ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.6　毒性試験の概要文

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 9
2.6.6.4 遺伝毒性試験 16
2.6.6.5 がん原性試験 17
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 20
2.6.6.7 局所刺激性試験 23
2.6.6.8 その他の毒性試験 23
2.6.6.9 考察及び結論 28
2.6.6.10 図表 33
2.6.6.11 参考文献 33

表一覧

表 2.6.6.1-1 毒性試験プログラム(1/2) 4
表 2.6.6.3-1 マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 5 週) 10
表 2.6.6.3-2 ラット 14 日間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 2 週) 11
表 2.6.6.3-3 ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 13 週) 12
表 2.6.6.3-4 ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 13 週) 13
表 2.6.6.3-5 サル 14 日間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 2 週) 13
表 2.6.6.3-6 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ 15
表 2.6.6.3-7 サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 13 週) 16
表 2.6.6.5-1 マウス経口投与がん原性試験におけるビベグロンの血漿中濃度 (投与 5 及び 27 週) 18
表 2.6.6.5-2 マウス経口投与がん原性試験における血漿中 TK パラメータ (投与 5 週) 19
表 2.6.6.5-3 ラット経口投与がん原性試験におけるビベグロンの血漿中 TK パラメータ (投与 14 週) 19
表 2.6.6.5-4 ラット経口投与がん原性試験におけるビベグロンの血漿中濃度 (投与 14 及び 27 週) 20
表 2.6.6.6-1 ラット胚･胎児発生に関する試験におけるビベグロンの血漿中 TK パラメータ (妊娠 15 日) 22
表 2.6.6.6-2 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験におけるビベグロンの血漿中 TK パラメータ(妊娠 15 日) 22
表 2.6.6.8-1 ラット光毒性試験におけるビベグロンの血漿中濃度 (投与 3 日) 24
表 2.6.6.8-2 サル3 箇月間併用経口投与毒性試験における ビベグロンの血漿中 TK パラメータ (投与 13 週) 28
表 2.6.6.9-1 反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (発現投与量) 28
表 2.6.6.9-2 反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (無毒性量/無影響量) 29
表 2.6.6.9-3 生殖発生毒性試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比較 31

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
トルテロジン	Tolterodine Tartrate：酒石酸トルテロジン(JAN) 国内外で承認されているムスカリン受容体拮抗薬
Ames 試験	細菌を用いる復帰突然変異試験(医薬品 GLP)又は微生物を用いる変異原性試験(労働安全衛生法 GLP)
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	Blood urea nitrogen：血液尿素窒素
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
E. coli	*Escherichia coli*
EDC・HCl	1-Ethyl-3-[3-dimethylaminopropyl]carbodiimide 塩酸塩
FOB	Functional observation battery：機能観察総合評価
ICH M3 ガイドライン	「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(薬食審査 0219 第 4 号、平成 22 年 2 月 19 日)
ICH M7 ガイドライン	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性(変異原性)不純物の評価及び管理ガイドラインについて」(平成 27 年 11 月 10 日、生審査発 1110 第 3 号)
ICH S5 ガイドライン	「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」(平成 9 年 4 月 14 日、薬審第 316 号)
ICH Q3A ガイドライン	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日、医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日、医薬審発第 0624001 号)
PR 間隔	PR interval on ECG, representing atrioventricular conduction time：12 誘導心電図の PR 間隔、房室伝導時間を示す
QRS 間隔	QRS complex on ECG, representing ventricular depolarization : 12 誘導心電図の QRS 波間隔、心室伝導時間を示す
QT 間隔	QT interval on ECG, measured from beginning of QRS complex to end of T wave, representing electrical depolarization and repolarization of ventricles : 12 誘導心電図の QT 間隔、QRS 波の開始から T 波終末点までの長さ、心室の電気的脱分極/再分極時間を示す
QTc 間隔	Corrected QT interval：補正された QT 間隔 (Friderica's formula)
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*
TK	Toxicokinetics
t_{max}	Time to reach C_{max}：最高血漿中濃度到達時間

2.6.6.1　まとめ

実施した毒性試験を表 2.6.6.1-1 に示す。これらの毒性試験は、厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9 年 3 月 26 日)を遵守して実施した。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム(1/2)

試験の種類及び期間	試験系	投与経路	用量、濃度	試験番号	資料番号
反復投与毒性試験					
3 箇月間	マウス	経口	30、100、250、500、1000 mg/kg/日	TT#[redacted]-1099	4.2.3.2-1
14 日間	ラット	経口	2、20、1000 mg/kg/日	TT#[redacted]-1065	4.2.3.2-2
3 箇月間		経口	3、12、300 mg/kg/日	TT#[redacted]-6012	4.2.3.2-3
6 箇月間		経口	10、30、180 mg/kg/日	TT#[redacted]-6005	4.2.3.2-4
14 日間	サル	経口	12 mg/kg/日	TT#[redacted]-6011	4.2.3.2-5
3 箇月間		経口	12、36、120、1000 / 360 mg/kg/日	TT#[redacted]-6013	4.2.3.2-6
9 箇月間		経口	25、100、300 mg/kg/日	TT#[redacted]-6050	4.2.3.2-7
遺伝毒性試験					
Ames	*S typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	30～5000 µg/plate	TT#[redacted]-8033	4.2.3.3.1-1
	S. typhimurium、*E. coli*	*in vitro*	100～5000 µg/plate	TT#[redacted]-8147	4.2.3.3.1-2
染色体異常	ヒトリンパ球	*in vitro*	51.2、102.4、225.0 µmol/L	TT#[redacted]-9028	4.2.3.3.1-3
小核	ラット	経口	2, 20, 1000 mg/kg/日	TT#[redacted]-8729	4.2.3.3.2-1
がん原性試験					
2 年間	マウス	経口	雄：10、30、90 mg/kg/日 雌：15、50、150 mg/kg/日	TT#[redacted]-6031	4.2.3.4.1-1
2 年間	ラット	経口	雄：3、10、20、30 mg/kg/日 雌：20、60、180 mg/kg/日	TT#[redacted]-6036	4.2.3.4.1-2
生殖発生毒性試験					
授胎能及び着床までの初期胚発生	ラット(雄)	経口	10、30、300 mg/kg/日	TT#[redacted]-7110	4.2.3.5.1-1
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット(雌)	経口	30、100、300、1000 mg/kg/日	TT#[redacted]-7320	4.2.3.5.1-2
胚・胎児発生	ラット	経口	30、100、300、1000 mg/kg/日	TT#[redacted]-7280	4.2.3.5.2-1
	ウサギ	経口	30、100、300 mg/kg/日	TT#[redacted]-7170	4.2.3.5.2-2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット	経口	30、100 、500 mg/kg/日	[redacted]	4.2.3.5.3-1

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム(2/2)

試験の種類及び期間	試験系	投与経路	用量、濃度	試験番号	資料番号
その他の毒性試験					
光毒性	ラット	経口	30、300 mg/kg/日	TT#[redacted]-9012	4.2.3.7.1-1
不純物の毒性試験					
Ames (*物質E[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.22～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-16
Ames (*物質F[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	4.88~5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-10
Ames (*物質G[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	0.31～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-17
Ames (*物質H[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-18
Ames (*物質I[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-19
Ames (*物質J[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-20
Ames (*物質K[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-21
Ames (*物質L[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-9
Ames (*物質M)	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-1
Ames (*物質N[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-2
Ames (*物質O[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-3
Ames (*物質P[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-4
Ames (*物質B)	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	5～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-5
Ames (*物質R[a])	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	1.2～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-6
Ames (*物質D)	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	5～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-7
Ames (*物質T)	*S. typhimurium*、*E. coli*	*in vitro*	39.1～5000 µg/plate	[redacted]	4.2.3.7.2-8
遺伝子突然変異 (*物質D)	*gpt* delta ラット	経口	5、10、20 mg/kg/日	[redacted]	4.2.3.7.2-13
併用試験 (ビベグロン/トルテロジン)	サル	経口	0/1、0/5、100/1、100/3、100/5 mg/kg/日	TT#[redacted]-6038	4.2.3.7.3-1

サルの試験はカニクイザルを使用　*新薬承認情報提供時に置き換えた。

a：労働安全衛生法 GLP に基づき実施

b：P114V-008(フリー体)としての用量を記載

2.6.6.1.1　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施していないが、マウス、ラット及びサルの反復投与毒性試験にて評価した。

2.6.6.1.2　反復投与毒性試験

マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験(30、100、250、500 及び 1000 mg/kg)では、250 mg/kg 以

上の群で死亡が認められた。100 mg/kg 以上の群では、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の増加がみられた。すべてのビベグロン投与群では、トリグリセリドの軽度～中等度減少が認められた。病理組織学的検査では、薬理作用に関連した褐色脂肪のごく軽度の増加以外の変化は認められなかった。30 及び 100 mg/kg 群での変化は、薬理作用又は毒性学的意義の低い変化と考えられ、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

ラット 14 日間反復経口投与毒性試験(2、20 及び 1000 mg/kg)では、1000 mg/kg 群のみに変化が認められた。血液学的検査では、白血球の軽度の減少、血小板、網状赤血球及び好中球のごく軽度の減少、並びにフィブリノーゲンのごく軽度の増加がみられた。血液化学的検査では、クロライドのごく軽度の増加、総タンパク及びアルブミンのごく軽度の減少を伴う ALT 及び BUN のごく軽度の増加がみられた。トリグリセリドの中等度の減少及びコレステロールのごく軽度の減少は、薬理作用に関連した変化と考えられた。また、尿検査では、尿タンパクのごく軽度の増加、尿量のごく軽度又は軽度の増加及び尿量の増加に関連した尿比重の低下がみられた。病理組織学的検査では、鼻咽頭の炎症、肺の巣状炎症及び泡沫状肺胞マクロファージの集簇が認められており、上部及び下部気道への被験物質の誤嚥/逆流に関連した変化と考えられた。よって、無影響量及び無毒性量は 20 mg/kg/日と推定された。

ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験(3、12 及び 300 mg/kg)では、300 mg/kg 群で一過性の流涎、体重増加量の軽度から中等度の減少、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の増加、ALT のごく軽度の増加、ALP の軽度の増加、トリグリセリドの軽度の減少、腎臓、下垂体、脾臓、肝臓及び前立腺重量の減少がみられた。雌では卵巣重量の減少、子宮及び卵巣の小型化、並びに卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮も認められた。病理組織学的検査では、卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮以外、明らかな変化は認められなかった。よって、無影響量及び無毒性量は 12 mg/kg/日と推定された。

ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験(10、30 及び 180 mg/kg)では、180 mg/kg 群で流涎及び体重増加量の減少、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットのごく軽度の増加、ALP のごく軽度又は軽度の増加、トリグリセリドのごく軽度の減少、ごく軽度の尿量の増加が認められた。30 mg/kg 群の雄では、体重増加量の減少及び尿量のごく軽度の増加がみられた。病理組織学的検査では、30 及び 180 mg/kg 群で薬理作用に関連した褐色脂肪のごく軽度又は軽度の増加が認められた以外、明らかな変化はみられなかった。よって、無影響量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と推定された。しかし、30 mg/kg 群の雄で認められた変化は、薬理作用又は毒性学的意義の低い変化と考えられ、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した。

サル 14 日間反復経口投与毒性試験(12 mg/kg)では、ビベグロン投与による影響は認められなかった。よって、無影響量及び無毒性量は 12 mg/kg/日と推定された。

サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験(12、36、120 及び 1000/360 mg/kg)では、1000 mg/kg 群で死亡がみられたため、1000 mg/kg を 360 mg/kg に減量した。1000/360 mg/kg 群では、QRS 間隔の延長又は波形の変形、P 波の消失及び PR 間隔の延長が認められた。そのほかに、1000 mg/kg 群で、網状赤血球の中等度の減少、リンパ球及びヘマトクリットの軽度の減少、ヘモグロビンのごく軽度の減少、AST 及び ALT のごく軽度の増加、コレステロールのごく軽度の減少並びに尿タンパクが認められた。360 mg/kg に変更後では、AST 及び ALT のごく軽度の増加がみられた。また、病理組織学的検査では肝臓にごく軽度又は軽度の細胞浸潤が認められた。なお、120 及び 1000/360 mg/kg 群では、褐色脂肪のごく軽度又は軽度の増加が認められたが薬理作用に関連した変化と考えられた。よって、無毒性量は 120 mg/kg/日と判断した。

サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験(25、100 及び 300 mg/kg)では、300 mg/kg 群の心電図検査で、投与 2 時間後に一過性の QRS 間隔の延長がみられた。また、先行する心拍の T 波/QRS 波に

P 波が部分的又は完全に重なる波形が認められた。QRS 間隔の顕著な延長及び Coved 型の S 波など QRS 波に変化が認められた。病理組織学的検査では、300 mg/kg 群の肝臓にごく軽度の細胞浸潤が認められ、すべてのビベグロン投与群では、褐色脂肪のごく軽度の増加が認められたが、薬理作用に関連した変化と考えられた。よって、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

2.6.6.1.3　遺伝毒性試験

Ames 試験を実施した結果、復帰突然変異誘発作用は認められなかった。

ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験を実施した結果、染色体異常誘発作用は認められなかった。

ラット経口投与小核試験(2、20 及び 1000 mg/kg)を実施した結果、小核誘発作用は認められなかった。

2.6.6.1.4　がん原性試験

マウス経口投与がん原性試験(雄性：10、30 及び 90 mg/kg、雌性：15、50 及び 150 mg/kg)では、すべてのビベグロン投与群で、対照群と比較し、死亡率に有意な変化は認められなかった。また、腫瘍発生率の増加も認められなかった。

ラット経口投与がん原性試験(雄性：3、10、20 及び 30 mg/kg、雌性：20、60 及び 180 mg/kg)では、ビベグロン投与群で、対照群と比較し、死亡率に有意な変化は認められなかった。また、腫瘍発生率の増加も認められなかった。

2.6.6.1.5　生殖発生毒性試験

雄性ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験(10、30 及び 300 mg/kg)では、30 及び 300 mg/kg 群で、体重増加量の減少が認められた。すべてのビベグロン投与群で生殖機能及び初期胚発生に係わる変化はみられなかった。よって、親動物(雄性ラット)の一般毒性に関する無影響量及び無毒性量は 10 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。

雌性ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験(30、100、300 及び 1000 mg/kg)では、1000 mg/kg 群で死亡、一般状態の悪化、体重増加量の減少、摂餌量の一過性の減少及び受胎率の低下が認められた。300 mg/kg 以下の群では、一般毒性、生殖機能及び初期胚発生に係わる変化はみられなかった。よって、母動物の一般毒性、生殖機能及び初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。

ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験(30、100、300 及び 1000 mg/kg)では、1000 mg/kg 群で死亡が認められたため、この群では帝王切開前に試験を終了した。300 mg/kg 以下の群では、母動物及び胚・胎児発生にビベグロン投与に関連した変化はみられなかった。よって、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。

ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験(30、100 及び 300 mg/kg)では、300 mg/kg 群の母動物で投与初期に摂餌量の減少がみられ、生存胎児では、胎児体重の減少及び不完全骨化の発現頻度の軽度増加が認められた。よって、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験(30、100 及び 500 mg/kg)では、母動物において、500 mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少が、100 mg/kg 群では体重増加量の減少がみられた。また、500 mg/kg 群では、全児死亡、死産率の増加傾向がみられ、全児死亡の影響と考えられる 4 日生存率及び離乳率の低値が認められた。さらに、出生児

の体重及び体重増加量の減少、発育分化の遅延及び機能検査での変化(反射反応の低下傾向)が認められた。よって、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び出生児の発育に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された。

2.6.6.1.6　その他の毒性試験

2.6.6.1.6.1　光毒性試験

有色ラットにビベグロン 30 及び 300 mg/kg を 3 日間反復経口投与した。最終投与後に紫外線を照射した結果、皮膚反応、眼科検査及び病理組織学的検査(眼及び視神経)に光毒性を示唆する変化はみられなかった。よって、光毒性に対する無影響量は 300 mg/kg/日と推定された。以上、ビベグロンは光毒性誘発作用を示さないと考えられた。

2.6.6.1.6.2　不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに基づき、安全性確認が必要な不純物はなかった。Ames 試験で陽性が認められた不純物は、ICH M7 ガイドラインを参考に対応することとした。ただし、*物質D は、Ames 試験で陽性が認められたが、*in vivo* 遺伝子突然変異試験の結果は陰性であり、*物質D は非変異原性不純物と判断した。　*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.1.6.3　ムスカリン受容体拮抗薬との併用反復経口投与毒性試験

カニクイザルの 3 箇月間併用反復経口投与毒性試験(ビベグロン/トルテロジン:0/1、0/5、100/1、100/3 及び 100/5 mg/kg)を実施した。

ビベグロン及びトルテロジンの併用投与では、100/5 mg/kg 群に散瞳及び尿量増加、腹部膨満、心拍数の散発的/一過性の減少並びにアルブミンのごく軽度の減少がみられた。100/5 mg/kg 群の雄 1 例では、一般状態の変化として、摂餌量の減少、食欲不振及び糞便量の減少がみられ、投与 2 週の心電図検査では、QT 及び QTc 間隔の延長、PR 間隔の延長、並びに心拍数の減少が認められた。100/3 mg/kg 群では、散瞳、尿量増加及び腹部膨満が認められた。100/1 mg/kg 群では、散瞳、尿量増加及び心拍数における散発的/一過性の軽度の減少が認められた。病理組織学的検査では、100/5 mg/kg 群の雄 1 例で白色脂肪組織における褐色脂肪のごく軽度の増加のみが認められ、ビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられた。なお、100/5 mg/kg 群で心電図検査に変化がみられた雄 1 例は、誤嚥による一般状態の悪化が認められており、心電図検査後に死亡した。

トルテロジンの単独投与では、0/5 mg/kg 群に散瞳(雌)、尿量増加(雄)及び心拍数における散発的/一過性の軽度の減少(雌)が認められた。0/1 mg/kg 群の雄では、心拍数の散発的/一過性の軽度の減少が認められた。

よって、併用投与の無毒性量は、雄で 100/3 mg/kg/日、雌で 100/5 mg/kg/日と判断した。一方、トルテロジン単独投与の無毒性量は、雌雄ともに 0/5 mg/kg/日と判断した。以上、ビベグロン及びトルテロジンの併用投与試験を実施した結果、未知の毒性あるいは毒性の増悪は認められなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

該当試験なし

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-1

ビベグロンの 30、100、250、500 及び 1000 mg/kg を 6 週齢の雌雄性 ICR 系マウス(各群 10 匹)に 3 箇月間反復経口投与し、その結果をマウスがん原性試験の用量設定の参考とした。

1000 mg/kg 群の雄 7 例及び雌 1 例、500 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 2 例、250 mg/kg 群の雄 1 例に死亡が認められた。死亡例の病理検査を実施したが、死因を特定することはできなかった。

一般状態観察では、250 mg/kg 以上の群で投与後に一過性の流涎が散発的に認められた。

100 mg/kg 以上の群では、血液学的検査で、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の増加が認められた。

すべてのビベグロン投与群では、血液化学的検査で、トリグリセリドの軽度～中等度の減少が認められた。トリグリセリドの減少は、薬理作用に関連した変化と考えられた。また、病理組織学的検査では、すべてのビベグロン投与群でごく軽度の褐色脂肪の増加がみられたが、ビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられた。なお、血液学的及び血液化学的検査でみられた変化に関連する病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、無影響量は雌雄ともに 30 mg/kg/日未満と推定された。しかし、トリグリセリドの減少及び褐色脂肪の増加は、ビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられ、また、そのほかに認められた変化の程度は軽度であり、病理組織学的検査で変化が認められていないことから毒性学的意義は低いと考えられた。よって、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した。

投与 5 週の TK 測定の結果を表 2.6.6.3-1 に示す。無毒性量である 100 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 34.3 µmol/L 及び 101 µmol·h/L、雌で 43.0 µmol/L 及び 85.8 µmol·h/L、雌雄合算で 33.9 µmol/L 及び 93.3 µmol·h/L であった。

無毒性量の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 0.113 µmol/L 及び AUC_{0-24} 1.24 µmol·h/L (009 試験、2.7.2.2.2.1.2) (以下、臨床用量の全身曝露量)と比較し、それぞれ 300 及び 75 倍であった。なお、日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を同条件で投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} の推定値、0.317 µmol/L 及び 2.62 µmol·h/L(2.7.2.3.2) (以下、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値))と比較し、それぞれ 107 及び 36 倍であった。

表 2.6.6.3-1　マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 5 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
30	雄 雌 雌雄合算	5.47 4.80 4.99	16.1 13.0 14.5	1.0 0.50 0.50
100	雄 雌 雌雄合算	34.3 43.0 33.9	101 85.8 93.3	1.0 0.50 0.50
250	雄 雌 雌雄合算	73.6 72.9 73.2	347 363 356	1.0 1.0 1.0
500	雄 雌 雌雄合算	154 141 145	1210 966 1000	1.0 0.50 0.50
1000	雄 雌	NA 196	NA 1990	NA 2.0

各測定時点での平均値から算出
NA：該当なし(途中死亡のため)

2.6.6.3.2　ラット 14 日間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-2

ビベグロンの 2、20 及び 1000 mg/kg を 8 週齢の雌雄性 SD 系ラット(各群 10 匹)に 14 日間反復経口投与した。投与量は ICH M3 ガイドライン及び推定曝露量を参考に設定した。

当該試験では、投与 1 日目に雌性ラット(各群 6 匹)を用いて、安全性薬理試験として FOB を実施し、中枢神経系への影響を評価した(2.6.2.4.1.1)。さらに、剖検後の上腕骨の骨髄を小核試験に供した(2.6.6.4.2.1)。

1000 mg/kg 群では、雄 2 例及び雌 1 例の死亡が認められた。死亡前にみられた主な一般状態所見は、活動性の低下、皮膚弾力の低下、腹部膨満及び尿汚れであった。病理組織学的検査の結果、死因は被験物質の誤嚥(肺への逆流)と考えられた。

1000 mg/kg のみで投与に関連した変化が認められた。一般状態観察の主な変化として、投与後の流涎、腹部膨満、尿汚れ及び鼻口部の汚れ(赤色)がみられた。また、投与 6 日目から投与 13 日目の体重推移では、体重の減少が雌にみられた。投与 13 日目の体重増加量では、対照群と比較し、減少が雄にみられた。これらの体重の変化は、摂餌量の減少に関連した変化と考えられた。血液学的検査では、雌雄に白血球の軽度の減少(主にリンパ球の減少)、雄に血小板、網状赤血球及び好中球のごく軽度の減少、雌にフィブリノーゲンのごく軽度の増加が認められた。血液化学的検査では、雌雄にクロライドのごく軽度の増加が認められた。雌に総タンパク及びアルブミンのごく軽度の減少を伴う ALT 及び BUN のごく軽度の増加が認められた。また、雌雄にトリグリセリドの中等度の減少、雌にコレステロールのごく軽度の減少がみられたが、薬理作用に関連した変化と考えられた。尿検査では、雌に尿タンパクのごく軽度の増加、雌雄に尿量のごく軽度又は軽度の増加及び尿量の増加に関連した尿比重の低下が認められた。病理組織学的検査では、鼻咽頭の炎症、肺の巣状炎症及び泡沫状肺胞マクロファージの集簇が認められており、上部及び下部気道への被験物質の誤嚥/逆流に関連した変化と考えられた。また、心筋変性及び肝臓の線維化が 1000 mg/kg 群の雄 1 例でみられ、上部気道の閉塞による低酸素症との関連が考えられた。

2 及び 20 mg/kg 群では、ビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、無影響量及び無毒性量は雌雄ともに 20 mg/kg/日と推定された。

投与 2 週の TK 測定の結果を表 2.6.6.3-2 に示す。無影響量及び無毒性量である 20 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 10.1 µmol/L 及び 28.6 µmol·h/L、雌で 8.07 µmol/L 及び 32.7 µmol·h/L、雌雄合算で 9.09 µmol/L 及び 30.7 µmol·h/L であった。

無影響量及び無毒性量の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 80 及び 25 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 29 及び 12 倍であった。

表 2.6.6.3-2　ラット 14 日間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 2 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (µmol/L)	AUC_{0-24} (µmol·h/L)	t_{max} (h)
2	雄 雌 雌雄合算	0.122 0 254 0.175	0.454 1.14 0.799	2.0 1.0 1.0
20	雄 雌 雌雄合算	10.1 8.07 9.09	28.6 32.7 30.7	2.0 2.0 2.0
1000	雄 雌 雌雄合算	266 315 295	4950 5770 5450	4.0 4.0 4.0

各測定時点での平均値から算出

2.6.6.3.3　ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-3

ビベグロンの 3、12 及び 300 mg/kg を雌雄性 SD 系ラット(各群 10 匹)に 3 箇月間反復経口投与した。投与量は、先に実施したラット 14 日間反復投与毒性試験の結果(2.6.6.3.2)を参考に設定した。

300 mg/kg 群のみで投与に関連した変化が認められた。300 mg/kg 群では、雌雄に投与後の流涎(一過性)及び体重増加量の軽度～中等度の減少が認められた。また、血液学的検査では、雌に赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の増加、血液化学的検査では、雌雄に ALT のごく軽度の増加、ALP の軽度の増加及びトリグリセリドの軽度の減少がみられたが、これらの変化に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

300 mg/kg 群の雌では、器官重量で卵巣重量の減少、剖検で子宮及び卵巣の小型化、病理組織学的検査で卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮が認められた。雌雄では、腎臓及び下垂体重量の減少、雄では脾臓、肝臓及び前立腺重量の減少もみられたが、病理組織学的検査では、明らかな変化は認められなかった。

3 及び 12 mg/kg 群では、ビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、無影響量及び無毒性量は雌雄ともに 12 mg/kg/日と推定された。

投与 13 週の TK 測定の結果を表 2.6.6.3-3 に示す。無影響量及び無毒性量である 12 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 2.64 µmol/L 及び 15.7 µmol·h/L、雌で 2.24 µmol/L 及び 14.4 µmol·h/L、雌雄合算で 2.26 µmol/L 及び 15.0 µmol·h/L であった。

無影響量及び無毒性量の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 20 及び 12 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 7.1 及び 5.7 倍であった。

表 2.6.6.3-3　ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 13 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
3	雄	0.589	2.35	2.0
	雌	0.301	2.07	2.0
	雌雄合算	0.416	2.16	2.0
12	雄	2.64	15.7	2.0
	雌	2.24	14.4	1.0
	雌雄合算	2.26	15.0	1.0
300	雄	114	893	2.0
	雌	108	725	2.0
	雌雄合算	111	809	2.0

各測定時点での平均値から算出

2.6.6.3.4　ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-4

ビベグロンの 10、30 及び 180 mg/kg を雌雄性 SD 系ラット(各群 15 匹)に 6 箇月間反復経口投与した。投与量は、先に実施したラット 3 箇月間反復投与毒性試験の結果(2.6.6.3.3)を参考に設定した。

180 mg/kg 群では、流涎及び体重増加量の減少がみられた。血液学的検査では、180 mg/kg 群の雌雄に赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットのごく軽度の増加、血液化学的検査では、雌雄に ALP のごく軽度又は軽度の増加、雄にトリグリセリドのごく軽度の減少、尿検査では、雌雄に尿量のごく軽度の増加が認められた。

30 mg/kg 群の雄では、体重増加量の減少及び尿量のごく軽度の増加がみられた。

病理組織学的検査では、すべてのビベグロン投与群で、血液、血液化学及び尿検査の変化に関連した所見はみられなかった。なお、薬理作用に関連した白色脂肪組織における褐色脂肪のごく軽度又は軽度の増加が 30 mg/kg 群の雄及び 180 mg/kg 群で認められた。

10 mg/kg 群では、ビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、無影響量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日と推定された。しかし、30 mg/kg 群における雄の体重増加量の減少及び尿量の増加の程度は重篤ではなく、一般状態、血液学的検査、血液化学的検査及び病理組織学的検査に変化は認められず、褐色脂肪の増加は薬理作用に関連する変化と考えられることから、30 mg/kg 群の雄で認められた変化は毒性学的意義の低い変化と考えられた。よって、無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日と判断した。

投与 13 週の TK 測定の結果を表 2.6.6.3-4 に示す。無毒性量である 30 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 11.4 μmol/L 及び 57.6 μmol·h/L、雌で 12.7 μmol/L 及び 81.5 μmol·h/L、雌雄合算で 11.0 μmol/L 及び 69.5 μmol·h/L であった。

無毒性量の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 97 及び 56 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 35 及び 27 倍であった。

表 2.6.6.3-4　ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 13 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
10	雄 雌 雌雄合算	1.49 1.82 1.65	7.62 10.2 8.89	2.0 2.0 2.0
30	雄 雌 雌雄合算	11.4 12.7 11.0	57.6 81.5 69.5	0.50 4.0 4.0
180	雄 雌 雌雄合算	39.3 52.4 45.9	280 383 332	4.0 4.0 4.0

各測定時点での平均値から算出

2.6.6.3.5　サル 14 日間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-5

ビベグロンの 12 mg/kg を雌雄性カニクイザル(各 2 匹)に 14 日間反復経口投与した。投与量は推定臨床曝露量を参考に設定した。

投与に関連した変化は認められなかったことから、カニクイザルにビベグロンの 12 mg/kg/日を 14 日間経口投与したときの忍容性は良好であり、当該試験の無影響量及び無毒性量は雌雄ともに 12 mg/kg/日と推定された。

投与 2 週の TK 測定の結果を表 2.6.6.3-5 に示す。無影響量及び無毒性量である 12 mg/kg 群の投与 2 週の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄合算で 0.303 μmol/L 及び 1.02 μmol·h/L であった。

無影響量及び無毒性量における投与 2 週の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 2.7 及び 0.8 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 1.0 及び 0.4 倍であった。

表 2.6.6.3-5　サル 14 日間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 2 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
12	雄 雌 雌雄合算	0.264 0.343 0.303	0.712 1.32 1.02	0.50 0.75 0.63

平均値

2.6.6.3.6　サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-6

ビベグロンの 12、36、120 及び 1000/360 mg/kg を雌雄性カニクイザル(各群 3 匹)に 3 箇月間反復経口投与した。1000 mg/kg は ICH M3 ガイドラインに基づき設定した。36 mg/kg は推定臨床曝露量を十分超えると予測される用量とし、12 mg/kg は先に実施したサル 14 日間反復投与毒性試験の結果(2.6.6.3.5)を参考に設定した。120 又は 360 mg/kg は 12 又は 36 mg/kg の 10 倍量として設定した。

1000 mg/kg 群で投与 17 及び 18 日目で雌各 1 例(計 2 例)の死亡が認められたため、投与 3 週(投与 21 日目)に 1000 mg/kg から 360 mg/kg に減量して投与を継続した。また、投与 4 週に 120 mg/kg

群を追加し、3 箇月間反復経口投与した。

1000 mg/kg を投与し、死亡した雌 2 例では、死亡当日又は死亡前に活動性の低下、皮膚弾力の低下、低体温及び食欲不振がみられた。死亡例の病理組織学的検査を実施したが、死因は不明であった。しかし、1000 mg/kg を投与した雄のすべての生存例で心電図に変化が認められたことから、雌 2 例の突然死は重度の不整脈に関連した可能性が考えられた。1000/360 mg/kg 群では、死亡例でみられた一般状態の変化に加え、生存例の投与後では、雌雄に嘔吐、雄に皮膚弾力の低下が認められた。

1000/360 mg/kg 群では、心電図検査において、1000 mg/kg 群(投与量変更前、以下同様)の雄 3 例で投与 3 週の投与 1 又は 24 時間後に、1000/360 mg/kg(投与量変更後、以下同様)群の雄 2 例では投与 1 及び 2 箇月後(投与 7 及び 13 週)の投与 1 時間後に、QRS 間隔の延長又は波形の変形がみられた。1000 mg/kg 群の 1 例では、P 波の消失及び PR 間隔の延長も認められた。1000/360 mg/kg 群では、試験期間終了時(360 mg/kg の投与開始から約 2 箇月(投与 7 週))に QRS 間隔の延長のみが認められた。心臓の病理組織学的検査では、認められた心電図の変化に関連した所見は認められなかった。心電図の変化は、主に心室伝導に対しての影響(QRS 間隔の延長又は波形の変形)を示した変化と考えられたが、1000 mg/kg 群の 1 例では房室伝導障害(PR 間隔の延長)も認められた。なお、心拍数にビベグロン投与に関連した明らかな変化は認められなかった。臨床検査(血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査)では、1000 mg/kg 群の雄 1 例で、網状赤血球の中等度の減少、リンパ球及びヘマトクリットの軽度の減少、ヘモグロビンのごく軽度の減少がみられた。1000 mg/kg 群の雌雄では、AST 及び ALT のごく軽度の増加、コレステロールのごく軽度の減少及び尿タンパクがみられた。1000/360 mg/kg 群の雄では、AST 及び ALT のごく軽度の増加が認められた。AST 及び ALT のごく軽度の増加が認められた 1000/360 mg/kg 群の雄 1 例を除き、臨床検査値の変化に関連した病理組織学的変化は認められなかった。病理組織学的検査では、1000/360 mg/kg 群の肝臓にごく軽度(雌 1 例)又は軽度(雄 1 例)の単核細胞の細胞浸潤が認められており、この雄 1 例では肝酵素の増加がみられていた。

120 及び 360/1000 mg/kg 群では、病理組織学的検査で胸腺におけるごく軽度又は軽度の褐色脂肪の増加がみられたが、薬理作用に関連した変化と考えられた。

12 及び 36 mg/kg 群では、ビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、無毒性量は雌雄ともに 120 mg/kg/日と判断した。

TK 測定の結果を表 2.6.6.3-6 に示す。測定は、投与 1 日、投与 3 週(1000 mg/kg 投与)、4 週(12、36 及び 120 mg/kg 投与)、7 週(360 mg/kg に投与量を変更後)及び 13 週に実施した。投与 13 週では、無毒性量である 120 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 14.6 µmol/L 及び 85.7 µmol·h/L、雌で 13.5 µmol/L 及び 54.9 µmol·h/L、雌雄合算で 14.0 µmol/L 及び 70.3 µmol·h/L であった。

無毒性量における投与 13 週の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 124 及び 57 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 44 及び 27 倍であった。

表 2.6.6.3-6　サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ

実施時期	TK パラメータ	性	投与量(mg/kg)			
			12	36	120	1000/360
投与 1 日 [a]	C_{max} (μmol/L)	雄	0.353	2.68	14.6	53.9
		雌	0.461	2.35	11.0	37.0
		雌雄合算	0.407	2.52	12.8	45.5
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	雄	1.65	13.9	91.1	324
		雌	2.58	13.4	68.8	221
		雌雄合算	2.11	13.7	80.0	273
	t_{max} (h)	雄	1.7	2.0	1.8	2.8
		雌	1.7	2.3	2.7	2.8
		雌雄合算	1.7	2.2	2.3	2.8
投与 3/4 週 [a]	C_{max} (μmol/L)	雄	0.399	3.46	13.1	57.7
		雌	0.377	3.52	10.4	26.8[c]
		雌雄合算	0.388	3.49	11.8	50.0
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	雄	1.83	14.9	84.1	1000
		雌	1.85	12.8	50.9	327[c]
		雌雄合算	1.84	13.8	67.5	833
	t_{max} (h)	雄	1.2	1.5	3.3	3.3
		雌	1.3	1.2	1.7	2.0[c]
		雌雄合算	1.3	1.3	2.5	3.0
投与 7 週 [b]	C_{max} (μmol/L)	雄	NE	NE	NE	30.3
		雌				23.7[c]
		雌雄合算				28.7
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	雄	NE	NE	NE	188
		雌				195[c]
		雌雄合算				190
	t_{max} (h)	雄	NE	NE	NE	1.2
		雌				4.0[c]
		雌雄合算				1.9
投与 13 週 [b]	C_{max} (μmol/L)	雄	0.437	3.10	14.6	41.5
		雌	0.467	3.63	13.5	29.2[c]
		雌雄合算	0.452	3.36	14.0	38.4
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	雄	1.84	12.8	85.7	337
		雌	2.53	11.0	54.9	194[c]
		雌雄合算	2.18	11.9	70.3	302
	t_{max} (h)	雄	0.67	1.7	2.3	2.8
		雌	1.7	0.50	0.83	4.0[c]
		雌雄合算	1.2	1.1	1.6	3.1

平均値
NE：実施せず
a：1000/360 mg/kg 群は投与 3 週のデータ(投与量変更前(1000 mg/kg 投与))
b：投与量変更後(360 mg/kg 投与)　　c：雌 1 例のデータ

2.6.6.3.7　サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-7

ビベグロンの 25、100 及び 300 mg/kg を雌雄性カニクイザル(各群 4 匹)に 9 箇月間反復経口投与した。投与量は、先に実施したサル 3 箇月間反復投与毒性試験の結果(2.6.6.3.6)を参考に設定した。

300 mg/kg 群の雌雄では、試験期間を通して投与 2 時間後に心室伝導障害を示唆する QRS 間隔の延長が認められたが(1 回の測定につき雌雄各 1～4 例)、変化は一過性で投与 24 時間後には消失した。また、先行する心拍の T 波/QRS 波に P 波が部分的又は完全に重なる波形が認められたが、

心拍数に変化はみられなかった。雌雄各 1 例で 1～2 回、QRS 間隔の延長が認められた際に QT 間隔を測定したが、QT 間隔の明らかな延長はみられなかった。雌雄各 1 例では、QRS 間隔の顕著な延長及び Coved 型の S 波など、QRS 波に変化が認められた。また、一般状態観察では 300 mg/kg 群の雌 3 例に腹部膨満がみられた。しかし、対照群の雌 1 例でも同様の変化が認められたため、ビベグロン投与との関連は不明であった。病理組織学的検査では、300 mg/kg 群の雌 2 例の肝臓にごく軽度のリンパ球及びその他の単核細胞の細胞浸潤が認められた。

すべてのビベグロン投与群では、病理組織学的検査で白色脂肪組織における褐色脂肪のごく軽度の増加(蓄積)が認められ、薬理作用に関連した変化と考えられた。

臨床検査(血液学的、血液化学的及び尿検査)では、すべてのビベグロン投与群において、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、無影響量は 25 mg/kg/日未満と推定された。しかし、すべてのビベグロン投与群で認められた褐色脂肪の増加はビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられたため、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断した。

投与 13 週の TK 測定の結果を表 2.6.6.3-7 に示す。投与 13 週では、無毒性量である 100 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 9.62 µmol/L 及び 55.0 µmol·h/L、雌で 9.42 µmol/L 及び 55.1 µmol·h/L、雌雄合算で 9.52 µmol/L 及び 55.0 µmol·h/L であった。

無毒性量における投与 13 週の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 84 及び 44 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 30 及び 21 倍であった。

表 2.6.6.3-7　サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験の血漿中 TK パラメータ (投与 13 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (µmol/L)	AUC_{0-24} (µmol·h/L)	t_{max} (h)
25	雄 雌 雌雄合算	1.28 2.25 1.77	6 39 7.25 6.82	1.3 0.88 1.1
100	雄 雌 雌雄合算	9.62 9.42 9.52	55.0 55.1 55.0	2.1 2 5 2 3
300	雄 雌 雌雄合算	32.1 31.1 31.6	254 236 245	2.8 2 5 2.6

平均値

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　Ames 試験(I)

資料番号 4.2.3.3.1-1

試験菌株として、*S. typhimurium* TA97a、TA98、TA100、TA1535 及び *E. coli* WP2 *uvrA* pKM101 の 5 菌株を用い、プレート法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下でビベグロンの遺伝子突然変異誘発能を評価した。各菌株については、代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 6 用量を設定した。

代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株もビベグロン処理群の復帰変異コロニー数は陰性対照値の 2 倍未満であった。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株に生育阻害及びプレート上の沈殿は認

められなかった。

以上の結果から、当該試験では、ビベグロンは細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用を示さなかった。

2.6.6.4.1.2　Ames 試験(II)

資料番号 4.2.3.3.1-2

試験菌株として、*S. typhimurium* TA97a、TA98、TA100、TA1535 及び *E. coli* WP2 *uvrA* pKM101 の 5 菌株を用い、プレート法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下でビベグロンの遺伝子突然変異誘発能を評価した。各菌株については、代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 5 用量を設定した。

代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株もビベグロン処理群の復帰変異コロニー数は陰性対照値の 2 倍未満であった。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株に生育阻害及びプレート上の沈殿は認められなかった。

以上の結果から、当該試験では、ビベグロンは細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用を示さなかった。Ames 試験(I)(2.6.6.4.1.1)でも同様の結果であり、再現性も確認されたことから、ビベグロンは細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有さないと考えられた。

2.6.6.4.1.3　ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験

資料番号 4.2.3.3.1-3

ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下で 4 及び 21 時間、存在下で 4 時間曝露し、ビベグロンの染色体異常誘発能を評価した。用量は、代謝活性化系非存在下及び存在下ともに 225.0 (溶媒(エタノール)の限界溶解量：試験可能な最高濃度)、102.4 及び 51.2 µmol/L を設定した。試験の結果、構造異常及び数的異常を有する細胞の出現頻度に有意な増加はみられなかった。

以上の結果より、ビベグロンはヒトリンパ球に対する染色体異常誘発能を有さないと考えられた。

2.6.6.4.2　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　ラット経口投与による骨髄小核試験

資料番号 4.2.3.3.2-1

ラット 14 日間反復投与毒性試験(2.6.6.3.2)でビベグロンの 0(溶媒対照)、2、20 及び 1000 mg/kg/日の最終投与翌日に採取した雌雄性 SD 系ラット(各群 5 匹、対照群 10 匹)の上腕骨の骨髄細胞について、小核誘発能を評価した。

いずれの投与量でも、小核誘発頻度に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球に対する多染性赤血球の比率に変化は認められなかった。

以上の結果より、ビベグロンはラット骨髄細胞に対し小核誘発能を有さないと考えられた。

2.6.6.5　がん原性試験

2.6.6.5.1　マウス経口投与がん原性試験

資料番号 4.2.3.4.1-1、4.2.3.2-8

ICR 系マウスにビベグロンの 10、30 及び 90 mg/kg(雄性：各群 50 匹)並びに 15、50 及び 150 mg/kg(雌性：各群 50 匹)を 2 年間反復経口投与(雄性 104 週間、雌性 99 週間)した。投与量はマウス 3 箇

月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.1)及びトキシコキネティクス(2.6.7.6)の結果、さらに FDA Carcinogenicity Assessment Committee の勧告に基づいて設定した。

一般状態及び体重推移にビベグロン投与に関連した明らかな変化は認められなかった。

ビベグロン投与群の死亡率は 48～58%であった。対照群の死亡率は 44～58%であった。死亡率は対照群と比較し有意な変化はみられず、腫瘍発生率の増加は認められなかった。ビベグロン投与に関連した死亡、剖検所見はなかった。なお、非腫瘍性の変化として、雌雄の高用量群に褐色脂肪の増加がみられたが、薬理作用に関連した変化と考えられた。

以上の結果より、ビベグロンはがん原性を示さないと考えられた。

血漿中濃度測定の結果を表 2.6.6.5-1 に示す。測定は、投与 5 及び 27 週の投与 0.5 及び 24 時間後に実施した。投与 5 及び 27 週の血漿中濃度は同様であり、各投与群で、ビベグロンの全身曝露が確認された。また、がん原性試験と同じ投与量で実施したトキシコキネティクス試験の結果を表 2.6.6.5-2 に示す。測定は投与 5 週に実施した。がん原性を示さなかった投与量である雄の 90 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、29.6 µmol/L 及び 68.6 µmol·h/L であり、雌の 150 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、58.8 µmol/L 及び 178 µmol·h/L であった。

がん原性を示さなかった投与量における雌雄の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、雄でそれぞれ 262 及び 55 倍、雌でそれぞれ 520 及び 144 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、雄でそれぞれ 93 及び 26 倍、雌でそれぞれ 185 及び 68 倍であった。

表 2.6.6.5-1　マウス経口投与がん原性試験におけるビベグロンの血漿中濃度 (投与 5 及び 27 週)

実施時期	性	投与量 (mg/kg/日)	投与 0.5 時間後 (µmol/L)	投与 24 時間後 (µmol/L)
5 週	雄	10 30 90	0.864 8.11 32.5	BLQ BLQ BLQ
	雌	15 50 150	1.15 15.9 45.9	BLQ BLQ 0.0354
27 週	雄	10 30 90	1.01 6.08 32.5	BLQ BLQ 0.0352
	雌	15 50 150	1.88 6.95 51.2	BLQ BLQ 0.0467

平均値
BLQ：定量下限未満

表 2.6.6.5-2　マウス経口投与がん原性試験における血漿中 TK パラメータ (投与 5 週)

投与量 (mg/kg/日)	性	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
10	雄	1.96	3.67	0.50
30		6.18	13.3	1.0
90		29.6	68.6	0.50
15	雌	3.08	7.69	1.0
50		15.1	36.2	0.50
150		58.8	178	0.50

マウス 1 箇月間経口投与トキシコキネティクス試験(TT#[redacted]-6032、2.6.7.6)の測定値
各測定時点での平均値から算出

2.6.6.5.2　ラット経口投与がん原性試験

資料番号 4.2.3.4.1-2

SD 系ラットにビベグロンの 3、10、20 及び 30 mg/kg(雄性：各群 50 匹)、並びに 20、60 及び 180 mg/kg(雌性：各群 50 匹)を 2 年間反復経口投与(雌雄性 104 週間)した。投与量はラット 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.3)及び 6 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.4)の結果、さらに FDA Carcinogenicity Assessment Committee の勧告に基づいて設定した。

一般状態では、60 及び 180 mg/kg 群の雌で流涎がみられた。また、すべてのビベグロン投与群で、投与後に投与量に関連した背臥位及び側臥位がみられた。体重推移では、20 及び 30 mg/kg 群の雄、並びに 60 及び 180 mg/kg 群の雌で体重増加量の減少が認められた。

ビベグロン投与群の死亡率は 22～42%であった。対照群の死亡率は 32～48%であった。死亡率は対照群と比較し有意な変化はみられず、腫瘍発生率の増加は認められなかった。ビベグロン投与に関連した死亡及び剖検所見は認められなかった。なお、非腫瘍性の変化では、20 mg/kg 以上の群で、ごく軽度又は軽度の副腎皮質球状帯の空胞化、褐色脂肪の増加(蓄積)がみられた。副腎皮質球状帯の空胞化は、対照群でも少数例に認められており、程度は軽度で自然発生でもみられる変化であるため、毒性学的意義の低い変化と考えられた。また、褐色脂肪の増加は薬理作用に関連した変化と考えられた。

以上の結果より、ビベグロンは、がん原性を示さないと考えられた。

TK 測定及び血漿中濃度測定の結果を表 2.6.6.5-3 及び表 2.6.6.5-4 に示す。測定は、投与 14 及び 27 週に実施した。その結果、ビベグロンの全身曝露が確認された。

がん原性を示さなかった投与量(雄 30 mg/kg/日、雌 180 mg/kg/日)の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄でそれぞれ 11.4 μmol/L 及び 57.6 μmol·h/L、雌でそれぞれ 52.4 μmol/L 及び 383 μmol·h/L (表 2.6.6.3-4)であり、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、雄でそれぞれ 101 及び 46 倍、雌でそれぞれ 464 及び 309 倍であった。。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、雄でそれぞれ 36 及び 22 倍、雌でそれぞれ 165 及び 146 倍であった。

表 2.6.6.5-3　ラット経口投与がん原性試験におけるビベグロンの血漿中 TK パラメータ (投与 14 週)

性別	投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
雌	60	13.6	83.5	4.0

平均値

表 2.6.6.5-4　ラット経口投与がん原性試験におけるビベグロンの血漿中濃度 (投与 14 及び 27 週)

実施時期	性別	投与量 (mg/kg/日)	投与 2 時間後 (μmol/L)	投与 24 時間後 (μmol/L)
14 週	雄	3	0.162	BLQ
		10	1.06	0.0473
		20	5.98	0.128
		30	5.52	0.151
	雌	20	11.6	0.155
		60	7.05	0.223
		180	39.8	0.915
27 週	雄	3	0.129	BLQ
		10	0.778	0.0569
		20	5.37	0.111
		30	6.35	0.149
	雌	20	8.68	0.154
		60	10.2	0.291
		180	24.5	1 28

平均値
BLQ：定量下限未満

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　雄ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

資料番号 4.2.3.5.1-1

ビベグロンの 10、30 及び 300 mg/kg を雄性 SD 系ラット(各群 20 匹)に交配前の 15 日間、交配期間及び計画殺の前日まで、合計 6 週間反復経口投与した。投与量は、ラット 3 箇月間反復投与毒性試験の結果(2.6.6.3.3)及び推定臨床曝露量を参考に設定した。

雄に 15 日間投与後、無処置の雌と 1 対 1 で交配し、生殖機能を評価した。雌は妊娠 15～17 日に帝王切開し、初期胚発生に関する検査を実施した。

試験期間中に死亡はみられなかった。一般状態観察では、投与前又は投与後の断続的な流涎が 300 mg/kg 群でみられた。

体重増加量の減少が 30 及び 300 mg/kg 群に認められた。

交尾率、授胎能、初期胚発生、精子検査及び精巣重量にビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、親動物(雄ラット)の一般毒性に関する無影響量及び無毒性量は 10 mg/kg/日、授胎能を含む生殖機能及び着床までの初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。

生殖機能及び初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量である 300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、114 μmol/L 及び 893 μmol·h/L (表 2.6.6.3-3)であり、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 1009 及び 720 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)(2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 360 及び 341 倍であった。

2.6.6.6.2　雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

資料番号 4.2.3.5.1-2

ビベグロンの 30、100、300 及び 1000 mg/kg を雌性 SD 系ラット(各群 20 匹)に交配前の 14 日間、交配期間及び妊娠 7 日まで反復経口投与した。投与量の設定として、1000 mg/kg は ICH S5 ガイドラインを参考に、300 mg/kg 以下は推定臨床曝露量を参考にした。

雌に 14 日間投与後、無処置の雄と 1 対 1 で交配し、生殖機能を評価した。雌は妊娠 15～17 日に帝王切開し、初期胚に関する検査を実施した。

ビベグロン投与に関連した死亡が 1000 mg/kg 群の 2 例で認められた。1 例は一般状態の悪化及び体重の減少がみられたため、交配前 10 日に屠殺した。別の 1 例は交配前 11 日に死亡し、投与開始から死亡まで、体重増加量の減少がみられていたが、重篤な一般状態の悪化はみられなかった。

一般状態観察では、1000 mg/kg 群で交配前に活動性低下、低体温、被毛の尿汚れ、無便、鼻腔からの赤色分泌物が、妊娠期間中に尿汚れ又は被毛の変色及び尾又は耳先端部の血様物が観察された。

体重増加量の増加が 1000 mg/kg 群で交配前及び妊娠期間に、摂餌量の一過性の減少が 1000 mg/kg 群で交配前にみられた。剖検では、結腸の拡張が 1000 mg/kg 群で認められた。また、受胎率の低値が 1000 mg/kg 群でみられた。

300 mg/kg 以下の群では、母動物のビベグロン投与による影響はみられず、受胎能を含む生殖機能及び初期胚発生に関する影響も認められなかった。

以上の結果より、母動物の一般毒性、受胎能を含む生殖機能及び初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。

無影響量及び無毒性量である 300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、108 µmol/L 及び 725 µmol·h/L(表 2.6.6.3-3)であり、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 956 及び 585 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 341 及び 277 倍であった。

2.6.6.6.3　ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験

資料番号 4.2.3.5.2-1

ビベグロンの 30、100、300 及び 1000 mg/kg を雌性 SD 系ラット(各群 28 匹、うち TK 動物 8 匹/群)の妊娠 6～20 日に反復経口投与した。投与量は、1000 mg/kg は ICH S5 ガイドラインを、300 mg/kg 以下は推定臨床曝露量を参考に設定した。

母動物は妊娠 21 日に帝王切開し、胎児検査を実施した(TK 動物を除く)。

1000 mg/kg 群では母動物に死亡を含む重度の毒性がみられたため、この群は妊娠 14～17 日(TK 採血後)に試験を早期終了し、帝王切開時の検査は実施しなかった。1000 mg/kg 群の 3 例で体重減少及び臥位がみられたことから、妊娠 10 及び 13 日に早期屠殺した。さらに 2 例で妊娠 14 及び 16 日に死亡がみられた。一般状態観察では、1000 mg/kg 群で無便、被毛の尿汚れ、鼻腔からの赤色又は褐色分泌物、膣からの赤色又は褐色分泌物、血様物、餌こぼしの増加、低体温、自発運動の低下、脱毛及び流涙がみられた。体重増加量の減少及び摂餌量の減少がみられた。剖検では、胃、十二指腸又は盲腸の拡張、便の蓄積又は硬化が 1000 mg/kg 群で認められた。

300 mg/kg 以下の群で死亡はみられなかった。また、母動物及び胚・胎児発生にビベグロン投与に関連する変化はみられなかった。

以上の結果より、母動物及び胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日と推定された。

妊娠 15 日の TK 測定の結果を表 2.6.6.6-1 に示す。無影響量及び無毒性量である 300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、63.8 µmol/L 及び 896 µmol·h/L であり、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 565 及び 723 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)(2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 201 及び 342 倍であった。

表 2.6.6.6-1　ラット胚・胎児発生に関する試験におけるビベグロンの血漿中 TK パラメータ(妊娠 15 日)

投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
30	2.66	29.8	4.0
100	23.5	289	4.0
300	63.8	896	8.0
1000	325	6090	1.0

各測定時点での平均値から算出

2.6.6.6.4　ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験

資料番号 4.2.3.5.2-2

ビベグロンの 30、100 及び 300 mg/kg を雌性 Dutch Belted 系ウサギ(各群 22 匹、うち TK 動物 4 匹/群)の妊娠 7～20 日に反復経口投与した。投与量は、用量設定試験の結果(2.6.7.11)及び推定臨床曝露量を参考に設定した。

母動物は妊娠 28 日に帝王切開し、胎児検査を実施した(TK 動物を除く)。

試験期間中に死亡はみられなかった。300 mg/kg 群で投与初期に摂餌量の減少がみられた。

胎児検査では、300 mg/kg 群で胎児体重の減少がみられており、また、不完全骨化(頭蓋骨、胸骨分節、中手骨及び距骨-踵骨)の発現頻度の軽度増加も認められた。

30 及び 100 mg/kg 群では、母動物及び胚・胎児発生にビベグロン投与に関連する変化はみられなかった。

以上の結果より、300 mg/kg 群では、母動物に摂餌量の減少、胚・胎児発生に胎児体重の減少及び不完全骨化がみられているため、母動物及び胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された。

妊娠 15 日の TK 測定の結果を表 2.6.6.6-2 に示す。無影響量及び無毒性量である 100 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、211 μmol/L 及び 929 μmol·h/L であり、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ 1867 及び 749 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)(2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 666 及び 355 倍であった。

表 2.6.6.6-2　ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験におけるビベグロンの血漿中 TK パラメータ(妊娠 15 日)

投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	t_{max} (h)
30	79.0	280	1.2
100	211	929	0.83
300	359	2930	1.2

平均値

2.6.6.6.5　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する経口投与試験

資料番号 4.2.3.5.3-1

ビベグロンの 30、100 及び 500 mg/kg を雌性 SD 系ラット(各群 20 匹)に妊娠 6 日から分娩後 20 日まで反復経口投与し、妊娠/授乳期の母動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響を評価した。投与量は、用量設定試験(2.6.7.11)の結果を参考に設定した。

母動物への影響では、500 mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少が投与開始の初期に認められた。また、100 及び 500 mg/kg 群で体重増加量の減少が哺育期間に認められた。

出生児への影響は、500 mg/kg 群でのみ認められた。死産率の増加傾向が認められ、全児死亡が 2 例の母動物で分娩後 4 及び 10 日に認められた。これらの変化に伴い、同群で 4 日生存率及び離乳率の低値が認められた。生存例では、哺育、成熟及び妊娠期間に平均体重及び体重増加量の減少が認められた。発育分化検査では、雌雄に発育分化(毛生、切歯萌出、眼瞼開裂及び包皮分離)の遅延が認められた。機能検査では、雌雄に面上正向反射及び視覚性踏み直り反射反応の低下傾向が認められた。発育分化の遅延及び反射反応の低下傾向は、体重減少に起因した二次的影響の可能性が考えられた。

30 及び 100 mg/kg 群では、母動物及び出生児に対しビベグロン投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 30 mg/kg/日、母動物の生殖機能に対する無毒性量及び出生児の発育に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

母動物の一般毒性に対する無毒性量である 30 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、2.66 µmol/L 及び 29.8 µmol·h/L(表 2.6.6.6-1)であり、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、ともに 24 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 8.4 及び 11 倍であった。母動物の生殖機能及び出生児の無毒性量である 100 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、23.5 µmol/L 及び 289 µmol·h/L(表 2.6.6.6-1)であり、臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 208 及び 233 倍であった。また、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値) (2.7.2.3.2)と比較し、それぞれ 74 及び 110 倍であった。

2.6.6.6.6　新生児を用いた試験

該当試験なし

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当試験なし

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　ラット光毒性試験

資料番号 4.2.3.7.1-1

ビベグロンの 30 及び 300 mg/kg を雌性 Long-Evans 系有色ラット(各群 5 匹)に、3 日間反復経口投与した。最終投与の 2 時間後にキセノンランプ(太陽疑似光)を用いて、30 分間、0.5MED(minimal erythema dose：皮膚に紅斑を生じさせる最小限の紫外線照射量)を紫外線照射し、光毒性作用を評価した。皮膚反応は紫外線照射後 30 分、1 及び 4 時間、並びに照射後 1、2 及び 3 日目に評価した。また、眼科検査を照射後 3 日目に実施した。また、眼及び視神経については病理組織学的検査も実施した。

試験期間中に死亡はみられなかった。すべてのビベグロン投与群で、皮膚反応、眼科検査及び病理組織学的検査について、光毒性を示唆する変化はみられなかった。

以上の結果より、光毒性に対する無影響量は 300 mg/kg/日と推定された。

血漿中濃度測定の結果を表 2.6.6.8-1 に示す。測定は、投与 3 日の投与 1、2 及び 4 時間後に実施した。測定の結果、各投与群でビベグロンの全身曝露が確認された。

表 2.6.6.8-1　ラット光毒性試験におけるビベグロンの血漿中濃度 (投与 3 日)

投与量 (mg/kg/日)	投与 1 時間後 (μg/mL)	投与 2 時間後 (μg/mL)	投与 4 時間後 (μg/mL)
30	0.941	3.31	1.24
300	28.8	32.9	16.6

平均値

2.6.6.8.2　代謝物の毒性試験

臨床試験の結果から、ヒト特異的な代謝物は存在せず、ヒト血漿中でビベグロンに関連するすべての物質の曝露量の 10%を超える可能性のある代謝物は、毒性学的な懸念のないグルクロン酸抱合体のみであった。よって、ICH M3(R2) ガイドライン及び米国の代謝物の安全性試験(MIST)ガイダンスを参考に、代謝物の毒性プロファイルを明らかにするための非臨床試験実施の必要性はないと考えられた(2.6.4.5)。

2.6.6.8.3　不純物の毒性試験

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに基づき、安全性確認が必要な不純物はなかった。

ICH M7 ガイドラインを参考に原薬製造工程由来の不純物及び製剤中の分解生成物について、文献調査及びコンピュータによる毒性評価(Derek Nexus:4.1.0、Nexus 2.0.0 及び Derek Nexus:5.0.2、Nexus 2.1.1)を実施した(2.3.S.3.2)。出発物質(*物質E 及び *物質F)、合成中間体(*物質G 、*物質H 、*物質I 、*物質J 、*物質K 、*物質L 、*物質M 、*物質N 、*物質O 、*物質P 、*物質B 、*物質R 及び *物質D)及び原薬中の不純物(*物質T)については、Ames 試験を実施した。*物質D では、*in vivo* 遺伝子突然変異試験を実施した(2.6.6.8.3.8)。*物質G 、*物質H 、*物質I 、*物質J 、*物質K 、*物質L 、*物質N 、*物質R 及び *物質T は Ames 試験陰性であり、変異原性(遺伝子突然変異誘発能)を有さないと判断した(2.6.7.17.2.3、2.6.7.17.2.4、2.6.7.17.2.5、2.6.7.17.2.6、2.6.7.17.2.7、2.6.7.17.2.8、2.6.7.17.2.10、2.6.7.17.2.14 及び 2.6.7.17.2.16)。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.8.3.1　*物質E の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-16

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質E の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には水(注射用水)を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 6 又は 8 用量、存在下で 6 用量を設定した。

用量設定試験及び本試験ともに、TA100、TA1535 及び TA1537 の代謝活性化系非存在下及びすべての菌株の代謝活性化系存在下で、陰性対照値の 2 倍以上の用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

なお、TA98、TA1535 及び TA1537 の代謝活性化系非存在下で生育阻害がみられた。代謝活性化系の有無にかかわらず、全ての菌株でプレート上の沈殿は認められなかった。

以上の結果より、*物質E は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.8.3.2 *物質F の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-10

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質F の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には DMSO を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 5 又は 7 用量、存在下で 5～9 用量を設定した。

用量設定試験及び本試験ともに、TA100 及び TA1535 の代謝活性化系非存在下及び存在下、並びに TA98 の代謝活性化系非存在下で、陰性対照値の 2 倍以上の用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株で生育阻害はみられなかったが、プレート上の沈殿が認められた。

以上の結果より、 *物質F は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

2.6.6.8.3.3 *物質M の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-1

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質M の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には DMSO を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 6 又は 10 用量、存在下で 6 又は 8 用量を設定した。なお、用量設定試験の *S. typhimurium* の代謝活性化系非存在下では、生育阻害を示さない用量数が 3 用量以下であり、評価可能な用量が 4 用量未満であったため、本試験を 2 回実施した。

用量設定試験及び本試験ともに、代謝活性化系の有無にかかわらず、TA98、TA100 及び TA1535 で、陰性対照値の 2 倍以上の用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株で生育阻害がみられたが、プレート上の沈殿は認められなかった。

以上の結果より、 *物質M は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

2.6.6.8.3.4 *物質O の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-3

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質O の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には DMSO を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 6～9 用量、存在下で 6～13 用量を設定した。TA1537 の代謝活性化非存在下では、用量を誤ったため、再試験を実施した。

用量設定試験及び本試験ともに、TA98 及び TA100 の代謝活性化系非存在下及び存在下、並びに TA1535 の代謝活性化系存在下で、陰性対照値の 2 倍以上の用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株でプレート上の沈殿が、*S. typhimurium* では生育阻害が認められた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

以上の結果より、 *物質O は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

2.6.6.8.3.5 *物質P の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-4

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質P の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には DMSO を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 6～9 用量、存在下で 6～13 用量を設定した。

用量設定試験及び本試験ともに、TA98 及び TA100 の代謝活性化系非存在下及び存在下、並びに TA1535 の代謝活性化系存在下で、陰性対照値の 2 倍以上の用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

なお、代謝活性化系非存在下のすべての菌株で生育阻害がみられ、代謝活性化系の有無にかかわらずプレート上の沈殿が認められた。

以上の結果より、 *物質P は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

2.6.6.8.3.6 *物質B の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-5

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質B の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には DMSO を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 6 又は 7 用量、存在下で 7 用量を設定した。

用量設定試験及び本試験ともに、TA1535 の代謝活性化系存在下で、陰性対照値の 2 倍以上の用量依存的な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株で生育阻害がみられたが、プレート上の沈殿は認められなかった。

以上の結果より、 *物質B は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

2.6.6.8.3.7 *物質D の Ames 試験

資料番号 4.2.3.7.2-7

試験菌株として、*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び *E. coli* WP2*uvrA* の 5 菌株を用い、プレインキュベーション法により、代謝活性化系(ラット肝 S9)非存在下及び存在下で *物質D の遺伝子突然変異誘発能を評価した。陰性対照(溶媒)には DMSO を用いた。各菌株については、用量設定試験で決定した最高用量から公比 2 で、代謝活性化系非存在下で 6 用量、存在下では 7 用量を設定した。

本試験では、代謝活性化系存在下の TA1535 で、陰性対照値の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。用量設定試験で認められなかった陰性対照値の 2 倍以上の復帰変異コロニーが本試験で認められたため、代謝活性化系存在下の TA1535 についてのみ、公差 100 で 10 用量を設定し、確認試験を実施した。確認試験の結果、陰性対照値の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められた。本試験及び確認試験では、TA1535 は代謝活性化系存在下で、陰性対照値と比較し、2.0～2.7 倍の復帰変異コロニー数の増加を示したが、用量に明確な相関を示した増加ではなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

なお、代謝活性化系の有無にかかわらず、すべての菌株で生育阻害がみられたが、プレート上の沈殿は認められなかった。

以上の結果より、 *物質D は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有すると推定された。

2.6.6.8.3.8 *物質D のラットを用いる *in vivo* 遺伝子突然変異試験

資料番号 4.2.3.7.2-13

*物質D の 5、10 及び 20 mg/kg を 10 週齢の雄性 F344/NSlc-Tg(*gpt* delta)ラット(各群 6 匹)に 4 週間反復経口投与し、各群 5 匹について肝臓及び骨髄における遺伝子突然変異誘発能を評価した。

投与量は、予備試験(2.6.7.17.3)の結果から設定した。

20 mg/kg 群では、投与期間を通して投与後に振戦がみられ、投与期間初期では体重の減少傾向が認められた。

遺伝子突然変異については、いずれの投与量でも、肝臓及び骨髄の突然変異体頻度に有意な増加は認められず、 *物質D の遺伝子突然変異誘発性は陰性と判断した。

以上の結果より、 *物質D の経口投与は *gpt* delta ラットの肝臓及び骨髄に対し遺伝子突然変異誘発作用を示さないと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.6.8.4 サルを用いたムスカリン受容体拮抗薬との 3 箇月間併用経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.7.3-1

ビベグロンとトルテロジンの併用投与時の毒性を評価し、長期併用使用(12 週間以上)を担保することを目的として、ビベグロン/トルテロジンの 0/1、0/5、100/1、100/3 及び 100/5 mg/kg を雌雄性カニクイザル(各群 3 匹、100/3 mg/kg は雄性 4 匹のみ)に 3 箇月間併用経口投与した。100/3 mg/kg 群は、毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを精査するため、試験開始から 1 箇月後に追加した。投与期間中、トルテロジンはビベグロン投与の直後に投与した。

100/5 mg/kg 群の雄 1 例が投与 10 日の投与前に死亡したが、病理組織学的検査の結果、胃内容物の肺への逆流が原因と推定され、投与とは関連のない死亡と考えられた。この死亡例では、投与 6 日目からの一般状態観察で摂餌量の減少、腹部膨満、食欲不振及び糞便量の減少がみられ、投与 2 週の心電図検査(死亡前)では、QT 及び QTc 間隔の延長、PR 間隔の延長(投与 2 時間後のみ)、並びに心拍数の減少が認められた。

ビベグロン及びトルテロジンの併用投与では、100/5 mg/kg 群の雌雄に散瞳及び尿量増加、雄 2 例に腹部膨満、雌に心拍数の散発的/一過性の減少、並びに雄でアルブミンのごく軽度減少がみられた。100/3 mg/kg 群では、散瞳、尿量増加及び腹部膨満(雄 1 例)が認められた。100/1 mg/kg 群では、散瞳(雌 1 例)、尿量増加(雌雄)及び心拍数の散発的/一過性の減少が認められた。

トルテロジンの単独投与では、0/5 mg/kg 群に散瞳(雌)、尿量増加(雄)及び心拍数の散発的/一過性の減少(雌)が認められた。0/1 mg/kg 群の雄では、心拍数の散発的/一過性の減少が認められた。

心拍数の減少は、散発的/一過性の軽度の変化であり、毒性学的意義は低いと考えられた。また、散瞳及び尿量増加については、抗ムスカリン作用を有するトルテロジンの薬理作用に関連した変化と考えられた。

病理組織学的検査では、100/5 mg/kg 群の雄 1 例で白色脂肪組織における褐色脂肪のごく軽度の増加(蓄積)が認められたが、ビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられた。

以上の結果より、ビベグロン/トルテロジン併用投与によって、未知の毒性あるいは毒性の増悪は認められなかった。また、併用投与の無毒性量は、雄で 100/3 mg/kg/日、雌で 100/5 mg/kg/日と判断した。一方、トルテロジン単独投与の無毒性量は、雌雄ともに 0/5 mg/kg/日と判断した。

TK 測定は、投与 1 日、2 及び 13 週に実施した。投与 13 週の測定結果を表 2.6.6.8-2 に示す。ビ

ベグロンの C_{max} 及び AUC_{0-24} は、100/1 mg/kg 群の雄を除き、トルテロジンの投与量にかかわらず、同様であった。t_{max} は、ビベグロン単独投与のサル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)と比べ、差異はなかった。また、反復投与したときの変化については、100/1 mg/kg 群の投与 13 週では、投与 1 日及び 2 週と比べ低値を示したが、その他の投与群ではビベグロンの顕著な蓄積は認められなかった。なお、100/1 mg/kg 群の雄を除き、他の投与量では明確な雌雄の差はなかった。

投与 13 週では、無毒性量である 100/3 mg/kg 群(雄)及び 100/5 mg/kg 群(雌)の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄で 9.38 µmol/L 及び 60.6 µmol·h/L、雌で 8.98 µmol/L 及び 49.1 µmol·h/L であった。ビベグロン単独投与のサル 3 箇月間投与試験(2.6.6.3.6)の 120 mg/kg 群における投与 13 週の全身曝露量と比較すると、100/1 mg/kg 群の雄以外、明らかな差異は認められなかった。

表 2.6.6.8-2　サル3 箇月間併用経口投与毒性試験における
ビベグロンの血漿中 TK パラメータ(投与 13 週)

ビベグロン/トルテロジン (mg/kg/日)	性	C_{max} (µmol/L)	AUC_{0-24} (µmol·h/L)	t_{max} (h)
100/1	雄 雌	4.32 9.45	20.7 64.8	0.50 2.7
100/3	雄	9.38	60.6	1.9
100/5	雄 雌	12.0 8.98	65.7 49.1	1.5 1.7
120 [a]	雄 雌	14.6 13.5	85.7 54.9	2.3 0.83

平均値
a：サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験より抜粋(2.6.6.3.6)考察及び結論

2.6.6.9　考察及び結論

2.6.6.9.1　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係を表 2.6.6.9-1 及び表 2.6.6.9-2 に示す。

表 2.6.6.9-1　反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係 (発現投与量)

主な所見	動物種	投与期間	発現投与量 (mg/kg/日)	C_{max} (µmol/L)	AUC_{0-24} (µmol·h/L)	臨床曝露量との比	
						C_{max}	AUC
心電図の変化 (QRS 及び PR 間隔の延長)	サル	3 箇月間	1000 [a]	50.0	833	442 [c] / 158 [d]	672 [c] / 318 [d]
			1000/360 [b]	38.4	302	340 [c] / 121 [d]	244 [c] / 115 [d]
		9 箇月間	300	31.6	245	280 [c] / 100 [d]	198 [c] / 94 [d]
器官重量の減少、器官の小型化、卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮	ラット	3 箇月間	300	111	809	982 [c] /350 [d]	652 [c] / 309 [d]
肝臓の細胞浸潤	サル	3 箇月間	1000/360 [b]	38.4	302	340 [c] / 121 [d]	244 [c] / 115 [d]
		9 箇月間	300	31.6	245	280 [c] / 100 [d]	198 [c] / 94 [d]

a：投与開始後 3 週に実施(360 mg/kg に変更前)
b：投与開始後 3 週に投与量を変更(1000→360 mg/kg)
c：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.113 µmol/L)及び AUC_{0-24} (1.24 µmol·h/L)(009 試験、2.7.2.2.2.1.2)
d：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.317 µmol/L) 及び AUC_{0-24} (2.62 µmol·h/L)(推定値、2.7.2.3.2)

表 2.6.6.9-2　反復投与毒性試験でみられた主な所見と臨床曝露量との関係
(無毒性量/無影響量)

主な所見	動物種	投与期間	無毒性量/無影響量 (mg/kg/日)	C_{max} (μmol/L)	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	臨床曝露量との比	
						C_{max}	AUC
心電図の変化 (QRS 及び PR 間隔の延長)	サル	3 箇月間	120 [a]	14.0	70.3	124 [c] / 44 [d]	57 [c] / 27 [d]
		9 箇月間	100 [a]	9.52	55.0	84 [c] / 30 [d]	44 [c] / 21 [d]
器官重量の減少、器官の小型化、卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮	ラット	3 箇月間	12 [a, b]	2.26	15.0	20 [c] / 7.1 [d]	12 [c] / 5.7 [d]
肝臓の細胞浸潤	サル	3 箇月間	120 [a]	14.0	70.3	124 [c] / 44 [d]	57 [c] / 27 [d]
		9 箇月間	100 [a]	9.52	55.0	84 [c] / 30 [d]	44 [c] / 21 [d]

a：無毒性量
b：無影響量
c：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.113 μmol/L)及び AUC_{0-24} (1.24 μmol·h/L)(009 試験、2.7.2.2.2.1.2)
d：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.317 μmol/L) 及び AUC_{0-24} (2.62 μmol·h/L)(推定値、2.7.2.3.2)

心血管系に関して、サルの反復投与毒性試験において、300 mg/kg 以上の群で心電図検査に変化がみられた。すなわち、サル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)では、1000 mg/kg 群の雄で投与 1 時間後又は 24 時間後に心室伝導に対する影響として QRS 間隔の延長又は波形の変形、房室伝導障害として PR 間隔の延長が認められた。1000 mg/kg 群の雌では、不整脈に関連したと考えられる死亡も認められた。しかし、360 mg/kg に減量後では、明らかな心電図の変化はみられず、雄で投与 1 時間後に QRS 間隔の延長がみられたのみであった。心電図検査に変化がみられなかった 120 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 124 及び 57 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 44 及び 27 倍であった。一方、サル 9 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.7)では、300 mg/kg 群で、試験期間を通して投与 2 時間後に QRS 間隔の延長がみられたが、一過性の変化で投与 24 時間後には消失した。心電図検査に変化がみられなかった 100 mg/kg 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 84 及び 44 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 30 及び 21 倍であった。両試験では、死亡例が認められた 1000 mg/kg を含むいずれの用量でも、心拍数及び心臓の病理組織学的検査で、ビベグロン投与に関連した変化は認められなかった。また、安全性薬理試験(2.6.2.4.1.2)で心血管系を評価したが、アカゲザルを用いたテレメトリー試験を含め、ビベグロン投与による心血管系への重篤な作用は認められなかった。以上から、ビベグロンのヒトの心血管系に対する安全性の懸念は小さいと考えられた。

器官重量、剖検及び病理組織学的検査では、ラット 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.3)において、300 mg/kg 群の雌雄で体重増加量の減少、腎臓及び下垂体重量の減少が認められた。300 mg/kg 群の雄では脾臓、肝臓及び前立腺重量の減少が、雌では卵巣重量の減少、子宮及び卵巣の小型化、並びに病理組織学的検査では卵巣、子宮及び子宮頚部の萎縮が認められた。この病理組織学的検査では、雌の生殖器で大きさに関連する変化しか認められていないことから、これら器官重量、剖検及び病理組織学的検査の変化は、体重増加量の減少に関連した二次的影響の可能性が考えられ、ビベグロンの直接的作用に関連した変化ではないと推察された。ラット 14 日間反復投与毒性試験(2.6.6.3.2)の 1000 mg/kg 群(C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 2611 及び 4395 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 931 及び 2080 倍)、及びラット 6 箇月間反復

投与毒性試験(2.6.6.3.4)の 180 mg/kg 群(C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 406 及び 268 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 145 及び 127 倍)の病理組織学的検査では変化が認められなかった。また、これらの変化はマウス及びサルでは認められなかった。さらに、雄及び雌ラットを用いた生殖発生毒性試験(受(授)胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験)の無影響量及び無毒性量が 300 mg/kg/日(C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ、雄 1009 及び 720 倍、雌 956 及び 585 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ、雄 360 及び 341 倍、雌 341 及び 277 倍)であった(2.6.6.6.1 及び 2.6.6.6.2)ことからも毒性学的意義の低い変化と考えられた。

肝臓の細胞浸潤では、サル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)の 1000/360 mg/kg 群の雌雄で単核細胞の浸潤がごく軽度又は軽度の変化として認められた。同試験では、ごく軽度の肝酵素活性(AST 及び ALT)の増加が 1000 mg/kg 群(投与量変更前)の雌雄でみられたが、雌では投与量の変更後(1000 mg/kg から 360 mg/kg)では認められなかった。120 mg/kg 群では、肝臓の細胞浸潤及び肝酵素活性の変化はみられず、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 124 及び 57 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 44 及び 27 倍であった。サル 9 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.7)では、肝臓のリンパ球及びその他の単核細胞の細胞浸潤がごく軽度の変化として 300 mg/kg 群の雌のみでみられ、雄では認められなかった。このとき肝酵素活性(AST 及び ALT)は認められなかった。100 mg/kg 群では肝臓の細胞浸潤がみられず、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比べ 84 及び 44 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比べ 30 及び 21 倍であった。よって、肝臓の細胞浸潤は、肝酵素活性の変化を伴わない、若しくはごく軽度の酵素活性の増加を伴う、ごく軽度又は軽度の変化であることから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

なお、臨床用量における若年者と高齢者の曝露量比は、高齢者では最大で C_{max} が 1.88 倍、AUC_{0-24} が 1.45 倍に増加する可能性がある(2.7.2.3.3.2)が、高齢者に投与した場合も非臨床試験における臨床曝露量との安全域は担保されており、安全性に懸念はないと考えられた。

マウス、ラット及びサルで血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査に変化が散見されたが、いずれも著明な変化ではなく、また、病理組織学的検査で関連した変化が認められなかったことから、器質学的変化を示さない毒性学的意義の低い変化と考えられた。

2.6.6.9.2　遺伝毒性試験

In vitro 試験として Ames 試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髄を用いた小核試験を実施した結果、すべて陰性であった。よって、ビベグロンは遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.6.6.9.3　がん原性試験

マウスがん原性試験(雄性：10、30 及び 90 mg/kg、雌性：15、50 及び 150 mg/kg)及びラットがん原性試験(雄性：3、10、20 及び 30 mg/kg、雌性：20、60 及び 180 mg/kg)では、ビベグロン投与群の死亡率は、対照群と比較して有意な変化はなく、腫瘍発生率の増加も認められなかった。よって、ビベグロンはがん原性を示さないと考えられた。なお、マウスにおいて、雄(90 mg/kg)及び雌(150 mg/kg)の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比較し、雄でそれぞれ 262 及び 55 倍、雌でそれぞれ 520 及び 144 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、雄でそれぞれ 93 及び 26 倍、雌でそれぞれ 185 及び 68 倍であった(2.6.6.5.1)。ラットにおいて、雄(30 mg/kg)及び雌(180 mg/kg)の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比較し、雄でそれぞれ 101 及び 46 倍、雌でそれぞれ 464 及び 309 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、雄

でそれぞれ 36 及び 22 倍、雌でそれぞれ 165 及び 146 倍であった(2.6.6.5.2)。

2.6.6.9.4　生殖発生毒性試験

各生殖発生毒性試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比較を表 2.6.6.9-3 に示す。

表 2.6.6.9-3　生殖発生毒性試験の無影響量又は無毒性量における曝露量と臨床曝露量との比較

毒性試験		無影響量/無毒性量 (mg/kg/日)	ビベグロン		臨床曝露量との比	
			C_{max} (μmol/L)	AUC (μmol·h/L)	C_{max}	AUC
雄ラット授胎能及び着床までの初期胚発生	親動物(雄) 生殖機能 初期胚	10 [a, b] 300 [a, b] 300 [a, b]	1.49 [c] 114 [d] 114 [d]	7.62 [c] 893 [d] 893 [d]	13 [f] / 4.7 [g] 1009 [f] / 360 [g] 1009 [f] / 360 [g]	6.1 [f] / 2.9 [g] 720 [f] / 341 [g] 720 [f] / 341 [g]
雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生	母動物 生殖機能 初期胚	300 [a, b] 300 [a, b] 300 [a, b]	108 [d]	725 [d]	956 [f] / 341 [g]	585 [f] / 277 [g]
ラット胚・胎児発生	母動物 胚・胎児 催奇形性	300 [a, b] 300 [a, b] 300 [a, b]	63.8	896	565 [f] / 201 [g]	723 [f] / 342 [g]
ウサギ胚・胎児発生	母動物 胚・胎児 催奇形性	100 [a, b] 100 [a, b] 300 [a, b]	211 211 359	929 929 2930	1867 [f] / 666 [g] 1867 [f] / 666 [g] 3177 [f] / 1132 [g]	749 [f] / 355 [g] 749 [f] / 355 [g] 2363 [f] / 1118 [g]
ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能	母動物 生殖機能 出生児	30 [b] 100 [b] 100 [b]	2.66 [e] 23.5 [e] 23.5 [e]	29.8 [e] 289 [e] 289 [e]	24 [f] / 8.4 [g] 208 [f] / 74 [g] 208 [f] / 74 [g]	24 [f] / 11 [g] 233 [f] / 110 [g] 233 [f] / 110 [g]

a：無影響量
b：無毒性量
c：ラット 6 箇月間反復投与毒性試験からの外挿値(2.6.6.3.4)
d：ラット 3 箇月間反復投与毒性試験からの外挿値(2.6.6.3.3)
e：ラット胚・胎児発生に関する試験からの外挿値(2.6.6.6.3)
f：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.113 μmol/L)及び $AUC_{0\text{-}24}$ (1.24 μmol·h/L)(009 試験、2.7.2.2.2.1.2)
g：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 14 日目の C_{max} (0.317 μmol/L)及び $AUC_{0\text{-}24}$ (2.62 μmol·h/L)(推定値、2.7.2.3.2)

ラットの受(授)胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2.6.6.6.1 及び 2.6.6.6.2)では、雌の 1000 mg/kg 群で受胎率の低値が認められたが、300 mg/kg 群で、雌雄の親動物の受(授)胎能を含む生殖機能及び初期胚発生に影響は認められなかった。300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量の全身曝露量(2.7.2.2.2.1.2)と比較し、それぞれ雄で 1009 及び 720 倍、雌で 956 及び 585 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、雄でそれぞれ 360 及び 341 倍、雌でそれぞれ 341 及び 277 倍であった。親動物の一般毒性学的影響では、1000 mg/kg 群の雌で重篤な変化(死亡及び一般状態の悪化)がみられた。300 mg/kg 群では、雄で体重増加量の減少のみがみられ、雌では変化は認められなかった。

胚・胎児発生に関する試験において、ラットでは、300 mg/kg 群で、母動物の一般毒性、胚・胎児発生及び催奇形性にビベグロン投与による影響は認められなかった(2.6.6.6.3)。300 mg/kg 群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 565 及び 723 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 201 及び 342 倍であった。ウサギでは、300 mg/kg 群の母動物で摂餌量の減少がみられ、生存胎児では、母動物の摂餌量の減少に関連したと考えられる発育遅延(体重の減少及び不完全骨化の軽度増加)がみられたが、催奇形性は認められなかっ

た(2.6.6.6.4)。催奇形性に関する無影響量及び無毒性量は 300 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露と比較し、それぞれ 3177 及び 2363 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 1132 及び 1118 倍であった。母動物及び胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量は 100 mg/kg/日で、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 1867 及び 749 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 666 及び 355 倍であった。

ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(2.6.6.6.5)では、母動物への影響として、500 mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少、死産率の増加傾向、全児死亡、全児死亡の影響と考えられる 4 日生存率と離乳率の低値が認められた。出生児への影響としては、体重及び体重増加量の減少、発育分化の遅延及び機能検査での影響(反射反応の低下傾向)が認められた。なお、出生児の発育分化及び機能検査に対する影響は、体重減少に起因した二次的影響である可能性が考えられた。母動物の生殖機能及び出生児の発育に関する無毒性量は 100 mg/kg/日であり、C_{max} 及び AUC_{0-24} は臨床用量の全身曝露量と比較し、それぞれ 208 及び 233 倍、高齢女性の臨床用量の全身曝露量(推定値)と比較し、それぞれ 74 及び 110 倍であった。

生殖発生毒性試験では、初期胚発生、胚・胎児発生及び出生児に対して、ビベグロンによる特異的な毒性又は催奇形性は認められず、無影響量及び無毒性量での高い臨床曝露量比が確認された。親動物でも一般毒性及び生殖機能に特異的又は重篤な毒性はみられなかった。妊娠ラットでは、ビベグロンの胎児移行がみられ、哺育ラットでは、乳汁中への移行が認められたが、母動物の血漿中濃度よりも低かった(2.6.4.4.2 及び 2.6.4.6.3)。胎児及び出生児の影響については、生殖発生毒性試験で評価しており、安全性についての懸念が小さいことが確認されている。以上から、ビベグロン投与が生殖発生毒性に対し重篤な影響を及ぼす懸念は小さく、臨床使用上問題とはならないと考えられた。

2.6.6.9.5　その他の毒性試験

2.6.6.9.5.1　光毒性

有色ラットに 30 及び 300 mg/kg を 3 日間反復経口投与し、最終投与後に紫外線を照射した結果、皮膚反応、眼科検査及び病理組織学的検査(眼及び視神経)に光毒性を示唆する変化は認められなかった。よって、ビベグロンは光毒性誘発作用を示さないと考えられた。

2.6.6.9.5.2　不純物の毒性

ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに基づき、安全性確認が必要な不純物はなかった。

ICH M7 ガイドラインを参考に原薬製造工程由来の不純物及び製剤中の分解生成物について、文献調査及びコンピュータによる毒性評価(Derek Nexus:4.1.0、Nexus 2.0.0 及び Derek Nexus:5.0.2、Nexus 2.1.1)を実施した(2.3.S.3.2)。出発物質(*物質E 及び *物質F)、合成中間体(*物質G 、*物質H 、*物質I 、*物質J 、*物質K 、*物質L 、*物質M 、*物質N 、*物質O 、*物質P 、*物質B 、*物質R 及び *物質D)及び原薬中の不純物(*物質T)については Ames 試験を行った。*物質G 、*物質H 、*物質I 、*物質J 、*物質K 、*物質L 、*物質N 、*物質R 及び *物質T は Ames 試験陰性であり、変異原性を有さないと判断したが、その他は陽性であった。ただし、*物質D は、Ames 試験で代謝活性化系存在下の TA1535 株のみ陽性を示し、その他の菌株では陰性であった。さらに、*in vivo* 遺伝子突然変異試験の結果が陰性であったことから、*物質D は非変異原性不純物と判断した。

*物質D 以外の Ames 試験陽性の不純物は、ICH M7 ガイドラインを参考に対応することとし

た(2.3.S.3.2)。

2.6.6.9.5.3　ムスカリン受容体拮抗薬との併用毒性試験

ビベグロンとトルテロジンの併用投与時の毒性を評価し、長期併用使用(12 週間以上)を担保することを目的として、カニクイザルの 3 箇月間併用反復投与毒性試験(ビベグロン/トルテロジン：0/1、0/5、100/1、100/3 及び 100/5 mg/kg)を実施した(2.6.6.8.4)。

併用投与群では、散瞳、尿量増加、腹部膨満、アルブミンのごく軽度減少、心拍数の散発的/一過性の減少及び褐色脂肪のごく軽度の増加がみられた。散瞳及び尿量増加はトルテロジンに、褐色脂肪のごく軽度の増加はビベグロンの薬理作用に関連した変化と考えられた。その他は継続的な変化ではなく、程度が軽度であり、病理組織学的検査で変化がみられていないことから、併用投与群で認められた変化は、薬理作用若しくは毒性学的意義の低い変化と考えられた。

なお、100/5 mg/kg の雄 1 例では、投与 2 週の投与後に、QT 及び QTc の延長、PR 間隔の延長及び心拍数の減少が認められた。この雄 1 例は、心電図検査後に、投与とは関連のない原因で死亡しており(逆流した胃内容物の肺への誤嚥により、投与 10 日目の投与前に死亡)、心電図検査前から一般状態の悪化(摂餌量の減少、腹部膨満、食欲不振及び糞便量の減少)がみられていたため、状態悪化が心拍数及び PR 間隔に影響した可能性も考えられた。また、QT 及び QTc 間隔の延長は、トルテロジン投与による影響[1)]と考えられた。

ビベグロン単独投与のサル 3 箇月間反復投与毒性試験(2.6.6.3.6)の無毒性量は、雌雄ともに 120 mg/kg/日であり、ビベグロン/トルテロジン併用投与の無毒性量である 100/3 mg/kg/日(雄)及び 100/5 mg/kg/日(雌)と比べ、明らかな差異はなかった。

以上、ビベグロン及びトルテロジンの併用投与によって、未知の毒性あるいは毒性の増悪は認められなかった。

2.6.6.10　図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11　参考文献

1)　医薬品インタビューフォーム. デトルシトールカプセル 2 mg、4 mg、ファイザー株式会社. [資料番号 4.3-15]

ベオーバ錠 50mg

(ビベグロン)

第 2 部　CTD の概要(サマリー)

2.6.7　毒性試験の概要表

杏林製薬株式会社

目次

略語及び専門用語一覧表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクスの一覧表 8
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 9
2.6.7.4 毒性試験：被験物質(使用ロット)の一覧 14
2.6.7.5 単回投与毒性試験 15
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 16
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 17
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 38
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 43
2.6.7.10 がん原性試験 44
2.6.7.11 生殖発生毒性：重要な試験以外の試験 53
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受(授)胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 54
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 58
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経口投与試験 63
2.6.7.15 新生児を用いた試験 68
2.6.7.16 局所刺激性試験 68
2.6.7.17 その他の毒性試験 69

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
安衛法	労働安全衛生法
2-AA	2-Aminoanthracene
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ames 試験	細菌を用いる復帰突然変異試験(医薬品 GLP)又は微生物を用いる変異原性試験(安衛法 GLP)
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours after administration : 投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中薬物濃度曲線下面積
B[a]P	Benzo[a]pyrene
BF	5,6-Benzoflavone
BLQ	Below the lower limit of quantification：定量下限未満
BN	Beta-Naphthoflavone
BUN	Blood urea nitrogen：血液尿素窒素
CP	Cyclophosphamide monohydrate
C_{max}	Maximum observed plasma concentration：最高血漿中濃度
CMC-Na	Carboxymethylcellulose sodium solution
DMSO	Dimethyl sulfoxide
E. coli	*Escherichia coli*
FOB	Functional Observational Battery：機能観察総合評価
ICR-191	2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine･2HCl
LLOQ	Low limit of the quantitation：定量下限
MMC	Mitomycin C
NaN_3	Sodium azide
2-NF	2-Nitrofluorene
4NQO	4-Nitroquinoline-N-oxide
PEG	Polyethylene glycol 400
PB	Phenobarbital
PR 間隔	PR interval on ECG, representing atrioventricular conduction time：12 誘導心電図の PR 間隔、房室伝導時間を示す
QRS 間隔	QRS complex on ECG, representing ventricular depolarization : 12 誘導心電図の QRS 波間隔、心室伝導時間を示す
QT 間隔	QT interval on ECG, measured from beginning of QRS complex to end of T wave, representing electrical depolarization and repolarization of ventricles：12 誘導心電図の QT 間隔、QRS 波の開始から T 波終末点までの長さ、心室の電気的脱分極/再分極時間を示す
QTc	Corrected QT interval：補正された QT 間隔 (Friderica's formula)
RMI	Relative mitotic index：相対分裂指数
S. typhimurium	*Salmonella typhimurium*

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：ビベグロン

試験項目		試験系	投与(処置) 経路、期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (NOAEL) / 無影響量 (NOEL)	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
反復投与毒性		マウス	経口、3 箇月間	30, 100, 250, 500, 1000	100 mg/kg/日 (NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-1099	4.2.3.2-1
		ラット	経口、14 日間	2, 20, 1000	20 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-1065	4.2.3.2-2
		ラット	経口、3 箇月間	3, 12, 300	12 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6012	4.2.3.2-3
		ラット	経口、6 箇月間	10, 30, 180	30 mg/kg/日 (NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6005	4.2.3.2-4
		サル	経口、14 日間	12	12 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6011	4.2.3.2-5
		サル	経口、3 箇月間	12, 36, 120, 1000/360	120 mg/kg/日 (NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6013	4.2.3.2-6
		サル	経口、9 箇月間	25, 100, 300	100 mg/kg/日 (NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6050	4.2.3.2-7
遺伝毒性	Ames	*S. typhimurium*, *E. coli*	直接法 代謝活性化法	30～5000 μg/plate	陰性	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-8033	4.2.3.3.1-1
				100～5000 μg/plate	陰性	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-8147	4.2.3.3.1-2
	染色体異常	ヒトリンパ球	4 時間処理(S9 +) 4 時間処理(S9 −) 21 時間処理(S9 −)	51.2, 102.4, 225.0 μmol/L	陰性	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-3
	小核	ラット	経口、14 日間	2, 20, 1000	陰性	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-8729	4.2.3.3.2-1

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 (続き)

被験物質：ビベグロン

試験項目		試験系	投与(処置) 経路、期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (NOAEL) / 無影響量 (NOEL)	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
がん原性		マウス	経口、2 年間	雄：10, 30, 90 雌：15, 50, 150	がん原性なし： 雄 90 mg/kg/日、 雌 150 mg/kg/日	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6031	4.2.3.4.1-1
		ラット	経口、2 年間	雄：3, 10, 20, 30 雌：20, 60, 180	がん原性なし： 雄 30 mg/kg/日、 雌 180 mg/kg/日	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6036	4.2.3.4.1-2
生殖発生毒性	受(授)胎能及び着床までの初期胚発生	ラット(雄)	経口、6 週間 雄：交配前 15 日間 ～計画殺前日	10, 30, 300	親動物：10 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL) 授胎能、初期胚発生： 300 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-7110	4.2.3.5.1-1
		ラット(雌)	経口、 雌：交配前 14 日間 ～妊娠 7 日	30, 100, 300, 1000	母動物：300 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL) 受胎能、初期胚発生： 300 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-7320	4.2.3.5.1-2
	胚・胎児発生	ラット	経口、 妊娠 6～20 日	30, 100, 300, 1000	母動物：300 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL) 胚・胎児：300 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-7280	4.2.3.5.2-1
		ウサギ	経口、 妊娠 7～20 日	30, 100, 300	母動物：100 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL) 胚・胎児：100 mg/kg/日 (NOEL 及び NOAEL)	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-7170	4.2.3.5.2-2
	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット	経口、 妊娠 6 日～分娩後 20 日	30, 100, 500	母動物：30 mg/kg/日 (NOAEL) 生殖機能：100 mg/kg/日 (NOAEL) 出生児：100 mg/kg/日 (NOAEL)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-1

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 (続き)

被験物質：ビベグロン

試験項目			試験系	投与(処置) 経路、期間	投与量 / 用量	無影響量 / 判定	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
その他	光毒性試験		ラット	経口、3 日間	30, 300 mg/kg	300 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.1-1
	不純物	Ames [a]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.22～5000 μg/plate	陽性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-16
		Ames [b]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	4.88～5000 μg/plate	陽性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-10
		Ames [c]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	0.31～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-17
		Ames [d]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-18
		Ames [e]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-19
		Ames [f]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-20
		Ames [g]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-21
		Ames [h]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-9
		Ames [i]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陽性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-1

a： 物質E^+　　b： 物質F^+　　c： 物質G^+　　d： 物質H^+　　e： 物質I^+　　f： 物質J^+　　g： 物質K^+
h： 物質L^+　　i： 物質M^+
#：安衛法 GLP

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 (続き)

被験物質：ビベグロン

試験項目			試験系	投与(処置) 経路、期間	投与量 / 用量 (mg/kg)	無毒性量 / 判定	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
その他	不純物	Ames [a]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-2
		Ames [b]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陽性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-3
		Ames [c]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陽性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-4
		Ames [d]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	5～5000 μg/plate	陽性	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-5
		Ames [e]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	1.2～5000 μg/plate	陰性	適#	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-6
		Ames [f]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	5～5000 μg/plate	陽性	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-7
		Ames [g]	*S. typhimurium*、*E. coli*	直接法 代謝活性化法	39.1～5000 μg/plate	陰性	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-8
		遺伝子突然変異 [f]	*gpt* delta ラット	経口、4 週間	5、10、20	陰性	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.2-13
	併用試験 [h]		サル	経口、3 箇月	0/1、0/5、100/1、100/3、100/5	雄： 100/3 mg/kg/日 雌： 100/5 mg/kg/日	適	Merck&Co.,Inc.	TT#[redacted]-6038	4.2.3.7.3-1

a：物質N^+　b：物質O^+　c：物質P^+　d：物質B^+　e：物質R^+　f：物質D^+
g：物質T^+
h：ビベグロン/トルテロジン
#：安衛法 GLP

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクスの一覧表

被験物質：ビベグロン

試験の種類	系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	資料番号
マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験	ICR 系	経口	30, 100, 250, 500, 1000	適	TT#[redacted]-1099	4.2.3.2-1
ラット 14 日間反復経口投与毒性試験	SD 系	経口	2, 20, 1000	適	TT#[redacted]-1065	4.2.3.2-2
ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験	SD 系	経口	3, 12, 300	適	TT#[redacted]-6012	4.2.3.2-3
ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験	SD 系	経口	10, 30, 180	適	TT#[redacted]-6005	4.2.3.2-4
サル 14 日間反復経口投与毒性試験	カニクイザル	経口	12	適	TT#[redacted]-6011	4.2.3.2-5
サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験	カニクイザル	経口	12, 36, 120, 1000/360 [a]	適	TT#[redacted]-6013	4.2.3.2-6
サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験	カニクイザル	経口	25, 100, 300	適	TT#[redacted]-6050	4.2.3.2-7
マウス 1 箇月間経口投与 トキシコキネティクス試験	ICR 系	経口	(雄)10, 30, 90 (雌)15, 50, 150	適	TT#[redacted]-6032	4.2.3.2-8
ラット生殖発生毒性試験(胚・胎児試験)	SD 系	経口	30, 100, 300, 1000	適	TT#[redacted]-7280	4.2.3.5.2-1
ウサギ生殖発生毒性試験(胚・胎児試験)	Dutch Belted	経口	30, 100, 300	適	TT#[redacted]-7170	4.2.3.5.2-2

a：投与 3 週に投与量を変更

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

定常状態でのビベグロンの C_{max} (μmol/L)

投与経路	投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル		ウサギ	ヒト
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
経口	0.83								0.113 [a]
	1								0.317 [b]
	2			0.122	0.254				
	3			0.589	0.301				
	10	1.96		1.49	1.82				
	12			2.64	2.24	0.264 / 0.437 [c]	0.343 / 0.467 [c]		
	15		3.08						
	20			10.1	8.07				
	25					1.28	2.25		
	30	6.18 / 5.47 [d]	4.80	11.4	12.7 / 2.66 [e]			79.0	
	36					3.10	3.63		
	50		15.1						
	90	29.6							
	100	34.3	43.0		23.5	9.62	9.42	211	
	120					14.6	13.5		
	150		58.8						
	180			39.3	52.4				
	250	73.6	72.9						
	300			114	108 / 63.8 [f]	32.1	31.1	359	
	360					41.5	29.2		
	500	154	141						
	600								
	1000		196	266	315 / 325 [g]	57.7	26.8		

a：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 0.113 μmol/L (009 試験、2.7.2.2.2.1.2)を基に、体重 60 kg として投与量を換算

b：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 0.317 μmol/L(推定値) (2.7.2.3.2 を基に、体重 50 kg として投与量を換算)

c：14 日間試験(TT#[redacted]-6011) / 3 箇月試験(TT#[redacted]-6013)

d：1 箇月トキシコキネティクス試験(TT#[redacted]-6032) / 3 箇月試験(T#[redacted]-1099)、

e：6 箇月試験(TT#[redacted]-6005) / 生殖発生毒性試験(TT#[redacted]-7280)

f：3 箇月試験(TT#[redacted]-6012) / 生殖発生毒性試験(TT#[redacted]-7280)

g：14 日間試験(TT#[redacted]-1065) / 生殖発生毒性試験(TT#[redacted]-7280)

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

定常状態でのビベグロンの AUC_{0-24} (μmol·h/L)

投与経路	投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		サル		ウサギ	ヒト
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
経口	0.83								1.24 [a]
	1								2.62 [b]
	2			0.454	1.14				
	3			2.35	2.07				
	10	3.67		7.62	10.2				
	12			15.7	14.4	0.712 / 1.84 [c]	1.32 / 2.53 [c]		
	15		7.69						
	20			28.6	32.7				
	25					6.39	7.25		
	30	13.3 / 16.1 [d]	13.0	57.6	81.5 / 29.8 [e]			280	
	36					12.8	11.0		
	50		36.2						
	90	68.6							
	100	101	85.8		289	55.0	55.1	929	
	120					85.7	54.9		
	150		178						
	180			280	383				
	250	347	363						
	300			893	725 / 896 [f]	254	236	2930	
	360					337	194		
	500	1210	966						
	600								
	1000		1990	4950	5770 / 6090 [g]	1000	327		

a：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の AUC_{0-24} 1.24 μmol·h/L (009 試験、2.7.2.2.2.1.2)を基に、体重 60 kg として投与量を換算

b：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の AUC_{0-24} 2.62μmol·h/L(推定値) (2.7.2.3.2 を基に、体重 50 kg として投与量を換算)

c：14 日間試験(TT#[redacted]-6011) / 3 箇月試験(TT#[redacted]-6013)

d：1 箇月トキシコキネティクス試験(TT#[redacted]-6032) / 3 箇月試験(T#[redacted]-1099)、

e：6 箇月試験(TT#[redacted]-6005) / 生殖発生毒性試験(TT#[redacted]-7280)

f：3 箇月試験(TT#[redacted]-6012) / 生殖発生毒性試験(TT#[redacted]-7280)

g：14 日間試験(TT#[redacted]-1065) / 生殖発生毒性試験(TT#[redacted]-7280)

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

定常状態でのビベグロン/トルテロジン併用時のビベグロンの C_{max} 及び AUC_{0-24}

投与経路	投与量[a] (mg/kg)	C_{max} (μmol/L)			AUC_{0-24} (μmol·h/L)		
		サル		ヒト	サル		ヒト
		雄	雌		雄	雌	
経口	0.83 / 0			0.113[b]			1.24[b]
	1 / 0			0.317[c]			2.62[c]
	100 / 1	4.32	9.45		20.7	64.8	
	100 / 3	9.38			60.6		
	100 / 5	12.0	8.98		65.7	49.1	

a：ビベグロン / トルテロジン

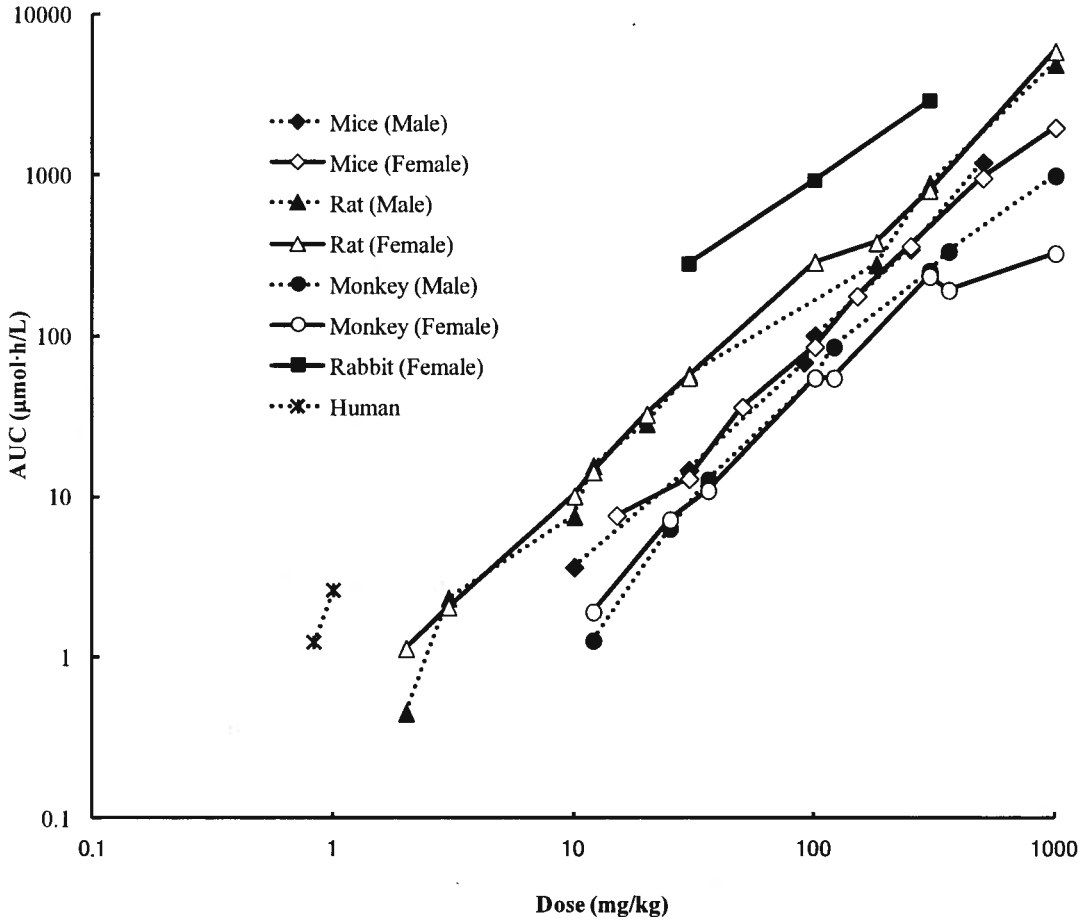
b：日本人健康成人男性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 0.113 μmol/L 及び AUC_{0-24} 1.24 μmol·h/L (009 試験、2.7.2.2.2.1.2) を基に、体重 60 kg として投与量を換算

c：日本人高齢女性にビベグロン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与 14 日目の C_{max} 0.317 μmol/L 及び AUC_{0-24} 2.62 μmol·h/L(推定値) (2.7.2.3.2 を基に、体重 50 kg として投与量を換算)

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

被験物質：ビベグロン

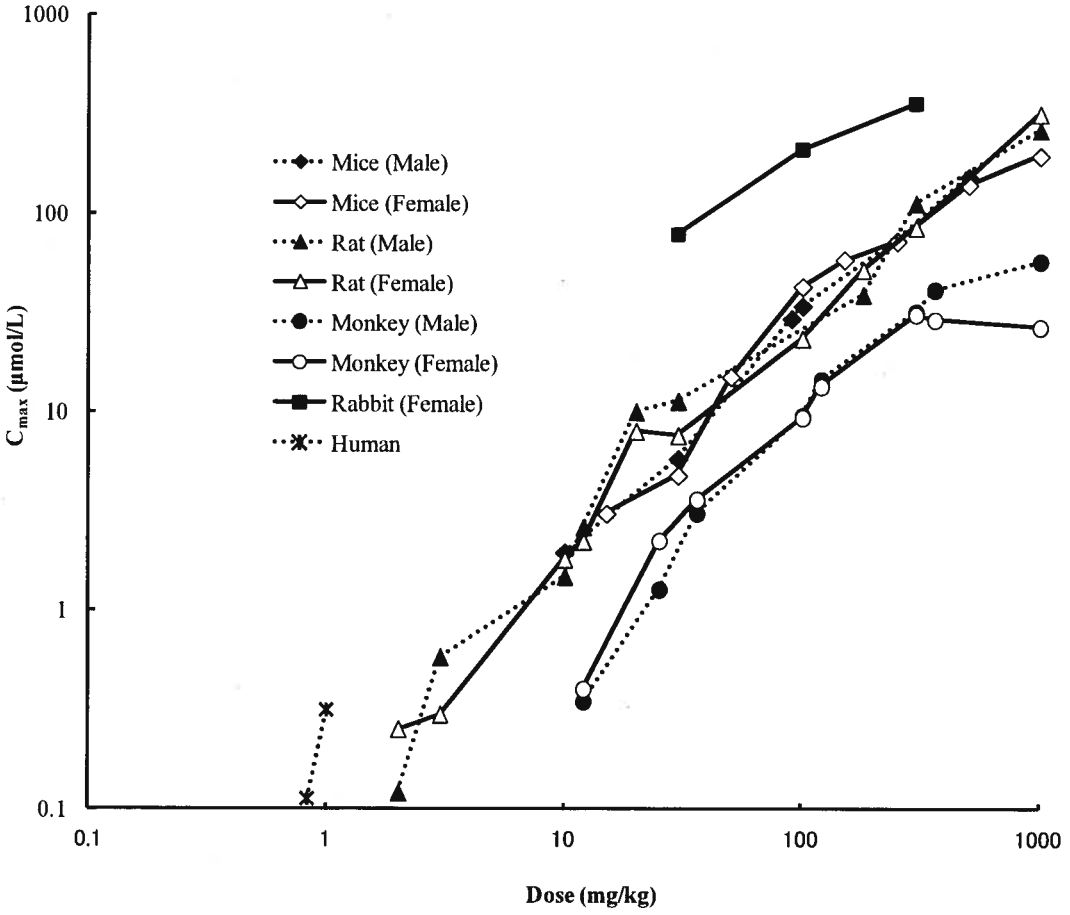
図 2.6.7.3-1　定常状態でのビベグロンの AUC_{0-24} 一経口投与時



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

被験物質：ビベグロン

図 2.6.7.3-2　定常状態でのビベグロンの C_{max} －経口投与時



2.6.7.4　毒性試験：被験物質(使用ロット)の一覧

被験物質：ビベグロン

ロット番号	定量値(%)	規格設定された類縁物質(%) 物質T+	試験番号	試験の種類
L-002206358-000L018	97.1	1.01	TT#[redacted]-1065	ラット 14 日間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6012	ラット 3 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6005	ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6011	サル 14 日間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6013	サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6050	サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-8033	Ames 試験(I)
			TT#[redacted]-8147	Ames 試験(II)
			[redacted]	染色体異常試験
			TT#[redacted]-8729	ラット小核試験
L-002206358-000L021	100.0	0.16	TT#[redacted]-1099	マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6005	ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-6050	サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験
			TT#[redacted]-7110	授胎能及び着床までの初期胚発生試験(雄)
			TT#[redacted]-7320	受胎能及び着床までの初期胚発生試験(雌)
			TT#[redacted]-7280	ラット胚・胎児発生試験
			TT#[redacted]-7170	ウサギ胚・胎児発生試験
			[redacted]	ラット光毒性試験
			TT#[redacted]-6038	サル 3 箇月間併用経口投与毒性試験
L-002206358-000L023	100.6	0.09	TT#[redacted]-6031	マウスがん原性試験
			TT#[redacted]-6036	ラットがん原性試験
000L037	99.4	0.2	[redacted]	出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能試験

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当試験なし

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ビベグロン

<table>
<tr><th>動物種/
系統</th><th>投与方法
(溶媒/投与形態)</th><th>投与期間</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>性別・
動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>マウス/ICR</td><td>強制経口
(10%PEG 水溶液/
懸濁液)</td><td>1 箇月</td><td>雄：10、30、
90
雌：15、50、
150</td><td>雌雄・
11 匹/群
3 匹/採血ポ
イント</td><td>マウス経口投与がん原性試験(2.6.7.10.1)のためのトキシコキネティクス試験。
TK 採血は投与 5 週に実施。
<table>
<tr><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>性</th><th>C_{max}
(μmol/L)</th><th>AUC_{0-24}
(μmol·h/L)</th><th>t_{max}
(h)</th></tr>
<tr><td>10</td><td rowspan="3">雄</td><td>1.96</td><td>3.67</td><td>0.50</td></tr>
<tr><td>30</td><td>6.18</td><td>13.3</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>90</td><td>29.6</td><td>68.6</td><td>0.50</td></tr>
<tr><td>15</td><td rowspan="3">雌</td><td>3.08</td><td>7.69</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>50</td><td>15.1</td><td>36.2</td><td>0.50</td></tr>
<tr><td>150</td><td>58.8</td><td>178</td><td>0.50</td></tr>
</table>
各測定時点での平均値から算出</td><td>TT#[redacted]-6032</td><td>4.2.3.2-8</td></tr>
</table>

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験

報告書の題名　：Three-Month Oral Range-Finding and Toxicokinetic Study in Mice
動物種/系統　：マウス/ICR
試験開始週齢　：6 週齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間　：3 箇月間
休薬期間　：なし
投与方法　：強制経口
溶媒/投与形態　：10%PEG 水溶液/懸濁液
被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT #[redacted]-1099
資料番号　：4.2.3.2-1
GLP 適用　：適
特記事項　：なし
無毒性量　：100 mg/kg/日(雌雄)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		30		100		250		500		1000	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
トキシコキネティクス[a]：												
投与 5 週												
C_{max} (μmol/L)	NC	NC	5.47	4.80	34.3	43.0	73.6	72.9	154	141	NA	196
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	16.1	13.0	101	85.8	347	363	1210	966	NA	1990
途中死亡	0	0	0	0	0	0	1	0	3	2	7	1
一般状態												
流涎	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
体重 (%[b])												
投与 13 週	43.9 g	32.2 g	-2	+5	-3	+4	-4	+6	-4	+1	-7	+4
体重増加量 (g)												
投与 13 週	12.4	7.7	11.7	9.2	10.9	9.5	11.0	9.6	11.0	9.0	9.6	9.2
摂餌量 (%[b])												
投与 13 週	5.4 g	4.9 g	0	+33	+13	+22	+20	+20	+7	+24	+4	+22

NC：算出せず　　NA：該当なし(途中死亡のため)　　-：特記すべき所見なし
a：各測定時点での平均値から算出　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.7.1　マウス 3 箇月間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-1099 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		30		100		250		500		1000	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
血液学的検査												
赤血球数 (10^6/μL)	8.79	8.86	9.10	9.19	9.19	9.51	9.61	10.04	8.95	10.75	9.65	10.13
ヘモグロビン (g/dL)	13.8	13.9	14.3	14.6	14.6	15.7	15.6	16.1	13.8	16.8	14.8	16.1
ヘマトクリット (%)	44.2	44.5	46.3	46.7	47.3	49.6	50.6	51.9	44.9	54.5	48.0	51.9
血液化学的検査												
トリグリセリド (mg/dL)	93	66	64	45	42	41	37	46	38	24	26	38
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査												
総数：グレード (例数)												
褐色脂肪の増加	0	1：±(1)	0	2：±(2)	7：±(7)	6：±(6)	8：±(8)	6：±(6)	7：±(7)	8：±(8)	4：±(4)	10：±(10)

-：特記すべき所見なし
±：ごく軽度

2.6.7.7.2　ラット 14 日間反復経口投与毒性試験

報告書の題名　：Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Rats With Functional Observational Battery (FOB)
動物種/系統　：ラット/SD
試験開始週齢　：8 週齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間　：14 日間
休薬期間　：なし
投与方法　：強制経口
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT #[redacted]-1065
資料番号　：4.2.3.2-2
GLP 適用　：適
特記事項　：各群雌 10 匹中雌 6 匹で FOB を実施
無影響量及び無毒性量　：20 mg/kg/日(雌雄)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		2		20		1000	
動物数		雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
トキシコキネティクス[a]:									
投与 2 週	C_{max} (μmol/L)	NC	NC	0.122	0.254	10.1	8.07	266	315
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	0.454	1.14	28.6	32.7	4950	5770
途中死亡		0	0	0	0	0	0	2[c]	1[c]
一般状態									
流涎		-	-	-	-	-	-	+	+
腹部膨満		-	-	-	-	-	-	+	+
尿汚れ		-	-	-	-	-	-	+	+
鼻口部の汚れ(赤色)		-	-	-	-	-	-	+	+
体重 (%[b])									
投与 6 日目		262.0 g	175.9 g	-1	+5	+1	+3	-4	+10
投与 13 日目		288.8 g	182.3 g	-2	+4	-1	+3	-10	+3
体重増加量 (g)									
投与 6 日目		14.8	-4.4	10.7	-2.5	13.2	-6.7	7.6	8.5
投与 13 日目		41.6	2.0	34.5	3.3	35.3	-1.0	16.9	1.4

NC：算出せず　　-：特記すべき所見なし
a：各測定時点での平均値から算出　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す　　c：死亡 (被験物質の誤嚥)

2.6.7.7.2 ラット 14 日間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-1065 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		20		1000	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
摂餌量の減少 [a]	-	-	-	-	-	-	+	+
眼科検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
白血球数 ($10^3/\mu L$)	14.71	12.66	14.07	12.34	12.14	9.22*	8.57*	8.28*
リンパ球数 ($10^3/\mu L$)	12.68	11.19	11.89	10.73	10.52	8.14*	7.21*	6.85*
好中球数 ($10^3/\mu L$)	1.33	0.91	1.55	1.03	1.12	0.70	0.93	1.05
血小板数 ($10^3/\mu L$)	1154	1171	1122	1141	1117	1158	913*	1066
網赤血球数 ($10^9/L$)	276.2	162.9	234.6	169.4	249.6	158.1	212.3*	169.8
フィブリノーゲン (mg/dL)	283.3	186.1	253.1	196.1	296.1*	207.9	259.1	307.2*
血液化学的検査								
トリグリセリド (mg/dL)	50	40	48	40	48	38	14*	14*
コレステロール (mg/dL)	59	66	61	69	65	61	61	51*
クロライド (mmol/L)	102	102	102	103	102	102	104*	104*
総タンパク (g/dL)	5.2	5.9	5.3	5.7	5.3	5.6	5.2	5.4*
アルブミン (g/dL)	3.2	3.6	3.3	3.6	3.2	3.5	3.1	3.3*
ALT (IU/L)	32	29	32	26	33	30	40*	49*
BUN (mg/dL)	12	14	11	14	12	13	12	17
尿検査 (投与 2 週)								
尿タンパク	-	-	-	-	-	-	-	+
尿比重	1.057	1.042	1.044	1.041	1.041	1.039	1.026	1.033
尿量 (mL)	4	5	6	4	6	6	19	10

-：特記すべき所見なし　　a：残餌観察による評価

*：$p \leq 0.05$ (Dunnett 法)

2.6.7.7.2　ラット 14 日間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-1065 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		2		20		1000	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
総数：グレード(例数)								
鼻咽頭の炎症	-	-	NE	NE	-	-	3：+(1), ++(2)	3：+(2), ++(1)
肺の巣状炎症	-	-	NE	NE	-	-	1：+(1)	-
泡沫状肺胞マクロファージの集簇	-	-	NE	NE	-	-	4：±(4)	6：±(6)
心筋変性	-	-	NE	NE	-	-	1：±(1)	-
肝臓の線維化	-	-	NE	NE	-	-	1：+(1)	-

NE：実施せず　　-：所見なし
±：ごく軽度　　+：軽度　　++：中等度

2.6.7.7.3　ラット 3 箇月間反復経口投与毒試験

報告書の題名　：Three-Month Oral Toxicity Study in Rats
動物種/系統　：ラット/SD
試験開始週齢　：5 週齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間　：3 箇月間
休薬期間　：なし
投与方法　：強制経口
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT #[redacted]-6012
資料番号　：4.2.3.2-3
GLP 適用　：適
特記事項　：なし
無影響量及び無毒性量　：12 mg/kg/日(雌雄)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		3		12		300	
動物数		雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
トキシコキネティクス[a]：									
投与 13 週	C_{max}(μmol/L)	NC	NC	0.589	0.301	2.64	2.24	114	108
	AUC_{0-24}(μmol·h/L)	NC	NC	2.35	2.07	15.7	14.4	893	725
途中死亡		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態									
流涎		-	-	-	-	-	-	+	+
体重 (%[b])									
投与 13 週		398.0 g	230.8 g	+2	0	-1	+2	-20	-9
体重増加量 (g)									
投与 13 週		230.6	102.0	231.9	103.5	223.1	104.4	148.1	79.2
摂餌量の減少[c]		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科検査		-	-	-	-	-	-	-	-

NC：算出せず　　-：特記すべき所見なし
a：各測定時点での平均値から算出　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。　　c：残餌観察による評価

2.6.7.7.3 ラット 3 箇月間反復経口投与毒試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6012 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		12		300	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
血液学的検査 (投与 12 週)	-	-	-	-	-	-	-	-
赤血球数 (10^6/μL)	9.18	8.16	9.07	8.16	8.91	8.31	9.38	9.18*
ヘモグロビン (g/dL)	16.0	14.9	16.1	15.4	15.9	15.3	17.0*	16.6*
ヘマトクリット (%)	48.0	43.5	48.1	44.1	47.6	44.4	50.8*	49.4*
血液化学的検査 (投与 12 週)								
トリグリセリド (mg/dL)	89	61	76	50	75	47	39*	28*
ALT (IU/L)	31	27	30	28	33	28	42*	40*
ALP (IU/L)	120	68	119	67	130	64	189*	128*
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [a]								
脾臓 (実重量：g)	0.56	0.41	+11	+10	+2	+10	-20#	-5
脾臓 (体重比：%)	0.15	0.18	+7	+11	0	+11	0	+6
脾臓 (脳重量比：%)	27	22	+11	+9	+4	+9	-19#	-5
腎臓 (実重量：g)	2.65	1.73	+4	-6	0	-3	-18#	-14#
腎臓 (体重比：%)	0.698	0.772	0	-6	+1	-5	+4	-4
腎臓 (脳重量比：%)	128.7	89.6	+3	-6	+1	-3	-17#	-11#
肝臓 (実重量：:%)	9.66	5.99	+3	-4	+3	+1	-23#	-10
肝臓 (体重比：%)	2.53	2.66	-1	-4	+4	-1	-2	+1
肝臓 (脳重量比：%)	468	310	+1	-4	+4	+1	-22#	-7

NE：実施せず　　-：特記すべき所見なし

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

*：$p \leq 0.05$ (Dunnett 法)　　#：$p \leq 0.05$ (Trend analysis)

2.6.7.7.3 ラット 3 箇月間反復経口投与毒試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6012 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		12		300	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
器官重量 [a]								
下垂体 (実重量：g)	0.0097	0.0105	-1	+6	-6	+7	-25#	-32#
下垂体 (体重比：%)	0.0025	0.0047	-4	+4	-4	+4	-4	-26
下垂体 (脳重量比：%)	0.468	0.541	-2	+6	-5	+7	-24#	-30#
前立腺 (実重量：g)	0.52	NE	0	NE	-10	NE	-35#	NE
前立腺 (体重比：%)	0.14	NE	-7	NE	-7	NE	-14	NE
前立腺 (脳重量比：%)	25	NE	0	NE	-8	NE	-32#	NE
卵巣 (実重量：g)	NE	0.0608	NE	+11	NE	-1	NE	-30#
卵巣 (体重比：%)	NE	0.0270	NE	+10	NE	-3	NE	-23
卵巣 (脳重量比：%)	NE	3.14	NE	+10	NE	-1	NE	-28#
剖検 (例数)								
子宮の小型化	NE	0	NE	0	NE	0	NE	2
卵巣の小型化	NE	0	NE	0	NE	0	NE	1
病理組織学的検査								
総数：グレード (例数)								
卵巣の委縮	NE	0	NE	NE	NE	0	NE	4：±(4)
子宮の委縮	NE	0	NE	NE	NE	0	NE	4： +(3), ++(1)
子宮頚部の委縮	NE	0	NE	NE	NE	0	NE	2： ±(1), ++(1)

NE：実施せず
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
*：p≤0.05 (Dunnett 法)　　#：p≤0.05 (Trend analysis)
±：ごく軽度　　+：軽度　　++：中等度

2.6.7.7.4　ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験

報告書の題名　：Six-Month Oral Toxicity Study in Rats
動物種/系統　：ラット/SD
試験開始週齢　：5 週齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項　：なし
無毒性量　：30 mg/kg/日(雌雄)

投与期間　：6 箇月間
休薬期間　：なし
投与方法　：強制経口
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液

被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT #[redacted]-6005
資料番号　：4.2.3.2-4
GLP 適用　：適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		180	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
トキシコキネティクス[a]：								
投与 13 週　C_{max} (μmol/L)	NC	NC	1.49	1.82	11.4	12.7	39.3	52.4
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	7.62	10.2	57.6	81.5	280	383
途中死亡	0	0	0	0	0	0	1[d]	0
一般状態								
流涎	-	-	-	-	-	-	+	+
体重 (%[b])								
投与 26 週	496.6 g	278.4 g	-4	-3	-11	-6	-21	-11
体重増加量 (g)								
投与 26 週	337.6	157.3	320.2	151.3	282.8	140.4	237.6	125.6
摂餌量の減少[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科検査	-	-	-	-	-	-	-	-

NC：算出せず　　-：特記すべき所見なし
a：各測定時点での平均値から算出　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。　　c：残餌観察による評価
d：投与 12 週(偶発的死亡)

2.6.7.7.4 ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6005 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		180	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
血液学的検査								
赤血球数 ($10^6/\mu L$)								
投与 12 週	8.77	8.30	8.94	8.44	8.98	8.21	9.25*	8.63*
投与 24 週	8.91	8.05	9.06	8.12	8.92	8.11	9.06	8.37*
ヘモグロビン (g/dL)								
投与 12 週	15.6	15.2	16.0	15.5	16.3*	15.3	16.6*	15.9*
投与 24 週	15.8	14.9	16.1	15.2	16.1	15.3	16.3*	15.6*
ヘマトクリット (%)								
投与 12 週	46.7	45.0	48.1*	46.0	48.9*	45.3	50.2*	47.5*
投与 24 週	47.1	44.1	48.5*	45.0	48.3*	45.2	49.0*	46.9*
血液化学的検査 (投与 12 週)								
トリグリセリド (mg/dL)								
投与 12 週	91	64	81	50	63*	53	44*	47
投与 24 週	101	64	79	52	60*	50	46*	48
ALP (IU/L)								
投与 12 週	109	67	128	66	136	75	155*	103*
投与 24 週	85	43	95	49	114*	54	135*	103*
尿検査								
尿量 (mL)								
投与 12 週	7	8	5	6	13	5	16	7
投与 24 週	8	6	6	6	12	8	13	13

*：$p \leq 0.05$ (Dunnett 法)

2.6.7.7.4　ラット 6 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6005 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		10		30		180	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
総数：グレード (例数)								
白色脂肪組織の褐色脂肪の蓄積	0	0	0	NE	5：±(5)	0	14： ±(6), +(8)	15： ±(10), +(5)

NE：実施せず　　-：特記すべき所見なし
±：ごく軽度　　+：軽度

2.6.7.7.5　サル 14 日間反復経口投与毒性試験

報告書の題名　：Fourteen-Day Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys
動物種/系統　：カニクイザル
試験開始月齢　：3 歳齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間　：14 日間
休薬期間　：なし
投与方法　：強制経口
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT #[redacted]-6011
資料番号　：4.2.3.2-5
GLP 適用　：適
特記事項　：なし
無影響量及び無毒性量　：12 mg/kg/日(雌雄)

投与量 (mg/kg/日)		12	
動物数		雄 2	雌 2
トキシコキネティクス[a]：			
投与 1 日目	C_{max} (μmol/L)	0.239	0.606
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	0.858	1.63
投与 2 週間	C_{max} (μmol/L)	0.264	0.343
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	0.712	1.32
途中死亡		0	0
一般状態		-	-
体重増加量 (kg)			
投与 13 日目		0.1	0.0
摂餌量の減少[b]		-	-

-：特記すべき所見なし
a：平均値　　b：残餌観察による評価

2.6.7.7.5　サル 14 日間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6011 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	12	
動物数	雄 2	雌 2
眼科検査	-	-
心電図検査	-	-
血液学的検査	-	-
血液化学的検査	-	-
尿検査	-	-
剖検	-	-
器官重量	-	-
病理組織学的検査	-	-

-：特記すべき所見なし

2.6.7.7.6　サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験

報告書の題名　：Three-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys
被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：カニクイザル
投与期間　：3 箇月間
試験番号　：TT #[redacted]-6013
試験開始月齢　：3 歳齢
休薬期間　：なし
資料番号　：4.2.3.2-6
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 (120 mg/kg)
投与方法　：強制経口
GLP 適用　：適
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
特記事項　：1000 mg/kg から 360 mg/kg に変更(投与 3 週目)
120 mg/kg を追加(投与 4 週目(投与期間は 3 箇月間))
無毒性量　：120 mg/kg/日(雌雄)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		12		36		120		1000/360	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
トキシコキネティクス[a]：										
投与 1 日目										
C_{max} (μmol/L)	NC	NC	0.353	0.461	2.68	2.35	14.6	11.0	53.9	37.0
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	1.65	2.58	13.9	13.4	91.1	68.8	324	221
投与 4 週[b]										
C_{max} (μmol/L)	NC	NC	0.399	0.377	3.46	3.52	13.1	10.4	57.7	26.8
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	1.83	1.85	14.9	12.8	84.1	50.9	1000	327
投与 7 週										
C_{max} (μmol/L)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	30.3	23.7
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	188	195
投与 13 週										
C_{max} (μmol/L)	NC	NC	0.437	0.467	3.10	3.63	14.6	13.5	41.5	29.2
AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	1.84	2.53	12.8	11.0	85.7	54.9	337	194

NC：算出せず　NE：実施せず
a：平均値　b：1000/360 mg/kg 群は投与 3 週のデータ(1000 mg/kg 投与時)

2.6.7.7.6 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6013 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		12		36		120		1000/360	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 [a]
一般状態										
死亡例										
活動性の低下、皮膚弾力の低下、低体温、食欲不振	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+
生存例										
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
皮膚弾力の低下	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
体重 (%[b])										
投与 2 週	3.5 kg	2.8 kg	-6	-4	-3	0	-6	+4	-9	-4
投与 13 週	3.8 kg	3.0 kg	-5	-3	-3	+3	-5	+7	-8	0
体重増加量 (kg)										
投与 13 週	0.3	0.2	0.4	0.3	0.3	0.3	0.5	0.5	0.4	0.5
摂餌量の減少 [c]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

NE：実施せず　　-：特記すべき所見なし

a：1000 mg/kg 投与中に死亡(投与 3 週目)　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。　　c：残餌観察による評価

2.6.7.7.6 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6013 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		12		36		120		1000/360	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
心電図検査											
心拍数 (回/分)											
投与開始前		231	227	228	225	238	218	234	245	232	242
投与 3 週 [a]	投与 1 時間後	232	218	229	228	239	238	255	250	215	256
	投与 24 時間後	227	219	226	231	228	230	229	245	196	234
投与 7 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	234	250
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	216	243
投与 8 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	247	253	NE	NE
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	221	237	NE	NE
投与 13 週	投与 1 時間後	225	224	232	228	236	249	253	246	221	235
	投与 24 時間後	232	233	226	227	235	233	228	237	209	239
PR 間隔 (秒)											
投与開始前		0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06
投与 3 週 [a]	投与 1 時間後	0.06	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07
	投与 24 時間後	0.06	0.07	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.06	0.07	0.06
投与 7 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.07	0.07
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.07	0.06
投与 8 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.08	0.07	NE	NE
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.07	0.07	NE	NE
投与 13 週	投与 1 時間後	0.06	0.07	0.07	0.06	0.07	0.06	0.07	0.06	0.07	0.08
	投与 24 時間後	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07	0.07

NE：実施せず　　a：1000/360 mg/kg 群は 1000 mg/kg 投与時のデータ

2.6.7.7.6 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6013 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		12		36		120		1000/360	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
心電図検査											
QRS 間隔 (秒)											
投与開始前		0.05	0.04	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04
投与 3 週 [a]	投与 1 時間後	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.07	0.05
	投与 24 時間後	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.07	0.04
投与 7 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.07	0.04
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.04	0.04
投与 8 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.04	0.04	NE	NE
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.04	0.04	NE	NE
投与 13 週	投与 1 時間後	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.04
	投与 24 時間後	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04
QT 間隔 (秒)											
投与開始前		0.16	0.17	0.18	0.17	0.17	0.18	0.16	0.15	0.18	0.16
投与 3 週 [a]	投与 1 時間後	0.16	0.18	0.17	0.17	0.17	0.16	0.15	0.15	0.24	0.15
	投与 24 時間後	0.17	0.17	0.17	0.16	0.17	0.18	0.16	0.16	0.21	0.17
投与 7 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.21	0.14
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.18	0.16
投与 8 週	投与 1 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.18	0.16	NE	NE
	投与 24 時間後	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0.16	0.15	NE	NE
投与 13 週	投与 1 時間後	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.16	0.17	0.15	0.17	0.16
	投与 24 時間後	0.16	0.16	0.17	0.15	0.18	0.16	0.16	0.16	0.18	0.15

NE：実施せず　　a：1000/360 mg/kg 群は 1000 mg/kg 投与時のデータ

2.6.7.7.6 サル 3 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6013 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		12		36		120		1000/360	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
血液学的検査 (4 週 [a])										
網赤血球数 (10^9/L)	54.3	60.1	47.9	77.7	36.6	91.4	41.7	37.2	33.0	69.2
リンパ球数 (10^3/μL)	3.12	4.04	3.88	3.78	3.40	4.59	5.14	3.79	3.08	3.83
ヘモグロビン (g/dL)	13.0	12.7	12.6	11.7	12.6	12.5	12.7	12.4	12.2	11.8
ヘマトクリット (%)	44.7	43.4	43.8	41.9	42.9	41.8	44.3	42.7	40.6	43.0
血液化学的検査										
AST (IU/L) ：投与 4 週 [a]	44	36	41	32	35	31	38	39	70	83
：投与 8 週	38	46	49	35	44	37	36	40	78	38
：投与 12 週	44	45	58	33	41	36	36	34	88	35
ALT (IU/L) ：投与 4 週 [a]	37	48	36	48	47	50	38	46	107	123
：投与 8 週	41	70	35	42	43	42	38	51	128	64
：投与 12 週	45	86	39	37	51	33	32	41	95	54
コレステロール (mg/dL)：投与 4 週 [a]	115	113	99	98	111	117	97	91	56	62
尿検査										
尿タンパク：投与 4 週 [a]	-	-	-	-	-	-	-	-	3+	3+
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査										
総数：グレード (例数)										
胸腺の褐色脂肪の増加	-	-	-	-	-	-	1 : +(1)	1 : ±(1)	1 : ±(1)	-
肝臓の細胞浸潤 (単核細胞)	-	-	-	-	-	-	-	-	1 : +(1)	1 : ±(1)

-：特記すべき所見なし　　a：1000/360 mg/kg 群は投与 3 週のデータ(1000 mg/kg 投与時)
±：ごく軽度　　+：軽度

2.6.7.7.7　サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験

報告書の題名　：Nine-Month Oral Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys
動物種/系統　：カニクイザル
試験開始月齢　：2～3 歳齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間　：9 箇月
休薬期間　：なし
投与方法　：強制経口
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT #[redacted]-6050
資料番号　：4.2.3.2-7
GLP 適用　：適
特記事項　：なし
無毒性量　：100 mg/kg/日(雌雄)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		25		100		300	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
トキシコキネティクス[a]：									
投与初日	C_{max} (μmol/L)	NC	NC	1.03	2.44	11.0	17.4	45.7	35.6
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	5.96	13.1	74.4	83.8	276	196
投与 13 週	C_{max} (μmol/L)	NC	NC	1.28	2.25	9.62	9.42	32.1	31.1
	AUC_{0-24} (μmol·h/L)	NC	NC	6.39	7.25	55.0	55.1	254	236
途中死亡		0	1[b]	0	0	0	0	0	1[c]
一般状態									
腹部膨満		-	+	-	-	-	-	-	+
体重 (%[d])									
投与 38 週		3.7 kg	3.3 kg	0	+3	+5	0	+11	+9
体重増加量 (kg)									
投与 38 週		0.8	0.5	0.9	0.7	1.0	0.6	1.1	1.0
摂餌量の減少[e]		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科検査		-	-	-	-	-	-	-	-

NC：算出せず　-：特記すべき所見なし　a：平均値　b：切迫屠殺(投与 37 週、偶発的状態悪化)
c：切迫屠殺(投与 26 週、偶発的状態悪化)　d：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。　e：残餌観察による評価

2.6.7.7.7　サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6050 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		25		100		300	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
心電図検査									
心拍数 (回/秒)									
投与開始前		229	230	228	235	219	240	196	222
投与 4 週	投与 2 時間後	221	221	226	234	234	247	234	215
	投与 24 時間後	215	229	223	234	207	227	168	191
投与 37 週	投与 2 時間後	220	220	215	231	238	245	213	219
	投与 24 時間後	214	211	213	235	201	229	176	199
PR 間隔 (秒)									
投与開始前		0.07	0.06	0.05	0.05	0.07	0.06	0.07	0.06
投与 4 週	投与 2 時間後	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	NA	NA
	投与 24 時間後	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.06
投与 37 週	投与 2 時間後	0.07	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07	0.08	0.07
	投与 24 時間後	0.07	0.06	0.06	0.07	0.07	0.06	0.08	0.07
QRS 間隔 (秒)									
投与開始前		0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05
投与 4 週	投与 2 時間後	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.09	0.09
	投与 24 時間後	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05
投与 37 週	投与 2 時間後	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.06	0.05
	投与 24 時間後	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04

NA：測定不可(先行する心拍の T 波に P 波が部分的又は完全に重なる波形のため)

2.6.7.7.7　サル 9 箇月間反復経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6050 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		25		100		300	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
心電図検査								
QT 間隔 (秒)								
投与開始前	0.16	0.16	0.16	0.18	0.16	0.17	0.19	0.18
投与 4 週　投与 2 時間後	0.17	0.17	0.16	0.17	0.18	0.18	NA	NA
投与 24 時間後	0.16	0.17	0.17	0.17	0.19	0.16	0.19	0.17
投与 37 週　投与 2 時間後	0.16	0.16	0.15	0.17	0.15	0.15	0.19	0.16
投与 24 時間後	0.16	0.16	0.17	0.16	0.18	0.16	0.20	0.18
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
総数：グレード (例数)								
肝臓の細胞浸潤 (リンパ球及びその他の単核細胞)	-	-	NE	NE	-	-	-	2：±(2)
白色脂肪組織の褐色脂肪細胞の蓄積	-	-	1：±(1)	1：±(1)	1：±(1)	1：±(1)	4：±(4)	4：±(4)

-：特記すべき所見なし　　NE：実施せず　　NA：測定不可(先行する心拍の T 波に P 波が部分的又は完全に重なる波形のため)
±：ごく軽度

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 Ames 試験(I)

報告書の題名	: Microbial Mutagenesis Assay			被験物質	: ビベグロン
菌株	: *S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	: 1	試験番号	: TT #[redacted]-8033
代謝活性化系	: PB 及び BN で誘導したラット肝 S9	プレート数	: 3 枚	資料番号	: 4.2.3.3.1-1
溶媒	: ビベグロン(エタノール)、陽性対照 (DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	: -	GLP 適用	: 適
特記事項	: なし	処理	: プレート法、48 時間培養		
細胞毒性	: なし	遺伝毒性	: なし		

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数(平均)				
			TA97a	TA98	TA100	TA1535	WP2 *uvrA* pKM101
代謝活性化 なし	陰性対照 (エタノール)	0	223.0	54.9	191.7	30.9	150.1
	ビベグロン	30	254.7	51.7	191.3	29.0	155.0
		100	231.7	48.7	193.0	29.0	167.0
		300	236.0	46.3	195.0	34.0	166.0
		1000	230.7	51.0	178.7	34.3	152.3
		3000	231.3	46.3	187.3	29.3	147.0
		5000	211.7	54.0	198.7	37.0	145.0
代謝活性化 あり	陰性対照 (エタノール)	0	285.1	63.6	202.6	33.9	176.8
	ビベグロン	30	299.7	57.0	217.0	42.3	186.0
		100	304.7	57.7	200.0	38.3	180.3
		300	317.0	65.7	223.7	33.7	186.3
		1000	289.3	63.3	216.3	35.3	175.3
		3000	283.7	58.3	214.7	34.7	161.0
		5000	271.3	67.0	218.0	32.3	188.0

2.6.7.8.1　Ames 試験(I) (続き)

試験番号：TT #[redacted]-8033 (続き)

陽性対照	代謝活性化	濃度 (μg/plate)	TA97a (陰性対照比)	TA98 (陰性対照比)	TA100 (陰性対照比)	TA1535 (陰性対照比)	WP2 *uvrA* pKM101 (陰性対照比)
NaN_3	なし	0.75	1.0	0.9	4.0	20.6	1.2
ICR-191	なし	1.5	9.0	2.0	1.2	0.8	1.3
2-NF	なし	1.0	1.7	8.7	3.0	1.0	1.1
4NQO	なし	1.0	4.2	10.4	10.6	3.0	4.3
溶媒/陽性対照	代謝活性化	濃度 (μg/plate)	TA97a (平均コロニー数)	TA98 (平均コロニー数)	TA100 (平均コロニー数)	TA1535 (平均コロニー数)	WP2 *uvrA* pKM101 (平均コロニー数)
DMSO	なし	0	236.4	50.1	186.1	31.7	160.6
2-AA	なし	1.0	265.0	42.7	206.7	30.0	147.7
2-AA	なし	2.0	248.3	56.7	187.7	31.3	183.3
DMSO	あり	0	300.5	53.3	193.7	29.8	168.7
2-AA	あり	1.0	729.3	450.3	729.3	134.0	400.7
2-AA	あり	2.0	1391.3	1068.3	1513.7	295.3	1062.3

2.6.7.8.2　Ames 試験(II)

報告書の題名	: Microbial Mutagenesis Assay			被験物質	: ビベグロン
菌株	: *S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	: 1	試験番号	: TT #[redacted]-8147
代謝活性化系	: PB 及び BN で誘導したラット肝 S9	プレート数	: 3 枚	資料番号	: 4.2.3.3.1-2
溶媒	: ビベグロン(エタノール)、陽性対照 (DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	: -	GLP 適用	: 適
特記事項	: なし	処理	: プレート法、48 時間培養		
細胞毒性	: なし	遺伝毒性	: なし		

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数(平均)				
			TA97a	TA98	TA100	TA1535	WP2 *uvrA* pKM101
代謝活性化 なし	陰性対照 (エタノール)	0	229.0	51.8	174.9	24.1	143.8
	ビベグロン	100	246.3	60.3	178.3	25.0	161.0
		300	256.0	59.0	169.7	24.3	140.7
		1000	239.7	54.3	181.3	27.0	140.0
		3000	231.3	60.7	182.0	27.7	141.7
		5000	201.0	74.0	189.0	31.7	118.0
代謝活性化 あり	陰性対照 (エタノール)	0	313.0	64.4	192.4	31.9	153.2
	ビベグロン	100	319.3	68.7	188.0	33.3	164.7
		300	322.0	68.0	180.7	32.3	147.7
		1000	304.3	62.7	189.3	37.7	153.3
		3000	303.7	83.7	213.7	29.3	151.7
		5000	300.0	71.0	211.7	30.0	155.7

2.6.7.8.2 Ames 試験(II) (続き)

試験番号：TT #[redacted]-8147 (続き)

陽性対照	代謝活性化	濃度 (μg/plate)	TA97a (陰性対照比)	TA98 (陰性対照比)	TA100 (陰性対照比)	TA1535 (陰性対照比)	WP2 *uvrA* pKM101 (陰性対照比)
NaN_3	なし	0.75	1.0	0.7	3.4	20.1	1.2
ICR-191	なし	1.5	7.3	2.4	1.1	1.0	1.1
2-NF	なし	1.0	1.4	10.0	3.0	1.4	1.1
4NQO	なし	1.0	4.1	12.4	9.7	4.3	5.9
溶媒/陽性対照	代謝活性化	濃度 (μg/plate)	TA97a (平均コロニー数)	TA98 (平均コロニー数)	TA100 (平均コロニー数)	TA1535 (平均コロニー数)	WP2 *uvrA* pKM101 (平均コロニー数)
DMSO	なし	0	240.0	48.7	171.6	22.2	137.8
2-AA	なし	1.0	260.0	55.3	182.0	25.3	136.3
2-AA	なし	2.0	262.7	62.3	179.7	27.3	131.7
DMSO	あり	0	320.3	58.5	181.0	28.5	151.2
2-AA	あり	1.0	530.0	313.3	517.7	97.7	318.3
2-AA	あり	2.0	899.0	719.0	1026.7	199.7	730.3

2.6.7.8.3　ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験

報告書の題名　：Chromosome Aberration Test in Human Blood Lymphocytes　　被験物質　：ビベグロン
系統　：ヒトリンパ球　　独立して実施した試験数　：1　　試験番号　：TT#[redacted]-9028
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9　　スライド数　：2 枚　　資料番号　：4.2.3.3.1-3
溶媒　：ビベグロン(エタノール)、陽性対照(水)　　分析細胞数/培養　：200 個　　GLP 適用　：適
陽性対照　：MMC、CP
処理　：4 時間(代謝活性化あり/なし)、21 時間(代謝活性化なし)
用量決定　：限界溶解量を最高用量とした。　　遺伝毒性　：なし

代謝活性化	処理時間	被験物質	用量段階 (μmol/L)	RMI (%) [a]	構造異常細胞の出現頻度 (平均%)	倍数体の出現数 (平均%)
代謝活性化	4 時間	陰性対照 (エタノール)	0	100	0.0	0.0
なし		ビベグロン	51.2	113	0.5	0.0
			102.4	89	0.5	0.0
			225.0	106	0.5	0.0
		陽性対照 (MMC)	0.30	55	9.5**	0.0
代謝活性化	4 時間	陰性対照 (エタノール)	0	100	0.0	0.0
あり		ビベグロン	51.2	123	1.0	0.0
			102.4	87	1.0	0.0
			225.0	87	0.0	0.0
		陽性対照 (CP)	29	37	22.5**	0.0
代謝活性化	21 時間	陰性対照 (エタノール)	0	100	0.5	0.0
なし		ビベグロン	51.2	100	0.5	0.0
			102.4	82	1.0	0.0
			225.0	81	1.0	0.0
		陽性対照 (MMC)	0.15	98	9.5**	0.0

a：Relative mitotic index (相対分裂指数、陰性対照を 100%とする)　　**：$p \leq 0.001$ (Fisher's exact test)

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラット経口投与による骨髄小核試験

報告書の題名　：Assay for Micronucleus Induction in Rat Bone Marrow From a 14-Day Oral Toxicity Study
被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：ラット/SD
投与期間　：14 日間
試験番号　：TT#[redacted]-8729
試験開始週齢　：8 週齢
骨髄採取　：14 日間投与終了後の翌日の剖検時 (20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)
資料番号　：4.2.3.3.2-1
投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法　：強制経口
GLP 適用　：適
陽性対照　：MMC
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
特記事項　：なし
分析細胞数/動物　：2000 個
遺伝毒性　：なし
曝露証明　：14 日間反復経口投与毒性試験(2.6.7.7.2)でトキシコキネティクス実施

処置時間	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数 (雄/雌)	雄 [a]		雌 [a]	
				小核を有する多染性赤血球数 [b]	多染性赤血球(%)	小核を有する多染性赤血球数 [b]	多染性赤血球(%)
14 日間 [c]	0 (対照)	0	10/10	2.2 ± 0.3	48.6 ± 1.5	2.2 ± 0.2	49.4 ± 2.2
	ビベグロン	2	5/5	2.8 ± 0.4	45.5± 2.7	3.3 ± 1.3	57.3 ± 3.0
		20	5/5	2.2 ± 0.5	49.3 ± 2.8	2.1 ± 0.5	51.8 ± 2.8
		1000	5/5	2.2 ± 0.6	48.2 ± 3.2	2.6 ± 0.6	53.7 ± 5.0
24 時間	MMC (陽性対照)	0.6	4/0	8.5 ± 2.9	57.5 ± 5.6	NE	NE
		1.6	4/0	22.6 ± 8.4	60.3 ± 3.3	NE	NE

平均 ± 標準誤差
NE：実施せず
a：結果が背景値以内であったため、検定は実施せず　　b：多染性赤血球 1000 個あたりの数　　c：投与期間

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　マウス経口投与がん原性試験

報告書の題名　：Two-Year Oral Carcinogenicity Study in CD1 Mice
被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：マウス/ICR
投与期間　：2 年間(雄性：104 週間、雌性：99 週間)
試験番号　：TT #[redacted]-6031
試験開始週齢　：5 週齢
休薬期間　：なし
資料番号　：4.2.3.4.1-1
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法　：強制経口
GLP 適用　：適
溶媒/投与形態　：10%PEG 水溶液/懸濁液

高用量の設定根拠　：マウス 3 箇月間反復経口投与毒性試験(2.6.6.3.1)及びトキシコキネティクス試験(2.6.7.6)の結果、FDA Carcinogenicity Assessment Committee の勧告により決定

特記事項　：雄 90 mg/kg/日、雌 150 mg/kg/日の投与でがん原性なし。対照群 1 及び 2(10%PEG 水溶液投与)並びに対照群 3(0.5%(w/v)メチルセルロース水溶液投与、がん原性評価対象外)を設定し、10%PEG 水溶液投与対照群と途中死亡率に差異がないことを確認。対照群 3(雌雄各 50 匹)の途中死亡数(途中死亡率)は、雄で 26 匹(52%)、雌で 30 匹(60%)。

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		10	15	30	50	90	150
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
血漿中濃度 (μmol/L)[a]：										
投与 5 週 (0.5h)	BLQ	BLQ	NE	NE	0.864	1.15	8.11	15.9	32.5	45.9
(24h)	NE	NE	NE	NE	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.0354
投与 27 週 (0.5h)	BLQ	BLQ	NE	NE	1.01	1.88	6.08	6.95	32.5	51.2
(24h)	NE	NE	NE	NE	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.0352	0.0467
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重 (%[b])										
投与 102 週(雄)/98 週(雌)	46.4 g	40.1 g	45.9 g	40.0 g	+2	+2	-1	-2	+5	+1
体重増加量 (g)										
投与 102 週(雄)/98 週(雌)	13.9	14.9	13.4	15.2	14.9	15.6	13.1	14.1	15.7	15.6
途中死亡数[c]	22	27	28	29	27	29	27	29	27	24
途中死亡率 (%)	44	54	56	58	54	58	54	58	54	48

NE：実施せず　　-：特記すべき所見なし
a：平均値　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群(対照 1)との差を%で示す。　　c：死後発見又は切迫屠殺

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6031 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		10	15	30	50	90	150
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
原発腫瘍 (例数)										
副腎										
腺腫	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-
良性紡錘形腫瘍	1	-	3	1	2	-	1	-	1	-
肺										
腺腫	8	3	10	6	10	7	12	6	10	10
腺癌	10	2	3	2	3	1	8	3	4	4
原発部位の未確定腫瘍										
リンパ腫	4	10	6	14	7	9	5	12	9	9
白血病	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-
組織球肉腫	1	5	-	1	-	4	1	2	-	4
ハーダー腺										
腺腫	12	2	2	1	6	-	6	2	3	2
腺癌	-	1	1	-	1	-	-	-	-	1
肝臓										
血管肉腫	1	1	1	2	1	1	3	-	3	3
肝細胞腺腫	2	-	2	1	1	1	2	1	3	1
肝細胞癌	1	-	7	1	8	1	9	2	6	-
皮膚										
線維肉腫	1	1	3	1	-	2	1	1	3	-
乳頭腫	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
悪性線維組織球腫	1	2	1	1	-	-	-	-	1	1
骨肉腫	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-

-：所見なし

2.6.7.10.1 マウス経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6031 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		10	15	30	50	90	150
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
原発腫瘍 (例数)										
脾臓										
血管肉腫	2	-	2	-	2	3	1	-	3	2
下垂体										
腺腫	1	2	2	1	3	2	1	2	3	2
脳										
悪性髄膜腫	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
精巣										
良性間細胞腫	1	NE	1	NE	1	NE	2	NE	1	NE
卵巣										
嚢胞腺腫	NE	4	NE	1	NE	2	NE	3	NE	-
悪性黄体腫	NE	-	NE	-	NE	-	NE	-	NE	2
良性黄体腫	NE	1	NE	-	NE	1	NE	-	NE	-
子宮										
良性間質腫瘍	NE	-	NE	-	NE	-	NE	2	NE	1
悪性間質腫瘍	NE	-	NE	1	NE	1	NE	-	NE	1
腺癌	NE	-	NE	-	NE	1	NE	2	NE	1
ポリープ	NE	3	NE	2	NE	4	NE	1	NE	2
血管肉腫	NE	-	NE	1	NE	1	NE	-	NE	-
平滑筋腫	NE	1	NE	-	NE	-	NE	1	NE	-
平滑筋肉腫	NE	-	NE	-	NE	1	NE	1	NE	-

-：所見なし　　NE：実施せず

2.6.7.10.1　マウス経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6031 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		10	15	30	50	90	150
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50
原発腫瘍 (例数)										
子宮頸部										
悪性間質腫瘍	NE	-	NE	-	NE	-	NE	-	NE	2
良性間質腫瘍	NE	-	NE	1	NE	-	NE	1	NE	1
ポリープ	NE	1	NE	-	NE	1	NE	-	NE	-
乳腺										
腺癌	-	1	-	2	-	2	-	2	-	3
悪性腺棘細胞腫	-	-	-	-	-	2	-	1	-	-

-：所見なし　　NE：実施せず

2.6.7.10.2　ラット経口投与がん原性試験

報告書の題名　：Two-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats with Six-Month Toxicokinetic Evaluation
被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：ラット/SD
投与期間　：2 年間(雌雄性 104 週間)
試験番号　：TT #[redacted]-6036
試験開始週齢　：4～5 週齢
休薬期間　：なし
資料番号　：4.2.3.4.1-2
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法　：強制経口
GLP 適用　：適
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
高用量の設定根拠　：ラット 3 箇月間及び 6 箇月間反復経口投与毒性試験(2.6.6.3.3 及び 2.6.6.3.4)の結果、FDA Carcinogenicity Assessment Committee の勧告により決定
特記事項　：雄 30 mg/kg/日、雌 180 mg/kg/日の投与でがん原性なし。対照群 1 及び 2 を設定(ともに 20%PEG 水溶液投与)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		3	10	20		30	60	180
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雄 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雌 50
トキシコキネティクス[a]：											
投与 14 週											
C_{max} (μmol/mL)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	13.6	NE
AUC_{0-24} (μmol·h/mL)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	83.5	NE
血漿中濃度 (μmol/L)[a]：											
投与 14 週 (2h)	BLQ	BLQ	NE	NE	0.162	1.06	5.98	11.6	5.52	7.05	39.8
(24h)	NE	NE	NE	NE	BLQ	0.0473	0.128	0.155	0.151	0.223	0.915
投与 27 週 (2h)	BLQ	BLQ	NE	NE	0.129	0.778	5.37	8.68	6.35	10.2	24.5
(24h)	NE	NE	NE	NE	BLQ	0.0569	0.111	0.154	0.149	0.291	1.28
一般状態											
流涎	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
異常姿勢[b]	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
体重 (%[c])											
投与 102 週	586.4 g	313.1 g	591.8 g	305.6 g	-2	-5	-10	-3	-14	-10	-11
体重増加量 (g)											
投与 102 週	451.1	203.3	458.7	197.0	440.8	423.9	391.3	192.9	369.8	173.9	168.2

NE：実施せず　　-：特記すべき所見なし　　a：平均値
b：側臥位、仰臥位又は横臥位　　c：対照群は平均値を示す。投与群は対照群(対照 1)との差を%で示す。

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6036 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		3	10	20		30	60	180
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雄 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雌 50
途中死亡数[a]	16	19	20	24	20	19	12	15	11	21	12
途中死亡率 (%)	32	38	40	48	40	38	24	30	22	42	24
原発腫瘍(例数)											
白色脂肪組織											
脂肪腫	-	-	-	-	-	1	1	-	2	-	-
膵臓											
膵島細胞癌	2	-	2	-	2	1	-	-	-	-	-
膵島細胞腺腫	6	3	4	-	2	3	2	-	2	-	-
脳											
星状膠細胞腫	2	1	4	-	1	2	-	3	1	1	1
細網症	-	-	1	1	-	-	-	-	1	-	-
下垂体 (前葉)											
腺腫	11	36	17	36	16	17	14	24	12	33	14
腺癌	-	2	-	1	-	1	-	1	-	-	-
副腎											
腺腫	-	-	1	1	-	1	-	1	-	-	-
良性褐色細胞腫	2	-	1	-	3	5	-	1	2	2	3
悪性褐色細胞腫	1	-	-	1	1	-	1	-	1	-	-
甲状腺											
傍濾胞細胞腺腫	1	4	2	2	6	2	2	1	3	3	3
傍濾胞細胞癌	-	-	2	1	-	-	-	-	1	1	1
濾胞細胞腺腫	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-

-：所見なし　　a：死後発見又は切迫屠殺.

2.6.7.10.2　ラット経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6036 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		3	10	20		30	60	180
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雄 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雌 50
原発腫瘍 (例数)											
上皮小体											
腺腫	1	1	1	-	2	-	-	-	2	-	-
心臓 (心内膜)											
良性神経鞘腫	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-
胃											
乳頭腫	2	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
皮膚											
良性基底細胞腫	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	-
線維腫	1	-	-	-	1	1	1	-	3	-	-
線維肉腫	1	-	-	1	1	-	1	1	1	-	-
血管肉腫	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
良性角化棘細胞腫	2	-	3	-	1	3	2	-	2	-	-
脂肪腫	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
乳頭腫	-	1	2	-	1	-	1	-	1	-	-
扁平上皮癌	3	-	3	1	5	2	1	1	3	-	-
乳腺											
腺腫	-	4	1	5	1	-	-	1	-	1	-
腺癌	-	14	-	12	-	-	-	4	-	9	2
線維腺腫	-	14	-	7	-	-	-	9	-	4	3
肝臓											
腺腫	-	1	1	1	-	-	1	-	-	-	-

-：所見なし

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6036 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		3	10	20		30	60	180
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雄 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雌 50
原発腫瘍 (例数)											
体腔 (腹膜)											
脂肪腫	-	-	1	-	1	-	2	-	-	-	-
小腸											
平滑筋腫	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-
胸腺											
良性胸腺腫	-	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-
口 (歯肉)											
扁平上皮癌	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
原発部位の未確定腫瘍											
組織球肉腫	1	1	2	-	3	4	-	1	-	-	1
白血病	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-
精巣											
良性間細胞腫	2	NE	-	NE	1	2	-	NE	3	NE	NE
子宮											
腺癌	NE	-	NE	1	NE	NE	NE	1	NE	1	-
ポリープ	NE	2	NE	1	NE	NE	NE	1	NE	1	3
子宮頸部											
ポリープ	NE	1	NE	-	NE	NE	NE	-	NE	2	1
悪性神経鞘腫	NE	-	NE	1	NE	NE	NE	2	NE	-	1
内膜間質肉腫	NE	-	NE	1	NE	NE	NE	2	NE	-	-

-：所見なし.　　NE：実施せず

2.6.7.10.2 ラット経口投与がん原性試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-6036 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照 1)		0 (対照 2)		3	10	20		30	60	180
動物数	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雄 50	雄 50	雄 50	雌 50	雄 50	雌 50	雌 50
非腫瘍性変化											
総数：グレード (例数)											
副腎皮質球状帯の空胞化	-	-	1：+(1)	-	-	2：±(2)	16： ±(8), +(8)	4：±(4)	20： ±(11), +(9)	14： ±(9), +(5)	21： ±(9), +(12)
白色脂肪組織の 褐色脂肪蓄積	-	-	1：±(1)	-	-	4：±(4)	17：±(17)	1：±(1)	19： ±(18), +(1)	3： ±(2), +(1)	4： ±(2), +(2)

-：所見なし
±：ごく軽度　　+：軽度

2.6.7.11　生殖発生毒性：重要な試験以外の試験

被験物質：ビベグロン

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg)	性別・動物数	特記すべき所見	試験番号	資料番号
ラット/SD	強制経口(20%PEG 水溶液/懸濁液)	妊娠 6～20 日	10、30、180、300	雌性・6 匹/群	すべてのビベグロン投与群：一般状態、体重、摂餌量及び胚・胎児発生に被験物質投与による毒性なし 本試験用量：高用量は 300 mg/kg 以上を推奨	TT#[redacted]-7285	4.2.3.5.2-3
ウサギ/Dutch Belted	強制経口(20%PEG 水溶液/懸濁液)	単回	10、30、100、300、900	雌性・3 匹/群	非妊娠ウサギを使用 900 mg/kg：死亡 300 mg/kg 以下：耐量と判断	TT#[redacted]-7177	4.2.3.5.2-4
ウサギ/Dutch Belted	強制経口(20%PEG 水溶液/懸濁液)	妊娠 7~20 日	10、100、300、600	雌性・8 匹/群	10、100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg：生存胎児重量の減少 600 mg/kg：死亡 本試験用量：30、100 及び 300 mg/kg を推奨	TT#[redacted]-7175	4.2.3.5.2-5
ラット/SD	強制経口(20%PEG 水溶液/懸濁液)	妊娠 6 日～分娩後 20 日	100、300、500、700	雌性・6 匹/群	100 mg/kg 以上：出生児の体重及び体重増加量の減少又は減少傾向 500 mg/kg：体重、体重増加量及び摂餌量の減少又は減少傾向 700 mg/kg：死亡 本試験用量：30、100、500 mg/kg を推奨	[redacted]	4.2.3.5.3-2

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

2.6.7.12.1　雄ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

報告書の題名　：Oral Fertility Study in Male Rats
被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：雄性ラット/SD
投与期間　：6 週間(交配前 15 日～交配期間～計画殺前日)
試験番号　：TT#[redacted]-7110
試験開始週齢　：11 週齢
投与方法　：強制経口
資料番号　：4.2.3.5.1-1
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
GLP 適用　：適
特記事項　：なし
無影響量及び無毒性量　：親動物の一般毒性に関する無影響量及び無毒性量：10 mg/kg/日
　生殖機能及び初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量：300 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	300
動物数	20	20	20	20
途中死亡	0	0	0	0
一般状態				
流涎	-	-	-	+
体重 (%[a])				
投与 3 週	349 g	-1	-2	-7
投与 6 週	395 g	-1	-4	-12
体重増加量 (g)				
投与 1～3 週	34.5	33.9	26.8	7.50
投与 3～6 週	13.9	10.9	8.10	-10.7
摂餌量の減少[b]	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。　　b：残餌観察による評価

2.6.7.12.1　雄ラット授胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験（続き）

試験番号：TT#[redacted]-7110 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	300
動物数	20	20	20	20
交尾率 (%)	100	100	100	100
妊娠動物数	20	20	18	20
授胎率 (%)	100	100	90	100
着床前死亡率 (%)	4.0	5.3	4.9	12.3
着床後死亡率 (%)	4.6	3.8	3.8	6.3
平均生存胎児数	14.7	14.9	14.2	12.8
精子検査	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-
器官重量[a]				
精巣 (実重量：g)	3.55	0	0	-3
精巣 (体重比：%)	0.9024	+1	+4	+11

-：特記すべき所見なし
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.12.2　雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

報告書の題名　：Oral Fertility Study in Female Rats
動物種/系統　：雌性ラット/SD　　投与期間　：交配前 14 日～交配期間～妊娠 7 日
試験開始週齢　：8 週齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法　：強制経口
帝王切開日　：妊娠 15～17 日　　溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
特記事項　：なし
無影響量及び無毒性量　：母動物の一般毒性に関する無影響量及び無毒性量：300 mg/kg/日
　　生殖機能及び初期胚発生に関する無影響量及び無毒性量：300 mg/kg/日

被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT#[redacted]-7320
資料番号　：4.2.3.5.1-2
GLP 適用　：適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	30	100	300	1000
動物数	20	20	20	20	20
途中死亡	0	0	0	0	2
一般状態					
活動性低下	-	-	-	-	+
低体温	-	-	-	-	+
被毛の尿汚れ	-	-	-	-	+
無便	-	-	-	-	+
鼻腔からの赤色分泌物	-	-	-	-	+
被毛の変色	-	-	-	-	+
尾又は耳先端部の血様物	-	-	-	-	+
体重 (%[a])					
交配前 (投与 14 日)	231 g	-1	+4	+2	+5
妊娠期間 (妊娠 15 日)	339 g	-2	+2	0	0

-：特記すべき所見なし
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.12.2 雌ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験（続き）

試験番号：TT#[redacted]-7320 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	30	100	300	1000
動物数	20	20	20	20	20
体重増加量 (g)					
交配前 (投与 1～14 日)	33	32	44	39	46
妊娠 8～15 日	51	47	52	45	45
摂餌量 (%[a])					
交配前 (投与 5 日)	22 g	-5	-5	-14	-36
交配前 (投与 12 日)	21 g	0	+14	+14	+14
妊娠期間 (妊娠 12 日)	30 g	0	+13	+13	+23
平均交配期間 (4 日周期)[b]	1.20	1.10	1.35	1.25	1.17
交尾率 (%)	100	100	100	100	100
妊娠動物数	20	19	20	20	13
平均黄体数	16.3	16.6	16.5	16.6	16.8
平均着床数	15.7	15.8	16.1	15.9	16.1
受胎率 (%)	100	95	100	100	72
着床前死亡率 (%)	3.3	4.9	2.4	4.2	4.0
着床後死亡率 (%)	5.4	6.8	7.7	7.6	5.6
平均生存胎児数	14.9	14.7	14.9	14.7	15.2
剖検 (例数)					
結腸の拡張	0	0	1	1	6[c]

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
b：交尾開始日から 4 日間を 1 周期とし、交尾するまでの周期数を示す。
c：途中死亡 2 例を含む。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験

報告書の題名　：Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats
動物種/系統　：雌性ラット/SD　　投与期間　：妊娠 6～20 日
試験開始週齢　：10 週齢　　休薬期間　：－
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法　：強制経口
帝王切開日　：妊娠 21 日　　溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
特記事項　：1000 mg/kg 群で死亡が認められたため、妊娠 17 日までに試験を終了し、胎児検査は実施せず。トキシコキネティクス用動物(8 匹/群、最終採血終了後に屠殺)のデータを母動物の評価に含めた(胎児検査は除く)。
無影響量及び無毒性量　：母動物の一般毒性に関する無影響量及び無毒性量：300 mg/kg/日
胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量：300 mg/kg/日

被験物質　：ビベグロン
試験番号　：TT#[redacted]-7280
資料番号　：4.2.3.5.2-1
GLP 適用　：適

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	300	1000
交尾動物数		24	28	28	28	28
妊娠動物数		24	28	27	28	28
トキシコキネティクス用動物		4	8	8	8	8
トキシコキネティクス[a]：						
妊娠 15 日						
C_{max} (μmol/L)		NC	2.66	23.5	63.8	325
AUC_{0-24} (μmol·h/L)		NC	29.8	289	896	6090
母動物	途中死亡	0	0	0	0	5
	流産	0	0	0	0	0

NC：算出せず
a：各測定時点での平均値から算出

2.6.7.13.1 ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-7280 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	300	1000
妊娠動物数		24	28	27	28	28
トキシコキネティクス用動物		4	8	8	8	8
帝王切開動物数		20	20	19	20	NE
母動物	一般状態					
	無便、被毛の尿汚れ、鼻腔からの赤色又は褐色の分泌物、膣からの赤色又は褐色分泌物、血様物、餌こぼしの増加、低体温、自発運動の低下、脱毛、流涙	-	-	-	-	+
	体重 (%[a])					
	妊娠 14 日	293 g	+3	+5	+2	-10
	妊娠 21 日	400 g	+3	+4	+3	NE
	体重増加量 (g)					
	妊娠 6～14 日	53.5	55.3	55.2	53.8	20.2
	妊娠 6～21 日	159	167	167	165	NE
	摂餌量 (%[a])					
	妊娠 14 日	28 g	+7	+21	+18	-32
	妊娠 20 日	31 g	+10	+23	+23	NE
	剖検所見					
	胃、十二指腸又は盲腸の拡張、便の蓄積、硬化	-	-	-	-	+
	平均黄体数	13.6	14.5	14.3	15.0	NE
	平均着床数	12.4	13.7	13.8	13.6	NE
	着床前死亡率 (%)	9.1	5.4	3.1	8.3	NE

-：特記すべき所見なし　　NE：実施せず　　a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.13.1　ラット胚・胎児発生に関する経口投与試験 (続き)

試験番号：TT#[redacted]-7280 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	300	1000
妊娠動物数		24	28	27	28	28
帝王切開動物数		20	20	19	20	NE
胎児	着床後死亡率 (%)	2.5	4.3	6.0	3.9	NE
	平均生存胎児数	12.0	13.1	12.9	13.1	NE
	性比 (雌/(雄+雌))	0.49	0.50	0.49	0.45	NE
	平均胎児体重 (g)					NE
	雄	5.96	5.80	5.78	5.53	NE
	雌	5.56	5.54	5.46	5.25	NE
	外表検査	-	-	-	-	NE
	内臓検査	-	-	-	-	NE
	骨格検査	-	-	-	-	NE
	骨化進行度	-	-	-	-	NE

-：特記すべき所見なし　　NE：実施せず

2.6.7.13.2　ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験

報告書の題名　：Oral Embryo-Fetal Developmental Toxicity and Toxicokinetic Study in Rabbits
被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：雌性ウサギ/Dutch Belted　投与期間　：妊娠 7～20 日
試験番号　：TT#[redacted]-7170
試験開始週齢　：28 週齢　休薬期間　：－
資料番号　：4.2.3.5.2-2
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法　：強制経口
GLP 適用　：適
帝王切開日　：妊娠 28 日　溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液
特記事項　：トキシコキネティクス用動物(4 匹/群、最終採血終了後に屠殺)のデータを母動物の評価に含めた(胎児検査は除く)。
無影響量及び無毒性量　：母動物の一般毒性に関する無影響量及び無毒性量：100 mg/kg
胚・胎児発生に関する無影響量及び無毒性量：100 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	300
交尾動物数		22	22	22	22
妊娠動物数		19	22	22	22
トキシコキネティクス用動物		4	4	4	4
トキシコキネティクス[a]：					
妊娠 15 日					
C_{max} (μmol/mL)		NC	79.0	211	359
AUC_{0-24} (μmol·h/mL)		NC	280	929	2930
母動物	途中死亡	0	0	0	0
	流産	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	体重 (%[b])				
	妊娠 13 日	2065 g	+2	+1	0
	妊娠 28 日	2269 g	+2	+1	0
	体重増加量 (g)				
	妊娠 7～21 日	155	164	162	163
	妊娠 21～28 日	109	125	117	94.8

NC：算出せず　-：特記すべき所見なし
a：平均値　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する経口投与試験(続き)

試験番号：TT#[redacted]-7170 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	300
妊娠動物数		19	22	22	22
帝王切開動物数		15	18	18	18
母動物	摂餌量 (%[a])				
	妊娠 8 日	89 g	-3	-4	-30
	妊娠 13 日	90 g	-4	-4	-21
	妊娠 28 日	92 g	+4	+7	+8
	剖検	-	-	-	-
	平均黄体数	7.1	7.7	7.6	7.7
	平均着床数	6.4	7.1	6.8	7.1
	着床前死亡率 (%)	8.3	7.3	10.7	8.1
胎児	着床後死亡率 (%)	1.9	1.5	2.1	2.5
	平均生存胎児数	6.3	7.0	6.6	6.9
	性比 (雌/(雄+雌))	0.48	0.49	0.56	0.53
	平均胎児体重 (g)				
	雄	31.3	31.7	31.5	28.6
	雌	32.2	30.4	31.1	27.7
	外表検査	-	-	-	-
	内臓検査	-	-	-	-
	骨格検査	-	-	-	-
	骨化進行度：発現胎児数 (%)				
	不完全骨化　頭蓋骨	1(0.95)	2(1.2)	1(0.69)	11(7.3)
	胸骨分節	2(1.9)	1(1.1)	0	6(4.5)
	中手骨	0	3(2.9)	0	11(8.8)
	距骨-踵骨	0	0	0	2(1.5)

-：特記すべき所見なし　　a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

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経口投与試験

2.6.7.14.1　ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験

報告書の題名　：Study for Effects of KRP-114V on Pre- and Postnatal Development, including Maternal Function by Oral Administration in Rats
被験物質　：ビベグロン

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

試験開始週齢　：13 週齢
同腹児数の調整　：4 匹/性/腹
資料番号　：4.2.3.5.3-1

初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法　：強制経口
GLP 適用　：適

特記事項　：なし
溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液

無毒性量　：母動物の一般毒性に関する無毒性量：30 mg/kg/日
母動物の生殖機能に関する無毒性量：100 mg/kg/日
出生児に関する無毒性量：100 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	500
交尾動物数		20	20	20	20
妊娠動物数		20	19	19	20
分娩動物数		20	19	19	20
母動物	途中死亡	0	0	0	0
	流産	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	体重 (%[a])				
	妊娠 9 日	309.16 g	0	0	-2
	妊娠 20 日	417.36 g	+1	+1	0
	分娩後 21 日	324.34 g	0	+3	+2

-：特記すべき所見なし
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験 (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	500
交尾動物数		20	20	20	20
妊娠動物数		20	19	19	20
分娩動物数		20	19	19	20
母動物	体重増加量 (g[a])				
	妊娠 9 日	12.05	14.35	10.66	5.17##
	分娩後 4 日	33.46	30.06	21.54**	19.36**
	分娩後 14 日	43.11	35.02	24.35**	27.74**
	摂餌量 (%[b])				
	妊娠 9 日	22.95 g	0	-1	-29**
	妊娠 20 日	25.50 g	+8	+15**	+27**
	分娩後 21 日	77.19 g	+1	+2	-6
	剖検所見	-	-	-	-
	平均妊娠期間 (日)	22.20	22.26	22.21	22.20
	平均着床痕数	14.70	14.95	14.79	14.75
	平均出産児数	14.2	14.3	14.0	14.1
	平均出産率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
	平均出生率 (%)	94.933	95.013	94.216	93.310
	平均死産率 (%)	1.439	0.376	0.727	2.313
	全児死亡母動物数	0	0	0	2 [c]

-：特記すべき所見なし

a：妊娠 6 日又は分娩 0 日を基準として算出　　b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

c：分娩後 4 日及び 10 日に全児死亡

##：$p<0.01$ (Steel 検定)　　**：$p<0.01$ (Dunnett 法)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験 (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	500
分娩動物数		20	19	19	20
出生児	外表異常児数	0	0	0	0
	一般状態 (全期間)	-	-	-	-
	性比 (雄/雌)	1.0	1.0	0.9	1.2
	4 日生存率 (%)	98.321	99.361	98.575	91.587
	離乳率 (%)	100.000	100.000	100.000	92.763
	平均出生児体重 (%[a])				
	雄　0 日齢	6.972 g	-2	-1	-7*
	21 日齢	61.978 g	+2	-4	-24**
	平均出生児体重 (%[a])				
	雌　0 日齢	6.555 g	-1	0	-6*
	21 日齢	60.342 g	+1	-5	-25**
	平均離乳後体重 (%[a])				
	雄　離乳後 50 日 (生後 70 日)	461.93 g	-1	-3	-10**
	雌　離乳後 50 日 (生後 70 日)	267.06 g	-4	-4	-8**

-：特記すべき所見なし
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
*：$p<0.05$、**：$p<0.01$ (Dunnett 法)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験 (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	500
分娩動物数		20	19	19	20
出生児	平均体重増加量 (g)				
	雄 0～4 日齢	4.407	4.514	3.963	2.489##
	0～21 日齢	55.005	56.320	52.774	40.261**
	雌 0～4 日齢	4.318	4.229	3.939	2.521##
	0～21 日齢	53.787	54.243	50.784	39.040##
	平均離乳後体重増加量 (g)				
	雄 離乳後 1～50 日	399.27	394.63	386.93	368.67*
	雌 離乳後 1～50 日	206.49	196.06	198.54	199.79
	妊娠体重 (%[a])				
	雌 妊娠 13 日	354.86 g	-3	-1	-6
	発育分化[b]				
	毛生 (%)				
	雄 8 日齢	100.000	100.000	100.000	92.982
	雌 8 日齢	100.000	100.000	100.000	96.296
	切歯萌出 (%)				
	雄 11 日齢	95.000	96.053	97.368	81.944$
	雌 11 日齢	96.250	92.105	89.474	76.389$

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。　b：(分化児数 / 検査児数) × 100

*：p<0.05(Dunnett 法)、**：p<0.01(Dunnett 法)　##：p<0.01(Steel 検定)　$：p<0.05(Wilcoxon 検定)

2.6.7.14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験 (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	30	100	500
分娩動物数		20	19	19	20
出生児	発育分化 [a]				
	眼瞼開裂 (%)				
	雄　15 日齢	100.000	98.684	100.000	90.278
	雌　15 日齢	98.750	100.000	100.000	90.278
	包皮分離 (%)				
	雄　離乳後 24 日	75.000	78.947	68.421	33.333$
	機能検査 [b]				
	面上正向反射 (%)				
	雄　5 日齢	87.500	90.789	86.842	81.579
	雌　5 日齢	82.500	88.158	81.579	71.491
	視覚性踏み直り反射 (%)				
	雄　16 日齢	100.000	100.000	100.000	94.444
	雌　16 日齢	100.000	100.000	100.000	94.444
	運動協調性検査	-	-	-	-
	学習能力検査	-	-	-	-
	情動性検査	-	-	-	-
	生殖能力検査	-	-	-	-
	剖検 (離乳時、交配期間終了時)	-	-	-	-
	帝王切開時検査	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし　　a：(分化児数 / 検査児数) × 100　　b：(反応児数 / 検査児数) × 100

$：$p<0.05$(Wilcoxon 検定)

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当試験なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当試験なし

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　ラット光毒性試験

報告書の題名　：Three Day Oral (Gavage) Phototoxicity and Bioanalysis Evaluation of MK-4618 in Female Pigmented Rats　被験物質　：ビベグロン
動物種/系統　：雌性ラット/Long-Evans　投与期間　：3 日間　試験番号　：TT#[redacted]-9012
試験開始週齢　：10 週齢　投与方法　：強制経口　資料番号　：4.2.3.7.1 -1
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　溶媒/投与形態　：20%PEG 水溶液/懸濁液　GLP 適用　：適
陽性対照　：なし
特記事項　：3 日間投与。最終投与の 2 時間後に 0.5MED(minimal erythema dose：最小紅斑量)の紫外線を 30 分間照射。
無影響量　：光毒性に対する無影響量：300 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	30	300
動物数	5	5	5
血漿中濃度 (μg/mL)[a]			
投与 1 時間後	BLQ	0.941	28.8
投与 2 時間後	BLQ	3.31	32.9
投与 4 時間後	BLQ	1.24	16.6
一般状態	-	-	-
皮膚反応	-	-	-
体重	-	-	-
眼科検査	-	-	-
病理組織学的検査 (眼及び視神経)	-	-	-

-：特記すべき所見なし　　a：平均値

2.6.7.17.2 不純物の毒性試験

2.6.7.17.2.1 不純物の Ames 試験： 物質E+

報告書の題名 ： 物質E+ の微生物を用いる変異原性試験

被験物質 ： 物質E+
Lot No. (純度) : [redacted](97.85%)
試験番号 : [redacted]
資料番号 : 4.2.3.7.2-16
GLP 適用 : 適 (安衛法)

菌株 : *S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系 : PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒 : 被験物質(水)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照 : AF-2、NaN_3、9-AA、2-AA
細胞毒性 : 菌の生育阻害あり
独立して実施した試験数 : 2
プレート数 : 2 枚
分析細胞数/培養 : -
処理 : プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性 : あり

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (水)	0	19	129	8	14	38
	物質E+	1.22	17	114	10	14	38
		4.88	19	124	10	14	34
		19.5	21	122	9	17	35
		78.1	24	122	13	14	35
		313	26	136	11	16	35
		1250	35*	188	26	29	40
		5000	10*	267	8*	17*	51
	陽性対照 [a]		629	523	497	388	153
代謝活性化あり	陰性対照 (水)	0	22	139	13	20	38
	物質E+	1.22	25	152	12	20	36
		4.88	34	134	10	22	37
		19.5	26	130	10	18	39
		78.1	28	135	12	22	40
		313	25	134	14	23	43
		1250	32	150	12	29	51
		5000	193	702	37	47	207
	陽性対照 [b]		239	814	267	149	1097

*：菌の生育阻害
a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvr*A)， NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535)， 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.1 不純物の Ames 試験： 物質E+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (水)	0	17	124	10	15	35
なし	物質E+	39.1	17	NT	NT	NT	NT
		78.1	17	NT	NT	NT	NT
		156	18	132	8	15	38
		313	24	146	8	17	38
		625	30	166	10	29	34
		1250	31*	203	17	34	38
		2500	21*	228	25	31	54
		5000	15*	273	7*	20*	54
	陽性対照 [a]		636	501	495	405	146
代謝活性化	陰性対照 (水)	0	27	140	11	19	39
あり	物質E+	156	27	145	13	21	33
		313	28	169	13	21	35
		625	29	150	11	24	40
		1250	34	165	11	29	49
		2500	56	251	20	40	47
		5000	162	705	34	60	190
	陽性対照 [b]		225	843	238	159	1115

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.2　不純物の Ames 試験：物質F+

報告書の題名　：物質F+ の微生物を用いる変異原性試験

被験物質　：物質F+
Lot No. (純度)　：[redacted](99.9%)
試験番号　：[redacted]
資料番号　：4.2.3.7.2-10
GLP 適用　：適 (安衛法)

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：なし
独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：あり

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化 なし	陰性対照 (DMSO)	0	25	101	11	13	46
	物質F+	4.88	30	96	9	16	44
		19.5	30	97	10	15	40
		78.1	29	102	12	18	35
		313	51	205	15	20	43
		1250#	56	230	44	8	26
		5000#	32	194	23	17	27
	陽性対照 a		678	351	429	1663	214
代謝活性化 あり	陰性対照 (DMSO)	0	39	93	13	17	44
	物質F+	4.88	37	106	13	18	42
		19.5	30	121	10	17	49
		78.1	47	197	17	14	43
		313	61	360	23	21	31
		1250#	38	336	52	12	29
		5000#	40	288	41	13	31
	陽性対照 b		441	727	332	184	750

物質F+：[redacted]
#：プレート上に沈殿
a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*)，NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535)，ICR-191:0.5 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.2 不純物の Ames 試験： 物質F+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	26	97	12	12	35
なし	物質F+	78.1	32	103	NT	NT	NT
		156	41	117	NT	NT	NT
		313	45	202	19	9	34
		625	55	268	23	11	24
		1250#	50	243	30	5	26
		2500#	40	271	19	12	28
		5000#	48	218	15	12	25
	陽性対照 [a]		719	394	375	1756	187
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	33	91	8	15	29
あり	物質F+	19.5	NT	131	NT	NT	NT
		39.1	NT	135	NT	NT	NT
		78.1	NT	179	8	NT	NT
		156	NT	257	16	NT	NT
		313	45	364	24	11	28
		625	38	383	47	17	27
		1250#	51	389	61	14	28
		2500#	31	379	40	9	31
		5000#	46	406	44	16	34
	陽性対照 [b]		512	791	344	133	718

NT：実施せず　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191:0.5 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.3　不純物の Ames 試験：物質G+

報告書の題名　：　物質G+　の微生物を用いる変異原性試験

被験物質　：物質G+
Lot No. (純度)　：K[redacted]0854(91.2%)
試験番号　：[redacted]
資料番号　：4.2.3.7.2-17
GLP 適用　：適 (安衛法)

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(水)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：菌の生育阻害あり
独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (水)	0	21	97	8	9	33
	物質G+	0.31	14	98	12	5	30
		1.2	16	99	7	8	35
		4.9	16	97	9	6	26
		20	22	106	8	5	26
		78	18	105	9	6	36
		313	22	107	9	6	35
		1250	29	143	9	9	31
		5000	0*	0*	0*	0*	33
	陽性対照 [a]		411	413	401	3146	104
代謝活性化あり	陰性対照 (水)	0	24	113	10	12	42
	物質G+	0.31	21	117	14	13	38
		1.2	26	139	9	10	35
		4.9	24	128	9	10	33
		20	24	128	9	11	28
		78	27	134	8	14	30
		313	29	140	9	12	36
		1250	30	157	13	10	43
		5000	26	167	14	9	53
	陽性対照 [b]		363	783	222	107	464

*：菌の生育阻害
a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*)，NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535)，ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.3 不純物の Ames 試験： 物質G$^+$ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			本試験				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (水)	0	21	78	9	8	31
なし	物質G$^+$	78	17	95	10	6	NT
		156	21	104	10	7	35
		313	22	89	9	8	32
		625	24	103	9	6	31
		1250	27	135	8	11	29
		2500	25	129	11	10	29
		5000	0*	0*	0*	0*	33
	陽性対照 [a]		418	411	407	2552	94
代謝活性化	陰性対照 (水)	0	26	103	9	17	34
あり	物質G$^+$	156	27	112	11	18	34
		313	29	117	8	15	39
		625	30	123	11	10	39
		1250	27	128	8	15	36
		2500	31	144	12	14	37
		5000	28	169	11	18	37
	陽性対照 [b]		338	703	213	108	468

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.4 不純物の Ames 試験： 物質H^+

報告書の題名 ： 物質H^+ の微生物を用いる変異原性試験

被験物質 ： 物質H^+
Lot No. (純度) ： K[redacted]0844(94.6%)
試験番号 ： [redacted]
資料番号 ： 4.2.3.7.2-18
GLP 適用 ： 適 (安衛法)

菌株 ： *S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系 ： PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒 ： 被験物質(水)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照 ： AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性 ： 菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数 ： 2
プレート数 ： 2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養 ： -
処理 ： プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性 ： なし

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化 なし	陰性対照 (水)	0	15	90	8	6	29
	物質H^+	1.2	13	96	9	5	30
		4.9	15	87	7	6	23
		20	14	103	7	5	27
		78	14	86	7	5	27
		313	0*	0*	0*	0*	31
		1250	0*	0*	0*	0*	2*
		5000	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [a]		381	462	403	2500	107
代謝活性化 あり	陰性対照 (水)	0	23	110	8	11	31
	物質H^+	1.2	24	106	8	13	35
		4.9	23	103	9	11	29
		20	23	109	8	11	30
		78	22	106	8	10	32
		313	0*	0*	0*	0*	35
		1250	0*	0*	0*	0*	14*
		5000	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [b]		370	760	222	107	452

*：菌の生育阻害
a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.4 不純物の Ames 試験： 物質H^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			本試験				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (水)	0	19	93	7	5	23
	物質H^+	9.8	18	99	7	4	NT
		20	20	91	7	5	NT
		39	16	98	7	5	22
		78	13	54	6	5	20
		156	4	0*	3	3	22
		313	0*	0*	0*	0*	20
		625	NT	NT	NT	NT	23
		1250	NT	NT	NT	NT	7*
	陽性対照 [a]		423	398	391	2474	91
代謝活性化あり	陰性対照 (水)	0	24	101	11	12	25
	物質H^+	9.8	27	98	8	12	NT
		20	23	109	8	11	NT
		39	25	103	9	7	26
		78	16	90	5	7	24
		156	0*	0*	2	0*	22
		313	0*	0*	0*	0*	25
		625	NT	NT	NT	NT	24
		1250	NT	NT	NT	NT	14*
	陽性対照 [b]		359	764	235	106	481

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.5　不純物の Ames 試験：物質I+

報告書の題名　：　物質I+　の　微生物を用いる変異原性試験

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：なし

被験物質　：物質I+
Lot No. (純度)　：K[redacted]0824(100%)
試験番号　：[redacted]
資料番号　：4.2.3.7.2-19
GLP 適用　：適 (安衛法)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	20	96	8	8	33
	物質I+	1.2	16	98	8	7	36
		4.9	17	95	7	7	33
		20	19	96	9	7	38
		78	19	90	10	9	37
		313	17	102	8	8	35
		1250	17	96	9	6	27
		5000#	0*	0*	0	0*	13*
	陽性対照 a		443	391	451	2688	94
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	29	97	7	16	38
	物質I+	1.2	28	97	9	15	39
		4.9	25	97	8	16	41
		20	31	91	8	13	35
		78	28	103	9	18	40
		313	24	103	7	15	36
		1250	24	88	8	14	41
		5000#	0*	0*	0	1*	19*
	陽性対照 b		350	829	244	101	549

*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.5 不純物の Ames 試験：物質I+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			本試験				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	17	86	8	13	31
	物質I+	78	19	96	7	12	NT
		156	21	102	8	11	27
		313	22	98	9	12	27
		625	20	91	7	8	30
		1250	17	84	7	7	28
		2500	12*	7*	5*	7*	20
		5000#	0*	0*	0*	0*	13*
	陽性対照 a		428	388	396	2660	111
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	29	87	10	18	35
	物質I+	78	NT	90	8	NT	NT
		156	26	85	7	19	37
		313	27	93	10	22	33
		625	21	95	8	20	35
		1250	20	71	8	18	31
		2500	9	37*	7*	8	23
		5000#	0*	0*	4*	0*	20*
	陽性対照 b		315	776	229	110	488

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.6　不純物の Ames 試験：物質J+

報告書の題名　：　物質J+　の微生物を用いる変異原性試験

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：なし

被験物質　：　物質J+
Lot No. (純度)　：K[redacted]0834(100%)
試験番号　：[redacted]
資料番号　：4.2.3.7.2-20
GLP 適用　：適 (安衛法)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化 なし	陰性対照 (DMSO)	0	18	96	9	5	23
	物質J+	1.2	12	82	10	4	26
		4.9	17	75	7	6	21
		20	15	89	11	4	21
		78#	15	99	6	4	26
		313#	14	89*	8*	5	21
		1250#	14	94*	7*	5*	22
		5000#	12*	86*	7*	2*	32
	陽性対照 a		417	422	434	2632	78
代謝活性化 あり	陰性対照 (DMSO)	0	25	106	8	8	31
	物質J+	1.2	23	106	5	8	28
		4.9	23	104	5	9	29
		20	21	83	7	5	30
		78	20	92	7	7	36
		313	22	98	4	11	35
		1250	26	89	9	5	38
		5000	19	88	8	4	24
	陽性対照 b		370	725	226	101	432

*：菌の生育阻害　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.6 不純物の Ames 試験： 物質J+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験ー復帰変異コロニー数(平均)				
			本試験				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	20	84	9	5	19
なし	物質J+	9.8	NT	79	7	NT	NT
		20	NT	99	10	NT	NT
		39	NT	80	8	6	NT
		78#	NT	77	10	5	NT
		156#	20	106	9	6	18
		313#	23	80*	7*	5	20
		625#	17	NT	NT	6	21
		1250#	19	NT	NT	5*	21
		2500#	21	NT	NT	NT	21
		5000#	15*	NT	NT	NT	20
	陽性対照 a		390	419	465	2536	75
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	31	97	9	8	23
あり	物質J+	156	29	104	7	7	25
		313	24	102	10	7	21
		625	25	88	8	6	22
		1250	27	105	7	8	20
		2500	25	106	8	9	20
		5000	28	92	6	7	22
	陽性対照 b		350	701	169	99	464

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.7　不純物の Ames 試験：物質K^+

報告書の題名　：　物質K^+　の微生物を用いる変異原性試験

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：なし

被験物質　：物質K^+
Lot No. (純度)　：[redacted](98.6%)
試験番号　：[redacted]
資料番号　：4.2.3.7.2-21
GLP 適用　：適 (安衛法)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	19	87	8	8	35
	物質K^+	1.2	19	97	8	7	36
		4.9	18	86	7	8	35
		20	18	86	7	7	33
		78	17	96	9	8	33
		313	20*	97	7	7	36
		1250	17*	74*	7*	8*	24*
		5000	10*	28*	6*	4*	17*
	陽性対照 [a]		388	405	385	2560	96
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	25	89	10	14	41
	物質K^+	1.2	19	93	8	14	39
		4.9	23	91	8	15	37
		20	19	82	9	11	39
		78	20	89	8	14	36
		313	21	96	7	13	35
		1250	22*	81*	8*	4*	26*
		5000	14*	35*	4*	0*	25*
	陽性対照 [b]		329	777	257	101	570

*：菌の生育阻害
a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.7 不純物の Ames 試験： 物質K^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			本試験				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	23	90	8	10	33
	物質K^+	9.8	22	NT	NT	NT	NT
		20	23	NT	NT	NT	NT
		39	27	101	7	11	34
		78	25	86	6	12	32
		156	23	85	7	9	36
		313	23*	93	9	10	34
		625	NT	94	7	10	34
		1250	NT	79*	5*	6*	13*
	陽性対照 [a]		479	446	413	2550	90
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	23	93	9	13	35
	物質K^+	39	24	84	9	16	35
		78	24	91	10	13	30
		156	25	98	10	13	36
		313	26	90	9	13	33
		625	24	94	11	14	35
		1250	26*	69*	9*	7*	17*
	陽性対照 [b]		325	845	260	104	588

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.8　不純物の Ames 試験：物質L+

報告書の題名　：　物質L+ の微生物を用いる変異原性試験

被験物質　：　物質L+
Lot No.(純度)　：K[redacted]0814(100%)
試験番号　：[redacted]

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：なし

資料番号　：4.2.3.7.2-9
GLP 適用　：適 (安衛法)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	17	85	8	5	28
	物質L+	1.2	13	104	9	4	24
		4.9	17	88	8	6	29
		20	15	91	6	6	22
		78#	19	89	6	6	29
		313#	18	91	7	5	25
		1250#	14*	86*	6*	5*	28
		5000#	12*	86*	8*	4*	30
	陽性対照 a		399	443	432	2582	91
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	23	102	9	12	35
	物質L+	1.2	24	100	9	10	31
		4.9	22	117	8	8	24
		20	22	114	8	13	24
		78	25	122	9	7	32
		313#	22	121	8	12	28
		1250#	28	126	8	11	35
		5000#	24	105	8	11	36
	陽性対照 b		331	839	203	104	420

*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.8 不純物の Ames 試験： 物質L+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	25	96	9	7	25
なし	物質L+	39	18	114	12	8	NT
		78#	25	119	11	8	NT
		156#	22	123	9	6	26
		313#	26	112	8	9	28
		625#	14*	96*	11	9	27
		1250#	15*	98*	5*	9*	31
		2500#	NT	NT	11*	9*	24
		5000#	NT	NT	NT	NT	26
	陽性対照 a		463	425	416	3236	90
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	28	113	10	17	30
あり	物質L+	156#	31	129	9	17	29
		313#	25	116	10	18	32
		625#	30	116	10	15	29
		1250#	30	123	7	17	29
		2500#	35	125	9	17	32
		5000#	27	129	8	11	22
	陽性対照 b		353	898	223	108	550

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.9　不純物の Ames 試験： 物質M+

報告書の題名　：　物質M+　の微生物を用いる変異原性試験

被験物質　：　物質M+
Lot No.(純度)　：L-004994750-001V004 (99.50%)
試験番号　：[redacted]
資料番号　：4.2.3.7.2-1
GLP 適用　：適 (安衛法)

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、B[a]P、NaN_3、2-AA、ICR-191
特記事項　：用量設定試験の *S.typhimurium* の代謝活性化系非存在下で、生育阻害のない評価可能な用量が 4 用量未満であったため、本試験を 2 回実施
細胞毒性　：菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：あり

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	28	97	12	18	35
なし	物質M+	1.2	28	101	12	14	33
		4.9	40	100	13	21	28
		20	46	134	13	16	26
		78	60*	241*	15*	25*	28
		313	197*	641*	45*	21*	22*
		1250	0*	0*	0*	0*	0*
		5000	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [a]		550	566	425	1843	177

*：菌の生育阻害
a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.9 不純物の Ames 試験： 物質M^+　　(続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	38	111	15	25	39
あり	物質M^+	1.2	41	126	13	22	28
		4.9	45	133	19	18	43
		20	45	200	14	17	51
		78	65	347	26	20	34
		313	118*	824*	62*	13*	22*
		1250	0*	0*	0*	0*	0*
		5000	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [a]		219	899	355	78	420

*：菌の生育阻害

a：B[a]P: 5.0 μg/plate(TA98, TA100, TA1537)，2-AA: 2.0 μg/plate(TA1535), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.9 不純物の Ames 試験： 物質M^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験 1 回目一復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	27	111	13	12	33
なし	物質M^+	2.4	27	108	13	13	NT
		4.9	40	111	9	14	NT
		10	35	137	13	16	32
		20	44	164	17	21	29
		39	52	194	12	20	27
		78	65*	284*	24*	16*	34
		156	87*	432*	24*	NT	35*
		313	162*	816*	38*	NT	31*
		625	0*	0*	0*	NT	NT
		1250	0*	0*	0*	NT	NT
	陽性対照 [a]		525	592	411	2020	127
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	37	114	9	23	31
あり	物質M^+	10	43	171	10	19	28
		20	45	184	14	23	28
		39	52	252	17	20	30
		78	73	347	27	27	39
		156	86*	590*	42*	20*	40
		313	102*	770*	41*	16*	27*
		625	27*	412*	50*	NT	NT
		1250	0*	0*	0*	NT	NT
	陽性対照 [b]		231	909	328	87	444

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：B[a]P: 5.0 μg/plate(TA98, TA100, TA1537), 2-AA: 2.0 μg/plate(TA1535), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.9 不純物の Ames 試験： 物質M^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験 2 回目一復帰変異コロニー数(平均)			
			TA98	TA100	TA1535	TA1537
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	22	119	16	16
なし	物質M^+	2.4	28	122	12	15
		4.9	27	132	16	17
		10	28	151	12	16
		20	37	183	17	19
		39	53	255	19	19
		78	50*	323*	20*	14*
		156	99*	435*	20*	NT
		313	215*	749*	40*	NT
		625	0*	0*	0*	NT
		1250	0*	0*	0*	NT
	陽性対照 [a]		486	544	451	2101

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.10 不純物の Ames 試験： 物質N^+

報告書の題名 ： 物質N^+ の微生物を用いる変異原性試験

被験物質 ： 物質N^+
Lot No.(純度) ： [redacted](98.44%)
試験番号 ： [redacted]
資料番号 ：4.2.3.7.2-2
GLP 適用 ：適 (安衛法)

菌株 ：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系 ：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒 ：被験物質(水)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照 ：AF-2、B[a]P、NaN_3、2-AA、ICR-191
細胞毒性 ：なし

独立して実施した試験数 ：2
プレート数 ：2 枚
分析細胞数/培養 ：-
処理 ：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性 ：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (水)	0	28	132	17	17	32
	物質N^+	1.2	33	138	11	21	39
		4.9	33	120	16	17	29
		20	36	123	17	16	24
		78	35	117	9	15	31
		313	33	102	12	17	23
		1250	29	116	19	14	21
		5000	26	105	13	18	32
	陽性対照 [a]		526	580	479	1621	152
代謝活性化あり	陰性対照 (水)	0	35	138	13	24	35
	物質N^+	1.2	36	133	9	25	39
		4.9	40	141	9	28	36
		20	37	120	12	25	30
		78	40	150	9	21	37
		313	40	144	11	26	34
		1250	38	144	12	29	45
		5000	40	140	15	29	33
	陽性対照 [b]		224	901	339	92	437

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)
b：B[a]P: 5.0 μg/plate(TA98, TA100, TA1537), 2-AA: 2.0 μg/plate(TA1535), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.10 不純物の Ames 試験： 物質N^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (水)	0	29	110	15	14	32
なし	物質N^+	313	22	97	13	16	23
		625	26	121	15	14	32
		1250	33	120	12	19	32
		2500	27	112	13	14	38
		5000	35	87	11	16	25
	陽性対照 [a]		487	568	408	2003	134
代謝活性化	陰性対照 (水)	0	38	109	11	19	33
あり	物質N^+	313	40	111	10	21	31
		625	34	122	14	17	34
		1250	40	117	14	18	31
		2500	37	122	12	17	40
		5000	38	110	11	19	28
	陽性対照 [b]		218	857	346	97	369

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*)，NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535)，ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：B[a]P: 5.0 μg/plate(TA98, TA100, TA1537)，2-AA: 2.0 μg/plate(TA1535), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.11　不純物の Ames 試験：物質O+

報告書の題名　：　物質O+　反応生成物の微生物を用いる変異原性試験

被験物質　：　物質O+
Lot No.(純度)　：[redacted](100%)
試験番号　：[redacted]

菌株	：*S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	：2	資料番号	：4.2.3.7.2-3
代謝活性化系	：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9	プレート数	：2 枚 (陰性対照 3 枚)	GLP 適用	：適 (安衛法)
溶媒	：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	：-		
陽性対照	：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA	処理	：プレインキュベーション法、48 時間培養		
特記事項	：本試験の TA1537 の代謝活性化系非存在下で用量を誤ったため、再試験を実施				
細胞毒性	：菌の生育阻害あり	遺伝毒性	：あり		

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	16	80	8	8	21
	物質O+	1.2	17	86	8	7	15
		4.9	17	97	9	7	21
		20	20	94	9	6	20
		78	27	115	8	7	17
		313#	52*	140	6	11*	21
		1250#	91*	206*	7*	4*	24
		5000#	161*	227*	10*	0*	27
	陽性対照 a		482	450	506	2538	69
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	27	87	11	22	35
	物質O+	1.2	26	85	15	22	25
		4.9	23	150	12	21	24
		20	40	264	21	20	29
		78	56	685	24	21	29
		313	68	618	28	21	32
		1250	81	689	22	19	32
		5000#	202*	309*	6*	6*	26
	陽性対照 b		352	874	279	130	670

物質O+　：[redacted]

*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*),　NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535),　ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.11 不純物の Ames 試験： 物質O+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)					
			本試験					再試験
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA1537
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	13	98	9	7	33	5
	物質O+	9.8	NT	NT	NT	NT	NT	5
		20	16	NT	NT	-	NT	5
		39	20	NT	5	-	NT	5
		78	33	130	7	-	NT	5
		156	62*	141	7	-	31	5
		313#	61*	145	11	-	34	4*
		625#	44*	181*	7*	-	36	NT
		1250#	31*	232*	5*	-	31	NT
		2500#	74*	168*	NT	-	33	NT
		5000#	88*	0*	NT	-	34	NT
	陽性対照 [a]		485	457	496	3758	103	2514

NT：実施せず　　-：用量を誤ったため不採用　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.11 不純物の Ames 試験： 物質O^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	28	106	9	16	42
あり	物質O^+	1.2	NT	121	10	NT	NT
		2.4	NT	134	8	NT	NT
		4.9	24	186	11	NT	NT
		9.8	29	201	11	NT	NT
		20	41	313	16	NT	NT
		39	40	525	17	NT	NT
		78	54	697	27	NT	NT
		156	86	772	42	15	34
		313	87	798	30	14	37
		625	90	NT	28	12	39
		1250	94	NT	25	14	37
		2500	159	NT	28*	16*	44
		5000#	118*	NT	0*	5*	37
	陽性対照 [a]		362	969	275	124	664

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2uvrA)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.12　不純物の Ames 試験：物質P^{+}

報告書の題名　：　物質P^{+}　の微生物を用いる変異原性試験

被験物質　：物質P^{+}
Lot No. (純度)　：[redacted](100%)
試験番号　：[redacted]

菌株　：*S.typhimurium* 及び *E.coli*
代謝活性化系　：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9
溶媒　：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)
陽性対照　：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA
細胞毒性　：菌の生育阻害あり

独立して実施した試験数　：2
プレート数　：2 枚 (陰性対照 3 枚)
分析細胞数/培養　：-
処理　：プレインキュベーション法、48 時間培養
遺伝毒性　：あり

資料番号　：4.2.3.7.2-4
GLP 適用　：適 (安衛法)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	16	99	12	6	25
	物質P^{+}	1.2	15	95	12	5	23
		4.9	12	92	9	7	25
		20	16	90	11	7	18
		78#	21	126	10	5	15
		313#	33*	140*	11*	6*	18
		1250#	41*	172*	9*	6*	19
		5000#	53*	209*	9*	5*	16*
	陽性対照 a		481	500	494	2718	93
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	26	112	9	16	27
	物質P^{+}	1.2	23	115	12	14	29
		4.9	25	156	12	14	29
		20	24	234	14	16	26
		78	36	276	16	15	23
		313	43	314	20	14	23
		1250#	54	330	23	12	26
		5000#	100	304	34	12	21
	陽性対照 b		353	949	272	126	710

物質P^{+}　：[redacted]

*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.12 不純物の Ames 試験： 物質P^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	18	94	10	6	26
なし	物質P^+	9.8	NT	NT	8	4	NT
		20	18	NT	9	6	NT
		39#	17	NT	10	6	NT
		78#	22	103	10	4	NT
		156#	28*	115	8	6*	26
		313#	35*	119*	9*	4*	25
		625#	42*	138*	NT	NT	28
		1250#	48*	162*	NT	NT	27
		2500#	53*	187*	NT	NT	24
		5000#	60*	209*	NT	NT	24*
	陽性対照 a		489	479	491	2782	93

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.12 不純物の Ames 試験： 物質P+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	26	98	10	16	28
あり	物質P+	1.2	NT	104	10	NT	NT
		2.4	NT	130	10	NT	NT
		4.9	NT	147	10	NT	NT
		9.8	NT	183	10	NT	NT
		20	NT	225	13	NT	NT
		39	NT	240	15	NT	NT
		78	32	262	17	NT	NT
		156	37	NT	19	12	28
		313	44	NT	22	15	27
		625#	50	NT	25	14	25
		1250#	53	NT	27	11	23
		2500#	67	NT	29	12	24
		5000#	108	NT	34	13	23
	陽性対照 a		361	973	284	128	614

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.13 不純物の Ames 試験： 物質B$^+$

報告書の題名　：Bacterial Reverse Mutation Study of　物質B$^+$

被験物質　：物質B$^+$
Lot No. (純度)　：K[redacted]0816(100.00%)
試験番号　：[redacted]

菌株	：*S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	：2	資料番号	：4.2.3.7.2-5
代謝活性化系	：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9	プレート数	：2 枚 (陰性対照 3 枚)	GLP 適用	：適 (医薬品)
溶媒	：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	：-		
陽性対照	：AF-2、NaN_3、9-AA、2-AA	処理	：プレインキュベーション法、48 時間培養		
細胞毒性	：菌の生育阻害あり	遺伝毒性	：あり		

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	17	104	10	11	36
	物質B$^+$	5	15	103	10	11	34
		15	17	114	13	14	38
		50	20	106	9	15	44
		150	19	102	10	13	41
		500	14*	88*	9*	11*	32*
		1500	0*	0*	0*	0*	0*
		5000	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [a]		476	426	444	375	126
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	25	122	9	17	37
	物質B$^+$	5	22	101	10	18	36
		15	22	121	8	17	37
		50	33	141	14	17	29
		150	30	162	13	17	42
		500	37*	170*	27*	11*	36*
		1500	0*	0*	0*	0*	0*
		5000	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [b]		214	906	277	150	915

*：菌の生育阻害
a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvr*A), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)
b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.13 不純物の Ames 試験： 物質B+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	18	122	9	14	32
なし	物質B+	19.5	17	135	7	16	35
		39.1	16	138	8	15	29
		78.1	20	120	10	14	40
		156	18	113	9	16	34
		313	11*	109*	10*	14*	47
		625	6*	0*	0*	0*	26*
		1250	NT	NT	NT	NT	18*
	陽性対照 a		526	446	433	341	119
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	25	129	11	19	36
あり	物質B+	19.5	23	153	11	18	38
		39.1	25	137	10	20	36
		78.1	28	157	15	18	31
		156	33	197	17	20	31
		313	38	219	25	20	36
		625	36*	181*	27*	11*	31*
		1250	0*	133*	18*	0*	9*
	陽性対照 b		232	845	250	148	1035

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.14 不純物の Ames 試験： 物質R$^+$

報告書の題名 ： 物質R$^+$ の微生物を用いる変異原性試験

被験物質 ： 物質R$^+$
Lot No.(純度) ： [redacted](96.4%)
試験番号 ： [redacted]

菌株	：*S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	：2	資料番号	：4.2.3.7.2-6
代謝活性化系	：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9	プレート数	：2 枚 (陰性対照 3 枚)	GLP 適用	：適 (安衛法)
溶媒	：被験物質(アセトン)、陽性対照(DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	：-		
陽性対照	：AF-2、NaN_3、ICR-191、2-AA	処理	：プレインキュベーション法、48 時間培養		

特記事項 ：TA100 において、代謝活性化非存在下では用量設定試験で生育阻害のない評価可能な用量が 4 用量未満であったため、また、代謝活性化系存在下では本試験の再現性確認のため、確認試験を実施

細胞毒性 ：菌の生育阻害あり　　遺伝毒性 ：なし

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (アセトン)	0	13	104	13	10	35
なし	物質R$^+$	1.2	15	83	10	8	31
		4.9	13	105	13	8	29
		20	13	102	11	8	32
		78	14	86*	9	8	27
		313	0*	66*	0*	9*	0*
		1250	0*	0*	0*	8*	0*
		5000#	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 a		466	448	501	2546	102

*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.14 不純物の Ames 試験： 物質R^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (アセトン)	0	23	93	9	25	37
あり	物質R^+	1.2	24	99	9	24	32
		4.9	22	105	11	25	31
		20	24	107	9	21	34
		78	26	156	8	19	34
		313	27*	86*	7*	20	24*
		1250	23*	0*	0*	13*	0*
		5000#	0*	0*	0*	0*	0*
	陽性対照 [a]		364	849	294	140	678

*：菌の生育阻害　　#：プレート上に沈殿

a：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.14 不純物の Ames 試験： 物質R+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)					
			本試験					確認試験
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA100
代謝活性化なし	陰性対照 (アセトン)	0	13	89	7	9	32	98
	物質R+	2.4	NT	74	NT	NT	NT	91
		4.9	14	100	8	NT	26	88
		9.8	13	88	7	10	26	83
		20	13	93	6	9	22	89
		39	14	92	7	7	25	90
		78	12	84*	9	5	20	87*
		156	13*	NT	5*	3*	27*	NT
		313	0*	NT	0*	3*	0*	NT
	陽性対照 [a]		468	461	499	2560	103	509
代謝活性化あり	陰性対照 (アセトン)	0	27	103	9	15	29	102
	物質R+	4.9	NT	106	NT	NT	NT	NT
		9.8	26	128	9	NT	24	NT
		20	27	122	10	NT	23	118
		28	NT	NT	NT	NT	NT	125
		39	26	125	7	15	27	138
		55	NT	NT	NT	NT	NT	156
		78	27	167	9	14	24	164
		111	NT	NT	NT	NT	NT	187
		156	32	182	9	13	26	166
		221	NT	NT	NT	NT	NT	145*
		313	25*	134*	4*	15	29*	46*
		625	NT	NT	NT	4*	NT	NT
		1250	NT	NT	NT	0*	NT	NT
	陽性対照 [b]		363	972	307	135	625	784

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.15 不純物の Ames 試験： 物質D$^+$

報告書の題名　：Bacterial Reverse Mutation Study of 物質D$^+$

被験物質　：物質D$^+$
Lot No. (純度)　：K[redacted]0826(100.00%)
試験番号　：[redacted]

菌株	：*S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	：3	資料番号	：4.2.3.7.2-7
代謝活性化系	：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9	プレート数	：2 枚 (陰性対照 3 枚)	GLP 適用	：適 (医薬品)
溶媒	：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	：-		
陽性対照	：AF-2、NaN_3、9-AA、2-AA	処理	：プレインキュベーション法、48 時間培養		
特記事項	：TA1535 の代謝活性化系存在下について、本試験の再現性確認のため、確認試験を実施。				
細胞毒性	：菌の生育阻害あり	遺伝毒性	：あり		

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	用量設定試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化なし	陰性対照 (DMSO)	0	17	98	10	15	32
	物質D$^+$	5	17	99	8	16	32
		15	20	105	8	14	35
		50	20	109	10	16	32
		150	23	107	9	17	38
		500	18	108	7	17	30
		1500	18	116	9	19	40
		5000	6*	94*	4*	7*	20*
	陽性対照 [a]		504	485	488	375	131
代謝活性化あり	陰性対照 (DMSO)	0	23	116	11	18	34
	物質D$^+$	5	26	117	9	20	34
		15	23	119	11	16	41
		50	29	135	15	22	34
		150	27	156	21	19	36
		500	28*	149*	21*	18*	33*
		1500	28*	161*	17*	12*	38*
		5000	0*	115*	0*	0*	0*
	陽性対照 [b]		236	998	254	170	977

*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.15 不純物の Ames 試験： 物質D^+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験一復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	20	120	8	15	33
なし	物質D^+	156	18	131	10	15	39
		313	20	127	8	14	33
		625	26	133	9	15	42
		1250	17	135	9	16	36
		2500	10*	122*	5*	9*	32
		5000	3*	97*	5*	8*	26*
	陽性対照 [a]		553	458	450	397	135

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：AF-2: 0.1μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.15 不純物の Ames 試験： 物質D+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)					
			本試験					確認試験
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*	TA1535
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	26	136	10	19	38	10
あり	物質D+	19.5	27	139	10	18	45	NT
		39.1	27	149	11	19	40	NT
		78.1	27	163	19	17	42	NT
		100	NT	NT	NT	NT	NT	22
		156	31	174	20	19	37	NT
		200	NT	NT	NT	NT	NT	21
		300	NT	NT	NT	NT	NT	22
		313	33	175	24	20	36	NT
		400	NT	NT	NT	NT	NT	24
		500	NT	NT	NT	NT	NT	24*
		600	NT	NT	NT	NT	NT	27*
		625	34*	167*	19*	15*	45*	NT
		700	NT	NT	NT	NT	NT	22*
		800	NT	NT	NT	NT	NT	25*
		900	NT	NT	NT	NT	NT	27*
		1000	NT	NT	NT	NT	NT	24*
		1250	34*	164*	21*	11*	30*	NT
	陽性対照 [a]		207	1009	274	144	1111	202

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.16 不純物の Ames 試験： 物質T^{+}

報告書の題名	：Bacterial Reverse Mutation Study of 物質T^{+} (本試験) KRP-114V 原薬不純物(trans impurity)の細菌を用いる復帰突然変異予備試験 (予備試験)			被験物質	： 物質T^{+}
				Lot No.(純度)	：K[redacted]0846(99.89%、本試験) ：K[redacted]0816(99.8%、予備試験)
菌株	：*S.typhimurium* 及び *E.coli*	独立して実施した試験数	：3	試験番号	：[redacted] (本試験) ：[redacted] (予備試験)
代謝活性化系	：PB 及び BF で誘導したラット肝 S9	プレート数	：2 枚 (陰性対照 2 又は 3 枚)	資料番号	：4.2.3.7.2-8 (本試験) ：4.2.3.7.2-11 (予備試験)
溶媒	：被験物質(DMSO)、陽性対照(DMSO 又は水)	分析細胞数/培養	：-	GLP 適用	：適 (医薬品)(本試験) ：不適 (予備試験)
陽性対照	：AF-2、NaN_3、9-AA、2-AA	処理	：プレインキュベーション法、48 時間培養		
特記事項	：予備試験(本試験の用量設定根拠、非 GLP、Ames 試験を 2 回)及び本試験(GLP、Ames 試験を 1 回)を実施。				
細胞毒性	：菌の生育阻害あり	遺伝毒性	：なし		

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	予備(用量設定)試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	18	109	9	14	31
なし	物質T^{+} [a]	1.22	14	113	8	12	32
		4.88	19	109	11	9	31
		19.5	17	104	11	12	29
		78.1	17	111	10	14	35
		313	16	105	9	11	35
		1250	14*	109	9	15*	28
		5000	14*	94*	5*	15*	29*
	陽性対照 [b]		453	448	423	364	132

*：菌の生育阻害

a： 物質T^{+} としての用量を記載

b：AF-2: 0.1μg/plate(TA98)， 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*)， NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535)， 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.16 不純物の Ames 試験： 物質T+　　(続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	予備(用量設定)試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	24	116	10	18	35
あり	物質T+ [a]	1.22	24	110	11	18	33
		4.88	24	113	11	18	38
		19.5	25	113	10	17	35
		78.1	25	115	12	18	31
		313	28	121	13	17	36
		1250	28	112	10	18	36
		5000	26*	119*	10*	20*	33*
	陽性対照 [b]		242	811	224	156	955

*：菌の生育阻害

a： 物質T+　　としての用量を記載

b：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1 μg/plate(TA100), 2 μg/plate(TA1535, TA1537), 10 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.16 不純物の Ames 試験： 物質T+ (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	予備(用量設定)試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	22	132	12	15	38
なし	物質T+ [a]	39.1	16	NT	NT	22	NT
		78.1	26	NT	NT	15	NT
		156	17	109	9	17	34
		313	17	106	8	16	32
		625	19	117	11	19	34
		1250	22*	119	10	21*	34
		2500	19*	94*	9*	18*	38
		5000	18*	74*	6*	11*	41*
	陽性対照 [b]		480	439	462	348	119
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	24	110	10	22	34
あり	物質T+ [a]	156	29	108	8	22	32
		313	21	107	9	21	30
		625	28	96	10	23	34
		1250	28	105	10	21	30
		2500	31	119	10	26	40
		5000	36*	126*	3*	21*	29*
	陽性対照 [c]		260	880	252	171	957

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a： 物質T+ としての用量を記載

b：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), 9-AA: 80 μg/plate(TA1537)

c：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.2.16　不純物の Ames 試験： 物質T+　　(続き)

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	本試験－復帰変異コロニー数(平均)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	17	108	8	17	31
なし	物質T+ [a]	39.1	18	94	10	14	27
		78.1	16	108	8	17	26
		156	17	114	10	17	25
		313	20	121	10	19	30
		625	21	109	8	16	27
		1250	18*	127	9	16*	27
		2500	15*	121*	4*	9*	25*
		5000	13*	77*	1*	15*	38*
	陽性対照 [b]		492	417	477	359	132
代謝活性化	陰性対照 (DMSO)	0	25	115	10	19	32
あり	物質T+ [a]	156	22	121	10	20	33
		313	27	117	8	21	37
		625	24	119	10	22	35
		1250	20	116	10	19	32
		2500	27	142	12	19	35
		5000	36*	147*	12*	24*	32*
	陽性対照 [c]		277	1081	283	214	942

NT：実施せず　　*：菌の生育阻害

a：物質T+　　としての用量を記載

b：AF-2: 0.1 μg/plate(TA98), 0.01 μg/plate(TA100, WP2*uvrA*), NaN_3: 0.5 μg/plate(TA1535), ICR-191: 1.0 μg/plate(TA1537)

c：2-AA: 0.5 μg/plate(TA98), 1.0 μg/plate(TA100), 2.0 μg/plate(TA1535, TA1537), 10.0 μg/plate(WP2*uvrA*)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.3　物質D+　の遺伝子突然変異試験：重要な試験以外の試験

被験物質：　物質D+

<table>
<tr><th>試験/系統</th><th>媒体</th><th>処理/用量(μg/mL)</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>マウスリンフォーマ試験 / マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞株</td><td>1%DMSO</td><td>短時間処理(3 時間、代謝活性化系なし)
31.3、62.5、125、150、200、250、300

短時間処理(3 時間、代謝活性化系あり)
15.7、31.3、62.5、125、150、200、250、300

連続処理(24 時間、代謝活性化系なし)
7.9、15.7、31.3、62.5、83.3、125</td><td>代謝活性化系なし及びありの両条件下で細胞毒性が観察される用量まで試験した結果、遺伝子突然変異を誘発しないと判定した。
陽性対照物質では、いずれも著明な突然変異頻度の増加を示し、試験が適切に実施されたことを確認した。
<table>
<tr><th rowspan="3">用量
(μg/mL)</th><th colspan="3">総突然変異頻度(×10-6)</th></tr>
<tr><th colspan="2">短時間処理</th><th rowspan="2">連続処理</th></tr>
<tr><th>なし a</th><th>あり a</th></tr>
<tr><td>0(DMSO)</td><td>112.8</td><td>138.0</td><td>147.0</td></tr>
<tr><td>7.9</td><td>-</td><td>-</td><td>148.6</td></tr>
<tr><td>15.7</td><td>-</td><td>130.9</td><td>175.9</td></tr>
<tr><td>31.3</td><td>196.4</td><td>96.0</td><td>137.1</td></tr>
<tr><td>62.5</td><td>142.1</td><td>119.4</td><td>114.2</td></tr>
<tr><td>83.3</td><td>-</td><td>-</td><td>152.7</td></tr>
<tr><td>125</td><td>134.9</td><td>105.5</td><td>136.5</td></tr>
<tr><td>150</td><td>106.8</td><td>101.8</td><td>-</td></tr>
<tr><td>200</td><td>171.2</td><td>129.8</td><td>-</td></tr>
<tr><td>250</td><td>152.2</td><td>177.5</td><td>-</td></tr>
<tr><td>300</td><td>131.2</td><td>138.7</td><td>-</td></tr>
<tr><td>MMS 10</td><td>413.3</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>CP 3</td><td>-</td><td>783.5</td><td>-</td></tr>
<tr><td>MMS 5</td><td>-</td><td>-</td><td>635.1</td></tr>
</table>
MMS：Methyl methanesulfonate
CP：Cyclophosphamide
-：未実施
a：代謝活性化系</td><td>-</td><td>4.2.3.7.2-12</td></tr>
</table>

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.3 物質D+ の遺伝子突然変異試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質： 物質D+

<table>
<tr><th>試験/動物種/系統</th><th>投与方法/(媒体/投与形態)</th><th>投与期間</th><th>投与量(mg/kg)</th><th>性別・動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>用量設定試験 / gpt delta ラット</td><td>経口 (0.3%CMC-Na 水溶液/懸濁液)</td><td>14 日間</td><td>5/15
25
50
75</td><td>雄性・2 匹/群</td><td>投与 2 日目に 5 mg/kg から 15 mg/kg に投与量を変更

15 mg/kg：振戦(1 例、1 回のみ)、体重の低値
25 mg/kg：ほぼすべての投与日で 2 例ともに振戦、体重の低値
50、75 mg/kg：全例死亡

本試験の投与量：5、10 及び 20 mg/kg を推奨</td><td>B151034</td><td>4.2.3.7.2-14</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>トキシコキネティクス測定(n=2)は、杏林製薬株式会社で実施し、物質D+ の曝露を確認した。
<table>
<tr><th>投与量 (mg/kg)</th><th>投与日</th><th>C_{max} (μg/mL)</th><th>AUC_{0-24} (μg·h/mL)</th><th>t_{max} (h)</th></tr>
<tr><td>5</td><td>1</td><td>0.149</td><td>0.228</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>25</td><td>1</td><td>0.817</td><td>2.52</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>5/15</td><td>14</td><td>0.479</td><td>1.16</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>25</td><td>14</td><td>0.604</td><td>2.30</td><td>0.5</td></tr>
</table></td><td>KP08F1601</td><td>4.2.3.7.2-15</td></tr>
</table>

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.4　物質D^{+}　のラットを用いる *in vivo* 遺伝子突然変異試験

報告書の題名	: Gene Mutation Study of 物質D^{+} in *gpt* Delta Rats			被験物質	: 物質D^{+}
				Lot No.(純度)	: K[redacted]0826(100.00%)
動物種/系統	: 雄性 F344/NSlc-Tg ラット(*gpt* delta)	投与期間	: 4 週間	試験番号	: [redacted]
試験開始週齢	: 10 週齢	発現期間	: 最終投与後 3 日	資料番号	: 4.2.3.7.2-13
初回投与年月日	: 2016 年 3 月 8 日				
陽性対照	: ENU	投与方法	: 経口	GLP 適用	: 適
特記事項	: なし	溶媒/投与形態	: 0.3% CMC-Na 水溶液/懸濁液		
毒性/細胞毒性	: なし	分析プレート数/培養	: 5 枚/匹		
遺伝毒性	: なし				

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数 (雄)[a]	突然変異体頻度($\times10^{-6}$)、平均 ± 標準偏差	
			肝臓	骨髄
0.3% CMC-Na 水溶液	0	6	2.40 ± 0.91	3.17 ± 1.08
物質D^{+}	5	6	3.02 ± 0.65	2.88 ± 1.40
	10	6	1.83 ± 0.39	3.35 ± 0.96
	20	6	1.52 ± 0.60	2.51 ± 0.62
ENU	10	6	20.92 ± 5.50**	59.48 ± 30.37*

ENU : *N*-ethyl-*N*-nitorosourea
a : 遺伝子突然変異の評価動物は 5 匹
* : P<0.05、** : P<0.01 (Aspin-Welch の t 検定)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.4 物質D+ のラットを用いる *in vivo* 遺伝子突然変異試験 (続き)

試験番号：[redacted] (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	5	10	20	ENU (陽性対照)
動物数	6	6	6	6	6
途中死亡	0	0	0	0	0
一般状態					
振戦 (例数)	0	0	0	6	0
体重 (%[a])					
投与 8 日目	220.28 g	0	-1	-6	-7*
投与 28 日目	254.83 g	+1	-1	-3	-13**
摂餌量 (%[a])					
投与 28 日目 [b]	17.61 g	+2	+4	-1	-18**
剖検	-	-	-	-	-
器官重量 [a]					
肝臓 (実重量：g)	9.858	0	-2	-7#	-7
肝臓 (体重比：%)	3.755	0	0	-3#	+8**

ENU：*N*-ethyl-*N*-nitorosourea

-：特記すべき所見なし

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

b：投与 22～28 日の平均摂餌量(1 日当たり)

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$ (Student-t 検定)　　#：$p<0.05$ (Williams 検定)

+新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17.5　ムスカリン受容体拮抗薬とのサル 3 箇月間併用経口投与毒性試験

報告書の題名　：Three-Month Oral Combination Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys
動物種/系統　：カニクイザル
試験開始月齢　：3 歳齢
初回投与年月日　：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒/投与形態　：ビベグロン　：20%PEG 水溶液/懸濁液
　トルテロジン：0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁液
特記事項　：投与 1 箇月後に 100/3 mg/kg 群を追加(雄性のみ、3 箇月間投与)
無毒性量　：雄 100/3 mg/kg/日、雌 100/5 mg/kg/日

投与期間　：3 箇月
休薬期間　：なし
投与方法　：経口

被験物質　：ビベグロン/トルテロジン
試験番号　：TT #[redacted]-6038
資料番号　：4.2.3.7.3-1
GLP 適用　：適

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (対照) [a]		0/1 [b]		0/5 [b]		100/1 [b]		100/3 [b]	100/5 [b]	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雄 3	雌 3
トキシコキネティクス [c]：											
ビベグロン											
投与 1 日目											
C_{max} (μmol/L)	BLQ	BLQ	NE	NE	NE	NE	8.97	16.3	6.34	9.50	13.6
AUC_{0-24} (μmol･h/L)	BLQ	BLQ	NE	NE	NE	NE	54.4	74.8	42.9	59.8	67.7
投与 2 週											
C_{max} (μmol/L)	BLQ	BLQ	NE	NE	NE	NE	7.32	15.7	6.67	11.5	9.42
AUC_{0-24} (μmol･h/L)	BLQ	BLQ	NE	NE	NE	NE	35.1	108	37.9	66.3	41.5
投与 13 週											
C_{max} (μmol/L)	BLQ	BLQ	NE	NE	NE	NE	4.32	9.45	9.38	12.0	8.98
AUC_{0-24} (μmol･h/L)	BLQ	BLQ	NE	NE	NE	NE	20.7	64.8	60.6	65.7	49.1

NE：実施せず
a：0(20%PEG 水溶液) / 0(0.5%メチルセルロース水溶液)　　b：0(20%PEG 水溶液)又はビベグロン/トルテロジン
c：平均値

2.6.7.17.5 ムスカリン受容体拮抗薬とのサル 3 箇月間併用経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6038 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0/0 (対照) [a]		0/1 [b]		0/5 [b]		100/1 [b]		100/3 [b]	100/5 [b]	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雄 3	雌 3
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[c]	0
一般状態											
腹部膨満	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
散瞳	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
食欲不振	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
糞便量の減少	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
体重 (%[d])											
投与 13 週	3.6 kg	3.0 kg	-3	-3	+3	-7	0	+7	+19	0	+7
体重増加量 (kg)											
投与 13 週	0.2	0.1	0.2	0.0	0.3	0.0	0.3	0.4	0.5	0.6	0.3
摂餌量の減少(例数)[e]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+ : (1)	-
眼科検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし

a：0(20%PEG 水溶液) / 0(0.5%メチルセルロース水溶液)　　b：0(20%PEG 水溶液)又はビベグロン/トルテロジン

c：事故死(投与 10 日目、胃内容物の誤嚥)　　d：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。　　e：残餌観察による評価

2.6.7.17.5 ムスカリン受容体拮抗薬とのサル 3 箇月間併用経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6038 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0/0 (対照) [a]		0/1 [b]		0/5 [b]		100/1 [b]		100/3 [b]	100/5 [b]	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雄 3	雌 3
心電図検査												
心拍数 (回/分)												
投与開始前		245	230	238	244	237	243	224	245	241	247	244
投与 2 週	投与 2 時間後	231	228	229	236	234	236	230	236	234	221	238
	投与 24 時間後	244	234	231	236	231	235	217	225	234	194	226
投与 4 週	投与 2 時間後	233	229	221	240	226	242	225	237	235	241	242
	投与 24 時間後	240	242	231	231	224	236	210	225	236	220	230
投与 8 週	投与 2 時間後	223	232	214	232	233	227	222	239	247	238	234
	投与 24 時間後	234	241	219	233	223	231	205	221	246	234	225
投与 13 週	投与 2 時間後	226	231	229	243	227	237	224	235	239	234	233
	投与 24 時間後	238	237	227	236	227	242	202	220	237	210	230
PR 間隔 (秒)												
投与開始前		0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.06	0.05
投与 2 週	投与 2 時間後	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.08	0.06
	投与 24 時間後	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06	0.07	0.06
投与 4 週	投与 2 時間後	0.07	0.06	0.07	0.05	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.07	0.07
	投与 24 時間後	0.07	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06
投与 8 週	投与 2 時間後	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07
	投与 24 時間後	0.07	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.06	0.07	0.05
投与 13 週	投与 2 時間後	0.07	0.05	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.07	0.07	0.08	0.07
	投与 24 時間後	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.07	0.06	0.07	0.06

a：0(20%PEG 水溶液) / 0(0.5%メチルセルロース水溶液)　　b：0(20%PEG 水溶液)又はビベグロン/トルテロジン

2.6.7.17.5 ムスカリン受容体拮抗薬とのサル 3 箇月間併用経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6038 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0/0 (対照) [a]		0/1 [b]		0/5 [b]		100/1 [b]		100/3 [b]	100/5 [b]	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雄 3	雌 3
心電図検査												
QRS 間隔 (秒)												
投与開始前		0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
投与 2 週	投与 2 時間後	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	投与 24 時間後	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04
投与 4 週	投与 2 時間後	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.05
	投与 24 時間後	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
投与 8 週	投与 2 時間後	0.05	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05
	投与 24 時間後	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05
投与 13 週	投与 2 時間後	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05	0.06	0.05
	投与 24 時間後	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.05	0.04	0.05	0.04	0.05	0.05
QT 間隔 (秒)												
投与開始前		0.16	0.16	0.17	0.17	0.17	0.16	0.18	0.16	0.16	0.17	0.17
投与 2 週	投与 2 時間後	0.16	0.16	0.18	0.16	0.18	0.17	0.17	0.16	0.16	0.19	0.17
	投与 24 時間後	0.16	0.16	0.18	0.17	0.17	0.16	0.18	0.17	0.17	0.20	0.17
投与 4 週	投与 2 時間後	0.15	0.15	0.17	0.16	0.17	0.17	0.18	0.16	0.16	0.16	0.16
	投与 24 時間後	0.16	0.15	0.18	0.17	0.17	0.16	0.19	0.17	0.16	0.18	0.18
投与 8 週	投与 2 時間後	0.16	0.15	0.18	0.18	0.17	0.16	0.18	0.17	0.15	0.18	0.18
	投与 24 時間後	0.15	0.15	0.18	0.17	0.16	0.16	0.19	0.17	0.16	0.18	0.16
投与 13 週	投与 2 時間後	0.15	0.16	0.18	0.17	0.17	0.16	0.17	0.16	0.16	0.18	0.16
	投与 24 時間後	0.16	0.16	0.18	0.18	0.17	0.17	0.19	0.17	0.16	0.18	0.17

a：0(20%PEG 水溶液) / 0(0.5%メチルセルロース水溶液)　　b：0(20%PEG 水溶液)又はビベグロン/トルテロジン

2.6.7.17.5 ムスカリン受容体拮抗薬とのサル 3 箇月間併用経口投与毒性試験 (続き)

試験番号：TT #[redacted]-6038 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0/0 (対照) [a]		0/1 [b]		0/5 [b]		100/1 [b]		100/3 [b]	100/5 [b]	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雄 3	雌 3
心電図検査												
QTc 間隔 (秒)												
投与開始前		0.261	0.255	0.264	0.276	0.264	0.260	0.274	0.255	0.254	0.267	0.271
投与 2 週	投与 2 時間後	0.251	0.255	0.275	0.257	0.278	0.263	0.271	0.258	0.244	0.287	0.264
	投与 24 時間後	0.261	0.252	0.282	0.268	0.272	0.258	0.271	0.264	0.260	0.297	0.269
投与 4 週	投与 2 時間後	0.235	0.234	0.267	0.259	0.259	0.265	0.274	0.259	0.248	0.254	0.260
	投与 24 時間後	0.254	0.244	0.282	0.266	0.269	0.258	0.283	0.259	0.253	0.278	0.281
投与 8 週	投与 2 時間後	0.252	0.230	0.274	0.277	0.262	0.254	0.283	0.264	0.245	0.277	0.278
	投与 24 時間後	0.241	0.244	0.272	0.273	0.248	0.251	0.280	0.262	0.260	0.276	0.253
投与 13 週	投与 2 時間後	0.238	0.245	0.276	0.265	0.260	0.253	0.269	0.257	0.254	0.276	0.251
	投与 24 時間後	0.254	0.252	0.286	0.279	0.265	0.270	0.279	0.267	0.257	0.273	0.266
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査 (投与 12 週)												
アルブミン (g/dL)		4.7	4.4	4.9	4.3	4.5	4.2	4.4	4.5	4.6	4.2	4.5
尿検査 (投与 12 週)												
尿量 (mL)		172	171	242	106	237	107	303	271	351	95	235
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査												
総数：グレード (例数)												
白色脂肪組織の褐色脂肪の増加		-	-	NE	NE	-	-	-	-	-	1：±(1)	-

QTc 間隔：補正値 (Friderica's formula)

-：特記すべき所見なし　　NE：実施せず

a：0(20%PEG 水溶液) / 0(0.5%メチルセルロース水溶液)　　b：0(20%PEG 水溶液)又はビベグロン/トルテロジン

±：ごく軽度