TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 2
本項で使用する用語・略語 3
1. まとめ 4
2. 単回投与毒性試験 6
3. 反復投与毒性試験 6
4. 遺伝毒性試験 6
5. がん原性試験 6
5.1. ラットを用いた 2 年間がん原性試験 6
6. 生殖発生毒性試験 8
7. 局所刺激性試験 8
8. その他の毒性試験 9
8.1. 免疫毒性試験 9
8.1.1. T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験の条件検討 9
8.1.2. マウスを用いた TDAR 試験 10
8.2. 不純物の毒性試験 12
8.2.1. 類縁物質A* の細菌を用いる復帰突然変異試験 12
8.2.2. 類縁物質A* の細菌を用いる復帰突然変異試験：追加試験 13
8.2.3. 類縁物質B* の細菌を用いる復帰突然変異試験 13
8.3. 新規添加物の安全性 14
8.3.1. モノオレイン酸ソルビタンの安全性 14
8.3.2. 単回投与毒性試験 15
8.3.3. 反復投与毒性試験 15
8.3.4. 遺伝毒性試験 16
8.3.5. がん原性試験 16
8.3.6. 生殖発生毒性試験 16
8.3.7. 局所刺激性試験 17
8.3.8. その他の毒性試験 17
8.3.9. モノオレイン酸ソルビタンの安全性に関する考察及び結論 17

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

9. 考察及び結論 17
9.1. がん原性試験 17
9.2. その他の毒性試験 18
9.3. ヒトでの安全域 18
9.4. 結論 19
10. 図表 20
参考文献 20

LIST OF TABLES

Table 1. 本一変申請で新たに提出するタファミジスメグルミンの毒性試験 5
Table 2. タファミジスメグルミンのラット 2 年間がん原性試験における死亡例数および生存率 7
Table 3. タファミジスメグルミンのラット 2 年間がん原性試験における肝臓の非腫瘍性病変 8
Table 4. モノオレイン酸ソルビタンおよびモノステアリン酸ソルビタンの物理化学的特性 15
Table 5. 無毒性量におけるヒト等価用量および曝露量に基づく安全域 19

LIST OF FIGURES

Figure 1. 構造式：モノオレイン酸ソルビタン 14
Figure 2. 構造式：モノステアリン酸ソルビタン 15

本項で使用する用語・略語

用語・略号	省略していない表現または定義
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the curve, measured from the times 0 to 24 hours：投与後 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide：ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid：デオキシリボ核酸
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定法
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Ig	immunoglobulin：イムノグロブリン
KLH	keyhole limpet hemocyanin：キーホールリンペットヘモシアニン
TDAR	T-cell dependent antibody response：T 細胞依存性抗体産生
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
TPGS	d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate：d-α-トコフェロール-ポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル
TTR	transthyretin：トランスサイレチン
TTR-CM	Transthyretin amyloid cardiomyopathy：トランスサイレチン型心アミロイドーシス（または ATTR-CM）
TTR-FAP	transthyretin familial amyloid polyneuropathy：トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（または transthyretin amyloid polyneuropathy：ATTR-PN）

1. まとめ

タファミジスメグルミン（PF-06291826-83 または Fx-1006A）［2-(3,5-dichlorophenyl)-1,3-benzoxazole-6-carboxylic acid mono(1-deoxy-1-methylamino-D-glucitol)］は，活性成分である遊離酸（タファミジス，PF-06291826-00 または Fx-1006）のメグルミン塩であり，トランスサイレチン（TTR）の天然構造である 4 量体に特異的に結合し，その 4 量体構造を安定化する薬剤である。本邦においては，ビンダケルカプセル 20 mg として，成人のトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（TTR-FAP または ATTR-PN）の末梢神経障害の進行抑制を適応症とし，1 回 20 mg（タファミジスとして 12.2 mg）を 1 日 1 回経口投与の用法・用量で 2013 年 9 月に製造販売承認されている。現在，成人のトランスサイレチン型心アミロイドーシス（TTR-CM または ATTR-CM）を適応症として開発されている。

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請で追加する TTR-CM における用法･用量は, 1 回 80 mg（タファミジスとして 48.8 mg）を 1 日 1 回経口投与（忍容できない場合は減量することができる）である。

タファミジスメグルミンの毒性については, TTR-FAP を適応とした初回製造販売承認申請に際して検討されている［ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6 および 2.6.7（CTD 1.13.1.3）］。今回の一変申請にあたって，初回承認申請後に実施したタファミジスメグルミンのがん原性試験および免疫毒性試験ならびに不純物の遺伝毒性試験の試験成績を提出する（Table 1）。これらの毒性試験は, 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。in vivo 試験の投与経路は臨床適用経路である経口投与とし, 溶媒は 7.5%ビタミン E d-α-トコフェロール-ポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（7.5%ビタミン E TPGS）溶液を用いた。対照群には溶媒を投与したほか，がん原性試験では超純水投与対照群も設定した。用量はタファミジス遊離酸当量として示した。

また，初回承認申請時に提出済みの毒性試験も含め，主な毒性試験の無毒性量における，体表面積で補正したヒト等価用量および曝露量（AUC）とヒトで予定される最高用量（80 mg/日）および臨床用量反復投与時の曝露量との比較に基づく安全域を結論及び考察の項に示した。

Table 1.　本一変申請で新たに提出するタファミジスメグルミンの毒性試験

試験の種類	投与方法	動物種	被験物質	濃度または用量	GLP	報告書番号
がん原性試験						
2 年間投与がん原性試験	経口	ラット, Sprague-Dawley	タファミジスメグルミン	0[a], 0[b], 3, 10, 30 mg/kg/日	適用	805917
その他の試験						
T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験の方法の確立	腹腔内	マウス, CByB6F1	シクロホスファミド	0[c], 0, 50, 100, 200 mg/kg/日	適用	8000474
TDAR 試験	経口	マウス, CByB6F1	タファミジスメグルミン	0, 10, 30, 120 mg/kg/日	適用	8000475
不純物の遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験）	in vitro	ネズミチフス菌および大腸菌	類縁物質A*	5.4～5000 µg/プレート	適用	504677
			類縁物質A*	17～5000 µg/プレート	適用	507970
			類縁物質B*	33～3330 µg/プレート	適用	504698

a: 超純水投与
b: 7.5%ビタミン E TPGS 投与
c: CD-1 マウス

がん原性試験において，タファミジスメグルミンを 3，10 または 30 mg/kg/日の用量で最長 104 週間雌雄ラットに経口投与したところ，タファミジスメグルミンに関連するがん原性所見は認められなかった。タファミジスメグルミンに関連する非腫瘍性の変化は肝臓に限定してみられ，軽微から中等度の肝細胞肥大および肝多核巨細胞が 3 mg/kg/日以上の雌雄で，軽微から強度の明細胞性変異細胞巣，軽微から中等度の肝細胞壊死およびクッパー細胞の色素沈着が 3 mg/kg/日以上の雌で認められた。

免疫毒性を評価した T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験において，タファミジスメグルミンを 10，30 または 120 mg/kg/日の用量で 28 日間雌雄マウスに経口投与した。120 mg/kg/日投与により雌で軽度のリンパ球数の減少が認められたが，キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対するイムノグロブリン M（IgM）応答および IgG 応答にタファミジスメグルミン投与に関連した変化はみられなかった。

細菌を用いる復帰突然変異試験において，タファミジスメグルミンの原薬または製剤中に存在する可能性がある不純物である PF-01048771 および PF-06410251 の突然変異誘発性は認められなかった。

臨床投与条件下では，タファミジスメグルミン製剤中に含まれるモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大摂取量（[redacted] mg）が使用前例（33 mg：経口投与時）を超えることから，新添加物として安全性を評価した。モノオレイン酸ソルビタンに加え，物理化学的に類似した特性を有するモノステアリン酸ソルビタンの毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験および生殖発生毒性試験）の成績［初回承認申請時に提出済み：ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6（CTD 1.13.1.3）］より，モノオレイン酸ソルビタンを 1 日 [redacted] mg

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

（[redacted] mg/kg，体重 60 kg 換算）摂取しても，臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

2. 単回投与毒性試験

該当資料なし。

3. 反復投与毒性試験

該当資料なし。

4. 遺伝毒性試験

該当資料なし。

5. がん原性試験

5.1. ラットを用いた 2 年間がん原性試験

試験番号：805917 (M 4.2.3.4.1.1)，概要表：2.6.7.10

ラットを用いた 2 年間がん原性試験では，タファミジスメグルミンを 0（超純水），0（溶媒 : 7.5% ビタミン E TPGS），3，10 または 30 mg/kg/日の用量で，雌雄のラット（Sprague Dawley 系，3 および 10 mg/kg/日群：60 匹/性/群，対照群および 30 mg/kg/日群：70 匹/性/群）に 104 週間（雄）または 102 週間（雌）経口投与した。溶媒中に含まれるポリエチレングリコール 1000 の毒性が発現する可能性があること，ビタミン E TPGS ががん原性試験に使用された事例が乏しいことから，溶媒投与の対照群に加え，超純水投与の対照群を含めることを米国食品医薬品局（FDA）の Executive Carcinogenicity Advisory Council より推奨され，超純水対照群および溶媒対照群を設けることとした。用量は，ラットを用いた 28 日間投与毒性試験において，100 mg/kg/日群で一般状態の変化および死亡がみられ，剖検において胃への投与薬物の蓄積が認められた例もあったことに基づいて設定した。高用量を 30 mg/kg/日と設定した場合，毒性発現が認められない可能性も考えられたが，ヒトに 20 mg/日のタファミジスメグルミンを投与した時の定常状態での推定 AUC（50.34 μg•h/mL）の 50 倍以上の AUC になると予想されたことから，30 mg/kg/日を本試験における高用量とした。また，ラットに 3 mg/kg/日を投与した場合の AUC は，ヒトに 20 mg/日の用量で投与した時の定常状態での推定 AUC と同程度になると予想されたことから，3 mg/kg/日を本試験における低用量とした。

一般状態観察，体重・摂餌量測定，眼科学的検査，剖検，病理組織学的検査およびトキシコキネティクス測定を実施した。体重，生存率および腫瘍発生率については統計学的解析を行った。

試験 87 週にタファミジスメグルミン投与群で生存率の低下が認められたことから，FDA との協議に基づき，対照群の生存率が適切であることを前提として，被験物質投与群について試験の継続の基準を定めた（いずれの基準も雌雄別々に適用）。すなわち，30 mg/kg/日群の生存動物数が 20 例になった場合，当該群について投与を中断するが試験は終了せず継続飼育する。被験物質投与群の生存動物数が 15 例になった場合，当該群について試験を終了する。30 mg/kg/日群の生存動物数が試験 99 週以前に 15 例になった場合，当該群のみ試験を終了する。30 mg/kg/日群の生存動物数が試験 100 週以降に 15 例になった場合，該当する性別の全群の試験を終了する。対照群の生存動物数が 20 例になった場合，該当する性別の全群の試験を終了することとした。

投与期間中（103 週間または 104 週間），雄で 40～49 例/群，雌で 43～50 例/群の死亡または安楽死が認められた。30 mg/kg/日群の雌の生存数が試験 711 日に 20 例となったことから，上記基準に従い，試験 713 日（試験 102 週）に当該群雌の投与を中断した。また，溶媒対照群の雌の生存数が試験 714 日に 20 例となったことから，試験 716 日（試験 103 週）に雌全群の最終剖検を開始した。各群の死亡例数および生存率を Table 2 にまとめた。

Table 2.　タファミジスメグルミンのラット 2 年間がん原性試験における死亡例数および生存率

投与量 (mg/kg/日)	雄		雌	
	死亡例数	生存率	死亡例数	生存率
0（超純水）	48/70	31%	45/70	36%
0（ビタミン E TPGS）	49/70	30%	50/70	29%
3	40/60	33%	43/60	28%
10	43/60	28%	44/60	27%
30	47/70	33%	50/70	29%

TPGS = d-α-トコフェロール-ポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル

各群の死亡率は雌雄とも同等であった。計画屠殺以外の死亡例および安楽殺例について，おおむね死亡／安楽殺の原因は特定されたが，原因が不明な例が各群で少数みられた。両対照群を含むすべての群において死亡／安楽殺の原因となった腫瘍性病変は，下垂体前葉の腺腫（雌雄）が最も高頻度で，続いて乳腺の線維腺腫（雌），腺癌（雌）の順であった。溶媒またはタファミジスメグルミン投与に関連する腫瘍性または非腫瘍性病変による死亡／安楽殺は認められなかった。

一般状態，摂餌量，眼科学的検査所見および剖検所見にはタファミジスメグルミン投与に関連した影響は認められず，がん原性所見もみられなかった。30 mg/kg/日の雄で試験期間を通じて，体重の軽微な低値（-2.1%～-12.6%：溶媒対照群との比較）が認められ，試験 42 週以降はしばしば有意差が認められた。この体重の変化は，主に試験 66 週までは体重増加抑制がみられ（いくつかの時点では有意差がみられた），その後は体重減少が認められた。

タファミジスメグルミン投与に関連する非腫瘍性の病理組織学的所見が肝臓に限定して認められた（Table 3）。3 mg/kg/日以上の群の雌雄で軽微から中等度の肝細胞肥大（小葉中心性）および肝多核巨細胞が認められ，発現頻度および重症度は概して雄より雌で高かった。また，3 mg/kg/日以上の雌では，軽微から強度の明細胞性変異細胞巣，軽微から中等度の肝細胞壊死（概して小葉中心性）およびクッパー細胞の色素沈着がみられた。これらの肝臓の病理組織学的所見は，対照群を含むすべての投与群で認められ，雌では 3，10 および 30 mg/kg/日群における発現頻度および重症度は超純水対照群および溶媒対照群より高かったが，3，10 および 30 mg/kg/日の各用量群間における発現頻度および重症度は同等であった。

Table 3.　タファミジスメグルミンのラット 2 年間がん原性試験における肝臓の非腫瘍性病変

投与量 (mg/kg/日)	0（超純水）		0(ビタミンE TPGS)		3		10		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
肥大，肝細胞										
軽微	6	3	4	5	22	30	29	22	24	17
軽度	0	0	2	2	12	27	7	19	19	34
中等度	1	0	0	0	1	2	1	16	10	16
多核巨細胞，肝細胞										
軽微	1	0	0	0	4	25	2	23	2	22
軽度	0	0	0	0	0	13	1	9	3	5
中等度	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
明細胞性変異細胞巣										
軽微	12	10	16	12	13	11	8	12	15	8
軽度	5	5	0	4	4	7	3	9	2	9
中等度	3	0	4	1	3	10	3	7	0	4
強度	0	0	0	0	1	1	0	2	0	5
壊死										
軽微	7	4	3	1	3	6	3	7	6	14
軽度	3	1	5	1	1	8	6	3	5	12
中等度	0	0	2	0	0	2	0	4	0	4
強度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
色素沈着，クッパー細胞										
軽微	6	3	7	4	13	23	15	21	8	15
軽度	2	0	1	0	2	5	0	5	3	16
中等度	0	0	0	0	1	1	1	3	0	3

TPGS = d-α-トコフェロール-ポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル

試験 26 週の血漿中タファミジス濃度は，用量の増加とともに増加し，雌雄で同等であった。3，10 および 30 mg/kg/日群の C_{max} は，それぞれ雄で 26.5，78.0 および 152 µg/mL，雌で 36.5，108 および 179 µg/mL，AUC_{24} はそれぞれ雄で 443，1260 および 2770 µg•h/mL，雌で 698，1890 および 3270 µg•h/mL であった。

以上のように, タファミジスメグルミンに関連するがん原性所見は 30 mg/kg/日までの用量では認められず，当該用量の AUC_{24} は 3020 µg•h/mL（雌雄合算）であった。タファミジスメグルミンに関連する非腫瘍性病変は，3 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓に限定して認められた。3 mg/kg/日における AUC_{24} は 570 µg•h/mL（雌雄合算）であった。

6. 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

7. 局所刺激性試験

該当資料なし。

8. その他の毒性試験

8.1. 免疫毒性試験

8.1.1. T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験の条件検討

試験番号：8000474 (M 4.2.3.7.2.1)，概要表：2.6.7.17.A

タファミジスメグルミンの免疫毒性を評価するために TDAR 試験を実施するにあたり，キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）に対する TDAR を検出するための実験条件を検討した。シクロホスファミドを 0（溶媒：0.9%塩化ナトリウム），50，100 または 200 mg/kg/日の用量で，雌雄の CByB6F1 マウス（12 匹/性/群）に 4 日間腹腔内投与した。雌雄の CD-1 マウス（12 匹/性/群）に溶媒を同様に投与した。溶媒またはシクロホスファミド最終投与の翌日（試験 5 日）に KLH（0.2 mg/mL 溶液を 0.5 mL）をすべてのマウスに腹腔内投与した。抗 KLH IgM の測定用に KLH 投与前日（試験 4 日），KLH 投与後 5 日（試験 10 日）および 7 日（試験 12 日）に 6 匹/性/群から，抗 KLH IgG の測定用に KLH 投与前日（試験 4 日），KLH 投与後 10 日（試験 15 日）および 14 日（試験 19 日）に 6 匹/性/群から採血して血清を採取し，酵素免疫測定法（ELISA）によってそれぞれの抗体を測定した。

本試験では一般状態観察，体重測定および TDAR 評価を実施した。

シクロホスファミド 200 mg/kg/日群では，試験 8 日から 15 日の間に 16 例が死亡した。死亡前には，雌雄とも活動性の低下，脱水様症状，削痩および浅呼吸が認められた。加えて，雄では衰弱，円背位，振戦，接触時冷感，半眼，努力呼吸および異常呼吸音もみられた。これらの一般状態の悪化に伴って体重減少が認められた。剖検によって正確な死因を明らかにすることはできなかったが，シクロホスファミド投与によると考えられる胸腺および脾臓の小型化がみられ，免疫能の低下が死亡に関連した可能性が考えられた。シクロホスファミド 200 mg/kg/日群については死亡または一般状態の悪化のため，抗 KLH IgM および IgG 測定は実施しなかった。他の用量のシクロホスファミド投与群，CByB6F1 および CD-1 マウスの溶媒対照群で死亡はみられなかった。体重の低値が用量依存的に認められた。試験 7 日には雄の 50 mg/kg/日以上，雌の 100 mg/kg/日以上の群で統計学的有意差が認められた。体重への影響は，概して雌より雄の方が顕著であった。

CByB6F1 溶媒対照群および CD-1 溶媒対照群において，KLH 投与後 5 日および 7 日に顕著な抗 KLH IgM 値の増加が認められた。雄では両系統の溶媒対照群の抗 KLH IgM の値は同等であったが，雌では CByB6F1 溶媒対照群の抗 KLH IgM の値が CD-1 溶媒対照群に比べやや低かった。しかしながら，今回の条件により KLH をマウスに投与することで，両系統の雌雄マウスにおいて抗 KLH IgM が誘導されることが確認できた。KLH 投与後 5 日および 7 日において，50 および 100 mg/kg/日群の雄および 100 mg/kg/日群の雌で KLH IgM の値は定量下限を下回り，シクロホスファミドによって抗 KLH IgM 応答が完全に抑制されたことが示された。50 mg/kg/日群の雌の抗 KLH IgM の値は，KLH 投与後 5 日では CByB6F1 溶媒対照群より低く，KLH 投与後 7 日では CByB6F1 溶媒対照群と同等であった。

CByB6F1 溶媒対照群および CD-1 溶媒対照群において，KLH 投与後 10 日および 14 日に顕著な抗 KLH IgG 値の増加が認められた。雄の CByB6F1 溶媒対照群と CD-1 溶媒対照群の抗 KLH IgG の値は，KLH 投与後 10 日では同等であったが，KLH 投与後 14 日では CD-1 溶媒対照群の値のほうが高かった。雌では，KLH 投与後 10 日および 14 日において，抗 KLH IgG の値は CByB6F1 溶媒

対照群に比べて CD-1 溶媒対照群で高値を示した。CByB6F1 マウスの KLH に対する応答が CD-1 マウスほど高くないことが示唆されたが，今回の条件により，抗 KLH IgG についても両系統の雌雄マウスにおいて誘導されることが確認できた。100 mg/kg/日群の雌雄で抗 KLH IgG の値は定量下限を下回った。KLH 投与後 10 日および 14 日における 50 mg/kg/日群の雄の抗 KLH IgG の値は CByB6F1 溶媒対照群より低かった。50 mg/kg/日群の雌の抗 KLH IgG の値は，KLH 投与後 10 日では CByB6F1 溶媒対照群より低く, KLH 投与後 14 日では CByB6F1 溶媒対照群より高値であった。

以上のように，CByB6F1 マウスに KLH 溶液を 100 µg の用量（0.2 mg/mL，0.5mL）で腹腔内投与することで KLH に対する IgM および IgG が産生されることから，TDAR への薬物の影響を評価することは可能と考えられた。今回得られた結果より，本試験の陽性対照としてのシクロホスファミドの投与量は 100 mg/kg/日とすることとした。また，抗 KLH IgM 抗体および IgG 抗体測定用の血清採取のタイミングは，本検討と同様にそれぞれ KLH 投与後 7 日および 14 日とすることで特段問題ないと考えられた。

8.1.2. マウスを用いた TDAR 試験

試験番号：8000475 (M 4.2.3.7.2.2)，概要表：2.6.7.17.A

タファミジスメグルミンの免疫毒性を評価するために，CByB6F1 マウスを用いた TDAR 試験を行った。タファミジスメグルミンを 0（7.5%ビタミン E TPGS），10，30 または 120 mg/kg/日の用量で, 雌雄のマウス（CByB6F1 系, 10 および 30 mg/kg/日群 : 12 匹/性/群, 対照群および 120 mg/kg/日群 : 24 匹/性/群）に 1 日 1 回 28 日間経口投与した。対照群および 120 mg/kg/日群のマウスのうち 12 匹/性/群を投与期間終了後 4 週間休薬して回復性を評価した。マウスを用いた 28 日間経口投与試験［ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6.5.1（CTD 1.13.1.3）］の 120 mg/kg/日群でリンパ球数の減少が認められたことから，本試験の高用量を 120 mg/kg/日と設定し，毒性発現が予想されない 10 mg/kg/日を低用量と設定した。陽性対照としてシクロホスファミドを 100 mg/kg/日の用量で，マウスに投与期間中の試験 11 日から 14 日に腹腔内投与する群（12 匹/性）と，休薬期間中の試験 39 から 42 日に腹腔内投与する群（12 匹/性）を設けた。加えて，タファミジスのトキシコキネティクス（TK）評価のために，TK 群のマウスに 0（5 匹/性）および 10，30 または 120 mg/kg/日（20 匹/性/群）の用量を投与し，最終投与後 0.5，1，2，4，8 および 24 時間に採血した。

KLH（0.2 mg/mL 溶液）を 0.5mL の容量で投与期間中の試験 15 日および休薬期間中の試験 43 日に各群のマウスに腹腔内投与した。抗 KLH IgM の測定用に被験物質の初回投与前日，投与期間中の試験 22 日および休薬期間中の試験 50 日, 抗 KLH IgG の測定用に被験物質の初回投与前日，投与期間中の試験 29 日および休薬期間中の試験 57 日に採血して血清を採取し，ELISA によってそれぞれの抗体を測定した。

本試験では一般状態観察，体重，摂餌量測定，血液学的検査，TDAR 評価，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査および TK 測定を実施した。

タファミジスメグルミン投与群の 5 例が，試験 6 日から 32 日までに安楽殺または死亡した。10 および 30 mg/kg/日群の各 1 例の死因は投与過誤によるものと考えられた。120 mg/kg/日群の 3 例のうち，1 例の死因は尿路閉塞によるものと考えられた。残りの 2 例の死因は不明であったが，

そのうち 1 例については投与過誤によるものと思われる食道の筋変性が認められ，状態悪化に起因した可能性が考えられた。TK 群で 2 例の死亡がみられ，死因は不明であった。120 mg/kg/日群の死亡･安楽殺例では，活動の低下，脱水様症状，削痩，浮き出た背骨，努力呼吸，腹部硬結，衰弱，円背位，振戦，異常歩行，伏臥位および接触時冷感がみられ，これらの動物では体重の低値が認められた。

120 mg/kg/日群では赤血球数の減少［0.95 倍（対照群との比較：以下同様）］が雌雄で，ヘモグロビン濃度の減少（0.95 倍）が雄で認められたが，いずれも軽微な変化であった。雌雄の 30 mg/kg/日以上の群で軽微な平均赤血球容積の増加（1.07 倍）が認められたが，網状赤血球数の増加はみられなかった。120 mg/kg/日群の雌で白血球数（0.69 倍），リンパ球数（0.69 倍）および好酸球数（0.40 倍）の軽度な減少が認められた。リンパ球数の減少は TDAR の低下を伴わなかった。脾臓の病理組織学的検査では，10 mg/kg/日以上の群の雌で軽微から中等度の髄外造血の亢進，軽微なリンパ球充実性の低下および軽微から軽度の鬱血が，120 mg/kg/日群の雄で中等度の髄外造血の亢進（1 例），軽微なリンパ球充実性の低下（2 例）がみられた。4 週間の休薬期間後，120 mg/kg/日群の血液学的検査値は対照群と同等で，病理組織学的所見にもおおむね回復または回復傾向がみられた。休薬期間終了後，120 mg/kg/日群の雌雄で認められた脾臓の髄外造血の亢進は軽微から中等度で，投与期間終了時の雌と同等であったが，雄では休薬期間終了後の発現頻度の方が投与期間終了時より高かった。脾臓におけるリンパ球充実性の低下は，休薬期間終了後にはみられなかった。投与期間終了時に雌でみられた脾臓の鬱血は，休薬期間終了後には雄に認められた。

シクロホスファミド投与群では，赤血球数の減少，赤血球分布幅の増加，網状赤血球数の増加，好中球数の増加，白血球数の減少およびリンパ球数の減少がみられた。脾臓の病理組織学的検査では，軽度から中等度の髄外造血亢進がみられ，これと関連する脾臓の絶対および相対重量の増加が認められた。また，軽微から軽度のリンパ球充実性の低下および軽微な鬱血（雌 1 例）がみられた。4 週間の休薬期間中にシクロホスファミドを投与した場合も，血液学的検査，脾臓重量および病理組織学的検査でみられた変化は，投与期間終了時と同程度であった。

タファミジスメグルミン投与に関連する抗 KLH IgM 応答および IgG 応答の減少は雌雄共にみられなかった。投与期間中の試験 22 日には雌雄とも抗 KLH IgM 応答の減少傾向がみられたが，統計学的有意差は認められなかった。120 mg/kg/日群の小数例（雄 3/11 例および雌 4/10 例）では，対照群より抗 KLH IgM 応答が低値であったが，その程度はごく軽度であった。一方，シクロホスファミドを投与したマウスでは抗 KLH IgM 応答がみられず，抗 KLH IgG 応答も統計学的に有意に低かった。

試験 28 日の血漿中タファミジス濃度は用量の増加とともに増加し，雌雄で同等であった。10，30 および 120 mg/kg/日群の雌雄合算による C_{max} はそれぞれ 24.5，49.3 および 70.3 µg/mL，AUC_{24} はそれぞれ 438，614 および 1370 µg•h/mL であった。

以上のように，雌雄マウスにおける抗 KLH IgM 応答および IgG 応答にタファミジスメグルミンの投与に関連した変化はみられなかった。120 mg/kg/日群の雌でリンパ球数の軽度な減少が認められたが，TDAR への影響はみられなかった。したがって，本試験における TDAR の無影響量は 120 mg/kg/日と考えられた。

8.2. 不純物の毒性試験

8.2.1. 類縁物質A* **の細菌を用いる復帰突然変異試験**

試験番号：504677 (M 4.2.3.7.6.1)，概要表：2.6.7.17.B

タファミジスメグルミンの合成出発物質であり，不純物として存在する可能性のある類縁物質A* （[redacted]）の突然変異誘発性を評価するために，ネズミチフス菌（TA1535，TA1537，TA98，TA100）および大腸菌（WP2 uvrA）を用いる復帰突然変異試験を 3 試験実施した（実験 1～実験 3）。プレート法により，代謝活性化系存在下および非存在下で検討した。ジメチルスルホキシド（DMSO）を溶媒とし，Aroclor 1254 で誘導されたラット肝臓由来の S9 画分を代謝活性化に使用した。

陰性対照群の復帰変異コロニー数は，代謝活性化系の非存在下の TA1535（実験 3）を除いて背景データの範囲内にあったが，この値も陰性対照として妥当な範囲にあり，試験の成立に影響を及ぼすものではないと考えられた。いずれの実験においても，それぞれの菌株に特異的な陽性対照群の復帰変異コロニー数は溶媒対照群の 3 倍以上で，試験条件が適切であることが確認された。

用量設定のための予備検討を TA100 および WP2 uvrA を用いて PF-01048771 の 1.7，5.4，17，52，164，512，1600 および 5000 μg/プレートの濃度について，代謝活性化系の存在下および非存在下で行った。TA100 の 512 μg/プレート以上の濃度で代謝活性化系の有無にかかわらずバックグランドローンの減少が濃度依存的にみられた。大腸菌の 5000 μg/プレートではバックグランドローンの減少が認められた。代謝活性化系の有無にかかわらず，PF-01048771 処理による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

実験 1 は TA1535，TA1537 および TA98 を用いて，5.4，17，52，164，512 および 1600 μg/プレートの濃度で代謝活性化系［5% (v/v) S9］の存在下および非存在下で実施した。TA1535，TA1537，TA98 では代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。TA98 の 1600 μg/プレートで代謝活性化系の有無にかかわらず細胞毒性が認められた。TA1535 および TA1537 では細胞毒性または沈殿物はみられなかったことから，これら 2 種類の菌株については PF-01048771 の濃度をあげて追加検討した（実験 3）。

実験 2 は TA1535，TA1537，TA98，TA100 および WP2 uvrA を用いて，5.4，17，52，164，512，1600 および 5000 μg/プレートの濃度で代謝活性化系［10% (v/v) S9］の存在下および非存在下で実施した。TA1535，TA1537，TA98 および TA100 では 1600 μg/プレート以上の濃度で，WP2 uvrA では 5000 μg/プレートの濃度で細胞毒性がみられた。TA100 以外の菌株では復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。TA100 では，代謝活性化系の存在下で 1.6 倍，非存在下で 1.8 倍に復帰変異コロニー数が増加した。この増加率は陽性反応の基準（2 倍以上）を満たすものではなかったが，TA100 については確認試験として実験 3 を行った。

TA1535，TA1537 および TA100 を用いた確認試験として実験 3 を実施した。TA100 については，17，52，164，512，1600 および 5000 μg/プレートの濃度で代謝活性化系［10% (v/v) S9］の存在下および非存在下で試験を実施した。代謝活性化系の非存在下で 512 μg/プレート以上の濃度，代謝活性化系の存在下では 1600 μg/プレート以上の濃度で細胞毒性がみられた。代謝活性化系の存在下で復帰変異コロニー数が 1.8 倍に増加したが，陽性反応の基準を満たすものではなかった。代謝活性化系の非存在下では復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。また，TA1535 お

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

よび TA1537 については，52，164，512，1600 および 5000 μg/プレートの濃度で代謝活性化系［5% (v/v) S9］の存在下および非存在下で試験を実施した。両菌株とも 1600 μg/プレート以上の濃度で細胞毒性がみられたが，代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のように，代謝活性化系の有無にかかわらず，類縁物質A* は TA98，TA1535，TA1537 および WP2 uvrA の復帰変異コロニー数を増加させなかった。TA100 では復帰変異コロニー数が溶媒対照群の 1.8 倍に増加したが，陽性反応の基準を満たすものではなかった。細胞毒性がみられたことからより高濃度での復帰突然変異の評価ができなかった。なお，復帰突然変異性試験において DMSO を溶媒として使用した場合，酸ハロゲン化物は反応性ハロジメチルスルフィドを生成するために，偽陽性反応を生じることが報告されている[1]。

8.2.2. 類縁物質A* **の細菌を用いる復帰突然変異試験：追加試験**

試験番号：507970 (M 4.2.3.7.6.2)，概要表：2.6.7.17.C

類縁物質A* の突然変異誘発性をより確実に評価するために，ネズミチフス菌 TA100 を用いる復帰突然変異試験を追加実施した。プレート法により，17，52，164，275，512，878，1600，2800 および 5000 μg/プレートの濃度について，代謝活性化系存在下および非存在下で検討した。アセトンを溶媒とし，Aroclor 1254 で誘導されたラット肝臓由来の S9 画分を代謝活性化に使用した。

陰性対照群および TA100 特異的な陽性対照群の値は，試験施設の背景データの範囲内であり，実験条件が適切であることが確認された。

512 μg/プレート以上の濃度で沈殿物が認められ，代謝活性化系の非存在下では 878 μg/プレート以上，代謝活性化系の存在下では 1600 μg/プレート以上の濃度で細胞毒性がみられた。代謝活性化系の有無にかかわらず，PF-01048771 処理による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

先の試験成績と合わせ，細菌を用いる復帰突然変異試験の結果は，PF-01048771 には突然変異誘発性がないことを示すものであった。

8.2.3. 類縁物質B* **の細菌を用いる復帰突然変異試験**

試験番号：504698 (M 4.2.3.7.6.3)，概要表：2.6.7.17.D

タファミジスメグルミンの不純物として存在する可能性のある 類縁物質B* の突然変異誘発性を評価するために，ネズミチフス菌（TA1535，TA1537，TA98，TA100）および大腸菌（WP2 uvrA）を用いる復帰突然変異試験を実施した。プレート法により，代謝活性化系存在下および非存在下で検討した。DMSO を溶媒とし，Aroclor 1254 で誘導されたラット肝臓由来の S9 画分を代謝活性化に使用した。

用量設定のため予備検討を TA100 および WP2 uvrA を用いて 類縁物質B* の 3, 10, 33, 100, 333, 1000, 3330 および 5000 μg/プレートの濃度について，代謝活性化系の存在下および非存在下で行った。沈殿物が両菌株の 3330 μg/プレート以上の濃度で認められ，5000 μg/プレートではコロニー数の計数ができなかった。3330 μg/プレートまでの濃度では，代謝活性化系の有無にかかわらず，類縁物質B* 処理による復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

TA1535，TA1537 および TA98 についての最初の実験は，33，100，333，1000 および 3330 µg/プレートの濃度で代謝活性化系［5% (v/v) S9］の存在下および非存在下で実施した。沈殿物が 3300 µg/プレートでみられたが，TA1535，TA1537 および TA98 では S9 の有無にかかわらず復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。細胞毒性は認められなかったため，2 回目の実験を TA1535，TA1537，TA98，TA100 および WPW uvrA について 33，100，333，1000，および 3330 µg/プレートの濃度で代謝活性化系［10% (v/v) S9］の存在下および非存在下で実施した。いずれの菌株においても 3330 µg/プレートで沈殿物がみられたが，復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。以上の成績より， 類縁物質B* には細菌における突然変異誘発性がないと考えられた。

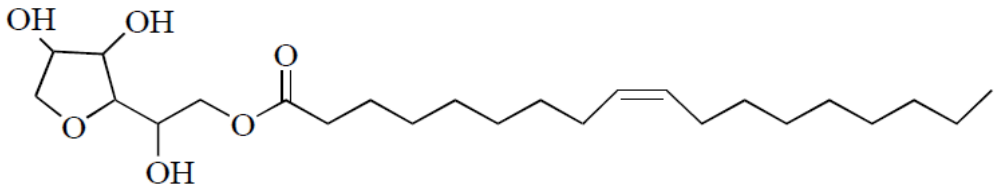
8.3. 新規添加物の安全性

8.3.1. モノオレイン酸ソルビタンの安全性

モノオレイン酸ソルビタン（CAS No. 1338-43-8，Figure 1）は，無水ソルビトールの水酸基をオレイン酸でエステル化したソルビタン脂肪酸エステルの 1 種であり，界面活性剤，乳化剤，分散剤，溶解補助剤として医薬品にも使用されている。しかしながら，今回の一部変更承認申請で追加する TTR-CM において，タファミジスメグルミン製剤投与におけるモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大摂取量は [redacted] mg となり，「医薬品添加物事典 2016」に記載されている経口投与時の 1 日使用前例（33 mg）を超えることから，新添加物に該当する。モノオレイン酸ソルビタンの安全性は初回承認申請に際して検討されている［ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6（CTD 1.13.1.3）］ことから，その評価結果を用いて，本申請における TTR-CM 適応時の 1 日あたりの最大摂取量 [redacted] mg の安全性を考察する。なお，本項各論には初回承認申請時に提出したモノオレイン酸ソルビタンの安全性評価の要約を示した。

モノオレイン酸ソルビタンの毒性試験としては，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，DNA修復試験およびがん原性試験が実施されているが，生殖発生毒性試験の報告はない。一方，American Chemistry Council's Aliphatic Ester Panelによると，物理的・化学的に類似している他のソルビタン脂肪酸エステルの試験成績により安全性評価の代用が可能とされている[2]。特に，モノオレイン酸ソルビタン（18:1）と炭素数が同じで二重結合がないだけのモノステアリン酸ソルビタン（18:0, Figure 2）は，モノオレイン酸ソルビタンと類似した物理化学的特性を有している（Table 4）ことから，モノステアリン酸ソルビタンを用いた単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験および生殖発生毒性試験の成績も含めて，モノオレイン酸ソルビタンの毒性を総合的に評価した。

Figure 1.　構造式：モノオレイン酸ソルビタン (CAS No. 1338-43-8)



*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

Figure 2.　構造式：モノステアリン酸ソルビタン (CAS No. 1338-41-6)

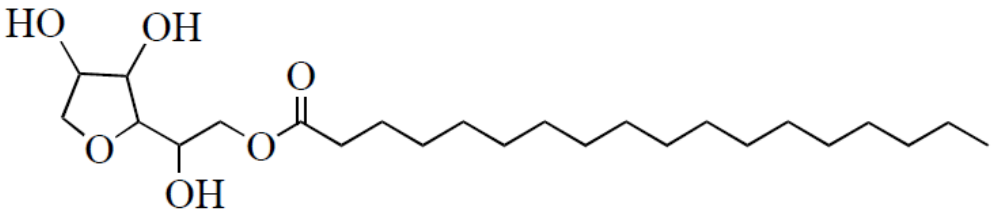


Table 4.　モノオレイン酸ソルビタンおよびモノステアリン酸ソルビタンの物理化学的特性 [2]

	炭素数			分子量	融点（℃）	比重[3]	水溶性（25℃条件下）（mg/L）
	脂肪酸	ソルビタン	合計				
モノオレイン酸ソルビタン	18[a]	6	24	429	223	1.0	0.0191
モノステアリン酸ソルビタン	18	6	24	431	222	0.98～1.03	0.0122

[a] 脂肪酸の C9-10 に二重結合。

8.3.2. 単回投与毒性試験

モノオレイン酸ソルビタンおよびモノステアリン酸ソルビタンをラットに単回経口投与した時の概略の致死量は，それぞれ 39800 mg/kg 超および 15900 mg/kg 超と推定された。

8.3.3. 反復投与毒性試験

雌雄ラットにモノオレイン酸ソルビタンを 0（対照），2.5，5 または 10%含有する飼料を 16 週間自由摂取させた。その結果，5 および 10%混餌群に体重の低値が認められたが，モノオレイン酸ソルビタンを 0（対照）または 10%含有する飼料を各群同量摂取させた対給餌法による検討においては体重への影響が認められなかったことから，飼料の嗜好性などによる摂餌量減少に起因する変化と考えられた。一方，5 および 10%混餌群で認められた赤血球パラメータの減少は対給餌法による検討でもみられたことから，摂餌量および体重の変化とは関連性のない変化と考えられた。肝臓重量の増加が 5 および 10%混餌群で認められ，10%混餌群でみられた小葉周辺性の脂肪化との関連が示唆された。また，腎臓重量の増加が 2.5%以上の混餌群で認められたが，関連すると考えられる尿細管上皮細胞の空胞化と尿細管の拡張がみられたのは 5 および 10%混餌群のみであった。以上の成績より，5%混餌群で腎臓重量の増加を伴う腎尿細管の病理組織学的所見が認められたことから，モノオレイン酸ソルビタンの本試験における無毒性量は 2.5%混餌（雄：1840 mg/kg/日，雌：2080 mg/kg/日に相当）と判断した。

雌雄ラットにモノステアリン酸ソルビタンを 0（対照），5，10 または 20%含有する飼料を 2 年間自由摂取させた。その結果，生存率は 20%混餌群で対照群に比して死亡発生の時期が早い傾向を示したが，104 週における生存率に差はみられなかった。20%混餌群の雄で体重の低値が認められ，投与 104 週における体重は対照群の 89%であった。また，剖検および病理組織学的検査では 10 および 20%混餌群で慢性間質性腎炎を伴う腎臓の肥大，20%混餌群で壊死を伴う肝臓の肥

大が認められた。以上の成績より，モノステアリン酸ソルビタンの本試験における無毒性量は 5%混餌（2500 mg/kg/日に相当[4]）と判断した。

これらの試験成績から，モノオレイン酸ソルビタンおよびモノステアリン酸ソルビタンのラットへの反復投与における無毒性量は 1800 mg/kg/日を超え，肝臓および腎臓が毒性学的な標的臓器と考えられた。また，臨床でのタファミジスメグルミン製剤投与におけるモノオレイン酸ソルビタンの 1 日あたりの最大投与量は [redacted] mg/kg（[redacted] mg，体重 60 kg 換算）であることから，ヒトでの投与量に対する安全域は [redacted] 倍超と考えられた。

8.3.4. 遺伝毒性試験

モノオレイン酸ソルビタンは，ヒトリンパ球を用いた DNA 修復試験において，0.01%の濃度で DNA 修復を 50%抑制した。しかしながら，他の報告ではプロモーター作用はないことが確認されている[5]。

モノステアリン酸ソルビタンに関しては，細菌を用いる復帰突然変異試験およびハムスター胎児細胞を用いる形質転換試験が実施され，いずれも陰性を示した。

8.3.5. がん原性試験

雄ラットにモノオレイン酸ソルビタンを 0（対照）または 5%含有する飼料を 2 年間自由摂取させた試験で，生存率，成長率，血液学的検査，血液生化学的検査にモノオレイン酸ソルビタン投与に関連する毒性変化はみられなかった。また，剖検および病理組織学的検査において，モノオレイン酸ソルビタン投与に起因すると考えられる非腫瘍性および腫瘍性病変の増加は認められなかった。以上の成績から，モノオレイン酸ソルビタンはラットにおいて発がん性を示さないと考えられた。

雌雄マウスにモノステアリン酸ソルビタンを 0（対照），0.5，2 または 4%含有する飼料を 80 週間自由摂取させた試験では，死亡例数および死亡時期にモノステアリン酸ソルビタン投与による影響は認められなかった。4%混餌群で散発的な体重の低値，腎臓の実重量および体重比重量の増加，病理組織学的検査で腎症の発現頻度の増加が認められた。肝細胞癌，リンパ肉腫，膵島細胞腺癌，皮下線維肉腫および種々の良性腫瘍が散見されたが，モノステアリン酸ソルビタン投与による発現頻度の有意な増加はみられなかった。以上の成績より，モノステアリン酸ソルビタンはマウスにおいては発がん性を示さないと考えられた。

8.3.6. 生殖発生毒性試験

モノオレイン酸ソルビタンの生殖発生毒性試験は実施されていない。

雌雄ラットにモノステアリン酸ソルビタンを 0（対照），5，10 または 20%含有する飼料を 2 年間自由摂取させ 4 世代にわたる生殖発生毒性試験を実施した。F_0 動物においては 20%混餌群でも生殖能への影響は認められなかったが，F_1 動物においては 4 日生存率の低下が 10 および 20%混餌群でみられ，20%混餌群では離乳時生児体重の低値も認められた。また，F_2 動物において 20%混餌群で受胎率，出生児の 4 日生存率および離乳率の低下が認められた。これらの成績から，モノステアリン酸ソルビタンの F_0 動物の生殖に及ぼす影響に関する無毒性量は 20%混餌（10000 mg/kg/日に相当[4]），F_1 動物の発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 5%混餌（2500 mg/kg/

日に相当[4]），F_2 以降の世代における生殖または発生に及ぼす影響に関する無毒性量は 10%混餌（5000 mg/kg/日に相当[4]）と考えられた。

以上のように，モノオレイン酸ソルビタンの生殖発生毒性試験は実施されていないが，類似した物理化学的特性を有するモノステアリン酸ソルビタンの成績に加え，反復投与毒性試験において雌雄いずれも生殖器に異常がみられないことも考え合わせると，モノオレイン酸ソルビタンが，ヒトでの安全性が懸念されるような生殖発生毒性を示す可能性は低いと考えられる。

8.3.7. 局所刺激性試験

該当資料なし。

8.3.8. その他の毒性試験

該当資料なし。

8.3.9. モノオレイン酸ソルビタンの安全性に関する考察及び結論

以上の成績より，タファミジスメグルミン製剤に含まれるモノオレイン酸ソルビタンを [redacted] mg（[redacted] mg/kg，体重 60 kg 換算）摂取することにより，臨床的に問題となる毒性が発現する可能性は低いものと考えられた。

9. 考察及び結論

9.1. がん原性試験

ラットを用いた 2 年間がん原性試験において，タファミジスメグルミンを 3，10 または 30 mg/kg/日の用量で最長 104 週間雌雄ラットに経口投与したところ，タファミジスメグルミンに関連するがん原性所見は 30 mg/kg/日まで認められなかった。30 mg/kg/日群の AUC_{24}（3020 µg•h/mL：雌雄合算）は，ヒトに 20 mg/日および 80 mg/日を投与した時の定常状態における AUC_{24}（49.6 µg•h/mL[a] および 166 µg•h/mL[b]）のそれぞれ 61 倍および 18 倍に相当した。タファミジスメグルミンに関連する非腫瘍性病変は，3 mg/kg/日以上の雌雄で肝臓に限定して認められた。3 mg/kg/日群の AUC_{24} は 570 µg h/mL で，ヒトに 20 mg/日および 80 mg/日を投与した時の定常状態における AUC_{24} のそれぞれ 11 倍および 3.4 倍に相当した。

がん原性試験でみられた肝臓の非腫瘍性の変化は，軽微から中等度の肝細胞肥大および肝細胞多核巨細胞が 3 mg/kg/日以上の雌雄で，軽微から強度の明細胞性変異細胞巣，軽微から中等度の肝細胞壊死およびクッパー細胞の色素沈着が 3 mg/kg/日以上の雌で認められた。これらの所見の発現頻度または重症度は対照群より高かったが，3，10 および 30 mg/kg/日の各用量における発現頻度および重症度は同等であった。ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.6（CTD 1.13.1.3）で示した通り，マウス，ラットおよびイヌにタファミジスメグルミンを反復投与した試験においても肝臓の変化がみられている。すなわち，肝重量の増加が Tg.rasH2 マウス 26 週間投与がん原

[a] Fx1A-109 試験（ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.7.2：CTD 1.13.1.3）

[b] B3461056 試験（CTD 2.7.2）

性試験の 90 mg/kg/日以上，ラット反復投与毒性試験の 3 mg/kg/日以上，およびイヌ 28 日間投与毒性試験の 300/200 mg/kg/日[a]において認められ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加が Tg.rasH2 マウスがん原性試験の用量設定を目的とした CByB6F1 マウス 28 日間投与毒性試験の 60 mg/kg/日以上，ラットおよびイヌ反復投与毒性試験の 100 mg/kg/日以上でみられた。また，肝臓の単細胞壊死および肝細胞肥大が CByB6F1 マウス 28 日間投与毒性試験および Tg.rasH2 マウスがん原性試験の 30 mg/kg/日以上で認められた。げっ歯類では，酵素誘導の二次的変化と考えられる適応性変化として肝重量の増加，肝細胞肥大に加え，ALT やコレステロールの変化などが認められ[6]，適応性変化の破綻により肝細胞壊死が起こる[7]ことが知られている。ラット 2 年間がん原性試験では，明細胞性変異細胞巣の発現頻度は対照群を含む全群でほぼ同等であり，肝細胞がんの兆候は認められなかった。したがって明細胞性変異細胞巣は前がん病変とは考えられず，ヒトでのリスクを示唆するものではないと判断した[8]。

以上のように，肝臓の所見はげっ歯類におけるチトクローム P450（CYP）誘導の適応性変化に代表される肝細胞酵素誘導時にみられる所見と概して一致しており[6,9,10]，腫瘍発現の増加や死亡率の上昇をもたらすものではなかった[7]。

9.2. その他の毒性試験

免疫毒性を評価した TDAR 試験において，タファミジスメグルミンを 120 mg/kg/日の用量でマウスに投与しても KLH に対する TDAR の低下はみられなかった。120 mg/kg/日群の AUC_{24}（1370 µg•h/mL：雌雄合算）は，ヒトに 20 mg/日および 80 mg/日を投与した時の定常状態における AUC_{24} のそれぞれ 28 倍および 8.3 倍に相当した。

細菌を用いる復帰突然変異試験において，タファミジスメグルミンの原薬または製剤中に存在する可能性がある不純物である 類縁物質A* および 類縁物質B* の突然変異誘発性は認められなかった。

9.3. ヒトでの安全域

TTR-FAP の進行抑制に対するタファミジスメグルミンの臨床使用が 20 mg を 1 日 1 回経口投与であるのに対し，今回の一変申請で追加する TTR-CM における用量は 80 mg/日である。2 年間がん原性試験および TDAR 試験の無毒性量におけるヒト等価用量および曝露量（AUC）に基づき算出した安全域を Table 5 に要約する。また，臨床で予定される最高用量が 80 mg/日となったことから，初回承認申請時に提出した反復投与毒性試験（慢性投与試験），26 週間がん原性試験および生殖発生毒性試験についても，改めて安全域を示す。

なお，TTR へのタファミジスの結合能は動物種間で同様であると推察され，マウス，ラットおよびヒトにおいてタファミジスの血漿蛋白結合率はほぼ同等である（97%以上）ことから［ビンダケルカプセル 20 mg 初回申請 CTD 2.6.4（CTD 1.13.1.3）］，曝露量に基づく安全域の算出は血漿

[a] イヌ 28 日間投与毒性試験高用量群の用量を雄は投与 9 日に，雌は投与 8 日に，300 mg/kg/日から 200 mg/kg/日に減量した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

中総薬物濃度を用いて行った。曝露量に基づく安全域の算出には，ヒトに 80 mg/日のタファミジスメグルミンを 1 日 1 回経口投与したときの定常状態におけるタファミジスの AUC_{24}［166 μg•h/mL（B3461056 試験：CTD 2.7.2）］を用いた。

Table 5.　無毒性量におけるヒト等価用量および曝露量に基づく安全域

動物種／試験	無毒性量 (mg/kg/日)	ヒト等価用量 [a] (mg/kg/日)	ヒト等価用量に基づく安全域 [b]	無毒性量における曝露量(AUC_{24}, μg•h/mL)	曝露量に基づく安全域 [c]
ラット／ 26 週間反復投与 [d]	30	4.8	6	2260/3120[e]	14/19[e]
イヌ／ 39 週間反復投与 [d]	45	25	31	1440/1810[e]	8.7/11[e]
Tg.rasH2 マウス／ 26 週間がん原性 [d]	90[f]	7.3	9	1635/1564[e]	9.8/9.4[e]
ラット／2 年間投与がん原性	30[f]	4.8	6	2770/3270[e]	17/20[e]
ラット／ 受胎能および初期胚発生 [d]	30[g]	4.8	6	NA	NA
ラット／ 胚・胎児発生 [d]	15[h]	2.4	3	1090	6.6
ウサギ／ 胚・胎児発生 [d]	<0.5[h]	<0.16	<0.2	<157	<0.9
ラット／ 出生前及び出生後の発生 [d]	5[i]	0.81	1	NA	NA
マウス／TDAR	120[j]	9.8	12	1370	8.3

NA = トキシコキネティクス評価は実施せず
a: 体表面積に対して算出（換算係数：マウスは 12.3，ラットは 6.2，ウサギは 3.1，イヌは 1.8）
b: ヒトの投与量を 0.81 mg/kg［タファミジスメグルミン 80 mg（タファミジス量として 48.8 mg）を体重 60 kg のヒトに換算］として算出
c: ヒトに 80 mg/日のタファミジスメグルミンを 1 日 1 回経口投与したときの定常状態におけるタファミジスの AUC_{24}［166 μg•h/mL（B3461056 試験：CTD 2.7.2）］との曝露量比
d: 初回承認申請時に提出（CTD 1.13.1.3）
e: 雄/雌
f: 腫瘍性病変発生に関する無影響量
g: 雌雄の生殖および初期胚発生に関する無毒性量
h: 胚・胎児発生に関する無毒性量
i: 母動物の生殖および次世代の発生に関する無毒性量
j: T 細胞依存性抗体反応に関する無影響量

9.4. 結論

以上の成績から，タファミジスメグルミンはラットにヒトでの定常状態における曝露量（AUC）の 17/20 倍（雄/雌）の曝露比が得られる用量を 2 年間投与してもがん原性は認められず，臨床曝露量の 8.3 倍（雌雄合算）の曝露比が得られる用量をマウスに投与しても免疫毒性は示唆されな

かった。また，不純物による遺伝毒性も認められなかった。これらの成績は臨床において本薬を長期間治療に用いるときの安全性をさらに担保するものと考えられた。

10. 図表

本文および概要表に示した。

参考文献

[1] Amberg A, Harvey J, Czich A, et al. Do carboxylic/sulfonic acid halides really present a mutagenic and carcinogenic risk as impurities in final drug products? Org Process Res Dev 2015;19:1495-506.

[2] American Chemistry Council's Aliphatic Esters Panel. Test plan for the sorbitan esters category of the aliphatic esters chemicals. High production volume (HPV) chemical challenge program 2003;201-14869A:1-23.

[3] Elder RL. Final report on the safety assessment of sorbitan stearate, sorbitan laurate, sorbitan sesquioleate, sorbitan oleate, sorbitan tristearate, sorbitan plamitate, and sorbitan trioleate. J Amer Coll Toxicol 1985;4:65-121.

[4] U.S. Environmental Protection Agency. Screening-level hazard characterization, Sorbitan ester category 2010;1-17.

[5] Setala, H. Tumor promoting and co-carcinogenic effects of some non-ionic lipophilic-hydrophilic (surface active) agents: an experimental study on skin tumors in mice. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl 1956;39(Suppl 115):1-93.

[6] Amacher DE, Schomaker SJ, Burkhardt JE. The relationship among microsomal enzyme induction, liver weight and histological change in rat toxicology studies. Food Chem Toxicol 1998;36:831-9.

[7] Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, et al. Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes – conclusions from the 3rd international ESTP expert workshop. Toxicol Pathol 2012;40:971-94.

[8] Gopinath C, Mowat V. The Liver. In: Gopinath C, Mowat V, editors. Atlas of Toxicologic Pathology. New York: Springer; 2014: p 47-76.

[9] Cattley RC, Cullen JM. Liver and gall bladder. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, et al, editors. Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology. 3rd ed. Elsevier 2013;1509-66.

[10] Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies. Liver and pancreas. 4th ed. Chapter 9. Elsevier 2013;433-535.

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Tafamidis Meglumine

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing (Recovery)	Doses [a] (mg/kg/day) or Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Module 4
Single-Dose Toxicity								
None	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Repeat-Dose Toxicity								
None	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Genotoxicity								
None	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Carcinogenicity								
Carcinogenicity	Rat/ Sprague Dawley	Oral Gavage	102 to 104 weeks	0[b], 0[c], 3, 10, 30[d]	Yes	[redacted][e]	805917 ([redacted]MA017)	4.2.3.4.1.1
Developmental and Reproductive Toxicity								
None	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Local Tolerance								
None	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Other Toxicity Studies								
Immunotoxicity								
Method development – optimizing the anti-KLH TDAR in mice (for the definitive TDAR study with tafamidis)	Mouse/ CByB6F1	IP Injection	4 Days	cyclophosphamide: 0[f], 0, 50, 100, 200	Yes	[redacted][e]	8000474 ([redacted]GR216)	4.2.3.7.2.1
Definitive TDAR study in mice with 4-week recovery	Mouse/ CByB6F1	Oral Gavage	28 Days (4 weeks)	tafamidis: 0, 10, 30, 120 cyclophosphamide: 100 (IP injection)	Yes	[redacted][e]	8000475 ([redacted]GR217)	4.2.3.7.2.2

2.6.7.1 TOXICOLOGY: OVERVIEW

Test Article: Tafamidis Meglumine

Type of Study	Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing (Recovery)	Doses [a] (mg/kg/day) or Concentrations	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Module 4
Impurities								
In vitro bacterial mutation assay of starting material and potential impurity 類縁物質A* ( )	*Salmonella typhimurium* (TA-98, TA-100, TA-1535, TA-1537) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*)	In Vitro	NA	±S9: 1.7 to 5000 µg/plate	Yes	[g]	504677	4.2.3.7.6.1
In vitro bacterial mutation assay of starting material and potential impurity 類縁物質A* ( )	*Salmonella typhimurium* (TA-100)	In Vitro	NA	±S9: 17 to 5000 µg/plate	Yes	[g]	507970	4.2.3.7.6.2
In vitro bacterial mutation assay of starting material and potential impurity 類縁物質B*	*Salmonella typhimurium* (TA-98, TA-100, TA-1535, TA-1537) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*)	In Vitro	NA	±S9: 3 to 5000 µg/plate	Yes	[g]	504698	4.2.3.7.6.3

= ; GLP = Good Laboratory Practice; IP = Intraperitoneal; KLH = Keyhole limpet hemocyanin; NA = Not applicable; S9 = Postmitochondrial supernatant; TDAR = T-cell dependent antibody response.

a. Unless specified otherwise, all doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day.
b. Vehicle control (7.5% Vitamin E d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate).
c. Ultrapure water.
d. NOAEL for tumorigenicity
e. , Canada.
f. One vehicle control group utilized CD-1 mice; all other groups utilized CByB6F1 mice.
g. , The Netherlands.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.2 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS STUDIES

Test Article: Tafamidis Meglumine

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration	Doses[a] (mg/kg/day)	GLP Compliance	Study Number
104-Week carcinogenicity	Rat/Sprague Dawley	Oral Gavage	3, 10, 30	Yes	805917
28-Day TDAR	Mouse/CByB6F1	Oral Gavage	10, 30, 120	Yes	8000475

GLP = Good Laboratory Practice; TDAR = T-cell dependent antibody response.
a. All doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day

2.6.7.3 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA

Test Article: Tafamidis Meglumine

Dose (mg/kg/day)[a]	Study Type	Study Number	Study Day or Week	Steady State AUC_{24} (µg•h/mL)		
				Mouse	Rat	Human
3	104-Week Carcinogenicity	805917	Week 26		570[b]	
10	TDAR Study	8000475	Day 28	438[b]		
10	104-Week Carcinogenicity	805917	Week 26		1580[b]	
30	TDAR Study	8000475	Day 28	614[b]		
30	104-Week Carcinogenicity	805917	Week 26		3020[b]	
120	TDAR Study	8000475	Day 28	1370[b]		
20 mg	Clinical study	Fx1A-109				49.6
80 mg	Clinical study	B3461056				166

NOTE: Shaded areas = Not reported.

AUC_{24} = Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; F = Female; M = Male; TDAR = T-cell dependent antibody response.

a. All doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day.

b. Combined-sex values.

2.6.7.3 TOXICOKINETICS: OVERVIEW OF TOXICOKINETICS DATA Test Article: Tafamidis Meglumine

Dose (mg/kg/day)[a]	Study Type	Study Number	Study Day or Week	Steady State C_{max} (µg/mL)		
				Mouse	Rat	Human
3	104-Week Carcinogenicity	805917	Week 26		30.1[b]	
10	TDAR Study	8000475	Day 28	24.5[b]		
10	104-Week Carcinogenicity	805917	Week 26		89.9[b]	
30	TDAR Study	8000475	Day 28	49.3[b]		
30	104-Week Carcinogenicity	805917	Week 26		157[b]	
120	TDAR Study	8000475	Day 28	70.3[b]		
20 mg	Clinical study	Fx1A-109				2.66
80 mg	Clinical study	B3461056				9.09

NOTE: Shaded areas = Not reported.
C_{max} = Maximum observed concentration; F = Female; M = Male; TDAR = T-cell dependent antibody response.
a. All doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day.
b. Combined-sex values.

2.6.7.4 TOXICOLOGY: DRUG SUBSTANCE

Test Article: Tafamidis Meglumine

Lot/ Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities (%)[a] 類縁物質C* [c]	類縁物質B* [b]	Study Number	Type of Study
GR05463 (S-10033)[d]	99.8	0.22[c]	NMT 0.05	805917	104-Week carcinogenicity in rats
GR06390[e] (Z40192/121057)	99.9	NMT 0.05[c]	NMT 00.5	805917	104-Week carcinogenicity in rats
GR06390[e] (Z40192/121057)	99.9	NMT 0.05[c]	NMT 00.5	8000475	TDAR in mice

ND = Not detected; TDAR = T-cell dependent antibody response.
a. Quantity of specified impurities expressed as weight/weight percent.
b. [redacted] correlates to [redacted]類縁物質B* .
c. 類縁物質C* has been correlated to [redacted]. After the identification and correlation, the impurity is reported as [redacted] on Certificate of Analysis.
d. GR05463 correlates to Parent Lot S-10033.
e. GR06390 correlates to Parent Lot Z40192/121057.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Report Title: A 2-year Carcinogenicity Study of PF-06291826 by Oral Gavage Administration in Rat

Test Article: Tafamidis Meglumine

Species/Strain: Rat/Sprague Dawley
Age at First Dose: 9 Weeks
Date of First Dose: [redacted]

Duration of Dosing: 104 Weeks
Method of Administration: Oral gavage, QD, 10 mL/kg
Vehicle/Formulation: 7.5% (w/v) Vitamin E TPGS, NF grade in UPW

Study Number: 805917
Sponsor Reference Number: [redacted]MA017
Lot Numbers: GR05463/GR06390
GLP Compliance: Yes

Treatment of Controls: UPW (Control 1) and 7.5% Vitamin E TPGS, NF grade (Control 2)
Basis for High-Dose Selection: The high dose of 30 mg/kg/day was selected as it was expected to produce approximately 54x the predicted human steady state AUC of 50.34 µg•h/mL at a clinical dose of 20 mg/day
Special Features: Two control groups were included: Control 1 was administered UPW and Control 2 was administered 7.5% Vitamin E TPGS NF

Dose[a] (mg/kg/day)	**0 (UPW Control 1)**		**0 (Vitamin E TPGS Control 2)**		**3**		**10**		**30**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Toxicokinetics – Week 26	Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes		Combined Sexes	
C_{max} (µg/mL)	NA[b]		NA[b]		30.1		89.9		157	
AUC_{24} (µg•h/mL)	NA[b]		NA[b]		570		1580		3020	
Died or Euthanized Moribund[c]	48	45	49	50	40	43	43	44	47	50
Survival of Carcinogenicity Animals (%) – Week 104	31	36	30	29	33	28	28	27	33	29
Body Weight (g)[d, e]										
Week 26	0.95	-	748.2	-	0.98	-	0.99	-	0.95	-
Week 54	0.96	-	892.1	-	0.96	-	1.0	-	0.93	-
Week 78	0.94	-	949.2	-	0.96	-	0.99	-	0.88*	-
Week 102	1.0	-	896.7	-	1.0	-	1.1	-	0.90	-
Body Weight Change (g)[f]										
Week -1 to 26	414.7	-	449.8	-	436.2	-	447.1	-	418.6	-
Week 26 to 54	139.4	-	144.7	-	126.9	-	146.5	-	117.8*	-
Week 54 to 78	52.4	-	74.3	-	57.9	-	37.6	-	18.9†	-
Week 78 to 102	28.0	-	-24.4	-	34.7*	-	33.8	-	-23.3	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Neoplastic Lesions – Test Article Related	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Neoplastic Lesions - Incidental/Spontaneous										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Adipose Tissue										
Number Examined	1	5	1	3	1	0	4	4	7	3
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Mixed sex cord stromal tumor, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Body Cavity, Abdominal										
Number Examined	1	0	2	1	3	1	1	2	0	1
Mesothelioma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma (nos)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Sarcoma (nos)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Body Cavity, Oral										
Number Examined	0	1	1	1	0	0	0	2	0	1
Squamous cell carcinoma	0	1	1	1	0	0	0	2	0	1
Bone										
Number Examined	1	1	5	0	1	0	2	1	5	1
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Chondrosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteosarcoma	1	1	0	0	0	0	1	1	3	0
Bone, Femur										
Number Examined	68	69	70	68	60	60	60	60	70	70
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Bone, Sternum										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Bone Marrow, Femur										
Number Examined	68	69	70	68	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Bone Marrow, Sternum										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Brain										
Number Examined	70	70	69	69	60	60	60	60	70	69
Astrocytoma, malignant	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0
Granular cell tumor, malignant	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Oligodendroglioma, malignant	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
Mixed glioma, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, pars distalis	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Cervix										
Number Examined	NA	70	NA	70	NA	60	NA	60	NA	70
Fibroma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Squamous cell carcinoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Endometrial stromal sarcoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Leukemia, granulocytic	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Epididymis										
Number Examined	70	NA	70	NA	60	NA	60	NA	69	NA
Mesothelioma, malignant	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Histiocytic sarcoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Lymphoma, malignant	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Esophagus										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Eye										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Melanoma, benign	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
GALT										
Number Examined	70	70	70	69	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	0	0	1	0	2	0	1	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Gland, Adrenal										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Pheochromocytoma, benign	5	1	4	0	6	0	7	0	4	1
Cortical carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cortical adenoma	0	3	2	1	1	1	1	0	0	0
Pheochromocytoma, malignant	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Pheochromocytoma, complex, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Gland, Clitoral										
Number Examined	NA	0	NA	3	NA	1	NA	3	NA	1
Adenocarcinoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0
Adenoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Gland, Lacrimal										
Number Examined	4	0	6	0	7	0	3	0	1	1
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Gland, Mammary										
Number Examined	59	70	61	70	50	60	56	59	62	70
Fibroadenoma	2	41	1	30	0	26	2	21	1	13
Adenoma	1	15	0	3	1	4	0	2	0	10
Adenocarcinoma	0	29	0	20	0	16	0	10	0	18
Fibroma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lipoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gland, Parathyroid										
Number Examined	64	66	67	68	50	56	57	55	63	64
Adenoma	1	3	3	1	0	1	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gland, Pituitary										
Number Examined	68	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Adenoma, pars distalis	39	53	33	47	34	45	34	45	45	59
Carcinoma, pars distalis	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1
Craniopharyngioma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Adenoma, pars intermedia	3	0	1	0	0	0	2	0	4	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Gland, Preputial										
Number Examined	7	NA	4	NA	4	NA	6	NA	4	NA
Carcinoma, acinar	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Gland, Prostate										
Number Examined	70	NA	70	NA	60	NA	60	NA	68	NA
Leukemia, granulocytic	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA
Lymphoma, malignant	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Gland, Salivary, Mandibular										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	59	60	70	70
Carcinoma (nos)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Gland, Seminal Vesicle										
Number Examined	70	NA	70	NA	60	NA	60	NA	68	NA
Histiocytic sarcoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Leukemia, granulocytic	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Gland, Thyroid										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Follicular cell adenoma	2	2	3	0	1	0	3	0	3	0
Follicular cell carcinoma	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
C-cell carcinoma	2	1	0	3	1	3	0	4	1	1
C-cell adenoma	12	9	7	4	8	2	3	9	9	2
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Gland, Zymbals										
Number Examined	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Heart										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Mesothelioma, benign, atriocaval	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Schwannoma, benign, endocardial	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Schwannoma, malignant, endocardial	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hemolymphoreticular Tissue										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Histiocytic sarcoma	0	1	0	2	1	2	1	0	1	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Lymphoma, malignant	2	0	2	0	2	0	1	1	0	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Joint										
Number Examined	6	0	2	0	5	0	3	0	3	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Lymphoma, malignant	2	0	2	0	1	0	1	0	0	0
Tubular cell carcinoma	1	0	1	2	1	0	2	1	1	3
Liposarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Lipoma	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
Large Intestine, Cecum										
Number Examined	64	68	59	67	58	57	54	59	68	67
Lipoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leiomyoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Large Intestine, Colon										
Number Examined	70	70	68	70	60	60	59	60	69	70
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Large Intestine, Rectum										
Number Examined	9	8	3	6	6	1	5	2	3	3
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Liver										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Hepatocellular carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hepatocellular adenoma	2	2	4	1	1	0	1	0	2	3
Lymphoma, malignant	1	0	2	0	1	0	1	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Cholangiocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cholangioma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Fibrosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, islet of langerhans	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Lung										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Histiocytic sarcoma	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0
Mesothelioma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Lymphoma, malignant	2	0	2	0	1	0	0	1	0	0
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Liposarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Squamous cell carcinoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Carcinoma (nos)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Sarcoma (nos)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Lymph Node										
Number Examined	12	9	10	12	13	14	14	12	13	7
Lymphoma, malignant	2	0	2	0	1	0	1	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Basal cell tumor, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Mixed sex cord stromal tumor, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph Node, Mandibular										
Number Examined	69	70	70	70	60	60	59	60	70	70
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Lymphoma, malignant	1	0	2	0	1	0	1	1	0	0
Lymph Node, Mesenteric										
Number Examined	70	70	67	70	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	2	0	2	0	1	0	1	1	0	0
Sarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Muscle, Diaphragm										
Number Examined	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Mixed sex cord stromal tumor, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Muscle, Skeletal										
Number Examined	70	70	69	69	60	60	60	60	69	70
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Nerve, Optic										
Number Examined	70	66	67	70	58	58	59	56	67	68
Squamous cell carcinoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Nerve, Sciatic										
Number Examined	70	70	69	68	60	60	59	60	69	70
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Ovary										
Number Examined	NA	69	NA	69	NA	60	NA	60	NA	69
Luteoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Histiocytic sarcoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Tubulostromal carcinoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Mixed sex cord stromal tumor, benign	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Mixed sex cord stromal tumor, malignant	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Leukemia, granulocytic	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Oviduct										
Number Examined	NA	69	NA	68	NA	59	NA	60	NA	70
Leukemia, granulocytic	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Pancreas										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
Adenoma, islet of langerhans	10	2	17	3	5	1	3	1	8	0
Carcinoma, islet of langerhans	0	1	1	1	2	0	4	0	0	1
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Adenoma, acinar	2	1	3	0	1	1	4	0	0	1
Carcinoma, acinar	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Pharynx										
Number Examined	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Skin										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Papilloma	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0
Hair follicle tumor, benign	3	1	4	0	3	0	2	0	2	0
Basal cell tumor, malignant	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
Basal cell tumor, benign	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
Lymphoma, malignant	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Sebaceous cell carcinoma	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Polyp	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
Sebaceous cell adenoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hair follicle tumor, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Small Intestine, Duodenum										
Number Examined	69	70	69	68	60	60	60	60	70	70
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Small Intestine, Ileum										
Number Examined	65	69	65	68	57	59	57	58	69	70
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Small Intestine, Jejunum										
Number Examined	69	69	64	68	58	59	57	59	67	70
Adenocarcinoma	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Leiomyoma	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Spinal Cord, Cervical										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Lymphoma, malignant	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Spinal Cord, Lumbar										
Number Examined	69	70	69	67	59	60	58	57	69	70
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinal Cord, Thoracic										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Astrocytoma, malignant	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen										
Number Examined	70	70	70	70	60	59	60	60	70	70
Hemangiosarcoma	2	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Lymphoma, malignant	1	0	2	0	1	0	1	1	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
Liposarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Stomach										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Adenocarcinoma	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Carcinoma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Lymphoma, malignant	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Subcutis										
Number Examined	14	3	18	8	11	3	15	3	7	1
Fibroma	6	1	5	3	3	0	4	1	2	0
Fibrosarcoma	2	2	1	1	1	0	1	1	2	0
Hemangiosarcoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0
Lipoma	2	0	4	0	0	1	1	1	1	0
Fibrolipoma	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Myxoma	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma (nos)	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
Melanoma, malignant, amelanotic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Melanoma, benign	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Testis										
Number Examined	70	NA	70	NA	60	NA	60	NA	70	NA
Interstitial (leydig) cell adenoma	3	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Mesothelioma, malignant	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Lymphoma, malignant	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA
Thymus										
Number Examined	69	69	70	70	60	60	59	60	67	70
Thymoma, malignant	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Osteosarcoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1
Tongue										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Carcinoma, squamous cell	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Lymphoma, malignant	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Trachea										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Ureter										
Number Examined	64	68	59	68	53	59	56	55	58	66
Leukemia, granulocytic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Urinary Bladder										
Number Examined	70	70	69	70	60	59	60	60	67	70
Lymphoma, malignant	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Lipoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Histiocytic sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Polyp	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Leukemia, granulocytic	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Uterus										
Number Examined	NA	70	NA	70	NA	60	NA	60	NA	70
Histiocytic sarcoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Leiomyosarcoma	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1
Endometrial stromal sarcoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Polyp	NA	5	NA	5	NA	4	NA	3	NA	5
Endometrial adenoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Granular cell tumor, malignant	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Granular cell tumor, benign	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Leukemia, granulocytic	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Vagina										
Number Examined	NA	69	NA	70	NA	59	NA	59	NA	70
Granular cell tumor, benign	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0
Granular cell tumor, malignant	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Leiomyosarcoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Squamous cell carcinoma	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Polyp	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Leukemia, granulocytic	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Noteworthy Findings										
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Nonneoplastic Histopathology										
Number Examined	70	70	70	70	60	60	60	60	70	70
Liver										
Hypertrophy, hepatocellular										
Minimal	6	3	4	5	22	30	29	22	24	17
Mild	0	0	2	2	12	27	7	19	19	34
Moderate	1	0	0	0	1	2	1	16	10	16
Multinucleated giant cells, hepatocellular										
Minimal	1	0	0	0	4	25	2	23	2	22
Mild	0	0	0	0	0	13	1	9	3	5
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1
Focus of cellular alteration, clear cell										
Minimal	12	10	16	12	13	11	8	12	15	8
Mild	5	5	0	4	4	7	3	9	2	9
Moderate	3	0	4	1	3	10	3	7	0	4
Marked	0	0	0	0	1	1	0	2	0	5
Necrosis										
Minimal	7	4	3	1	3	6	3	7	6	14
Mild	3	1	5	1	1	8	6	3	5	12
Moderate	0	0	2	0	0	2	0	4	0	4
Marked	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Pigmentation, Kupffer cell										
Minimal	6	3	7	4	13	23	15	21	8	15
Mild	2	0	1	0	2	5	0	5	3	16
Moderate	0	0	0	0	1	1	1	3	0	3

2.6.7.10 CARCINOGENICITY

Study Number: 805917 (continued)

Dose[a] (mg/kg/day)	0 (UPW Control 1)		0 (Vitamin E TPGS Control 2)		3		10		30	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**

∗ p ≤0.05 (Dunnett); † p ≤0.05 (Dunn); significantly different from control based on appropriate trend or pairwise comparison. A full description of the statistical decision tree can be found in the final report for this study.
- = No noteworthy findings; AUC_{24} = Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = Maximum observed concentration; F = Female; GALT = Gut-associated lymphoid tissue; GLP = Good Laboratory Practice; M = Male; NA = Not applicable; QD = Once daily; TPGS = d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate; UPW = Ultrapure water.
a. All doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day.
b. All samples below assay limit of quantitation (<100 ng/mL [theoretical concentration]).
c. Between 40 to 49 males and 43 to 50 females per group were found dead or euthanized prior to the end of the study (Week 103 or 104).
d. Group means are shown for controls. Changes from Control 2, expressed as multiples, are shown for groups administered Control 1 or test article. Statistical significance is based on actual data and not on the multiples.
e. Lower body weights were observed throughout the study in males at 30 mg/kg/day and reached statistical significance on most occasions after Week 42. These changes were driven by lower body weight gains that were statistically significant on occasions, mostly up to Week 66, and by higher body weight losses noted during the remainder of the study.
f. Absolute values are shown for all groups.

2.6.7.17A OTHER TOXICITY STUDIES: IMMUNOTOXICITY

Test Article: Tafamidis Meglumine

In Vivo

Species/ Strain	Test Article	Method of Administration (Vehicle/ Formulation) Test Article Lot Number	Duration of Dosing	Doses[a] (mg/kg/ day)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings	Study Number (Sponsor Reference Number)/ GLP Compliance
Method Development: Optimizing the TDAR to KLH (for the definitive TDAR study with tafamidis)							
Mouse/ CByB6F1	CP[b]	IP Injection, QD, 20 mL/kg (0.9% sodium chloride) Lot SLBC0666V	4 Days	0[c], 0, 50, 100, 200	12M, 12F	**≥50 mg/kg/day:** ↓ BW (M) **≥100 mg/kg/day:** ↓ BW (M + F) **200 mg/kg/day:** Mortality (12M, 4F)[d] An anti-KLH TDAR was obtained in CByB6F1 mice following administration of KLH. The optimal CP dose for immunosuppression was 100 mg/kg/day with collection time points for detection of anti-KLH IgM and IgG antibodies on Days 7 and Day 14 post-KLH administration, respectively.	8000474 ([redacted]GR216)/ Yes

BW = Body weight; CP = Cyclophosphamide; F = Female; GLP = Good Laboratory Practice; KLH = Keyhole limpet hemocyanin; IP = Intraperitoneal; M = Male; NA = Not applicable; QD = Once daily; TDAR= T-cell dependent antibody response.

a. All doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day.

b. The immunizing agent, KLH (0.5 mL/animal [0.2 mg/mL solution]), was administered via IP injection to all groups on Day 5.

c. One vehicle control group utilized CD-1 mice; all other groups utilized CByB6F1 mice.

d. The precise cause of these preterminal deaths (during Days 8-15) remained undetermined from gross pathologic evaluation; however lesions consistent with cyclophosphamide administration were observed (small thymuses and spleens) and were suggestive of possible immune compromise as a contributing factor. Clinical signs noted prior to death included decreased activity, suspected dehydration, thin condition, shallow breathing, weakness, hunched posture, tremors, cold to touch, eyes partly closed, labored breathing, and abnormal respiratory sounds in males and/or females.

2.6.7.17A OTHER TOXICITY STUDIES: IMMUNOTOXICITY — Test Article: Tafamidis Meglumine

Species/ Strain	Test Article	Method of Administration (Vehicle/ Formulation) Test Article Lot Number	Duration of Dosing	Doses[a] (mg/kg/ day)	Number/ Sex/ Group	Noteworthy Findings	Study Number (Sponsor Reference Number)/ GLP Compliance
Definitive: T-Cell Dependent Antibody Response With Tafamidis							
Mouse/ CByB6F1	PF-06291826[b]	Oral gavage, QD, 10 mL/kg (7.5% [w/v] Vitamin E TPGS, NF grade in UPW) Lot GR06390	28 Days With 4-Week Recovery (0 and 120 mg/kg/day groups)	0, 10, 30, 120	24M, 24F: 0 and 120 mg/kg/day 12M, 12F: 10 and 30 mg/kg/day	**Dosing Phase** **10 mg/kg/day:** Mortality (2F [1TK])[c] **≥10 mg/kg/day:** ↑ Splenic hematopoiesis (F), ↓ splenic lymphoid cellularity (F), splenic congestion (F), no change in anti-KLH IgM and IgG responses **30 mg/kg/day:** Mortality (1F)[c] **≥30 mg/kg/day:** ↑ MCV **120 mg/kg/day:** Mortality (3M [1TK], 1F)[c], ↓ RBC, ↓ HGB (M), ↓ WBC (F), ↓ lymphocytes (F), ↓ eosinophils (F), ↑ splenic hematopoiesis (M), ↓ splenic lymphoid cellularity (M) **Recovery Phase** **120 mg/kg/day:** ↑ BW (F), ↑ BWG (F), ↑ FC (F), ↑ splenic hematopoiesis (M+F), splenic congestion (M)	8000475 ([redacted]GR217)/ Yes
	CP[b] (Positive Control)	IP injection, QD, 20 mL/kg (0.9% Sodium chloride injection, USP) CP Lot SLBC0666V	4 Days[d]	100	24M, 24F	**Dosing Phase** **100 mg/kg/day:** ↓ RBC (F), ↑ RDW, ↑ reticulocytes (M), ↑ neutrophils (M), ↓ WBC (F), ↓ lymphocytes (F), ↑ absolute and relative splenic weights, ↑ splenic hematopoiesis, ↓ splenic lymphoid cellularity, splenic congestion (F) **Recovery Phase**[d] **100 mg/kg/day:** ↓ BW (M), ↓ BWG (M), ↓ RBC (F), ↑ reticulocytes (M), ↑ RDW, ↑ absolute and relative splenic weights, ↑ splenic hematopoiesis, ↓ splenic lymphoid cellularity, splenic congestion (F)	

2.6.7.17A OTHER TOXICITY STUDIES: IMMUNOTOXICITY — Test Article: Tafamidis Meglumine

Toxicokinetic Parameters (Combined Sexes)[e] – Day 28:				
Dose (mg/kg/day)	0	10	30	120
C_{max} (ng/mL)	NA[f]	24500	49300	70300
AUC_{24} (ng•h/mL)	NA[f]	438000	614000	1370000

AUC_{24} = Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BW = Body weight; BWG = Body weight gain; C_{max} = Maximum observed concentration; CP = Cyclophosphamide; F = Female; FC = Food consumption; GLP = Good Laboratory Practice; HGB = Hemoglobin; KLH = Keyhole limpet hemocyanin; IP = Intraperitoneal; M = Male; MCV = Mean corpuscular volume; NA = Not applicable; QD = Once daily; RBC = Red blood cell; RDW = Red cell distribution width; TK = Toxicokinetic; TPGS = d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol succinate; UPW = Ultrapure water; WBC = White blood cell.

a. All doses are expressed as mg of active test article moiety per kg of body weight per day.

b. The immunizing agent KLH (0.5 mL/animal [0.2 mg/mL solution]) was administered via IP injection to dosing phase animals on Day 15 during the dosing phase and to recovery animals on Day 43 during the recovery phase.

c. Five toxicity and 2 TK animals were euthanized or found dead. One 10 mg/kg/day female was euthanized on Day 7 and one 30 mg/kg/day female was found dead on Day 6; the cause of death was related to the doing procedure. One 120 mg/kg/day female was found dead on Day 32; the cause of death was obstructive uropathy. One 120 mg/kg/day male was found dead on Day 27 and one 120 mg/kg/day male died by the time the animal arrived for necropsy on Day 27, and the cause of death was undetermined based on gross and microscopic findings. However, the animal that died on Day 27 had significant myodegeneration likely from gavage trauma that could have contributed to moribundity. Two TK animals were found dead (one 120 mg/kg/day male and one 10 mg/kg/day female) on Days 25 and 6, respectively; there were no gross findings indicative of the cause of death.

d. CP was administered to animals on Days 11-14 (12/sex) during the dosing phase and on Days 39-42 (12/sex) during the recovery phase.

e. A separate satellite group (5/sex for controls and 20/sex/group for 10, 30, and 120 mg/kg/day) was used to determine tafamidis toxicokinetic parameters.

f. All samples below assay limit of quantitation (<50 ng/mL [theoretical concentration]).

2.6.7.17B OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES

Report Title: Bacterial Mutagenicity Assay of 類縁物質A*

Test Article: 類縁物質A*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Species/Strains: *Salmonella typhimurium, Escherichia coli*
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
Vehicles: **For Test Article:** DMSO
For Positive Controls: DMSO with the exception of sodium azide which uses saline
Number of Independent Assays: 5
Number of Replicate Cultures: 3
Study Number: 504677
Lot Number: [redacted]0101
GLP Compliance: Yes
S9 Batch Number: Not reported
Date of Treatment: [redacted] to [redacted]

Treatment: Plate incorporation for 48 ± 4 hours with and without metabolic activation
Cytotoxic Effects: A reduced background lawn was observed in TA 98, TA 1535, and TA 1537 both with and without metabolic activation at concentrations ≥1600 µg/plate. A reduced lawn was observed both with and without metabolic activation in TA 100 at concentrations ≥512 µg/plate. A reduced lawn was observed in *Escherichia coli* both with and without metabolic activation at 5000 µg/plate.
Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (µg/plate)	Dose Range Finder/Preliminary Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL/plate	NT	113 ± 10	NT	NT	31 ± 4
類縁物質A*	1.7	NT	118 ± 9	NT	NT	32 ± 5
類縁物質A*	5.4	NT	120 ± 13	NT	NT	38 ± 4
類縁物質A*	17	NT	119 ± 8	NT	NT	31 ± 8
類縁物質A*	52	NT	130 ± 8	NT	NT	29 ± 4
類縁物質A*	164	NT	127 ± 6	NT	NT	27 ± 6
類縁物質A*	512	NT	119 ± 51 T	NT	NT	33 ± 11
類縁物質A*	1600	NT	T	NT	NT	27 ± 3
類縁物質A*	5000	NT	T	NT	NT	T
Positive Controls						
4-Nitroquinoline N-oxide	10	NT	NT	NT	NT	1361 ± 114
Methylmethanesulfonate	650	NT	868 ± 27	NT	NT	NT

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17B OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES Study Number: 504677 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Dose Range Finder/Preliminary Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
With Metabolic Activation (5% S9)						
DMSO	0.1 mL/plate	NT	129 ± 21	NT	NT	34 ± 8
類縁物質A*	1.7	NT	112 ± 16	NT	NT	35 ± 10
類縁物質A*	5.4	NT	120 ± 8	NT	NT	45 ± 12
類縁物質A*	17	NT	98 ± 12	NT	NT	34 ± 7
類縁物質A*	52	NT	110 ± 11	NT	NT	42 ± 13
類縁物質A*	164	NT	127 ± 21	NT	NT	38 ± 9
類縁物質A*	512	NT	156 ± 21 T	NT	NT	34 ± 9
類縁物質A*	1600	NT	T	NT	NT	31 ± 2
類縁物質A*	5000	NT	T	NT	NT	T
Positive Controls						
2-aminoanthracene	1	NT	1719 ± 272	NT	NT	NT
2-aminoanthracene	15	NT	NT	NT	NT	139 ± 19

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17B OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES — Study Number: 504677 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Experiment 1 Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL/plate	17 ± 9	NT	22 ± 9	5 ± 3	NT
類縁物質A*	5.4	11 ± 4	NT	19 ± 6	8 ± 2	NT
類縁物質A*	17	16 ± 9	NT	21 ± 15	7 ± 3	NT
類縁物質A*	52	12 ± 3	NT	19 ± 4	8 ± 5	NT
類縁物質A*	164	14 ± 4	NT	16 ± 2	4 ± 4	NT
類縁物質A*	512	17 ± 1	NT	15 ± 7	3 ± 2	NT
類縁物質A*	1600	5 ± 5 T	NT	18 ± 7	4 ± 2	NT
Positive Controls						
2-Nitrofluorene	10	745 ± 59	NT	NT	NT	NT
ICR-191	2.5	NT	NT	NT	703 ± 73	NT
Sodium azide	5	NT	NT	760 ± 70	NT	NT
Experiment 1 With Metabolic Activation (5% S9)						
DMSO	0.1 mL/plate	24 ± 5	NT	14 ± 2	9 ± 4	NT
類縁物質A*	5.4	18 ± 2	NT	14 ± 2	8 ± 4	NT
類縁物質A*	17	20 ± 2	NT	11 ± 3	11 ± 5	NT
類縁物質A*	52	28 ± 5	NT	13 ± 1	9 ± 2	NT
類縁物質A*	164	22 ± 7	NT	14 ± 2	8 ± 4	NT
類縁物質A*	512	14 ± 4	NT	11 ± 1	7 ± 5	NT
類縁物質A*	1600	14 ± 9 T	NT	17 ± 5	7 ± 6	NT
Positive Controls						
2-aminoanthracene	1	642 ± 151	NT	NT	NT	NT
2-aminoanthracene	2.5	NT	NT	238 ± 50	211 ± 17	NT

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17B OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES Study Number: 504677 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Experiment 2 Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL/plate	17 ± 1	123 ± 8	22 ± 8	6 ± 3	31 ± 3
類縁物質A*	5.4	18 ± 8	126 ± 3	18 ± 6	4 ± 1	33 ± 10
類縁物質A*	17	14 ± 8	138 ± 12	22 ± 7	9 ± 3	31 ± 3
類縁物質A*	52	13 ± 8	157 ± 13	23 ± 6	9 ± 5	41 ± 3
類縁物質A*	164	21 ± 9	226 ± 31	25 ± 13	6 ± 3	25 ± 5
類縁物質A*	512	21 ± 11	196 ± 31	24 ± 6	8 ± 4	30 ± 8
類縁物質A*	1600	T	T	T	4 ± 3 T	23 ± 2
類縁物質A*	5000	T	T	T	T	T
Positive Controls						
2-Nitrofluorene	10	768 ± 9	NT	NT	NT	NT
ICR-191	2.5	NT	NT	NT	489 ± 67	NT
4-nitroquinoline N-oxide	10	NT	NT	NT	NT	1680 ± 140
Methylmethanesulfonate	650	NT	903 ± 81	NT	NT	NT
Sodium azide	5	NT	NT	637 ± 33	NT	NT
Experiment 2 With Metabolic Activation (10% S9)						
DMSO	0.1 mL/plate	20 ± 4	132 ± 27	12 ± 5	10 ± 2	29 ± 9
類縁物質A*	5.4	25 ± 6	127 ± 16	15 ± 4	8 ± 5	26 ± 23 T
類縁物質A*	17	17 ± 3	145 ± 17	15 ± 4	6 ± 2	44 ± 6
類縁物質A*	52	21 ± 3	147 ± 12	24 ± 11	5 ± 3	45 ± 6
類縁物質A*	164	18 ± 2	215 ± 4	18 ± 6	5 ± 1	33 ± 4
類縁物質A*	512	29 ± 4	186 ± 17	16 ± 4	11 ± 5	26 ± 7
類縁物質A*	1600	19 ± 9 T	135 ± 16 T	15 ± 10 T	9 ± 3 T	30 ± 11
類縁物質A*	5000	T	T	T	T	T
Positive Controls						
2-aminoanthracene	1	564 ± 78	NT	NT	NT	NT
2-aminoanthracene	2	NT	1298 ± 59	NT	NT	NT
2-aminoanthracene	2.5	NT	NT	180 ± 22	NT	NT
2-aminoanthracene	5	NT	NT	NT	450 ±73	NT
2-aminoanthracene	15	NT	NT	NT	NT	208 ± 30

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17B OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES Study Number: 504677 (continued)

Test Article	Dose (μg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Experiment 3 Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL/plate	NT	NT	33 ± 0	7 ± 5	NT
類縁物質A*	52	NT	NT	25 ± 2	12 ± 4	NT
類縁物質A*	164	NT	NT	23 ± 3	6 ± 3	NT
類縁物質A*	512	NT	NT	21 ± 2	14 ± 5	NT
類縁物質A*	1600	NT	NT	T	T	NT
類縁物質A*	5000	NT	NT	T	T	NT
Positive Controls						
ICR-191	2.5	NT	NT	NT	433 ± 21	NT
Sodium azide	5	NT	NT	722 ± 31	NT	NT
Experiment 3 With Metabolic Activation (5% S9)						
DMSO	0.1 mL/plate	NT	NT	21 ± 8	9 ± 4	NT
類縁物質A*	52	NT	NT	20 ± 8	13 ± 4	NT
類縁物質A*	164	NT	NT	22 ± 10	8 ± 2	NT
類縁物質A*	512	NT	NT	21 ± 6	11 ± 1	NT
類縁物質A*	1600	NT	NT	T	9 ± 3 T	NT
類縁物質A*	5000	NT	NT	T	T	NT
Positive Controls						
2-aminoanthracene	2.5	NT	NT	281 ± 19	513 ±13	NT

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17B OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES Study Number: 504677 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Experiment 3 Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL/plate	NT	117 ± 11	NT	NT	NT
類縁物質A*	17	NT	138 ± 12	NT	NT	NT
類縁物質A*	52	NT	119 ± 7	NT	NT	NT
類縁物質A*	164	NT	119 ± 19	NT	NT	NT
類縁物質A*	512	NT	111 ± 13 T	NT	NT	NT
類縁物質A*	1600	NT	T	NT	NT	
類縁物質A*	5000	NT	T	NT	NT	NT
Positive Controls						
Methylmethanesulfonate	650	NT	1040 ± 90	NT	NT	NT
Experiment 3 With Metabolic Activation (10% S9)						
DMSO	0.1 mL/plate	NT	131 ± 6	NT	NT	NT
類縁物質A*	17	NT	125 ± 8	NT	NT	NT
類縁物質A*	52	NT	102 ± 4	NT	NT	NT
類縁物質A*	164	NT	116 ± 8	NT	NT	NT
類縁物質A*	512	NT	139 ± 5	NT	NT	NT
類縁物質A*	1600	NT	236 ± 13 T	NT	NT	NT
類縁物質A*	5000	NT	T	NT	NT	NT
Positive Controls						
2-aminoanthramine	2	NT	1885 ± 119	NT	NT	NT

Criteria for significance: 2x (TA 100) and 3x (TA 98, TA 1535, TA 1537 and WP2 *uvrA* pKM101) over controls.
DMSO = Dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NT = Not tested; S9 = Postmitochondrial supernatant; T = Toxic; Cytotoxicity observed as either absence of background lawn, presence of microcolonies, or a reduced background lawn.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17C OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES

Report Title: Evaluation of the Mutagenic Activity of 類縁物質A* in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay

Test Article: 類縁物質A*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strain: *Salmonella typhimurium* strain TA100
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9
Vehicles: **For Test Article:** Acetone
For Positive Controls: DMSO
Number of Independent Assays: 1
Number of Replicate Cultures: 3
Study Number: 507970
Lot Number: [redacted]0101
GLP Compliance: Yes
S9 Batch Number: Not reported
Date of Treatment: [redacted] to [redacted]
Treatment: Plate incorporation for 48 ± 4 hours with and without metabolic activation
Cytotoxic Effects: A reduced background lawn was observed at concentrations ≥878 µg/plate in the absence of S9 and at concentrations ≥1600 µg/plate in the presence of S9
Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3 ± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA* pKM101
Without Metabolic Activation						
Acetone	0.05 mL/plate	NT	121 ± 17	NT	NT	NT
類縁物質A*	17	NT	103 ± 2	NT	NT	NT
類縁物質A*	52	NT	94 ± 21	NT	NT	NT
類縁物質A*	164	NT	95± 11	NT	NT	NT
類縁物質A*	275	NT	82 ± 11	NT	NT	NT
類縁物質A*	512	NT	93 ± 5, P	NT	NT	NT
類縁物質A*	878	NT	71 ± 14, P, T	NT	NT	NT
類縁物質A*	1600	NT	P, T	NT	NT	NT
類縁物質A*	2800	NT	P, T	NT	NT	NT
類縁物質A*	5000	NT	P, T	NT	NT	NT
Positive Controls						
Methyl Methanesulfonate	650	NT	554 ± 229	NT	NT	NT
With Metabolic Activation						
Acetone	0.05 mL/plate	NT	107 ± 9	NT	NT	NT

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17C OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES — Study Number: 507970 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3 ± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA* pKM101
類縁物質A*	17	NT	88 ± 20	NT	NT	NT
類縁物質A*	52	NT	97 ± 8	NT	NT	NT
類縁物質A*	164	NT	107 ± 7	NT	NT	NT
類縁物質A*	275	NT	110 ± 6	NT	NT	NT
類縁物質A*	512	NT	97 ± 7, P	NT	NT	NT
類縁物質A*	878	NT	85 ± 8, P	NT	NT	NT
類縁物質A*	1600	NT	67 ± 8, P, T	NT	NT	NT
類縁物質A*	2800	NT	47 ± 15 P, T	NT	NT	NT
類縁物質A*	5000	NT	P, T	NT	NT	NT
Positive Controls						
2-aminoanthramine	2	NT	981 ± 105	NT	NT	NT

Criteria for significance: 2x (TA 100) controls.
DMSO = Dimethyl sulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; NT = Not tested; P = Precipitate; S9 = Postmitochondrial supernatant; T = Toxic.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17D OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES

Report Title: Evaluation of the Mutagenic Activity of 類縁物質B* in the Salmonella Typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia Coli Reverse Mutation Assay

Test Article: 類縁物質B*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells
Strains: *Salmonella typhimurium, Escherichia coli*
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9

Number of Independent Assays: 2
Number of Replicate Cultures: 3

Study Number: 504698
Lot Number: E010014831
GLP Compliance: Yes
S9 Batch Number: Not reported
Date of Treatment: [redacted] to [redacted]

Vehicles: **For Test Article:** DMSO
For Positive Controls: DMSO with the exception of sodium azide which uses saline
Treatment: Plate incorporation for 48 ± 4 hours with and without metabolic activation
Cytotoxic Effects: None
Genotoxic Effects: None

Test Article	Dose (µg/plate)	Preliminary Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL	14 ± 0	122 ± 12	17 ± 4	12 ± 3	21 ± 5
類縁物質B*	3	NT	105 ± 9	NT	NT	30 ± 16
類縁物質B*	10	NT	126 ± 33	NT	NT	31 ± 11
類縁物質B*	33	19 ± 7	124 ± 28	13 ± 2	6 ± 4	28 ± 5
類縁物質B*	100	19 ± 7	101 ± 16	19 ± 8	5 ± 2	38 ± 7
類縁物質B*	333	17 ± 3	118 ± 9	19 ± 1	4 ± 2	34 ± 5
類縁物質B*	1000	18 ± 2	109 ± 8	16 ± 6	8 ± 9	29 ± 8
類縁物質B*	3330	24 ± 6P	113 ± 20P	17 ± 2P	4 ± 2P	30 ± 4P
類縁物質B*	5000	NT	NS, P	NT	NT	NS, P
Positive Controls						
2-Nitrofluorene	10	929 ± 45	NT	NT	NT	NT
ICR-191	2.5	NT	NT	NT	540 ± 60	NT
4-NQO	15	NT	NT	NT	NT	1318±94
MMS	650	NT	976±88	NT	NT	NT
Sodium Azide	5	NT	NT	697 ± 32	NT	NT

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17D OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES Study Number: 504698 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
With Metabolic Activation (5% S9)						
DMSO	0.1 mL	15 ± 5	115 ± 14	13 ± 1	6 ± 2	39 ± 11
類縁物質B*	3	NT	101 ± 19	NT	NT	41 ± 11
類縁物質B*	10	NT	109 ± 13	NT	NT	37 ± 3
類縁物質B*	33	18 ± 2	113 ± 1	10 ± 2	6 ± 3	37 ± 8
類縁物質B*	100	21 ± 8	108 ± 9	13 ± 1	6 ± 1	51 ± 5
類縁物質B*	333	14 ± 0	101 ± 7	10 ± 4	6 ± 5	42 ± 6
類縁物質B*	1000	16 ± 3	110 ± 18	7 ± 3	6 ± 2	38 ± 6
類縁物質B*	3330	20 ± 5P	100 ± 3P	11 ± 4P	4 ± 2P	42 ± 3P
類縁物質B*	5000	NT	NS, P	NT	NT	NS, P
Positive Controls						
2-aminoanthramine	1	790 ± 116	1321 ± 336	NT	NT	NT
2-aminoanthramine	2.5	NT	NT	290 ± 8	234 ± 17	NT
2-aminoanthramine	15	NT	NT	NT	NT	162 ± 107

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

2.6.7.17D OTHER TOXICITY STUDIES: IMPURITIES Study Number: 504698 (continued)

Test Article	Dose (µg/plate)	Definitive Assay Revertant Colony Counts (Mean of 3± SD)				
		Salmonella typhimurium				*Escherichia coli*
		TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 *uvrA*
Without Metabolic Activation						
DMSO	0.1 mL	15 ± 3	127 ± 37	18 ± 5	9 ± 1	28 ± 6
類縁物質B*	33	15 ± 1	120 ± 2	33 ± 12	6 ± 4	21 ± 2
類縁物質B*	100	13 ± 4	128 ± 4	18 ± 4	4 ± 3	37 ± 7
類縁物質B*	333	13 ± 4	111 ± 4	16 ± 7	5 ± 3	26 ± 3
類縁物質B*	1000	11 ± 5	108 ± 9	20 ± 5	6 ± 1	27 ± 13
類縁物質B*	3330	23 ± 8P	105 ± 9P	13 ± 2P	8 ± 6P	30 ± 12P
Positive Controls						
2-Nitrofluorene	10	992 ± 43	NT	NT	NT	NT
ICR-191	2.5	NT	NT	NT	463 ± 35	NT
4-NQO	15	NT	NT	NT	NT	1098 ± 24
MMS	650	NT	1051 ± 33	NT	NT	NT
Sodium Azide	5	NT	NT	512 ± 42	NT	NT
With Metabolic Activation (10% S9)						
DMSO	0.1 mL	18 ± 2	97 ± 13	10 ± 5	10 ± 4	39 ± 9
類縁物質B*	33	20 ± 10	106 ± 18	12 ± 2	8 ± 5	38 ± 11
類縁物質B*	100	17 ± 6	121 ± 18	10 ± 4	6 ± 4	36 ± 7
類縁物質B*	333	25 ± 3	106 ± 12	7 ± 3	6 ± 2	29 ± 9
類縁物質B*	1000	23 ± 4	107 ± 20	17 ± 8	8 ± 2	35 ± 7
類縁物質B*	3330	19 ± 4P	110 ± 14P	9 ± 3P	9 ± 5P	39 ± 12P
Positive Controls						
2-aminoanthramine	1	444 ± 27	NT	NT	NT	NT
2-aminoanthramine	2	NT	1583 ± 5	NT	NT	NT
2-aminoanthramine	2.5	NT	NT	182 ± 16	NT	NT
2-aminoanthramine	5	NT	NT	NT	462 ± 31	NT
2-aminoanthramine	15	NT	NT	NT	NT	206 ± 20

Criteria for significance: 2x (TA 100) and 3x (TA 98, TA 1535, TA 1537 and WP2 *uvrA*) over controls.
DMSO = Dimethyl sulfoxide; 4-NQO = 4-nitroquinoline N-oxide; MMS = Methyl methanesulfonate; GLP = Good Laboratory Practice; NT = Not tested; NS = Not Scored; P = Precipitate; S9 = Postmitochondrial supernatant.

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。