしてもデザインされた（2.6.6.5 項，JE049-0161 試験参照）。1 群雌雄各 10 匹の ICR：CD–1 マウス（投与開始時に 9–10 週齢）4 群に，イカチバントを 0 mg/kg/day，10 mg/kg/day，25 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day の投与量，1 から 2 mL/kg の投与容量で連日皮下投与した。TK 試料採取用のサテライト動物として，1 群雌雄各 18 匹までの追加の群にも同様に投与した。試験の最初の 8 週間は前記の投与量で投与したが，明らかな毒性が認められなかったため，9 週目以降から，より高用量投与を実施する必要があると考えられた。10 mg/kg/day 群の主試験の雌雄各 5 匹の動物とサテライト群の動物すべてを，新しい群に再割付けした。主試験の動物が合計雄 10 匹及び雌 8 匹となるよう，スペアの未投与動物（雄 5 匹及び雌 3 匹）もこの群に追加し，試験の残りの 5 週間は，各動物に 100 mg/kg/day を投与した。

その後のマウスのがん原性試験の投与量を選択するため，死亡率，一般症状観察，体重，摂餌量，臨床的/解剖学的病理，器官重量及び TK を評価した。

試験期間中に投与に関連した死亡はなかった。100 mg/kg/day での投与に関連した一般症状は，投与 3 週目以降にほとんどのマウスの注射部位でみられた，ただれ及び病変に限られていた。50 mg/kg/day では，ただれ及び病変が最初の 4 週間から 6 週間観察されたが，これらは概ね首筋に限定されていた。これらの病変は，試験の最後の 2 週間から 3 週間の間に再び発現し，背部の被毛の菲薄化及び時として過活動の発作を伴っていた。10 mg/kg/day 及び 25 mg/kg/day の投与では，高用量のマウスに比べて，ただれ，病変及び被毛の菲薄化がかなり低い頻度で発現した。

10 mg/kg/day，25 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day を投与した雌雄は，対照群に比べてより体重が増加した（37–100%）。100 mg/kg/day を投与した群では，投与の最初の 5 週間は，雄は体重増加がわずかに少なく，雌は体重増加がわずかに多かった。6.8%を超える摂餌量の増加は，試験期間中すべての投与量で観察されなかった。

血液学的変化として，対照群に比べ，すべての投与量で血小板濃度のわずかな高値，100 mg/kg/day で平均血小板容積のわずかな低値，及び 100 mg/kg/day の雌で血小板分布幅のわずかな高値がみられた。また，100 mg/kg/day の投与 5 週間後に，雌雄でリンパ球数が減少した。

血液生化学的変化として，対照群に比べ，すべての投与量で無機リンの増加及びクレアチニン濃度の変化（100 mg/kg/day では高値，50 mg/kg/day 以下では低値）がみられた。

体重で調整した腎臓重量の群平均値は，対照群に比べ 25 mg/kg/day 以上の群で大きく（最大 19%），体重で調整した胸腺重量の群平均値は，100 mg/kg/day を投与した雄並びに 50 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day を投与した雌で対照群より小さかった（最大 21%）。

組織病理学的所見が，50 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day を投与したマウスの副腎，子宮頸部，膣，注射部位，胸腺及び子宮で認められた。投与に関連したごく軽微又は軽度の副腎束状帯の肥大が雌マウスのみで認められた。頻度及び程度は，50 mg/kg/day を 13 週間投与した雌のほうが 100 mg/kg/day を 5 週間投与した雌よりも大きかった。100 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day を投与したマウスの子宮頸部及び膣の上皮は，粘液性上皮，変性扁平上皮及び変性深部扁平上皮の頻度が，対照群のマウスよりかなり高かった。その他の投与に関連した変化は，50 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day の雌雄における胸腺の萎縮及び子宮壁の大部分での特徴的な変化（主に筋消失）であった。

注射部位で記録された組織学的変化は用量相関的であった。反応は雄と雌で類似していたが，首筋では他の 2 カ所の注射部位より反応が大きい傾向にあった。50 mg/kg/day を投与したマウスで記録された最もよくみられた病変は，表皮肥厚，表在性膿疱性皮膚炎及び軽度の潰瘍であった。100 mg/kg/day を投与したマウスでは，これらの所見がより高頻度でみられるとともに，顕著な潰瘍，急性及び亜急性の皮膚の炎症，深部皮膚浮腫及び組織層での限局性筋変性がみられ，注射されたイカチバントに対する主に上皮指向性の反応を示した。

被験物質を投与した群のすべてのマウスでイカチバント及び代謝物 M2 への曝露が示された。イカチバントの血漿中濃度は，M2 の濃度より約 13 倍から 20 倍高かった。イカチバント及び M2 の曝露量は，雌雄で概ね同程度であった。25 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day では，13 週間の投与期間にわたってイカチバント又は M2 の $AUC_{0\text{-}t}$ は増加せず，蓄積が起こらなかったことが示された。イカチバントの $AUC_{0\text{-}t}$ の用量反応性は，10 mg/kg/day から 50 mg/kg/day までの投与量で，Day 1 では投与量比よりわずかに大きかった。M2 の $AUC_{0\text{-}t}$ の用量反応性は，10 mg/kg/day から 50 mg/kg/day までの投与量で，Day 1 ではほぼ比例的であった。Week 13 では，イカチバント及び M2 の $AUC_{0\text{-}t}$ は，25 mg/kg/day から 100 mg/kg/day までの用量で，投与量比を下回る増加を示した。

イカチバントの消失半減期（$t_{1/2}$）は測定できなかった。M2 の $t_{1/2}$ は 3.5 時間から 8.7 時間の間で，性差又は投与期間中の変化を示すエビデンスはなかった。

要約すると，イカチバント（溶媒，10 mg/kg/day，25 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day）を 1 日 1 回 13 週間，又は 100 mg/kg/day を 1 日 1 回 5 週間皮下投与したとき，50 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day で副腎（雌のみ），注射部位，胸腺（雌雄），並びに子宮頸部及び子宮にイカチバントに関連した変化が生じた。また，10 mg/kg/day から 50 mg/kg/day までを投与したマウスは，対照群に比べて摂餌量が多く，より体重が増加した。100 mg/kg/day を投与したマウスでは，摂餌量は対照群と同程度であり，雄では体重増加が対照群に比べてわずかに少なく，雌ではわずかに多かった。本試験の結果に基づき，その後のマウスがん原性試験の最高投与量として，100 mg/kg/day，2 mL/kg が提案された。しかし，最初のマウスがん原性試験（JE049-0161 試験）では，100 mg/kg/day は不耐容であった。その後の用量設定試験（JE049-0170 試験）のデータ及び米国食品医薬品局（FDA）との協議に基づき，最終的な 2 年間のマウスがん原性試験（JE049-0175 試験）の高用量は，15 mg/kg/dose，週 2 回投与とされた。

イカチバント：マウスにおける 13 週皮下投与毒性試験（JE049-0170 試験，評価資料）

本 GLP 適用用量設定試験（JE049-0170 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）の目的は，その後のマウスがん原性試験（JE049-0175 試験，2.6.6.5 項参照）の投与量及び投与スケジュール選択の指標とすることであった。先のマウス 13 週間皮下投与試験（JE049-0159 試験）とは異なり，本試験では臨床使用とより関連がある間欠投与スケジュールを用いた。1 群雌雄各 10 匹の CD マウスに，イカチバントを 0，5 mg/kg，15 mg/kg 及び 50 mg/kg の投与量で，週 2 日，13 週間皮下投与した。TK 評価のため，各投与量群に雌雄各 18 匹までのマウスを含めた。一般症状観察に加え，死亡率，体重，摂餌量，臨床的/解剖学的病理，及び TK パラメータをモニターした。

試験期間中に 2 匹のマウス（50 mg/kg/dose を投与した雌雄各 1 匹）を早期に屠殺した。雄ではイカチバントの投与に直接関連した頸部の皮膚病変及び潰瘍がみられ，雌では自然発生的で投与に関連しないと考えられた皮膚腫瘤がみられた。50 mg/kg/dose を投与した大半のマウスで，主として Week 6 以降に頸部のただれ，病変及び痂疲がみられた。また，投与 1 時間後から 2 時間後の間に，大半のマウスで円背，立毛及び半眼が観察された。15 mg/kg/dose を投与したマウスで記録された投与部位の観察所見は稀で，個々の動物に限られていた。

5 mg/kg/dose，15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose を投与した雌雄で摂餌量が増加した。試験期間全体を通して，雄では摂餌量が対照群に比べそれぞれ 6.6%，13%及び 18%，雌では 7.2%，8.4%及び 16%多かったが，結果的に体重の増加はみられなかった。15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose を投与した雌では，血小板濃度がわずかに高かった（最大 1.14 倍）。

50 mg/kg/dose を投与した雄で，前立腺重量のわずかな低値（0.92 倍）が記録され，また，15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose を投与した雄で，精巣/精巣上体重量のわずかな低値（0.96 倍及び 0.92 倍）が記録された。

イカチバントの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t} により測定）は，Day 1 及び Day 91 の雌雄いずれにおいても投与量の増加に伴って増加した（表 2.6.6-2）。曝露量は概ね雌雄で類似しており，また，反復投与による明らかな蓄積はなかった。代謝物 M1 及び M2 への曝露が Day 1 及び Day 91 で観察され，いずれの場合も曝露量は雌雄で概ね類似していると考えられた。両代謝物の曝露量はイカチバントの投与量の増加に伴って増加し，増加量はイカチバントの投与量にほぼ比例していた。Day 1 では，イカチバントの曝露量は M1 より約 5 倍から 16 倍高く，M2 より 6 倍から 25 倍高かった。Day 91 では，イカチバントの曝露量は M1 より約 12 倍から 21 倍高く，M2 より 12 倍から 31 倍高かった。曝露量の相対比は，イカチバントの投与量に依存しないと考えられた。

イカチバントと代謝物 M1 及び M2 間の相対的曝露量に，性別に関連した明らかなパターンはみられなかったが，雌で差が大きいわずかな傾向がみられた。イカチバントの反復投与による明らかな蓄積は，いずれの代謝物についてもみられなかった。

表 2.6.6-2　イカチバントをマウスに反復（13 週間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0170 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (µg/mL)			AUC_{0-24h} (µg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 1							
5	雄	9.14	0.81	1.61*	11.40	1.10	1.36
	雌	10.70	0.67	0.43	8.57	0.69	0.70
15	雄	18.70	1.55	0.83	28.50	2.86	2.32
	雌	21.50	1.61	1.06	28.50	3.04	2.48
50	雄	49.90	9.41	4.67	115.0	23.5	9.77
	雌	38.20	2.87	3.17	81.70	7.94	7.69
Week 13							
5	雄	3.59	0.17	0.12	3.25	0.24	0.25
	雌	6.15	0.32	0.23	5.80	0.49	0.38
15	雄	14.00	0.89	0.70	16.30	1.06	1.00
	雌	17.00	0.83	0.58	22.70	1.62	1.51
50	雄	37.20	2.54	1.68	77.20	6.36	5.15
	雌	42.10	3.13	2.43	68.40	5.92	5.52

AUC = 濃度―曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物
[a] 3 匹中 1 匹が 0.5 時間時点で高い M2 濃度 (4.32 µg/mL) を示し，本投与群の平均 C_{max} が上昇した。

顕微鏡検査では，マウスへのイカチバントの週 2 日，13 週間の皮下投与に関連した変化として，15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose を投与した雌雄のマウスの肝臓で，グリコーゲン空胞の減少が認められた。この所見の頻度及び程度は用量相関性であった。膣では，15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose を投与した少数の雌で，膣上皮の形態学的な発情休止が観察された。この所見は，膣上皮の表層内の多数の杯細胞の存在によって特徴付けられる。この所見に用量相関性はなかった。また，すべてのイカチバント投与群の動物の注射部位で多くの所見が認められた。これには，痂皮形成，表皮過形成，表皮潰瘍，皮膚炎症性細胞浸潤及び皮膚線維症が含まれていた。これら

の変化の頻度及び重症度は，強い用量相関性を示した。すべてのイカチバント投与群の少数のマウスで，腋窩ないし鼠径部リンパ節の細胞充実性の増加が認められた。全体として，この所見の重症度は用量相関性であった。

要約すると，イカチバント（5 mg/kg/dose，15 mg/kg/dose 又は 50 mg/kg/dose）週 2 日，13 週間の皮下投与により，肝臓，膣，注射部位及び排出リンパ節に投与に関連した有害ではない所見が認められた。また，イカチバント投与群のマウスは，対照群に比べて摂餌量が多かった。曝露データから，イカチバント，M1 又は M2 の蓄積がないことが示された。曝露量は投与量反にほぼ比例して増加し，また，性差のエビデンスは認められなかった。

本試験のこれらの所見から，その後のがん原性試験の最高投与量として，投与容量 1 mL/kg での 50 mg/kg/dose，週 2 日投与が提案された。本試験の報告書を FDA のがん原性評価委員会に提出したところ，Special Protocol Assessment からフィードバックがあり（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付ファックス），その後のマウスのがん原性試験（JE049-0175 試験）の最高投与量は，15 mg/kg/dose と決定された。

2.6.6.3.1.2　ラット

HOE 140：ラットの 14 日間皮下投与毒性試験（JE049-0127 試験，評価資料）

Hsd:Sprague-Dawley ラット（1 群あたり雌雄各 5 匹；投与開始時点で 6 週齢から 7 週齢）を用いた 14 日間試験では，イカチバント（0，1，10 又は 50 mg/kg/day）を皮下投与により投与した（JE049-0127 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。TK 試料採取用のサテライト動物として，1 群あたり雌雄各 9 匹の追加の群にも同様に投与した。

予定外の死亡はみられなかった。50 mg/kg/day のラットでのみ注射部位の一般症状が観察され，脱毛，鱗屑へと変わる疥癬様の外観，赤みがかった皮膚，また，組織学的検査ではこれら所見と一致する表皮肥厚及び表皮壊死が認められた。摂餌量は投与に影響されなかったが，体重増加量は，10 mg/kg/day を投与した雌では Day 1 から Day 3 の間，また，50 mg/kg/day を投与した雌では試験期間全体を通して増加した。血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査パラメータに変化はみられなかった。肉眼検査では，各投与群の雄 1 匹で精巣の小型化が記録された。1 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day 群のラットでは精巣上体も小さく，10 mg/kg/day では前立腺も小さかった。雄ラットでの投与に関連した顕微鏡所見は，すべての投与量でみられた精巣及び精巣上体の形態学的変化，及び精巣及び付属生殖腺の低重量を伴う，精子形成減少及び精子減少であった。これらの所見は，種特異的な臨界期（6 週齢から 8 週齢）にイカチバントが投与されたことによる性的成熟の遅延に起因し，精巣そのものの胚芽上皮の損傷はなかった。

イカチバントの C_{max} 及び AUC は，1 mg/kg/day から 10 mg/kg/day まで投与量に比例して増加したが，10 mg/kg/day から 50 mg/kg/day までは，C_{max} は投与量比を下回り，また，AUC は投与量比を上回る増加を示した。

要約すると，イカチバントを 1 mg/kg，10 mg/kg 又は 50 mg/kg の投与量でラットに 14 日間皮下投与したとき，すべての投与量で投与に関連した精巣及び精巣上体の形態学的変化，付属生殖腺の低重量を伴う精子形成減少及び精子減少がみられた。これらの所見は，種特異的な臨界期にイカチバントが投与されたことによる性的成熟の遅延に起因すると考えられた。50 mg/kg/day では，イカチバントに関連した局所作用として，注射部位で表皮肥厚及び表皮壊死が認められた。

無毒性量（NOAEL）は 10 mg/kg/day と考えられ，Day 14 における当該用量での血漿中曝露量（AUC）は，雄で 22.08 µg·h/mL，雌で 16.93 µg·h/mL であった。

HOE 140：雄ラットの 14 日（+8 週回復期間）皮下投与毒性試験（JE049-0128 試験，評価資料）

追加の 14 日間試験では，イカチバントを 0 mg/kg/day，0.1 mg/kg/day，1.0 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day の投与量で，雄の Hsd:Sprague-Dawley ラット（投与開始時点で 10 週齢）に皮下注射した（JE049-0128 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。この試験の目的は，イカチバントの反復投与が性的に成熟した雄ラットの生殖器官に及ぼす影響を決定することであった。

1 群あたり 10 匹を投与期間の終了時点で調べ，残りの 10 匹は回復性を評価するため 8 週間無投与で保持した。Day 1 及び Day 14 に TK 試料を採取するためのサテライト動物として，追加の性的に成熟した雄ラットの群にも同様に投与した。生殖器官が組織学的に未成熟であることを示すため，追加の同系統の未成熟ラット（およそ 6 週齢）の未投与群を到着後すぐに解剖した。

予定外の死亡はみられなかった。50 mg/kg/day を投与した大半のラットで，注射部位の皮膚病変が，投与期間の Day 3 から回復期間の Day 23 まで観察された。体重増加量，摂餌量あるいは尿検査には，投与に関連した影響はみられなかった。50 mg/kg/day を投与したラットでは，白血球数及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが高値を示し，注射部位における炎症反応と関連していると考えられた。肉眼所見では，1.0 mg/kg/day を投与した数匹のラット及び 50 mg/kg/day を投与したほぼすべてのラットで，疥癬，痂疲及び赤色病巣と記載された皮膚病変がみられた。顕微鏡所見は肉眼所見と関連していた。50 mg/kg/day を投与したラットでは付属生殖腺の重量が低く，この群のラットの精巣上体にはごく軽微から軽度の細胞残屑及び精子減少が認められた。対応する所見は精巣には認められなかったが，精巣上体の細胞残屑は精巣に由来すると考えられた。すべての投与に関連した所見は，8 週間の回復期間後に消失した。

本試験の一部として，精巣での遺伝子発現を評価した（非 GLP）。全 RNA を cDNA に変換する High Capacity Kits を使用し，その後オンデマンドの遺伝子発現解析によりブラジキニン B2（B2）受容体について解析した。

ラットの精巣では B2 受容体が発現していた。発現レベルは 6 週齢と 12 週齢のラットで同程度であった。未成熟ラットと成熟ラットとの間で，B2 受容体の発現に統計学的に有意な差は認められず，B2 受容体の発現強度に年齢に依存した差は観察されなかった。

また，溶媒対照群と比較して，イカチバント投与群で 2 週間の皮下投与後に用量依存的又はイカチバントに関連した遺伝子発現の変化は検出されなかった。

結論として，イカチバントを 0.1 mg/kg/day，1 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day の投与量でラットに 14 日間皮下投与したとき，付属生殖腺の重量の低値，精巣上体における精子細胞残屑の蓄積，及び 50 mg/kg/day では注射部位で局所刺激が発現した。したがって，NOAEL は 1 mg/kg/day と考えられ，当該用量での Day 14 の血漿中曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は 0.999 μg·h/mL であった。

イカチバント：ラットの 13 週間皮下投与毒性試験（JE049-0160 試験，評価資料）

13 週間反復投与試験では，イカチバントを 0 mg/kg/day，10 mg/kg/day，20 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day の投与量で Crl:WI（Han）ラット（1 群あたり雌雄各 10 匹；投与開始時点で 9 週齢から 10 週齢）に連日皮下注射した（JE049-0160 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。TK 試料採取用のサテライト動物として，1 群あたり雌雄各 10 匹までの追加の群にも同様に投与した。投与容量として，投与後最初の 3 週間は 1 mL/kg を使用していたが，脱毛及び疥癬領域が急速に出現したため，容量を 5 mL/kg に増やして投与濃度を下げた（≤ 6 mg/mL）。さらに，投与容量は Week 7 以降 3 mL/kg（≤ 10 mg/mL）に最適化した。本反復投与試験の目的は，一般毒性の評価に加え，その後のラットがん原性試験（JE049-0162 試験，2.6.6.5 項参照）の投与量及び投与スケジュール選択の指標とすることであった。

その後のラットがん原性試験の投与量を選択するため，死亡率，一般症状観察，体重，摂餌量，臨床/解剖学的病理，尿検査，臓器重量及び TK を評価した。

試験中に投与に関連した死亡はなかった。30 mg/kg/day を投与したすべてのラットの大半の投与部位で，脱毛，被毛の菲薄化，痂疲，ただれ及び病変が Week 2 から観察されたが，投与濃度の低下（投与容量の増加）に伴って，大半の投与部位でほとんどあるいは全く毛が無いままであったものの，回復のエビデンスが認められた（ただれ及び病変の頻度低下；疥癬化した投与部位の減少）。20 mg/kg/day を投与したラットでは，1 カ所以上の投与部位で被毛の菲薄化及び/又は発赤がみられ，試験期間全体を通して投与部位で疥癬がみられた。10 mg/kg/day の連日投与では，主に被毛の菲薄化が生じ，7 カ所すべての投与部位に試験終了まで影響がみられた。個々の投与部位では，多少の疥癬を伴うただれ及び病変がみられた。

雄では投与期間の終了時まで，全体的な体重増加量の群平均値の用量依存的な減少が認められ（範囲–34%から–46%），対照群と比較すると，Week 8 以降に体重減少が観察された。30 mg/kg/day を投与した雌では，投与期間の終了時まで全体的な体重増加量の群平均値は対照群より 26%低く，Week 8 以降体重の群平均値の減少も認められた。10 mg/kg/day 及び 20 mg/kg/day を投与した雌でも，Week 8 と Week 13 の間で体重が減少した。

イカチバントのすべての投与群の雄で摂餌量の減少（用量依存的ではない）が認められ，Week 5 以降により顕著であった。雌の摂餌量は投与に影響されなかった。

検討したすべての血液学的又は血液生化学的パラメータに，毒性学的に意味のある変化はなかった。Week 12 における排尿量は，すべての投与量群の雌雄で対照群と比較して増加した（最大 3.2 倍）。尿量の増加は，より希釈された尿の産生を反映し，尿中ナトリウム濃度の低下を伴っていた。

イカチバントを投与した雌雄では，すべての投与量で，体重で調整した副腎重量の群平均値の増加，及び体重で調整した胸腺重量の群平均値の低下が認められた。これは，ごく軽微から中等度の副腎束状帯のびまん性肥大及び胸腺におけるごく軽微又は軽微なリンパ球枯渇を伴っていた。

顕微鏡検査では，イカチバント 1 日 1 回，13 週間の皮下投与により，雌雄の副腎，骨髄，注射部位及び胸腺，雄の精巣上体，前立腺，精嚢及び精巣，雌の乳腺，卵巣，子宮及び膣で投与に関連した変化が生じた。

副腎：対照群と比較して，10 mg/kg/day を投与した 10 匹中 9 匹の雄とすべての雌，20 mg/kg/day を投与したすべてのラット，及び 30 mg/kg/day を投与したすべての雄と 10 匹中 9 匹の雌で，ごく軽微から中等度の束状帯のびまん性肥大がみられた。この所見は，30 mg/kg/day を投与したラットの肉眼所見でみられた副腎肥大並びにすべての投与量の雌雄でみられた体重で調整した副腎重量の平均値の統計学的に有意な増加に対応する顕微鏡所見であると考えられた。

骨髄：30 mg/kg/day を投与した雌雄及び 10 mg/kg/day 又は 20 mg/kg/day を投与した雌では，胸骨及び大腿骨骨髄中の造血組織の割合が対照群よりも低かった。

精巣上体：10 mg/kg/day を投与した 10 匹中 2 匹の雄，20 mg/kg/day を投与した 10 匹中 3 匹の雄，及び 30 mg/kg/day を投与した 10 匹中 5 匹の雄で，ごく軽微又は軽微な両側性精液減少がみられた。また，10 mg/kg/day を投与した 10 匹中 4 匹の雄，20 mg/kg/day を投与した 10 匹中 7 匹の雄，及び 30 mg/kg/day 群の 10 匹中 8 匹の雄で，精細管内の精細胞又は精子の変性がみられた。

注射部位：すべての投与群のラットで，注射部位に限局性の表層性線維性皮膚炎とそれに続く表皮の壊死及び潰瘍を示すと考えられる数多くの所見がみられた。これらの所見は用量相関的な分布を示し，表皮壊死及び潰瘍，表皮痂疲形成，隣接上皮の表皮過形成，皮膚線維症及び炎症性細胞浸潤，より少ない頻度では皮筋層ないし深部筋組織における筋線維の変性及び再生が含まれていた。対照群では同様の所見は観察されなかった。

乳腺：すべての投与群の雌で，ほぼ用量相関的なごく軽微又は軽微な乳房組織の男性化がみられた。この所見は，雌の乳房組織で，正常な乳管のパターンが雄の乳腺でみられる小葉状/胞状の外観へと変化することを特徴としていた。

卵巣：イカチバントを投与したすべての雌の卵巣には，対照群よりかなり多くの黄体が含まれていた。対照群の全 10 匹のラットでは，黄体数は 0 から 49 個の範囲であったが，2 匹（20 mg/kg/day 群と 30 mg/kg/day 群の各 1 匹）を除く投与群のすべての雌で，黄体数は 50 から 99 個又は 100 から 149 個であった。この所見は，投与群の雌で肉眼的に認められた卵巣の拡大，及びすべての投与群の雌でみられた体重で調整した平均卵巣重量の有意な増加が主な原因と考えられた。

前立腺：対照群と比べ，すべての投与群の雄で，ごく軽微又は軽微な前立腺分泌物の減少がみられた。この所見は，投与群の雄の剖検所見及び器官重量の有意な低値によっても裏付けられた。

精嚢：前立腺と同様に，すべての投与群のほとんどすべての雄で，精嚢貯蔵物質の分泌量が対照群に比べて減少し，剖検での精嚢の小型化が主な原因と考えられた。

精巣：10 mg/kg/day を投与した 10 匹中 7 匹の雄，20 mg/kg/day を投与した 10 匹中 9 匹の雄及び 30 mg/kg/day を投与した 10 匹中 8 匹の雄で，ごく軽微から中等度の胚上皮の両側性の変性がみられた。また，10 mg/kg/day 群の 10 匹中 2 匹の雄，並びに 20 mg/kg/day 及び 30 mg/kg/day 投与群の各 1 匹の雄で，ごく軽微又は軽微な片側性の変性がみられた。両側性の変性は，この群で剖検時にみられた精巣の小型化に対応する顕微鏡所見であった。影響がより重度であった 15 匹のラットでは，変性は，剖検で見られた蒼白領域の主な原因と考えられるジストロフィー性の精管の鉱質沈着を伴っていた。

胸腺：10 mg/kg/day を投与した 10 匹中 4 匹の雄と 10 匹中 9 匹の雌，20 mg/kg/day を投与した 10 匹中 6 匹の雄と 10 匹中 9 匹の雌，及び 30 mg/kg/day を投与した 10 匹中 9 匹の雄とすべての雌で，ごく軽微又は軽微なリンパ球枯渇がみられた。この所見は，対照群の雌でも記録された。平均胸腺重量の有意な低値及び投与したラット数匹でみられた胸腺の小型化は，この組織学的所見を裏付けた。

子宮：対照群と比べ，10 mg/kg/day を投与した 10 匹中 9 匹の雌，20 mg/kg/day を投与した 10 匹中 9 匹の雌及び 30 mg/kg/day を投与したすべての雌で，軽微又は中等度の子宮内膜腺の萎縮がみられた。影響がみられた子宮では，基質及び筋肉量も減少していると思われた。しかし，この差は，影響を受けた動物で正常な性周期が発情間期で止まったことにより生じた可能性がある。

膣：10 mg/kg/day を投与し 10 匹中 8 匹の雌，20 mg/kg/day を投与した 10 匹中 5 匹の雌，及び 30 mg/kg/day を投与した 10 匹中 7 匹の雌で，膣上皮の粘液分泌が観察された。粘膜蓄積細胞の下にある上皮は扁平であり，これらのラットでは正常な性周期が発情間期の後期で止まっていたことが示唆された。影響を受けたラットのうち数匹では粘膜層が変性しており，下層の扁平上皮の萎縮がみられた。

被験物質を投与した群のすべてのラットで，イカチバント及び代謝物 M2 への曝露が示された。イカチバントの血漿中濃度は，M2 の濃度の約 12 倍から 21 倍であった。イカチバント及び M2 の曝露量は，いずれも雌雄で同程度であった。すべての投与量で，13 週間の投与期間にわたってイカチバント（平均 30%）及び M2（平均 49%）の $AUC_{0\text{-}t}$ 値の増加がみられた。イカチバント及び M2 の $AUC_{0\text{-}t}$ の用量反応性は，Day 1 及び Week 13 のいずれにおいても，10 mg/kg/day から 30 mg/kg/day の用量範囲でほぼ投与量に比例していた。

イカチバントの $t_{1/2}$ は，Day 1 では 0.8 時間から 2.8 時間の間であったが，Week 13 では 2.5 時間から 3.8 時間に延長した。M2 の $t_{1/2}$ は，Day 1 では 3.5 時間から 3.7 時間の間であったが，Week 13 ではわずかに延長して 3.9 時間から 4.4 時間の間であった。イカチバント及び M2 の $t_{1/2}$ には，性差のエビデンス，あるいは何らかの用量依存性の明らかなエビデンスは認められなかった。

要約すると，イカチバント（10 mg/kg/day，20 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day）1 日 1 回，13 週間の連日皮下投与により，雌雄の副腎，胸腺及び骨髄，雄の精巣上体，前立腺，精嚢及び精巣，並びに雌の乳腺，卵巣，子宮及び膣で，投与に関連した変化が生じた。また，雄では用量相関性の体重減少がみられた。イカチバント 30 mg/kg/day 投与により，試験の 2 週目から投与に関連したただれ及び病変が生じた。投与容量の増量/投与濃度の低下により，ただれ及び病変は本試験の終了時までに回復した。

これらの所見に基づき，その後のがん原性試験の最高投与量として 10 mg/kg/day，投与容量として 3 mL/kg が提案された。がん原性評価委員会と協議した結果，2 年間のラットがん原性試験（JE049-0162 試験）の最高投与量は 6 mg/kg/day と決定された。

イカチバント：ラットの 26 週間（+4 週間の無投与期間）皮下投与毒性試験（JE049-0163 試験，評価資料）

ピボタル 26 週間反復皮下投与毒性試験（4 週無投与期間を含む）では，イカチバントを 0 mg/kg/day，3 mg/kg/day，10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day の投与量で Crl:WI（Han）ラット（1 群あたり雌雄各 20 匹；投与群開始時点でおよそ 11 週齢）に連日皮下注射した（JE049-0163 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。TK 試料採取及びホルモン分析用のサテライト動物として，1 群あたり雌雄各 10 匹までの追加の群にも同様に投与した。回復を評価するため，雌雄各 10 匹からなる追加の 2 群に，溶媒又はイカチバント 30 mg/kg/day を 26 週間投与し，その後 4 週間の無投与期間を設けた。最初の投与容量として，投与の最初の 5 週間は 1 mL/kg を用いたが，病変が急速に出現したため，投与容量を 5 mL/kg に増やし，投与濃度を下げた（≤ 6 mg/mL）。さらに，投与容量は Week 13 以降 3 mL/kg（≤ 10 mg/mL）に最適化した。

高投与量群（30 mg/kg/day）の大半のラットの注射部位で，Week 2 以降に脱毛，被毛の菲薄化，痂皮形成，ただれ及び病変が認められた。投与濃度の低下により，新たな病変はほぼ観察されなくなったが，Week 13 付近以降に，痂皮病変の一般状態の緩徐な悪化（傷口の損傷及び開口）により，数匹の動物を早期に屠殺した。この群の生存ラット（回復期のために選ばれた雌雄各 5 匹を除く）の終了時処置は，予定より 1 週間前の Day 177 に早められた。

これらの変化の結果，また，イカチバント投与の潜在的な影響からの回復の特徴をより明らかにするため，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day を投与したサテライト動物（各群雌雄 10 匹）も，無投与期間の終了時に剖検及び死後処置の対象とした。

毒性は，死亡率，一般症状観察，体重，摂餌量，検眼鏡検査，臨床的（ホルモン分析を含む）/解剖学的病理，尿検査，器官重量，組織病理及び TK パラメータに基づいて評価した。

3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を投与した群では，投与に関連した早期の死亡はみられなかった。10 mg/kg/day を投与した大半のラットで，Week 3 から Week 4 以降に脱毛，被毛の菲薄化，ただれ及び病変が観察され，これらの観察所見は投与液の濃度を低下してもほぼ終了時まで持続していたが，時間とともに悪化することはなかった。3 mg/kg/day を投与した雌では，Week 4 か

ら被毛の菲薄化が低頻度で認められ，頻度は Week 17 以降増加した。3 mg/kg/day 群の雄では，被毛の菲薄化は対照群と同程度であった。また，試験期間中に痩せ及び/又は円背位が認められたラットの頻度は，投与量とともに増加した。

10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を投与したラットでは，投与部位でみられた脱毛及びただれ/病変の頻度は，4 週間の無投与期間の後，概ね低下していた。数匹のラットでは，「脱毛」が「被毛の菲薄化」に変わり，患部での再生が示唆された。

対照群と比較して，雄では全体的な体重増加量の群平均値の用量依存的な減少が明らに認められた（3 mg/kg/day，10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day で，対照群のそれぞれ 78%，54%及び 26%）。対照的に，無投与期間中は，雄で体重増加量の用量依存的な増加が認められた。30 mg/kg/day を投与した雌でも，無投与期間の体重増加量は対照群より多かった。摂餌量は，概ね投与に影響されなかった。

Week 13 及び Week 26 のフィブリノゲン濃度は，概ね用量相関的に増加し（Week 26 では，30 mg/kg/day の雄では 2.06 g/L，対して対照群では 1.75 g/L；30 mg/kg/day の雌では 1.96 g/L，対して対照群では 1.37 g/L），30 mg/kg/day 投与群では，回復期間の終了時点でも対照群より高いままであった。投与群では，Week 26 まで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）が延長したが（Week 26 の PT は，30 mg/kg/day の雄では 26.2 秒，対して対照群では 21.8 秒；30 mg/kg/day の雌では 27.4 秒，対して対照群では 22.4 秒，Week 26 の雌の APTT は，30 mg/kg/day で 22.1 秒，対して対照群では 19.1 秒），回復期間の終了時点では対照群と同等であった。Week 26 の白血球数の群平均値は，30 mg/kg/day の雌雄で対照に比べて低かったが（30 mg/kg/day の雄で 1.9 x 10^9/L，対して対照群では 6.5 x 10^9/L；30 mg/kg/day の雌で 1.4 x 10^9/L，対して対照群では 3.3 x 10^9/L），回復期間の終了時点では同程度であった。

雌雄の動物，特に 30 mg/kg/day で，投与期間中にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼの群平均値のわずかな増加（2.5 倍まで）がみられたが，回復期間の終了時点ではほぼ対照群と同程度のレベルに回復した。総たん白及びアルブミン濃度は，すべての投与群の雌で，試験期間を通して対照群より低く（Week 26 の総たん白は，30 mg/kg/day では 61 g/L，対照群では 75 g/L；Week 26 のアルブミンは 30 mg/kg/day では，36 g/L，対照群では 50 g/L），また，回復期間の終了時点でも対照群より低かった。30 mg/kg/day を投与した雄でも Week 26 の総たん白及びアルブミンが対照群より低かったが，回復期間中は対照群と同程度であった。血糖値は，すべての投与群で Week 26 まで対照群に比べて概ね用量依存的な増加を示したが（Week 26 の血糖値は，30 mg/kg/day の雄で 11.1 mmol/L，対照群では 5.6 mmol/L；30 mg/kg/day の雌で 10.3 mmol/L，対照群では 5.0 mmol/L），回復期間の終了時点では対照群と同程度であった。

雄のテストステロン濃度の群平均値は，Week 13 で有意に低く（用量相関的）（30 mg/kg/day では 0.4 mmol/L，対して対照群では 7.2 mmol/L），Week 26 ではさらに低下（測定下限未満のレベル）した。しかし，4 週間の回復期間で顕著な回復がみられ，Week 30 ではテストステロン濃度の平均値は，対照群とほぼ同程度のレベルに回復した。雄では卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度

も用量相関的な低下を示し，投与期間中は対照群の約 50%まで低下し，回復期間中には対照群の約 2 倍のレベルまでのリバウンドがみられた。黄体形成ホルモン（LH）濃度は，すべての投与群の雌で対照群に比べて明らかに低下し（Week 13 の LH 濃度は，30 mg/kg/day で 0.8 ng/mL，対して対照群では 2.6 ng/mL），回復期間の終了時点でも低いままであったが，対照群の動物を含め，LH の値は全体的に検出限界未満であった。

明らかな用量相関性はなかったが，イカチバント投与群の投与期間中の排尿量は，対照群の 4 倍まで多かった。尿量の増加は比重の低下を伴っていたが，電解質の総排排泄量も全体的に高かった。回復期間の終了時点では，30 mg/kg/day を投与したラットの尿パラメータは対照群と類似していた。

26 週間投与後の最終剖検時では，30 mg/kg/day の雌雄で肝臓重量の群平均値が対照群より最大 29%重く，10 mg/kg/day でもわずかに（10%未満）重かった。副腎重量は，すべての投与量群の雌雄で対照群より有意に重く（体重調整したとき対照群の約 2 倍まで），胸腺重量は対照群より軽かった。投与した雌の卵巣重量は対照群より重く，投与した雄の精巣及び前立腺重量は対照群より有意に軽かった。また，脾臓重量の平均値は，投与期間の終了時点で，投与群では対照群より最大 17%軽かった。回復期間の終了時点では，脾臓重量は対照群の平均値より最大 31%重かったが，これ以外に他の器官重量に顕著な差はなかった。

顕微鏡検査では，以下のイカチバントに関連した変化が雌雄で認められた：ごく軽微から顕著な副腎束状帯のびまん性肥厚，ごく軽微から中等度の骨髄（胸骨及び大腿骨）中の造血組織の減少，ごく軽微から顕著な褐色脂肪の大型小胞空胞化，注射部位の限局性線維性皮膚炎及び潰瘍，ごく軽微又は軽微な肝臓の小葉中心性肝細胞の肥大，及び軽微から中等度の胸腺でのリンパ球枯渇。また，雄のみでごく軽微な腎臓の乳頭/髄質の結石，雌のみで脾臓での髄外造血の減少が認められた。

副腎：対照群と比べ，イカチバントを投与したすべての群のラットで，用量相関性の副腎束状帯のびまん性肥厚がみられた。重症度の評価は，ごく軽微から顕著であった。この所見は，副腎肥大に対応する顕微鏡所見と考えられた。

骨髄：対照群と比べ，イカチバントを投与したすべての群の雌雄で，骨髄（胸骨と大腿骨）中の造血組織の量に，用量相関性の統計学的に有意な減少がみられた。

褐色脂肪（結合組織）：最高投与量群（30 mg/kg/day）の少数のラットで，剖検時に結合組織の肥厚がみられた。顕微鏡検査では，この所見は腹部大動脈を取り巻く褐色脂肪の大型小胞の空胞化によって生じたものと考えられた。

注射部位：対照群と比べ，10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を投与した雌雄では， 表皮過形成，炎症性細胞の浸潤を伴う又は伴わない皮膚線維症及び表皮痂疲形成の様々な組み合わせからなる限局性の線維性皮膚炎，限局性潰瘍及び皮筋の限局性変性の頻度が明らかに高かった。3 mg/kg/day を投与したラットでは，これらの所見の頻度及び重症度は対照群と同程度であった。

腎臓：30 mg/kg/day を投与した雄では，腎臓の乳頭及び髄質領域における結石の頻度が対照群より高かった（$p \leq 0.05$）。他の投与群の雄では，この所見の頻度は対照群と同程度であった。

肝臓：対照群と比べ，10 mg/kg/day を投与した 20 匹中 1 匹の雄，及び 30 mg/kg/day を投与した 26 匹中 17 匹の雄及び 26 匹中 21 匹の雌で，ごく軽微又は軽微な小葉中心性肥大がみられた。

脾臓：髄外造血の頻度及び重症度は対照群より統計学的に有意に低かった（$p \leq 0.001$）。この所見の重症度は，3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を投与した雌でより低かった。イカチバントを投与した雄では，髄外造血の頻度及び重症度は対照群と同程度であった。

胸腺：3 mg/kg/day を投与した 19 匹中 13 匹の雄と 20 匹中 19 匹の雌，10 mg/kg/day を投与した 20 匹中 16 匹の雄と 19 匹中 19 匹の雌及び 30 mg/kg/day を投与した 23 匹中 21 匹の雄と 25 匹中 24 匹の雌で，ごく軽微から中等度のリンパ球枯渇がみられた。この所見は，対照群の雄 1 匹でも記録された。投与したラットでは胸腺重量の平均値が有意に小さく，また，複数のラットで胸腺の小型化がみられ，この組織学的所見を裏付けている。

生殖器官の組織病理学的変化として，雄の精巣上体でごく軽微から重度の両側性精液減少とごく軽微又は軽微な精細管内の精子/精細胞変性，前立腺と精嚢でごく軽微又は中等度の分泌物減少，精巣でごく軽微から顕著な両側性の胚上皮変性がみられた。雌では，乳腺の男性化，卵巣中の黄体数の増加及び発育卵胞の減少，ごく軽微から顕著な子宮萎縮及び膣粘膜の粘液分泌及び/又は萎縮がみられた。

精巣上体：30 mg/kg/day を投与した 26 匹中 13 匹の雄でごく軽微から重度の精液減少がみられ，この群の 26 匹中 12 匹の雄で精細管内の精細胞又は精子の変性がみられた。3 mg/kg/day を投与した雄 1 匹で両側性の精液減少，また，同群の雄 2 匹で精細管内の精細胞又は精子の変性がみられたが，これらの所見は他のラットではみられなかった。

乳腺：3 mg/kg/day を投与した 20 匹中 7 匹の雌，10 mg/kg/day を投与した 20 匹中 18 匹の雌及び 30 mg/kg/day を投与した 25 匹中 25 匹の雌で，乳房組織の男性化がみられた。この所見は，雌の乳房組織で正常な乳管のパターンが雄の乳腺でみられる小葉状/胞状の外観へと変化することを特徴としていた。

卵巣：イカチバントを投与した雌の卵巣には，対照群より多くの黄体及び発育卵胞が含まれていた。また，投与したラットの卵巣の多くが，変性した黄体を含んでいた。この所見は，投与した雌の肉眼所見でみられた卵巣の大型化，及び投与したすべての群の雌でみられた体重で調整した卵巣重量の平均値の有意な増加の主な原因と考えられた。

前立腺：対照群と比べ，10 mg/kg/day を投与した 20 匹中 17 匹の雄及び 30 mg/kg/day を投与したすべての雄で，ごく軽微から中等度の前立腺分泌物の減少がみられた。3 mg/kg/day を投与した雄では，分泌物の減少は認められなかった。この所見は，投与した雄の剖検所見及び器官重量の有意な低下によって裏付けられた。

精嚢：前立腺と同様に，3 mg/kg/day を投与した 20 匹中 7 匹の雄，10 mg/kg/day を投与した 20 匹 17 匹の雄，及び 30 mg/kg/day を投与したすべての雄で，精嚢貯蔵物質の分泌量が対照群と比べて減少し，剖検でみられた精嚢の小型化の主な原因と考えられた。

精巣：3 mg/kg/day を投与した 20 匹中 7 匹の雄，10 mg/kg/day を投与した 20 匹中 7 匹の雄及び 30 mg/kg/day を投与した 26 匹中 17 匹の雄で，ごく軽微から顕著な胚上皮の両側性変性がみられた。この所見は対照群ではみられなかった。両側性の変性は，これらの群の剖検所見でみられた精巣の小型化に対応する顕微鏡所見と考えられた。影響がより重度であった数匹のラットでは，変性はジストロフィー性の精管の鉱質沈着を伴っており，剖検でみられた蒼白領域の主な原因と考えられた。

子宮：対照群と比べ，10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を投与したすべての雌で，軽微又は中等度の萎縮がみられた。影響を受けた子宮では，腺，間質及び筋肉量の減少もみられた。

膣：10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を投与した雌のほとんど（それぞれ，20 匹中 16 匹，26 匹中 24 匹）で膣上皮の萎縮がみられ，発情休止期にあると考えられた。3 mg/kg/day を投与した 20 匹中 9 匹の雌，10 mg/kg/day を投与したすべての雌及び 30 mg/kg/day を投与した 26 匹中 2 匹の雌で，膣上皮の粘液分泌が認められた。これらのラットでは，粘膜蓄積細胞の下にある上皮は扁平であり，正常な性周期が発情間期の後期で止まっていたことが示唆された。影響を受けたラットのうち数匹では，粘膜層が変性しており，下層の扁平上皮の萎縮がみられた。対照群のラット及び 3 mg/kg/day を投与したほとんどの雌の上皮は，正常な発情周期の様々な段階に特徴的な形態を示していた。

雌雄の肝臓，雄の精巣上体及び腎臓，並びに雌の脾臓における投与に関連した所見は，30 mg/kg/day を投与したラットに限られていた。10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を投与したラットでは，注射部位及び子宮で変化が観察された。残りの投与に関連した所見は，すべての投与量でみられた。

骨髄，褐色脂肪，精巣上体，腎臓，肝臓，乳腺，卵巣，前立腺，精嚢，脾臓，胸腺，子宮及び膣における変化は，4 週間の無投与期間の後完全に消失した。副腎及び注射部位では部分的な回復が認められ，精巣でも多少の回復が認められたことから，十分な時間をかければ，これらの投与に関連した変化が完全に消失する可能性があることが示された。30 mg/kg/day を投与した雄の脾臓では，髄外造血の頻度及び重症度が対照群よりも高く，30 mg/kg/day を投与した雌の卵巣中の発育卵胞の数は，対照群よりも多かった。これらの所見は，それぞれ骨髄及び卵巣に対する影響から回復する際のリバウンドを示していると考えられた。

被験物質を投与したすべてのラットで，イカチバント及び代謝物 M2 への曝露が示された（表 2.6.6-3）。イカチバントの血漿中濃度は，M2 の約 11 倍から 15 倍高かった。M1 の最高血漿中濃度は，M2 の最高血漿中濃度より最大 2.3 倍高かった。イカチバントの曝露量は，概ね雌雄で同程度であった。M2 の曝露量は，すべての投与量で雌より雄の方が高かった。M1 の C_{max} は，Day 1 ではすべての投与群で，また，Week 26 では 10 mg/kg/day 及び 30 mg/kg/day 群で，雄より雌の方がわずかに高かった。3 mg/kg/day では，Week 26 の M1 の C_{max} は，雌より雄でわずかに高

かった。すべての投与量で，26 週間の投与期間にわたってイカチバントの AUC_{0-t}（平均 38%）及び C_{max} の増加がみられた。代謝物 M1 及び M2 の AUC_{0-t} 及び C_{max} は，増加を示さなかった。イカチバント及び M2 の AUC_{0-t} の用量反応性は，Day 1 では 3 mg/kg/day から 30 mg/kg/day の投与量範囲でほぼ用量に比例していたが，Week 26 では投与量比を下回っていた。M1 の AUC_{0-t} は，雌雄の両時点で，投与量の増加に伴い概ね投与量比を上回る増加を示した。

表 2.6.6-3　　ラットにイカチバントを反復（26 週）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0163 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (µg/mL)			$AUC_{(0-24h)}$ (µg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 1							
3	M	1.58	0.19	0.14	4.36	0.75	0.58
	F	1.62	0.21	0.14	4.25	0.56	0.36
10	M	4.11	0.43	0.29	16.10	2.25	1.85
	F	5.54	0.60	0.38	15.70	2.91	1.61
30	M	9.08	0.93	0.61	45.30	9.58	6.07
	F	11.80	1.50	0.65	41.1	6.61	4.53
Week 26							
3	M	2.16	0.19	0.13	7.27	0.77	0.79
	F	1.84	0.14	0.08	5.17	0.41	0.36
10	M	6.16	0.43	0.26	25.10	1.99	1.56
	F	6.19	0.45	0.22	18.10	2.00	1.20
30	M	10.20	0.84	0.51	53.80	6.47	4.84
	F	15.20	1.02	0.62	61.30	5.13	3.83

AUC = 濃度—曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物

すべての投与量で広範な顕微鏡所見が認められたため，本試験では NOAEL は確定されなかったが，十分な時間をかければ，投与に関連したこれらの変化は完全に消失する可能性があると考えられた。最小毒性量（LOAEL）は 3 mg/kg/day であった。

ラットを用いた HOE 140（S 89 0140）の反復（1 カ月）静脈内投与毒性試験（JE049-0109 試験，評価資料）

静脈内投与を評価した GLP 適用 1 カ月間反復投与試験では，イカチバントを 0 mg/kg，0.1 mg/kg 又は 10 mg/kg の投与量で，未成熟の Hoe:WISKf ラット（1 群あたり雌雄各 15 匹；投与開始時点で 5 週齢）に 30 日間静脈内投与した（JE049-0109 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。1 群あたり雌雄各 10 匹を投与終了時点で屠殺し，雌雄各 5 匹は 28 日間の回復期間のために保持した。

すべてのイカチバント投与群で顕著な一般症状の観察所見はなく，注射部位の局所反応はすべての投与量で観察されなかった。

10 mg/kg/day では，赤血球数，ヘモグロビン及びヘマトクリットが減少したが，網状赤血球数は変化しなかった。血清尿素値が増加し（雄：対照群で 8.0±1.3 mmol/L，投与群で 10.0±1.7 mmol/L［$p < 0.05$］，雌：対照群で 8.9±1.0 mmol/L，投与群で 14.3±12.5 mmol/L［$p < 0.05$］），個々の動物（特に雄）では，尿酸及びクレアチニンも上昇した。尿検査では，ヘモグロビン尿及び不規則な粒状上皮細胞の頻度の増加が認められた。

肉眼検査では，10 mg/kg/day 群のラット数匹で，比較的色の薄い又は色むらがある腎臓，また，腎臓，肝臓（雄のみ）及び卵巣重量の増加が認められた。これらの変化は，回復期のために保持されたラットでは認められなかった。

組織学的検査では，高用量群のラットの腎臓で近位尿細管の損傷が認められ，数匹のラットでは損傷は比較的広範囲にわたっており，上皮の壊死並びに修復及び尿細管萎縮の病巣への移行を示す形跡を伴っていた。これら腎臓の所見は雄で明らかに顕著であり，28 日間の回復期間の終了時点でも尿細管萎縮を呈する個体がみられた。組織学的検査では，肝臓又は卵巣に変化はみられなかった。0.1 mg/kg/day 又は 1.0 mg/kg/day 投与群では，顕著な組織学的所見はなかった。

イカチバント静脈内投与の無作用量（NOEL）（及び NOAEL）は，1 mg/kg/day と結論付けられた。本試験は TK を含まなかったため，この NOEL/NOAEL について裏付けとなる曝露データはない。

HOE 140（S 89 0140）：ラットの比較（経鼻/静脈内/皮下）反復投与（1 カ月）毒性試験（JE049-0110 試験，評価資料）

経鼻，静脈内及び皮下投与を評価した，GLP 適用 1 カ月間反復投与比較毒性試験では，イカチバントを経鼻投与（2.5 mg/animal/day），静脈内又は皮下投与（いずれも 10 mg/kg/day）のいずれかで，未成熟の雄 Wistar ラット（1 群あたり雄 10 匹；Hoe:WISK f；投与開始時点で 5 週齢から 6 週齢）に 30 日間連日投与した（JE049-0110 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。本試験は，それまでの静脈内及び経鼻投与での反復投与試験を補足するため，また，異なる投与経路でのイカチバントの吸収を理解するためにデザインされた。皮下投与群では広範な組織を検討したが，静脈内及び経鼻投与群では，腎臓及び精巣のみ検討した。

イカチバントに関連した死亡はなく，また，体重及び摂餌量への影響もなかった。一般症状は，静脈内投与したラットで試験の最初の 2 日間の投与後に短時間みられた運動量のわずかな低下に限られていた。肉眼所見では局所（注射部位の周囲）反応は観察されなかったが，皮下注射部位の周囲に血腫が認められた。静脈内及び皮下投与群では，腎臓重量のわずかな増加が認められ，静脈内投与群では精巣重量のわずかな低下も認められた。組織学的検査では，静脈内投与後に尿細管で壊死及び萎縮した領域が認められ，ごく軽微な尿細管の壊死領域は，皮下投与群の 1 匹でもみられた。経鼻投与では腎臓の所見は観察されなかった。静脈内投与では，精巣における精子形成が様々な程度で成熟停止した動物が観察され，ごく軽微な所見は皮下投与したラット 1 匹でもみられた。経鼻投与では影響はなかった。

投与期間の終了時に，ラジオイムノアッセイ（RIA）によりイカチバントの血清中濃度を測定した。皮下投与後のイカチバントの PK プロファイルは，静脈内投与後のプロファイルと非常に類似しており，イカチバントが皮下投与後完全に吸収されることが示唆された。経鼻投与後のバイオアベイラビリティはおよそ 1%であった。$AUC_{0\text{-}4}$ は，静脈内（10 mg/kg/day），皮下（10 mg/kg/day）及び経鼻（2.5 mg/animal/day）投与で，それぞれ 20.33 µg·h/mL，17.30 µg·h/mL 及び 0.13 µg·h/mL であった。

2.6.6.3.1.3 イヌ

ビーグル犬を用いたイカチバントの皮下投与による 2 段階用量設定試験（JE049-0115 試験，評価資料）

イヌに皮下投与後した非 GLP の用量設定試験は，2 段階で実施した（JE049-0115 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。この試験の第 1 相では，イカチバントの投与量を 10 mg/kg，25 mg/kg，75 mg/kg，100 mg/kg 及び 150 mg/kg に漸増し，雌雄各 1 頭のビーグル犬に各投与量 3 日間皮下投与した。第 2 相では，100 mg/kg/day を雌雄各 1 頭に 10 日間皮下投与した。

用量漸増の相では，主な所見は 25 mg/kg/day 以上の投与量でみられた注射部位の肥厚であった。また，150 mg/kg/day で 1 件の紅斑が観察された。150 mg/kg/day の雌では，摂餌量が減少し，体重が減少したため，第 2 相の投与量は 100 mg/kg/day とした。第 1 相のイヌの組織病理学的検査は実施しなかった。

第 2 相（イカチバント 100 mg/kg/day，10 日間皮下投与）では，Day 1 から Day 3 に雌の両耳で紅斑が認められた。両方のイヌの数箇所の注射部位（イヌの背面）で皮膚の肥厚（概ね中等度）が認められたが，頻度は雌の方が高かった。雄では，1 件の紅斑が 1 カ所の注射部位でのみ認められた。体重減少及び摂餌量の減少は，雌にのみ認められた。雌雄のイヌで，投与期間の終了時に好中球増加（投与前より 47 から 54%高値），それによる白血球数増加（投与前より 37%から 41%高値），及びフィブリノゲン増加（投与前より 44%から 86%高値）が記録された。顕微鏡検査では，腎臓におけるごく軽微な尿細管上皮変性/壊死が，雄（片側性）及び雌（両側性）で観察された。投与との関連性は除外できなかった。注射部位の顕微鏡検査では，投与手順に典型的な所見がみられ，これらは投与に関連したものではないと考えられた。

TK 試料を採取し，液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）により分析した結果，イカチバントの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は Day 1 と Day 10 で類似しており（Day 1 及び Day 10 で，雄では 458 µg·h/mL 及び 415 µg·h/mL，雌では 507 µg·h/mL 及び 522 µg·h/mL），最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は概ね投与後 1 時間前後であった。代謝物 M2 の曝露は，すべての採取時点で非常に低い測定値であったため，十分解明できなかった。Day 1 では，M2 の濃度は 24 時間時点で最高に達した。Day 10 では，C_{max} は投与前に得られた。

ビーグル犬を用いた 1 日 3 回，週 2 回の皮下投与による 4 週間（+8 週間の無投与期間）毒性試験（JE049-0116 試験，評価資料）

GLP 適用のイヌの 4 週間反復投与毒性試験では，イカチバントの 1 日 3 回，週 2 回投与及びその後の 8 週間の無投与期間を評価した（JE049-0116 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。イカチバントを 0 mg/kg，1 mg/kg 又は 3.3 mg/kg の投与量で，1 日 3 回（およそ 6 時間間隔），週 2 回，ビーグル犬（1 群あたり雌雄各 5 頭，投与開始時点でおよそ 12 カ月齢）に 4 週間皮下注射した。投与容量は，0.4 mL/kg/injection の一定量とした。4 週間の投与期間の後，各群で雌雄各 2 頭について 8 週間の回復期間を維持した。本試験の目的は，イカチバントの潜在的毒性並びに心血管機能及び電気生理学的変化を評価することであった。

一般症状，体重，摂餌量，臨床病理，ホルモン濃度（LH，FSH，テストステロン，エストラジオール及びプロゲステロン），テレメトリー（心電図及び血圧）及び膣塗抹標本を検討した。TK 評価として，イカチバント及び代謝物 M2 の濃度測定用の血液試料を，Day 22 に採取した。投与期間の終了時点で，選択した臓器の重量を測定し，詳細な各種組織の組織学的検査を行なった。回復期間のイヌでは，生殖器官及び付属器官，並びに肉眼所見で異常を示した組織のみを組織学的に検討した。

試験期間中に予定外の死亡又は皮膚反応はなかった。一般症状は，3.3 mg/kg，1 日 3 回を投与した 5 頭中 2 頭の雄及び 5 頭中 1 頭の雌で Day 18 にみられた全身性紅斑と，同群の雌 1 頭で Day 15 から Day 35 までみられた耳の紅斑に限られていた。体重，摂餌量，臨床病理，心拍数，心電図及び血圧は，投与の影響を受けなかった。

本試験で検討したすべてのホルモンで大きな個体間変動がみられ，少数の測定値は定量限界未満であった。したがって，以下すべての結果は，慎重に解釈する必要がある。

雄では，Day 15 及び Day 25 に実施した 5 回目及び 8 回目の注射（1 日 3 回）の開始から 24 時間後に，血中テストステロン濃度が，投与期間の開始前（投与前）及び Day 15 と Day 25 の最初の注射前に測定された値と比較して顕著に低下した。Day 15 及び Day 25 の最初の注射前に測定したテストステロン値は，両投与群で対照群の値の範囲内又は対照群より高く，したがって，Day 15 及び Day 25 の注射後に認められたテストステロンに対する阻害作用は可逆的であることが示された。LH 及び FSH はばらつきが大きく，また，数頭のイヌでは投与期間開始前の値が低かったため，明確な結論は出せなかった。

雌では，プロゲステロン又はエストラジオール濃度にイカチバントの明らかな影響は認められなかった。FSH については，Day 15 及び Day 25 の注射 24 時間後に低下する傾向がみられた。Day 25 の注射前では，FSH は対照群で記録された値に近い値まで回復していたことから，この影響は可逆的であることが示された。LH 濃度には明らかな影響は認められなかった。

イカチバントの両投与量群で，Day 16 及び Day 26 にテストステロン及び FSH（雌のみ）低下が記録されたが，これらの影響は，次の投与日までの期間に回復した。ホルモン測定日の膣塗抹標本の検査から，ほとんどの雌が発情周期の無発情期にあることが示された。

ホルモン濃度の低下にもかかわらず，投与期間終了時の雌の生殖器官の顕微鏡検査では，対照群及び 1 mg/kg，1 日 3 回投与群で，卵巣の形態と子宮及び乳腺の形態学的変化との間に良好な相関が認められた。3.3 mg/kg，1 日 3 回投与群の雌では，卵巣の形態と子宮及び乳腺の形態学的変化との間に良好な相関がなかったこと以外は，投与に起因する組織学的所見はなかった。雌の生殖器官の組織病理学的所見については，2.6.6.3.3 項でさらに記載している。すべての所見が完全な回復を示したことから，NOAEL は 3.3 mg/kg，1 日 3 回（10 mg/kg/day）と考えられた。この投与量では，Day 22 のイカチバントの血漿中 C_{max} は，雄では 2.45 µg/mL から 5.12 µg/mL，雌では 2.43 µg/mL から 6.42 µg/mL の範囲であった。Day 22 のイカチバントの $AUC_{0\text{-}24h}$ は，43.4 µg·h//mL（雄）及び 44.5 µg·h//mL（雌）であった。代謝物 M2 の C_{max} は，雄では 0.0266 µg/mL から 0.0683 µg/mL，雌では定量下限（LLOC）未満から 0.259 µg/mL の範囲であった。Day 22 の M2 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は，0.735 µg·h/mL（雄）及び 0.851 µg·h/mL（雌）であった。

ビーグル犬を用いた皮下投与による 13 週間毒性試験（JE049-0117 試験，評価資料）

思春期前後のビーグル犬（1 群あたり雌雄各 4 頭；投与開始時点でおよそ 7 カ月齢）を用いた GLP 適用の 13 週間毒性試験では，イカチバントの初期用量を 0 mg/kg/day，10 mg/kg/day，30 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day として Day 11 まで皮下投与した（JE049-0117 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。局所での忍容性が不良であったため，高投与量では Day 12 以降は投与を 2 回に分ける必要が生じた。しかし，投与量の計算間違いにより，高投与量群では Day 17 から Day 29 まで，実際には増量した用量が投与され（Day 17 及び Day 18 に 2 x 100 mg/kg，Day 19 から Day 29 には 2 x 60 mg/kg），また，Day 30 には 60 mg/kg が単回投与された。1 日のウォッシュアウト期間の後，Day 32 から 30 mg/kg/injection，1 日 2 回でこの群の投与を再開した。一般症状，体重，摂餌量，臨床病理，検眼鏡検査，心電図及び血圧を検討した。TK 評価のため，イカチバント及び代謝物 M2 の濃度測定用の血液試料を Day 1 及び Week 13 に採取した。投与期間の終了時点で，選択した器官の重量を測定し，詳細な各種組織の組織学的検査を行なった。

投与期間中すべての投与量でみられたイカチバントに関連する主な一般症状は，一過性の紅斑，身体の一部の腫脹及び耳の腫脹であった。これらの所見は一過性であったため，有害作用とはみなさなかった。投与の最初の 3 日間にすべての投与量で嘔吐が観察され，100/2 x 30 mg/kg/day の雌雄及び 30 mg/kg/day の雌では，軟便/液状の糞便が観察された。投与量が誤って 2 x 100 又は 2 x 60 mg/kg/day に増量されたとき，忍容性不良の徴候がみられた（皮膚そう痒，横転，異常発声及び舌舐めずり）。

摂餌量，体重，血圧，心電図，検眼鏡検査及び尿検査では，イカチバント投与の影響はなかった。100/2 x 30 mg/kg/day 群の雌雄及び 30 mg/kg/day 群の雄で，Week 5 及び Week 13 に血小板数が増加した（100/2 x 30 mg/kg/day 群の雄では，投与前 256 G/L に対し Week 13 では 376 G/L；雌では投与前 311 G/L に対し Week 13 では 431 G/L［統計学的に有意］，30 mg/kg/day 群の雄では投与前 356 G/L に対し Week 5 では 460 G/L）。10 mg/kg/day では，血小板数にイカチバントに関連した変化はみられなかった。血漿中フィブリノゲン濃度は，100/2 x 30 mg/kg/day の雌雄で増加し

た（雄では，投与前 2.40 g/L に対し Week 13 では 2.99 g/L［統計学的に有意］；雌では，投与前 2.14 g/L に対し Week 13 では 3.26 g/L）。

Week 5 に雌で赤血球パラメータ（具体的には赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値）の統計学的に有意な低下が記録されたが，同様の低下は投与前に既に認められていたことから，これらは毒性学的に重要ではないと考えられた。100/2 x 30 mg/kg/day の雌では，Week 5 及び Week 13 に平均プロトロンビン時間の短縮が記録されたが，個々の値はすべて試験施設のヒストリカルデータの範囲内であったことから，毒性学的に重要ではないと考えられた。ALP 活性は 100/2 x 30 mg/kg/day 群及び 30 mg/kg/day 群の雌で増加した（100/2 x 30 mg/kg/day 群の雄では，投与前 397 IU/L，Week 5 に 788 IU/L，Week 13 に 494 IU/L；雌では，投与前に 301 IU/L，Week 5 に 405 IU/L，Week 13 に 466 IU/L であった［雄では統計学的に有意］，30 mg/kg/day 群の雌では，投与前 349 IU/L，Week 5 に 321 IU/L，Week 13 に 410 IU/L）。10 mg/kg/day では，ALP 活性にイカチバントに関連した変化はみられなかった。雄ではトリグリセリド濃度に用量相関性の増加がみられた（100/2 x 30 mg/kg/day では，投与前 0.42 mmol/L，Week 5 に 0.76 mmol/L，Week 13 に 0.94 mmol/L［統計学的に有意］）。雌では明らかな用量相関性はみられず，ほとんどの個別値は対照群と投与群のイヌで比較的類似しており，トリグリセリドへの影響はみられなかった。

イカチバントの血漿中濃度は，C_{max}（1 時間から 2 時間）から投与 4 時間後又は 8 時間後の最後の試料採取時点まで，規則的に低下した。大半のイヌでは，投与 24 時間後にはイカチバントは検出されなかった。Day 1 及び Week 13 におけるイカチバントの曝露量は，10 mg/kg/day と 30 mg/kg/day との間では投与量比を上回る増加を示し，Day 1 の 30 mg/kg/day と 100 mg/kg/day との間ではほぼ投与量に比例していた。性差のエビデンスは認められなかった。代謝物 M2 については，血漿中濃度は投与 0.5 時間後から徐々に増加し，2 時間から 3 時間後（T_{max}）に最大（C_{max}）に達した。

剖検では，すべてのイカチバント投与群で，雌雄の生殖器官（雄：精巣，精巣上体，前立腺，雌：卵巣）の重量が統計学的に有意に低く（–51%から–81%），雄の精巣内の精子形成の欠如（精原細胞のみ存在），精巣上体における精細管の小型化と立方体様の上皮層及び空の管腔（無精子症），卵巣での卵胞発達の欠如（一次及び二次卵胞のみ存在），並びに子宮，膣内及び乳腺構造の未成熟を特徴とする肉眼的及び顕微鏡的変化を伴っていた。

肉眼所見では，100/2 x 30 mg/kg/day 群の 1 頭の雄で副腎の肥大がみられ，この投与量群では，副腎重量が対照群より 40%近く重かった。各投与量群の 1 頭又は 2 頭で胸腺サイズの減少がみられ，用量相関性の胸腺重量の低下と相関していた。顕微鏡検査では，これらの観察所見は，胸腺における用量相関性のリンパ球枯渇，及び副腎皮質（束状帯及び網状帯）における空胞化細胞と相関していた。顕微鏡検査では，雌雄の生殖器官，胸腺及び副腎にイカチバントに関連した所見が認められた。

胸腺：すべてのイカチバント投与群のイヌで用量相関的な軽微から重度のリンパ球枯渇が認められたのに対し，対照群では軽微から中等度のリンパ球枯渇が数頭の雌イヌでのみ認められた。これはイカチバントに関連したものと推定されるが，ストレスの関与も除外できない。

副腎：100/2 x 30 mg/kg/day を投与した雄 3 頭及び雌 4 頭で，軽微から中等度の空胞化皮質（束状帯及び網状帯）細胞が認められたのに対し，対照群又はその他の投与群では認められなかった。

雄の生殖器官：対照群のすべてのイヌでは，この月齢のイヌで予測された通りの精巣，精巣上体及び前立腺の成熟が認められた。ごく軽微な精細管の空胞化，精母細胞の変性及び精細管の管腔における巨大精母細胞の存在など，一部の個体でみられた軽微な変化は，若い成犬でよく記録される変化である。対照的に，すべての投与量群のすべてのイヌで，生殖器官（精巣，精巣上体及び前立腺）の未成熟が認められた。これは，以下の所見を特徴としていた：

- 精巣：精細管の小型化と精子形成の欠如（すなわち，各段階の精母細胞，円形及び細長い精細胞）。精祖細胞のみが存在していた。
- 精巣上体：精細管の小型化と立方体様の上皮細胞及び空の管腔（無精子症）
- 前立腺：空で小型化した管状房状構造と顕著な線維筋性間質

成熟の停止は，イカチバントの投与が原因と考えられた。

雌の生殖器官：正常な発情周期を示す形態学的所見から分かるように，対照群のすべてのイヌで，この月齢のイヌで予測された通りの雌の生殖器官の成熟が認められた。対照的に，すべての投与量群のすべてのイヌで，雌の生殖器官の未成熟が認められた。これは，以下の所見を特徴としていた：

- 卵巣：胞状卵胞が時折みられたことを除き，排卵前段階以降への卵胞発達はみられなかった。原始，一次及び二次卵胞（前胞状卵胞まで）のみが存在していた。
- 子宮：浅く，立方体様の子宮内膜表面上皮と密な子宮内膜間質及び空で小型化した子宮内膜腺
- 膣：上皮細胞内層の萎縮

上記の雌の生殖器官の幼若状態及び成熟の停止は，イカチバントの投与が原因と考えられた。雌の生殖器官の組織病理学的所見については，2.6.6.3.3 項でさらに詳述する。

10 mg/kg/day では，直近に使用した注射部位（剖検前日の注射部位）の顕微鏡検査の結果は，対照群と同様であった。30 mg/kg/day 又は 100/2 x 30 mg/kg/day を投与したイヌでは，より重度の所見（炎症性細胞，コラーゲン分解，浮腫，出血及び皮下筋肉の変性性/壊死性ミオパチー）がみられた。注射後最も時間が経過した部位（剖検 21 日前の注射部位）の検査では，これらの所見はより軽度であり，これらの作用がある程度可逆的であることが示された。

結論として，イカチバントを 10 mg/kg/day，30 mg/kg/day 又は 100/60 mg/kg/day の投与量で思春期前後のイヌ（6.6 カ月齢から 7.3 カ月齢）に 3 カ月間投与したとき，雌雄で生殖器官の成熟阻害が生じた。主としてすべての投与量で性的成熟の停止が認められたことから，本試験の条件下では NOAEL を決定できなかった。

性的に未成熟なビーグル犬を用いた，連日又は，1 日 3 回，週 2 回の皮下投与による，13 週間（+14 週間の無投与期間）毒性試験（JE049-0118 試験，評価資料）

GLP 適用の 13 週間（+14 週間の無投与期間）反復投与毒性試験では，性的に未成熟なビーグル犬を用いて 2 つの異なる投与スケジュールを評価した（JE049-0118 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。1 群雌雄各 5 頭のビーグル犬（投与開始時点でおよそ 6.5 カ月齢）3 群に，イカチバントを 0 mg/kg/day，3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day の投与量で連日皮下注射した。雌雄各 5 頭からなる別の 1 群には，イカチバントを 3.3 mg/kg の投与量で 1 日 3 回（約 6 時間間隔），週 2 回投与した。投与容量は，0.4 mL/kg/injection の一定量とした。各群で雌雄各 2 頭を，14 週間の回復期間のために保持した。

一般症状，体重，摂餌量，精巣サイズ，臨床病理及びホルモン濃度（雄：LH，FSH 及びテストステロン；雌：LH，FSH，プロゲステロン及びエストラジオール）を検討した。TK 評価のため,イカチバント及び代謝物 M2 の濃度測定用の血液試料を Day 1 及び Week 13 に採取した。投与期間の終了時点で，選択した器官の重量を測定し，詳細な各種組織の組織学的検査を行なった。回復期間のイヌについては，生殖器官，付属器官及び乳腺，並びに肉眼所見で異常を示した組織，また，主試験の動物の組織病理学検査の結果に基づいて異常ありと判断されたその他の器官を検査した。

試験期間中に予定外の死亡や皮膚反応はなかった。一般症状として，イカチバントを投与したほぼすべてのイヌで，両耳の軽微からはっきりと認められる紅斑及びサイズの増加がみられた。少数のイヌでは，全身性紅斑及び頭部容積の増大も時折認められた。これらの所見は一過性であったことから，有害作用ではなく病態生理学的反応と考えられた。

体重，摂餌量及び臨床病理（血液学的，血液生化学的及び尿パラメータ）には，投与の影響はみられなかった。投与期間の終了時点で，週 2 回（1 日 3 回投与）投与の雄では対照群と比べて精巣容積が小さく（約–30%），連日投与ではいずれの投与量群でも精巣容積がかなり小さかった（約–80 から–90%）。平均精巣サイズは，無投与期間中もすべての投与群で対照群に比べて小さいままであったが，イカチバントを週 2 回投与した群の精巣サイズは，Week 17 までに対照群の Week 13 での大きさに達し，連日投与したイヌでは，Week 23（回復期間の開始後 10 週目）までにこの大きさに達した。

イカチバントを投与した雄では，対照群に比べてテストステロン，LH 及び FSH 濃度が低く，また，イカチバントを投与した雌では FSH 濃度が投与期間を通して低かった。

投与期間中は，イカチバントを投与したすべての雄で，テストステロン，LH 及び FSH の平均濃度が対照群に比べて低かった。3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した群では，差はより小さかった。Week 21 以降（すなわち回復期間の開始後 8 週目から），テストステロン濃度はイカチバント投与群の雄（特に 3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した雄）と対照群の雄とで同程度となった。イカチバント投与群の雌では，対照群に比べて FSH 濃度が低かった。これらの差は，投与期間全体にわたって観察された。イカチバント投与群の雌では，プロゲステロン濃度も Week 8 から投与期間の終了時まで低かった。3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 日投与した雌では，Week 23

及び Week 25 の値が対照群の値より明らかに高かったことから，この影響から回復したものと考えられる。雌で測定したその他のホルモンについては，個体間変動が大きかったため，何らかの結論を下すことはできなかった。

Day 1 及び Week 13 では，3 mg/kg/day と 10 mg/kg/day との間で，投与量に比例した（又は，ほぼ投与量に比例した）イカチバントの曝露量の増加が認められた。3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回注射したときの曝露量は，10 mg/kg/day を投与したイヌの曝露量と類似しており，したがって，いずれの日においても，反復注射後に血漿中のイカチバントの蓄積がないことが示された。代謝物 M2 は，Week 13 の投与前及び投与 24 時間後でも血漿中に存在し，この代謝物の血漿中濃度は，概ね最初の定量可能時点から緩やかに上昇し，投与 2 時間から 4 時間後（T_{max}）に最高濃度（C_{max}）に達した。Day 1 及び Week 13 における曝露量（C_{max} と AUC_{0-t} により測定）は，イカチバントの投与量の増加に伴い，3 mg/kg/day と 10 mg/kg/day との間で投与量比をやや下回る増加を示した。

生殖器官（卵巣，精巣，精巣上体及び前立腺）の平均重量は，3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 日投与した雄の精巣重量は対照群と同程度であったが，それ以外はすべてのイカチバント投与群で対照群より軽かった。これらの差は，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の連日投与群の動物，及び週 2 日投与した雌 1 頭で，投与期間の終了時の肉眼所見で認められた精巣，精巣上体，前立腺，子宮，膣及び卵巣の小型化と相関していた。14 週間の回復期間の終了時点でも，10 mg/kg/day 群の雄 1 頭で前立腺の小型化，また，雌 1 頭で子宮の小型化がみられた。

この他にイカチバント投与群と対照群との間で観察された差として，雄及び/又は雌の副腎，心臓，肝臓，腎臓，脾臓，胸腺及び甲状腺器官の重量に差が認められた。しかし，これらの差はごく軽微で，雄と雌とで逆の傾向があり，及び/又は用量相関的ではなかった。また，これらの差は肉眼所見又は顕微鏡所見と相関していなかった。したがって，これらはイカチバントに関連したものではないと考えられた。

13 週間の投与期間の終了時点で，胸腺，雌雄の生殖器官，及び乳腺領域にイカチバントに関連した顕微鏡所見が認められた。これらの影響を以下に要約する。

胸腺：10 mg/kg/day を投与したすべての雌雄で，リンパ球の萎縮/枯渇が高頻度で観察された。対照群の雌雄各 1 頭，3 mg/kg/day 群の雄 1 頭，及び 3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した雌雄各 2 頭がリンパ球枯渇と診断された。

雄の生殖器官：3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day を投与したすべての雄で，前立腺，精巣及び精巣上体の未成熟が観察されたが，3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した雄では認められなかった。

雌の生殖器官：3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day 並びに 3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与したすべての雌で，卵巣，子宮，及び膣の未成熟（3 mg/kg/day の雌では膣の未成熟は 3 頭中 2 頭）が観察された。

乳腺領域：イカチバントを投与したすべての雌で，乳腺領域に乳腺の発達はみられなかった。

要約すると，13 週間のイカチバント投与後に，3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を投与したすべての雄で，また，すべての投与量及び投与スケジュールの雌で，顕微鏡的な生殖器官の未成熟が認められた。これは雌の乳腺の腺部の欠如とも関連していた。

本試験の回復期間に割付けられたイヌの生殖器官には，14 週間の無投与回復期間の終了時点で，以下の顕微鏡所見が観察された。

雄の生殖器官：すべての投与量群のすべての雄で，前立腺にびまん性の分泌能を有する上皮（すなわち，活動前立腺）が観察された。上皮細胞は組織学的に活性を有していたが，3 mg/kg/day を投与した 1 頭と 10 mg/kg/day を投与した 2 頭の前立腺全体のサイズの縮小が認められた。この変化は，前立腺サイズのごく軽微から軽微な縮小（10 mg/kg/day を投与した 1 頭で肉眼的に認められた），及び分泌上皮頂端のブレブのかすかな薄い染色像を特徴としていた。3 mg/kg/day を投与した雄 1 頭は，軽微な限局性/小葉性の萎縮と診断された。

対照群の精巣（すなわち，精巣サイズが正常/予想通り，完全な精子形成，精巣上体管が精子で満ちている）と比べ，3 mg/kg/day を投与した 1 頭及び 10 mg/kg/day を投与した 1 頭の精巣は，発達段階で思春期前後と評価された。この思春期前後の発達段階は，ごく軽微から軽微な多巣性の空胞化，限局性/多巣性の生殖細胞喪失/生殖細胞変性，及び時折の精細胞合シンプラストを伴う不完全な精子形成を特徴としていた。3 mg/kg/day を投与した 1 頭，10 mg/kg/day を投与した 1 頭，及び 3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した 2 頭の精巣は，対照群（即ち，精巣サイズが正常/予想どおり，完全な精子形成，精巣上体管が精子で満ちている）と比べ，発達段階で思春期と評価された。

雌の生殖器官：すべての雌イヌで，正常な発情周期活動のエビデンスが認められた（すなわち，3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を投与した 2 頭中 2 頭と 3.3 mg/kg を 1 日 3 回投与した 2 頭中 1 頭が発情前期；3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 日投与した 1 頭が発情間期）。対照群の 1 頭で発情間期が認められたが，無発情は他の対照群のイヌでは認められなかった。

乳腺領域では，各イヌで発情周期と一致する腺の発達が認められた。

要約すると，無投与期間中の雄の生殖器官の発達及び成熟の進行は，正常な成熟過程と一致していると考えられ，また，雌の生殖器官は正常な周期活動を示し，発情周期の発情期に近づきつつあると考えられた。雌の生殖器官における組織病理学的所見については，2.6.6.3.3 項で詳述する。

本試験の条件下では，イカチバントの 13 週間皮下投与は，雌雄のイヌのホルモン失調を誘発し，二次的な性的未成熟を誘発した。これらの影響は，被験物質を 3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day の投与量で連日投与したときの方が，3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与したときよりも顕著で，1 日 3 回投与では，雄で精巣の未成熟が認められなかった。これらの影響は，投与中止後に回復性を示した。本試験では NOAEL は確定できなかった。

イカチバント：イヌの 39 週間（+4 週間の無投与期間）皮下投与毒性試験（JE049-0164 試験，評価資料）

GLP 適用の 39 週間（+4 週間の無投与期間）反復投与毒性試験では，イカチバントを 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day の投与量で，ビーグル犬（1 群あたり雌雄各 4 頭；投与開始時点で少なくとも 12 カ月齢；精子学に基づき成熟を確認）に 1 日 1 回 39 週間皮下注射した（JE049-0164 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.7 項）。雌雄各 4 頭からなる別の 1 群には，イカチバントを 1 mg/kg の投与量で 1 日 3 回（約 6 時間間隔）週 2 回投与した。投与容量は 0.4 mL/kg/injection の一定量とした。また，追加の雌雄各 2 頭のイヌに，0 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を 1 日 1 回投与期間を通して同様に投与し，回復を評価するため，その後 4 週間の無投与期間を設けた。

死亡率，一般症状観察，体重，摂餌量，検眼鏡検査，心電図，臨床（ホルモン分析を含む）及び解剖学的病理，尿検査，精巣の測定，精子学的検査，器官重量，組織病理学及び TK 評価に基づいて毒性を評価した。

試験期間中に予定外の死亡や皮膚反応はなかった。一般症状として，10 mg/kg/day の初回投与後数分以内に，すべての雌とほとんどの雄で，発赤及び腫脹が特に顔と耳で認められた。症状は雌 1 頭で重度（このイヌは非常に大人しくかつ無反応になった）であったが，影響を受けたすべてのイヌで速やかに消失し，頻度及び重症度は時間とともに低下した。

10 mg/kg/day を投与した雄では，39 週間の投与期間にわたって体重が対照群よりも平均で 4 倍以上増加し（2.03 kg 対 0.47 kg），臨床的に肥満と記録された。雄の摂餌量は対照群の平均値の 10%以内であり，したがって，投与の影響はないと考えられた。回復期間中の体重増加量は対照群と同程度であった。

検討したすべての血液学的パラメータに，投与に関連した変化はみられず，また，雄でみられた用量依存的なわずかなコレステロール濃度の増加（対照群より最大 36%高い）を除き，血液生化学検査でも毒性学的に意味のある変化はなかった（雄のコレステロールは回復期間中も明らかであり，これは投与群での明らかな増加というよりは，対照群のコレステロールの平均値が全体的に時間とともに低下したことが原因である可能性がある）。10 mg/kg/day を投与した雄では，Week 12 以降（無投与期間を含む），全体的に尿が淡色でより薄く，対照群に比べ比重が小さかった。雌では顕著な所見はなかった。腎臓に関連する組織学的所見はなかった。

10 mg/kg/day を投与したイヌの心拍数の群平均値は，Day 2 以降（無投与期間を含む）対照群及びその他の投与群より全体的にわずかに低かった。投与前及び投与 2 時間後の測定では，明らかな差はなかった。心拍数の絶対値については，差は概ね小さいものの一貫性がみられ，10 mg/kg/day 群のほとんど又はすべてのイヌで明らかであった（雄のほうが雌よりわずかに影響が大きかった可能性がある）。この投与量群のイヌの心拍数の範囲は，概ね対照群及び他の投与群のイヌのデータの全体的な範囲内に収まっていたが，この所見の明らかな一貫性，さらに投与前のデータには同様の傾向がないことから，イカチバントに関連したものである可能性が示唆された。この所見の意義は不明である。

心電図波形には明らかな異常はみられなかった。

10 mg/kg/day を投与した雄では，Week 13 以降，大半のイヌでテストステロン濃度が測定限界未満に低下した。4 週間の回復期間の終了時点では，この群の残りの雄のテストステロン濃度は，測定下限値の 6 倍から 9 倍のレベルまで増加した。

FSH 濃度は 1 mg/kg，1 日 3 回，週 2 日投与群及び 10 mg/kg 投与群では低下したようにみえたが，FSH 濃度の個別値の多くが，対照群を含めすべての群のイヌで測定下限未満に低下していた。これらの推定される傾向は，4 週間の無投与期間の終了時までに，概ね対照群と同程度のレベルまで回復した。LH 濃度も，対照群を含めほとんどすべてが測定下限未満であった。定期的な精巣体積の測定により，イカチバント 10 mg/kg/day を投与した雄で精巣のサイズが急速に縮小したことが示された。10 mg/kg/day を投与した雄の精巣体積の減少は，Week 8 以降に明らかとなり，概算の平均精巣体積は，Week 26 までに投与開始時の 1/4 未満の大きさに低下した。回復期間の終了時点では，精巣のサイズは顕著に増大し，投与前の大きさの範囲内にまで回復したが，同時対照群より小さいままであった。1 mg/kg/day 又は 1 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 日投与した雄の精巣体積は，多少の変動を示したものの概ね増加し，Week 19 以降は対照群と同程度であった。

10 mg/kg/day を投与した主試験の雄 4 頭から剖検時に採取した精液試料は，2 頭の試料で精子が存在せず，他の試料では非常に少数の非運動性の精子のみが認められた。1 mg/kg/day を投与した雄 1 頭の試料にも，非運動性の（しかし，より多数の）精子が含まれていた。主試験の他の雄の試料は，すべて運動性の精子を含んでいた。4 週間の回復期間の終了時点で，10 mg/kg/day を投与した 2 頭中 1 頭の雄の精液試料には，少数だが検出可能な数の非運動性の精子が含まれていたが，もう 1 頭の試料には精子は検出されなかった。

投与終了後の剖検時には，10 mg/kg/day を投与した雄の前立腺と精巣（精巣上体を含む）の平均重量は，同時対照群の平均値のそれぞれ 15%及び 23%であった。回復期間の終了時点では，10 mg/kg/day を投与した雄の前立腺重量と精巣上体を含む精巣重量の群平均値は，主試験の終了時点より増加していたが，同時対照群の平均値より著しく低いままであった（前立腺及び精巣/精巣上体の平均重量は，同時対照群の平均値のそれぞれ 24%及び 57%）。

雌では，投与終了後の剖検時には，1 mg/kg/da 又は 10 mg/kg/day を投与した雌の卵巣及び子宮の平均重量は対照群より有意に低かった。1 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与したイヌでは，卵巣及び子宮の重量は対照群と同程度であった。回復期間の終了時点では，10 mg/kg/day を投与した雌の卵巣及び子宮重量の群平均値は，対照群と同程度であった。

イカチバントを 39 週間投与したとき，10 mg/kg/day を投与した雌雄，また，断定できないものの 1 mg/kg/day を投与した雌雄でも，生殖器官に投与に関連した顕微鏡的変化が生じた。1 mg/kg を 1 日 3 回， 週 2 回投与したイヌでは，投与に関連した所見は観察されなかった。

精巣上体：10 mg/kg/day を投与した 4 頭の雄の精巣上体管には精子は存在せず，内層上皮は萎縮していると考えられた。1 mg/kg/day を投与した雄 1 頭の精巣上体では，両側性の軽微な精子減少がみられた。

前立腺：対照群と比べ，10 mg/kg/day を投与したすべての雄では，前立腺が重度に萎縮していた。その他の投与群のすべての雄の前立腺は，対照群と区別できなかった。

精巣：10 mg/kg/day を投与した雄 4 頭すべてで重度の両側性の精細管萎縮がみられ，精細管はセルトリ細胞の層のみを有し，ライディッヒ細胞は萎縮していた。残りの群では，対照群の 2 頭，1 mg/kg/day を投与した雄 3 頭，及び 1 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した雄 2 頭で，個々の精細管内にすべて又は一部の生殖細胞がないことを特徴とする両側性の精子形成低下がみられた。この所見の頻度は 1 mg/kg/day を投与したイヌで対照群より高く，また，1 mg/kg/day を投与したイヌ 1 頭ではより重度であったが，1 群の動物数が少ないこと及びバックグラウンドの発現頻度が高いため，この所見の解釈は困難である。投与の影響は除外できないが，これらの変化は自然に発生した可能性も考えられる。

乳腺：対照群と比べ，10 mg/kg/day を投与した雌 4 頭の乳腺は萎縮し，また，機能していないと考えられた。

卵巣：10 mg/kg/day を投与した雌 4 頭の卵巣には，活動性又は退行性の黄体あるいは発育卵胞がみられなかった。他のすべての群では，卵巣は正常な周期活動と一致する様々な発達段階の黄体又は卵胞を含んでいた。

子宮：10 mg/kg/day 又は 1 mg/kg/day を投与したすべての雌及び対照群の雌 2 頭は発情休止期，1 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与した 4 頭すべては発情間期，また，対照群の残り 2 頭は発情前期にあった。しかし，対照群の 2 頭及び 1 mg/kg/day を投与した 4 頭の卵巣は，正常な周期活動と一致する退行性/空胞化黄体を含んでいたが，それに対して 10 mg/kg/day を投与した雌の卵巣には同様の黄体は含まれず，周期活動が停止していたことが示唆された。発情休止期にあったすべてのイヌで子宮を比較したとき，10 mg/kg/day を投与した雌 4 頭すべてで軽微又は中等度の子宮萎縮がみられ，1 mg/kg/day を投与した雌のうち 2 頭は，ごく軽微な子宮萎縮を有すると考えられた。しかし，1 mg/kg/day を投与したイヌでのごく軽微な変化は，個体変動が原因であった可能性があり，間違いなく投与の影響とするには不十分であると考えられた。

要約すると，上述したホルモン作用は，顕微鏡的には 10 mg/kg/day を投与した雌雄の生殖器官における投与に関連した変化，すなわち，精巣の両側性の重度の精細管萎縮，乳腺の萎縮及び不活性化，重度の前立腺萎縮，軽微から中等度の子宮萎縮，卵巣中の黄体又は発育卵胞の欠如，及び精巣上体管中の精子の欠如として現れていた。1 mg/kg/day を投与した雌雄では，雄 1 頭で精巣上体中の軽微な両側性の精子減少，及び雌 2 頭でごく軽微な子宮萎縮が認められた。

4 週間の回復期間の後，ほとんどの所見は少なくとも部分的な回復のエビデンスを示した。10 mg/kg/day を投与した雌の生殖器官は，回復期間の雌のうち 1 頭の乳腺は依然として萎縮と判断されたものの，正常な周期活動に戻っていると考えられた。雄では，精母細胞及び精細胞を有する精細管の再集合のエビデンスが認められ，精細管中に精細胞はみられなかったものの，十分な時間をかければ，正常な精子形成に回復する可能性が高いと考えられた。

被験物質を投与した群のすべてのイヌで，イカチバント及び代謝物 M2 の曝露が示された（表 2.6.6-4）。イカチバントの血漿中濃度は，M1 の濃度の約 3 倍から 13 倍高く，また，M2 の濃度の約 7 倍から 36 倍高かった。M1 の最高血漿中濃度は，平均では M2 の最高血漿中濃度より 3 倍高かった。イカチバント，M1 及び M2 の血漿中濃度は，Day 1 を除いて雄と雌で同程度であったが，Day 1 では，1 mg/kg/day を投与したイヌでは，イカチバント及び M2 の血漿中濃度が雄より雌で高く，10 mg/kg/day を投与したイヌでは，M2 の血漿中濃度が雄より雌で高かった。39 週間の投与期間にわたってイカチバント及び M1 の $AUC_{0\text{-}t}$ に変化はみられなかった。代謝物 M2 の $AUC_{0\text{-}t}$ は，すべての投与量群で投与期間にわたって減少を示した（Day 1 では平均で 2.4 倍高かった）。イカチバント及び M1 の $AUC_{0\text{-}t}$ の用量反応関係は，1 mg/kg/day から 10 mg/kg/day の投与量範囲で概ね投与量比をわずかに上回っていた。M2 の平均 $AUC_{0\text{-}t}$ 値は，投与量の増加に伴って投与量比をわずかに下回る増加を示した。

表 2.6.6-4　イヌにイカチバントを反復（9 カ月）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0164 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)			$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (μg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 1							
1	雄	1.35	0.161	0.658	2.65	0.531	0.230
	雌	5.75	0.176	0.294	7.18	0.563	0.549
1 **1 日 3 回，週 2 日**	雄	1.51	0.190	0.0755	6.93	2.010	0.931
	雌	1.71	0.205	0.0939	10.3	2.090	0.995
10	雄	14.4	1.17	0.268	41.3	6.880	2.020
	雌	17.7	1.81	0.781	45.2	7.770	3.360
Week 39							
1	雄	1.66	0.154	0.0416	3.22	0.498	0.089
	雌	1.29	0.185	0.0623	2.27	0.496	0.159
1 mg/kg **1 日 3 回，週 2 日**	雄	1.66	0.150	0.0469	9.52	1.680	0.545
	雌	1.41	0.149	0.0446	9.61	1.360	0.450
10	雄	12.4	1.25	0.175	41.3	7.020	1.570
	雌	11.2	1.12	0.192	30.6	4.510	1.070

AUC = 濃度—曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物

10 mg/kg/day ではイカチバントに関連した広範な所見がみられ，そのうちいくつかは低投与量でも認められたが，不明瞭であったことから，1 mg/kg/day 及び 1 mg/kg の 1 日 3 回，週 2 回投与の両方が，本試験での NOAEL と考えられ，当該用量でのイカチバントの平均 $AUC_{0\text{-}t}$（Day 1 及び Week 39 を併合）は，それぞれ 3.83 μg·h/mL 及び 9.09 μg·h/mL であった。

HOE 140（S 89 0140）：パイロット毒性試験（非 GLP）。イヌへの反復静脈内投与による毒性試験（JE049-0119 試験，参考資料）

非 GLP のパイロット毒性試験では，イカチバントを 0.5 mg/kg/day 又は 1 mg/kg/day の投与量で，雌のビーグル犬 2 匹（およそ 2 歳）に 7 日間静脈内投与した（JE049-0119 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。一般症状，体重及び摂餌量を毎日検査した。1 mg/kg/day を投与した直後に自発運動低下及び鼻面腫脹（投与後約 1.5 時間で回復）がみられたが，投与に対するそれ以外の反応は観察されなかった。

ビーグル犬を用いたイカチバントの 2 週間静脈内投与毒性試験（JE049-0120 試験，評価資料）

この非 GLP の 14 日間試験の目的は，イカチバントをビーグル犬（7 カ月から 9 カ月齢）に 3 日間又は 14 日間の連日静脈内注射したときの潜在的毒性を評価すること，また，同じ動物種で実施する，その後の 4 週間静脈内投与毒性試験の投与量を選択することであった（JE049-0120 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。最初は，イカチバント 5 mg/kg 及び 10 mg/kg を静脈内ボーラス投与したが，重度の反応（活動低下，側臥，異常発声，嘔吐，半眼，異常な呼吸及び赤みを帯びた四肢–投与後 2 時間以内に回復）が観察された。これらの観察所見の結果として，本試験の当初の計画を，ボーラス投与から 1 時間かけてのインフュージョン投与に変更した。

イカチバント 5 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を雌雄各 1 頭に静脈内インフュージョンにより 14 日間投与し，雌 2 頭に 15 mg/kg/day を 14 日間投与し，先にボーラス投与された雄 2 頭に 30 mg/kg/day を 3 日間投与した。

30 mg/kg/day を投与した両方の雄で，主として Day 1 に注射部位の紅斑が認められた。5 mg/kg/day の雄を除き，すべての投与量で耳，目の周り及び/又は頭部の大きさの増大を伴うより全身性の紅斑（耳，鼻面，歯茎及び/又は腹部）が認められた。30 mg/kg/day では，平衡感覚障害，自発運動の抑制，嘔吐及び異常発声が認められた。また，5 mg/kg/day を投与したイヌを除き，すべての投与群で流涎過多が認められた。摂餌量，体重，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，器官重量には投与に関連した変化はみられなかった。肉眼検査では，数頭のイヌで，注射手順により生じた機械的損傷に起因する皮下血腫を伴う注射部位反応のみが認められた。顕微鏡検査は実施しなかった。

Day 14 に血漿試料を採取し，LC-MS/MS によりイカチバント及び M2 を分析した。イカチバントの AUC は，5 mg/kg/day，10 mg/kg/day 及び 15 mg/kg/day でそれぞれ 50.7 μg·h/mL，123.4 μg·h/mL 及び 117.4 μg·h/mL，M2 の AUC は 3.64 μg·h/mL，7.05 μg·h/mL 及び 4.36 μg·h/mL であった。M2 の C_{max} は，投与 2 時間後であった。

本試験の結果に基づき，その後のイヌの 4 週間静脈内インフュージョン投与毒性試験のため，MTD としては 30 mg/kg/day が選定された。

イヌを用いた HOE 140（S 89 0140）の反復（1 カ月間）静脈内投与毒性試験（JE049-0121 試験，評価資料）

GLP 適用の 1 カ月間反復投与毒性試験では，イカチバント 0 mg/kg/day（生理食塩水），0.1 mg/kg/day，0.25 mg/kg/day 又は 0.8 mg/kg/day を，5 mL/min（濃度 1.0 mg/mL）の投与速度でビーグル犬（1 群あたり雌雄各 3 頭；投与開始時点で平均 18 カ月齢［平均体重 15.4 kg］）に静脈内ボーラス投与した（JE049-0121 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。投与終了時点で，1 群あたり雌雄各 1 頭を 4 週間の回復期間のために保持し，その他は 1 カ月の投与期間の終了時点で屠殺した。

高用量のイヌ 3 頭は，鼻面の腫脹を示した（2 頭は試験の最初の 1 週目のみ）。その他の一般症状は認められなかった。摂餌量，体重，行動，神経学的状態，聴覚，歯，検眼鏡検査，血液学的検査，尿検査，心電図，器官重量，肉眼検査，顕微鏡検査にはイカチバントの影響はみられなかった。血液生化学検査では，中用量の雌 2 頭及び高用量の 5 頭で，軽微ではあるが統計学的に有意な血糖値の低下がみられた。

NOAEL は 0.8 mg/kg/day と結論付けられた。

静脈内投与（1 時間注入）によるビーグル犬の 4 週間毒性試験（JE049-0122 試験，評価資料）

GLP 適用の 4 週間反復投与毒性試験では，イカチバント 0 mg/kg/day，3.3 mg/kg/day，10 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を，5 mL/kg 一定の投与量で 1 時間の静脈内インフュージョンにより，1 群雌雄各 3 頭のビーグル犬に（投与開始時点では 7 カ月齢）4 週間投与した（JE049-0122 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。

一般症状，体重，摂餌量，心電図，血圧，検眼鏡検査及び臨床病理を検討した。TK 評価のため，Day 1 及び Week 4 にイカチバント及び代謝物 M2 濃度測定用の血液試料を採取した。投与期間の終了時点で，選択した器官の重量を測定し，詳細な各種組織の組織学的検査を行なった。

10 mg/kg/day（雄 3 頭中 1 頭及び雌 3 頭中 1 頭）及び 30 mg/kg/day（すべてのイヌ）では，投与により嘔吐が誘発された。全体的に，嘔吐は少数のイヌで観察され，試験の最初の 2 週間に限られていた。投与したすべてのイヌで，ほとんどの日に紅斑及び腫脹が主として耳で記録され，これらは投与に対する即時反応として観察された。注射部位の局所忍容性は，一般症状の観点からは良好であったが，剖検時に投与したイヌ及び対照群のイヌの数頭で，血腫及び静脈傍及び/又は皮下出血がみられた（これらは静脈内投与による機械的損傷が原因である可能性が高いと考えられた）。

摂餌量と体重は投与の影響を受けず，心電図，血圧，検眼鏡検査，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査にも影響はみられなかった。

分析中に多くの QC サンプルが不合格となったため，TK パラメータは算出しなかった。

肉眼検査では，高投与量の雄 1 頭で精巣上体，精巣及び前立腺サイズの減少がみられ，高投与量の他の 2 頭の雄で前立腺の小型化が認められた。前立腺重量の平均値は，すべての投与量群で 45%から 70%低下し（30 mg/kg/day では統計学的に有意），精巣及び精巣上体の平均重量もわずかに減少した（すべての投与量群で，それぞれ 15 から 29%及び 12 から 40%）。高投与量の 2 頭では，胸腺が肉眼的に小さく，この群の胸腺の平均重量は 56%低かった。雌の胸腺重量は 20%低かった。

顕微鏡的検査では，肉眼検査所見に相関する精巣及び胸腺の変化が認められた。対照群では，すべての雄で精巣が成熟していたが，30 mg/kg/day では 3 頭中 1 頭，3.3 mg/kg/day 群及び 10 mg/kg/day 群ではそれぞれ 3 頭中 2 頭のみであった。30 mg/kg/day 群の 1 頭では，精巣は未成熟と分類され，一方各投与量で 1 頭の精巣は思春期又は思春期前と考えられた。胸腺の検査では，投与したイヌと対照群のイヌの数頭でごく軽微から軽微なリンパ球枯渇がみられたが，頻度及び重症度はほぼ同じであった。

卵巣，子宮及び膣内の顕微鏡検査では，未成熟を示す形態学的変化のエビデンスが認められたが，これは対照群と投与したイヌの両方でみられたことから，投与に起因したものとは断定できなかった。

NOAEL は，雌では 3.3 mg/kg/day と考えられた。雄では，NOAEL は確定できなかった。

2.6.6.3.2　イカチバント反復投与の安全性を支持する他の投与経路

以下に要約したデータは，毒性試験の動物種で，吸入及び経鼻経路の投与方法及び投与スケジュールを用いてイカチバントを評価しており，イカチバントの安全性を支持するものと考えられる。これらのデータは「2.6.7 毒性試験概要表」中、並びに本申請資料中に参考資料として含まれている。

2.6.6.3.2.1　　吸入

ラットを用いた HOE 140 の亜急性（28 日）反復吸入投与毒性試験（JE049-0111 試験，参考資料）

GLP 適用の 28 日間反復吸入投与毒性試験では，吸入投与の目標投与量を 0 mg/kg/day，0.5 mg/kg/day，4 mg/kg/day 及び 32 mg/kg/day とし，Han-Ibm Wistar ラット（1 群あたり雌雄各 10 匹）を 1 日 1 時間，28 日間（雄）又は 29 日間（雌）エアロゾルに曝露した。イカチバント投与群について達成された投与量は，0.6 mg/kg/day，3.7 mg/kg/day 及び 25.8 mg/kg/day であった（JE049-0111 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。NOAEL は，投与された最高投与量の 25.8 mg/kg/day と結論付けられた。

イヌを用いた HOE 140（S 89 0140）の 28 日間吸入投与毒性試験（JE049-0123 試験，参考資料）

GLP 適用の 28 日間反復吸入投与毒性試験では，イカチバントが 0 mg/kg/day（プラセボ），0.1 mg/kg/day，1.0 mg/kg/day 又は 9.6 mg/kg/day 投与されるよう，ビーグル犬（1 群あたり雌雄各 3 頭；投与開始時点でおよそ 8 カ月から 9.5 カ月齢）を 28 日間エアロゾル（鼻のみ，フローパスト曝露）に曝露した（JE049-0123 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。NOEL は 9.6 mg/kg/day と結論付けられた。

2.6.6.3.2.2 経鼻投与

ラットを用いた HOE 140（S 89 0140）の反復（1 カ月）経鼻投与毒性試験（JE049-0112 試験，参考資料）

GLP 適用 1 カ月間経鼻投与毒性試験では，イカチバントを 0 mg/animal/day（NaCl），0 mg/animal/day（プラセボ），0.025 mg/animal/day，0.25 mg/animal/day 又は 2.5 mg/animal/day の投与量，10 µL（各鼻孔に 5 µL）の容量で，未成熟 Wistar ラット（1 群あたり雌雄各 15 匹，Hoe：WISKf；投与開始時点で 5 週齢から 6 週齢）に 30 日間又は 31 日間経鼻投与した（JE049-0112 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。NOEL は 0.025 mg/animal/day と決定された。

Hoe 140（S 89 0140）：ラットの反復（6 カ月）経鼻投与毒性試験（JE049-0113 試験，参考資料）

GLP 適用の 6 カ月間反復経鼻投与毒性試験では，イカチバント 0 mg/animal/day，0.025 mg/animal/day，0.25 mg/animal/day 又は 2.5 mg/animal/day を，未成熟 Hoe：WISKf ラット（1 群あたり雌雄各 10 匹；投与開始時点でおよそ 5 週齢）に 102 日から 104 日間（約 15 週）又は 180 日から 182 日間（約 6 カ月）経鼻投与した。経鼻投与の容量は，鼻孔あたり 5 µL とした（JE049-0113 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。この試験は，当初 6 カ月間慢性毒性試験として位置づけられていたが，ラットの 1 カ月間経鼻投与毒性試験で認められた精巣の所見に基づき，15 週間後に半数のラットを屠殺した。NOAEL は 0.25 mg/animal と考えられた。

Hoe 140（S 89 0140）：ラットの反復（6 カ月）経鼻投与毒性試験（JE049-0114，参考資料）

GLP 適用の 6 カ月間反復経鼻投与毒性試験では，イカチバント 0 mg/animal/day（プラセボ），0.025 mg/animal/day，0.25 mg/animal/day 又は 2.5 mg/animal/day を，未成熟 Wistar ラット（1 群あたり雌雄各 20 匹；Hoe：WISKf；投与開始時点でおよそ 5 週齢から 6 週齢）に 180 又は 181 日間投与した（JE049-0114 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。NOAEL は 2.5 mg/animal/day と考えられた。

ビーグル犬を用いた HOE 140（S 89 0140）の反復（1 カ月）経鼻投与毒性試験（JE049-0124 試験，参考資料）

本 GLP 試験では，イカチバントを 0 mg/kg/day（プラセボ），0.125 mg/kg/day，0.320 mg/kg/day 又は 0.800 mg/kg/day の投与量（平均，概数）で，1 群雌雄各 3 頭のビーグル犬（投与開始時点で 7 カ月齢）に鼻内噴霧により 34 日又は 35 日間投与した（JE049-0124 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。本試験で評価したパラメータには，イカチバントに関連した影響はみられなかった。

イヌを用いた HOE 140（S 89 0140）の反復（6 カ月）経鼻投与毒性試験（JE049-0125，参考資料）

GLP 適用の 6 カ月間反復経鼻投与毒性試験では，イカチバント 0 mg/kg/day（プラセボ），0.125 mg/kg/day，0.320 mg/kg/day 又は 1.600 mg/kg/day を鼻内噴霧によりビーグル犬（1 群あたり雌雄各 4 頭；投与開始時点で 12 カ月齢）に 6 カ月間投与した（JE049-0125 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項）。本試験で評価したパラメータに，イカチバントに関連した影響はみられなかった。

2.6.6.3.3　生殖器官の組織病理学－専門家レビュー

上述の反復投与試験及び生殖毒性試験に関与した病理学者及び試験責任者が下した結論に加え，この分野の専門家として広く認められている [redacted] 社の [redacted] がこれら試験をレビューし，所見の解釈を提示した。[redacted] はイヌの試験–4 週間静脈内投与（JE049-0122 試験），4 週間皮下投与（JE049-0116 試験），ラット及びイヌの 13 週間皮下投与試験 2 試験（JE049-0117，JE049-0018 試験），及びラットの 13 週間毒性/受胎能複合試験（JE049-0108 試験，2.6.6.6.1 項）から生殖器官の画像を評価した。[redacted] は自身の結論に関する報告書を作成し，当該報告書は本申請資料中に含まれている（JE049-0153）。[redacted] は雌雄両方の組織をレビューしたが，焦点は雄動物に絞られた。雌の組織は病理の専門家である [redacted] によってもレビューされ，その報告書も本申請資料に含まれている（JE049-0157）。

未成熟なイヌ及び成熟したイヌの雌の生殖器官における組織病理所見の専門家レビューの情報（JE049-0157）では，投与期間の長さ（28 日）及びイヌの発情周期の各段階の長さ（発情前期及び発情期の期間は，それぞれ約 9 日；早期発情後期，中期発情後期及び終期発情後期の期間は，それぞれ約 30 日；発情間期は約 60 日），また，試験終了時のイヌの所見が中期発情後期，終期発情後期又は発情間期にあったということを考慮すると，すべてのイヌで試験の開始前に排卵及び黄体形成が起こっていたと結論付けられる，とされている。

イカチバントを低投与量（1 mg/kg，1 日 3 回）で投与したイヌでは，卵巣，子宮及び乳腺の周期的変化に良好な相関があり，このことは，低投与量のイカチバントを投与前に発情周期に入っ

ていた成熟イヌに投与しても，雌の生殖器官の周期的変化が妨害されないことを示していると考えられる。

血中ホルモン濃度の分析結果，試験終了時点での発情周期の段階及び各段階の期間に基づき，これらのイヌで血中ホルモン濃度と卵巣，子宮及び乳腺の周期的変化の相関が良好であったことからも，この結論が裏付けられる。対照的に，投与前に発情周期が始まっていた成熟イヌにイカチバントを高投与量（3.3 mg/kg，1 日 3 回）で投与したとき，卵巣機能の一過性の障害（すなわち，卵巣，子宮及び乳腺の周期的変化が相関しない）を示す形態学的変化と，それによる卵巣ステロイド（特に，プロゲステロン）放出の一過性の減少が誘発された。この影響はおそらく，先に考察したように，イカチバントの視床下部－下垂体軸に対する直接作用により FSH/LH の放出が一過性に低下したことが原因と考えられる。高投与量を投与したイヌでは投与期間中に FSH/LH 及びプロゲステロンの血中濃度の一過性の低下がみられ，この観察所見はこの結論を裏付けている。

イカチバントを低投与量で週 2 回成熟イヌに投与したとき，発情周期の障害は生じなかった。イカチバントを高投与量で週 2 回成熟イヌに投与したとき，子宮及び乳腺で一過性の退行変化につながる一過性の卵巣機能の障害が誘発され，その結果，雌の生殖器官における周期的変化には良好な相関がみられなかった。

この試験のイヌは，最終屠殺時に約 10 カ月齢であった。雄では，拡大して分泌中の前立腺房に加え，精巣中に相当数の成熟期の精細胞，また，精巣上体尾に精子がみられ，十分に成熟していた可能性が高いと考えられる。しかし，数頭の雄がまだ成熟の境界域にあった可能性は考えられる。雌は，最初の発情周期にあったか又はそれを過ぎていたと予想され，子宮及び膣の形態は発情周期の段階を反映し，黄体（活動期又は退行期）を含む卵巣及び乳腺では腺の発達がみられた。

イカチバントを投与したイヌ及びラットの生殖器官並びに関連する試験データのレビュー（JE049-0153，評価資料）

[redacted] は，ラット及びイヌの生殖器官におけるイカチバントに関連する可能性がある変化，並びにそれらの潜在的意義に関する専門家による概要を提供した（JE049-0153）。レビューを実施する際，[redacted] は，性的に未成熟なイヌ，性的に成熟したイヌ及び思春期前のイヌ，並びに成熟ラットを用いて実施された前臨床毒性試験 5 試験からの雌雄の生殖器官の組織病理学的切片を独立して検査した。[redacted] は，これら試験の体重及び器官重量データ並びにホルモン測定値を含む関連データもレビューした。専門家報告書の結論を以下に詳述する。

- イカチバントを 10 mg/kg/day までの投与量でラットに 13 週間投与したとき，雄又は非妊娠の雌の生殖器官に検出可能な影響はみられなかった。
- イカチバントを 3 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 13.9 μg·h/mL）以上の投与量で未成熟又は思春期前の雄イヌに 1 日 1 回，3 カ月間皮下注射したとき，前立腺，精細管及び精巣上体管に重

度の萎縮が生じた。精巣及び精巣上体管の変化の特徴は，ほとんどの生殖細胞の喪失，精細管及び精巣上体管の縮小並びに精子の欠如であった。これらの変化は，同月齢の対照群に比較した器官重量の有意な低下に反映されていた。これらの影響は，投与終了後に回復性を示した。

- イカチバント 10 mg/kg/day を，3.3 mg/kg，1 日 3 回，週 2 回投与により成熟した雄イヌに 1 カ月間皮下投与したとき（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 43.4 μg·h/mL），前立腺重量に軽微な変化が生じたが，精子形成や前立腺の活動に検出可能な変化はみられなかった。同用量を未成熟の雄イヌに 3 カ月間投与したとき（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 47.1 μg·h/mL），精巣の精子形成並びに前立腺の重量及び大きさ/分泌能にごく軽微な変化が生じた。これらの影響は，投与終了後に回復性を示した。
- イカチバントを 3 mg/kg/day（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 13.6 μg·h/mL）以上の投与量で**未**成熟又は思春期前の雌イヌに 1 日 1 回 3 カ月間連日皮下投与したとき，卵巣重量の低下及び性的成熟の阻害が生じた。これらの影響は，投与終了後に回復性を示した。
- イカチバント 10 mg/kg/day を，3.3 mg/kg，1 日 3 回，週 2 回投与により成熟した雌イヌに 1 カ月間皮下投与したとき（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 44.5 μg·h/mL），子宮及び乳腺の一過性の退行変化につながる一過性の卵巣機能の障害の軽微な誘発作用が認められ，結果として，雌の生殖器官の周期的変化に良好な相関はみられなかった。同用量を未成熟の雌イヌに 3 カ月間投与したとき（$AUC_{0\text{-}24h}$ は 50.8 μg·h/mL），卵巣重量の低下が生じたが，顕微鏡レベルでの明らかな影響はなかった。
- イカチバントを 3 mg/kg/day 又は 1 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回投与で未成熟又は成熟したイヌに 2 週間以上投与したとき，雄ではテストステロン濃度の低下，また，雌では FSH レベルの低下が生じた。1 日 3 回の投与スケジュールの場合には，ホルモン濃度は投与 24 時間後以内に対照群のレベルまで回復した。
- 雄イヌにおける生殖器官の変化のプロファイルは，有意なテストステロン濃度の低下と一致しており，ホルモンの測定結果がこれを裏付けている。これは LH 濃度の低下を介したものである可能性があるが，LH の測定結果の変動が大き過ぎたため，何らかの結論を出すことはできなかった。
- 雌における生殖器官の変化のプロファイルは，FSH 濃度の低下と一致しており，少なくとも未成熟イヌでは，ホルモンの測定結果がこれを裏付けている。LH，プロゲステロン，及びエストラジオール濃度は低すぎたため，何らかの結論を出すことはできなかった。

イカチバント―未成熟及び成熟したイヌの雌性生殖器官の組織病理学的所見のレビュー（JE049-0157，評価資料）

[redacted]は，連日投与又は間欠投与による未成熟動物を用いた試験，及び間欠投与による性的に成熟したイヌを用いた試験での組織病理学的所見の病理学レビューを行い，以下の結論に達した（JE049-0157）。

イカチバントを未成熟なイヌに 13 週間連日投与したとき（JE049-0117 試験では 10 mg/kg/day, 30 mg/kg/day，及び 60 mg/kg/day，JE049-0118 試験では 3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day 又は 3.3 mg/kg を 1 日 3 回，週 2 回），視床下部－下垂体軸に対する直接阻害作用により FSH/LH 濃度が低下し，それにより卵巣では前胞状卵胞/胞状卵胞以降への卵胞の発達阻害が生じ，結果として，卵巣ステロイドの産生低下によって子宮及び膣の未成熟状態が生じた。

低投与量（1 mg/kg，1 日 3 回）のイカチバントを性的に成熟したイヌに 4 週間間欠投与（週 2 日）したとき，発情周期には何の障害も生じなかったが，高投与量（3.3 mg/kg，1 日 3 回）では，子宮及び乳腺の一過性の退行変化につながる一過性の卵巣機能の障害が誘発され，結果として，雌の生殖器官の周期的変化間には良好な相関がみられなかった（JE049-0116 試験）。

投与期間後に無投与期間を設けたイヌでは，完全な回復性のエビデンスが認められた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 In Vitro 試験

以下に要約する複数の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で，イカチバントの遺伝毒性の可能性を評価した。実施した細菌を用いた遺伝子変異試験の試験数は，細菌の菌株の数に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）要件の変更及び/又はイカチバントの合成経路の変更を反映したものである。

イカチバントは，これらの *in vitro* 又は *in vivo* 変異原性及び染色体異常試験で遺伝毒性を示さなかった。不純物であるイカチバント(1-6)の遺伝毒性も評価し，データを 2.6.6.8.3 項に示す。

S 89 0140（HOE 140）：*Salmonella typhimurium* を用いた変異原性試験（エームス試験）（JE049-0126 試験，評価資料）

本 GLP 試験では，*Salmonella typhimurium* TA 100 株及び TA 98 株を用いてイカチバントの変異原性の可能性を評価した（JE049-0126 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.8 項）。試験は，Aroclor 1254 を注射したラットの肝臓から調製した S9 画分による代謝活性化なし及びありの条件で，4 μg/plate から 4000 μg/plate に及ぶ濃度範囲で実施した。各菌株を 2 回の別々の実験で検討し，適切な陽性対照を含めた。

イカチバントは，代謝活性化あり又はなしの条件で，変異原性のエビデンスを示さなかった。

S 89 0140：***Salmonella typhimurium***（エームス試験）及び***Escherichia coli***を用いた変異原性試験（**JE049-0130** 試験，評価資料）

2 番目の GLP 試験では，*Salmonella typhimurium* の菌株を追加し（TA 100，TA 1535，TA 1537，TA 1538 及び TA 98），また，*Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いてイカチバントの変異原性を評価した（JE049-0130 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.8 項）。試験は，Aroclor 1254 を注射したラットの肝臓から調製した S9 画分による代謝活性化なし及びありの条件で，4 μg/plate から 10000 μg/plate に及ぶ濃度範囲で実施した。

イカチバントは，代謝活性化あり又はなしの条件で復帰変異コロニー数を増加させず，したがって，変異原性の徴候を示さなかった。

S 89 0140：***Salmonella typhimurium***（エームス試験）及び***Escherichia coli***のを用いた変異原性試験（**JE049-0131** 試験，評価資料）

本（3 番目の） GLP 試験では，*Salmonella typhimurium* TA 100，TA 1535，TA 1537，TA 1538 及び TA 98 株並びに *Escherichia coli* WP2uvrA 株を用いてイカチバントの変異原性の可能性を評価した（JE049-0131 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.8 項）。試験は，Aroclor 1254 を注射したラットの肝臓から調製した S9 画分による代謝活性化なし及びありの条件で，4 μg/plate から 5000 μg/plate（併変異原性）及び 4 μg/plate から 10000 μg/plate（毒性）に及ぶ濃度範囲で実施した。

イカチバントは，代謝活性化あり又はなしの条件で復帰変異コロニー数を増加させず，したがって，変異原性の徴候を示さなかった。

細菌を用いた復帰突然変異試験（**JE049-0132** 試験，評価資料）

Salmonella typhimurium 菌 TA 100，TA 102，TA 1535，TA 1537，及び TA 98 株を用いてイカチバントの変異原性の可能性を評価した（GLP 適用試験；JE049-0132 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.8 項）。代謝活性化には，Aroclor 1254 を注射したラットの肝臓から調製した S9 画分を用いた。各菌株を 2 回の別々の実験で検討し，適切な陽性対照を含めた。検討した濃度は観察された毒性によって決定し，菌株及び代謝活性化の有無によって変更した。S9 非存在下では，TA 102 株では≥ 625 μg/plate，TA 1535 及び TA 100 株では 1,250 μg/plate，また，TA 1537 及び TA 98 株では 2500 μg/plate で中等度から重度の毒性が認められた。S9 存在下では，TA 100 及び TA 102 株では 2500 μg/plate で中等度の毒性が認められた。これらの毒性により，検討する最大濃度は 1250 μg/plate，2500 μg/plate 又は 5000 μg/plate と決定した。

イカチバントは検討した *Salmonella typhimurium* 菌株において，代謝活性化あり又はなしの条件で復帰変異コロニー数を増加させず，したがって，変異原性の徴候を示さなかった。

培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（JE049-0133 試験，評価資料）

本 GLP 試験では，Aroclor 1254 を投与したラットの肝臓から調製した S9 画分による代謝活性化なし及びありの条件で，イカチバントがヒトリンパ球で染色体異常を誘発するかどうかを 2 つの独立した実験で評価した（JE049-0133 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.8 項）。最初の実験では，培養リンパ球をイカチバント又は陽性対照物質に 3 時間曝露し，その後洗浄した。約 1.5 細胞周期に相当する処理開始 20 時間後に細胞を回収した。2 番目の実験では，細胞を S9 存在下で 3 時間イカチバントに曝露し，その後 S9 非在下で培養を継続した。細胞は，約 1.5 細胞周期及びその 24 時間後に相当する処理開始 20 時間後又は 44 時間後に回収した。細胞を分裂中期で停止させるため，回収する 1.5 時間前に細胞をコルセミドで処理した。低張処理の後細胞を固定し，ガラス上に広げ，染色して評価した。

代謝活性化あり又はなしの条件で，ヒトリンパ球を濃度 5000 µg/mL までのイカチバントに曝露し，すべての条件で，この最高濃度までの濃度で分裂中期の分析を実施した。この最高濃度でみられた細胞毒性は許容範囲であると考えられた（分裂指数は最大 67%）。

イカチバントは，すべての試験条件下で，培養ヒトリンパ球の染色体異常を誘発しなかった。

2.6.6.4.2　In Vivo 試験

S 89 0140（HOE 140）：静脈内投与による雌雄 NMRI マウスの小核試験（JE049-0134 試験，評価資料）

イカチバントの染色体損傷能（染色体異常誘発性）を評価した GLP 試験では，溶媒又はイカチバント 50 mg/kg を Hoe：NMRKf マウス（雌雄各 5 匹）に単回静脈内投与した（JE049-0134 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.9 項）。マウスはイカチバント投与 24 時間，48 時間又は 72 時間後に安楽死させた。骨髄塗抹標本を作成し，小核を有する多染性赤血球（MN-PCE）及び正染性赤血球の数を計測した。

イカチバントの投与は，小核を含む細胞の数を有意に増加させず，また，投与したマウスで多染性赤血球/正染性赤血球の比も変わらなかった。陽性対照物質（シクロホスファミド 20 mg/kg；静脈内投与）は，予想された陽性反応を生じた。

本試験の条件下では，イカチバントは変異原性又は染色体異常誘発性を示さなかった。

静脈内投与によるラットの骨髄小核試験（JE049-0135 試験，評価資料）

イカチバントが染色体及び分裂装置に損傷を誘発する可能性を評価した GLP 適用の骨髄小核試験では，イカチバントを 0 mg/kg，3.75 mg/kg，7.5 mg/kg 又は 15 mg/kg（雄），又は 0 mg/kg，2.5 mg/kg，5 mg/kg 又は 10 mg/kg（雌）の投与量で，Sprague-Dawley ラット（1 群あたり雌雄各 5 匹）に 24 時間間隔で 2 回静脈内投与した（JE049-0135 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.9 項）。ラットは 2 回目の投与後 24 時間に安楽死させた。また，陽性対照物質（シクロホスファ

ミド 15 mg/kg，経口）を単回投与し，ラットを 24 時間後に安楽死させた。各ラットの骨髄塗抹標本を作成し，多染性赤血球及び正染性赤血球，並びに小核の有無を評価した。

本試験の最高投与量は，国際的ガイドラインで規定されている基準に従って選択した。毒性作用が観察されたため，最高投与量の選択は毒性のレベルに基づき，それ以上高い投与量では死亡が予想される投与量とした。結果的に，主試験の最高投与量として，雄では 15 mg/kg/day，雌では 10 mg/kg/day が選択された。この他に，雄では 7.5 mg/kg/day 及び 3.75 mg/kg/day，雌では 5 mg/kg/day 及び 2.5 mg/kg/day の 2 投与量を選択した。対照群のラットの値に比べ，イカチバントの投与は，MN-PCE の平均値にも多染性赤血球/正染性赤血球の比にも影響を及ぼさなかった。シクロホスファミドは，MN-PCE の出現頻度の有意な増加を誘発した。

本試験の条件下では，イカチバントの 2 回の静脈内投与は，ラット骨髄細胞の染色体又は分裂装置に損傷を誘発せず，したがって，染色体異常誘発性や変異原性を示さなかった。

チャイニーズ・ハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験における S 89 0140（HOE 140）の評価―染色体分析（JE049-0136 試験，評価資料）

イカチバントが *in vivo* で染色体異常を誘発する可能性を評価した GLP 試験では，イカチバント 0 mg/kg，10 mg/kg，50 mg/kg 又は 100 mg/kg をチャイニーズ・ハムスター雌雄各 5 匹からなる群（1 群あたり雌雄各 5 匹）に単回腹腔内投与した（JE049-0136 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.9 項）。投与量は，用量設定試験（200 mg/kg で重度の有害な一般症状，≥ 300 mg/kg では致死が認められた）に基づいて選択した。

本細胞遺伝学的試験では，投与 12 時間，24 時間又は 48 時間後に動物を安楽死殺させ，骨髄での染色体異常の有無を調べた。並行群の動物には，陽性対照としてシクロホスファミド 20 mg/kg を投与した。

陰性対照群と比較し，イカチバント 10 mg/kg，50 mg/kg，及び 100 mg/kg の静脈内投与後，分裂指数の低下（細胞毒性の指標）はみられず，また，すべての時点で染色体異常率の有意な増加はみられなかった。

チャイニーズ・ハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験において，イカチバントは染色体異常の頻度を増加させず，変異原性を示さなかった。

2.6.6.5　がん原性試験

実施した一連の染色体異常試験（2.6.6.4 項）では，*in vitro* 及び *in vivo* の試験でイカチバントに遺伝毒性及び染色体異常誘発性がないことが示された。イカチバントの臨床での長期間欠投与をサポートするため，マウス及びラットを用いた長期（2 年）のがん原性試験を実施した。ラットの試験の投与スケジュールは連日投与であり，これはイカチバントの臨床使用である間欠投与より過大な用法である。最終的なマウスの試験は，間欠投与のスケジュールで実施した。検討し

た投与量では，イカチバントのがん原性を意味するような腫瘍の発生頻度や形態への影響はみられなかった。

マウスのピボタルがん原性試験（JE049-0175 試験）での投与スケジュールの指針とするため，GLP の 13 週間用量設定試験を実施した（JE049-0170 試験，2.6.6.3 項参照）。

2.6.6.5.1　マウス

イカチバント：マウスの 104 週間皮下投与がん原性試験（JE049-0161 試験，評価資料）

イカチバントのがん原性を評価した非 GLP 試験では，イカチバント 0 mg/kg/day，10 mg/kg/day，30 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day を CD–1 マウス（1 群あたり雌雄各 51 匹）に皮下投与した（JE049-0161 試験）。

イカチバント 30 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day を投与したとき，投与 7 日後に注射部位で重度のただれ/病変が生じた。ただれ/病変の重症度，並びに影響を受けたマウスの数の多さ，及び投与部位反応の急速な発現により，本試験は中止された。過去のマウスの用量設定試験（JE049-0159 試験）では NOAEL は 100 mg/kg/day と決定されたことから，投与を制限する重度のただれは予測しない事象であった。このマウスがん原性試験（JE049-0161 試験）で観察された局所反応に関与した可能性がある要因を特定するため，一連の研究的な実験を実施した。これらの実験では，製剤化した被験物質の浸透圧及び pH の関与，並びに試験動物に埋め込んだ識別用発信機が局所反応に及ぼす影響を検討した。各実験では投与部位反応が観察され，これはイカチバントを 30 mg/kg/day 以上の投与量で皮下投与したときにみられる一貫した影響と判断された。

当初の用量設定試験（JE049-0159 試験）では，最初に選択した投与量（10 mg/kg/day，25 mg/kg/day 又は 50 mg/kg/day）は毒性を示さない低用量であると考えられ，9 週目以降に高投与量群を実施する必要があると考えられた。雌雄各 5 匹の主試験の動物及び 10 mg/kg/day 群のサテライト動物すべてを新しい投与群に割り当てた。主試験の動物が合計で雄 10 匹及び雌 8 匹となるよう，この投与群には予備の未投与動物（雄 5 匹及び雌 3 匹）も加え，試験の残りの 5 週間では各ラットに 100 mg/kg/day を投与した。したがって，100 mg/kg/day 群の数匹のマウスは，イカチバントに対してナイーブではなかったと考えられる。当初のマウスの用量設定試験（JE049-0159 試験）は特殊であると考えられ，FDA との協議の結果（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けのファックス），もう 1 つのマウス用量設定試験（JE049-0170 試験）を実施することが合意された。

イカチバント：マウスの 104 週間皮下投与がん原性試験（JE049-0175 試験，評価資料）

本 GLP 試験の目的は，イカチバントを週 2 回，104 週間マウスに皮下投与したときの腫瘍の発生頻度及び形態に及ぼす影響を決定することであった（JE049-0175 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.10 項）。イカチバントを 0 mg/kg/dose（溶媒対照），2 mg/kg/dose，5 mg/kg/dose 又は 15 mg/kg/dose の投与量で Hsd:ICR（CD–1®）マウスに投与した。また，イカチバントの TK プロ

ファイルも評価した。投与量は，JE049-0170 試験に基づいて選択した。この用量設定試験のデータを JE049-0175 試験の実施計画書案とともに FDA のがん原性評価委員会に提出した。Special Protocol Assessment からのフィードバック（[redacted]年[redacted]月[redacted]日付のファックス）に基づき，マウスがん原性試験（JE049-0175 試験）の最高投与量は 15 mg/kg/dose と決定された。

Week 1 及び Week 26 におけるイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の C_{max} 及び AUC_{0-t} を表 2.6.6-5 に示す。

Day 1 及び Week 26 の TK の評価結果から，イカチバントの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-t} として測定）は用量の増加に伴って増加し，概ね雌雄で類似していたが，例外として Week 1 の高投与量群の雌の C_{max} は，雄と比較しておよそ半分であった。

Day 1 及び Week 26 におけるイカチバントの主要代謝物（M1 及び M2）の曝露量も用量の増加に伴って増加し，イカチバントの投与量にほぼ比例していた。M1 及び M2 の曝露量に明らかな性差は認められず，また，Day 1 の曝露量は Week 26 と類似していた。

表 2.6.6-5　がん原性試験（JE049-0175 試験）でイカチバントをマウスに反復（6 カ月間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値

投与量 (mg/kg) 週 2 回	性別	C_{max} (μg/mL)			AUC_{0-24h} (μg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 1							
2	雄	2.31	0.14	0.13	1.92	0.19	0.21
	雌	2.00	0.26	0.13	1.82	0.24	0.24
5	雄	3.87	0.38	0.28	5.62	0.75	0.64
	雌	5.01	0.38	0.30	4.88	0.56	0.53
15	雄	12.6	1.08	0.83	19.80	2.55	2.03
	雌	6.40	1.13	0.96	13.50	1.91	2.12
Week 26							
2	雄	2.19	0.17	0.14	1.73	0.23	0.21
	雌	2.28	0.22	0.17	1.92	0.35	0.37
5	雄	5.91	0.40	0.37	7.23	0.79	0.78
	雌	5.22	0.36	0.29	5.15	0.56	0.52
15	雄	14.0	0.89	0.84	21.9	2.60	2.60
	雌	12.0	1.39	1.06	20.4	2.65	2.57

AUC = 濃度―曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物

イカチバントの投与は，雌雄ともに早期に終了させ，雄では Week 103 又は Week 104 に，雌では Week 99 に終了した（FDA と試験依頼者との協議後）。予定されていた終了時屠殺に先立ち，投与期間の終了前に，雄 126 匹及び雌 126 匹が死亡又は安楽死させた。雌雄を合わせた生存率を分析すると，試験の最初の 1 年間では，イカチバントの投与は死亡率の有意な増加傾向（$p < 0.05$）と関連していた。しかし，雌雄の対照群と投与群の動物との間で，全生存率に統計

学的に有意な差は認められなかった。さらに，死体の病理組織学的検査からは，いずれかのマウスの死亡原因にイカチバントの投与が関与しているというエビデンスはなかった。

雌雄の全体的な体重増加及び摂餌量に，イカチバントが原因と考えられる群間差はなかった。投与した雄のテストステロンの平均濃度は，対照群と比較しておよそ 50%低かった（投与群間の差はなし）が，これは，イカチバントの既知の薬理作用から予測されるものであった。

一般症状として，高投与量（15 mg/kg/dose）では脱毛，皮膚の剥離，ただれ/病変，被毛の汚れ，菲薄化及び湿った被毛が高頻度でみられた。すべての投与群で，投与後に一過性の旋回及びけいれんが時折観察された。これらの所見の毒性学的意義は不明であり，また，これらは対照群及びすべての投与量群の両方で観察されたことから，イカチバントの投与に関連したものではないと考えられる。投与後の観察所見（円背位，半眼，努力性呼吸及び立毛）はまれであり，5 mg/kg/dose 又は 15 mg/kg/dose の投与に限られていた。これらの他に，イカチバントの投与に起因した一般症状はなかった。イカチバントの投与との関連性が考えられる肉眼所見はなかった。

イカチバント 2 mg/kg，5 mg/kg 又は 15 mg/kg を週 2 回 CD–1 マウスに皮下投与したとき，がん原性のエビデンスは認められなかった。

肺では，雌雄の発生頻度を併せると，一つ以上の肺胞/気管支腺腫を有していたマウスの傾向に，統計学的有意性がみられた。同様に，子宮平滑筋腫又は平滑筋肉腫の発生頻度を併せると，辛うじて有意な減少傾向がみられた。これらの群間差は偶然により生じたとする説明が最も可能性が高い。他の新生物又は関連する限局性の過形成病変の発生頻度，あるいは部位を問わず腫瘍全体の発生頻度に，対照群と投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。また，発生した腫瘍の種類や頻度は CD–1 マウスでよく観察されるものと類似しており，最も頻度が高かった腫瘍は肺胞/気管支腺腫又は癌腫，悪性リンパ腫及び乳腺新生物であった。

雌雄両方の投与部位の皮膚及び皮下組織に，投与に関連した変化がみられた。雌ではこれらの変化に関する形態学的な NOEL は決定できなかったが，雄の投与部位は低用量（2 mg/kg/dose）では投与の影響を受けなかった。

イカチバントを投与した雌雄では，投与部位の多くの所見の頻度及び/又は重症度に，対照群と比較して統計的に有意な増加が認められた。これらの所見には，巣状表皮過形成，炎症性細胞浸潤（主に単核球），皮下線維症及び皮筋の再生が含まれる。これら所見のほとんどはごく軽微又は軽度と判定され，まれに中等度又は著しい変化が認められたが，線維症が多少残存する可能性を除き，これらは投与の中止により消失すると予測される。

高投与量を投与した雄では，限局性皮膚炎の頻度及び重症度が対照群より有意に高く，雌雄を併せると，限局性潰瘍も対照群より高かった。これは，隣接した投与部位での反応の重複や，イカチバントの皮内注射による過剰な毛繕い又は擦りが原因である可能性が最も高い。

他の所見として，甲状腺における限局性の単核細胞浸潤（雄），雌では膀胱の拡張，パイエル板の反応性増殖及び後鰓嚢胞（雌），及び片側性角膜炎がみられた。雌雄での頻度を併せると，これらの所見は低水準の統計学的に有意な増加傾向を示した。

同様に，投与群の動物の多くの変化が，対照群よりも十分に低い頻度及び重症度であり，低水準の統計学的に有意な減少傾向を示した。解析中に実施した統計比較の数を考慮すると，これらの群間差は偶然生じたもので，生物学的意義はないと考えられた。

所見の重症度や性質，並びに付随する変性変化がないことから，これら所見がマウスの健康全般に及ぼす影響はごく軽微であり，投与中止後に消失する可能性が高いことが示唆された。

要約すると，イカチバントを CD–1 マウスに週 2 回，104 週間（雌は 99 週間）皮下投与したとき，雌雄の投与部位における様々な炎症性変化の発現頻度が増加した。所見の重症度や性質，並びに付随する変性変化がないことから，これらすべての所見がマウスの健康全般に及ぼす影響はごく軽微であり，投与中止後に消失する可能性が高いことが示唆された。

投与部位の変化については形態学的な NOEL は決定できなかったが，2 mg/kg/dose を投与した雄では，対照群との対比較で炎症性変化の頻度及び重症度に有意性は認められなかった。

結論として，イカチバントを 2 mg/kg/dose，5 mg/kg/dose 又は 15 mg/kg/dose の投与量で週 2 回，104 週間（雌は 99 週間）マウスに皮下投与したとき，未投与のマウスと比較して腫瘍形成の頻度の増加はみられず，また，忍容性も良好であった。腫瘍の発生頻度又は形態に影響が認められなかったことから，イカチバントは検討した投与量でがん原性を示さないと考えられた。

2.6.6.5.2　ラット

イカチバント：ラットの 104 週間皮下投与がん原性試験（JE049-0162 試験，評価資料）

本 GLP 試験の目的は，被験物質のイカチバント酢酸塩（1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 及び 6 mg/kg/day）をラットに 104 週間連日皮下投与したときの腫瘍の発生頻度及び形態に及ぼす影響を評価することであった（JE049-0162 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.10 項）。また，イカチバント及び 2 つの代謝物（M1 及び M2）の TK プロファイルも評価した。投与量は，先行するラットの 13 週間毒性試験（JE049-0160 試験）に基づいて決定し，がん原性評価委員会と合意を得た。

Week 26 におけるイカチバント及び主要代謝物（M1 及び M2）の最高血漿濃度（C_{max}）及び曝露量（AUC_{0-t}）を表 2.6.6-6 に示す。

表 2.6.6-6 がん原性試験（JE049-0162 試験）でイカチバントをラットに反復（6 カ月間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (µg/mL)			$AUC_{(0\text{-}24h)}$ (µg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 1							
1	雄	1.14	0.08	0.05	1.66	0.20	0.13
	雌	1.38	0.08	0.04	1.48	0.18	0.11
3	雄	2.44	0.18	0.17	5.28	0.45	0.42
	雌	2.17	0.23	0.11	4.48	0.48	0.26
6	雄	4.77	0.29	0.23	11.2	1.02	0.86
	雌	4.29	0.37	0.20	11.0	1.03	0.66
Week 26							
1	雄	0.68	0.08	0.07	1.90	0.35	0.33
	雌	0.86	0.09	0.06	1.97	0.26	0.20
3	雄	1.67	0.19	0.16	6.35	0.87	0.97
	雌	1.78	0.15	0.08	5.26	0.62	0.46
6	雄	2.71	0.28	0.24	12.4	1.43	1.91
	雌	3.61	0.29	0.21	13.6	1.30	1.04

AUC = 濃度—曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物

投与期間の終了/最終時点の前に雄 94 匹及び雌 107 匹（およそ 16 及び 30 animal/sex/group）が死亡又は安楽死させた。全生存率は，雌雄とも対照群とイカチバント投与群との間で統計学的に有意な差はなかったが，試験の最初の 1 年間では，イカチバント投与群の雄で死亡率が増加する有意な傾向が認められた（$p < 0.01$）。

雌雄ともに最も多かった死因は下垂体新生物であり，死因のうちかなりの割合を占めていた（雄 57 匹及び雌 63 匹）。その他の死亡ラットは，さまざまな腫瘍性又は非腫瘍性の状態により死亡又は人道的理由から安楽死させた。すべての死亡ラットで，イカチバントの投与が早期死亡の原因であったとする病理組織学的なエビデンスはなかった。また，死亡ラットでみられた所見は，投与終了時に屠殺したラットの所見と大きく異なっていなかったことから，これら早期の死亡ラットは予定通り屠殺したラットと併せて考察している。

よくみられた一般症状は，脱毛，ただれ及び病変，被毛の汚染及び菲薄化であった。これらは 6 mg/kg/day を投与したラットで最も高頻度でみられた。これらの他に，イカチバント酢酸塩に起因する一般症状はなかった。

6 mg/kg/day を投与した雄では，全体的な体重増加量の平均値が対照群と比較して 17%低かった。6 mg/kg/day を投与した雌又は他の投与量の雌雄では，全体的な体重増加にイカチバント酢酸塩の投与が原因と考えられる差は認められなかった。摂餌量には，イカチバントが原因と考えられる群間差は認められなかった。

最終採取時点の血液検体の評価では，中間及び高投与量（3 mg/kg/day 及び 6 mg/kg/day）を投与した雄で，テストステロン濃度の群平均値がわずかに低かった（対照群と比較してそれぞれ55%及び 64%低かった）。これは，イカチバントの既知の薬理作用から予測されるものであった。

副腎及び注射部位に，イカチバントの投与に関連すると考えられる肉眼所見が認められた。

対照群の 50 匹中 1 匹の雌で，剖検時に副腎の大型化が観察された。この所見は，1.0 mg/kg/day を投与した雄（50 匹中 1 匹）及び雌（50 匹中 2 匹），3.0 mg/kg/day を投与した雄（50 匹中 2 匹）及び雌（50 匹中 3 匹），及び 6.0 mg/kg/day を投与した雄（50 匹中 5 匹）及び雌（50 匹中 10 匹）でも観察された。6 mg/kg/day 群の雌 10 匹では，副腎の拡張は束状帯のごく軽微又は軽度のびまん性肥大と関連していた。しかし，6 mg/kg/day 群の雄及び他のすべての投与群では，副腎の拡張は偶発的な新生物の存在に起因したものか，あるいは関連する顕微鏡的病変は認められなかった。

6 mg/kg/day を投与したラットでは，一部の投与部位で脱毛（雌雄ともに特に腰部及び左/右側臀部）の頻度が対照群より高かった。顕微鏡的検査では，関連する所見又は皮膚炎，付属器の萎縮又は注射部位でみられたその他の軽度の皮膚病変に関連する所見は認められなかった。

6 kg/mg/day を投与したラットでは，足及び脚のただれ，隆起部，腫大及び/又は肥厚の頻度が対照群より高かった。顕微鏡的には，これらの所見の多くは足の潰瘍性皮膚炎又は蜂巣炎に関連していた。

その他に，イカチバントの投与に関連した肉眼所見はなかった。

104 週間の本試験の条件下では，イカチバント 1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 又は 6 mg/kg/day を連日皮下投与した Wistar ラットでがん原性作用のエビデンスは認められなかった。

雄の良性又は悪性の褐色細胞腫の頻度には統計学的に有意な差はなかったが，雄の良性又は悪性の褐色細胞腫と限局性の髄質過形成（雄 2 匹，ごく軽微と判定）の頻度を合わせると，群間差は統計学的に有意な増加傾向を示した（$p < 0.05$）。しかし，統計解析の対象となる所見の数や，統計学的有意性の水準が低いこと，また，対比較での有意差あるいは雌では（又は雌雄合わせると）同様の傾向が認められないことを考慮すると，この傾向は偶発的に生じたものである可能性が高いと考えられる。

イカチバントを投与したラットでは，良性の表皮性腫瘍（扁平上皮乳頭腫又は角化棘細胞腫）を有するラットの頻度が対照群より低かった。群間差は統計学的に有意な減少傾向を示した（$p < 0.05$）。

他の腫瘍，関連する局所性の過形成病変の頻度，又は部位を問わず全体的な腫瘍の発生頻度に，対照群とイカチバント投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。観察された範囲の腫瘍の種類及び発生頻度は，Wistar ラットでよくみられるものと類似しており，下垂体腺腫及び乳腺腫瘍（雌）が最も多く認められた。

イカチバントを Wistar ラットに 104 週間連日皮下投与したとき，雌雄の投与部位並及び足に，また，雌では副腎，褐色脂肪及び骨髄にイカチバントに関連する変化が生じた。足で観察された所見を除き，これらすべての所見は，イカチバントの過去の試験でも記録されている。

副腎における変化は，高投与量群の雌に限られていた。

6 mg/kg/day を投与した 50 匹中 39 匹の雌で，束状帯のごく軽微又は軽度のびまん性肥大が認められた。この所見は，他の投与群の雌では認められなかった。雄では，この所見の頻度は対照群とイカチバント投与群の間で同程度であった。肥大した細胞は大量の好酸性細胞質を含み，目に見える空胞化の増加はなかった。肥大の正確なメカニズムは不明であるが，この形態から，可能性としてコレステロール合成の阻害よりはむしろ副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）刺激の増加による活性の上昇が示唆される。また，イカチバントの反復皮下投与によるストレスによって刺激の増加が生じた可能性も考えられる。副腎で関連した変性変化がないことから，この変化が投与中止後に回復するとの推定は妥当と考えられる。

大腿骨及び胸骨の髄腔中の脂肪組織の量は，6 mg/kg/day を投与した雌で対照群より統計学的に有意に多かった（$p < 0.01$，対比較，傾向 $p < 0.001$）。1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day を投与した雌及びすべてのイカチバント投与群の雄では，脂肪組織の量は対照群と類似していた。脂肪沈着の増加のエビデンスは，投与群のラットの体内のどこにも認められなかった。この所見の原因は不明であるが，血液学的パラメータに明らかな影響がないこと，関連する変性変化がないこと，また，体内に脂肪沈着の増加のエビデンスが認められなかったことから，ラットの健康全般への影響はおそらくごく軽微であったと考えられる。この所見は，投与中止後に消失する可能性が高いと考えられる。

対照群と比較して，3 mg/kg/day 又は 6 mg/kg/day を投与した雌では，検査した両方の部位にごく軽微から中等度の褐色脂肪の大型空胞化が認められた。単房性の白色脂肪細胞の増加に伴い，多房性褐色脂肪の減少がみられた。骨髄で認められた変化と同様に，褐色脂肪に原因となる変性変化は観察されず，この所見も投与中止後に消失する可能性が示唆された。この所見は，雄ラット，対照群の雌及び 1 mg/kg/day を投与した雌では観察されなかった。群間差は統計学的に有意であった（3 mg/kg/day ではで対比較 $p < 0.01$，6 mg/kg/day では $p < 0.001$，傾向 $p < 0.001$）。

投与部位の変化に関し，雄では形態学的な NOEL は決定できなかったが，1 mg/kg/dose を投与した雌は投与の影響を受けなかった。

投与部位に関しては，すべての投与群の雄及び 6 mg/kg/day を投与した雌でみられた皮下線維症を含む多くの所見の頻度及び/又は重症度に，雌雄とも対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。6 mg/kg/day を投与した雌雄では限局性の慢性繊維性皮膚炎，3 mg/kg/day 又は 6 mg/kg/day を投与した雌雄では限局性の筋変性/再生，また，6 mg/kg/day を投与した雄では皮下で炎症細胞の浸潤がみられた。6 mg/kg/day を投与したラットでは，雌雄で付属器の萎縮の所見がみられ，また，雄では上皮過形成及び限局性潰瘍，雌では上皮の痂皮形成，限局性筋炎及び皮下嚢胞がみられた（すべて $p < 0.05$ の傾向）。これらの所見は，まれに中等度又は顕著な変化が

みられたが大部分はごく軽微又は軽度と判定され，また，投与部位に外観上多少の影響を生じる皮下線維症の残存の可能性を除き，投与の中止により消失すると予測された。

足の所見として，6 mg/kg/day を投与した雌雄で蜂巣炎の頻度が有意に高く，雌及び雌雄を合わせると極めて有意な増加傾向を示した（$p < 0.001$）。この組織は実施計画書の要件にしたがって検査されたものではなく，また，肉眼所見が認められた場合にのみ検査されたため，実際の頻度は不確かである。さらに，投与したラットの方が体重が重いといった，根本的な原因を示すような妥当な説明はない。しかしながら，統計学的有意性が高かったことから，この差がイカチバントの投与の結果である可能性が示唆される。

他の組織病理学的変化はすべて自然発生的に生じたと考えられ，他にイカチバントに関連した所見はなかった。

結論として，イカチバントを 1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 又は 6 mg/kg/day の用量でラットに 104 週間以上皮下投与したとき，忍容性は良好であった。イカチバントの投与は，高投与量（6 mg/kg/day）を投与した雄の体重増加量のわずかな減少，及び雌の副腎，褐色脂肪及び骨髄における非腫瘍性の顕微鏡的変化に関連していた。また，各投与量で雌雄の投与部位及び足にも所見が認められた。

本試験の投与量では，イカチバントのがん原性を意味する腫瘍の発生頻度又は形態への影響は認められなかった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び初期胚発生に関する試験

イカチバントの非経口投与が生殖及び発生に及ぼす潜在的影響として，受胎能（雌雄，マウス及びラット），胚及び胎児発生（ラット及びウサギ）並びに出生前及び出生後の発生（ラット）に及ぼす影響を検討した。

成熟雌雄ラットでのイカチバント及び代謝物 M2 の曝露とともに，授乳ラットでの乳汁排泄の特徴を明らかにした。また，妊娠ラットを用いて，放射性標識したイカチバントの胎児分布を決定した（JE049-0316 試験，［2.6.4 薬物動態試験の概要文］，2.6.4.4.3 項で考察）。

イカチバントを投与した雌及び投与しなかった雌との交配結果を調べたところ，雄の授胎能にイカチバントの静脈内又は皮下投与の影響はみられなかった。同様に，雄ラットの生殖器官の精子学的及び病理組織学的検査でも，有害な所見は示されなかった。

イカチバントがラット及びウサギの初期胚及び胎児発生に及ぼす影響の検討では，催奇形性作用は認められなかった。しかし，強力なブラジキニン拮抗剤として，高用量のイカチバントは子宮での着床過程及びその後の妊娠初期の子宮の安定性に影響を及ぼす。これらの子宮への影響は妊娠後期にも現れ，高用量を投与したラットでは，イカチバントは子宮収縮抑制作用を示し，重度の出産遅延をもたらした。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験でみられた重度の出

産遅延は，その後の出産時に重大な胎児仮死及び周産期死亡をもたらした。出生児の発達には明らかな影響はみられなかった。

2.6.6.6.1.1　　マウス

HOE 140 の 5 週間の皮下投与が雄マウスの授胎能に及ぼす影響（JE049-0137 試験，評価資料）

イカチバントの皮下投与が授胎能に及ぼす潜在的影響を評価した GLP 試験では，イカチバント 0 mg/kg/day，16.2 mg/kg/day 又は 80.8 mg/kg/day を，雄の Jcl:ICR マウス（1 群あたり 7 匹；投与開始時 10 週齢）に，非投与の雌との交配前に 5 週間皮下投与した（JE049-0137 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.12 項）。16.2 mg/kg/day を投与した雄 1 匹が投与 29 日後に死亡した；この死亡はイカチバントと関連がないと考えられた。80.8 mg/kg/day 群のマウスでは，イカチバントに関連した一般症状はみられなかった（3 匹のマウスでみられた注射部位反応を除く）。体重増加量は対照群と投与群で類似していたが，摂餌量は対照群と比較してイカチバント投与群のマウスで多かった。

精子パラメータ（数，運動性，形態）又は交尾率あるいは受胎率に，イカチバントに関連した影響はみられなかった。妊娠後 Day 13 における胚のパラメータも，対照群と投与群で類似していた。イカチバントを 80.8 mg/kg/day までの投与量で皮下投与しても，雄マウスの授胎能に影響はないと結論付けられた。

HOE 140 の 5 週間の静脈内投与が雄マウスの授胎能に及ぼす影響（JE049-0138 試験，評価資料）

イカチバントの静脈内投与が授胎能に及ぼす潜在的影響を評価した GLP 試験では，イカチバント 5 mg/kg/day 又は 30 mg/kg/day を雄の Jcl:ICR マウス（1 群あたり 7 匹；投与開始時 10 週齢）に，非投与の雌との交配前に 5 週間静脈内投与した（JE049-0138 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.12 項）。対照群として，雄 14 匹の追加の群には溶媒を投与した。30 mg/kg/day 群の雄では，自発運動量の低下，腹臥位，呼吸深大，低体温及び皮膚の潮紅がみられた。これらの一般症状のうち，いくつかは 5 mg/kg/day 群でもみられ，イカチバントに関連したものと考えられた。30 mg/kg/day 群の雄 1 匹が Day 1 に死亡し，この死亡はイカチバントに関連したものである可能性がある。摂餌量及び体重増加量は対照群と投与群で類似しており，器官重量及び血液生化学検査結果も同様であった。肉眼所見も対照群とイカチバント群のマウスで類似していた。精巣及び精嚢に顕微鏡所見はなかった。30 mg/kg/day 群の 1 匹で，イカチバントに関連性した斑状の尿管壊死がみられた。

精子パラメータ（数，運動性，形態）並びに交尾率又は受胎率に，投与に関連した変化は観察されなかった。妊娠後 Day 13 の胚パラメータについても，対照群と投与群で類似していた。イカチバントを 30 mg/kg/day までの投与量で静脈内投与しても，雄マウスの授胎能に影響を及ぼさないと結論付けられた。

2.6.6.6.1.2　　ラット

ラットを用いた皮下投与による 13 週間毒性/受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響に関する複合試験（JE049-0108 試験，評価資料）

この 13 週間の GLP 試験の目的は，イカチバントをラットに 13 週間皮下投与したときの毒性を評価し，受胎能（雄ラットでは交配前の 10 週間投与，雌ラットでは交配前の 2 週間，交配中，及び交尾 7 日後まで投与）及び着床までの初期胚発生に及ぼす潜在的な影響を検討することであった（JE049-0108 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.6 項及び 2.6.7.12 項）。1 群雌雄各 40 匹の Sprague Dawley ラット（投与開始時 5 週齢から 6 週齢，ただし受胎能を評価する雌は投与開始時約 10 週齢）4 群に，イカチバントを 0 mg/kg/day（無菌食塩水），1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の投与量で連日皮下注射した。各群を 13 週間の毒性パート用に雄 16 匹，雌 16 匹（主試験群 10 匹及び TK サンプリング用のサテライト群 6 匹）に分け，13 週間連日投与した。残りの 1 群雌雄各 24 匹のラットで受胎能を評価した。

13 週間反復投与毒性：

13 週間毒性試験の動物を投与終了時に安楽死させ，すべての雄について精子学的検査を行った（精子運動性，精子形態，精巣上体精子数，精巣精子数）。抗イカチバント抗体価を測定する目的で血液を採取したが，分析は行わなかった。

イカチバントに関連した死亡又は一般症状はなく，また，体重増加量への影響もなかった。10 mg/kg/day を投与した雄では，試験第 1 週目の摂餌量が少なかったが，その後対照群と同程度となり，また，他の群に影響はみられなかった。10 mg/kg/day 群の雄及び雌，並びに 3 mg/kg/day 群の雌では，統計学的に有意ではないが，対照群と比較して白血球数が多かった（それぞれ+ 24%，+ 29%及び+ 26%）。これらの群の白血球数増加はリンパ球数の増加によるものであり，10 mg/kg/day 群の雌では単球数の増加（+ 55%）も原因であった。10 mg/kg/day 群の雄では，無機リンの平均値が対照群と比較して統計学的に有意に高かった（+ 15%，$p < 0.01$）。これは雌では観察されなかった。1 mg/kg/day 又は 3 mg/kg/day を投与した雄では，対照群と比較して血糖値が高く，3 mg/kg/day 群では統計学的に有意であった。10 mg/kg/day 群及びいずれの群の雌では血糖値の増加はみられなかったことから，1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day 群の雄における増加は偶発的なものと考えられた。10 mg/kg/day 群の雄では，甲状腺の絶対重量及び相対重量が有意に低かった（対照群と比較して，それぞれ 18%及び 16%低値）が，関連する組織学的所見はなかった。

精子の運動性又は形態あるいは精巣上体又は精巣の精子数に影響はみられなかった。高投与量群の動物でみられた注射部位反応を除き，顕微鏡検査で他の変化はみられなかった。

本試験の一般毒性に関する NOAEL は 10 mg/kg/day と結論付けられ，当該投与量における Week 13 の血漿中曝露量（AUC）は，雄と雌でそれぞれ 15.9 μg· h/mL 及び 17.2 μg· h/mL であった。

受胎能及び初期胚発生：

残りの 1 群あたり雌雄各 24 匹の動物を受胎能の検査に割り当てた。試験のこのパートでは，雄ラットでは交配前 71 日間及びその後の交配期間を通して，合計 14 週間（1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day 群）又は 19 週間（対照群及び 10 mg/kg/day 群）投与した。雌では交配 15 日前から交尾 7 日後まで投与した。試験のこのパートの雌は，投与開始時に約 10 週齢であった。交配前の投与期間終了時に動物をペアリングさせた。交尾した雌を交尾後 Day 15 に安楽死させ，卵巣及び子宮を検査した。1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day 群の雄は，対応する雌動物の子宮摘出後に安楽死させたが，10 mg/kg/day 群で着床前胚損失が観察されたため，この群の雄及び対照群の雄を非投与の雌と交配させ，交尾後 Day 15 に雌を安楽死させ，その時点で対応する雄も安楽死させた。

全投与量群で雄と雌のペアリングに影響はみられず，平均交配所要時間はすべての群でほぼ等しく，また，大半の雌が妊娠した。雌の発情周期には，すべての投与量群で影響はみられなかった。10 mg/kg/day 群では，子宮摘出時の着床前胚損失率が統計学的に有意に高く（黄体数が着床数より 65 個多かったのに対し，対照群では 25 個多かった，$p < 0.001$），また，平均着床数及び受胎数が少なかった。10 mg/kg/day 群では，着床後胚損失率もわずかに高かった（着床後胚損失数 24 に対し対照群では 16）。この影響を検討するため溶媒又は 10 mg/kg/day を投与した雄を非投与の処女雌と再交配させた。平均交配所要時間，交尾動物数及び妊娠雌動物数は対照群と同程度であった。子宮摘出時の検査では，10 mg/kg/day 群の雄と交配させた非投与の雌の平均黄体数及び着床数，並びに着床前及び着床後胚損失率は対照群と同程度であった。

本試験における NOAEL は，毒性，雄のペアリング及び授胎能に関しては 10 mg/kg/day，雌のペアリング及び受胎能に関しては 3 mg/kg/day と結論付けられた。

トキシコキネティクス（表 2.6.6-7）

TK 評価用のサテライト動物では，投与 0.5 時間及び 1 時間後のイカチバントの血漿中濃度は，反復投与期間中一定であったが，投与 2 時間及び 4 時間後の血漿中濃度は，Day 1 より Week 13 の方が高かった。その結果，イカチバントの C_{max} は反復投与による変化を示さなかったが，$AUC_{0.5\text{-}4h}$ は Week 13 の方が Day 1 よりわずかに高く（1.3 倍から 2.2 倍高い），低投与量で影響が大きかった。

Week 13 では，イカチバントの $AUC_{0.5\text{-}4h}$ は投与量の増加に比例して増加したが，Day 1 では AUC は投与量比をわずかに上回る増加を示した。相対的な曝露の差は，イカチバントの投与量が高いほど大きく，また雄より雌で大きい傾向があった。

$AUC_{0.5\text{-}4h}$ により測定した M2 の曝露量は，イカチバントの曝露量と比較してはるかに低く，その差は高投与量のイカチバントで大きかった。M2 の $AUC_{0.5\text{-}4h}$ はイカチバントの反復投与によって変化せず，投与量の増加に比例して増加した。すべての投与群で，M2 の曝露量は雌ラットより雄ラットでわずかに高かった（$AUC_{0.5\text{-}4h}$ が 1.4 倍から 2 倍高い）。

表 2.6.6-7　イカチバントをラットに反復（13 週間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（受胎能及び初期胚発生に関する試験；JE049-0108 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)			$AUC_{(0.5\text{-}4h)}$ (μg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 1							
1	雄	0.96	NM	0.14	0.82	NM	0.13
	雌	0.81	NM	0.06	0.66	NM	0.07
3	雄	2.09	NM	0.20	2.49	NM	0.42
	雌	2.37	NM	0.17	3.71	NM	0.29
10	雄	5.40	NM	0.47	12.4	NM	1.12
	雌	6.07	NM	0.25	12.6	NM	0.64
Week 13							
1	雄	0.99	NM	0.08	1.68	NM	0.15
	雌	1.14	NM	0.06	1.23	NM	0.07
3	雄	2.33	NM	0.18	5.57	NM	0.48
	雌	2.73	NM	0.13	4.95	NM	0.31
10	雄	6.11	NM	0.39	15.9	NM	0.88
	雌	6.82	NM	0.18	17.2	NM	0.59

AUC = 濃度—曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物，NM = 測定せず

2.6.6.6.2　胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラット

HOE 140：Wistar ラットの皮下投与胚毒性試験（形態学的，及び受胎能を含む出産後の発達に及ぼす影響）（セグメント II）（JE049-0139 試験，評価資料）

最終的な胚・胎児発生に関する試験に先立ち，1 群あたり 3 匹の妊娠 Wistar ラットに，イカチバントを 25 mg/kg/day，50 mg/kg/day，及び 100 mg/kg/day の投与量で，妊娠日齢の Day 7 から Day 18 まで皮下投与する用量設定試験を実施した（JE049-0139 試験）。3 投与量群すべてで注射部位における局所不耐容性の徴候がみられ，50 mg/kg/day 及び 100 mg/kg/day 群の動物は，それぞれ 7 回及び 4 回の注射後にすべて安楽死させなければならなかった。25 mg/kg/day 群では注射部位に腫脹もみられ，この群の 1 匹は 10 回目の投与後に死亡した。イカチバント 25 mg/kg/da 及び 50 mg/kg/day の投与では，摂餌量，体重，及び胚の子宮内発達に有害な影響はなかった。100 mg/kg/day を投与し，早期に安楽死させた母動物の胚は，この妊娠段階の発達と一致する発達を示しており，特に異常はなかった。この結果に基づき，主試験の投与量として 0.25 mg/kg/day，2.5 mg/kg/day 及び 25 mg/kg/day を選択し，対照群として並行群には食塩水を投与することとした。

主試験（GLP 適用の最終的な胚・胎児発生［受胎能評価を含む］試験；JE049-0139 試験）では，イカチバントを 30 匹の妊娠 Wistar ラットに，妊娠後 Day 7 から Day 18 まで投与した。妊娠後 Day 21 に各群 20 匹の母体を安楽死させ，帝王切開した。残りの 1 群あたり 10 匹の母体は自然出産させ，子を哺育させた。帝王切開により取り出した胎児の形態学的検査を実施した。正常に生まれた子は，生存率，身体的発達，機能及び行動障害について検査した。F1 世代の各同腹児か

ら，繁殖用に雌雄各 1 匹を成熟するまで飼育した。F2 世代の出産後，親動物及び子を安楽死させた。

イカチバントの投与は，F0 母体の全身的な健康状態，摂餌量又は体重に影響を及ぼさなかった。妊娠末期の検査では，高投与量群の母体で心臓重量のごく軽微な増加がみられた。子宮内及び出産後の出生児の発達も投与に影響されず，感覚機能の発達，行動又は F1 世代の受胎能にも影響は観察されなかった。

帝王切開により取り出した胎児の外表，内臓及び骨格異常に関する形態学的検査では，イカチバントが胚毒性又は催奇形性を有することを示す兆候は認められなかった。NOAEL は 25 mg/kg/day を超えると考えられた。

2.6.6.6.2.2 ウサギ

HOE 140（S 89 0140）：ヒマラヤウサギの皮下投与胚毒性試験（セグメント II）（JE049-0140 試験，評価資料）

最終的な胚・胎児発生に関する試験に先立ち，1 群あたり 2 羽の妊娠ウサギにイカチバントを 10 mg/kg/day，25 mg/kg/day，及び 50 mg/kg/day の投与量で，妊娠日齢の Day 6 から Day 18 まで皮下投与する用量設定試験を実施した（JE049-0140 試験）。母体の全身的な健康状態に影響はみられなかったが，すべての投与量群で妊娠の障害がみられた。10 mg/kg/day 群の 1 羽及び，25 mg/kg/day 及び 50 mg/kg/day 群の各 1 羽では，Day 29 の検査で胎芽を認めない着床痕があり，認識されなかった流産があったことが示された。この結果に基づき，主試験の投与量として 0.1 mg/kg/day，1 mg/kg/day，及び 10 mg/kg/day を選択し，対照群として並行群には食塩水を投与することとした。

GLP の胚・胎児発生に関する主試験では，1 群 15 羽の妊娠ヒマラヤウサギに，イカチバントを 0 mg/kg/day，0.1 mg/kg/day，1 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day の投与量で，妊娠日齢の Day 6 から Day 18 まで皮下投与した（JE049-0140 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.13 項）。また，補足的な TK 評価も実施した（JE049-0353 試験，［2.6.4 薬物動態試験の概要文］，2.6.4.3.2 項，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.3 項）。妊娠後 Day 29 に生存していた母動物を安楽死させ，帝王切開した。胎児の生存能力を調べるため，胎児をインキュベーター中で 24 時間保持し，その後形態学的検査を行った。0.1 mg/kg/day 群の母動物 1 羽で，早産を意味する膣出血がみられた（Day 28 から 29）。1.0 mg/kg/day（Day 19）及び 10 mg/kg/day（Day 15 から 16）群の母動物各 1 羽でも流産を示す膣出血がみられ，これらの動物は安楽死させた。1.0 mg/kg/day 群のもう 1 羽でも Day 19 から Day20 に膣出血がみられたが，顕著なものではなく，この動物は試験を継続した。また，臨床的に見つかった流産に加え，1 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day 群の母動物各 1 羽は子宮に着床痕しかないことがわかり，臨床的に見つからなかった流産があったことが示された。0.1 mg/kg/day 群では，早産に加え，2 羽の母動物の子宮で胎芽を認めない着床痕が認められた。帝王切開による出産まで生存胎児を有していた母体は，0.1 mg/kg/day 群では 12 羽，1 mg/kg/day

及び 10 mg/kg/day 群では各 13 羽であったが，これに対し，対照群では 15 羽すべての母体が生存胎児を有していた。

帝王切開による出産まで生存胎児を有していた母体では，黄体数及び着床数は対照群と投与群とで同程度であった。0.1 mg/kg/day 群の同腹児数は対照群の動物と類似していたが，1 mg/kg/day 群ではわずかに減少していた。10 mg/kg/day 群では，子宮内の胚・胎児死亡率の上昇により，母体あたりの生存胎児数は著しく減少していた。

主試験で，帝王切開により取り出した生存胎児は正常に成長し，体重及び体長は対照群の動物と差はなかった。帝王切開による出産後 24 時間における胎児の生存率は，イカチバント投与群と対照群とで差はなかった。10 mg/kg/day 群では，1 羽の同腹仔中で，出産時生存していた 1 羽が出産 1 時間後に死亡した。両試験の胎児の形態学的検査では，外表，内臓又は骨格異常の増加は示されなかった。

0.1 mg/kg/day 及び 1 mg/kg/day 群で流産/早産がみられたことから，補足的試験を実施し，1 群 15 羽の追加の妊娠ウサギに，これらの投与量及び対照として食塩水を妊娠日齢の Day 6 から Day 18 まで投与した。この補足的試験の結果は，最初の試験の所見を再現しなかった。0.1 mg/kg/day の母動物 1 羽で，子宮内に吸収された死亡胚・胎児原基しかなかったこと以外は，すべての母体が帝王切開による出産まで生存胎児を有していた。対照群と投与群との間で，黄体数，着床数又は生存胎児数，胚・胎児死亡率及び生存率に差はみられなかった。

主試験及び補足的試験に基づき，イカチバントは 0.1 及び 1 mg/kg/day の投与量では有害な作用を及ぼさないが，10 mg/kg/day では胚・胎児死亡率を上昇させると結論付けられた。本試験では，イカチバントの催奇形性作用は認められなかった。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生に関する試験（母体の機能を含む）

ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生に関する試験（JE049-0141 試験，評価資料）

イカチバントの皮下投与がラットの出生前及び出生後の発生に及ぼす潜在的影響を評価した GLP 試験では，イカチバントを 1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day の投与量で，1 群 24 匹の交尾後の Sprague Dawley 雌ラット 3 群に連日皮下投与した（JE049-0141 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.14 項）。対照群として，もう 1 つの雌 24 匹の群には溶媒（食塩水）を投与した。投与期間は，交尾後 Day 6 から Day 21 までとした。10 mg/kg/day 群の雌で出産困難又は出産不能がみられたことから，この群の動物では出産前日，交尾後 Day 21 又は交尾後 Day 19 に投与を中断し，これらの動物では出産後 Day 1 から投与を再開した。

主試験の母動物を出産後 Day 22 と Day 25 の間で屠殺し，主要な胸部及び腹部器官の肉眼検査を実施した。授乳期間中に，出生児の身体的発達及び反射を調べた。離乳後，一般症状，体重及び摂餌量を記録し，出生児の聴覚機能，縮瞳，学習及び記憶，自発運動量及び性的成熟度について検査した。出生児は 12 週齢から 14 週齢の間に交配のためペアリングさせ，その後雌は交尾後

Day 15，又は交配の証拠がみられなかった場合はペアリングの終了 1 週間後に安楽死させた。雄は雌の子宮摘出が終了した後に安楽死させた。すべての動物で肉眼検査を行い，妊娠した雌動物については，黄体数及び着床数，早期及び後期吸収胚数又は着床痕数を記録した。

TK 分析用の血液及び乳汁採取のため，各群に追加の動物を割り当てた。イカチバント及び代謝物 M2 の分析用の血液試料は，交尾後 Day 6 及び Day 17 に採取した。乳汁試料は出産後 Day 4 に採取し，また，血漿中濃度を測定するため，乳汁試料の採取と同時に，サテライト群の雌の出生児から血液試料を採取した。高投与量群で出産困難がみられたため，この投与量群のサテライト動物を主試験の動物群に組み入れた；これは交尾後 Day 17 の採血後に行った。

出産時前後を除き，投与に直接関連すると考えられる臨床所見はなかった。高投与量群の動物で授乳期間中に摂餌量が低下したことを除き，イカチバントは F0 母動物の摂餌量又は体重に影響を及ぼさなかった。

イカチバントの血漿中 $AUC_{0.5\text{-}4h}$ は（表 2.6.6-8），交尾後 Day 6 では 1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day を投与した雌で，それぞれ 1.08 µg·h/m，6.21 µg·h/m 及び 21.3 µg·h/mL，交尾後 Day 17 ではそれぞれ 1.62 µg·h/m，5.65 µg·h/m 及び 20.8 µg·h/mL であった。出産後 Day 4 では，イカチバントの血漿中濃度は，交尾後 Day 6 及び Day 17 と比較して全体的にわずかに高かった。

代謝物 M2 の血漿中 $AUC_{0.5\text{-}4h}$ は，交尾後 Day 6 では 1，3 又は 10 mg/kg/day を投与した雌で，それぞれ 0.117 µg·h/mL，0.423 µg·h/mL 及び 0.941 µg·h/mL，交尾後 Day 17 ではそれぞれ 0.103 µg·h/mL，0.391 µg·h/mL 及び 1.14 µg·h/mL であった。C_{max} として算出した曝露量は出産後後 Day 4 の値は交尾後 Day 6 又は Day 17 の値と類似していた。

出産後 Day 4 では，投与 1 時間後のイカチバントの乳汁中濃度は 1 mg/kg/day を投与した雌で 0.729 µg/mL であった。イカチバントの濃度は投与 4.5 時間後には 0.216 µg/mL まで低下した。1 mg/kg/day を投与した動物では，M2 は検出されなかった。3 mg/kg/day では，イカチバントの平均乳汁中濃度は，投与 1 時間後で 4.53 µg/mL，M2 濃度は 0.239 µg/mL であった。投与 4.5 時間後では，イカチバントの平均乳汁中濃度は 1.113 µg/mL，M2 濃度は 0.084 µg/mL であった。10 mg/kg/day 群のラットからは乳汁を採取しなかった。

イカチバント 1 mg/kg/day 又は 3 mg/kg/day を投与した雌動物の出生児の大半で，イカチバント及び M2 の血漿中濃度は LLOQ 未満であった。

表 2.6.6-8 出生前及び出生後の発生に関する試験において，イカチバントをラットに反復皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0141）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)			$AUC_{(0.5\text{-}4h)}$ (μg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
交尾後 Day 6							
1	雌	1.25	NM	0.09	1.08	NM	0.12
3	雌	2.74	NM	0.22	6.21	NM	0.42
10	雌	7.88	NM	0.41	21.3	NM	0.94
交尾後 Day 17							
1	雌	0.98	NM	0.08	1.62	NM	0.10
3	雌	3.16	NM	0.14	5.65	NM	0.39
10	雌	7.78	NM	0.41	NC	NM	1.14
出産後 Day 4							
1	雌	1.49	NM	0.11	NC	NM	NC
3	雌	3.77	NM	0.16	NC	NM	NC
10	雌	NM	NM	NM	NM	NM	NM

AUC = 濃度―曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，NC – 算出せず；NM：測定せず

イカチバント 10 mg/kg/day を皮下投与した 30 匹の妊娠ラットのうち，5 匹は出産困難のため妊娠期間の終わりに安楽死させ，4 匹は妊娠期間の終了時又は授乳期間の開始時に死亡しているのが判明し，11 匹は出生児が死亡したため授乳開始数日後に安楽死させ，1 匹は一見したところ気付かないうちに出産していたが，出生児は喰殺されたと推察された。この投与群の初めに投与した 12 匹の母動物を観察した後，2 回目に投与した 12 匹の母動物への投与は交尾後 Day 21 に中断し，また，最後の 6 匹の母動物（元々はサテライト動物として使用予定）への投与は交尾後 Day 19 に中断した。しかしながら，同じ影響（出産の遅延，一般症状及び胎児死亡）がみられた。10 mg/kg/day 群では，合計 9 匹の雌が出産し，問題なく出生児を哺育した。これらの雌は遅れて出産を開始し（交尾後 Day 23 以降），また，観察された顕著な一般症状（眼及び四肢の蒼白化，赤みがかった膣分泌物，円背，触ると冷たい，立毛及び腹式呼吸）は，出産時期の遅さに関連したものと考えられた。剖検では，数匹の雌が 1 又は 2 日前に出産していたにも関わらず，子宮角に依然として胎児を宿していた。雌動物あたりの平均出生児数は少なく，出産後 Day 1 から Day 4 の間の出生児の生存率は 25%であった。出産後 Day 4 以降は，出生児の死亡はなかった。

1 mg/kg/day 又は 3 mg/kg/day を投与した雌では，出産は対照群と比較してやや遅かったが，出産後も生存し，離乳するまで出生児を哺育した。各群 1 匹の雌は，出産したようにみえたものの出産が確認できず（交尾後 Day 20 から Day 25 の間に体重の大幅な低下，また，剖検で子宮角に瘢痕のみが認められる），出生児は喰殺されたと推察された。雌動物あたりの平均出生児数は対照群と同程度であった。出生前後の観察所見及び出生児の生存状況を表 2.6.6-9 に要約する。

表 2.6.6-9 出産時の出生児の生存状況の要約

パラメータ	対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
妊娠雌動物数 [a]	27	27	28	30
生存産児を有する雌動物	27	25	27	22**
出産後生存雌動物数	27	25	27	22
- 妊娠期間 (日)	21.3 ± 0.4	21.8 ± 0.4***	22.0 ± 0.4***	23.0 ± 0.7***
- 生存児死亡/不明の母体数				
- Days 0–4	5	5	6	13**
- Days 0–21	5	5	6	13**
全出生児数 (N)	338	309	337	207
出生児数/腹 (平均 ± 標準偏差)	12.5 ± 2.0	12.4 ± 2.6	12.5 ± 2.4	9.4 ± 3.8***
調整出生児数 (合計)	107	86	85	12
喰殺	10	1	8	48
不明	0	0	0	0
死亡	2	3	12	107
Day 21 日前に調整しなかった生存児数	231	223	252	195
不明/喰殺/死亡した出生児数				
- Day 0	0	0	0	0
- Days 1–4	12	3*	20	155***
- Days 5–7	0	1	0	0
出生 4 日後生存率 (%)	96.4	99.0	94.1	24.6***

出典：JE049-0141 試験
[a] サテライト動物を含む
* p<0.05, ** p <0.01, *** p <0.001

10 mg/kg/day 群の出生児は出産後 Day 1 の体重が対照群と比較して低かったが，授乳期間の終了時には同程度であった。授乳期間中の出生児の発達に対照群と投与群との間でわずかな差がみられたが，投与に関連すると考えられる所見はなかった。

離乳後（出産後 Day 22）は，死亡又はイカチバントに関連する観察所見はなかった。高投与量群の雄の体重は対照群と比較してわずかに低かったが，雌では差はなかった。摂餌量は投与群間で同程度であり，また，包皮分離又は膣貫通が起こる年齢も同様であった。出生児の機能評価では，対照群と比較して投与に関連した変化はみられなかった。すべての群で，赤血球数，ヘモグロビン値及び血中血球容積が用量相関的に増加し（1 mg/kg/day 群ではわずか），また，血糖値はすべての群の雄及び 10 mg/kg/day 群の雌で低く，この群ではトリグリセリドの平均値も低かった。

3 mg/kg/day 群の 1 組を除くすべてのペアが問題なく交尾し，交配所要日数はすべての投与群で対照群と同程度であった。受胎率は 0 mg/kg/day，1 mg/kg/day，3 mg/kg/day 及び 10 mg/kg/day 群で，それぞれ 95%，95%，100%及び 90%であった。すべての妊娠動物が，子宮摘出時に生存胚を有し，黄体数，着床数及び生存胚数は対照群及び投与群で同等程度であった。

要約すると，イカチバントは，1 mg/kg/day，3 mg/kg/day，又は 10 mg/kg/day の投与量で，妊娠期間又は授乳期間の母体に著しい影響を及ぼさなかった。しかし，10 mg/kg/day の投与量では出産が妨げられ，母動物の出産が遅延して出産中に有害な一般症状が発現した。雌動物 1 匹あたりの平均出生児数は対照群より低く，また，10 mg/kg/day 群の出生児の出生後 Day 1 から Day 4 の

間の生存率は 25%であった。1 mg/kg/day 及び 3 mg/kg/day では，出産は対照群と比較してごくわずかに遅延したが，異常な遅延は 3 mg/kg/day を投与した 2 匹の雌のみであった。F1 世代の体重，摂餌量，性的発達，学習及び記憶並びに身体的発達はすべて対照群と同程度であり，正常と考えられた。すべての群で，用量相関的な赤血球数，ヘモグロビン値及び血中血球容積の増加がみられ（1 mg/kg/day 群ではわずか），また，血糖値はすべての群の雄及び 10 mg/kg/day 群の雌で低く，この群ではトリグリセリドの平均値も低かった。本試験の条件下では，NOAEL は以下のように考えられた：

- 母体毒性：NOAEL は決定できなかった
- F1 世代の発達：3 mg/kg/day
- F1 世代の全身毒性：10 mg/kg/day

2.6.6.6.4　幼若動物を用いた試験

イカチバント：幼若ラットにおける 14 日間の皮下投与用量設定毒性試験（JE049-0172 試験，評価資料）

幼若ラットを用いた GLP の 14 日間用量設定試験を実施した（JE049-0172 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.15 項）。本試験では，イカチバントを 0 mg/kg/da，6.25 mg/kg/da，12.5 mg/kg/da 又は 25 mg/kg/day の投与量で，幼若 Crl:WI（Han）ラット（1 群あたり雌雄各 10 匹；投与開始時 22 日齢）に連日皮下注射した。さらに，TK サンプリング用のサテライト動物として，1 群雌雄各 6 匹までの群にも同様に投与した。

C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ により測定したイカチバントの曝露量は，雌雄ともに用量の増加に伴って増加し，曝露量は概ね雌雄で類似していた（表 2.6.6-10）。

試験中に死亡はみられず，顕著な臨床的所見もなかった。12.5 mg/kg/day 及び 25 mg/kg/day を投与した雌では，平均体重増加量が対照群と比較してそれぞれ 6.3%及び 7.3%低く，摂餌量は対照群と比較してそれぞれ 1.1%及び 5.3%低かった。雄の体重増加量及び摂餌量は投与の影響を受けなかった。

対照群と比較して，雄では用量相関性の脾臓重量の軽微な増加，また，雌雄で用量相関性の胸腺重量の軽微な減少がみられた。剖検では，イカチバントの影響を示す肉眼所見はなかった。脾臓及び胸腺重量だけでなく，体重増加量及び摂餌量の変化も非常に小さかっったため，これらは事実上用量を制限するものではないと考えられた。

これらの所見に基づき，MTD は 25 mg/kg と考えられ，その後受胎能評価を含む幼若ラットを用いた 7 週間の反復投与毒性試験を実施した（JE049-0173 試験）。

表 2.6.6-10　イカチバントを幼若ラットに反復（14 週間）皮下投与したときのイカチバント，M1 及び M2 の TK パラメータの平均値（JE049-0172 試験）

投与量 (mg/kg/day)	性別	C_{max} (μg/mL)			AUC_{0-t} (μg·h/mL)		
		イカチバント	M1	M2	イカチバント	M1	M2
Day 14 (ラット日齢　出産後 Day 35)							
6.25	雄	4.24	0.34	0.36	6.84	0.75	1.26
	雌	3.54	0.29	0.29	5.18[a]	0.54	0.91
12.5	雄	6.15	0.49	0.55	11.4	1.23	2.38
	雌	6.18	0.45	0.51	12.0	1.13	2.16
25	雄	12.8	0.82	0.96	34.7	2.24	5.24
	雌	10.8	0.69	0.73	24.2	1.93	4.73

AUC = 濃度―曲線下面積，C_{max} = 最高濃度，M = 代謝物
[a] $AUC_{0-\infty}$と同値

イカチバント：受胎能の評価を含む幼若ラットの 7 週間毒性試験（JE049-0173 試験，評価資料）

イカチバントを幼若ラットに，22 日齢から（ラットの 22 日齢はヒトの 2 歳児に相当すると考えられる）7 週間連日皮下投与したときの毒性を評価する GLP 試験を実施した（JE049-0173 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.15 項）。また，4 週間から 6 週間の回復期間中に，受胎能に及ぼす影響を評価した。

イカチバントを 0 mg/kg/day（溶媒；0.9%生理食塩水），3 mg/kg/day，9 mg/kg/day 又は 25 mg/kg/day（2 mL/kg）の投与量で，4 群の幼若 Crl:WI（Han）ラットに連日皮下注射した。各投与量群は，雌雄各 12 匹の構成とした。同腹児は 1 腹あたり雌雄約 4 匹ずつとし，22 日齢時にイカチバントの投与を開始した。何らかの潜在的な影響からの回復を評価するため，雌雄各 20 匹からなる追加の群にも同様に 7 週間まで投与し，その後 4 週間の非投与期間を設けた。加えて，雌雄各 20 匹の動物には全く投与せず，交配目的にのみ使用した。毒性の評価には，一般症状観察，投与部位の観察，体重，摂餌量，長骨の測定，器官重量，肉眼所見及び顕微鏡病理を含めた。受胎能は，性的成熟のデータ，交配データ及び精子学的データから評価した。

試験期間中，イカチバントに関連した死亡はみられず，明らかな有害な臨床所見もなかった。皮下経路と一致して，被毛の菲薄化，脱毛及びただれ/病変などの所見が投与部位にみられた。

毒性評価期のすべての投与群の雄，また，25 mg/kg/day 群の雌で，投与期間中に体重増加量の平均値のわずかな低下がみられ，また，回復/受胎能期の雄でもみられた。平均摂餌量にはバラツキがあり，全体的には 25 mg/kg/day を投与した群で対照群よりわずかに低かった。

長骨測定値又は膣開口にイカチバントの影響はみられなかった。包皮分離までの平均日数は用量相関的に延長し，9 mg/kg/day 及び 25 mg/kg/day を投与した回復/受胎能期の雄で有意に延長した。

イカチバントを投与した回復/受胎能期の雄を対照群の雌と交配させたとき，25 mg/kg/day 群でイカチバントに関連した交尾率，受胎率及び繁殖率の低下がみられた。非投与の雄とイカチバントを投与した回復/受胎能期の雌を交配させたときは，これらのパラメータにイカチバント投与の影響はみられなかった。

対照群の雄と交配させたイカチバントを投与した回復/受胎能期の雌の帝王切開/着床データの平均値からは，イカチバントの影響は示されなかった。対照群の雌と交配させたイカチバントを投与した雄では，25 mg/kg/day 群で着床前死亡率が増加し，結果的に雌 1 匹あたりの胚の数が減少した。これはイカチバントを雄動物に投与したときの有害作用と考えられた。

毒性評価期の雄の精子学的検査では，25 mg/kg/day 群で運動性及び速度パラメータの群平均値にイカチバントに関連した有意な低下がみられ，また，9 mg/kg/day 及び 25 mg/kg/day 群で異常精子数の有意な増加がみられた。回復/受胎能期の雄は，すべてのイカチバント投与群で精子数の減少を示したが，他のすべてのパラメータは対照群と類似していた。このことは，毒性評価期の雄でみられた所見が，少なくとも部分的には機能回復することを示している。

平均器官重量のデータにはバラツキがあった。雄では，すべてのイカチバント投与群で，前立腺及び心臓の平均重量が対照群より低かった。精巣及び精巣上体の重量はほぼ投与量に比例した低下を示し，25 mg/kg/day 群では対照群と比較して有意であった。イカチバント 25 mg/kg/day を投与した雌では，平均心臓重量が対照群より低く，また，平均子宮重量もほぼ投与量に比例した低下を示した，

肉眼所見では，25 mg/kg/day を投与した数匹の動物で，精巣及び精巣上体の小型化が記録された。また，25 mg/kg/day 群で脱毛，及び/又は注射部位の赤色化，暗色化，ただれ及び肥厚がみられた。

顕微鏡所見では，すべての投与群で精巣の尿細管細胞の空胞化及び生殖細胞の変性が，また，25 mg/kg/day 群の大半の動物で不規則な残余小体，多核細胞及び尿細管委縮がみられた。精巣上体では，すべての投与群で細胞残屑が，また，25 mg/kg/day 群の数匹の動物で精子減少症がみられた。注射部位では，対照群と比較して，すべての投与群で皮膚炎/毛嚢炎，蜂巣炎，筋炎/ミオパチー，上皮過形成，角化亢進及び皮膚線維症を含む炎症性病変の全体的な増加がみられた。

高投与量群でみられた精巣，精巣上体及び注射部位の肉眼所見は，回復期間の後に対照群と同程度になった。顕微鏡所見では，注射部位の所見は完全な回復のエビデンスが認められ，また，精巣及び精巣上体にみられた変化には部分的な回復がみられた。

結論として，イカチバントを 25 mg/kg/day の投与量で 22 日齢の雌雄ラットに 7 週間皮下投与したとき，雄ラットで包皮分離の平均日数の増加，部分的な回復性を示す精子学的パラメータに及ぼす作用，及び受胎能の障害が生じた。その他の所見として，子宮内の着床前死亡率の増加，並びに精巣，精巣上体，前立腺及び子宮重量の低下がみられた。

9 mg/kg/day の投与量では，雄ラットで包皮分離までの平均日数の増加，異常精子数の増加，精子数減少，精巣/精巣上体，前立腺重量の低下，並びに体重増加量のわずかな低下がみられた。

3 mg/kg/day の投与量では，毒性試験期の雄のみで体重増加量が低下し，また，精巣/精巣上体重量の低下がみられた。

すべての投与量で，精巣及び精巣上体で部分的な回復性を示す顕微鏡所見がみられ，投与部位では完全な回復性を示す顕微鏡所見がみられた。

雌の NOAEL は 9.0 mg/kg/day であった。すべての投与量で精巣及び精巣上体に顕微鏡所見がみられたため，これらは 4 週間の非投与期間後に部分的に回復（非投与期間後にみられた尿細管委縮の増加を含む）したものの，本試験では雄の NOEL は決定できなかった。

雄でみられた影響の大部分は，B2 受容体拮抗剤であるイカチバントの既知の作用から予測されるものであった。ラットの 26 週間毒性試験（JE049-0163 試験）では，3 mg/kg/day 及び 9 mg/kg/day の投与量で同様の所見が観察されている。しかし，それらの作用は雄ラットの交尾行動や受胎能に機能的な障害をもたらさなかった。投与量 3.0 mg/kg/day での雄の所見は，投与量の増加に伴って頻度や重症度の悪化がみられた一連の作用の開始を示すものであり，これらの所見の意義を本試験から十分に見定めることはできない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

皮下投与後の局所忍容性についてウサギを用いて評価した結果，イカチバントは 40 mg/mL まで良好な忍容性を示すと考えられた。ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では，イカチバントは非刺激性と分類された。

ウサギに単回皮下投与したときの局所忍容性（JE049-0142 試験，参考資料）

イカチバントを単回皮下投与したときの局所忍容性を評価した非 GLP 試験では，イカチバントを 5 mg/mL，10 mg/mL，20 mg/mL，40 mg/mL の濃度で，1 mL の酢酸溶液としてニュージーランドホワイトウサギ（1 群雄 3 羽；2 カ月から 4 カ月齢；2.17 から 2.40 kg）に皮下注射した（JE049-0142 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）。イカチバント酢酸溶液は左脇腹に，等量の溶媒を右脇腹に注射した。体重及び一般症状を記録し，局所反応を毎日評価した後，Day 4 に動物を安楽死させて剖検及び肉眼検査を実施した。また，注射部位の組織学的検査を実施した。

局所部位の肉眼検査から，記録された少数の局所反応の程度は軽微で，用量相関性はなく，また，頻度及び重症度は被験薬及び対照の両投与部位で類似していることが示された。さらに，局所反応はすべての動物では観察されなかった。イカチバント投与に関連した顕微鏡所見は観察されなかった。

イカチバント酢酸塩を 40 mg/mL までの濃度でウサギに皮下注射したときの忍容性は良好であると結論付けられた。

HOE 140（S 89 0140）：剪毛したウサギの無傷及び損傷皮膚を用いた皮膚一次刺激性試験（パッチテスト）（JE049-0145 試験，評価資料）

イカチバントを投与したときの皮膚刺激性を評価した GLP 試験では，ニュージーランドアルビノウサギ（雄雌各 3 羽；6 カ月齢；2.8 から 4.4 kg）の隣接する脇腹の 2 か所を剪毛し，そのうち 1 か所をスカリファイヤーで損傷させた（JE049-0145 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）。各部位を 0.5 mg/mL のイカチバント溶液（酢酸，酢酸ナトリウム，塩化ナトリウム，塩化ベンザルコニウム及び水を含む処方）0.5 g を浸み込ませた 2.5 x 2.5 cm の外科用ガーゼで覆った。各々のガーゼに絆創膏を貼った後，処置を保つため塩化ポリビニルフィルム及び収縮性の包帯で覆った。包帯とパッチは 24 時間後に除去した。皮膚反応は，被覆物除去直後，さらに 24 時間後及び 48 時間後に評価した。判定法（一次刺激性物質の試験方法；Federal Register 38；［FR 27019, 27Sept 1973］）により，「紅斑及び痂疲の形成」及び「浮腫の形成」を評価し，無傷及び損傷部位の両方を 0 から 4 までのスコアでそれぞれスコア化した。一羽のウサギが処置後 48 時間及び 78 時間後に，有傷皮膚でごく微かな紅斑を示した。イカチバントは，ウサギの皮膚に対し「無刺激性」であると分類された。

イカチバントの局所忍容性を裏付けるデータ

以下に要約するデータは，様々な動物種を用いてイカチバントを異なる投与経路及び投与スケジュールで投与したときの局所忍容性を評価したものであり，イカチバントの忍容性及び安全性を裏付けると考えられる。これらのデータは参考資料として本項並びに「2.6.7 毒性試験概要表」，2.6.7.16 項に収載する。

イカチバントがヒト肥満細胞に及ぼす作用及びその特徴（JE049-0214 及び JE049-0215 試験，参考資料）

イカチバントがヒト皮膚肥満細胞のヒスタミン遊離に及ぼす作用を評価した試験（JE049-0214 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）では，ヒト皮膚肥満細胞を緩衝液中でインキュベートしたときの自発的なヒスタミン遊離は，細胞内全ヒスタミン量の 4%未満であった。0.1 μM 及び 1 μM のイカチバントとのインキュベーションにより，ヒスタミン遊離量は緩衝液の対照群よりそれぞれ 4.0 ± 2.0%及び 4.5±1.5%上昇したが，用量相関性はみられなかった。サブスタンス P 及び第一世代のブラジキニン拮抗剤である NPC 567 は，明らかな用量依存的遊離を示した。ヒト皮膚肥満細胞において，イカチバントは明らかなヒスタミン遊離作用を示さないと結論付けられた。

以降の試験の目標は，イカチバントとのインキュベーション後に，ヒト皮膚肥満細胞のどのメディエータが遊離するかを決定し，イカチバントに対する肥満細胞の反応の用量依存性及びキネティクスの特徴を明らかにすることであった。ヒト肥満細胞は，LAD2 細胞株又は乳房縮小術中に得られた皮膚標本の真皮から調製した（JE049-0125 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16

項）。自動蛍光測定法を用いて，合計量（過塩素酸による細胞融解後），自発的遊離量（緩衝液のみとインキュベーション後），又はカルシウムイオノフォア（A 23187）あるいはイカチバントで誘導したヒスタミン遊離量を測定した。トリプターゼの総活性（凍結/融解による細胞融解後），自発的活性，また，A 23187，抗 IgE 刺激，あるいはイカチバントで誘導したときの活性は，405 nm で分光光度的に測定した。ロイコトリエン及びプロスタグランジンの自発的活性，A 23187 又はイカチバントで誘導したときの活性は酵素免疫測定法（ELISA）を用いて測定した。

イカチバントは，皮下投与後に予想される濃度（> 0.1 mM）で，貯蔵成分の脱顆粒及び単離ヒト肥満細胞由来の炎症メディエータの *de novo* 合成を誘導した。

イカチバントは，野生型，B2-/-及び KITW/KITW-v マウスの単離皮膚からのカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）の遊離を用量及びカルシウム依存的に誘導するが，TRPV1-/-マウスでの誘導は弱い（JE049-0216 試験，参考資料）

イカチバント刺激後のカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）遊離の評価では，異なる 5 系統の雌雄マウスの後肢の膝下から皮膚弁を採取し，合成間質液（SIF）中 32ºC でインキュベートした（JE049-0216 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）。30 分後，イカチバント（1，3.1，10 mM）を含む SIF 又はカルシウムを含まない SIF で，皮膚をそれぞれ 5 分間インキュベートした。インキュベーション液中の免疫反応性 CGRP を ELISA により測定した。

これらのデータから，ヒトへの皮下投与後に予想される濃度で，イカチバントは，カルシウム及び TRPV1（バニロイド受容体-1）にはある程度依存的に，また B2 受容体及び肥満細胞には非依存的に，マウス単離皮膚からの免疫反応性 CGRP 遊離を刺激する能力があることが示された。

HOE 140（S 89 0140）：ウサギの眼における粘膜忍容性（JE049-0146 試験，参考資料）

イカチバントの眼に対する忍容性を評価した GLP 試験では，イカチバント 0.5 mg/mL 水溶液（酢酸，酢酸ナトリウム，塩化ナトリウム，塩化ベンザルコニウム及び水を含む処方）0.1 mL をニュージーランドホワイトウサギ（雌雄各 3 羽；6 月齢；2.9 から 4.0 kg）の左眼結膜嚢に投与し，対照として右眼は未処置のままとした（JE049-0146 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）。投与 1，7，24，48，72 時間後に，これら眼の角膜，虹彩，結膜を検査し，刺激性をそれぞれスコア化した。24 時間後，結膜嚢を生理食塩水で洗浄し，48 時間及び 72 時間後に希釈したフルオレセインナトリウム溶液を点眼して潜在的な刺激作用をスコア化した。その結果，いずれの時点でも刺激作用はみられなかった。

イカチバントは，ウサギの眼に対し「無刺激性」であると分類された。

HOE 140（S 89 0140）：ウサギを用いた単回投与局所忍容性試験（動脈内/静脈内/静脈傍投与）（JE049-0143 試験，参考資料）

異なる投与経路での局所忍容性を評価した GLP 試験では，予め調製したイカチバント 1 mg/mL 溶液を，ニュージーランドアルビノウサギ（1 群雌 4 羽；6 カ月齢；3.5 kg から 4.6 kg）の耳に動脈内（0.5 mL），静脈内（0.5 mL），又は静脈傍（0.1 mL）注射した（JE049-0143 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）。注射液の他の成分は，注射用水に溶解させた酢酸，水酸化ナトリウム及び塩化ナトリウムであった。イカチバントは右耳に注射し，左耳には同量の 0.9%塩化ナトリウム溶液を注射した。動脈内及び静脈内投与の注射速度は 2 mL/min とした。注射の 24 時間後及び 120 時間後に 1 群 2 羽のウサギを安楽死させ，注射部位の肉眼検査及び顕微鏡検査を実施した。

単回投与 24 時間後から 120 時間後までの注射部位の肉眼検査及び顕微鏡検査から，イカチバント 1 mg/mL 溶液の単回動脈内，静脈内及び静脈傍投与の忍容性は良好であることが示された。

ウサギを用いた HOE 140（S 89 0140）注射液の単回関節内投与局所忍容性試験（JE049-0144 試験，参考資料）

関節内投与の局所忍容性を評価した GLP 試験では，イカチバント 10 µg/mL 又は 60 µg/mL 溶液（予め調製した 1 mg/mL 溶液から等張食塩水で希釈）0.5 mL を，ニュージーランドアルビノウサギ（1 群雄 4 羽；4 カ月齢；2.6 kg から 3.3 kg）に関節内注射した（JE049-0144 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.16 項）。イカチバントは右膝に注射し，左膝には同量の希釈したプラセボ溶液を注射した。注射 24 時間後に各群 2 羽を安楽死させ，注射 120 時間後に残りの 2 羽を安楽死させた。注射部位及び膝の肉眼検査及び顕微鏡検査を実施した。

関節内投与したとき，イカチバントは 60 µg/mL まで良好な忍容性を示した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 抗原性

モルモットを用いた抗原性の評価により，イカチバントの免疫原性は低いことが示唆された。Maximization Test に基づき，イカチバントは皮膚接触で潜在的な感作性物質であると考えられた。

イカチバントは，フロイントアジュバントの併用投与を含む感作スケジュールでも弱い抗原性しか示さないが，このことは反復投与毒性試験における抗イカチバント抗体の出現を測定する試みによってさらに強調される。ラット及びイヌの皮下投与試験では，いずれも当初の試験計画に抗体の探索が含まれていた。陽性血清を惹起する試みがうまくいかず（JE049-0166 試験），したがって抗体を検出することはできなかった。いずれの動物種でも，何らかの免疫を介した反応に関連する可能性がある毒性，あるいは抗体が形生された場合に予想される，反復投与による血漿中イカチバント濃度の低下のいずれの点でも，抗体形成の兆候は認めらなかった。

モルモットを用いた HOE 140 の抗原性試験―同種 4 時間受動皮膚アナフィラキシー試験（JE049-0147 試験，評価資料）

抗原性を評価した GLP 試験では，Hartley モルモット（雄 5 匹；371–411 g）に，イカチバントを (1) 2.02 mg/animal を週 5 回，3 週間経鼻投与，(2) 2.02 mg/animal を週 5 回，3 週間皮下注射，又は (3) 2.02 mg/animal をフロイントコンプリートアジュバント（FCA）及び不完全フロイントアジュバントの懸濁液として，週 1 回，4 週間皮下注射して感作した（JE049-0147 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。陽性対照の動物は，0.5 mg/animal のオバルブミンを FCA 及び不完全フロイントアジュバントの懸濁液として，週 1 回，4 週間皮下注射して感作した。最後の感作のための注射の 14 日後に血清を採取し，受動皮膚アナフィラキシー（PCA）試験により抗体の存在を検査した。イカチバントで感作した動物からの血清を皮内注射し，4 時間後にイカチバント（0.048 mg/animal 又は 0.162 mg/animal）又はウシ血清アルブミン（BSA）–イカチバント抱合体（2 mg/animal）の静脈内注射によりレシピエント動物のチャレンジを行った。オバルブミンで感作した動物は，オバルブミンの静脈内注射によりチャレンジを行った。

イカチバントのみで感作したモルモットの血清は，経鼻又は皮下投与のいずれの場合も，イカチバント又は BSA–イカチバント抱合体でチャレンジしたときの PCA 反応はすべて陰性であった。イカチバント+アジュバントで感作した群では，BSA–イカチバント抱合体でチャレンジした際に 1 匹の血清が弱い陽性を示した（力価 2^3 から 2^5）が，イカチバントのみでチャレンジしたときはすべて陰性であった。対照的に，オバルブミンで感作したモルモットの血清は，PCA 反応ですべて高力価（2^{12} から 2^{16}）の陽性反応を示した。本試験により，イカチバントの抗原性が低いことが示された。

HOE 140，製剤（S 89 0140）：Pirbright-White モルモットを用いた Maximization Test による感作性の検討（JE049-0148 試験，評価資料）

イカチバントの感作性を評価した GLP 試験では，10 匹の雌 Pirbright-White モルモットを，50% FCA，イカチバントの 2%食塩水溶液，及びイカチバントの 2%食塩水と 50%FCA の懸濁液を各 0.1 mL を，背部の近接する部位に 2 回皮内注射して感作した（JE049-0148 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。5 匹の対照動物からなるもう 1 つの群には，イカチバントを含まない同じ処方を用いて感作した。初回感作の 7 日後，皮膚感作誘導期として，注射部位に 25%イカチバント溶液 0.5 mL を浸み込ませたセルロースパッチを貼付し，不透性フィルムと伸縮性包帯の密封包帯で 48 時間固定した。さらに 14 日後，25%イカチバント溶液 0.5 mL を浸み込ませたセルロースパッチを左脇腹に貼付してチャレンジを行った。パッチは密封包帯で 24 時間固定し，24 時間及び 48 時間後にチャレンジ部位の反応を評価した。

皮内注射後，投与群及び対照群とも，FCA を投与した部位に中等度の浮腫と輪郭のはっきりした紅斑が認められた。皮膚感作誘導後，これらの注射部位は両群とも壊死した。皮膚チャレンジ後，イカチバントを投与した 10 匹中 8 匹の動物で軽微又は輪郭のはっきりした紅斑が発現した

のに対し，対照群の 5 匹の動物はすべて皮膚刺激性の徴候を示さなかった。イカチバントは皮膚接触で潜在的な感作性物質であると考えられた。

過免疫試験におけるイカチバントに対する抗体反応の評価（JE049-0166 試験，参考資料）

本非 GLP 試験では，過免疫スケジュールにより，毒性試験及び臨床での抗体発現の評価に使用し得る抗イカチバント標準抗体の作成を試みた（JE049-0166 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。イカチバント - サイログロブリン抱合体とアジュバントとして LPS を用い，ラット，イヌ，サル及びウサギで標準抗体を惹起するための実験を行った。抗体の検出には ELISA を用い，抗体を含む血清の精製にはアフィニティークロマトグラフィーを用いた。

ラットを免疫したが，約 1：512 という非常に低い力価の抗イカチバント免疫グロブリン G（IgG）しか得られなかった。血清を遊離イカチバントとインキュベーションした後にシグナルの阻害が示されたことから，この弱いシグナルは特異的であったが，血清から抗体は精製できなかった。弱いシグナル（1：512）はイヌでも観察され，血清を精製して力価 1：16 の溶出液が得られたが，この溶出液は非特異的であり，遊離イカチバントを添加してもシグナルは阻害されなかった。サルでの結果はイヌと同様であった。他の動物種で得られた結果とは対照的に，ウサギでは高力価（> 1：100000）の抗体が惹起され，精製することができた。

これらの結果から，イカチバントの抗原性が弱いことが確認され，低分子のたん白質抱合体による免疫に対してより感受性が高いことが知られているウサギでのみ十分な抗体反応が生じた。

2.6.6.8.2　毒性発現の機序に関する試験

ブラジキニン拮抗剤 HOE 140：雄ラットにおける皮下注射 vs 皮下インフュージョン：下垂体―精巣軸に及ぼす影響（JE049-0149 試験，参考資料）

ブラジキニン拮抗剤が下垂体―精巣軸に及ぼす影響を評価した非 GLP 試験では，イカチバント 0.25 mg/day/animal を雄の Wistar ラット（190 g から 200 g）に 28 日間皮下注射又は浸透圧ミニポンプを用いて皮下インフュージョン投与し，その後 56 日間の回復期間を設けた（JE049-0149 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。イカチバントの連日投与は，注射又はインフュージョンのいずれでも，投与終了時に下垂体―精巣軸に影響を及ぼさなかった（精巣重量，前立腺重量，血清又は精巣のテストステロン濃度に影響がなく，また，精巣の形態が組織学的に正常）が，副腎重量の増加がみられた。56 日間の回復期間（無投与）後，インフュージョン投与された動物では，血清及び精巣のテストステロン濃度の有意な増加，及び前立腺及び精嚢重量の有意な増加がみられたが，精巣重量は変化しなかった。精巣のテストステロン濃度は，注射した動物でも増加したが，有意ではなかった。下垂体の LH 及び FSH 濃度は，注射した動物では変化しなかったが，インフュージョン投与した動物ではわずかに減少した。

これらのデータは雄の生殖ホルモンに対する遅発効果を示唆しているが，[redacted] 年に実施されたもので，最近の厳密なラットの試験（JE049-0108 試験及び JE049-0139 試験）では再現されなかった。

2.6.6.8.3　不純物及び関連物質の毒性試験

イカチバントは 2 種の非天然アミノ酸，[redacted] 及び [redacted] を含んでおり，両物質の単回投与毒性試験が実施されている。イカチバント製剤の安定性試験から，イカチバントは開裂して 2 つの分子，イカチバント(1–6)及びイカチバント(7–10)を生じることが示されている。イカチバント(1–6)を用いた一連の個別の試験を実施した。

イカチバント(7–10)は，イカチバントを投与したときにラット及びイヌの血漿中で検出された主要代謝物の 1 つである M2 と同一である。非臨床動物種での代謝物 M2 の 1 ヵ月間の循環曝露量（AUC）が，臨床で検出された曝露量と同等あるいはそれ以上であることから，M2 の安全性は確認されている（2.6.6.8.6 項を参照）。ICHQ3A（R2）では，主要代謝物でもある不純物については個別の安全性の確認は不要とされている（ICHQ3A [R2]）。したがって，イカチバント(7–10)は，不純物及び主要代謝物として十分に評価されていると考えられる。

[redacted]：マウスの単回皮下投与毒性試験（JE049-0151 試験，評価資料）

マウスを用いて単回投与毒性を評価した GLP 試験では，[redacted] を蒸留水に溶解し，1000 mg/kg を雌雄各 2 匹の NMRI マウスに単回皮下注射した（JE049-0151 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。3 週間の観察期間を通して，投与に対する反応や死亡はみられず，体重も正常に増化した。安楽死後させた動物の解剖検体の肉眼検査では，何ら変化は認められなかった。これらの結果から，マウスにおける [redacted] の MTD は，最大皮下投与可能量 (1000 mg/kg) を上回っていることが示された。

[redacted]：マウスの単回皮下投与毒性試験（JE049-0152 試験，評価資料）

マウスを用いて単回投与毒性を評価した GLP 試験では，[redacted] をジャガイモ澱粉糊に懸濁し，1000 mg/kg を雌雄各 2 匹の NMRI マウスに単回皮下注射した（JE049-0152 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。雄マウスでは影響は観察されなかったが，雌マウスでは運動性の低下，一過性の失調性歩行，努力呼吸及び虚脱が認められ，2 匹とも投与 24 時間以内に死亡した。雄マウスの体重は正常であった。死亡した雌及び 3 週間の観察期間終了時の雄の解剖検体の肉眼検査をでは，何ら変化は認められなかった。マウスに皮下注射したときの [redacted] の LD_{50} は約 1000 mg/kg である。

イカチバント(1–6)：細菌を用いた復帰突然変異試験（JE049-0154 試験，評価資料）

イカチバント(1–6)の変異原性を評価した GLP 試験では，*Salmonella typhimurium* TA 100，TA 98，TA 102，TA 1535 及び TA 1537 株を用いて評価した（JE049-0154 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。本試験は，156.3 µg/plate から 5000 µg/plate までの濃度範囲で，Aroclor 1254 を注射したラットの肝臓から調製した S9 画分による代謝活性化あり及びなしの条件で実施した。各菌株について独立した 2 回の実験を行い，また，適切な陽性対照を含めた。

イカチバント(1–6)は，代謝活性化あり及びなしの条件で，変異原性のエビデンスを示さなかった。

イカチバント：培養ヒトリンパ球を用いた *in vitro* の染色体異常試験（JE049-0156 試験，評価資料）

染色体異常誘発能を評価した GLP 試験では，イカチバント(1–6)を，2 回の独立した実験で，いずれも Aroclor 1254 を投与したラットの肝臓から調製した S9 画分による代謝活性化あり及びなしの条件で検討した（JE049-0156 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。最初の実験では，培養リンパ球をイカチバント(1–6)又は対照物質に 3 時間曝露させた後洗浄した。正常細胞周期の約 1.5 倍に相当する処理開始 20 時間後に細胞を回収した。2 番目の実験では，S9 存在下又は継続的に S9 非存在下で細胞をイカチバント(1–6)又は対照物質に 3 時間曝露させ，正常細胞周期の約 1.5 倍及びその 24 時間後に相当する処理開始 20 時間後又は 44 時間後に細胞を回収した。回収する 1.5 時間前に細胞をコルセミドで処理し，有糸分裂の中期で細胞分裂を停止させた。低張液で処理した後細胞を固定してガラス上に広げ，染色してスコア化した。

5000 µg/mL までの濃度のイカチバント(1–6)，代謝活性化あり及びなしの両条件下で培養し，また，観察された細胞毒性が許容範囲（分裂指数は最大 63%）と考えられるこの最大濃度まで，すべての条件で分裂中期の解析を実施した。

本試験の条件で，イカチバント(1-6)は，5000 µg/mL の濃度，S9 非在下で 20 時間インキュベーションしたとき，また，2500 µg/mL 及び 5000 µg/mL の濃度で 44 時間後インキュベーションしたとき，培養ヒトリンパ球で染色体異常を誘発した。S9 有り及びなしの条件で 3 時間インキュベーションしたときには影響はみられなかった。これらの濃度では，細胞分裂は 40%以上阻害された。したがって，これらの高濃度かつ長時間のインキュベーション時間で観察された，ヒトリンパ球における染色体異常の増加は，細胞毒性の結果であり，真の遺伝毒性作用ではない可能性が高いと考えられる。

イカチバント(1-6)：マウスの骨髄での小核誘発（JE049-0167 試験，評価資料）

この GLP 試験は，分解物イカチバント(1–6)が，投与したマウスの骨髄中多染性赤血球（PCE）で小核を誘発するかどうかを評価するために実施した（JE049-0167 試験，［2.6.7 毒性試験概要

表］，2.6.7.17 項）。本試験の最初の用量設定段階では，イカチバント(1–6)を 200 mg/kg/day 又は 300 mg/kg/day の投与量で，Crl：CD–1（ICR）マウス（200 mg/kg では雌雄各 2 匹，300 mg/kg では雌雄各 1 匹）に連続 2 日間静脈内注射した。300 mg/kg/day（投与速度は 2 mL/min）では，雌雄各 1 匹のみに投与したが，いずれも投与直後に死亡した。200 mg/kg/day（1 mL/min）では死亡はみられなかった。一般症状として嗜眠 ，活動低下及び四肢の蒼白がみられたが，雌雄間で観察された毒性に実質的な差はなかったため，主試験の小核試験は雄のみを用いて実施した。用量設定の結果から，200 mg/kg/day（投与速度 1 mL/min）の投与量が適切な MTD の推定値と考えられ，この用量を小核試験の最高投与量として選択した。

小核試験では，溶媒（0.9% NaCl）又はイカチバント(1-6)を 20，60，200 mg/kg/day の投与量，10 mL/kg の投与容量で，1 群雄 6 匹（200 mg/kg/day 群では 7 匹）のマウスに連続 2 日間，1 mL/min の投与速度で静脈内ボーラス投与した。

雄マウス 5 匹の追加の群には，必要な陽性対照を 10 mL/kg の投与容量，2 mL/min の投与速度で，投与 2 日目に単回投与した。陽性対照には生理食塩水に溶解したシクロホスファミド 40 mg/kg を用いた。

200 mg/kg/day のイカチバント(1–6)を投与した 7 匹中 4 匹は，投与後に痙攣をおこして死亡し，残りの 3 匹のうち 2 匹で頻呼吸がみられた。20 及び 60 mg/kg/day 群では毒性の臨床徴候は観察されなかった。溶媒群，20 mg/kg/day 群及び陽性対照群では，体重増加量の群平均の増加が観察されたが，60 mg/kg/day 群及び 200 mg/kg/day 群では体重増加は観察されなかった。

最終投与の約 24 時間後に屠殺した動物から骨髄塗抹標本を作製し，MN-PCE 及び正染性赤血球の数を計測した。200 mg/kg/day 群で生存していた 3 匹からも骨髄を回収したが，数が不十分であったこと及び観察された毒性の程度から，この投与量は解析に不適と考えられた。

溶媒対照群のマウスでは，MN-PCE の個々の出現頻度は，過去の溶媒対照の分布のヒストリカルデータと比較して許容範囲内と考えられた。陽性対照群の動物では，MN PCE 数は顕著な増加を示し，陽性対照群における頻度は同時対照群より有意に高かった。

使用した実験条件では，イカチバントの分解産物であるイカチバント(1–6)は，雄マウスに 60 mg/kg/day まで投与しても，骨髄の多染性赤血球で小核を誘発しなかった。本試験の条件では，イカチバント(1–6)は遺伝毒性を示さなかった。

イカチバント(1–6)：ラットの 13 週間皮下投与毒性試験（JE049-0171 試験，評価資料）

イカチバント(1–6)の 13 週間皮下投与 GLP 毒性試験では，イカチバント(1–6)を 0.4 mg/kg/day，2 mg/kg/day 又は 10 mg/kg/day の投与量で，HsdHan™ WIST ラット（1 群雌雄各 10 匹）に 13 週間皮下注射した（JE049-0171 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。本試験では，摂餌量，体重増加量，検眼鏡検査及び臨床病理パラメータに関して，被験物質に関連した所見はなかった。また，検討したすべての投与量で，被験物質に関連した組織病理学的所見もなかった。イカチバ

ント(1–6)の投与は，本試験で用いたすべての投与量で良好な忍容性を示し，有害事象の徴候もなかった。これらの所見に基づき，NOAEL は 10 mg/kg/day と決定された。

イカチバント(1–6)：ラットでの単回静脈内投与毒性（JE049-0155 試験，評価資料）

単回静脈内投与の毒性を評価した GLP 試験では，100 mg/kg のイカチバント(1–6)を Sprague-Dawley ラット（雌雄各 5 匹）に単回静脈内注射した（JE049-0155 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。動物は 14 日後に安楽死させた。死亡はみられず，投与した動物の体重増加量に影響はみられず，また，臨床所見又は肉眼所見も観察されなかった。Sprague-Dawley ラットにおける最少致死量は 100 mg/kg 以上と結論付けられた。

2.6.6.8.4　その他—溶血性

HOE 140 の *in vitro* 溶血試験（JE049-0150 試験，評価資料）

In vitro での溶血能性を評価した GLP 試験では，3 名のボランティアからヒトの新鮮血液を採取し，イカチバントの溶血性を肉眼検査及び分光光学的検査により評価した（JE049-0150 試験，［2.6.7 毒性試験概要表］，2.6.7.17 項）。視覚的な観察では，1 mL の 0.1%（1 mg/mL）イカチバント溶液を全血 0.1 mL と混合した。分光光学的分析用では，洗浄した赤血球を生理食塩水に再懸濁し（全血 0.4 mL からの細胞を 8 mL の食塩水に再懸濁），この赤血球懸濁液 1 mL を 1 mL の 0.1%イカチバント溶液と混合した。それぞれの場合で，37ºC で 30 分間インキュベーションし，その後試験管を遠心して，溶血を視覚的に観察するか，あるいは 550 nm で分光光学的に測定した。各実験には，生理食塩水とインキュベーションした陰性対照及び蒸留水とインキュベーションした陽性対照を含めた。それぞれの方法による評価から，イカチバントは溶血を誘導しないことが示された。

2.6.6.8.5　その他—毒性試験

イカチバントは 290 から 700 nM 間の波長で光を吸収しない（3.2.P.2.2 項参照）。ガイダンス（ICH S10，2012 年 12 月）によれば，光毒性及び/又は光アレルギーを示す化学物質については，下記の特徴が重要とされており、これらの条件の一つでも当てはまらない場合には，通常その化合物は光毒性の懸念を直接呈することがないと考えられる。これらの特徴には，自然太陽光の波長内（290–700 nm）に光の吸収帯が存在；UV–可視光の吸収により反応性に富んだ分子種を形成；光に曝露される組織（皮膚や眼）に十分な量が分布，が含まれる。

したがって，イカチバントは光毒性の直接的な懸念を示さないと考えられる。

2.6.6.8.6 その他：臨床での曝露量と比較した，イカチバント代謝物（M1 及び M2）の毒性試験からの安全性マージン

イカチバントの *in vitro* 及び *in vivo* における代謝試験により，2 つの主要代謝物（M1 及び M2 と命名）が同定されており，これらはラット，イヌ及びヒト間で一貫していると考えられる。*In vitro* の検討から，イカチバントの代謝はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）に依存せず，結果的にチロクローム P450（CYP450）を介したものではないことが示されている。反復投与毒性試験，ラットの胚・胎児発生毒性試験及びがん原性試験の結果に基づき，M1 及び M2 の安全性は，ICH M3 R2 にしたがって，非臨床的に十分に評価されていると考えられる（表 2.6.6-11）。

イカチバントを反復投与したときののイカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK は，マウス，ラット及びイヌで評価されている。イカチバント，M1 及び M2 の曝露に明らかな性差を示すエビデンスは認められなかった。イカチバント，M1 及び M2 の曝露量は，投与量の増加に伴って増加した。イカチバント，M1 及び M2 の曝露量が反復投与によって何らかの変化を示すという明らかなエビデンスはなかった。ラットとイヌ両方で，イカチバントの曝露量は M1 及び M2 の曝露量よりも著しく多かった。

イカチバントの臨床試験で得られた血漿中の M1 及び M2 の曝露量を評価し，非臨床安全性試験での曝露量と比較した。イカチバントの臨床使用のために適正な安全性マージンを担保するため，反復投与一般毒性試験及びがん原性試験で血漿中の M1 及び M2 曝露量を測定した（ICH M3 R2 Q&A）。動物での曝露量がヒトでみられた曝露量（AUC ベース）の少なくとも 50%以上あれば，一般に，代謝物の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられる

臨床でのイカチバントの用法は間欠投与である。1 回 30 mg の用量を 1 日 3 回まで投与してもよいとしており，1 カ月単位では，臨床使用で患者に投与された最大投与量は 30 mg の 8 回投与であった。この臨床での間欠投与法を考慮し，非臨床の安全性マージンは，1 日単位及び 1 カ月単位で算出した。ラット及びイヌでの曝露量を外挿するため，1 カ月は 4 週間又は 28 日間とした。

臨床で 30 mg を単回投与したとき，M1 の $AUC_{0\text{-}24}$ は 1.68 μg· h/mL（最悪の場合を想定し，女性での最大曝露量を使用；HGT-FIR-061 試験）である。イヌを用いた 9 カ月試験（JE049-0164 試験）では，イカチバントを 1 mg/kg の投与量で 1 日 3 回，週 2 回投与（NOAEL/MTD）したときの循環血中の M1 の曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$）は，約 1.52 μg· h/mL であり，これは臨床で認められた曝露量と類似（2 倍以内）していた。ラット 26 週間毒性試験（JE049-0163 試験）における LOAEL での M1 の曝露量は，臨床で 30 mg を単回投与したときに認められた曝露量の約 1/3 である。胚・胎児発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施したが，TK 評価はこれらの試験に含まれなかった。ラットの胚・胎児発生毒性試験（JE049-0139 試験）における NOAEL は 25 mg/kg/day を超えており，この投与量でのラットの M1 の曝露量は，ラット 26 週間反復投与毒性試験の 3 mg/kg/day（LOAEL）で認められた曝露量（JE049-0163 試験；M1 = 0.59 μg· h/mL）よりも十分に高いことが合理的に予測できることから，胚・胎児発生の安全性に関し，M1 の曝露量はカバーされている可能性が高いことが示唆される。マウス及びラットのがん原性試験（2 年

間のバイオアッセイ；それぞれ JE049-0175 及び JE049-0162 試験）では，検討した最高投与量（マウスでは 15 mg/kg/day の週 2 回投与，ラットでは 6 mg/kg/day）での M1 の曝露量は 2.62 μg·h/mL（マウス）及び 1.36 μg·h/mL（ラット）μg/h/mL であり，臨床で 30 mg を単回投与したときの M1 の曝露量と類似していた。

臨床での最大使用量を，1 カ月間で 30 mg を合計 8 回と仮定すると，M1 の安全性マージンはラットの 26 週試験（JE049-0163 試験；3 mg/kg/day，LOAEL）（1.2 倍），イヌの 9 カ月試験（JE049-0164 試験；1 mg/kg TID，週 2 日）（0.9 倍），マウスのがん原性試験（JE049-0175 試験；NOAEL 15 mg/kg，週 2 日）（1.6 倍），及びラットのがん原性試験（JE049-0162 試験；NOAEL 6 mg/kg/day）（2.8 倍）で十分にカバーされていた。

表 2.6.6-11 ヒトでの曝露量と反復投与毒性試験及びがん原性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量との比較

動物種/試験番号	投与量/投与スケジュール	投与期間	平均 1 日 $AUC_{0-\infty}$[a] (µg·h/mL)	平均 1 カ月 AUC (µg·h/mL)	安全性マージン (1 日)	安全性マージン (1 カ月)
イカチバント						
ヒト[b] HGT-FIR-061	30 mg	単回投与	2.18	–	–	–
	3[c] x 30 mg	1 日に 3 回投与	6.73	–	–	–
	8[d] x 30 mg	1 カ月間に 8 回投与	–	(2.18 x 8) 17.44	–	–
ラット JE049-0163	3 mg/kg/day[e]	26 週間	6.22	(6.22 x 28) 174.16	0.92	9.99
イヌ JE049-0164	1 mg/kg 1 日 3 回，週 2 回	39 週間	9.57	(9.57 x 8) 76.56	1.42	4.39
マウス JE049-0175	15 mg/kg/day; 週 2 回	26 週間 (2 年間試験の一部)	21.15	(21.15 x 8) 169.2	3.14	9.70
ラット JE049-0162	6 mg/kg/day	26 週間 (2 年間試験の一部)	13.0	(13.0 x 28) 364	1.93	20.87
代謝物 M1						
ヒト[b] HGT-FIR-061	30 mg	単回投与	1.70	–	–	–
	3[c]x 30 mg	1 日に 3 回投与	4.96	–	–	–
	8[d] x 30 mg	1 カ月間に 8 回投与	–	(1.70 x 8) 13.6	–	–
ラット JE049-0163	3 mg/kg/day[a]	26 週間	0.589	(0.589 x 28) 16.5	0.12	1.21
イヌ JE049-0164	1 mg/kg 1 日 3 回，週 2 回	39 週間	1.52	(1.52 x 8) 12.16	0.31	0.89
マウス JE049-0175	15 mg/kg/day; 週 2 回	26 週間 (2 年間試験の一部)	2.62	(2.62 x 8) 20.96	0.53	1.54
ラット JE049-0162	6 mg/kg/day	26 週間 (2 年間試験の一部)	1.37	(1.37 x 28) 38.22	0.28	2.81
代謝物 M2						
ヒト[d] HGT-FIR-061	30 mg	1 回投与	1.89	–	–	–
	3[c] x 30 mg	1 日に 3 回投与	5.40	–	–	–
	8[b] x 30 mg	1 カ月間に 8 回投与	–	(1.89 x 8) 15.12	–	–
ラット JE049-0108	10 mg/kg/day	13 週間	0.735	(0.735 x 28) 20.58	0.14	1.36
イヌ JE049-0164	1 mg/kg 1 日 3 回，週 2 回	39 週間	0.50	(0.50 x 8) 4.00	0.09	0.26
マウス JE049-0175	15 mg/kg/day 週 2 回	26 週間 (2 年間試験の一部)	2.59	(2.59 x 8) 20.72	0.48	1.37
ラット JE049-0162	6 mg/kg/day	26 週間 (2 年間試験の一部)	1.48	(1.48 x 28) 41.44	0.27	2.74

AUC = 濃度—曲線下面積

注：非臨床試験からの数値は雌雄の平均値で，試験終了時又は各試験で最後の採血間隔からの値を示した。

[a] ヒト AUC_{0-24h} (単回投与試験)；動物 $AUC_{0-\infty}$ (反復投与試験)

[b] 男女の平均値 (30 mg 及び 90 mg で，それぞれ N=76 及び N=72)

[c] 1 日 3 回投与 (30 mg) (出典：HGT-FIR-061 試験)

[d] 計算値：1 カ月内の最大投与量として 8 回 (30 mg) 投与

[e] 最小毒性量 (LOAEL)

臨床での 30 mg 単回投与後，M2 の AUC_{0-24} は 1.89 μg·h/mL（最悪の場合を想定し，女性での最大曝露量を使用；HGT-FIR-061 試験）である。ラット 13 週試験（JE049-0108 試験）では，10 mg/kg/day（NOAEL/MTD）を投与したときの循環血中の M2 の曝露量（AUC_{0-24}）は 0.74 μg·h/mL であり，臨床での単回投与後に認められた曝露量の 50%未満である。イヌ 9 カ月試験（JE049-0164 試験）では，1 mg/kg/day を 1 日 3 回，週 2 回投与したときの M2 曝露量は 0.50 μg·h/mL であり，単回投与ベースで計算すると，やはり臨床で認められた曝露量の 50%未満であった。胚・胎児発生毒性試験は，ラット及びウサギを用いて実施したが，TK 評価はこれらの試験に含まれなかった。ラットの胚・胎児発生毒性試験（JE049-0139 試験）における NOAEL は 25 mg/kg/day を超えており，この投与量でのラットの M2 の曝露量は，上述の反復投与毒性試験の 10 mg/kg/day で認められた曝露量より高いか，少なくとも同程度であることが合理的に予測できることから，胚・胎児発生の安全性に関し，M2 の曝露量はカバーされている可能性が高いことが示唆される。マウス及びラットのがん原性試験（2 年間のバイオアッセイ；それぞれ JE049-0175 及び JE049-0162 試験）では，検討した最高投与量（マウスでは 15 mg/kg/day の週 2 回投与，ラットでは 6 mg/kg/day）での M2 の曝露量は各々2.59 μg·h/mL（マウス）及び 1.47 μg·h/mL（ラット）であり，臨床で 30 mg を単回投与したときの M2 の曝露量と類似していた。

臨床での最大使用量を，1 カ月間で 30 mg を合計 8 回と仮定すると，M2 の安全性マージンはラットの 26 週試験（JE049-0163 試験；3 mg/kg/day，LOAEL）（1.2 倍），マウスのがん原性試験（JE049-0175 試験；NOAEL 15 mg/kg，週 2 日）（1.4 倍）及びラットのがん原性試験（JE049-0162 試験；NOAEL 6 mg/kg/day（2.4 倍）で十分にカバーされていた。

イカチバントを反復皮下投与したときのイカチバント並びに代謝物 M1 及び M2 の TK を，幼若マウスと成熟マウスとの間で比較した。イカチバント及び M1 の曝露量は成熟マウスに比較して幼若マウスで低かったが，一方 M2 の曝露量は 2 つの年齢群間で類似していた。吸収及び分布試験から，皮下経路でのバイオアベイラビリティは高いことが示された。

毒性試験における NOAEL/MTD/LOAEL での M1 及び M2 の 1 日の曝露量は，試験によっては臨床で 30 mg を投与したときに得られる曝露量より低かった。非臨床及び臨床での曝露量を 1 ヶ月の投与期間で外挿した場合には，M1 及び M2 の安全性マージンは 1.0 に近いかそれ以上であり，臨床での曝露の安全性を十分に担保していると考えられる。

2.6.6.9 考察及び結論

マウス，ラット及びイヌを用いてイカチバントの急性毒性を評価し，イカチバントは皮下投与により非常に高い投与量まで良好な忍容性を示すことが示された。マウス，ラット及びイヌを用い，臨床での投与経路である皮下投与を含む複数の投与経路による亜急性及び慢性毒性試験を実施した。反復投与試験では，非臨床動物種に対するイカチバントの主な作用は，生殖器官における作用に関連していた。生殖器官に対する影響は，イカチバントの主作用に関連したものと考え

られる。ラットでは副腎の肥大が観察された。イヌでは，投与量がラットで副腎肥大を生じた投与量より 6 倍高い投与量でも，副腎の肥大は観察されなかった。

イカチバントが受胎能，初期胚発生，及び胎児発生に及ぼす影響を評価するため，ラット及びウサギを用いた生殖毒性試験を実施した。イカチバントは，雄マウスの授胎能（80.8 mg/kg/day まで）及び雄ラットの授胎能（10 mg/kg/day まで）に影響を与えなかった。しかし，イカチバントは高投与量（10 mg/kg/day）で出産を遅延させ，また，胎児ストレス及び周産期死亡率を増加させた。これらは，ブラジキニンの拮抗作用から予測された結果であった。幼若動物を用いた受胎能の評価により，イカチバントの 7 週間投与は生殖器官に影響を及ぼし，受胎能に障害を与えることが示された。

臨床第 I 相試験（HGT-FIR-062 試験）では，イカチバントの健康成人男性及び女性被験者に反復投与したとき，基底レベル又は刺激時の循環血中の生殖ホルモン濃度又は他の受胎能パラメータに，臨床的に懸念される影響を及ぼさなかった。イカチバント反復投与の忍容性は良好で，安全性プロファイルは他の臨床試験で観察されたものと一致していた。

In vitro 及び *in vivo* の遺伝毒性試験では，変異原性や染色体異常誘発性は示されず，また，げっ歯類ではがん原性のエビデンスも認められなかった。マウスの 2 年間（104 週）のがん原性試験では，イカチバントを 2 mg/kg/dose，5 mg/kg/dose，15 mg/kg/dose の投与量で週 2 回 CD–1 マウスに皮下注射したとき，がん原性のエビデンスは認められなかった。ラットの 2 年間のがん原性試験でも，イカチバントは 1.0 mg/kg/day，3.0 mg/kg/day，6.0 mg/kg/day の投与量でがん原性を示さなかった。

局所忍容性を裏付ける *in vitro* の評価では，イカチバントは皮下投与後に予想される濃度（> 10 μM）で，貯蔵成分の脱顆粒だけでなく，ヒト肥満細胞からの炎症メディエータの *de novo* 合成の両方を誘発する作用を有することが示された。多くの患者が経験する灼熱感は，高濃度でのアゴニスト活性で説明できる可能性がある。これらの結果は，ヒトの注射部位で観察される有害な局所の皮下反応の基礎にあるメカニズムを説明するのに役立つと考えられる。ウサギを用いて皮下投与での局所忍容性を評価した結果，イカチバントは 40 mg/mL まで良好な忍容性を示すと考えられた。ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では，イカチバントは無刺激性と分類された。この結果にもかかわらず，マウス，ラット及びイヌの反復皮下投与試験では注射部位反応が認められた。

イカチバントの不純物は，反復投与毒性試験で評価されている。不純物イカチバント(7–10)は，ラット及びイヌで形成される代謝物 M2 と同一物質と同定され，安全性は担保されていると考えられる。不純物イカチバント(1–6)はラットの 13 週間反復投与試験で評価され，決定された NOAEL は，患者での 1 日最大許容量の 50 倍を超える用量であった。

ピボタル慢性毒性試験では 6 カ月又は 9 カ月間にわたって連日投与したのに対し，遺伝性血管性浮腫（HAE）の患者は，かなり低い頻度でイカチバントに曝露される。イヌの慢性毒性試験では，臨床での曝露量の 2 倍を超える曝露量，また，臨床での患者集団で許容される投与頻度の 3

倍を超える投与頻度で，イカチバントの安全性が示されている。要約すると，これらの非臨床試験は，イカチバントが HAE の急性発作を発現した患者に安全に投与できることを示している。

2.6.6.10　図表

追加の図表はない。

フィラジル皮下注 30 mg シリンジ

2.6.7　毒性試験概要表

シャイアー・ジャパン株式会社

目次

目次　……2
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 ……3
2.6.7.2　トキシコキネテス： トキシコキネティクス試験の一覧表 …… 10
2.6.7.3　トキシコキネティクス試験： トキシコキネティクス試験成績の一覧 …… 12
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 …… 27
2.6.7.4.1.　毒性試験：不純物の毒性試験 …… 32
2.6.7.5　単回投与毒性試験 …… 33
2.6.7.6　反復投与：重要な試験以外の試験 …… 35
2.6.7.7　反復投与毒性：重要な試験 …… 68
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 ……106
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 ……116
2.6.7.10 がん原性試験 ……119
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 ：重要な試験以外の試験 ……142
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(重要な試験)……143
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験(重要な試験)……149
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(重要な試験)……155
2.6.7.15 新生児を用いた試験 ……161
2.6.7.16 局所刺激性試験 ……169
2.6.7.17 その他の毒性試験 ……171

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験							
NMRKf (SPF71)マウス	皮下投与	NA	483, 614, 767 mg/kg	Hoechst Aktiengesellschaft Postfach 80 03 20 D–6230 Frankfurt am Main 80	GLP	JE049-0101	4.2.3.1–1
NMRKf (SPF71)マウス	静脈内投与	NA	19.2, 30.7, 48.3, 76.7 mg/kg	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0102	4.2.3.1–2
Wiskf (SPF71)ラット	皮下投与	NA	1227 mg/kg	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0103	4.2.3.1–3
Wiskf (SPF71)ラット	静脈内投与	NA	12.3, 19.2 mg/kg	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0104	4.2.3.1–4
SD (Crj:CD(SD))ラット	静脈内注入	NA	0, 4, 20, 100 mg/kg	[redacted], Japan	GLP	JE049-0105	4.2.3.1–5
ビーグル犬	静脈内投与	NA	0.4, 2.0, 10.0 mg/kg	Hoechst, Japan	GLP	JE049-0106	4.2.3.1–6
ビーグル犬	静脈内注入	NA	15, 30, 60 mg/kg	[redacted], Japan	GLP	JE049-0107	4.2.3.1–7
反復投与毒性試験							
CD–1 マウス	皮下投与	1 日 1 回，13 週間又は 5 週間 (100 mg/kg/day)	0, 10, 25, 50, 100 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0159	4.2.3.2–1
CD–1 マウス	皮下投与	週 2 回，13 週間	0, 5, 15, 50 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0170	4.2.3.2–2
Sprague–Dawley ラット	皮下投与	1 日 1 回，14 日間	0, 1, 10, 50 mg/kg/day	[redacted], Germany	GLP	JE049-0127	4.2.3.2–3
Sprague–Dawley ラット	皮下投与	1 日 1 回，14 日間	0, 0.1, 1, 50 mg/kg/day	[redacted], Germany	GLP	JE049-0128	4.2.3.2–4
Han Wistar ラット	皮下投与	1 日 1 回，13 週間	0, 10, 20, 30 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0160	4.2.3.2–5
Han Wistar ラット	皮下投与	1 日 1 回，25 週間又は 26 週間	0, 3, 10, 30 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0163	4.2.3.2–6
Wiskf (SPF71)ラット	静脈内投与	1 日 1 回，30 日間	0, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0109	4.2.3.2–7

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
Wiskf (SPF71)ラット	経鼻，静脈内，皮下投与	1 日 1 回，30 日間	2.5 mg/animal/day, 10 mg/kg/day, 10 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0110	4.2.3.2–8
Wistar Han– Ibm (SPF)ラット	吸入投与	1 日 1 回，28 日間(雄)又は 29 日間(雌)	0, 0.5, 4.0, 32.0 mg/kg/day	[redacted], Switzerland	GLP	JE049-0111	4.2.3.2–9
Wiskf (SPF71)ラット	経鼻投与	1 日 1 回，30 日間又は 31 日間	0, 0.025, 0.250, 2.50 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0112	4.2.3.2–10
Wiskf (SPF71)ラット	経鼻投与	1 日 1 回，102-104 日間又は 180-182 日間	0, 25, 250, 2500 µg/animal/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0113	4.2.3.2–11
Wiskf (SPF71)ラット	経鼻投与	1 日 1 回，6 カ月	0.025, 0.250 2.50 mg/animal/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0114	4.2.3.2–12
ビーグル犬	皮下投与	1 日 1 回，3 日間又は 10 日間	10, 25, 75, 100, 150 mg/kg (漸増)	[redacted], France	非 GLP	JE049-0115	4.2.3.2–13
ビーグル犬	皮下投与	1 日 3 回，週 2 回 4 週間	0, 3, 10 mg/kg/day	[redacted], France	GLP	JE049-0116	4.2.3.2–14
ビーグル犬	皮下投与	1 日 1 回，最大 92 日間	0, 10, 30, 100/200/120/60 mg/kg/day	[redacted], France	GLP	JE049-0117	4.2.3.2–15
ビーグル犬	皮下投与	1 日 1 回又は 1 日 3 回，週 2 回 13 週間	0, 3, 10 mg/kg/day 又は 1 回 3.3 mg/kg	[redacted], France	GLP	JE049-0118	4.2.3.2–16
ビーグル犬	皮下投与	1 日 1 回，39 週間 1 日 3 回，週 2 回，39 週間	0, 1, 10 mg/kg/day 1 mg/kg	[redacted], UK	GLP	JE049-0164	4.2.3.2–17
ビーグル犬	静脈内投与	1 日 1 回，7 日間	0.5, 1.0 mg/kg/day	[redacted], Germany	非 GLP	JE049-0119	4.2.3.2–18
ビーグル犬	静脈内投与	1 日 1 回，3 日間又は 14 日間	5, 10, 15, 30 mg/kg/day	[redacted], France	非 GLP	JE049-0120	4.2.3.2–19

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
ビーグル犬	静脈内投与	1 日 1 回，31 日間	0, 0.1, 0.25, 0.8 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0121	4.2.3.2–20
ビーグル犬	静脈内注入	1 日 1 回，28 日間	0, 3.3, 10, 30 mg/kg/day	[redacted], France	GLP	JE049-0122	4.2.3.2–21
ビーグル犬	吸入投与	1 日 1 回，28 日間	0, 0.1, 1.0, 9.6 mg/kg/day	[redacted], Switzerland	GLP	JE049-0123	4.2.3.2–22
ビーグル犬	経鼻投与	1 日 1 回，34 日間 又は 35 日間	0, 0.125, 0.320, 0.800 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0124	4.2.3.2–23
ビーグル犬	経鼻投与	1 日 1 回，6 カ月	0, 0.125, 0.320, 1.60 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0125	4.2.3.2–24
遺伝毒性試験							
S. typhimurium TA 98, TA 100	*In vitro*	NA	0, 4, 20, 100, 500, 2000, 4000 µg/plate ± S9 mix	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0126	4.2.3.3.1–1
S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, *E. coli* WP2uvrA	*In vitro*	NA	0, 4, 20, 100, 500, 2500, 10000 µg/plate ± S9 mix	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0130	4.2.3.3.1–2
S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, *E. coli* WP2uvrA	*In vitro*	NA	0, 4, 20, 100, 500, 2500, 10000 µg/plate ± S9 mix	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0131	4.2.3.3.1–3
S. typhimurium TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537	*In vitro*	NA	39.06, 78.13, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate ± S9 mix	[redacted], France	GLP	JE049-0132	4.2.3.3.1–4
ヒトリンパ球初代細胞	*In vitro*	NA	1250, 2500, 5000 µg/mL ± S9 mix	[redacted], France	GLP	JE049-0133	4.2.3.3.1–5
NMRI マウス	*In vivo*	NA	0, 50 mg/kg	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0134	4.2.3.3.2–1
Sprague–Dawley ラット	*In vivo*	NA	0, 2.5, 3.75, 5.0, 7.5, 10, 15 mg/kg	[redacted], France	GLP	JE049-0135	4.2.3.3.2–2
チャイニーズハムスター骨髄細胞	*In vivo*	NA	0, 10, 50, 100 mg/kg	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0136	4.2.3.3.2–3

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
がん原性試験							
CD–1 マウス	皮下投与	1 日 1 回，104 週間	0, 10, 30, 100 mg/kg/day	[redacted], UK	非 GLP	JE049-0161[a]	4.2.3.4.1–1
CD–1 マウス	皮下投与	週 2 回，104 週間	0, 2, 5, 15 mg/kg	[redacted], UK	GLP	JE049-0175	4.2.3.4.1–2
Han Wist ラット	皮下投与	1 日 1 回，104 週間	0, 1, 3, 6 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0162	4.2.3.4.1–3
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							
Jcl:ICR マウス	皮下投与	雄： 交尾前 5 週間 雌： 投与なし	0, 16.2, 80.8 mg/kg/day	Hoechst, Japan	GLP	JE049-0137	4.2.3.5.1–1
Jcl:ICR マウス	静脈内投与	雄： 交尾前 5 週間 雌： 投与なし	0, 5, 30 mg/kg/day	Hoechst, Japan	GLP	JE049-0138	4.2.3.5.1–2
Sprague–Dawley ラット	皮下投与	1 日 1 回，13 週間	0, 1, 3, 10 mg/kg/day	[redacted], France	GLP	JE049-0108	4.2.3.5.1–3
胚・胎児発生に関する試験							
Wistar ラット	皮下投与	交尾後 7–18 日	0, 0.25, 2.5, 25.0 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0139	4.2.3.5.2–1
ヒマラヤンウサギ	皮下投与	交尾後 6–18 日	0, 0.1, 1.0, 10.0 mg/kg/day	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0140	4.2.3.5.2–2
出生前及び出生後の発生に関する試験							
Sprague–Dawley ラット	皮下投与	交尾 6 日後–出産 21 日後	0, 1, 3, 10 mg/kg/day	[redacted], France	GLP	JE049-0141	4.2.3.5.3–1
新生児を用いた試験							
Han Wistar ラット	皮下投与	1 日 1 回，2 週間	0, 6.25, 12.5, 25 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0172	4.2.3.5.4–1
Sprague–Dawley ラット	皮下投与	1 日 1 回，7 週間	0, 3, 9, 25 mg/kg/day	[redacted], UK	GLP	JE049-0173	4.2.3.5.4–2

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
局所刺激性試験							
ニュージーランドウサギ	皮下投与	単回投与	5, 10, 20, 40 mg/mL	[redacted], France	非 GLP	JE049-0142	4.2.3.6–1
ニュージーランドウサギ	局所投与	単回投与	0.5 mg/mL	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0145	4.2.3.6–2
ヒト皮膚肥満細胞	*In vitro*	NA	0.1, 1 µM	[redacted]	非 GLP	JE049-0214	4.2.3.6–3
ヒト皮膚肥満細胞	*In vitro*	NA	0.001, 0.01, 0.1, 1 mM	Jerini AG [redacted]	非 GLP	JE049-0215	4.2.3.6–4
5 系統の雌雄マウスから採取した皮膚弁	*In vitro*	NA	1, 3.1, 10 mM	[redacted]	非 GLP	JE049-0216	4.2.3.6–5
ニュージーランドウサギ	結膜投与	単回投与	0.5 mg/mL	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0146	4.2.3.6–6
ニュージーランドウサギ	動脈内/静脈内/静脈傍投与	単回投与	0.5 mg/mL(動脈内) 0.5 mg/mL(静脈内) 0.1 mg/mL(静脈傍)	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0143	4.2.3.6–7
ニュージーランドウサギ	関節内投与	単回投与	10, 60 µg/mL	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0144	4.2.3.6–8
その他の毒性試験							
抗原性試験							
Hartley モルモット	経鼻/皮下投与	週 5 回，3 週間(経鼻) 週 5 回，4 週間(皮下)	2.02 mg/animal	Hoechst, Japan	GLP	JE049-0147	4.2.3.7.1–1
Pirbright White モルモット	皮内/局所投与	2 回(皮内)；1 週間後に誘導し(経皮)，2 週間後にチャレンジ投与した(局所)	0.1 mL/animal(皮内) 25%溶液 0.5 mL(局所)	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0148	4.2.3.7.1–2

2.6.7.1　　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
ラット，ウサギ，イヌ，及びカニクイザル	皮下投与	投与レジメン及び投与期間は動物種により異なる	動物種により異なる	[redacted]	非 GLP	JE049-0166	4.2.3.7.1–3
作用機序に関する試験							
Wistar ラット	皮下投与/注入	1 日 1 回，28 日間	0.25 mg/animal/day	Hoechst, Germany	非 GLP	JE049-0149	4.2.3.7.3–1
不純物を用いた毒性試験							
NMRKf (SPF71)マウス	皮下投与	単回投与	1000 mg/kg ([redacted])	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0151	4.2.3.7.6–1
NMRKf (SPF71)マウス	皮下投与	単回投与	1000 mg/kg ([redacted])	Hoechst, Germany	GLP	JE049-0152	4.2.3.7.6–2
S. typhimurium	*In vitro*	NA	156.3, 312.5, 625, 1250, 2500, 3750, 5000 µg/plate Icatibant (1–6)	[redacted], France	GLP	JE049-0154	4.2.3.7.6–3
ヒトリンパ球	*In vitro*	NA	39.06, 78.13, 156.3, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/mL Icatibant (1–6)	[redacted], France	GLP	JE049-0156	4.2.3.7.6–4
CD–1 マウス	静脈内投与	1 日 1 回，2 日間	0, 20, 60, 200 mg/kg/day Icatibant (1–6)	[redacted], UK	GLP	JE049-0167	4.2.3.7.6–5
HW ラット	皮下投与	1 日 1 回，13 週間	0, 0.4, 2, 10 mg/kg/day Icatibant (1–6)	[redacted] Ltd, UK	GLP	JE049-0171	4.2.3.7.6–6
Sprague–Dawley ラット	静脈内投与	単回投与	0, 100 mg/kg Icatibant (1–6)	[redacted], France	GLP	JE049-0155	4.2.3.7.6–7

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質： **Icatibant**

試験系	投与方法	投与期間	投与量	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
その他– 溶血性試験							
ヒト血液	*In vitro*	NA	1 mg/mL	Hoechst, Japan	GLP	JE049-0150	4.2.3.7.7–1

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA=該当なし

[a] 本試験は，初回投与 7 から 12 日後に中止された。

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

2.6.7.2-A　トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：**Icatibant**

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	GLP 適用	試験番号
反復投与毒性試験	CD–1 マウス	皮下投与	0, 10, 25, 50, 100	GLP	JE049-0159
反復投与毒性試験	CD–1 マウス	皮下投与	0, 5, 15, 50	GLP	JE049-0170
がん原性試験	CD–1 マウス	皮下投与	0, 2, 5, 15	GLP	JE049-0175
反復投与毒性試験	マウス	皮下及び静脈内投与	1, 10	非 GLP	JE049-0303
反復投与毒性試験	Sprague–Dawley ラット	皮下投与	0, 1, 10, 50	GLP	JE049-0127
反復投与毒性試験	Sprague–Dawley ラット	皮下投与	0, 0.1, 1, 50	GLP	JE049-0128
反復投与毒性試験	Han Wistar ラット	皮下投与	0, 10, 20, 30	GLP	JE049-0160
反復投与毒性試験	Han Wistar ラット	皮下投与	0, 3, 10, 30	GLP	JE049-0163
生殖・発生毒性試験	Han Wistar ラット	皮下投与	0, 6.25, 12.5, 25	GLP	JE049-0172
がん原性試験	Sprague–Dawley ラット	皮下投与	0, 1, 3, 6 mg/kg	GLP	JE049-0162
生殖・発生毒性試験	Sprague–Dawley ラット	皮下投与	0, 1, 3, 10	GLP	JE049-0108
生殖・発生毒性試験	Sprague–Dawley ラット	皮下投与	0, 1, 3, 10	GLP	JE049-0141
反復投与毒性試験	ラット	皮下及び静脈内投与	1.0, 3.0, 6.0，2 日間連日投与	非 GLP	JE049-0304
反復投与毒性試験	Wiskf (SPF71)ラット	皮下，経鼻，及び静脈内投与	10 mg/kg/day(皮下) 2.5 mg/animal/day(経鼻) 10 mg/kg/day(静脈内)	GLP	JE049-0110
反復投与毒性試験	Wistar Han–Ibm (SPF)ラット	吸入投与	0, 0.5, 4.0, 32.0	GLP	JE049-0111
反復投与毒性試験	Wiskf (SPF71)ラット	経鼻投与	0, 25, 250, 2500	GLP	JE049-0113
生殖・発生毒性試験	妊娠ヒマラヤンウサギ	皮下投与	0, 1, 10	GLP	JE049-0353
反復投与毒性試験	イヌ	皮下投与	1, 1.6, 3.2	非 GLP	JE049-0307
反復投与毒性試験	ビーグル犬	皮下投与	10, 25, 75, 100, 150(漸増)	非 GLP	JE049-0115
反復投与毒性試験	ビーグル犬	皮下投与	0, 3, 10	GLP	JE049-0116

2.6.7.2-A　トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：**Icatibant**

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	GLP 適用	試験番号
反復投与毒性試験	ビーグル犬	皮下投与	0, 10, 30, 100/200/120/60	GLP	JE049-0117
反復投与毒性試験	ビーグル犬	皮下投与	0, 3, 10 mg/kg/day 又は 3.3 mg/kg	GLP	JE049-0118
反復投与毒性試験	ビーグル犬	皮下投与	0, 1, 10, 1(1 日 3 回，週 2 回)	GLP	JE049-0164
反復投与毒性試験	ビーグル犬	静脈内投与	5, 10, 15, 30	非 GLP	JE049-0120
反復投与毒性試験	ビーグル犬	静脈内注入	0, 3.3, 10, 30	GLP	JE049-0122[a]
反復投与毒性試験	ビーグル犬	吸入投与	0, 0.1, 1.0, 9.6	GLP	JE049-0123
反復投与毒性試験	ビーグル犬	経鼻投与	0, 0.125, 0.320, 0.800	GLP	JE049-0124
反復投与毒性試験	ビーグル犬	経鼻投与	0, 0.125, 0.320, 1.60	GLP	JE049-0125

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

分析中に多くの QC サンプルが不合格であったため，トキシコキネティクスパラメータは算出せず。

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験：トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：Icatibant

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	JE049-0159	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 1**	10	9.640	14.000	10.700	14.100	0.5	0.5
					25	29.600	24.800	60.800	40.900	0.5	0.5
					50	48.900	42.900	112.000	105.000	0.5	1.0
				Week 13	25	32.200	23.400	44.100	42.500	0.5	0.5
					50	50.500	43.500	67.000	76.600	0.5	1.0
					100	47.100	54.600	123.000	118.000	1.0	0.5
	JE049-0170	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 1**	5	9.140	10.700	11.400	8.570	0.50	0.50
					15	18.700	21.500	28.500	28.500	1.0	1.0
					50	49.900	38.200	115.000	81.700	1.0	1.0
				Week 13	5	3.590	6.150	3.250	5.800	0.5	0.5
					15	14.000	17.000	16.300	22.700	1.0	0.5
					50	37.200	42.100	77.200	68.400	1.0	1.0
	JE049-0175	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 1**	2	2.310	2.000	1.920	1.820	0.5	0.5
					5	3.870	5.010	5.620	4.880	1	0.5
					15	12.600	6.400	19.800	13.500	0.5	1
				Week 26	2	2.190	2.280	1.730	1.920	0.5	0.5
					5	5.910	5.220	7.230	5.150	0.5	0.5
					15	14.000	12.000	21.900	20.400	0.5	1
	JE049-0303	NR	皮下	**Day 2**	1	1.61 [a]		–		0.5 [a]	
					10	16.2 [a]		–		0.5 [a]	
			静脈内		1	1.31 [a]		–		0.5 [a]	
					10	20.7 [a]		–		0.5 [a]	

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：**Icatibant**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	JE049-0127	溶液：注射用水	皮下	**Day 1**	1	1.345	1.105	1.359	0.999	0.5	0.5
					10	7.493	7.505	17.402	15.400	1.0	1.0
					50	20.578	16.885	84.979	94.135	0.5	0.5
				Day 14	1	1.358	1.147	1.467	0.980	0.5	0.5
					10	9.477	10.053	22.803	16.925	1.0	0.5
					50	31.550	37.688	93.747	79.966	1.0	0.5
	JE049-0128	溶液：注射用水	皮下	**Day 1**	0.1	0.073	–	0.040	–	0.5	–
					1.0	0.738	–	0.956	–	0.5	–
					50	11.258	–	122.423	–	3.0	–
				Day 14	0.1	0.078	–	0.044	–	0.5	–
					1.0	1.355	–	0.999	–	0.5	–
					50	26.786	–	177.464	–	3.0	–
	JE049-0160	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	10	4.550	4.980	21.100	18.200	2.00	1.00
					20	6.240	9.390	32.800	34.100	4.00	2.00
					30	9.790	12.900	49.200	52.600	2.00	2.00
				Week 13	10	4.290	5.720	23.100	27.000	2.00	2.00
					20	7.560	9.730	42.200	45.100	2.00	2.00
					30	13.000	10.900	72.300	60.800	2.00	1.00
	JE049-0163	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	3	1.580	1.620	4.360	4.250	2.00	1.00
					10	4.110	5.540	16.100	15.700	2.00	2.00
					30	9.080	11.800	45.300	41.100	2.00	2.00
				Week 26	3	2.160	1.840	7.270	5.170	2.00	1.00
					10	6.160	6.190	25.100	18.100	2.00	2.00
					30	10.200	15.200	53.800	61.300	1.00	2.00

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：**Icatibant**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	JE049-0172	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 14**	6.25	4.240	3.540	6.840	5.180	1.0	1.0
					12.5	6.150	6.180	11.400	12.000	1.0	1.0
					25	12.800	10.800	34.700	24.200	1.0	1.0
	JE049-0162	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	1.140	1.380	1.670	2.070	0.50	0.50
					3	2.440	2.170	−	5.000	2.0	0.50
					6	4.770	4.290	−	12.700	1.0	1.0
				Week 26	1	0.682	0.857	−	2.170	1.0	0.50
					3	1.670	1.780	6.640	–	2.0	1.0
					6	2.710	3.610	14.900	13.600	2.0	2.0
	JE049-0108	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	0.958	0.807	0.818	0.663	0.5	0.5
					3	2.09	2.37	2.49	3.71	0.5	1
					10	5.40	6.07	12.4	12.6	1	1
				Week 13	1	0.994	1.14	1.68	1.23	0.5	0.5
					3	2.33	2.73	5.57	4.95	0.5	0.5
					10	6.11	6.82	15.9	17.2	2	1
	JE049-0141	溶液：等張生理食塩水	皮下	**交尾 6 日後**	1	–	1.25	–	1.08	–	0.5
					3	–	2.74	–	6.21	–	1
					10	–	7.88	–	21.3	–	2
				交尾 17 日後	1	–	0.981	–	1.62	–	0.5
					3	−	3.16	−	5.65	−	0.5
					10	–	7.78	–	20.8	–	1

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：Icatibant

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	JE049-0141	溶液：等張生理食塩水	皮下	出産 4 日後	1	–	1.49	–	–	–	1
					3	–	3.77	–	–	–	1
					10	–	–	–	–	–	–
	JE049-0304	NR	皮下	Day 1	1	1.18[c]		1.02[c]		0.5[c]	
					3	2.92[c]		2.87[c]		0.5[c]	
					6	4.92[c]		7.21[c]		0.5[c]	
			静脈内	Day 2	1	3.60[c]		2.94[c]		0.5[c]	
					3	2.33[c]		2.29[c]		0.5[c]	
					6	6.77[c]		7.06[c]		0.5[c]	
	JE049-0110	溶液：等張生理食塩水	経鼻	Day 30	2.5 mg/day	0.18	–	0.13	–	0.5	–
			静脈内	Day 30	10	24.09	–	20.33	–	0.5	–
			皮下	Day 30	10	12.77	–	17.30	–	0.5	–
	JE049-0111	水溶液, 詳細不明	経鼻	Day 28	0.5	0.0072	0.0082	0.0151	0.0166	NR	NR
					4.0	0.097	0.097	0.146	0.179	NR	NR
					32	1.070	0.969	1.614	1.591	NR	NR
	JE049-0113	溶液：等張生理食塩水	経鼻	Day 152	0.025	0.0137	0.0069	0.0211	0.0189	0.5	1
					0.25	0.0150	0.0242	0.0180	0.0397	0.5	0.5
					2.5	0.142	0.096	0.299	0.187	0.5	1
ウサギ	JE049-0353	溶液：等張生理食塩水	皮下	交尾 10 日後	1	–	1.6466	–	4.38	–	0.5
					10	–	16.8083	–	51.4	–	1

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：Icatibant

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
イヌ	JE049-0307	NR	皮下	**Day 1**	1.0	1.29	–	–	–	1	–
					1.6	–	–	–	–	–	–
					3.2	4.09	–	–	–	1	–
				Day 7	1.0	1.45	–	–	–	1	–
					1.6	2.20	–	–	–	1	–
					3.2	4.57	–	–	–	–	–
	JE049-0115	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					25	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					75	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					100	52.2	54.2	458	507	1	2
					150	NS	NS	NS	NS	NS	NS
				Day 10	10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					25	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					75	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					100	77.4	57.8	415	522	1	1
					150	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	JE049-0116	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 22**	1 TID	–	–	18.2	10.9	–	–
					3.3 TID	–	–	43.4	44.5	–	–
	JE049-0117	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	10	10.9	11.2	24.6	22.9	1.00	1.00
					30	47.7	41.4	190	164	1.50	1.75
					100	NR	74.4	NR	383	NC [b]	2.00

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：**Icatibant**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
イヌ	JE049-0117	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 13**	10	17.6	17.7	38.2	31.6	0.75	0.75
					30 BID	34.4	41.6	80.9	83	1.75	1.50
					30(1 日 2 回)	82.3	71.0	246	213	0.88	0.75
	JE049-0118	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	3	5.1	4.4	13.1	11.3	0.7	1.1
					10	14.6	16.1	44.2	41.4	0.9	1.0
					3.3(1 日 3 回)	–	–	47.1	50.8	–	–
				Week 13	3	5.1	4.8	13.9	13.6	0.6	0.8
					10	21.8	20.6	55.2	58.2	0.8	0.9
					3.3(1 日 3 回)	–	–	NR	NR	–	–
	JE049-0164	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	1.350	5.750	2.650	7.180	1.00	1.00
					1(1 日 3 回)[c]	1.510	1.710	6.930	10.300	7.00	13.0
					10	14.400	17.700	41.300	45.200	1.00	1.00
				Week 39	1	1.660	1.290	3.220	2.270	1.00	1.00
					1(1 日 3 回)[c]	1.660	1.410	9.520	9.610	1.00	1.00
					10	12.400	11.200	41.300	30.600	1.00	1.00
	JE049-0120	溶液：等張生理食塩水	静脈内	**Day 14**	5	40.748[a]		50.706[a]		End inf	
					10	152.288[a]		123.429[a]		End inf	
					15	142.764[a]		117.438[a]		End inf	

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：**Icatibant**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
イヌ	JE049-0123	溶液：溶解用緩衝液	経鼻	**Day 1**	0.1	0.024	0.030	0.036	0.037	0.5	0.5
					1.0	0.063	0.111	0.119	0.209	0.5	0.5
					9.6	2.952	2.957	3.651	2.718	0	0
				Day 28	0.1	0.068	0.011	0.022	0.028	0.5	0.5
					1.0	0.066	0.097	0.107	0.181	0.5	0.5
					9.6	1.601	4.187	2.576	4.706	0	0
	JE049-0124	溶液：溶解用緩衝液	経鼻	**Day 7**	0.125	0.0115	0.0017	–	–	1	2
					0.32	0.0100	0.0119	–	–	1	1
					0.8	0.0027	0.0119	–	–	1	1
				Day 30	0.125	0.0009	0.0010	–	–	1	1
					0.32	0.0023	0.0204	–	–	1	1
					0.8	0.0063	0.0019	–	–	1	1

2.6.7.3-A　イカチバントのトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：**Icatibant**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
イヌ	JE049-0125	溶液：溶解用緩衝液	経鼻	**Day 8**	0.125	0.0020	0.0008	–	–	1	1
					0.32	0.0031	< 0.0005	–	–	1	1
					1.60	0.0366	0.0344			1	1
				Day 44	0.125	0.0021	0.0011	–	–	1	1
					0.32	0.0043	0.0121	–	–	1	1
					1.60	0.0203	0.0596			1	1
				Day 93	0.125	0.0016	< 0.0005	–	–	1	1
					0.32	0.0013	0.0099	–	–	1	1
					1.60	0.0231	0.0434			1	1
				Day 186	0.125	0.0006	< 0.0005	–	–	1	1
					0.32	0.0020	0.0013	–	–	1	1
					1.60	0.0182	0.0060			3	1

– = 評価せず；AUC = 曲線下面積；C_{max} =最高濃度；End inf=注入終了時；h =時間；NR =報告なし；NS =サンプルなし；QC =品質管理；T_{max} =最高濃度到達時間

[a] 雌雄の平均

[b] 各数値が無効であったため，算出せず(QC の却下)

[c] 1 週間に 2 回，6 時間間隔で投与した(総投与量 3 mg/kg)。

2.6.7.3-B　代謝物 2 (M2) のトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：M2

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	JE049-0159	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 1**	10	0.620	0.710	1.800	1.580	0.5	1.0
					25	2.240	1.840	5.560	4.690	1.0	1.0
					50	3.680	3.440	10.000	9.670	2.0	1.0
				Week 13	25	1.280	1.190	3.900	4.170	1.0	1.0
					50	1.130	3.220	2.530	9.630	0.5	1.0
					100	3.300	3.970	9.100	11.500	2.0	2.0
	JE049-0170	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	5	1.610[a]	0.432	1.360	0.696	0.5	0.5
					15	0.828	1.060	2.320	2.480	1.0	1.0
					50	4.670	3.170	9.770	7.690	2.0	2.0
				Week 13	5	0.117	0.229	0.254	0.382	1	1
					15	0.696	0.580	0.996	1.510	1	2
					50	1.680	2.430	5.150	5.520	1	1
	JE049-0175	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 1**	2	0.133	0.134	0.208	0.236	1	1
					5	0.278	0.302	0.642	0.531	1	1
					15	0.829	0.959	2.030	2.120	1	1
				Week 26	2	0.143	0.169	0.208	0.370	1	1
					5	0.375	0.288	0.779	0.524	1	1
					15	0.841	1.060	2.600	2.570	2	1

2.6.7.3-B　代謝物 2 (M2) のトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：M2

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	JE049-0160	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	10	0.345	0.334	2.160	1.640	4.00	2.00
					20	0.489	0.670	3.840	3.110	4.00	2.00
					30	0.590	0.786	5.930	5.370	4.00	2.00
				Week13	10	0.362	0.270	3.540	2.420	2.00	2.00
					20	0.456	0.566	5.930	5.060	2.00	2.00
					30	0.616	0.654	8.020	7.050	4.00	4.00
	JE049-0163	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	3	0.144	0.138	0.579	0.359	2.00	1.00
					10	0.295	0.383	1.850	1.610	2.00	2.00
					30	0.614	0.652	6.070	4.530	2.00	2.00
				Week 26	3	0.134	0.080	0.788	0.363	2.00	1.00
					10	0.259	0.219	1.560	1.200	2.00	2.00
					30	0.510	0.624	4.840	3.830	1.00	2.00
	JE049-0172	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 14**	6.25	0.357	0.288	1.260	0.908	1.0	1.0
					12.5	0.547	0.513	2.380	2.160	2.0	2.0
					25	0.957	0.733	5.240	4.730	2.0	2.0
	JE049-0162	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	0.053	0.044	–	−	2.0	2.0
					3	0.175	0.113	0.426	−	2.0	2.0
					6	0.226	0.201	–	−	2.0	2.0
				Week 26	1	0.701	0.059	0.334	0.207	1.0	0.50
					3	0.163	0.084	1.000	−	2.0	1.0
					6	0.242	0.206	1.950	−	2.0	2.0

2.6.7.3-B　代謝物 2 (M2) のトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：M2

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	JE049-0108	溶液：等張生理食塩水	皮下	Day 1	1	0.137	0.058	0.129	0.070	1	1
					3	0.199	0.170	0.421	0.294	1	1
					10	0.467	0.252	1.12	0.641	2	2
				Week 13	1	0.085	0.061	0.150	0.075	1	1
					3	0.182	0.128	0.482	0.307	2	1
					10	0.387	0.178	0.879	0.591	2	2
	JE049-0141	溶液：等張生理食塩水	皮下	交尾 6 日後	1	1	–	0.088	–	0.117	–
					3	3	–	0.218	–	0.423	–
					10	10	–	0.406	–	0.941	–
				交尾 17 日後	1	1	–	0.085	–	0.103	–
					3	3	–	0.140	–	0.391	–
					10	10	–	0.414	–	1.14	–
				出産 4 日後	1	1	–	0.113	–	–	–
					3	3	–	0.160	–	–	–
					10	10	–	NS	–	NS	–
ウサギ	JE049-0353	溶液：等張生理食塩水	皮下	交尾 10 日後	1	–	0.1493	–	0.463	–	2
					10	–	1.0271	–	2.91	–	2

2.6.7.3-B　代謝物 2 (M2) のトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：M2

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
イヌ	JE049-0115	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					25	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					75	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					100	2.01	0.73	19	10	24	24
					150	NS	NS	NS	NS	NS	NS
				Day 10	10	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					25	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					75	NS	NS	NS	NS	NS	NS
					100	5.70	1.13	50	13	0	0
					150	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	JE049-0116	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 22**	1(1 日 3 回)	–	–	0.575	NR		
					3.3(1 日 3 回)	–	–	0.735	0.851		
	JE049-0117	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	10	0.40	0.32	1.14	0.90	1.75	2.00
					30	1.16	1.01	6.14	5.26	3.00	2.50
					100	NR	1.38	NR	7.65	NC[a]	4.00
				Week 13	10	0.39	0.31	1.15	0.77	2.00	2.00
					30	NR	NR	NR	NR	NC[a]	NC[a]
					100	0.63	0.77	3.10	3.46	2.00	2.00
	JE049-0118	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	3	0.16	0.14	0.99	0.78	3.6	2.0
					10	0.28	NR	1.98	NR	3.3	NC[a]
					3.3(1 日 3 回)	–	–	NR	1.52	–	–
				Week 13	3	0.19	0.24	1.4	1.5	3.3	3.2
					10	0.23	0.32	2.3	2.7	4.00	3.2
					3.3(1 日 3 回)	–	–	1.9	NR	–	–

2.6.7.3-B　代謝物 2 (M2) のトキシコキネティクス試験成績の要約

被験物質：M2

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		平均 T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
イヌ	JE049-164	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	0.066	0.294	0.230	0.549	1.00	1.00
					1(1 日 3 回)[b]	0.076	0.094	0.931	0.995	7.00	13.00
					10	0.268	0.781	2.020	3.360	1.00	1.00
				Week 39	1	0.042	0.062	0.089	0.159	1.00	1.00
					1(1 日 3 回)[b]	0.047	0.045	0.545	0.450	1.00	1.00
					10	0.175	0.192	1.570	1.070	1.00	1.00
	JE049-0120	溶液：等張生理食塩水	静脈内	**Day 14**	5	1.270[c]		3.640[c]		2	
					10	2.088[c]		7.052[c]		2	
					15	1.279[c]		4.357[c]		2	

– =評価せず；AUC =曲線下面積；C_{max} =最高濃度；h =時間；NC=算出せず； NR=報告なし；NS=サンプルなし；T_{max} =最高濃度到達時間

[a] 1 個体が 0.5 時間の時点で高い濃度の M2 を示したため，同群の平均 C_{max} が上昇した。

[b] 1 週間に 2 回，6 時間間隔で投与した(総投与量 3 mg/kg)。

[c] 雄雌の平均

2.6.7.3-C　代謝物 1 (M1) のトキシコキネティクス試験成績の要約　　**被験物質：M1**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (μg/mL)		平均 AUC (μg·h/mL)		T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	JE049-0170	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	5	0.813	0.669	1.100	0.689	0.5	0.5
					15	1.550	1.610	2.860	3.040	1	0.5
					50	9.410	2.870	23.500	7.940	2	2
				Week 13	5	0.169	0.317	0.239	0.491	0.5	1
					15	0.894	0.832	1.060	1.620	1	1
					50	2.540	3.130	6.360	5.920	1	1
	JE049-0175	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Week 1**	2	0.143	0.263	0.192	0.238	0.5	0.5
					5	0.381	0.384	0.748	0.559	1	0.5
					15	1.080	1.130	2.550	1.910	1	1
				Week 26	2	0.170	0.215	0.234	0.349	0.5	1
					5	0.401	0.363	0.795	0.562	0.5	0.5
					15	0.890	1.390	2.600	2.650	2	1
ラット	JE049-0163	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	3	0.187	0.206	0.746	0.559	2.00	2.00
					10	0.433	0.601	2.250	2.910	2.00	2.00
					30	0.927	1.490	9.580	6.610	4.00	2.00
				Week 26	3	0.189	0.143	0.767	0.410	2.00	2.00
					10	0.436	0.454	1.990	2.000	2.00	2.00
					30	0.844	1.020	6.470	5.130	4.00	2.00
	JE049-0172	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 14**	6.25	0.344	0.289	0.745	0.538	1.0	1.0
					12.5	0.487	0.449	1.230	1.130	1.0	1.0
					25	0.821	0.693	2.240	1.930	2.0	2.0

2.6.7.3-C　代謝物 1 (M1) のトキシコキネティクス試験成績の要約　　**被験物質：M1**

試験系	試験番号	剤形	投与経路	サンプリング時間	投与量 (mg/kg/day)	平均 C_{max} (µg/mL)		平均 AUC (µg·h/mL)		T_{max} (h)	
						雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	JE049-0162	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	0.082	0.076	–	0.205	2.0	1.0
					3	0.185	0.235	–	–	2.0	2.0
					6	0.287	0.370	1.030	1.030	2.0	2.0
				Week 26	1	0.082	0.090	0.354	–	2.0	2.0
					3	0.187	0.148	1.050	0.626	2.0	2.0
					6	0.276	0.291	–	1.330	2.0	2.0
イヌ	JE049-164	溶液：等張生理食塩水	皮下	**Day 1**	1	0.161	0.176	0.531	0.563	2.00	2.00
					1(1 日 3 回)[a]	0.190	0.205	2.010	2.090	7.00	10.0
					10	1.170	1.810	6.880	7.770	2.00	1.50
				Week 39	1	0.154	0.185	0.498	0.496	1.50	1.50
					1(1 日 3 回)[a]	0.150	0.149	1.680	1.360	1.00	1.00
					10	1.250	1.120	7.020	4.510	2.00	2.00

– =評価せず；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；h =時間；T_{max} =最高濃度到達時間

[a] 1 週間に 2 回，6 時間間隔で投与した(総投与量 3 mg/kg)。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質一覧

2.6.7.4-A イカチバント原薬の規格設定された不純物の要約

被験物質：Icatibant

申請規格	規格設定された不純物 (面積%)					
バッチ番号	純度 (%)	[redacted]	N-Acetyl-icatibant	他の不純物(個別)	全不純物の合計	試験番号	試験の種類
C002[b]	[redacted]					JE049-0101	マウス単回皮下投与試験
						JE049-0102	マウス単回静脈内投与試験
						JE049-0103	ラット単回皮下投与試験
						JE049-0104	ラット単回静脈内投与試験
						JE049-0109	ラット 1 カ月静脈内投与試験
						JE049-0119	イヌ 1 週間静脈内投与試験
						JE049-0121	イヌ 1 カ月静脈内投与試験
						JE049-0126	Ames 試験
						JE049-0134	マウス小核試験
H016[b]						JE049-0112	ラット 1 カ月経鼻投与試験
						JE049-0124	イヌ 1 カ月経鼻投与試験
H017[b]						JE049-0136	チャイニーズハムスター*In vivo* 細胞遺伝学的試験(染色体異常)
H028[c]						JE049-0110	ラット 1 カ月経鼻/静脈内/皮下投与試験
H031[c]						JE049-0145	ウサギ皮膚刺激性試験
						JE049-0146	ウサギ粘膜忍容性試験

2.6.7.4-A イカチバント原薬の規格設定された不純物の要約

被験物質：Icatibant

申請規格	規格設定された不純物 (面積%)					
バッチ番号	純度 (%)		N-Acetyl-icatibant	他の不純物(個別)	全不純物の合計	試験番号	試験の種類
H032[c]						JE049-0130	Ames 試験
						JE049-0137	雄マウス 5 週間皮下投与授胎能試験
						JE049-0147	モルモット抗原性試験
H032[d]						JE049-0107	イヌ単回静脈内注入試験
						JE049-0144	ウサギ局所忍容性試験
						JE049-0150	溶血性試験
W046[b]						JE049-0111	ラット 4 週間吸入投与試験
						JE049-0113	ラット 6 カ月経鼻投与試験
						JE049-0125	イヌ 6 カ月経鼻投与試験
A062[b]						JE049-0106	イヌ単回静脈内投与試験
						JE049-0114	ラット 6 カ月経鼻投与試験
						JE049-0131	Ames 試験
						JE049-0138	雄マウス 5 週間静脈内投与授胎能試験
						JE049-0139	ラット胚毒性試験
						JE049-0140	ウサギ胚毒性試験
						JE049-0148	モルモット皮膚感作試験
A063/4[b]						JE049-0123	イヌ 4 週間吸入投与試験
A064/4[b]							
A067/3[b]						JE049-0143	ウサギ局所忍容性試験

2.6.7.4-A　イカチバント原薬の規格設定された不純物の要約

被験物質：Icatibant

申請規格	規格設定された不純物 (面積%)					
バッチ番号	純度 (%)		N-Acetyl-icatibant	他の不純物(個別)	全不純物の合計	試験番号	試験の種類
D081[d]						JE049-0127	ラット 2 週間皮下投与試験
						JE049-0128	雄ラット 2 週間皮下投与試験
E083[d]						JE049-0116	イヌ 4 週間皮下投与試験
						JE049-0117	イヌ 13 週間皮下投与試験
						JE049-0118	イヌ 13 週間皮下投与試験
E084[d]						JE049-0120	イヌ 2 週間静脈内投与試験
						JE049-0122	イヌ 4 週間静脈内注入試験
						JE049-0142	ウサギ局所忍容性試験
E084[f]						JE049-0108	ラット 13 週間皮下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
						JE049-0115	イヌ皮下投与用量設定試験
						JE049-0133	*In vitro* ヒトリンパ球解析
						JE049-0141	ラット出生前及び出生後の発生に関する試験
E084[g]						JE049-0215	ヒト肥満細胞を用いた局所忍容性試験
E085[d]						JE049-0216	マウス局所忍容性試験

2.6.7.4-A イカチバント原薬の規格設定された不純物の要約

被験物質：Icatibant

申請規格	規格設定された不純物 (面積%)					
バッチ番号	純度 (%)		N-Acetyl-icatibant	他の不純物(個別)	全不純物の合計	試験番号	試験の種類
E086						JE049-0159	マウス 13 週間皮下投与毒性試験
						JE049-0160	ラット 13 週間皮下投与毒性試験
						JE049-0163	ラット 26 週間 (+回復期間 4 週間)皮下投与毒性試験
						JE049-0164	イヌ 39 週間(+回復期間 4 週間)皮下投与毒性試験
E087[d]						JE049-0215	ヒト肥満細胞を用いた局所忍容性試験
0565984[b]						JE049-0108	ラット 13 週間皮下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
						JE049-0132	細菌復帰突然変異試験
						JE049-0135	ラット小核試験
0565985[b]						JE049-0108	ラット 13 週間皮下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
1015228 1015229 1019997 1019995						JE049-0162	ラット 104 週間皮下投与がん原性試験

2.6.7.4-A イカチバント原薬の規格設定された不純物の要約

被験物質：Icatibant

申請規格	規格設定された不純物 (面積%)					
バッチ番号	純度 (%)		N-Acetyl-icatibant	他の不純物(個別)	全不純物の合計	試験番号	試験の種類
1022233						JE049-0175	ラット 104 週間皮下投与がん原性試験

出典：モジュール 3.2.S.4.4, モジュール 3.2.S.3.2
ND =検出されず ; NT =検討せず
[a] 考察はモジュール 3.2.S.4.5 を参照
[b] リリースデータ
[c] 再テストデータ(再テスト 1 回目)
[d] 再テストデータ(再テスト 2 回目)
[e] 投与 26–29 日目のみ使用
[f] 再テストデータ(再テスト 3 回目)
[g] 再テストデータ(再テスト 4 回目)

2.6.7.4.1. 毒性試験：不純物の毒性試験

2.6.7.4-B 不純物を用いた毒性試験の要約

被験物質/バッチ番号	純度(%)	試験番号	試験の種類
[redacted]		JE049-0151	不純物 – マウス単回皮下投与試験
		JE049-0152	不純物 –マウス単回皮下投与試験
Icatibant (1–6)/1005323	[redacted]	JE049-0154	不純物 – 細菌復帰突然変異試験
		JE049-0156	不純物 – *In vitro* ヒトリンパ球解析
		JE049-0155	不純物 – ラット静脈内投与急性毒性試験
		JE049-0167	不純物 – 投与後マウスの骨髄における小核の誘導
		JE049-0171	不純物 – ラット 13 週間皮下投与毒性試験

モジュール 3.2.S.4.5 の考察を参照
NT =検討せず

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5-A　単回投与毒性試験の要約

被験物質：Icatibant

試験系	投与方法	溶媒/投与形態	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	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
マウス /NMRKf (SPF71)	皮下投与	蒸留水	483, 614, 767	雄 2/雌 2 雄 2/雌 2 雄 1/雌 1	614	> 767	> 483：皮膚充血，不規則呼吸又は呼吸亢進，側腹呼吸亢進，攣縮 614：運動低下 767：運動低下，振戦，這い回り，腹臥位，投与 2 時間後以内の死亡	JE049-0101
マウス /NMRKf (SPF71)	静脈内投与	蒸留水	19.2, 30.7, 48.3, 76.7	雄 2/雌 2 雄 2/雌 2 雄 2/雌 2 雄 1/雌 1	30.7	< 76.7	> 19.2：呼吸亢進，皮膚充血，喘ぎ呼吸，運動減少，強直性/間代性痙攣 48.3：雄 1 匹が死亡 76.7：雄 1 匹及び雌 1 匹が死亡	JE049-0102
ラット/ Wiskf (SPF71)	皮下投与	蒸留水	1227	雄 1/雌 1	1227	> 1227	傾首，四肢と尾の充血，運動減少，毛並みの乱れ	JE049-0103
ラット/ Wiskf (SPF71)	静脈内投与	蒸留水	12.3, 19.2	雄 2/雌 2	12.3	< 19.2	12.3：運動減少，這い回り，及び皮膚の発赤 19.2：運動減少，這い回り，皮膚の発赤，呼吸亢進，失調性歩行，攣縮。この投与群の全動物 (雄 2 匹及び雌 2 匹) は投与 25 分後から 2 日までの間に死亡した。	JE049-0104

2.6.7.5-A　単回投与毒性試験の要約

被験物質：Icatibant

試験系	投与方法	溶媒/投与形態	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	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
ラット/SD (Crj:CD[SD])	静脈内注入	等張生理食塩水	0, 4, 20, 100	雄/5 雄/10 雄/10 雄/10	100	> 100	4：腎皮質における片側性間質性線維症，胸腺における出血 20：自発運動の減少，うずくまり，頻呼吸，腎皮質における片側性間質性線維症 100：自発運動の減少，うずくまり，頻呼吸，チアノーゼ，瀕死状態。両側性の腎変色と腎腫大，両側性好塩基性尿細管，両側性尿細管拡張，腎皮質における片側性間質性線維症	JE049-0105
イヌ/ビーグル	静脈内投与	等張生理食塩水	0.4, 2.0, 10.0	雄/2	10.0	> 10.0	2.0：自発運動の減少，腹臥位/横臥位，呼吸数低下，流涙，流涎，皮膚の潮紅，結膜充血，脱糞，間欠性の腹部収縮，赤色便 10.0：自発運動の減少，腹臥位/横臥位，呼吸数減少，流涙，流涎，皮膚の発赤，結膜充血，脱糞，間欠性の腹部収縮，振戦，よろめき歩行，鼻汁，鼻口部/足蹠の腫脹，赤色便	JE049-0106
イヌ/ビーグル	静脈内注入	指示なし	15, 30, 60	雄/3	60	> 60	30：嘔吐，P 波上昇，ST 部分の上昇，クレアチニンホスホキナーゼ値上昇 60：流涎，頻脈，クレアチニンホスホキナーゼ値上昇，肝臓小葉における好酸性細胞質内封入体	JE049-0107

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

2.6.7.6-A HOE 140: 14–Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0127

試験系：ラット/Hsd:Sprague–Dawley SD	**投与期間：**14 日間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：6–7 週齢	**休薬期間：**なし	**投与方法：**皮下投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**注射用水	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：10 mg/kg/day		

投与群	**0(対照)**		**1 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**		**50 mg/kg/day**	
動物数/性別	**5 (+3[a])/雄**	**5 (+3[a])/雌**	**5 (+9[a])/雄**	**5 (+9[a])/雌**	**5 (+9[a])/雄**	**5 (+9[a])/雌**	**5 (+9[a])/雄**	**5 (+9[a])/雌**
トキシコキネティクス								
C_{max} (µg/mL): Day 1	ND	ND	1.345	1.105	7.493	7.505	20.578	16.885
C_{max} (µg/mL): Day 14	ND	ND	1.358	1.147	9.477	10.053	31.550	37.688
T_{max} (h): Day 1	ND	ND	0.5	0.5	1.0	1.0	0.5	0.5
T_{max} (h): Day 14	ND	ND	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ Day 1 (µg·h/mL)	ND	ND	1.359	0.999	17.402	15.400	84.979	94.135
$AUC_{0\text{-}24h}$ Day 14 (µg·h/mL)	ND	ND	1.467	0.980	22.083	16.925	93.747	79.966
体重 (%)[b]	248.6 g	189.6 g	–2.0	–2.5	2.5	–1.2	0.6	4.9*
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	注射部位反応	注射部位反応
血液学的検査，Day 14								
赤血球(10^{12}/L)	7.622	7.698	7.400	7.704	7.438	7.564	7.216	7.448
ヘモグロビン(g/L)	150.4	150.0	147.8	150.2	146.9	149.0	142.8	147.2
ヘマトクリット(%)	44.38	44.06	43.32	43.86	42.96	42.96	42.20*	42.88
網状赤血球(10^{12}/L)	0.2910	0.2306	0.2906	0.2234	0.3055	0.2226	0.3154	0.2522
血液生化学的検査，Day 14	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査，Day 14	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.6-A HOE 140: 14–Day Subcutaneous Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0127

投与群	0(対照)		1 mg/kg/day		10 mg/kg/day		50 mg/kg/day	
動物数/性別	5 (+3[a])/雄	5 (+3[a])/雌	5 (+9[a])/雄	5 (+9[a])/雌	5 (+9[a])/雄	5 (+9[a])/雌	5 (+9[a])/雄	5 (+9[a])/雌
肉眼的所見：								
精巣萎縮	–	NA	1/5	NA	1/5	NA	1/5	NA
前立腺萎縮	–	NA	1/5	NA	1/5	NA	–	NA
精巣上体萎縮	–	NA	–	NA	1/5	NA	–	NA
器官重量(g)，Day 14								
精巣	2.96	NA	2.56	NA	2.22	NA	2.17	NA
前立腺	1.47	NA	1.20	NA	1.01*	NA	0.89**	NA
精巣上体	0.8119	NA	0.6564	NA	0.6528	NA	0.7170	NA
病理組織学的検査								
精巣 – 精子形成減少	–	NA	1/5	NA	3/5	NA	3/5	NA
精巣上体 – 精子減少症	–	NA	2/5	NA	3/5	NA	4/5	NA
精巣上体 – 無精液症	–	NA	1/5	NA	1/5	NA	–	NA

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；NA =該当なし；ND =検討せず；T_{max} =最高濃度到達時間

[a] トキシコキネティクス評価のためのサテライト動物

[b] 投与期間の終了時。対照群では群平均値を示す。投与群では対照群とのパーセント差を示す。統計学的有意差は実測値に基づく(パーセント差ではない)。

* $p < 0.05$(対照群に比較して有意な差)，** $p < 0.01$

2.6.7.6-B HOE 140: 14–Day Subcutaneous Toxicity Study in Male Rats with an 8–Week Recovery Period

試験番号： JE049-0128

試験系：ラット/Hsd:Sprague–Dawley	**投与期間：** 14 日間		**被験物質：**Icatibant	
試験開始週齢： 10 週齢	**回復期間：** 8 週間		**投与方法：** 皮下投与	
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：**注射用水		**GLP 適用：** GLP	
無毒性量： 1 mg/kg/day				
特記すべき所見：イカチバントの 2 週間の皮下投与後，対照群と比較して，治療群のラット精巣で用量依存的な，あるいは化合物に関連したブラジキニン 2 受容体の発現の変化は認められなかった。				
投与群	**0(対照)**	**0.1 mg/kg/day**	**1 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**
動物数/性別	**20/雄**	**20/雄**	**20/雄**	**20/雄**
トキシコキネティクス				
C_{max} (µg/mL): Day 1	ND	0.073	0.738	11.258
C_{max} (µg/mL): Day 14	ND	0.078	1.355	26.786
T_{max} (h): Day 1	ND	0.5	0.5	3.0
T_{max} (h): Day 14	ND	0.5	0.5	3.0
C_{24h} (µg/mL): Day 1	ND	BLQ	BLQ	0.036
C_{24h} (µg/mL): Day 14	ND	BLQ	BLQ	0.044
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL): Day 1	ND	0.040	0.956	122.423
$AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·h/mL): Day 14	ND	0.044	0.999	177.464
体重 (g)：				
Day 1	338.8	337.2	345.2	342.4
投与終了時	372.1	361.3	371.8	372.3
回復期間終了時	440.1	437.7	455.9	446.2
摂餌量	–	–	–	–
一般症状				
皮膚病変	0/20	0/20	0/20	19/20
血液学的検査：白血球数(10^9/L)：				
Day 14	14.304	15.723	15.598	18.046*
Day 97	11.250	11.506	10.961	13.423*
血液生化学的検査：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(U/L)				
Day 14	45.4	47.8	43.7NS	62.4*
Day 97	43.8	49.4	51.0	42.7NS

2.6.7.6-B HOE 140: 14–Day Subcutaneous Toxicity Study in Male Rats with an 8–Week Recovery Period

試験番号： JE049-0128

投与群	**0(対照)**	**0.1 mg/kg/day**	**1 mg/kg/day**	**50 mg/kg/day**
動物数/性別	**20/雄**	**20/雄**	**20/雄**	**20/雄**
尿検査	–	–		–
器官重量：前立腺/精嚢(g)：				
Day 15	2.32	2.17	2.16	1.84**
Day 97	2.98	2.77	3.08	2.89
肉眼的所見(Day 15)：				
注射部位の疥癬/痂皮	2/10	0/10	2/10	8/10
注射部位の暗赤色病変	0/10	0/10	2/10	7/10
病理組織学的所見(Day 15)：				
精巣上体				
細胞残屑	2/10	0/10	0/10	10/10
精子減少症	1/10	0/10	0/10	10/10
リンパ球浸潤	4/10	0/10	1/10	7/10
精巣				
精子形成減少	1/10	0/10	0/10	3/10
注射部位(頸部)				
壊死：表皮	3/10	2/10	3/10	9/10
壊死：脂肪層筋	0/10	2/10	1/10	1/10
表皮肥厚	0/10	0/10	3/10	10/10
炎症	4/10	1/10	1/10	6/10
浮腫	1/10	3/10	2/10	5/10
混合性炎症性細胞浸潤	3/10	3/10	3/10	3/10
体内異物	1/10	0/10	0/10	0/10
出血	0/10	0/10	0/10	4/10

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；BLQ =検出下限未満；C =濃度；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；NA =該当なし；ND =検討せず；NS =所定の投与量レベルを通して有意な傾向なし；T_{max} =最高濃度到達時間

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

2.6.7.6-C Combined Study of 13–Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0108

動物種/系統： ラット/Sprague–Dawley	**投与期間：** 1 日 1 回，13 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：5–6 週齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**皮下投与
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：**0.9%塩化ナトリウム溶液	**GLP 適用：**GLP

無毒性量：10 mg/kg/day

投与群	**0(対照)**		**1 mg/kg/day**		**3 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**	
動物数/性別	**10/雄 + (6/雄サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄サテライト)**	**10/雌+ (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄 6 サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**
トキシコキネティクス(イカチバント)								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	ND	ND	0.958	0.807	2.09	2.37	5.40	6.07
Week 13	ND	ND	0.994	1.14	2.33	2.73	6.11	6.82
T_{max} (h)								
Day 1	ND	ND	0.5	0.5	0.5	1	1	1
Week 13	ND	ND	0.5	0.5	0.5	1	2	1
$AUC_{0.5\text{-}4\ h}$ (µg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	0.818	0.663	2.49	3.71	12.4	12.6
Week 13	ND	ND	1.68	1.23	5.57	4.95	15.9	17.2
C_{max}/投与量比								
Day 1	ND	ND	0.958	0.807	0.697	0.790	0.540	0.607
Week 13	ND	ND	0.994	1.14	0.777	0.910	0.611	0.682
$AUC_{0.5\text{-}4\ h}$/投与量比								
Day 1	ND	ND	0.818	0.663	0.83	1.23	1.24	1.26
Week 13	ND	ND	1.68	1.23	1.86	1.65	1.59	1.72

2.6.7.6-C　Combined Study of 13–Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0108

投与群	**0(対照)**		**1 mg/kg/day**		**3 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**	
動物数/性別	**10/雄 + (6/雄サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄サテライト)**	**10/雌+ (6/雌サテライト)**	**10/雄 + (6/雄サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄サテライト)**	**10/雌+ (6/雌サテライト)**
トキシコキネティクス(M2)								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	ND	ND	0.137	0.0581	0.199	0.170	0.467	0.252
Week 13	ND	ND	0.0848	0.0609	0.182	0.128	0.387	0.178
T_{max} (h)								
Day 1	ND	ND	1	1	1	1	2	2
Week 13	ND	ND	1	1	2	1	2	2
$AUC_{0.5\text{-}4\ h}$ (μg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	0.129	0.0703	0.421	0.294	1.12	0.641
Week13	ND	ND	0.150	0.0750	0.482	0.307	0.879	0.591
C_{max}/投与量比								
Day 1	ND	ND	0.137	0.058	0.066	0.057	0.047	0.025
Week 13	ND	ND	0.085	0.061	0.061	0.043	0.039	0.018
$AUC_{0.5\text{-}4\ h}$/投与量比								
Day 1	ND	ND	0.129	0.070	0.140	0.098	0.112	0.064
Week13	ND	ND	0.150	0.075	0.161	0.102	0.088	0.059
体重(%)[a]	522	270	–7.0	8.2	0.4	7.8	–5.0	4.3
臨床所見	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.6-C Combined Study of 13–Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0108

投与群	**0(対照)**		**1 mg/kg/day**		**3 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**	
動物数/性別	**10/雄 + (6/雄サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄サテライト)**	**10/雌+ (6/雌サテライト)**	**10/雄 + (6/雄サテライト)**	**10/雌 + (6/雌サテライト)**	**10/雄+ (6/雄サテライト)**	**10/雌+ (6/雌サテライト)**
血液生化学的検査								
無機リン(mmol/L)	1.88	1.70	1.98	1.69	2.02	1.76	2.17**	1.74
血糖(mmol/L)	6.42	7.12	7.20	7.14	7.40**	6.60	6.76	6.84
器官重量 (投与期間)(対照群に対する%平均値)甲状腺								
絶対重量	–	–	–6	0	–12	–9	–18**	+5
相対重量	–	–	–3	–7	–12	–14	–16*	+2
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
顕微鏡的所見								
注射部位の壊死	–	–	–	–	–	–	4/10	–

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；ND =検討せず；T_{max} =最高濃度到達時間

[a] 投与期間の終了時。 対照群では群平均値を示す。投与群では対照群とのパーセント差を示す。統計学的有意差は実測値に基づく(パーセント差ではない)。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

2.6.7.6-D Repeated–Dose (1 month) Intravenous Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats

試験番号： JE049-0109

動物種/系統：ラット/Wistar Hoe:WISKf (SPF71)	**投与期間：**30 日間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：5 週齢	**回復期間：**28 日間	**投与方法：**静脈内投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**0.9%塩化ナトリウム溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：1 mg/kg/day		

投与群	0(対照)		0.1 mg/kg/day		1.0 mg/kg/day		10.0 mg/kg/day	
動物数/性別	15/雄 [a]	15/雌 [a]	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
体重 (g)								
Day 1	103	106	103	106	104	105	102	105
投与終了時	253	188	247	186	250	181	250	188
回復期間終了時	361	222	371	226	370	214	370	216
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査，Day 30								
赤血球(10^{12}/L)	6.62	6.7	6.94	6.69	6.85	6.59	6.05*	6.29
ヘモグロビン(g/L)	139	138	146	140	140	137	128	132
ヘマトクリット	0.41	0.4	0.42	0.41	0.41	0.4	0.37*	0.38
血液学的検査，回復期間：								
赤血球(10^{12}/L)	8.05	6.85	7.91	7.1	7.94	6.88	7.61	6.96
ヘモグロビン(g/L)	156	142	156	146	156	147	154	144
ヘマトクリット	0.47	0.41	0.47	0.43	0.48	0.42	0.46	0.42
血液生化学的検査，Day 30								
ナトリウム(mmol/L)	136	137	136	136	136	136	137*	138
クロール(mmol/L)	99	98	100	99	100	99	99	100*
尿酸(µmol/L)	92	100	122	118	123	103	185	98
クレアチニン(µmol/L)	47	45	44	45	42	40	57	51
尿素(mmol/L)	8	8.9	7.5	9.1	7.5	10.4	10.0*	14.3

2.6.7.6-D　Repeated–Dose (1 month) Intravenous Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats

試験番号： JE049-0109

投与群	0(対照)		0.1 mg/kg/day		1.0 mg/kg/day		10.0 mg/kg/day	
動物数/性別	15/雄 [a]	15/雌 [a]	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
血液生化学的検査，回復期間								
ナトリウム(mmol/L)	138	134	137	135	138	133	137	134
クロール(mmol/L)	100	99	100	99	100	100	99	99
尿酸(µmol/L)	117	102	95	103	112	102	99	103
クレアチニン(µmol/L)	63	50	50*	55	57	48	57	51
尿素(mmol/L)	7.9	10	7	8.9	7.6	10.2	7.5	10
尿検査，Day 30								
不規則な粒状上皮細胞	2/10	2/10	2/10	2/10	3/10	2/10	8/10	8/10
尿検査，回復期間：								
不規則な粒状上皮細胞	1/5	–	1/5	1/5	1/5	2/5	2/5	1/5
肉眼的所見								
明色又は色が不均一な腎臓	–	–	–	–	–	–	3/10	3/10
器官重量(g)，Day 30								
腎臓	1.85	1.43	1.73	1.31	1.77	1.3	2.1	1.67
肝臓	11.07	8.93	10.68	8.38	11.11	8.48	11.44	8.66
卵巣	NA	0.0986	NA	0.0956	NA	0.0961	NA	0.1141
器官重量(g)，回復期間								
腎臓	2.27	1.42	2.29	1.39	2.26	1.37	2.52	1.44
肝臓	13.57	8.25	13.52	8.62	13.66	8.08	14.59	8.08
卵巣	NA	0.1044	NA	0.12	NA	0.1153	NA	0.1077

2.6.7.6-D　Repeated–Dose (1 month) Intravenous Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats

試験番号： JE049-0109

投与群	0(対照)		0.1 mg/kg/day		1.0 mg/kg/day		10.0 mg/kg/day	
動物数/性別	15/雄 [a]	15/雌 [a]	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
病理組織学的検査，Day 30								
腎臓								
尿細管壊死	–	–	–	–	–	–	10/10	5/10
尿細管萎縮	4/10	2/10	3/10	2/10	4/10	–	–	5/10
病理組織学的検査，回復期間								
腎臓								
尿細管萎縮	1/5	1/5	2/5	–	–	1/5	5/5	1/5

– =顕著な所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；NA =該当なし

[a] 回復期間の動物として，雌雄各 5 匹を含む。

* p<0.05 対照群に比較した有意差

2.6.7.6-E HOE 140 (S 89 0140) Comparative Repeated–Dose (1–month) Toxicity Study in Rats (nasal/intravenous/subcutaneous)

試験番号：JE049-0110

動物種/系統：ラット/Hoe:WISKf (SPF71)	**投与期間：**30 日間	**被験物質：**Icatibant	
試験開始週齢：5–6 週齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**経鼻，静脈内，及び皮下投与	
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**生理食塩水	**GLP 適用：**GLP	
投与群	**2.5 mg/animal/day 経鼻投与**	**10 mg/kg/day 静脈内投与**	**10 mg/kg/day 皮下投与**
動物数/性別	**10/雄**	**10/雄**	**10/雄**
トキシコキネティクス，Day 30			
C_{max} (µg/mL)	0.18	24.09	12.77
T_{max} (h)	0.5	0.5	0.5
AUC_{0-4h} (µg·h/mL)	0.13	20.33	17.30
体重 (g)			
Day 1	102.4	98.4	101.9
Day 30	279.0	254.4	282.6
一般症状	−	Day 1 及び 2 の注射後に運動低下	−
器官重量 (mg)			
腎臓	1.905	2.074	2.072
精巣	3.043	2.534	2.998
病理組織学的検査			
腎臓			
尿細管萎縮	3/10	7/10	4/10
尿細管壊死	0/10	4/10	1/10
精巣			
精子成熟障害	0/10	8/10	0/10
精巣上体			
精子減少症	0/10	7/10	1/10

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；T_{max} =最高濃度到達時間

2.6.7.6-F Subacute (28–day) Repeated–Dose Inhalation Toxicity Study with HOE 140 in Rats

試験番号：JE049-0111

動物種/系統：ラット/Wistar Han–Ibm (SPF)			**投与期間：**28/29 日間(雌/雄)			**被験物質：**Icatibant		
試験開始週齢：雄 8 週齢，雌 10 週齢			**回復期間：**なし			**投与方法：**1 日 1 時間吸入投与(鼻のみ)		
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日			**溶媒/投与形態：**水溶液，詳細不明			**GLP 適用：**GLP		
無毒性量：32.0 mg/kg/day								
投与群	**0(対照)**		**0.5 mg/kg/day**		**4.0 mg/kg/day**		**32.0 mg/kg/day**	
動物数/性別	**10/雄**	**10/雌**	**10/雄**	**10/雌**	**10/雄**	**10/雌**	**10/雄**	**10/雌**
達成投与量(mg/kg/day)	**0**	**0**	**0.65**	**0.57**	**3.90**	**3.48**	**27.22**	**24.42**
トキシコキネティクス，Day 28								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.0072	0.0082	0.097	0.097	1.070	0.969
AUC (µg·h/mL)	ND	ND	0.0151	0.0166	0.146	0.179	1.614	1.591
体重 (%)[a]	289.1	203.0	1.8	–0.1	3.5	4.2**	4.0	2.7*
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
摂水量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
Week 4 における雄の肺機能検査では，イカチバントエアロゾル曝露に対する呼吸数，1 回換気量又は毎分換気量の変化はみられなかった。								
血液生化学的検査，Day 28								
クレアチニン(µmol/L)	50	58	48	55	48	59	44*	62
カリウム(mmol/L)	2.81	2.76	3.09*	2.90	3.01	2.81	3.19**	3.00
血糖(mmol/L)	5.42	4.39	5.80	4.99	6.01	5.51**	5.89	5.50**
ALAT(µkat/L)	0.52	0.47	0.55	0.41	0.45	0.47	0.52	0.39*
総たん白(g/L)	67.7	67.4	67.1	69.4	66.8	71.9**	67.7	68.2
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.6-F　Subacute (28–day) Repeated–Dose Inhalation Toxicity Study with HOE 140 in Rats

試験番号：JE049-0111

投与群	0(対照)		0.5 mg/kg/day		4.0 mg/kg/day		32.0 mg/kg/day	
動物数/性別	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌	10/雄	10/雌
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量(g)：								
肺(g)	1.19	1.03	1.23	1.02	1.22	1.04	1.30	1.12**
病理組織学的検査：	–	–	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；ALAT =アラニンアミノトランスフェラーゼ；AUC =濃度—時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；NA =該当なし；ND =検討せず

[a] 投与期間の終了時。 対照群では群平均値を示す。投与群では対照群とのパーセント差を示す。統計学的有意差は実測値に基づく(パーセント差ではない)。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照群との有意差

2.6.7.6-G Repeated–Dose (1–month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats

試験番号：JE049-0112

動物種/系統：ラット/Hoe:WISKf (SPF71)			**投与期間：**1 カ月				**被験物質：**Icatibant			
試験開始週齢：5–6 週齢			**回復期間：**1 カ月				**投与方法：**経鼻投与(各鼻孔に 5 µL)			
初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日			**溶媒/投与形態：** 等張生理食塩水				**GLP 適用：**GLP			
無毒性量：0.025 mg/rat/day										
投与群(mg/rat/day)	**0(生理食塩水)**		**0(等張プラセボ水溶液)**		**0.025**		**0.250**		**2.500**	
動物数/性別	**15/雄**	**15/雌**	**15/雄**	**15/雌**	**15/雄**	**15/雌**	**15/雄**	**15/雌**	**15/雄**	**15/雌**
死亡又は屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
体重 (g)										
Day 1	107.1	99.3	103.7	100.9	106.0	98.9	103.9	97.6	102.9*	97.5
投与終了時	264.3	187.3	257.7	188.6	263.1	188.9	256.6	187.4	254.4	185.6
回復期間終了時	401.8	237.0	388.2	234.8	374.0	242.6	383.8	232.2	393.8	243.6
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査，Day 30										
赤血球(10^{12}/L)	6.88	6.62	6.45*	6.64	6.56	6.48	6.42*	6.50	6.35*	6.78
ヘモグロビン(g/L)	143	138	140	138	141	139	139	138	138	144
ヘマトクリット	0.43	0.41	0.41	0.41	0.42	0.41	0.41	0.41	0.40*	0.43
網状赤血球(10^{9}/L)	0.016	0.010	0.018	0.012	0.019	0.013	0.023	0.014	0.021	0.015
血小板(10^{9}/L)	966	1013	947	1067	934	1029	929	999	1009	1013
白血球(10^{9}/L)	5.3	3.8	5.4	4.0	5.9	4.2	5.3	4.3	4.9	4.2
血液学的検査，回復期間										
赤血球(10^{12}/L)	7.81	7.24	7.67	6.98	7.63	6.80	7.67	6.88	7.78	6.98
血液生化学的検査，Day 30										
ナトリウム(mmol/L)	143	143	144	143	142	144	143	144	143	143
カリウム(mmol/L)	6.00	5.05	5.32	5.12	5.31	5.19	5.84	6.06*	5.55	5.45
クロール(mmol/L)	100	100	100	101	99	102	99	102	99	101

2.6.7.6-G　Repeated–Dose (1–month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Rats

試験番号：JE049-0112

投与群(mg/rat/day)	0(生理食塩水)		0(等張プラセボ水溶液)		0.025		0.250		2.500	
動物数/性別	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌	15/雄	15/雌
血液生化学的検査，回復期間										
ナトリウム(mmol/L)	144	145	118	146	143	142*	143	142*	142	142*
カリウム(mmol/L)	5.58	5.22	5.40	5.30	5.30	5.04	5.82	5.08	5.66	5.02
クロール(mmol/L)	101	107	102	108	100	101*	100	103*	99	103*
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量(g)，Day 30										
精巣	3.135	NA	2.951	NA	3.015	NA	2.852	NA	2.686	NA
甲状腺	0.015	0.016	0.015	0.013	0.015	0.011	0.017	0.012	0.014	0.013
下垂体	0.009	0.012	0.010	0.011	0.010	0.010	0.010	0.010	0.009	0.011
器官重量(g)，回復期間										
精巣	3.458	NA	3.512	NA	3.326	NA	3.310	NA	3.266	NA
甲状腺	0.016	0.015	0.018	0.013	0.018	0.015	0.014	0.016	0.017	0.014
下垂体	0.012	0.014	0.011	0.013	0.011	0.014	0.011	0.012	0.012	0.013
肉眼的所見，Day 30										
胃の緊張と拡張	–	–	–	–	–	–	2/10	–	2/10	–
生殖器官の萎縮	–	–	–	–	–	–	–	–	4/10	–
病理組織学的所見，Day 30										
精巣，精巣上体 - 精子形成機能低下	–	NA	–	NA	1/10	NA	1/10	N/A	3/10	NA

– =顕著な所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

* $p < 0.05$ 対照群との有意差

2.6.7.6-H HOE 140 (S 89 0140) Repeated–Dose (6 months) Nasal Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0113

動物種/系統：ラット/Hoe:WISKf (SPF71)	**投与期間：**6 カ月	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢： 5 週齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**経鼻投与(5 µL/鼻孔)
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：**等張生理食塩水	**GLP 適用：G**LP
特記事項：104 日後，1 群当たり雌雄各 10 匹 を中間屠殺		
無毒性量：250 µg/animal/day		

投与群	**0(対照)**		**25 µg/animal/day**		**250 µg/animal/day**		**2500 µg/animal/day**	
動物数/性別	**20/雄**	**20/雌**	**20/雄**	**20/雌**	**20/雄**	**20/雌**	**20/雄**	**20/雌**
トキシコキネティクス，Day 152								
C_{max} (µg/mL)	0.0039	0.0042	0.0137	0.0069	0.0150	0.0242	0.142	0.096
$AUC_{0\text{-}4h}$ (µg·h/mL)	0.0106	0.0121	0.0211	0.0189	0.0180	0.0397	0.299	0.187
体重 (%)[a]	539.6	269.4	–6.1	–7.3	–5.9	4.2	–9.2	–1.7
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査，Day 35								
赤血球(10^{12}/L)	7.18	6.98	6.87*	6.93	6.76*	6.91	6.65*	7.07
ヘモグロビン(g/L)	147	142	146	141	144	140	142	142
ヘマトクリット	0.44	0.43	0.44	0.43	0.43	0.42	0.42*	0.43
MCV(10^{-15}L)	62	62	63	62	64*	61	63	60*
凝固時間(s	136	142	149	130	140	140	139	137
血液学的検査，Day 104								
赤血球(10^{12}/L)	7.72	6.95	7.56	6.90	7.49	6.97	7.49	6.88
ヘモグロビン(g/L)	150	141	150	143	151	141	149	139
ヘマトクリット	0.44	0.42	0.43	0.41	0.43	0.41	0.43	0.40
MCV(10^{-15}L)	57	60	57	60	58	59	57	59
凝固時間(s)	135	146	124	114*	137	136	118	122*

2.6.7.6-H　HOE 140 (S 89 0140) Repeated–Dose (6 months) Nasal Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0113

投与群	0(対照)		25 µg/animal/day		250 µg/animal/day		2500 µg/animal/day	
動物数/性別	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌
血液学的検査，Day182								
赤血球(10^{12}/L)	7.98	7.43	8.12	7.30	8.05	7.04	7.86	7.26
ヘモグロビン(g/L)	151	146	154	146	154	142	154	143
ヘマトクリット	0.45	0.46	0.46	0.45	0.46	0.44	0.46	0.44
MCV(10^{-15}L)	57	62	57	62	58	62	58	60
凝固時間(s)	143	136	130	133	140	136	128	142
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量(g)，Day 104								
腎臓	2.546	1.580	2.632	1.465	2.642	1.450	2.666	1.475
精巣	3.544	NA	3.294	NA	3650	NA	3487	NA
下垂体	0.0127	0.0153	0.0136	0.0138	0.0128	0.0143	0.0128	0.0144
甲状腺	0.0164	0.0155	0.0173	0.0149	0.0182	0.0152	0.0171	0.0143
器官重量(g)，Day 182								
腎臓	2.697	1.512	2.575	1.468	2.591	1.669	2.666	1.537
精巣	3.820	NA	3.611	NA	3.321	NA	3.730	NA
下垂体	0.0123	0.0159	0.0119	0.0158	0.0128	0.0145	0.0134	0.0145
甲状腺	0.0181	0.0164	0.0187	0.0168	0.0216	0.0166	0.0184	0.0143
病理組織学的検査，Day 104								
腎臓								
尿細管萎縮	4/10	–	3/10	–	2/10	–	4/10	3/10
単細胞壊死	–	–	–	–	–	–	1/10	–
空胞化	–	–	–	–	–	–	1/10	–
たん白円柱	–	–	–	–	–	–	2/10	–

2.6.7.6-H　HOE 140 (S 89 0140) Repeated–Dose (6 months) Nasal Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0113

投与群	0(対照)		25 µg/animal/day		250 µg/animal/day		2500 µg/animal/day	
動物数/性別	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌
病理組織学的検査，Day 182								
腎臓								
尿細管萎縮	–	1/10	2/10	–	6/10	1/10	2/10	–
肝臓								
肝実質の脂肪変性	–	–	–	–	–	–	2/10	–
心臓								
心筋線維化	–	1/10	–	–	–	1/10	1/10	–

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；MCV =平均赤血球容積；NA =該当なし

[a] 投与期間の終了時。 対照群では群平均値を示す。投与群では対照群とのパーセント差を示す。統計学的有意差は実測値に基づく(パーセント差ではない)。

* $p < 0.05$ 対照群との有意差

2.6.7.6-I HOE 140 (S 89 0140) Repeated–Dose (6 months) Nasal Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0114

動物種/系統：ラット/Hoe:WISKf (SPF71)	**投与期間：**6 カ月	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：5–6 週齢	**回復期間：**22/23 日間	**投与方法：** 経鼻投与(各鼻孔に 5 µL)
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態** ：水溶液	**GLP 適用：**GLP

無毒性量：2500 µg/animal

投与群	**0(対照)**		**25 µg/animal/day**		**250 µg/animal/day**		**2500 µg/animal/day**	
動物数/性別	**20/雄** [a]	**20/雌** [a]	**20/雄**	**20/雌**	**20/雄**	**20/雌**	**20/雄**	**20/雌**
死亡又は屠殺	0	0	1	0	0	0	0	0
体重 (g)								
Day 1	110.0	117.9	109.5	117.7	110.5	117.8	107.9	118.4
投与終了時	507.8	272.6	523.0	265.8	509.8	267.8	489.2	280.8
回復期間終了時	560.0	260.8	566.5	260.6	545.6	292.0	570.0	262.2
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査，Month 1								
赤血球(10^{12}/L)	6.54	7.22	6.72	7.15	6.79	7.18	6.53	7.14
ヘモグロビン(g/L)	136	141	140	145	142	144	139	148*
ヘマトクリット(unity)	0.42	0.44	0.43	0.45	0.43	0.44	0.42	0.44
血液学的検査，Month 3								
赤血球(10^{12}/L)	7.93	7.25	7.82	7.21	7.87	7.26	7.78	7.26
ヘモグロビン(g/L)	151	143	150	146	150	143	152	142
ヘマトクリット(unity)	0.45	0.42	0.44	0.43	0.44	0.43	0.44	0.43
血液学的検査，Month 6								
赤血球(10^{12}/L)	8.23	7.8	8.19	7.67	8.38	7.55	8.03	7.34*
ヘモグロビン(g/L)	152	151	152	151	154	152	151	150
ヘマトクリット(unity)	0.47	0.47	0.46	0.46	0.45	0.45	0.45	0.45*
血液生化学的検査，Month 6								
尿素(mmol/L)	6.15	6.24	6.52	6.32	6.67	6.60	6.82	7.22*
アルカリホスファターゼ(U/L)	178	114	172	96	152	108	135*	106

2.6.7.6-I HOE 140 (S 89 0140) Repeated–Dose (6 months) Nasal Toxicity Study in Rats

試験番号： JE049-0114

投与群	0(対照)		25 µg/animal/day		250 µg/animal/day		2500 µg/animal/day	
動物数/性別	20/雄 [a]	20/雌 [a]	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌	20/雄	20/雌
血液生化学的検査，回復期間								
尿素(mmol/L)	7.22	8.33	7.65	7.44	6.86	8.07	7.18	7.79
アルカリホスファターゼ(U/L)	164	117	216*	116	144	121	142	125
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量(g)，Month 6								
腎臓	2.757	1.460	2.729	1.553	2.668	1.594	2.720	1.602
精巣	3.896	NA	3.872	NA	3.731	NA	3.926	NA
下垂体	0.0127	0.0148	0.0132	0.0147	0.0122	0.0150	0.0123	0.0144
器官重量(g)，回復期間								
腎臓	2.711	1.495	3.041*	1.478	2.784	1.549	2.723	1.573
精巣	3.872	NA	4.147	NA	3.418	NA	3.872	NA
下垂体	0.0120	0.0153	0.0128	0.0145	0.0139	0.0152	0.0113	0.0155
病理組織学的検査，Month 6								
腎臓								
尿細管萎縮	3/10	1/10	3/10	–	4/10	3/10	1/10	1/10
肝臓								
肝実質の脂肪変性	2/10	–	–	–	1/10	–	2/10	–
病理組織学的検査，回復期間								
腎臓								
尿細管萎縮	3/10	–	3/10	–	4/10	3/10	3/10	1/10
肝臓								
肝実質の脂肪変性	1/10	–	–	–	3/10	–	1/10	–
精巣								
萎縮又は萎縮病巣	–	NA	–	NA	2/10	NA	–	NA

– =顕著な所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

[a] 回復期間用に 1 群あたり雌雄各 10 匹を含む。

* $p < 0.05$ 対照群との有意差

2.6.7.6-J Two Phase Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration of Icatibant in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0115

動物種/系統：イヌ/ビーグル			**投与期間：**15 日間；10 日間			**被験物質：**Icatibant				
試験開始月齢：7–9 カ月齢			**回復期間：**なし			**投与方法：**皮下投与				
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日			**溶媒/投与形態：** 滅菌 0.9%塩化ナトリウム水溶液			**GLP 適用：**非 GLP				
試験 1										
性別(動物数)	**雄 (1)/雌 (1)**									
投与群 (mg/kg/day，漸増)	**10 (Day 1–3)**		**25 (Day 4–6)**		**75 (Day 7–9)**		**100 (Day10–12)**		**150 (Day 13–15)**	
体重(kg)										
Day 4/7/10/13/16	7.6	7.2	7.6	7.2	7.6	7.4	7.3	7.0	7.8	7.0
摂餌量(%)										
Day 4/7/10/13/15	100	75	100	75	100	75	100	100	100	50
一般症状	−		投与部位の皮膚の肥厚		投与部位の皮膚の肥厚		投与部位の皮膚の肥厚		投与部位の紅斑及び肥厚	
肉眼的所見	NA								投与部位の皮下組織におけるびまん性血腫及び肥厚	
器官重量	NA								−	

2.6.7.6-J　Two Phase Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration of Icatibant in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0115

試験 2		
投与群	100 mg/kg/day	
性別 (動物数)	**雄 (1)**	**雌 (1)**
トキシコキネティクス：イカチバント		
C_{max} (μg/mL)		
Day 1	52.2	54.2
Day 10	77.4	57.8
AUC (μg·h/mL)		
Day 1	458	507
Day 10	415	522
トキシコキネティクス：M2		
C_{max} (μg/mL)		
Day 1	2.01	0.73
Day 10	5.70	1.13
AUC (μg·h/mL)		
Day 1	19	10
Day 10	50	13
体重 (kg)		
Day 1	6.6	6.8
Day 4	6.5	6.4
Day 7	6.5	6.4
Day 10	6.6	6.4
摂餌量 (%)		
Day 1	100	50
Day 4	75	75
Day 7	100	100
Day 10	50	50

2.6.7.6-J　Two Phase Dose Range Finding Study by Subcutaneous Administration of Icatibant in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0115

投与群	100 mg/kg/day	
性別(動物数)	**雄 (1)**	**雌 (1)**
一般症状	紅斑，投与部位の皮膚の肥厚	
血液学的検査(Day 11)		
白血球数(g/L)	12.84	18.15
好中球(g/L)	9.37	13.17
フィブリノーゲン(g/L)	2.59	3.54
血液生化学的検査	–	–
尿検査	–	–
肉眼的所見	投与部位の皮下組織におけるびまん性血腫及び肥厚	
器官重量	–	–
病理組織学的検査	投与部位での炎症細胞，線維増殖，脂肪壊死 雄：腎臓における片側性のごく軽微な尿細管変性/壊死，及びごく軽微な限局性のたん白性円柱 雌：腎臓における両側性のごく軽微な尿細管変性/壊死，及び好塩基性尿細管	

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

2.6.7.6-K HOE 140 (S 89 0140): Pilot Toxicity Study (non GLP). Testing for Toxicity by Repeated Intravenous Administration to Dogs

試験番号： JE049-0119

動物種/系統：イヌ/ビーグル(Hoe:BEAK)	**投与期間：**7 日間	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：約 24 カ月齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**静脈内投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：** 0.9%塩化ナトリウム溶液	**GLP 適用：**非 GLP

投与群(mg/kg/day)	**0.5**	**1.0**
性別(動物数)	**雌(1)**	**雌(1)**
体重	–	**–**
摂餌量	**–**	**–**
一般症状		
運動減少	**–**	1/1
軽微な垂唇腫脹(鼻口部/唇)	**–**	1/1

– =顕著な所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.6.7.6-L 2–Week Toxicity Study of Icatibant by Intravenous Route in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0120

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**14 日間				**被験物質：**Icatibant	
試験開始月齢：7–9 カ月齢	**回復期間：**なし				**投与方法：**1 時間かけて静脈内注射	
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：**0.9%塩化ナトリウム溶液				**GLP 適用：**非 GLP	
投与群	**5 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**		**15 mg/kg/day**	**30 mg/kg/day**
動物数/性別	**1/雄**	**1/雌**	**1/雄**	**1/雌**	**2/雌**	**2/雄**
投与期間(日数)	14		14		14	3
トキシコキネティクス：イカチバント，Day 14[a]						
C_{max} (μg/mL)	40.748		152.288		142.764	NA
AUC (μg·h/mL)	50.706		123.429		117.438	NA
トキシコキネティクス：M2，Day 14[a]						
C_{max} (μg/mL)	1.270		2.088		1.279	NA
AUC (μg·h/mL)	3.640		7.052		4.357	NA
体重 (kg)：						
Day 1	8.2	7.3	8.8	6.0	7.2[b]	NA
Day 4	NA	NA	NA	NA	NA	8.3[b]
Day 8	8.5	7.7	8.7	6.1	7.2[b]	NA
Day 14	8.5	7.7	8.7	6.1	7.3[b]	NA
摂餌量	–	–	–	–	–	–
一般症状	紅斑					紅斑，平衡感覚障害，歯茎の白化，自発運動の低下，嘔吐，異常発声，過流涎
血液学的検査	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	投与部位の皮下血腫					
器官重量	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

[a] 雌雄の平均値

[b] 両動物の平均値

2.6.7.6-M Repeated–Dose (1–month) Intravenous Toxicity study of HOE 140 (S 89 0140) in dogs

試験番号： JE049-0121

動物種/系統：イヌ/ビーグル Hoe:BEAK	**投与期間：**31 日間	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：18 カ月齢	**回復期間：**28 日間 (各投与群から雌雄各 1 頭ずつ)	**投与方法：**静脈内投与
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：** 0.9%塩化ナトリウム溶液	**GLP 適用：**GLP

無毒性量：0.1 mg/kg/day

投与群	**0(対照)**		**0.1 mg/kg/day**		**0.25 mg/kg/day**		**0.8 mg/kg/day**	
動物数/性別	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**
体重 (kg)								
Day 1	15.6	14.1	15.6	13.3	15.5	12.9	15.0	13.2
Day 31	15.8	14.0	15.8	13.3	15.3	12.9	15.1	13.4
回復期間 [a]	17.1	16.5	16.8	13.8	16.4	14.1	15.4	14.0
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状								
垂唇腫脹(鼻口部/唇)	–	–	–	–	–	–	3/3	–
一般症状(回復期間)	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査，Day 28								
血糖(mmol/L)	5.8	6.0	5.3	5.7	4.7*	4.0*	4.4*	3.7*
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

* $p < 0.05$

[a] N=1

2.6.7.6-N 4–Week Toxicity Study by Intravenous Route (one–hour infusion) in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0122

動物種/系統：イヌ/ビーグル		**投与期間：**28 日間			**被験物質：**Icatibant			
試験開始月齢：7 カ月齢		**回復期間：**なし			**投与方法：**静脈内注入			
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]日		**溶媒/投与形態：** 0.9%塩化ナトリウム溶液			**GLP 適用：**GLP			
無毒性量：雌では 3.3 mg/kg/day，雄では NOAEL は決定できなかった。								
投与群	**0(対照)**		**3.3 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**		**30 mg/kg/day**	
動物数/性別	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**
トキシコキネティクス	サンプル測定中に QC 合否基準に満たなかったため計算せず。したがって，本試験からイカチバント及び M2 の TK データは得られなかった。							
体重(kg)								
投与前	6.7	6.4	7.0	6.5	6.8	6.8	6.8	6.2
Day 14	7.3	6.7	7.3	6.7	7.1	7.0	7.1	6.7
Day 28	7.7	6.9	7.6	7.0	7.3	7.2	7.1	6.8
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状								
嘔吐	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	3/3	3/3
心電図検査及び血圧	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見：								
前立腺萎縮	–	NA	–	NA	–	NA	3/3	NA
胸腺萎縮	–	–	–	–	–	–	2/3	–
精巣上体萎縮	–	NA	–	NA	–	NA	1/3	NA
精巣萎縮	–	NA	–	NA	–	NA	1/3	NA

2.6.7.6-N　4–Week Toxicity Study by Intravenous Route (one–hour infusion) in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0122

投与群	0(対照)		3.3 mg/kg/day		10 mg/kg/day		30 mg/kg/day	
動物数/性別	3/雄	3/雌	3/雄	3/雌	3/雄	3/雌	3/雄	3/雌
器官重量(対照群に対する%)								
副腎	NA	NA	12	3	24	15	10	25
精巣上体	NA	NA	–30	NA	–12	NA	–40	NA
卵巣	NA	NA	NA	–4	NA	–14	NA	–40
前立腺	NA	NA	–60	NA	–45	NA	–70*	NA
精巣	NA	NA	–25	NA	–15	NA	–29	NA
胸腺	NA	NA	–30	–29	–38	–3	–56	–20
病理組織学的検査：								
精巣								
成熟	3/3	NA	2/3	NA	2/3	NA	1/3	NA
春機発動期又は 春機発動期前	0/3	NA	1/3	NA	1/3	NA	1/3	NA
未熟	0/3	NA	0/3	NA	0/3	NA	1/3	NA

– =顕著な所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし；TK=トキシコキネティクス

* $p < 0.05$

2.6.7.6-O 28–Day Inhalation Toxicity Study with HOE 140 (S 89 0140) in the Dog

試験番号： JE049-0123

動物種/系統：イヌ/ビーグル			**投与期間：**28 日間			**被験物質：**Icatibant		
試験開始月齢：8–9 カ月齢			**回復期間：**なし			**投与方法：**経鼻投与		
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日			**溶媒/投与形態：**溶解緩衝液			**GLP 適用：**GLP		
無毒性量：9.6 mg/kg/day								
投与群	**0(対照)**		**0.1 mg/kg/day**		**1.0 mg/kg/day**		**9.6 mg/kg/day**	
動物数/性別	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**
トキシコキネティクス								
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	ND	ND	0.024	0.030	0.063	0.111	2.952	2.957
Day 28	ND	ND	0.0068	0.011	0.066	0.097	1.601	4.187
$AUC_{0\text{-}8h}$ (µg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	0.036	0.037	0.119	0.209	3.651	2.718
Day 28	ND	ND	0.022	0.028	0.107	0.181	2.576	4.706
体重(kg)								
Day 1	10.1	8.0	9.1	7.6	9.4	8.5	9.1	8.0
Day 28	10.5	8.5	9.6	8.0	9.8	9.0	9.6	8.0
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図	–	–	–	–	–	–	–	–
Week 1 及び 4 における肺機能検査では，イカチバントエアロゾル曝露に対する呼吸数，1 回換気量又は毎分換気量の変化はみられなかった。								
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA=該当なし；ND =検討せず

2.6.7.6-P Repeated–Dose (1–month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) Nasal Spray in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0124

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**3 又は 35 日間	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：7 カ月齢	**回復期間：**4 週間(各投与群から雌雄各 1 頭ずつ)	**投与方法：**経鼻投与(動物当たり 0.08 mL)
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**プラセボ溶液，詳細不明	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：0.800 mg/kg/day		

投与群	**0(対照)**		**0.125 mg/kg/day**		**0.320 mg/kg/day**		**0.800 mg/kg/day**	
動物数/性別	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**	**3/雄**	**3/雌**
トキシコキネティクス，Day 7 (ng/mL)[a]								
C1hr	1.2	2.1	11.5	1.0	9.7	11.9	2.7	7.9
C2hr	0.5	0.4	4.8	1.7	6.2	3.7	1.5	2.9
C3hr	< LOQ	< LOQ	1.6	0.3	2.5	1.8	0.8	1.5
C20hr	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0.6	< LOQ	0.5	1.1	0.7
トキシコキネティクス，Day 30 (ng/mL)[a]								
C1hr	0.5	0.6	0.9	1.0	2.3	20.4	6.3	1.9
C2hr	< LOQ	0.4	0.6	0.5	1.0	3.0	3.6	1.4
C3hr	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0.7	1.0	1.6	1.8	0.6
C20hr	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0.6	0.6	< LOQ	1.4	0.5
体重 (kg)								
Day 1	11.63	10.80	11.87	11.33	12.20	10.80	12.77	10.77
Day 29	12.67	11.50	13.13	11.93	13.13	11.37	13.57	11.13
Day 67	13.10	12.90	13.70	11.40	13.50	11.80	13.40	12.00
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.6-P　Repeated–Dose (1–month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) Nasal Spray in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0124

投与群	0(対照)		0.125 mg/kg/day		0.320 mg/kg/day		0.800 mg/kg/day	
動物数/性別	3/雄	3/雌	3/雄	3/雌	3/雄	3/雌	3/雄	3/雌
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査：	–	–	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；C =濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；hr =時間；< LOQ =定量下限未満

[a] 濃度は定量下限(0.5 ng/mL)未満の値があっても補正していない。

2.6.7.6-Q Repeated–Dose (6–month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Dogs

試験番号： JE049-0125

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**6 カ月	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：12 カ月齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**経鼻投与(動物当たり 0.1/0.2 mL)
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**プラセボ溶液，詳細不明	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：1.60 mg/kg/day		

投与群	0(対照)		0.125 mg/kg/day		0.320 mg/kg/day		1.60 mg/kg/day	
動物数/性別	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌
トキシコキネティクス								
C_{max} (µg/mL)								
Day 8	<LOQ	<LOQ	–LOQ[a]	–LOQ[a]	0.0031	<LOQ	0.0366	0.0344
Day 44	<LOQ	<LOQ	–LOQ[a]	–LOQ[a]	0.0043	0.0121	0.0203	0.0596
Day 93	<LOQ	<LOQ	–LOQ[a]	–LOQ[a]	0.0013	0.0099	0.0231	0.0434
Day 186	<LOQ	<LOQ	–LOQ[a]	–LOQ[a]	0.0020	0.0013	0.0182	0.0600
AUC (µg·h/mL)								
Day 8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0841	0.1591
Day 44	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.0576	0.1443
Day 93	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1306	0.1260
Day 186	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.2108	0.0554
体重(kg)								
Day 1	15.70	14.55	12.80	11.48	13.80	12.68	14.75	13.23
Day 29	15.68	14.43	13.00	11.53	13.85	12.78	14.75	13.20
Day 92	15.95	14.38	13.88	12.08	14.08	13.18	14.90	13.45
Day 190	15.95	14.03	13.95	12.50	13.75	13.18	14.98	13.68
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.6-Q　Repeated–Dose (6–month) Nasal Toxicity Study of HOE 140 (S 89 0140) in Dogs

試験番号： JE049-0125

投与群	0(対照)		0.125 mg/kg/day		0.320 mg/kg/day		1.60 mg/kg/day	
動物数/性別	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；< LOQ =定量下限未満；ND =検討せず

[a] 個体により定量下限(0.5 ng/mL)を超える値があった。

2.6.7.7 反復投与毒性：重要な試験

2.6.7.7-A Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0159

動物種/系統：マウス/CD–1	**投与期間：**1 日 1 回，13 週間/5 週間(グループ 5)	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：9–10 週齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**皮下投与
GLP 適用：GLP	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%)溶液	
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日(グループ 1–4)/[redacted]年[redacted]月[redacted]日(グループ 5)		
無毒性量：決定せず(その後のがん原性試験の最高投与量として 100 mg/kg/day が示唆された)		

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**10**		**25**		**50**		**100**	
動物数/性別	**10 (+ 6 サテライト)/雄**	**10 (+ 6 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雄**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雌**	**10 (+ 18 サテライト)/雄**	**10 (+ 18 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)/雄**	**10 (+ 18 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雄**	**8 (+ 18 サテライト)[a]/雌**
死亡又は屠殺	1/16	0/16	0/28	0/28	0/28	0/28	1/28	1/28	1/28	1/26
平均体重(g)										
Day 1	35.6	27.8	36.8	27.4	37.6	27.0	37.1	26.9	NA	NA
Week 13	39.6	31.2	42.0	33.3	42.8	33.8	44.1	33.5	42.5	31.1
トキシコキネティクス： Week 1										
イカチバント										
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	9.64	14.00	29.60	24.80	48.90	42.90	NA	NA
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	10.70	14.10	60.80	40.90	112.00	105.00	NA	NA
M2										
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.62	0.71	2.24	1.84	3.68	3.44	NA	NA
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	1.80	1.58	5.56	4.69	10.00	9.67	NA	NA
トキシコキネティクス ：Week 13										
イカチバント										
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	ND	ND	32.20	23.40	50.50	43.50	47.10	54.60
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	ND	ND	44.10	42.50	67.00	76.60	123.00	118.00
M2										
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	ND	ND	1.28	1.19	1.13	3.22	3.30	3.97
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	ND	ND	3.90	4.17	2.53	9.63	9.11	11.50

2.6.7.7-A Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0159

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**10**		**25**		**50**		**100**	
動物数/性別	**10 (+ 6 サテライト)/雄**	**10 (+ 6 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雄**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雌**	**10 (+ 18 サテライト)/雄**	**10 (+ 18 サテライト)/雌**	**10 (+ 6 サテライト)/雄**	**10 (+ 6 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雄**	**10 (+ 18 サテライト)[a]/雌**
Week 13：摂餌量(g/animal/week)	40.2	31.3	36.7	30.8	39.7	36.2	43.6	35.8	43.6	33.8
一般症状										
注射部位のただれ/病変	0/10	0/10	2/10	0/10	3/10	6/10	10/10	7/10	9/10	6/8
過剰活動	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
血液学的検査(投与 13 週時/14 週時)										
血小板数(10^9/L)	1420	1399	1655	1364	1748	1595	1711	1663	1888**	1592
平均血小板容積(fL)	7.4	7.2	7.5	6.9	7.4	7.1	7.2	6.9	6.3***	6.2***
血小板分布幅(%)	55.3	51.8	53.1	53.3	53.7	52.5	54.7	50.6	55.8	57.8**
リンパ球(10^9/L)	6.8	4.1	5.2	5.3	6.0	3.9	6.5	5.9	3.7**	2.7
血液生化学的検										
無機リン(mmol/L)	1.3	1.4	2.5***	2.7***	1.6	1.8	2.0***	1.9**	1.6	1.5
クレアチニン(μmol/L)	14	15	14	13	14	9***	8***	9***	21***	21***
調整済み器官重量(g)(剖検時の全体の平均体重に調整)										
腎臓	0.572	0.331	0.550	0.329	0.604	0.358	0.683*	0.370**	0.618	0.352**
胸腺	0.041	0.042	0.031	0.040	0.033	0.042	0.039	0.035	0.035	0.031
肉眼的所見										
注射部位(首筋)										
ただれ	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	8/10	4/10	9/10	4/8
発赤	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	2/10	2/8

2.6.7.7-A Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0159

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		10		25		50		100	
動物数/性別	10 (+ 6 サテライト)/雄	10 (+ 6 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)[a]/雄	10 (+ 18 サテライト)[a]/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌	10 (+ 6 サテライト)/雄	10 (+ 6 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)[a]/雄	10 (+ 18 サテライト)[a]/雌
病理組織学的検査										
副腎										
束状帯の肥大	0/9	2/10	0/5	0/5	0/10	0/10	0/9	7/10	0/10	4/8
注射部位(首筋)										
表皮肥厚	0/9	1/10	0/5	0/5	0/10	1/10	6/9	6/10	8/10	6/8
表在性膿疱性皮膚炎	0/9	0/10	0/5	0/5	1/10	0/10	3/9	2/10	6/10	5/8
潰瘍(ごく軽微–顕著)	0/9	0/10	0/5	0/5	0/10	0/10	1/9	2/10	5/10	3/8
胸腺										
萎縮(ごく軽微–顕著)	2/9	6/10	0/5	1/5	1/10	4/10	5/9	7/10	7/10	8/8
頸部										
扁平上皮の変性	NA	2/10	NA	1/5	NA	1/10	NA	4/10	NA	2/8
粘液性上皮	NA	1/10	NA	0/5	NA	2/10	NA	4/10	NA	6/8
膣										
扁平上皮の変性	NA	2/10	NA	1/5	NA	1/10	NA	2/10	NA	5/8
粘液性上皮	NA	1/10	NA	1/5	NA	3/10	NA	6/10	NA	3/8
子宮										
子宮筋層萎縮	NA	1/10	NA	0/5	NA	1/10	NA	6/10	NA	8/8

AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし；ND =検討せず

[a] 100 mg/kg/day 群を設定するため，グループ 2(10 mg/kg/day)の雌雄各 23 匹及び予備の動物に，Week 9 から 13 にかけて，100 mg/kg/day を連日投与した。

* p < 0.05；** p < 0.01；*** p< 0.001

2.6.7.7-B Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0170

動物種/系統：マウス/CD–1	**投与期間：**週 2 回，13 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：10 週齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**皮下投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%) 溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：決定せず（後続のがん原性試験の最高投与量は 50 mg/kg/dose が適切と考えられた。）		

投与群(mg/kg/dose)	**0(対照)**		**5**		**15**		**50**	
動物数/性別	**10 (+ 6 サテライト)/雄**	**10 (+ 6 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)/雄**	**10 (+ 18 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)/雄**	**10 (+ 18 サテライト)/雌**	**10 (+ 18 サテライト)/雄**	**10 (+ 18 サテライト)/雌**
死亡又は屠殺	0/16	0/16	0/28	0/28	0/28	0/28	1/28	1/28
平均体重(g)								
Day 1	35.0	29.6	37.0	29.4	37.2	30.2	37.1	28.3
Week 13	40.6	34.1	42.4	34.0	41.4	35.9	43.0	33.9
トキシコキネティクス：**Day 1**								
イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	9.140	10.700	18.70	21.50	49.900	38.200
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	11.400	8.570	28.50	28.50	115.000	81.700
M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	1.610	0.432	0.828	1.060	4.670	3.170
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	1.360	0.696	2.320	2.480	9.770	7.690
M1								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.813	0.669	1.550	1.610	9.410	2.870
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	1.100	0.689	2.860	3.040	23.500	7.940
トキシコキネティクス：**Week 13**								
イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	3.590	6.150	14.000	17.000	37.200	42.100
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	3.250	5.800	16.300	22.700	77.200	68.400
M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.117	0.229	0.696	0.580	1.680	2.430
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	0.254	0.382	0.996	1.510	5.150	5.520

2.6.7.7-B Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0170

投与群(mg/kg/dose)	0(対照)		5		15		50	
動物数/性別	10 (+ 6 サテライト)/雄	10 (+ 6 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌
M1								
C_{max} (μg/mL)	ND	ND	0.169	0.317	0.894	0.832	2.540	3.130
AUC_{0-t} (μg·h/mL)	ND	ND	0.239	0.491	1.060	1.620	6.360	5.920
摂餌量 (g/animal/week) Week13	39.9	36.7	40.5	41.0	43.5	39.5	50.7	46.7
一般症状								
円背位	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	6/9	7/9
半閉眼	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/9	2/9
血液学的検査								
平均血小板容積(fl)	7.6	7.8	8.1	7.9	8.3**	8.0	8.0	8.0
平均血小板濃度(10^9/L)	1505	1429	1539	1383	1606	1489	1557	1630 (DR)
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量(g)								
前立腺	0.074	NA	0.080	NA	0.080	NA	0.069	NA
精巣/精巣上体	0.429	NA	0.434	NA	0.416	NA	0.403	NA
肉眼的所見								
注射部位(首筋)								
ただれ	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	5/10	4/10
発赤	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
注射部位(右臀部)								
発赤	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	2/10	0/10
赤色部分	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10

2.6.7.7-B Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0170

投与群(mg/kg/dose)	0(対照)		5		15		50	
動物数/性別	10 (+ 6 サテライト)/雄	10 (+ 6 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌	10 (+ 18 サテライト)/雄	10 (+ 18 サテライト)/雌
顕微鏡的所見								
注射部位								
痂皮形成(ごく軽微から中等度)	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	3/10	3/10	3/10
表皮過形成(ごく軽微から中等度)	1/10	1/10	0/10	0/10	3/10	6/10	8/10	10/10
表皮潰瘍(ごく軽微から中等度)	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	2/10	3/10
皮膚炎症性細胞浸潤(ごく軽微から中等度)	0/10	0/10	0/10	2/10	2/10	3/10	4/10	7/10
皮膚線維症(ごく軽微から中等度)	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	6/10	9/10	10/10
脂肪層筋								
変性(ごく軽微から中等度)	0/10	0/10	0/10	1/10	4/10	3/10	7/10	7/10
肝臓								
グリコーゲン空胞化(ごく軽微から軽微)	10/10	10/10	8/10	7/10	3/10	2/10	1/10	1/10
膣								
発情周期(期)発情休止期	NA	0/10	NA	0/10	NA	3/10	NA	2/10
発情前期	NA	0/10	NA	2/10	NA	0/10	NA	2/10
発情期	NA	5/10	NA	3/10	NA	4/10	NA	2/10
発情後期	NA	1/10	NA	2/10	NA	1/10	NA	2/10
発情間期	NA	4/10	NA	3/10	NA	2/10	NA	2/10

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；DR =有意な用量反応；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし；ND =検討せず

** $p < 0.01$

2.6.7.7-C Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0160

動物種/系統：ラット/Han Wistar	**投与期間：**1 日 1 回，13 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：9–10 週齢	**回復期間：**なし	**投与方法：**皮下投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%)溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：未決定(その後のがん原性試験の最高投与量として 100 mg/kg/day が示唆された)		

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**10**		**20**		**30**	
動物数/性別	**10 (+ 5 サテライト)/雄**	**10 (+ 5 サテライト)/雌**	**10 (+ 10 サテライト)/雄**	**10 (+ 10 サテライト)/雌**	**10 (+ 10 サテライト)/雄**	**10 (+ 10 サテライト)/雌**	**10 (+ 10 サテライト)/雄**	**10 (+ 10 サテライト)/雌**
死亡又は屠殺	0/15	0/15	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
平均体重(g)								
Day 1	277.9	191.6	257.9	183.5	261.4	182.4	270.5	189.4
Week 13	410.2	249.7	345.2	241.2	340.4	240.0	342.3	232.3
トキシコキネティクス：Day 1								
Day 1 イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	4.550	4.980	6.240	9.390	9.790	12.900
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	21.100	18.200	32.800	34.100	49.200	52.600
Day 1：M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.345	0.334	0.489	0.670	0.590	0.786
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	2.160	1.640	3.840	3.110	5.930	5.370
トキシコキネティクス：Week 13								
イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	4.290	5.720	7.560	9.730	13.000	10.900
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	23.100	27.000	42.200	45.100	72.300	60.800
Week 13：M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.362	0.270	0.456	0.566	0.616	0.654
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	3.540	2.420	5.930	5.060	8.020	7.050
摂餌量(g/animal/week)Week13	135.3	102.0	123.9	109.7	122.5	103.6	122.5	100.4

2.6.7.7-C Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0160

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**10**		**20**		**30**	
動物数/性別	**10 (+ 5 サテライト)/雄**	**10 (+ 5 サテライト)/雌**	**10 (+ 10 サテライト)/雄**	**10 (+ 10 サテライト)/雌**	**10 (+ 10 サテライト)/雄**	**10 (+ 10 サテライト)/雌**	**10 (+ 10 サテライト)/雄**	**10 (+ 10 サテライト)/雌**
一般症状								
注射部位のただれ/病変	0/10	0/10	6/10	6/10	4/10	1/10	6/10	10/10
注射部位の痂皮	0/10	0/10	7/10	7/10	10/10	10/10	10/10	10/10
抜け毛	0/10	0/10	3/10	7/10	10/10	10/10	9/10	10/10
薄毛	0/10	0/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査(Week 12)								
尿量(mL)	1.6	1.8	3.8**	5.8***	3.8**	5.6***	3.6**	5.1***
尿中ナトリウム(mmol/L)	88	112	55*	76	54*	71	67	82
調整済み器官重量(g)(剖検時の全体の平均体重に調整)								
副腎	0.058	0.068	0.076*	0.128***	0.083**	0.113***	0.087***	0.122***
胸腺	0.271	0.324	0.259	0.161***	0.257	0.189***	0.210	0.179***
前立腺	1.075	NA	0.628***	NA	0.534***	NA	0.445***	NA
精巣/精巣上体	5.400	A	4.445**	NA	4.053***	NA	3.862***	NA
卵巣 [a]	NA	0.108	NA	0.212***	NA	0.129	NA	0.160*
肉眼的所見：								
副腎腫大	0/10	0/10	0/10	8/10	1/10	8/10	2/10	6/10
精巣上体萎縮	0/10	NA	2/10	NA	1/10	NA	1/10	NA
卵巣腫大	NA	0/10	NA	8/10	NA	6/10	NA	3/10
前立腺萎縮	0/10	NA	3/10	NA	3/10	NA	7/10	NA
精嚢萎縮	0/10	NA	4/10	NA	5/10	NA	8/10	NA
精巣萎縮	0/10	NA	3/10	NA	5/10	NA	6/10	NA
胸腺萎縮	0/10	0/10	2/10	6/10	1/10	2/10	2/10	5/10

2.6.7.7-C Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0160

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		10		20		30	
動物数/性別	10 (+ 5 サテライト)/雄	10 (+ 5 サテライト)/雌	10 (+ 10 サテライト)/雄	10 (+ 10 サテライト)/雌	10 (+ 10 サテライト)/雄	10 (+ 10 サテライト)/雌	10 (+ 10 サテライト)/雄	10 (+ 10 サテライト)/雌
注射部位(左肩)[b]								
ただれ	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	3/10	6/10	7/10
脱毛	0/10	0/10	0/10	0/10	8/10	4/10	7/10	10/10
顕微鏡的所見								
副腎								
束状帯の肥大	0/10	0/10	9/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10
胸腺								
リンパ球枯渇	0/10	1/10	4/10	9/10	6/10	9/10	9/10	10/10
関節及び骨髄を含む大腿骨								
造血組織減少	2/10	1/10	7/10	7/10	4/10	9/10	8/10	10/10
精巣上体								
ごく軽微/軽微の両側性の精液減少	0/10	NA	2/10	NA	3/10	NA	5/10	NA
精細管内の精子細胞/精子の変形	0/10	NA	4/10	NA	7/10	NA	8/10	NA
注射部位 (左肩)[b]								
皮膚線維症及び炎症性細胞浸潤	0/10	0/10	1/10	2/10	7/10	4/10	9/10	10/10
注射部位の筋変性	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	3/10	1/10
前立腺								
分泌物減少	0/10	NA	8/10	NA	10/10	NA	10/10	NA
精嚢								
分泌物減少	0/10	NA	9/10	NA	10/10	NA	10/10	NA
精巣								
両側性胚上皮変性	0/10	NA	7/10	NA	9/10	NA	8/10	NA
乳管の異栄養性石灰化	0/10	NA	1/10	NA	8/10	NA	6/10	NA

2.6.7.7-C Icatibant: 13 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0160

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		10		20		30	
動物数/性別	10 (+ 5 サテライト)/雄	10 (+ 5 サテライト)/雌	10 (+ 10 サテライト)/雄	10 (+ 10 サテライト)/雌	10 (+ 10 サテライト)/雄	10 (+ 10 サテライト)/雌	10 (+ 10 サテライト)/雄	10 (+ 10 サテライト)/雌
乳房組織								
男性化	NA	0/10	NA	6/10	NA	8/10	NA	7/9
卵巣								
妊娠黄体数増加	NA	0/10	NA	10/10	NA	10/10	NA	10/10
子宮								
子宮内膜腺萎縮	NA	0/10	NA	9/10	NA	9/10	NA	10/10
膣								
上皮の粘液分泌	NA	0/10	NA	8/10	NA	7/10	NA	9/10

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし；ND =検討せず

[a] 未調整の重量を表示

[b] 報告用に選択した左肩を選択； 全注射部位で同様の所見がみられた。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

動物種/系統：ラット/Han Wistar	**投与期間：**1 日 1 回，25/26 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：11 週齢	**回復期間：**4 週間	**投与方法：**皮下投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%)溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：3 mg/kg/day 未満		

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**3**		**10**		**30[a]**	
動物数/性別	**20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)**	**20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)**	**20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)**	**20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)**	**20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)**	**20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)**	**20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)**	**20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)**
死亡又は屠殺(投与関連)	0/30	0/30	0/20	0/20	0/20	0/20	7/30	6/30
平均体重(g)								
Day 1	316.6	209.2	320.6	206.1	317.4	213.7	326.8	213.3
Week 26	490.6	269.4	460.1	265.1	409.0	300.2	362.0	247.4
Week 30	470.4	275.9	470.9	281.2	419.1	263.4	378.7	265.5
トキシコキネティクス：Day 1								
イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	1.580	1.620	4.110	5.540	9.080	11.800
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	4.360	4.250	16.100	15.700	45.300	41.100
M1								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.187	0.206	0.433	0.601	0.927	1.490
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	0.746	0.559	2.250	2.910	9.580	6.610
M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.144	0.138	0.295	0.383	0.614	0.652
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	0.579	0.359	1.850	1.610	6.070	4.530

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
トキシコキネティクス：Week 26								
イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	2.160	1.840	6.160	6.190	10.200	15.200
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	ND	ND	7.270	5.170	25.100	18.100	53.800	61.300
M1								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.189	0.143	0.436	0.454	0.844	1.020
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	ND	ND	0.767	0.410	1.990	2.000	6.470	5.130
M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.134	0.080	0.259	0.219	0.510	0.624
AUC_{0-t} (µg·h/mL)	ND	ND	0.788	0.363	1.560	1.200	4.840	3.830
摂餌量 (g/animal/week) Week 26	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状(メイン及び回復性試験)								
ただれ/病変(注射部位)	0/30	4/30	2/20	4/20	17/20	17/20	30/30	30/30
薄毛	7/30	22/30	12/20	19/20	20/20	20/20	30/30	30/30
抜け毛	3/30	12/30	2/20	9/20	8/20	13/20	28/30	25/30
過剰活動性	0/30	0/30	0/20	0/20	0/20	0/20	0/30	30/30
痩せ/円背位の姿勢	0/30	1/30	0/20	2/20	1/20	2/20	3/30	6/30
眼科学的所見	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
血液学的検査								
白血球数(10^9/L)								
Week 13	6.9	3.5	7.0	3.5	5.4	3.6	5.8	4.5
Week 26	6.5	3.3	5.4*	2.9	4.3***	3.0	1.9***	1.4***
Week 30	3.4	1.4	2.4	1.8	2.8	0.9	3.0	1.3
プロトロンビン時間(秒)								
Week 13	21.3	21.3	21.5	23.1**	22.3	23.9***	22.4	22.9*
Week 26	21.8	22.4	21.5	23.8	22.7	23.9	26.2***	27.4***
Week 30	20.4	20.3	20.3	20.3	21.0	20.8	21.1	20.4
活性化部分トロンボプラスチン時間(秒)								
Week 13	19.6	21.1	24.5	23.4	23.1	22.6	22.2	23.2
Week 26	20.3	19.1	22.7	20.7	19.6	21.8	20.0	22.1*
Week 30	21.2	20.0	20.8	20.4	17.6	19.7	20.0	21.6
フィブリノーゲン(g/L)								
Week 13	1.44	1.30	1.86	1.67*	2.14*	1.94***	2.05*	2.17***
Week 26	1.75	1.37	1.65	1.53	1.94*	1.67**	2.06***	1.96***
Week 30	1.75	1.49	1.70	1.48	1.79	1.51	1.92	1.58

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
血液生化学的検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(IU/L)								
Week 13	79	78	69	70	108	107**	144**	198***
Week 26	79	82	65	77	91	86	167***	161***
Week 30	68	109	114	68	78	75	73	120
アルカリホスファターゼ(IU/L)								
Week 13	NR	31	NR	32	NR	44*	NR	62***
Week 26	58	26	68	29	69	50**	73*	61***
Week 30	50	18	48	21	46	24	50	30*
アラニンアミノトランスフェラーゼ(IU/L)								
Week 13	59	52	58	59	64	52	66	78**
Week 26	57	65	53	61	61	63	87*	83
Week 30	50	63	73	41	61	39*	66	70
たん白質(g/L)								
Week 13	68	74	71	70*	68	69**	68	66***
Week 26	70	75	70	68***	67*	69***	59***	61***
Week 30	62	68	62	62**	62	60***	62	64
アルブミン(g/L)								
Week 13	42	50	42	45***	41	43***	40	41***
Week 26	42	50	42	45***	40	45***	32***	36***
Week 30	38	47	39	42**	39	41***	38	42*

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
血糖(mmol/L)								
Week 13	7.1	5.2	6.9	6.1	7.1	5.9	6.9	7.3***
Week 26	5.6	5.0	6.6*	6.7*	7.7***	7.5***	11.1***	10.3***
Week 30	11.3	8.4	11.1	8.0	11.3	6.7	10.6	9.5
ホルモン分析								
テストステロン(mmol/L)								
Week 13	7.2	NA	1.3	NA	0.7	NA	0.4[b]	NA
Week 26	5.6	NA	1.0	NA	0.4[b]	NA	0.4[b]	NA
Week 30	6.0	NA	5.8	NA	3.3	NA	5.3	NA
FSH(ng/mL)								
Week 13	8.2	6.2	6.8	6.1	6.1	7.5	5.0	6.3
Week 26	6.7	7.4	4.4	5.2	3.1	7.8	3.6	6.3
Week 30	6.7	5.6	10.9*	5.5	12.9**	5.7	11.4	5.1
LH[b](ng/mL)								
Week 13	0.9	2.6	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Week 26	0.9	1.2	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Week 30	1.0	1.8	1.1	0.8	1.2	0.8	1.0	0.8
尿検査								
尿量(mL)								
Week 12	2.6	1.8	4.1	4.5***	5.3**	7.4***	4.1	5.9***
Week 25	3.5	2.5	4.8	4.7*	4.8	6.0***	3.7	4.8**
Week 29	1.6	1.5	N/R	N/R	N/R	N/R	1.9	1.7

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
比重								
Week 12	1.042	1.034	1.035	1.020***	1.025	1.017***	1.029	1.021***
Week 25	1.029	1.026	1.025	1.020	1.031	1.021	1.035	1.023
Week 29	1.054	1.041	N/R	N/R	N/R	N/R	1.051	1.045
器官重量(g)								
Week 26								
肝臓	11.384	5.899	10.177	6.209	9.882	7.360	11.345	7.985
副腎	0.056	0.062	0.066	0.110***	0.089	0.135***	0.094	0.109***
胸腺	0.315	0.201	0.269	0.130***	0.237	0.189	0.204	0.179
前立腺	1.095	NA	0.771	NA	0.586	NA	0.418	NA
精巣/精巣上体	5.702	NA	5.036	NA	4.343	NA	3.207	NA
卵巣	NA	0.094	NA	0.130***	NA	0.270***	NA	0.124
脾臓	0.769	0.609	0.638	0.570	0.612	0.583	0.620	0.528
Week 30								
脾臓	0.677	0.605	0.682	0.601	0.759	0.575	0.764	0.627

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
肉眼的所見								
Week 26								
副腎腫大	0/20	0/20	0/20	15/20	2/20	16/20	6/26	6/26
肥厚した結合組織/大動脈	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	2/20	3/26	5/26
精巣上体萎縮	0/20	NA	0/20	NA	2/20	NA	6/26	NA
肝腫大	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/26	1/26
斑状肝	6/20	0/20	2/20	0/20	2/20	1/20	7/26	5/26
卵巣腫大	NA	0/20	NA	5/20	NA	15/20	NA	5/26
前立腺萎縮	0/20	NA	0/20	NA	4/20	NA	19/26	NA
精嚢萎縮	0/20	NA	0/20	NA	12/20	NA	24/26	NA
精巣萎縮	1/20	NA	1/20	NA	5/20	NA	20/26	NA
胸腺萎縮	0/20	0/20	0/20	9/20	1/20	8/20	4/26	5/26
子宮細化	NA	0/20	NA	0/20	NA	5/20	NA	24/26
注射部位[c]								
ただれ	0/20	0/20	0/20	1/20	2/20	3/20	21/26	24/26
脱毛	0/20	4/20	0/20	4/20	2/20	3/20	20/26	17/26
発赤	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/26	1/26
Week 30	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
顕微鏡的所見								
メイン試験及び死亡例								
副腎								
束状帯の肥大	0/20	0/20	15/20	19/20	20/20	20/20	26/26	26/26
骨髄(胸骨)								
造血組織減少	1/20	1/20	2/20	16/20	6/20	20/20	13/26	26/26
腹部大動脈								
褐色脂肪の大型小胞空胞化	0/20	0/20	3/20	13/20	11/20	20/20	17/26	26/26
精巣上体								
両側性の精液減少	0/20	NA	1/20	NA	0/20	NA	13/26	NA
精細管内の精子細胞/精子の変形	0/20	NA	2/20	NA	0/20	NA	12/26	NA
注射部位								
限局性繊維性皮膚炎	0/20	3/20	1/20	4/20	18/20	19/20	26/26	26/26
限局性潰瘍	0/20	1/20	0/20	1/20	12/20	9/20	26/26	25/26
腎臓								
腎乳頭/腎髄質の結石	1/20	11/20	1/20	NR	1/20	1/20	11/26	16/26
肝臓								
小葉中心性肥大	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	17/26	21/26
乳腺								
男性化	NA	0/20	NA	7/20	NA	18/20	NA	25/25

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
卵巣								
黄体数増加(>49)	NA	1/20	NA	14/20	NA	20/20	NA	17/26
前立腺								
分泌物減少	0/20	NA	9/20	NA	17/20	NA	26/26	NA
精嚢								
分泌物減少	0/20	NA	7/20	NA	17/20	NA	26/26	NA
精巣								
両側性胚上皮変性	0/20	NA	7/20	NA	7/20	NA	17/26	NA
脾臓								
髄外造血	10/20	15/20	NR	15/20	NR	16/20	8/26	1/26
胸腺								
リンパ球枯渇	1/20	0/20	13/19	19/20	16/20	19/19	21/23	24/25
子宮								
萎縮	NA	0/20	NA	0/20	NA	20/20	NA	26/26
膣								
上皮萎縮	NA	0/20	NA	0/20	NA	16/20	NA	24/26
上皮の粘液分泌	NA	0/20	NA	9/20	NA	20/20	NA	2/26
回復期間後								
副腎								
束状帯の肥大	0/10	1/10	0/10	0/9	0/10	0/10	2/5	4/5

2.6.7.7-D Icatibant: 26 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Rat followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0163

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		3		10		30[a]	
動物数/性別	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (TK)	20/雄 (メイン) 10/雄 (回復期間) 10/雄 (TK)	20/雌 (メイン) 10/雌 (回復期間) 10/雌 (TK)
注射部位								
限局性繊維性皮膚炎	2/10	1/10	2/10	2/9	8/10	7/10	5/5	5/5
限局性潰瘍	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	4/5	0/5
精巣								
両側性胚上皮変性	0/10	NA	5/10	NA	2/10	NA	2/5	NA

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；C_{max} =最高濃度；FSH =卵胞刺激ホルモン；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；LH =黄体形成ホルモン；NA =該当なし；ND =検討せず；NR =記録の不備；Rec =回復期間；TK =トキシコキネティクス

[a] 皮膚病変の状態悪化のため，30 mg/kg/day 投与群の生存動物は，Week 26 の早期に試験を終了した。症状の重症度が最も低かった雌雄各 5 匹を回復性の調査のために残した。また，3 及び 10 mg/kg/day 投与群の雌雄各 10 匹のサテライト動物も回復性の調査のために残した。

[b] ほとんど又はすべての値が検出下限未満であった(平均値の算出には検出下限の半分の値を使用)。

[c] 報告用に選択した左肩を選択； 全注射部位で同様の所見がみられた。

* $p < 0.05$，** $p < 0.01$，*** $p < 0.001$

2.6.7.7-E 4–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs with Twice Weekly T.I.D. Dosing and an 8–WeekTreatment Free Period

試験番号： JE049-0116

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**1 日 3 回，週 2 回，4 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：12 カ月齢	**回復期間：**8 週間	**投与方法：**皮下投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%)溶液	**GLP 適用：**GLP

無毒性量：10 mg/kg/day

投与群	**0(対照)**		**1 mg/kg/injection (3 mg/kg/day)**		**3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)**	
動物数/性別	**5/雄**	**5/雌**	**5/雄**	**5/雌**	**5/雄**	**5/雌**
平均体重(kg)：						
Day 1	7.8	6.4	7.8	6.4	7.9	6.3
Week 4	7.7	6.6	8.0	6.3	8.1	6.4
Week 12	8.9	7.2	8.8	6.2	9.2	6.4
トキシコキネティクス：イカチバント						
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	ND	ND	18.2	10.9	43.4	44.5
トキシコキネティクス：M2						
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	ND	ND	0.575	NC	0.735	0.851
摂餌量	–	–	–	–	–	–
一般症状						
紅斑	–	–	–	1/5	2/5	1/5
一般症状(回復期間)	–	–	–	–	–	–
外部テレメトリー及び心血管検査	–	–	–	–	–	–
血液学的検査：	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7-E 4–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs with Twice Weekly T.I.D. Dosing and an 8–WeekTreatment Free Period

試験番号： JE049-0116

投与群	0(対照)		1 mg/kg/injection (3 mg/kg/day)		3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)	
動物数/性別	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
ホルモン分析						
FSH (ng/mL) Day 15	2.9	2.9	1.1	5.7	1.4	5.8
FSH (ng/mL) Day 15[a]	3.7	7.6	1.1*	2.9**	1.4	3.9*
FSH (ng/mL) Day 25	3.8	5.0	0.9*	6.7	1.9	4.6
FSH (ng/mL) Day 25[a]	5.2	6.0	0.9**	2.8*	1.1**	2.9*
テストステロン (nmol/L) Day 15[a]	6.8	–	0.3*	–	0.2*	–
テストステロン (nmol/L) Day 25[a]	14.8	–	0.6**	–	0.4**	–
プロゲステロン (nmol/L) Day 15	–	12.0	–	7.1	–	2.6
プロゲステロン (nmol/L) Day 15[a]	–	13.5	–	4.9	–	2.3
プロゲステロン (nmol/L) Day 15	–	5.9	–	3.3	–	1.3
プロゲステロン (nmol/L) Day 15[a]	–	2.6	–	2.8	–	2.0
膣垢検査	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；FSH =卵胞刺激ホルモン；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし；NC =計算せず；ND = 検討せず

[a] 初回投与 24 時間後

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

2.6.7.7-F 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0117

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**最大 92 日間	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：6.6–7.3 カ月	**回復期間：**なし	**投与方法：**皮下投与
初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒/投与形態：** 塩化ナトリウム(0.9%)溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：決定せず		

投与群 (mg/kg/day)	**0(対照)**		**10 mg/kg/day**		**30 mg/kg/day**		**100/200/120/60[a]**	
動物数/性別	**4/雄**	**4/雌**	**4/雄**	**4/雌**	**4/雄**	**4/雌**	**4/雄**	**4/雌**
トキシコキネティクス：イカチバント								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	ND	ND	10.9	11.2	47.7	41.4	NC	74.4
Week 13	ND	ND	17.6	17.7	34.4	41.6	82.3	71.0
T_{max} (h)								
Day 1	ND	ND	1.00	1.00	1.50	1.75	NC	2.00
Week 13	ND	ND	0.75	0.75	1.75	1.50	0.88	0.75
AUC_{0-t} (μg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	24.6	22.9	190	164	NC	383
Week 13	ND	ND	38.2	31.6	80.9	83.0	246[b]	213[b]
トキシコキネティクス：M2								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	ND	ND	0.40	0.32	1.16	1.01	NC	1.38
Week 13	ND	ND	0.39	0.31	NC	NC	0.63	0.77
T_{max} (h)								
Day 1	ND	ND	1.75	2.00	3.00	2.50	NC	4.00
Week 13	ND	ND	2.00	2.00	NC	NC	2.00	2.00
AUC_{0-t} (μg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	1.14	0.90	6.14	5.26	NC	7.65
Week 13	ND	ND	1.15	0.77	NC	NC	3.10	3.46

2.6.7.7-F 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0117

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		10 mg/kg/day		30 mg/kg/day		100/200/120/60[a]	
動物数/性別	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌
平均体重(kg)								
Day 1	7.8	6.9	7.9	6.8	8.1	6.9	8.0	6.7
Week 4	8.2	7.2	8.4	7.1	8.3	7.2	8.1	6.5
Week 12	9.0	7.9	8.8	7.3	8.8	8.0	8.4	7.6
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状：								
紅斑	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4	4/4
嘔吐	1/4	0/4	1/4	1/4	4/4	4/4	4/4	4/4
軟便/液状の糞便	1/4	1/4	0/4	2/4	0/4	3/4	3/4	4/4
血液学的検査								
血小板(G/L)								
投与前	331	346	298	336	356	296	256	311
Week 5	325	361	358	403	460*	391	457	505*
Week 13	301	329	347	383	367	377	376	431*
フィブリノーゲン(g/L)								
投与前	2.10	1.98	2.33	1.95	2.10	1.82	2.40	2.14
Week 5	1.80	1.96	1.69	1.65	1.88	2.01	2.49*	3.07
Week 13	1.93	2.23	2.15	1.94	1.97	2.22	2.99*	3.26
血液生化学的検査								
アルカリホスファターゼ(G/L)								
投与前	289	376	340	370	397	349	397	301
Week 5	272	321	272	304	369	321	788*	405
Week 13	203	334	236	374	319	410	494**	466
トリグリセリド(mmol/L)								
投与前	0.41	–	0.37	–	0.45	–	0.42	–
Week 5	0.36	–	0.48	–	0.63	–	0.76*	–
Week 13	0.36	–	0.60	–	0.71	–	0.94**	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7-F 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0117

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		10 mg/kg/day		30 mg/kg/day		100/200/120/60[a]	
動物数/性別	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌
器官重量(対照群との差 [%])								
副腎	NA	NA	10	–3	1	19	40*	35**
脳	NA	NA	–9	–9	–11*	–9	–10*	–7
心臓	NA	NA	–11	–10	–11	–10	–20	–18**
腎臓	NA	NA	–9	3	0	1	6	7
肝臓	NA	NA	–2	–6	28	3	46**	14
脾臓	NA	NA	–25	–29*	–4	–10	–14	–5
胸腺	NA	NA	–25	–18	–42**	–33	–43**	–23
甲状腺	NA	NA	–20	1	5	–5	–9	–2
卵巣	NA	NA	NA	–76*	NA	–77*	NA	–72
精巣	NA	NA	–81**	NA	–79**	NA	–79**	NA
精巣上体	NA	NA	–59**	NA	–65**	NA	–60**	NA
前立腺	NA	NA	–75	NA	–78*	NA	–73	NA
肉眼的所見								
胸腺萎縮	–	–	1/4	1/4	2/4	2/4	2/4	2/4
精巣萎縮	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4	NA
精巣上体萎縮	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4	NA
前立腺萎縮	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4	NA
子宮萎縮	NA	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4
卵巣萎縮	NA	–	NA	3/4	NA	2/4	NA	2/4
副腎腫大	–	–	–	–	–	–	1/4	–

2.6.7.7-F 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Beagle Dogs

試験番号： JE049-0117

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		10 mg/kg/day		30 mg/kg/day		100/200/120/60[a]	
動物数/性別	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌	4/雄	4/雌
顕微鏡的所見								
胸腺								
リンパ球枯渇	–	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4	2/4	4/4
副腎								
軽微/中等度の皮質細胞の空胞化	–	–		–		–	3/4	4/4
前立腺								
未熟	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4	NA
精巣								
未熟	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4	NA
精細管の空胞化	2/4	NA	–	NA	–	NA	–	NA
精母細胞の変性	1/4	NA	–	NA	–	NA	–	NA
管腔内の精母細胞巨細胞	1/4	NA	–	NA	–	NA	–	NA
精巣上体								
未熟	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4	NA
乳腺								
乳腺発達なし	NA	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4
子宮								
未熟	NA	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4
卵巣								
未熟	NA	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4
膣								
未熟	NA	–	NA	4/4	NA	4/4	NA	4/4

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；NA =該当なし；NC =計算せず；ND =検討せず

[a] 誤って Day 17–18 には 200 mg/kg/day，Day 19–29 には 120 mg/kg/day，Day 30 及び Day 32–92 には 60 mg/kg/day を投与した。Day 31 には投与しなかった。

[b] AUC_{tot}

*p <0.05; ** p <0.01

2.6.7.7-G 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice Weekly T.I.D. Dosing Followed by a 14 Week Treatment–Free Period

試験番号： JE049-0118

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**1 日 1 回(グループ 1–3)又は 1 日 3 回，週 2 回 13 週間	**被験物質：Icatibant**
試験開始月齢：6.5 カ月齢	**回復期間：**14 週間(各投与群から雌雄各 2 頭ずつ)	**投与方法：**皮下投与
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日(雄), [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日(雌)	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%)溶液	**GLP 適用：**GLP

投与群	0(対照)		3 mg/kg/day		10 mg/kg/day		3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)	
動物数/性別	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
トキシコキネティクス：イカチバント								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	ND	ND	5.1	4.4	14.6	16.1	ND	ND
Week 13	ND	ND	5.1	4.8	21.8	20.6	ND	ND
T_{max} (h)								
Day 1	ND	ND	0.7	1.1	0.9	1.0	ND	ND
Week 13	ND	ND	0.6	0.8	0.8	0.9	ND	ND
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	13.1	11.3	44.2	41.4	47.1	50.8
Week 13	ND	ND	13.9	13.6	55.2	58.2	NC	NC
トキシコキネティクス：M2								
C_{max} (μg/mL)								
Day 1	ND	ND	0.16	0.14	0.28	NC	ND	ND
Week 13	ND	ND	0.19	0.24	0.23	0.32	ND	ND
T_{max} (h)								
Day 1	ND	ND	3.6	2.0	3.3	NC	ND	ND
Week 13	ND	ND	3.3	3.2	4.0	3.2	ND	ND
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)								
Day 1	ND	ND	0.99	0.78	1.98	NC	NC	1.52
Week 13	ND	ND	1.4	1.5	2.3	2.7	1.9	NC

2.6.7.7-G 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice Weekly T.I.D. Dosing Followed by a 14 Week Treatment–Free Period

試験番号： JE049-0118

投与群	0(対照)		3 mg/kg/day		10 mg/kg/day		3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)	
動物数/性別	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
平均体重(kg)								
Week 8	8.9	7.6	8.6	7.5	8.4	7.4	9.1	7.5
Week 14	9.6	7.3	9.1	7.2	8.9	7.3	9.6	7.9
Week 27	10.0	7.0	9.8	7.0	9.8	7.0	10.8	7.4
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般症状								
紅斑(右耳)	0/5	1/5	5/5	3/5	5/5	5/5	5/5	5/5
紅斑(左耳)	0/5	1/5	4/5	3/5	5/5	4/5	4/5	5/5
紅斑(全身)	0/5	0/5	2/5	1/5	2/5	2/5	2/5	4/5
サイズの増加(右耳)	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
サイズの増加(左耳)	0/5	0/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5
容積増大(頭部)	0/5	0/5	3/5	0/5	3/5	3/5	3/5	4/5
精巣の大きさ(cm^3)[a]:								
Week 13	6.60	NA	0.85	NA	1.23	NA	4.53	NA
Week 19	7.14	NA	3.83	NA	3.98	NA	7.64	NA
Week 25	9.02	NA	6.25	NA	7.29	NA	8.21	NA
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7-G 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice Weekly T.I.D. Dosing Followed by a 14 Week Treatment–Free Period

試験番号： JE049-0118

投与群	0(対照)		3 mg/kg/day		10 mg/kg/day		3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)	
動物数/性別	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
ホルモン分析								
テストステロン– Week 4	8.0	NA	0.6**	NA	0.4**	NA	1.9**	NA
テストステロン – Week 8	12.5	NA	0.0	NA	0.0	NA	1.6	NA
テストステロン – Week 12	7.3	NA	0.0	NA	0.0	NA	1.3	NA
テストステロン – Week 25	12.5	NA	3.7	NA	7.9	NA	4.4	NA
エストラジオール –Week 4	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0
エストラジオール – Week 8	NA	8.5	NA	0.0	NA	0.0	NA	2.5
エストラジオール – Week 12	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0	NA	3.2
エストラジオール – Week 25	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0	NA	0.0
プロゲステロン – Week 4	NA	0.2	NA	0.1	NA	0.1	NA	0.0
プロゲステロン – Week 8	NA	32.0	NA	0.1	NA	0.1	NA	0.0
プロゲステロン – Week 12	NA	37.8	NA	0.3	NA	0.2	NA	0.2
プロゲステロン – Week 25	NA	0.9	NA	0.0	NA	0.3	NA	55.8
LH – Week 4	3.5	1.25	0.09	0.12	0.00	0.00	1.88	0.62
LH – Week 8	2.32	0.64	0.44**	0.26	0.51	0.42	3.38	0.77
LH – Week 12	2.9	0.24	0.35**	0.00	0.62**	0.44	1.39*	0.99
LH – Week 25	1.14	0.57	0.00	0.23	0.58	1.51	0.00	0.32
FSH – Week 4	2.9	14.1	0.2**	0.5**	0.4**	0.7**	0.8*	2.1**
FSH – Week 8	2.9	7.8	0.7	0.2**	0.0	0.1**	0.7	1.5
FSH – Week 12	1.4	7.0	0.5	0.1**	0.7	0.0**	1.0	1.5
FSH – Week 25	1.6	6.8	2.1	14.6	2.0	6.4	0.5	8.0

2.6.7.7-G 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice Weekly T.I.D. Dosing Followed by a 14 Week Treatment–Free Period

試験番号： JE049-0118

投与群	**0(対照)**		**3 mg/kg/day**		**10 mg/kg/day**		**3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)**	
動物数/性別	**5/雄**	**5/雌**	**5/雄**	**5/雌**	**5/雄**	**5/雌**	**5/雄**	**5/雌**
器官重量(投与期間)(対照群に対する%平均値)								
胸腺								
絶対重量	NA	NA	+23	–3	–35	–51	–22	–30
相対重量	NA	NA	+29	0	–32	–47	–25	–21
精巣								
絶対重量	NA	NA	–79	NA	–79	NA	–8	NA
相対重量	NA	NA	–78	NA	–78	NA	–9	NA
精巣上体								
絶対重量	NA	NA	–71*	NA	–70	NA	–21	NA
相対重量	NA	NA	–71*	NA	–68*	NA	–21	NA
前立腺								
絶対重量	NA	NA	–87**	NA	–80	NA	–48	NA
相対重量	NA	NA	–86**	NA	–79	NA	–49	NA
卵巣								
絶対重量	NA	NA	NA	–58	NA	–66	NA	–57
相対重量	NA	NA	NA	–55	NA	–63*	NA	–51
器官重量(回復期間)	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼的所見(投与期間)								
精巣萎縮	–	NA	3/3	NA	3/3	NA	–	NA
前立腺萎縮	–	NA	3/3	NA	3/3	NA	–	NA
精巣上体萎縮	–	NA	2/3	NA	3/3	NA	–	NA
子宮萎縮	NA	–	NA	3/3	NA	3/3	NA	1/3
卵巣/卵管萎縮	NA	–	NA	0/3	NA	2/3	NA	1/3

2.6.7.7-G 13–Week Toxicity Study by Subcutaneous Route in Sexually Immature Beagle Dogs with Daily or Twice Weekly T.I.D. Dosing Followed by a 14 Week Treatment–Free Period

試験番号： JE049-0118

投与群	0(対照)		3 mg/kg/day		10 mg/kg/day		3.3 mg/kg/injection (10 mg/kg/day)	
動物数/性別	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌	5/雄	5/雌
肉眼的所見(回復期間)								
前立腺萎縮	–	NA	–	NA	1/2	NA	–	NA
子宮萎縮	NA	–	NA	–	NA	1/2	NA	–
顕微鏡的所見(投与期間)								
胸腺リンパ球枯渇	1/3	1/3	1/3	0/3	3/3	3/3	2/3	2/3
前立腺未熟	0/3	NA	3/3	NA	3/3	NA	0/3	NA
精巣未熟	0/3	NA	3/3	NA	3/3	NA	0/3	NA
精巣上体未熟	0/3	NA	3/3	NA	3/3	NA	0/3	NA
卵巣未熟	NA	0/3	NA	3/3	NA	3/3	NA	3/3
子宮未熟	NA	0/3	NA	3/3	NA	3/3	NA	3/3
膣未熟	NA	0/3	NA	2/3	NA	3/3	NA	3/3
乳腺の発達なし	NA	0/3	NA	3/3	NA	3/3	NA	3/3
顕微鏡的所見(回復期間)								
前立腺：腺萎縮	–	NA	0/2	NA	1/2	NA	0/2	NA
精巣 の発達：春機発動期前後	–	NA	1/2	NA	1/2	NA	0/2	NA
精巣 の発達：春機発動期	–	NA	1/2	NA	1/2	NA	2/2	NA
精巣上体								
精子減少症	–	NA	1/2	NA	0/2	NA	0/2	NA
精巣上体，無精液症	–	NA	0/2	NA	1/2	NA	0/2	NA
精巣上体，細胞剥離	–	NA	2/2	NA	2/2	NA	0/2	NA

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；h =時間；NA =該当なし；NC =計算せず；ND =検討せず

注：各グループで全ての値が定量下限未満での場合は，結果は 0.0 として報告した。

[a] バリデートされていない測定法によるデータ。

*p <0.05; ** p <0.01

2.6.7.7-H Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

動物種/系統：イヌ/ビーグル	**投与期間：**1 日 1 回 39 週間，又は 1 日 3 回，週 2 回 39 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始月齢：約 12 カ月齢	**回復期間：**4 週間	**投与方法：**皮下投与
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：**塩化ナトリウム(0.9%)溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量：1 mg/kg/day 又は 1 mg/kg x 3 を週 2 回		

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**1**		**1[a]**		**10**	
動物数/性別	**4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)**	**4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)**	**4/雄 (メイン)**	**4/雌 (メイン)**	**4/雄 (メイン)**	**4/雌 (メイン)**	**4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)**	**4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)**
死亡又は屠殺	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	0/6	0/6
平均体重(kg)								
Day 1	9.43	6.02	9.37	6.06	8.94	5.47	9.41	5.72
Week 39	9.90	6.27	10.33	5.96	9.78	5.70	11.44	6.18
Week 43	10.53	7.10	NA	NA	NA	NA	12.48	6.82
トキシコキネティクス：Day 1：イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	1.350	5.750	1.510	1.710	14.400	17.700
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	2.650	7.180	6.930	10.300	41.300	45.200
トキシコキネティクス：Day 1：M1								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.161	0.176	0.190	0.205	1.170	1.810
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	0.531	0.563	2.010	2.090	6.880	7.770
トキシコキネティクス：Day 1：M2								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	0.0658	0.294	0.0755	0.0939	0.268	0.781
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	0.230	0.549	0.931	0.995	2.020	3.360
トキシコキネティクス：Week 39：イカチバント								
C_{max} (µg/mL)	ND	ND	1.660	1.290	1.660	1.410	12.400	11.200
$AUC_{0\text{-}t}$ (µg·h/mL)	ND	ND	3.220	2.270	9.520	9.610	41.300	30.600

2.6.7.7-H　Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**1**		**1[a]**		**10**	
動物数/性別	**4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)**	**4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)**	**4/雄 (メイン)**	**4/雌 (メイン)**	**4/雄 (メイン)**	**4/雌 (メイン)**	**4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)**	**4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)**
トキシコキネティクス：Week 39：M1								
C_{max} (μg/mL)	ND	ND	0.154	0.185	0.150	0.149	1.250	1.120
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	ND	ND	0.498	0.496	1.680	1.360	7.020	4.510
トキシコキネティクス：Week 39：M2								
C_{max} (μg/mL)	ND	ND	0.0416	0.0623	0.0469	0.0446	0.175	0.192
$AUC_{0\text{-}t}$ (μg·h/mL)	ND	ND	0.0890	0.159	0.545	0.450	1.570	1.070
摂餌量 (g/animal/week) Week 39	1872	1414	1811	1604	1816	1179	1833	1524
一般症状(メイン及び回復性試験)								
顔面/耳の発赤	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	4/6	6/6
顔面/耳の腫脹	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	4/6	6/6
眼科学的所見	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図								
投与 2 時間後：心拍数(beat/min)								
Week 13	126	119	108	121	108	115	83***	107
Week 26	125	116	115	129	114	111	93*	94
Week 39	106	111	110	118	119	116	88	108
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査： コレステロール(mmol/L)								
Week 13	3.8	4.4	4.2	4.7	4.3	4.7	4.5	4.0
Week 26	3.6	4.2	3.7	5.1	3.9	4.0	4.6	3.8
Week 39	3.6	4.5	3.8	4.2	3.8	5.2	4.9	4.0
Week 43	2.9	4.7	NA	NA	NA	NA	4.3	4.3

2.6.7.7-H Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		1		1[a]		10	
動物数/性別	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)
ホルモン分析								
テストステロン(nmol/L)								
Week 13	13.2	NA	19.8	NA	8.3	NA	0.4	NA
Week 26	10.5	NA	13.9	NA	5.9	NA	0.4	NA
Week 39	19.5	NA	15.8	NA	11.6	NA	0.4	NA
Week 43	12.5	NA	NA	NA	NA	NA	2.9	NA
FSH (ng/mL)								
Week 13	1.9	5.6	3.2	4.0	0.9	1.3	0.9	1.8
Week 26	2.0	2.1	2.0	3.3	1.1	2.8	0.9	1.4
Week 39	3.2	4.7	3.2	4.9	2.0	3.8	0.9	0.9
Week 43	3.3	4.3	NA	NA	NA	NA	2.5	3.7
LH (ng/mL)								
Week 13	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Week 26	1.9	1.6	1.6	1.9	1.6	1.6	1.6	1.6
Week 39	1.9	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
Week 43	2.6	1.6	NA	NA	NA	NA	1.6	1.6
尿検査								
比重								
Week 12	1.032	1.022	1.027	1.028	1.030	1.024	1.015**	1.028
Week 25	1.029	1.018	1.030	1.020	1.030	1.022	1.020	1.021
Week 38	1.038	1.026	1.036	1.021	1.037	1.031	1.018*	1.026
Week 43	1.043	1.019	NA	NA	NA	NA	1.020	1.017

2.6.7.7-H Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		1		1[a]		10	
動物数/性別	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)
精巣測定								
長さ：左/右(mm)								
Week 13	35.36/34.71	NA	34.38/31.35	NA	33.92/33.80	NA	25.10***/22.60***	NA
Week 26	34.03/35.77	NA	33.91/34.69	NA	30.96/30.86	NA	21.88***/20.70***	NA
Week 39	37.08/37.01	NA	37.00/34.98	NA	33.82/34.01	NA	20.62***/20.07***	NA
Week 43	39.37/37.80	NA	NA	NA	NA	NA	32.28/29.40	NA
幅：左/右(mm)								
Week 13	21.03/20.12	NA	19.44/19.09	NA	21.06/20.37	NA	14.18***/13.48***	NA
Week 26	22.11/24.63	NA	18.86/20.89	NA	20.05/22.25	NA	11.37***/11.82***	NA
Week 39	22.21/22.72	NA	19.55/20.71	NA	19.89/22.04	NA	11.38***/12.19***	NA
Week 43	22.35/24.78	NA	NA	NA	NA	NA	19.75/16.98	NA
精子検査								
合計精子数(10^6/mL)								
Week 39	12.2	NA	0.8	NA	10.4	NA	0.1	NA
Week 43	13.2	NA	NA	NA	NA	NA	0.1	NA

2.6.7.7-H Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		1		1[a]		10	
動物数/性別	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)
器官重量(g)								
Week 39								
前立腺	12.159	NA	7.849	NA	8.534	NA	1.420	NA
精巣/精巣上体	15.667	NA	13.540	NA	16.153	NA	4.883	NA
卵巣	NA	1.077	NA	0.498	NA	1.103	NA	0.358
子宮	NA	11.292	NA	5.808	NA	16.856	NA	3.597
Week 43								
前立腺	14.277	NA	NA	NA	NA	NA	3.460	NA
精巣/精巣上体	17.132	NA	NA	NA	NA	NA	9.825	NA
卵巣	NA	0.785	NA	NA	NA	NA	NA	0.682
子宮	NA	7.866	NA	NA	NA	NA	NA	8.057
肉眼的所見								
Week 39								
精巣上体萎縮	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
前立腺萎縮	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
精巣萎縮	2/4	NA	4/4	NA	1/4	NA	4/4	NA
卵巣萎縮	NA	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	1/4
薄い子宮	NA	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	1/4
全体的に肥満状態	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4
Week 43	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7-H Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		1		1[a]		10	
動物数/性別	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン)	4/雌 (メイン)	4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)	4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)
顕微鏡的所見　メイン試験								
精巣上体								
精子なし	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
蓋上皮萎縮	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
両側性の精子減少	0/4	NA	1/4	NA	0/4	NA	0/4	NA
乳腺								
萎縮	NA	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4
不活性	NA	1/4	NA	4/4	NA	1/4	NA	4/4
卵巣								
不活性/黄体数減少	NA	1/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4
卵胞の発達なし	NA	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4
前立腺								
重度の萎縮	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
精巣								
両側性の精細管萎縮	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
ライディッヒ細胞の萎縮	0/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA
両側性精子形成低下	2/4	NA	3/4	NA	2/4	NA	0/4	NA
子宮								
非発情期	NA	2/4	NA	4/4	NA	0/4	NA	4/4
発情間期	NA	0/4	NA	0/4	NA	4/4	NA	0/4
発情前期	NA	2/4	NA	0/4	NA	0/4	NA	0/4

2.6.7.7-H　Icatibant: 39 Week Subcutaneous Administration Toxicity Study in the Dog followed by a 4 Week Treatment–free Period

試験番号： JE049-0164

投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**1**		**1[a]**		**10**	
動物数/性別	**4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)**	**4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)**	**4/雄 (メイン)**	**4/雌 (メイン)**	**4/雄 (メイン)**	**4/雌 (メイン)**	**4/雄 (メイン) 2/雄 (回復期間)**	**4/雌 (メイン) 2/雌 (回復期間)**
顕微鏡的所見　回復性試験								
精巣上体								
精子なし	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	2/2	NA
乳腺								
萎縮	NA	0/2	NA	NA	NA	NA	NA	1/2

– =顕著な所見なし；AUC =濃度–時間曲線下面積；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし；ND =検討せず；NR =報告なし

[a] 1 日 3 回 6 時間間隔で週 2 回投与(合計投与量は 3 mg/kg)

*p <0.05; ** p <0.01；***p<0.001

2.6.7.8　In vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8-A　S 89 0140 (HOE 140): Study of the Mutagenic Potential in Strains of *Salmonella typhimurium* (Ames Test)

試験番号： JE049-0126

試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験	**独立して実施した試験数：** 2	**被験物質：**Icatibant
菌株：*Salmonella typhimurium*	**プレート数：**3	**代謝活性化系：**Aroclor™–誘導したラット肝，S9
試験開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒：**被験物質–水 陽性対照–記載なし	**GLP** 適用：GLP
細胞毒性：なし	**遺伝毒性：なし**	

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	復帰コロニー数(平均)	
				TA 98	TA 100
1	なし	対照	0	22	148
		イカチバント	4	25	142
			20	21	145
			100	25	150
			500	25	160
			2000	23	154
			4000	25	149
		アジ化ナトリウム	1	NA	506
		2–ニトロフルオレン	2.5	764	NA
	あり	対照	0	25	153
		イカチバント	4	25	151
			20	30	152
			100	26	170
			500	26	159
			2000	24	151
			4000	26	154
		2–アミノアントラセン	0.5	332	595
		ベンゾピレン	10	665	926

2.6.7.8-A　S 89 0140 (HOE 140): Study of the Mutagenic Potential in Strains of *Salmonella typhimurium* (Ames Test)

試験番号： JE049-0126

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	復帰コロニー数(平均)	
				TA 98	TA 100
2	なし	対照	0	21	131
		イカチバント	4	21	126
			20	14	133
			100	20	121
			500	24	118
			2000	22	127
			4000	21	117
		アジ化ナトリウム	1	NA	368
		2–ニトロフルオレン	2.5	710	NA
	あり	対照	0	27	148
		イカチバント	4	25	146
			20	24	141
			100	24	142
			500	27	146
			2000	27	132
			4000	24	148
		2–アミノアントラセン	0.5	633	627
		ベンゾピレン	10	636	827

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

2.6.7.8-B　S 89 0140: Study of the Mutagenic Potential in *Strains of Salmonella typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*

試験番号： JE049-0130

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験	**独立して実施した試験数：** 2	**被験物質：**Icatibant
菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*	**プレート数：** 3	**代謝活性化系：**Aroclor™–誘導したラット肝，S9
試験開始日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒：**被験物質–水 陽性対照–記載なし	**GLP 適用：**GLP
細胞毒性： ≥ 2500 µg/plate	**遺伝毒性：**なし	

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	復帰コロニー数(平均)					
				TA 98	**TA 100**	**TA 1535**	**TA 1537**	**TA 1538**	**WP2uvrA**
1	なし	対照	0	19	142	7	13	22	27
		イカチバント	4	18	138	9	17	23	30
			20	22	150	11	10	23	31
			100	19	160	10	15	23	30
			500	17	139	7	17	26	30
			2500	19	130	11	17	27	25
			10000	24	75	8	11	41	23
		アジ化ナトリウム	1	NA	491	417	NA	NA	NA
		9–アミノアクリジン	50	NA	NA	NA	96	NA	NA
		2–ニトロフルオレン	2.5	650	NA	NA	NA	814	NA
		メチルニトロニトロソグアニジン	2.5	NA	NA	NA	NA	NA	191
	あり	対照	0	23	138	10	19	15	30
		イカチバント	4	26	143	10	17	15	31
			20	24	145	9	13	16	29
			100	26	138	11	20	11	28
			500	26	138	10	17	16	30
			2500	23	127	11	14	15	25
			10000	30	107	7	17	25	25
		2–アミノアントラセン	0.5/1[a]/10[b]	957	659	130	104	639	157
		ベンゾピレン	10	868	1025	18	147	234	55

2.6.7.8-B　S 89 0140: Study of the Mutagenic Potential in *Strains of Salmonella typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*

試験番号： JE049-0130

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	復帰コロニー数(平均)					
				TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	TA 1538	WP2uvrA
2	なし	対照薬	0	19	137	12	10	18	25
		イカチバント	4	19	133	8	8	12	29
			20	22	131	10	8	13	25
			100	16	129	8	6	14	26
			500	16	138	10	10	13	23
			2500	20	126	10	9	19	18
			5000	24	121	9	6	22	18
		アジ化ナトリウム	1	NA	510	362	NA	NA	NA
		9–アミノアクリジン	50	NA	NA	NA	49	NA	NA
		2–ニトロフルオレン	2.5	612	NA	NA	NA	762	NA
		メチルニトロニトロソグアニジン	2.5	NA		NA	NA	NA	110
	あり	対照薬	0	28	146	11	8	19	30
		イカチバント	4	30	147	11	7	19	28
			20	23	137	10	9	17	28
			100	25	141	10	6	18	32
			500	30	142	10	8	18	29
			2500	29	159	10	10	19	29
			5000	30	135	8	10	20	32
		2–アミノアントラセン	0.5/1[a]/10[b]	597	682	71	53	441	142
		ベンゾピレン	10	795	1184	19	99	226	66

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

[a] TA 1535, TA1537

[b] WP2uvrA

2.6.7.8-C S 89 0140: Study of the Mutagenic Potential in Strains of *Salmonella typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*

試験番号： JE049-0131

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験	**独立して実施した試験数：**2	**被験物質：**Icatibant
菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*	**プレート数**：3	**代謝活性化系：**Aroclor™–誘導したラット肝，S9
試験開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日	**溶媒**：被験物質–水 陽性対照–記載なし	**GLP** 適用：GLP
細胞毒性：なし	**遺伝毒性：**なし	

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	復帰コロニー数(平均)					
				TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	TA 1538	WP2uvrA
1	なし	対照	0	25	141	10	7	18	39
		イカチバント	4	24	137	10	8	19	34
			20	23	134	11	9	18	34
			100	25	140	11	7	19	36
			500	21	142	12	6	17	35
			2500	23	138	11	7	19	36
			10000	31	116	8	7	22	32
		アジ化ナトリウム	1	NA	1130	326	NA	NA	NA
		9–アミノアクリジン	50	NA	NA	NA	88	NA	NA
		2–ニトロフルオレン	2.5	603	NA	NA	NA	711	NA
		メチルニトロニトロソグアニジン	2.5	NA	NA	NA	NA	NA	203
	あり	対照	0	32	152	14	11	23	38
		イカチバント	4	29	153	13	11	25	40
			20	30	149	12	9	26	34
			100	26	146	10	10	24	35
			500	33	151	13	10	23	34
			2500	31	147	12	9	25	40
			10000	33	149	11	11	31	38
		2–アミノアントラセン	0.5/1[a]/10[b]	1105	1050	156	226	985	423

2.6.7.8-C　S 89 0140: Study of the Mutagenic Potential in Strains of *Salmonella typhimurium* (Ames Test) and *Escherichia coli*

試験番号： JE049-0131

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (µg/plate)	復帰コロニー数(平均)					
				TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	TA 1538	WP2uvrA
2	なし	対照	0	21	169	12	10	17	34
		イカチバント	4	22	177	12	10	17	31
			20	22	181	10	9	19	37
			100	19	176	10	9	16	39
			500	22	184	11	10	17	38
			2500	23	178	11	10	22	36
			5000	22	169	10	10	21	33
		アジ化ナトリウム	1	NA	413	257	NA	NA	NA
		9–アミノアクリジン	50	NA	NA	NA	95	NA	NA
		2–ニトロフルオレン	2.5	610	NA	NA	NA	705	NA
		メチルニトロニトロソグアニジン	2.5	NA	NA	NA	NA	NA	300
	あり	対照	0	31	198	11	10	21	40
		イカチバント	4	33	198	12	11	18	43
			20	34	204	13	8	18	39
			100	31	199	13	10	23	43
			500	33	204	12	12	20	39
			2500	32	196	14	9	27	39
			5000	38	204	12	10	26	38
		2–アミノアントラセン	0.5/1[a]/10[b]	1018	1133	114	205	968	423

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

[a] TA 1535, TA1537

[b] WP2uvrA

2.6.7.8-D　Bacterial Reverse Mutation Test

試験番号： JE049-0132

試験の種類： 細菌を用いた復帰突然変異試験			**独立して実施した試験数：**2			**被験物質：**Icatibant	
菌株：*Salmonella typhimurium*			**プレート数**：3			**代謝活性化系：**Aroclor™–誘導したラット肝，S9	
試験開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日			**溶媒：**被験物質–水 陽性対照–水(マイトマイシン C) ジメチルスルホキシド			**GLP 適用：**GLP	
細胞毒性：異なる菌株で≥ 625 µg/plate			**遺伝毒性：**なし				
試験	**代謝活性化**	**被験物質**	**濃度 (µg/plate)**	**復帰コロニー数(平均 ± SD)**			
				TA 98	**TA 100**	**TA 102**	**TA 1535**	**TA 1537**
1	なし	対照	0	17 ± 2	92 ± 8	313 ± 15	11 ± 3	7 ± 1
		イカチバント	39.06	NA	87 ± 9	NA	11 ± 3	NA
			78.13	22 ± 4	105 ± 17	295 ± 16	8 ± 2	6 ± 4
			156.25	27 ± 4	114 ± 21	295 ± 24	11 ± 3	6 ± 1
			312.5	21 ± 3	91 ± 2	334 ± 15	12 ± 6	7 ± 3
			625	17 ± 1	87 ± 12	219 ± 42	12 ± 6	5 ± 1
			1250	20 ± 5	59 ± 6	159 ± 14	7 ± 3	6 ± 2
			2500	14 ± 4	NA	0 ± 0	NA	6 ± 5
		アジ化ナトリウム	1	NA	571 ± 28	NA	424 ± 20	NA
		2–ニトロフルオレン	0.5	173 ± 19	NA	NA	NA	NA
		マイトマイシン C	0.5	NA	NA	1428 ± 170	NA	NA
		9–アミノアクリジン	50	NA	NA	NA	NA	74 ± 32
	あり	対照	0	35 ± 8	118 ± 8	476 ± 20	16 ± 2	11 ± 4
		イカチバント	39.06	NA	NA	380 ± 20	NA	NA
			78.13	NA	100 ± 3	399 ± 76	16 ± 3	NA
			156.25	37 ± 8	115 ± 7	404 ± 54	10 ± 7	11 ± 3
			312.5	29 ± 11	118 ± 13	430 ± 24	13 ± 2	7 ± 5
			625	30 ± 4	104 ± 7	446 ± 15	16 ± 4	8 ± 2
			1250	37 ± 5	96 ± 11	402 ± 25	10 ± 6	6 ± 5
			2500	39 ± 3	39 ± 10	NA	13 ± 1	5 ± 1
			5000	24 ± 4	NA	NA	NA	8 ± 2
		2–アントラミン	2	1478 ± 79	867 ± 103	2406 ± 350	366 ± 28	70 ± 4

2.6.7.8-D　Bacterial Reverse Mutation Test　　**試験番号：** JE049-0132

試験	代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	復帰コロニー数(平均 ± SD)				
				TA 98	**TA 100**	**TA 102**	**TA 1535**	**TA 1537**
2	なし	対照	0	27 ± 9	95 ± 8	362 ± 48	15 ± 5	8 ± 2
		イカチバント	39.06	NA	101 ± 9	440 ± 32	17 ± 3	NA
			78.13	19 ± 4	93 ± 10	415 ± 77	14 ± 2	7 ± 3
			156.25	21 ± 7	116 ± 33	365 ± 34	17 ± 6	4 ± 3
			312.5	21 ± 2	86 ± 9	350 ± 27	18 ± 2	6 ± 2
			625	20 ± 5	73 ± 8	336 ± 26	16 ± 4	12 ± 1
			1250	27 ± 10	60 ± 8	166 ± 22	13 ± 2	7 ± 5
			2500	10 ± 2	NA	NA	NA	3 ± 1
		アジ化ナトリウム	1	NA	546 ± 33	NA	558 ± 31	NA
		2–ニトロフルオレン	0.5	208 ± 19	NA	NA	NA	NA
		マイトマイシン C	0.5	NA	NA	1809 ± 194	NA	NA
		9–アミノアクリジン	50	NA	NA	NA	NA	1288 ± 54
	あり	対照	0	44 ± 6	119 ± 18	427 ± 12	16 ± 3	14 ± 4
		イカチバント	78.13	NA	104 ± 9	469 ± 28	NA	NA
			156.25	53 ± 6	142 ± 8	457 ± 85	20 ± 7	18 ± 1
			312.5	53 ± 4	127 ± 10	440 ± 72	15 ± 3	25 ± 9
			625	50 ± 11	128 ± 11	432 ± 59	17 ± 0	19 ± 4
			1250	47 ± 13	133 ± 16	426 ± 43	19 ± 7	18 ± 6
			2500	46 ± 12	99 ± 8	402 ± 16	18 ± 6	23 ± 10
			5000	30 ± 9	NA	NA	13 ± 7	18 ± 6
		2–アントラミン	2	1215 ± 27	1006 ± 126	3073 ± 223	363 ± 17	153 ± 33

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

2.6.7.8-E *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes

試験番号： JE049-0133

試験の種類： 染色体異常試験	**独立して実施した試験数：**S9 ありで 1 回，S9 なしで 1 回	**被験物質：**Icatibant
細胞： ヒトリンパ球初代細胞	**プレート数：**1	**代謝活性化系：**Aroclor™–誘導したラット肝，S9
試験開始日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒：**被験物質–RPMI 陽性対照–水	**GLP 適用：**GLP
処理： 試験 1：S9 添加又は非添加で 3 時間処理後，17 時間の回復時間 試験 2：S9 非添加で 20 時間又は 44 時間連続処理，S9 添加で 3 時間+17 時間又は 41 時間の回復時間		
細胞毒性：最高濃度 5000 µg/mL で最大 67%の分裂阻害		
遺伝毒性：なし		

試験	条件	被験物質	濃度 (µg/mL)	異常(ギャップを含む)を有する細胞(%)	異常(ギャップを含まない)を有する細胞(%)	分裂指数 (対照群に対する%)
1	–S9 3 時間曝露 17 時間回復	対照	0	1.0	1.0	100
		イカチバント	1250	1.5	1.0	91
			2500	0.5	0.5	97
			5000	2.0	1.0	67
		マイトマイシン C	3	52.0	49.0***	25
	+S9 3 時間曝露 17 時間回復	対照	0	1.5	0.5	100
		イカチバント	1250	3.0	1.5	104
			2500	2.5	1.5	109
			5000	1.0	0.5	80
		シクロホスファミド	12.5	34.0	32.0***	58
2	–S9 20 時間曝露 0 時間回復	対照	0	0.0	0.0	100
		イカチバント	1250	1.0	1.0	81
			2500	1.0	1.0	61
			5000	1.0	1.0	33
		マイトマイシン C	0.2	17.0	17.0***	59

2.6.7.8-E　*In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test in Cultured Human Lymphocytes

試験番号： JE049-0133

試験	条件	被験物質	濃度 (μg/mL)	異常(ギャップを含む)を有する細胞(%)	異常(ギャップを含まない)を有する細胞(%)	分裂指数 (対照群に対する%)
2	+S9 3 時間曝露 17 時間回復	対照	0	0.5	0.5	100
		イカチバント	1250	0.5	0.0	111
			2500	1.0	1.0	107
			5000	1.0	1.0	99
		シクロホスファミド	12.5	40.0	40.0***	74
	–S9 44 時間曝露 0 時間回復	対照薬	0	1.0	1.0	100
		イカチバント	5000	2.0	2.0	40
	+S9 3 時間曝露 41 時間回復	対照	0	1.5	1.5	100
		イカチバント	5000	1.0	0.5	98

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

*** p <0.001

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9-A S 89 0140 (HOE 140): Micronucleus Test in Male and Female NMRI Mice after Intravenous Administration

試験番号： JE049-0134

試験の種類：骨髄細胞の小核試験	**処理計画：**単回投与	**被験物質：**Icatibant
動物種/系統：マウス/NMRI	**計測時間：**投与 24，48，及び 72 時間後	**投与方法：** 静脈内投与
週齢：7 週齢	**溶媒/投与形態：**脱イオン水	**GLP 適用：**GLP
評価した細胞：多染性赤血球	**分析細胞数/動物：**1000	**試験開始日：** [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
毒性：投与 2 時間後にわたる自発運動量の低下，皮膚のピンク変色及び立毛		**遺伝毒性：**なし
曝露証明：静脈内投与，明らかな毒性の徴候		

屠殺時間	被験物質	動物数	平均 P/N 比	MN–PCEs の平均%
24 時間	対照	雄 5	0.95 ± 0.07	0.18 ± 0.13
		雌 5	1.05 ± 0.13	0.20 ± 0.07
	イカチバント，50 mg/kg	雄 5	0.92 ± 0.13	0.14 ± 0.09
		雌 5	1.04 ± 0.19	0.32 ± 0.15
	シクロホスファミド， 20 mg/kg	雄 5	1.10 ± 0.21	1.96 ± 0.15*
		雌 5	1.03 ± 0.14	2.00 ± 0.97*
48 時間	対照	雄 5	0.87 ± 0.12	0.20 ± 0.16
		雌 5	1.03 ± 0.13	0.16 ± 0.13
	イカチバント，50 mg/kg	雄 5	0.87 ± 0.19	0.20 ± 0.10
		雌 5	1.08 ± 0.14	0.16 ± 0.09
72 時間	対照	雄 5	0.93 ± 0.13	0.14 ± 0.21
		雌 5	1.10 ± 0.23	0.10 ± 0.10
	イカチバント，50 mg/kg	雄 5	0.92 ± 0.10	0.10 ± 0.07
		雌 5	1.24 ± 0.14	0.16 ± 0.09

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；MN–PCE =小核を有する多染性赤血球；NCE =正染性赤血球；PCE=多染性赤血球

* $p<0.05$ 対照の値と比較した有意差

2.6.7.9-B　Bone Marrow Micronucleus Test by Intravenous Route in Rats

試験番号： JE049-0135

試験の種類： 骨髄細胞の小核試験	**処理計画：**24 時間間隔で 2 回投与	**被験物質：**Icatibant
動物種/系統：ラット/Sprague Dawley	**計測時間：**最終投与から 24 時間後	**投与方法：**静脈内投与
週齢：6 週齢	**溶媒/投与形態：**等張生理食塩水	**GLP 適用：**GLP
評価した細胞：多染性赤血球	**分析細胞数/動物：**2000	**試験開始日：** [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
毒性：15 mg/kg で雄の死亡		**遺伝毒性：**なし
曝露証明：静脈内投与，明らかな毒性の徴候		

性別	被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	平均 P/N 比	平均 MN-PCE/1000PE
雄	対照	0	雄 5	0.8 ± 0.2	3.2 ± 1.6
	イカチバント	3.75	雄 5	0.9 ± 0.2	1.7 ± 0.3
		7.5	雄 5	0.9 ± 0.3	1.8 ± 1.1
		15.0	雄 5	0.9 ± 0.2	1.5 ± 0.9
	シクロホスファミド	15.0	雄 5	0.8 ± 0.1	21.4 ± 5.0**
雌	対照	0	雌 5	1.0 ± 0.3	2.1 ± 0.4
	イカチバント	2.5	雌 5	0.7 ± 0.3	1.9 ± 1.3
		5.0	雌 5	0.6 ± 0.1	1.7 ± 0.9
		10.0	雌 5	0.8 ± 0.3	1.5 ± 0.9
	シクロホスファミド	15.0	雌 5	0.6 ± 0.1*	22.4 ± 7.8*

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；MN–PCE =小核を有する多染性赤血球；NCE =正染性赤血球；PCE=多染性赤血球

* p<0.05 対照の値と比較した有意差

** p<0.01 対照の値と比較した有意差

2.6.7.9-C Evaluation of S 89 0140 (HOE 140) in the *In Vivo* Cytogenetic Test in Bone Marrow Cells of the Chinese Hamster – Chromosome Analysis

試験番号： JE049-0136

試験の種類： 染色体異常試験	**処理計画：** 単回投与	**被験物質：** Icatibant
動物種/系統： チャイニーズハムスター	**計測時間：** 投与 12，24，及び 48 時間後	**投与方法：** 腹腔内投与
週齢： 10–14 週齢	**試験開始日：** [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**GLP 適用：** GLP
評価した細胞： 骨髄細胞	**分析した分裂中期細胞数/動物：** 50	
毒性： 投与後(投与 12 時間後まで)の腹部の緊張増加，自発運動量の低下，間代性痙攣，不規則呼吸及び失調性歩行		**遺伝毒性：** なし
曝露証明： 明らかな毒性の徴候		

屠殺時間	被験物質	異常を有する分裂中期細胞 (%)				分裂指数	
		ギャップを含む		ギャップを除く			
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
12 時間	対照	0.8	0.4	0.0	0.4	8.0	9.0
	イカチバント，10 mg/kg	0.8	0.8	0.8	0.0	6.3	6.5
	イカチバント，50 mg/kg	0.0	0.0	0.0	0.0	6.4	7.5
	イカチバント，100 mg/kg	0.8	0.8	0.0	0.0	5.7	8.3
24 時間	対照	0.8	0.0	0.0	0.0	6.4	7.5
	イカチバント，10 mg/kg	0.8	0.8	0.0	0.4	8.1	7.6
	イカチバント，50 mg/kg	0.0	0.0	0.0	0.0	6.3	6.9
	イカチバント，100 mg/kg	1.2	0.8	0.0	0.0	6.7	8.2
	シクロホスファミド， 20 mg/kg	8.8	12.0	7.2	9.6	6.4	6.3
48 時間	対照	0.4	0.4	0.0	0.0	5.1	7.2
	イカチバント，10 mg/kg	0.8	0.0	0.4	0.0	7.3	6.3
	イカチバント，50 mg/kg	1.6	0.8	0.4	0.0	6.4	6.4
	イカチバント，100 mg/kg	0.4	0.4	0.0	0.0	5.4	8.1

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
各投与量で雌雄各 5 匹

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10-A Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0175

動物種/系統：マウス/Hsd:ICR (CD-1®)	**投与期間：**93 – 104 週間(2 年間)	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：11 から 12 週齢	**投与方法：**皮下投与	**GLP 適用：**GLP
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：**滅菌 0.9%生理食塩水	**対照群の処理：** 溶媒を投与

特記事項：
トキシコキネティクス：TK モニタリングのため，各イカチバント投与群で雌雄各 21 匹及び対照群で雌雄 6 匹の追加動物から，Day 1 及び Week 26 に採血し，その後試験から除外した。
イカチバントは週 2 回投与した。

トキシコキネティクス結果

	投与量 (mg/kg) [a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$\%AUC_{ex}$	Cl/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)
Day 1									
イカチバント 雄	2	2310	0.5	ND	1920	ND	ND	ND	ND
	5	3870	1	ND	5620	ND	ND	ND	ND
	15	12600	0.5	0.44	19800	19900	0.4	12.5	0.48
イカチバント 雌	2	2000	0.5	ND	1820	ND	ND	ND	ND
	5	5010	0.5	ND	4880	ND	ND	ND	ND
	15	6400	1	ND	13500	ND	ND	ND	ND
M1 雄	2	143	0.5	ND	192	ND	ND	ND	ND
	5	381	1	ND	748	ND	ND	ND	ND
	15	1080	1	0.8	2550	2550	0.1	97.9	6.76
M1 雌	2	263	0.5	ND	238	ND	ND	ND	ND
	5	384	0.5	1.1	559	561	0.5	148	14
	15	1130	1	ND	1910	ND	ND	ND	ND

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse　　試験番号：JE049-0175

	投与量 (mg/kg) [a]	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$\%AUC_{ex}$	Cl/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)
M2 雄	2	133	1	ND	208	ND	ND	ND	ND
	5	278	1	1.3	642	650	1.3	128	14.3
	15	829	1	NR	2030	NR	NR	NR	NR
M2 雌	2	134	1	NR	236	NR	NR	NR	NR
	5	302	1	1.8	531	546	2.7	153	24
	15	959	1	6.4	2120	2150	1.6	116	64.1
Week 26									
イカチバント 雄	2	2190	0.5	ND	1730	ND	ND	ND	ND
	5	5910	0.5	ND	7230	ND	ND	ND	ND
	15	14000	0.5	0.48	21900	22000	0.6	11.4	0.477
イカチバント 雌	2	2280	0.5	ND	1920	ND	ND	ND	ND
	5	5220	0.5	ND	5150	ND	ND	ND	ND
	15	12000	1	ND	20400	ND	ND	ND	ND
M1 雄	2	170	0.5	0.81	234	243	3.6	137	9.67
	5	401	0.5	0.5	795	801	0.7	104	4.47
	15	890	2	ND	2600	ND	ND	ND	ND
M1 雌	2	215	1	ND	349	ND	ND	ND	ND
	5	363	0.5	0.46	562	565	0.5	148	5.92
	15	1390	1	ND	2650	ND	ND	ND	ND
M2 雄	2	143	1	ND	208	ND	ND	ND	ND
	5	375	1	1.3	779	787	1.1	106	11.8
	15	841	2	NR	2600	NR	NR	NR	NR
M2 雌	2	169	1	1.4	370	376	1.5	88.7	10.8
	5	288	1	1.8	524	537	2.5	155	24
	15	1060	1	7.9	2570	2630	2.5	95	65.1

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	**0**	**2**	**5**	**15**	**0**	**2**	**5**	**15**
試験開始時の動物数	51	51	51	51	51	51	51	51
予定外の死亡	31	34	33	28	31	31	32	32
最終剖検例数	20	17	18	23	20	20	19	19
生存率(%)	39	33	35	45	39	39	37	37
体重(%)[b]								
Week 24	45.5	102.2	105.9	108.1	36.4	101.1	100.0	103.0
Week 52	48.3	102.5	103.5	105.4	39.8	104.0	100.3	104.8
Week 96	44.9	103.3	101.6	105.6	41.8	95.5	92.3	96.7
Week 104	45.5	99.3	99.8	104.4	NA	NA	NA	NA
摂餌量(%)[b]								
Week 24 – 25	5.7	98.2	105.3	110.5	5.5	98.2	94.5	89.1
Week 52 – 53	6.1	98.4	96.7	106.6	5.4	100.0	100.0	100.0
Week 96 – 97	5.0	104.0	110.0	110.0	4.9	104.1	108.2	112.2
Week 100 – 101	5.0	98.0	104.0	108.0	NA	NA	NA	NA
テストステロン(nmol/L)[b]								
Week 98	< 7.9	< 212.7	< 155.7	< 191.1	NA	NA	NA	NA
肉眼的所見 – 特記すべき所見	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的所見(非腫瘍性病変) 動物数及び重症度： – 顕著な所見なし，+ ごく軽微，++ 軽度，+++ 中等度，++++ 顕著								
眼								
片側性角膜炎	0	0	0	1+ 1++	0	0	0	1+
胆嚢								
拡張	–	–	–	–	0	0	3++	3++
パイアー斑								
反応性増殖	–	–	–	–	0	0	1++++	1++ 1+++

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse　　**試験番号：** JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	**0**	**2**	**5**	**15**	**0**	**2**	**5**	**15**
甲状腺								
限局性単核細胞浸潤	0	1+	2+	3+	–	–	–	–
鰓後部嚢胞あり	–	–	–	–	12	11	7	16
皮膚及び皮下組織								
限局性皮膚炎症	1+	0	0	1++	1+	1+ 1++++	1+++	1++
限局性潰瘍	0	1++	0	1+	0	1++	1+++	1+++
注射部位								
限局性表皮過形成	5+	1+ 4++ 1+++	4+ 2++	17+ 4++ 1+++	3+ 2++	11+	13+ 1++ 1+++	16+ 5++
真皮/皮下組織の炎症細胞浸潤	15+	18+ 1++ 1+++	20+ 1++ 1+++	29+ 3++	13+ 4++ 2+++	28+	33+ 3++	35+ 4++
皮下組織の線維化	3+ 2++	1+	1+	2+	11+ 1++	26+ 5++	28+	26+ 4++
脂肪層筋再生	0	0	3+	16+ 6++	0	1+	0	4+ 1++
上皮の痂皮形成	0	1+ 3++	1+ 1++	2+ 2++	1+	4+	2+	3+ 2++

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号：JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	0	2	5	15	0	2	5	15
総腫瘍発生率(早期死亡及び最終剖検)								
原発性腫瘍								
なし	7/51	2/51	14/51	10/51	13/51	13/51	17/51	13/51
良性	17/51	19/51	14/51	17/51	12/51	9/51	9/51	6/51
悪性	27/51	30/51	23/51	24/51	26/51	29/51	25/51	32/51
多発性原発性腫瘍								
なし	30/51	27/51	28/51	26/51	32/51	30/51	36/51	32/51
良性	18/51	22/51	20/51	24/51	13/51	14/51	13/51	16/51
悪性	3/51	2/51	3/51	1/51	6/51	7/51	2/51	3/51
腹腔								
肉腫，NOS	0/1	–	–	–	1/2	–	0/1	–
脂肪組織								
良性褐色脂肪腫(n=1)	–	–	–	2/2	0/1	1/2	–	0/1
副腎皮質								
皮質腺腫(n=2)	0/51	0/51	0/49	1/51	0/50	0/51	0/51	0/51
被膜下細胞腺腫(n=1)	8/51	6/51	7/49	6/51	0/50	0/51	0/51	0/51
被膜下細胞腺腫(n=2)	2/51	4/51	2/49	3/51	0/50	0/51	0/51	0/51
副腎髄質：髄質腫瘍								
良性褐色細胞腫(n=1)	0/51	0/51	0/48	2/51	0/50	0/51	0/51	0/51
悪性褐色細胞腫(n=1)	0/51	0/51	0/48	0/51	0/50	1/51	0/51	0/51
骨								
骨肉腫(n=1)	0/1	2/2	–	1/1	–	1/1	–	–
骨髄，大腿骨： 内皮系腫瘍								
血管腫(n=1)	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51
血管肉腫(n=1)	1/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	0	2	5	15	0	2	5	15
脳：髄膜腫瘍								
髄膜肉腫	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51
盲腸：腸上皮腫瘍								
癌(n=1)	0/50	0/50	1/48	0/51	0/50	0/51	0/50	0/51
結腸：腸上皮腫瘍								
腺腫(n=1)	0/51	0/51	0/50	2/51	0/50	0/51	0/51	0/51
平滑筋腫瘍								
平滑筋腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/50	0/51	0/51	1/51
十二指腸： 腸上皮腫瘍								
腺腫(n=1)	0/50	0/49	1/49	0/51	0/49	0/51	0/51	0/51
耳： 神経堤腫瘍								
悪性神経堤腫瘍	−	0/3	0/2	0/1	0/1	−	1/2	0/1
精巣上体								
ライディッヒ細胞腺腫(n=1)	0/51	0/51	0/51	1/51	NA	NA	NA	NA
造血組織：								
リンパ腫								
悪性リンパ腫	4/51	3/51	3/51	2/51	10/51	9/51	7/51	16/51
組織球腫								
組織球肉腫	1/51	2/51	2/51	0/51	0/51	2/51	3/51	2/51
肥満細胞腫								
肥満細胞腫	0/51	1/51	0/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51
顆粒球性白血病								
顆粒球性白血病	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	1/51
ハーダー腺								
腺腫(n=1)	1/1	1/1	−	1/1	−	2/2	−	0/1

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse　　**試験番号：** JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	0	2	5	15	0	2	5	15
腎臓：尿細管上皮腫瘍								
腺腫(n=1)	1/51	0/51	1/51	1/51	0/51	0/51	1/51	0/51
腺腫(n=2)	0/51	0/51	1/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51
癌(n=1)	0/51	0/51	0/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝臓								
内皮系腫瘍								
血管肉腫(n=1)	2/51	1/51	0/51	4/51	1/51	0/51	0/51	0/51
血管腫(n=1)	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	2/51	0/51	0/51
肝細胞がん								
肝細胞腺腫(n=1)	8/51	10/51	10/51	9/51	0/51	1/51	1/51	0/51
肝細胞腺腫(n=2)	4/51	3/51	2/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝細胞腺腫(n=3)	1/51	0/51	0/51	2/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝細胞腺腫(n=4)	1/51	2/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝細胞腺腫(n=5)	0/51	1/51	0/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝細胞腺腫(n=6)	0/51	0/51	0/51	2/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝細胞癌(n=1)	7/51	4/51	3/51	2/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肝細胞癌(n=2)	0/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51
肺：肺腫瘍								
肺胞/気管支腺腫(n=1)	10/51	14/51	9/51	4/51	7/51	6/51	8/51	4/51
肺胞/気管支腺腫(n=2)	2/51	0/51	4/51	3/51	0/51	2/51	1/51	0/51
肺胞/気管支癌(n=1)	11/51	11/51	11/51	10/51	7/51	13/51	11/51	9/51
肺胞/気管支癌(n=2)	0/51	2/51	1/51	3/51	0/51	0/51	0/51	0/51
乳房：悪性乳腺腫瘍								
腺癌(n=1)	0/50	0/50	0/51	0/50	6/51	3/51	2/51	2/51
腺棘細胞腫(n=1)	0/50	0/50	0/51	0/50	1/51	1/51	0/51	0/51

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号：JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	0	2	5	15	0	2	5	15
腸間膜リンパ節：内皮系腫瘍								
血管腫(n=1)	0/51	0/51	0/50	0/50	0/49	0/51	0/50	1/51
卵巣								
上皮性腫瘍								
嚢胞腺腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/51	1/51	0/51	1/51
管状間質腺腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/51	0/51	1/51	0/51
性索間質腫瘍								
良性顆粒膜細胞腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/51	2/51	0/51	0/51
良性黄体腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	3/51	2/51	3/51	1/51
悪性黄体腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/51	0/51	0/51	1/51
卵管：平滑筋腫瘍								
平滑筋腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/51	0/50	0/50	1/51
平滑筋肉腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/51	1/50	0/50	0/51
膵臓：膵内分泌腫瘍								
膵島細胞腺腫(n=1)	1/51	0/51	0/51	0/51	0/49	2/51	3/51	2/50
副甲状腺腫瘍								
腺腫(n=1)	1/45	1/46	0/48	2/43	0/41	0/51	0/44	1/46
下垂体								
下垂体中葉腫瘍								
腺腫	0/51	2/51	1/51	0/50	0/50	0/51	0/51	0/51
下垂体前葉腫瘍								
腺腫(n=1)	2/51	0/51	5/51	1/50	6/50	1/51	3/51	3/51
癌(n=1)	0/51	0/51	1/51	0/50	0/50	0/51	0/51	0/51

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号：JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	0	2	5	15	0	2	5	15
前立腺								
腺腫(n=1)	1/51	2/51	2/50	2/51	NA	NA	NA	NA
腺癌(n=1)	1/51	1/51	0/50	1/51	NA	NA	NA	NA
肉腫，NOS	0/51	1/51	0/50	0/51	NA	NA	NA	NA
直腸： 腸上皮腫瘍								
腺腫(n=1)	1/51	0/51	0/50	0/51	0/50	0/51	0/51	0/51
精嚢腫瘍								
腺腫(n=1)	0/51	1/51	2/51	2/51	NA	NA	NA	NA
皮膚及び皮下組織								
内皮系腫瘍								
血管肉腫(n=1)	0/51	1/51	0/51	0/50	0/51	0/51	0/51	0/51
血管腫(n=1)	0/51	0/51	0/51	0/50	0/51	0/51	0/51	1/51
線維芽細胞の腫瘍								
線維肉腫(n=1)	2/51	0/51	0/51	0/50	1/51	2/51	0/51	1/51
肉腫，NOS	0/51	0/51	2/51	0/50	0/51	0/51	0/51	0/51
扁平上皮がん								
扁平上皮性乳頭腫(n=1)	1/51	0/51	0/51	0/50	1/51	0/51	0/51	0/51
脂肪組織腫瘍								
脂肪肉腫(n=1)	0/51	0/51	0/51	0/50	1/51	0/51	0/51	1/51
脾臓： 内皮系腫瘍								
血管肉腫(n=1)	0/51	1/51	2/51	0/51	1/50	0/51	0/51	0/51
胃，腺管腫瘍								
腺癌(n=1)	0/51	0/50	0/50	0/51	0/49	0/51	0/51	1/51

2.6.7.10-A　Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0175

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/dose)[a]	0	2	5	15	0	2	5	15
尾部								
良性顆粒細胞癌(n=1)	0/7	0/5	1/3	0/10	0/9	0/10	0/8	0/7
シュワン細胞腫								
良性シュワン細胞腫	0/7	1/5	0/3	0/10	0/9	0/10	0/8	0/7
悪性シュワン細胞腫	0/7	0/5	1/3	0/10	0/9	0/10	0/8	0/7
精巣								
ライディッヒ細胞腺腫(n=1)	6/51	5/51	4/51	4/51	NA	NA	NA	NA
甲状腺								
濾胞上皮の腫瘍								
濾胞細胞腺腫(n=1)	0/51	0/51	1/51	0/51	0/51	0/51	0/50	0/51
濾胞細胞癌(n=1)	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/50	1/51
C 細胞腫瘍								
腺腫(n=1)	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/51	0/50	1/51
膀胱： 間葉腫瘍								
粘膜下間葉系腫瘍	0/51	0/51	0/51	0/51	1/51	1/51	0/51	1/51
子宮頸部： 平滑筋腫瘍								
平滑筋腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/51	0/51	0/51	0/51
子宮								
子宮内膜間質腫瘍								
子宮内膜間質ポリープ(n=1)	NA	NA	NA	NA	5/51	6/51	6/51	6/51
子宮内膜間質ポリープ(n=2)	NA	NA	NA	NA	1/51	0/51	0/51	0/51
子宮内膜間質肉腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/51	2/51	1/51	0/51
子宮上皮腫瘍								
腺腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/51	0/51	0/51	1/51

2.6.7.10-A Icatibant 104 Weeks Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Mouse

試験番号： JE049-0175

性別	**雄**				**雌**			
投与量(mg/kg/dose)[a]	**0**	**2**	**5**	**15**	**0**	**2**	**5**	**15**
平滑筋腫瘍								
平滑筋腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	5/51	4/51	4/51	1/51
平滑筋肉腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/51	1/51	2/51	0/51
内皮系腫瘍								
血管腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/51	1/51	0/51	0/51
膣： 扁平上皮癌								
扁平乳頭腫(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/50	0/51	0/50	1/50
ジンバル腺腫瘍								
癌(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/1	−	−	−
結論： Day 1 及び Week 26 の TK 評価の結果，すべての動物でイカチバント及びその代謝物 M1 及び M2 への曝露がみられ，曝露量はイカチバントの投与量に比例して増加すると思われた。雌雄間で曝露量に明らかな差はなく Week 26 では，いずれの化合物の蓄積も認められなかった。イカチバントの投与は，雌雄両方の注射部位における多様な炎症性変化の発現頻度の上昇と関連していた。これらの所見の重症度や性質，及び関連する変性変化がないことから，これらすべての所見は，動物の全般的な健康にほとんど影響を与えず，投与中止後にはおそらく消失していたであろうと考えられた。腫瘍の発現率又は形態に影響がなかったことから，イカチバントは，検討した投与量でがん原性を示さなかった。								

– =顕著な所見なし；%AUC_{ex}=最終測定可能時点から外挿した部分の $AUC_{0-\infty}$に対するパーセンテージ；AUC_{0-t}=最終測定可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積；$AUC_{0-\infty}$=無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積；Cl/F=見かけの全身クリアランス；C_{max} =最高血漿中濃度；NA=該当なし，ND=計算不可のため未決定；NR =報告不可 (除外基準に抵触)；NOS=他に特定されない；T_{max}=最高血漿中濃度到達時間；V_z/F=見かけの分布容積

[a] 週 2 回投与

[b] 対照群では群平均値を示す(体重はグラム表記，摂餌量は g/week で表記)。イカチバント投与群では対照群に対するパーセントを示す。

2.6.7.10-B Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

動物種/系統：ラット/HsdHan™ WIST	**投与期間：** 104 週間(2 年間)	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：10 週齢	**投与方法：** 皮下投与	**溶媒/投与形態：**滅菌 0.9%生理食塩水
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**対照群の処理：** 溶媒を投与	**GLP 適用：**GLP
高用量の設定根拠：3 カ月毒性試験(JE049-0160 試験)における最大耐量である 6.0 mg/kg/day を高投与量として設定した。		
特記事項：トキシコキネティクス イカチバント投与群では雌雄各 9 匹及び対照群では雌雄各 3 匹の追加動物から，TK モニタリングのため 6 ヵ月の時点で採血し，その後試験から除外した。		

TK 結果

	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ Ext.%	Cl/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)
Day 1									
イカチバント 雄	1.0	1140	0.50	0.50	1660	1670	0.58	9.96	0.430
	3.0	2440	2.0	ND	5280	ND	ND	ND	ND
	6.0	4770	1.0	ND	11200	ND	ND	ND	ND
イカチバント 雌	1.0	1380	0.50	0.95	1480	2070	28	8.05	0.660
	3.0	2170	0.50	0.71	4840	5000	3.2	10.0	0.620
	6.0	4290	1.0	1.2	11000	12700	13	7.89	0.820
M1 雄	1.0	82.1	2.0	ND	203	ND	ND	ND	ND
	3.0	185	2.0	ND	447	ND	ND	ND	ND
	6.0	287	2.0	0.93	1020	1030	0.67	97.2	7.83
M1 雌	1.0	75.6	1.0	1.1	180	205	12	81.5	8.10
	3.0	235	2.0	ND	480	ND	ND	ND	ND
	6.0	370	2.0	0.92	1030	1030	0.63	97.0	7.71
M2 雄	1.0	53.3	2.0	ND	133	ND	ND	ND	ND
	3.0	175	2.0	0.95	423	426	0.75	117	9.67
	6.0	226	2.0	ND	861	ND	ND	ND	ND
M2 雌	1.0	44.1	2.0	ND	106	ND	ND	ND	ND
	3.0	113	2.0	ND	256	ND	ND	ND	ND
	6.0	201	2.0	ND	659	ND	ND	ND	ND

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat　　試験番号：JE049-0162

	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ Ext.%	Cl/F (mL/min/kg)	Vz/F (L/kg)
Week 26									
イカチバント 雄	1.0	682	1.0	ND	1900	ND	ND	ND	ND
	3.0	1670	2.0	1.5	6350	6640	4.3	7.53	1.01
	6.0	2710	2.0	2.8	12400	14900	17	6.70	1.60
イカチバント 雌	1.0	857	0.50	1.0	1970	2170	9.1	7.70	0.700
	3.0	1780	1.0	ND	5260	ND	ND	ND	ND
	6.0	3610	2.0	0.74	13600	13600	0.19	7.33	0.470
M1 雄	1.0	82.1	2.0	1.2	348	354	1.7	47.0	4.79
	3.0	187	2.0	2.8	868	1050	18	47.5	11.4
	6.0	276	2.0	ND	1430	ND	ND	ND	ND
M1 雌	1.0	90.0	2.0	ND	262	ND	ND	ND	ND
	3.0	148	2.0	1.1	617	626	1.4	79.8	7.61
	6.0	291	2.0	1.4	1300	1330	3.0	74.8	8.83
M2 雄	1.0	70.6	2.0	3.5	331	334	0.99	49.8	15.2
	3.0	163	2.0	4.5	972	1000	2.9	50.0	19.3
	6.0	242	2.0	3.9	1910	1950	1.8	51.3	17.30
M2 雌	1.0	59.3	2.0	1.1	204	207	1.4	80.3	7.77
	3.0	83.6	2.0	ND	462	ND	ND	ND	ND
	6.0	206	2.0	ND	1040	ND	ND	ND	ND

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
開始時動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡/瀕死による屠殺	16	24	27	27	29	23	25	20
最終剖検例数	34	26	23	23	21	27	25	30
生存率(%)	68	52	46	46	42	54	50	40
体重(%)[a]								
Week 24	445.2	97.6	96.4	97.2	258.4	99.3	99.0	101
Week 52	549.5	96.1	94.9	94.8	318.7	101	100	98.7
Week 104	622.9	95.2	93.3	90.7	377.6	106	111	106
摂餌量(%)								
Week 24	138.8	99.1	98.6	101	104.4	100	101	106
Week 52	148.0	96.0	94.5	95.3	113.9	97.5	100	104
Week 104	141.2	103	102	101	118.2	97.0	108	114
テストステロン(mmol/L) Week 105	1.1	91	45	36	NA	NA	NA	NA
肉眼的所見 – 特記すべき所見								
副腎 腫大	0/50	1/50	2/50	5/50	1/50	2/50	3/50	10/50
注射部位 脱毛	1/50	1/50	6/50	18/50	3/50	0/50	6/50	31/50
足蹠/脚 ただれ，隆起， 腫大及び/又は肥厚	3/50	10/50	4/50	8/50	4/50	4/50	9/50	14/50

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
病理組織学的所見(非腫瘍性病変) 動物数及び重症度：– 顕著な所見なし，+ ごく軽微，++ 軽度，+++ 中等度，++++ 顕著								
副腎 束状帯のびまん性肥大	1++	–	1++	1++	–	–	–	13+ 26++
大腿骨(骨髄と膝関節を含む) 骨髄脂肪組織の増加	–	–	–	–	11+ 7++ 1+++	9+ 3++ 1+++	9+ 9++	10+ 17++ 6+++ 2++++
胸骨(骨髄を含む) –骨髄脂肪組織の増加	–	–	–	–	2+ 6++ 2+++ 1++++	1+ 4++ 2+++	5++ 6+++	10++ 11+++ 7++++
大動脈								
褐色脂肪の大型空胞化	–	–	–	–	–	–	2+ 6++	13+ 4++ 1+++
肩甲骨間								
褐色脂肪の大型空胞化	–	–	–	–	–	–	2+ 6++	2+ 14++ 7+++

2.6.7.10-B Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
注射部位								
限局性慢性線維化皮膚炎	7+ 1++	8+	7+ 2++	16+ 6++ 1+++	9+ 1++	8+	14+ 2++ 1+++	20+ 4++
限局性上皮過形成	0	0	0	0	9+ 1++	2+	11+ 3++	16+ 4++
皮下組織の線維化	3+ 2++ 1++++	14+ 4++ 4+++ 2++++	22+ 1++ 3+++	21+ 22++ 1++++	5+ 1+++ 1++++	6+ 3++	7+ 2++ 1+++	11+ 5++ 1+++
皮下の炎症性細胞浸潤	6+	1+	8+	22+ 2++	0	0	0	0
限局性筋変性/再生	0	3+	8+ 1++	17+ 20++	0	0	6+	19+ 4++ 1+++
付属器萎縮	0	2+	1+	6+ 18++	0	0	0	5+ 1++
限局性潰瘍	0	0	0	2++	0	0	0	0
限局性筋炎	1+	0	3+	4+ 2++	0	0	4+	2+ 2++
足蹠								
蜂巣炎	1/1	5/6	2/2	7/8	2/3	2/2	4/7	9/10

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
総腫瘍発生率(早期死亡及び最終剖検)								
原発性腫瘍								
なし	4/50	7/50	3/50	8/50	3/50	4/50	3/50	2/50
良性	32/50	35/50	33/50	28/50	34/50	34/50	33/50	44/50
悪性	14/50	8/50	14/50	14/50	13/50	12/50	14/50	4/50
多発性原発性腫瘍								
なし	23/50	27/50	27/50	27/50	17/50	21/50	17/50	27/50
良性	25/50	23/50	23/50	20/50	33/50	28/50	32/50	23/50
悪性	2/50	0/50	0/50	3/50	0/50	1/50	1/50	0/50
副腎皮質								
皮質腺腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	2/50	0/50	0/50
皮質細胞癌(n=1)	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	1/50	0/50
副腎髄質： 髄質腫瘍								
良性褐色細胞腫(n=1)	2/50	1/50	3/50	4/50	1/50	0/50	0/50	0/50
悪性褐色細胞腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	0/50	0/50
良性複合褐色細胞腫(n=1)	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
悪性複合褐色細胞腫(n=1)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
血管腫(n=1)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
顆粒細胞腫 良性顆粒細胞腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50
松果体腫瘍 良性松果体腫瘍	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
褐色脂肪，大動脈：褐色細胞腫瘍： 脂肪肉腫(褐色脂肪タイプ)	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50
結合組織(腹部脂肪)：脂肪腫瘍 脂肪腫(n=1)	0/2	0/1	0/4	0/4	1/5	1/5	1/6	0/5
眼： シュワン細胞腫 良性シュワン細胞腫	1/50	0/49	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
造血組織：リンパ腫 悪性リンパ腫	1/50	0/50	4/50	3/50	3/50	2/50	1/50	0/50
組織球肉腫： 組織球肉腫	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
注射部位，結合：内皮系腫瘍 血管腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
顆粒細胞腫瘍 良性顆粒細胞腫瘍(n=1)	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
肥満細胞腫： 良性肥満細胞腫	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
空腸：シュワン細胞腫 悪性シュワン細胞腫	0/48	0/50	1/50	0/48	0/48	0/50	0/50	0/50
腎臓：腎脂肪性腫瘍								
脂肪腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
脂肪肉腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50
肝臓：胆管癌 胆管腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
肝細胞がん 肝細胞腺腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
肺：内皮系腫瘍 血管肉腫	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
肺腫瘍 肺胞/気管支腺腫(n=1)	2/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50	0/50
乳腺(良性)								
線維腺腫(n=1)	0/41	0/46	0/42	1/46	11/50	10/50	18/50	9/50
線維腺腫(n=2)	0/41	0/46	0/42	0/46	1/50	4/50	3/50	4/50
線維腺腫(n=3)	0/41	0/46	0/42	0/46	1/50	0/50	1/50	0/50
線維腺腫(n=4)	0/41	0/46	0/42	0/46	0/50	2/50	1/50	0/50
乳腺 (悪性)： 腺癌(n=1)	0/41	0/46	0/42	0/46	3/50	3/50	4/50	1/50
腸間膜リンパ節：内皮系腫瘍								
血管腫(n=1)	3/50	2/50	4/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
血管腫(n=2)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
血管肉腫(n=1)	1/50	1/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
口腔 **扁平上皮癌** 扁平上皮癌 (n=1)	0/2	0/0	1/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/3
卵巣：性索間質腫瘍								
良性性索間質腫瘍(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/50	0/50	1/50	2/50
良性性索間質腫瘍(n=2)	NA	NA	NA	NA	1/50	1/50	1/50	1/50
上皮性卵巣がん 嚢胞腺腫	NA	NA	NA	NA	0/50	0/50	1/50	0/50

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
膵内分泌腫瘍								
膵島細胞腺腫(n=1)	3/50	1/50	5/50	2/49	0/50	0/50	1/50	2/50
膵島細胞癌(n=1)	1/50	0/50	2/50	0/49	0/50	0/50	1/50	0/50
膵外分泌腫瘍： 外分泌細胞腺癌(n=1)	1/50	0/50	0/50	0/49	0/50	0/50	0/50	0/50
副甲状腺腫瘍 腺腫	1/48	0/46	1/50	0/48	0/46	0/50	0/49	0/50
下垂体：下垂体前葉腫瘍								
下垂体腺腫(n=1)	24/50	30/50	32/50	24/50	40/50	33/50	31/50	39/50
下垂体癌(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	1/50
中間部腫瘍： 腺腫	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50
包皮腺/陰核腺： 扁平上皮癌								
扁平乳頭腫(n=1)	0/50	2/48	0/50	0/49	1/50	0/49	0/50	1/50
扁平上皮癌(n=1)	5/50	3/48	0/50	4/49	2/50	1/49	0/50	0/50
陰核腺/包皮腺腫瘍								
腺腫(n=1)	0/50	0/48	0/50	0/49	1/50	0/49	0/50	0/50
癌(n=1)	0/50	0/48	0/50	0/49	0/50	1/49	0/50	0/50
前立腺癌：上皮性腫瘍 腺腫(n=1)	0/50	2/50	1/50	0/50	NA	NA	NA	NA
直腸： 腸上皮腫瘍 腺腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50
唾液腺，耳下腺腫瘍 腺腫(n=1)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50
精嚢： 扁平上皮癌 扁平上皮癌(n=1)	0/50	0/50	0/50	1/50	NA	NA	NA	NA

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号：JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	0	1.0	3.0	6.0	0	1.0	3.0	6.0
精嚢癌 腺腫	0/50	0/50	1/50	0/50	NA	NA	NA	NA
骨格筋(大腿四頭筋)：脂肪腫瘍 脂肪肉腫(n=1)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
皮膚及び皮下組織：線維芽細胞の腫瘍								
線維腫(n=1)	3/50	0/50	3/50	3/50	0/50	0/50	2/50	1/50
線維腫(n=2)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
線維肉腫(n=1)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50
脂肪腫瘍 脂肪腫(n=1)	1/50	0/50	2/50	1/50	0/50	0/50	1/50	1/50
ジンバル腺腫瘍 癌，外耳道皮脂腺	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
扁平上皮癌								
ケラトアカントーマ(n=1)	4/50	5/50	2/50	0/50	2/50	0/50	2/50	2/50
扁平乳頭腫(n=1)	2/50	3/50	2/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50
扁平上皮がん(n=1)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
基底細胞腫瘍： 基底細胞腺腫(n=1)	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50
シュワン細胞腫 悪性シュワン細胞腫	1/50	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
皮脂腺癌 皮脂腺腫(n=1)	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
脾臓：内皮性腫瘍 血管肉腫(n=1)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
胃，非腺胃： 扁平上皮癌								
扁平乳頭腫(n=1)	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
精巣： 間質細胞腫瘍								
間質細胞腺腫(n=1)	2/50	1/50	0/50	1/50	NA	NA	NA	NA
胸腺：胸腺腫瘍								
良性胸腺腫	2/47	2/45	0/48	0/48	2/50	4/50	6/50	1/49
悪性胸腺腫	0/47	0/45	0/48	0/48	0/50	0/50	0/50	1/49
甲状腺：濾胞上皮癌								
濾胞細胞腺腫(n=1)	6/50	3/50	6/50	4/50	3/50	1/50	2/50	0/50
濾胞細胞腺腫 (n=2)	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50
濾胞細胞癌(n=1)	2/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	1/50	1/50
C 細胞腫瘍								
C 細胞腺腫(n=1)	16/50	9/50	8/50	9/50	8/50	9/50	8/50	9/50
C 細胞腺腫(n=2)	0/50	0/50	1/50	2/50	1/50	0/50	1/50	1/50
C 細胞癌(n=1)	2/50	1/50	0/50	0/50	1/50	2/50	1/50	0/50
性別	**雄**				**雌**			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
舌： 扁平上皮癌								
扁平乳頭腫(n=1)	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
子宮：シュワン細胞腫								
悪性シュワン細胞腫	NA	NA	NA	NA	0/50	0/50	3/50	0/50
子宮内膜間質腫瘍								
子宮内膜間質ポリープ(n=1)	NA	NA	NA	NA	7/50	2/50	4/50	1/50
子宮上皮腫瘍								
腺癌(n=1)	NA	NA	NA	NA	1/50	2/50	1/50	0/50

2.6.7.10-B　Icatibant: Subcutaneous Administration Carcinogenicity Study in the Rat

試験番号： JE049-0162

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**	**0**	**1.0**	**3.0**	**6.0**
膣：顆粒細胞腫瘍								
良性顆粒細胞腫瘍(n=1)	NA	NA	NA	NA	0/50	0/50	1/50	0/50

– =顕著な所見なし；；AUC_{0-t}=最終測定可能時点までの血漿中濃度–時間曲線下面積；$AUC_{0-\infty}$=無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積；Cl/F=見かけの全身クリアランス；C_{max} =最高血漿中濃度；NA=該当なし，ND=計算不可のためで未決定； t_{max}=最高血漿中濃度到達時間；V_z/F=見かけの分布容積

[a] 対照群では群平均値を示す(体重はグラム表記，摂餌量は g/week で表記)。イカチバント投与群では対照群に対するパーセントを示す。

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験 ：重要な試験以外の試験

本申請では該当する試験なし。

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

2.6.7.12-A Effects of 5–Week Subcutaneous Administration of HOE 140 on Fertility of Male Mice

試験番号： JE049-0137

動物種/系統：マウス/Jcl:ICR	**投与期間：**雄：交配前 5 週間，雌：投与せず	**被験物質：**Icatibant	
動物の週齢：9–10 週齢	**帝王切開日：**G13	**交尾成立日：**Day 0	
試験開始日：[redacted]年[redacted]月	**投与方法：**皮下投与	**GLP 適用：**GLP	
溶媒/投与形態：0.9%塩化ナトリウム		**試験計画 ICH–S5 4.1.1 に準拠?：**雄のみ	
無毒性量：雄：80.8 mg/kg/day			

	投与群	**対照**	**16.2 mg/kg/day**	**80.8 mg/kg/day**
雄	**動物数**	7	7	7
	臨床所見	–	–	注射部位での局所反応
	死亡	0	1	0
	体重(g)，Week 5	37.11 ± 1.75	37.85 ± 1.08	38.69 ± 1.56
	摂餌量(g/week)，Week 5	34.4 ± 1.7	35.8 ± 2.3	38.6 ± 2.8
	交尾ペア数	7	6	7
	非妊娠雌マウス数	2	1	3
	交尾率(%)	85.7	100	100
	受胎率(%)	66.7	83.3	57.1
	精子数($x10^7$/mL)			
	– 右精巣上体	3.29 ± 1.55	4.08 ± 0.58	4.07 ± 1.30
	– 左精巣上体	3.86 ± 1.86	4.00 ± 0.71	3.93 ± 1.10
	精子の運動性 – 活発な運動(%)			
	– 右精巣上体	71.4 ± 6.9	61.7 ± 11.7	70.0 ± 5.8
	– 左精巣上体	71.4 ± 9.0	63.3 ± 13.7	67.1 ± 4.9

2.6.7.12-A　Effects of 5–Week Subcutaneous Administration of HOE 140 on Fertility of Male Mice

試験番号： JE049-0137

	投与群	対照	16.2 mg/kg/day	80.8 mg/kg/day
帝王切開時の胎児	母動物数	4	3	4
	平均着床数	14.0 ± 1.4	13.0 ± 1.7	14.3 ± 1.7
	吸収胚数(%)	0	0	0
	胎盤遺残数(%)	5.4	5.1	3.5
	死亡胚数	0	0	0
	平均生存胚数	13.3 ± 2.1	12.3 ± 2.5	13.8 ± 2.1

– 特記すべき所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；ICH =日米 EU 医薬品規制調和国際会議

2.6.7.12-B Effects of 5–Week Intravenous Administration of HOE 140 on Fertility of Male Mice

試験番号： JE049-0138

動物種/系統：マウス/Jcl:ICR		**投与期間：** 雄：交配前 5 週間，雌：投与せず		**被験物質：**Icatibant
動物の週齢：10 週齢		**帝王切開日：**妊娠日齢 13		**交尾成立日：**Day 0
試験開始日： [redacted] 年 [redacted] 月		**投与方法：**静脈内投与		**GLP 適用：**GLP
溶媒/投与形態：0.9%塩化ナトリウム				**試験計画 ICH–S5 4.1.1 に準拠?：**雄のみ
特記事項：試験開始時は各群雄 7 匹であったが，5 mg/kg/day 群の全てのマウスに Day 29 に誤って投与しなかったため，それらを新たな雄マウス 7 匹と交換した。その対照群として，雄マウス 7 匹を追加した（対照群は合計雄マウス 14 匹）。				
無毒性量：雄：30 mg/kg/day				
	投与群	**対照**	**5 mg/kg/day**	**対照**	**30 mg/kg/day**
雄	**動物数**	7	7	7	7
	臨床所見	–	潮紅，活動性低下，腹臥位	–	潮紅，活動性低下，腹臥位
	死亡	0	0	0	1
	体重(g)，Week 5	41.81 ± 2.40	37.97 ± 1.16	38.00 ± 1.02	40.97 ± 2.41
	摂餌量(g/week)，Week 5	38.9 ± 2.1	35.7 ± 1.7	36.7 ± 3.1	37.7 ± 1.0
	交尾ペア数	7	7	7	6
	非妊娠雌マウス数	0	0	0	0
	交尾率(%)	100	100	100	100
	受胎率(%)	100	100	100	100
	精子数($x10^7$/mL)				
	– 右精巣上体	3.36 ± 0.69	3.57 ± 0.67	3.64 ± 0.38	3.42 ± 0.58
	– 左精巣上体	3.43 ± 0.73	3.64 ± 0.75	3.86 ± 0.38	3.58 ± 0.58
	精子の運動性 – 活発な運動(%)				
	– 右精巣上体	62.9 ± 9.5	57.1 ± 13.8	64.3 ± 9.8	58.3 ± 14.7
	– 左精巣上体	55.7 ± 11.3	58.6 ± 12.1	58.6 ± 6.9	56.7 ± 8.2
帝王切開時の胎児	母体数	5	6	7	5
	平均着床数	13.0 ± 2.8	14.2 ± 2.5	13.6 ± 1.5	14.0 ± 1.6
	吸収胚数(%)	4.6	4.7	0	0
	残存胎盤数(%)	0	0	1.1	0
	死亡胚数	0	0	1.1	0
	平均生存胚数	12.4 ± 3.1	13.5 ± 2.5	13.3 ± 1.6	14.0 ± 1.6

– 特記すべき所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；ICH =日米 EU 医薬品規制調和国際会議

2.6.7.12-C Combined Study of 13–Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0108

動物種/系統：ラット/Sprague–Dawley	**投与期間：**1 日 1 回，13 週間	**被験物質：**Icatibant
試験開始週齢：5–6 週齢	**回復期間：**なし	**初回投与日：** [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与方法：皮下投与	**溶媒/投与形態：** 0.9%塩化ナトリウム溶液	**GLP 適用：**GLP
無毒性量： **雄の交尾及び生殖能：**10 mg/kg/day **雌の交尾及び受胎能：**3 mg/kg/day		

	投与した雄と投与した雌			
投与群	**0(対照)**	**1 mg/kg/day**	**3 mg/kg/day**	**10 mg/kg/day**
動物数	**雄 24+雌 24**	**雄 24+雌 24**	**雄 24+雌 24**	**雄 24+雌 24**
交尾ペア数	23	22	20	23
交尾率(%)	96	92	83	96
平均交配所要日数	2.35	3.00	3.50	2.88
妊娠雌動物数	23	21	18	23
受胎率(%)	100	95	90	100
生存胚を有する雌動物数	23	21	18	23
妊娠率(%)	100	100	100	100
平均黄体数	17.1	16.9	16.7	17.7
平均着床数	16.0	15.6	14.9	14.8
着床前死亡率(%)	6.4	7.3	10.6	16.0
受胎				
生存胚(着床数に対する%)	95.7	93.9	96.3	93.0
死亡胚(着床数に対する%)	0	0	0	0
着床後死亡率(着床数に対する%)	4.3	6.1	3.7	7.0

2.6.7.12-D Combined Study of 13–Week Toxicity and Effects on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0108

	投与しなかった雌と投与した雄			
投与群	**0(対照)**	**1 mg/kg/day**	**3 mg/kg/day**	**10 mg/kg/day**
動物数	**雄 24+雌 24**	**NA**	**NA**	**雄 24+雌 24**
交尾ペア数	24	NA	NA	22
交尾率(%)	100	NA	NA	92
平均交配所要日数	2.46	NA	NA	3.32
妊娠雌動物数	24	NA	NA	22
受胎率(%)	100	NA	NA	100
生存胚を有する雌動物数	24	NA	NA	22
妊娠率(%)	100	NA	NA	100
平均黄体数	16.9	NA	NA	16.7
平均着床数	15.5	NA	NA	15.5
着床前死亡率(%)	8.1	NA	NA	7.6
受胎				
生存胚(着床数に対する%)	94.4	NA	NA	92.9
死亡胚(着床数に対する%)	0	NA	NA	0
着床後死亡率(着床数に対する%)	5.6	NA	NA	7.1

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA=該当なし

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験(重要な試験)

2.6.7.13-A　HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Wistar Rats (Effect on Morphological and Postnatal Development including Fertility)

試験番号： JE049-0139

動物種/系統：ラット/Wistar	**投与期間：**GD7–GD18	**被験物質：** Icatibant
動物の週齢：9–11 週齢	**帝王切開日：**GD21	**投与方法：**皮下投与
交尾成立日：Day 0	**溶媒/投与形態：** 0.9%塩化ナトリウム	**GLP** 適用：GLP
試験開始日： [redacted] 年 [redacted] 月	**試験計画 ICH–S5 4.1.3 に準拠?：**適	
特記事項：各群 30 匹：Day 21 に各群 20 匹を帝王切開した。残りの各群 10 匹は出産させ，新生児の発達を追跡した。		
無毒性量：F0 雌：25 mg/kg/day，F1 胚・胎児：25 mg/kg/day		

	投与群	対照	0.25 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	25.0 mg/kg/day
全 F0 母体	動物数	30	30	30	30
	臨床所見	–	–	–	–
	剖検所見	–	–	–	心臓重量のわずかな増加
	出産無しでの屠殺(Day 27)	0	0	0	1
	着床のみでの屠殺(Day 21)	0	0	0	1
	体重(g)– Day 19	302.3	304.5	297.0	298.8
	摂餌量(g/100g body weight/day)				
	Day 7 – 4	9.02	9.40	9.04	8.94
	Day 14 – 19	8.86	9.07	8.96	8.72
帝王切開時の F0 母体	妊娠動物数	20	20	20	20
	死亡動物数	0	0	0	0
	流産動物数	0	0	0	1
	平均黄体数	15.2	15.3	14.3	14.4
	平均着床数	13.1	13.8	13.4	12.8
	平均着床前死亡率(%)	13.69	9.25	6.75	11.58

2.6.7.13-A　HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Wistar Rats (Effect on Morphological and Postnatal Development including Fertility)

試験番号： JE049-0139

	投与群	対照	0.25 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	25.0 mg/kg/day
	評価母体数	20	20	20	19
	生存胎児数	241	264	251	234
	全子宮内死亡胎児数	21	11	16	10
	平均着床後死亡率(%)	7.76	3.99	5.71	3.70
	平均胎児体重(g)	3.4	3.5	3.5	3.5
	胎児の性比(雄の%)	49.0	49.6	48.6	53.4
	胎児の異常				
	調査胎児数	127	137	131	122
	調査母体数	20	20	20	19
	外表				
	発育遅延				
	胎児数(%)	0.8	1.5	0	0
	母体数(%)	5.0	10.0	0	0
帝王切開時の胎児	**外表/内臓** 異常なし				
	胎児数(%)	96.9	97.1	95.4	97.5
	母体数(%)	100	100	100	100
	骨格 異常なし				
	胎児数 (%)	33.9	15.3	26.7	25.4
	母体数(%)	80.0	55.0	80.0	52.6
	頭蓋骨 – 骨化無し又は不完全骨化				
	胎児数(%)	34.6	51.8	45.0	50.8
	母体数(%)	80.0	90.0	90.0	84.2
	前肢 – 中手骨の骨化無し				
	胎児数(%)	0.8	5.1	10.7	4.9
	母体数(%)	5.0	25.0	45.0	21.1

2.6.7.13-A　HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Wistar Rats (Effect on Morphological and Postnatal Development including Fertility)

試験番号： JE049-0139

	投与群	対照	0.25 mg/kg/day	2.5 mg/kg/day	25.0 mg/kg/day
帝王切開時の胎児	**全身断面の外表/内臓異常**				
	調査胎児数	114	127	120	112
	調査母体数	20	20	20	19
	異常なし				
	胎児数(%)	93.9	94.5	95.0	90.2
	母体数(%)	100	100	100	100
	内臓　腎臓 – 骨盤拡張				
	胎児数(%)	0.9	0.9	0	2.7
	母体数(%)	5.0	5.0	0	15.8
F1 世代	**F0 母体の妊娠期間(日)**	22.3	22.4	22.5	22.7
	妊娠 F0 動物数	10	10	10	10
	着床 F0 動物数	141	141	127	126
	死亡出生児数	0	0	0	1
	胎児の性比(雄の%)	56.6	49.6	50.8	49.6
	生存出生児数				
	出産時	136	139	120	119
	Day 4	134	138	120	118
	Day 21	134	136	119	118
	出生児の平均体重(g)				
	出産時	5.6	5.4	5.6	5.9
	Day 4	8.9	8.8	9.3	9.4
	Day 21	37.0	35.4	37.3	38.7
	F1 の発育				
	身体発育 [a]	–	–	–	–
	協調性及び記憶 [b]	–	–	–	–
	受胎能	–	–	–	–

– 特記すべき所見なし；GD=妊娠日齢；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；ICH =日米 EU 医薬品規制調和国際会議

[a] 耳介分離，毛の成長開始，切歯萌出，眼瞼開裂

[b] 自発運動量，協調性，バランス，水迷路

2.6.7.13-B　HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Himalayan Rabbits (Segment II)

試験番号： JE049-0140

動物種/系統： ウサギ/Himalayan		**投与期間：** GD6–GD18		**被験物質：** Icatibant
動物の月齢： 8–11 カ月齢		**帝王切開日：** GD29		**投与方法：** 皮下投与
交尾成立日： Day 0		**溶媒/投与形態：** 0.9%塩化ナトリウム		**GLP 適用：** GLP
試験開始日： [redacted] 年 [redacted] 月				**試験計画 ICH–S5 4.1.3 に準拠?：** 適
特記事項： 生存率評価のため，帝王切開後の胎児を 24 時間インキュベーター中で保持した。妊娠の進行への影響を調べるため，低用量及び中用量の試験を再度実施した。				
無毒性量： F0 雌：10 mg/kg/day，F1 胚・胎児：1 mg/kg/day				
	投与群	**対照**	**0.1 mg/kg/day**	**1.0 mg/kg/day**	**10.0 mg/kg/day**
母体 – メイン試験	**動物数**	**15**	**15**	**15**	**15**
	流産/着床のみの雌動物	0	2	2	2
	早産した雌動物	0	1	0	1
	終了時に生存胎児を有していた雌動物	15	12	13	13
	臨床所見				
	赤色尿(動物数)	0	1	2	1
	排便減少(動物数)	0	3	5	0
	摂水量減少(動物数)	0	2	4	0
	剖検所見	–	–	–	–
	摂餌量				
	Day 6–13	3.32	3.10	3.12	3.21
	Day 13–19	2.83	2.62	2.39	2.74
	体重(kg)，Day 19	2.646	2.697	2.623	2.626
	平均黄体数	7.5	7.3	7.5	7.6
	平均着床数	6.6	6.6	5.8	5.5
	平均着床前死亡率(%)	12.8	12.9	20.3	24.5

2.6.7.13-B　HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Himalayan Rabbits (Segment II)　　**試験番号：** JE049-0140

	投与群	対照	0.1 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day	10.0 mg/kg/day
母体 – 再試験	動物数	15	15	15	NA
	子宮内死亡のみの雌動物	0	1	0	NA
	終了時に生存胎児を有していた雌動物	15	14	15	NA
	臨床所見	–	–	–	NA
	剖検所見	–	–	–	NA
	摂餌量				
	Day 6–13	3.37	2.86	3.24	NA
	Day 13–19	3.44	2.94	3.44	NA
	体重(kg)，Day 19	2.656	2.685	2.709	NA
	平均黄体数	8.1	8.2	8.3	NA
	平均着床数	6.1	6.2	6.3	NA
	平均着床前死亡率(%)	24.3	25.2	22.9	NA
胎児 – メイン試験	評価母体数	15	12	13	13
	生存胎児数	84	71	64	46
	合計子宮内死亡	15	8	12	25
	平均着床後死亡率(%)	17.3	14.9	13.9	28.5
	平均胎児体重(g)	40.7	37.6	38.8	39.9
	胎児の性比(雄の%)	58.3	59.2	46.9	50.0
	出生 24 時間後生存率(%)	89.9	80.7	95.0	88.8
	胎児の異常				
	調査胎児数	47	39	36	26
	外表/内臓を調べた母体数	15	12	13	13
	異常値なし				
	胎児数(%)	93.6	94.9	94.1	84.6
	母体数(%)	100	100	100	76.9

2.6.7.13-B　HOE 140 (S 89 0140): Subcutaneous Embryotoxicity Study in Himalayan Rabbits (Segment II)

試験番号： JE049-0140

	投与群	対照	0.1 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day	10.0 mg/kg/day
胎児 – メイン試験	評価母体数	15	12	13	13
	発育遅延				
	胎児数(%)	0	0	0	3.8
	母体数(%)	0	0	0	7.7
	骨格 異常なし				
	胎児数(%)	36.2	20.5	38.9	30.8
	母体数(%)	60.0	33.3	53.8	53.8
	全身断面の外表/内臓異常				
	調査胎児数	37	32	28	20
	調査母体数	14	11	13	10
	異常なし				
	胎児数(%)	81.1	96.9	100	85.0
	母体数(%)	100	100	100	100
胎児 – 再試験	評価した母体数	15	14	15	NA
	生存胎児数	78	74	79	NA
	合計子宮内死亡	14	13	16	NA
	平均着床後死亡率(%)	16.0	18.3	15.2	NA
	平均胎児体重(g)	43.5	43.7	43.1	NA
	出生 24 時間後の生存率(%)	97.7	95.4	96.4	NA

– 特記すべき所見なし GD= 妊娠日齢；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；ICH =日米 EU 医薬品規制調和国際会議

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(重要な試験)

2.6.7.14-A Study for Effects on Pre– and Post–Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0141

動物種/系統：ラット/Sprague Dawley	**投与期間：**交尾 6 日後–出産 21 日後	**被験物質：**Icatibant
動物の週齢：10 週齢	**帝王切開日：**GD29	**投与方法：**皮下投与
交尾成立日：Day 0	**溶媒/投与形態：**0.9%塩化ナトリウム	**GLP 適用：**GLP
試験開始日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日		**試験計画 ICH–S5 4.1.3 に準拠?：**適
特記事項：なし		
無毒性量： **F0 毒性：**決定できず **F1 世代の発達：**3 mg/kg/day, **F1 世代の全身毒性：**10 mg/kg/day		

	投与群	対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
	動物数	**29**	**30**	**30**	**30**
F0 雌	**トキシコキネティクス(イカチバント)**				
	C_{max} (µg/mL) 交尾 6 日後	ND	1.25	2.74	7.88
	C_{max} (µg/mL) 交尾 17 日後	ND	0.981	3.16	7.78
	C_{max} (µg/mL) 出産 4 日後	ND	1.49	3.77	NM
	$AUC_{(0.5–4h)}$ (µg·h/mL) 交尾 6 日後	ND	1.08	6.21	21.3
	$AUC_{(0.5–4h)}$ (µg·h/mL) 交尾 17 日後	ND	1.62	5.65	20.8
	$AUC_{(0.5–4h)}$ (µg·h/mL) 出産 4 日後	ND	NC	NC	NM
	トキシコキネティクス(M2)				
	C_{max} (µg/mL) 交尾 6 日後	ND	0.0884	0.218	0.406
	C_{max} (µg/mL) 交尾 17 日後	ND	0.0847	0.140	0.414
	C_{max} (µg/mL) 出産 4 日後	ND	0.113	0.160	NM
	$AUC_{(0.5–4h)}$ (µg·h/mL) 交尾 6 日後	ND	0.117	0.423	0.941
	$AUC_{(0.5–4h)}$ (µg·h/mL) 交尾 17 日後	ND	0.103	0.391	1.14
	$AUC_{(0.5–4h)}$ (µg·h/mL) 出産 4 日後	ND	NC	NC	NM

2.6.7.14-A　Study for Effects on Pre– and Post–Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0141

	投与群	対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
	動物数	**29**	**30**	**30**	**30**
	妊娠雌動物数	27	27	28	30
	出産	27	25	27	22
	全生存出生児死亡/不明母体数				
	Day 0–4	5	5	6	13**
	Day 0–21	5	5	6	13**
	妊娠したが出産せず	0	2[a]	1[a]	1[a]
	出産困難のため屠殺	0	0	0	4
	死亡	0	0	0	4
	死産	1	0	0	12[b]
	出生児数	338	309	337	207
	選択出生児(合計)	107	86	85	12
	食殺	10	1	8	48
F0 雌	不明	0	0	0	0
	死亡	2	3	12	107
	Day 21 前に選択されなかった出生児	231	223	252	195
	不明/食殺/死亡出生児数				
	Day 0	0	0	0	0
	Day 1–4	12	3*	20	155***
	Day 5–7	0	1	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数	5	5	6	13**
	同腹児を有する雌動物数(出産 21 日後)	22	20	21	9
	臨床所見 (妊娠期間)				
	赤色膣帯下	–	–	–	3
	四肢蒼白	–	–	1	5
	丸背	–	–	1	5
	立毛	–	–	1	5

2.6.7.14-A　Study for Effects on Pre– and Post–Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration　　**試験番号：** JE049-0141

	投与群	対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
	動物数	**29**	**30**	**30**	**30**
F0 雌	**剖検所見**				
	変色した膣内容物	–	–	–	5
	胃粘膜の変色病巣	–	–	–	1
	肝臓蒼白	–	–	–	7
	腎臓蒼白	–	–	–	6
	胸腔の漿液	–	–	–	3
	肺の変色	–	–	1	–
	子宮角の拡張/変色	–	1	–	–
	脾臓腫大	–	–	1	1
	子宮体の変色した内容物	–	–	1	–
	子宮壁の小節	–	–	1	–
	体重 (g)				
	Day 20，交尾後	383	375	385	376
	Day 6–20，対照群との差(%)	NA	–4	2	–2
	Day 21，出産後	322	319	323	329
	Day 1–21，対照群との差(%)	NA	8	17	75
	摂餌量(g/animal/day)				
	交尾後 Day 15–20	29	28	29	28
	出産後 Day 14=21,	72	72	70	52***
	平均妊娠期間(日)	21.3	21.8***	22.0***	23.***
	平均出生児数	12.5	12.4	12.5	9.4***
	血液学的検査				
	好中球(g/L)	0.97	1.11	1.06	2.05**
	白血球数(g/L)	7.98	7.77	7.37	9.39
	フィブリノーゲン(g/L)	2.24	2.49	2.37	2.83*
	血液生化学的検査				
	血糖(mmol/L)	5.59	5.31	5.69	6.74*

2.6.7.14-A　Study for Effects on Pre– and Post–Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration　　**試験番号：** JE049-0141

	投与群	対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
F1 出生児 (離乳前)	評価母体数	**27**	**25**	**27**	**22**
	平均着床数	14.2	13.9	14.4	13.7
	平均出生児数/腹	12.5	12.4	12.5	9.4***
	平均生存出生児数/腹(Day 1)	12.7	12.2	11.8	4.9***
	死亡出生児のあった母体数	0	0	0	0
	出生 4 日後生存数	326	306*	317	51***
	離乳時生存数	176	156	156	39
	全同腹児死亡母体数	0	0	0	0
	出生児体重変化(出産–離乳)(g)	47.3	49.6	49.5	47.9
	出生児性比(雄：合計)(%)	46.4	45.3	47.3	41.7
	出生児臨床所見				
	痩せた見た目	–	–	–	4
	喰殺	–	–	–	3
	尾の欠落	–	–	–	1
	頭部脱毛症	–	–	–	2
	頬の結節	1	–	–	–
	出生児の身体及び反射発達	–	–	–	–
	出生児の剖検所見				
	脾臓萎縮	–	–	1	–
	腎臓の変色領域	–	1	–	–
	腎盂拡張	–	2	–	–
F1 雄 (離乳後)	離乳後評価動物数	**20**	**20**	**20**	**17**
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	臨床所見				
	頭部湾曲	–	–	1	–
	剖検所見				
	皮膚の白色小節	–	–	–	1

2.6.7.14-A　Study for Effects on Pre– and Post–Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration　　試験番号：JE049-0141

	投与群	対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
F1 雄 (離乳後)	離乳後評価動物数	**20**	**20**	**20**	**17**
	体重変化(g)(Day 1–Day 85)	493	494	505	469
	摂餌量	–	–	–	–
	包皮分離	–	–	–	–
	感覚機能	–	–	–	–
	自発運動量	–	–	–	–
	学習及び記憶	–	–	–	–
	平均交配所要日数	2.5	2.9	2.4	2.9
	交尾動物数	20	20	19	20
	授胎動物数	19	19	19	18
	血液学的検査(Week 9)				
	ヘモグロビン(g/L)	16.1	16.2	16.5*	16.7**
	血中血球容積(L/L)	0.45	0.45	0.46	0.47**
	血液生化学的検査(Week 9)				
	血糖(mmol/L)	6.59	6.08*	6.11*	6.15
	尿検査(Week 9)	–			
F1 雌 (離乳後)	離乳後評価動物数	**20**	**20**	**20**	**20**
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	臨床所見				
	尾の欠落	–	–	–	1
	剖検所見				
	腎盂拡張	–	1	–	–
	交配前体重変化(g)(Day 1–Day 57)	203	209	202	214
	妊娠時体重変化(g)(Day 0–Day 15)	73	74	72	68
	交配前摂餌量	–	–	–	–
	妊娠時摂餌量	–	–	–	–
	膣開口までの平均日齢(日)	33.95	33.20	33.55	33.90
	感覚機能	–	–	–	–

2.6.7.14-A　Study for Effects on Pre– and Post–Natal Development in Rats by Subcutaneous Administration

試験番号： JE049-0141

投与群		対照	1 mg/kg/day	3 mg/kg/day	10 mg/kg/day
F1 雌 (離乳後)	離乳後評価動物数	**20**	**20**	**20**	**20**
	自発運動量	–	–	–	–
	学習及び記憶	–	–	–	–
	平均交配所要日数	2.5	2.9	2.4	2.9
	精子が確認された雌動物数	20	20	19	20
	妊娠動物数	19	19	19	18
	平均黄体数	16.4	16.5	16.7	16.8
	平均着床数	14.8	15.3	15.6	15.2
	平均着床前死亡率(%)	9.6	7.3	6.9	9.3
	血液学的検査(Week 9)				
	赤血球数(T/L)	7.41	7.77**	7.81**	7.82**
	ヘモグロビン(g/L)	15.2	15.6	15.9**	15.8**
	血中血球容積 (L/L)	0.41	0.43**	0.43**	0.44**
	血液生化学的検査 (Week 9)				
	血糖(mmol/L)	7.31	6.91	7.33	6.55*
	トリグリセリド(mmol/L)	0.36	0.37	0.33	0.28*
	ナトリウム(mmol/L)	142.9	144.4**	143.6	145.2**
	クロール(mmol/L)	103.9	105.3*	104.6	105.7**
	カリウム(mmol/L)	3.54	3.59	3.76*	3.65
	無機リン(mmol/L)	1.71	1.92**	1.91**	1.85**
	尿検査(Week 9)	–	–	–	–

– 特記すべき所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；ICH =日米 EU 医薬品規制調和国際会議；NC=算出せず；ND=検討せず；NM=測定せず

[a] 妊娠期間中の顕著な体重増加に続き，交尾後 Day20 から 25 の間に体重減少が記録された。子宮角には着床跡のみが存在し，出産の見落としが示唆された。

[b] 交尾後 Day24 では生存出生児を有していたが，出産を完了しなかった雌 1 匹を含む。交尾後 Day 25 には出生児がいなかったため，コンピューターシステム上出産日が付与できなかった。

*p <0.05，** p <0.01，*** p <0.001

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15-A Icatibant: 14 Day Subcutaneous Administration Range–Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat

試験番号： JE049-0172

動物種/系統：ラット/Wistar	**投与期間：**1 日 1 回，14 日間				**被験物質：**Icatibant			
試験開始日齢：生後 22 日	**回復期間：**なし				**投与方法：**皮下投与			
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**溶媒/投与形態：** 塩化ナトリウム(0.9%)溶液				**GLP 適用：**GLP			
無毒性量：決定せず								
投与群(mg/kg/day)	**0(対照)**		**6.25**		**12.5**		**25**	
動物数	**10 (+ 6 サテライト) 雄**	**10 (+ 6 サテライト) 雌**	**10 (+ 6 サテライト) 雄**	**10 (+ 6 サテライト) 雌**	**10 (+ 6 サテライト) 雄**	**10 (+ 6 サテライト) 雌**	**10 (+ 6 サテライト) 雄**	**10 (+ 6 サテライト) 雌**
死亡又は屠殺	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16
平均体重(g)								
生後 22 日	46.3	44.5	47.2	45.4	47.3	46.1	46.7	45.4
生後 36 日	107.4	101.8	111.0	102.4	108.8	99.8	107.8	98.5
トキシコキネティクス：Day 14								
イカチバント								
C_{max} (ng/mL)	ND	ND	4240	3540	6150	6180	12800	10800
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	ND	ND	6840	5180	11400	12000	34700	24200
M2								
C_{max} (ng/mL)	ND	ND	357	288	547	513	957	733
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	ND	ND	1260	908	2380	2160	5240	4730
M1								
C_{max} (ng/mL)	ND	ND	344	289	487	449	821	693
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	ND	ND	745	538	1230	1130	2240	1930
摂餌量(g/animal/week)								
生後 29–35 日	108.4	101.3	110.6	101.0	108.0	99.7	107.2	95.6
一般症状								
注射部位のただれ/病変	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	2/10
薄毛	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	5/10

2.6.7.15-A　Icatibant: 14 Day Subcutaneous Administration Range–Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat　　**試験番号：** JE049-0172

投与群(mg/kg/day)	0(対照)		6.25		12.5		25	
動物数	10 (+ 6 サテライト) 雄	10 (+ 6 サテライト) 雌	10 (+ 6 サテライト) 雄	10 (+ 6 サテライト) 雌	10 (+ 6 サテライト) 雄	10 (+ 6 サテライト) 雌	10 (+ 6 サテライト) 雄	10 (+ 6 サテライト)雌
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
調整済み器官重量(g)								
脾臓	0.319	0.289	0.343	0.292	0.340	0.283	0.350	0.270
胸腺	0.420	0.362	0.402	0.358	0.399	0.339	0.382	0.340
肉眼的所見								
注射部位								
左肩								
発赤	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
ただれ	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
右肩								
発赤	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10
ただれ	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	3/10	2/10

– 特記すべき所見なし；GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；ND=検討せず

2.6.7.15-B Icatibant: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility

試験番号： JE049-0173

動物種/系統：ラット/Crl: WI (Han)	**投与期間** ：雄/雌：生後 22 日から 70 日	**被験物質：**Icatibant
投与/交配時日齢： 出産後動物 – 22 日 未投与動物 – 10–12 週	**交尾の日付：**Day 0 は交尾確認日	**投与方法：** 皮下投与(2.0 mL/kg)
初回投与日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	**帝王切開日：**妊娠日 13±1	**GLP** 適用：GLP
特記事項：4–6 週間の回復期間	**溶媒組成：**0.9%生理食塩水	**試験計画 ICH 4.1.1 に準拠?：**適

無毒性量：(F1 産児) 雌：9.0 mg/kg/day, **雄：**決定できず

投与群(mg/kg/day)	**0(溶媒)**	**3.0**	**9.0**	**25**
評価動物数(毒性評価)雄：雌	12：12	12：12	12：12	12：12
評価動物数 [回復期間の動物] 雄：雌	20：20	20：20	20：20	20：20
評価動物数 <未投与の動物> 雄：雌	20：20	20：20	20：20	20：20
投与関連死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
生後 70 日まで(毒性評価)，生後 113 日まで [回復/受胎能]の臨床所見 <雌動物 – 交配前の時点で妊娠 13 日目で未投与>				
薄毛	(雄 2：雌 0) [雄 2：雌 5] <雌 2>	(雄 2：雌 0) [雄 2：雌 0] <雌 0>	(雄 5：雌 1) [雄 3：雌 5] <雌 4>	(雄 3：雌 2) [雄 2：雌 3] <雌 5>
脱毛	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 0] <雌 1>	(雄 1：雌 0) [雄 0：雌 0] <雌 0>	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 0] <雌 2>	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 1] <雌 0>
ただれ/病変	(雄 1：雌 0) [雄 1：雌 1] <雌 1>	(雄 1：雌 0) [雄 1：雌 0] <雌 1>	(雄 1：雌 0) [雄 0：雌 1] <雌 3>	(雄 0：雌 0) [雄 5：雌 1] <雌 1>
生後 70 日まで(毒性評価)，生後 113 日まで [回復/受胎能]での注射部位所見(肉眼的所見) <雌–交配前の時点>				
薄毛	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 1]	(雄 1：雌 1) [雄 0：雌 0]	(雄 12：雌 12) [雄 20：雌 20]	(雄 12：雌 12) [雄 20：雌 20]
脱毛	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 0]	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 0]	(雄 0：雌 3) [雄 0：雌 0]	(雄 11：雌 5) [雄 17：雌 11]
ただれ/病変	(雄 0：雌 0) [雄 0：雌 0]	(雄 0：雌 1) [雄 0：雌 0]	(雄 2：雌 0) [雄 4：雌 2]	(雄 12：雌 4) [雄 16：雌 9]
注射部位の所見(肉眼的所見)	すべてのイカチバント投与群で，各 4 か所の注射部位で，皮膚炎/毛嚢炎 [1,2,3]，蜂巣炎 [1,2]，筋炎/ミオパチー[1,2,3]，表皮過形成 [1,2,3,4]，角化亢進 [1,2,3]及び皮膚線維化 [1,2]を含む炎症性病変の増加がみられた。			

2.6.7.15-B Icatibant: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility

試験番号： JE049-0173

投与群(mg/kg/day)	0(溶媒)		3.0		9.0		25	
精巣(毒性評価の雄) <未投与の雄>								
精細管細胞空胞化	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3]	<2/20>[1] <0/20>[2]	(2/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3]	<2/20>[1] <1/20>[2]	(2/12)[1] (2/12)[2] (1/12)[3]	<2/20>[1] <2/20>[2]	(2/12)[1] (8/12)[2] (2/12)[3]	<7/20>[1] <9/20>[2]
生殖細胞変性	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3]	(2/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3]	<0/20>[1] <0/20>[2] <1/20>[3]	(3/12)[1] (2/12)[2] (0/12)[3]	<3/20>[1] <2/20>[2] <2/20>[3]	(2/12)[1] (7/12)[2] (3/12)[3]	<8/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3]
非定型残余小体	(0/12)[1]		(0/12)[1]		(1/12)[1]		(11/12)[1]	
多核細胞	(0/12)[1]	<0/20>[1] <0/20>[2]	(0/12)[1]	<0/20>[1] <1/20>[2]	(0/12)[1]	<0/20>[1] <0/20>[2]	(4/12)[1]	<2/20>[1] <0/20>[2]
精細管萎縮	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3] (0/12)[4] (0/12)[5]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3] <0/20>[4]	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3] (0/12)[4] (0/12)[5]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3] <1/20>[4]	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3] (0/12)[4] (1/12)[5]	<1/20>[1] <1/20>[2] <2/20>[3] <0/20>[4]	(2/12)[1] (2/12)[2] (1/12)[3] (0/12)[4] (0/12)[5]	<10/20>[1] <2/20>[2] <1/20>[3] <0/20>[4]
精巣上体(毒性評価の雄) <未投与の雄>								
細胞残屑	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3]	(4/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3]	<1/20>[1] <0/20>[2] <1/20>[3]	(6/12)[1] (1/12)[2] (0/12)[3]	<7/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3]	(4/12)[1] (6/12)[2] (2/12)[3]	<8/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3]
精子減少	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3] (0/12)[4] (0/12)[5]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3] <0/20>[4] <0/20>[5]	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3] (0/12)[4] (0/12)[5]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3] <0/20>[4] <1/20>[5]	(0/12)[1] (0/12)[2] (0/12)[3] (0/12)[4] (1/12)[5]	<0/20>[1] <0/20>[2] <1/20>[3] <0/20>[4] <0/20>[5]	(0/6)[1] (3/6)[2] (1/6)[3] (2/6)[4] (0/12)[5]	<0/20>[1] <0/20>[2] <0/20>[3] <0/20>[4] <0/20>[5]

2.6.7.15-B　Icatibant: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility

試験番号： JE049-0173

投与群(mg/kg/day)	0(溶媒)	3.0	9.0	25
平均(±SD)体重増加 (g)				
生後 22–71 日(毒性評価　雄/雌)	雄(243.9 ± 23.69)	雄(230.8 ± 24.09)	雄(222.8 ± 21.20)	雄(215.6 ± 16.65)**A
	雌(134.8 ± 12.15)	雌(143.6 ± 14.95)	雌(144.5 ± 16.79)	雌(127.3 ± 13.27)
生後 22–113 日 [回復/受胎能　雄]	雄[308.0 ±36.24]	雄[313.8 ± 28.68]	雄[312.3 ± 35.42]	雄[291.8 ± 19.98]
生後 22–71 日 [回復/受胎能　雌，交配前]	雌[134.1 ± 14.34]	雌[138.6 ± 11.17]	雌[142.1 ± 15.99]	雌[147.8±14.89]**A
平均体重変化 (%)				
(妊娠 0–13 日)[回復/受胎能　雌]	[25.3]	[24.6]	[25.7]	[25.0]
(妊娠 0–13 日)[未投与　雌]	<26.9>	<24.6>	<24.7>	<23.6>[b]
平均(±SD)摂餌量(g/animal/period)				
Week 1–7(毒性評価　雄/雌)	雄(148.1 ± 9.07)	雄(142.0 ± 4.82)	雄(140.4 ± 7.10)	雄(139.5 ± 10.44)
	雌(109.9 ± 2.63)	雌(109.2 ± 2.41)	雌(112.4 ± 5.01)	雌(103.4±2.71)*A
Week 1–7 [回復/受胎能　雄]	雄[132.1 ± 7.13]	雄[135.5 ± 2.70]	雄[132.8 ± 4.73]	雄[127.5 ± 3.01]
Week 1–7 [回復/受胎能　雌，交配前]	雌[99.1 ± 4.86]	雌[101.4 ± 1.80]	雌[100.2 ± 6.29]	雌[103.2 ± 6.75]
雌 妊娠(Day 0–12，g/animal/day)	[20.0]	[19.5]	[20.0]	[21.0]
雌 妊娠(Day 0–12，g/animal/day)	<22.1>	<21.1>	<22.0>	<22.5>[b]
平均(±SD)長骨測定値				
(毒性評価　雄)	(32 ± 0.7)	(31 ± 0.8)	(30 ± 0.9)	(31 ± 0.7)
(毒性評価　雌)	(29 ± 0.3)	(29 ± 0.8)	(28 ± 0.6)	(28 ± 0.5)
[回復/受腹能　雄]	[30 ± 0.7]	[31 ± 0.7]	[30 ± 0.7]	[30 ± 0.7]
[回復/受胎能　雌]	[29 ± 1.1]	[28 ± 0.8]	[29 ± 1.0]	[28 ± 0.6]
全動物の(出産から)発育終了までの日数				
(毒性評価　雄)	(51.4)	(52.4)	(54.8)	(54.1)
(毒性評価　雌)	(34.8)	(35.5)	(34.9)	(35.4)
[回復/受胎能　雄]	[50.5]	[50.6]	[54.7]**	[55.4]**
[回復/受胎能　雌]	[36.5]	[35.6]	[34.8]	[35.5]
交尾雄動物数				
<未投与の雄と投与した雌>	<20/20>	<20/20>	<20/20>	<20/20>
[投与した雄と未投与の雌]	[20/20]	[20/20]	[20/20]	[20/20]
妊娠させた雄動物数				
<未投与の雄と投与した雌>	<20/20>	<20/20>	<19/20>	<20/20>
[投与した雄と未投与の雌]	[19/20]	[20/20]	[18/20]	[13/20]

2.6.7.15-B　Icatibant: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility　　**試験番号：** JE049-0173

投与群(mg/kg/day)	0(溶媒)	3.0	9.0	25
精子検査，平均(±SD)				
精子数(10^6/mL)(毒性評価　雄)	(14.7 ± 11.35)	(23.4 ± 15.28)	(12.8 ± 11.01)	(12.5 ± 11.50)
[回復/受胎能　雄]	[47.3 ± 48.19]	[29.8 ± 18.79]	[32.0 ± 26.14]	[22.8 ± 14.47]*A
運動性(%)(毒性評価　雄)	(93 ± 2.8)	(93 ± 6.9)	(82 ± 27.6)	(59 ± 32)***A
[回復/受胎能　雄]	[95 ± 2.4]	[95 ± 2.8]	[91 ± 14.7]	[95 ± 1.8]
異常精子(%)(毒性評価　雄)	(0.9 ± 0.93)	(1.0 ± 1.15)	(1.9 ± 1.60)	(1.9 ± 1.81)*DR
[回復/受胎能　雄]	[3.6 ± 3.47]	[70 ± 1.4]	[71 ± 3.6]	[5.3 ± 3.54]
交尾前時間の中央値(日)				
<未投与の雄と投与した雌>	<2.5>	<3>	<3>	<3>
[投与した雄と未投与の雌]	[2]	[1]	[2]	[3]
精子が確認された雌動物数(–両群)	20/20			
妊娠雌動物数				
[投与した雌と未投与の雄]	[20/20]	[20/20]	[19/20]	[20/20]
<未投与の雌と投与した雄>	<19/20>	<20/20>	<18/20>	<13/20>
胚/胎児の合計死亡数	(0)	(0)	(0)	(0)
平均(±SD)黄体数				
[回復/受胎能　雌]	[11.9 ± 1.2]	[12.3 ± 1.7]	[12.7 ± 1.6]	[13.5 ± 2.0]**J
<未投与の雌>	<14.4 ± 1.8>	<14.4 ± 1.8>	<13.1 ± 1.6>	<13.3 ± 2.6> DR*J[b]
平均(±SD)着床数				
[回復/受胎能　雌]	[10.7 ± 1.8]	[10.7 ± 3.3]	[11.6 ± 1.9]	[12.5 ± 1.7]**J
<未投与　雌>	<12.3 ± 1.8>	<13.3 ± 1.6>	<10.6 ± 3.0>	<8.3 ± 3.9> **J[b]
平均(±SD)着床前死亡率(%)				
[回復/受胎能　雌]	[10.3 ± 12.0]	[13.3 ± 24.4]	[8.4 ± 11.4]	[6.5 ± 7.7]
<未投与　雌>	<14.1 ± 9.8>	<7.0 ± 7.4>	<19.5 ± 20.1>	<34.5 ± 30.7.>[b]
平均(±SD)生存胎児数				
[回復/受胎能　雌]	[10.0 ± 1.6]	[10.0 ± 3.5]	[10.8 ± 2.0]	[12.1 ± 1.8]***J
<未投与　雌>	<11.6 ± 2.0>	<12.8 ± 1.9>	<9.9 ± 2.9>	<7.8 ± 3.6> [a,b]**J
平均(±SD)吸収数				
[回復/受胎能　雌]	[0.7 ± 0.7]	[0.8 ± 1.1]	[0.7 ± 0.9]	[0.5 ± 0.7]
<未投与　雌>	<0.7 ± 0.7>	<0.5 ± 0.8>	<0.7 ± 0.6>	<0.6 ± 0.9>[b]

2.6.7.15-B　Icatibant: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility

試験番号： JE049-0173

投与群(mg/kg/day)	0(溶媒)	3.0	9.0	25
合計死亡胎児数				
[回復/受胎能　雌]	[0]	[0]	[0]	[0]
<未投与　雌>	<0>	<0>	<0>	<0>[a,b]
平均(±SD)着床後死亡率(%)				
[回復/受胎能　雌]	[5.7 ± 6.4]	[8.8 ± 13.7]	[6.5 ± 8.1]	[3.7 ± 5.9]
<未投与　雌>	<6.2 ± 6.0>	<3.9 ± 5.7>	<6.9 ± 6.5>	<5.7 ± 9.7>[a,b]
平均器官重量（絶対重量）(g)				
心臓 [毒性評価　雄]	0.944 ± 0.114	0.830 ± 0.047	0.841 ± 0.077	0.842 ± 0.094
心臓 [毒性評価　雌]	0.641 ± 0.036	0.646 ± 0.056	0.647 ± 0.038	0.596 ± 0.029
前立腺 [毒性評価　雄]	0.552 ± 0.101	0.456 ± 0.104	0.422 ± 0.089	0.432 ± 0.074
精巣/精巣上体 [毒性評価　雄]	4.475 ± 0.269	4.277 ± 0.357	4.092 ± 0.911	3.674 ± 0.396
心臓 [回復/受胎能　雄]	0.956 ± 0.127	0.971 ± 0.074	0.982 ± 0.105	0.945 ± 0.100
前立腺 [回復/受胎能　雄]	0.798 ± 0.130	0.799 ± 0.128	0.782 ± 0.095	0.772 ± 0.105
精巣/精巣上体 [回復/受胎能　雄]	5.292 ± 0.372	5.304 ± 0.375	5.220 ± 0.557	4.894 ± 0.453
剖検時の全動物の平均体重に調整した器官重量 (g)				
心臓 [毒性評価　雄]	0.913	0.830*[A]	0.853	0.860
心臓 [毒性評価　雌]	0.643	0.643	0.642	0.600*[A]
前立腺 [毒性評価　雄]	0.540	0.456	0.427*[A]	0.439*[A]
精巣/精巣上体 [毒性評価　雄]	4.322	4.281	4.151	3.764*[A]
心臓 [回復/受胎能　雄]	0.953	0.958	0.978	0.965
前立腺 [回復/受胎能　雄]	0.795	0.789	0.778	0.788
精巣/精巣上体 [回復/受胎能　雄]	5.284	5.264	5.206	4.955*[A]

0/# = 特記すべき所見なし；ICH =日米 EU 医薬品規制調和国際会議；PN =出生後

注：対照群では群平均値を示し，投与群では対照群とのパーセント差を示す。統計学的有意性は，収集したデータに基づく(計算したパーセント差ではない)。

a =.交尾前又は妊娠期間の終了時

b = 全胚/胎児死亡の雌を除いた平均値

*=p<0.05，**=p<0.01，***p=<0.001

A=ANOVA，用量反応及びダネット検定；J=Kruskal–Wallis，Terpsstra–Jonckheere，Wilcoxon；DR=有意な用量反応

2.6.7.15-B　Icatibant: 7 Week Toxicity Study in the Juvenile Rat with an Assessment of Fertility　**試験番号：** JE049-0173

0=所見なし，1=ごく軽微，2=軽微，3=中等度，4=中等度から重度，5=重度

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16-A　局所刺激性試験の要約

被験物質：Icatibant

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	GLP 適用
ウサギ/ニュージーランド	皮下投与	単回投与；投与 4 日間後までモニタリング	5, 10, 20, 40 mg/mL	雄 3	投与に関連する臨床的又は顕微鏡的所見はみられなかった。40 mg/mL 投与まで忍容性は良好であった。	JE049-0142	非 GLP
ウサギ/ニュージーランド	局所投与	単回塗布(24 時間のパッチテスト)，塗布後 72 時間までモニタリング	0.5 mg/mL	雄 3，雌 3	軽微な紅斑。 投与期間を通じて正常な行動	JE049-0145	GLP
補助データ							
ヒト皮膚肥満細胞	*In vitro*	–	0.1, 1 µM	–	なし – ヒト皮膚肥満細胞において，有意なヒスタミン放出活性のエビデンスなし	JE049-0214	非 GLP
ヒト皮膚肥満細胞	*In vitro*	–	0.001, 0.01,0.1, 1 mM	–	イカチバントによる皮膚肥満細胞の全体的な活性化が示された。	JE049-0215	非 GLP
5 つの異なる系統の雌雄マウスから採取した皮膚弁	*In vitro*	–	1, 3.1 又は 10 mM	–	イカチバントはマウス摘出皮膚からの iCGRP 放出を刺激する能力があることが示され，その作用は部分的にカルシウム及び TRPV1 依存性で，ブラジキニン B2 受容体及び肥満細胞非依存性であった。	JE049-0216	非 GLP
ウサギ/ニュージーランド	結膜注射	単回投与：投与 72 時間後までモニタリング	0.5 mg/mL	雄 3，雌 3	なし – すべての観察時点で刺激のエビデンスなし	JE049-0146	GLP

2.6.7.16-A　局所刺激性試験の要約

被験物質：**Icatibant**

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	GLP 適用
ウサギ/ニュージーランド	動脈内投与/静脈内投与/静脈傍投与	単回投与，投与 120 時間後までモニタリング	0.5 mg/mL(動脈内) 0.5 mg/mL(静脈内) 0.1 mg/mL(静脈傍)	雌 4	なし – すべての投与量で中毒徴候はみられず，忍容性が認められた。	JE049-0143	GLP
ウサギ/ニュージーランド	関節内投与	単回投与，投与 120 時間後までモニタリング	10, 60 μg/mL	雄 4	なし – すべての投与量で中毒徴候はみられず，忍容性が認められた。	JE049-0144	GLP

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17-A　抗原性試験の要約

被験物質：**Icatibant**

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	GLP 適用
モルモット /Hartley	経鼻投与/ 皮下投与	週 5 回/3 週間 週 5 回/3 週間	2.02 mg/animal	雄 5	被験物質を投与したとき，抗体の形成は認められなかった。	JE049-0147	GLP
モルモット /Pirbright–White	皮内投与/ 局所投与	2 回(皮内)； 1 週間後に誘導(局所投与)，2 週間後にチャレンジ投与(局所投与)	0.1 mL/animal(皮内) 25%溶液 0.5 mL(局所投与)	雌 10	投与群及び対照群において，皮内投与後，中等度の浮腫及び境界のはっきりした紅斑が認められた。 投与群及び対照群において，皮膚での誘導後，注射部位で組織の壊死が認められた。皮膚へのチャレンジ投与後，被験物質投与群で注射部位で非常に微かな紅斑が認められた。	JE049-0148	GLP
ラット	筋肉内投与/ 局所投与	免疫(Day 0) ブースト(Day 14, 28, 56 及び 77)	免疫：イカチバント–サイログロブリン抱合体 0.12 mg ブースト：抱合体 0.06 mg	6	陽性対照(ウサギ)とは対照的に，ラット，イヌ及びカニクイザルでは持続的な抗体反応がなかったことから，これら動物の血清から特異的な抗イカチバント抗体は単離されなかった。これらのデータはイカチバントの抗原性が極めて低いことを示している。	JE049-0166	非 GLP
イヌ	皮下投与	免疫(Day 0) ブースト(Day 21, 35, 56 及び 70, 84)	抱合体 0.2 mg	1			
ウサギ	皮下投与	免疫(Day 0) ブースト(Day 14, 28, 42, 56 及び 70)	抱合体 0.25 mg	15			
サル (カニクイザル)	筋肉内投与/ 局所投与	免疫(Day 0) ブースト(Day 7, 14, 28 及び 56)	免疫：抱合体 1.2 mg ブースト：抱合体 0.3 又は 0.6 mg	2			

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.6.7.17-B　メカニズム検討試験の要約

被験物質：**Icatibant**

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	GLP 適用
ラット/Wistar	皮下投与/注入	28 日間投与 56 日間の回復期間	0.25 mg/animal/day	雄 14	投与後，精巣及び前立腺の重量，血清又は精巣のテストステロンに影響はなかった。注入投与した動物では，回復期間後，前立腺及び精嚢重量の増加に伴って血清及び精巣のテストステロン濃度が増加した。皮下投与(注射)した動物では，精巣のテストステロンがわずかに増加した。	JE049-0149	非 GLP

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.6.7.17-C　不純物毒性試験の要約　　**被験物質：Icatibant**

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記事項	試験番号	GLP 適用
[redacted]							
マウス/NMRKf (SPF71)	皮下投与	単回投与，投与後 3 週間モニタリング	1000 mg/kg	雄 2/雌 2	投与に関連する反応/死亡はみられなかった。	JE049-0151	GLP
[redacted]							
マウス/NMRKf (SPF71)	皮下投与	単回投与，投与後 3 週間モニタリング	1000 mg/kg	雄 2/雌 2	雄では反応なし；雌では運動性低下，失調性歩行，努力呼吸，虚弱，死亡がみられた。雌雄とも肉眼的所見なし。	JE049-0152	GLP
Icatibant (1–6)							
Salmonella typhimurium	*In vitro*	NA	156.3, 312.5, 625, 1250, 2500, 3750, 5000 µg/plate	NA	遺伝毒性はみられなかった。	JE049-0154	GLP
ヒトリンパ球	*In vitro*	NA	39.06, 78.13, 156.3, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	NA	S9 非添加，5000 µg/mL で 20 時間インキュベーション又は 2500 µg/mL 及び 5000 µg/mL で 44 時間インキュベーションした結果，被験物質は染色体異常を誘発した。	JE049-0156	GLP
マウス/CD–1	静脈内投与	1 日 1 回，2 日間投与，投与後 24 時間モニタリング	0, 20, 60, 200 mg/kg	雄 6 又は 7	200 mg/kg で死亡及び/又は頻呼吸。 20 又は 60 mg/kg で反応/死亡なし。 60 mg/kg まで小核に影響なし。	JE049-0167	GLP
ラット/Wistar	皮下投与	1 日 1 回，13 週間	0, 0.4, 2, 10 mg/kg/day	雄 10/雌 10	本試験では，特記すべき毒性所見はみられなかった。	JE049-0171	GLP
ラット /Crl:CD(SD)	静脈内投与	単回投与，投与後 14 日間モニタリングした	100 mg/kg	雄 5/雌 5	投与に関連する反応/死亡はみられなかった。	JE049-0155	GLP

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし

2.6.7.17-D　その他の毒性試験

被験物質：Icatibant

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	一群の被験者数	特記すべき所見	試験番号	GLP 適用
ヒト血液	*In vitro*	NA	1 mg/mL	被験者 3 例	被験物質は溶血を誘導しなかった。	JE049-0150	GLP

GLP =医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準；NA =該当なし