ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.6.　毒性試験の概要文

第一三共株式会社

目次

1. まとめ 6
1.1 試験概要 6
1.2 単回投与毒性試験 7
1.3 反復投与毒性試験 7
1.4 遺伝毒性試験 8
1.5 がん原性試験 8
1.6 生殖発生毒性試験 9
1.7 局所刺激性試験 9
1.8 その他の毒性試験 9
1.8.1 光安全性試験 9
1.8.2 In vitro 溶血性試験 10
1.8.3 14 日間反復投与毒性試験 10
1.9 代謝物の毒性試験 10
1.10 不純物の毒性試験 11
2. 単回投与毒性試験 11
3. 反復投与毒性試験 11
3.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（GLP 適用） 11
3.2 ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用） 12
3.3 ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用） 13
3.4 カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（GLP 適用） 14
3.5 カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用） 15
3.6 カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用） 16
4. 遺伝毒性試験 18
4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 適用） 18
4.2 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 適用） 18
4.3 げっ歯類を用いた小核試験（GLP 適用） 19
5. がん原性試験 19
5.1 マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定予備試験（GLP 非適用） 20
5.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（GLP 適用） 21
5.3 マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（GLP 適用） 22
5.4 ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（GLP 適用） 23
6. 生殖発生毒性試験 25
6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（GLP 適用） 25
6.2 ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験：GLP 非適用） 26
6.3 ラット胚・胎児発生に関する試験（GLP 適用） 26

6.4 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験：GLP 非適用）.....27
6.5 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（GLP 適用）.....27
6.6 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試験（GLP 適用）.....28
7. 局所刺激性試験.....29
7.1 ラットに対する単回静脈内投与後の投与部位刺激性評価（GLP 適用）.....29
8. その他の毒性試験.....30
8.1 光安全性試験.....30
8.1.1 In Vitro 光安全性試験（GLP 適用）.....30
8.1.2 In Vivo 光安全性試験（GLP 適用）.....31
8.2 In Vitro 溶血性試験（GLP 適用）.....31
8.3 その他の反復投与毒性試験.....32
8.3.1 ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（GLP 非適用）.....32
8.3.2 カニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験（GLP 非適用）.....33
8.4 代謝物の毒性試験.....34
8.5 不純物の毒性試験.....35
8.5.1 細菌を用いた類縁物質A* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）..35
8.5.2 細菌を用いた類縁物質B* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）..35
8.5.3 細菌を用いた類縁物質C* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）.35
8.5.4 細菌を用いた類縁物質D* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）..36
8.5.5 細菌を用いた類縁物質E* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）36
8.5.6 細菌を用いた類縁物質F* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）36
8.5.7 細菌を用いた類縁物質G* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）.....37
8.5.8 細菌を用いた類縁物質H* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）.37
8.5.9 細菌を用いた類縁物質I* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）37
8.5.10 細菌を用いた類縁物質J* の復帰突然変異試験（GLP 適用）.....38
8.5.11 細菌を用いた類縁物質K* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）38
9. 考察及び結論.....38
9.1 一般毒性.....38
9.1.1 死亡並びに致死用量で認められた腎毒性.....38
9.1.2 投薬に関連したその他の毒性学的変化（体重及び摂餌量の減少）.....40
9.1.3 薬理作用に関連した変化（利尿作用、血液濃縮、電解質変動、腎臓及び副腎の変化）.....40
9.1.4 その他の変化.....41

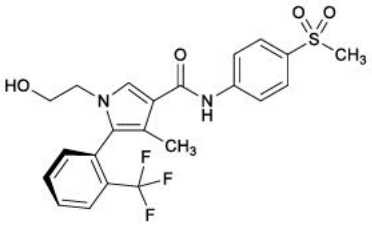
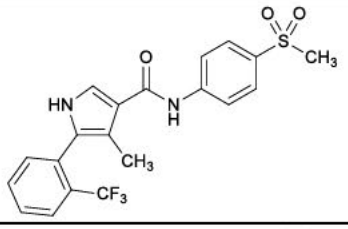
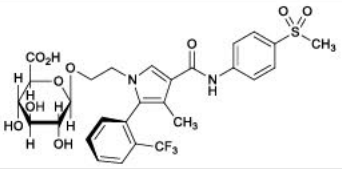
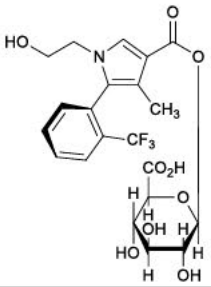
*新薬承認情報提出時に置き換え

9.2　遺伝毒性 41
9.3　がん原性 41
9.4　生殖発生毒性 42
9.5　光毒性 43
9.6　まとめ 43
10.　参考文献一覧 44

略語一覧

略語	略していない表現（英）	略していない表現（日）
2 AA	2 (2 furyl) 3 (5 nitro 2 furyl)acrylamide	2 (2 フリル) 3 (5 ニトロ 2 フリル)アクリルアミド
ACD	7 alkoxycoumarin O dealkylase	7 アルコキシクマリン O 脱アルキル化
AF 2	2 aminoanthracene	2 アミノアントラセン
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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration time curve up to 24h	投与後 24 時間までの血漿中濃度 時間曲線下面積
AUCtau	area under the plasma concentration time curve up during dosing interval	投与間隔ごとの血漿中濃度 時間曲線下面積
BaP	benzo[a]pyrene	ベンゾ[a]ピレン
Ca	calcium	カルシウム
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター肺組織由来細胞
Cl	chloride	クロール
Cmax	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRE	creatinine	クレアチニン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D.BIL	direct bilirubin	直接ビリルビン
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルフォキシド
FFA	free fatty acid	遊離脂肪酸
HCT	hematocrit	ヘマトクリット値
HGB	hemoglobin concentration	ヘモグロビン濃度
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IP	inorganic phosphorus	無機リン
K	potassium	カリウム
LC MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MC	methylcellulose	メチルセルロース
MR	mineralocorticoid receptor	鉱質コルチコイド受容体
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
Na	sodium	ナトリウム
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NaN_3	sodium azide	アジ化ナトリウム
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PL	phospholipid	リン脂質
PLT	platelet count	血小板数
S9	supernatant at 9000 g	9000 g 上清
TBA	total bile acid	総胆汁酸
T.BIL	total bilirubin	総ビリルビン
T.CHO	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	中性脂肪
UN	urea nitrogen	尿素窒素
UV	ultraviolet light	紫外線

化合物一覧

一般名	化学名	構造式
CS 3150 （エサキセレノン）	(5*P*) 1 (2 hydroxyethyl) *N* [4 (methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1 *H* pyrrole 3 carboxamide	
R 413942 （M1、代謝物）	N [4 (Methanesulfonyl)phenyl] 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1H pyrrole 3 carboxamide	
A200 4164 （M4、代謝物）	(5*P*) 1 (2 Hydroxyethyl) 4 (hydroxymethyl) *N* [4 (methanesulfonyl)phenyl] 5 [2 (trifluoromethyl) phenyl] 1*H* pyrrole 3 carboxamide	
A214 4026 （M11、代謝物）	1 *O* ({(5*P*) 1 (2 Hydroxyethyl) 4 methyl 5 [2 (trifluoromethyl)phenyl] 1*H* pyrrol 3 yl}carbonyl) β D glucopyranuronic acid	

1. まとめ

1.1 試験概要

CS-3150 の毒性試験として、反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及び光安全性試験を実施した。また、臨床試験に用いた CS-3150 注射用製剤の毒性を局所刺激性試験及び溶血性試験で評価した。さらに、CS-3150 の関連物質の遺伝子突然変異誘発性を細菌を用いた復帰突然変異試験にて評価した。

CS-3150 の毒性試験プログラムの概略を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	被験物質
反復投与毒性試験			
28 日間（28 日間回復）試験	経口	ラット及びカニクイザル	CS 3150
3 ヵ月間試験	経口	ラット及びカニクイザル	CS 3150
6 ヵ月間試験	経口	ラット	CS 3150
9 ヵ月間試験	経口	カニクイザル	CS 3150
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	in vitro	ネズミチフス菌及び大腸菌	CS 3150
染色体異常試験	in vitro	チャイニーズハムスター肺組織由来細胞	CS 3150
小核試験	経口	ラット	CS 3150
がん原性試験			
14 日間用量設定予備試験 [a]	経口	マウス	CS 3150
3 ヵ月間用量設定試験	経口	マウス	CS 3150
24 ヵ月間がん原性試験	経口	マウス及びラット	CS 3150
生殖発生毒性試験			
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	経口	ラット	CS 3150
胚・胎児発生に関する試験（予備試験）[a]	経口	ラット及びウサギ	CS 3150
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット及びウサギ	CS 3150
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	経口	ラット	CS 3150
局所刺激性試験			
単回静脈内投与後の投与部位刺激性試験	静脈内	ラット	CS 3150 注射用 2.5 mg 製剤
その他の毒性試験			
In vitro 光安全性試験	in vitro	Balb/c 3T3 マウス線芽細胞	CS 3150
In vivo 光安全性試験	経口	ラット	CS 3150
溶血性試験	in vitro	ヒト末梢血	CS 3150 注射用 2.5 mg 製剤
14 日間試験 [a]	経口	ラット及びカニクイザル	CS 3150 非晶質

試験の種類及び期間	投与経路	試験系	被験物質
不純物の毒性試験（復帰突然変異試験）	in vitro	ネズミチフス菌及び大腸菌	類縁物質A*b、類縁物質B*b、類縁物質C*b、類縁物質D*b、類縁物質E*b、類縁物質F*b、類縁物質G*b、類縁物質H*b、類縁物質I*b、類縁物質J*b、類縁物質K*b

a の試験は GLP 非適合試験、b の試験は安衛法 GLP 適合試験、その他は医薬品 GLP 適合試験
*新薬承認情報提出時に置き換え

1.2　単回投与毒性試験

CS-3150 の急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験から得られたため、単回投与毒性試験は実施しなかった。ラット及びカニクイザルを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験で 1000 mg/kg／日まで急性の毒性徴候は認められなかったことから、急性毒性はないと考えられた。

1.3　反復投与毒性試験

CS-3150 の反復経口投与毒性試験として、結晶の CS-3150 を用いてラットで 28 日間、3 ヵ月間、及び 6 ヵ月間、カニクイザルで 28 日間、3 ヵ月間、及び 9 ヵ月間の試験を実施した。また、この他にラット及びカニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験を行った。この 14 日間反復経口投与毒性試験は非晶質の CS 3150 を用いていること、及び GLP 適合試験でないことから、その他試験として記載した。

これらの試験で投薬に起因した変化として、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制あるいは体重減少がみられた。また、カニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験での瀕死及び死亡例では、末梢血尿素窒素（UN）及びクレアチニン（CRE）の高値を伴う尿細管上皮脂肪化及び再生が認められ、CS-3150 の標的臓器は腎臓と考えられた。さらに CS-3150 の薬理作用に関連する変化として、末梢血及び尿の電解質の変化、尿量増加、尿浸透圧、尿 CRE、及びクレアチニンクリアランス（Ccr）の低値、血液濃縮、並びに副腎球状帯細胞あるいは腎傍糸球体細胞の肥大が認められた。

ラット 28 日間反復経口投与毒性試験（用量：0、3、10、100、及び 1000 mg/kg／日）では、100 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制あるいは体重減少、散発的な摂餌量の減少、並びに皮膚の変化（毛包、皮下組織、あるいは真皮の減少）が認められた。無毒性量（NOAEL）は雌雄で 10 mg/kg／日と判断した。ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、3、10、30、及び 100 mg/kg／日）では、30 mg/kg／日以上の雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少、100 mg/kg／日の雌で体重増加抑制が認められた。NOAEL は、雄で 10 mg/kg／日、雌で 30 mg/kg／日と判断した。ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、3、30、及び 100 mg/kg／日）では、30 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少が認められた。NOAEL は雌雄で 3 mg/kg／日と判断した。

カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験（用量：0、10、30、100、及び 1000 mg/kg／

日）では、1000 mg/kg／日の雄で体重減少、100 mg/kg／日以上の雌で摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重減少が認められた。NOAEL は、雄で 100 mg/kg／日、雌で 30 mg/kg／日と判断した。カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、10、100、及び 1000 mg/kg／日）では、1000 mg/kg／日の雄で体重減少及び削痩、100 mg/kg／日以上の雌で体重減少が認められた。NOAEL は、雄で 100 mg/kg／日、雌で 10 mg/kg／日と判断した。カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（用量：0、10、100、及び 300 mg/kg／日）では、100 mg/kg／日の雄 1 例で、投与 1 週目より持続的な体重減少が認められ、投与 6 週目より摂餌量減少、活動性の低下、低体温等の一般状態の悪化も観察され、投与 43 日目に瀕死剖検した。この動物では、腎臓の病理組織学的変化は観察されず、その他の臓器にも瀕死の原因と考えられる病理組織学的変化は認められなかった。その他の動物では、300 mg/kg／日で体重減少が認められたが、瀕死あるいは死亡は認められなかった。NOAEL は、雄で 10 mg/kg／日、雌で 100 mg/kg／日と判断した。

1.4　遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺組織由来細胞（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験、並びにラット骨髄を用いた小核試験を実施し、いずれも陰性の結果であったことから、CS-3150 は遺伝毒性を示さないと判断した。

1.5　がん原性試験

がん原性試験の用量設定試験として、マウス 14 日間及び 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験を実施した（14 日間試験用量：0、300、1000、及び 1500 mg/kg／日；3 ヵ月間試験用量：0、30、100、300、及び 1500 mg/kg／日）。14 日間がん原性用量設定予備試験では死亡例は認められなかったが、300 mg/kg／日から雌雄で体重増加抑制が認められ、300 mg/kg／日以上の雄及び 1000 mg/kg／日の雌では摂餌量の減少も認められた。3 ヵ月間がん原性用量設定試験では、1500 mg/kg／日の雌 3 例が投与 25 から 47 日目に死亡した。死亡例ではいずれも体重及び摂餌量の減少が認められ、剖検で低栄養を示唆する変化が認められた。生存例では、100 mg/kg／日以上及び 300 mg/kg／日以上でそれぞれ体重増加抑制及び摂餌量の減少、1500 mg/kg／日で腎臓の尿細管上皮細胞の再生が認められた。NOAEL は 30 mg/kg／日、MTD は 100 mg/kg／日と判断した。

マウス及びラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（マウス試験用量：0、10、30、及び 100 mg/kg／日；ラット試験用量：0、3、10、及び 30 mg/kg／日）では、CS-3150 投与に起因する腫瘍はいずれの器官／組織にも認められなかった。マウスでは 100 mg/kg／日の雌で投与期間を通じて体重増加抑制がみられた。非腫瘍性病変として、100 mg/kg／日の雌雄で腎尿細管上皮細胞の再生及び硝子円柱が、また、10 mg/kg／日以上の雄で小葉中心帯／中間帯及び限局性の肝細胞脂肪化が、いずれも用量依存性は明確ではないものの対照群と比較してより高い頻度でみられ、変化の程度もわずかに強くなった。ラットでは、30 mg/kg／日の雄で加齢性病変である慢性進行性腎症の程度の増悪がみられた。また、10 mg/kg／日以上の雌

雄で糞貯留を伴う大腸（盲腸、結腸、及び直腸）の拡張が認められ、30 mg/kg／日の雌ではそれに伴う死亡が投与 90 週以降に多く認められた結果、生存率が対照群を下回った。糞貯留は投与期間後期（投与 85 週以降）に認められたが、本剤の薬理作用である利尿作用が長期間、高曝露下で過剰に発現したことで、脱水症状が顕在化し発症した可能性が考えられた。

1.6　生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（用量：0、10、30、及び 100 mg/kg／日）では、30 mg/kg／日以上の雄、及び 100 mg/kg／日の雌で体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられた。また、100 mg/kg／日で黄体数、着床数、及び生存胚数の有意な低値、並びに胎盤遺残率の有意な高値がみられた。NOAEL は、雌雄の一般毒性に関してはそれぞれ 10 及び 30 mg/kg／日、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に関しては 30 mg/kg／日と判断した。

ラット（用量：0、100、300、及び 1000 mg/kg／日）及びウサギ（用量：0、30、100、及び 300 mg/kg／日）を用いた胚・胎児発生に関する試験では、ラットの 100 mg/kg／日以上、ウサギの 300 mg/kg／日で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられたが、ラット及びウサギともに胚・胎児発生への影響は認められず、催奇形性もみられなかった。NOAEL は母動物の一般毒性に関しては、ラット及びウサギでそれぞれ 100 mg/kg／日未満及び 100 mg/kg／日、母動物の生殖及び次世代発生への影響に関しては、それぞれ 1000 及び 300 mg/kg／日と判断した。

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試験（用量：0、10、30、及び 100 mg/kg／日）では、30 mg/kg／日以上で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少、並びに出生児の体重増加抑制が認められた以外に、投薬に起因した変化はみられなかった。NOAEL は母動物の一般毒性及び次世代発生に関しては 10 mg/kg／日、母動物の生殖に関しては 100 mg/kg／日と判断した。

1.7　局所刺激性試験

臨床試験に用いる CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤の投与部位刺激性評価のため、雄ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験（用量：0、0.025、及び 0.05 mg/mL；投与速度：4 mL／時間；投与時間：1 時間）を実施した。本試験条件下では、CS-3150 注射用製剤の投与濃度 0.05 mg/mL までラットの投与部位（尾部）に刺激性は認められなかった。

1.8　その他の毒性試験

1.8.1　光安全性試験

CS-3150 は紫外吸収スペクトルで 286 nm 付近に光吸収性を示すこと、並びに有色動物の眼にメラニンへの親和性が示唆されたことから（2.6.4.4.2 参照）、ガイダンス [1), 2)]に準じて、2 種の光安全性試験を実施した。その結果、Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 光安全性試験では陽性を示した。一方、有色ラットに単回経口投与した in vivo 光安全性試験では、

100 mg/kg まで紫外線（UV）照射によっても皮膚及び眼に投薬に起因した異常は認められなかった。したがって、CS-3150 が光毒性を誘発する可能性は低いと判断した。

1.8.2　In vitro 溶血性試験

臨床試験に用いる CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤の溶血性の有無を、5 名の健康成人ボランティアから採取した末梢血を用いた in vitro 試験（濃度：0.025 及び 0.05 mg/mL）で調べた。本試験条件下では、CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤は 0.025 及び 0.05 mg/mL の濃度で、ヒト血液に対する溶血作用を有さないと判断した。

1.8.3　14 日間反復投与毒性試験

非晶質の CS-3150 を用い、ラット及びカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験を行った。

ラット試験（用量：0、3、10、30、及び 100 mg/kg／日）では、30 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制、30 mg/kg／日以上の雄及び 100 mg/kg／日の雌で摂餌量の減少が認められた。また、3 mg/kg／日以上で副腎球状帯細胞の肥大がみられたが、鉱質コルチコイド受容体（MR）阻害作用に対する代償性のアルドステロン産生亢進を反映した適応反応と考えられた。100 mg/kg／日で副腎球状帯細胞の空胞化並びに前立腺上皮細胞の空胞化及び間質細胞浸潤が認められた。NOAEL は 10 mg/kg／日と判断した。

カニクイザル試験（用量：0、100、300、及び 2000 mg/kg／日）では、2000 mg/kg／日で雄 1 例が投与 9 日目に瀕死、雌 1 例が投与 10 日目に死亡したため、投与 10 日目に同群全例を臨時剖検した。同群の動物では、顕著な摂餌量の減少及び軽度から重度の活動性の低下、尿円柱、及び腎機能パラメータの変動を伴う腎尿細管上皮細胞の脂肪化及び再生がみられたことから、死因は腎障害と考えられた。100 及び 300 mg/kg／日では、摂餌量及び体重の減少、赤血球系パラメータの高値、UN、CRE、及び無機リン（IP）の高値、並びに血清電解質の変化が認められた。また、病理解剖学的検査で脾臓の萎縮及び皮下組織の脱水、病理組織学的検査で腎臓の遠位尿細管拡張及び傍糸球体細胞肥大、副腎球状帯細胞の肥大、並びに肝細胞好酸性化が認められた。腎臓及び副腎の変化は CS-3150 の薬理作用に起因する変化、肝臓の変化は薬物代謝酵素活性の増加に伴う変化と考えられた。最低用量の 100 mg/kg／日から摂餌量及び体重の減少がみられたことから、本試験では NOAEL は求まらなかった。

1.9　代謝物の毒性試験

R-413942（CS-3150 の *N*-脱ヒドロキシエチル体）及び M11 に関しては、ヒトでの曝露が CS-3150 投与に関連する総曝露量の 10%以下と考えられたことから、「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」[3)]に従い、これらの代謝物は非臨床試験で特徴つける必要はないと判断した。また、M4（CS-3150 の *O*-グルクロナイド）は解毒抱合型の代謝物であり、毒性発現に関与する可能性は低いと考えられることから、非臨床試験で特徴つける必要はないと判断した。

1.10 不純物の毒性試験

「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」[4)]を参考に、遺伝子突然変異を引き起こす可能性がある CS-3150 の関連物質、類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、類縁物質F*、類縁物質G*、類縁物質H*、類縁物質I*、類縁物質J*、及び類縁物質K* の細菌を用いた復帰突然変異試験を実施したが、いずれも遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

*新薬承認情報提出時に置き換え

2. 単回投与毒性試験

CS-3150 の急性毒性に関する情報は反復投与毒性試験から得られたため、「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」[3)]を踏まえ、単回投与毒性試験は実施しなかった。

3. 反復投与毒性試験

3.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（GLP 適用）

4.2.3.2-1

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、7 週齢、1 群雌雄各 10 例）に、CS-3150 の 0（0.5%メチルセルロース［MC］）、3、10、100、及び 1000 mg/kg／日を 28 日間反復経口投与した。高用量の 1000 mg/kg／日は、「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」[3)]を参考に設定し、以下、公比を 10 あるいは約 3 として 100、10 及び 3 mg/kg／日を設定した。また、0、100、及び 1000 mg/kg／日は、1 群雌雄各 5 例を追加し、28 日間の休薬による毒性変化の回復性を評価した。試験期間中、一般症状観察、体重、摂餌量、及び摂水量の測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1 群雌雄各 4 例）を用いて、投与初日及び 28 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 28 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び代謝物 R-413942 濃度を液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析法（LC-MS/MS 法）により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。投与期間及び回復期間中に死亡例は認められなかった。投与期間中、100 mg/kg／日以上で体重減少、体重増加抑制、及び摂餌量の減少が認められた。摂水量、尿検査、及び血液学的検査で、100 及び 1000 mg/kg／日あるいは 1000 mg/kg／日の雄あるいは雌雄に CS-3150 の薬理作用に関連した変化（血液濃縮、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、摂水量、尿量、尿蛋白、及び尿カルシウム［Ca］の高値、並びに尿比重、尿浸透圧、尿 CRE、及び尿 Ccr の低下）がみられた。100 mg/kg／日以上の雌雄に白血球数及びリンパ球数の低値並びに白血球分画の変化がみられ、体重抑制の二次的変化と考えられた。

血液化学的検査では、100 mg/kg／日以上の雌雄で血清蛋白質パラメータ、UN、または蛋白分画の変化、1000 mg/kg／日の雌雄で CRE の高値、雄で IP の高値、1000 mg/kg／日の雌で

Ca の高値がみられた。これらの変化は CS-3150 の薬理作用による利尿作用に関連すると考えられた。投薬群でみられたカリウム（K）の高値及びナトリウム（Na）及びクロール（Cl）の低値は、CS-3150 の薬理作用に関連すると考えられた。100 あるいは 1000 mg/kg／日の雄で総コレステロール（T.CHO）、リン脂質（PL）、及び中性脂肪（TG）の低値がみられた。これらは体重抑制及び摂餌量減少の二次的変化と考えられた。

剖検では、1000 mg/kg／日の雌雄に腺胃の黒色巣及び白色巣、並びに胸腺、精嚢、及び前立腺の小型化が認められた。10 mg/kg／日以上の雌雄で副腎重量の増加及び顎下腺の重量減少が、100 mg/kg／日以上の雌雄で胸腺及び脾臓の重量減少がみられた。病理組織学検査で、3 mg/kg／日以上の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大が、100 mg/kg／日以上の雌雄で毛包及び皮下組織の減少、及び副腎球状帯細胞の空胞化が、1000 mg/kg／日の雌雄で真皮の減少がみられた。副腎の変化は、CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考えられた。さらに、100 あるいは 1000 mg/kg／日の雌雄で副腎束状帯細胞の脂質増加、大腿骨及び胸骨骨髄の造血減少、脾臓の白色脾髄及び赤色脾髄の萎縮、並びに髄外造血の減少、胸腺の皮質及び髄質の萎縮、腎近位尿細管上皮細胞の好酸性小体の減少、顎下腺の腺房細胞の萎縮、前立腺、精嚢、卵巣、及び子宮の縮小、大腿骨の新生骨の減少、限局性のうっ血／出血、あるいは炎症細胞浸潤巣を伴った腺胃粘膜のびらんがみられ、これらは体重及び摂餌量減少の二次的変化と考えられた。

休薬後、100 mg/kg／日以上の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大及び空胞化が、1000 mg/kg／日の雄に前立腺の縮小がみられたが、副腎球状帯細胞の空胞化を除き、休薬期間後の頻度及び程度は、投薬期間後よりも軽度で、回復傾向がみられた。

体重及び摂餌量減少、並びに皮膚病変が 100 mg/kg／日以上でみられたことから、NOAEL は 10 mg/kg／日と判断した。投薬期間に認められた変化は副腎球状帯細胞の空胞化を除き、28 日間の休薬で回復あるいは回復傾向がみられた。NOAEL における投与 28 日目の CS-3150 の最高血漿中濃度（Cmax）及び投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、雄でそれぞれ 1450 ng/mL 及び 21,100 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1860 ng/mL 及び 27,800 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 143 ng/mL 及び 2520 ng·h/mL、雌でそれぞれ 23.9 ng/mL 及び 475 ng·h/mL であった。

3.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）

4.2.3.2-2

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、7 週齢、1 群雌雄各 10 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、3、10、30、及び 100 mg/kg／日を 3 ヵ月間反復経口投与し毒性を評価した。ラットの 28 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1 参照）で、1000 mg/kg／日で腺胃粘膜のびらん、100 mg/kg／日以上で体重増加抑制がみられたことから、高用量を 100 mg/kg／日とし、以下、公比を約 3 として 30、10 及び 3 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重、摂餌量、及び摂水量の測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1 群雌雄各 4

例）を用いて、投与初日、28 及び 91 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 28 及び 91 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。投与期間中に死亡例は認められなかった。30 mg/kg／日以上の雄及び 100 mg/kg／日の雌で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg／日以上の雄で散発的な摂餌量の減少が認められた。しかし、投薬終了時には雄の摂餌量に有意な減少は認められなかった。

尿検査では、100 mg/kg／日の雌雄あるいは雌雄いずれかに Ccr、CRE、Na、Cl、及び浸透圧の低値並びに Ca の高値がみられた。しかし、尿量に有意な変化はなかった。これら尿検査の変化は CS-3150 の利尿作用に関連する変化と考えられた。

血液学的検査では、30 mg/kg／日以上の雄で平均赤血球ヘモグロビン容積の高値並びに 100 mg/kg／日の雄でヘモグロビン濃度（HGB）、ヘマトクリット値（HCT）、平均赤血球ヘモグロビン量、及び血小板数（PLT）の高値が認められた。血液化学的検査では、すべての投薬群で Na、K、IP、あるいは Ca などの血漿電解質の変化、並びに 100 mg/kg／日の雌で UN の高値が認められた。これらの変化は CS-3150 の利尿作用あるいは Ccr の低値に関連する変化と考えられた。100 mg/kg／日の雄で T.CHO、PL、及び TG の低値が、3 mg/kg／日以上の雌で尿グルコースの低値がみられた。これらの変化は体重抑制及び摂餌量減少、あるいは Ccr の低値の二次的変化と考えられた。

病理学的検査では、30 mg/kg／日以上の雌雄で副腎重量の増加、すべての投薬群で副腎球状帯細胞の肥大、並びに 100 mg/kg／日の雌雄で副腎球状帯細胞の空胞化が認められた。これらの変化は CS-3150 の薬理作用に関連する変化と考えられた。症状観察、摂水量、眼科的検査あるいは剖検に投薬に関連する変化は認められなかった。

これらの結果から、30 mg/kg／日以上の雄及び 100 mg/kg／日の雌で認められた体重増加抑制をもとに、本試験の NOAEL は雄が 10 mg/kg／日、雌が 30 mg/kg／日と判断した。NOAEL における投与 91 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 1330 ng/mL 及び 18,000 ng·h/mL、雌でそれぞれ 3690 ng/mL 及び 59,200 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 146 ng/mL 及び 2520 ng·h/mL、雌でそれぞれ 73.2 ng/mL 及び 1480 ng·h/mL であった。

3.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）

4.2.3.2-3

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、7 週齢、1 群雌雄各 15 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、3、30、及び 100 mg/kg／日を 6 ヵ月間反復経口投与し毒性を評価した。ラットの 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2 参照）で、雄で 30 mg/kg／日以上、雌で 100 mg/kg／日で体重増加抑制がみられたが、100 mg/kg／日まで死亡を含む重篤な毒性はみられなかったことから、本試験の高用量を 100 mg/kg／日とし、以下、公比を約 3 あるいは 10 として 30 及び 3 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重、摂餌量、及び摂水量の測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的

検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1 群雌雄各 4 例）を用いて、投与初日及び 182 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、投与 182 日目の投与前、並びに投与 91 日目の投与 4 及び 7 時間後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を、LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。投与期間中に死亡例は認められなかった。30 mg/kg／日以上の雌雄で投与期間中に対照群に比べて体重が低かった。また、同群で体重増加抑制及び散発的な摂餌量の減少が認められた。

尿検査及び血液学的検査で、30 mg/kg／日以上の雌雄あるいは雌雄いずれかに投薬に関連する変化として、血液濃縮（赤血球数、HCT、HGB、及び網赤血球比の高値）、尿量及び尿 pH の高値、及び尿蛋白質、尿ケトン体、尿比重、尿浸透圧、尿 CRE 排泄量、及び Ccr の低値、並びにプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。血液化学的検査では、3 mg/kg／日以上の雌雄あるいは雌雄いずれかで血清 Na の低値並びに K 及び Ca の高値が、30 mg/kg／日以上の雌雄あるいは雌雄いずれかで UN の高値、Cl の低値、及び蛋白パラメータの変化が、100 mg/kg／日の雌雄あるいは雌雄いずれかで IP 及び CRE の高値が認められた。これらの変化は CS-3150 の利尿作用に関連すると考えられた。さらに、30 mg/kg／日以上の雌でリンパ球数、好酸球数、好塩基球数、及び PLT の低値及び 30 mg/kg／日以上の雌雄あるいは雌雄いずれかで脂質パラメータの低値が認められた。これらの変化は体重増加抑制及び摂餌量の減少の二次的変化と考えられた。

剖検では、30 mg/kg／日以上の雌で腺胃の黒色巣又は陥没巣が認められた。30 mg/kg／日以上の雌雄で副腎重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、3 mg/kg／日以上の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大が認められたが、CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考えられた。30 mg/kg／日以上の雌で限局性のうっ血／出血、あるいは炎症性細胞浸潤を伴った腺胃粘膜の限局性のびらんが認められ、体重増加抑制の二次的変化と考えられた。一般状態、摂水量、あるいは眼科学的検査に投薬に関連する変化は認められなかった。

これらの結果から、30 mg/kg／日以上で認められた体重増加抑制をもとに、本試験の NOAEL は 3 mg/kg／日と判断した。NOAEL における投与 182 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 521 ng/mL 及び 6810 ng·h/mL、雌でそれぞれ 718 ng/mL 及び 9950 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 58.3 ng/mL 及び 967 ng·h/mL、雌でそれぞれ 8.32 ng/mL 及び 162 ng·h/mL であった。

3.4　カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（GLP 適用）

4.2.3.2-4

【方法】カニクイザル（4～7 歳齢、1 群雌雄各 3 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、30、100、及び 1000 mg/kg／日を 28 日間反復経口投与し毒性を評価した。高用量の 1000 mg/kg／日は、「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」[3)]を参考に設定し、以下、公比を 10 あるいは約 3 として 100、30 及び 10 mg/kg／日を設定した。また、1000 mg/kg／日群に雌雄各 2 例を追加し、28 日間の休薬による毒性

変化の回復性を評価した。試験期間中、一般症状観察、体重、摂餌量、及び摂水量の測定、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的検査を実施した。さらに、投与初日及び 28 日目の投与 1、2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 28 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を、LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1 に示す。投与期間及び回復期間中に死亡例は認められなかった。一般症状観察で、未吸収の被験物質に起因したと考えられる便色異常（灰褐色）が 1000 mg/kg／日で認められた。1000 mg/kg／日の雄と 100 mg/kg／日以上の雌で体重の減少が認められ、雌では摂餌量及び摂水量の減少を伴っていた。100 mg/kg／日以上の雌雄に尿 Na 及び Cl の排泄量、血清 Na 及び Cl、及び Ccr の低値、並びに血清 K の高値がみられた。これら電解質の変化は CS-3150 の薬理作用に関連する変化と考えられた。10 mg/kg／日以上の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大及び 1000 mg/kg／日の雌で副腎重量の増加が認められた。これら副腎の変化は CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考えられた。100 mg/kg／日以上の雌雄で赤血球数並びに血清 UN 及び CRE の高値が、1000 mg/kg／日の雌雄で HGB、血小板数、及び血清総蛋白の高値がみられた。これらの変化は CS-3150 の薬理作用による血液濃縮に関連する変化と考えられた。100 mg/kg／日以上の雌雄で血清 TG の高値が、1000 mg/kg／日の雌雄で血清遊離脂肪酸（FFA）の高値が認められた。これら脂質の変化は主に体重あるいは摂餌量の減少に関連していると考えられた。100 mg/kg／日以上の雄で好中球数及びその比率の高値が認められたが、病理組織学的検査では炎症性変化は認められなかった。眼科学的検査、心電図検査、あるいは剖検では投薬に関連する変化は認められなかった。1000 mg/kg／日で認められた変化は 28 日間の休薬で回復あるいは回復傾向がみられた。

これらの結果から、1000 mg/kg／日の雄で認められた体重減少、並びに 100 mg/kg／日以上の雌で認められた摂餌量及び摂水量の減少を伴う体重減少をもとに、本試験の NOAEL は雄で 100 mg/kg／日、雌で 30 mg/kg／日と判断した。投薬期間に認められた変化は 28 日間の休薬で回復あるいは回復傾向がみられた。NOAEL における投与 28 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 1420 ng/mL 及び 22,100 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1150 ng/mL 及び 15,500 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 44.1 ng/mL 及び 962 ng·h/mL、雌でそれぞれ 49.0 ng/mL 及び 1010 ng·h/mL であった。

3.5　カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）

4.2.3.2-5

【方法】カニクイザル（4～7 歳齢、1 群雌雄各 3 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、100、及び 1000 mg/kg／日を 3 ヵ月間反復経口投与し毒性を評価した。カニクイザルの 28 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.4 参照）で、1000 mg/kg／日の雄で体重減少、100 mg/kg／日以上の雌で体重減少及び摂餌量並びに摂水量の減少がみられたが、1000 mg/kg／日まで死亡を含む重篤な毒性はみられなかったことから、本試験の高用量を 1000 mg/kg／日とし、以下、公比を 10 として 100 及び 10 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重、

摂餌量、及び摂水量の測定、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的検査を実施した。さらに、投与初日、28及び91日目の投与1、2、4、7、及び24時間後、並びに投与28及び91日目の投与前の血漿中CS-3150及びR-413942濃度を、LC-MS/MS法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1に示す。投与期間中に死亡例は認められなかった。一般症状観察では、未吸収の被験物質に起因したと考えられる便色異常（灰白色あるいは灰褐色）が1000 mg/kg／日の雌雄で認められた。100 mg/kg／日以上の雌で体重減少、1000 mg/kg／日の雄で削痩及び体重減少が認められた。100 mg/kg／日以上で尿Na及びCREの排泄量、血清Na及びCl、並びにCcrの低値が認められた。これらはCS-3150の薬理作用に関連する変化と考えられた。すべての投薬群の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大及び 100 mg/kg／日以上の雌で副腎重量の増加が認められ、CS-3150の薬理作用に対する適応反応と考えられた。100 mg/kg／日以上の雌で血清CREの高値が、1000 mg/kg／日の雄で血清UNの高値がみられた。これらの変化はCS-3150の薬理作用による利尿作用あるいは腎血流量低下に関連する変化と考えられた。100 mg/kg／日以上の雌雄に血清TGの高値が、1000 mg/kg／日の雄に血清T.CHO及びPLの高値がみられた。これら脂質の変化は主に体重減少に関連すると考えられた。摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、あるいは剖検で投薬に関連する変化は認められなかった。

これらの結果から、100 mg/kg／日以上の雌で認められた体重減少及び1000 mg/kg／日の雄で認められた削痩を伴う体重減少をもとに、本試験の NOAEL は雄が 100 mg/kg／日、雌が10 mg/kg／日と判断した。NOAELにおける投与91日目のCS-3150のCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、雄でそれぞれ986 ng/mL及び14,900 ng·h/mL、雌でそれぞれ607 ng/mL及び8670 ng·h/mLであった。また、R-413942のCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、雄でそれぞれ30.1 ng/mL及び610 ng·h/mL、雌でそれぞれ20.4 ng/mL及び426 ng·h/mLであった。

3.6　カニクイザル９ヵ月間反復経口投与毒性試験（GLP適用）

4.2.3.2-6

【方法】カニクイザル（3～6歳齢、1群雌雄各4例）に、CS-3150の0（0.5% MC）、10、100、及び300 mg/kg／日を9ヵ月間反復経口投与し毒性を評価した。カニクイザルの3ヵ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.5 参照）で、1000 mg/kg／日の雄で削痩を伴う体重減少、100 mg/kg／日以上の雌で体重減少がみられたことから、本試験の高用量を 300 mg/kg／日とし、以下、公比を10あるいは約3として100及び10 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重、摂餌量、及び摂水量の測定、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的検査を実施した。さらに、投与初日、91及び273日目の投与1、2、4、7、及び24時間後、並びに投与91及び273日目の投与前の血漿中CS-3150及びR-413942濃度を、LC-MS/MS法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.3-1に示す。投与43日目に100 mg/kg／日の雄1例が瀕死に至り臨時剖検を行った。この動物は投与1週間後より持続的な体重減少、投与6週目より摂餌

量の減少、投与 43 日目に自発運動の減少、腹臥位／横臥位、接触に対する反応性消失、及び体温低下が観察された。病理組織学的検査では、副腎球状帯細胞の肥大に加え、状態悪化に関連する変化が副腎、肝臓、脾臓、大腿骨骨髄、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、及びパイエル板に認められたが、瀕死の原因となり得る病理組織学的変化は認められなかった。これより、当該動物は持続的な体重減少及び摂餌量の減少により一般状態が悪化したため、瀕死に至ったと考えられた。生存例では、300 mg/kg／日で体重減少が認められた。300 mg/kg／日の雄あるいは雌で尿中 CRE、Ca、K、及び Cl 排泄量、尿浸透圧の低値、血清 Na 及び Cl、Ccr の低値、並びに血清 K の高値が認められた。これらは、CS-3150 の薬理作用に関連する変化と考えられた。すべての投薬群の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大及び 100 mg/kg／日以上の雌雄で細胞質に好酸性顆粒あるいは小滴を含む球状帯細胞の肥大、300 mg/kg／日の雄で副腎重量増加が認められた。100 mg/kg／日以上の雌雄で腎傍糸球体細胞の肥大が認められた。これら副腎及び腎の変化は CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考えられた。300 mg/kg／日の雌雄で血清 UN 及び CRE の高値が認められた。これら変化は CS-3150 の薬理作用による利尿作用あるいは腎血流量の減少に関連する変化と考えられた。300 mg/kg／日の雄で血清 FFA 及び TG の高値が観察された。これらの変化は主に体重減少に関連した反応と考えられた。臨床観察、摂餌量、摂水量、網膜電位図を含む眼科的検査、心電図検査、血液学的検査、及び剖検では投薬に関連する変化はみられなかった。

これらの結果から、100 mg/kg／日の雄で認められた瀕死及び 300 mg/kg／日の雌雄で認められた体重減少をもとに、本試験の NOAEL は雄が 10 mg/kg／日、雌が 100 mg/kg／日と判断した。NOAEL における投与 273 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 437 ng/mL 及び 7210 ng·h/mL、雌でそれぞれ 1730 ng/mL 及び 27,100 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 25.4 ng/mL 及び 528 ng·h/mL、雌でそれぞれ 62.7 ng/mL 及び 1380 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.3-1　ラット及びカニクイザル反復経口投与毒性試験成績

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与量 (mg/kg／日)	性別及び 1 群動物数	投与期間（回復期間）	特記すべき所見 (mg/kg／日)
ラット／ F344/DuCrlCrlj	経口 （0.5% MC）	0 3 10 100 1000	雌雄 各 10 例 （回復群雌雄各 5 例）	28 日間 （28 日間）	NOAEL：10 主な所見： ≥100：体重増加抑制及び散発的摂餌量減少、並びに毛包及び皮下組織の減少 1000：真皮の減少
ラット／ F344/DuCrlCrlj	経口 （0.5% MC）	0 3 10 30 100	雌雄 各 10 例	3 ヵ月間	NOAEL：10（雄）、30（雌） 主な所見： ≥30：体重増加抑制及び散発的摂餌量減少（雄） 100：体重増加抑制（雌）

ラット／ F344/DuCrlCrlj	経口 （0.5% MC）	0 3 30 100	雌雄 各 15 例	6 ヵ月間	NOAEL：3 主な所見： ≥30：体重増加抑制及び散発的摂餌量減少
カニクイザル	経口 （0.5% MC）	0 10 30 100 1000	雌雄 各 3 例 （回復群雌雄各 2 例）	28 日間 （28 日間）	NOAEL：100（雄）、30（雌） 主な所見： ≥100：体重減少、摂餌量減少、及び摂水量減少（雌） 1000：体重減少（雄）
カニクイザル	経口 （0.5% MC）	0 10 100 1000	雌雄 各 3 例	3 ヵ月間	NOAEL：100（雄）、10（雌） 主な所見： ≥100：体重減少（雌） 1000：削痩及び体重減少（雄）
カニクイザル	経口 （0.5% MC）	0 10 100 300	雌雄 各 4 例	9 ヵ月間	NOAEL：10（雄）、100（雌） 瀕死例： 100：雄 1 例（原因は持続的な体重減少及び摂餌量の減少による一般状態悪化） 主な所見： 300：体重減少

4.　遺伝毒性試験

4.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 適用）

4.2.3.3.1-1

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 9000 g 上清（S9）添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で CS-3150 を 19.5～5000 μg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。なお、CS-3150 はジメチルスルフォキシド（DMSO）に溶解し、上記濃度はあらかじめ行った用量設定試験の結果を参考に設定した。陰性対照には DMSO、陽性対照には 2-アミノアントラセン（2-AA）、ベンゾ[a]ピレン（BaP）、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド（AF-2）、アジ化ナトリウム（NaN_3）、及び ICR-191 を用いた。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-1 に示す。CS-3150 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、CS-3150 に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

4.2　哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 適用）

4.2.3.3.1-2

【方法】CHL 細胞を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で栄養増殖培地中に CS-3150 を 0.0522～0.217mmol/L 濃度で添加し、連続処理法では 24 時間、短時間処理法では 6 時間（その後 18 時間の回復時間設定）の処理後、染色体の構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度を求めた。なお、CS-3150 は DMSO に溶解し、上記濃度はあらかじめ行った用量設定試験の結果を参考に設定した。陰性対照には DMSO、陽性対照にはマ

イトマイシン C 及び BaP を用いた。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-1 に示す。CS-3150 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度でも染色体の構造異常及び数的異常の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、CS-3150 に染色体異常誘発性はないと判断した。

表 2.6.6.4-1　*In vitro* 遺伝毒性試験成績

試験	細胞／菌株	濃度	代謝活性化	曝露時間	結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98、TA100、TA1535 及び TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）	19.5～5000 μg/plate	S9（ ） S9（+）	48 時間	陰性
染色体異常試験	CHL 細胞	0.105～0.181 mmol/L	S9（ ）	6 時間	陰性
		0.105～0.217 mmol/L	S9（+）	6 時間	陰性
		0.0522～0.156 mmol/L	S9（ ）	24 時間	陰性

4.3　げっ歯類を用いた小核試験（GLP 適用）

4.2.3.3.2-1

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、9 週齢、1 群雄 6 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、500、1000、及び 2000 mg/kg を単回経口投与した。投与 24 及び 48 時間後に大腿骨骨髄細胞を採取し、小核保有幼若赤血球の出現頻度及び幼若赤血球の出現頻度を算出した。投与用量は、「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドライン」[5]に従って 2000 mg/kg を高用量とし、以下 1000 及び 500 mg/kg を設定した。また、陽性対照群にはシクロフォスファミドを単回経口投与した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.4-2 に示す。いずれの投与量でも幼若赤血球の出現頻度及び小核保有幼若赤血球の出現頻度に有意な変化は観察されなかった。一方、陽性対照群は明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、CS-3150 に小核誘発性はないと判断した。

表 2.6.6.4-2　げっ歯類を用いた小核試験成績

試験	動物種／系統	投与期間及び投与方法（媒体）	動物数／群	投与用量（mg/kg）	結果
小核試験	ラット／F344/DuCrlCrlj	単回経口（0.5% MC）	雄 6 例	0、500、1000、2000	陰性

5.　がん原性試験

マウス及びラットの 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験を実施した。マウスに関しては、

がん原性試験の実施に先立ち14日間がん原性用量設定試験予備試験及び3ヵ月間がん原性用量設定試験を実施した。

5.1　マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定予備試験（GLP 非適用）

4.2.3.4.1-1

【方法】がん原性試験の用量設定予備試験として、マウス（B6C3F1/Crlj、6 週齢、1 群雌雄各 5 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、300、1000、及び 1500 mg/kg／日を 14 日間反復経口投与し毒性を評価した。試験期間中、一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、及び病理組織学的検査を実施した。また、サテライト群の動物（1 群雌雄各 2～3 例／時点）を用いて、投与初日及び 14 日目の投与 2、4、7、及び24時間後、並びに投与14日目の投与前の血漿中CS-3150及びR-413942濃度をLC-MS/MS法により測定した。さらに、同サテライト動物の投与 14 日目の投与後 24 時間に採血する動物を用い、肝薬物代謝酵素測定を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.5-1 に示す。CS-3150 の投与に関連した死亡例はいずれの群でも認められなかった。一般症状観察では、1500 mg/kg／日の雌 1 例に糞量の減少が投与 14 及び 15 日目に認められた。体重は 300 mg/kg／日以上の雌雄で、対照群に比べて有意な低値を示した。摂餌量は 300 mg/kg／日以上の雄と 1000 mg/kg／日以上の雌で減少した。血液学的検査、血液化学的検査、病理学的検査では、毒性学的意義のある変化は観察されなかった。血液化学的検査では、血漿総ビリルビン（T.BIL）及び直接ビリルビン（D.BIL）の上昇が 300 mg/kg／日以上の雄と 1000 mg/kg／日以上の雌で顕著であり、投与起因性の変化と考えられたが、肝病変や血漿アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリフォスファターゼ（ALP）などの肝胆道系パラメータの異常は認められなかった。さらに溶血を示唆する病理学的変化もみられなかった。したがって、血漿 T.BIL 及び D.BIL の上昇の毒性学的意義は低いと判断した。その他に血漿電解質の変化（Ca、IP、及び K の上昇、Na 及び Cl 低下）、血漿 UN 及び CRE の上昇が 300 mg/kg／日以上の雌雄で認められた。病理組織学的検査では、副腎の球状帯細胞の肥大及び腎臓の傍糸球体細胞の肥大が 300 mg/kg／日以上の雌雄で認められた。これらの血液化学的検査や病理組織学的検査でみられた変化は、CS-3150 の薬理作用に関連すると考えられた。肝臓では肝細胞の小葉中心性肥大が 1000 mg/kg／日以上の雌雄で認められた。薬物代謝酵素測定では、チトクローム P450（CYP）含量あるいはチトクローム P450 が触媒する 7-アルコキシクマリン O-脱アルキル化（ACD）活性の上昇が 300 mg/kg／日以上の雌雄で認められ、ウエスタンブロット解析で、CYP1A2、CYP2B、CYP2C、CYP4A などの P450 分子種及び還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）P450 還元酵素の発現上昇が認められたことから、小葉中心性の肝細胞肥大は薬物代謝酵素の誘導に伴う変化と考えられた。さらにグルクロン酸転移酵素及びグルタチオン転移酵素活性の軽度の上昇が 1000 mg/kg／日以上の雄でみられた。

これらの結果から、300 mg/kg／日以上で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少をもと

に、本試験の NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg／日より低いと判断した。

5.2　マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（GLP 適用）

4.2.3.4.1-2

【方法】がん原性試験の用量設定試験として、マウス（B6C3F1/Crlj、6 週齢、1 群雌雄各 10 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、30、100、300、及び 1500 mg/kg／日を 3 ヵ月間反復経口投与し毒性を評価した。マウスの 14 日間がん原性用量設定予備試験（2.6.6.5.1 参照）で、体重が 300 mg/kg／日以上の雌雄で対照群に比べ有意な低値を示し、摂餌量も 300 mg/kg／日以上の雄と 1000 mg/kg／日以上の雌で減少したが、1500 mg/kg／日まで死亡を含む重篤な毒性はみられなかったことから、本試験の高用量を 1500 mg/kg／日とし、以下、公比を約 3 あるいは 5 として 30、100 及び 300 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、及び病理組織学的検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1 群雌雄各 3 例／時点）を用いて、投与初日及び 91 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 91 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.5-1 に示す。1500 mg/kg／日の雌 3 例が投与 25 から 47 日目に死亡した。死亡前に一般症状観察で異常はみられなかったが、体重及び摂餌量の減少、並びに低栄養を示唆する剖検所見がみられた。病理組織学的検査では、副腎の球状帯細胞及び束状帯細胞の肥大、腎臓の傍糸球体細胞の肥大、並びにリンパ／造血器及び雌性生殖器の萎縮性変化などがみられたが、被験物質の過量投与による一般状態の悪化が死因と考えられた。

生存例では、100 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制、300 mg/kg／日以上の雄及び 1500 mg/kg／日の雌で摂餌量の減少がみられた。尿検査では、100 mg/kg／日以上の雌で尿 CRE の低値、300 mg/kg／日以上の雌雄で、尿量増加及び浸透圧低値、1500 mg/kg／日の雄及び 300 mg/kg／日以上の雌で尿 IP の低値、1500 mg/kg／日の雌で尿 pH 低下、並びに尿 K、Cl、及び Ca の低値がみられた。血液化学的検査で、30、100、300、あるいは 1500 mg/kg／日の雌雄で血漿 ALP、T.CHO、PL、及び T.BIL の高値、並びに 100 mg/kg／日以上の雄で血漿総胆汁酸（TBA）の高値など、肝胆道系あるいは脂質代謝に関連する変化がみられた。しかし、血漿 ALT 及び AST には変化が認められず、肝障害あるいは溶血もみられなかった。100 mg/kg／日以上の雌及び 300 mg/kg／日以上の雄で腎機能パラメータ及び電解質パラメータに変化（血漿 UN、CRE、K、及び Ca の高値、並びに血漿 Na 及び Cl の低値）がみられた。30 mg/kg／日以上の雌雄で腎臓重量の減少がみられた。病理組織学的検査で、30 mg/kg／日以上の雌雄で副腎の球状帯細胞の肥大及び 1500 mg/kg／日の雌で空胞化、100 mg/kg／日以上の雌雄で腎臓の傍糸球体細胞の肥大が観察され、CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考えられた。1500 mg/kg／日の雌雄で腎尿細管上皮細胞の再生がみられ、本剤の薬理作用に伴う腎血流量低下に関連した変化と考えられたが、毒性変化と判断した。上述の変化の中で、30、100、及び 300 mg/kg／日の尿 CRE 及び IP、血清腎機能パラメータ及び電解質の変化、並びに腎重量減少は、CS-3150 の薬理作用に関連すること及び少なくともこれらの投与量で

はCS-3150の薬理作用に対する適応反応である腎臓の傍糸球体細胞の肥大以外に腎の病理組織学的な変化を伴っていなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。その他の病理所見として、小葉中心性の肝細胞肥大、器官重量減少を伴う雌性生殖器の萎縮性変化、脾臓及び胸腺の萎縮性変化、骨髄の造血減少並びに副腎束状帯細胞の肥大がみられたが、これらは肝薬物代謝酵素誘導又は体重抑制に伴う二次的変化と考えられた。一般状態、眼科学的検査、及び血液学的検査に毒性変化はみられなかった。

これらの結果から、100 mg/kg／日以上の雌雄で認められた体重増加抑制をもとに本試験のNOAELは30 mg/kg／日と判断した。また、1500 mg/kg／日の雌で投薬に関連する死亡がみられ、同群の雌雄で尿細管上皮の再生像がみられた。NOAELにおける投与91日目のCS-3150のCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、雄でそれぞれ12,500 ng/mL及び166,000 ng·h/mL、雌でそれぞれ18,500 ng/mL及び179,000 ng·h/mLであった。また、R-413942のCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、雄でそれぞれ369 ng/mL及び5340 ng·h/mL、雌でそれぞれ353 ng/mL及び5240 ng·h/mLであった。

5.3　マウス24ヵ月間反復経口投与がん原性試験（GLP適用）

4.2.3.4.1-3

【方法】マウス（B6C3F1/Crl、6週齢、1群雌雄各55例）に、CS-3150の0（0.5% MC）、10、30、及び100 mg/kg／日を24ヵ月間反復経口投与し、がん原性の有無を評価した。マウスの3ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（2.6.6.5.2参照）で、1500 mg/kg／日の雌で死亡、100 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制、300 mg/kg／日以上の雄及び1500 mg/kg／日の雌で摂餌量の減少が認められ、最大耐量（MTD）は100 mg/kg／日と考えられたことから、本試験の高用量を100 mg/kg／日とし、以下、公比を約3として10及び30 mg/kg／日を設定した。試験期間中、触診を含む一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、剖検、及び病理組織学的検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1群雌雄各4例／時点）を用いて、投与初日、13及び26週目の投与2、4、7、及び24時間後、並びに投与13及び26週目の投与前の血漿中CS-3150濃度をLC-MS/MS法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.5-1に示す。全投薬群の雌雄で生存率は対照群を上回った。一般状態、触診、及び摂餌量は、雌雄ともに特記すべき変化はみられなかった。100 mg/kg／日の雌で、投与期間を通じて体重増加抑制がみられ、最終体重は対照群と比べ14%低かった。体重増加抑制は雄の30及び100 mg/kg／日で投与60又は66週まで、雌の30 mg/kg／日で投与94週までみられたが、投与期間終了時の体重が対照群と同等となったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。血液学的検査では、赤血球数の増加が30 mg/kg／日以上の雌雄、HGB及びHCTの増加が30 mg/kg／日以上の雄及び100 mg/kg／日の雌にみられたが、これらの変化はCS-3150の利尿作用に伴う軽度の血液濃縮によるものと推察された。病理組織学的検査では、CS-3150投与に起因する腫瘍はいずれの器官/組織にもみられなかった。非腫瘍性病変として、副腎、腎臓、肝臓、及び骨に変化がみられた。副腎では球状帯細胞の肥大／過形成が全投薬群の雌雄、腎臓では傍糸球体細胞の過形成が全投薬群の雌雄、動脈壁の肥

厚が 30 mg/kg／日以上の雌雄にみられたが、これらの変化は CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考えられた。また、腎尿細管上皮細胞の再生及び硝子円柱の頻度／程度の軽度な増悪が 100 mg/kg／日の雌雄にみられた。肝臓では対照群にも認められた小葉中心帯／中間帯及び限局性の肝細胞脂肪化の頻度／程度の軽度な増悪が全投薬群の雄にみられたが、明らかな用量との関連性がみられなかった。本変化は、壊死、炎症性変化、線維化などを伴わず、一般的に回復性のある変化と考えられたこと、並びに 24 ヵ月間投与後に認められた変化で生存率に悪影響を及ぼさなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。大腿骨及び胸骨では、加齢性病変の 1 つである骨線維化病変の頻度／程度の軽度な増悪が 100 mg/kg／日の雌にみられた。

以上、CS-3150 を 100 mg/kg／日まで 24 ヵ月間マウスに投与しても腫瘍を誘発しなかった。投与 26 週の 100 mg/kg／日における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 25,400 ng/mL 及び 352,000 ng·h/mL、雌でそれぞれ 29,900 ng/mL 及び 468,000 ng·h/mL であった。

5.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（GLP 適用）

4.2.3.4.1-4

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、6 週齢、1 群雌雄各 55 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、3、10、及び 30 mg/kg／日を 24 ヵ月間反復経口投与し、がん原性の有無を評価した。ラットの 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3 参照）で、30 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制及び散発的な摂餌量減少が認められ、MTD は 30 mg/kg／日と考えられたことから、本試験の高用量を 30 mg/kg／日とし、以下、公比を約 3 として 3 及び 10 mg/kg／日を設定した。試験期間中、触診を含む一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、剖検、及び病理組織学的検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1 群雌雄各 4 例）を用いて、投与初日、13 及び 26 週目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 13 及び 26 週目の投与前の血漿中 CS-3150 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.5-1 に示す。生存率は 30 mg/kg／日の雌を除く雌雄全投与群で対照群と差がなかった。30 mg/kg／日の雌の生存率は、大腸での糞貯留に起因する死亡の発生により対照群を下回った。糞貯留に起因する死亡は投与期間の後期（投与約 90 週以降）から発生し、それ以降に増加した。また、30 mg/kg／日の雌の大腸における糞貯留は、投与 85 週以降に一般症状として観察された腹部膨満に対応するものであった。

雌雄ともに、触診及び摂餌量に特記すべき変化は認められなかった。全投薬群の雌雄で体重増加抑制が認められ、各群の最終体重は対照群と比べ雄でそれぞれ 6%、9%、及び 17%、雌でそれぞれ 6%、9%、及び 21%低かった。血液学的検査では、赤血球数、HGB、及び HCT の軽度な増加が 30 mg/kg／日の雄に認められたが、これらは CS-3150 の利尿作用による軽度の血液濃縮に伴う変化と推察された。病理組織学的検査では、CS-3150 投与に起因する腫瘍はいずれの器官／組織にも認められなかった。非腫瘍性病変として、副腎、腎臓、大腸、ハーダー腺、胃、十二指腸、及び脾臓に変化が認められた。副腎では球状帯細胞の肥大／過形成が全投薬群の雌雄で用量依存的に認められ、CS-3150 の薬理作用に対する適応反応と考え

られた。腎臓では、加齢性病変である慢性進行性腎症の程度の増悪が 30 mg/kg／日の雄に認められた。大腸（盲腸、結腸、及び直腸）では、糞貯留を伴う拡張が 10 mg/kg／日以上の雌雄で剖検時に認められた。病理組織学的には、腸管内腔の拡張が 30 mg/kg／日の雄及び 10 mg/kg／日以上の雌に認められ、筋層／粘膜筋板の肥厚及び粘膜のびまん性の過形成、並びに結腸及び直腸のびらん／潰瘍を伴う個体も認められた。本変化は、特に 30 mg/kg／日の雌の結腸で多く認められた。ハーダー腺では、加齢性病変である肉芽腫性炎の頻度及び程度の増悪が全投薬群の雌雄に認められた。その他、30 mg/kg／日の雌雄あるいはいずれか一方で、副腎皮質のびまん性肥大、胃及び十二指腸のびらん／潰瘍、並びに脾臓の萎縮の頻度増加が認められたが、動物の状態悪化及び体重増加抑制に起因する二次的変化と考えられた。

以上、CS-3150 を 30 mg/kg／日まで 24 ヵ月間ラットに投与しても腫瘍を誘発しなかった。投与 26 週の 30 mg/kg／日における Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 1900 ng/mL 及び 26,800 ng·h/mL、雌でそれぞれ 3880 ng/mL 及び 65,700 ng·h/mL であった。

表 2.6.6.5-1　マウスがん原性用量設定試験、マウス及びラットがん原性試験成績

試験	動物種／系統	投与方法（媒体）	投与量 (mg/kg／日)	性別及び 1 群動物数	投与期間	特記すべき所見 (mg/kg／日)
用量設定試験	マウス／B6C3F1/Crlj	経口（0.5% MC）	0 300 1000 1500	雌雄 各 5 例	14 日間	NOAEL：<300 主な所見： ≥300：体重増加抑制、摂餌量減少（雄）、及び ACD 活性上昇 ≥1000：摂餌量減少（雌）、小葉中心性肝細胞肥大、P450 含量増加
	マウス／B6C3F1/Crlj	経口（0.5% MC）	0 30 100 300 1500	雌雄 各 10 例	3 ヵ月間	NOAEL：30 死亡例： 1500：雌 3 例（死因は体重及び摂餌量減少に伴う一般状態の悪化） 主な所見： ≥100：体重増加抑制 ≥300：摂餌量減少 1500：腎尿細管上皮細胞の再生
がん原性試験	マウス／B6C3F1/Crl	経口（0.5% MC）	0 10 30 100	雌雄 各 55 例	24 ヵ月間	腫瘍誘発性なし 主な所見： 100：体重増加抑制（雌）、腎尿細管上皮細胞の再生及び硝子円柱の頻度／程度の軽度増加（雌雄）

ラット／ F344/DuCrlCrlj	経口 （0.5% MC）	0 3 10 30	雌雄 各 55 例	24 ヵ月間	腫瘍誘発性なし 主な所見： ≥3：体重増加抑制 ≥10：糞貯留を伴う大腸（盲腸、結腸、及び直腸）の拡張 30：生存率の低下（雌：糞貯留に起因）

6.　生殖発生毒性試験

6.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（GLP 適用）

4.2.3.5.1-1

【方法】ラット［(Crl:CD(SD)、雄：13 週齢；雌：12 週齢、1 群雌雄各 20 例］に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、30、及び 100 mg/kg／日を交配前（2 週間、雌雄）、及び交配期間（雌雄）から剖検前日（雄）あるいは着床（妊娠 7 日、雌）まで反復経口投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響を評価した。ラットの 28 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1 参照）で、1000 mg/kg／日で腺胃粘膜のびらん、100 mg/kg／日以上で体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられたことから、本試験の高用量を 100 mg/kg／日とし、以下、公比を約 3 として 30 及び 10 mg/kg／日を設定した。試験期間中、親動物では、一般症状観察、体重、摂餌量、性周期、交尾率、交尾成立までの日数、受胎率、着床率、器官重量（精巣及び精巣上体重量）、精子活力、運動精子率、精子数、精子奇形率の測定、及び剖検を実施した。胚については生存率を算出した。また、サテライト群の動物（1 群雌雄各 5 例）を用いて、雄は投与初日及び 28 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 28 日目の投与前の、雌（母動物）は投与初日と妊娠 7 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに妊娠 7 日目の投与前の血漿中 CS-3150 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。30 mg/kg／日以上の雄の投与期間中及び 100 mg/kg／日の雌の妊娠期間を含む投与期間中に、体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられた。一般状態、剖検、発情期像発現回数、性周期日数、交尾率、交尾成立までの日数、受胎率、器官重量（精巣及び精巣上体重量）、精子活力、運動精子率、精子数、及び精子奇形率に、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。100 mg/kg／日では黄体数、着床数、及び生存胚数の有意な低値、並びに胎盤遺残率の有意な高値がみられ、これらは胎盤遺残率を除いて背景値範囲をわずかに逸脱していた。全投与群の着床率、着床前胚損失率、胚生存率、着床後損失胚数、着床後胚損失率、着床痕跡率、及び胚死亡率、並びに 30 及び 10 mg/kg／日の黄体数、着床数、生存胚数、及び胎盤遺残率には、被験物質投与に起因した変化はみられなかった。

これらの結果から、NOAEL は雄の一般毒性に関しては 10 mg/kg／日、雌の一般毒性に関しては 30 mg/kg／日、雌雄の生殖機能及び初期胚発生に関しては 30 mg/kg／日と判断された。初期胚発生に関する NOAEL における妊娠 7 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 3860 ng/mL 及び 52,400 ng·h/mL であった。

6.2　ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験：GLP 非適用）

4.2.3.5.2-1

【方法】妊娠ラット（Crl:CD(SD)、10 週齢、1 群雌 7 あるいは 8 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、30、100、300、及び 1000 mg/kg／日を妊娠 7 から 17 日目まで反復経口投与し胚・胎児発生への影響を評価した。高用量の 1000 mg/kg／日は、「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定」[6]及び「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」[3]を参考に設定し、以下、公比を約 3 として 300、100、及び 30 mg/kg／日を設定した。試験期間中、母動物では一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、並びに剖検を実施した。胎児では胎児数、生存性、性比と体重の測定、並びに外表、内臓、及び骨格の観察を行った。

【結果】母動物に関しては死亡及び投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が 1000 mg/kg／日で認められた。胎児に関しては、雌雄の生存胎児体重の減少が 1000 mg/kg／日で認められた以外に、異常は認められなかった。

これらの結果から、NOAEL は母動物の一般毒性及び次世代発生に関しては 300 mg/kg／日、母動物の生殖に関しては 1000 mg/kg／日と判断した。また、CS-3150 はラットで催奇形性を示さなかった。

6.3　ラット胚・胎児発生に関する試験（GLP 適用）

4.2.3.5.2-2

【方法】妊娠ラット（Crl:CD(SD)、10 週齢、1 群雌 20～22 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、100、300、及び 1000 mg/kg／日を妊娠 7 から 17 日目まで反復経口投与し、胚・胎児発生への影響を評価した。ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験：2.6.6.6.2 参照）で、母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少、並びに生存胎児体重の減少が認められた 1000 mg/kg／日を高用量に設定し、以下、公比を約 3 として 300 及び 100 mg/kg／日を設定した。試験期間中、母動物では一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、並びに剖検を実施した。胎児では胎児数、生存性、性比と体重の測定、並びに外表、内臓、及び骨格の観察を行った。さらに、サテライト群の動物（1 群雌 4 あるいは 5 例）を用いて、妊娠 7 及び 17 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに妊娠 17 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。母動物に関しては死亡及び投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がすべての投与群で認められた。胎児に関しては異常は認められなかった。

これらの結果から、NOAEL は母動物の一般毒性に関しては 100 mg/kg／日未満、母動物の生殖及び次世代発生に関しては 1000 mg/kg／日と判断した。また、CS-3150 はラットで催奇形性を示さなかった。次世代発生に関する NOAEL における妊娠 17 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 12,500 ng/mL 及び 180,000 ng·h/mL であり、R-413942 の Cmax 及

び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 152 ng/mL 及び 3040 ng·h/mL であった。

6.4　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験：GLP 非適用）

4.2.3.5.2-3

【方法】妊娠ウサギ（Kbl:NZW、21 週齢、1 群雌 6 あるいは 7 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、30、100、及び 1000 mg/kg／日を妊娠 6 から 18 日目まで反復経口投与し、胚・胎児発生への影響を評価した。高用量の 1000 mg/kg／日は、「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定」[6]及び「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」[3]を参考に設定し、以下、公比を 10 あるいは約 3 として 100、30 及び 10 mg/kg／日を設定した。試験期間中、母動物では一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、並びに剖検を実施した。胎児では胎児数、生存性、性比と体重の測定、並びに外表、内臓、及び骨格の観察を行った。さらに、1 群雌 3 例を用いて、妊娠 6 及び 18 日目の投与 1、2、4、7、及び 24 時間後、並びに妊娠 18 日の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】1000 mg/kg／日の母動物 1 例が妊娠 26 日目に死亡した。死亡するまでの期間に投与に関連した一般状態の変化はみられなかったが、解剖時に腎臓の退色が認められた。また、1000 mg/kg／日の他の 1 例が妊娠 28 日目に流産した。同群で投与に関連した一般状態の変化はみられなかったが、体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が認められた。胎児に関しては、着床後死亡率の高値傾向が 1000 mg/kg／日で認められた以外に異常は認められなかった。

これらの結果から、NOAEL は母動物の一般毒性及び生殖、並びに次世代発生に関してはいずれも 100 mg/kg／日と判断した。また、CS-3150 はウサギで催奇形性を示さなかった。NOAEL における妊娠 18 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 1170 ng/mL 及び 15,100 ng·h/mL であり、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 9.31 ng/mL 及び 178 ng·h/mL であった。

6.5　ウサギ胚・胎児発生に関する試験（GLP 適用）

4.2.3.5.2-4

【方法】妊娠ウサギ（Kbl:NZW、19 週齢、1 群雌 18～20 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、30、100、及び 300 mg/kg／日を妊娠 6 から 18 日目まで反復経口投与し、胚・胎児発生への影響を評価した。ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験：2.6.6.6.4 参照）の 1000 mg/kg／日で母動物の死亡及び流産、並びに体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が認められ、胎児でも着床後死亡率の高値が認められたことから、高用量は 300 mg/kg／日に設定し、以下、公比を約 3 として 100 及び 30 mg/kg／日を設定した。試験期間中、母動物では一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、並びに剖検を実施した。胎児では胎児数、生存性、性比と体重の測定、並びに外表、内臓、及び骨格の観察を行った。さらに、1 群雌 4 あるいは 5 例を用いて、妊娠 6 及び 18 日目の投与 1、2、4、7、及び 24 時間後、並びに妊娠 18 日

の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。母動物に関しては死亡及び投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が 300 mg/kg／日で認められた。胎児に関しては異常は認められなかった。

これらの結果から、NOAEL は母動物の一般毒性に関しては 100 mg/kg／日、母動物の生殖及び次世代発生に関しては 300 mg/kg／日と判断した。また、CS-3150 はウサギで催奇形性を示さなかった。次世代発生に関する NOAEL における妊娠 18 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 2000 ng/mL 及び 26,900 ng·h/mL であり、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 13.9 ng/mL 及び 244 ng·h/mL であった。

6.6　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試験（GLP 適用）

4.2.3.5.3-1

【方法】妊娠ラット（Crl:CD(SD)、12～13 週齢、1 群雌 19 あるいは 20 例）に、CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、30、及び 100 mg/kg／日を妊娠 7 日目から出産 21 日目まで反復経口投与し、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響を評価した。ラットの胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.3 参照）で、100 mg/kg／日以上で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられたことから、高用量を 100 mg/kg／日とし、以下、公比を約 3 として 30 及び 10 mg/kg／日を設定した。試験期間中、母動物では一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、分娩時観察、出産率と妊娠期間の測定、並びに離乳時に剖検を実施した。出生児では、出生児数、出生率、性比、4 日生存率、離乳率、体重の測定、外表異常、一般症状観察、身体的発達（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂）、感覚機能（聴覚、視覚、触覚）、反射（面正向反射）、行動（運動性、学習能）、及び生殖機能の検査を行った。さらに、サテライト群の動物（1 群雌 5 例）を用いて、妊娠 7 日目及び出産 21 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに出産 21 日目の投与前の血漿中 CS-3150 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.6-1 に示す。母動物に死亡はみられず、30 mg/kg／日以上で投与期間中に体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられたのを除き、哺育状況を含む一般状態、剖検、妊娠期間、出産率、及び着床痕数に被験物質投与に起因した変化はみられなかった。

F1 出生児に関しては、30 mg/kg／日以上で雌雄の出生時体重の減少並びに哺育期間及び離乳後期間の体重増加抑制がみられたが、10 mg/kg／日では被験物質投与に起因した変化はみられなかった。また、出生時の外表、出生児数、出生時の生存児数、出生率、性比、生後 4 日の生存児数、生存率、離乳時の生存児数、離乳率、一般状態、身体的発達、感覚機能、反射、行動、生殖機能、剖検に被験物質投与に起因した変化はみられなかった。

これらの結果から、NOAEL は母動物の一般毒性及び次世代発生に関しては 10 mg/kg／日、母動物の生殖に関しては 100 mg/kg／日と判断した。次世代発生に関する NOAEL における出産 21 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、それぞれ 1200 ng/mL 及び 14,300 ng·h/mL で

あった。

表 2.6.6.6-1　生殖発生毒性試験成績

試験	動物種／系統	投与方法（媒体）	投与量 (mg/kg／日)	性別及び 1 群動物数	投与期間	特記すべき所見 (mg/kg／日)
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット／Crl:CD(SD)	経口 (0.5% MC)	0 10 30 100	雌雄 各 20 例	雄：交配前 2 週～剖検前日 雌：交配前 2 週～妊娠 7 日	NOAEL： 親動物の一般毒性：10（雄）及び 30（雌）、親動物の生殖：30、初期胚発生：30 投薬に起因した死亡：なし 主な所見： 親動物： ≥30：体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少（雄） 100：体重増加抑制あるいは体重減少、摂餌量の減少、黄体数、着床数、及び生存胚数の低値、胎盤遺残率の高値（雌）
胚・胎児発生に関する試験	ラット／Crl:CD(SD)	経口 (0.5% MC)	0 100 300 1000	雌 20～22 例	妊娠 7～17 日	NOAEL： 母動物の一般毒性：<100、母動物の生殖：1000、次世代発生：1000 投薬に起因した死亡：なし 主な所見： 母動物： ≥100：体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少
	ウサギ／Kbl:NZW	経口 (0.5% MC)	0 30 100 300	雌 18～20 例	妊娠 6～18 日	NOAEL： 母動物の一般毒性：100、母動物の生殖：300、次世代発生：300 投薬に起因した死亡：なし 主な所見： 母動物： 300：体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット／Crl:CD(SD)	経口 (0.5% MC)	0 10 30 100	雌 19～20 例	妊娠 7 日～出産 21 日	NOAEL： 母動物の一般毒性：10、母動物の生殖：100、次世代発生：10 投薬に起因した死亡：なし 主な所見： 母動物： ≥30：体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少 出生児： ≥30：出生時体重の減少及び体重の増加抑制

7.　局所刺激性試験

7.1　ラットに対する単回静脈内投与後の投与部位刺激性評価（GLP 適用）

4.2.3.6-1

【方法】臨床試験に用いる CS-3150 注射用製剤の投与部位刺激性評価を目的とした単回静脈内投与毒性試験を、雄の F344/DuCrlCrlj ラットで実施した。「CS-3150 注射用 2.5 mg」を用いて調製した CS-3150 注射用製剤をラット（雄 10 例/群）の尾静脈に投与した。投与濃度は臨床試験での投与が予定された 0（プラセボ対照）、0.025、又は 0.05 mg/mL で、投与速度を 4 mL／時間に設定し 1 時間持続投与した。投与部位の肉眼的観察を含む一般症状観察、体重測定、及び投与部位の病理組織学的検査を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.7-1 に示す。いずれの投与濃度でも、一般状態、体重、又は投与部位の肉眼的／病理組織学的検査で CS-3150 の投与に起因した毒性変化は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下では、CS-3150 注射用製剤の投与濃度 0.05 mg/mL までラットの投与部位（尾部）に刺激性はないと判断した。

表 2.6.6.7-1　局所刺激性試験成績

動物種／系統	投与期間及び投与経路	動物数／群	投与濃度（mg/mL）	結果
ラット／F344/DuCrlCrlj	単回静脈内（1 時間）	雄 10 例	0、0.025、0.05	投与部位に異常なし

8.　その他の毒性試験

8.1　光安全性試験

CS-3150 は紫外吸収スペクトルで 286 nm 付近に光吸収性を示すこと、並びに有色動物の眼にメラニンへの親和性が示唆されたことから（2.6.4.4.2 参照）、ガイダンス [1), 2)]に準じて、2 種の光安全性試験を実施した。

8.1.1　In Vitro 光安全性試験（GLP 適用）

4.2.3.7.7-1

【方法】Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用い、UV 照射下及び非照射下でのニュートラルレッドの取り込みを指標とした in vitro 光安全性試験を実施した。適用濃度は CS-3150 の培地中への溶解性をもとに 100 µg/mL を最高濃度とし、以下 0.015 µg/mL までの 9 段階を設定した。溶媒対照と各濃度の CS-3150 で処理した細胞のニュートラルレッド取り込み量の比率から細胞生存率を求めた。陽性対照としてクロルプロマジンの 0.015～100 µg/mL を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-1 に示す。CS-3150 で処理した細胞の細胞生存率が 50%減少する被験物質の濃度（IC_{50}）は、UV 照射下では 6.0 µg/mL、非照射下では 100 µg/mL より高く、光毒性係数（PIF）は 17 より大であった。なお、陽性対照のクロルプロマジンでは PIF は 76 で、事前に定めた本試験の成立基準（PIF > 5）を満たした。

これらの結果から、CS-3150 は in vitro 光毒性陽性であった。

表 2.6.6.8-1　In vitro 光安全性試験成績

細胞	UV 照射	濃度（μg/mL）	IC_{50}（μg/mL）	結果
Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞	なし	0.015～100	＞100	陽性（PIF：>17）
	あり	0.015～100	6.0	

PIF＞5 の場合に陽性と判断

8.1.2　In Vivo 光安全性試験（GLP 適用）

4.2.3.7.7-2

【方法】有色ラット（Crl:LE、10 週齢、1 群雄各 5 例）に CS-3150 の 0（0.5% MC）、10、及び 100 mg/kg を単回経口投与し、投与 7 時間後にキセノンランプ（太陽類似光）による UV 照射を行い光毒性誘発性を評価した。UV 照射量は最小紅斑量が 0.5 となるように設定した。動物の一般状態及び皮膚反応を UV 照射終了後 72 時間まで観察し、観察期間中に体重測定及び眼科学的検査を実施した。また、観察期間終了後に動物を解剖し、眼の病理組織学的検査を実施した。さらに、サテライト群の動物（1 群雌雄各 4 例）を用いて、投与　7 時間後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を、LC-MS/MS 法により測定した。陽性対照として 8-メトキシソラレンの 50 mg/kg を設定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-2 に示す。CS-3150 の 100 mg/kg まで、UV 照射後の観察期間中、一般状態、体重、皮膚反応、及び眼科学的検査のいずれにも投薬に起因した異常は認められなかった。また、眼の病理組織学的検査でも投薬に起因した異常は認められなかった。一方、陽性対照の 8-メトキシソラレンでは角膜浮腫などの眼毒性が認められた。

これらの結果から、CS-3150 は有色ラットに単回経口投与した場合、100 mg/kg まで光毒性を誘発しないと判断した。100 mg/kg における投与 7 時間後の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度は、それぞれ 6460 ng/mL 及び 308 ng/mL であった。

表 2.6.6.8-2　In vivo 光安全性試験成績

動物種／系統	投与期間及び投与経路	動物数／群	投与用量（mg/kg）	結果
ラット／Crl:LE	単回経口	雄 5 例	0、10、100	陰性

8.2　In Vitro 溶血性試験（GLP 適用）

4.2.3.7.7-3

【方法】臨床試験に用いる CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤の溶血性の有無を、5 名の健康成人から採取した末梢血を用いた in vitro 試験で調べた。臨床試験での投与が予定された 0.025 及び 0.05 mg/mL の CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤並びにプラセボ製剤 5 mL をヒト血液 0.5 mL に添加し、37°C で 30 分間インキュベートした。生理食塩液を陰性対照、注射用水を陽性対照として使用した。各上清の 540 nm における吸光度を測定し、溶血率を算出した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-3 に示す。CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤及びプラセボ製剤の溶血率は 2.0%未満であった。生理食塩液の溶血率は 0%、注射用水の溶血率は 100%であった。

American Society for Testing and Materials F756-08（ASTM F756-08）の判定基準に従い、本試験条件下では、CS-3150 注射用 2.5 mg 製剤のヒト血液に対する溶血作用はないと判断した。

表 2.6.6.8-3　In Vitro 溶血性試験成績

サンプル	サンプルの由来／例数	検討濃度（mg/mL）	結果
ヒト末梢血	健康成人ボランティア／5	0、0.025、0.05	溶血作用なし

8.3　その他の反復投与毒性試験

CS-3150 のラット及びカニクイザルの 28 日間反復経口投与毒性試験に先立ち、ラット及びカニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験を非晶質の CS-3150（CS-3150 非晶質）を用いて実施した。CS-3150 非晶質投与後には、結晶の CS-3150 投与後とは異なる血漿中 CS-3150 濃度及び毒性プロファイルを示したことから、CS-3150 非晶質のラット及びカニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験の成績を参考のため記載する。

8.3.1　ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（GLP 非適用）

4.2.3.7.7-4、4.2.3.7.7-5、4.2.3.7.7-6

【方法】ラット（F344/DuCrlCrlj、7 週齢、1 群雌雄各 5 例）に、CS-3150 非晶質の 0（0.5% MC）、3、10、30、及び 100 mg/kg／日を 14 日間反復経口投与し毒性を評価した。CS-3150 非晶質のカニクイザルの 14 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.8.3.2 参照）で、100 mg/kg／日でも体重及び摂餌量の減少が認められたことから、本試験では 100 mg/kg／日を高用量とし、以下、公比を約 3 として 30、10 及び 3 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重、摂餌量、及び摂水量の測定、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、並びに病理組織学的検査を実施した。また、サテライト群の動物（1 群雌雄各 4 例）を用いて、投与初日及び 14 日目の投与 2、4、7、及び 24 時間後、並びに投与 14 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。さらに、同サテライト動物を用いて最終投与翌日の肝薬物代謝酵素測定を実施した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-4 に示す。投与期間中に死亡はみられなかった。一般症状観察では糞量の減少が 100 mg/kg／日の雌で投与 4 及び 5 日目に認められた。30 mg/kg／日以上の雌雄で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg／日以上の雄及び 100 mg/kg／日の雌で摂餌量が減少した。また、100 mg/kg／日の雄及び雌雄でそれぞれ摂水量及び尿量の増加が認められた。病理組織学的検査では、3 mg/kg／日以上の雌雄で副腎球状帯細胞の肥大、100 mg/kg／日の雌雄で副腎球状帯細胞の空胞化、並びに 100 mg/kg／日の雄で前立腺上皮細胞の空胞化及び間質細胞浸潤が認められた。また、体重増加抑制に起因した二次的変化として、30 mg/kg／日以上の雌雄で大腿骨骨髄の造血減少、100 mg/kg／日の雌雄あるいは雌雄いずれかで胸腺、脾臓、前立腺、精嚢、卵巣、及び子宮の萎縮、大腿骨の骨端軟骨の菲薄化、並びに腺胃のうっ血が認められた。肝薬物代謝酵素測定では、対照群と投薬群に顕著な差は認められなかっ

た。

これらの結果から、本試験の NOAEL は 10 mg/kg／日と判断した。NOAEL における投与 14 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 2160 ng/mL 及び 25,300 ng·h/mL、雌でそれぞれ 2340 ng/mL 及び 29,100 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 160 ng/mL 及び 2600 ng·h/mL、雌でそれぞれ 27.1 ng/mL 及び 251 ng·h/mL であった。

8.3.2　カニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験（GLP 非適用）

4.2.3.7.7-7、4.2.3.7.7-8

【方法】カニクイザル（3～4 歳齢、1 群雌雄各 2 例）に、CS-3150 非晶質の 0（0.5% MC）、100、300、及び 2000 mg/kg／日を 14 日間反復経口投与し毒性を評価した。本試験では、最大投与可能量である 2000 mg/kg／日を高用量とし、以下、300 及び 100 mg/kg／日を設定した。試験期間中、一般症状観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定、病理組織学的検査、並びに肝薬物代謝酵素測定を実施した。さらに、投与初日及び 13 日目の投与 1、2、4、7、10、及び 24 時間後、並びに投与 13 日目の投与前の血漿中 CS-3150 及び R-413942 濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

【結果】試験成績を表 2.6.6.8-4 に示す。2000 mg/kg／日の雄 1 例を投与 9 日目に瀕死剖検し、雌 1 例が投与 10 日目に死亡した。これらの動物では瀕死あるいは死亡に先立ち顕著な摂餌量の減少及び軽度から重度の活動性の低下が観察された。また、尿円柱、腎機能パラメータ及び電解質の変化（血清 UN、CRE、及び IP の著しい高値、並びに血清 Na 及び Cl の著しい低値）、及び病理組織学的検査の結果（尿細管上皮細胞の脂肪化及び再生）から、腎障害に起因した死亡及び瀕死と考えられた。2000 mg/kg／日の生存雌雄各 1 例は投与 10 日目に臨時剖検した。これらの動物では上述の死亡及び瀕死解剖例より軽度ではあるが同様の変化が観察された。

100 及び 300 mg/kg／日の生存例では、摂餌量及び体重の減少、赤血球系パラメータの高値、血清 UN、CRE、及び IP の高値、並びに血清電解質の変化が認められた。また、病理解剖学的検査では、脾臓の萎縮及び皮下組織の脱水がみられ、病理組織学的検査では、腎臓の遠位尿細管拡張及び傍糸球体細胞肥大、並びに副腎球状帯細胞の肥大が認められた。副腎及び腎臓の変化は CS-3150 の薬理作用に起因する変化と考えられた。100 及び 300 mg/kg／日で薬物代謝酵素活性の増加に関連すると考えられる肝細胞好酸性化が認められた。さらに、二次的と考えられる変化が、肝臓、膵臓、脾臓、副腎、骨髄、胸腺、並びに腸間膜及び顎下リンパ節に認められた。

薬物代謝酵素測定では、チトクローム P450 が触媒する ACD 活性が増加し、ウエスタンブロット解析では NADPH P450 還元酵素が増加した。

これらの結果から、本試験では NOAEL は求まらなかった。本試験の最低用量の 100 mg/kg／日における投与 13 日目の CS-3150 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 21,200 ng/mL

及び 344,000 ng·h/mL、雌でそれぞれ 21,900 ng/mL 及び 304,000 ng·h/mL であった。また、R-413942 の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雄でそれぞれ 265 ng/mL 及び 5350 ng·h/mL、雌でそれぞれ 272 ng/mL 及び 4750 ng·h/mL で、結晶の CS-3150 を用いたカニクイザルにおける 28 日間及び 3 ヶ月間反復経口投与試験の 1000 mg/kg／日の Cmax 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ よりもいずれも高値を示した。

表 2.6.6.8-4　CS-3150 非晶質のラット及びカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験成績

動物種／系統	投与方法（媒体）	投与量 (mg/kg／日)	性別及び 1 群動物数	投与期間	特記すべき所見 (mg/kg／日)
ラット／F344/DuCrlCrlj	経口 (0.5% MC)	0 3 10 30 100	雌雄 各 5 例	14 日間	NOAEL：10 主な所見： ≥30：体重増加抑制（雌雄）及び摂餌量減少（雄） 100：摂餌量減少（雌）、前立腺上皮細胞空胞化及び間質細胞浸潤
カニクイザル	経口 (0.5% MC)	0 100 300 2000	雌雄 各 2 例	14 日間	NOAEL：なし 死亡・瀕死例： 2000：雌雄各 1 例（死因は腎障害） 主な所見： ≥100：体重及び摂餌量減少、遠位尿細管拡張 2000：活動性低下、UN、CRE、IP の高値、Na、Cl の低値、尿円柱、尿細管上皮細胞の脂肪化及び再生

8.4　代謝物の毒性試験

^{14}C-CS-3150 の 20 mg を健康成人男性に単回投与したマスバランス試験で、血漿中代謝物として R-413942（CS-3150 の N-脱ヒドロキシエチル体）、M4（CS-3150 の O-グルクロナイド）、及び M11（CS-3150 のアミド加水分解体のアシルグルクロナイド）が確認された（2.7.6.5.5.3 参照）。マスバランス試験における R-413942 の AUC は ^{14}C-CS-3150 投与に関連する総 AUC の 1.75%で、CS-3150 反復投与後の R-413942 定常状態でも CS-3150 に対する R-413942 の血漿中濃度比は 10%以下であったことから（2.7.6.4.5.1 参照）、「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について」[3)]に従い、R-413942 は非臨床で特徴づける必要はないと判断した。なお、多くの毒性試験で R-413942 の血漿中濃度を評価しており、臨床曝露を上回る曝露が確認されている。M4 は解毒抱合型の代謝物で、本代謝物が毒性発現に関与する可能性は低いと考えられることから、ガイダンス[3)]に従い M4 は非臨床で特徴づける必要はないと判断した。なお、M4 は毒性評価動物であるカニクイザルの血漿中に認められている（2.6.4.5.1 参照）。また、M11 の AUC は、マスバランス試験で ^{14}C-CS-3150 投与に関連する総 AUC の 10%以下（7.97%）であり（2.7.6.5.5.3 参照）、毒性発現に関与する可能性は低いと考えられることから、M11 に関しても同様に非臨床で特徴づける必要はないと判断した。なお、ラット及びカニクイザルの 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験で、血漿中に M11 が認められた（2.6.4.5.1 参照）。

8.5　不純物の毒性試験

CS-3150 の関連物質である類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*、類縁物質F*、類縁物質G*、類縁物質H*、類縁物質I*、類縁物質J*、及び類縁物質K* の遺伝子突然変異誘発性を検討するため、細菌を用いた復帰突然変異試験を実施した。評価にあたって上記被験物質は DMSO に溶解し、あらかじめ行った用量設定試験の結果を参考に処理濃度を設定した。また、陰性対照には DMSO、陽性対照には 2-AA、9-アミノアクリジン塩酸塩、AF-2、及び NaN_3 を用いた。

*新薬承認情報提出時に置き換え

8.5.1　細菌を用いた類縁物質A* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-9

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質A* を 19.5～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質A* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質A* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.2　細菌を用いた類縁物質B* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-10

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質B* を 2.44～625 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質B* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質B* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.3　細菌を用いた類縁物質C* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-11

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質C* を 156～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質C* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度

で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質C* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.4　細菌を用いた類縁物質D* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-12

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質D* を 156～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質D* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質D* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.5　細菌を用いた類縁物質E* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-13

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質E* を 9.77～1250 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質E* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質E* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.6　細菌を用いた類縁物質F* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-14

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質F* を 78.1～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質F* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を

示した。

これらの結果から、類縁物質F* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.7　細菌を用いた類縁物質G*　の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-15

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質G*　を 78.1～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質G*　群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質G*　に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.8　細菌を用いた類縁物質H* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-16

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質H* を 156～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質H* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質H* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.9　細菌を用いた類縁物質I* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-17

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質I* を 156～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質I* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質I* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.10 細菌を用いた類縁物質J* の復帰突然変異試験（GLP 適用）

4.2.3.7.7-18

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質J* を 4.88～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質J* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質J* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

8.5.11 細菌を用いた類縁物質K* の復帰突然変異試験（GLP 非適用：安衛法 GLP 適用）

4.2.3.7.7-19

【方法】4 種のネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）及び 1 種の大腸菌（WP2*uvrA*）を用い、ラット肝 S9 添加による代謝活性化系の存在下及び非存在下で類縁物質K* を 78.1～5000 µg/plate 濃度で処理した後、48 時間後に出現する復帰変異コロニー数を計数した。

【結果】類縁物質K* 群では、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株でもすべての濃度で復帰変異コロニー数の増加は観察されなかった。陽性対照群では明らかな陽性結果を示した。

これらの結果から、類縁物質K* に遺伝子突然変異誘発性はないと判断した。

9.　考察及び結論

CS-3150 の毒性を反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、及び光安全性試験で評価した。

9.1　一般毒性

9.1.1　死亡並びに致死用量で認められた腎毒性

CS-3150 による瀕死あるいは死亡例が、CS-3150（非晶質）のカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験及び CS-3150（結晶）のカニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験並びにマウス 3 ヵ月間がん原性用量設定試験で認められた。CS-3150（非晶質）のカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験では、2000 mg/kg／日の雌雄で投与 9 日目以降に瀕死あるいは死亡が認められた。これらの動物では瀕死あるいは死亡に先立ち顕著な摂餌量の減少及び活動性の低下、尿円柱、末梢血パラメータの変化（UN、CRE、及び IP の高値、Na 及び Cl の低値）がみられ、病理組織学的に尿細管上皮細胞の脂肪化及び再生が認められたことから、腎

障害に起因した死亡及び瀕死と判断した。

CS-3150（結晶）のマウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験では、1500 mg/kg／日の雌 3/10 例が投与 25 から 47 日目に死亡した。死亡例では体重抑制、摂餌量減少、及び低栄養を示唆する剖検所見が認められたが、死亡の原因と考えられる病理組織学的変化は観察されなかったことから、死因は CS-3150 の過量投与による体重及び摂餌量減少を伴う一般状態の悪化と考えられた。また、死亡例を除く同群の雌雄で腎尿細管上皮細胞の再生が認められた。以上の結果より、CS-3150 の標的臓器は腎臓と考えられた。

これらの試験における CS-3150 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 値を表 2.6.6.9-1 に示す。CS-3150（非晶質）のカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験及び CS-3150（結晶）のマウス 3 ヵ月間がん原性用量設定試験の致死用量（腎毒性発現用量）における $AUC_{0\text{-}24h}$ は 721,000～1,210,000 ng·h/mL で、臨床試験（J202 試験；5.3.5.4-1 参照）で 5 mg／日を反復投与したときの投与 27 日目の投与間隔ごとの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUCtau）の 1409 ng·h/mL と比較して 510～860 倍高値であった。したがって、瀕死、死亡、及び腎毒性は臨床曝露に比べ著しく高い曝露下で起こる変化と考えられた。

一方、CS-3150（結晶）のカニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験では、投与 43 日目に 100 mg/kg／日の雄 1/4 例が瀕死に至り臨時剖検を行った。この動物では、腎毒性の可能性を示唆する変化も含め、瀕死の原因と考えられる臨床検査値の異常や組織障害は認められなかった。本個体では、投与 1 週目から観察された持続的な体重減少に加え、瀕死解剖の数日前から摂餌量の減少及び一般状態の悪化がみられており、結果として瀕死に至ったと判断した。しかし、本試験の 300 mg/kg／日、及び CS-3150（結晶）のカニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験の 1000 mg/kg／日でも瀕死及び死亡例は認められなかった。すなわち、カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験の 100 mg/kg／日の雄で投与 43 日目にみられた瀕死に関しては用量相関性が明確ではなく、偶発的なものである可能性が考えられた。

表 2.6.6.9-1　瀕死あるいは死亡例の認められた試験における CS-3150 の $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）

投与用量（mg/kg／日）	カニクイザル		マウス	
	14 日間 CS-3150（非晶質）[a]		3 ヵ月間 CS-3150（結晶）[b]	
	雄	雌	雄	雌
10				
30			166,000	179,000
100	344,000	304,000	260,000	341,000
300	801,000	463,000	372,000	442,000
1500			721,000	1,100,000
2000	1,210,000[c]	920,000[c]		

：用量の設定なし
a: 投与 13 日目
b: 投与 91 日目
c: 動物の死亡により投与初日の $AUC_{0\text{-}24h}$ 値

9.1.2　投薬に関連したその他の毒性学的変化（体重及び摂餌量の減少）

ラット、カニクイザル、及びマウスでの毒性変化として、ラットでは 30 mg/kg／日以上で体重増加抑制及び摂餌量減少が、カニクイザルでは 100 mg/kg／日以上で体重及び摂餌量の減少が、マウスでは 100 mg/kg／日以上及び 300 mg/kg／日以上でそれぞれ体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。これらの変化は、CS-3150 の利尿作用による脱水との関連が推察されたが、原因は不明であった。また、ラットでは 6 ヵ月、カニクイザルでは 9 ヵ月、及びマウスでは 3 ヵ月までの投与期間で明らかな増悪は観察されなかった。

9.1.3　薬理作用に関連した変化（利尿作用、血液濃縮、電解質変動、腎臓及び副腎の変化）

尿中電解質の変化（Na 及び Cl などの排泄量の減少）及び末梢血電解質の変化（Na 及び Cl の低値、K の高値）がラット、カニクイザル、及びマウスで認められた。また、末梢血 UN 及び CRE の高値、尿中 CRE 排泄量の低値がラット、カニクイザル、及びマウスで、尿 Ccr の低値がラット及びカニクイザルで、尿量の増加がラット及びマウスで、尿中蛋白及び Ca 排泄量の増加、並びに摂水量の増加がラットで認められた。さらに、腎臓傍糸球体細胞の肥大がカニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験及びマウス 3 ヵ月間がん原性用量設定試験の 100 mg/kg／日以上で認められた。また、マウス 24 ヵ月間がん原性試験では 10 mg/kg／日以上で腎臓傍糸球体細胞の過形成が、30 mg/kg／日以上で腎動脈壁の肥厚が認められた。これらはいずれも CS-3150 の薬理作用である MR 阻害に関連した利尿作用、腎血流量の低下、及びその代償性変化と考えられ、長期の反復投与後であっても腎臓の障害を示唆する病理組織学的変化を伴わなかった。末梢血電解質の変化はいずれも背景値内あるいは背景値をわずかに超える程度の軽度な変化であり、一般状態の異常を伴わなかったこと、カニクイザル反復投与毒性試験で心電図検査で異常が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。一方、ラット及びカニクイザルの反復投与毒性試験で認められた赤血球系パラメータ及び末梢血蛋白パラメータの高値、ラットの血液凝固系パラメータの延長は利尿作用に伴う血液濃縮に起因した変化と考えられた。

副腎球状帯細胞の肥大が、ラットの 28 日間、3、及び 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験の 3 mg/kg／日以上、並びにカニクイザルの 28 日間、3、及び 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験の 10 mg/kg／日以上、並びにマウス 3 ヵ月間がん原性用量設定試験の 30 mg/kg／日以上で認められた。また、ラット及びマウスの 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験の 3 及び 10 mg/kg／日以上で副腎球状帯細胞の肥大／過形成が認められた。さらに、ラットでは 28 日間及び 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験で 100 mg/kg／日以上、マウスでは 3 ヵ月間がん原性用量設定試験の 1500 mg/kg／日で同細胞の空胞化が認められた。MR の阻害が持続した場合、副腎球状帯細胞によるアルドステロン産生が代償性に増加し [7), 8)]、形態学的に細胞肥大及び脂肪滴増加による空胞化を呈することが知られている [7), 9), 10)]。したがって、CS-3150 の反復経口投与で認められた副腎球状帯の組織学的変化は持続的な薬理作用（MR 阻害）に対する代償性のアルドステロン産生亢進を反映した変化と考えられた。ラット及びカニクイザルに認めら

れた副腎球状帯細胞の肥大は 28 日間の休薬により回復傾向が確認された。一方、ラットでの同細胞の空胞化は 28 日間の休薬で明らかな回復性がみられなかったが、病変の進展もみられなかった。さらに、ラットの 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験の 100 mg/kg／日では、ラットの 28 日及び 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験で変化のみられた 100 mg/kg／日と同程度の曝露でも副腎球状帯細胞の空胞化は認められず、長期投与により増悪しないことが確認された。

9.1.4　その他の変化

マウス 14 日及び 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験で、血漿 ALP、T.BIL、あるいは TBA が高値を示したが、血漿 ALT 及び AST に変化はみられず、溶血や肝障害を示唆する病理組織学的変化は認められなかった。1500 mg/kg／日の雌でみられた小葉中心性肝細胞肥大は、肝薬物代謝酵素誘導に関連する変化と考えられた。

ラットの 28 日間反復経口投与毒性試験では、100 mg/kg／日以上で皮膚の毛包及び皮下組織の減少、1000 mg/kg／日で皮膚の真皮の減少が認められた。これら皮膚の変化は 28 日間の休薬により回復性を示し、同程度の曝露が確認された 3 ヵ月間及び 6 ヵ月間の反復経口投与毒性試験の 100 mg/kg／日では観察されなかったことから、再現性の乏しい変化であったが、28 日間反復経口投与試験で認められた原因は不明であった。皮膚毒性がみられたラット 100 mg/kg／日の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 103,000 ng·h/mL であり、臨床試験（J202 試験；5.3.5.4-1 参照）で 5 mg／日を投与したときの投与 27 日目の AUCtau の 1409 ng·h/mL と比較して 73.1 倍高値であった。

また、ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（非晶質）の 100 mg/kg／日で前立腺上皮細胞の空胞化及び間質細胞浸潤が認められたが、ほぼ同じ曝露が確認されたラット 28 日間反復経口投与毒性試験（結晶）の 1000 mg/kg／日では認められず、再現性の乏しい変化であった。ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（結晶）の 100 mg/kg／日で、臨床試験（J202 試験；5.3.5.4-1 参照）で 5 mg／日を反復投与したときの投与 27 日目の AUCtau の 1409 ng·h/mL と比較して 42.8 倍高い曝露下でも前立腺に毒性変化はみられなかったことから、臨床での安全性への懸念は小さいと判断した。

その他、血液学的検査、血液化学的検査、及び病理学的検査で認められた変化は、体重増加抑制（減少）及び摂餌量の減少に関連した二次的変化と考えられた。

9.2　遺伝毒性

遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験、並びにラット骨髄を用いた小核試験の結果がいずれも陰性であったことから、懸念はないと考えられた。また、CS-3150 の関連物質（合計 11 化合物）の復帰突然変異試験の結果もいずれも陰性で、これら関連物質による懸念もないと考えられた。

9.3　がん原性

マウス及びラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験で、CS-3150 投与に起因する腫瘍は

いずれの器官／組織にもみられなかった。がん原性の認められなかった用量（マウス：100 mg/kg／日；ラット：30 mg/kg／日）における $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトに 5 mg／日を反復投与したときの AUCtau（1409 ng·h/mL）と比較して、それぞれ 250～332 倍及び 19.0～46.6 倍高値であった。

なお、マウスでは、非腫瘍性病変として腎尿細管上皮細胞の再生及び硝子円柱の頻度及び程度が 100 mg/kg／日の雌雄で、また、小葉中心帯／中間帯及び限局性の肝細胞脂肪化の頻度及び程度が 10 mg/kg／日以上の雄で、いずれも対照群と比較して軽度に増悪した。腎臓の変化は 30 mg/kg／日では雌雄とも対照群と差がなかった。肝臓の変化は低用量から高用量まで頻度／程度ともに差がなく、投与用量あるいは曝露との相関性が明確ではなかった。さらに、壊死、炎症性変化、線維化などを伴わず、一般的に回復性のある変化と考えられたこと、及び 24 ヵ月間投与後に認められた変化であるが、生存率に悪影響を及ぼさなかったことなどから、毒性学的に重篤な変化ではないと考えられた[11),12)]。

ラットでは、非腫瘍性病変として 30 mg/kg／日の雄で、加齢性病変である慢性進行性腎症の程度の増悪が認められたが、アルドステロン受容体拮抗薬や利尿薬などの薬剤投与で報告されているラット特有の変化で[13)]、CS-3150 の薬理作用が長期間持続したことにより誘発されたヒトへの外挿性のない変化と判断した。一方、10 mg/kg／日以上で糞貯留を伴う大腸（盲腸、結腸、及び直腸）の拡張が剖検で認められ、病理組織学的変化として腸管内腔の拡張、筋層／粘膜筋板の肥厚及び粘膜のび慢性の過形成を伴う例も認められた。糞貯留は投与期間後期（投与 85 週以降）に認められ、30 mg/kg／日の雌ではそれに伴う死亡が投与 90 週以降に多くみられた結果、生存率が低下した。この変化は、本剤の薬理作用である利尿作用が長期間、高曝露下で過剰に発現したことで、脱水症状が顕在化し発症した可能性が考えられた。

9.4　生殖発生毒性

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、30 mg/kg／日以上の雄、及び 100 mg/kg／日の雌で体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がみられた。また、100 mg/kg／日で軽度ながら有意な黄体数、着床数及び生存胚数の低値、並びに胎盤遺残率の高値がみられ、NOAEL は 30 mg/kg／日であった。NOAEL での $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトに 5 mg／日を反復投与したときの AUCtau（1409 ng·h/mL）と比較して 21.5 倍高値であった。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少がすべての投与群で認められたが、胚・胎児に対する影響は認められず、催奇形性はなかった。ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、300 mg/kg／日で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少が認められたが、胚・胎児に対する影響は認められず、催奇形性はなかった。母動物生殖機能及び次世代発生の NOAEL は、ラット及びウサギでそれぞれ 1000 及び 300 mg/kg／日であり、その曝露量はヒトに 5 mg／日を投与したときと比較して、19.1～128 倍高値であった。

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試験では、30 mg/kg／日以上で母動物の体重増加抑制あるいは体重減少及び摂餌量の減少、並びに出生児の体重増加抑制が

認められた以外に、母動物及び出生児に被験物質投与に起因した変化はみられなかった。母動物生殖機能の NOAEL は 100 mg/kg／日、次世代発生の NOAEL は 10 mg/kg／日であった。次世代発生の NOAEL における曝露量は、ヒトの 5 mg／日の曝露量と比較して、10.1 倍高値であった。

9.5　光毒性

CS-3150 は Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた in vitro 光安全性試験で陽性を示したが、有色ラットを用いた in vivo 光安全性試験では 100 mg/kg 単回経口投与による CS-3150 全身曝露下での UV 照射によっても皮膚及び眼に投薬に起因した異常は認められなかったことから、CS-3150 が臨床使用時に光毒性を誘発する可能性は低いと考えられた。

9.6　まとめ

ラット、カニクイザル、及びマウスに CS-3150 を反復経口投与した場合の主な毒性は、摂餌量の減少を伴う体重減少あるいは体重増加抑制、及び腎毒性（腎尿細管上皮細胞の再生）であり、腎毒性はヒトの臨床用量（5 mg／日）と比べて 510～860 倍高曝露下でのみ認められた。薬理作用に関連した変化として、利尿作用、血液濃縮、末梢血 K の高値などの電解質の変化、腎臓及び副腎の病理変化が認められた。CS-3150 は遺伝毒性、発がん性、及び光毒性のリスクは低く、生殖発生毒性試験でも催奇形性はみられなかった。ヒトに 5 mg／日を反復投与したときの曝露量と各毒性試験の NOAEL における曝露量との比較を表 2.6.6.9-2 に示す。安全域はラット、カニクイザル、及びマウスにおける体重及び摂餌量への影響に関しては 4.83～127 倍、マウス及びラット発がん性に関しては 19.0～332 倍、ラット及びウサギ生殖発生毒性に関しては 10.1～128 倍であった。

以上、CS-3150 の毒性試験の成績から、いずれの毒性所見に対しても十分な安全域があり、臨床で重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.6.9-2　CS-3150 の毒性試験における NOAEL と安全域

試験種	NOAEL（mg/kg／日）	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	安全域（倍）
ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験	雌雄：3	雄：6810 [a)] 雌：9950 [a)]	雄：4.83 雌：7.06
カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験	雄：10 雌：100	雄：7210 [b)] 雌：27,100 [b)]	雄：5.12 雌：19.2
マウス 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（がん原性用量設定試験）	雌雄：30	雄：166,000 [c)] 雌：179,000 [c)]	雄：118 雌：127
マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験	雌雄：100 [d)]	雄：352,000 [e)] 雌：468,000 [e)]	雄：250 雌：332
ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験	雌雄：30 [d)]	雄：26,800 [e)] 雌：65,700 [e)]	雄：19.0 雌：46.6
ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雌雄の生殖機能及び初期胚発生：30	雄：24,200 [f)] 雌：52,400 [g)]	雄：17.2 雌：37.2

ラット胚・胎児発生に関する試験	母動物生殖機能及び次世代発生：1000	180,000 h)	128
ウサギ胚・胎児発生に関する試験	母動物生殖機能及び次世代発生：300	26,900 i)	19.1
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試験	母動物生殖機能：100 次世代発生：10	母動物生殖機能：52,700 j) 次世代発生：14,300 j)	母動物生殖機能：37.4 次世代発生：10.1
ヒト臨床試験（J202 試験）	5 mg／日 k)	1409 l)	1.00

a): 投与 182 日目
b): 投与 273 日目
c): 投与 91 日目
d): 投薬起因性の腫瘍発生が認められなかった投与用量
e): 投与 26 週目
f): 投与 28 日目
g): 妊娠 7 日目
h): 妊娠 17 日目
i): 妊娠 18 日目
j): 出産 21 日目
k): J202 試験（5.3.5.4 1 参照）における投与用量
l): 投与 27 日目

10. 参考文献一覧

1) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on photosafety testing. CPMP/SWP/398/01 (June 27, 2002).
2) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: Photosafety testing. (May, 2003).
3) 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について，薬食審査発 0219 第 4 号（平成 22 年 2 月 19 日）
4) 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン，薬生審査発 1110 第 3 号（平成 27 年 11 月 10 日）
5) 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて，医薬審第 1604 号（平成 11 年 11 月 1 日）
6) 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，薬審第 316 号（平成 9 年 4 月 14 日）
7) Eplerenone, NDA No. 21437, S-000, p63-8
8) Chong C, Hamid A, Yao T, et al. Regulation of aldosterone secretion by mineralocorticoid receptor-mediated signaling. J Endocrinol. 2017;232(3):525-34.
9) Greaves P. Endocrine glands. In:Histopathology of preclinical toxicity studies. 4th ed. CA: Academic Press; 2012. p. 751-4.
10) Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands. In:Atlas of experimental toxicological pathology. MA: MTP Press Ltd; 1987. p. 104-8.
11) 高橋道人．CS-3150 の 24 ヵ月間反復経口投与によるマウスを用いるがん原性試験で見られた肝臓における非腫瘍性病変に関して [エキスパートレポート]．（2017 年 10 月

25 日）

12) Maronpot RR. Review of Lesions and Opinion on the Hepatic Lipidosis Response in Male B6C3F1 Mice at the End of Two Years of Exposure to CS-3150 [エキスパートレポート]. （2017 年 11 月 7 日）

13) Hard GC, Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat, and its significance for human risk assessment. Toxicol Pathol. 2004;32(2):171-80.

ミネブロ錠 1.25 mg、2.5 mg、5 mg
に関する資料

2.6.7.　毒性試験概要表

第一三共株式会社

目次

1. 毒性試験： 一覧表 3
2. トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 6
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 7
4. 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 11
5. 単回投与毒性試験 13
6. 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 14
7. 反復投与毒性試験： 重要な試験 15
7.1 ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 15
7.2 ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 27
7.3 ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験 33
7.4 カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験 39
7.5 カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験 44
7.6 カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験 48
8. In Vitro 遺伝毒性試験 52
8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 52
8.2 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験 55
9. In Vivo 遺伝毒性試験 57
9.1 げっ歯類を用いた小核試験 57
10. がん原性試験 58
10.1 マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定試験予備試験 58
10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験 59
10.3 マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験 66
10.4 ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験 73
11. 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 82
12. 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 83
12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 83
13. 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 90
13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 90
13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 95
14. 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 100
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試験 100
15. 新生児を用いた試験 112
16. 局所刺激性試験 113
16.1 ラットに対する単回静脈内投与後の投与部位刺激性評価 113
17. その他の毒性試験 114

17.1　In Vitro 光安全性試験 114
17.2　In Vivo 光安全性試験 114
17.3　In Vitro 溶血性試験 114
17.4　ラット 14 日間反復経口投与毒性試験 115
17.5　サル 14 日間反復経口投与毒性試験 116
17.6　不純物の毒性試験 117

1. 毒性試験： 一覧表

被験物質: CS-3150

試験の種類	試験系（動物種／系統）	投与方法	投与期間（回復期間）	投与量（mg/kg／日）[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	記載箇所
反復投与毒性試験	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	28 日間（28 日間）	0、3、10（雌雄）、100、1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2 1
	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	3 ヵ月間	0、3、10（雄）、30（雌）、100	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.2 2
	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	6 ヵ月間	0、3（雌雄）、30、100	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2 3
	カニクイザル	経口	28 日間（28 日間）	0、10、30（雌）、100（雄）、1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2 4
	カニクイザル	経口	3 ヵ月間	0、10（雌）、100（雄）、1000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2 5
	カニクイザル	経口	9 ヵ月間	0、10（雄）、100（雌）、300	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2 6
遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）	ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）、大腸菌（WP2*uvrA*）	in vitro	－	19.5～5000 (μg/plate)	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.3.1 1
遺伝毒性試験（染色体異常試験）	雌チャイニーズハムスター肺組織由来細胞（CHL 細胞）	in vitro	－	0.0522～0.217 (mmol/L)	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.3.1 2
遺伝毒性試験（小核試験）	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	単回	0、500、1000、2000	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.3.2 1
がん原性試験	マウス／B6C3F1/Crlj	経口	14 日間	0、300、1000、1500	非適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.4.1 1
	マウス／B6C3F1/Crlj	経口	3 ヵ月間	0、30（雌雄）、100、300、1500	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1 2
	マウス／B6C3F1/Crl	経口	24 ヵ月間	0、10、30、100	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1 3
	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	24 ヵ月間	0、3、10、30	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1 4

a: CS 3150 の投与量又は濃度を示す。反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量（性）を示す。

1. 毒性試験： 一覧表（2/3）

被験物質: CS-3150

試験の種類	試験系（動物種／系統）	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg／日）[a]	GLP適用	実施施設	報告書番号	記載箇所
生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）	ラット／Crl:CD(SD)	経口	雄: 交配前2週間～剖検前日 雌: 交配前2週間～妊娠7日	0、10、30、100	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1 1
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）	ラット／Crl:CD(SD)	経口	妊娠7～17日	0、30、100、300、1000	非適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.5.2 1
	ラット／Crl:CD(SD)	経口	妊娠7～17日	0、100、300、1000	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.5.2 2
	ウサギ／Kbl:NZW	経口	妊娠6～18日	0、10、30、100、1000	非適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.5.2 3
	ウサギ／Kbl:NZW	経口	妊娠6～18日	0、30、100、300	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.5.2 4
生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）	ラット／Crl:CD(SD)	経口	妊娠7日～出産21日	0、10、30、100	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3 1
局所刺激性試験（単回静脈内投与後の投与部位刺激性試験）	ラット／F344/DuCrlCrlj	静脈内	単回	0、0.025、0.05 (mg/mL)	適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.6 1
その他の毒性試験（光安全性試験）	マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3 細胞）	in vitro	－	0.015～100 (μg/mL)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 1
	ラット／Crl:LE	経口	単回	0、10、100	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 2
その他の毒性試験（溶血性試験）	ヒト末梢血	in vitro	－	0、0.025、0.05 (mg/mL)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 3
その他の毒性試験（14日間反復投与毒性試験）	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	14日間	0、3、10（雌雄）、30、100[b]	非適	第一三共（株）	[redacted]	4.2.3.7.7 4 4.2.3.7.7 5 4.2.3.7.7 6
	カニクイザル	経口	14日間	0、100、300、2000[b]	非適	三共（株）	[redacted]	4.2.3.7.7 7 4.2.3.7.7 8

a: CS 3150 の投与量又は濃度を示す。反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量（性）を示す。
b: CS 3150 非晶質を投与した。

1. 毒性試験： 一覧表（3/3）

被験物質: CS-3150 の関連物質

試験の種類	試験系（動物種／系統）	投与方法	被験物質	投与量(μg/plate)	GLP 適用	実施施設	報告書番号	記載箇所
その他の毒性試験〔不純物（CS 3150 関連物質）の復帰突然変異試験〕	ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、及び TA100）、大腸菌（WP2*uvrA*）	in vitro	類縁物質A*	19.5～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 9
			類縁物質B*	2.44～625	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 10
			類縁物質C*	156～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 11
			類縁物質D*	156～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 12
			類縁物質E*	9.77～1250	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 13
			類縁物質F*	78.1～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 14
			類縁物質G*	78.1～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 15
			類縁物質H*	156～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 16
			類縁物質I*	156～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 17
			類縁物質J*	4.88～5000	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 18
			類縁物質K*	78.1～5000	非適 [a]	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7 19

a: 安衛法 GLP 適用試験として実施

*新薬情報提出時に置き換え

2. トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: CS-3150

試験の種類	試験系（動物種／系統）	投与方法	投与期間（回復期間）	投与量（mg/kg／日）[a]	GLP適用	報告書番号	記載箇所
反復投与毒性試験	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	28 日間（28 日間）	0、3、10（雌雄）、100、1000	適	[redacted]	4.2.3.2 1
	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	3 ヵ月間	0、3、10（雄）、30（雌）、100	適	[redacted]	4.2.3.2 2
	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	6 ヵ月間	0、3（雌雄）、30、100	適	[redacted]	4.2.3.2 3
	カニクイザル	経口	28 日間（28 日間）	0、10、30（雌）、100（雄）、1000	適	[redacted]	4.2.3.2 4
	カニクイザル	経口	3 ヵ月間	0、10（雌）、100（雄）、1000	適	[redacted]	4.2.3.2 5
	カニクイザル	経口	9 ヵ月間	0、10（雄）、100（雌）、300	適	[redacted]	4.2.3.2 6
がん原性試験	マウス／B6C3F1/Crlj	経口	14 日間	0、300、1000、1500	非適	[redacted]	4.2.3.4.1 1
	マウス／B6C3F1/Crlj	経口	3 ヵ月間	0、30（雌雄）、100、300、1500	適	[redacted]	4.2.3.4.1 2
	マウス／B6C3F1/Crl	経口	24 ヵ月間	0、10、30、100	適	[redacted]	4.2.3.4.1 3
	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	24 ヵ月間	0、3、10、30	適	[redacted]	4.2.3.4.1 4
生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）	ラット／Crl:CD(SD)	経口	雄: 交配前 2 週間～剖検前日 雌: 交配前 2 週間～妊娠 7 日	0、10、30、100	適	[redacted]	4.2.3.5.1 1
生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）	ラット／Crl:CD(SD)	経口	妊娠 7～17 日	0、100、300、1000	適	[redacted]	4.2.3.5.2 2
	ウサギ／Kbl:NZW	経口	妊娠 6～18 日	0、10、30、100、1000	非適	[redacted]	4.2.3.5.2 3
	ウサギ／Kbl:NZW	経口	妊娠 6～18 日	0、30、100、300	適	[redacted]	4.2.3.5.2 4
生殖発生毒性試験（出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）	ラット／Crl:CD(SD)	経口	妊娠 7 日～出産 21 日	0、10、30、100	適	[redacted]	4.2.3.5.3 1
その他の毒性試験（光安全性試験）	ラット／Crl:LE	経口	単回	0、10、100	適	[redacted]	4.2.3.7.7 2
その他の反復投与毒性試験	ラット／F344/DuCrlCrlj	経口	14 日間	0、3、10（雌雄）、30、100[b]	非適	[redacted]	4.2.3.7.7 4 4.2.3.7.7 5
	カニクイザル	経口	14 日間	0、100、300、2000[b]	非適	[redacted]	4.2.3.7.7 7 4.2.3.7.7 8

a: CS 3150 の投与量を示す。反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量を示す。
b: CS 3150 非晶質を投与した。

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

被験物質: CS-3150

定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）　　測定対象: CS-3150 及び R-413942

投与量（mg/kg／日）	ラット 28 日間反復 [a]		ラット 3 ヵ月間反復 [b]		ラット 6 ヵ月間反復 [c]		ラット 24 ヵ月間がん原性 [d]		ラット 生殖発生 [e]		ラット 生殖発生 [f]	ラット 生殖発生 [g]	ラット 14 日間反復 [h]	
測定日	Day 28		Day 91		Day 182		Week 26		Day 28	Day 7 [i]	Day 17 [i]	Day 21 [j]	Day 14	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 5	雌 5 [k]	雌 5 [l]	雌 5 [l]	雄 4	雌 4
CS 3150														
3	6470	9730	7170	11,000	6810	9950	8210	13,000					6590	7620
10	21,100	27,800	18,000	30,400			19,600	36,100	15,500	30,300		14,300	25,300	29,100
30			37,100	59,200	24,900	47,400	26,800	65,700	24,200	52,400		42,600	119,000	114,000
100	103,000	134,000	66,300	94,800	60,300	98,600			68,100	121,000	76,300	52,700	335,000	269,000
300											138,000			
1000	334,000	219,000									180,000			
R 413942														
3	578	117	742	137	967	162							313	0.00
10	2520	475	2520	671									2600	251
30			6340	1480	5650	1370							18,100	3520
100	18,100	4810	9820	2730	14,200	3980					886		43,400	16,100
300											2440			
1000	44,200	9520									3040			

下線: 一般毒性試験での無毒性量における $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)

a: ラット 28 日間反復経口投与毒性試験
b: ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験
c: ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験
d: ラット 24 ヵ月間がん原性試験
e: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
f: ラット胚・胎児発生に関する試験
g: 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試験
h: ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（CS 3150 の非晶質を投与）
i: 妊娠 X 日目
j: 出産 X 日目
k: 最高用量群のみ動物数は 3 例
l: 最高用量群のみ動物数は 4 例

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（2/4）

被験物質: CS-3150

定常状態での Cmax（ng/mL）　　測定対象: CS-3150 及び R-413942

投与量（mg/kg／日）	ラット 28 日間反復 [a]		ラット 3 ヵ月間反復 [b]		ラット 6 ヵ月間反復 [c]		ラット 24 ヵ月間がん原性 [d]		ラット 生殖発生 [e]		ラット 生殖発生 [f]	ラット 生殖発生 [g]	ラット 14 日間反復 [h]	
測定日	Day 28		Day 91		Day 182		Week 26		Day 28	Day 7 [i]	Day 17 [i]	Day 21 [j]	Day 14	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 5	雌 5 [k]	雌 5 [l]	雌 5 [l]	雄 4	雌 4
CS 3150														
3	500	671	616	756	521	718	640	887					514	616
10	1450	1860	1330	1960			1340	2430	1200	2210		1200	2160	2340
30			2670	3690	1740	3080	1900	3880	1750	3860		3350	9360	8870
100	6580	8640	4500	6210	3410	5840			4240	7670	5110	4470	23,600	17,300
300											9670			
1000	20,000	14,900									12,500			
R 413942														
3	38.2	6.62	44.8	7.70	58.3	8.32							29.6	0.00
10	143	23.9	146	34.1									160	27.1
30			302	73.2	272	61.7							950	171
100	851	222	495	132	663	179					42.1		2080	777
300											123			
1000	2170	446									152			

下線: 一般毒性試験での無毒性量における Cmax (ng/mL)

a: ラット 28 日間反復経口投与毒性試験
b: ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験
c: ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験
d: ラット 24 ヵ月間がん原性試験
e: ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
f: ラット胚・胎児発生に関する試験
g: 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試験
h: ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（CS 3150 の非晶質を投与）
i: 妊娠 X 日目
j: 出産 X 日目
k: 最高用量群のみ動物数は 3 例
l: 最高用量群のみ動物数は 4 例

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（3/4）

被験物質: CS-3150
測定対象: CS-3150 及び R-413942

定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）

投与量（mg/kg／日）	サル 28 日間反復 [a]		サル 3 ヵ月間反復 [b]		サル 9 ヵ月間反復 [c]		マウス 14 日間反復 [d]		マウス 3 ヵ月間反復 [e]		マウス 24 ヵ月間がん原性 [f]		ウサギ 生殖発生 [g]	ウサギ 生殖発生 [h]	サル 14 日間反復 [i]	
測定日	Day 28		Day 91		Day 273		Day 14		Day 91		Week 26		Day 18 [j]	Day 18 [j]	Day 13	
動物数	雄 3 [k]	雌 3 [k]	雄 3	雌 3	雄 4 [l]	雌 4	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雌 4	雌 3	雌 5	雄 2	雌 2
CS 3150																
10	8820	14,000	5330	8670	7210	7150					113,000	135,000	4330			
30	9710	15,500							166,000	179,000	219,000	255,000	7740	11,700		
100	22,100	56,100	14,900	29,500	21,300	27,100			260,000	341,000	352,000	468,000	15,100	19,200	344,000	304,000
300					38,100	31,000	607,000	728,000	372,000	442,000				26,900	801,000	463,000
1000	43,400	85,600	44,300	41,300			965,000	1,520,000					48,800			
1500							1,850,000	2,150,000	721,000	1,100,000						
2000															1,210,000 [m]	920,000 [m]
R 413942																
10	479	572	218	426	528	533							52.9			
30	515	1010							5340	5240			142	149		
100	962	1700	610	1040	1100	1380			6550	6570			178	257	5350	4750
300					1810	2000	11,300	11,200	9120	8080				244	7420	5800
1000	1810	2730	1430	1130			13,000	13,000					495			
1500							24,500	20,300	11,300	9640						
2000															2130 [m]	3260 [m]

下線: 一般毒性試験での無毒性量における $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)
a: サル 28 日間反復経口投与毒性試験
b: サル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験
c: サル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験
d: マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定試験
e: マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験
f: マウス 24 ヵ月間がん原性試験
g: ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験）
h: ウサギ胚・胎児発生に関する試験
i: サル 14 日間反復経口投与毒性試験（CS 3150 の非晶質を投与）
j: 妊娠 X 日目
k: 最高用量群のみ動物数は 5 例
l: 100 mg/kg 投与群のみ動物数は 3 例
m: 投与初日のデータ

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（4/4）

被験物質: CS-3150
定常状態での Cmax（ng/mL）　　測定対象: CS-3150 及び R-413942

投与量（mg/kg／日）	サル 28 日間反復 [a]		サル 3 ヵ月間反復 [b]		サル 9 ヵ月間反復 [c]		マウス 14 日間反復 [d]		マウス 3 ヵ月間反復 [e]		マウス 24 ヵ月間がん原性 [f]		ウサギ 生殖発生 [g]	ウサギ 生殖発生 [h]	サル 14 日間反復 [i]	
測定日	Day 28		Day 91		Day 273		Day 14		Day 91		Week 26		Day 18 [j]	Day 18 [j]	Day 13	
動物数	雄 3 [k]	雌 3 [k]	雄 3	雌 3	雄 4 [l]	雌 4	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 4	雌 4	雌 3	雌 5	雄 2	雌 2
CS 3150																
10	529	765	362	607	437	440					10,700	11,500	544			
30	598	1150							12,500	18,500	17,200	19,500	953	992		
100	1420	3120	986	1980	1280	1730			24,800	26,700	25,400	29,900	1170	1590	21,200	21,900
300					2520	2210	47,300	63,500	33,700	37,300				2000	55,500	32,600
1000	2970	5490	2830	2740			79,900	80,400					3130			
1500							126,000	177,000	44,700	64,600						
2000															67,600 [m]	51,100 [m]
R 413942																
10	21.5	26.2	9.90	20.4	25.4	25.6							3.13			
30	24.2	49.0							369	353			8.67	8.42		
100	44.1	86.2	30.1	55.4	51.6	62.7			453	424			9.31	13.8	265	272
300					85.6	89.6	698	624	593	547				13.9	343	267
1000	88.8	131	65.0	59.5			1000	676					22.1			
1500							1530	1410	675	541						
2000															166 [m]	239 [m]

下線: 一般毒性試験での無毒性量における Cmax (ng/mL)
a: サル 28 日間反復経口投与毒性試験
b: サル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験
c: サル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験
d: マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定試験
e: マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験
f: マウス 24 ヵ月間がん原性試験
g: ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験）
h: ウサギ胚・胎児発生に関する試験
i: サル 14 日間反復経口投与毒性試験（CS 3150 の非晶質を投与）
j: 妊娠 X 日目
k: 最高用量群のみ動物数は 5 例
l: 100 mg/kg 投与群のみ動物数は 3 例
m: 投与初日のデータ

4.　毒性試験：　被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質: CS-3150

ロット番号	純度あるいは含量(%) [a]	規格設定された不純物（%）[a]			報告書番号	試験の種類
原薬申請規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
製剤申請規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CS 3150 非晶質を用いたカニクイザル 14 日間反復経口投与毒性試験
EX101	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	CS 3150 非晶質を用いたラット 14 日間反復経口投与毒性試験
EX101A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験
					[redacted]	カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験
					[redacted]	ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験
					[redacted]	細菌を用いた復帰突然変異試験
					[redacted]	哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験
					[redacted]	げっ歯類を用いた小核試験
					[redacted]	Balb/c 3T3 細胞における光毒性試験
					[redacted]	有色ラットにおける光毒性試験
					[redacted]	マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定試験
					[redacted]	マウス 3 ヵ月反復経口投与がん原性用量設定試験
					[redacted]	ラット胚・胎児発生に関する試験（予備試験）
					[redacted]	ラット胚・胎児発生に関する試験
					[redacted]	ウサギ胚・胎児発生に関する試験（予備試験）
					[redacted]	ウサギ胚・胎児発生に関する試験
EX102	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験
EX103	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験
					[redacted]	カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験
EX202	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
					[redacted]	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試験
					[redacted]	ラット 24 ヵ月間がん原性試験
					[redacted]	マウス 24 ヵ月間がん原性試験
L015G03	[redacted] b*	[redacted] b	[redacted] b	[redacted]	[redacted]	CS 3150 注射用 2.5 mg 製剤のラット単回静脈内投与後の投与部位刺激性試験
					[redacted]	CS 3150 注射用 2.5 mg 製剤の溶血性試験

a: [redacted] NA：not available（データなし）

b: GLP 分析法による分析結果を記載した。

*新薬情報提出時に修正

4. 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧（2/2）

被験物質: CS-3150 の関連物質

被験物質（CS 3150 の関連物質）	ロット番号	純度（%）	報告書番号	試験の種類
類縁物質A*	Q144 48	[redacted] a	[redacted]	類縁物質A* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質B	MF 82	[redacted] a	[redacted]	類縁物質B* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質C*	MF 76	[redacted] a	[redacted]	類縁物質C* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質D*	EX101	[redacted] a	[redacted]	類縁物質D* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質E*	GP 148	[redacted] a	[redacted]	類縁物質E* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質F*	GP 163	[redacted] a	[redacted]	類縁物質F* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質G*	NB 360	[redacted] a	[redacted]	類縁物質G* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質H*	070501	[redacted] a	[redacted]	類縁物質H* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質I*	TDT 063	[redacted] a	[redacted]	類縁物質I* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質J*	0272 055	[redacted] b	[redacted]	類縁物質J* の細菌を用いた復帰突然変異試験
類縁物質K*	TDT 252 1	[redacted] a	[redacted]	類縁物質K* の細菌を用いた復帰突然変異試験

a: 非 GLP、非 GMP の分析結果を記載した。
b: GLP の分析結果を記載した。

*新薬承認情報提出時に置き換え

5.　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は行われていない。

6.　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

当該試験は行われていない。

7.　反復投与毒性試験：　重要な試験

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period		**Test Article:　CS-3150**
Species/Strain: Rats/F344/DuCrlCrlj	**Duration of Dosing: 28 days**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 7 weeks of age	**Duration of Postdose: 28 days**	**Location in CTD: 4.2.3.2-1**
Date of First Dose:　Males: [redacted] **Females:** [redacted]	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% methylcellulose (MC) solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 28.　Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 28.　Post dose recovery period (28 days) was set for control, 100, and 1000 mg/kg treated groups (5 animals/sex/group).**		
No Observed Adverse Effect Level: 10 mg/kg/day in males and females		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):										
Cmax (ng/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	274	411	1030	1270	5350	6250	15,700	14,100
Day 28	NE	NE	500	671	1450	1860	6580	8640	20,000	14,900
R-413942:										
Day 1	NE	NE	13.8	2.64	62.6	7.23	469	57.1	1080	186
Day 28	NE	NE	38.2	6.62	143	23.9	851	222	2170	446

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（2/12）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):										
Tmax (h)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	4.0	4.0	4.0	4.0	7.0	6.3	19.8	11.3
Day 28	NE	NE	4.0	4.8	4.8	4.0	6.3	7.0	7.0	7.0
R-413942:										
Day 1	NE	NE	7.0	7.0	19.8	15.5	24.0	24.0	24.0	24.0
Day 28	NE	NE	7.0	7.0	7.0	5.5	14.3	6.3	15.5	7.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	3670	5880	15,600	17,000	95,800	106,000	317,000	288,000
Day 28	NE	NE	6470	9730	21,100	27,800	103,000	134,000	334,000	219,000
R-413942:										
Day 1	NE	NE	200	45.2	1090	141	6500	859	13,700	2320
Day 28	NE	NE	578	117	2520	475	18,100	4810	44,200	9520

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（3/12）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations										
Body Weight (Δ%)　Day 28 [b]	246.2 g	157.4 g	1	1	4	3	19**	13**	33**	23**
Food Consumption (Δ%) Day 2 [b]	15.7 g/day	12.5 g/day	3	+5	4	6	9*	10	15**	19**
Food Consumption (Δ%) Day 9 [b]	19.5 g/day	11.9 g/day	5	1	5	+1	10*	4	8*	14**
Food Consumption (Δ%) Day 27 [b]	17.7 g/day	12.9 g/day	+2	+2	1	5	1	6	+5	2
Water Consumption (No. examined)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Water Consumption (Δ%) Day 25 [b]	26.6 g	19.6 g	+6	+12	+22	+14	+20	+19	+35**	+47**
Ophthalmology [c]										

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

c: Examined on Day 24

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（4/12）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Urinalysis (No. examined) [b]	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Urine volume (mL/24 h)	11.32	8.14	10.74	8.74	11.02	11.58	15.40	11.28	21.36*	16.70**
Specific gravity	1.0560	1.0564	1.0606	1.0498	1.0616	1.0444	1.0428*	1.0396*	1.0322**	1.0308**
O.P. (mOsm/kg)	1817.6	1867.4	1957.2	1727.8	1979.8	1453.4	1388.6*	1268.0*	1010.6**	984.8**
Protein (mg24 h)	15.42	4.30	14.88	4.96	15.32	4.40	17.02	6.58	22.10**	8.64**
Ca (mg24 h)	0.720	0.788	0.710	0.722	0.746	0.692	0.872	0.782	1.188**	1.172
CRE (mg24 h)	7.854	4.902	8.340	4.926	8.336	5.104	6.718*	4.364	5.720**	3.928*
Ccr (mL24 h)	4156.4	2785.2	4733.6	2674.0	4595.2	2841.4	3639.4	2508.4	3243.6*	2507.0
Hematology (No. examined) [c]	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
RBC ($\times10^6$/mm^3)	9.278	8.870	8.956	8.591	9.169	8.810	9.603	9.338	10.152**	9.822**
WBC ($\times10^3$/mm^3)	7.074	4.844	6.731	4.662	6.509	4.753	5.346**	4.376	4.730**	4.248
HCT (%)	47.66	45.89	46.27	44.83	47.43	45.72	48.47	47.65	49.97*	48.62*
HGB (g/dL)	16.25	15.94	15.84	15.44	16.28	15.87	16.94	16.67	17.79**	17.30**
PLT ($\times10^3$/mm^3)	792.3	796.2	852.2	853.6*	824.0	846.0	736.0	763.9	692.1**	748.5
MCV (fL)	51.36	51.76	51.66	52.14	51.74	51.91	50.48**	51.03**	49.24**	49.51**
MCHC (g/dL)	34.10	34.71	34.25	34.48	34.32	34.73	34.94**	34.99	35.63**	35.58*
RET (%)	1.97	1.75	2.92**	3.08**	2.84**	2.97*	2.30	2.71**	2.64**	2.52*

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Examined on Day 25

c: At the end of the dosing period

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（5/12）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Hematology (No. examined) [b]	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
AEO (×10³/mm³)	0.045	0.046	0.047	0.051	0.048	0.055	0.039	0.039	0.026**	0.032
ABA (×10³/mm³)	0.017	0.009	0.014	0.010	0.013	0.008	0.011	0.008	0.006**	0.006
MO (%)	1.87	1.20	1.55	1.26	1.76	1.56	2.02	1.59	2.54*	2.26**
ALY (×10³/mm³)	5.227	3.906	4.970	3.631	4.788	3.483	3.736**	3.272	2.435**	2.593**
LY (%)	74.10	80.32	73.82	77.79	73.61	73.38*	69.47	74.67*	50.57**	63.44**
NE (%)	22.17	16.47	22.78	18.87	22.63	23.01*	26.55	21.79	44.90**	32.33**
APTT (s)	20.79	14.06	21.92	14.12	21.19	14.44	23.75	15.55	24.55*	17.70**
Hematology (No. examined) [b, c]	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	(10)	(10)	(10)	(10)
RBC (×10⁶/mm³)	9.278	8.870	9.338	9.108	9.524	9.250	9.603*	9.338*	10.152**	9.822**
WBC (×10³/mm³)	7.074	4.844	7.792	5.098	6.888	5.220	5.346**	4.376	4.730**	4.248
HCT (%)	47.66	45.89	48.22	47.50	49.46*	47.96	48.47	47.65	49.97**	48.62**
HGB (g/dL)	16.25	15.94	16.58	16.30	16.84*	16.68	16.94**	16.67	17.79**	17.30**
PLT (×10³/mm³)	792.3	796.2	799.2	814.6	745.0	837.6	736.0	763.9	692.1**	748.5
MCV (fL)	51.36	51.76	51.64	52.10	51.94	51.84	50.48**	51.03**	49.24**	49.51**
MCHC (g/dL)	34.10	34.71	34.42	34.32	34.04	34.82	34.94**	34.99	35.63**	35.58*
RET (%)	1.97	1.75	2.20	1.94	2.18	2.08	2.30	2.71**	2.64**	2.52**
AEO (×10³/mm³)	0.045	0.046	0.052	0.054	0.038	0.068	0.039	0.039	0.026**	0.032
ABA (×10³/mm³)	0.017	0.009	0.018	0.012	0.016	0.010	0.011	0.008	0.006**	0.006

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: At the end of the dosing period

c: Excluding data of the animals used for creatinine clearance examination

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（6/12）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Hematology (No. examined) [b, c]	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	(10)	(10)	(10)	(10)
MO (%)	1.87	1.20	1.58	1.50	1.56	1.68	2.02	1.59	2.54*	2.26**
ALY ($\times 10^3/mm^3$)	5.227	3.906	5.788	3.966	5.504	3.976	3.736**	3.272	2.435**	2.593**
LY (%)	74.10	80.32	74.42	77.62	79.90	76.82	69.47	74.67*	50.57**	63.44**
NE (%)	22.17	16.47	22.10	18.76	16.76	19.02	26.55	21.79*	44.90**	32.33**
APTT (s)	20.79	14.06	22.96	14.12	22.14	14.28	23.75	15.55*	24.55*	17.70**
Blood Chemistry (No. examined) [b]	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
T.PRO (g/dL)	6.03	5.24	6.10	5.46	6.22*	5.56*	6.15	5.63**	6.47**	6.11**
ALB (g/dL)	3.35	3.08	3.37	3.18	3.39	3.24*	3.47	3.44**	3.82**	3.72**
GLB (g/dL)	2.68	2.16	2.73	2.28	2.83**	2.32**	2.68	2.19	2.65	2.39**
T.CHO (mg/dL)	55.9	60.3	54.8	57.8	53.2	55.8	41.2**	56.2	47.3**	63.8
TG (mg/dL)	52.7	11.0	37.6	10.3	39.6	12.0	31.6**	13.6	25.7**	16.5**
PL (mg/dL)	102.7	102.0	99.6	99.4	99.6	98.0	86.2**	97.8	101.4	114.1*
GLU (mg/dL)	152.2	133.0	148.5	129.0	143.4	130.3	140.7	138.3	171.4	164.1**
UN (mg/dL)	21.18	21.24	21.93	22.23	23.06	23.34	24.38*	24.23	43.83**	33.57**
CRE (mg/dL)	0.192	0.209	0.200	0.223	0.201	0.221	0.194	0.207	0.286**	0.253*
IP (mg/dL)	7.666	7.390	7.747	7.732	8.041	8.142	8.129	7.798	9.221**	8.385
Ca (mg/dL)	10.04	9.59	10.16	9.86**	10.24	10.02**	10.13	9.95**	10.15	10.24**

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: At the end of the dosing period

c: Excluding data of the animals used for creatinine clearance examination

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（7/12）

					Study No [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Blood Chemistry (No. examined) [b]	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Na (mEq/L)	143.9	144.9	143.4	143.8	142.8	142.5*	139.2**	140.3**	131.0**	132.5**
K (mEq/L)	3.47	3.65	3.90	4.11*	4.05*	4.28**	4.31**	4.19*	5.11**	4.78**
Cl (mEq/L)	105.0	109.2	106.7*	108.6	105.9	108.1	103.6	105.2**	94.5**	95.2**
ALB (%)	55.61	58.74	55.07	58.40	54.26*	58.15	56.21	61.00**	59.08**	60.98**
α_1-globulin (%)	18.66	14.03	18.65	13.36	18.88	13.35	16.43**	10.24**	11.83**	9.56**
α_2-globulin (%)	8.55	8.83	8.80	9.11	8.84	9.24	9.33**	9.11	9.98**	9.53*
β-globulin (%)	13.79	13.90	14.10	14.49	14.46**	14.77**	14.62**	14.81**	15.77**	15.91**
A/G	1.254	1.428	1.226	1.404	1.187	1.388	1.285	1.568**	1.444**	1.566**
Organ Weight (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Adrenal										
Absolute Weight (Δ%) [c]	44.03 mg	49.46 mg	+4	+3	+7	+6	+16**	+9	+5	+4
Relative Weight (Δ%) [c]	19.62 mg%	34.56 mg%	+7	+5	+13**	+12*	+46**	+28**	+63**	+38**

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: At the end of the dosing period

c: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（8/12）

					Study No. [redacted])					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Organ Weight (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Thymus										
Absolute Weight (Δ%) [b]	248.3 mg	219.2 mg	0	+1	6	3	26**	13**	62**	43**
Relative Weight (Δ%) [b]	110.9 mg%	153.0 mg%	+2	+3	2	+2	8	+3	41**	25**
Submandibular gland										
Absolute Weight (Δ%) [b]	377.2 mg	290.7 mg	2	5*	7**	10**	23**	22**	41**	31**
Relative Weight (Δ%) [b]	168.1 mg%	203.1 mg%	0	3	2	5*	4	9**	9**	8**
Spleen										
Absolute Weight (Δ%) [b]	592.8 mg	432.2 mg	0	2	6	7	26**	19**	50**	41**
Relative Weight (Δ%) [b]	263.8 mg%	301.3 mg%	+2	0	1	2	7*	4	22**	21**
Gross Pathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Thymus: Small size	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
Stomach (glandular): White focus	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Stomach (glandular): Black focus	0	0	0	0	0	0	0	0	7	6

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（9/12）

	Study No. [redacted]									
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Gross Pathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Seminal vesicle: Small size	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Prostate: Small size	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Histopathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	10	8	10	10	10	10	10	10
Adrenal: Increase, lipid, zona fasciculata cell	0	0	0	0	0	0	0	0	6	10
Adrenal: Vacuolation, zona glomerulosa cell	0	0	0	0	0	0	4	5	10	10
Femoral bone marrow: Decrease, hematopoiesis	0	0	0	0	0	0	6	6	10	10
Femur: Decrease, newly forming bone	0	0	0	0	0	0	6	5	9	10
Kidney: Decrease, eosinophilic body, proximal renal tubular epithelium	0	0	0	NE	0	NE	10	NE	10	0
Ovary: Decrease, size	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	5
Prostate: Decrease, size, gland	0	NA	0	NA	0	NA	8	NA	10	NA
Seminal vesicle: Decrease, size	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Skin: Decrease, dermis	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10
Skin: Decrease, hair follicle	0	0	0	0	0	0	3	6	10	10
Skin: Decrease, subcutaneous, tissue	0	0	0	0	0	0	6	7	10	10

NE: Not examined, NA: Not applicable

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（10/12）

	Study No. [redacted]									
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Number of Animals	M:15	F:15	M:10	F:10	M:10	F:10	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings:										
Histopathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
Spleen: Atrophy, red pulp	0	0	0	0	0	0	6	1	10	10
Spleen: Atrophy, white pulp	0	0	0	0	0	0	3	1	6	8
Spleen: Decrease, extramedullary hematopoiesis	0	0	0	0	0	0	4	1	7	3
Sternal bone marrow: Decrease, hematopoiesis	0	0	0	0	0	0	8	7	10	10
Stomach (glandular): Congestion/hemorrhage, lamina propria, focal	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6
Stomach (glandular): Erosion, mucosa, focal	0	0	0	0	0	0	0	0	9	7
Stomach (glandular): Infiltration, inflammatory cell, lamina propria/submucosa, focal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Submandibular gland: Atrophy, acinar cell	0	0	0	0	0	0	0	1	10	9
Thymus: Atrophy, cortex	0	0	0	0	0	0	2	5	10	7
Thymus: Atrophy, medulla	0	0	0	0	0	0	4	0	4	0
Uterus: Decrease, size	NA	0	NA	0	NA	0	NA	6	NA	8

NA: Not applicable

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（11/12）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Recovery Period										
Number of Animals	M:5	F:5	M:0	F:0	M:0	F:0	M:5	F:5	M:5	F:5
Noteworthy Findings:										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	0	0
Clinical Observations			NE	NE	NE	NE				
Body Weight (Δ%) Day 28 [b]	287.4 g	173.4 g	NE	NE	NE	NE	5	3	10*	6
Food Consumption (Δ%) Day 27 [b]	17.4 g/day	11.6 g/day	NE	NE	NE	NE	5	+3	1	0
Water Consumption [c]			NE	NE	NE	NE				
Ophthalmology	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Urinalysis [c]										
CRE (mg)	9.934	5.762	NE	NE	NE	NE	9.610	5.840	8.836*	5.504
Ccr (mL)	5098.6	3237.4	NE	NE	NE	NE	4564.2	3048.2	4138.6*	2879.4

: No noteworthy findings, NE: Not examined

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$ (Dunnett test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

c: Examined on Day 25 of recovery period

7.1　ラット 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（12/12）

	Study No [redacted]									
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		100		1000	
Recovery Period										
Number of Animals	M:5	F:5	M:0	F:0	M:0	F:0	M:5	F:5	M:5	F:5
Noteworthy Findings:										
Hematology [b]										
HCT (%)	42.44	40.06	NE	NE	NE	NE	43.58	40.50	44.88**	41.88
HGB (g/dL)	14.28	13.82	NE	NE	NE	NE	14.74	14.06	15.08**	14.48
ALY ($\times 10^3/mm^3$)	4.448	3.258	NE	NE	NE	NE	3.564	2.714	3.568	2.464*
Blood Chemistry [b]										
T.CHO (mg/dL)	57.0	58.2	NE	NE	NE	NE	51.8*	56.8	50.0**	60.8
IP (mg/dL)	6.526	5.678	NE	NE	NE	NE	6.818	6.270	7.292**	6.344
Organ Weight			NE	NE	NE	NE				
Gross Pathology			NE	NE	NE	NE				
Histopathology										
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	NE	NE	NE	NE	5	5	5	5
Adrenal: Vacuolation, zona glomerulosa cell	0	0	NE	NE	NE	NE	4	5	5	5
Prostate: Decrease, size, gland	0	NA	NE	NA	NE	NA	0	NA	4	NA

: No noteworthy findings, NE: Not examined, NA: Not applicable
Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test).
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: At the end of the recovery period

7.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 3 Months	**Test Article:　CS-3150**	
Species/Strain: Rats/F344/DuCrlCrlj	**Duration of Dosing: 3 months**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 7 weeks of age	**Duration of Postdose: None**	**Location in CTD: 4.2.3.2-2**
Date of First Dose:　Males: [redacted] **Females:** [redacted]	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 1, Day 28, and Day 91.　Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 28 and Day 91.**		
No Observed Adverse Effect Level:　Males: 10 mg/kg/day **Females: 30 mg/kg/day**		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30		100	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):										
Cmax (ng/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	413	511	1250	1650	2790	3060	6180	6330
Day 28	NE	NE	475	564	1450	1520	3180	3510	5640	7160
Day 91	NE	NE	616	756	1330	1960	2670	3690	4500	6210
R-413942:										
Day 1	NE	NE	24.1	2.95	82.1	11.7	155	30.7	344	61.1
Day 28	NE	NE	44.6	5.31	179	29.7	404	60.0	1010	260
Day 91	NE	NE	44.8	7.70	146	34.1	302	73.2	495	132

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

7.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2/6）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30		100	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):										
Tmax (h)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	4.0	3.0	4.0	3.5	5.5	4.0	6.3	6.3
Day 28	NE	NE	4.0	3.0	4.8	3.5	4.8	4.8	5.5	5.5
Day 91	NE	NE	4.0	3.0	4.0	3.0	3.5	4.8	6.3	5.5
R-413942:										
Day 1	NE	NE	7.0	11.3	7.0	7.0	7.0	24.0	19.8	24.0
Day 28	NE	NE	7.0	7.0	7.0	6.3	6.3	11.3	7.0	15.5
Day 91	NE	NE	7.0	7.0	7.0	6.3	7.0	11.3	7.0	10.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	4980	7450	15,800	25,600	40,500	46,300	97,000	104,000
Day 28	NE	NE	6320	8340	20,500	23,100	42,800	53,700	88,200	120,000
Day 91	NE	NE	7170	11,000	18,000	30,400	37,100	59,200	66,300	94,800
R-413942:										
Day 1	NE	NE	310	48.6	1190	210	2810	525	5720	870
Day 28	NE	NE	658	90.6	3270	581	7930	1190	20,000	5280
Day 91	NE	NE	742	137	2520	671	6340	1480	9820	2730

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（3/6）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30		100	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations										
Body Weight (Δ%) Day 92 [b]	293.2 g	161.6 g	+2	+2	2	1	7*	2	15**	6*
Food Consumption (Δ%) Day 8 [b]	13.8 g/day	10.7 g/day	2	+2	2	3	9**	7	9*	7
Food Consumption (Δ%) Day 78 [b]	14.5 g/day	9.6 g/day	+2	0	2	4	5	2	8*	4
Food Consumption (Δ%) Day 92 [b]	14.4 g/day	9.7 g/day	+6	+6	+3	+3	0	0	4	1
Water Consumption Day 29 and Day 84										
Ophthalmology [c]										

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

c: Examined on Day 86

7.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（4/6）

		Study No. [redacted]									
Daily Dose (mg/kg)		0 (Control) [a]		3		10		30		100	
Number of Animals		M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings											
Urinalysis		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Urine volume	**Day 27 and Day 84**										
O.P. (mOsm)	**Day 29**	2094.4	1977.0	2012.6	1588.8	1797.6	1488.2	1814.6	1695.0	1528.4*	1302.4*
	Day 84	1747.8	2050.2	1563.6	1757.2	1873.2	1775.4	1588.4	1964.6	1647.0	1532.6
GLU (mg/24 h)	**Day 29**	3.426	0.912	3.670	0.510	4.606	0.552	3.538	1.030	2.364	0.778
	Day 84	2.872	1.520	3.132	1.224*	3.296	1.220*	2.080	1.470	1.112	1.156*
CRE (mg/24 h)	**Day 29**	6.722	4.126	6.742	4.376	6.934	4.104	6.172	4.068	5.026**	3.814
	Day 84	9.562	5.162	9.422	4.858	9.542	4.906	8.744	4.684	7.556*	4.258**
Ca (mg/24 h)	**Day 29**	0.604	0.610	0.518	0.548	0.542	0.850	0.602	1.052	1.136	1.292*
	Day 84	0.842	0.938	0.784	0.826	0.750	0.860	0.770	1.076	1.000	0.956
Na (mEq/24 h)	**Day 29**	1.258	0.774	1.284	0.850	1.276	0.786	1.130	0.790	1.040*	0.792
	Day 84	1.288	0.884	1.284	0.780	1.280	0.824	1.242	0.830	1.162	0.770
Cl (mEq/24 h)	**Day 29**	1.634	1.040	1.666	1.092	1.646	1.078	1.516	1.090	1.394*	1.086
	Day 84	1.582	1.144	1.628	1.026	1.656	1.080	1.572	1.100	1.480	1.022
Ccr (mL/24 h)	**Day 29**	2510.64	1377.68	2444.04	1444.00	2493.54	1341.22	2206.12	1360.68	1964.24*	1320.90
	Day 84	3188.52	1647.86	3265.46	1488.76	3305.90	1554.92	3117.26	1455.20	2740.30	1366.72*

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test).
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（5/6）

					Study No. [redacted])					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30		100	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Hematology [b]										
HGB (g/dL)	14.54	14.41	14.57	14.10	14.65	14.25	14.83	14.28	14.97**	14.55
HCT (%)	45.15	43.39	45.37	42.71	45.20	43.09	46.21	42.91	46.45*	43.79
MCH (pg)	16.58	17.91	16.58	17.83	16.72	17.91	16.76	18.02	16.86**	18.03
MCV (fL)	51.56	54.01	51.58	54.01	51.66	54.29	52.21**	54.19	52.31**	54.29
PLT (K/μL)	690.9	769.4	704.9	745.4	724.9	747.4	727.3	739.7	758.8**	771.9
Blood Chemistry [b]										
AST (U/L)	89.8	78.6	83.1	81.6	81.4	80.4	72.5†	73.4	64.6††	69.4
ALT (U/L)	52.3	43.1	50.2	43.4	47.9	42.4	41.6†	41.9	36.9††	39.5
T.CHO (mg/dL)	68.8	73.5	66.5	71.6	65.0	69.9	64.3	69.2	58.8**	71.8
PL (mg/dL)	142.3	139.8	143.3	137.7	135.9	134.2	136.8	131.5	124.8**	132.8
TG (mg/dL)	115.5	35.7	108.2	30.1	99.5	23.1	88.4	24.8	68.4**	26.6
UN (mg/dL)	21.63	20.61	22.39	21.18	21.93	22.21	23.24	22.62	23.58	24.62**
CRE (mg/dL)	0.304	0.313	0.312	0.323	0.315	0.326	0.307	0.323	0.304	0.323
Ca (mg/dL)	11.19	10.45	11.38*	10.65*	11.31	10.69**	11.30	10.59	11.17	10.74**
IP (mg/dL)	4.126	2.697	4.343	3.023	4.147	3.015	4.272	3.243**	4.193	3.311**
Na (mEq/L)	144.4	143.8	143.8	143.3	143.7	143.4	143.3**	142.4*	142.7**	142.4*
K (mEq/L)	3.39	3.17	3.38	3.17	3.45	3.23	3.59	3.48**	3.60	3.62**

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test); † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (nonparametric Dunnett test).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: At the end of the dosing period

7.2　ラット 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（6/6）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30		100	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Organ Weight										
Adrenals										
Absolute Weight (Δ%)	34.21 mg	41.19 mg	+10	+6	+7	+6	+16**	+18††	+25**	+22††
Relative Weight (Δ%)	11.64 mg%	25.65 mg%	+8	+3	+10	+7	+25**	+20**	+47**	+29**
Gross Pathology										
Histopathology										
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal: Vacuolation, zona glomerulosa cell	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): ** $P < 0.01$ (Dunnett test); †† $P < 0.01$ (nonparametric Dunnett test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 6 Months	**Test Article:　CS-3150**	
Species/Strain: Rats/F344/DuCrlCrlj	**Duration of Dosing: 6 months**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 7 weeks of age	**Duration of Postdose: None**	**Location in CTD: 4.2.3.2-3**
Date of First Dose:　Males: [redacted] **Females:** [redacted]	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**

Special Features:
Toxicokinetics study was done on Day 1, Day　91, and Day 182.　Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1, 4 and 7 h after dosing on Day 91, and before dosing, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 182.

No Observed Adverse Effect Level: 3 mg/kg/day in males and females

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		30		100	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):								
Cmax (ng/mL)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	385	385	2300	2350	4880	5030
Day 182	NE	NE	521	718	1740	3080	3410	5840
R-413942:								
Day 1	NE	NE	19.4	3.90	157	32.6	325	71.5
Day 182	NE	NE	58.3	8.32	272	61.7	663	179

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

7.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2/6）

					Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		30		100	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):								
Tmax (h)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	3.0	3.5	4.8	4.0	6.3	6.3
Day 182	NE	NE	4.0	4.0	4.0	4.0	6.3	6.3
R-413942:								
Day 1	NE	NE	7.0	11.3	24.0	24.0	24.0	24.0
Day 182	NE	NE	7.0	7.0	7.0	10.5	15.5	9.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	4950	5550	34,400	36,900	78,500	93,300
Day 182	NE	NE	6810	9950	24,900	47,400	60,300	98,600
R-413942:								
Day 1	NE	NE	283	67.3	2730	512	4830	1060
Day 182	NE	NE	967	162	5650	1370	14,200	3980

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（3/6）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		30		100	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations								
Body Weight (Δ%) Day 182 [b]	350.5 g	197.9 g	0	1	8**	9**	15**	12**
Food Consumption (Δ%) [b]								
Week 1	15.7 g/day	11.7 g/day	1	3	6*	7**	10**	8**
Week 4	16.9 g/day	11.6 g/day	4	1	9**	4	8**	+2
Week 26	15.3 g/day	11.1 g/day	1	2	3	4	1	2
Water Consumption [c]								
Ophthalmology [d]								
Urinalysis [c]								
Qualitative examination								
pH (7/7.5/8/8.5/9) Week 24	1/0/2/11/1	0/4/5/6/0	0/1/0/12/2	0/2/6/7/0	0/1/0/11/3	0/2/4/6/3	0/0/0/9/6*	0/1/3/9/2*
Protein (0/1/2/3) [e] **Week 24**	1/1/4/9	13/2/0/0	1/6/4/4	15/0/0/0	2/8/3/2**	13/0/2/0	2/5/6/2*	14/1/0/0
Ketone body (0/1/2/3) [f] **Week 24**	2/2/11/0	15/0/0/0	5/5/5/0	15/0/0/0	10/2/3/0**	13/2/0/0	6/7/2/0**	14/1/0/0

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Wilcoxon rank sum test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

c: Examined on Week 13 and Week 24

d: Examined on Week 26

e: Grade: 0 ( ), 1 (±), 2 (1+, 30 mg/dL), 3 (2+, 100 mg/dL)

f: Grade: 0 ( ), 1 (±, 5 mg/dL), 2 (1+, 15 mg/dL), 3 (2+, 40 mg/dL)

7.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（4/6）

					Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		30		100	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings								
Urinalysis [b]								
Quantitative examination (No. examined)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Urine volume (mL/24 h) Week 24	9.26	9.76	11.16	10.74	11.16	8.52	11.98*	11.32
Specific gravity Week 24	1.0576	1.0422	1.0490	1.0404	1.0454*	1.0430	1.0450*	1.0360
O.P. (mOsm/kg) Week 24	1820.0	1349.2	1527.6	1309.6	1404.4**	1364.0	1390.4**	1171.2
CRE (mg/24 h) Week 13	9.12	5.18	9.04	5.48	8.54	5.06	7.26*	4.94
Week 24	10.44	5.70	11.22	6.00	9.62	5.08	9.50	5.08
Ccr (mL/24 h) Week 13	4556.0	1959.8	3831.8	1912.2	3478.4*	1843.4	1978.8**	2019.0
Week 24	3858.8	2223.6	4562.8*	2266.4	3072.0*	1989.6	3829.6	1971.6
Hematology [c]								
RBC (10^6/μL)	9.252	8.315	9.203	8.401	9.198	8.507	9.383	8.734**
HGB (g/dL)	15.51	14.97	15.51	15.16	15.78	15.49**	16.19**	16.05**
HCT (%)	44.42	42.87	44.45	43.57	45.14	44.02*	46.21**	45.24**
MCV (fL)	48.02	51.56	48.32	51.87	49.05**	51.75	49.25**	51.80
MCH (pg)	16.77	18.00	16.85	18.04	17.17**	18.21	17.29**	18.37**
MCHC (g/dL)	34.93	34.92	34.89	34.78	34.99	35.19	35.06	35.46**
RET (%)	2.15	2.55	2.26	2.54	2.44**	2.51	2.39**	2.63
PLT (10^3/μL)	574.1	641.9	601.3	624.2	585.4	600.4**	559.5	586.3**
ALY (10^3/μL)	3.301	2.547	3.403	2.293	2.756	2.326	2.862	1.972*
AEO (10^3/μL)	0.072	0.064	0.079	0.047	0.069	0.038**	0.063	0.038**

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Examined on Week 13 and Week 24
c: At the end of the dosing period

7.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（5/6）

					Study No [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		30		100	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings								
Hematology [b]								
ABA (10^3/μL)	0.008	0.009	0.010	0.006	0.007	0.005	0.009	0.003*
PT (s)	13.97	10.32	13.83	10.19	14.14	10.28	16.01**	10.33
APTT (s)	20.40	14.64	19.97	14.39	20.46	14.47	22.79**	14.20
Blood Chemistry [b]								
FFA (mEq/L)	0.495	0.491	0.485	0.469	0.451	0.453	0.403*	0.399**
PL (mg/dL)	116.8	143.7	123.1	152.1	113.2	138.5	110.6	124.3**
TG (mg/dL)	61.5	21.1	59.7	23.0	45.2*	19.3	42.9**	14.7*
T.CHO (mg/dL)	68.5	80.2	73.0	86.9	64.4	80.3	59.6**	72.5*
UN (mg/dL)	18.71	20.27	19.26	22.14	21.26**	23.85**	23.12**	25.51**
CRE (mg/dL)	0.245	0.263	0.246	0.278	0.253	0.281	0.246	0.304**
IP (mg/dL)	6.019	5.453	6.131	5.943	6.373	6.007	6.549**	6.583**
Ca (mg/dL)	10.03	9.57	10.15	9.95**	10.19*	9.89**	10.18*	9.81*
Na (mEq/L)	145.6	145.0	144.7**	144.7	143.9**	143.9*	142.9**	140.9**
K (mEq/L)	3.47	3.61	3.71**	3.84	3.76**	4.22**	3.81**	4.43**
Cl (mEq/L)	107.9	110.1	107.3	109.6	107.3	108.4*	106.9*	106.2**
ALB (%)	54.12	58.64	53.98	58.58	53.74	58.03	54.67	57.49*
α_1-globulin (%)	18.73	13.03	18.37	13.61	18.47	13.05	17.82*	12.69
β-globulin (%)	14.92	15.36	15.24	15.26	15.47**	15.98	15.47**	16.14**
γ-globulin (%)	5.65	6.86	5.65	6.41	5.75	6.71	5.19	7.67*
A/G	1.179	1.419	1.174	1.417	1.163	1.385	1.206	1.353*

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: At the end of the dosing period

7.3　ラット 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験（6/6）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		30		100	
Number of Animals	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
Noteworthy Findings								
Gross Pathology								
Stomach (glandular): Black focus, mucosa	0	0	0	0	0	1	0	2
Stomach (glandular): Recessed focus, mucosa	0	0	0	0	0	0	0	2
Organ Weight								
Adrenal								
Absolute Weight (Δ%) [b]	43.83 mg	52.97 mg	+1	+4	+4	+15**	+21**	+30**
Relative Weight (Δ%) [b]	13.51 mg%	29.41 mg%	+1	+6	+15**	+28**	+45**	+50**
Histopathology								
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	15	15	15	15	15	15
Stomach (glandular): Erosion, mucosa, focal	0	0	0	0	0	1	0	6
Stomach (glandular): Congestion/hemorrhage, lamina propria, focal	0	0	0	0	0	1	0	4
Stomach (glandular): Infiltration, inflammatory cell, lamina propria/submucosa, focal	0	0	0	0	0	1	0	1

Statistics (vs. control): ** $P < 0.01$ (Dunnett test). Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.4　カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with CS-3150 for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period		**Test Article: CS-3150**
Species/Strain: Cynomolgus monkeys	**Duration of Dosing: 28 days**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 4 to 7 years age	**Duration of Postdose: 28 days**	**Location in CTD: 4.2.3.2-4**
Date of First Dose: [redacted] **(males)** [redacted] **(females)**	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 28. Blood collection was done 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 28. Post dose recovery period (28 days) was set for 1000 mg/kg treated group (2 animals/sex/group).**		
No Observed Adverse Effect Level: Males: 100 mg/kg/day **Females: 30 mg/kg/day**		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Toxicokinetics (mean):										
Cmax (ng/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	274	696	514	1330	711	1860	3420	4930
Day 28	NE	NE	529	765	598	1150	1420	3120	2970	5490
R-413942:										
Day 1	NE	NE	5.15	8.13	7.27	15.5	9.25	15.7	32.7	45.7
Day 28	NE	NE	21.5	26.2	24.2	49.0	44.1	86.2	88.8	131

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

7.4　カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（2/5）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Toxicokinetics (mean):										
Tmax (h)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	2.7	2.7	2.7	3.3	4.3	4.0	5.8	5.4
Day 28	NE	NE	2.7	4.0	2.7	1.3	2.7	10.7	4.8	5.8
R-413942:										
Day 1	NE	NE	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
Day 28	NE	NE	11.7	4.0	6.0	3.0	2.7	2.7	3.0	7.4
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	4740	10,100	7800	18,500	11,800	25,700	52,000	78,600
Day 28	NE	NE	8820	14,000	9710	15,500	22,100	56,100	43,400	85,600
R-413942:										
Day 1	NE	NE	74.8	124	105	226	141	267	491	685
Day 28	NE	NE	479	572	515	1010	962	1700	1810	2730

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.4　カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（3/5）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations										
Abnormal stool color (grayish brown)	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4
Body Weight (Δ%) Day 28 [b]	5.377 kg	3.500 kg	+2	10	3	14	0	14	13	20*
Food Consumption (Δ%) Day 26 [b]	108.0 g	96.0 g	0	31	0	23	0	48*	10	45*
Day 28 [b]	108.0 g	102.0 g	0	27	0	16	2	22	14	47*
Water Consumption (Δ%) Day 26 [b]	456.7 mL	193.3 mL	+28	7	15	19	+4	71	12	21
Ophthalmology										
Electrocardiography										
Urinalysis										
Na (mEq/24 h) Day 26	5.910	3.183	3.487	2.777	2.290	2.383	3.213	2.110	2.310*	1.630
Cl (mEq/24 h) Day 26	7.283	4.627	6.887	3.210	6.347	3.387	5.163	1.637	4.060	2.220
Ccr (mL/24 h) Day 27	20932.0	16543.3	19232.0	12011.0	15299.3	10277.3	14161.3	7222.7*	13223.6*	7721.0*
Hematology										
RBC ($\times 10^6$/mm^3) Day 27	5.763	5.277	5.660	5.570	5.703	5.660	6.133	5.903	6.016	5.880
HGB (g/dL) Day 14	12.73	12.33	13.53	12.47	13.70	13.53	14.23	13.57	14.62	13.70
Day 27	12.77	12.43	13.30	12.53	13.33	12.77	14.13	13.03	13.86	13.08
PLT ($\times 10^3$/mm^3) Day 14	534.0	502.3	449.7	481.3	481.0	593.3	416.0	497.0	480.4	551.2
Day 27	530.0	479.0	452.3	469.7	461.0	556.7	412.7	485.0	418.0	521.0
ANE ($\times 10^3$/mm^3) Day 27	8.153	2.140	4.140	4.610*	6.010	4.097	6.397	4.427*	6.072	4.730*
NE (%) Day 27	58.77	27.47	39.37	47.80*	44.83	32.93	47.47	43.93	52.02	51.56**

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.4　カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（4/5）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:5	F:5
Noteworthy Findings										
Blood Chemistry										
T.PRO (g/dL)　Day 14	7.47	7.50	7.70	7.70	7.93	8.23	7.93	8.37*	8.26*	8.22
Day 27	7.40	7.47	7.37	7.73	7.73	7.87	7.77	7.77	8.12	7.88
TG (mg/dL)　Day 27	30.0	24.3	31.0	34.7	34.3	47.0	65.0	45.0	68.4	100.8**
FFA (mEq/L)　Day 14	0.340	0.453	0.543	0.777	0.493	0.793	0.360	1.107	0.588	1.232
Day 27	0.407	0.507	0.530	0.733	0.430	0.857	0.287	1.163	0.502	0.760
UN (mg/dL)　Day 27	18.77	18.13	23.20	21.27	24.83	24.30	26.40	30.90	31.30*	27.80
CRE (mg/dL)　Day 27	0.887	0.480	1.063	0.733	1.147	0.893	1.103	0.967*	1.064	0.912*
Na (mEq/L)　Day 27	149.7	152.0	146.0	150.0	150.0	145.7	144.7*	145.7	145.6*	145.4*
Cl (mEq/L)　Day 27	110.3	111.7	108.0	109.0	107.7	107.7	105.7	106.0*	104.0**	104.6**
K (mEq/L)　Day 27	4.63	5.17	4.60	4.90	5.40	4.97	5.13	5.17	5.32	5.36
Organ Weight (No. examined)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Adrenal										
Absolute Weight (Δ%) [b]	0.493 g	0.593 g	+9	17	+13	15	+22	17	+37	+11
Relative Weight (Δ%) [b]	0.0947 g%	0.1700 g%	+5	7	+13	0	+20	3	+38	+36*
Gross Pathology										
Histopathology (No. examined)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test or Miller test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.4　カニクイザル 28 日間反復経口投与毒性試験及び 28 日間回復性試験（5/5）

	Study No. [redacted]									
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100		1000	
Recovery period										
Number of Animals	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:0	F:0	M:2	F:2
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0	0
Clinical Observations										
Abnormal stool color (grayish brown)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	2
Body Weight (kg)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	4.985	3.175
Food Consumption (g)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	108.0	90.0
Water Consumption (mL)	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	290.0	125.0
Ophthalmology	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Electrocardiography	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Urinalysis	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Hematology	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Blood Chemistry	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Organ Weight	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Gross Pathology	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE		
Histopathology										
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2	2

: No noteworthy findings, NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.5　カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with CS-3150 for 3 Months		**Test Article: CS-3150**
Species/Strain: Cynomolgus monkeys	**Duration of Dosing: 3 months**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 4 to 7 years age	**Duration of Postdose: None**	**Location in CTD: 4.2.3.2-5**
Date of First Dose: [redacted] **(males)** [redacted] **(females)**	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 1, Day 28, and Day 91. Blood collection was done 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 28 and Day 91.**		
No Observed Adverse Effect Level: Males: 100 mg/kg/day **Females: 10 mg/kg/day**		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics (mean):								
Cmax (ng/mL)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	202	466	1680	2440	4460	2440
Day 28	NE	NE	276	495	1210	1580	2950	1880
Day 91	NE	NE	362	607	986	1980	2830	2740
R-413942:								
Day 1	NE	NE	2.20	6.18	15.8	17.8	39.2	25.0
Day 28	NE	NE	9.08	18.2	27.6	39.9	75.5	41.1
Day 91	NE	NE	9.90	20.4	30.1	55.4	65.0	59.5

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

7.5　カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2/4）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics (mean):								
Tmax (h)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	4.3	2.0	5.0	6.0	4.3	4.0
Day 28	NE	NE	2.3	1.3	2.7	3.0	4.3	3.3
Day 91	NE	NE	1.3	1.3	1.7	3.3	4.3	5.3
R-413942:								
Day 1	NE	NE	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
Day 28	NE	NE	2.3	2.0	2.7	9.0	16.3	9.3
Day 91	NE	NE	4.0	2.0	2.7	2.3	2.7	1.3
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	3450	6450	26,800	35,700	64,600	36,000
Day 28	NE	NE	3680	6440	18,500	23,900	47,000	27,100
Day 91	NE	NE	5330	8670	14,900	29,500	44,300	41,300
R-413942:								
Day 1	NE	NE	32.4	94.6	233	246	554	392
Day 28	NE	NE	136	338	565	824	1520	894
Day 91	NE	NE	218	426	610	1040	1430	1130

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

7.5　カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（3/4）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Observations								
Abnormal stool color (grayish white or grayish brown)	0	0	0	0	0	0	3	3
Emaciation	0	0	0	0	0	0	1	0
Body Weight (Δ%) Day 91 [b]	5.400 kg	3.170 kg	+3	0	+5	6	8	7
Food Consumption (Δ%) Week 13 [b]	104.87 g	86.57 g	0	+5	+2	2	0	+8
Water Consumption (Δ%) Day 89 [b]	356.7 mL	203.3 mL	+31	0	+97	+52	+62	20
Ophthalmology								
Electrocardiography								
Urinalysis								
CRE (mg/24 h) Day 26	168.193	83.423	170.787	98.533	139.840	84.573	117.917	79.967
Day 89	161.383	87.850	167.747	94.307	199.797	86.547	156.853	74.067
Na (mEq/24 h) Day 89	4.117	3.460	2.127	2.460	2.977	3.717	2.827	2.003
Ccr (mL/24 h) Day 27	19,016.0	13,559.3	16,613.7	14,053.3	15,700.3	11,316.7	10,484.0	10,007.0
Day 90	18,273.3	13,328.0	16,137.7	15,185.7	22,666.3	11,716.0	15,784.0	8685.3

: No noteworthy findings

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.5　カニクイザル 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（4/4）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		1000	
Number of Animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Noteworthy Findings								
Hematology								
Blood Chemistry								
TG (mg/dL)　Day 90	28.3	29.7	31.0	37.7	44.3	55.3	49.7	75.0*
T.CHO (mg/dL)　Day 90	128.0	169.7	138.3	148.0	166.3	161.3	162.3	137.7*
PL (mg/dL)　Day 90	189.3	239.3	195.0	209.3	238.7	242.3	244.0	226.7
UN (mg/dL)　Day 90	18.20	22.57	23.80	20.10	22.53	22.67	27.70	23.30
CRE (mg/dL)　Day 90	0.883	0.667	1.047	0.650	0.907	0.767	1.017	0.870
Cl (mEq/L)　Day 90	110.3	111.0	109.3	112.3	106.7	107.0	102.3	107.0
Organ Weight								
Adrenal								
Absolute Weight (Δ%) [b]	0.527 g	0.437 g	+27	+13	+30	+39	+19	+37
Relative Weight (Δ%) [b]	0.0987 g%	0.1367 g%	+25	+14	+24	+49*	+34	+49*
Gross Pathology								
Histopathology								
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	3	3	3	3	3	3

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$ (Dunnett test).　Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.

7.6　カニクイザル９ヵ月間反復経口投与毒性試験

Report Title: Repeated Dose Toxicity Study in Monkeys Treated Orally with CS-3150 for 9 Months		**Test Article: CS-3150**
Species/Strain: Cynomolgus monkeys	**Duration of Dosing: 9 months**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 3 to 6 years age	**Duration of Postdose: None**	**Location in CTD: 4.2.3.2-6**
Date of First Dose: [redacted] **(males)** [redacted] **(females)**	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 1, Day 91, and Day 273. Blood collection was done 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 91 and Day 273.**		
No Observed Adverse Effect Level: Males: 10 mg/kg/day **Females: 100 mg/kg/day**		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		300	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):								
Cmax (ng/mL)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	266	310	619	995	1390	1800
Day 91	NE	NE	418	576	1090 [b]	1520	1600	2520
Day 273	NE	NE	437	440	1280 [b]	1730	2520	2210
R-413942								
Day 1	NE	NE	3.60	3.08	10.6	8.30	16.7	15.3
Day 91	NE	NE	20.6	15.4	32.4 [b]	51.5	54.9	61.4
Day 273	NE	NE	25.4	25.6	51.6 [b]	62.7	85.6	89.6

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: N　3

(Continued)

7.6　カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（2/4）

					Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		300	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):								
Tmax (h)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	2.8	2.0	4.3	1.3	2.0	2.0
Day 91	NE	NE	4.0	1.8	9.3 [b]	3.0	2.8	4.3
Day 273	NE	NE	2.8	3.5	2.3 [b]	3.3	2.0	3.3
R-413942:								
Day 1	NE	NE	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
Day 91	NE	NE	2.0	7.5	24.0 [b]	3.3	9.8	8.5
Day 273	NE	NE	1.0	1.8	2.0 [b]	2.3	4.0	1.8
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)								
CS-3150:								
Day 1	NE	NE	4200	4450	10,600	12,000	19,500	23,200
Day 91	NE	NE	7440	8330	18,700 [b]	20,300	23,900	37,500
Day 273	NE	NE	7210	7150	21,300 [b]	27,100	38,100	31,000
R-413942:								
Day 1	NE	NE	54.6	48.6	146	141	269	264
Day 91	NE	NE	449	326	727 [b]	1080	1210	1350
Day 273	NE	NE	528	533	1100 [b]	1380	1810	2000

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: N　3

7.6　カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（3/4）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		300	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	1 [b]	0	0	0
Clinical Observations								
Body Weight (Δ%) Week 39 [c]	5.515 kg	3.673 kg	2	9	9 [d]	11	21*	19
Food Consumption (Δ%) Week 39	107.35 g	94.90 g	0	+7	4 [d]	+1	10	14
Water Consumption								
Ophthalmology								
Electrocardiography								
Urinalysis								
O.P. (mOsm/kg) Week 39	451.3	576.8	489.8	696.0	618.0 [d]	658.5	445.3	294.5
K (mEq/24 h) Week 39	11.930	9.368	16.575	9.215	11.107 [d]	10.568	9.615	7.215
Cl (mEq/24 h) Week 39	6.785	6.148	10.148	5.775	4.620 [d]	6.433	5.155	4.420
Ca (mg/24 h) Week 39	72.75	57.05	69.73	20.73	35.30 [d]	32.33	42.45	15.58
CRE (mg/24 h) Week 39	156.55	93.23	175.85	74.13	123.53 [d]	102.85	92.80	60.40
Ccr (mL/24 h) Week 39	15,909.5	15,188.0	15,175.0	10,562.8	12,893.3 [d]	14,105.8	8615.3	8964.5
Hematology								

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$ (Dunnett test). Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Euthanized due to moribundity on Day 43. Continuous body weight loss, decreased food consumption, and hypertrophy of the zona glomerulosa cells were observed in this animal.

c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

d: N　3

7.6　カニクイザル 9 ヵ月間反復経口投与毒性試験（4/4）

					Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		100		300	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Noteworthy Findings								
Blood Chemistry								
TG (mg/dL)　Week 26	38.3	33.8	61.8	47.5	26.7 [b]	35.0	79.8	59.3
Week 39	26.0	28.3	46.0	35.8	24.7 [b]	45.0	69.5	49.3
FFA (mEq/L)　Week 39	0.615	0.490	0.445	0.670	0.630 [b]	0.638	0.833	1.010
UN (mg/dL)　Week 39	23.18	18.45	26.05	19.55	23.63 [b]	20.55	35.05	22.28
CRE (mg/dL)　Week 39	0.985	0.615	1.188	0.703	1.000 [b]	0.785	1.265	0.733
Na (mEq/L)　Week 39	150.0	147.3	149.8	143.8	145.0 [b]	144.5	145.0	142.8
K (mEq/L)　Week 39	4.43	4.45	5.13	4.55	5.17 [b]	4.73	5.58	5.08
Cl (mEq/L)　Week 39	109.3	111.8	109.5	109.0	108.3 [b]	106.5*	104.8	106.0*
Gross Pathology								
Organ Weight (No. examined)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	(4)
Adrenal								
Absolute Weight (g)	0.593 g	0.458 g	0.653	0.603	0.603 [b]	0.558	0.778	0.518
Relative Weight (g%)	0.1093 g%	0.1283 g%	0.1220	0.1845*	0.1210 [b]	0.1763	0.1810*	0.1773
Histopathology (No. examined)	(4)	(4)	(4)	(4)	(3)	(4)	(4)	(4)
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	4	4	3 (2 [c])	4	4 (1 [c])	4 (2 [c])
Kidney: Hypertrophy, juxtaglomerular cell	0	0	0	0	0	2	2	3

: No noteworthy findings.

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: N　3

c: Number of animals with eosinophilic intracytoplasmic granules/droplets in zona glomerulosa cells

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$ (Dunnett test).

8. In Vitro 遺伝毒性試験

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

Report Title: Bacterial Reverse Mutation Study of CS-3150			**Test Article: CS-3150**
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells		**No. of Independent Assays: 2**	**Study No.:** [redacted]
Strains: *S. typhimurium* and *E. coli*		**No. of Replicate Cultures: 2 or 4**	**Location in CTD:4.2.3.3.1-1**
Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 7.1%			
Vehicles:	**For Test Article: Dimethyl sulfoxide (DMSO)**	**For Positive Controls: DMSO or water for injection**	**GLP Compliance: Yes**
Treatment: Preincubation method			**Date of Treatment:** [redacted] **and** [redacted]
Special Features: None			
Cytotoxic Effects: Cytotoxic effects were observed at high doses for TA1535, TA1537 and TA98 with and without S9, and for TA100 without S9.			
Genotoxic Effects: None			

Metabolic activation	Test article	Dose (μg/plate)	Assay #1 Number of Revertants/plate (Mean ± SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2*uvrA*
With activation	Vehicle control	0	10 ± 2.8	11 ± 2.1	33 ± 1.4	140 ± 4.9	54 ± 20.5
	CS 3150	9.77	8 ± 0.0	11 ± 0.7	27 ± 2.8	146 ± 23.3	48 ± 2.8
		19.5	8 ± 4.9	9 ± 2.1	33 ± 0.0	144 ± 26.9	49 ± 10.6
		39.1	5 ± 1.4	13 ± 5.7	28 ± 12.0	158 ± 16.3	42 ± 2.8
		78.1	9 ± 1.4	12 ± 2.1	35 ± 6.4	134 ± 14.1	40 ± 0.7
		156	12 ± 1.4	15 ± 4.9	30 ± 2.1	176 ± 9.9	57 ± 3.5
		313	8 ± 0.0	10 ± 0.0	40 ± 7.8	154 ± 11.3	41 ± 2.8
		625	11 ± 2.8	14 ± 0.0 [a]	34 ± 10.6	145 ± 2.8	37 ± 0.0
		1250	9 ± 0.0 [a]	5 ± 1.4 [a]	37 ± 5.7 [a]	152 ± 9.2	52 ± 24.7
		2500	10 ± 4.2 [a, b]	10 ± 4.9 [a, b]	22 ± 5.7 [a, b]	149 ± 7.8 [b]	38 ± 4.9 [b]
		5000	8 ± 5.7 [a, b]	10 ± 3.5 [a, b]	27 ± 2.8 [a, b]	131 ± 10.6 [b]	40 ± 4.2 [b]
	Positive control [c]		224 ± 20.5**	135 ± 1.4**	233 ± 48.1*	949 ± 1.4*	669 ± 29.7*

Assay #1: Dose range finding test, PB/BNF: phenobarbital/5,6 benzoflavone
Judgment (vs. vehicle control): * Increased to more than twice the value for the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2*uvrA*);
** Increased to more than three times the value for the vehicle control (for TA1535 and TA1537)
a: Cytotoxic effects were observed.
b: Precipitations were observed.
c: TA1535 and TA1537, 2 Aminoanthracene (2 μg/plate); TA98 and TA100, Benzo[a]pyrene (5 μg/plate); WP2*uvrA*; 2 Aminoanthracene (20 μg/plate)　(Continued)

8.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（2/3）

			Study No. [redacted]				
Metabolic activation	Test article	Dose (μg/plate)	Assay #1 Number of Revertants/plate (Mean ± SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2*uvrA*
Without activation	Vehicle control	0	8 ± 2.8	5 ± 5.7	22 ± 0.0	151 ± 7.1	45 ± 7.1
	CS 3150	9.77	11 ± 1.4	9 ± 2.8	25 ± 0.7	140 ± 8.5	37 ± 2.8
		19.5	11 ± 4.9	4 ± 0.7	29 ± 4.9	153 ± 17.0	40 ± 1.4
		39.1	13 ± 3.5	12 ± 2.8	25 ± 4.2	156 ± 2.8	42 ± 14.1
		78.1	10 ± 2.1	5 ± 3.5	23 ± 1.4	149 ± 15.6	54 ± 5.7
		156	13 ± 2.8	9 ± 0.7	26 ± 11.3	118 ± 0.0	39 ± 4.2
		313	9 ± 0.0 [a]	5 ± 2.8 [a]	26 ± 6.4 [a]	120 ± 0.7	55 ± 4.9
		625	8 ± 1.4 [a, b]	4 ± 1.4 [a, b]	25 ± 6.4 [a, b]	121 ± 2.1 [a, b]	44 ± 4.2 [b]
		1250	7 ± 1.4 [a, b]	5 ± 1.4 [a, b]	12 ± 1.4 [a, b]	106 ± 9.2 [a, b]	38 ± 7.8 [b]
		2500	7 ± 4.2 [a, b]	6 ± 0.7 [a, b]	15 ± 0.7 [a, b]	84 ± 5.7 [a, b]	24 ± 6.4 [b]
		5000	4 ± 3.5 [a, b]	7 ± 2.1 [a, b]	17 ± 2.8 [a, b]	65 ± 1.4 [a, b]	25 ± 7.1 [b]
	Positive control [c]		417 ± 27.6**	3939 ± 7.1**	568 ± 12.0*	685 ± 17.0*	500 ± 28.3*

Assay #1: Dose range finding test, AF2: 2 (2 Furyl) 3 (5 nitro 2 furyl)acrylamide

Judgment (vs. vehicle control): * Increased to more than twice the value for the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2*uvrA*);

** Increased to more than three times the value for the vehicle control (for TA1535 and TA1537)

a: Cytotoxic effects were observed.

b: Precipitations were observed.

c: TA1535, Sodium azide (0.5 μg/plate); TA1537, ICR 191 (1 μg/plate); TA98, AF 2 (0.1 μg/plate); TA100, AF2 (0.01 μg/plate); WP2*uvrA*, AF2 (0.02 μg/plate)

8.1　細菌を用いた復帰突然変異試験（3/3）

			Study No. [redacted]				
Metabolic activation	Test article	Dose (μg/plate)	Assay #2 Number of Revertants/plate (Mean ± SD)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2*uvrA*
With activation	Vehicle control	0	12 ± 3.7	10 ± 1.9	35 ± 3.1	150 ± 9.6	37 ± 4.1
	CS 3150	39.1	NT	13 ± 3.9	NT	NT	NT
		78.1	8 ± 2.1	12 ± 0.5	32 ± 4.7	NT	NT
		156	8 ± 2.4	10 ± 3.8	40 ± 4.9	NT	NT
		313	10 ± 1.9	11 ± 4.7	39 ± 11.0	170 ± 17.7	47 ± 2.1
		625	10 ± 2.6	10 ± 1.9 [a]	33 ± 8.0	144 ± 16.7	48 ± 11.3
		1250	8 ± 3.6 [a]	NT	31 ± 7.0 [a]	156 ± 10.8	50 ± 1.7
		2500	NT	NT	NT	165 ± 15.2 [b]	52 ± 4.1 [b]
		5000	NT	NT	NT	138 ± 13.7 [b]	40 ± 5.5 [b]
	Positive control [c]		225 ± 2.3**	138 ± 11.3**	215 ± 5.1*	957 ± 38.1*	585 ± 42.5*
Without activation	Vehicle control	0	9 ± 1.6	6 ± 2.9	31 ± 4.2	144 ± 11.0	44 ± 5.0
	CS 3150	19.5	11 ± 1.5	5 ± 2.2	33 ± 2.1	NT	NT
		39.1	13 ± 2.6	4 ± 2.8	30 ± 5.0	153 ± 5.7	NT
		78.1	9 ± 2.9	7 ± 3.4	27 ± 5.5	141 ± 13.1	NT
		156	10 ± 2.9	6 ± 3.2	26 ± 3.6	132 ± 11.5	NT
		313	8 ± 1.5 [a]	7 ± 2.9 [a]	28 ± 4.8 [a]	124 ± 10.5	42 ± 5.9
		625	NT	NT	NT	122 ± 10.3 [a, b]	38 ± 10.4 [b]
		1250	NT	NT	NT	NT	36 ± 8.3 [b]
		2500	NT	NT	NT	NT	37 ± 5.0 [b]
		5000	NT	NT	NT	NT	35 ± 4.5 [b]
	Positive control [d]		372 ± 20.7**	4042 ± 249.2**	611 ± 24.1*	783 ± 36.4*	471 ± 38.5*

Assay #2: Main test, NT: Not tested, AF2: 2 (2 Furyl) 3 (5 nitro 2 furyl)acrylamide
Judgment (vs. vehicle control): * Increased to more than twice the value for the vehicle control (for TA100, TA98 and WP2*uvrA*);
** Increased to more than three times the value for the vehicle control (for TA1535 and TA1537)
a: Cytotoxic effects were observed.
b: Precipitations were observed.
c: TA1535 and TA1537, 2 Aminoanthracene (2 μg/plate); TA98 and TA100, Benzo[a]pyrene (5 μg/plate); WP2*uvrA*, 2 Aminoanthracene (20 μg/plate)
d: TA1535, Sodium azide (0.5 μg/plate); TA1537, ICR 191 (1 μg/plate); TA98, AF2 (0.1 μg/plate); TA100, AF2 (0.01 μg/plate); WP2*uvrA*, AF2 (0.02 μg/plate)

8.2　哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

Report Title: Chromosome Aberration Study of CS-3150 with Mammalian Cultured Cells			**Test Article: CS-3150**
Test for Induction of: Chromosome aberration		**No. of Independent Assays: 2**	**Study No.:** [redacted]
Strain: Chinese Hamster Lung (CHL) cells		**No. of Replicate Cultures: 2**	**Location in CTD: 4.2.3.3.1-2**
Metabolizing System: PB/BNF induced rat liver S9, 5%		**No. of Cells Analyzed/Culture: 200**	
Vehicles:	**For Test Article: Dimethyl sulfoxide (DMSO)**	**For Positive Controls: DMSO or physiological saline**	**GLP Compliance: Yes**
Treatment: Short treatment 6 h with and without S9; continuous treatment for 24 h without S9			**Date of Treatment:** [redacted] **and** [redacted]
Cytotoxic Effects: Cytotoxic effect was observed in each treatment condition.			
Genotoxic Effects: None			

Treatment Time (h)	Main test (1st)					
	Metabolic Activation	Test Article	Dose (mmol/L)	Relative Cell No. (%)	Polyploid Cell No. (%)	Aberrant Cell No. (%)
6	Without Activation	Vehicle control	0	100.0	0.0	0.0
		CS 3150	0.105	73.7	0.0	1.0
			0.126	58.4	0.0	0.0
			0.151	53.1	0.0	0.5
			0.181	44.5	0.0	1.0
		Mitomycin C	0.1	NE	0.0	22.5**
6	With Activation	Vehicle control	0	100.0	0.0	0.5
		CS 3150	0.105	87.8	0.0	0.0
			0.126	72.0	0.0	0.5
			0.151	75.1	0.0	0.0
			0.181	70.9	0.0	0.0
			0.217	48.1	0.0	0.0
		Benzo[a]pyrene	10	NE	0.0	14.5*

PB/BNF: Phenobalbital/5,6 benzoflavone, NE: not examined
Judgment: * 10% ≤ aberrant cells < 20%; ** 20% ≤ aberrant cells < 50%
Unit of mitomycin C and benzo[a]pyrene: μg/mL

(Continued)

8.2　哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（2/2）

			Study No. [redacted]			
Treatment Time (h)	Main test (1st)					
	Metabolic Activation	Test Article	Dose (mmol/L)	Relative Cell No. (%)	Polyploid Cell No. (%)	Aberrant Cell No. (%)
24	Without Activation	Vehicle control	0	100.0	0.0	0.0
		CS 3150	0.0522	64.9	0.0	0.0
			0.0627	77.0	0.0	0.5
			0.0752	83.1	0.0	0.0
			0.0903	62.2	0.0	0.0
			0.108	67.6	0.0	0.5
			0.130	60.1	0.0	0.0
			0.156	4.7	0.0 [a]	0.0 [a]
		Mitomycin C	0.05	NE	0.0	23.5**
Treatment Time (h)	Main test (2nd)					
	Metabolic Activation	Test Article	Dose (mmol/L)	Relative Cell No. (%)	Polyploid Cell No. (%)	Aberrant Cell No. (%)
24	Without Activation	Vehicle control	0	100.0	0.0	0.0
		CS 3150	0.0760	55.3	0.0	0.5
			0.0860	55.3	0.0	0.0
			0.0960	51.5	0.0	0.0
			0.106	49.0	0.0	0.0
		Mitomycin C	0.05	NE	0.0	25.0**

NE: Not examined
Judgment: ** 20% ≤ aberrant cells < 50%
Unit of mitomycin C: μg/mL
a: Only 99 cells were analyzed due to the cytotoxity.

9. In Vivo 遺伝毒性試験

9.1 げっ歯類を用いた小核試験

Report Title: Micronucleus Study of CS-3150 in Rat Bone Marrow		**Test Article: CS-3150**
Test for Induction of: Micronucleated immature erythrocytes in bone marrow	**Treatment Schedule: Single administration**	**Study No.:** [redacted]
Species/Strain: Rats/F344/DuCrlCrlj	**Sampling Time: 24 h and 48 h after administration**	**Location in CTD: 4.2.3.3.2-1**
Initial Age: 9 weeks of age	**Method of Administration: Gavage**	
Cells Evaluated: Immature erythrocytes	**Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension**	**GLP Compliance: Yes**
No. of Cells Analyzed/Animal: 2000		**Date of Dosing:** [redacted]
Special Features: None		
Toxic/Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		
Evidence of Exposure: The exposure of CS-3150 to rats was confirmed in "Repeated Dose Toxicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 28 Days Followed by a 28-Day Recovery Period ([redacted])".		

Test article	Dose (mg/kg)	24 h			48 h		
		No. of Animals	IE (%) Mean ± SD	MNIE (%) Mean ± SD	No. of Animals	IE (%) Mean ± SD	MNIE (%) Mean ± SD
Control [a]	0	M:6	51.40 ± 8.702	0.13 ± 0.082	M:6	48.57 ± 3.610	0.18 ± 0.117
CS 3150	500	M:6	43.30 ± 5.423	0.17 ± 0.052	M:6	46.60 ± 4.560	0.15 ± 0.055
	1000	M:6	48.25 ± 6.801	0.08 ± 0.041	M:6	43.17 ± 8.871	0.12 ± 0.117
	2000	M:6	47.10 ± 4.799	0.13 ± 0.103	M:6	45.93 ± 7.025	0.10 ± 0.000
Cyclophosphamide [b]	20	M:6	36.28 ± 8.871 *	1.72 ± 0.376†		NE	NE

IE: Incidence of immature erythrocytes, MNIE: Incidence of micronucleated immature erythrocytes
NE: Not examined.
Statistics (vs. control): * $P < 0.05$ (Dunnett test); † $P < 0.01$ (Kastenbaum & Bowman table)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Intraperitoneal injection

10. がん原性試験

10.1 マウス 14 日間反復経口投与がん原性用量設定試験予備試験

		Nonpivotal Studies			Test Article: CS-3150	
Species/Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Mice/B6C3F1/Crlj	Gavage (0.5% MC solution)	14 days	0, 300, 1000, 1500	Male: 5 (3[a]) Female: 5 (3[a])	NOAEL: < 300 mg/kg/day ≥ 300 mg/kg: Lower body weight, decreased food consumption, Na and Cl, increased T.BIL, D.BIL, Ca, IP, K, UN, and CRE, hypertrophy of zona glomerulosa cell in adrenal, hypertrophy of juxtaglomerular cell in kidney, increases in 7 methoxycoumarin, 7 ethoxycoumarin and 7 propoxycoumarin O dealkylase activities ≥ 1000 mg/kg: Increased cytochrome P450 content, and UDP glucuronosyltransferase and glutathione S transferase activities, centrilobular hypertrophy of hepatocyte 1500 mg/kg: Induction of CYP1A2, CYP2B, CYP2C, CYP4A, and NADPH P450 reductase	[redacted]

a: The number of animals per group per sampling point used for TK. Drug-metabolizing enzyme was evaluated using animals sacrificed 24h after blood sampling for TK.

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験

Report Title: Dose Range-Finding Study for Carcinogenicity Study in Mice Treated Orally with CS-3150 for 3 Months		**Test Article: CS-3150**
Species/Strain: Mice/B6C3F1/Crlj	**Duration of Dosing: 3 months**	**Study No.** [redacted]
Initial Age: 6 weeks of age	**Duration of Postdose: None**	**Location in CTD: 4.2.3.4.1-2**
Date of First Dose: [redacted]	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	**GLP Compliance: Yes**
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 91. Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 91.**		
No Observed Adverse Effect Level: 30 mg/kg/day in males and females		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]
Toxicokinetics (mean):										
Cmax (ng/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	20,700	23,700	45,200	57,900	63,600	77,800	83,300	113,000
Day 91	NE	NE	12,500	18,500	24,800	26,700	33,700	37,300	44,700	64,600
R-413942:										
Day 1	NE	NE	571	662	978	924	1070	1240	1220	1360
Day 91	NE	NE	369	353	453	424	593	547	675	541

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: 3 animals/gender/group/time point

(Continued)

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（2/7）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]	M:30 [b]	F:30 [b]
Toxicokinetics (mean):										
Tmax (h)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	2.0	2.0	7.0	7.0	7.0	7.0	4.0	7.0
Day 91	NE	NE	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	7.0	4.0
R-413942:										
Day 1	NE	NE	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	24.0
Day 91	NE	NE	7.0	7.0	4.0	7.0	4.0	4.0	4.0	2.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)										
CS-3150:										
Day 1	NE	NE	266,000	315,000	648,000	818,000	914,000	1,180,000	1,440,000	2,170,000
Day 91	NE	NE	166,000	179,000	260,000	341,000	372,000	442,000	721,000	1,100,000
R-413942:										
Day 1	NE	NE	7830	9950	13,900	14,300	15,800	20,400	24,600	29,300
Day 91	NE	NE	5340	5240	6550	6570	9120	8080	11,300	9640

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: 3 animals/gender/group/time point

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（3/7）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 [b]
Clinical Observations										
(No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(7)
Body Weight (Δ%) Day 91 [c]	30.9 g	26.3 g	4	3	8**	5*	11**	10**	16**	25**
Food Consumption (Δ%) Day 91 [c]	4.2 g	4.1 g	5	2	2	+2	7*	2	7**	20**
Ophthalmology [d]										
Urinalysis [d]										
pH ≥ 8.0 [e]	9	8	8	6	8	4	5	6	5	0
7.0 or 7.5 [e]	1	2	2	4	2	4	3	4	4	3
6.0 or 6.5 [e]	0	0	0	0	0	2	2	0	1	4
Urine volume (mL/24 h)	1.5	1.9	1.4	1.9	1.5	2.0	2.0	3.2††	3.9**	4.2††
O.P. (mOsm/kg)	2833	3059	2464	3220	2423	2570	2205†	1815**	1196††	916**
K (mmol/24 h)	0.6	0.8	0.5*	0.7	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.5*
Cl (mmol/24 h)	0.4	0.5	0.3	0.6	0.4	0.5	0.4	0.6	0.5	0.3*
CRE (mg/24 h)	0.7	1.1	0.6	1.0	0.6*	0.8**	0.7	0.8*	0.6	0.5**
Ca (mg/24 h)	0.2	0.5	0.2	0.4	0.2	0.3**	0.2	0.4	0.3	0.2**
IP (mg/24 h)	2.8	4.1	2.5	4.3	1.9	3.4	2.5	2.2**	1.4**	1.5**

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test); † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (Steel test). Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Three females found dead on Days 25, 39, or 47. Deteriorated condition including decrease in body weight, low values of food consumption and undernourishment in gross pathology were observed in these animals.

c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

d: Examined in Week 13

e: No. of animals is shown

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（4/7）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Hematology (No. examined) [b]	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(6) [c]
HGB (g/dL)	15.0	14.7	15.0	14.1††	15.1	14.7	15.0	14.5	15.2	13.9
MCH (pg)	15.1	15.3	15.1	15.1	15.2	15.2	15.2	14.9*	15.1	14.2**
RET (%)	2.5	2.0	2.3	1.8	2.5	2.0	2.4	1.9	2.8**	2.8
Blood Chemistry (No. examined) [b]	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(7)
ALP (IU/L)	228	345	239	345	252†	363	267††	389†	335††	609††
T.CHO (mg/dL)	102	93	120**	96	127**	112††	132**	132††	150**	180††
PL (mg/dL)	216	176	241*	183	248**	208††	252**	233††	271**	306††
TBA (µmol/L)	0.7	2.0	0.8	1.8	1.0†	1.8	1.0††	2.3	1.2††	2.2
T.BIL (mg/dL)	0.1	0.1	0.2††	0.2††	0.3††	0.3††	0.4††	0.5††	0.8††	0.6††
UN (mg/dL)	26	23	34	28††	36	35††	37*	39††	46**	68††
CRE (mg/dL)	0.11	0.11	0.13	0.12	0.13	0.15**	0.14**	0.17**	0.18**	0.21**
Na (mmol/L)	152	151	151	151	151	150	150	149†	148**	146††
K (mmol/L)	4.4	3.9	4.5	4.2	4.6	4.4†	4.8*	5.0††	5.5**	7.0††
Cl (mmol/L)	117	121	117	121	116	117**	115	116**	113**	115**
Ca (mg/dL)	9.6	9.5	9.6	9.6	9.7	9.8*	9.8	10.1**	10.2**	10.4**
TP (g/dL)	4.9	4.7	4.8	4.6	4.9	4.8	4.9	5.0*	5.1†	5.3**
A/G	1.8	2.3	1.7*	2.2	1.7*	2.1	1.7*	2.1	1.7	1.9**
GLB (g/dL)	1.7	1.4	1.8	1.5	1.8	1.5	1.8	1.6	1.9††	1.9††

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test), † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (Steel test).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: At the end of the dosing period

c: Sample from 1 surviving female was not obtained due to weakness of the animal.

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（5/7）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Organ Weight (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(7)
Heart										
Absolute Weight (Δ%) [b]	145 mg	128 mg	16**	10*	20**	17**	26**	22**	34**	45**
Relative Weight (Δ%) [b]	464 mg%	481 mg%	13**	7	13**	12**	16**	14**	20**	27**
Spleen										
Absolute Weight (Δ%) [b]	63 mg	86 mg	+2	9†	6	14†	14**	31††	16**	49††
Relative Weight (Δ%) [b]	202 mg%	322 mg%	+5	6	+2	9†	4	24††	+1	34††
Kidney										
Absolute Weight (Δ%) [b]	495 mg	332 mg	16††	9**	22††	16**	27††	20**	34††	30**
Relative Weight (Δ%) [b]	1583 mg%	1248 mg%	13**	6*	15**	11**	18**	11**	20**	8**
Ovary										
Absolute Weight (Δ%) [b]	NA	13.1 mg	NA	8	NA	20**	NA	31**	NA	70**
Relative Weight (Δ%) [b]	NA	49.4 mg%	NA	5	NA	15*	NA	25**	NA	62**
Uterus										
Absolute Weight (Δ%) [b]	NA	172 mg	NA	2	NA	25	NA	37**	NA	77**
Relative Weight (Δ%) [b]	NA	650 mg%	NA	0	NA	22	NA	31*	NA	71**

NA: Not applicable

Statistics (vs. control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test), † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (Steel test). Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（6/7）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Gross Pathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(7)
Ovary, Small	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5
Spleen, Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Thymus, Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus, Small	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	6
Histopathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(7)
Adrenal: Hypertrophy, zona glomerulosa cell	0	0	9	10	10	10	10	10	10	7
Adrenal: Vacuolation, zona glomerulosa cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Adrenal: Hypertrophy, zona fasciculata cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Adrenal: Accelerated involution, X-zone	0	0	0	4	0	7	0	9	0	7
Adrenal: Subcapsular cell hyperplasia	1	6	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney: Hypertrophy, juxtaglomerular cell	0	0	0	0	5	4	9	10	10	7
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6
Kidney: Vacuolation, tubular epithelium	10	0	7	0	2	0	0	0	0	0

NA: Not applicable

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.2 マウス 3 ヵ月間反復経口投与がん原性用量設定試験（7/7）

					Study No. [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		30		100		300		1500	
Number of Animals	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy Findings										
Histopathology (No. examined)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(7)
Liver: Centrilobular hypertrophy, hepatocyte	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Spleen: Atrophy, red pulp	0	0	NE	0	NE	0	NE	0	0	1
Spleen: Atrophy, white pulp	0	0	NE	0	NE	0	NE	0	0	1
Thymus: Atrophy	0	0	NE	0	NE	0	NE	0	0	1
Bone marrow: Decreased hematopoiesis	0	0	NE	0	NE	0	NE	0	0	1
Ovary: Decreased number/size, corpus luteum	NA	0	NA	0	NA	0	NA	3	NA	7
Uterus: Atrophy	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	7
Vagina: Atrophy	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	6
Vagina: Mucinous degeneration, epithelium	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	4

NE: Not examined, NA: Not applicable

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.3 マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験

Report Title: Carcinogenicity Study in Mice Treated Orally with CS-3150 for 24 Months		**Test Article: CS-3150**
Species/Strain: B6C3F1/Crl mice	**Duration of Dosing: 24 months**	**Report No.:** [redacted]
Initial Age: 6 weeks of age	**Method of Administration: Gavage**	**Location in CTD: 4.2.3.4.1-3**
Date of First Dose: [redacted]	**Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension**	**GLP Compliance: Yes**

Basis for High-Dose Selection:
Based on the result of a 3 month oral gavage toxicity study in mice. The maximum tolerated dose (MTD) served as the criteria for dose selection.

Special Features:
Toxicokinetics study was done on Day 1, Week 13 and Week 26. Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Week 13 and Week 26.

Carcinogenicity: None

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals	M:6 [b]	F:6 [b]	M:24 [b]	F:24 [b]	M:24 [b]	F:24 [b]	M:24 [b]	F:24 [b]
Toxicokinetics (mean):								
Cmax (ng/mL)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	8210	9340	20,000	19,400	37,800	37,600
Week 13	NE	NE	11,000	10,900	16,100	19,600	26,500	37,300
Week 26	NE	NE	10,700	11,500	17,200	19,500	25,400	29,900
Tmax (h)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	4.0
Week 13	NE	NE	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0	4.0
Week 26	NE	NE	2.0	2.0	2.0	4.0	2.0	7.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	95,300	119,000	258,000	250,000	437,000	560,000
Week 13	NE	NE	131,000	128,000	228,000	275,000	375,000	488,000
Week 26	NE	NE	113,000	135,000	219,000	255,000	352,000	468,000

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: 4 animals/gender/group/time point

(Continued)

10.3　マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（2/7）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals (At start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	17	23	9	14	4	13	8	8
Accidental Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
Terminal Sacrifice	38	32	46	41	51	42	47	47
Survival (%) Unadjusted	69.1	58.2†	83.6	74.5	92.7#	76.4	85.5	85.5#
Survival (%) Adjusted [b]	69.1	58.2†	83.6	74.5	92.7#	76.4	85.5	85.5#
Clinical Observations								
Body Weight (Δ%)　Day 728 [c]	42.9 g	45.9 g	+2	2	1	3	2	14**
Food Consumption (Δ%)　Day 728 [c]	4.1 g	4.6 g	+7	7	+2	2	+7	11@
Hematology								
No. of animals examined	38	32	46	41	51	42	47	47
RBC (10^4/μL)	961	802	965	856	1057@	919@	1075@@	992@@
HGB (g/dL)	13.5	12.0	13.6	12.7	14.9@@	13.5	15.0@@	14.5@@
HCT (%)	46.2	40.9	46.7	43.2	50.9@@	45.8	51.1@@	48.6@@
Number of Animals with Neoplastic Lesions :								
Adrenal								
Pheochromocytoma	0	1	0	2	1	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant	1	0	0	0	0	1	0	1
Adenoma, cortical cell	0	0	0	0	0	0	2	0
Adenoma, subcapsular cell	1	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, cortical cell	0	0	0	0	0	0	0	1
Body cavity, abdominal								
Hemangioma	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	1	0	2	0	0	0	0

: No noteworthy findings.

Statistics (vs. Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test), † $P < 0.05$ (Tarone test), # $P < 0.05$ (log rank test), @ $P < 0.05$, @@ $P < 0.01$ (Steel test). Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Adjusted survival excludes accidental deaths (i.e., denominator is adjusted by excluding the number of accidental deaths from the total number of animals)

c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

10.3　マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（3/7）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals (At start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Bone marrow, femoral								
Hemangioma	0	1	0	0	0	1	1	0
Hemangiosarcoma	0	2	1	1	0	0	0	0
Bone marrow, sternal								
Hemangioma	0	0	0	0	0	1	0	0
Harderian gland								
Adenoma	11	9	10	2	4	4	6	3
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	1	0	1
Head								
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemolymphoreticular (all sites)								
Lymphoma, malignant	6	20	6	25	7	23	7	19
Sarcoma, histiocytic	0	6	1	1	0	1	0	1
Intestine, duodenum								
Adenoma	0	0	0	0	0	1	0	1
Intestine, jejunum								
Adenoma	0	2	1	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Intestine, ileum								
Adenoma	0	0	0	0	0	0	1	0
Adenocarcinoma	0	1	0	0	1	0	0	0
Intestine, colon								
Leiomyoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Kidney								
Adenoma, tubular cell	1	0	0	0	0	0	0	0

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.3　マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（4/7）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals (At start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Liver								
Adenoma, hepatocellular	22	15	33	19	31	13	33	12
Hemangioma	0	3	1	0	1	1	1	0
Ito cell tumor	0	0	0	0	1	0	0	0
Carcinoma, hepatocellular	20	4	21	5	18	7	18	8
Carcinoma, hepatocholangiocellular	2	1	0	0	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	1	1	0	1	0	2	0
Lung (bronchus)								
Adenoma, bronchiolo-alveolar	9	4	14	4	12	5	11	5
Carcinoma, acinar	0	0	0	0	0	0	1	0
Carcinoma, bronchiolo-alveolar	2	3	6	1	5	0	4	3
Liposarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Mammary gland								
Adenocarcinoma	NE	0	NE	2	NE	0	NE	0
Mesothelium								
Mesothelioma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	1
Ovary								
Adenoma, tubulostromal		0		1		1		1
Cystadenoma		0		1		0		0
Granulosa cell tumor		0		0		0		1
Luteoma		0		1		0		0
Leiomyosarcoma		1		0		0		0
Pancreas								
Adenoma, islet cell	1	0	0	0	0	0	0	0

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.3　マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（5/7）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals (At start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Pituitary								
Adenoma, pars distalis	0	8	0	9	0	6	0	3
Adenoma, pars intermedia cell	1	2	0	1	0	1	0	1
Seminal vesicle								
Adenoma	1		0		0		0	
Skin and subcutis								
Hemangioma	0	1	0	0	0	0	0	0
Myxoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Carcinoma, squamous cell	1	0	0	0	0	1	0	0
Fibrosarcoma	0	1	0	1	0	0	0	1
Hemangiosarcoma	0	2	0	0	0	0	0	0
Liposarcoma	0	1	0	0	0	1	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	1	0	2	0	0	0	0
Sarcoma, NOS	0	0	0	0	1	0	0	1
Spleen								
Hemangioma	1	0	0	1	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	3	0	0	0	0	0	0
Stomach								
Papilloma, squamous cell	0	0	0	1	0	1	0	0
Testis								
Leydig cell tumor	0		1		1		0	
Thymus								
Thymoma	1	1	0	1	0	1	0	0
Thyroid								
Adenoma, follicular cell	0	0	0	1	0	1	0	0

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.3　マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（6/7）

10.3. Mouse 104-Week Carcinogenicity			**Report No.:** [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals (At start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Uterus								
Granular cell tumor		0		0		0		1
Hemangioma		0		1		0		0
Polyp, endometrial stromal		0		1		6		0
Vagina								
Carcinoma, squamous cell		0		0		0		1

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.3　マウス 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（7/7）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
Number of Animals (At start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings:								
Gross Pathology								
Liver								
Focus, white	7	2	15	2	11	3	15	4
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions								
Adrenal								
Hypertrophy/hyperplasia, zona glomerulosa cell	0	0	54	54	55	55	55	55
minimal	0	0	21	34	7	7	3	3
mild	0	0	33	20	35	47	9	23
moderate	0	0	0	0	13	1	43	29
Hypertrophy, cortical cell, diffuse	11	24	10	11	5	9	5	4
Hyperplasia, subcapsular cell	53	55	19	23	12	6	1	0
Bone, femoral								
Fibro-osseous lesion	2	30	5	33	2	37	0	49
Bone, sternal								
Fibro-osseous lesion	0	50	0	51	0	51	0	54
minimal	0	14	0	7	0	9	0	3
mild	0	32	0	31	0	28	0	15
moderate	0	4	0	13	0	14	0	36
Kidney								
Hyperplasia, juxtaglomerular cell	0	0	27	16	52	43	55	55
Thickening, arterial wall	0	0	0	0	20	6	33	29
Regeneration, tubule	29	4	31	6	29	6	42	33
Urinary cast, hyaline	30	42	31	39	38	38	36	51
Liver								
Fatty change, hepatocyte, centrilobular/midzonal	2	0	14	0	14	0	14	0
Fatty change, hepatocyte, focal	5	0	22	0	23	2	19	2

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4 ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験

Report Title: Carcinogenicity Study in Rats Treated Orally with CS-3150 for 24 Months		**Test Article: CS-3150**
Species/Strain: F344/DuCrlCrlj rats	**Duration of Dosing: 24 months**	**Report No.:** [redacted]
Initial Age: 6 weeks of age	**Method of Administration: Gavage**	**Location in CTD: 4.2.3.4.1-4**
Date of First Dose: [redacted]	**Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension**	**GLP Compliance: Yes**
Basis for High-Dose Selection: Based on the result of a 3 month and 6 month oral gavage toxicity studies in rats. The MTD served as the criteria for dose selection.		
Special Features: Toxicokinetics study was done on Day 1, Week 13 and Week 26. Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 and before dosing, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Week 13 and Week 26.		
Carcinogenicity: None		

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4	M:4	F:4
Toxicokinetics (mean):								
Cmax (ng/mL)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	316	349	1090	1160	1980	2400
Week 13	NE	NE	523	695	1140	1760	2340	2680
Week 26	NE	NE	640	887	1340	2430	1900	3880
Tmax (h)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	3.0	3.0	3.5	4.0	3.5	6.3
Week 13	NE	NE	4.0	2.5	3.5	4.0	4.8	6.3
Week 26	NE	NE	3.0	4.0	4.0	4.8	4.0	5.5
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)								
CS-3150								
Day 1	NE	NE	3730	5020	12,600	16,000	25,700	37,600
Week 13	NE	NE	6850	10,300	16,300	28,500	37,000	42,300
Week 26	NE	NE	8210	13,000	19,600	36,100	26,800	65,700

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（2/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Died/Sacrificed Moribund	10	13	9	6	6	7	7	31
Accidental Deaths	0	0	0	0	0	1	0	0
Terminal Sacrifice	45	42	46	49	49	47	48	24
Survival (%) Unadjusted	81.8	76.4†	83.6	89.1	89.1	85.5	87.3	43.6#
Survival (%) Adjusted [b]	81.8	76.4†	83.6	89.1	89.1	87.0	87.3	43.6#
Clinical Observations								
Distention, abdomen	1	2	1	0	1	2	1	15
Body Weight (Δ%) Day 728 [c]	394 g	268 g	6@@	6**	9@@	9**	17@@	21**
Food Consumption (Δ%) Day 728 [c]	14 g	11 g	7**	9	0	0	7**	9
Hematology								
No. of animals	45	42	46	49	49	47	48	24
RBC (10^4/μL)	904	784	931	769	901	774@@	985@	762@@
HGB (g/dL)	14.9	14.4	15.7	14.2@	15.2	14.3@@	16.7@@	14.1@@
HCT (%)	44.6	42.1	46.2	41.4@	45.3	41.7@@	49.3@@	41.0@@
Number of Animals with neoplastic Lesions:								
Adrenal								
Adenoma, cortical cell	0	3	2	1	3	0	2	2
Carcinoma, cortical cell	0	0	0	1	0	0	1	0
Pheochromocytoma	7	1	4	0	5	0	3	1
Pheochromocytoma, mixed	0	1	0	0	0	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0

Statistics (vs. Control): ** $P < 0.01$ (Dunnett test), † $P < 0.05$ (Tarone test), # $P < 0.05$ (log rank test), @ $P < 0.05$, @@ P<0.01 (Steel test). Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Adjusted survival excludes accidental deaths (i.e., denominator is adjusted by excluding the number of accidental deaths from the total number of animals)
c: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（3/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Body cavity, abdominal								
Lipoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Schwannoma, malignant	0	0	0	0	0	0	1	0
Paraganglioma	0	1	0	0	0	0	0	0
Bone, femoral								
Osteosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	1
Cerebellum								
Astrocytoma, malignant	0	0	0	1	0	0	0	0
Cerebrum								
Astrocytoma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Granular cell tumor	1	0	0	0	0	0	0	0
Granular cell tumor, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0
Reticulosis, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0
Osteosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Oligodendroglioma, malignant	1	0	0	0	0	2	0	0
Clitoral gland								
Adenocarcinoma		0		0		1		1
Ear auricle								
Neural crest tumor	0	0	1	0	0	0	0	0
Forelimb								
Osteosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Heart								
Schwannoma, malignant	0	1	0	1	1	0	1	0

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（4/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Hemolymphoreticular (all sites)								
Lymphoma, malignant	1	1	1	1	0	0	2	1
Sarcoma, histiocytic	0	1	0	0	0	1	1	0
Leukemia, large granular lymphocytic	3	4	1	4	3	6	2	2
Hindlimb								
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Intestine, jejunum								
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Intestine, ileum								
Adenocarcinoma	0	1	0	0	0	0	0	0
Leiomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Intestine, colon								
Leiomyosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Joint, knee								
Osteosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney								
Adenoma	0	0	0	1	0	0	0	0
Liver								
Adenoma, hepatocellular	0	1	1	1	0	0	0	0
Lung (bronchus)								
Adenoma, bronchiolo-alveolar	0	0	4	0	1	0	0	0
Mammary gland								
Fibroadenoma	0	12	2	6	1	4	1	3
Mixed tumor	0	0	0	1	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	1	0	0	0	1	0	1

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（5/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Mesothelium								
Mesothelioma, malignant	5	0	5	0	4	0	4	0
Ovary								
Granulosa cell tumor		0		0		0		1
Granulosa cell tumor, malignant		0		0		1		0
Pancreas								
Adenoma, islet cell	3	0	4	2	6	1	7	0
Adenoma, acinar-islet cell	1	0	1	0	1	0	0	0
Carcinoma, islet cell	3	0	1	0	1	0	0	1
Penis								
Leiomyosarcoma	0		1		0		0	
Pituitary								
Adenoma, pars distalis	3	13	5	17	3	13	5	17
Carcinoma, pars distalis	0	0	0	0	0	0	0	1
Preputial gland								
Adenoma	1		1		0		0	
Adenocarcinoma	0		1		1		2	
Prostate								
Adenoma	2		0		1		1	
Adenocarcinoma	2		0		1		0	
Schwannoma, malignant	0		0		1		0	
Skeletal muscle, femoral								
Liposarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（6/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Skin and subcutis								
Fibroma	4	0	4	1	2	0	3	0
Keratoacanthoma	0	0	1	0	2	0	0	0
Lipoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0	1	0	0	0
Tumor, hair follicle	1	0	0	0	0	1	0	1
Carcinoma, basal cell	0	1	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, squamous cell	1	0	0	1	0	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	1	0	0	1	0	0
Sarcoma, NOS	0	0	0	0	0	0	0	1
Testis								
Leydig cell tumor	48		52		53		52	
Thymus								
Thymoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Thyroid								
Adenoma, C cell	11	10	16	14	15	16	16	8
Adenoma, follicular cell	0	1	0	0	1	2	1	0
Carcinoma, C cell	7	4	8	6	5	2	8	1
Carcinoma, follicular cell	1	1	2	0	2	0	0	0
Tongue								
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0	0	1	0	1
Urinary bladder								
Papilloma, transitional cell	0	0	0	1	0	1	0	0
Carcinoma, transitional cell	1	0	0	0	1	0	0	0

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（7/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings:								
Number of Animals with Neoplastic Lesions:								
Uterus								
Adenoma		0		0		0		1
Granular cell tumor		0		0		1		1
Polyp, endometrial stromal		14		17		12		10
Schwannoma		0		0		0		1
Adenocarcinoma		5		4		1		6
Leiomyosarcoma		1		0		0		0
Sarcoma, endometrial stromal		2		0		1		2
Schwannoma, malignant		1		0		0		0
Vagina								
Granular cell tumor		0		0		1		1
Hemangiosarcoma		0		0		0		1
Zymbal gland								
Carcinoma	1	1	0	1	1	0	1	1
Gross Pathology								
Whole animal (External appearance)								
Undernourishment	2	5	4	2	2	4	5	17
Intestine, cecum								
Dilatation with fecal impaction	0	0	0	0	0	2	1	14
Intestine, colon								
Dilatation with fecal impaction	0	0	0	0	1	8	10	32
Intestine, rectum								
Dilatation with fecal impaction	0	0	0	0	0	1	1	11

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（8/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Gross Pathology								
Stomach								
Focus, dark red, glandular stomach	3	9	8	3	4	2	10	23
Urinary bladder								
Dilatation, lumina	1	1	2	0	2	1	1	9
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions								
Adrenal gland								
Hypertrophy/hyperplasia, zona glomerulosa cell	0	0	45	45	54	54	52	55
Hypertrophy, cortical cell, diffuse	6	10	11	6	6	9	9	25
Hyperplasia, cortical, focal	10	11	3	2	1	1	1	2
Intestine, cecum								
Dilatation, lumina	1	0	0	0	0	0	0	12
Thickening, muscle/muscularis mucosa	0	0	0	0	0	0	0	1
Intestine, colon								
Erosion/ulcer	0	0	0	0	0	0	1	8
Dilatation, lumina	0	0	0	0	0	8	5	27
Thickening, muscle/muscularis mucosa	0	0	0	0	0	3	3	17
Hyperplasia, mucosal, diffuse	0	0	0	0	0	3	2	14
Intestine, rectum								
Erosion/ulcer	0	0	0	0	0	2	0	3
Dilatation, lumina	0	0	0	0	0	1	0	2
Thickening, muscle/muscularis mucosa	0	0	0	0	0	0	0	3
Hyperplasia, mucosal, diffuse	0	0	0	0	0	0	0	2

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

10.4　ラット 24 ヵ月間反復経口投与がん原性試験（9/9）

			Report No.: [redacted]					
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		3		10		30	
Number of Animals (At Start)	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55	M:55	F:55
Noteworthy Findings								
Histopathology - Non-Neoplastic Lesions								
Kidney								
Chronic progressive nephropathy	49	21	49	29	55	37	55	30
minimal	42	19	42	28	43	29	26	25
mild	7	2	6	1	12	7	27	4
moderate	0	0	1	0	0	1	2	1
Harderian gland								
Granulomatous inflammation	7	12	19	40	46	52	50	45
Stomach								
Erosion/ulcer, glandular stomach	4	10	7	4	4	6	9	29
Intestine, duodenum								
Erosion/ulcer	0	2	1	1	1	2	6	12
Spleen								
Atrophy	1	1	0	1	2	0	1	11
Urinary bladder								
Dilatation, lumina	2	1	3	0	4	0	1	11

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

11. 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験

		Nonpivotal Studies		Test Article: CS-3150		
Species/ Strain	**Method of Administration (Vehicle/ Formulation)**	**Dosing Period**	**Doses mg/kg**	**No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rat/ Crl:CD(SD)	0.5% MC solution/ Suspension	Day 7 to 17 of pregnancy	0, 30, 100, 300, 1000	7 or 8 dams	Dams: 1000 mg/kg: Lower body weight, decreased food consumption Fetuses: 1000 mg/kg: Lower fetal body weight	[redacted]
Rabbit/ Kbl:NZW	0.5% MC solution/ Suspension	Day 6 to 18 of pregnancy	0, 10, 30, 100, 1000	6 or 7 dams	Dams: 1000 mg/kg: Death (1 dam on Day 26 of pregnancy), abortion, lower body weight, decreased food consumption Fetuses: 1000 mg/kg: Higher tendency in post implantation loss rate	[redacted]

12. 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Report Title: Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats		**Test Article: CS-3150**
Design similar to ICH 4.1.1: Yes	**Duration of Dosing: 2-week before mating and through the mating period (2-week) until the day before necropsy (Males), 2-week before mating and through the mating period (2-week) until Day 7 of pregnancy (Females)**	**Study No.** [redacted]
Species/Strain: Rats/Crl:CD(SD)	**Day of Mating: Day 0 of pregnancy**	**Location in CTD: 4.2.3.5.1-1**
Initial Age: 13 weeks of age (Males), 12 weeks of age (Females)	**Day of C-Section: Day 14 of pregnancy**	**GLP Compliance: Yes**
Date of First Dose: [redacted]	**Method of Administration: Gavage**	
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension	

Special Features:
Toxicokinetics study was done on Day 1 and Day 28 of dosing for males and on Day 1 of dosing and Day 7 of pregnancy for females.
Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 1 of dosing, and prior to dosing) and 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 28 of dosing for males and Day 7 of pregnancy for females .

No Observed Adverse Effect Level: **F_0 General Toxicity: 10 mg/kg/day (Males) and 30 mg/kg/day (Females)**
F_0 Reproduction: 30 mg/kg/day (Males and Females)
F_1 Litters: 30 mg/kg/day

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
No. Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:3 or 5 [b]
Toxicokinetics (mean):								
Cmax (ng/mL)								
CS-3150								
Day 1 of dosing	NE	NE	599	1590	2140	3180	5590	5960
Day 28 of dosing	NE		1200		1750		4240	
Day 7 of pregnancy		NE		2210		3860		7670

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Five animals on Day 1 of dosing or 3 animals on Day 7 of pregnancy

(Continued)

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2/7）

				Study No. [redacted]				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]		10		30		100	
No. Animals	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:5	M:5	F:3 or 5 [b]
Toxicokinetics (mean):								
Tmax (h)								
CS-3150								
Day 1 of dosing	NE	NE	4.2	4.2	5.2	4.2	7.0	3.6
Day 28 of dosing	NE		4.0		4.6		7.0	
Day 7 of pregnancy		NE		4.0		4.6		4.3
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)								
CS-3150								
Day 1 of dosing	NE	NE	7570	22,800	29,500	41,700	88,800	98,700
Day 28 of dosing	NE		15,500		24,200		68,100	
Day 7 of pregnancy		NE		30,300		52,400		121,000

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Five animals on Day 1 of dosing or 3 animals on Day 7 of pregnancy

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（3/7）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
Males				
No. Animals	20	20	20	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations				
Necropsy Observations				
Body Weight (Δ%) [b]:				
Day 4 of dosing	481.5 g	2	2	3*
Day 8 of dosing	492.7 g	2	3	5**
Day 11of dosing	500.5 g	2	3	5**
Day 15 of dosing	512.5 g	3	4*	6**
Day 18 of dosing	510.1 g	3	3	6**
Day 22 of dosing	523.1 g	3	3	6**
Day 25 of dosing	532.6 g	3	3	6**
Necropsy (Day 29, 30, or 31 of dosing)	545.6 g	3*	4*	7**
Food Consumption (Δ%) [b)]				
Days 4 to 5 of dosing	26.7 g/day	8	12**	20**
Days 8 to 9 of dosing	24.6 g/day	4	2	11**
Days 14 to 15 of dosing	25.5 g/day	0	+5	+4
Mean Days Until Copulation	3.9	3.0	2.9	3.3
No. Males that Mated (Copulation Rate, %)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (95.0)
No. Fertile Males (Fertility Rate, %)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (100.0)

: No noteworthy findings
Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: **Δ%**: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4/7）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
Males				
No. Animals	20	20	20	20
Sperm Examination				
Sperm Activity (%)	80.00	80.51	79.43	77.05
Motile Sperm (%)	78.53	76.25	76.36	78.30
Total Sperm Count in Caudal Epididymis ($\times 10^6$)	153.30	151.00	147.85	148.82
Sperm Count in Caudal Epididymis per 1 mg ($\times 10^4$/mg)	53.19	52.73	48.85*	53.04
Abnormal Sperm (%)	0.93	0.90	1.40	0.88
Organ Weight				
Testis				
Epididymis				

: No noteworthy findings
Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

12.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（5/7）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
Females				
No. Animals	20	20	20	20
No. Pregnant	19	19	19	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations				
Necropsy Observations				
Body Weight Before Copulation (Δ%) [b]				
Day 4 of dosing	262.2 g	1	2	4*
Day 8 of dosing	267.0 g	1	3	7**
Day 11 of dosing	267.7 g	1	2	7**
Day 15 of dosing	270.4 g	0	2	7**
Day 18 of dosing	287.6 g [c]	6 [d]	7 [e]	15** [f]
Body Weight After Copulation (Δ%) [b]				
Day 0 of pregnancy	279.2 g	3	5	9**
Day 2 of pregnancy	293.8 g	2	4	9**
Day 5 of pregnancy	304.5 g	2	4	10**
Day 8 of pregnancy	316.6 g	2	5	10**
Day 11 of pregnancy	332.7 g	2	3	6*
Day 14 of pregnancy	349.2 g	2	3	7**

: No noteworthy findings
Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: **Δ**%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: N　9
d: N　6
e: N　10
f: N　8

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（6/7）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
Females				
No. Animals	20	20	20	20
No. Pregnant	19	19	19	19
Body Weight Gain (Δ%) [b]				
Day 0 to 8 of prgnancy	37.4 g	0	9	16*
Food Consumption Before Copulation (Δ%) [b]				
Days 4 to 5 of dosing	17.2 g	13	8	28**
Days 14 to 15 of dosing	16.9 g	+2	3	0
Food Consumption After Copulation (Δ%) [b]				
Days 0 to 1 of pregnancy	16.6 g	8	14*	6
Days 2 to 3 of pregnancy	21.6 g	8	8	13**
Days 5 to 6 of pregnancy	23.2 g	7	10*	10*
Days 8 to 9 of pregnancy	23.0 g	+1	+3	+5
Estrous Examination				
Frequency of Estrus (No. Times)	3.4	3.4	3.2	3.4
Estrous Interval (Days)	4.00	4.03	4.05	4.10
Mean Days Until Copulation	3.9	3.0	2.9	3.3
No. Females that Mated (Copulation Rate, %)	20 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (95.0)
No. Pregnant Females (Fertility Rate, %)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (100.0)
No. Litters Evaluated	19	19	19	19
Mean No. Corpora Lutea	14.4	13.9	13.5	12.6**
Mean No. Implantations	14.2	13.5	13.3	12.4**
Mean % Preimplantation Loss	1.5	3.4	1.4	1.9

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: **Δ%**: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

12.1　ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（7/7）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
Litters				
No. Litters Evaluated	19	19	19	19
No. Postimplantation Losses (Mean)	14 (0.7)	15 (0.8)	16 (0.8)	25 (1.3)
Mean % Postimplantation loss	5.3	6.8	6.3	10.9
No. Implantation Sites (Mean %)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Placental Remnants (Mean %)	11 (4.3)	15 (6.8)	16 (6.3)	24 (10.5*)
No. Dead Embryos (Mean %)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
No. Live Embryos (Mean)	256 (13.5)	242 (12.7)	236 (12.4)	210 (11.1**)
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
No. Litters with Dead Embryos	0	0	0	1

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

13. 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rats				**Test Article: CS-3150**
Design similar to ICH 4.1.3: Yes	**Duration of Dosing: Days 7 to 17 of pregnancy**			**Study No.:** [redacted]
Species/Strain: Rats/Crl:CD(SD)	**Day of Mating: Day 0 of pregnancy**			**Location in CTD: 4.2.3.5.2-2**
Initial Age: 10 weeks of age	**Day of C-Section: Day 20 of pregnancy**			**GLP Compliance: Yes**
Date of First Dose: [redacted]	**Method of Administration: Gavage**			
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension			
Special Features: **Toxicokinetics study was done for all treated groups on Days 7 and 17 of pregnancy.** **Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 7 of pregnancy, and prior to dosing and 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 17 of pregnancy.**				
No Observed Adverse Effect Level: F_0 Female General Toxicity: < 100 mg/kg/day **F_0 Female Reproduction: 1000 mg/kg/day** **F_1 Litters: 1000 mg/kg/day**				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	100	300	1000
Dams				
Number of Animals	5	5	5	4
Toxicokinetics (mean):				
Cmax (ng/mL)				
CS-3150:				
Day 7 of pregnancy	NE	5160	9170	15,100
Day 17 of pregnancy	NE	5110	9670	12,500
R-413942:				
Day 7 of pregnancy	NE	17.8	35.9	67.9
Day 17 of pregnancy	NE	42.1	123	152

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（2/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	100	300	1000
Dams				
Number of Animals	5	5	5	4
Toxicokinetics (mean):				
Tmax (h)				
CS-3150:				
Day 7 of pregnancy	NE	3.2	5.2	6.3
Day 17 of pregnancy	NE	4.4	4.2	5.5
R-413942:				
Day 7 of pregnancy	NE	17.2	20.6	24.0
Day 17 of pregnancy	NE	9.4	5.8	7.0
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)				
CS-3150:				
Day 7 of pregnancy	NE	65,900	128,000	229,000
Day 17 of pregnancy	NE	76,300	138,000	180,000
R-413942:				
Day 7 of pregnancy	NE	317	682	1130
Day 17 of pregnancy	NE	886	2440	3040

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（3/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	100	300	1000
Dams				
No. Pregnant	20	22	21	21
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Prematurely Delivered	0	0	0	0
Clinical Observations				
Necropsy Observations				
Body Weight (Δ%) [b]				
Day 9 of pregnancy	314.9 g	5*	6**	5*
Day 11 of pregnancy	328.3 g	5*	8**	7**
Day 13 of pregnancy	338.2 g	6*	8**	8**
Day 15 of pregnancy	352.8 g	6*	8**	9**
Day 17 of pregnancy [c]	376.6 g	5	8**	8**
Day 20 of pregnancy	428.2 g	4	7*	7*
Food Consumption (Δ%) [b]				
Day 9 of pregnancy	25.8 g	15**	24**	19**
Day 11 of pregnancy	26.0 g	8	13**	15**
Day 13 of pregnancy	27.6 g	8	12**	12**
Day 15 of pregnancy	26.9 g	11*	12**	12**
Day 17 of pregnancy [c]	28.8 g	5	7	7

: No noteworthy findings
Statistics (vs. control):* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: At the end of the dosing period

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（4/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	100	300	1000
Dams				
No. Litters Evaluated	20	22	21	21
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	16.1	16.0	16.2	15.7
Mean No. Implantations	15.6	15.5	15.3	15.1
Mean % Preimplantation Loss	2.6	2.7	6.0	3.5
Placental Findings				
Litters				
No. Litters Evaluated	20	22	21	21
No. Live Fetuses (Mean)	299 (15.0)	328 (14.9)	307 (14.6)	297 (14.1)
No. Resorptions (Mean)	13 (0.7)	13 (0.6)	14 (0.7)	21 (1.0)
No. Dead Fetuses (Mean)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	4.1	3.8	4.6	6.8
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Male	4.08 g	1	0	1
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Female	3.83 g	0	+1	0
Fetal Sex Ratio (% males)	51.9	48.3	50.1	52.4

: No noteworthy findings

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（5/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	100	300	1000
Litters				
No. Litters Evaluated	20	22	21	21
External Observation				
No. Fetuses Examined	299	328	307	297
Anomalies				
Visceral Observation				
No. Fetuses Examined	143	NE	NE	143
Anomalies		NE	NE	
Skeletal Observation				
No. Fetuses Examined	156	NE	NE	154
Anomalies		NE	NE	
Variations		NE	NE	
Ossifications				
No. Sacrocaudal vertebrae	8.2	NE	NE	8.5*

: No noteworthy findings, NE: Not examined
Statistics (vs. control): * $P < 0.05$ (Student t test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

Report Title: Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Embryo-fetal Development in Rabbits				**Test Article: CS-3150**
Design similar to ICH 4.1.3: Yes	**Duration of Dosing: Days 6 to 18 of pregnancy**			**Study No.:** [redacted]
Species/Strain: Rabbits/Kbl:NZW	**Day of Mating: Day 0 of pregnancy**			**Location in CTD: 4.2.3.5.2-4**
Initial Age: 19 weeks of age	**Day of C-Section: Day 28 of pregnancy**			**GLP Compliance: Yes**
Date of First Dose: [redacted]	**Method of Administration: Gavage**			
	Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension			
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Days 6 and 18 of pregnancy.** **Blood collection was done 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 6 of pregnancy, and prior to dosing and 1, 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 18 of pregnancy.**				
No Observed Adverse Effect Level: F_0 Female General Toxicity: 100 mg/kg/day **F_0 Female Reproduction: 300 mg/kg/day** **F_1 Litters: 300 mg/kg/day**				
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	30	100	300
Dams				
Number of Animals	4	5	5	5
Toxicokinetics (mean):				
Cmax (ng/mL)				
CS-3150:				
Day 6 of pregnancy	NE	661	2030	2410
Day 18 of pregnancy	NE	992	1590	2000
R-413942:				
Day 6 of pregnancy	NE	3.53	9.66	8.73
Day 18 of pregnancy	NE	8.42	13.8	13.9

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

(Continued)

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	30	100	300
Dams				
Number of Animals	4	5	5	5
Toxicokinetics (mean):				
Tmax (h)				
CS-3150:				
Day 6 of pregnancy	NE	1.8	2.2	1.4
Day 18 of pregnancy	NE	2.6	1.6	3.0
R-413942:				
Day 6 of pregnancy	NE	5.4	4.0	5.2
Day 18 of pregnancy	NE	4.8	4.2	4.8
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)				
CS-3150:				
Day 6 of pregnancy	NE	6010	17,000	23,000
Day 18 of pregnancy	NE	11,700	19,200	26,900
R-413942:				
Day 6 of pregnancy	NE	57.1	158	144
Day 18 of pregnancy	NE	149	257	244

NE: Not examined
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（3/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	30	100	300
Dams				
No. Pregnant	19	18	18	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Prematurely Delivered	0	0	1	2
Clinical Observations				
Necropsy Observations				
Body Weight (Δ%) [b]				
Day 12 of pregnancy	3.5593 kg	1	2	5*
Day 15 of pregnancy	3.6205 kg	2	3	7**
Day 18 of pregnancy [c]	3.6428 kg	1	2	7**
Day 21 of pregnancy	3.6678 kg	0	1	6**

: No noteworthy findings

Statistics (vs. control):* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: At the end of the dosing period

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	30	100	300
Dams				
No. Pregnant	19	18	18	20
Food Consumption (Δ%) [b]				
Day 8 of pregnancy	138.8 g	9	6	24**
Day 9 of pregnancy	140.2 g	12	7	34††
Day 10 of pregnancy	138.6 g	10	7	33††
Day 11 of pregnancy	135.4 g	11	5	32**
Day 12 of pregnancy	128.6 g	18	5	38**
Day 13 of pregnancy	114.3 g	18	5	42**
Day 14 of pregnancy	109.7 g	15	8	42**
Day 15 of pregnancy	106.9 g	4	8	36**
Day 16 of pregnancy	114.9 g	12	1	33**
Day 17 of pregnancy	119.9 g	3	+6	28**
Day 18 of pregnancy [c]	124.2 g	5	0	25**
Day 19 of pregnancy	122.1 g	7	+1	23*
Day 20 of pregnancy	129.2 g	+2	+5	21†
No. Litters Evaluated	19	18	17	18
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean No. Corpora Lutea	10.1	9.4	9.1	9.6
Mean No. Implantations	9.6	8.6	8.2*	8.9
Mean % Preimplantation Loss	3.9	8.9	9.5	6.3
Placental Findings				

: No noteworthy findings
Statistics (vs. control):* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test), † $P < 0.05$, †† $P < 0.01$ (Nonparametric Dunnett test, Joint ranking method)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: At the end of the dosing period

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（5/5）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	30	100	300
Litters				
No. Litters Evaluated	19	18	17	18
No. Live Fetuses (Mean)	170 (8.9)	145 (8.1)	130 (7.6)	150 (8.3)
No. Resorptions (Mean)	12 (0.6)	5 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.4)
No. Dead Fetuses (Mean)	1 (0.1)	5 (0.3)	6 (0.4)	4 (0.2)
No. Litters with Dead Fetuses	1	3	6	3
Mean % Postimplantation Loss	6.8	5.7	6.7	7.3
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Male	34.7 g	+5	+6	2
Mean Fetal Body Weight (Δ%) [b]: Female	32.3 g	+11*	+8	+3
Fetal Sex Ratios (% males)	49.9	49.4	49.0	54.0
Fetal Observation				
No. Fetuses Examined	170	145	130	150
External Anomalies				
Visceral Anomalies		NE	NE	
Skeletal Anomalies		NE	NE	
Skeletal Variations		NE	NE	
Ossifications		NE	NE	

: No noteworthy findings, NE: Not examined
Statistics (vs. control):* $P < 0.05$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

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

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試験

Report Title: Study for Effects of CS-3150 Administered Orally on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats		**Test Article: CS-3150**		
Design similar to ICH 4.1.2: Yes	**Duration of Dosing: Day 7 of pregnancy to Day 21 after Delivery**		**Study No.** [redacted]	
Species/Strain: Rats/Crl:CD(SD)	**Day of Mating: Day 0 of pregnancy**		**Location in CTD: 4.2.3.5.3-1**	
Initial Age: 12 to 13 weeks of age	**Method of Administration: Gavage**		**GLP Compliance: Yes**	
Date of First Dose: [redacted]	**Vehicle/Formulation: 0.5% MC solution/Suspension**			
Day of F0 Necropsy: Day 22 after delivery	**Litters Culled/Not culled: Culled to 4/sex/litter**			
Special Features: **Toxicokinetics study was done on Day 7 of pregnancy and Day 21 after delivery.** **Blood collection was done 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 7 of pregnancy, and prior to dosing and 2, 4, 7, and 24 h after dosing on Day 21 after delivery.**				
No Observed Adverse Effect Level:	**F_0 Female General Toxicity: 10 mg/kg/day** **F_0 Female Reproduction: 100 mg/kg/day** **F_1 Animals: 10 mg/kg/day**			

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_0 Females				
No. of animals	5	5	5	5 or 4 [b]
Toxicokinetics (mean):				
Cmax (ng/mL)				
CS-3150				
Day 7 of pregnancy	NE	1830	5020	7810
Day 21 after delivery	NE	1200	3350	4470

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: 5 animals on Day 7 of pregnancy or 4 animals on Day 21 after delivery

(Continued)

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試験（2/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_0 Females				
No. of animals	5	5	5	5 or 4 [b]
Toxicokinetics (mean):				
Tmax (h)				
CS-3150				
Day 7 of pregnancy	NE	3.2	5.2	5.8
Day 21 after delivery	NE	2.4	2.8	3.3
$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)				
CS-3150				
Day 7 of pregnancy	NE	26,700	76,600	121,000
Day 21 after delivery	NE	14,300	42,600	52,700

NE: Not examined

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: 5 animals on Day 7 of pregnancy or 4 animals on Day 21 after delivery

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試験（3/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_0 Females				
No. Pregnant	20	20	20	19
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Prematurely Delivered	0	0	0	0
No. Total Litter Loss	0	0	0	2
Clinical Observations				
Pregnancy period				
Lactation period				
Necropsy Observations				
Body Weight (Δ%) [b]				
Day 9 of pregnancy	303.3 g	2	3	5**
Day 11 of pregnancy	315.4 g	2	5*	9**
Day 13 of pregnancy	323.8 g	1	5*	9**
Day 15 of pregnancy	336.9 g	2	6*	10**
Day 17 of pregnancy	358.5 g	1	6*	10**
Day 19 of pregnancy	391.7 g	2	7**	11**
Day 21 of pregnancy	421.1 g	2 [c]	8**	13** [d]

: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: N　19

d: N　18

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試験（4/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_0 Females				
No. Pregnant	20	20	20	19
Body Weight (Δ%) [b]				
Day 0 after delivery	311.6 g	2	8**	12**
Day 4 after delivery	331.3 g	3	10**	13** [f]
Day 7 after delivery	330.1 g	1	7*	9** [f]
Day 10 after delivery	347.2 g	2	8**	11** [f]
Day 14 after delivery	351.6 g	2	7**	9** [f]
Day 17 after delivery	350.1 g	1	7**	9** [f]
Day 22 after delivery [c]	325.7 g	1	5	6* [f]
Body Weight Gain (Δ%) [b]: Days 7 to 21 of pregnancy	127.1 g	7 [d]	28**	45** [e]
Body Weight Gain (Δ%) [b]: Days 0 to 22 after delivery	14.1 g	+21	+72	+101* [f]
Food Consumption (Δ%) [b]				
Days 7 to 8 of pregnancy	24.7 g	10	12*	18**
Days 9 to 10 of pregnancy	22.3 g	8	13*	39**
Days 11 to 12 of pregnancy	23.3 g	7	8	28**
Days 13 to 14 of pregnancy	23.2 g	3	16**	16*
Days 15 to 16 of pregnancy	25.7 g	11	15**	11*
Days 17 to 18 of pregnancy	26.4 g	1	10	13**
Days 19 to 20 of pregnancy	24.9 g	+1	4	12

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)
a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.
b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
c: At the end of dosing period
d: N　19
e: N　18
f: N　16

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試験（5/12）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_0 Females				
No. Pregnant	20	20	20	19
Food Consumption (Δ%) [b]				
Days 4 to 5 after delivery	44.4 g	2	7	12* [d]
Days 7 to 8 after delivery	50.3 g	5	12**	11* [d]
Days 10 to 11 after delivery	58.7 g	7	7	11* [d]
Days 14 to 15 after delivery	63.4 g	5	10*	12* [d]
Days 21 to 22 after delivery [c]	87.8 g	7	13**	16** [d]
Mean Duration of Pregnancy (Days)	21.68	21.78	21.65	21.74
Abnormal Parturition	0	0	0	1
Delivery Index (%)	100.0	100.0	100.0	94.7

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: At the end of dosing period

d: N　16

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試験（6/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Litters (Before Weaning)				
No. Litters Evaluated	20	20	20	18
Mean No. Implantations	14.5	14.4	14.2	14.6
No. Pups (Mean)	271 (13.6)	277 (13.9)	271 (13.6)	245 (13.6)
No. Live Pups (Mean)	270 (13.5)	274 (13.7)	269 (13.5)	238 (13.2)
No. Litters with Stillborn Pups	1	1	1	2
Postnatal Survival to Day 4 after Birth (%)	98.65	96.70	94.52	84.11
Postnatal Survival to Weaning (%)	100.00	97.50	99.38	99.22
No. Pups with External Abnormalities	0	0	0	0
Mean Pup Body Weight (Δ%) [b]: Male				
Day 0 after birth [c]	6.78 g	3	10*	15**
Day 4 after birth	10.92 g	9	20**	26**
Day 4 after birth (after culling)	10.92 g	8	19**	27**
Day 7 after birth	17.86 g	8	20**	27**
Day 10 after birth	25.63 g	11*	20**	28**
Day 14 after birth	36.77 g	11*	19**	27**
Day 17 after birth	44.9 g	10*	17**	24**
Day 22 after birth [d]	68.08 g	8	15**	24**

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: At birth

d: At weaning

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試験（7/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Litters (Before Weaning)				
No. Litters Evaluated	20	20	20	18
Mean Pup Body Weight (Δ%) [b]: Female				
Day 0 after birth [c]	6.36 g	3	10*	15**
Day 4 after birth	10.25 g	7	18**	25**
Day 4 after birth (after culling)	10.32 g	8	19**	25**
Day 7 after birth	16.91 g	8	18**	27**
Day 10 after birth	24.48 g	10*	19**	27**
Day 14 after birth	35.41 g	10*	18**	26**
Day 17 after birth	43.02 g	9*	16**	24**
Day 22 after birth [d]	64.39 g	7	14**	22**
Change in Pup Body Weights (Δ%) [b, e]: Male	61.30 g	8	15	25
Change in Pup Body Weights (Δ%) [b, e]: Female	58.03 g	7	14	22
Pup Sex Ratios (%Males)	0.51	0.50	0.47	0.49
Pup Clinical Signs				
Physical Development				
Functional Development				
Necropsy Observations at Weaning				

: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: At birth

d: At weaning

e: From birth to weaning

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試験（8/12）

	Study [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Males (After Weaning)				
No. Animals Evaluated	39	39	39	32
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations				
Necropsy Observations				
Body Weights (Δ%) [b, c]				
Day 28 after birth	108.1 g [d]	5 [d]	11* [d]	19** [e]
Day 35 after birth	175.2 g [d]	4 [d]	8 [d]	15** [e]
Day 42 after birth	246.8 g [d]	3 [d]	7 [d]	13** [e]
Day 49 after birth	317.6 g [d]	3 [d]	7 [d]	11** [e]
Day 56 after birth	382.7 g [d]	2 [d]	6 [d]	9* [e]
Day 63 after birth	437.0 g [d]	3 [d]	7 [d]	8* [e]
Day 70 after birth	480.8 g [d]	2 [d]	7 [d]	8 [e]
Necropsy	643.4 g [d]	1 [d]	5 [d]	5 [e]

: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.01$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: Animals used for reproductive performance test

d: N　20

e: N　16

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試験（9/12）

	Study [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Males (After Weaning)				
No. Animals Evaluated	39	39	39	32
Body Weights (Δ%) [b, c]				
Day 28 after birth	110.0 g [d]	8* [d]	13** [d]	20** [e]
Day 35 after birth	177.6 g [d]	7 [d]	11* [d]	16** [e]
Day 42 after birth	251.8 g [d]	7 [d]	10* [d]	14** [e]
Day 49 after birth	317.8 g [d]	6 [d]	9* [d]	14** [e]
Day 56 after birth	384.7 g [d]	6 [d]	9* [d]	14** [e]
Day 63 after birth	439.4 g [d]	5 [d]	8 [d]	14** [e]
Day 70 after birth	487.5 g [d]	5 [d]	8 [d]	14** [e]
Necropsy	672.0 g [d]	3 [d]	6 [d]	15** [e]
Cleavage of the balano-preputial Gland				
Behavioral Examination				
Learning Examination				
Mean Days Until Copulation	4.7	3.2	4.4	5.4
No. Males that Mated (Copulation Rate, %)	18 (90.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	16 (100.0)
No. Fertile Males (Fertility Rate, %)	15 (83.3)	17 (89.5)	17 (89.5)	15 (93.8)

: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: Animals used for behavioral and learning examinations

d: N　19

e: N　16

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試験（10/12）

		Study No. [redacted]		
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Females (After Weaning)				
No. Animals Evaluated	40	40	40	32
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Clinical Observations				
Necropsy Observations				
Body Weights (Δ%) [b, c]				
Day 28 after birth	98.3 g [d]	2 [d]	13** [d]	18** [e]
Day 35 after birth	144.2 g [d]	0 [d]	10** [d]	14** [e]
Day 42 after birth	182.8 g [d]	0 [d]	10** [d]	11** [e]
Day 49 after birth	211.9 g [d]	+1 [d]	9* [d]	9* [e]
Day 70 after birth	277.9 g [d]	+4 [d]	5 [d]	3 [e]

: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: Animals used for reproductive performance test

d: N　20

e: N　16

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試験（11/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Females (After Weaning)				
No. Animals Evaluated	40	40	40	32
Body Weights (Δ%) [b, c]				
Day 28 after birth	97.1 g [d]	8 [d]	10* [d]	16** [e]
Day 35 after birth	142.6 g [d]	7 [d]	8 [d]	13** [e]
Day 42 after birth	178.8 g [d]	6 [d]	6 [d]	10* [e]
Day 49 after birth	205.2 g [d]	6 [d]	6 [d]	9 [e]
Day 70 after birth	270.0 g [d]	4 [d]	5 [d]	6 [e]
Vaginal Opening				
Behavioral Examination				
Learning Examination				
Mean Days Until Copulation	4.7	3.2	4.4	5.4
No. Females that Mated (Copulation Rate, %)	18 (90.0)	19 (95.0)	19 (95.0)	16 (100.0)
No. Fertile Females (Fertility Rate, %)	15 (83.3)	17 (89.5)	17 (89.5)	15 (93.8)

: No noteworthy findings

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

c: Animals used for behavioral and learning examinations.

d: N　20

e: N　16

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試験（12/12）

	Study No. [redacted]			
Daily Dose (mg/kg)	0 (Control) [a]	10	30	100
F_1 Dams				
No. Animals Evaluated	15	17	17	15
Body Weight (Δ%) [b]: Day 15 of pregnancy	392.0 g	+1	5	7
No. Litters Evaluated	15	17	17	15
Mean No. Corpora Lutea	15.3	16.2	13.2*	13.4
Mean No. Implantations	14.6	15.6	12.4	12.5
Mean % Preimplantation Loss	4.3	3.6	8.5	8.0
F2 Litters				
No. Litters Evaluated	15	17	17	15
No. Live Embryos (Mean)	200 (13.3)	250 (14.7)	198 (11.6)	173 (11.5)
Mean % Embryonic Viability	91.3	94.0	94.7	93.4
No. Dead Embryos (Mean)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean % Postimplantation Loss	8.8	6.0	5.4	6.6
No. Resorptions (Mean)	19 (1.3)	15 (0.9)	13 (0.8)	14 (0.9)
No. Litters with Dead Embryos	0	1	0	0

Statistics (vs Control): * $P < 0.05$ (Dunnett test)

a: Control animals were treated with 0.5% MC solution.

b: Δ%: For the control group, group means are shown.　For the treated groups, percent differences from the control are shown.
Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

15. 新生児を用いた試験

当該試験は行われていない。

16. 局所刺激性試験

16.1 ラットに対する単回静脈内投与後の投与部位刺激性評価

Report Title: Single Dose Toxicity Study in Rats Treated Intravenously with CS-3150 for Injection 2.5 mg for 1h (evaluation of injection site irritation)		**Test Article: CS-3150 for Injection 2.5 mg**	
Species/Strain: Rats/F344/DuCrlCrlj	**Duration of Dosing: Single**		**Study No.** [redacted]
Initial Age: 10 weeks of age	**Duration of Postdose: None**		**Location in CTD: 4.2.3.6-1**
Date of Dose: [redacted]	**Method of Administration: 1h intravenous injection**		**GLP Compliance: Yes**
	Vehicle/Formulation: Water for injection and 5% glucose injection/Solution		
Special Features: **Each dose formulation was injected intravenously into the rat tail vein at an injection rate of 4 mL/h for 1h.** **CS-3150 was considered not to have irritation potential on the rat tail vein at concentrations up to 0.05 mg/mL under the condition of this study.**			
Dose (mg/body)	0 (Control) [a]	0.1	0.2
Test article concentration (mg/mL)	0	0.025	0.05
No. of Animals	M:10	M:10	M:10
Noteworthy Findings			
Dead or Sacrificed Moribund	0	0	0
Clinical Observations (including injection site observation)			
Body Weight (Δ%) Day 2 [b]	220.2 g	0	0
Histopathology (injection site)			

: No noteworthy findings

a: Control animals were treated with CS 3150 Placebo.

b: Δ%: For the control group, group means are shown. For the treated groups, percent differences from the control are shown.

17. その他の毒性試験

17.1 In Vitro 光安全性試験

				Test Article: CS-3150		
Species/Strain	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (μg/mL)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Balb/c 3T3 cells (mouse embryonic fibroblasts)	In vitro		0.015 to 100	3 cultures	Positive: Photo irritation factor (PIF) > 17 [IC_{50} (UV): >100 μg/mL, IC_{50} (+UV): 60 μg/mL]	[redacted]

17.2 In Vivo 光安全性試験

				Test Article: CS-3150		
Species/Strain	**Method of Administration (Vehivle)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rats/Crl: LE	Gavage (0.5% MC solution)	Single dose	0, 10, 100	Male:5	No phototoxicity	[redacted]

17.3 In Vitro 溶血性試験

				Test Article: CS-3150 for injection 2.5 mg		
Species/Strain	**Method of Administration (Vehivle)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/mL)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Human peripheral blood	In vitro (5% glucose injection)		0, 0.025, 0.05	Male:5	No hemolytic action	[redacted]

17.4 ラット 14 日間反復経口投与毒性試験

		Nonpivotal Studies			Test Article: CS-3150 amorphous [a]	
Species/Strain	**Method of Administration (Vehicle)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Rats/ F344/DuCrlCrlj	Gavage (0.5% MC solution)	14 days	0, 3, 10, 30, 100	Male: 5 (4[b]) Female: 5 (4[b])	Died or sacrificed moribund: None NOAEL: 10 mg/kg/day ≥ 3 mg/kg: Adrenal, hypertrophy of zona glomerulosa cells ≥ 10 mg/kg: Increase in adrenal weight ≥ 30 mg/kg: Decreases in body weight, food consumption, Ccr, MCV, Na, and spleen weight; increases in RBC, HGB, HCT, MCHC, APTT, T.PRO, ALB, GLB, UN, and CRE; spleen and bone marrow, decrease in hematopoiesis 100 mg/kg: Decreases in fecal volume, RET, ALY, PLT, TG, Cl, and thymus weight; increase in water consumption, urine volume, T.CHO, PL, NEFA, GLU, K, and Ca; adrenal, vacuolation of zona glomerulosa cells; prostate, vacuolation of epithelial cells and cell infiltration at interstitium; glandular stomach, congestion; bone, decrease in thickness of physis; and atrophic changes (spleen, thymus, prostate, seminal vesicle, ovary, and uterus)	[redacted]

a: Using CS 3150 amorphous form
b: The number of animals per group used for TK and drug metabolizing enzyme measurement

17.5 サル 14 日間反復経口投与毒性試験

		Nonpivotal Studies			Test Article: CS-3150 amorphous [a]	
Species/Strain	**Method of Administration (Vehicle)**	**Duration of Dosing**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No. per Group**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
Cynomolgus monkeys	Gavage (0.5% MC solution)	14 days	0, 100, 300, 2000	Male: 2 Female: 2	Died or sacrificed moribund: 1 male (Day 9) and 1 female (Day 10) at 2000 mg/kg NOAEL: < 100 mg/kg/day ≥ 100 mg/kg: Decreases in body weight, food consumption, RET, Na, and Cl; increases in RBC, HGB, HCT, MCHC, T.BIL, T.CHO, PL. GLU, UN, CRE, IP, and K; subcutis, dehydration; kidney, dilatation of distal tubules and hypertrophy of juxtaglomerular cells; adrenal, hypertrophy of zona glomerulosa cells and zona fasciculata cells; liver, periportal eosinophilic change of hepatocyte and centrilobular fatty change of hepatocytes; and atrophic changes (pancreas, bone marrow, spleen, thymus, and mesenteric/submandibular lymph nodes); increases in 7 methoxycoumarin, 7 ethoxycoumarin and 7 propoxycoumarin O dealkylase activities; decreased in CTP2D, CYP2Ea and CYP3A contents, increased in NADPH P450 reductase ≥ 300 mg/kg: Increases in TG and T.PRO 2000 mg/kg: Decrease in spontaneous activity; urine casts; kidney, discoloration, regeneration and fatty change of tubular epithelium	[redacted]

a: Using CS 3150 amorphous form

17.6 不純物の毒性試験

		Nonpivotal Studies			Test Article: Impurities (CS-3150 related compounds)	
Test article	**Species/Strain**	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Doses (μg/plate)**	**Noteworthy Findings**	**Study Number**
類縁物質A*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 19.5 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質B*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 2.44 ~ 625	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質C*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 156 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質D*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 156 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質E*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 9.77 ~ 1250	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質F*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 78.1 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質G*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 78.1 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質H*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 156 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質I*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 156 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質J*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 1.22 ~ 5000 Confirmatory: 4.88 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]
類縁物質K*	*S. typhimurium* and *E. coli*	in vitro	－	Initial: 0.305 ~ 5000 Confirmatory: 78.1 ~ 5000	No mutagenic effect	[redacted]

*新薬承認情報提出時に置き換え