目次

2.6.7 毒性試験 ..... 2
2.6.7.1 毒性試験概要表 ..... 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 ..... 12
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 ..... 16
2.6.7.4 被験物質（バッチ毎）一覧 ..... 21
2.6.7.5 単回投与毒性試験 ..... 25
2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験 ..... 26
2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験 ..... 28
2.6.7.8 遺伝毒性：In Vitro ..... 65
2.6.7.9 遺伝毒性試験: In Vivo ..... 70
2.6.7.10 がん原性試験 ..... 71
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 84
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 ..... 87
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生毒性試験 ..... 90
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生試験 ..... 101
2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験 ..... 111
2.6.7.16 局所刺激性試験 ..... 112
2.6.7.17 その他の毒性試験 ..... 113

## 2.6.7 毒性試験

### 2.6.7.1 毒性試験概要表

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 単回投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 経口 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 単回投与+2 週間回復期間 | 0, 500, 1000, 1500, 2000 | 適 | [redacted], Italy | N833-Q1511 (9750086) | 4.2.3.1-01 |
| 静脈内 | ラット／Crl:CD（SD） | 静脈内 | 単回投与+2 週間回復期間 | 0, 25, 40, 70, 100 | 適 | [redacted], Italy | N832-Q1510 (9750085) | 4.2.3.1-02 |
| ラット反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| ラット 4 週間 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 4 週間 | 0, 50, 100, 200 | 適 | [redacted], Italy | N596-Q1354 (9550005) | 4.2.3.2-01 |
| ラット 4 週間+4 週間回復期間 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 4 週間 | 0, 20, 60, 100, 500 | 適 | [redacted], Italy | N814-Q1505 (9750253) | 4.2.3.2-02 |
| ラット 13 週間+4 週間回復期間 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 15, 30, 80 | 適 | [redacted], Italy | 7552 | 4.2.3.2-03-01 |
| ラット 13 週間+4 週間回復期間（試験番号 7552）の TK 報告書 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 15, 30, 80 | 適 | [redacted], Switzerland | IPAS-NW-1015 (RTC Prot. No.626/S Vent) | 4.2.3.2-03-03 |
| ラット 13 週間+4 週間回復期間（試験番号 7552）の病理組織学的再評価 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 15, 30, 80 | 適 | [redacted] Italy | RF3230 | 4.2.3.2-03-02 |
| ラット 26 週間+8 週間回復期間 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 26 週間 | 0, 5, 15, 45 | 適 | [redacted], Italy | 8724 | 4.2.3.2-04-01 |
| ラット 26 週間+8 週間回復期間の病理組織学的再評価 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 26 週間 | 0, 5, 15, 45 | 適 | [redacted], Italy | RF3240 | 4.2.3.2-04-02 |
| ラット 26 週間+6 週間回復期間 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 26 週間 | 0, 60, 120, 180 | 適 | [redacted], Italy | RE6230 (IMP28452) | 4.2.3.2-05-01 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット 26 週間+6 週間回復期間（試験番号 RE6230）の肺組織に対する電子顕微鏡観察 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 26 週間 | 0, 60, 120, 180 | 適 | [redacted], Italy | RF3950 | 4.2.3.2-05-02 |
| サル反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| サル 4 週間 | サル／カニクイ | 経鼻胃チューブ強制経口投与 | 4 週間 | 0, 50, 100, 200 | 適 | [redacted], Italy | N636-Q1392 (9550237) | 4.2.3.2-06 |
| サル 4 週間+2 週間回復期間 | サル／カニクイ | 経鼻胃チューブ強制経口投与 | 4 週間 | 0, 20, 40, 80, 120 | 適 | [redacted], Italy | N822-Q1509 (9750107) | 4.2.3.2-07 |
| サル 13 週間+6 週間回復期間 | サル／カニクイ | 経鼻胃チューブ強制経口投与 | 13 週間 | 0, 10, 20, 50 | 適 | [redacted], Italy | 991180 | 4.2.3.2-08-01 |
| サル 13 週間+6 週間回復期間（試験番号 991180）のトキシコキネティクス報告書 | サル／カニクイ | 経鼻胃チューブ強制経口投与 | 13 週間 | 0, 10, 20, 50 | 適 | [redacted], Switzerland | IPAS-NW-1015 (RBM Exp. No.991180) | 4.2.3.2-08-02 |
| サル 39 週間+8 週間回復期間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 39 週間 | 0, 3.2, 8, 20 | 適 | [redacted], France | 21893TCP | 4.2.3.2-09 |
| サル 26/39 週間+8 週間回復期間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 26/39 週間 | 0, 30, 50, 70 | 適 | [redacted], France | 30939 TCP | 4.2.3.2-10-01 |
| サル 26/39 週間（試験番号 30939TCP）の眼検体に対する病理組織学的再評価 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 26/39 週間 | 0, 30, 50, 70 | 非適 | [redacted], USA | 833-001 | 4.2.3.2-10-02 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a] | | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット併用投与毒性試験 | | | | | | | | | |
| 併用投与毒性：ラット 4 週間 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 4 週間 | 1 回目/日の投与量：<br>Group 1: S+L/C 0+0/0<br>Group 2: S+L/C 50+40/10<br>Group 3: S+L/C 100+40/10<br>Group 4: S+L/C 150+40/10<br>Group 5: S+L/C 0+40/10 | 2 回目/日の投与量<br>L/C 0/0<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10 | 非適 | [redacted], UK | SOI0024 | 4.2.3.2-11 |
| 併用投与毒性：ラット 13 週間+4 週間回復期間 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 13 週間 | 1 回目/日の投与量：<br>Group 1: S+L/C 0+0/0<br>Group 2: S+L/C 25+40/10<br>Group 3: S+L/C 75+40/10<br>Group 4: S+L/C 125+40/10<br>Group 5: S+L/C 125+0/0<br>Group 6: S+L/C 0+40/10 | 2 回目/日の投与量:<br>L/C 0/0<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10<br>L/C 0/0<br>L/C 40/10 | 適 | [redacted], UK | SOI0053 | 4.2.3.2-13 |
| サル併用投与毒性試験 | | | | | | | | | |
| 併用投与毒性：サル漸増投与 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 用量漸増 | S+P: 0+1, 0+2, 0+3, 25+1, 50+2, 75+3 | | 非適 | [redacted], Italy | RE8410 (IMP28941) | 4.2.3.2-15 |
| 併用投与毒性：サル 4 週間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 4 週間 | 1 回目/日の投与量:<br>Group 1: S+L/C 0+0/0<br>Group 2: S+L/C 50+40/10<br>Group 3: S+L/C 0+40/10 | 2 回目/日の投与量:<br>L/C 0/0<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10 | 適 | [redacted], UK | SOI0022 | 4.2.3.2-12 |
| 併用投与毒性：サル 13 週間+13 週間回復期間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 13 週間 | S+P: 0/0, 10/0.4, 10/2, 50/2, 50/0, 0/2 | | 適 | [redacted], Germany | 22972 | 4.2.3.2-16 |
| 併用投与毒性：サル 13 週間+4 週間回復期間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 13 週間 | 1 回目/日の投与量<br>S+L/C: 0+0/0<br>S+L/C: 50+0/0<br>S+L/C: 0+40/10→0+20/5[b]<br>S+L/C: 20+40/10→20+20/5[c]<br>S+L/C: 50+40/10→50+20/5[c] | 2 回目/日の投与量<br>L/C: 0/0<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10→20/5[b]<br>L/C: 40/10→20/5[c]<br>L/C: 40/10→20/5[c] | 適 | [redacted], UK | SOI0052 | 4.2.3.2-14 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット及びサル静脈内投与毒性試験 | | | | | | | | |
| ラット1週間静脈内投与 | ラット／Crl:CD（SD） | 静脈内 | 1 週間 | M: 0, 1.5, 5, 15, 30, 40, 50<br>F: 0, 1.5, 5, 15, 30, 50, 60 | 非適 | , Italy | RE8520 (IMP28963) | 4.2.3.2-17 |
| ラット2週間静脈内投与+2 週間回復期間 | ラット／Crl:CD（SD） | 静脈内 | 2 週間 | 0, 10, 20, 40 | 適 | , Italy | RE9970 (IMP29396) | 4.2.3.2-18 |
| サル MTD 試験 | サル／カニクイ | 静脈内 | 用量漸増 | 5, 10, 20, 50, 30 | 非適 | , Italy | RE8600 (IMP28961) | 4.2.3.2-19 |
| サル2週間静脈内投与+2 週間回復期間 | サル／カニクイ | 静脈内 | 2 週間 | 0, 3, 10, 30 | 適 | , Italy | RE8320 (IMP29153) | 4.2.3.2-20 |
| 遺伝毒性試験：In Vitro | | | | | | | | |
| 遺伝子突然変異試験 | Salmonella typhimurium 及び大腸菌 | in vitro | 48 時間 | 156.25～5000 µg/plate | 適 | , Italy | N704-Q1448 (9550240) | 4.2.3.3.1-01 |
| DNA 修復試験 | ラット／肝細胞初代培養 | in vitro | 20 時間 | 1.0～500 µg/mL | 適 | , Italy | N709-Q1452 (9550267) | 4.2.3.3.1-03 |
| 遺伝子突然変異試験 | マウスリンフォーマ L5178Y $TK^{+/-}$細胞 | in vitro | 3 及び 24 時間 | 0.586～5000 µg/mL | 適 | , Italy | 8701 | 4.2.3.3.1-02 |
| 遺伝毒性試験：In Vivo | | | | | | | | |
| 小核試験 | マウス／Hsd:ICR（CD-1） | （強制）経口投与 | 単回投与 | 0, 250, 500, 1000 | 適 | , Italy | 8768 | 4.2.3.3.2-01 |
| がん原性試験 | | | | | | | | |
| マウス4週間予備試験 | マウス／Crl:CD-1 | （強制）経口投与 | 4 週間 | 0, 50, 100, 300, 500 | 適 | , UK | ONP001 | 4.2.3.4.1-01 |
| マウス 13 週間用量設定試験 | マウス／Crl:CD-1 | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 100, 200, 375→250[d)] | 適 | , UK | ONP002 | 4.2.3.4.1-02 |
| ラット 13 週間用量設定試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 100, 200, 300→250[e)] | 適 | | ONP003 | 4.2.3.4.1-03 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | [redacted], UK | | |
| 2 年間バイオアッセイ | マウス／Crl:CD-1 | （強制）経口投与 | 104 週間 | 0, 50, 100, 200 | 適 | [redacted], UK | ONP004 | 4.2.3.4.1-04 |
| 2 年間バイオアッセイ | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 104 週間 | 0, 25, 50, 100 | 適 | [redacted], UK | ONP005 | 4.2.3.4.1-05 |
| 生殖発生毒性試験 | | | | | | | | |
| ラット受胎能及び初期胚の発生に関する試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | M：交尾前から交尾終了後 14 日目まで 4 週間<br>F：交尾前から妊娠 6 日目まで 14 日間 | 0, 50, 100, 150 | 適 | [redacted], UK | OVZ0006 | 4.2.3.5.1-01 |
| ラット胚・胎児発生に関する DRF 試験 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 15 日目 | 0, 200, 300, 400 | 非適 | [redacted], Italy | 9380EXT | 4.2.3.5.2-01 |
| ラット胚・胎児発生に関する DRF 試験 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 15 日目 | 0, 50, 100, 150 | 非適 | [redacted], Italy | 12210EXT | 4.2.3.5.2-02 |
| ラット胚・胎児発生試験 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 15 日目 | 0, 50, 100, 150 | 適 | [redacted], Italy | 9382 | 4.2.3.5.2-05 |
| 非妊娠ウサギ DRF 試験 | ウサギ／NZW | （強制）経口投与 | 漸増投与 | 0, 15, 30, 90, 270, 180 | 非適 | [redacted], Italy | 9548EXT | 4.2.3.5.2-03 |
| ウサギ胚・胎児発生に関する DRF 試験 | ウサギ／NZW | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 18 日目 | 0, 25, 50, 100, 120 | 非適 | [redacted], Italy | 9381EXT | 4.2.3.5.2-04 |
| ウサギ胚・胎児発生試験 | ウサギ／NZW | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 18 日目 | 0, 25, 50, 100 | 適 | [redacted], Italy | 19030 | 4.2.3.5.2-06 |
| 併用投与毒性：ラット胚・胎児発生に関する DRF 試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 8 日目から 17 日目 | 1 回目/日の用量:<br>Group 1: S+L/C: 0+0/0<br>Group 2: S+L/C: 50+40/10<br>Group 3: S+L/C: 100+40/10<br>Group 4: S+L/C: 150+40/10<br>2 回目/日の用量:<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10 | 非適 | [redacted], UK | SOI0020 | 4.2.3.5.2-07 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併用投与毒性：ラット胚・胎児発生試験 | ラット／Crl:C（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 8 日目から 17 日目 | 1 回目/日の用量:<br>Group 1: S+L/C: 0+0/0<br>Group 2: S+L/C: 0+40/10<br>Group 3: S+L/C: 25+40/10<br>Group 4: S+L/C: 50+40/10<br>Group 5: S+L/C: 100+40/10<br>Group 6: S+L/C: 100+0/0 | 2 回目/日の用量:<br>0<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 0/0 | 適 | [redacted], UK | SOI0057 | 4.2.3.5.2-10 |
| 併用投与毒性：非妊娠ウサギ DRF 試験 | ウサギ／NZW | （強制）経口投与 | 14 日間 | 1 回目/日の用量:<br>Group 1: S+L/C: 0+40/10<br>Group 2: S+L/C: 100+40/10<br>Group 3: S+L/C: 200+40/10 | 2 回目/日の用量:<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10 | 非適 | [redacted], UK | SOI0025 | 4.2.3.5.2-08 |
| 併用投与毒性：ウサギ胚・胎児発生に関する DRF 試験 | ウサギ／NZW | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 19 日目 | 1 回目/日の用量:<br>Group 1: S+L/C: 0+0/0<br>Group 2: S+L/C: 0+40/10<br>Group 3: S+L/C: 20+40/10<br>Group 4: S+L/C: 40+40/10<br>Group 5: S+L/C: 80+40/10<br>Group 6: S+L/C: 80+0/0 | 2 回目/日の用量:<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 0/0 | 適 | [redacted], UK | SOI0045 | 4.2.3.5.2-09 |
| 併用投与毒性：ウサギ胚・胎児発生試験 | ウサギ／NZW | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 19 日目 | 1 回目/日の用量:<br>Group 1: S+L/C: 0+0/0<br>Group 2: S+L/C: 0+40/10<br>Group 3: S+L/C: 4+40/10<br>Group 4: S+L/C: 12+40/10<br>Group 5: S+L/C: 40+40/10<br>Group 6: S+L/C: 40+0/0 | 2 回目/日の用量:<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 0/0 | 適 | [redacted], UK | SOI0046 | 4.2.3.5.2-11 |
| ラット出生前及び出生後の発生に関する DRF 試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から授乳 20 日目 | 0, 50, 100, 150 | | 非適 | [redacted], UK | ONP007 | 4.2.3.5.3-01 |
| ラット出生前及び出生後の発生に関する DRF 試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から授乳 20 日目<br><br>14 日間（非妊娠） | 0, 12.5, 25, 37.5, 50<br><br>50（非妊娠） | | 適 | [redacted], UK | SOI0021 | 4.2.3.5.3-02 |
| ラット出生前及び出生後の発生毒性主要試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から授乳 20 日目 | 0, 4.0, 12.5, 37.5 | | 適 | [redacted], UK | SOI0059 | 4.2.3.5.3-03 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット毒性発現の機序に関する出生前及び出生後の発生毒性試験 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から授乳 20 日目 | 0, 50 | 適 | [redacted], UK | SOI0065 | 4.2.3.5.3-04 |
| ラット毒性発現の機序に関する出生前及び出生後の発生毒性試験 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 19 日目、又は授乳 1 日目から 20 日目 | 0, 50 | 適 | [redacted], Italy | RF0820 (IMP29559.1) | 4.2.3.5.3-05 |
| 局所刺激性試験 | | | | | | | | |
| 静脈内及び血管周囲 | ウサギ／NZW | 静脈内及び血管周囲注入 | 単回投与 | 5 mg/匹 | 適 | [redacted], Italy | RF1270 (IMP29611) | 4.2.3.6-01 |
| 眼刺激性 | ウサギ／NZW | 点眼 | 単回投与 | 100 mg/右眼 | 適 | [redacted] Italy | N965-Q1569 (9850066) | 4.2.3.6-03 |
| 皮膚刺激性 | ウサギ／NZW | 皮膚塗布 | 4 時間 | 500 mg/匹 | 適 | [redacted] Italy | N964-Q1568 (9750309) | 4.2.3.6-02 |
| その他の試験：毒性発現の機序に関する試験 | | | | | | | | |
| 単回投与後の網膜の神経伝達物質の濃度 | ラット／ SD | （強制）経口投与 | 単回投与 | 0, 150 | 非適 | [redacted] Italy | 1209024 | 4.2.3.7.3-01 |
| 有色素ラット 2 週間 | ラット／ Long Evans | （強制）経口投与 | 2 週間 | 0, 50, 100, 150 | 非適 | [redacted], UK | SOI0044 | 4.2.3.7.3-02 |
| アルビノラット 2 週間 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 2 週間 | Group 1: S+P 0+0<br>Group 2: S+P 50+25<br>Group 3: S+P 100+25<br>Group 4: S+P 0+25 | 適 | [redacted], UK | SOI0055 | 4.2.3.7.3-03 |
| アルビノラット 2 週間 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 2 週間 | Group 1: S+P 0+0<br>Group 2: S+P 50+0<br>Group 3: S+P 100+0<br>Group 4: S+P 100+25 | 適 | [redacted], UK | SOI0066 | 4.2.3.7.3-04 |
| 併用投与毒性：ラット 2 週間 | ラット／ Crl:CD（SD）及び Long Evans | （強制）経口投与 | 2 週間 | S+P: 0+0, 125+25, 0+25 | 適 | [redacted], UK | SOI0064 | 4.2.3.7.3-05 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アルビノ及び有色素ラット 13 週間 | ラット／ Crl:CD（SD）及び Long Evans | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 125 | 適 | [redacted], UK | SOI0056 | 4.2.3.7.3-06 |
| 併用投与毒性：アルビノ及び有色素ラット 13 週間 | ラット／ Crl:CD（SD）及び Long Evans | （強制）経口投与 | 13 週間 | S+P: 0+0, 0+25, 5+25, 15+25, 50+25, 15+0, 50+0 | 適 | [redacted], UK | SOI0054 | 4.2.3.7.3-07 |
| 網膜の機能的及び形態学的変化 | ラット／ Long Evans | （強制）経口投与 | 15 日間の後、休薬（最長 55 日間） | S+P: 0+0, 25+0, 125+0, 200+0, 125+25, 0+25 | 非適 | [redacted], Germany | STC trial 378_10087 [redacted] | 4.2.3.7.3-08 |
| 網膜の機能的及び形態学的変化の初期の発症 | ラット／ Long Evans | （強制）経口投与 | 1～3 日間及び 2 週間休薬期間 | 0, 125 | 非適 | [redacted], Germany | STC trial 378_10092 [redacted] | 4.2.3.7.3-09 |
| 網膜萎縮の毒性発現の機序に関する試験 | ラット／ Crl:LE Long Evans | （強制）経口投与 | 最長 4 週間 | 0, 25, 125 | 適 | [redacted], Germany | T16169 | 4.2.3.7.3-10 |
| 異なる照度での光照射後の眼評価 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 4 週間 | 0, 75, 150 | 適 | [redacted], Italy | RE8900 (IMP29082) | 4.2.3.7.3-11 |
| アルビノ及び有色素ラットにおけるトキシコキネティクス評価 | ラット／ Crl:CD（SD） Long Evans | （強制）経口投与 | 単回 | 50, 150 | 適 | [redacted], UK | SOI0058 | 4.2.3.7.3-12 |
| その他の試験：依存性試験 | | | | | | | | |
| 雄ラット 身体依存性試験 | ラット／SD | （強制）経口投与 | 28 日間 | サフィナミド: 0, 50, 100<br>モルヒネ: 60 | 非適 | [redacted] UK | RS1415 | 4.2.3.7.4-01 |
| 雌ラット 身体依存性試験 | ラット／SD | （強制）経口投与 | 28 日間 | サフィナミド: 0, 50, 100<br>モルヒネ: 60 | 非適 | [redacted] UK | RS1425 | 4.2.3.7.4-02 |
| 薬物自己投与試験 | アカゲザル | 静脈内投与（強制＋自己投与） | 用量漸増 | サフィナミド: 0.3, 1.0, 1.5<br>コカイン: 0.032<br>生理食塩水 | 非適 | [redacted] UK | RS1417 | 4.2.3.7.4-03 |

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/日)[a)] | GLP<br>適用 | 試験施設 | 試験番号<br>(対応する<br>報告書番号) | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 薬物弁別試験 | ラット／<br>Lister Hooded | （強制）経口投与 | 単回投与 | サフィナミド: 50, 100<br>*d*-アンフェタミン: 0.125, 0.5, 1.0<br>フェンテルミン: 1.0, 2.0, 3.0 | 非適 | [redacted]<br>UK | RS1414 | 4.2.3.7.4-04 |
| 薬物弁別試験 | ラット／<br>Lister Hooded | （強制）経口投与 | 単回投与 | サフィナミド: 50, 100<br>ミダゾラム: 0.5, 1.0, 1.5<br>アルプラゾラム: 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 | 非適 | [redacted]<br>UK | RS1426 | 4.2.3.7.4-05 |
| その他の試験：代謝物の毒性試験 | | | | | | | | |
| 単回投与 | ラット／Hsd:SD | （強制）経口投与 | 単回投与 | サフィナミド: 800, 1000<br>NW-1153 及び NW-1689: 1000 | 適 | [redacted]<br>, Italy | 39880 | 4.2.3.7.5-01 |
| 遺伝子突然変異試験 | Salmonella typhimurium | プレート法及びプレインキュベーション法 | 72 時間 | NW-1153: 39.1～2500 µg/plate<br>NW-1689: 19.5～5000 µg/plate | 適 | [redacted]<br>, Italy | 42660 | 4.2.3.7.5-02 |
| 遺伝子突然変異試験 | Salmonella typhimurium 及び E.coli | プレート法 | 2～3 日間 | NW-1689AG: 5～5000 µg/plate | 適 | [redacted]<br>, Germany | T17788 | 4.2.3.7.5-03 |
| 小核試験 | V79 チャイニーズハムスター細胞 | in vitro | 3 又は 24 時間 | NW-1689AG: 0.5～5000 µg/mL | 適 | [redacted]<br>, Germany | T17789 | 4.2.3.7.5-04 |
| その他の試験：不純物の毒性試験 | | | | | | | | |
| ラット 2 週間 | ラット／<br>Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 2 週間 | 類縁物質A*: 0, 50, 100, 200, 500 | 非適 | [redacted]<br>, Italy | RF3270 | 4.2.3.7.6-01 |
| ラット 4 週間 | ラット／<br>Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 4 週間 | 類縁物質A*: 0, 25, 50, 100;<br>サフィナミド: 100 | 適 | [redacted]<br>, Italy | RF3280 | 4.2.3.7.6-02 |
| 遺伝子突然変異試験 | Salmonella typhimurium | プレート法 | 該当なし | 類縁物質B* ([redacted]): 5～5000 µg/plate<br>類縁物質C* ([redacted]):<br>5～5000 µg/plate | 非適 | [redacted]<br>, Germany | T17514 | 4.2.3.7.6-03 |
| 小核試験 | V79 チャイニーズハムスター細胞 | in vitro | 3 及び 24 時間 | 類縁物質C* ([redacted]):<br>5～1580 µg/mL | 非適 | [redacted]<br>, Germany | T17515 | 4.2.3.7.6-04 |
| 遺伝子突然変異試験 | Salmonella typhimurium 及び E. coli | プレート法 | 2～3 日間 | 5～5000 µg/plate　類縁物質A* | 適 | [redacted]<br>, Germany | T17900 | 4.2.3.7.6-05 |

＊新薬情報提供時に置き換えた。

| 試験の種類 | 種／系統 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日)[a)] | | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 小核試験 | V79 チャイニーズハムスター細胞 | in vitro | 3 及び 24 時間 | 1.58～500 µg/mL | 類縁物質A* | 適 | [redacted], Germany | T17938 | 4.2.3.7.6-06 |
| 変異原性ハザード評価 | 該当なし | in silico | 該当なし | 該当なし | | 非適 | Meiji Seika ファルマ株式会社 | S21461 | 4.2.3.7.6-07 |
| その他の試験：光毒性に関する試験 | | | | | | | | | |
| 吸収スペクトル | 該当なし | in vitro | 該当なし | サフィナミド: 0.05 mg/mL<br>NW-1153: 0.05 mg/mL<br>NW-1689: 0.005 mg/mL | | 非適 | [redacted] Italy | 1208053 | 4.2.3.7.7-01 |

a) 反復投与毒性試験で最大無毒性量（NOAEL）が設定されている場合は下線を付す。
b) レボドパ/カルビドパの投与量は、9 日目以降に減量した。
c) レボドパ/カルビドパの投与量は、15 日目以降に減量した。
d) 29 日目～35 日目に休薬し、36 日目以降減量した。
e) 18 日目～24 日目に休薬し、25 日目以降減量した。

MTD：最大耐量、DRF：用量設定、CD/SD：Sprague Dawley
M：雄、F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、L/C：レボドパ/カルビドパ

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

### 被験物質:サフィナミド

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| マウス経口投与毒性試験のトキシコキネティクス | | | | | | | | |
| マウス 13 週間 | マウス／ Crl:CD-1（ICR） | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 100, 200, 375→250[a)] | 適 | , UK | ONP002 | 4.2.3.4.1-02 |
| マウス 104 週間 | マウス／ Crl:CD-1 (ICR) BR | （強制）経口投与 | 104 週間 | 0, 50, 100, 200 | 適 | , UK | ONP004 | 4.2.3.4.1-04 |
| ラット経口投与毒性試験のトキシコキネティクス | | | | | | | | |
| ラット単回 | ラット／ Crl:CD（SD） Long Evans | （強制）経口投与 | 単回 | 50, 150 | 適 | , UK | SOI0058 | 4.2.3.7.3-12 |
| ラット単回 | ラット／ Hsd:SD | （強制）経口投与 | 単回 | サフィナミド: 800, 1000 NW-1153 及び NW-1689: 1000 | 適 | , Italy | 39880 | 4.2.3.7.5-01 |
| ラット 4 週間+ 4 週間回復期間 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 4 週間 | 0, 20, 60, 100, 500 | 適 | , Italy | N814-Q1505 (9750253) | 4.2.3.2-02 |
| ラット 13 週間 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 100, 200, 300→250[b)] | 適 | , UK | ONP003 | 4.2.3.4.1-03 |
| 毒性発現の機序に関する試験 | ラット／ Crl:CD（SD）及び Long Evans | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 125 | 適 | , UK | SOI0056 | 4.2.3.7.3-06 |
| ラット 13 週間+ 4 週間回復期間（7552 試験のトキシコキネティクス） | ラット／ Hsd:SD | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 15, 30, 80 | 適 | , Switzerland | IPAS-NW-1015 (RTC Prot. No.626/S Vent) | 4.2.3.2-03-03 |
| ラット 26 週間+ 8 週間回復期間 | ラット／ Hsd:SD | （強制）経口投与 | 26 週間 | 0, 5, 15, 45 | 適 | , Italy | 8724 | 4.2.3.2-04-01 |

CD/SD：Sprague Dawley
a) 29 日目～35 日目に休薬し、36 日目以降減量した。
b) 18 日目～24 日目に休薬し、25 日目以降減量した。

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット 26 週間+ 6 週間回復期間 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 26 週間 | 0, 60, 120, 180 | 適 | [redacted], Italy | RE6230 (IMP28452) | 4.2.3.2-05-01 |
| ラット 104 週間 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 104 週間 | 0, 25, 50, 100 | 適 | [redacted], UK | ONP005 | 4.2.3.4.1-05 |
| ラット 2 週間＋ 2 週間回復期間 | ラット／ Crt:CD(SD) | 静脈内 | 2 週間 | 0, 10, 20, 40 | 適 | [redacted], Italy | RE9970 (IMP29396) | 4.2.3.2-18 |
| サル反復投与毒性試験のトキシコキネティクス | | | | | | | | |
| サル 4 週間+ 2 週間回復期間 | サル／ カニクイ | （強制）経口投与 | 4 週間 | 0, 20, 40, 80, 120 | 適 | [redacted], Italy | N822-Q1509 (9750107) | 4.2.3.2-07 |
| サル 13 週間+ 6 週間回復期間（991180 試験のトキシコキネティクス） | サル／ カニクイ | （強制）経口投与 | 13 週間 | 0, 10, 20, 50 | 適 | [redacted], Switzerland | IPAS-NW-1015 (RBM Exp. No.991180) | 4.2.3.2-08-02 |
| サル 39 週間+ 8 週間回復期間 | サル／ カニクイ | （強制）経口投与 | 39 週間 | 0, 3.2, 8, 20 | 適 | [redacted], France | 21893TCP | 4.2.3.2-09 |
| サル 26/39 週間+ 8 週間回復期間 | サル／ カニクイ | （強制）経口投与 | 26／39 週間 | 0, 30, 50, 70 | 適 | [redacted], France | 30939 TCP | 4.2.3.2-10-01 |
| サル 2 週間＋ 2 週間回復期間 | サル／ カニクイ | 静脈内 | 2 週間 | 0, 3, 10, 30 | 適 | [redacted], Italy | RE8320 (IMP29153) | 4.2.3.2-20 |
| 妊娠動物のトキシコキネティクス | | | | | | | | |
| ラット胚・胎児発生試験 | ラット／ Hsd:SD | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 15 日目 | 0, 50, 100, 150 | 適 | [redacted], Italy | 9382 | 4.2.3.5.2-05 |
| ウサギ胚・胎児発生試験 | ウサギ／ NZW | （強制）経口投与 | 妊娠 6 日目から 18 日目 | 0, 25, 50, 100 | 適 | [redacted], Italy | 19030 | 4.2.3.5.2-06 |
| ラット出生前及び出生後の発生毒性試験 | ラット／ Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠6日目から授乳 20 日目 | 0, 4.0, 12.5, 37.5 | 適 | [redacted], UK | SOI0059 | 4.2.3.5.3-03 |

CD/SD：Sprague Dawley 、NZW：ニュージーランドホワイト

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| プラミペキソールとの併用投与での反復投与毒性試験のトキシコキネティクス | | | | | | | | | |
| 併用投与毒性：アルビノ及び有色素ラット 13 週間 | ラット／Crl:CD（SD）及び Harlan Long Evans | （強制）経口投与 | 13 週間 | S+P: 0+0, 5+25, 15+25, 50+25, 15+0, 50+0 | | 適 | [redacted], UK | SOI0054 | 4.2.3.7.3-07 |
| 併用投与毒性：サル 13 週間+13 週間回復期間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 13 週間 | S+P: 0+0, 10+0.4, 10+2, 50+2, 0+2, 50+0 | | 適 | [redacted], Germany | 22972 | 4.2.3.2-16 |
| レボドパ/カルビドパとの併用投与での反復投与毒性試験のトキシコキネティクス | | | | | | | | | |
| 併用投与毒性：ラット 13 週間 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 13 週間 | 1 回目/日の投与量:<br>Group 1: S+L/C 0+0/0<br>Group 2: S+L/C 25+40/10<br>Group 3: S+L/C 75+40/10<br>Group 4: S+L/C 125+40/10<br>Group 5: S+L/C 125+0/0<br>Group 6: S+L/C 0+40/10 | 2 回目/日の投与量:<br>L/C 0/0<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10<br>L/C 40/10<br>L/C 0/0<br>L/C 40/10 | 適 | [redacted], UK | SOI0053 | 4.2.3.2-13 |
| 併用投与毒性：サル 13 週間+4 週間回復期間 | サル／カニクイ | （強制）経口投与 | 13 週間 | 1 回目/日の投与量<br>S+L/C: 0+0/0<br>S+L/C: 50+0/0<br>S+L/C: 0+40/10→0+20/5[c)]<br>S+L/C: 20+40/10→20+20/5[d)]<br>S+L/C: 50+40/10→50+20/5[d)] | 2 回目/日の投与量<br>L/C: 0/0<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10→20/5[c]<br>L/C: 40/10→20/5[d]<br>L/C: 40/10→20/5[d] | 適 | [redacted], UK | SOI0052 | 4.2.3.2-14 |
| レボドパ/カルビドパとの併用投与での妊娠動物のトキシコキネティクス | | | | | | | | | |
| 併用投与毒性：ラット胚・胎児発生試験 | ラット／Crl:CD（SD） | （強制）経口投与 | 妊娠 8 日目から 17 日目 | 1 回目/日の投与量:<br>Group 1: S+L/C: 0+0<br>Group 2: S+L/C: 0+40/10<br>Group 3: S+L/C: 25+40/10<br>Group 4: S+L/C: 50+40/10<br>Group 5: S+L/C: 100+40/10<br>Group 6: S+L/C: 100+0/0 | 2 回目/日の投与量:<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 0/0 | 適 | [redacted], UK | SOI0057 | 4.2.3.5.2-10 |

CD/SD：Sprague Dawley 、S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、P：プラミペキソール

c) レボドパ/カルビドパの投与量は、9 日目以降に減量した。

d) レボドパ/カルビドパの投与量は、15 日目以降に減量した。

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | | GLP 適用 | 試験施設 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併用投与毒性：ウサギ胚・胎児発生試験 | ウサギ／NZW | (強制) 経口投与 | 妊娠 6 日目から 19 日目 | 1 回目/日の投与量:<br>Group 1: S+L/C: 0+0/0<br>Group 2: S+L/C: 0+40/10<br>Group 3: S+L/C: 4+40/10<br>Group 4: S+L/C: 12+40/10<br>Group 5: S+L/C: 40+40/10<br>Group 6: S+L/C: 40+0/0 | 2 回目/日の投与量: 適<br>L/C: 0/0<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 40/10<br>L/C: 0/0 | | [redacted], UK | SOI0046 | 4.2.3.5.2-11 |

NZW：ニュージーランドホワイト、S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ

## 2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧

| 試験番号<br>(対応する報告書番号) | 種 | 試験の種類 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別 | サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL) |
| ONP002 | CD-1 マウス | 13 週 | 100 | M | 4.01 | 33.71 | - | - | - | - |
| | | | 100 | F | 2.82 | 26.58 | - | - | - | - |
| | | | 200 | M | 7.19 | 63.91 | - | - | - | - |
| | | | 200 | F | 4.93 | 46.40 | - | - | - | - |
| | | | 375→250[a)] | M | 6.78 | 60.64 | - | - | - | - |
| | | | 375→250[a)] | F | 6.62 | 64.59 | - | - | - | - |
| ONP004 | CD-1 マウス | がん原性[c)] | 50 | M | 3.21[b)] | - | 0.70[b)] | - | 12.85[b)] | - |
| | | | 50 | F | 3.75[b)] | - | 0.79[b)] | - | 11.63[b)] | - |
| | | | 100 | M | 4.59[b)] | - | 0.94[b)] | - | 27.11[b)] | - |
| | | | 100 | F | 48.8[b)] | - | 0.98[b)] | - | 20.69[b)] | - |
| | | | 200 | M | 5.75[b)] | - | 1.39[b)] | - | 34.39[b)] | - |
| | | | 200 | F | 5.38[b)] | - | 1.29[b)] | - | 61.13[b)] | - |
| SOI0058 | SD ラット | トキシコキネティクス評価 | 50 | M | 2.86 | 12.1 | 0.60 | 2.7 | 24.00 | 327.0 |
| | | | 50 | F | 3.99 | 26.0 | 1.18 | 9.0 | 41.80 | 702.0 |
| | | | 150 | M | 8.16 | 120.0 | 1.50 | 21.9 | 92.40 | 1500.0 |
| | | | 150 | F | 8.20 | 148.0 | 2.46 | 44.1 | 121.00 | 2020.0 |
| | Long Evans ラット | | 50 | M | 2.62 | 13.3 | 0.84 | 4.7 | 24.90 | 422.0 |
| | | | 50 | F | 3.66 | 19.0 | 1.53 | 8.9 | 33.10 | 568.0 |
| | | | 150 | M | 9.01 | 71.9 | 1.62 | 16.2 | 80.40 | 1410.0 |
| | | | 150 | F | 7.81 | 106.0 | 2.71 | 39.1 | 102.00 | 1680.0 |
| 39880 | SD ラット | 単回投与 | 800 | M | NC | 237.9 | NC | 13.6 | NC | 2089.5 |
| | | | 800 | F | NC | 226.4 | NC | 34.1 | NC | 1936.0 |
| | | | NW-1153: 1000 | M | BLQ | BLQ | NC | 51.7 | NC | 2254.5 |
| | | | NW-1153: 1000 | F | BLQ | BLQ | NC | 147.8 | NC | 3050.9 |
| | | | NW-1689: 1000 | M | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | NC | 5327.7 |
| | | | NW-1689: 1000 | F | BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | NC | 6250.6 |
| N814-Q1505<br>(9750253) | CD ラット | 4 週 | 20 | M | 1.13 | 3.82 | - | - | - | - |
| | | | 20 | F | 2.32 | 11.92 | - | - | - | - |
| | | | 60 | M | 2.94 | 24.59 | - | - | - | - |
| | | | 60 | F | 4.22 | 26.70 | - | - | - | - |
| | | | 100 | M | 5.83 | 68.28 | - | - | - | - |
| | | | 100 | F | 7.07 | 58.72 | - | - | - | - |

CD/SD：Sprague Dawley、LE：Long Evans、M：雄、F：雌、-：測定せず、NC：算出せず、BLQ：定量下限未満

a) 29 日目～35 日目に休薬し、36 日目以降減量した。

b) 投与 1 時間後における濃度（$C_1$）

c) 52 週に測定した。

| 試験番号<br>(対応する報告書番号) | 種 | 試験の種類 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別 | サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL) |
| ONP003 | CD ラット | 13 週 | 100 | M | 3.98 | 26.05 | - | - | - | - |
| | | | 100 | F | 5.74 | 35.57 | - | - | - | - |
| | | | 200 | M | 5.71 | 40.12 | - | - | - | - |
| | | | 200 | F | 4.55 | 29.29 | - | - | - | - |
| | | | 300→250[a)] | M | 5.26 | 37.34 | - | - | - | - |
| | | | 300→250[a)] | F | 6.51 | 44.78 | - | - | - | - |
| 7552 | SD ラット | 13 週 | 15 | M | 0.68 | 1.90 | - | - | - | - |
| | | | 15 | F | 0.71 | 2.94 | - | - | - | - |
| | | | 30 | M | 1.58 | 7.77 | - | - | - | - |
| | | | 30 | F | 2.63 | 12.12 | - | - | - | - |
| | | | 80 | M | 4.57 | 46.00 | - | - | - | - |
| | | | 80 | F | 3.63 | 53.36 | - | - | - | - |
| SOI0056 | CD ラット | 13 週 | 125 | F | 8.28 | 81.4 | - | - | 251.0 | 5110 |
| | LE ラット | | 125 | F | 7.32 | 66.0 | - | - | 147.0 | 3130 |
| SOI0053 | CD ラット | 13 週 | 25+L/C* | M | 1.27 | 12.8 | - | - | 67.0 | 1080 |
| | | | 25+L/C* | F | 2.00 | 12.3 | - | - | 87.6 | 1490 |
| | | | 75+L/C* | M | 3.96 | 44.2 | - | - | 193.0 | 3270 |
| | | | 75+L/C* | F | 4.45 | 44.8 | - | - | 184.0 | 4000 |
| | | | 125+L/C* | M | 5.56 | 76.4 | - | - | 200.0 | 3890 |
| | | | 125+L/C* | F | 8.29 | 89.5 | - | - | 201.0 | 4010 |
| | | | 125 | M | 5.59 | 76.0 | - | - | 172.0 | 3700 |
| | | | 125 | F | 6.47 | 96.6 | - | - | 230.0 | 4800 |
| SOI0054 | CD ラット | 13 週 | 5+25 P | F | 0.39 | 3.75 | 0.13 | 1.18 | 42.8 | 936 |
| | LE ラット | | 5+25 P | F | 0.55 | 5.15 | 0.15 | 1.33 | 33.7 | 417 |
| | CD ラット | | 15+25 P | F | 1.25 | 13.20 | 0.36 | 3.71 | 83.4 | 1550 |
| | LE ラット | | 15+25 P | F | 2.38 | 15.10 | 0.40 | 5.29 | 70.5 | 953 |
| | CD ラット | | 50+25 P | F | 3.09 | 37.20 | 0.78 | 11.40 | 204.0 | 3400 |
| | LE ラット | | 50+25 P | F | 4.08 | 46.10 | 1.02 | 13.50 | 171.0 | 1870 |
| | CD ラット | | 15 | F | 1.46 | 11.40 | 0.48 | 3.42 | 48.4 | 1020 |
| | LE ラット | | 15 | F | 2.98 | 13.00 | 0.56 | 3.01 | 41.0 | 967 |
| | CD ラット | | 50 | F | 5.95 | 56.00 | 1.36 | 15.20 | 193.0 | 4020 |
| | LE ラット | | 50 | F | 6.45 | 55.50 | 1.35 | 16.70 | 164.0 | 3370 |

CD/SD：Sragueu Dawley、LE：Long Evans、M：雄、F：雌、L/C：レボドパ/カルビドパ、P：プラミペキソール、-： 測定せず

a) 8 日目～24 日目に休薬し、25 日目以降減量した。

* レボドパ/カルビドパ 40/10 mg/kg を 1 日 2 回投与

| 試験番号<br>(対応する報告書番号) | 種 | 試験の種類 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別 | サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0-24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0-24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0-24h}$<br>(μg·hr/mL) |
| 8724 | CD ラット | 26 週 | 5 | M | 0.17 | 0.71 | - | - | - | - |
| | | | 5 | F | 0.55 | 1.47 | - | - | - | - |
| | | | 15 | M | 0.55 | 2.16 | - | - | - | - |
| | | | 15 | F | 1.03 | 6.13 | - | - | - | - |
| | | | 45 | M | 2.52 | 18.59 | - | - | - | - |
| | | | 45 | F | 4.31 | 31.43 | - | - | - | - |
| RE6230<br>(IMP28452) | CD ラット | 26 週 | 60 | M | 5.05 | 63.26 | - | - | 74.07 | 1113.55 |
| | | | 60 | F | 6.72 | 71.13 | - | - | 182.33 | 3085.48 |
| | | | 120 | M | 5.27 | 80.24 | - | - | 136.33 | 2777.68 |
| | | | 120 | F | 8.90 | 113.80 | - | - | 252.67 | 5302.17 |
| | | | 180 | M | 7.45 | 141.79 | - | - | 155.00 | 3313.00 |
| | | | 180 | F | 8.39 | 147.45 | - | - | 166.67 | 3801.67 |
| ONP005 | CD ラット | がん原性 [a)] | 25 | M | 1.77 | 10.88 | 0.39 | 2.02 | 53.69 | 1094.78 |
| | | | 25 | F | 3.62 | 25.10 | 0.87 | 6.69 | 130.46 | 2673.23 |
| | | | 50 | M | 2.59 | 33.78 | 0.59 | 6.00 | 112.64 | 2161.36 |
| | | | 50 | F | 4.34 | 54.82 | 1.29 | 16.68 | 178.94 | 3555.30 |
| | | | 100 | M | 4.38 | 59.37 | 0.75 | 10.07 | 153.60 | 3599.21 |
| | | | 100 | F | 6.73 | 79.10 | 1.82 | 21.33 | 183.78 | 3874.89 |
| RE9970<br>(IMP29396) | CD ラット | 2 週間<br>（静脈内） | 10 | M | 3.33 | 2.66 | - | - | 4.96 | 67.70 |
| | | | 10 | F | 4.64 | 5.11 | - | - | 30.30 | 380.11 |
| | | | 20 | M | 7.37 | 5.95 | - | - | 15.65 | 219.32 |
| | | | 20 | F | 8.85 | 11.35 | - | - | 38.85 | 398.42 |
| | | | 40 | M | 9.11 | 18.93 | - | - | 46.85 | 547.75 |
| | | | 40 | F | 21.40 | 36.82 | - | - | 83.85 | 1404.73 |
| N822-Q1509<br>(9750107) | サル | 4 週 | 20 | M | 7.99 | 73.90 | - | - | - | - |
| | | | 20 | F | 5.69 | 53.93 | - | - | - | - |
| | | | 40 | M | 10.34 | 147.61 | - | - | - | - |
| | | | 40 | F | 13.06 | 178.18 | - | - | - | - |
| | | | 80 | M | 19.62 | 319.21 | - | - | - | - |
| | | | 80 | F | 18.76 | 264.72 | - | - | - | - |
| | | | 120 | M | 31.19 | 532.05 | - | - | - | - |
| | | | 120 | F | 25.22 | 412.59 | - | - | - | - |

CD：Sprague Dawley、M：雄、F：雌、- 測定せず
a) 42 週に測定した。

| 試験番号 (対応する報告書番号) | 種 | 試験の種類 | 投与量 (mg/kg/日) | 性別 | サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-24h}$ (μg·hr/mL) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-24h}$ (μg·hr/mL) | $C_{max}$ (μg/mL) | $AUC_{0-24h}$ (μg·hr/mL) |
| 991180 | サル | 13 週 | 10 | M | 3.90 | 16.12 | - | - | - | - |
| | | | 10 | F | 2.78 | 18.89 | - | - | - | - |
| | | | 20 | M | 7.52 | 41.01 | - | - | - | - |
| | | | 20 | F | 5.61 | 39.56 | - | - | - | - |
| | | | 50 | M | 11.40 | 127.43 | - | - | - | - |
| | | | 50 | F | 13.37 | 137.83 | - | - | - | - |
| 22972 | サル | 13 週 | 10+0.4 P | M | 3.93 | 30.2 | 0.20 | 1.63 | 12.90 | 225.0 |
| | | | 10+0.4 P | F | 3.41 | 23.6 | 0.14 | 0.94 | 6.88 | 104.0 |
| | | | 10+2 P | M | 3.69 | 33.2 | 0.19 | 1.63 | 10.40 | 182.0 |
| | | | 10+2 P | F | 3.84 | 33.8 | 0.18 | 1.68 | 13.70 | 212.0 |
| | | | 50+2 P | M | 15.50 | 172.0 | 0.76 | 9.27 | 43.90 | 723.0 |
| | | | 50+2 P | F | 17.80 | 222.0 | 0.77 | 10.20 | 56.20 | 1070.0 |
| SOI0052 | サル | 13 週 | 50 | M | 19.60 | 245.0 | 0.87 | 11.80 | 50.40 | 840.0 |
| | | | 50 | F | 15.80 | 185.0 | 0.78 | 9.63 | 42.60 | 664.0 |
| | | | 50 | M | 21.50 | 250.0 | 1.23 | 15.70 | 38.4 | 545 |
| | | | 50 | F | 18.70 | 200.0 | 0.85 | 10.80 | 36.5 | 655 |
| | | | 20+L/C* | M | 6.61 | 67.1 | 0.29 | 3.34 | 14.1 | 245 |
| | | | 20+L/C* | F | 5.59 | 60.3 | 0.27 | 3.13 | 12.8 | 222 |
| | | | 50+L/C* | M | 16.90 | 194.0 | 0.70 | 9.65 | 34.6 | 630 |
| | | | 50+L/C* | F | 13.30 | 170.0 | 0.64 | 9.68 | 35.0 | 670 |
| 21893TCP | サル | 39 週 | 3.2 | M | 1.25 | 6.40[a)] | - | - | - | - |
| | | | 3.2 | F | 1.03 | 6.44[a)] | - | - | - | - |
| | | | 8 | M | 3.41 | 23.54[a)] | - | - | - | - |
| | | | 8 | F | 2.77 | 17.86[a)] | - | - | - | - |
| | | | 20 | M | 7.64 | 79.14[a)] | - | - | - | - |
| | | | 20 | F | 8.69 | 75.76[a)] | - | - | - | -- |
| 30939 TCP | サル | 39 週 | 30 | M | 8.80 | 94.44 | - | - | - | - |
| | | | 30 | F | 9.58 | 99.56 | - | - | - | - |
| | | | 50 | M | 16.39 | 189.28 | - | - | - | - |
| | | | 50 | F | 13.53 | 130.90 | - | - | - | - |
| | | | 70 | M | 20.34 | 272.53 | - | - | - | - |
| | | | 70 | F | 21.23 | 235.74 | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、L/C：レボドパ/カルビドパ、P：プラミペキソール - 測定せず

*レボドパ/カルビドパは 1 日目～14 日目まで 40/10 mg/kg を 1 日 2 回、15 日目以降は 20/5 mg/kg を 1 日 2 回投与した。

a) $AUC_{1-24h}$

| 試験番号<br>(対応する報告書番号) | 種 | 試験の種類 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別 | サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0-24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0-24h}$<br>(μg·hr/mL) | $C_{max}$<br>(μg/mL) | $AUC_{0-24h}$<br>(μg·hr/mL) |
| RE8320<br>(IMP29153) | サル | 2 週間<br>（静脈内） | 3 | M | 1.97 | 9.03 | - | - | 2.28 | 39.48 |
| | | | 3 | F | 1.46 | 8.71 | - | - | 2.47 | 45.64 |
| | | | 10 | M | 5.39 | 35.91 | - | - | 8.23 | 161.92 |
| | | | 10 | F | 5.89 | 26.58 | - | - | 7.66 | 129.19 |
| | | | 30 | M | 18.0 | 158.29 | - | - | 20.80 | 413.48 |
| | | | 30 | F | 20.23 | 126.05 | - | - | 17.47 | 313.94 |
| 9382 | 妊娠ラット | 15 日妊娠 | 50 | F | 4.15 | 41.37 | - | - | - | - |
| | | | 100 | F | 7.81 | 111.79 | - | - | - | - |
| | | | 150 | F | 10.19 | 182.51 | - | - | - | - |
| SOI0059 | 妊娠ラット | 15 日妊娠 | 4 | F | 0.27 | 0.69 [a)] | 0.08 | 0.25 [a)] | 3.17 | 19.40 [a)] |
| | | | 12.5 | F | 1.18 | 4.40 [a)] | 0.33 | 1.27 [a)] | 14.90 | 89.50 [a)] |
| | | | 37.5 | F | 3.01 | 15.50 [a)] | 0.74 | 4.42 [a)] | 28.00 | 187.00 [a)] |
| SOI0057 | 妊娠ラット | 17 日妊娠 | 25+L/C* | F | 1.14 | 10.1 | - | - | 22.5 | 376 |
| | | | 50+L/C* | F | 2.41 | 27.7 | - | - | 40.4 | 748 |
| | | | 100+L/C* | F | 4.30 | 72.2 | - | - | 82.5 | 1590 |
| | | | 100 | F | 5.60 | 83.2 | - | - | 102.0 | 1770 |
| 19030 | 妊娠ウサギ | 18 日妊娠 | 25 | F | 2.85 | 14.70 | - | - | - | - |
| | | | 50 | F | 9.53 | 64.35 | - | - | - | - |
| | | | 100 | F | 14.97 | 142.13 | - | - | - | - |
| SOI0046 | 妊娠ウサギ | 19 日妊娠 | 4+L/C* | F | 0.17 | 1.36 | 0.10 | 0.69 | 1.19 | 12.20 |
| | | | 12+L/C* | F | 0.67 | 6.34 | 0.41 | 2.49 | 4.11 | 39.10 |
| | | | 40+L/C* | F | 4.47 | 40.20 | 1.41 | 11.70 | 12.20 | 155.00 |
| | | | 40 | F | 6.34 | 32.30 | 1.70 | 9.38 | 17.80 | 178.00 |

M：雄, F：雌, L/C：レボドパ/カルビドパ、-：測定せず

* レボドパ/カルビドパ 40/10 mg/kg を 1 日 2 回投与

a) $AUC_{0-8h}$

## 2.6.7.4 被験物質（バッチ毎）一覧

### 被験物質: サフィナミド

| バッチ番号<br>(出荷日) | 純度(%) | | 規格設定された不純物(%) | | | 試験番号<br>(対応する報告書番号) | 試験の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 申請規格 | 定量法：<br>98-102.0% | 鏡像異性体に関する純度：<br>≥98% | 類縁物質D*:<br>≤0.15% | 類縁物質E*:<br>≤0.15% | 類縁物質F*:<br>≤0.15% | | |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.7% | >99% | N.D. | N.D. | N.D | N596-Q1354<br>(9550005) | ラット 4 週間経口投与毒性試験 |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.1% | >99% | N.D. | N.D. | N.D | N636-Q1392<br>(9550237) | サル 4 週間経口投与毒性試験 |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.1% | >99% | N.D. | N.D. | N.D | N704-Q1448<br>(9550240) | 細菌を用いる遺伝子突然変異試験 |
| | | | | | | N709-Q1452<br>(9550267) | ラット初代培養肝細胞を用いる DNA 修復試験 |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.7% | >98% | N.D | N.D | N.D. | N832-Q1510<br>(9750085) | ラット単回静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復期間 |
| | | | | | | N833-Q1511<br>(9750086) | ラット単回経口投与毒性試験及び 2 週間回復期間 |
| | | | | | | N822-Q1509<br>(9750107) | サル 4 週間経口投与毒性試験及び 2 週間回復期間 |
| | | | | | | N814-Q1505<br>(9750253) | ラット 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復期間 |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.74% | >98.0% | N.D. | N.D. | N.D | 8768 | in vivo 小核試験 |
| | | | | | | 8701 | マウスリンフォーマ試験 |
| | | | | | | 7552 | ラット 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復期間 |
| | | | | | | 991180 | サル 13 週間経口投与毒性試験及び 6 週間回復期間 |
| | | | | | | 21893TCP | サル 39 週間経口投与毒性試験及び 8 週間回復期間 |
| | | | | | | 8724 | ラット 26 週間経口投与毒性試験及び 8 週間回復期間 |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.4% | 100% | 0.1% | N.D. | N.D | 9380EXT | ラット経口投与胚・胎児発生に関する DRF 試験 |

＊新薬情報提供時に置き換えた。

| バッチ番号(出荷日) | 純度(%) | | 規格設定された不純物(%) | | | 試験番号(対応する報告書番号) | 試験の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 申請規格 | 定量法：98-102.0% | 鏡像異性体に関する純度：≥98% | 類縁物質D*：≤0.15% | 類縁物質E*：≤0.15% | 類縁物質F*：≤0.15% | | |
| | | | | | | 12210EXT | ラット経口投与胚・胎児発生に関する DRF 試験 |
| | | | | | | 9382 | ラット経口投与胚・胎児発生試験 |
| | | | | | | 9548EXT | 非妊娠ウサギ経口投与毒性に関する DRF 試験 |
| | | | | | | 9381EXT | ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する DRF 試験 |
| ([redacted]年[redacted]月) | 100.7% | 100% | 0.12% | N.D. | N.D | 19030 | ウサギ経口投与胚・胎児発生試験 |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 100.8 | 100% | <0.05% | N.D. | N.D | OVZ0006 | ラット経口投与受胎能及び初期胚の発生に関する試験 |
| ([redacted]年[redacted]月) | 100.4% | 100% | <0.05% | 0.13% | N.D. | ONP007 | ラット経口投与出生前及び出生後の発生に関する DRF 試験 |
| (再試験[redacted]年[redacted]月) | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 100.4% | 100% | <0.05% | 0.13% | N.D. | ONP001 | マウス 4 週間経口投与毒性試験 |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99.60% | N.D. | <0.05% | 0.10% | N.D. | ONP002 | マウス 13 週間経口投与毒性試験 |
| | | | | | | ONP003 | ラット 13 週間経口投与毒性試験 |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 101% | 99.7% | 0.05% | 検出されず | N.D. | SOI0020 | ラット経口投与胚・胎児発生に関する DRF 試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | ONP005 | ラット経口投与がん原性試験 |
| | | | | | | ONP004 | マウス経口投与がん原性試験 |
| (再試験[redacted]年[redacted]月) | 101% | 100% | 0.05% | 検出されず | 0.06% | ONP005 | ラット経口投与がん原性試験 |
| | | | | | | ONP004 | マウス経口投与がん原性試験 |
| [redacted] | | | | | | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99% | 100% | 検出されず | 検出されず | N.D. | 30939TCP | サル 26/39 週間経口投与毒性試験及び 8 週間休薬試験 |

＊新薬情報提供時に置き換えた。

| バッチ番号(出荷日) | 純度(%) | | 規格設定された不純物(%) | | | 試験番号(対応する報告書番号) | 試験の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 申請規格 | 定量法：98-102.0% | 鏡像異性体に関する純度：≥98% | 類縁物質D*：≤0.15% | 類縁物質E*：≤0.15% | 類縁物質F*：≤0.15% | | |
| ([redacted]年[redacted]月) | 99% | 99.96% | <0.03% | <0.05% | N.D. | SOI0022 | サル 4 週間経口投与毒性試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | SOI0025 | ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する DRF 試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | SOI0021 | ラット経口投与出生前及び出生後の発生に関する DRF 試験 |
| | | | | | | SOI0065 | ラット経口投与毒性発現の機序に関する出生前及び出生後の発生毒性試験 |
| | | | | | | SOI0044 | 有色素 Long Evans ラット 2 週間経口投与毒性試験 |
| | | | | | | SOI0064 | 有色素及びアルビノラット 2 週間経口投与試験（サフィナミドとプラミペキソールの併用投与） |
| | | | | | | SOI0054 | アルビノ及び有色素ラット 13 週間経口投与毒性試験（サフィナミドとプラミペキソールの併用投与） |
| | | | | | | SOI0056 | アルビノ及び有色素ラット 13 週間経口投与毒性発現の機序に関する試験 |
| | | | | | | SOI0024 | ラット 4 週間経口投与毒性試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | SOI0053 | ラット 13 週間経口投与毒性試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与）及び 4 週間回復期間 |
| | | | | | | SOI0052 | サル 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復期間（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | SOI0055 | ラット 2 週間経口投与毒性発現の機序に関する試験（サフィナミドとプラミペキソールの併用投与） |
| | | | | | | SOI0066 | ラット 2 週間経口投与毒性発現の機序に関する試験（サフィナミドとプラミペキソールの併用投与） |
| | | | | | | SOI0059 | ラット経口投与出生前及び出生後の発生主要試験 |
| | | | | | | SOI0057 | ラット経口投与胚・胎児発生主要試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | SOI0045 | ウサギ経口投与胚・胎児発生に関する DRF 試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |
| | | | | | | SOI0046 | ウサギ経口投与胚・胎児発生主要試験（サフィナミドとレボドパ/カルビドパの併用投与） |

＊新薬情報提供時に置き換えた。

| バッチ番号<br>(出荷日) | 純度(%) | | 規格設定された不純物(%) | | | 試験番号<br>(対応する報告書番号) | 試験の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 申請規格 | 定量法：<br>98-102.0% | 鏡像異性体に関する純度：<br>≥98% | 類縁物質D*:<br>≤0.15% | 類縁物質E*:<br>≤0.15% | 類縁物質F*:<br>≤0.15% | | |
| [redacted]<br>([redacted]月[redacted]) | 99.7% | 100% | 検出されず | 検出されず | ND | RE6230<br>(IMP28452) | ラット 26 週間経口投与毒性試験及び 6 週間回復期間 |
| [redacted]<br>([redacted]年[redacted]月) | 99% | 100% | 0.02 | 0.01 | 0.03 | RF0820(IMP29559.1) | ラット経口投与出生前及び出生後の発生試験（条件変更） |
| | | | | | | RE8520 (IMP28963) | ラット 1 週間静脈内投与毒性試験 |
| | | | | | | RE9970 (IMP29396) | ラット 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復期間 |
| | | | | | | RE6230 (IMP28452) | ラット 26 週間経口投与毒性試験及び 6 週間回復期間 |
| | | | | | | RE8410 (IMP28941) | サル経口投与毒性に関する DRF 試験（サフィナミドとプラミペキソールの併用投与） |
| | | | | | | RE8600 (IMP28961) | サル静脈内投与毒性に関する DRF 試験 |
| | | | | | | RE8320 (IMP29153) | サル 2 週間静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復期間 |
| | | | | | | RF1270 (IMP29611) | ウサギの静脈内投与及び血管周囲投与による局所刺激試験 |
| | | | | | | STC trial<br>378_10087_[redacted] | ラット 15 日間経口投与網膜機能試験 |
| | | | | | | RE8900 (IMP29082) | 異なる照度で光照射を行うラット 4 週間経口投与毒性発現の機序に関する試験 |
| | | | | | | T16169 | 網膜萎縮の時間進行に関するラットを用いた毒性発現の機序に関する試験 |
| | | | | | | 22972 | サル 13 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復期間（サフィナミドとプラミペキソールの併用投与） |
| [redacted]<br>([redacted]年[redacted]月) | 100.3 | 99.9 | 0.05 | 0.01 | 0.01 | RF3280 | ラット 4 週間経口投与毒性試験（サフィナミドと類縁物質A* の比較） |

類縁物質D*：[redacted]（別名[redacted]又は[redacted]）、類縁物質E*：[redacted]（別名[redacted]）
類縁物質F*：[redacted]
DRF：用量設定、N.D.：測定せず

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.5 単回投与毒性試験

### 被験物質：サフィナミド

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与量<br>(mg/kg) | 性別及び動物数/群 | 最大非致死量<br>(mg/kg) | 最小致死量<br>(mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号<br>(対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット/<br>Crl: CD (SD)BR | 経口投与<br>（注射用水） | 0, 500, 1000, 1500, 2000（単回投与+2 週間観察期間） | 5M、5F | 500 | M：1500<br>F：1000 | 2000 mg/kg：死亡（投与 1 日目：1F、投与 2~5 日目：2M・3F）<br>1500 mg/kg：死亡（投与 1 日目：1M・1F、投与 5 日目：1M）<br>≥ 1500 mg/kg：顕著な胃膨満及び膀胱拡張（後期死亡例）<br>1000 mg/kg：死亡（投与 1 日目：1F）<br>≥ 1000 mg/kg：体重増加抑制、投与後数日間の活動性低下、虚脱<br>≥ 500 mg/kg：呼吸困難、自発運動低下、不安定歩行 | N833-Q1511<br>(9750086) | 4.2.3.1-01 |
| ラット/<br>Crl: CD (SD)BR | 静脈内投与<br>（注射用水） | 0, 25, 40, 70, 100（単回投与+2 週間観察期間） | 5M、5F | <25 | M：40<br>F：25 | 100 mg/kg：死亡 (4M+5F)<br>70 mg/kg：死亡 (2M+1F)<br>40 mg/kg：死亡 (2M)<br>25 mg/kg：死亡 (1F)<br>≥25 mg/kg：呼吸困難、不安定歩行、活動性低下、虚脱 a) | N832-Q1510<br>(9750085) | 4.2.3.1-02 |

M：雄、F：雌

a) 生存動物の一般状態変化は投与後 4 時間以内に全て回復した。

## 2.6.7.6 反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験

### 被験物質: サフィナミド

| 種/系統 | 投与方法（溶媒/投与形態） | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 性別及び動物数/群 | NOAEL (mg/kg/日) | 特記すべき所見 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口投与試験 | | | | | | | | |
| ラット/ Crl: CD (SD)BR | 経口投与（蒸留水） | 4 週間 | 0, 50, 100, 200 | 10M、10F | 50 | 200：体重増加量減少(M)、摂餌量低下(一過性)、ALT・ALP・総ビリルビン増加、総コレステロール・リン脂質・総タンパクの減少・クレアチニン減少(F)、肝臓の絶対重量増加・腫大、肝細胞の小葉中心性肥大・脂肪化、副腎重量増加(M)・腫大(M)・副腎皮質肥大(M)・副腎皮質細胞変性(F)<br>≥100： BUN 増加、トリグリセリド・グルコース低下(M)、肝細胞脂肪化(M)、副腎皮質うっ血<br>≥50：副腎の重量増加・腫大(F)・副腎皮質肥大(F)<br>50：トリグリセリド増加(F)、総ビリルビン減少(F)<br><br>サフィナミドのトキシコキネティクス（投与 22 日目）<br>$C_{max}$ (μg/mL) M/F / $AUC_{0\text{-}8h}$ (μg·hr/mL) M/F<br>50: 2.3/2.7 / 9.3/16.5<br>100: 3.6/4.3 / 23.9/26.0<br>200: 5.6/8.2 / 39.0/37.2 | N596-Q1354 (9550005) | 4.2.3.2-01 |
| カニクイザル | 経口投与（蒸留水） | 4 週間 | 0, 50, 100, 200 | 2M、2F | 50 | 200：死亡(全例)、痙攣(1M)、体重・摂餌量減少(F)、BUN・クレアチン増加(F)、腎臓うっ血、腎尿細管拡張・好塩基性変化・好酸性円柱(F)、副腎皮質球状帯細胞肥大(F)<br>≥100：歩行失調、平衡感覚消失、運動失調、自発運動低下、鎮静(死亡例)、嘔吐、消化管粘膜萎縮(死亡例)<br>100：死亡(1F)、腎好塩基性変化(1M)、副腎絶対・相対重量増加(M)<br>≥50：胸腺萎縮、副腎絶対・相対重量増加(F) | N636-Q1392 (9550237) | 4.2.3.2-06 |

| 種/系統 | 投与方法（溶媒/投与形態） | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 性別及び動物数/群 | NOAEL (mg/kg/日) | 特記すべき所見 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 併用経口投与毒性試験 | | | | | | | | |
| ラット/ Crl: CD (SD)IGS BR | 経口投与 （0.5%MC） | 4 週間 | S+L/C[d]： 0+0/0, 50+80/20, 100+80/20, 150+80/20, 0+80/20 | 5M、5F | NA[b] | 150 (S)：円背位、腹臥位、体重増加抑制 (M)、副腎重量増加 (M)、脾臓重量減少(F)<br>≥100 (S)：肝臓相対重量増加、副腎重量増加 (F)、肺相対重量増加(F)、腎臓重量増加(M)<br>≥50 (S)：流涎、顎すり<br>80/20 (L/C)：自発運動亢進及び低下、立毛、半眼、浅速及び不整呼吸、過剰咀嚼、散瞳、脾臓相対重量増加(M)、腎臓重量増加(M) | SOI0024 | 4.2.3.2-11 |
| カニクイザル | 経口投与 （S：脱イオン水、P:0.5%MC） | 1～14 日間 | S+P：0+1→0+2[e]→0+3, 25+1→50+2→75[f]+3 | 1M、1F | NA[b] | 75+3：歩行失調、運動協調性障害 | RE8410 (IMP28941) | 4.2.3.2-15 |
| カニクイザル | 経口投与 （0.5%MC） | 4 週間 | S+L/C[d]：0+0/0, 50+80/20, 0+80/20 | 2M、2F | NA[b] | 50+80/20：流涎、体重・摂餌量減少、褐色尿、胸腺の小型化・重量減少 (M)、胸腺皮質の萎縮<br>0+80/20：流涎、褐色尿、胸腺の小型化・重量減少・萎縮 (M) | SOI0022 | 4.2.3.2-12 |
| 静脈内投与毒性試験 | | | | | | | | |
| ラット/ Crl: CD (SD) | 静脈内投与 （生理食塩水） | 1 週間 | M：0, 1.5, 5, 15, 30, 40, 50<br>F：0, 1.5, 5, 15, 30, 50, 60 | 3M、3F | M：30<br>F：50 | 60 (F)：歩行失調、振戦、腹臥位、好中球数及び白血球数増加<br>50：死亡 (3M)、立毛(F)、白血球数増加(F)<br>40 (M)：自発運動低下、体重増加抑制、白血球数増加(M) | RE8520 (IMP28963) | 4.2.3.2-17 |
| カニクイザル | 静脈内投与 （生理食塩水） | 1～8 日間 | M[g]：5→10→20 →50<br>F[g]：5→10→20→30 | 1M、1F | NA[b] | 50 (M)：協調運動障害、頻呼吸、散瞳 | RE8600 (28961) | 4.2.3.2-19 |

NOAEL：無毒性量、0.5%MC：0.5%メチルセルロース溶液、NA：該当なし、M：雄、F：雌
S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、P：プラミペキソール
a) 500 mg/kg/日群は投与 9 日に追加し、20 日間反復投与した。
b) 最大耐量設定を目的としたため NOAEL は設定しなかった。
c) 雄 2 匹及び雌 1 匹は状態悪化に伴う切迫殺。
d) 約 4 時間の間隔を空け 1 日 2 回投与した。
e) 雄は試験 3 日から別の動物に入れ替えた。
f) 雌は試験 21 日からサフィナミド投与量を 50 mg/kg/日に減量した。
g) 2～14 日の休薬期間をはさみ漸増投与した。

## 2.6.7.7 反復投与毒性試験: 重要な試験

### 2.6.7.7.A ラットを用いたサフィナミドの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：PNU-151774: 4-week oral toxicity study in rats followed by a 4-week recovery period | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD (SD)BR | 投与期間：4 週間 | 試験番号：N814-Q1505 |
| 試験開始週齢：約 7 週齢 | 休薬期間：4 週間 | 対応する報告書番号：9750253 |
| 初回投与日：不明 | 投与方法：経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-02 |
| 特記事項：コルチコステロン測定 | 溶媒/投与形態：蒸留水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：20 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 20 | | 60 | | 100 | | 500[b)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トキシコキネティクス（サテライト群） | M：2 | F：2 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| $C_{max}$ (µg/mL)： | | | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 1.10 | 1.32 | 2.31 | 2.64 | 4.97 | 4.02 | 6.19 | 9.08 |
| - 投与 28 日 | BLOQ | BLOQ | 1.13 | 2.32 | 2.94 | 4.22 | 5.83 | 7.07 | 12.52 | 14.74 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$(µg·hr/mL)： | | | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 3.12 | 4.12 | 15.03 | 15.01 | 44.79 | 43.17 | 123.41 | 160.29 |
| - 投与 28 日 | NA | NA | 3.82 | 11.92 | 24.59 | 26.70 | 68.28 | 58.72 | 276.60[c)] | 236.19[c)] |
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5)[a)] | F：15 (5)[a)] |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 9 |
| 体重 | | | | | | | | | | |
| -投与 27 日 (%)[d)] | 379.0 g | 238.0 g | -4.2 | -3.4 | -4.5 | 3.4 | -2.9 | -1.3 | -8.2 | -1.3 |
| -休薬 28 日 (%)[d)] | 483.0 g | 260.0 g | 2.5 | 7.6 | -5.6 | 10.5 | 0.6 | 13.5 | NA | NA |
| 摂餌量 | | | | | | | | | | |
| -投与 27 日 (%)[d)] | 30.83 g | 21.93 g | -2.89 | 0.36 | -2.30 | 11.26 | -1.30 | 6.34 | 13.98 | 10.72* |
| -休薬 28 日 (%)[d)] | 29.65 g | 40.88 g | 9.61 | -24.22 | -2.09 | -8.22 | 11.33 | -20.65 | NA | NA |

M：雄、F：雌、BLOQ：定量下限未満（< 23.8 ng/mL）、NA：該当なし、- 特記すべき所見なし

a) 高い死亡率及び一般状態悪化のため雄は投与 11 日、雌は投与 10 日に投与を中止し、回復群として雌雄各 2 匹を残して屠殺した。

b) 雄は投与 10 日目、雌は投与 9 日目に状態のよい個体に限りタイムポイントを変更して実施した。

c) $AUC_{0\text{-}72h}$

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

## 2.6.7.7.A 反復投与毒性試験　試験番号：N814-Q1505（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 20 | | 60 | | 100 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（評価動物中の回復群動物数） | | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5)[a)] | F：15 (5)[a)] |
| 一般状態　動物数（状態変化の平均発生日数） | | | | | | | | | | | |
| -呼吸困難 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 8 |
| -のど鳴り | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 0 |
| -歩行異常 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 14 |
| -自発運動低下 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 | 15 |
| -筋緊張低下 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 | 6 |
| 眼科学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査 | | | | | | | | | | | |
| -BUN (mg/dL) | 投与 28 日 | 34 | 38 | 33 | 40 | 42$^{*}$ | 52$^{\#\#}$ | 47$^{**}$ | 58$^{\#\#}$ | 68[b)] | 49[b)] |
| | 休薬 28 日 | - | 38 | - | 35 | - | 39 | - | 47$^{*}$ | - | - |
| -ALT(IU/L) | 投与 28 日 | 32 | 27 | 32 | 27 | 38$^{\#}$ | 30 | 34 | 35$^{**}$ | 78 [b)] | 64 [b)] |
| -ALP(IU/L) | 投与 28 日 | 446 | 277 | 506 | 296 | 512 | 332$^{\#}$ | 540 | 348$^{\#}$ | 763 [b)] | 502 [b)] |
| -トリグリセリド (mg/dL) | 投与 28 日 | - | 45 | - | 63$^{\#}$ | - | 112$^{\#\#}$ | - | 131$^{\#\#}$ | 17[b)] | 22[b)] |
| -総コレステロール（mg/dL） | 投与 28 日 | 59 | 69 | 53 | 72 | 44$^{**}$ | 74 | 40$^{**}$ | 62 | 35 [b)] | 37 [b)] |
| -リン脂質（mg/dL） | 投与 28 日 | 109 | 148 | 100 | 158 | 92$^{*}$ | 175 | 84$^{**}$ | 153 | 88[b)] | 108 [b)] |

M：雄、F：雌、、- 特記すべき所見なし

a) 雄は投与 11 日、雌は投与 10 日に投与を中止し、回復群として雌雄各 2 匹を残して屠殺した。

b) 投与中止時に実施した検査値

Dunnett's test（等分散の場合）：$^{*}$ $p < 0.05$、$^{**}$ $p < 0.01$

Modified t-test（非等分散の場合）：$^{\#}$ $p < 0.05$、$^{\#\#}$ $p < 0.01$

## 2.6.7.7.A 反復投与毒性試験　試験番号：N814-Q1505（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 20 | | 60 | | 100 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（評価動物中の回復群動物数） | | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5)[a] | F：15 (5)[a] |
| 尿検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量：主群 | | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：7 | F：4 |
| -肝臓 | 絶対重量 (%)[b] | 10.51 g | 6.61 g | -8.5 | +0.8 | -0.1 | +16.0* | +5.9 | +18.2** | NA | NA |
| | 相対重量 (%)[b] | - | 2.99% | - | +6.4 | - | +14.7** | - | +22.7** | NA | NA |
| -副腎 | 絶対重量 (%)[b] | 0.055 g | 0.064 g | ±0.0 | -6.3 | +1.8 | +4.7 | +12.7 | +15.6 | NA | NA |
| | 相対重量 (%)[b] | - | 0.029% | - | ±0.0 | - | +3.4 | - | +20.7* | NA | NA |
| -胸腺 | 絶対重量 (%)[b] | - | 0.528 g | - | -17.8 | - | -10.4 | - | -26.1** | NA | NA |
| | 相対重量 (%)[b] | - | 0.237% | - | -11.8 | - | -10.1 | - | -21.5* | NA | NA |
| 臓器重量：回復群 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検：主群 | | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：13[c] | F：13[c] |
| -副腎： | 腫大（片側及び両側） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| -肝臓： | 腫大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 10 | 2 |
| | 小葉像明瞭化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| | 淡色化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 |
| -胃： | 膨満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 7 |
| -胸腺： | 小型化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| -膀胱： | 膨満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 粘膜赤色化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| -前立腺： | 小型化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| -精嚢： | 小型化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| -脾臓： | 小型化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 7 |
| 剖検：回復群 | | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 | M：2 | F：2 |
| -肝臓： | 小葉像明瞭化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 淡色化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、- 特記すべき所見なし

a) 雄は投与 11 日、雌は投与 10 日に投与を中止し、回復群として雌雄各 2 匹を残して屠殺した。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c) 死亡・途中屠殺例を含む。

Dunnett's test：* $p<0.05$, ** $p<0.01$

## 2.6.7.7.A 反復投与毒性試験　試験番号：N814-Q1505（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 20 | | 60 | | 100 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（評価動物中の回復群動物数） | | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：15 (5)[a)] | F：15 (5)[a)] |
| 病理組織学的検査： | | | | | | | | | | | |
| 主群 | | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：13[b)] | F：13[b)] |
| -副腎： | 皮質うっ血 | 0 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | 皮質細胞空胞化 | 4 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | 5 | 0 | 7 | 0 |
| | びまん性皮質過形成 | 0 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | 0 | 3 | 4 | 10 |
| -肝臓： | 門脈周囲肝細胞空胞化 | 8 | 6 | 9 | 9 | 7 | 9 | 7 | 5 | 1 | 3 |
| | 門脈周囲肝細胞脂肪化 | 9 | 8 | 10 | 10 | 7 | 8 | 7 | 6 | 6 | 5 |
| | びまん性肝細胞空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 |
| | びまん性肝細胞脂肪化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 4 | 0 | 1 |
| | 泡沫状マクロファージ浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| -腸間膜リンパ節：萎縮 | | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 13 | 9 |
| | 泡沫状マクロファージ浸潤 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 9 | 3 |
| -顎下リンパ節：萎縮 | | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 12 | 8 |
| | 泡沫状マクロファージ浸潤 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 2 | 1 |
| -脾臓： | リンパ球減少 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 13 | 9 |
| -胸腺： | 出血 | 3 | 1 | NA | NA | NA | NA | 2 | 2 | 7 | 5 |
| | 萎縮 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 13 | 13 |
| | 泡沫状マクロファージ浸潤 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 3 | 3 |
| -胃： | 前胃潰瘍 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 2 | 1 |
| -精巣： | 精細管変性 | 0 | NA | 0[c)] | NA | NA | NA | 0 | NA | 11 | NA |
| -精巣上体： | 精子減少 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 9 | NA |
| | 精子消失 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 1 | NA |
| | 管腔内未成熟胚細胞 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 13 | NA |
| | 上皮細胞空胞化 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 12 | NA |
| | 上皮過形成 | 1 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 12 | NA |
| -前立腺： | コロイド減少 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 9 | NA |
| -精嚢： | コロイド減少 | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 9 | NA |
| -子宮： | 萎縮 | NA | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 7 |
| | 泡沫状マクロファージ浸潤 | NA | 0 | NA | NA | NA | NA | NA | 0 | NA | 4 |
| -肺：泡沫状マクロファージ浸潤 | | 6 | 1 | NA | 1 | 0[c)] | 2 | 4 | 6 | 13 | 9 |
| 回復群 | | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 | M：2 | F：2 |
| -肺：泡沫状マクロファージ浸潤 | | 0[c)] | 0 | 0[c)] | 2 | NA | 0 | 0[c)] | 4 | 1 | 1 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 雄は投与 11 日、雌は投与 10 日に投与を中止し、回復群として雌雄各 4 匹を残して屠殺した。

b) 死亡・途中屠殺例を含む。
c) 1 匹のみ評価実施。

## 2.6.7.7.B ラットを用いたサフィナミドの 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：NW1015: 13 week oral toxicity study in rats followed by a 4 week recovery period | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Hsd:SD | 投与期間：13 週間 | 試験番号：7552<br>トキシコキネティクス：IPAS-NW-1015（RTC Prot.No. 626/S Vent）<br>病理組織学的再評価：RF3230 |
| 試験開始週齢：約 6～7 週齢 | 休薬期間：4 週間 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-03 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：一部の臓器・組織の病理組織学的検査の再評価を実施した。 | 溶媒/投与形態：蒸留水 | |
| NOAEL：<15 mg/kg/日（げっ歯類に特異的な変化と考えられる網膜萎縮を除いた場合の NOAEL：80 mg/kg/日） | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 15 | | 30 | | 80 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トキシコキネティクス a)（サテライト群） | M：0 | F：0 | M：8 | F：8 | M：8 | F：8 | M：8 | F：8 |
| $C_{max}$ (µg/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 0.19 | 0.36 | 0.63 | 1.43 | 1.61 | 2.80 |
| - 投与 88 日 | NA | NA | 0.68 | 0.71 | 1.58 | 2.63 | 4.57 | 3.63 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (µg·hr/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 b) | NA | NA | 0.60 | 0.89 | 1.52 | 3.89 | 11.52 | 18.08 |
| - 投与 88 日 c) | NA | NA | 1.90 | 2.94 | 7.77 | 12.12 | 46.00 | 53.36 |
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：17 (5) | F：17 (5) | M：12 | F：12 | M：12 | F：12 | M：17 (5) | F：17 (5) |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 d) | 0 |
| 体重 e) | | | | | | | | |
| -投与 13 週 | 441.2 g | 269.1 g | -2.1 | -1.9 | 1.2 | -3.1 | -2.4 | 1.0 |
| -休薬 4 週 | 481.5 g | 282.2 g | NA | NA | NA | NA | -5.5 | -3.6 |
| 摂餌量 e) | | | | | | | | |
| -投与 14 週 | 25.52 g | 20.10 g | -1.02 | -1.74 | -1.21 | 0.20 | -1.53 | 11.84 |
| -休薬 4 週 | 26.22 g | 19.96 g | NA | NA | NA | NA | -5.61 | -4.01 |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、- 特記すべき所見なし

a) トキシコキネティクスは別試験として実施した（試験識別番号：IPAS-NW-1015［RTC Prot.No. 626/S Vent］）

b) $AUC_{0\text{-}12h}$

c) $AUC_{0\text{-}24h}$

d) 誤投与による死亡

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

## 2.6.7.7.B 反復投与毒性試験　試験番号：7552（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 15 | | 30 | | 80 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群/回復群 | | M：10/5 | F：10/5 | M：10/0 | F：10/0 | M：10/0 | F：10/0 | M：10/5 | F：10/5 |
| 血液生化学検査 a) | | | | | | | | | |
| -ALP (U/L) | 投与 13 週 | 205.81 | 180.58 | 224.78 | 181.76 | 214.22 | 181.08 | 246.91 | 227.18** |
| | 休薬 4 週 | 203.08 | 154.92 | NA | NA | NA | NA | 229.98 | 129.40 |
| -BUN (mg/dL) | 投与 13 週 | 42.86 | 52.00 | 44.63 | 57.99 | 49.18* | 58.71 | 54.57** | 65.63** |
| | 休薬 4 週 | 45.00 | 64.76 | NA | NA | NA | NA | 54.58* | 73.54 |
| -クレアチニン (mg/dL) | 投与 13 週 | 0.421 | 0.567 | 0.434 | 0.608 | 0.438 | 0.579 | 0.504** | 0.581 |
| | 休薬 4 週 | 0.456 | 0.588 | NA | NA | NA | NA | 0.506 | 0.628 |
| -グルコース (mg/dL) | 13 週目 | 123.23 | 104.94 | 117.90 | 95.94 | 107.77* | 106.87 | 102.80** | 108.65 |
| | 休薬 4 週 | 134.38 | 119.44 | NA | NA | NA | NA | 131.64 | 103.88** |
| -トリグリセリド (mg/dL) | 投与 13 週 | 33.51 | 29.72 | 33.83 | 24.92# | 40.90 | 36.82 | 36.63 | 149.33## |
| | 休薬 4 週 | 60.26 | 27.72 | NA | NA | NA | NA | 60.28 | 57.08** |
| -総コレステロール (mg/dL) | 投与 13 週 | 91.76 | 95.36 | 94.58 | 94.84 | 97.10 | 104.88 | 92.28 | 121.10* |
| | 休薬 4 週 | 111.58 | 99.30 | NA | NA | NA | NA | 86.10* | 102.10 |
| 血液学的検査 a) | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 a) | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検 | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 a)：主群 | | | | | | | | | |
| -肝臓： | 絶対重量 | 16.107 g | 9.604 g | +1.6 | +8.2 | +13.0* | +3.3 | +8.5 | +26.5## |
| | 相対重量 | 3.744% | 3.601% | +0.6 | +6.9 | +9.4** | +5.2 | +8.6* | +20.7## |
| -腎臓： | 絶対重量 | - | 1.739 g | - | +3.3 | - | +1.5 | - | +15.4## |
| | 相対重量 | - | 0.652% | - | +2.5 | - | +3.4 | - | +10.3** |
| -副腎： | 絶対重量 | - | 0.0627 g | - | -1.4 | - | +9.1 | - | +17.2* |
| | 相対重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量：回復群 | | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、- 特記すべき所見なし

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

Modified T-test：# $p < 0.05$　## $p < 0.01$

Dunnett's test：* $p < 0.05$　** $p < 0.01$

## 2.6.7.7.B 反復投与毒性試験　試験番号：7552（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 15 | | 30 | | 80 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：17 (5) | F：17 (5) | M：12 | F：12 | M：12 | F：12 | M：17 (5) | F：17 (5) |
| 病理組織学的検査（初回） | 12 | 12 | NA | NA | NA | NA | 10 | 12 |
| 病理組織学的検査（追加）：主群 [a),b)] | | | | | | | | |
| -眼： | | | | | | | | |
| -網膜萎縮 [c)] | 0 | 0 | 0 | 3 | 8 | 10 | 9 | 12 |
| 病理組織学的再評価（追加）：回復群 [a),b)] | | | | | | | | |
| -眼： | | | | | | | | |
| -網膜萎縮 [c)] | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 5 | 5 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし

a) 肝臓、肺、副腎、骨髄、ハーダー腺、腸間膜リンパ節、下垂体、小腸及び脾臓は対照群及び 80 mg/kg/日群、眼は対照群、30 mg/kg/日群及び 80 mg/kg/日群の再評価を実施した（試験番号：RF3230）。

b) 15 mg/kg/日群雌、30 mg/kg/日群雄、80 mg/kg/日群雄は、主群について 11 匹/群、回復群について 5 匹/群を評価対象とした。

c) 網膜萎縮はげっ歯類に特異的な所見と考えられた。

## 2.6.7.7.C ラットを用いたサフィナミドの 26 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide (NW 1015): 26-week oral toxicity study in rats followed by an 8-week recovery period | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Hsd:SD | 投与期間：26 週間 | 試験番号：8724<br>病理組織学的再評価：RF3240 |
| 試験開始週齢：約 6 週齢 | 休薬期間：8 週間 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-04 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：一部の臓器・組織の病理組織学的検査の再評価を実施した。 | 溶媒/投与形態：蒸留水 | |
| NOAEL：15 mg/kg/日（げっ歯類に特異的な変化と考えられる網膜萎縮を除いた場合の NOAEL：45 mg/kg/日） | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 5 | | 15 | | 45 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トキシコキネティクス（サテライト群） | 0 | 0 | M：8 | F：8 | M：8 | F：8 | M：8 | F：8 |
| $C_{max}$ (µg/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 0.08 | 0.17 | 0.18 | 0.66 | 0.81 | 1.51 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 0.11 | 0.34 | 0.42 | 0.79 | 2.19 | 2.70 |
| - 投与 26 週 | NA | NA | 0.17 | 0.55 | 0.55 | 1.03 | 2.52 | 4.31 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$(µg·hr/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 0.19 | 0.30 | 0.53 | 1.47 | 3.37 | 7.25 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 0.38 | 1.01 | 1.69 | 3.38 | 17.02 | 18.64 |
| - 投与 26 週 | NA | NA | 0.71 | 1.47 | 2.16 | 6.13 | 18.59 | 31.43 |
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：20 (5) | F：20 (5) | M: 15 | F: 15 | M: 15 | F: 15 | M：20 (5) | F：20 (5) |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1[a)] | 1[a)] | 1 |
| 体重 [b)] | | | | | | | | |
| -投与 183 日 | 493.1 g | 291.1 g | 0.8 | 2.4 | -1.0 | 2.2 | 3.3 | 2.3 |
| 摂餌量 [b)] | | | | | | | | |
| -投与 183 日 | 26.24 g | 20.37 g | 0.15 | -2.60 | -2.13 | 0.64 | 9.95 | 2.95 |
| -休薬 57 日 | 28.99 | 22.80 g | NA | NA | NA | NA | 8.14 | 12.98 |
| 一般状態：影響を受けた動物数 | | | | | | | | |
| -自発運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| -運動失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| -円背位 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 採血のため死亡

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.7.C 反復投与毒性試験　試験番号：8724（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 5 | | 15 | | 45 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（評価動物中の回復群動物数） | M：15 (5) | F：15 (5) | M: 10 | F: 10 | M: 10 | F: 9 | M：14 (5) | F：15 (5) |
| 血液学的検査：投与 26 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査：投与 26 週 | | | | | | | | |
| -トリグリセリド(mg/dL) | - | 23.79 | - | 26.81 | - | 29.17 | - | 35.31$^{\#}$ |
| -グルコース(mg/dL) | - | 140.44 | - | 121.66$^{**}$ | - | 119.71$^{**}$ | - | 115.18$^{**}$ |
| -ビリルビン (mg/dL) | - | 0.161 | - | 0.141 | - | 0.121 | - | 0.121$^{*}$ |
| -BUN (mg/dL) | - | 51.84 | - | 56.11 | - | 53.34 | - | 64.40$^{**}$ |
| -クレアチニン (mg/dL) | 0.402 | 0.546 | 0.445 | 0.552 | 0.406 | 0.534 | 0.464$^{*}$ | 0.579 |
| 血液生化学検査：休薬 8 週 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |
| 尿検査： | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 動物数：主群（評価動物中の回復群動物数） | M：15 (5) | F：14 (5) | M: 14 (0) | F: 15 (0) | M: 15 (0) | F: 14 (0) | M：14 (5) | F：14 (5) |
| 臓器重量 (%)[a)]：主群 | | | | | | | | |
| -腎臓：　絶対重量 | - | 2.071 g | - | +1.8 | - | +2.7 | - | +11.6$^{**}$ |
| 相対重量 | - | 0.728% | - | -3.0 | - | -1.4 | - | +6.9$^{*}$ |
| -心臓：　相対重量 | - | 0.395% | - | -1.5 | - | -2.8 | - | -5.8$^{\#}$ |
| 臓器重量 (%)：回復群 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |
| 剖検 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査（初回） | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査（追加検査）[b)] | | | | | | | | |
| 主群 (評価動物数) | M：15 | F：15 | M：15 | F：15 | M：15 | F：15 | M：15 | F：14 |
| -眼：　網膜萎縮[c)] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 14 |
| 回復群（評価動物数） | M：5 | F：5 | M：0 | F：0 | M：0 | F：0 | M：5 | F：5 |
| -眼：　網膜萎縮[c)] | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 2 | 5 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) 副腎、眼、肝臓及び肺は対照群及び 45 mg/kg/日群、眼は全ての群について再評価を実施した。（試験番号：RF3240）

c) 網膜萎縮はげっ歯類に特異的な所見と考えられた。

Dunnett's test：$^{*}$ p <0.05,　$^{**}$ p <0.01

Modified t-test：$^{\#}$ p <0.05,　$^{\#\#}$ p <0.01

## 2.6.7.7.D ラットを用いたサフィナミドの 26 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide: 26-week oral toxicity study in rats followed by 6 weeks of recovery | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD（SD） | 投与期間：26 週間 | 試験番号：RE6230<br>肺組織に対する電子顕微鏡観察：RF3950 |
| 試験開始週齢：約 8 週齢 | 休薬期間：6 週間 | 対応する報告書番号：IMP28452 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-05 |
| 特記事項：肺の電子顕微鏡検査を 180 mg/kg/日群の雌 3 匹で実施した。 | 溶媒/投与形態：脱イオン水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：<60 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 60 | | 120 | | 180 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トキシコキネティクス（サテライト群） | | M：9 | F：9 | M：15 | F：15 | M：15 | F：15 | M：15 | F：15 |
| $C_{max}$ (µg/mL）： | | | | | | | | | |
| - サフィナミド | 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 3.06 | 4.03 | 4.18 | 7.76 | 6.64 | 10.69 |
| | 投与 33 日 | BLOQ | BLOQ | 3.95 | 3.35 | 4.63 | 4.80 | 5.87 | 7.09 |
| | 投与 180 日 | a) | BLOQ | 5.05 | 6.72 | 5.27 | 8.90 | 7.45 | 8.39 |
| - NW-1689 | 投与 1 日 | b) | BLOQ | 39.53 | 44.00 | 52.13 | 81.33 | 76.80 | 84.67 |
| | 投与 33 日 | BLOQ | c) | 69.03 | 103.50 | 118.80 | 148.00 | 134.27 | 147.67 |
| | 投与 180 日 | BLOQ | d) | 74.07 | 182.33 | 136.33 | 252.67 | 155.00 | 166.67 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·hr/mL)： | | | | | | | | | |
| - サフィナミド | 投与 1 日 | NA | NA | 24.17 | 24.75 | 50.02 | 97.42 | 88.63 | 145.46 |
| | 投与 33 日 | NA | NA | 44.57 | 34.03 | 73.62 | 65.51 | 112.78 | 128.88 |
| | 投与 180 日 | NA | NA | 63.26 | 71.13 | 80.24 | 113.80 | 141.79 | 147.45 |
| - NW-1689 | 投与 1 日 | NA | NA | 475.70 | 663.78 | 796.17 | 1422.03 | 1299.31 | 1757.27 |
| | 投与 33 日 | NA | NA | 1029.42 | 1410.43 | 2414.05 | 2779.50 | 3035.18 | 2972.37 |
| | 投与 180 日 | NA | NA | 1113.55 | 3085.48 | 2777.68 | 5302.17 | 3313.00 | 3801.67 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：< 7.59 ng/mL、NW-1689：< 20 ng/mL）
a) 9 検体中 1 検体でサフィナミドが検出された (0.01 µg/mL)。
b) 9 検体中 1 検体で NW-1689 が検出された (0.04 µg/mL)。
c) 9 検体中 6 検体で NW-1689 が検出された (0.02～0.08 µg/mL)。
d) 9 検体中 9 検体 NW-1689 が検出された (0.05～0.25 µg/mL)。

## 2.6.7.7.D 反復投与毒性試験　試験番号：RE6230（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 60 | | 120 | | 180 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：18 (6) | F：18 (6) | M：18 (6) | F：18 (6) | M：18 (6) | F：18 (6) | M：18 (6) | F：18 (6) |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 3[a)] | 0 | 0 | 1[a)] | 2[a)] | 2[a)] |
| 一般状態：影響を受けた動物数（平均日数） | | | | | | | | |
| - 自発運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (38.00) | 18 (38.00) |
| - 立毛 | 1 (34.00) | 0 | 0 | 1 (11.0) | 0 | 1 (2.00) | 18 (40.11) | 6 (24.17) |
| - 流涎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (38.00) | 18 (38.11) |
| 体重 (%)[b)] | | | | | | | | |
| - 投与 26 週 | 689.41 g | 358.38 g | -2.2 | -0.7 | -6.1 | -3.4 | -16.5** | -12.1** |
| - 休薬 6 週 | 723.63 g | 388.31 g | -6.9 | -3.2 | -6.2 | -5.0 | -20.8 | -4.0 |
| 摂餌量(投与 26 週) (%)[b)] | 27.99 g | 19.84 g | -3.86 | 6.30 | -0.71 | 9.68 | -4.43 | 7.31 |
| 眼科学的検査：影響を受けた動物数 | | | | | | | | |
| 眼底部血管新生 | | | | | | | | |
| - 投与 7 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - 投与 13 週 | - | - | - | - | - | 6/18 | - | 11/16 |
| - 投与 26 週 | - | - | - | 2/18 | - | 13/17 | 12/16 | 16/16 |
| - 休薬 6 週 | - | - | 2/6 | - | 4/6 | 6/6 | 6/6 | 6/6 |
| 動物数(評価動物中の回復動物数) | M：18 (6) | F：18 (6) | M：15 (6) | F：18 (6)) | M：18 (6) | F：17 (6) | M：16 (6) | F：16 (6) |
| 血液学的検査：投与 26 週 | | | | | | | | |
| - 好中球 (%) | 18.03 | 10.63 | 15.88 | 10.18 | 18.03 | 15.74** | 24.06 | 29.39** |
| 血液学的検査：休薬 6 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査： 26 週目 | | | | | | | | |
| -総コレステロール (mg/dL) | 67.08 | 77.00 | 79.89* | 77.67 | 49.50 | 64.45 | 39.90** | 46.43** |
| -トリグリセリド(mg/dL) | 100.58 | 52.00 | 122.89 | 54.58 | 57.33** | 55.09 | 36.30** | 34.80 |
| -BUN(mg/dL) | 29.62 | 34.67 | 30.69 | 39.77 | 30.63 | 40.04* | 32.69 | 39.35 |
| -クレアチニン(mg/dL) | 0.53 | 0.56 | 0.54 | 0.60** | 0.57* | 0.57 | 0.58** | 0.57 |
| -アルブミン (%) | 41.68 | 48.72 | 44.40** | 51.24** | 45.35** | 52.06** | 43.82* | 52.01** |
| -グロブリン (%) | 58.32 | 51.28 | 55.60** | 48.76** | 54.65** | 47.94** | 56.18* | 47.99** |
| -カルシウム (mg/dL) | 10.38 | 10.54 | 10.31 | 10.41 | 9.94** | 9.94*** | 9.63** | 9.37** |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし

a) 死因は誤投与或いは試験初期の誤投与が長期にわたって影響と判断した。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

ANOVA：* $p<0.05$　　** $p<0.01$

## 2.6.7.7.D 反復投与毒性試験　試験番号：RE6230（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 60 | | 120 | | 180 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価動物数：主群 26 週目 | M：12 | F：12 | M：9 | F：12 | M：12 | F：11 | M：10 | F：10 |
| 評価動物数：回復群 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 |
| 血液生化学検査：休薬 6 週 | | | | | | | | |
| -アルブミン (%) | 41.38 | 46.95 | 40.90 | 49.10* | 42.05 | 47.96 | 43.07 | 49.96** |
| -グロブリン (%) | 58.62 | 53.05 | 59.10 | 50.90* | 57.95 | 52.04 | 56.93 | 50.04** |
| -カルシウム (mg/dL) | 10.18 | 10.19 | 9.53** | 10.58 | 9.64* | 10.23 | 8.91** | 9.25* |
| 尿検査： | | | | | | | | |
| -ウロビリノーゲン　投与 26 週 | - | 0.20 | - | 0.27 | - | 0.56** | - | 0.80** |
| (mg/dL)　休薬 6 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 (%)[a] | | | | | | | | |
| -肝臓：　絶対重量　投与 26 週 | 13.98 g | 7.62 g | +15.5 | +16.4* | +27.6** | +37.5** | +35.3** | +49.2** |
| 相対重量　投与 26 週 | 2.18% | 2.35% | +13.8** | +16.6** | +35.3** | +40.9** | +53.7** | +75.7** |
| 相対重量　休薬 6 週 | - | 2.27% | - | +14.5* | - | +15.0* | - | +23.8** |
| -副腎：　絶対重量 | 62.67 mg | 69.75 mg | -2.0 | +9.0* | +9.3 | +38.7*** | +19.7* | +97.4*** |
| 相対重量 | 0.00988% | 0.02178% | -4.4 | +9.7 | +15.3 | +41.1* | +35.6** | +132.8** |
| -脾臓：　絶対重量 | 0.89 g | 0.58 g | +2.3 | -3.5 | -3.4 | -8.6 | -18.0* | -20.7** |
| -胸腺：　絶対重量 | - | 0.26 g | - | -19.2 | - | -11.5 | - | -38.5* |
| -卵巣：　絶対重量 | NA | 82.5 mg | NA | -12.8 | NA | -20.4 | NA | -29.6* |
| -腎臓：　相対重量 | 0.54% | 0.64% | +1.9 | +1.6 | +22.2** | +12.5** | +25.9** | +21.9** |
| -脳：　相対重量 | 0.40% | - | -2.5 | - | +2.5 | - | +12.5** | - |
| -精巣：　相対重量 | 0.61% | NA | -3.3 | NA | +1.6 | NA | +11.5* | NA |
| 剖検：投与 26 週 | | | | | | | | |
| -副腎：腫大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 剖検：休薬 6 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査：投与 26 週 | | | | | | | | |
| -副腎：皮質束状帯肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 11 | 10 | 10 |
| -眼：網膜萎縮[b] | 0 | 0 | 9 | 12 | 12 | 11 | 10 | 10 |
| -肝臓：小葉中心性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 5 | 0 | 12 | 3 | 10 | 10 |
| -肺：肺胞泡沫状マクロファージ | 0 | 0 | 4 | 3 | 7 | 7 | 10 | 10 |
| -胸腺：萎縮 | 3 | 2 | NA | NA | NA | NA | 2 | 8 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) 網膜萎縮はげっ歯類に特異的な所見と考えられた。

ANOVA：* $p<0.05$、** $p<0.01$、*** $p<0.001$

## 2.6.7.7.D 反復投与毒性試験　試験番号：RE6230（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0 (対照) | | 60 | | 120 | | 180 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：18 (6) | F：18 (6) | M：18 (6) | F：18 (6) | M：18 (6) | F：18 (6) | M：18 (6) | F：18 (6) |
| 病理組織学的検査：回復群 | | | | | | | | |
| -眼：網膜萎縮 b) | 0 | 0 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| -肺：肺胞泡沫状マクロファージ | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 4 | 3 |
| 評価動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 電子顕微鏡検査 | | | | | | | | |
| -肺：肺胞マクロファージ内ミエロイド小体 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 3 a) |

M：雄、F：雌、NA：該当なし

a) 180 mg/kg/日群の雌 3 匹を用いて評価（試験番号：RF3950）。

b) 網膜萎縮はラットに特異的な所見と判断し、NOAEL を設定する際に毒性として扱わなかった。

## 2.6.7.7.E カニクイザルを用いたサフィナミドの 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：PNU-151774: four-week oral toxicity study in the cynomolgus monkey followed by a two-week recovery period | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間：4 週間 | 試験番号：N822-Q1509 |
| 試験開始月齢：不明（体重：2.1～4.8 kg） | 休薬期間：2 週間 | 対応する報告書番号：9750107 |
| 初回投与日：不明 | 投与方法：経鼻胃チューブ強制経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-07 |
| 特記事項：コルチゾール及び ACTH 測定 | 溶媒/投与形態：注射用水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：40 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 20 | | 40 | | 80 | | 120 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 a) | M：5 | F：5 | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (µg/mL) | | | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 4.25 | 4.15 | 8.67 | 8.03 | 12.71 | 13.94 | 11.31 | 15.14 |
| - 投与 15 日 | BLOQ | BLOQ | 6.56 | 5.89 | 12.47 | 11.65 | 18.98 | 18.10 | 23.23 | 23.87 |
| - 投与 24 日 | BLOQ | BLOQ | 7.99 | 5.69 | 10.34 | 13.06 | 19.62 | 18.76 | 31.19 | 25.22 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·hr/mL) | | | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 38.76 | 38.45 | 98.82 | 95.56 | 202.42 | 180.55 | 189.05 | 186.66 |
| - 投与 15 日 | NA | NA | 68.15 | 56.12 | 162.14 | 142.93 | 297.58 | 251.99 | 372.94 | 348.27 |
| - 投与 24 日 | NA | NA | 73.09 | 53.93 | 147.61 | 178.18 | 319.21 | 264.72 | 532.05 | 412.59 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | | |
| -痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| -自発運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 4 |
| -鎮静 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 |
| -虚脱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| -横臥位 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 3 |
| -痙縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| -振戦 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 | 1 |
| -歩行失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| -脱力 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| -平衡感覚消失 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 4 | 3 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満 (< 10 ng/mL)

a) 対照群、80 mg/kg/日群、120 mg/kg/日群の動物 2 匹以上は回復群に設定した

## 2.6.7.7.E 反復投与毒性試験　試験番号：N822-Q1509（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 20 | | 40 | | 80 | | 120 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 a) | | M：5 | F：5 | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 | F：5 | M：5 | F：5 |
| 一般状態　有所見動物数（平均日数）（続き） | | | | | | | | | | | |
| -運動距離測定障害 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| -頭部反転動作 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| -下痢 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| -食物嘔吐 | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 4 | 3 | 5 |
| -化合物（被検物質）嘔吐 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| -軟便 | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| -泡沫状嘔吐 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 |
| 摂餌量減少 | | - | - | 1 | - | - | 1 | 5 | 3 | 4 | 4 |
| 体温：投与 15 日（F）、17 日（M） | | | | | | | | | | | |
| -低下 | | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M: 5(2) | F: 5(2) | M: 3(0) | F: 3(0) | M: 3(0) | F: 3(0) | M: 5(1) | F: 5(2) | M: 5(1) | F: 5(1) |
| 体重：投与 1 日目（kg） | | 3.1 | 2.8 | 3.3 | 2.8 | 2.9 | 2.7 | 3.1 | 2.8 | 3.2 | 2.8 |
| 体重：投与 27 日 (%)[b] | | 3.3 kg | 2.8 kg | 0 | 0 | -15.2 | -7.1 | -9.1 | -10.7 | -30.3 | -17.9 |
| 眼科学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心電図及び血圧 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心拍数：投与 23 日 | | 182 | 166 | 167 | 161 | 161 | 176 | 144 | 179 | 126 | 177 |
| 血液学的検査：投与 28 日 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査：休薬 14 日 | | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| 血液生化学検査： | | | | | | | | | | | |
| -BUN（mg/dL） | 15 日目 | 23 | 42 | 27 | 34 | 32** | 38 | 30* | 45 | 33** | 57 |
| | 28 日目 | 41 | 27 | 46 | 25 | 48 | 23 | 56 | 31 | 73** | 61 |
| -クレアチニン（mg/dL） | 28 日目 | - | 0.77 | - | 0.95 | - | 0.88 | - | 0.99# | - | 1.29 |
| -γ グルタミン酸転移酵素（IU/L） | 15 日目 | 161 | 118 | 140 | 90 | 143 | 83 | 100# | 72# | 84## | 64# |
| | 28 日目 | 159 | 106 | 135 | 87 | 114 | 84 | 95 | 67# | 66## | 63## |
| -総コレステロール（mg/dL） | 15 日目 | 107 | 125 | 108 | 88* | 88 | 88* | 69 | 65** | 71* | 73** |
| | 28 日目 | 113 | 118 | 124 | 92 | 104 | 93 | 67 | 65** | 54* | 60** |
| -コルチゾール（μg/dL） | 投与 8 日前 | 76 | 61 | 79 | 67 | 62 | 80 | 75 | 56 | 78 | 78 |
| | 28 日目 | 50 | 43 | 65 | 48 | 65 | 44 | 60 | 32 | 65 | 45 |
| -ACTH（pg/mL） | 投与 8 日前 | 80 | 89 | 126* | 83 | 99 | 82 | 98 | 101 | 88 | 93 |
| | 28 日目 | 62 | 52 | 76 | 48 | 59 | 82 | 119 | 85 | 129 | 78 |
| 血液生化学検査：休薬 14 日 | | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、+：所見あり

a) 対照群、80 mg/kg/日群、120 mg/kg/日群の動物 2 匹以上は回復群に設定した。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

Bartlett's test（等分散）及び Dunnett's test：* p <0.05　** p <0.01、Bartlett's test（非等分散）及び Modified t-test：# p <0.05　## p <0.01

## 2.6.7.7.E 反復投与毒性試験　試験番号：N822-Q1509（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 20 | | 40 | | 80 | | 120 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M: 5(2) | F: 5(2) | M: 3(0) | F: 3(0) | M: 3(0) | F: 3(0) | M: 4(1) | F: 5(2) | M: 3(1) | F: 4(1) |
| 尿検査：投与 4 週 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査：休薬 4 週 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| 臓器重量 (%)[b]：主群 | | | | | | | | | | |
| -副腎：　絶対重量 | 0.603 g | 0.563 g | -12.1 | +29.1 | +17.3 | +3.6 | +15.6 | -3.6 | +36.0 | +64.7** |
| 相対重量 | 0.017% | 0.020% | ±0.0 | +35.0 | +58.8 | +15.0 | +35.3 | +5.0 | +117.7* | +100.0** |
| -胸腺：　絶対重量 | 3.833 g | 2.243 g | -13.8 | -29.9 | -51.0 | -25.4 | -63.7 | -68.9** | -85.1* | -64.2** |
| 相対重量 | 0.112% | 0.079% | -4.5 | -26.6 | -34.8 | -17.7 | -58.9 | -67.1** | -77.7 | -54.4* |
| -子宮　絶対重量 | NA | 5.99 g | NA | -43.7 | NA | -22.7 | NA | -49.3* | NA | -65.1* |
| 臓器重量 (%)[b]：回復群 | | | | | | | | | | |
| -副腎：　絶対重量 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| 相対重量 | 0.020% | - | NA | NA | NA | NA | 35.0 | - | 55.0* | - |
| -胸腺：　絶対重量 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| 相対重量 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | - | - |
| 剖検：主群 | | | | | | | | | | |
| -胸腺：小型化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| -副腎：腫大、両側 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| 剖検：回復群 | | | | | | | | | | |
| -胸腺：小型化 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| -副腎：腫大、両側 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 病理組織学的検査：主群 | | | | | | | | | | |
| -副腎：皮質過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 2 | 3 |
| -腎臓：　慢性炎症 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 尿細管拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 |
| 尿細管好塩性変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| -胸腺：　退縮 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| 泡沫状マクロファージの浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 c) | 2 c) |
| -リンパ節：泡沫状マクロファージの浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 c) | 0 | 1 c) | 1 c) |
| -脾臓：　泡沫状マクロファージの浸潤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 c) |
| 病理組織学的検査：回復群 | | | | | | | | | | |
| -副腎：皮質過形成 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 | 1 | 0 |
| -胸腺：退縮 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 | 1 | 1 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c) 死亡例の所見、又は死亡例の所見を含む。

Dunnett's test: * $p<0.05$　　** $p<0.01$

## 2.6.7.7.F カニクイザルを用いたサフィナミドの 13 週間反復経口投与毒性試験及び 6 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：NW1015 “13-week oral toxicity study in monkeys followed by a 6-week recovery period” | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間：13 週間 | 試験番号：991180<br>トキシコキネティクス：IPAS-NW-1015（RMB Exp. No.991180） |
| 試験開始月齢：24～36 カ月齢（1.85～4.16 kg） | 休薬期間：6 週間 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-08 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経鼻胃チューブ強制経口投与 | |
| 特記事項：なし | 溶媒/投与形態：注射用水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：50 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 10 | | 20 | | 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：6(2) | F：6 (2) | M：4 (0) | F：4 (0) | M：4 (0) | F：4 (0) | M：6 (2) | F：6 (2) |
| トキシコキネティクス： | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (μg/mL)： | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 2.28 | 2.50 | 4.50 | 4.55 | 8.24 | 8.10 |
| - 投与 6 週 | NA | NA | 2.09 | 3.35 | 4.36 | 7.20 | 13.28 | 13.40 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 3.90 | 2.78 | 7.25 | 5.61 | 11.40 | 13.37 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 10.40 | 17.28 | 29.82 | 30.64 | 88.21 | 77.78 |
| - 投与 6 週 | NA | NA | 11.83 | 23.71 | 31.36 | 53.69 | 136.77 | 166.13 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 16.12 | 18.89 | 41.01 | 39.56 | 127.43 | 137.83 |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a)] | 1[b)] |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | |
| -歩行失調及び頭部反転動作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| -嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| -流涎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 誤投与による死亡。

b) 胃粘膜のびらんによる状態の悪化が認められた。

## 2.6.7.7.F 反復投与毒性試験　試験番号：991180（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 10 | 20 | 50 |
|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M: 6+F: 6 (M:2 + F:2) | M: 4+F: 4 (M:0 + F:0) | M: 4+F: 4 (M:0 + F:0) | M: 5+F: 5 (M:2 + F:2) |
| 体重：13 週目 (%)[a)] | | 2.65 kg | 10.2 | 8.3 | 0.0 |
| 摂餌量：13 週目 (%)[a)] | | 189.05 g | -0.3 | -1.0 | -1.7 |
| 眼科学的検査 | | - | - | - | - |
| 体温 | | - | - | - | - |
| 血液学的検査：主群 | | - | - | - | - |
| 血液学的検査：回復群 | | - | NA | NA | - |
| 血液生化学検査：主群 | | | | | |
| -ALT（IU/L） | 6 週目 | 49.33 | 52.64 | 60.32 | 100.30** |
| | 13 週目 | 51.86 | 48.86 | 49.47 | 102.21 |
| -総コレステロール（mg/dL） | 13 週目 | 114.71 | 100.46 | 98.82 | 89.93** |
| -α1 グロブリン（%） | 13 週目 | 7.14 | 10.16** | 10.76** | 12.31** |
| -α2 グロブリン（%） | 13 週目 | 16.22 | 14.48* | 13.60** | 13.30** |
| 血液生化学検査：回復群 | | - | NA | NA | - |
| 尿検査：主群 | | - | - | - | - |
| 尿検査：回復群 | | - | NA | NA | - |
| 臓器重量(%)[a)]：主群 | | | | | |
| -副腎：　絶対重量 | | 514.12 mg | +3.5 | +17.1 | +20.2 |
| 相対重量 (% BW x 0.001) | | 19.50 | -1.8 | +19.2 | +26.3 |
| 臓器重量：回復群 | | - | NA | NA | - |
| 剖検：主群 | | | | | |
| -胃：粘膜びらん | | - | - | 2 | 1[b)] |
| 剖検：回復群 | | - | NA | NA | - |
| 病理組織学的検査：主群 | | | | | |
| -胃：　びらん、粘膜 | | - | - | 1[b)] | 1[b)] |
| 急性炎症、粘膜 | | - | - | 1[b)] | - |
| 潰瘍、噴門部 | | - | - | 1[b)] | - |
| 病理組織学的検査：回復群 | | - | NA | NA | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) びらん等胃の変化はその後の試験において同等の用量又は高用量でも認められなかったため、投与に起因しない変化と判断した。

ANOVA：* $p<0.05$、** $p<0.01$

## 2.6.7.7.G カニクイザルを用いたサフィナミドの 39 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：39-week toxicity study by oral route (gavage) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week treatment-free period | | 披験物質：サフィナミド |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間：39 週間 | 試験番号：21893 TCP |
| 試験開始月齢：23～29 カ月齢 (1.9～3.6 kg) | 休薬期間：8 週間 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-09 |
| 特記事項：なし | 投与方法：経口投与 | |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：注射用水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：20 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 3.2 | | 8 | | 20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 （評価動物中の回復群動物数） | M：6 (2) | F：6 (2) | M：4 (0) | F：4 (0) | M：4 (0) | F：4 (0) | M：6 (2) | F：6 (2) |
| トキシコキネティクス： | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (μg/mL)： | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 0.86 | 0.75 | 2.00 | 1.48 | 4.35 | 4.65 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 1.15 | 0.94 | 2.95 | 2.08 | 6.13 | 6.47 |
| - 投与 38 週 | NA | NA | 1.25 | 1.03 | 3.41 | 2.77 | 7.64 | 8.69 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 4.75 | 5.39 | 14.95 | 10.39 | 37.18 | 35.61 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 5.65 | 5.09 | 17.73 | 13.96 | 67.65 | 58.22 |
| - 投与 38 週 | NA | NA | 6.40 | 6.44 | 23.54 | 17.86 | 79.14 | 75.76 |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重(投与 39 週) (%)[a)] | 3.3 kg | 3.0 kg | 15.2 | 6.7 | 15.2 | 13.3 | 0.0 | -3.3 |
| 摂餌量(投与 39 週) (%)[a)] | 87.5 g | 91.7 g | 7.2 | -4.6 | 7.2 | -4.6 | 0.0 | 4.5 |
| 摂水量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心電図 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA 該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.7.H カニクイザルを用いたサフィナミドの 26/39 週間反復経口投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：26/39-week toxicity study by oral route (gavage) in cynomolgus monkeys followed by an 8-week treatment-free period | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間 26 及び 39 週間 | 試験番号：30939 TCP<br>病理学作業部会：833-001 |
| 試験開始月齢：22 カ月齢以上 (2.0～3.1 kg) | 休薬期間：8 週間（39 週間の投与後） | CTD の記載箇所：4.2.3.2-10 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | |
| 特記事項:モルモン測定(コルチゾール及びアルドステロン)を実施した。眼の病理組織学的評価は Pathology Working Group によるレビューを実施した。 | 溶媒/投与形態：注射用水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：50 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 30 | | 50 | | 70 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（39 週投与） | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 |
| 動物数：中間屠殺群（26 週投与） | M：4 | F：4 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：4 | F：4 |
| 動物数：回復群 | M：2 | F：2 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：2 | F：2 |
| トキシコキネティクス： | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (µg/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 7.45 | 6.78 | 9.68 | 11.93 | 13.06 | 11.68 |
| - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 11.89 | 9.41 | 17.04 | 12.46 | 21.01 | 16.96 |
| - 投与 26 週 | BLOQ | BLOQ | 7.84 | 9.69 | 14.49 | 14.66 | 16.88 | 18.25 |
| - 投与 39 週 | BLOQ | BLOQ | 8.80 | 9.58 | 16.39 | 13.53 | 20.34 | 21.23 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·hr/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 79.64 | 65.98 | 133.20 | 123.68 | 182.47 | 160.32 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 120.33 | 105.06 | 204.52 | 155.97 | 256.20 | 224.23 |
| - 投与 26 週 | NA | NA | 93.86 | 100.59 | 174.09 | 150.04 | 240.19 | 236.04 |
| - 投与 39 週 | NA | NA | 94.44 | 99.56 | 189.28 | 130.90 | 272.53 | 235.74 |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 体重：39 週目 (%)[a)] | 3.1 kg | 3.4 kg | 0.0 | -8.8 | 0.0 | -14.7 | 6.5 | -5.9 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満 (< 10.0 ng/mL)

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.7.H 反復投与毒性試験　試験番号：30939TCP（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 30 | | 50 | | 70 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（39 週投与） | | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 |
| 動物数：中間屠殺群（26 週投与） | | M：4 | F：4 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：4 | F：4 |
| 動物数：回復群 | | M：2 | F：2 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：2 | F：2 |
| 摂餌量（%）[a] | | | | | | | | | |
| - 投与 7 日目 | | 90% | 75% | +11 | +8 | -17 | 33 | -72 | -33 |
| - 投与 272 日目 | | 100% | 100% | 0 | -25 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| -自発運動低下 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 0 |
| -横臥位 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| -腹臥位 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| -間代性攣縮 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| -歩行失調 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| -平衡感覚消失 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 10 | 10 |
| -運動失調 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 |
| -振戦 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 1 |
| -嘔吐 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 8 | 9 |
| -軟便 | | 7 | 6 | 3 | 3 | 4 | 4 | 10 | 9 |
| -水様便 | | 7 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 8 | 8 |
| 心電図 | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 眼科学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | | | | | | | | |
| -白血球数 ($\times 10^9$/L) | 投与 25 週 | 10.37 | - | 12.59 | - | 14.97 | - | 14.45* | - |
| | 投与 38 週 | 9.43 | 8.58 | 11.36 | 13.18 | 13.01 | 13.95* | 11.03 | 13.26 |
| -リンパ球数 ($\times 10^9$/L) | 投与 25 週 | 2.60 | - | 4.04 | - | 4.41* | - | 4.77** | - |
| | 投与 38 週 | 3.07 | 3.46 | 3.79 | 4.04 | 3.85 | 3.65 | 4.13 | 4.70* |
| 血液学的検査：回復群 | | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

Dunn test: * $p<0.05$、** $p<0.01$

## 2.6.7.7.H 反復投与毒性試験　試験番号：30939TCP（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 30 | | 50 | | 70 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（39 週投与） | | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 |
| 動物数：中間屠殺群（26 週投与） | | M：4 | F：4 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：4 | F：4 |
| 動物数：回復群 | | M：2 | F：2 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：2 | F：2 |
| 血液生化学検査 | | | | | | | | | |
| -コレステロール (mmol/L) | 投与 12 週 | - | 2.8 | - | 2.3 | - | 2.5 | - | 2.3* |
| | 投与 25 週 | - | 2.9 | - | 2.2* | - | 2.6 | - | 2.0** |
| | 投与 38 週 | - | 2.7 | - | 1.9 | - | 2.6 | - | 1.5** |
| -トリグリセリド (mmol/L) | 投与 12 週 | 0.53 | 0.48 | 0.50 | 0.53 | 0.56 | 0.61 | 0.65 | 0.74** |
| | 投与 25 週 | 0.31 | 0.49 | 0.34 | 0.62 | 0.48 | 0.56 | 0.62** | 0.80** |
| | 投与 38 週 | 0.36 | 0.64 | 0.45 | 0.61 | 0.45 | 0.60 | 0.53 | 0.81 |
| -ALT (IU/L) | 投与 25 週 | 53 | 55 | 87 | 92 | 59 | 59 | 100* | 126** |
| | 投与 38 週 | 54 | 50 | 66 | 75 | 57 | 55 | 111 | 132** |
| 血液生化学検査：回復群 | | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |
| ホルモン測定 | | | | | | | | | |
| -コルチゾール | 投与前 | 2417 | 2188 | 2186 | 1750 | 2389 | 1780 | 1815** | 2106 |
| | 投与 25 週 | 1704 | 1580 | 1409 | 1362 | 1387 | 1219 | 1256* | 1317 |
| | 投与 38 週 | 1945 | 1017 | 1615 | 765* | 1739 | 897 | 1488 | 832 |
| -アルドステロン | 投与 25 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 投与 38 週 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし
Dunn test: * $p<0.05$, ** $p<0.01$

## 2.6.7.7.H 反復投与毒性試験　試験番号：30939TCP（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 30 | | 50 | | 70 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：主群（39 週投与） | | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 |
| 動物数：中間屠殺群（26 週投与） | | M：4 | F：4 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：4 | F：4 |
| 動物数：回復群 | | M：2 | F：2 | 0 | 0 | 0 | 0 | M：2 | F：2 |
| 臓器重量 (%)[a]：中間屠殺群（投与 26 週） | | | | | | | | | |
| -副腎： | 絶対重量 | 0.584 g | 0.6175 g | NA | NA | NA | NA | +31.6 | +40.5 |
| | 相対重量 | 0.02161% | 0.02368% | NA | NA | NA | NA | +33.3[#] | +39.4 |
| -腎臓： | 絶対重量 | 10.83 g | 11.85 g | NA | NA | NA | NA | +34.6[$] | +27.1 |
| | 相対重量 | 0.40232% | 0.45592% | NA | NA | NA | NA | +38.1[#] | +25.9 |
| -肝臓： | 絶対重量 | 51.96 g | 52.34 g | NA | NA | NA | NA | +27.9 | +15.0[$] |
| | 相対重量 | 1.93% | 2.01% | NA | NA | NA | NA | +28.0[$] | +13.9[$] |
| 臓器重量 (%)[a]：主群（投与 39 週） | | | | | | | | | |
| -副腎： | 絶対重量 | 0.67975 g | 0.68325 g | +6.1 | +3.4 | -4.7 | +6.9 | +37.2[†] | +39.2[† †] |
| | 相対重量 | 0.02031% | 0.02271% | +12.5 | +4.8 | +2.8 | +19.9 | +42.9[†] | +34.8 |
| -肝臓： | 絶対重量 | 70.35 g | 66.56 g | -9.4 | -9.5 | +4.7 | +1.0 | +4.9 | +19.7 |
| | 相対重量 | 2.07% | 2.17% | -1.4 | -6.5 | +13.0 | +12.9 | +10.1 | +17.1[†] |
| -卵巣： | 絶対重量 | NA | 0.64975 g | NA | -37.0 | NA | -23.0 | NA | -44.9 |
| | 相対重量 | NA | 0.02097% | NA | -34.1 | NA | -15.6 | NA | -44.9[†] |
| 臓器重量 (%)[a]：回復群 | | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |
| 剖検： | | | | | | | | | |
| - 副腎：褐色化 | 投与 26 週 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 2 |
| | 投与 39 週 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| 病理組織学的検査：有所見動物数/評価動物数 | | | | | | | | | |
| - 眼：網膜外顆粒層濃染色核/核濃縮[b] | | | | | | | | | |
| - 中間屠殺群 | | 1/4 (1/3) | 2/4 (2/4) | NA | NA | NA | NA | 2/4 (2/4) | 1/4 (2/3) |
| - 主群 | | 0/4 (0/2) | 1/4 (1/3) | 1/4 (1/1) | 1/4 (1/1) | 1/4 (1/1) | 0/4 (NA) | 2/4 (2/4) | 1/4 (0/3) |
| - 休薬群 | | 0/2 (0/1) | 0/2 (0/1) | NA | NA | NA | NA | 0/2 (1/1) | 0/2 (0/1) |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) Pathology Working Group による眼網膜所見のレビュー結果（試験番号：833-001）をカッコ内に記載。

Wilcoxon's test: [#] $p<0.05$

Student-T test: [$] $p<0.05$

Dunnett's test: [†] $p<0.05$, [† †] $p<0.01$

## 2.6.7.7.I ラットを用いたサフィナミド及びレボドパ/カルビドパの 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide in Combination with Levodopa/Carbidopa: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 13 weeks Followed by a 4 Week Recovery Period | | 被験物質：サフィナミド及びレボドパ/カルビドパ |
| 種/系統：ラット/Crl:CD (SD) IGS BR | 投与期間：13 週間 | 試験番号：SOI0053 |
| 試験開始日齢：35～42 日齢 | 休薬期間：4 週間 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-13 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | |
| 特記事項：サフィナミドは 1 日 1 回、レボドパ及びカルビドパは約 4 時間の間隔を空け 1 日 2 回投与した。 | 溶媒/投与形態：0.5%メチルセルロース溶液 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：NA | | |

| 投与量 (mg/kg/日) ：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | | 25+80/20 | | 75+80/20 | | 125+80/20 | | 125+0/0 | | 0+80/20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 回目投与量 | | 0+0/0 | | 25+40/10 | | 75+40/10 | | 125+40/10 | | 125+0/0 | | 0+40/10 | |
| 2 回目投与量 | | 0+0/0 | | 0+40/10 | | 0+40/10 | | 0+40/10 | | 0+40/10 | | 0+40/10 | |
| トキシコキネティクス：サテライト群 | | M：3 | F：3 | M：9 | F：9[a)] | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | | | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | b) | BLOQ | 0.94 | 1.44 | 2.46 | 3.41 | 4.11 | 5.18 | 5.44 | 5.35 | NA | NA |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 1.27 | 2.00 | 3.96 | 4.45 | 5.56 | 8.29 | 5.59 | 6.47 | NA | NA |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 14.2 | 17.5 | 46.3 | 41.0 | 67.4 | 54.0 | 70.5 | 63.7 | NA | NA |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | c) | 67.0 | 87.6 | 193.0 | 184.0 | 200.0 | 201.0 | 172.0 | 230.0 | NA | NA |
| レボドパ | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 2.910 | 3.550 | 6.410 | 6.950 | 4.450 | 4.550 | NA | NA | 5.830 | 7.030 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 6.690 | 6.460 | 6.370 | 4.450 | 4.750 | 2.970 | NA | NA | 6.340 | 5.850 |
| カルビドパ | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.0607 | 0.0954 | 0.0843 | 0.141 | 0.0608 | 0.0765 | NA | NA | 0.0782 | 0.123 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.0761 | 0.136 | 0.0716 | 0.112 | 0.0415 | 0.0895 | NA | NA | 0.0905 | 0.176 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL) | | | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | NA | NA | 5.6 | 7.2 | 23.6 | 26.3 | 48.6 | 54.6 | 74.9 | 76.2 | NA | NA |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 12.8 | 12.3 | 44.2 | 44.8 | 76.4 | 89.5 | 76.0 | 96.6 | NA | NA |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | NA | NA | 198 | 231 | 662 | 639 | 1040 | 1060 | 1150 | 1090 | NA | NA |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 1080 | 1490 | 3270 | 4000 | 3890 | 4010 | 3700 | 4800 | NA | NA |
| レボドパ | - 投与 1 日 | NA | NA | 36 | 32.3 | 71.8 | 76.9 | 50.4 | 54.5 | NA | NA | 48.1 | 42.7 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 85.3 | 75.6 | 81.6 | 54.0 | 55.9 | 36.9 | NA | NA | 66.1 | 51.8 |
| カルビドパ | - 投与 1 日 | NA | NA | 0.785 | 1.300 | 1.030 | 1.690 | 0.732 | 0.964 | NA | NA | 1.020 | 1.440 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 0.974 | 1.710 | 0.763 | 1.200 | 0.527 | 0.682 | NA | NA | 1.160 | 1.280 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ
BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：< 7.59 ng/mL、NW-1689：< 20 ng/mL、レボドパ及びカルビドパ：<10.0 ng/mL）
a) 誤投与により投与 6 日目に死亡した。
b) 対照群の雄 1 匹の検体でサフィナミドを検出(16.8 ng/mL)。
c) 対照群の雌 3 匹の検体で NW-1689 を検出(20.9～33.0 ng/mL)。

## 2.6.7.7.I 反復投与毒性試験　試験番号：SOI0053（続き）

| 投与量 (mg/kg/日) ：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | | 25+80/20 | | 75+80/20 | | 125+80/20 | | 125+0/0 | | 0+80/20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：(評価動物中の回復群動物数) | | M：15 (5) | F：15 (5) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：15 (5) | F：15 (5) |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a)] | 0 | 1[b)] | 0 |
| 一般状態 | | | | | | | | | | | | | |
| - 顎擦り | | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - 流涎 | | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | - | - |
| - 自発運動低下及び異常姿勢 | | + | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - 立毛 | | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 体重：投与 13 週目(%) [c)] | | 523 g | 297 g | -3.4 | +0.3 | -2.9 | +1.0 | -8.0 | -3.0 | -11.1 | -1.0 | -3.8 | +3.7 |
| 体重増加量：投与 0~13 週目 (%) [c)] | | 336 g | 160 g | -6.9 | +1.9 | -6.9 | 0.0 | -13.4[$$] | -4.4[*] | -18.8 | -6.3 | -8.0 | +6.9 |
| 摂餌量：投与 13 週目(%) [c)] | | 194 g | 133 g | -5.67 | -9.02 | +2.58 | +4.51 | -2.58 | 7.52 | -7.22 | 7.52 | -2.06 | 5.26 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | | | | | | |
| - 投与 5 週 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - 投与 12 週：眼底反射亢進、両側（軽微） | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - 休薬 4 週：眼底反射亢進、両側（軽微） | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| - 血小板数 ($\times 10^9$/L) | 投与 6 週 | 1005 | - | 978 | - | 901[**] | - | 856[**$] | - | 951 | - | 1076 | - |
| | 投与 13 週 | 1046 | 1166 | 998[**] | 1108 | 949[**] | 986[$$] | 816[**$$] | 886[**$$] | 905[$] | 951[$$] | 1184[$] | 1066 |
| - PT（秒） | 投与 6 週 | 16.3 | 15.8 | 15.9 | 15.5 | 16.6 | 15.6 | 17.1[**#$] | 16.5[*$] | 17.9[$$] | 16.8[$] | 16.0 | 15.4 |
| | 投与 13 週 | 14.5 | 13.7 | 15.0[*] | 14.2[$] | 15.1[**] | 14.8[$$] | 15.1[**] | 14.8[$$] | 15.2[$] | 15.0[$$] | 14.1 | 14.4[$$] |
| 血液学的検査 | 休薬 4 週 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | NA | NA | - | - |
| 血液生化学検査 | | | | | | | | | | | | | |
| - ALP (U/L)： | 投与 6 週 | 149 | 104 | 132 | 99 | 130 | 85 [$] | 126 [#] | 97 | 151 | 98 | 129 | 107 |
| | 投与 13 週 | 85 | 56 | 85 | 53 | 83 | 59 | 91 | 73[*$$#] | 109 [$] | 56 | 93 | 58 |
| - ALT (U/L)： | 投与 6 週 | 44 | 37 | 22[$$] | 22[$$] | 21[$$] | 26[$$] | 30[$$##] | 41[*#] | 71[$$] | 62[$$] | 23[$$] | 24[$$] |
| | 投与 13 週 | 45 | 39 | 26[$$] | 24[$$] | 36[$$] | 34[*] | 43*[##] | 51[**##] | 79[$$] | 80[$$] | 25[$$] | 23[$$] |
| - AST (U/L)： | 投与 6 週 | 65 | 72 | 57[$] | 69 | 60 | 71 | 64[##] | 77[*] | 80[$$] | 76 | 57 | 66 |
| | 投与 13 週 | 8 | 81 | 66 | 63[$] | 85[$] | 74 | 78 | 99[*$#] | 91[$] | 78 | 66 | 80 |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし、+：所見あり、NA：該当なし、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

a) 自然発生の水頭症による偶発的な死亡。

b) 死因不明（肉眼的所見として肺及び気管支のうっ血が認められた）。

c) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

[*] $p < 0.05$, [**] $p < 0.01$（S+L/C：0+80/20 群と比較）

[$] $p < 0.05$, [$$] $p < 0.01$（対照群と比較）

[#] $p < 0.05$, [##] $p < 0.01$（S+L/C：125+0/0 群と比較）

## 2.6.7.7.I 反復投与毒性試験　試験番号：SOI0053（続き）

| 投与量 (mg/kg/日) ：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | | 25+80/20 | | 75+80/20 | | 125+80/20 | | 125+0/0 | | 0+80/20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：(評価動物中の回復群動物数) | | M：15 (5) | F：15 (5) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：15 (5) | F：15 (5) |
| 血液生化学的検査（続き） | | | | | | | | | | | | | |
| - ビリルビン (μmol/L)： | 投与 6 週 | 2 | 2 | 2$ | 1$ | 2 | 1$$ | 2 | 1$$ | 1 | 1$$ | 2 | 1$ |
| | 投与 13 週 | 2 | 3 | 3 | 3$ | 2** | 1*$$ | 2**$$ | 1**$$ | 2 | 1$$ | 3$ | 2$$ |
| - BUN (mmol/L)： | 投与 6 週 | 5.10 | 5.83 | 5.53 | 5.74 | 6.76*$$ | 7.13*$$ | 7.93**$$ | 8.42**$$ | 7.71$$ | 8.18$$ | 5.52 | 5.90 |
| | 投与 13 週 | 5.29 | 6.29 | 5.76 | 6.02 | 7.52**$$ | 8.25**$$ | 8.29**$$ | 8.42**$$ | 7.87$$ | 8.39$$ | 4.96 | 6.34 |
| | 休薬 4 週 | - | 6.24 | NA | NA | NA | NA | - | 7.64** | NA | NA | - | 5.40 |
| - クレアチニン(μmol/L)： | 投与 6 週 | 33 | 33 | 30 | 35 | 33* | 34 | 36**$$# | 33 | 34 | 34 | 30$ | 33 |
| | 投与 13 週 | 37 | 41 | 33 | 39 | 39** | 42 | 41**$ | 37$ | 39 | 41 | 33$ | 39 |
| - グルコース(mmol/L)： | 投与 6 週 | 6.58 | 6.54 | 6.63** | 5.80$ | 4.95**$$ | 6.13 | 5.49**$ | 5.66*$ | 4.85$$ | 6.00 | 7.92$$ | 6.39 |
| | 投与 13 週 | 6.89 | 5.53 | 6.89 | 5.35 | 5.67*$$ | 5.68 | 5.73*$ | 5.36 | 5.54$$ | 5.77 | 6.70 | 5.93$ |
| - コレステロール(mmol/L)： | 投与 6 週 | 1.46 | 1.67 | 1.15**$ | 1.61 | 1.07**$$ | 1.13**$$ | 0.80**$$ | 0.96**$$## | 0.93$$ | 1.21$$ | 1.49 | 1.51 |
| | 投与 13 週 | 1.87 | 1.97 | 1.31**$$ | 1.69 | 1.12**$$ | 0.94**$$ | 0.82**$$ | 0.91**$$## | 0.96$$ | 1.32$$ | 1.79 | 1.66$ |
| - トリグリセリド(mmol/L)： | 投与 6 週 | 0.57 | 0.78 | 0.59 | 1.39**$$ | 0.51** | 1.04 | 0.32**$$ | 0.58 | 0.32$$ | 0.92 | 0.70 | 0.66 |
| | 投与 13 週 | 0.69 | 0.89 | 1.06$$ | 1.12 | 0.88 | 1.76$ | 0.51** | 1.10 | 0.58 | 1.65$ | 0.94$ | 1.07 |
| - アルブミン/グロブリン比： | 投与 6 週 | 0.84 | 1.02 | 0.97$$ | 1.12*$ | 1.03$$ | 1.26**$$ | 1.10**$$ | 1.30**$$# | 1.08$$ | 1.20$$ | 0.95$$ | 1.01 |
| | 投与 13 週 | 0.80 | 1.06 | 0.93$$ | 1.04 | 0.97$$ | 1.21**$$ | 1.00*$$ | 1.31**$$## | 1.02$$ | 1.16 | 0.91$$ | 1.02 |
| | 休薬 4 週 | 0.77 | 0.96 | NA | NA | NA | NA | 0.93$$ | 1.15$$** | NA | NA | 0.90 | 0.99 |
| 尿検査 | | | | | | | | | | | | | |
| - 尿量 (mL) ： | 投与 6 週 | 5.0 | 6.3 | 5.8 | 4.2$$ | 5.9 | 5.3 | 7.4$ | 4.0$$ | 5.9 | 4.5$ | 5.8 | 5.7 |
| | 投与 13 週 | 8.8 | 7.4 | 7.4 | 6.5 | 7.6 | 5.4$ | 8.4* | 6.0 | 10.2 | 7.3 | 5.6$$ | 5.2$$ |
| - 比重 (g/L)： | 投与 6 週 | 1041 | 1030 | 1037 | 1039$ | 1042 | 1041 | 1039 | 1044*$$ | 1045 | 1043$ | 1042 | 1035 |
| | 投与 13 週 | 1031 | 1026 | 1034 | 1031 | 1037 | 1040$$ | 1036 | 1039$$# | 1031 | 1032$ | 1038$ | 1035$$ |
| 尿検査： | 休薬 4 週 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | NA | NA | - | - |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

* p <0.05, ** p <0.01（S+L/C：0+80/20 群と比較）

$ p <0.05, $$ p <0.01（対照群と比較）

# p <0.05, ## p <0.01（S+L/C：125+0/0 群と比較）

## 2.6.7.7.I 反復投与毒性試験　試験番号：SOI0053（続き）

| 投与量 (mg/kg/日) ：S+L/C | 0+0/0 (対照) | | 25+80/20 | | 75+80/20 | | 125+80/20 | | 125+0/0 | | 0+80/20 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：(評価動物中の回復群動物数) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：15 (5) | F：15 (5) | M：10 (0) | F：10 (0) | M：15 (5) | F：15 (5) |
| 臓器重量 (相対重量) (%) [a]：主群 | | | | | | | | | | | | |
| - 肝臓 | 17.97 g | 11.56 g | +6.01 | -4.24 | +8.85 | +6.66 | +15.80$^{\$}$ | +23.53$^{**\$\$}$ | +18.53$^{\$\$}$ | +15.14$^{\$\$}$ | +9.29 | +0.87 |
| - 副腎 | - | 0.059 g | - | +3.39 | - | +22.03$^{*\$}$ | - | +47.46$^{**\$\$}$ | - | +59.32$^{\$}$ | - | 0.00 |
| - 腎臓 | - | 1.93 g | - | +2.59 | - | +11.92$^{**\$\$}$ | - | +13.99$^{**\$\$}$ | - | +16.58$^{\$\$}$ | - | +0.52 |
| - 脾臓 | - | 0.591 g | - | -3.55 | - | -3.55 | - | -12.35$^{\$}$ | - | -8.12 | - | -0.51 |
| 臓器重量：回復群 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - | NA | NA | - | - |
| 剖検：主群 | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎：腫大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| - 肺：淡色域 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 | 7 | 9 | 10 | 4 | 9 | 7 | 5 |
| 剖検：回復試験 | | | | | | | | | | | | |
| - 肺：淡色域 | 1 | 0 | NA | NA | NA | NA | 4 | 5 | NA | NA | 2 | 1 |
| 病理組織学的検査：主群 | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎：皮質肥大 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 5 | 0 | 2[b)] | 0[c)] | 8 | 0 | 0 |
| - 肺：泡沫状マクロファージ集蔟巣 | 3 | 3 | 2 | 4 | 8 | 7 | 9 | 10 | 5[c)] | 10 | 4 | 7 |
| - 肝臓：肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 3 | 10 | 10 | 9[c)] | 8 | 0 | 1 |
| - 甲状腺：濾胞細胞肥大 | 3 | 3 | 4 | 4 | 5 | 6 | 5 | 5[b)] | 3[c)] | 7 | 3 | 1 |
| - 眼：網膜萎縮（外顆粒層核数減少） | 0 | 0 | 0 | 3 | 10 | 10 | 10 | 8[b)] | 9[c)] | 10 | 0 | 0 |
| 病理組織学的検査：回復群 | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎：皮質肥大 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 4 | NA | NA | 0 | 1 |
| - 肺：泡沫状マクロファージ集蔟巣 | 3 | 2 | NA | NA | NA | NA | 5 | 5 | NA | NA | 1 | 4 |
| - 甲状腺：濾胞細胞肥大 | 4 | 1 | NA | NA | NA | NA | 4 | 4 | NA | NA | 1 | 2 |
| - 眼：網膜萎縮（外顆粒層核数減少） | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | 5 | 5 | NA | NA | 0 | 1 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) 評価動物数 8 匹

c) 評価動物数 9 匹

$^{*}$ $p < 0.05$, $^{**}$ $p < 0.01$（S+L/C：0/80/20 群と比較）

$^{\$}$ $p < 0.05$, $^{\$\$}$ $p < 0.01$（対照群と比較）

## 2.6.7.7.J カニクイザルを用いたサフィナミド及びレボドパ/カルビドパの 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide in Combination with Levodopa/Carbidopa: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Cynomolgus Monkeys for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period | | 被験物質: サフィナミド及びレボドパ/カルビドパ |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間：13 週間 | 試験番号：SOI0052 |
| 試験開始月齢：29～32 カ月齢 (2.08～3.14 kg) | 休薬期間：4 週間（サフィナミド投与のみを中止し、レボドパ/カルビドパ投与を継続） | CTD の記載箇所：4.2.3.2-14 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | |
| 特記事項：サフィナミドは 1 日 1 回、レボドパ及びカルビドパは約 4 時間の間隔を空け 1 日 2 回投与した。 | 溶媒/投与形態：0.5%メチルセルロース溶液 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：NA | | |

| 投与量(mg/kg/日) ：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | | 50+0/0 | | 0+80/20→0+40/10 a) | | 20+80/20→20+40/10 b) | | 50+/80/20→40/10 b) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 回目投与量 | | 0+0/0 | | 50+0/0 | | 0+40/10→0+20/5 a) | | 20+40/10→20+20/5 b) | | 50+40/10→50/20/5 b) | |
| 2 回目投与量 | | 0+0/0 | | 0+0/0 | | 0+40/10→0+20/5 a) | | 0+40/10→0+20/5 b) | | 0+40/10→20/5 b) | |
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M：3 (2) | F：3 (2) | M：3 | F：3 | M：5(2) | F：5(2) | M：3 | F：3 | M：5 (2) | F：5 (2) |
| トキシコキネティクス： | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (μg/mL)： | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 11.60 | 9.69 | NA | NA | 5.52 | 5.34 | 9.49 | 9.45 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 21.50 | 18.70 | NA | NA | 6.61 | 5.59 | 16.90 | 13.30 |
| NW-1153 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.544 | 0.443 | NA | NA | 0.212 | 0.203 | 0.412 | 0.418 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 1.230 | 0.846 | NA | NA | 0.290 | 0.270 | 0.703 | 0.641 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 21.3 | 21.5 | NA | NA | 9.1 | 7.0 | 16.9 | 19.7 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 38.4 | 36.5 | NA | NA | 14.1 | 12.8 | 34.6 | 35.0 |
| レボドパ | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | NA | NA | 7.3 | 9.2 | 12.9 | 10.6 | 10.0 | 6.2 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | NA | NA | 1.7 | 2.8 | 4.9 | 3.4 | 3.2 | 2.0 |
| カルビドパ | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | NA | NA | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.3 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | NA | NA | 0.03 | 0.04 | 0.07 | 0.05 | 0.06 | 0.07 |

M : 雄、F : 雌、NA : 該当なし、S : サフィナミド、L : レボドパ、C : カルビドパ、BLOQ : 定量下限未満 (サフィナミド : < 7.59 ng/mL、NW-1153 : < 10.0 ng/mL、NW-1689 : < 20 ng/mL)、
a) レボドパ/カルビドパの投与量は、9 日目以降に減量した。
b) レボドパ/カルビドパの投与量は、15 日目以降に減量した。

## 2.6.7.7.J 反復投与毒性試験　試験番号：SOI0052（続き）

| 投与量(mg/kg/日) ：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | | 50+0/0 | | 0+80/20→0+40/10 | | 20+80/20→20+40/10 | | 50+/80/20→40/10 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M：3 (2) | F：3 (2) | M：3 | F：3 | M：5(2) | F：5(2) | M：3 | F：3 | M：5 (2) | F：5 (2) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | NA | NA | 157.0 | 147.0 | NA | NA | 46.6 | 49.2 | 125.0 | 138.0 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 250.0 | 200.0 | NA | NA | 67.1 | 60.3 | 194.0 | 170.0 |
| NW-1153 | - 投与 1 日 | NA | NA | 6.72 | 6.32 | NA | NA | 1.86 | 2.10 | 5.28 | 5.44 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 15.70 | 10.80 | NA | NA | 3.34 | 3.13 | 9.65 | 9.68 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | NA | NA | 387 | 380 | NA | NA | 163 | 127 | 327 | 381 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 545 | 655 | NA | NA | 245 | 222 | 630 | 670 |
| $AUC_{0\text{-}4h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | | | | |
| レボドパ | - 投与 1 日 | NA | NA | NA | NA | 13.4 | 15.0 | 24.7 | 22.2 | 22.2 | 15.4 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | NA | NA | 2.2 | 3.3 | 6.2 | 6.7 | 5.3 | 4.7 |
| カルビドパ | - 投与 1 日 | NA | NA | NA | NA | 0.6 | 0.5 | 0.5 | 0.9 | 0.7 | 0.6 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | NA | NA | 0.06 | 0.10 | 0.16 | 0.16 | 0.14 | 0.19 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 [a] | | | | | | | | | | | |
| - 暗色尿 | | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| - 流涎 | | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - 嘔吐・軟便 | | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + |
| 体重 (kg) (%)[b]：投与 13 週 | | 2.98 kg | 2.77 kg | -9.7 | +1.1 | -2.0 | +1.8 | +2.3 | -2.2 | -6.0 | -2.5 |
| 体重増加量 (kg) (%)[b] | | | | | | | | | | | |
| - 投与 0~2 週 | | +0.09 kg | +0.09 kg | -167* | -144 | +11 | -33 | -167* | -156* | -222** | -200** |
| - 投与 2~13 週 | | +0.40 kg | +0.24 kg | -35 | +50 | -28 | +46 | +10 | +54 | -25 | +21 |
| - 投与 0~13 週 | | +0.49 kg | +0.33 kg | -61 | -3 | -20 | +24 | -20 | -3 | -63* | -36* |
| 摂餌量 (g/week) (%)[b] | | | | | | | | | | | |
| - 投与 2 週 | | 1637 g | 1430 g | -38.3 | -35.9 | -39.0 | -19.2 | -37.3 | -33.6 | -52.9 | -57.0 |
| - 投与 13 週 | | 1573 g | 1280 g | -9.9 | +9.1 | -21.8 | +2.9 | -35.3 | -26.6 | -37.9 | -37.5 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、+：所見あり、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ

a) レボドパ/カルビドパ単独群では、減量前に中枢神経系関連の変化（頭部、胸部、四肢の皮膚／被毛をかきむしる行動、ケージから取り出す際の過剰反応、ケージバーへの噛みつき、おがくずの大量摂食、洗顔運動の常同行動、眼球陥没、異常歩行、不随意運動／協調運動障害）が認められた。サフィナミド 20 mg/kg/日のレボドパ/カルビドパ併用群では第 2 週の後半に皮膚／被毛をかきむしる行動や指をしゃぶり舐めまわす行動がみられた。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

*p <0.05、**p <0.01（S/L/C：**0**/80→40/20→10 群と比較）

## 2.6.7.7.J 反復投与毒性試験　試験番号：SOI0052（続き）

| 投与量(mg/kg/日) ：S+L/C | 0+0/0 (対照) | | 50+0/0 | | 0+80/20→0+40/10 | | 20+80/20→20+40/10 | | 50+/80/20→40/10 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：3 (2) | F：3 (2) | M：3 | F：3 | M：5(2) | F：5(2) | M：3 | F：3 | M：5 (2) | F：5 (2) |
| 心電図 | | | | | | | | | | |
| - 心拍数（回/分）：投与前 | 251 | 232 | 232 | 254 | 204 | 277 | 222 | 250 | 203 | 236 |
| :投与 12 週（投与 2 時間後） | 253 | 213 | 171 | 224 | 191 | 229 | 214 | 212 | 174 | 191* |
| ：休薬 4 週 | 236 | 241 | NA | NA | 191 | 235 | NA | NA | 201 | 265 |
| - 除脈（例数）：投与前 | 0 | - | 0 | - | 0 | - | 1 | - | 0 | - |
| ：投与 12 週 | 0 | - | 1 | - | 1 | - | 1 | - | 2 | - |
| ：休薬 4 週 | - | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - | - |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査：投与 13 週 | | | | | | | | | | |
| - 暗色尿 | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| 尿検査：休薬 4 週 | | | | | | | | | | |
| - 暗色尿 | - | - | NA | NA | + | + | NA | NA | + | + |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検：主群 | | | | | | | | | | |
| - 副腎：黄色化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 |
| 剖検：回復群 | | | | | | | | | | |
| - 副腎：黄色化 | 0 | 1 | NA | NA | 2 | 2 | NA | NA | 2 | 2 |
| 病理組織学的検査：主群 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| 病理組織学的検査：回復群 | - | - | NA | NA | - | - | NA | NA | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ
*$p<0.05$（S/L/C：0/80→40/20→10 群と比較）

## 2.6.7.7.K カニクイザルを用いたサフィナミド及びプラミペキソールの 13 週間反復経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide: 13-week oral administration toxicity study in the cynomolgus monkey in combination with pramipexole with a 13-week treatment-free recovery period | | 被験物質：サフィナミド及びプラミペキソール |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間：14 週間 | 試験番号：22972 |
| 試験開始年齢：4.4～6.4 歳 (2.6～6.0 kg) | 休薬期間：13 週間 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-16 |
| 特記事項：網膜は光学顕微鏡下での病理組織学的評価に加え、電子顕微鏡を用いた評価を実施した。 | 投与方法：経口投与 | |
| | 溶媒/投与形態：注射用水 (サフィナミド)、0.5%メチルセルロース溶液（プラミペキソール） | GLP 適用：適 |
| NOAEL：NA | | |

| 投与量 (mg/kg/日) ：S+P | | 0[a)]+0[b)] | | 10+0.4 | | 10+2 | | 50+2 | | 0[a)]+2 | | 50+0[b)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M：5 (2) | F：5 (2) | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 (2) | F：5 (2) | M：5 (2) | F：5 (2) | M：5 (2) | F：5 (2) |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (μg/mL)： | | | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 2.15 | 2.18 | 2.46 | 1.94 | 10.60 | 12.00 | NA | NA | 12.70 | 12.40 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 3.93 | 3.41 | 3.69 | 3.84 | 15.50 | 17.80 | NA | NA | 19.60 | 15.80 |
| NW-1153 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.12 | 0.11 | 0.15 | 0.10 | 0.49 | 0.42 | NA | NA | 0.47 | 0.46 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.20 | 0.14 | 0.19 | 0.18 | 0.76 | 0.77 | NA | NA | 0.87 | 0.78 |
| NW-1199 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.116 | 0.126 | 0.113 | 0.071 | 0.299 | 0.275 | NA | NA | 0.262 | 0.257 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.144 | 0.122 | 0.112 | 0.091 | 0.380 | 0.338 | NA | NA | 0.273 | 0.324 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 6.57 | 3.95 | 5.46 | 3.94 | 18.30 | 21.00 | NA | NA | 21.10 | 19.20 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 12.90 | 6.88 | 10.40 | 13.70 | 43.90 | 56.20 | NA | NA | 50.40 | 42.60 |
| プラミペキソール | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.070 | 0.073 | 0.343 | 0.274 | 0.259 | 0.243 | 0.349 | 0.286 | BLOQ | BLOQ |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.077 | 0.062 | 0.366 | 0.343 | 0.398 | 0.358 | 0.438 | 0.339 | BLOQ | BLOQ |

M：雄、F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、NA：該当なし
BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：< 10 ng/mL、NW-1153：< 10.0 ng/mL、NW-1689：< 20 ng/mL、NW-1199：< 1 ng/mL）
a) サフィナミド用媒体（注射用水）を投与
b) プラミペキソール用媒体（0.5%メチルセルロース溶液）を投与

## 2.6.7.7.K 反復投与毒性試験　試験番号：22972（続き）

| 投与量 (mg/kg/日) ：S+P | | 0+0 | | 10+0.4 | | 10+2 | | 50+2 | | 0+2 | | 50+0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M：5 (2) | F：5 (2) | M：3 | F：3 | M：3 | F：3 | M：5 (2) | F：5 (2) | M：5 (2) | F：5 (2) | M：5 (2) | F：5 (2) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | NA | NA | 17.7 | 14.5 | 19.9 | 17.0 | 137.0 | 157.0 | NA | NA | 170.0 | 163.0 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 30.2 | 23.6 | 33.2 | 33.8 | 172.0 | 222.0 | NA | NA | 245.0 | 185.0 |
| NW-1153 | - 投与 1 日 | NA | NA | 1.05 | 0.71 | 0.88 | 0.79 | 6.61 | 5.74 | NA | NA | 6.50 | 6.50 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 1.63 | 0.94 | 1.63 | 1.68 | 9.27 | 10.20 | NA | NA | 11.80 | 9.63 |
| NW-1199 | - 投与 1 日 | NA | NA | 1.220 | 1.120 | 1.130 | 0.874 | 4.390 | 3.830 | NA | NA | 3.860 | 3.550 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 1.280 | 1.290 | 1.160 | 1.150 | 5.220 | 4.770 | NA | NA | 3.970 | 4.830 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | NA | NA | 97.0 | 47.5 | 80.5 | 65.8 | 327.0 | 383.0 | NA | NA | 368.0 | 354.0 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 225.0 | 104.0 | 182.0 | 212.0 | 723.0 | 1070.0 | NA | NA | 840.0 | 664.0 |
| プラミペキソール | - 投与 1 日 | NA | NA | 0.490 | 0.373 | 2.780 | 2.100 | 2.930 | 2.330 | 2.460 | 2.270 | NA | NA |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 0.567 | 0.429 | 2.800 | 2.560 | 3.580 | 3.240 | 3.280 | 2.730 | NA | NA |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1[a)] | 0 | 0 | 1[a)] | 0 | 0 |
| 一般状態（影響を受けた動物数/評価動物数） | | | | | | | | | | | | | |
| - 常同行動（よじ登り） | | 0/5 | 0/5 | 3/3 | 2/3 | 3/3 | 3/3 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 5/5 | 0/5 | 0/5 |
| - 外傷、顔面 | | 0/5 | 0/5 | 1/3 | 0/3 | 1/3 | 2/3 | 1/5 | 1/5 | 3/5 | 3/5 | 0/5 | 0/5 |
| - 嘔吐 | | 0/5 | 0/5 | 1/3 | 2/3 | 0/3 | 1/3 | 1/5 | 2/5 | 2/5 | 0/5 | 4/5 | 0/5 |
| 体重増加量　(%) | | | | | | | | | | | | | |
| - 投与 0～14 週 | | +15.50 | +7.72 | +9.53 | +12.27 | +9.73 | +13.23 | +1.38 | -5.22 | +14.46 | +18.18 | +4.58 | +1.36 |
| - 休薬 0～13 週 | | +13.95 | +5.70 | NA | NA | NA | NA | +25.90 | +22.45 | +3.40 | -13.95 | +9.95 | +10.45 |
| 摂餌量(%)[b)] | | | | | | | | | | | | | |
| - 投与 14 週 | | 41.2 g | 46.6 g | +17.2** | -0.6 | +13.4 | -2.8 | 15.3** | -18.5 | 7.3 | -4.9 | +15.1** | -3.0 |
| - 投与 0～14 週 | | 559.2 g | 661.6 g | +17.0 | -4.1 | +18.4 | -7.2 | 18.9 | -8.5 | 12.1 | -1.4 | +9.2 | -0.1 |
| 眼科学的検査・聴覚検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心電図・血圧 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 呼吸数 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 性周期観察 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査、血液生化学検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検、臓器重量 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 電子顕微鏡観察：網膜 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a)　誤投与による死亡の可能性あり。

b)　対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

**$p<0.01$

## 2.6.7.7.L ラットを用いたサフィナミドの 2 週間静脈内反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Muiti-Site 2-Week IV toxicity study in rats followed by 2 weeks of recovery | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD (SD) | 投与期間：2 週間 | 試験番号：RE9970 |
| 試験開始週齢：約 7 週齢 | 休薬期間：2 週間 | 対応する報告書番号：IMP29396 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：静脈内投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-18 |
| 特記事項：なし | 溶媒/投与形態：生理食塩水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：40 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 10 | | 20 | | 40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M：8 (3) | F：8 (3) | M：8 (3) | F：8 (3) | M：8 (3) | F：8 (3) | M：8 (3) | F：8 (3) |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (µg/mL)： | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 2.79 | 3.56 | 7.88 | 7.22 | 13.30 | 16.15 |
| | - 投与 14 日 | 0.006[a] | BLOQ | 3.33 | 4.64 | 7.37 | 8.85 | 9.11 | 21.40 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 3.59 | 9.04 | 10.69 | 13.25 | 22.60 | 32.80 |
| | - 投与 14 日 | BLOQ | 0.013[b] | 4.96 | 30.30 | 16.65 | 38.85 | 46.85 | 83.85 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·hr/mL)： | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | NA | NA | 2.02 | 3.43 | 5.03 | 6.83 | 11.06 | 17.26 |
| | - 投与 14 日 | NA | NA | 2.66 | 5.11 | 5.95 | 11.35 | 18.93 | 36.82 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | NA | NA | 44.50 | 125.32 | 102.79 | 152.72 | 224.02 | 383.59 |
| | - 投与 14 日 | NA | NA | 67.70 | 380.11 | 219.32 | 398.42 | 547.75 | 1404.73 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重(%)[c] ：投与 14 日 | | 349.08 g | 212.95 g | +1.2 | +3.8 | +0.8 | +4.6 | +1.6 | +2.6 |
| 摂餌量(%)[c] ：投与 14 日 | | 25.35 g | 17.26 g | +6.9 | +5.7 | +6.1 | +8.1 | +3.9 | +6.2 |
| 一般状態 | | | | | | | | | |
| - 暗色化、尾 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：< 7.59 ng/mL、NW-1689：< 20 ng/mL）

a) 1 検体でサフィナミドが検出された (11 ng/mL)。

b) 2 検体で NW-1689 が検出された (21 ng/mL 及び 25 ng/mL)。

c) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.7.L 反復投与毒性試験　試験番号：RE9970（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0 (対照) | | 10 | | 20 | | 40 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：8 (3) | F：8 (3) | M：8 (3) | F：8 (3) | M：8 (3) | F：8 (3) | M：8 (3) | F：8 (3) |
| 眼科学的検査 | - | - | NA | NA | NA | NA | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検：主群 | | | | | | | | |
| - うっ血、投与部位 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 剖検：回復群 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査：主群 | | | | | | | | |
| 尾部（投与部位）： | | | | | | | | |
| - 線維化、血管 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| - 肥厚、血管 | 3 | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| - 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| - 線維化、血管周囲 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 3 | 2 |
| - 出血、血管周囲 | 3 | 2 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| - 亜急性炎症、血管周囲 | 5 | 5 | 4 | 3 | 5 | 5 | 4 | 5 |
| 病理組織学的検査：回復群 | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

## 2.6.7.7.M カニクイザルを用いたサフィナミドの 2 週間静脈内反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Multisite study. 2-week toxicity study in cynomolgus monkeys treated by intravenous route followed by 2 weeks of recovery | | 被験物質: サフィナミド |
| 種/系統：カニクイザル | 投与期間：2 週間 | 試験番号：RE8320 |
| 試験開始年齢：3～5 歳 (2.0～5.0 kg) | 休薬期間：2 週間 | 対応する報告書番号：IMP29153 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：静脈内投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.2-20 |
| 特記事項：なし | 媒体/投与形態：生理食塩水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：10 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 3 | | 10 | | 30 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | | M：4 (2) | F：4 (2) | M: 2 | F: 2 | M: 2 | F: 2 | M：4 (2) | F：4 (2)[a)] |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (μg/mL)： | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | 1.55[c)] | 0.16[d)] | 1.53 | 2.08 | 3.68 | 8.88 | 15.75 | 17.43 |
| | - 投与 14 日 [b)] | 0.08[e)] | BLOQ | 1.97 | 1.46 | 5.39 | 5.89 | 18.0 | 20.23 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | 0.84[f)] | BLOQ | 0.95 | 1.96 | 3.71 | 5.49 | 7.68 | 14.32 |
| | - 投与 14 日 [b)] | 1.40[g)] | BLOQ | 2.28 | 2.47 | 8.23 | 7.66 | 20.8 | 17.47 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | NA | NA | 6.03 | 8.87 | 15.49 | 25.71 | 70.55 | 111.19 |
| | - 投与 14 日 [b)] | NA | NA | 9.03 | 8.71 | 35.91 | 26.58 | 158.29 | 126.05 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | NA | NA | 14.71 | 32.73 | 58.14 | 92.57 | 130.16 | 243.34 |
| | - 投与 14 日 [b)] | NA | NA | 39.48 | 45.64 | 161.92 | 129.19 | 413.48 | 313.94 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| - 協調運動障害 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満 (サフィナミド：< 7.59 ng/mL、NW-1689：< 20 ng/mL)

a) 投与 7 日に 1 例が死亡したため、投与 8 日に全動物の投与を中止したが、トキシコキネティクスを除く各評価は投与継続動物と同様に実施した。

b) 雌の 30 mg/kg/日群は投与 8 日に採血を実施した。

c) 2 検体でサフィナミドが検出された (2080～3570 ng/mL)。

d) 3 検体でサフィナミドが検出された (56.3～365 ng/mL)。

e) 1 検体でサフィナミドが検出された (305 ng/mL)。

f) 2 検体で NW-1689 が検出された (666～2650 ng/mL)。

g) 1 検体で NW-1689 が検出された (5610 ng/mL)。

## 2.6.7.7.M 反復投与毒性試験　試験番号: RE8320（続き）

| 投与量 (mg/kg/日) | 0 (対照) | | 3 | | 10 | | 30 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数（評価動物中の回復群動物数） | M：4 (2) | F：4 (2) | M: 2 | F: 2 | M: 2 | F: 2 | M：4 (2) | F：4 (2)[a] |
| 体重 (%)[b]：投与 2 週 | 2.83 kg | 2.66 kg | +9.5 | -2.6 | +41.7 | -6.0 | +19.1 | -4.5 |
| 摂餌量(%)[b]：投与 2 週 | 192.86 g | 192.86 g | +0.7 | +1.1 | +0.7 | 0.0 | -1.1 | +0.2 |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 心電図・心拍数 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液生化学検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 尿検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 臓器重量 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査：主群 | | | | | | | | |
| - 投与部位: 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 壊死、血管 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 亜急性炎症、血管 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 出血、皮下 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 |
| 慢性炎症、皮下 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
| 病理組織学的検査：回復群 | | | | | | | | |
| - 投与部位: 血栓 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 2 | 1 |
| 壊死、血管 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 2 | 1 |
| 亜急性炎症、血管 | 1 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 |
| 出血、皮下 | 1 | 1 | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 |
| 慢性炎症、皮下 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 投与 7 日に 1 例が死亡したため、投与 8 日に全生存動物の投与を中止したが、トキシコキネティクスを除く各評価は投与継続動物と同様に実施した。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.8 遺伝毒性：In Vitro

### 2.6.7.8.A 細菌を用いたサフィナミドの復帰突然変異試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：FCE26743A：Gene Mutation Test in Bacteria | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：N704-Q1448 |
| 菌株：*S. typhimurium* (TA1535、TA1537、TA98、TA100)、*E. coli* (WP2 *uvrA*) | プレート数：3（陰性対照：6） | 対応する報告書番号：9550240 |
| 代謝活性化系：Arochlor1254 誘導ラット肝臓 S9mix | 処理：プレート法 48 時間 | CTD の記載箇所：4.2.3.3.1-01 |
| 溶媒：脱イオン水（サフィナミド）、DMSO（陽性対照）、滅菌水（陽性対照） | | GLP 適用：適 |
| 細胞毒性：≥2500 µg/plate | | |
| 遺伝毒性：なし | | |

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 試験#1 プレートあたりの復帰コロニー数（mean±SD） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA1535 | TA1537 | TA98 | TA100 | WP2 uvrA |
| 代謝活性化なし | 脱イオン水 | 100 µL/plate | 14±2.5 | 14±5.1 | 31±5.7 | 108±12.9 | 35±5.1 |
| | サフィナミド | 312.5 | 14±2.1 | 12±5.6 | 34±4.4 | 107±12.7 | 25±6.4 |
| | | 625 | 14±0.6 | 12±0.6 | 34±5.0 | 93±8.0 | 30±6.2 |
| | | 1250 | 14±1.5 | 11±6.0 | 33±6.1 | 96±3.8 | 27±8.5 |
| | | 2500[a)] | 11±2.9 | 4±1.2 | 31±4.0 | 62±3.6 | 17±4.0 |
| | | 5000[b)] | 1±0.6 | 0±0.0 | 3±1.7 | 14±4.4 | 5±1.7 |
| | アジ化ナトリウム | 5 | 1466[**]±55.5 | | | 901[**]±20.4 | |
| | 9-アミノアクリジン | 70 | | 631[**]±165.1 | | | |
| | 2-ニトロフルオレン | 10 | | | 500[**]±26.7 | | |
| | メタンスルホン酸メチル | 5 µL/plate | | | | | 766[**]±45.9 |
| 代謝活性化あり | 脱イオン水 | 100 µL/plate | 26±5.3 | 18±5.6 | 39±9.4 | 108±11.5 | 42±5.0 |
| | サフィナミド | 312.5 | 20±1.7 | 16±2.5 | 35±8.1 | 111±13.8 | 39±4.7 |
| | | 625 | 19±1.5 | 19±8.4 | 37±4.2 | 104±3.1 | 35±9.1 |
| | | 1250 | 19±5.0 | 12±2.3 | 39±8.5 | 91±3.6 | 31±3.1 |
| | | 2500[a)] | 14±2.6 | 6±2.1 | 29±10.0 | 74±4.5 | 20±3.8 |
| | | 5000[b)] | 2±1.0 | 0±0.0 | 2±0.6 | 11±5.2 | 3±2.0 |
| | 2-アミノアントラセン | 10 | 246[**]±25.6 | 212[**]±16.7 | 2435[**]±128.4 | 2538[**]±205.8 | 579[**]±9.3 |
| | ベンゾ［a］ピレン | 10 | | | 258[*]±115.3 | 294[**]±22.7 | |
| | 2-アセチルアミノフルオレン | 50 | | | 1246[**]±134.0 | | |

SD：標準偏差
a) 軽度の背景細菌叢生育阻害
b) 重度の背景細菌叢生育阻害
Student's t-test：[*] p <0.01、[**] p <0.0001

## 2.6.7.8.A 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 試験#2 プレートあたりの復帰コロニー数（mean±SD） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA1535 | TA1537 | TA98 | TA100 | WP2 uvrA |
| 代謝活性化なし | 脱イオン水 | 100 µL/plate | 15±2.8 | 9±3.1 | 33±6.1 | 105±5.2 | 37±8.2 |
| | サフィナミド | 156.25 | 15±7.0 | 7±1.0 | 37±14.0 | 107±11.1 | 38±2.5 |
| | | 312.5 | 13±3.2 | 8±2.6 | 31±9.5 | 106±7.8 | 37±7.2 |
| | | 625 | 16±4.0 | 8±2.3 | 30±10.5 | 107±9.1 | 35±9.0 |
| | | 1250 | 11±3.8 | 5±1.7 | 30±7.2 | 111±8.5 | 28±3.1 |
| | | 2500[a)] | 6±2.1 | 6±1.2 | 24±5.5 | 87±6.1 | 19±7.6 |
| | アジ化ナトリウム | 5 | 1030[**]±30.8 | | | 1083[**]±50.4 | |
| | 9-アミノアクリジン | 70 | | 944[**]±255.1 | | | |
| | 2-ニトロフルオレン | 10 | | | 691[**]±35.0 | | |
| | メタンスルホン酸メチル | 5 µL/plate | | | | | 806[**]±41.7 |
| 代謝活性化あり | 脱イオン水 | 100 µL/plate | 29±6.1 | 16±3.7 | 22±9.6 | 109±25.5 | 39±3.8 |
| | サフィナミド | 156.25 | 28±0.0 | 16±1.0 | 19±7.8 | 96±4.5 | 45±5.8 |
| | | 312.5 | 24±3.5 | 18±5.7 | 18±4.5 | 116±9.9 | 42±3.2 |
| | | 625 | 21±4.7 | 11±4.4 | 29±5.6 | 101±1.0 | 34±5.2 |
| | | 1250 | 21±2.1 | 13±4.0 | 18±4.7 | 99±5.3 | 30±5.8 |
| | | 2500 [a)] | 18±3.2 | 7±1.0 | 15±2.0 | 84±7.8 | 19±2.3 |
| | 2-アミノアントラセン | 10 | 209[**]±18.1 | 204[**]±21.5 | 2309[**]±141.0 | 2903[**]±158.6 | 641[**]±47.4 |
| | ベンゾ［a］ピレン | 5 | | | 199[**]±29.5 | 309[**]±14.1 | |
| | 2-アセチルアミノフルオレン | 50 | | | 1561[**]±38.7 | | |

SD：標準偏差
a) 軽度の背景細菌叢生育阻害
Student's t-test：[**] p <0.0001

## 2.6.7.8.B 哺乳類培養細胞を用いたサフィナミドの遺伝子突然変異試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：NW1015：MUTATION IN L5178Y TK$^{+/-}$ MOUSE LYMPHOMA CELLS (FLUCTUATION METHOD) | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験の種類：マウスリンフォーマ TK$^{+/-}$試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：8701 |
| 細胞株：マウスリンフォーマ L5178Y TK$^{+/-}$細胞 | プレート数：2 | CTD の記載箇所：4.2.3.3.1-02 |
| 代謝活性化系：phenobarbitone・βnaphthoflavone 誘導ラット肝臓 S9mix | 分析細胞数/培養：$2\times10^3$ | GLP 適用：適 |
| 処理：S9mix 存在下で 3 時間、S9mix 非存在下で 3 及び 24 時間処理 | 処理年月：不明 | |
| 溶媒： DMSO（サフィナミド）、滅菌蒸留水（メタンスルホン酸メチル） | | |
| 細胞毒性：S9mix 存在下・非存在下 3 時間処理の 313 μg/mL 以上、S9mix 非存在下 24 時間処理の 37.5 μg/mL 以上の濃度で重度の細胞毒性 | | |
| 遺伝毒性: なし | | |

試験#1（3 時間処理）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (μg/mL) | 相対生存率（対照群に対する%） | 変異頻度（$10^6$ 生存細胞あたり） | 変異頻度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 小さなコロニー/ $10^6$ 生存細胞 | 大きなコロニー/ $10^6$ 生存細胞 |
| 代謝活性化なし | DMSO | - | 100 | 99.35 | 33.4 | 61.5 |
| | サフィナミド | 18.8 | 108 | 96.70 | NT | NT |
| | | 37.5 | 100 | 76.34 | NT | NT |
| | | 75.0 | 84 | 78.20 | NT | NT |
| | | 150 | 11 | 109.1 | NT | NT |
| | | 225 | 0 | NA | NT | NT |
| | | 300 | 0 | NA | NT | NT |
| | メタンスルホン酸メチル | 10.0 | 102 | 276.3 | 109 | 128 |
| 代謝活性化あり | DMSO | - | 100 | 68.01 | 28.9 | 37.5 |
| | サフィナミド | 18.8 | 101 | 105.8 | NT | NT |
| | | 37.5 | 100 | 79.02 | NT | NT |
| | | 75.0 | 80 | 102.6 | NT | NT |
| | | 150 | 11 | 84.50 | NT | NT |
| | | 225 | 0 | NA | NT | NT |
| | | 300 | 0 | NA | NT | NT |
| | ベンゾ［a］ピレン | 2.0 | 21 | 1342 | 248 | 728 |

NA：該当なし、NT：試験せず

## 2.6.7.8.B マウスリンフォーマ $TK^{+/-}$試験（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (μg/mL) | 相対生存率（対照群に対する%） | 変異頻度（$10^6$生存細胞あたり） | 変異頻度 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 小さなコロニー/ $10^6$生存細胞 | 大きなコロニー/ $10^6$生存細胞 |
| | | | 試験#2（24 時間処理） | | | |
| 代謝活性化なし | DMSO | - | 100 | 59.30 | 6.82 | 56.6 |
| | サフィナミド | 1.25 | 108 | 68.67 | NT | NT |
| | | 2.50 | 93 | 77.90 | NT | NT |
| | | 5.0 | 95 | 58.76 | NT | NT |
| | | 10 | 89 | 61.84 | NT | NT |
| | | 20 | 56 | 43.29 | NT | NT |
| | | 30 | 20 | 66.87 | NT | NT |
| | メタンスルホン酸メチル | 5.0 | 57 | 402.40 | 71.9 | 271 |
| | | | 試験#2（3 時間処理） | | | |
| 代謝活性化あり | DMSO | - | 100 | 69.54 | 10.7 | 55.4 |
| | サフィナミド | 61.4 | 75 | 59.21 | NT | NT |
| | | 76.8 | 56 | 61.85 | NT | NT |
| | | 96.0 | 60 | 49.86 | NT | NT |
| | | 120 | 45 | 44.43 | NT | NT |
| | | 150 | 10 | 59.47 | NT | NT |
| | | 188 | 1 | NT | NT | NT |
| | ベンゾ［a］ピレン（B(a)P） | 2.0 | 44 | 345.3 | 119 | 169 |

NT：試験せず

## 2.6.7.8.C ラット初代肝細胞を用いたサフィナミドの in vitro 不定期 DNA 合成試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：FCE 26743A：DNA Repair Test Rat Hepatocyte Primary Cultures | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験の種類：DNA 修復試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：N709-Q1452 |
| 細胞：ラット初代培養肝細胞 | スライド数：3 | 対応する報告書番号：9550267 |
| 代謝活性化系：NA | 分析細胞数/スライド：50 | CTD の記載箇所：4.2.3.3.1-03 |
| 処理時間：20 時間 | 溶媒：脱イオン水（サフィナミド）、DMSO（陽性対照） | GLP 適用：適 |
| 細胞毒性：50 µg/mL で軽度の細胞毒性、100 µg/mL 以上の濃度で重度の細胞毒性 | | 処理年月：不明 |
| 遺伝毒性：なし | | |

| 被験物質 | 濃度<br>(µg/mL) | 試験#1<br>正味核粒子数±SD | 試験#2<br>正味核粒子数±SD |
|---|---|---|---|
| 脱イオン水 | 100 µL/mL | -6.05±1.07 | -6.81±0.27 |
| サフィナミド | 1 | -7.57±1.40 | -8.31±1.08 |
| | 5 | -8.50±1.76 | -9.65±0.80 |
| | 10 | -7.03±0.44 | -9.15±0.74 |
| | 50[a)] | -6.83±1.43 | -8.73±1.43 |
| | 100[b)] | NE | NE |
| | 500[b, c)] | NE | NE |
| 2-アミノフルオレン | 1.8 | 37.49±1.85 | 35.21±0.25 |

NE：評価不可能、SD：標準偏差
a) 軽度の細胞毒性
b) 重度の細胞毒性
c) 沈殿あり

## 2.6.7.9 遺伝毒性試験: In Vivo

### 2.6.7.9.A マウスを用いたサフィナミドの骨髄小核試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：NW-1015：MICRONUCLEUS TEST | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験の種類：骨髄細胞の小核試験 | 処理計画：単回投与 | 試験番号：8768 |
| 種/系統：マウス/Hsd:ICR (CD-1) | 計測時間：投与 24 後及び 48 時間後 | CTD の記載箇所：4.2.3.3.2-01 |
| 評価した細胞：骨髄幼若（多染性）赤血球 | 投与方法：経口投与 | |
| 分析細胞数／動物：2000 | 溶媒/投与形態：注射用水 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：なし | 週齢：5～6 週齢 | 投与年月：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（試験#1） |
| 遺伝毒性作用：なし | | |
| 毒性/細胞毒性： 骨髄赤血球生成細胞の増殖に有害作用なし | | |
| 曝露証明：試験#1：500 mg/kg 以上での一般状態変化（自発運動低下、運動失調、眼瞼下垂、円背位、振戦、あえぎ、嗜眠）、1000 mg/kg での死亡（投与日に雄 3 例及び雌 4 例、投与翌日に雄 1 例）。<br>試験#2：1000 mg/kg で死亡（雄 5 例、雌 9 例） | | |

| | | | MNPCE/1000 細胞（mean±SE） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 被験物質 | 投与量 (mg/kg) | M | F | M+F |
| 試験#1（雌雄各 5 匹/群） | | | | | |
| 24 時間、評価細胞数 2000 | 溶媒対照 | 10 mL/kg | 1.4±0.5(n=5) | 1.1±0.2(n=5) | 1.3±0.3 |
| | サフィナミド | 250 | 0.9±0.4(n=5) | 1.3±0.6(n=5) | 1.1±0.4 |
| | | 500 | 1.6±0.5(n=5) | 1.2±0.3(n=5) | 1.4±0.3 |
| | | 1000 | 1.9±0.9(n=5) | 1.5±0.5(n=5) | 1.7±0.5 |
| | マイトマイシン C | 3.0 | 10.6*±4.1(n=5) | 7.9*±3.6(n=5) | 9.3***±2.6 |
| 48 時間、評価細胞数 2000 | 溶媒対照 | 10 mL/kg | 1.2±0.2(n=5) | 2.0±0.5(n=5) | 1.6±0.3 |
| | サフィナミド | 1000 | 3.6***±0.4(n=4) | 3.1±1.7(n=5) | 3.3±0.9 |
| 48 時間、評価細胞数 4000 | 溶媒対照 | 10 mL/kg | 1.7±0.3(n=5) | 1.9±0.4(n=5) | 1.8±0.2 |
| | サフィナミド | 1000 | 3.1**±0.2(n=4) | 3.5±1.5(n=5) | 3.3±0.8 |
| 試験#2（雌雄各 10 匹/群） | | | | | |
| 48 時間、評価細胞数 2000 | 溶媒対照 | 10 mL/kg | 1.6±0.4(n=10) | NE | NE |
| | サフィナミド | 1000 | 1.7±0.4(n=8)[a)] | NE | NE |

M：雄、F：雌、MNPCE：小核を有する多染性赤血球、SE：標準誤差、NE：評価せず
a) 死亡したため余剰動物 3 匹を用いて評価した。
Modified Chi-Squared Test：* p <0.05、** p <0.01、*** p <0.001

## 2.6.7.10 がん原性試験

### 2.6.7.10.A がん原性試験：用量設定試験

### 2.6.7.10.A.1 マウスを用いたサフィナミドの 4 週間反復経口投与毒性試験

**被験物質: サフィナミド**

| 種/系統 | 投与方法（溶媒/投与形態） | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 性別及び動物数/群 | NOAEL (mg/kg/日) | 特記すべき所見 | 試験番号 (対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 経口投与試験 | | | | | | | | |
| マウス /CD-1(ICR)BR | 経口投与（水） | 4 週間 | 0, 50, 100, 300, 500[a)] | 5M、5F | NA[b)] | 500：死亡[c)] (3M、1F)、活動性低下、歩行異常、円背位、立毛、半眼、浅速呼吸、前弯姿勢、挙尾、攻撃行動、自発運動亢進、硬結感のある腫脹。体重増加抑制、摂餌量低下、飼料効率低下、脾臓絶対重量低下等<br>300：歩行異常・活動性低下・痙攣 (1M) がみられたが 4.5 時間までに回復。<br>≥300：肝臓の相対重量増加、肝腫大・淡色化、肺胸膜淡色化、前胃陥没・粘膜粗ぞう化 | ONP001 | 4.2.3.4.1-01 |

NOAEL：無毒性量、NA：該当なし、M：雄、F：雌
a) 500 mg/kg/日群は投与 9 日に追加し、20 日間反復投与した。
b) 最大耐量設定を目的としたため NOAEL は設定しなかった。
c) 雄 2 匹及び雌 1 匹は状態悪化に伴う切迫殺とした。

## 2.6.7.10.A.2 マウスを用いたサフィナミドの 13 週間反復経口投与毒性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide: Preliminary toxicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 13 weeks | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：マウス/Crl:CD-1 | 投与期間：13 週間 | 試験番号：ONP002 |
| 試験開始日齢：42~49 日齢 | 休薬期間：NA | CTD の記載箇所：4.2.3.4.1-02 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：なし | 溶媒/投与形態：水 | |
| NOAEL：NA[a)] | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 100 | | 200 | | 375→250[b)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トキシコキネティクス（サテライト群） | M：24 | F：24 | M：36 | F：36 | M：36 | F：36 | M：36 | F：36 |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| $C_{max}$ (μg/mL)： | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 4.47 | 2.56 | 6.36 | 3.69 | 7.51 | 8.03 |
| - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 4.01 | 2.82 | 7.19 | 4.93 | 6.78 | 6.62 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL)： | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 32.25 | 26.46 | 48.98 | 58.75 | 76.20 | 76.20 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 33.71 | 26.58 | 63.91 | 46.40 | 60.64 | 64.59 |
| 動物数：主群 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3[c)] | 3 |

M：雄、F：雌、BLOQ：定量下限未満 (< 15 ng/mL)、NA：該当せず

a) 最大耐量設定を目的としたため NOAEL は設定しなかった。

b) 投与 1～28 日は 375 mg/kg/日で投与し、投与 29～35 日まで休薬した後、投与 36 日から 250 mg/kg/日で再投与した。

c) 2 例は誤投与による死亡。

## 2.6.7.10.A.2 がん原性試験：用量設定試験 試験番号：ONP002 (続き)

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 100 | | 200 | | 375→250[a)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| -歩行異常 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -自発運動低下 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| -半眼 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| -円背位 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| -立毛 | | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| 眼科学的検査 | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 血液学的検査 | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 血液生化学検査 | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 尿検査 | | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 体重 (%)[b)] | 投与 13 週 | 43.7 g | 32.9 g | -5.5 | -4.9 | -8.5 | -8.2 | -11.7 | -4.9 |
| 体重増加量 (%)[b)] | 投与 0～13 週 | 10.1 g | 7.5 g | -2.0 | -12.0 | -23.8 | -36.0* | -31.7* | -20.0* |
| 摂餌量 (%)[b)] | 投与 1～13 週 | 35.9 g | 33.3 g | -3.6 | +0.6 | -8.1* | -10.2 | -8.4* | -0.3 |
| 臓器重量[c)] (%)[b)] | | | | | | | | | |
| -肝臓 | 相対重量 | 2.027 g | 1.694 g | +14.0* | +7.1 | +19.0** | +17.8** | +27.5** | +41.4** |
| 剖検 | | | | | | | | | |
| -肝臓：腫大 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 6 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| -肝臓： | 小葉中心性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 6 | 0 | 7 | 5 | 7 | 8 |
| | 小葉中間帯肝細胞脂肪空胞化 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 5 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし

a) 投与 1～28 日は 375 mg/kg/日で投与し、投与 29～35 日まで休薬した後、投与 36 日から 250 mg/kg/日で再投与した。

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

c) 体重で補正した重量 (g)

William's Test： * $p<0.05$、** $p<0.01$

## 2.6.7.10.A.3 ラットを用いたサフィナミドの 13 週間反復経口投与毒性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide: Toxicity study by oral gavage administration to CD rats for 13 weeks | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD (SD) IGS BR | 投与期間：13 週間 | 試験番号：ONP003 |
| 試験開始週齢：約 6～7 週齢 | 休薬期間：NA | CTD の記載箇所：4.2.3.4.1-03 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | |
| 特記事項：なし | 溶媒/投与形態：水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：設定されず | | |

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 100 | | 200 | | 300→250[a)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| トキシコキネティクス（サテライト群） | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 | M：4 | F：4 |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 2.42 | 3.18 | 3.35 | 6.84 | 5.92 | 7.53 |
| - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 3.98 | 5.74 | 5.71 | 4.55 | 5.26 | 6.51 |
| $AUC_{0\text{-}8h}$ (μg·hr/mL) | | | | | | | | |
| - 投与 1 日 | NA | NA | 16.88 | 22.96 | 24.13 | 43.35 | 42.91 | 49.50 |
| - 投与 13 週 | NA | NA | 26.05 | 35.57 | 40.12 | 29.29 | 37.34 | 44.78[c)] |
| 動物数 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 |
| 特記すべき所見： | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 1[b)] | 2[b)] | 2 | 4 | 4[b)] |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | |
| -自発運動低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4 | 3 |
| -立毛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 2 |
| -円背位 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 |
| -歩行異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| -半眼 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| -呼吸異常（ラ音） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 |
| -削痩 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| -体温低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 |
| -皮膚蒼白 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満 (< 15 ng/mL)

a) 投与 1～17 日は 300 mg/kg/日で投与し、投与 18 日～24 日は休薬した後、投与 25 日から 250 mg/kg/日で再投与した。

b) 100 mg/kg/日群雌 1 匹、200 mg/kg/日群雄 1 匹、300/250 mg/kg/日群雌 1 匹は誤投与による死亡・瀕死。

c) 主群の 3 例より採血した（0, 1, 8 時間に各 1 例、n=2/時点）。

## 2.6.7.10.A.3 がん原性試験：用量設定試験　　試験番号：ONP003（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 100 | | 200 | | 300→250[a)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 |
| 体重増加量　投与 1～92 [b)] | 286 g | 115 g | +9 | +8 | -29$^{**}$ | -10 | -59$^{**}$ | -26$^{*}$ |
| 摂餌量　投与 1～13 週 [b)] | 194 g/週 | 145 g/週 | +9 | +6 | -2 | +1 | -15 | -5 |
| 眼科学的検査 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 尿検査 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| -血小板数 (×$10^9$/L) | 1117 | 897 | 925$^{*}$ | 798 | 737$^{**}$ | 734$^{\$}$ | 586$^{**}$ | 743$^{\$}$ |
| -プロトロンビン時間 PT（秒） | 13.9 | 14.2 | 15.0$^{\$}$ | 15.4$^{\#\#}$ | 15.0$^{\$}$ | 14.6 | 16.0$^{\$\$}$ | 15.1$^{\#}$ |
| -網状赤血球 (%) | 2.91 | 2.06 | 2.55 | 2.10 | 1.70$^{**}$ | 2.41 | 1.18$^{**}$ | 1.85 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| -ALP (U/L) | 91 | 45 | 104 | 57 | 122$^{\$}$ | 188$^{\$\$}$ | 225$^{\$\$}$ | 177$^{\$\$}$ |
| -ALT(U/L) | 48 | 46 | 55 | 60$^{*}$ | 120$^{\$\$}$ | 111$^{**}$ | 601$^{\$\$}$ | 88$^{**}$ |
| -AST(U/L) | 77 | 100 | 69 | 74 | 121$^{\$}$ | 103 | 187$^{\$\$}$ | 107 |
| -BUN (mmol/L) | 4.49 | 5.66 | 7.41$^{**}$ | 8.24$^{**}$ | 8.39$^{**}$ | 7.46$^{**}$ | 10.26$^{**}$ | 8.51$^{**}$ |
| -グルコース(mmol/L) | 7.81 | 6.74 | 6.32$^{**}$ | 5.61$^{*}$ | 5.19$^{**}$ | 5.10$^{**}$ | 5.07$^{**}$ | 4.72$^{**}$ |
| -コレステロール(mmol/L) | 1.42 | 1.95 | 1.34 | 1.51$^{*}$ | 0.59$^{**}$ | 0.84$^{**}$ | 0.61$^{**}$ | 0.64$^{**}$ |
| -トリグリセリド(mmol/L) | 0.79 | 0.55 | 0.85 | 1.09 | 0.27$^{\$\$}$ | 0.97 | 0.56$^{\$\$}$ | 0.35 |
| -総蛋白質 (g/L) | 66 | 69 | 67 | 69 | 60$^{**}$ | 60$^{**}$ | 60$^{**}$ | 61$^{**}$ |

M：雄、F：雌、NA：該当なし

a) 投与 1～17 日は 300 mg/kg/日で投与し、投与 18 日～24 日は休薬した後、投与 25 日から 250 mg/kg/日で再投与した。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

Williams Test： $^{*}$ p<0.05,　$^{**}$ p<0.01

Dunnett's Test： $^{\#}$ p<0.05,　$^{\#\#}$ p<0.01

Shirley's Test： $^{\$}$ p<0.05,　$^{\$\$}$ p<0.01

## 2.6.7.10.A.3 がん原性試験：用量設定試験　　試験番号：ONP003（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 100 | | 200 | | 300→250[a)] | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価動物数 | | M: 10 | F: 10 | M: 10 | F: 9 | M: 8 | F: 8 | M: 6 | F: 6 |
| 臓器重量 (%)[b)] | | | | | | | | | |
| -肝臓 | | 22.49 g | 13.08 g | +9.7 | +14.7* | +24.8** | +41.1** | +28.9** | +39.4** |
| -肺+気管支 | | 1.761 g | 1.373 g | +5.8 | +1.0 | +29.9* | +30.4** | +27.9* | +39.8** |
| -卵巣+卵管 | | NA | 0.14 g | NA | -16.4* | NA | -16.4* | NA | -14.3* |
| 剖検（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| -副腎： | 暗色化 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6 | 3 | 6 | 2 |
| | 腫大 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 8 | 0 | 4 |
| -肝臓： | 腫大 | 1 | 1 | 4 | 2 | 2 | 7 | 2 | 3 |
| -肺 | ：淡色域 | 0 | 2 | 0 | 1 | 8 | 8 | 6 | 6 |
| 評価動物数 | | M: 10 | F: 10 | M: 10 | F: 10 | M: 10 | F: 10 | M: 10 | F: 10 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| -副腎： | 皮質束状帯肥大 | 0 | 0 | 0 | 4 | 9 | 7 | 10 | 9 |
| | 皮質束状帯変性・壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 |
| -骨髄： | 骨髄細胞減少 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 7 | 10 | 7 |
| -眼： | 網膜変性、両側 | 0 | 0 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 7 |
| -ハーダー腺： | ポルフィリン色素増加 | 0 | 4 | 0 | 2 | 3 | 5 | 10 | 10 |
| -肝臓： | 小葉中心性肝細胞肥大 | 0 | 0 | 0 | 8 | 10 | 10 | 10 | 8 |
| -肺： | 肺胞マクロファージ集簇巣 | 1 | 3 | 9 | 6 | 10 | 10 | 10 | 9 |
| -腸間膜リンパ節： | マクロファージ空胞化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 2 |
| -下垂体： | 下垂体細胞肥大・空胞化 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 1 | 10 | 1 |
| -十二指腸： | 粘膜肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 7 | 8 | 7 |
| -脾臓： | 髄外造血 | 9 | 7 | 8 | 9 | 4 | 5 | 1 | 1 |
| -胸腺： | 退縮 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 | 2 | 4 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし

a) 投与 1～17 日は 300 mg/kg/日で投与し、投与 18 日～24 日は休薬した後、投与 25 日から 250 mg/kg/日で再投与した。

b) 対照群は群平均を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

Williams Test：* $p<0.05$, ** $p<0.01$

## 2.6.7.10.B CD-1 マウスを用いたサフィナミドの 104 週間経口投与がん原性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：SAFINAMIDE: CARCINOGENICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 104 WEEKS | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：マウス/Crl:CD-1 (ICR) BR | 投与期間：104 週間 | 試験番号：ONP004 |
| 試験開始週齢：34～41 日齢 | 投与方法：経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.4.1-04 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：水 | |
| 特記事項：なし | 対照群の処理：溶媒投与 | GLP 適用：適 |
| 高用量の設定根拠：用量設定試験（ONP002）における毒性指標 | | |
| 特記事項：なし | | |

| 投与量（mg/kg/日） | | 0 (対照) | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：トキシコキネティクス（サテライト群） | | M：12 | F：12 | M：12 | F：12 | M：12 | F：12 | M：12 | F：12 |
| -サフィナミド | | | | | | | | | |
| 投与 13 週 | $C_1$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 4552 | 3752 | 5331 | 6334 | 8016 | 9817 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 19 | 7 | 54 | 17 | 144 | 294 |
| 投与 52 週 | $C_1$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 3208 | 3751 | 4591 | 4877 | 5749 | 5377 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 20 | 20 | 62 | 75 | 151 | 451 |
| -NW-1153 | | | | | | | | | |
| 投与 13 週 | $C_1$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 830 | 513 | 1117 | 869 | 1366 | 1302 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | BLOQ | BLOQ | 33 | BLOQ | 51 | 85 |
| 投与 52 週 | $C_1$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 703 | 793 | 938 | 980 | 1391 | 1289 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | BLOQ | BLOQ | 17 | 14 | 46 | 115 |
| -NW-1689 | | | | | | | | | |
| 投与 13 週 | $C_1$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 14145 | 12768 | 24278 | 27748 | 33800 | 71676 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 3620 | 1726 | 13436 | 6125 | 21603 | 31612 |
| 投与 52 週 | $C_1$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 12851 | 11630 | 27113 | 20685 | 34390 | 61134 |
| | $C_{24}$ (ng/mL) | BLOQ | BLOQ | 2664 | 5486 | 12139 | 18484 | 28008 | 62988 |
| 動物数 | | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 36 | 32[a)] | 31 | 42 | 32 | 36 | 44 | 37 |
| 生存率 (%) | | 40 | 47 | 48 | 30 | 47 | 40 | 27 | 38 |

M：雄、F：雌、$C_1$：投与後 1 時間血漿中濃度、$C_{24}$：投与後 24 時間血漿中濃度、BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：< 5 ng/mL、NW-1153：< 5 ng/mL、NW-1689：< 20 ng/mL）

a) 屠殺期間中に 1 例が死亡したが、生存率 (%) の算出に含めなかった。

## 2.6.7.10.B がん原性試験　　試験番号：ONP004（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0 (対照) | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | |
| - 痙攣 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| - ラッセル音 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 7 | 17 | 40 |
| - 痩躯 | 3 | 13 | 3 | 11 | 4 | 11 | 1 | 22 |
| 血液学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重増加量 (%)[a)] | | | | | | | | |
| - 投与 0~52 週 | 18.4 g | 16.4 g | -1 | -7 | -2 | -17 | -13$^{*}$ | -29$^{\$\$}$ |
| - 投与 0~104 週 | 14.6 g | 15.2 g | +3 | -4 | +2 | -12 | -13 | -25$^{**}$ |
| 摂餌量 (%)[a)] | | | | | | | | |
| - 投与 1～52 週 | 39 g/週 | 36 g/週 | +3 | ±0 | -3 | -3$^{*}$ | -3 | -8$^{**}$ |
| - 投与 1～104 週 | 39 g/週 | 37 g/週 | ±0 | -5 | -5 | -5$^{*}$ | -3 | -11$^{**}$ |
| 剖検：最終剖検時（影響を受けた動物数） | | | | | | | | |
| 動物数 | M：24 | F：27 | M：29 | F：18 | M：28 | F：24 | M：16 | F：23 |
| -肝臓：淡色化 | 1 | 0 | 2 | 2 | 4 | 4 | 1 | 7 |
| -肺：淡色域 | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 11 |
| 剖検：死亡及び瀕死屠殺動物（影響を受けた動物数） | | | | | | | | |
| 動物数 | M：36 | F：33 | M：31 | F：42 | M：32 | F：36 | M：44 | F：37 |
| -肺：淡色域 | 1 | 0 | 0 | 6 | 1 | 3 | 0 | 16 |
| -胃腸管：膨満 | 3 | 4 | 5 | 2 | 2 | 4 | 8 | 14 |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし

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

Williams test：$^{*}$ p<0.05,　$^{**}$ p<0.01

Shirley's test：$^{\$}$ p<0.05,　$^{\$\$}$ p<0.01

## 2.6.7.10.B がん原性試験　　試験番号：ONP004（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0 (対照) | | 50 | | 100 | | 200 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 | M：60 | F：60 |
| 腫瘍性病変が認められた動物数 | | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 非腫瘍性病変（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| -肺： | うっ血 | 6 | 17 | 8 | 11 | 20## | 18 | 18# | 13 |
| | 肺胞炎症、リンパ球性 | 3 | 7 | 4 | 5 | 5 | 2 | 8 | 20## |
| | 肺胞マクロファージ集簇巣 | 7 | 17 | 10 | 12 | 14 | 17 | 7 | 36# |
| -坐骨神経： | 軸索変性、限局性/多巣性 | 28 | 45 | 28 | 34 | 32 | 47 | 29## | 47 |
| -肝臓： | 肝細胞空胞化 | 7 | 8 | 9 | 10 | 16 | 29## | 12 | 44## |
| | 汎小葉性肝細胞肥大、びまん性 | 11 | 4 | 43## | 20## | 44## | 35## | 48## | 48## |
| -膀胱： | 炎症、リンパ球性 | 15 | 28 | 27# | 33 | 26# | 34 | 31## | 31 |
| -包皮腺： | 炎症、顆粒球性/リンパ球性 | 1 | NA | 5 | NA | 6 | NA | 7# | NA |
| -子宮頚部： | 線維増生 | NA | 8 | NA | 12 | NA | 21# | NA | 22## |
| | 扁平上皮過形成 | NA | 19 | NA | 18 | NA | 26 | NA | 29# |
| -膣： | 扁平上皮過形成 | NA | 23 | NA | 20 | NA | 23 | NA | 35## |
| -副腎： | 被膜下細胞過形成 | 22 | 50 | 23 | 56 | 19 | 51 | 22 | 54# |
| -脾臓： | ヘモジデリン沈着 | 38 | 44 | 41 | 48 | 48 | 47 | 48## | 52 |
| -腸間膜リンパ節： | 組織球中に黄褐色色素沈着 | 25 | 37 | 28 | 41 | 32 | 42 | 28# | 47 |
| -涙腺： | リンパ球集簇 | 35 | 42 | 44 | 39 | 44 | 32 | 45## | 38 |
| | マクロファージ集簇巣 | 1 | 4 | 5 | 7 | 6 | 0 | 38## | 4 |
| -眼： | 網膜変性 | 23 | 38 | 32 | 39 | 31 | 44 | 32## | 54## |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし
Kruskal Wallis: # $p<0.05$, ## $p<0.01$

## 2.6.7.10.C ラットを用いたサフィナミドの 104 週間経口投与がん原性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：SAFINAMIDE: CARCINOGENICITY STUDY BY ORAL GAVAGE ADMINISTRATION TO CD RATS FOR 104 WEEKS | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD (SD)IGS BR | 投与期間：雄 104 週間、雌 102 週間 | 試験番号：ONP005 |
| 試験開始週齢：35～42 日齢 | 投与方法：経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.4.1-05 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：水 | |
| 特記事項：なし | 対照群の処理：溶媒投与 | GLP 適用：適 |
| 高用量の設定根拠：用量設定試験（ONP003）における毒性指標 | | |

| 投与量（mg/kg/日） | | 0 (対照) | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数：トキシコキネティクス（サテライト群） | | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 | M：6 | F：6 |
| $C_{max}$ (µg/mL)： | | | | | | | | | |
| - サフィナミド | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 1.46 | 1.66 | 2.54 | 3.15 | 3.87 | 4.72 |
| | - 投与 42 週 | BLOQ | BLOQ | 1.77 | 3.62 | 2.59 | 4.34 | 4.38 | 6.73 |
| - NW-1153 | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.31 | 0.74 | 0.50 | 1.20 | 0.72 | 1.33 |
| | - 投与 42 週 | BLOQ | BLOQ | 0.39 | 0.87 | 0.59 | 1.29 | 0.75 | 1.82 |
| - NW-1689 | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 47.27 | 62.06 | 85.97 | 131.97 | 150.77 | 193.23 |
| | - 投与 42 週 | BLOQ | BLOQ | 53.69 | 130.46 | 112.64 | 178.94 | 153.60 | 183.78 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (µg·hr/mL)： | | | | | | | | | |
| - サフィナミド | - 投与 13 週 | NA | NA | 10.11 | 11.32 | 26.80 | 38.97 | 54.67 | 58.55 |
| | - 投与 42 週 | NA | NA | 10.88 | 25.10 | 33.78 | 54.82 | 59.37 | 79.10 |
| - NW-1153 | - 投与 42 週 | NA | NA | 1.93 | 4.49 | 5.32 | 15.72 | 10.93 | 20.38 |
| | - 投与 13 週 | NA | NA | 2.02 | 6.69 | 6.00 | 16.68 | 10.07 | 21.33 |
| - NW-1689 | - 投与 13 週 | NA | NA | 798.14 | 1163.58 | 1924.06 | 2849.89 | 3264.35 | 4045.15 |
| | - 投与 42 週 | NA | NA | 1094.78 | 2673.23 | 2161.36 | 3555.30 | 3599.21 | 3874.89 |
| 動物数 | | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | |
| 死亡動物数 | | 37[a)] | 46 | 42 | 50 | 35 | 44 | 27[a)] | 43[a)] |
| 生存率 (%) | | 43 | 29 | 35 | 23 | 46 | 32 | 58 | 34 |
| 一般状態 | | | | | | | | | |
| - 痙攣 | | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 6 | 6 |

M：雄、F：雌、BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：< 25 ng/mL、NW-1153：< 25 ng/mL、NW-1689：< 100 ng/mL）、NA：該当なし
a) 屠殺期間中に対照群の雄 1 匹、100 mg/kg/日群の雄 1 匹、100 mg/kg/日群の雌 2 匹で死亡が認められたが、生存率 (%) の算出には含めなかった。

## 2.6.7.10.C がん原性試験　試験番号：ONP005（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 |
| 体重増加量 (%)[a)]： | | | | | | | | |
| - 投与 0～52 週 | 545 g | 261 g | -1 | -2 | -2 | -2 | -21** | -17** |
| - 投与 52～80 週 | 62 g | 75 g | -23 | +-27 | -50$$ | -7 | -86$$ | -59** |
| - 投与 0～104/100 週 | 555 g | 319 g | -5 | +23# | -6 | -9 | -34** | -28## |
| 摂餌量 (%)[a)]：投与 1～104/100 週 | 196 g/週 | 142 g/週 | +1 | +4 | +1 | +4* | -5** | +6* |
| 眼科学的検査：投与 54 週　（影響を受けた動物数/評価数） | | | | | | | | |
| - 網膜萎縮 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - 網膜血管縮小 | 0 | 0 | 0 | 11 | 5 | 11 | 3 | 3 |
| - 視神経乳頭灰色化 | 0 | 0 | 0 | 11 | 5 | 11 | 3 | 3 |
| 眼科学的検査：投与 100 週（影響を受けた動物数（%発生率）） | | | | | | | | |
| - 水晶体混濁/白内障 | 3 (9.0) | 6 (30.0) | 3 (11.1) | 0 (0) | 8 (25.8) | 3 (12.0) | 25 (59.5) | 18 (81.8) |
| 血液学的検査： | | | | | | | | |
| - 網状赤血球 (%) | 2.24 | - | 1.89 | - | 1.81* | - | 1.25** | - |
| - 血小板数 ($\times 10^9$/L) | 1092 | 984 | 1075 | 984 | 965* | 869 | 879** | 841* |
| 血液生化学検査： | | | | | | | | |
| - BUN (mmol/L) | 3.19 | 4.73 | 3.93 | 5.16 | 3.81 | 4.88 | 6.36** | 6.58 |
| - コレステロール (mmol/L) | 3.78 | 2.86 | 3.04** | 2.47 | 2.74** | 1.89** | 1.59** | 1.15** |
| - トリグリセリド (mmol/L) | 1.31 | 1.64 | 1.37 | 1.34 | 1.48 | 1.78 | 0.61** | 1.17* |
| - タンパク質 (g/L) | 75 | 78 | 74 | 77 | 73** | 75 | 67** | 71** |
| 尿検査： | | | | | | | | |
| - pH | - | 6.6 | - | 7.1 | - | 7.4* | - | 7.7** |
| - タンパク質 (g/L) | - | 0.33 | - | 0.53 | - | 0.81 | - | 2.06** |
| ホルモン濃度 [b)] | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 腫瘍性病変が認められた動物数： | | | | | | | | |
| - 腸間膜リンパ節：血管腫 | 6 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1# | 1 |
| - 下垂体：下垂体腫瘍 [c)] | 35 | 54 | 40 | 55 | 36 | 55 | 24## | 43# |
| - 乳腺：腺癌 | 0 | 25 | 0 | 28 | 0 | 20 | 2 | 10## |
| - 胸腺：胸腺腫 | 0 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0# |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし

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

b) 投与 41 週にサテライト動物を使用し実施。

c) 前葉腺腫、前葉腺癌、中間部腺腫の合計。

Williams' test：* $p<0.05$,　** $p<0.01$

Shirley's test：$$ $p<0.01$

Trend analysis：# $p<0.05$,　## $p<0.01$

## 2.6.7.10.C がん原性試験　試験番号：ONP005（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 |
| 剖検：最終屠殺時（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| 評価動物数 | | M：27 | F：19 | M：23 | F：15 | M：30 | F：21 | M：37 | F：20 |
| -副腎： | 腫大 | 0 | 1 | 1 | 5 | 0 | 8 | 3 | 19 |
| -陰核腺： | 膿瘍 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 7 | NA | 2 |
| | 膨満 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 6 |
| -眼： | 白濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8 | 1 |
| -涙腺： | 淡色域 | 0 | 0 | 5 | 0 | 11 | 0 | 11 | 0 |
| -肝臓： | 暗色域 | 18 | 11 | 11 | 12 | 17 | 9 | 4 | 2 |
| -肺： | 淡色域 | 16 | 9 | 12 | 6 | 16 | 11 | 35 | 20 |
| -下垂体： | 腫瘤 | 4 | 11 | 3 | 10 | 5 | 9 | 2 | 6 |
| -包皮腺： | 膨満 | 2 | NA | 2 | NA | 7 | NA | 8 | NA |
| -皮膚： | 脱毛 | 6 | 9 | 6 | 12 | 14 | 17 | 22 | 17 |
| | 腫瘤 | 2 | 0 | 2 | 0 | 7 | 0 | 3 | 0 |
| -脾臓： | 腫大 | 8 | 1 | 4 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| -子宮： | 腫瘤 | NA | 2 | NA | 1 | NA | 4 | NA | 6 |
| | 液性腫脹 | NA | 3 | NA | 3 | NA | 9 | NA | 10 |
| -子宮頚部： | 肥厚 | NA | 6 | NA | 2 | NA | 5 | NA | 11 |
| 剖検：死亡又は切迫屠殺した動物（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| 評価動物数 | | M：38 | F：46 | M：42 | F：50 | M：35 | F：44 | M：28 | F：45 |
| -副腎： | 腫大 | 3 | 11 | 2 | 17 | 3 | 18 | 4 | 35 |
| -陰核腺： | 膨満 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 4 |
| | 膿瘍 | NA | 2 | NA | 4 | NA | 5 | NA | 8 |
| -肝臓： | 暗色域 | 19 | 19 | 15 | 21 | 7 | 12 | 4 | 5 |
| -肺： | 淡色域 | 13 | 10 | 17 | 13 | 10 | 11 | 17 | 42 |
| -下垂体： | 腫瘤 | 15 | 32 | 18 | 31 | 15 | 32 | 9 | 22 |
| -包皮腺： | 膿瘍 | 5 | NA | 7 | NA | 5 | NA | 10 | NA |
| -脾臓： | 腫大 | 10 | 4 | 8 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 |
| -乳腺： | 腫瘤 | 0 | 9 | 0 | 11 | 0 | 10 | 0 | 3 |
| | 嚢胞 | 2 | 20 | 4 | 19 | 1 | 19 | 0 | 7 |
| | 肥厚 | 1 | 18 | 4 | 20 | 2 | 21 | 0 | 9 |
| -子宮： | 液性腫脹 | NA | 9 | NA | 8 | NA | 8 | NA | 15 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし

## 2.6.7.10.C がん原性試験　試験番号：ONP005（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | | 25 | | 50 | | 100 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 | M：65 | F：65 |
| 病理組織学的検査：非腫瘍性病変（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | |
| -副腎： | 皮質びまん性肥大、束状帯及び網状帯 | 28 | 21 | 26 | 18 | 33 | 35*** | 39*** | 62*** |
| | 皮質嚢胞性変性 | 14 | 62 | 18 | 62 | 14 | 63 | 12 | 61* |
| | 皮質限局性肥大 | 28 | 32 | 25 | 13 | 33 | 17 | 18 | 17 |
| | 皮質限局性過形成 | 16 | 19 | 16 | 13 | 23 | 17 | 15 | 28 |
| -眼： | 網膜変性、両側 | 18 | 18 | 59*** | 58*** | 61*** | 61*** | 59*** | 65*** |
| | 白内障、片側 | 1 | 2 | 4 | 5 | 5 | 5 | 8 | 7 |
| | 白内障、両側 | 0 | 0 | 1 | 0 | 5 | 6* | 21*** | 15*** |
| -心臓： | 慢性心筋炎/線維化 | 54 | 51 | 58 | 49 | 59 | 50 | 55 | 56** |
| -腎臓： | 慢性腎症 | 57 | 35 | 54 | 32 | 57 | 20 | 55 | 54*** |
| -肝臓： | 小葉中心性肝細胞肥大 | 2 | 6 | 3 | 4 | 35*** | 47*** | 55*** | 55*** |
| -肺： | 肺胞泡沫マクロファージ集簇巣 | 27 | 33 | 33 | 27 | 35 | 36 | 59*** | 65*** |
| -坐骨神経： | 限局性軸索変性 | 43 | 15 | 39 | 13 | 39 | 21 | 56*** | 35*** |
| -骨格筋： | 萎縮 | 26 | 1 | 13 | 0 | 28 | 0 | 42** | 8 |
| -皮膚： | 過剰膠原線維巣 | 4 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 | 11 | 0 |
| -甲状腺： | 濾胞上皮びまん性肥大 | 24 | 20 | 29 | 26 | 30 | 39*** | 41** | 54*** |
| -子宮： | 嚢胞性内膜過形成 | NA | 27 | NA | 22 | NA | 27 | NA | 42** |
| | 限局性内膜間質過形成 | NA | 2 | NA | 2 | NA | 2 | NA | 7 |

M：雄、F：雌、NA 該当なし
Kruskal-Wallis test: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

## 2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

### 被験物質：サフィナミド

| 種/系統 | 投与方法 (溶媒/投与形態) | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号（対応する報告書番号） | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット/ Hsd:SD | 経口投与 （蒸留水） | 妊娠 6～15 日 | 0、200、300、400 | 8F（妊娠） | 400：切迫殺・死亡（6F）、嗜眠、意識消失、全胚吸収（1F）<br>>300：死亡（3F）、横臥位、呼吸困難、全身性浮腫（胎児）、胎児小型化<br>≥200：体重増加抑制、協調運動障害、自発運動低下、ラッセル音、平均妊娠子宮重量の低下、口蓋裂、胎児小型化、胎児重量低下 | 9380EXT | 4.2.3.5.2-01 |
| ラット/ Hsd:SD | 経口投与 （蒸留水） | 妊娠 6～15 日 | 0、50、100、150 | 8F（妊娠） | 150：体重増加抑制、全胚吸収（1F） | 12210EXT | 4.2.3.5.2-02 |
| ウサギ/ NZW | 経口投与 （蒸留水） | 3 日間<br>1 日（270 mg/kg） | 群 1：15、30、90、270（漸増）<br>群 2：180 | 3F | 270：瀕死<br>180：食欲不振、無便、呼吸困難、自発運動低下、腹臥位、体重減少<br>90：体重減少（軽度） | 9548EXT | 4.2.3.5.2-03 |
| ウサギ/ NZW | 経口投与 （蒸留水） | 妊娠 6～18 日 | 0、25、50、100<br>0、120 | 8F（妊娠） | ≥120：安楽殺（1F）、不妊(4F)、全胚吸収（1F）、運動失調、頻脈、刺激反応性低下、痙攣（1F）<br>≥100：安楽殺（1F）、腹臥位、呼吸困難、自発運動低下、嗜眠、体重低値、体重増加抑制、口蓋裂・前肢屈曲（1 胎児）<br>≥50：安楽殺（1F）<br>≥25：死亡（1F）、摂餌量減少、軟便/便量減少、胎児小型化 | 9381EXT | 4.2.3.5.2-04 |
| ラット/ Crl:CD (SD) | 経口投与 （水､0.5%メチルセルロース溶液） | 妊娠 8～17 日 | S+L/C[a]：0+0/0、50+80/20、100+80/20、150+80/20 | 6F（妊娠） | 150+80/20：大型白色便、胎児重量減少（軽度）、胎児浮腫<br>>100+80/20：被毛の汚れ、体重増加量抑制傾向、摂餌量減少傾向<br>>50+80/20：立毛、流涎、顎すり | SOI0020 | 4.2.3.5.2-07 |
| ウサギ/ NZW | 経口投与 （水､0.5%メチルセルロース溶液） | 2 週間 | S+L/C[a]：0+80/20、100+80/20、200+80/20 | 3～6F | 200+80/20：切迫殺（2F[b]）、腹臥位、失調性・不安定歩行、体温低下<br>100+80/20：切迫殺（1F）、失調性・不安定歩行、摂餌量・摂水量低下、体重増加量低下 | SOI0025 | 4.2.3.5.2-08 |
| ウサギ/ NZW | 経口投与 （水､0.5%メチルセルロース溶液） | 妊娠 6～19 日 | S+L/C[a]：0+0/0、0+80/20、20+80/20、40+80/20、80+80/20、 | 6F（妊娠） | 80+80/20：平均胎児重量減少、胎盤重量減少、胎児：無気肺、肺の小型化<br>≥40+80/20：胚吸収数増加、生存同腹児数減少 | SOI0045 | 4.2.3.5.2-09 |

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号（対応する報告書番号） | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 80+0/0 | | ≥20+80/20：母動物体重減少（一過性）、体重増加抑制（妊娠 20~26 日）、摂餌量減少<br>>0+80/20：暗色尿、胎児：心血管異常、心臓奇形、腹部膨満<br>80+0/0：体重減少、摂餌量減少、平均胎児重量減少、胎盤重量減少 | | |
| ラット/<br>Crl:CD (SD)<br>IGS BR | 経口投与<br>（水） | 妊娠 6 日<br>～授乳 10 日 | 0、50[c]、100[d]、150[d] | 8F（妊娠） | 150：安楽殺（4F）、自発運動低下、円背位/腹臥位、無反応行動、緊張低下、体温低下、歩行異常、蒼白眼、立毛、体重減少、胃の捻転及び膨満、盲腸内容物減少/乾燥、回腸/十二指腸に黄色液、胎児小型化・全身浮腫（死亡例）<br>≥100：散瞳、出生児死亡又は安楽殺<br>≥50：流涎、顎擦り、体重増加抑制、出生児の死亡率増加、冷感、乳汁の無い胃、腹部膨満<br>50：皮膚の黄色化、頭蓋冠の黄/橙色化 | ONP007 | 4.2.3.5.3-01 |
| ラット/<br>Crl:CD (SD)<br>IGS BR | 経口投与<br>（水） | 妊娠 6 日<br>～授乳 20 日 | 0、12.5、25、37.5、50 | 0：16F（妊娠）[e]<br>12.5~37.5：8F（妊娠）<br>50：24F（妊娠）[e] | 50：自発運動の低下、一過性の体重減少、妊娠期間延長<br>出生児：死亡率増加、冷感、自発運動低下、乳汁のない胃<br>≥25：流涎、出生児：腹部膨満、皮膚及び頭蓋骨の橙色化<br>≥12.5：体重増加抑制、体重低値<br><br>F1 交叉哺育児<br>50 mg/kg 群の出生児：死亡率増加、自発運動低下<br>50 mg/kg 群及び対照群の出生児：体重増加量低下、皮膚、頭蓋骨の黄色／橙色化 | SOI0021 | 4.2.3.5.3-02 |
| | | 2 週間 | 50 | 8F（非妊娠） | 50：流涎 | | |

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号（対応する報告書番号） | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 2 週間 | 50 | 8F（非妊娠） | トキシコキネティクス<br>F0 50 mg/kg 投与第 14 日目 | | |

| | Cmax<br>μg/mL | $AUC_{0\text{-}8h}$<br>μg·hr/mL |
|---|---|---|
| サフィナミド f) | | |
| 妊娠 | 3.15 | 19.5 |
| 非妊娠 | 4.76 | 19.6 |
| NW-1153 f) | | |
| 妊娠 | 1.03 | 6.14 |
| 非妊娠 | 1.19 | 4.86 |
| NW-1689 f) | | |
| 妊娠 | 57.5 | 363.0 |
| 非妊娠 | 93.6 | 529.0 |

F1　出生 4 日目 検出濃度(ng/mL)f)

| 用量<br>(mg/kg) | サフィナミド | NW-1153 | NW-1689 |
|---|---|---|---|
| 12.5 | BLQ | 5.80～22.7 | 2850～39100 |
| 25 | BLQ | 5.81～28.2 | 8110～43000 |
| 37.5 | BLQ | 10.1～39.6 | 14900～78900 |
| 50 | 7.36～73.7 | 14.2～65.5 | 17200～65100 |

F：雌、S：サフィナミド、L：レボドパ、C：カルビドパ、NZW：ニュージーランドホワイト
a) 約 4 時間の間隔を空け 1 日 2 回投与した。
b) 200+80/20 群の残りの動物も同日投与を中止し安楽殺した。
c) 出生児に一般状態変化が認められたが回復傾向がみられたため授乳 20 日まで投与を延長した。
d) 顕著な毒性のため投与中止し、妊娠 21 日目の雌 2 例、母動物 1（150 mg/kg）又は 2 例（100 mg/kg）及びその出生児を安楽殺した。
e) 母動物 8 匹/群は分娩胎児を対照群と 50 mg/kg/日群で交叉哺育させた。
f) サフィナミドの定量限界 BLQ < 5.00 ng/mL、NW-1153 の定量限界 BLQ < 5.00 ng/mL、NW-1689 の定量限界<20.0 ng/mL

## 2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験

### 2.6.7.12.A ラットを用いたサフィナミドの経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Oral (Gavage) Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：適 | 投与期間：<br>雄：交配 28 日前から交配期間終了後 2 週間まで<br>雌：交配 14 日前から妊娠 6 日目まで | 試験番号：OVZ0006 |
| 種/系統：ラット/Crl:CD(SD)IGS BR | 交尾の証明：膣垢中の精子 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.1-01 |
| 試験開始週齢：雄 7～8 週齢、雌 10～11 週齢 | 帝王切開日：妊娠 13 日目 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：なし | 投与方法：経口投与 | 溶媒/投与形態：水 |
| NOAEL：<br>一般毒性：<50 mg/kg/日<br>受胎能（雄）：150 mg/kg/日<br>受胎能（雌）：100 mg/kg/日<br>初期胚発生：150 mg/kg/日 | | |

| 投与量（mg/kg/日） | | 0 (対照) | 50 | 100 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|
| M | トキシコキネティクス | NA | | | |
| | 評価動物数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 1[b)] | 0 |
| | 一般状態（影響を受けた動物数）：流涎 | 0 | 25 | 25 | 25 |
| | 体重（%）[a)] | | | | |
| | - 交配開始時（投与 29 日目） | 431 g | -3.0 | -3.3 | -5.1* |
| | - 最終屠殺時 | 515 g | -4.5* | -5.8** | -10.7*** |
| | 摂餌量（%）[a)] | | | | |
| | -投与 4 週目 | 30 g/匹/日 | ±0 | +3.3 | ±0 |

M：雄、NA：該当なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) 投与に関連しいない後肢の損傷のため屠殺した。

統計的に有意: *p<0.05、**p<0.01、*** p<0.001

## 2.6.7.12.A 生殖発生毒性試験　試験番号：OVZ0006（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 50 | 100 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|
| M | 交配動物数 | 25 | 25 | 24 | 25 |
| | 平均交尾所要日数 | 3.1±1.8 | 3.2±2.6 | 2.4±1.1 | 4.2±2.7 |
| | 交尾動物数 | 25 | 24 | 24 | 24 |
| | 受胎動物数 | 25 | 24 | 23 | 23 |
| | 交尾率（%） | 100 | 96 | 100 | 96 |
| | 受胎率（%） | 100 | 100 | 95.8 | 95.8 |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 器官重量（%）[a)] | | | | |
| | -精巣：絶対重量 | 3.35 g | +0.6 | +2.7 | -3.3 |
| | -精巣：相対重量 | 0.65 % | +6.2 | +9.2* | +9.2* |
| | 精子評価 | | | | |
| | -精巣上体尾部重量（g） | NA | NA | NA | NA |
| | -精巣上体尾部の精子数（$10^6$/mL） | 11.3±4.9 | 13.4±5.6 | 13.3±7.4 | 13.7±6.5 |
| | -運動精子率（%） | 91.4±5.6 | 93.2±4.1 | 91.2±5.7 | 92.2±4.7 |
| | -平均速度（VAP）（μm/s） | 64.7±5.9 | 62.8±3.5 | 60.0±4.2*** | 60.3±4.0*** |
| | -直線速度（VSL）（μm/s） | 36.8±7.0 | 34.8±5.0 | 29.9±6.7*** | 29.7±5.0*** |
| | -精子形態 | - | - | - | - |
| F | トキシコキネティクス | NA | | | |
| | 評価動物数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 一般状態：流涎（影響を受けた動物数） | 0 | 0 | 25 | 25 |
| | 体重（%）[a)] | | | | |
| | - 交配前（投与 15 日目） | 264 g | -1.1 | +1.1 | -1.1 |
| | - 妊娠時（妊娠 13 日目） | 341 g | -3.5 | -2.9 | -5.6** |
| | 摂餌量（%）[a)] | | | | |
| | - 交配前（投与 1 週目） | 22 g/匹/日 | ±0 | ±0 | -4.6* |
| | 妊娠時摂餌量（%）[a)] | | | | |
| | - 妊娠 0～7 日目 | 28 g/匹/日 | -3.6 | -3.6 | -10.7*** |
| | - 妊娠 7～13 日目 | 31 g/匹/日 | -6.5 | +3.2 | +6.5 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

統計的に有意: *p<0.05、**p<0.01、*** p<0.001

## 2.6.7.12.A 生殖発生毒性試験　試験番号：OVZ0006（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 50 | 100 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|
| F | 評価動物数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | 平均性周期数/10 日 | 1.6±0.5 | 1.4±0.5 | 1.6±0.6 | 1.8±0.4 |
| | 平均交尾所要日数 | 3.1±1.8 | 3.2±2.6 | 2.4±1.1 | 4.2±2.7 |
| | 交尾動物数 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | 妊娠動物数 | 25 | 25 | 24 | 24 |
| | 交尾率（%） | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 受胎率（%） | 100 | 100 | 96 | 96 |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 流産あるいは全胚吸収母体数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 平均黄体数 | 16.8 | 16.6 | 16.5 | 15.5* |
| | 平均着床数 | 16.2 | 15.2 | 15.0 | 14.1* |
| | 平均着床前胚損失率（%） | 3.3 | 8.7 | 10.1 | 10.0 |
| | 平均生存胚数 | 14.6 | 14.5 | 13.7 | 12.9 |
| | 平均吸収胚数 | 1.6 | 0.8 | 1.3 | 1.2 |
| | 平均着床後胚損失率（%） | 9.6 | 5.0 | 8.4 | 9.0 |

F：雌、-：特記すべき所見なし
統計的に有意: *$p<0.05$

## 2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生毒性試験

### 2.6.7.13.A ラットを用いたサフィナミドの経口投与による胚・胎児発生に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：SAFINAMIDE (NW-1015): ORAL EMBRYO-FOETAL DEVELOPMENT STUDY IN RATS WITH TOXICOKINETICS | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：適 | 投与期間：妊娠 6～15 日目 | 試験番号：9382 |
| 種/系統：ラット/Hsd:SD | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.2-05 |
| 試験開始週齢：約 11～12 週齢 | 帝王切開日：妊娠 20 日目 | |
| 特記事項：なし | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：母動物一般毒性：50 mg/kg/日、生殖能：150 mg/kg/日、胚・胎児発生：<50 mg/kg/日 | | 溶媒/投与形態：蒸留水 |

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 50 | 100 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|
| 母動物 | 動物数：トキシコキネティクス（サテライト群） | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | トキシコキネティクス：$C_{max}$（μg/mL） | | | | |
| | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 2.66 | 4.67 | 5.68 |
| | -妊娠 15 日目 | BLOQ | 4.15 | 7.81 | 10.19 |
| | トキシコキネティクス：$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/mL） | | | | |
| | -妊娠 6 日目 | NA | 13.01 | 56.42 | 86.14 |
| | -妊娠 15 日目 | NA | 41.37 | 111.79 | 182.51 |
| | 動物数：主群 | 24 | 24 | 24 | 24 |
| | 評価母体数（妊娠動物数） | 21 | 23 | 22 | 20 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 流産あるいは全胚吸収母体数 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 一般状態 | - | - | - | - |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 平均体重（%） a) | | | | |
| | - 妊娠 15 日目 | 292.09 g | -0.7 | -3.6 | -3.3 |
| | - 妊娠 20 日目 | 363.01 g | - 0.5 | -5.7* | -5.5 |
| | 平均妊娠子宮重量（%） a) | 79.21 g | -4.0 | -11.1 | -19.4* |
| | 平均総体重増加量（%） a) | 62.60 g | +0.6 | -22.9## | -8.5 |
| | 摂餌量：妊娠 15 日目（%） a) | 25.29 g | +0.2 | -2.9 | -11.0 |
| | 平均黄体数 | 15.24 | 15.23 | 14.27 | 14.47 |
| | 平均着床数 | 14.38 | 13.55 | 13.09 | 12.37 |
| | 平均着床前胚損失率（%） | 5.75 | 11.98 | 8.35 | 15.38 |

NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満（<20 ng/mL）、-：特記すべき所見なし
a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
Dunnett's test: * $p<0.05$
Modified T-test: ## $p<0.01$

## 2.6.7.13.A 生殖発生毒性試験　試験番号：9382（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 50 | 100 | 150 |
|---|---|---|---|---|---|
| 胚・胎児 | 評価母体数 | 21 | 22 | 22 | 19 |
| | 平均生存胎児数 | 13.67 | 13.09 | 12.55 | 11.74 |
| | 早期胚・胎児死亡数 | 0.57 | 0.36 | 0.46 | 0.26 |
| | 後期胚・胎児死亡数 | 0.14 | 0.09 | 0.09 | 0.37 |
| | 平均着床後胚損失率（%） | 5.30 | 2.91 | 4.36 | 4.63 |
| | 平均胎児体重（g） | 3.79 | 3.81 | 3.65* | 3.49* |
| | 胎児性別比（% M） | 42.70 | 48.04 | 45.66 | 45.59 |
| 胎児 | 評価胎児数（母体数） | 287 (21) | 288 (22) | 276 (22) | 223 (19) |
| | 外表検査 a) | | | | |
| | -異常の見られない胎児数 | 286 | 287 | 273 | 218 |
| | -全身性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| | -小型胎児 | 1 (1) | 0 | 3 (3) | 5 (2) |
| | 評価胎児数 | 137 | 140 | 132 | 105 |
| | 内臓検査 a) | | | | |
| | -異常の見られない胎児数 | 101 | 75 | 57 | 33 |
| | -精巣：異所性 | 12 (9) | 28 (19) | 35 (17) | 41 (16) |
| | -尿管：拡張、中等度 | 0 | 0 | 9 (5) | 13 (10) |
| | -尿管：蛇行、軽度 | 4 (4) | 10 (6) | 5 (4) | 14 (7) |
| | -尿管：蛇行、中等度 | 0 | 0 | 0 | 2 (2) |
| | -腎臓：腎盂拡張、極度 | 0 | 0 | 1 (1) | 2 (2) |
| | 評価胎児数 | 150 | 0 | 0 | 118 |
| | 骨格検査 a) | | | | |
| | -第 14 肋骨：痕跡過剰肋骨 | 6 (5) | NA | NA | 13 (10) |
| | -第 5 胸骨分節：未骨化 | 4 (4) | NA | NA | 16 (9) |
| | -第 6 胸骨分節：未骨化、 | 6 (5) | NA | NA | 18 (10) |
| | -第 6 胸骨分節：不完全骨化 | 16 (10) | NA | NA | 25 (11) |

M：雄、NA：該当なし
a) 影響を受けた胎児数（影響を受けた母体数）で表示。
統計的に有意: * $p<0.05$

## 2.6.7.13.B ウサギを用いたサフィナミドの経口投与による胚・胎児発生に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：SAFINAMIDE (NW 1015): ORAL EMBRYO-FOETAL DEVELOPMENT STUDY IN RABBITS WITH TOXICOKINETICS | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：適 | 投与期間：妊娠 6～18 日目 | 試験番号：19030 |
| 種/系統：ウサギ/NZW | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.2-06 |
| 試験開始週齢：約 15～20 週齢 | 帝王切開日：妊娠 29 日目 | |
| 特記事項：なし | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：<br>母動物一般毒性：25 mg/kg/日<br>生殖能：100 mg/kg/日<br>胚・胎児発生：100 mg/kg/日 | 溶媒/投与形態：蒸留水 | |

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 25 | 50 | 100 |
|---|---|---|---|---|---|
| 母動物 | 動物数：トキシコキネティクス（サテライト群） | 3 | 3 | 3 | 3 |
| | $C_{max}$（μg/mL） | | | | |
| | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 3.60 | 7.80 | 14.24 |
| | -妊娠 18 日目 | BLOQ | 2.85 | 9.53 | 14.97 |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/mL） | | | | |
| | -妊娠 6 日目 | NA | 11.42 | 49.36 | 106.93 |
| | -妊娠 18 日目 | NA | 14.70 | 64.35 | 142.13 |
| | 動物数：主群 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 非妊娠動物数 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 2[a)] | 0 | 1, 1[a)] | 0 |
| | 流産あるいは全胚吸収母体数 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 帝王切開時に生存胎児を有する動物数 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | |
| | -痙攣 | - | - | 1 | 3 |
| | -摂餌量減少 | 6 | 4 | 3 | 11 |
| | -便量減少 | 5 | 5 | 5 | 12 |
| | 摂餌量（%）[b)] | | | | |
| | - 妊娠 18 日目 | 208.87 g | -0.5 | +8.6 | -17.2* |
| | - 妊娠 29 日目 | 189.96 g | -12.1 | -4.3 | -5.7 |

NZW：ニュージーランドホワイト、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満（<10 ng/mL）、-：特記すべき所見なし

a) 誤投与による死亡。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c) 子宮を含まない剖検時体重と交配時体重の変化量。

Modified T-test: * $p<0.05$

## 2.6.7.13.B 生殖発生毒性試験　試験番号：19030（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 25 | 50 | 100 |
|---|---|---|---|---|---|
| 母動物 | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 体重：妊娠 18 日目（%）[a)] | 4.327 kg | -0.1 | -1.3 | -4.0 |
| | 体重増加量：妊娠 9 日目(%)[a)] | 5.61 g/日 | 5.37 | -8.18 | -50.09** |
| | 平均総体重増加量 [b)] | +21.18 g | +70.09 g | +89.96 g | -19.01 g |
| | 平均黄体数 | 11.17 | 10.50 | 10.17 | 10.58 |
| | 平均妊娠子宮重量（%）[a)] | - | - | - | - |
| | 平均着床数 | 9.78 | 9.39 | 9.06 | 9.11 |
| | 平均着床前胚損失率（%） | 12.61 | 9.96 | 10.34 | 12.82 |
| 胚・胎児 | 評価母体数 | 18 | 18 | 18 | 19 |
| | 平均生存胎児数 | 9.28 | 9.06 | 8.83 | 8.63 |
| | 平均早期子宮内死亡数 | 0.39 | 0.22 | 0.11 | 0.26 |
| | 平均後期子宮内死亡数 | 0.11 | 0.11 | 0.11 | 0.21 |
| | 平均着床後胚損失率（%） | 5.28 | 3.43 | 2.54 | 5.14 |
| | 平均胎児体重（g） | 47.95 | 47.82 | 48.07 | 47.32 |
| | 胎児性別比（% M） | 53.08 | 55.33 | 53.03 | 59.47 |
| 胎児 | 評価胎児数（影響を受けた胎児数(母対数)） | 167 | 163 | 159 | 164 |
| | 外表検査 | - | - | - | - |
| | 内臓検査 | - | - | - | - |
| | 評価胎児数 | 167 | 0 | 0 | 164 |
| | 骨格検査 | - | NA | NA | - |
| | -第 13 肋骨：出現 | 45(14) | NA | NA | 73(18) |
| | -両側腰帯：挿入（第 2 仙椎） | 37(14) | NA | NA | 68(19) |

M：雄、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) 子宮を含まない剖検時体重と交配時体重の変化量。

Modified T-test: ** $p<0.01$

## 2.6.7.13.C ラットを用いたサフィナミド及びレボドパ/カルビドパの併用経口投与による胚・胎児発生毒性に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide and Levodopa/Carbidopa: Embryo-Fetal Toxicity Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration | | 被験物質：サフィナミド及びレボドパ/カルビドパ |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：適 [a)] | 投与期間：妊娠 8～17 日目 | 試験番号：SOI0057 |
| 種/系統：ラット/Crl:CD®(SD)IGS | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.2-10 |
| 試験開始週齢：約 10 週齢 | 帝王切開日：妊娠 20 日目 | |
| 特記事項：サフィナミド及び NW-1689 のトキシコキネティクス | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| -溶媒/投与形態：サフィナミドの溶媒：水、レボドパ/カルビドパの溶媒：0.5%メチルセルロース溶液 | | |
| NOAEL：NA | | |

| 投与量(mg/kg/日)[b)] ：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | 0+80/20 | 25+80/20 | 50+80/20 | 100+80/20 | 100+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第 1 回投与量： | 0+0/0 | 0+40/10 | 25+40/10 | 50+40/10 | 100+40/10 | 100+0/0 |
| | 第 2 回投与量： | 0+0/0 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+0/0 |
| 母動物 | 動物数 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | トキシコキネティクス [c)] | | | | | | |
| | $C_{max}$（μg/mL） | | | | | | |
| | サフィナミド -妊娠 8 日目 | BLOQ | BLOQ | 0.85 | 1.62 | 3.57 | 4.47 |
| | -妊娠 17 日目 | BLOQ | BLOQ | 1.14 | 2.41 | 4.30 | 5.60 |
| | NW-1689 -妊娠 8 日目 | BLOQ | BLOQ | 15.2 | 27.0 | 47.0 | 65.8 |
| | -妊娠 17 日目 | BLOQ | BLOQ | 22.5 | 40.4 | 82.5 | 102.0 |
| | レボドパ -妊娠 8 日目 | BLOQ | 3.61 | 3.12 | 3.17 | 2.43 | 0.05 |
| | -妊娠 17 日目 | BLOQ | 2.06 | 2.01 | 1.19 | 1.24 | BLOQ |
| | カルビドパ -妊娠 8 日目 | BLOQ | 0.21 | 0.16 | 0.21 | 0.11 | BLOQ |
| | -妊娠 17 日目 | BLOQ | 0.15 | 0.12 | 0.10 | 0.06 | BLOQ |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/mL） | | | | | | |
| | サフィナミド -妊娠 8 日目 | NA | NA | 7.7 | 15.3 | 46.1 | 62.1 |
| | -妊娠 17 日目 | NA | NA | 10.1 | 27.7 | 72.2 | 83.2 |
| | NW-1689 -妊娠 8 日目 | NA | NA | 229 | 410 | 831 | 1020 |
| | -妊娠 17 日目 | NA | NA | 376 | 748 | 1590 | 1770 |
| | レボドパ -妊娠 8 日目 | NA | 8.38 | 7.29 | 8.23 | 5.92 | NA |
| | -妊娠 17 日目 | NA | 4.38 | 4.67 | 3.63 | 2.75 | NA |
| | カルビドパ -妊娠 8 日目 | NA | 0.47 | 0.43 | 0.41 | 0.31 | NA |
| | -妊娠 17 日目 | NA | 0.36 | 0.33 | 0.24 | 0.12 | NA |

S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、NA：該当なし、BLOQ：定量限界未満（サフィナミド：<7.59 ng/mL、NW-1689：<20 ng/mL、レボドパ及びカルビドパ：<10 ng/mL）

a) ラットでは、レボドパ/カルビドパは初期の妊娠成立のためのプロラクチン分泌に影響を及ぼし、妊娠を損なう可能性があることから、投与開始を交尾後 8 日目まで遅らせた。

b) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

c) スパースサンプリング法を用いてトキシコキネティクスのための採血を評価動物（3 匹/時点/群）から実施した。

## 2.6.7.13.C 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0057（続き）

| 投与量 (mg/kg/日)[a]：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | 0+80/20 | 25+80/20 | 50+80/20 | 100+80/20 | 100+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 母動物 | 動物数 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 非妊娠動物数 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 妊娠動物数 | 19 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 流産あるいは全胚吸収母体数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 一般状態 | - | - | - | - | - | - |
| | 体重：妊娠 18 日目（%）[b] | 368 g | -1.4 | -0.8 | -0.8 | -3.8* | -2.7 |
| | 体重増加量：妊娠 8～18 日目（%）[b] | 79 g | -.8.9 | -3.8 | -1.3 | -13.9** | -6.3 |
| | 摂餌量：（%）[b] | | | | | | |
| | -妊娠 8～9 日目 | 26 g/日 | -3.9 | -7.7 | -7.7 | -11.5**, $ | -15.4** |
| | -妊娠 18～19 日目 | 29 g/日 | +3.5 | +6.9* | +6.9* | +10.3** | +6.9 |
| | 剖検所見 | - | - | - | - | - | - |
| | 平均黄体数 | 17.2 | 16.8 | 17.0 | 17.7 | 16.3 | 17.4 |
| | 平均着床数 | 16.3 | 14.8 | 15.8 | 15.5 | 15.2 | 15.8 |
| | 平均着床前胚損失率（%） | 5.5 | 12.8 | 8.1 | 12.2 | 6.9 | 8.8 |
| 胚・胎児 | 評価母体数 | 19 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 平均生存胎児数 | 15.6 | 14.1 | 15.0 | 14.5 | 14.4 | 15.6 |
| | 平均早期子宮内死亡数 | 0.6 | 0.7 | 0.8 | 1.0 | 0.8 | 0.2## |
| | 平均後期子宮内死亡数 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 |
| | 平均着床後胚損失率（%） | 4.2 | 4.3 | 4.7 | 6.1 | 5.2 | 1.2 |
| | 平均同腹児重量（g） | 57.32 | 52.17 | 55.39 | 51.46* | 46.92**, # | 53.15 |
| | 平均胎児体重（g）：M | 3.80 | 3.84 | 3.79 | 3.65$ | 3.35**, $$ | 3.50** |
| | 平均胎児体重（g）：F | 3.56 | 3.63 | 3.60 | 3.51 | 3.21**, $$ | 3.33** |
| | 平均胎盤重量（g） | 0.54 | 0.56 | 0.56 | 0.58* | 0.57 | 0.56 |
| | 胎児性別比（%M） | 50.7 | 44.1 | 50.6 | 48.4 | 47.8 | 52.3 |

M：雄、F：雌、S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、-：特記すべき所見なし

a) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

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

* p <0.05, ** p <0.01、（対照群と比較）

# p <0.05, ## p <0.01、（100/0/0 群と比較）

$ p <0.05, $$ p <0.01、（0/80/20 群と比較）

## 2.6.7.13.C 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0057（続き）

| 投与量 (mg/kg/日)[a]：S+L/C | | 0+0/0 (対照) | 0+80/20 | 25+80/20 | 50+80/20 | 100+80/20 | 100+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胎児 | 骨格異常[b]：評価胎児（母体）数 | 149 (19) | 140 (20) | 151 (20) | 145 (20) | 143 (20) | 158 (20) |
| | -肩甲骨の弯曲 | - | 6 (2) | 5 (4) | 18 (9) | 23 (9) | 5 (3) |
| | -長骨の短縮／弯曲／肥厚 | - | 5 (2) | 3 (3) | 12 (7) | 16 (7) | 2 (2) |
| | -肋骨の内側性肥厚／ねじれ及び不整骨化 | - | 11 (5) | 14 (6) | 31 (14) | 21 (9) | 5 (3) |
| | -中足骨の骨化遅延 | - | 1 (1) | 1 (1) | - | 17 (8) | 7 (2) |
| | -肋骨の不整骨化 | - | - | 3 (2) | - | 9 (5) | - |
| | 内臓異常[b]：評価胎児（母体）数 | 147 (19) | 142 (20) | 149 (20) | 144 (20) | 144 (20) | 153 (20) |
| | -腎臓：腎乳頭の痕跡状過剰／欠損 | 1 (1) | 1 (1) | - | 4 (4) | 44 (16) | 30 (9) |
| | -腎臓：腎盂拡張 | - | - | - | - | 3 (3) | - |
| | -尿管：拡張 | 1 (1) | - | - | 5 (4) | 39 (14) | 16 (6) |
| | -精巣：異所性 | 2 (1) | 1 (1) | 4 (3) | 5 (5) | 13 (9) | 7 (6) |

S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、-：特記すべき所見なし

a) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

b) 発現率は影響を受けた胎児数（影響を受けた母体数）で表示。

## 2.6.7.13.D ウサギを用いたサフィナミド及びレボドパ/カルビドパの経口投与による胚・胎児発生毒性に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide and Levodopa/Carbidopa：Embryo-Fetal Toxicity Study in the Rabbit by Oral Gavage Administraion | | 被験物質：サフィナミド及びレボドパ/カルビドパ |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：適 | 投与期間：妊娠 6～19 日目 | 試験番号 SOI0046 |
| 種/系統：ウサギ/NZW | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.2-11 |
| 試験開始週齢：約 19～27 週齢 | 帝王切開日：妊娠 29 日目 | |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：サフィナミド及び代謝物（NW-1153、NW-1689）並びにレボドパ/カルビドパのトキシコキネティクス | 溶媒／投与形態：サフィナミド：水<br>サフィナミド+レボドパ/カルビドパ：0.5%メチルセルロース溶液 | |
| NOAEL：NA | | |

| 投与量(mg/kg/日)[a]：S+L/C | | S+L/C：0+0/0 (対照) | S+L/C：0/80/20 | S+L/C：4+80/20 | S+L/C：12+80/20 | S+L/C：40+80/20 | S+L/C：40+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第 1 回投与量 | 0+0/0 | 0+40/10 | 4+40/10 | 12+40/10 | 40+40/10 | 40+0/0 |
| | 第 2 回投与量 | 0+0/0 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+0/0 |
| 母動物 | 動物数 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | トキシコキネティクス[b] | | | | | | |
| | $C_{max}$（μg/mL） | | | | | | |
| サフィナミド | -妊娠 6 日目 | BLOQ | BLOQ | 0.14 | 0.64 | 3.12 | 4.65 |
| | -妊娠 19 日目 | BLOQ | BLOQ | 0.17 | 0.67 | 4.47 | 6.34 |
| NW-1153 | -妊娠 6 日目 | BLOQ | BLOQ | 0.08 | 0.34 | 1.21 | 1.52 |
| | -妊娠 19 日目 | BLOQ | BLOQ | 0.10 | 0.41 | 1.41 | 1.70 |
| NW-1689 | -妊娠 6 日目 | BLOQ | BLOQ | 0.84 | 2.95 | 7.44 | 16.60 |
| | -妊娠 19 日目 | BLOQ | BLOQ | 1.19 | 4.11 | 12.20 | 17.80 |
| レボドパ | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 5.31 | 4.51 | 3.81 | 8.09 | BLOQ |
| | -妊娠 19 日目 | BLOQ | 5.52 | 6.65 | 7.07 | 11.5 | BLOQ |
| カルビドパ | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 0.16 | 0.15 | 0.12 | 0.09 | BLOQ |
| | -妊娠 19 日目 | BLOQ | 0.17 | 0.14 | 0.08 | 0.23 | BLOQ |

S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、NA：該当なし、BLOQ：定量限界未満（サフィナミド：<7.59 ng/mL、NW-1153：<10 ng/mL、NW-1689：<20 ng/mL、レボドパ及びカルビドパ：< 10 ng/mL）

a) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

b) スパースサンプリング法を用いてトキシコキネティクスのための採血を評価動物（3 匹/時点/群）から実施した。

## 2.6.7.13.D 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0046（続き）

| 投与量(mg/kg/日)[a] ：S+L/C | | | S+L/C : 0+0/0 (対照) | S+L/C：0/80/20 | S+L/C：4+80/20 | S+L/C：12+80/20 | S+L/C：40+80/20 | S+L/C：40+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 第 1 回投与量 | 0+0/0 | 0+40/10 | 4+40/10 | 12+40/10 | 40+40/10 | 40+0/0 |
| | | 第 2 回投与量 | 0+0/0 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+40/10 | 0+0/0 |
| 母動物 | 動物数 | | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | トキシコキネティクス [b] | | | | | | | |
| | $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/mL） | | | | | | | |
| | サフィナミド | -妊娠 6 日目 | NA | NA | 1.31 | 5.12 | 27.00 | 27.80 |
| | | -妊娠 19 日目 | NA | NA | 1.36 | 6.34 | 40.20 | 32.30 |
| | NW-1153 | -妊娠 6 日目 | NA | NA | 0.74 | 2.41 | 10.70 | 8.60 |
| | | -妊娠 19 日目 | NA | NA | 0.69 | 2.49 | 11.70 | 9.38 |
| | NW-1689 | -妊娠 6 日目 | NA | NA | 9.30 | 26.60 | 92.20 | 154.00 |
| | | -妊娠 19 日目 | NA | NA | 12.20 | 39.10 | 155.00 | 178.00 |
| | レボドパ | -妊娠 6 日目 | NA | 20.6 | 23.3 | 19.9 | 28.1 | NA |
| | | -妊娠 19 日目 | NA | 24.3 | 36.7 | 27.5 | 37.5 | NA |
| | カルビドパ | -妊娠 6 日目 | NA | 0.97 | 0.83 | 0.51 | 0.91 | NA |
| | | -妊娠 19 日目 | NA | 0.85 | 0.89 | 0.47 | 0.97 | NA |

S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、NA：該当なし、BLOQ：定量限界未満（サフィナミド：<7.59 ng/mL、NW-1153：<10 ng/mL、NW-1689：<20 ng/mL、レボドパ及びカルビドパ：< 10 ng/mL）

a) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

b) スパースサンプリング法を用いてトキシコキネティクスのための採血を評価動物（3 匹/時点/群）から実施した。

## 2.6.7.13.D 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0046（続き）

| 投与量(mg/kg/日)[a] ：S+L/C | | S+L/C : 0+0/0 (対照) | S+L/C：0/80/20 | S+L/C：4+80/20 | S+L/C：12+80/20 | S+L/C：40+80/20 | S+L/C：40+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 母動物 | 動物数 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | 妊娠動物数 | 21 | 22 | 21 | 20 | 19 | 22 |
| | 非妊娠動物数 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 流産あるいは全胚吸収母体数 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| | 一般状態 | - | - | - | - | - | - |
| | 体重：妊娠 19 日目（%）[b] | 4.58 kg | +2.0 | +0.9 | -0.7 | +0.2 | -1.7 |
| | 体重増加量：妊娠 6~19 日目（%）[b] | 0.26 kg | +7.7 | -23.1 | -15.4 | -30.8$^{*, \$}$ | -19.2 |
| | 摂餌量（%）[b] 妊娠 7 日目 | 186 g/日 | -12.4 | -22.6$^{**}$ | -19.9$^{*}$ | -27.4$^{**, \#}$ | -10.2$^{*}$ |
| | 妊娠 19 日目 | 164 g/日 | +6.1 | +1.2 | +11.0 | +4.9 | -3.1 |
| | 妊娠 28 日目 | 110 g/日 | -10.0 | -0.9 | +9.1 | -0.9 | -3.6 |
| | 剖検所見 | - | - | - | - | - | - |
| | 平均黄体数 | 10.8 | 11.2 | 11.3 | 10.6 | 11.1 | 12.0 |
| | 平均着床数 | 9.5 | 9.6 | 9.9 | 9.0 | 9.3 | 10.1 |
| | 平均着床前胚損失率（%） | 11.2 | 14.3 | 13.9 | 15.8 | 16.0 | 14.5 |
| 胚・胎児 | 評価母体数 | 21 | 22 | 21 | 20 | 19 | 22 |
| | 平均生存胎児数 | 9.2 | 8.9 | 8.3 | 7.7$^{*}$ | 6.8$^{**, \$\$, \#\#}$ | 9.7 |
| | 平均早期子宮内死亡数 | 0.2 | 0.6 | 1.0$^{*}$ | 1.2$^{**}$ | 1.7$^{**, \$\$, \#\#}$ | 0.3 |
| | 平均後期子宮内死亡数 | 0.1 | 0.1 | 0.6$^{**, \$}$ | 0.2 | 0.7$^{**, \$\$, \#}$ | 0.2 |
| | 平均着床後胚損失率（%） | 2.8 | 7.5 | 15.9$^{**, \$}$ | 15.4$^{*}$ | 29.0$^{**, \$\$, \#\#}$ | 4.1 |
| | 平均胎盤重量（g） | 5.8 | 5.7 | 6.1 | 5.9 | 6.0 | 5.6 |
| | 平均総胎児重量（g/腹） | 393.4 | 364.9 | 335.9$^{*}$ | 315.6$^{**}$ | 288.2$^{**, \$\$, \#\#}$ | 397.8 |
| | 平均胎児体重（g） | 43.3 | 41.4 | 41.7 | 42.9 | 43.6 | 42.0 |
| | 胎児性別比（雄の%） | 48.2 | 51.9 | 57.7 | 50.4 | 58.8 | 50.1 |

S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、-：特記すべき所見なし

a) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

$^{*}$p <0.05, $^{**}$p <0.01、（対照群と比較）

$^{\#}$p <0.05, $^{\#\#}$p <0.01、（40/0/0 群と比較）

$^{\$}$p <0.05, $^{\$\$}$p <0.01、（0/80/20 群と比較）

## 2.6.7.13.D 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0046（続き）

| 投与量(mg/kg/日)[a)] ：S+L/C | | S+L/C : 0+0/0 (対照) | S+L/C：0+80/20 | S+L/C：4+80/20 | S+L/C：12+80/20 | S+L/C：40+80/20 | S+L/C：40+0/0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 胎児 | 評価胎児（母体）数 | 193 (21) | 196 (22) | 174 (21) | 154 (20) | 129 (19) | 213 (22) |
| | 異常　（影響を受けた胎児数（母体数）） | | | | | | |
| | -膜性心室中隔欠損：拡張 | - | 3 (3) | 8 (6) | 11 (5) | 21 (12) | - |
| | -心臓／心房／心室の腫大／奇形 | - | - | 1 (1) | 2 (2) | 2 (2) | - |
| | -短指／合指 | - | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) | 3 (3) | - |
| | -頭蓋：亀裂／過剰縫合線 | 1 (1) | 5 (5) | 4 (3) | 7 (4) | 7 (5) | 10 (7) |

S：サフィナミド、L/C：レボドパ/カルビドパ、-：特記すべき所見なし
a) 約 4 時間の間隔を取って 1 日 2 回投与した。

## 2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生試験

### 2.6.7.14.A ラットを用いたサフィナミドの経口投与による出生前及び出生後発生並びに母動物の機能に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide：Pre- and Post-Natal Development Study in the CD Rat by Oral Gavage Administration | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：適 | 投与期間：妊娠 6 日目から分娩後 20 日目 | 試験番号：SOI0059 |
| 種/系統：Crl:CD(SD) | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.3-03 |
| 試験開始週齢：約 11 週齢 | 投与方法：経口投与 | |
| 初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 | 溶媒/投与形態：水 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：サフィナミド及び代謝物（NW-1153、NW-1689）のトキシコキネティクス | 同腹児の調整：あり（可能な場合、5M 及び 5F） | |
| NOAEL：$F_0$ 母動物：37.5 mg/kg/日、$F_1$ 出生児：12.5 mg/kg/日 | | |

| 投与量(mg/kg/日) | | | 0 (対照) | 4.0 | 12.5 | 37.5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $F_0$ 母動物 | 動物数 | | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | トキシコキネティクス[a)]： | | | | | |
| | $C_{max}$（μg/mL） | | | | | |
| | サフィナミド | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 0.31 | 0.92 | 2.66 |
| | | -妊娠 15 日目 | BLOQ | 0.27 | 1.18 | 3.01 |
| | NW-1153 | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 0.095 | 0.242 | 0.724 |
| | | -妊娠 15 日目 | BLOQ | 0.081 | 0.332 | 0.740 |
| | NW-1689 | -妊娠 6 日目 | BLOQ | 2.51 | 8.29 | 24.10 |
| | | -妊娠 15 日目 | BLOQ | 3.17 | 14.90 | 28.00 |
| | $AUC_{0\text{-}8h}$ （μg·hr/mL） | | | | | |
| | サフィナミド | -妊娠 6 日目 | NA | 0.70 | 3.10 | 10.40 |
| | | -妊娠 15 日目 | NA | 0.69 | 4.40 | 15.50 |
| | NW-1153 | -妊娠 6 日目 | NA | 0.21 | 0.86 | 2.92 |
| | | -妊娠 15 日目 | NA | 0.25 | 1.27 | 4.42 |
| | NW-1689 | -妊娠 6 日目 | NA | 13.10 | 49.30 | 150.00 |
| | | -妊娠 15 日目 | NA | 19.40 | 89.50 | 187.00 |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量限界未満（サフィナミド：<10 ng/mL、NW-1153：<10 ng/mL、NW-1689：<20 ng/mL）
a) スパースサンプリング法を用いてトキシコキネティクスのための採血を評価動物（2 匹/時点/群）から実施した。

## 2.6.7.14.A 生殖発生毒性試験　試験番号 SOI0059（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 4.0 | 12.5 | 37.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_0$ 母動物 | 動物数 | 22 | 22 | 22 | 22 |
| | 妊娠動物数 | 22 | 21 | 22 | 22 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 一般状態 | - | - | - | - |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 妊娠時体重（%）[a)] ：妊娠 20 日目 | 396 g | +0.5 | +0.8 | +0.3 |
| | 授乳時体重（%）[a)] ：分娩 21 日目 | 339 g | -0.9 | +0.9 | +0.9 |
| | 妊娠時摂餌量（%）[a)] ：妊娠 18~19 日目 | 29 g | +3.5 | +6.9 | +3.5 |
| | 授乳時摂餌量（%）[a)] ：分娩 18~20 日目 | 84 g | +1.2 | +3.6 | +2.4 |
| | 平均妊娠期間（日数） | 22.2 | 22.3 | 22.4 | 22.5 |
| | 異常分娩 | - | - | - | - |
| $F_1$ 出生児（離乳前） | 評価母体数 | 22 | 21 | 22 | 22 |
| | 平均着床数 | 15.5 | 15.0 | 15.6 | 14.6 |
| | 平均生存出生児数/腹 | 14.4 | 14.1 | 14.7 | 14.0 |
| | 平均出生児数/腹： | | | | |
| | - 調整前（分娩後 4 日目） | 13.9 | 14.0 | 14.3 | 13.0 |
| | - 調整後（分娩後 4 日目） | 10.0 | 9.9 | 10.0 | 9.9 |
| | 死亡、消失又は瀕死屠殺胎児数（影響を受けた母体数） | 12 (8) | 2 (2) | 10 (9) | 30 (14) |
| | 着床後胚・胎児生存率（%） | 93.1 | 94.2 | 93.9 | 95.5 |
| | 出生率（%） | 97.6 | 100 | 97.3 | 96.5 |
| | 生存率（%） | 98.7 | 99.4 | 100 | 95.6 |
| | 授乳率：分娩後 21 日目（%） | 99.5 | 100 | 99.5 | 9.67 |
| | 性別比（% M） | 52.9 | 43.4* | 50.8 | 51.0 |
| | 一般状態：胎児数（影響を受けた母体数） | | | | |
| | -腹部膨満/腫脹 | - | - | 1 (1) | 59 (7) |
| | -皮膚橙色化 | - | - | 1 (1) | 80 (11) |
| | 離乳前発達検査　（評価動物数/評価母体数） | 218/22 | 208/21 | 219/22 | 210/22 |
| | -正向反射（観察日） | 4.0 | 3.8 | 3.7 | 3.6 |
| | -空中立ち直り反応（観察日） | 17.0 | 17.0 | 16.9 | 17.2 |
| | -瞳孔反射（%）：分娩後 20 日 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | -驚愕反応（%）：分娩後 20 日 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 体重増加量（g）：分娩 1～21 日目（M/F） | 43.2 /41.9 | 43.9/42.4 | 43.1/41.7 | 43.0/41.2 |

M：雄、F：雌、－：特記すべき所見なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

Wald Chi-square test: * $p<0.05$

## 2.6.7.14.A 生殖発生毒性試験　試験番号 SOI0059（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | | 0 (対照) | 4.0 | 12.5 | 37.5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $F_1$ 出生児（離乳前） | 評価母体数 | | 22 | 21 | 22 | 22 |
| | 剖検所見（離乳前死亡例）：影響の有無 | | | | | |
| | -削痩 | | - | - | - | + |
| | -乳汁の無い胃 | | - | - | - | + |
| | -皮膚/筋肉組織橙色化 | | - | - | - | + |
| | -腹部/胃/消化管膨満 | | - | - | - | + |
| | 剖検所見（分娩後 21 日目）：影響を受けた胎児数（母体数） | | | | | |
| | -頭蓋骨橙色化 | | - | - | - | 17 (5) |
| | -肝臓の右中葉に蒼白／点状部位 | | - | - | - | 2 (2) |
| | 病理組織学的検査：雄離乳前死亡例（影響を受けた数/評価数） | | | | | |
| | -肝臓： | 毛細胆管/胆管内胆汁 | 0/10 | NA | NA | 6/10 |
| | | 胆管過形成 | 0/10 | NA | NA | 4/10 |
| | | 胆管炎 | 0/10 | NA | NA | 7/10 |
| | | びまん性肝細胞肥大 | 0/10 | NA | NA | 10/10 |
| | | 限局性/多巣性肝細胞壊死 | 0/10 | NA | NA | 10/10 |
| | 病理組織学的検査：雌離乳前死亡例（影響を受けた数/評価数） | | | | | |
| | -肝臓： | 毛細胆管/胆管内胆汁 | 0/10 | NA | NA | 4/11 |
| | | 胆管過形成 | 0/10 | NA | NA | 6/11 |
| | | 胆管炎 | 0/10 | NA | NA | 7/11 |
| | | びまん性肝細胞肥大 | 0/10 | NA | NA | 11/11 |
| | | 限局性/多巣性肝細胞壊死 | 0/10 | NA | NA | 10/11 |
| | 病理組織学的検査：分娩後 21 日 | | - | NA | NA | - |

-：特記すべき所見なし、＋：所見あり、NA：該当なし

## 2.6.7.14.A 生殖発生毒性試験　試験番号 SOI0059（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 4.0 | 12.5 | 37.5 |
|---|---|---|---|---|---|
| $F_1$ M（離乳後） | 離乳後評価動物数 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 一般状態 | - | - | - | - |
| | 体重変化 | - | - | - | - |
| | 包皮分離（日齢） | 43.5 | 42.9 | 43.4 | 44.1 |
| | 行動機能検査 | | | | |
| | -自発運動量（分娩後 22 日目） | - | - | - | - |
| | -加速ローターロッド（分娩後 26/27 日目） | - | - | - | - |
| | -学習及び記憶：モーリス迷路試験（分娩後 31 ± 1 日目） | - | - | - | - |
| | 交配所要日数 | - | - | - | - |
| | 交尾割合 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 受胎率（%） | 100 | 95 | 100 | 100 |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 病理組織学的検査 | - | - | - | - |
| $F_1$ F（離乳後） | 離乳後評価動物数 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 一般状態 | - | - | - | - |
| | 体重変化 | - | - | - | - |
| | 膣開口（日齢） | 34.6 | 34.7 | 34.6 | 35.1 |
| | 感覚検査 | | | | |
| | -自発運動量（分娩後 22 日目） | - | - | - | - |
| | -加速ローターロッド（分娩後 26／27 日目） | - | - | - | - |
| | 学習及び記憶：モーリス迷路試験（分娩後 31±1 日目） | - | - | - | - |
| | 交配所要日数 | - | - | - | - |
| | 交尾割合 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 受胎率（%） | 100 | 95 | 100 | 100 |
| | 平均黄体数 | 16.6 | 16.9 | 16.9 | 17.0 |
| | 平均着床数 | 15.3 | 15.8 | 15.6 | 15.8 |
| | 平均着床前胚損失率（%） | 7.7 | 6.2 | 7.5 | 7.9 |
| | 剖検所見 | - | - | - | - |
| | 病理組織学的検査 | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし、NA：該当なし

## 2.6.7.14.B ラットを用いたサフィナミドの経口投与による出生前及び出生後毒性の機序に関する試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide: Mechanistic Study by Oral Gavage Administration to CD Rats | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：毒性発現の機序に関する試験 | 投与期間：妊娠 6 日目～分娩 20 日目 | 試験番号：SOI0065 |
| 種/系統：ラット/Crl:CD(SD) | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.3-04 |
| 試験開始週齢：約 10 週齢 | 投与方法：経口投与 | |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：水 | GLP 適用：適 |

| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 50 |
|---|---|---|---|
| $F_0$ 母動物： | 交配動物数 | 10 | 10 |
| | 妊娠動物数 | 10 | 10 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 1[a)] |
| | 評価母体数 | 10 | 9 |
| | 一般及び剖検所見 | - | - |
| | 妊娠時体重（%）[b)] 妊娠 20 日目 | 429 g | -2.3 |
| | 授乳時体重（%）[b)] 分娩 21 日目 | 361 g | -0.3 |
| | 妊娠時摂餌量（%）[b)] 妊娠 18～19 日目 | 33 g | -3.0 |
| | 授乳時摂餌量（%）[b)] 分娩 18～20 日目 | 95 g | -32.6 [c)] |
| | 平均妊娠期間（日数） | 22.10 | 22.65 |
| | 出産率（%） | 100 | 100 |
| | 異常分娩 | - | - |
| | 平均着床数 | 15.8 | 15.8 |
| | 平均同腹児数 | 15.1 | 14.8 |
| | 着床後胚損失率（%） | 4.5 | 7.0 |
| | 剖検所見 | - | - |

-：特記すべき所見なし

a) 誤投与による死亡。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

c) 同腹児数が少なく、授乳時摂餌量が減少。

## 2.6.7.14.B 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0065（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | | 0 (対照) | 50 |
|---|---|---|---|---|
| $F_1$ 出生児：（離乳前） | 平均出生児数/腹： | 分娩 1 日目 | 15.1 | 13.6 |
| | | 調整前（分娩 4 日目） | 14.5 | 11.6 |
| | | 調整後（分娩 4 日目） | 11.5 | 8.6 |
| | | 分娩 21 日目 | 11.5 | 6.3 |
| | 生存児出生率（%） | | 100 | 91.4 |
| | 生存率（%）：分娩 4 日目 | | 96.0 | 84.0 |
| | 死亡 a) | | 5 (1) | 28 (10) |
| | 動物福祉の観点から屠殺 a) | | - | 12(5) |
| | 消失 a) | | 1 (1) | 34 (8) |
| | 総死亡 a) | | 6 (2) | 74 (10) |
| | 授乳率（%）：分娩 21 日目 | | 100 | 68.8 |

-：特記すべき所見なし

a) 胎児数（影響を受けた母体数）で表示。

## 2.6.7.14.B 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0065（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | | 0 (対照) | 50 |
|---|---|---|---|---|
| $F_1$ 出生児：（離乳前） | 評価母体数 | | 10 | 9 |
| | 一般状態 [a]： | | | |
| | -体温低下 | | - | 88 (7) |
| | -腹部膨満/腫脹 | | - | 24 (5) |
| | -皮膚の橙色化 | | - | 90 (10) |
| | 性別比（% M） | | 46.8 | 58.6 |
| | 体重（g）：M/F | 分娩 1 日目 | 6.8/6.5 | 5.9/5.6 |
| | | 分娩 21 日目 | 48.5/47.4 | 39.2/39.4 |
| | 血液生化学検査 | | | |
| | -ALT（U/L） | 分娩 4 日目 [b] | 51 | 146 |
| | | 分娩 21 日目：M/F | 37/44 | 33/33 |
| | -AST（U/L） | 分娩 4 日目 [b] | 213 | 2029 |
| | | 分娩 21 日目：M/F | 105/116 | 111/87 |
| | -ビリルビン（µmol/L） | 分娩 4 日目 [b] | 3 | 173 |
| | | 分娩 21 日目：M/F | 1/1 | 1/2 |
| | -BUN（mmol/L） | 分娩 4 日目 [b] | 9.35 | 18.86 |
| | | 分娩 21 日目：M/F | 5.26/5.80 | 5.29/5.98 |
| | -クレアチニン（µmol/L） | 分娩 4 日目 [b] | 15 | 31 |
| | | 分娩 21 日目：M/F | 15/15 | 18/16 |
| | 血液学的検査 | 分娩 21 日目 | - | - |
| | 剖検所見 [a] | | | |
| | 死亡例：評価出生児数（母体数） | | 5 (1) | 40 (10) |
| | -乳汁の無い胃 | | 4 (1) | 10 (4) |
| | -皮膚/頭蓋骨/筋系/腹部橙色化 | | - | 16 (8) |
| | -痩躯 | | - | 7 (3) |
| | -腹部膨満/胃膨満（乳汁貯留） | | - | 9 (3) |

M：雄、F：雌、-：特記すべき所見なし

a) 胎児数（母体数）で表示。

b) 雄と雌の出生児を合わせてプールした血液を用いて測定。

## 2.6.7.14.B 生殖発生毒性試験　試験番号：SOI0065（続き）

| 1 日投与量(mg/kg) | | | 0 (対照) | | 50 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $F_1$ 出生児（離乳前） | 評価母体数 | | 10 | | 9 | |
| | 剖検所見（続き）[a]： | | | | | |
| | 分娩後 4 日目：評価出生児数（母体数） | | 30 (10) | | 27 (9) | |
| | -皮膚/頭蓋骨/筋組織/腹部橙色化 | | - | | 22 (8) | |
| | -痩躯 | | - | | 6 (3) | |
| | -尿黄色化/橙色化 | | - | | 8 (3) | |
| | -腹部膨満/胃膨満（乳汁貯留） | | - | | 8 (3) | |
| | 分娩後 21 日目：評価出生児数（母体数） | | 115 (10) | | 44 (7) | |
| | -頭蓋骨橙色化 | | - | | 34 (7) | |
| | 病理組織学的検査 | | | | | |
| | | | M | F | M | F |
| | 死亡例：評価出生児数 | | 0 | 0 | 8 | 7 |
| | -腎臓： | 皮質上皮細胞肥大、びまん性 | NA | NA | 3 | 5 |
| | -肝臓： | 肝細胞肥大、びまん性 | NA | NA | 3 | 3 |
| | | 肝細胞壊死、限局性/多巣性 | NA | NA | 6 | 5 |
| | | 胆管炎/胆管周囲炎 | NA | NA | 3 | 2 |
| | | 胆管上皮肥大 | NA | NA | 1 | - |
| | | 胆管過形成 | NA | NA | 1 | - |
| | | 門脈周囲肉芽腫性炎症 | NA | NA | 4 | 2 |
| | 分娩後 4 日目：評価出生児数 | | 10 | 10 | 13 | 12 |
| | -腎臓： | 皮質上皮細胞肥大、びまん性 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| | -肝臓： | 肝細胞肥大、びまん性 | 0 | 0 | 11 | 12 |
| | | 肝細胞壊死、限局性/多巣性 | 1 | 0 | 9 | 9 |
| | | 胆管炎/胆管周囲炎 | 0 | 0 | 8 | 8 |
| | | 胆管上皮肥大 | 0 | 0 | 11 | 12 |
| | | 胆管過形成 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| | | 門脈周囲肉芽腫性炎症 | 0 | 0 | 6 | 5 |
| | 分娩後 21 日目： | | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) 胎児数（母体数）で表示。

## 2.6.7.14.C ラットを用いたサフィナミドの経口投与による出生前及び出生後発生に関する試験（妊娠中投与または授乳中投与）

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide: Modified Pre- and postnatal development study in rats, by oral route | | 被験物質：サフィナミド |
| 試験計画：ICH S5（R2）準拠：探索的試験 | 投与期間：<br>帝王切開サブグループ：妊娠 6～19 日目<br>授乳サブグループ：分娩後 1～20 日目 | 試験番号：RF0820<br>対応する報告書番号：IMP29559.1 |
| 種/系統：Crl:CD(SD) | 交尾成立日：妊娠 0 日目 | CTD の記載箇所：4.2.3.5.3-05 |
| 試験開始週齢：約 11～12 週齢 | 投与方法：経口投与 | |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：脱イオン水 | GLP 適用：適 |
| 特記事項：母動物及び胎児のトキシコキネティクス | | |

| | | | 投与：妊娠 6～19 日目 | | 投与：分娩後 1～20 日目 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg/kg/日) | | | 0 | 50 | 0 | 50 |
| $F_0$ 母動物 | 動物数 b) | | 2[b] | 8 | 2 | 8 |
| | トキシコキネティクス | | | | | |
| | - $C_{max}$ （μg/mL） | 妊娠 6 日目 | BLOQ | 3.27 | NA | NA |
| | | 妊娠 19 日目 | BLOQ | 3.05 | NA | NA |
| | | 分娩 1 日目 | NA | NA | BLOQ | 3.76 |
| | | 分娩 20 日目 | NA | NA | BLOQ | 2.93 |
| | - $AUC_{0\text{-}8h}$（μg·hr/mL） | 妊娠 6 日目 | NA | 15.51 | NA | NA |
| | | 妊娠 19 日目 | NA | 16.84 | NA | NA |
| | | 分娩 1 日目 | NA | NA | NA | 16.85 |
| | | 分娩 20 日目 | NA | NA | NA | 18.53 |
| | 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 評価動物数（妊娠動物数） | | 9 | 10 | 9[a)] | 17[a)] |
| | 一般状態 | | - | - | - | - |
| | 妊娠時体重（%）[c)]：妊娠 20 日目 | | 406.67 g | -2.7 | NA | NA |
| | 授乳時体重（%）[c)]：分娩 21 日目 | | NA | NA | 330.89 g | -1.7 |
| | 妊娠時摂餌量（%）[c)]：妊娠 20 日目 | | 25.56 g | +0.6 | NA | NA |
| | 授乳時摂餌量（%）[c)]：分娩 14 日目 | | NA | NA | 57.70 g | +11.5 |
| | 血液生化学検査：分娩後 4、14 日目 | | NA | NA | - | - |
| | 異常分娩 | | NA | NA | - | - |
| | 剖検（有所見動物数/評価動物数） | | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/18 |

NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、BLOQ：定量下限未満（<7.59 ng/mL）

a) 自身の母動物が哺育した各同腹児から選択した出生児を授乳 4、14 及び 21 日目に屠殺し、血液化学検査及び肝臓の病理組織学的検査に供した。

b) スパースサンプリング法を用いてトキシコキネティクスのための採血を評価動物から（2 匹/時点/群、媒体対照群：1 時点、被験物質群：4 時点）実施した。

c) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.14.C 生殖発生毒性試験　試験番号：RF0820（続き）

| 投与量(mg/kg/日) | | | 投与：妊娠 6～19 日目 | | | | 投与：分娩後 1～20 日目 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 | | 50 | | 0 | | 50 | |
| $F_0$ 母動物 | 評価母体数 | | 9 | | 10 | | 9 | | 17 | |
| | 平均生存胎児・出生児数 | | 13.89 | | 15.50 | | 14.67 | | 13.76 | |
| | 生存児出生率（%）[a] | | NA | | NA | | 96.35 | | 90.70* | |
| | 平均黄体数 | | 16.56 | | 18.40 | | NA | | NA | |
| | 平均着床数 | | 14.33 | | 16.00 | | 15.22 | | 15.18 | |
| | 平均胚吸収数 | | 0.44 | | 0.50 | | NA | | NA | |
| | 平均死亡胎児/産児数 | | 0 | | 0 | | 0.11 | | 0 | |
| | 平均着床前胚損失率（%） | | 13.72 | | 13.10 | | NA | | NA | |
| | 平均着床後胚損失率（%） | | 7.41 | | 3.11 | | 3.70 | | 8.16 | |
| $F_1$ 胎児・出生児 | トキシコキネティクス | サンプル数 [b] | 2 | | 8 | | 2 | | 8 | |
| | - 血漿中濃度（μg/mL） | 妊娠 20 日目 | 0.011[c] | | 0.010 | | NA | | NA | |
| | | 分娩後 4 日目 | NA | | NA | | BLOQ | | 0.004 | |
| | | 分娩後 14 日目 | NA | | NA | | NA | | BLOQ | |
| | | 分娩後 21 日目 | NA | | NA | | NA | | BLOQ | |
| | 性別比（% M） | | 51.20 | | 51.61 | | 45.45 | | 54.27 | |
| | 平均胎児（g）：M/F | | 3.98/3.74 | | 3.65**/3.45* | | NA | | NA | |
| | 出生児体重（g）：M/F | 出生 0 日目 | NA | | NA | | 6.87/6.59 | | 6.67/6.29 | |
| | | 出生 21 日目 | NA | | NA | | 53.72/52.76 | | 55.90/55.19 | |
| | 外表検査 | | - | | - | | NA | | NA | |
| | 血液生化学検査：分娩後 4、14、21 日目 | | NA | | NA | | - | | - | |
| | 病理組織学的検査 [d,e]：肝臓 | | M | F | M | F | M | F | M | F |
| | 妊娠 20 日目 | | - | - | - | - | NA | | NA | |
| | 分娩後 4 日目 | | | | | | | | | |
| | - 空胞化、肝細胞 | | NA | | NA | | 13/14 (2.2) | 13/14 (2.3) | 18/20 (1.7) | 16/20 (1.4) |
| | 分娩後 14 日目 | | | | | | | | | |
| | - グリコーゲン含有、肝細胞 | | NA | | NA | | 12/12 (2.0) | 14/14 (1.9) | 22/22 (1.1) | 18/18 (1.2) |
| | - PAS 染色陽性、肝細胞 | | NA | | NA | | 12/12 (2.6) | 14/14 (2.5) | 22/22 (1.9) | 18/18 (1.8) |
| | 分娩後 21 日目 | | NA | | NA | | - | | - | |

M：雄、F：雌、NA：該当なし、BLOQ：定量下限未満（<7.59 ng/mL）、* $p<0.05$, ** $p<0.01$：統計的に有意

a) 総着床数に対する総生存出生児数の割合

b) 対照群各 2 例、50 mg/kg/日群各 8 例の母動物由来の胎児又は出生児について、（雄 2 匹+雌 2 匹）／母動物のプール血漿サンプルを使用した。

c) 胎児 1 例で検出された（21.9 ng/mL）。

d) 有所見動物数/評価動物数（平均グレード重症度）で表示（軽微：1、軽度：2、中等度：3）

e) 分娩後 14 及び 21 日目のみ HE 染色に加え PAS 染色を実施

### 2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験

該当事項なし

## 2.6.7.16 局所刺激性試験

### 被験物質: サフィナミド

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与量 | 性別及び一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号<br>(対応する報告書番号) | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ウサギ/NZW | 静脈内、血管周囲<br>（生理食塩水） | 静脈内：0, 5 mg/site<br>血管周囲：0, 5 mg/site | 6M（投与 3 及び 15 日目にそれぞれ 3 匹を剖検） | 静脈内投与：特記事項なし<br>血管周囲投与：血管周囲亜急性炎症（投与 3 日目）、血管管周囲・血管・皮下の線維化（投与 15 日目） | RF1270<br>(IMP29611) | 4.2.3.6-01 |
| ウサギ/NZW | 4 時間皮膚塗布<br>（原薬投与） | 500 mg/匹 | 3F | 投与後 72 時間まで刺激性変化は認められなかった。 | N964-Q1568<br>(9750309) | 4.2.3.6-02 |
| ウサギ/NZW | 点眼<br>（原薬投与） | 100 mg/匹<br>（単回投与、投与後 24 時間に被験物質を除去） | 3F | 投与 1 時間後に角膜混濁（2/3 例で顕著、1/3 例で中等度）、結膜が赤く(1/3 例)、腫脹がみられた。虹彩は確認できなかった。<br><br>水による眼の洗浄で角膜懸濁及び結膜腫脹は軽減されなかったが、虹彩は識別でき光に対する反応がみられた。<br><br>22 日後では、2/3 例で角膜混濁のため虹彩が目視できず、結膜はわずかに赤く腫脹が認められた。残り 1 例では、虹彩の識別は可能であったが光には反応しなかった。 | N965-Q1569<br>(9850066) | 4.2.3.6-03 |

M：雄、F：雌、NZW：ニュージーランドホワイト

## 2.6.7.17 その他の毒性試験

### 2.6.7.17.A 抗原性試験

該当事項なし

### 2.6.7.17.B 免疫毒性試験

該当事項なし

## 2.6.7.17.C 毒性発現の機序に関する試験：重要な試験以外の試験

### 被験物質：サフィナミド

<table>
<tr><th>種/系統</th><th>投与方法<br>(溶媒/投与形態)</th><th>投与期間</th><th>投与量<br>(mg/kg/日)</th><th>性別及び<br>一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号<br>(対応する<br>報告書番号)</th><th>CTD の<br>記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット/<br>SD</td><td>経口投与<br>（蒸留水）</td><td>単回投与</td><td>0, 150</td><td>16M</td><td>投与 1 時間後の網膜におけるドパミン、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸及びホモバニリン酸の濃度に変化は認められなかった。</td><td>1209024</td><td>4.2.3.7.3-01</td></tr>
<tr><td>ラット/<br>Long Evans</td><td>経口投与<br>（処方用水）</td><td>2 週間</td><td>0, 50, 100, 150</td><td>12M、12F</td><td>50 mg/kg/日以上の群に自発運動の低下及び／又は顎すりが見られ、100 mg/kg/日以上の群では流涎並びに自発運動の亢進がみられた。いずれの変化も一過性であった。<br>眼球の病理組織検査において、100 mg/kg/日群の雌及び 150 mg/kg/日群の雌雄でごく軽度の網膜外顆粒層での核数の減少が認められた。<br><br>トキシコキネティクス<br>（投与 13 日目）<br><table><tr><th>用量<br>(mg/kg)</th><th>$C_{max}$<br>(μg/mL)<br>M/F</th><th>$AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL)<br>M/F</th></tr><tr><td colspan="3">サフィナミド</td></tr><tr><td>50</td><td>2.69/6.09</td><td>30.5/33.3</td></tr><tr><td>100</td><td>5.32/12.80</td><td>60.9/86.3</td></tr><tr><td>150</td><td>9.40/12.60</td><td>128.0/149.0</td></tr><tr><td colspan="3">NW-1153</td></tr><tr><td>50</td><td>0.74/2.16</td><td>7.0/14.2</td></tr><tr><td>100</td><td>1.16/2.99</td><td>12.2/34.5</td></tr><tr><td>150</td><td>1.85/3.64</td><td>26.2/58.6</td></tr><tr><td colspan="3">NW-1689</td></tr><tr><td>50</td><td>72.50/89.80</td><td>1080.0/1930.0</td></tr><tr><td>100</td><td>98.30/126.00</td><td>1260.0/2410.0</td></tr><tr><td>150</td><td>121.00/161.00</td><td>2480.0/3510.0</td></tr></table></td><td>SOI0044</td><td>4.2.3.7.3-02</td></tr>
<tr><td>ラット/<br>Crl:CD(SD)</td><td>経口投与<br>（0.5%メチルセルロース溶液）</td><td>2 週間</td><td>S/P：0/0, 50/25, 100/25, 0/25</td><td>5F</td><td>被験物質を投与した全例に、床敷の中に隠れる、床敷を食べる、自発活動亢進、半眼及び円背位が認められた。また、投与初期の体重減少及び以降の体重増加量の減少が見られ、投与 1 週目に摂餌量が減少した。<br>全群で卵巣重量の高値及び胸腺重量の低値がみられた。サフィナミド/プラミペキソールの 50/25 及び 100/25</td><td>SOI0055</td><td>4.2.3.7.3-03</td></tr>
</table>

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別及び<br>一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号<br>(対応する<br>報告書番号) | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | mg/kg/日群において肝臓重量の高値がみられ、100/25 mg/kg/日群では副腎絶対重量の高値、肺及び気管支の相対重量の高値も認められた。<br>眼球の病理組織学的検査では、サフィナミド／プラミペキソール 50/25 又は 100/25 mg/kg/日併用群で網膜外顆粒層での核数の減少が用量依存的に認められた。プラミペキソール単独群では同様の所見は認められなかった。 | | |
| ラット/ Crl:CD(SD) | 経口投与<br>（対照群・S 投与群：処方用水、S/P 併用投与群：0.5%メチルセルロース溶液） | 2 週間 | S/P：0/0, 50/0, 100/0, 100/25 | 5F | サフィナミドを投与した全ての群で顎擦り及び爪先歩行が認められた。併用群では体重増加抑制、摂餌量低下及び摂水量の増加がみられた。<br>併用群では副腎及び卵巣の絶対重量が増加し、サフィナミド単独群では胸腺、肺及び気管支の絶対重量が増加した。<br>サフィナミド 100 mg/kg/日の単独群及び併用群で肺にうっ血及び／又は白色斑が認められた。サフィナミドとプラミペキソール 100/25 mg/kg/日群では副腎の腫大が 2 例に認められた。<br>眼球の病理組織学的検査では、サフィナミド 100 mg/kg/日単独群の 3 例の視細胞層にマクロファージと思われる卵円形の核が見られ、このうち 2 例には外顆粒層の核の減少が軽微に認められた。サフィナミドとプラミペキソールの 100/25 mg/kg/日併用群に卵円形の核、外顆粒層の核数の減少が認められ、外顆粒層の核の明らかな減少が 3 例で限局的に認められた。<br>サフィナミド 50 mg/kg/日単独群では網膜に変化は認められなかった。 | SOI0066 | 4.2.3.7.3-04 |
| ラット/ Crl:CD(SD) 及び Long Evans | 経口投与<br>（0.5%メチルセルロース溶液） | 2 週間 | S/P：0/0, 125/25, 0/25 | 5F | 両系統の 125/25 又は 0/25 mg/kg/日群で爪先歩行及び不安定歩行が投与 1 週目に認められ、LE ラットで高頻度及び長期継続して見られた。これらの群では顎すり行動も認められた。LE ラットでは体温低下が認められた。<br>両系統の 125/25 又は 0/25 mg/kg 日群で体重増加量が減少し、0/25 mg/kg/日群では摂餌量が増加した。<br>125/25 mg/kg/日群では SD ラットで甲状腺及び副甲状腺の絶対重量が低下し、両系統で副腎の絶対重量及び相対重量が増加した。両系統の 125/25 又は 0/25 mg/kg 日群で卵巣の絶対重量が増加、胸腺の絶対重量が減少した。 | SOI0064 | 4.2.3.7.3-05 |

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別及び<br>一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号<br>(対応する<br>報告書番号) | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 両系統の 125/25 又は 0/25 mg/kg/日群で肺の淡色領域が見られ、LE ラットでは胃粘膜陥没の発現率が増加した。<br>眼の病理組織学的検査では両系統の併用群で網膜外顆粒層の核数の減少、視細胞層で卵円形細胞が認められた。網膜変性は、LE ラットでより顕著であった。 | | |
| ラット/<br>Long Evans | 経口投与<br>（サフィナミド：脱イオン水、プラミペキソール：0.5%メチルセルロース溶液） | 15 日間+27~55 日間休薬 | S/P：0/0, 25/0, 125/0, 200/0, 125/25, 0/25 | 10~19F | 200 mg/kg/日群及び 125/25 mg/kg/日群の投与 1 時間後に ERG 振幅の減少が観察された。<br>125 及び 200 mg/kg/日群の 15 日間反復投与により ERG 検査において暗視適応での桿体錐体応答に影響が見られ、b 波振幅の減少及び頂点潜時遅延、桿体感度の V-logI 関数パラメータ(Vmax)の減少及び錐体応答におけるフリッカー応答の減少が認められた。<br>桿体錐体応答における b 波頂点潜時の遅延はプラミペキソールの初回投与後においても認められた。<br>休薬期間終了後、頂点潜時の変化は回復したが、振幅は回復性を認めなかった。<br><br>125/0、200/0 及び 125/25 mg/kg/日群では ERG 検査で変化を示したラットにおいて、SD-OCT 及び病理組織学的検査で網膜の中央に損傷領域が見られ、病理組織学的検査では網膜の外顆粒層の顕著な減少を示した。 | STC trial<br>378_10087<br>[redacted] | 4.2.3.7.3-08 |
| ラット/<br>Long Evans | 経口投与<br>（脱イオン水） | 第 1~3 群：単回<br>第 4 群：2 日日間<br>第 5 群：3 日間+2 週間休薬<br>第 6 群：2 日間<br>（第 1~5 群は投与前投与前及び各々6、12、24、48 又は 72 時間後並びに第 6 群の 2 週間休薬後に ERG を実施した。第 6 群は投与前、投与 48 時間後及び休薬後にブリーチングに対する回復試験を実施。） | 0, 125 | 対照群：2~6F、<br>被験物質群：6~11F<br>（屠殺時点あたり） | 単回投与 12 時間後に桿体応答の ERG 振幅が僅かに減少し、2 及び 3 日間反復投与後にはより顕著な減少と頂点潜時の遅延が見られた。錐体機能への影響であるフリッカー応答は軽度であり、2 又は 3 日間反復投与後にわずかな ERG 振幅の減少が見られた。<br>内側網膜の ERG 測定では、2 及び 3 日間反復投与後に律動性小波の曲線下面積が減少した。休薬後、すべての ERG 変化は完全に回復した。<br>光によるブリーチング処理（第 6 群）において投与 48 時間後に視細胞色素再生時間の延長が見られ、休薬後においても網膜機能は完全に回復しなかった。<br><br>電子顕微鏡観察では、2 及び 3 日間反復投与後に視細胞の内節及び外顆粒層に損傷を認めたが、休薬期間後にこれらの変化は見られなかった。 | STC trial<br>378_10092<br>[redacted] | 4.2.3.7.3-09 |

<table>
<tr><th>種/系統</th><th>投与方法<br>(溶媒/投与形態)</th><th>投与期間</th><th>投与量<br>(mg/kg/日)</th><th>性別及び<br>一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号<br>(対応する<br>報告書番号)</th><th>CTD の<br>記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット/<br>Crl:CD(SD)</td><td>経口投与<br>（脱イオン水）</td><td>4 週間</td><td>強光度(250～350 lux)：0, 75, 150<br><br>弱光度(30～40 lux)：0, 75, 150</td><td>10F</td><td>150 mg/kg/日群では強高度及び弱光度のいずれでも投与前半から継続して脱毛が見られた。<br>眼底検査では、強光度照射群において眼底血管の径縮小を認めた（投与 2 週目に 150 mg/kg/日の 1 例、投与 4 週目に 150 mg/kg/日の 6 例（淡色化を伴う）及び 75 mg/kg/日の 6 例）。<br>病理組織検査では、網膜外顆粒層の核の減少がみられた（強行度照射群：150 mg/kg/日の 9 例、75 mg/kg/日群の 5 例。弱光度照射群：150 mg/kg/日の 5 例、75 mg/kg/日の 3 例）<br>眼の変化の重症度及び発現率は用量及び光照射量に関連していた。<br><br>トキシコキネティクス<br>（投与 26 日目）<br><table><tr><th>用量<br>(mg/kg)</th><th>$C_{max}$<br>(μg/mL)<br>H/L</th><th>$AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL)<br>H/L</th></tr><tr><td colspan="3">サフィナミド</td></tr><tr><td>75</td><td>4.67/5.28</td><td>33.9/39.1</td></tr><tr><td>150</td><td>8.22/6.64</td><td>97.5/115.1</td></tr><tr><td colspan="3">NW-1153</td></tr><tr><td>75</td><td>1.22/1.10</td><td>9.9/10.1</td></tr><tr><td>150</td><td>1.99/1.73</td><td>25.9/30.6</td></tr><tr><td colspan="3">NW-1689</td></tr><tr><td>75</td><td>185.00/109.35</td><td>2972.5/1760.0</td></tr><tr><td>150</td><td>208.00/161.50</td><td>4030.8/3435.7</td></tr></table></td><td>RE8900<br>(IMP29082)</td><td>4.2.3.7.3-11</td></tr>
</table>

SD：Sprague Dawley、LE：Long Evans、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、ERG：網膜電図、SD-OCT：分光型光干渉断層撮影、H：強光度、L：弱光度

## 2.6.7.17.D 毒性発現の機序に関する試験：重要な試験

### 2.6.7.17.D.1 アルビノラット及び有色素ラットを用いたサフィナミドの 13 週間反復経口投与毒性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題 : Safinamide : Toxicity Study by Oral Gavege Administration to Female Albino (CD) Rats and Femal Pigmented (Long Evans) Rats for 13 Weeks | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD(SD) IGS BR 及び Long Evans | 投与期間：13 週間 | 試験番号：SOI0056 |
| 試験開始週齢：6～8 週齢 | 投与方法：経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.3-06 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：処方用水 | |
| 特記事項：サフィナミド及び代謝物 NW-1689 のトキシコキネティクス及び組織中薬物濃度測定を実施した。網膜の形態変化はヘマトキシリン・エオジン染色による病理組織学的評価に加え、特殊染色及び電子顕微鏡を用いた評価を実施した。 | | GLP 適用：適 |

| ラット系統 | | Sprague Dawley (アルビノ) | | Long Evans (有色素) | |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（mg/kg/日） | | 0 (対照) | 125 | 0 (対照) | 125 |
| 動物数：トキシコキネティクス | | F: 3 | F: 9 | F: 3 | F: 9 |
| $C_{max}$（μg/mL） | | | | | |
| | - 投与 1 日目 | BLOQ | 5.03 | BLOQ | 5.31 |
| サフィナミド | - 投与 5 週目 | BLOQ | 7.55 | BLOQ | 11.30 |
| | - 投与 13 週目 | BLOQ | 8.28 | BLOQ | 7.32 |
| | - 投与 1 日目 | BLOQ | 66.5 | BLOQ | 52.1 |
| NW-1689 | - 投与 5 週目 | BLOQ | 173.0 | BLOQ | 127.0 |
| | - 投与 13 週目 | a) | 251.0 | BLOQ | 147.0 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/mL） | | | | | |
| | - 投与 1 日目 | NA | 77.7 | NA | 71.6 |
| サフィナミド | - 投与 5 週目 | NA | 104.0 | NA | 94.3 |
| | - 投与 13 週目 | NA | 81.4 | NA | 66.0 |
| | - 投与 1 日目 | NA | 1100 | NA | 1090 |
| NW-1689 | - 投与 5 週目 | NA | 3660 | NA | 3000 |
| | - 投与 13 週目 | NA | 5110 | NA | 3130 |

F：雌、BLOQ：定量下限未満（サフィナミド：<7.59 ng/mL、NW-1689：<20 ng/mL）、NA：該当なし
a) 2 検体から NW1689 が定量された（25.2 及び 27.1 ng/mL）。

## 2.6.7.17.D.1 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0056（続き）

| ラット系統 | | Sprague Dawley (アルビノ) | | Long Evans (有色素) | |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 125 | 0 (対照) | 125 |
| 動物数：トキシコキネティクス（サテライト群） | | F: 3 | F: 9 | F: 3 | F: 9 |
| 組織中薬物濃度：投与 13 週目 | | | | | |
| $C_{max}$（μg/g） | | | | | |
| サフィナミド | - 網膜 | NA | 29.6 | NA | 915.0 |
| | - 腹部脂肪 | NA | 23.5 | NA | 18.2 |
| NW-1153 | - 網膜 | NA | 1.17 | NA | 1.79 |
| | - 腹部脂肪 | NA | 0.74 | NA | 1.03 |
| NW-1689 | - 網膜 | NA | 44.8 | NA | 26.2 |
| | - 腹部脂肪 | NA | 48.8 | NA | 47.7 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/g） | | | | | |
| サフィナミド | - 網膜 | NA | 339 | NA | 19800 |
| | - 腹部脂肪 | NA | 223 | NA | 218 |
| NW-1153 | - 網膜 | NA | 16.4 | NA | 32.7 |
| | - 腹部脂肪 | NA | 12.2 | NA | 20.2 |
| NW-1689 | - 網膜 | NA | 861 | NA | 539 |
| | - 腹部脂肪 | NA | 1050 | NA | 946 |
| 特記すべき所見 | | | | | |
| 動物数：主群 | | F: 10 | F: 10 | F: 10 | F: 10 |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | |
| - 顎擦り | | - | + | - | + |
| - 流涎 | | - | + | - | + |
| 体重（%）[a)]：13 週 | | 284 g | +2.8 | 263 g | -1.1 |
| 摂餌量（%）[a)]：1~13 週 | | 132 g | +12.9 | 142 g | +5.6 |
| 眼科学的検査：4 及び 8 週目 | | - | - | - | - |
| 眼科学的検査：13 週目（影響を受けた動物数） | | | | | |
| - 眼底反射亢進 | | - | 4 | - | - |

F：雌、-：特記すべき所見なし、+：所見あり、NA：該当なし

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

## 2.6.7.17.D.1 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0056（続き）

| ラット系統 | Sprague Dawley (アルビノ) | | Long Evans (有色素) | |
|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg/kg/日) | 0 (対照) | 125 | 0 (対照) | 125 |
| 動物数：主群 | F: 10 | F: 10 | F: 10 | F: 10 |
| 臓器重量（%）[a]：13 週目 | | | | |
| - 心臓 | 0.964 g | -3.0 | 0.986 g | +7.2* |
| - 肝臓 | 10.37 g | +16.1** | 9.54 g | +32.8** |
| - 腎臓 | 1.85 g | +11.4** | 1.65 g | +7.9 |
| 剖検所見（影響を受けた動物数）：投与 13 週目 | | | | |
| - 副腎：腫大 | 0 | 7 | 0 | 7 |
| - 肺＋気管支：淡色部位 | 1 | 10 | 10 | 10 |
| 病理組織学的検査（影響を受けた動物数）：投与 13 週目 | | | | |
| - 副腎：皮質肥大 | 0 | 10 | 1 | 10 |
| - 肺+気管支：泡沫状マクロファージ集簇巣 | 3 | 10 | 7 | 10 |
| - 網膜：萎縮（外顆粒層核数：4 個以下/列） | 0 | 10 | 0 | 10 |
| 動物数：電子顕微鏡観察[b]（サテライト群） | F: 12 | F: 12 | F: 12 | F: 12 |
| 病理組織学的検査（影響を受けた動物数：軽微/軽度/中等度/重度）：網膜 | | | | |
| 評価動物数（各評価時点） | 0 | 4 | 0 | 4 |
| - 網膜萎縮：　投与 1 ヵ月後 | NA | 3/0/0/0 | NA | 1/3/0/0 |
| 投与 2 ヵ月後 | NA | 0/4/0/0 | NA | 0/2/2/0 |
| 投与 3 ヵ月後 | NA | 0/0/4/0 | NA | 0/0/2/2 |
| AmbF 染色（影響を受けた動物数：Grade 1/2/3/4/5）[c]：網膜、視神経 | | | | |
| 評価網膜試料数 | 12 | 9 | 12 | 12 |
| - 萎縮、外顆粒層 | 0/0/0/0/0 | 0/0/2/1/0 | 0/0/0/0/0 | 1/1/7/2/0 |
| - 変性・消失、桿体細胞 | 0/0/0/0/0 | 1/5/0/3/0 | 0/0/0/0/0 | 0/6/3/2/0 |
| - 網膜色素上皮細胞内封入体 | 8/0/0/0/0 | 1/4/4/0/0 | 8/0/0/0/0 | 4/7/1/0/0 |
| - オスミウム酸親和性脂肪滴封入体、網膜色素上皮 | - | + | - | + |
| - 層状ファゴソーム・リソソーム増加、網膜色素上皮 | - | + | - | + |
| - 細胞質空砲化、網膜色素上皮 | - | + | - | + |

F：雌、NA：該当なし、AmbF：Azure II-methylene blue-basic Fuchsin、-：特記すべき所見なし、+：所見あり

a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

b) 投与 1、2 及び 3 ヵ月後にそれぞれ 4 例/群を剖検し採材した。

c) AmbF 染色を行った準超薄切片を光学顕微鏡下で観察。

T-test：* $p<0.05$, ** $p<0.01$

## 2.6.7.17.D.1 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0056（続き）

| ラット系統 | | Sprague Dawley (アルビノ) | | Long Evans (有色素) | |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg/kg/日) | | 0 (対照) | 125 | 0 (対照) | 125 |
| 動物数：電子顕微鏡観察 a)（サテライト群） | | F: 12 | F: 12 | F: 12 | F: 12 |
| 電子顕微鏡観察（影響を受けた動物数：軽微/軽度/中等度/重度）：網膜 | | | | | |
| 評価動物数（各評価時点） | | 4 | 4b) | 4 | 4 |
| - 核数減少、外顆粒層 | 投与 1 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 3/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/0/3/0 |
| | 投与 2 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 1/3/0/0 | 0/1/0/0 | 0/3/1/0 |
| | 投与 3 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 0/1/2/1 | 0/0/0/0 | 0/1/3/0 |
| - 核濃縮、外顆粒層 | 投与 1 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/0/0/0 | 1/0/0/0 |
| | 投与 2 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 3/0/0/0 | 0/0/0/0 | 2/1/0/0 |
| | 投与 3 ヵ月後 | 1/0/0/0 | 4/0/0/0 | 0/0/0/0 | 3/0/0/0 |
| - 萎縮/崩壊、桿体錐体層 | 投与 1 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 2/0/0/0 | 0/0/0/0 | 0/1/2/0 |
| | 投与 2 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 0/2/0/0 | 0/0/0/0 | 0/3/1/0 |
| | 投与 3 ヵ月後 | 0/0/0/0 | 0/1/2/1 | 0/0/0/0 | 0/1/3/0 |

F：雌

a) 投与 1、2 及び 3 ヵ月後にそれぞれ 4 例/群を剖検し採材した。

b) 投与 1 ヵ月後は 3 例で評価を実施した。

## 2.6.7.17.D.2 アルビノ及び有色素ラットを用いたサフィナミド及びプラミペキソールの 13 週間反復経口投与毒性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：Safinamide and/or Pramipexole: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Female Albino (CD) Rats and Female Pigmented (Long Evans) Rats for 13 Weeks | | 被験物質：サフィナミド及びプラミペキソール |
| 種/系統：ラット/Crl:CD (SD)及び Crl:Long Evans | 投与期間：5 及び 13 週間 | 試験番号：SOI0054 |
| 試験開始週齢：7～8 週齢 | 休薬期間：NA | CTD の記載箇所：4.2.3.7.3-07 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | |
| 特記事項：網膜の形態変化はヘマトキシリン・エオジン染色による病理組織学的評価に加え、特殊染色及び電子顕微鏡を用いた評価を実施した。 | 溶媒/投与形態：0.5%メチルセルロース溶液、水（サフィナミド単独投与群） | GLP 適用：適 |
| NOAEL：NA | | |

| 1 日投与量(mg/kg/日) | ：S+P | 0+0 (対照) | | 5+25 | | 15+25 | | 50+25 | | 0+25 | | 15+0 | | 50+0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラットの系統 | | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE |
| トキシコキネティクス：サテライト群 | | 6F | 6F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F |
| $C_{max}$ (μg/mL) | | | | | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.06 | 0.06 | 0.22 | 0.20 | 0.64 | 1.10 | NA | NA | 0.80 | 1.30 | 3.51 | 3.58 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.39 | 0.55 | 1.25 | 2.38 | 3.09 | 4.08 | NA | NA | 1.46 | 2.98 | 5.95 | 6.45 |
| NW-1153 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.02 | 0.02 | 0.09 | 0.08 | 0.22 | 0.35 | NA | NA | 0.31 | 0.47 | 0.99 | 1.17 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.13 | 0.15 | 0.36 | 0.40 | 0.78 | 1.02 | NA | NA | 0.48 | 0.56 | 1.36 | 1.35 |
| NW-1199 | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.005 | 0.005 | 0.019 | 0.017 | 0.045 | 0.051 | NA | NA | 0.129 | 0.178 | 0.523 | 0.508 |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | BLOQ | 0.009 | 0.011 | 0.029 | 0.027 | 0.079 | 0.084 | NA | NA | 0.138 | 0.256 | 0.326 | 0.361 |
| NW-1689 | - 投与 1 日 | a) | BLOQ | 0.7 | 0.7 | 2.5 | 1.8 | 10.1 | 14.0 | NA | NA | 9.0 | 7.9 | 33.2 | 27.0 |
| | - 投与 13 週 | | BLOQ | 42.8 | 33.7 | 83.4 | 70.5 | 204.0 | 171.0 | NA | NA | 48.4 | 41.0 | 193.0 | 164.0 |
| プラミペキソール | - 投与 1 日 | BLOQ | BLOQ | 0.256 | 0.242 | 0.245 | 0.242 | 0.246 | 0.345 | 0.213 | 0.287 | NA | NA | NA | NA |
| | - 投与 13 週 | BLOQ | b) | 1.640 | 1.880 | 1.330 | 1.500 | 1.260 | 1.400 | 1.440 | 1.150 | NA | NA | NA | NA |

F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、SD：Sprague Dawley ラット（アルビノ）、LE：Long Evans ラット（有色素）、NA：該当なし
BLOQ：定量下限未満 (サフィナミド：< 7.59 ng/mL、NW-1153：< 10.0 ng/mL、NW-1199：< 1.0 ng/mL、NW-1689：< 20.0 ng/mL)
a) 18 検体のうち 4 検体で NW-1689 を検出（36.3~132 ng/mL）
b) 1.72 ng/mL のプラミペキソールを検出

## 2.6.7.17.D.2 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0054（続き）

| 1 日投与量(mg/kg/日) ：S+P | 0+0 (対照) | | 5+25 | | 15+25 | | 50+25 | | 0+25 | | 15+0 | | 50+0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラットの系統 | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE |
| 動物数：サテライト群 | 6F | 6F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F | 18F |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL) | | | | | | | | | | | | | | |
| サフィナミド - 投与 1 週 | NA | NA | 0.66 | 0.76 | 1.59 | 1.21 | 7.30 | 7.54 | NA | NA | 7.62 | 8.38 | 29.00 | 31.80 |
| サフィナミド - 投与 13 週 | NA | NA | 3.75 | 5.15 | 13.20 | 15.10 | 37.20 | 46.10 | NA | NA | 11.40 | 13.0 | 56.00 | 55.50 |
| NW-1153 - 投与 1 週 | NA | NA | 0.18 | 0.20 | 0.50 | 0.25 | 2.57 | 2.38 | NA | NA | 2.10 | 2.31 | 8.39 | 10.20 |
| NW-1153 - 投与 13 週 | NA | NA | 1.18 | 1.33 | 3.71 | 5.29 | 11.40 | 13.50 | NA | NA | 3.42 | 3.01 | 15.20 | 16.70 |
| NW-1199 - 投与 1 週 | NA | NA | 0.08 | 0.05 | 0.17 | 0.18 | 0.63 | 0.43 | NA | NA | 0.85 | 1.07 | 2.91 | 2.96 |
| NW-1199 - 投与 13 週 | NA | NA | 0.12 | 0.14 | 0.41 | 0.38 | 0.91 | 1.15 | NA | NA | 0.96 | 1.20 | 1.84 | 2.39 |
| NW-1689 - 投与 1 日 | NA | NA | 12 | 12 | 32 | 37 | 148 | 187 | NA | NA | 135 | 122 | 453 | 393 |
| NW-1689 - 投与 13 週 | NA | NA | 936 | 417 | 1550 | 953 | 3400 | 1870 | NA | NA | 1020 | 967 | 4020 | 3370 |
| プラミペキソール - 投与 1 日 | NA | NA | 4.010 | 3.600 | 2.870 | 2.600 | 3.280 | 2.740 | 2.580 | 3.310 | NA | NA | NA | NA |
| プラミペキソール - 投与 13 週 | NA | NA | 13.1 | 16.1 | 13.0 | 10.1 | 13.2 | 17.2 | 17.9 | 11.9 | NA | NA | NA | NA |
| 動物数：主群 [a] | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | 0 | 0 | 1[b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 顎擦り | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| - 流涎 | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重増加量 (%)[c]：投与 0~13 週 | 122 g | 119 g | -52** | -42** | -34** | -46** | -60** | -56** | -50## | -40## | -10 | +3 | +27* | +6 |
| 摂餌量 (%)[c]： 投与 1~13 週 | 166 g/週 | 162 g/週 | +4 | +4 | +4 | +9 | -8 | +11 | +2 | +8 | -6 | +4 | +10 | +6 |
| 摂水量 (%)[c]： | | | | | | | | | | | | | | |
| - 投与 4 週 | 29 mL/週 | 25 mL/週 | +28* | +40** | +41* | +36** | +21* | +32** | +31# | +32## | ±0 | +4 | +14 | +12 |
| - 投与 12 週 | 30 mL/週 | 25 mL/週 | +33 | +28 | +33 | +52** | ±0 | +68** | +30 | +32# | +7 | ±0 | +7 | +20 |

F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、SD：Sprague Dawley ラット（アルビノ）、LE：Long Evans ラット（有色素）、NA：該当なし、-：特記すべき所見なし

a) SD ラットは 6 匹/群、LE ラットは 9 匹/群を投与 5 週に中間屠殺した。

b) 誤投与による死亡。

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

* $p < 0.05$、** $p < 0.01$（対照群と比較、Williams test）

# $p < 0.05$、## $p < 0.01$（対照群と比較、T-test）

## 2.6.7.17.D.2 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0054（続き）

| 1 日投与量(mg/kg)：S+P | 0+0 (対照) | | 5+25 | | 15+25 | | 50+25 | | 0+25 | | 15+0 | | 50+0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラットの系統 | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE |
| 動物数 [a] | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F |
| 臓器重量 (%)[b, c]：投与 5 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎 | 0.068 g | - | +29.4 | - | +17.7 | - | +41.2** | - | +26.5* | - | +1.5 | - | +17.7 | - |
| - 心臓 | 0.955 g | - | +14.4* | - | +9.2* | - | +8.5* | - | +16.3## | - | -0.3 | - | +2.6 | - |
| - 肺+気管支 | 1.227 g | - | +15.0 | - | +9.0 | - | +10.3 | - | +25.5## | - | -2.0 | - | +17.9* | - |
| - 胸腺 | - | 0.371 g | - | -22.6* | - | -25.9* | - | -16.2* | - | -24.3## | - | +2.7 | - | +3.8 |
| 臓器重量(%)[b, c]：投与 13 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 心臓 | 0.997 g | 0.980 g | +12.1 | +15.7* | +14.1 | +14.0* | +14.2 | +15.1* | +22.2## | +16.0## | +5.2 | +11.4 | +5.0 | +6.1 |
| - 副腎 | - | 0.074 g | - | +6.8 | - | +10.8 | - | +33.8** | - | +17.6# | - | -1.4 | - | +6.8 |
| - 肺+気管支 | - | 1.185 g | - | +17.7** | - | +23.1** | - | +27.3** | - | +24.6## | - | +5.8 | - | +1.4 |
| - 脾臓 | - | 0.489 g | - | +25.4* | - | +20.7* | - | +19.4* | - | +26.6## | - | +3.1 | - | +1.0 |
| 剖検：投与 5 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎： 淡色化 | 0 | 0 | 1[d] | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 腫大 | 0 | 0 | 1[d] | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| - 肺：淡色域 | 0 | 0 | 2[d] | 2 | 1 | 1 | 6 | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 2 |
| - 卵巣：腫大 | 0 | 0 | 5[d] | 5 | 6 | 7 | 6 | 7 | 6 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 剖検：投与 13 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎： 淡色化 | 0 | 0 | 0[e] | 0 | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| 腫大 | 0 | 0 | 0[e] | 1 | 3 | 0 | 1 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| - 肺：淡色域 | 2 | 0 | 3[e] | 0 | 5 | 4 | 6 | 7 | 3 | 4 | 4 | 2 | 4 | 2 |
| - 卵巣：腫大 | 0 | 0 | 5[e] | 9 | 6 | 7 | 6 | 6 | 6 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 病理組織学的検査：投与 5 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎：皮質肥大 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| - 肺：泡沫状マクロファージ集簇巣 | 2 | 1 | 1 | 4 | 2 | 1 | 5 | 4 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 |
| - 眼：外顆粒層核数減少（核数：9 個以下） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、SD：Sprague Dawley ラット（アルビノ）、LE：Long Evans ラット（有色素）、-：特記すべき所見なし

a) SD ラットは 6 匹/群、LE ラットは 9 匹/群を投与 5 週に中間屠殺した。

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

c) 重量は最終屠殺時の体重で補正。

d) 評価動物数 6 匹

e) 評価動物数 5 匹

* p <0.05, ** p<0.01（対照群と比較、Williams test）

# p<0.05, ## p<0.01（対照群と比較、T-test）

## 2.6.7.17.D.2 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0054（続き）

| 1 日投与量(mg/kg)：S+P | 0+0 (対照) | | 5+25 | | 15+25 | | 50+25 | | 0+25 | | 15+0 | | 50+0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラットの系統 | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE |
| 動物数 a) | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F |
| 病理組織学的検査： 投与 13 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| - 副腎：皮質肥大 | 0 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 1 | 5 | 2 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| - 肺：泡沫状マクロファージ集簇巣 | 3 | 1 | 3 | 2 | 5 | 3 | 6 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| - 眼：外顆粒層核数減少（核数：9 個以下/列） | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 6 | 9 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 1 |
| 網膜評価（有所見動物数）：投与 5 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| 光学顕微鏡観察 AmbF 染色 b) ：評価動物数 | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F |
| - 萎縮、外顆粒層 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 3 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 2 | NA |
| - 萎縮、視細胞 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 3 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA |
| - 単細胞核出現、桿体錐体層 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 2 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA |
| 電子顕微鏡：評価動物数 | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F |
| - 桿体細胞核数減少、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | + | - |
| - 桿体細胞核濃縮、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| - 桿体細胞外節/内節変性、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | + | - |
| - ミクログリア活性化、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| - 脂肪滴様封入体、網膜色素上皮 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |

F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、SD：Sprague Dawley ラット（アルビノ）、LE：Long Evans ラット（有色素）、AmbF：Azure II-methylene blue-basic Fuchsin
NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、+：所見あり
a) SD ラットは 6 匹/群、LE ラットは 9 匹/群を投与 5 週に中間屠殺した。
b) AmbF 染色を行った準超薄切片を光学顕微鏡下で観察。

## 2.6.7.17.D.2 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：SOI0054（続き）

| 1 日投与量(mg/kg)：S+P | 0+0 (対照) | | 5+25 | | 15+25 | | 50+25 | | 0+25 | | 15+0 | | 50+0 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラットの系統 | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE | SD | LE |
| 動物数 a) | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F | 12F | 18F |
| 網膜評価（有所見動物数/評価動物数）：投与 13 週 | | | | | | | | | | | | | | |
| 光学顕微鏡観察 AmbF 染色 b)：評価動物数 | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F | 3F | 5F |
| - 萎縮、外顆粒層 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 5 | 0 | NA | 0 | 1 | 2 | 0 |
| - 萎縮、視細胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | NA | 0 | 0 | 1 | 0 |
| - 単細胞核出現、桿体錐体層 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | NA | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 電子顕微鏡：評価動物数 | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F | 3F |
| - 桿体細胞核数減少、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | + | - |
| - 桿体細胞核濃縮、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| - 桿体細胞外節/内節変性、桿体錐体層 | - | - | - | - | + | - | + | + | - | - | + | - | + | - |
| - ミクログリア活性化、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - |
| - ミューラー細胞突起増殖 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |
| - 貪食活性増加（軽度）、網膜色素上皮 | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - |

F：雌、S：サフィナミド、P：プラミペキソール、SD：Sprague Dawley ラット（アルビノ）、LE：Long Evans ラット（有色素）、AmbF：Azure II-methylene blue-basic Fuchsin
NA：該当なし、-：特記すべき所見なし、+：所見あり
a) SD ラットは 6 匹/群、LE ラットは 9 匹/群を投与 5 週に中間屠殺した。
b) AmbF 染色を行った準超薄切片を光学顕微鏡下で観察。

## 2.6.7.17.D.3 有色素ラットを用いたサフィナミド 4 週間反復経口投与による網膜萎縮進行に関する検討

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：[redacted]（safinamide）：Investigations on the time progress of retina atrophy in female Long-Evans rats after daily oral administration for up to 4 weeks | | 被験物質：サフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:Long Evans | 投与期間：～4 週間 | 試験番号：T16169 |
| 試験開始週齢：約 8 週齢 | 投与方法：経口投与 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.3-10 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 溶媒/投与形態：脱イオン水 | |
| 特記事項：網膜の形態変化はヘマトキシリン・エオジン染色による病理組織学的評価に加え、特殊染色及び電子顕微鏡を用いた評価を実施した。 | | GLP 適用：適 |

| 剖検時期 | 各時点 [b] | 単回投与の 6 時間後 | | 単回投与の 24 時間後 | | 3 日間投与の 24 時間後 | | 7 日間投与の 24 時間後 | | 14 日間投与の 24 時間後 | | 28 日間投与の 24 時間後 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（mg/kg/日） | 0 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 |
| 動物数 [a] | 60 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 | F：10 |
| 死亡数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態（影響を受けた動物数） | | | | | | | | | | | | | |
| -流涎 | - | - | - | - | - | - | 1 | - | 6 | 1 | 9 | 2 | 9 |
| 体重（対照群比較%）：各剖検時 | 100 | 99 | 99 | 106 | 106 | 98 | 97 | 98 | 99 | 100 | 99 | 100 | 105 |
| 眼科学的検査 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 剖検所見 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 [c]（影響を受けた動物数）：眼 | | | | | | | | | | | | | |
| 評価動物数 | 5 [b] | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| -外顆粒層核数減少（核数：9 個以下/列） | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | - | 5 | - | 5 |

-：特記すべき所見なし

a) 各群で 5 例の眼検体を使用し形態学的検査を実施した。各群の残り 5 例の眼検体は検査に使用せず保存した。

b) 各時点で 10 例を剖検し、各サフィナミド投与群に対応する対照群とした。

c) ヘマトキシリン・エオジン染色

## 2.6.7.17.D.3 毒性発現の機序に関する試験　試験番号：T16169（続き）

| 剖検時期 | 各時点 [b] | 単回投与後 6 時間 | | 単回投与後 24 時間 | | 3 日間投与後 24 時間 | | 7 日間投与後 24 時間 | | 14 日間投与後 24 時間 | | 28 日間投与後 24 時間 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量(mg/kg/日) | 0 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 | 25 | 125 |
| 動物数 [a] | 60 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 網膜評価（有所見動物数）：AmbF 染色 [c] | | | | | | | | | | | | | |
| 評価動物数 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| - 萎縮、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | 4 | - | 5 | - | 5 | - | 5 |
| - 単細胞核出現、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 | - | 2 |
| - 萎縮、外顆粒層（核数：7 個以下/列） | - | - | - | - | - | - | 2 | - | 5 | - | 5 | - | 5 |
| - 核濃縮、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | - | 1 | - | 4 |
| - 脂肪滴様封入体、網膜色素上皮 | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 | - | 1 | - | 3 |
| 電子顕微鏡観察 | | | | | | | | | | | | | |
| - 内節変性 [d]、桿体錐体層 | - | - | - | - | + | - | + | - | (-) | - | (-) | - | (-) |
| - 内節壊死性変化、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | (-) |
| - 外節空胞変性・崩壊、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | (-) |
| - 網膜色素上皮からの外節剥離、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | (-) |
| - 外節/内節断片化、桿体錐体層 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| - 核濃縮、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | + |
| - 核数減少、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + | - | + |
| - ミューラー細胞突起増殖、外顆粒層 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | + |

AmbF：Azure II-methylene blue-basic Fuchsin、-：特記すべき所見なし、+：所見あり、(-)：所見なし（病変進行）

a) 各群で 5 例の眼検体を使用し形態学的検査を実施した。各群の残り 5 例の眼検体は検査に使用せず保存した。

b) 各時点で 10 例を剖検し、各サフィナミド投与群に対応する対照群とした。

c) AmbF 染色を行った準超薄切片を光学顕微鏡下で観察。

d) ミエリン様構造、細胞収縮、ミトコンドリア腫大

## 2.6.7.17.E 依存性試験

### 2.6.7.17.E.1 ラットを用いたサフィナミドの身体依存性試験

**被験物質：サフィナミド**

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒／投与形態) | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/日) | 性別及び動物数/群 | GLP 適用 | 特記すべき所見 | 試験番号 | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット<br>Sprague Dawley | 経口投与<br>（脱イオン水） | 投与 28 日間<br>休薬 7 日間 | サフィナミド<br>0, 50, 100<br><br>モルヒネ<br>0, 60[a)] | 10M<br>10F | 非適用 | 【サフィナミド群】<br><u>投与期間</u><br>自発運動の低下、100 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日(F)で投与初期に不整呼吸、100 mg/kg/日(M)で投与 1 週に直腸温上昇。体重、摂餌量、摂水量に著名な変動はなし。<br><br><u>休薬期間</u><br>行動変化は徐々に消失。<br><br>サフィナミドのトキシコキネティクス<br>（投与 28 日目 各 3 匹/ポイント/群）<br>用量 (mg/kg) / $C_{max}$ (μg/mL) M/F / $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL) M/F<br>50 / 2.57/5.48 / 22.5/46.3<br>100 / 5.06 / 6.81 / 71.6 / 87.4<br><br>【モルヒネ群】<br><u>投与期間</u><br>投与初期に自発運動低下、投与後半では自発運動亢進、挙尾、反応性亢進、体重低値(M)、摂餌量・摂水量の低値<br><br><u>休薬期間</u><br>緊張低下、自発運動低下、体重減少。休薬早期における摂餌量及び摂水量の顕著な低下、その後の過食及び寡飲。 | RS1415<br><br>RS1425 | 4.2.3.7.4-01<br><br>4.2.3.7.4-02 |

M：雄、F：雌
a ) 1 日 2 回

## 2.6.7.17.E.2 サルを用いたサフィナミドの薬物自己投与試験

### 被験物質：サフィナミド

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒／投与形態) | 投与期間 | 投与量<br>(mg/kg/回) | 性別及び<br>動物数/群 | GLP 適用 | 特記すべき所見 e) | 試験番号 | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| サル/アカゲ a) | 静脈内<br>（生理食塩水） | 自己投与 b)<br><br>1 回の強制投与後に自己投与評価を 1 日 1 試行、最大 10 回試行実施。 | コカイン 0.032<br>→0（生理食塩水）<br>→サフィナミド 0.3 c)<br>→0（生理食塩水）<br>→サフィナミド 1.0 c)<br>→0（生理食塩水）<br>→サフィナミド 1.5 c,d)<br>→0（生理食塩水）<br>→コカイン 0.032 | M2+F2 | 非適用 | 4 例中 2 例は全ての用量で媒体を上回る自己投与回数はみられなかった。別の 1 例は、0.3 mg/kg では媒体と同等、1.0 及び 1.5 mg/kg の平均自己投与回数は媒体平均を上回ったがその範囲は媒体とオーバーラップした。残りの 1 例では、0.3 及び 1.0 mg/kg で媒体を上回らなかったが、1.5 mg/kg では前半 5 試行で 11～12 回、後半 5 試行でも 1 試行で 8 回の自己投与がみられ、直後に実施した媒体の 8 回以上の自己投与とオーバーラップした。<br>評価期間を通してすべての動物で一般状態及び摂餌量に異常は認められなかった。<br>サフィナミドは明らかな強化効果を示さなかった。<br><br>群平均値：<br>コカイン群 23.9±1.2 回（サフィナミド評価前）、23.8±0.5 回（サフィナミド評価後）<br>媒体群：2.4±0.6 回（サフィナミド評価前）、2.3±1.3 回（サフィナミド評価後）<br>サフィナミド 0.3 mg/kg 群：2.0±0.8 回<br>サフィナミド 1.0 mg/kg 群：1.9±1.3 回<br>サフィナミド 1.5 mg/kg 群：4.0±2.1 回<br><br>サフィナミドのトキシコキネティクス<br>（サテライト群（4 匹/群）、単回静脈内投与） | RS1417 | 4.2.3.7.4-03 |

| 用量(mg/kg) | $C_{max}$ (μg/mL)<br>M/F | $AUC_{0\text{-}2h}$ (μg·hr/mL)<br>M/F |
|---|---|---|
| 1.5 | 0.94/1.18 | 1.52/1.57 |
| 7.5 | 8.28/4.95 | 8.12/7.44 |

M：雄、F：雌

a) コカイン 0.032 mg/kg/回の強制静脈内投与により 20 回以上の自己投与を 5 試行のうち 3 試行連続して示し、生理食塩水の自己投与回数が 4 試行のうち 3 試行連続して 8 回未満であるサルを用いた。

b) レバーを 30 回押すことで 1 回投与されるよう設定した。

c) 5 試行実施し、1 試行中に 8 回以上の自己投与がみられた場合には引続き 5 試行、合計 10 試行を実施した。

d) サフィナミド評価時の 1 試行における自己投与回数の上限は 12 回とした。

e) 10 試行の平均投与回数が媒体平均を上回り、かつ自己投与回数がオーバーラップしない場合を強化効果あり、10 試行の平均自己投与回数又は 5 試行の後半 3 試行における平均投与回数が媒体平均を上回らず自己投与回数がオーバーラップする場合を強化効果なしとした。

## 2.6.7.17.E.3 ラットを用いたサフィナミドの薬物弁別試験

### 被験物質：サフィナミド

<table>
<tr><th>種/系統</th><th>投与方法<br>(溶媒／投与形態)</th><th>投与期間</th><th>投与量<br>(mg/kg/日)</th><th>性別及び<br>動物数/群</th><th>GLP 適用</th><th>特記すべき所見 c)</th><th>試験番号</th><th>CTD の<br>記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット/<br>Lister Hooded</td><td>経口投与<br>（水）</td><td>単回投与 a)<br><br>サフィナミド：<br>試験 60 分前<br>比較対照：<br>試験 15 分前</td><td>サフィナミド<br>0, 25, 50, 100<br><br>陽性対照<br>d-アンフェタミン<br>0.125, 0.5, 1.0<br><br>比較対照<br>フェンテルミン<br>1.0, 2.0, 3.0</td><td>F6~7</td><td>非適用</td><td>サフィナミドの反応は 50 mg/kg で 8.9±6.5%、100 mg/kg で 18.2±15.7%であり、いずれの用量においても訓練薬への般化を示さなかった。<br>d-アンフェタミン又はフェンテルミンは用量依存的に訓練薬への般化を示した。<br><br>サフィナミドのトキシコキネティクス<br>（各 3 匹/ポイント/群）<br><table><tr><th>用量<br>(mg/kg)</th><th>$C_{max}$<br>(µg/mL)</th><th>$AUC_{0\text{-}2h}$<br>(µg·hr/mL)</th></tr><tr><td>50</td><td>2.73</td><td>3.66</td></tr><tr><td>100</td><td>6.75</td><td>9.98</td></tr></table></td><td>RS1414</td><td>4.2.3.7.4-04</td></tr>
<tr><td>ラット/<br>Lister Hooded</td><td>経口投与<br>（水：サフィナミド、ミダゾラム）、<br>0.25%メチルセルロース：アルプラゾラム）</td><td>単回投与 b)<br><br>サフィナミド：<br>試験 60 分前<br>比較対照：<br>試験 30 分前</td><td>サフィナミド<br>0, 25, 50, 100<br><br>陽性対照<br>ミダゾラム<br>0.5, 1.0, 1.5<br><br>比較対照<br>アルプラゾラム<br>0.25, 0.5, 1.0, 1.5</td><td>F6~7</td><td>非適用</td><td>サフィナミドの反応は 50 mg/kg で 23.0±27.1%、100 mg/kg では 14.9±20.1%であり、いずれの用量においても訓練薬への般化を示さなかった。<br>ミダゾラム又はアルプラゾラムは用量依存的に訓練薬への般化を示した。</td><td>RS1426</td><td>4.2.3.7.4-05</td></tr>
</table>

F：雌

a) 訓練薬（*d*-アンフェタミン 0.5 mg/kg, 腹腔内投与）との薬物弁別が成立したラットを用いて薬物弁別試験を行った。

b) 訓練薬（ミダゾラム 0.5 mg/kg, 腹腔内投与）との薬物弁別が成立したラットを用いて薬物弁別試験を行った。

c) 訓練薬と同じ反応が 25%以下となる場合を般化なし、26～74%を部分般化、75%以上を完全般化とした。

## 2.6.7.17.F 代謝物の毒性試験

### 2.6.7.17.F.1 ラットを用いたサフィナミド及、NW-1153 及び NW1689 の単回経口投与毒性試験

**被験物質：サフィナミド、NW-1153、NW-1689**

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒/投与形態) | 投与量<br>(mg/kg) | 投与期間 | 性別及び<br>一群の動物数 | 最大非致死量<br>(mg/kg) | 特記すべき所見 | 試験番号<br>(対応する<br>報告書番号) | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット<br>/Hsd:SD | 経口投与<br>（サフィナミド・<br>NW-1153：蒸留水、<br>NW-1689：0.5%CMC） | サフィナミド：<br>800, 1000<br>NW-1153：1000<br>NW-1689：1000 | 単回投与+<br>14 日間休薬 | 主群：5M、5F<br>サテライト群：<br>3M、3F | サフィナミド：<br>800<br>NW-1153：<br>>1000<br>NW-1689：<br>>1000 | サフィナミド 1000 mg/kg：死亡（1M、1F）、投与日に傾眠・削痩・チアノーゼ・呼吸困難・腹部膨満（死亡例＋生存 F）、投与日に円背位・立毛(全例)、肝臓・腎臓・胃の暗赤色化（死亡例）、胃・消化管膨満（死亡例＋生存 2F）、胸腺・脾臓の小型化（1F）<br>サフィナミド >800 mg/kg：投与日に運動失調、傾眠<br>NW-1153：投与日に円背位、運動失調及び立毛<br>NW1689：投与日に円背位、運動失調、立毛及び回内運動 | 39880 | 4.2.3.7.5-01 |

トキシコキネティクス ($AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·hr/mL))

サフィナミド (800 mg/kg)

| サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|
| M | F | M | F | M | F |
| 237.9 | 226.4 | 13.6 | 34.1 | 2089.5 | 1936.0 |

NW-1153 (1000 mg/kg)

| サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|
| M | F | M | F | M | F |
| BLQ | BLQ | 51.7 | 147.7 | 2254.5 | 3050.9 |

NW-1689 (1000 mg/kg)

| サフィナミド | | NW-1153 | | NW-1689 | |
|---|---|---|---|---|---|
| M | F | M | F | M | F |
| BLQ | BLQ | BLQ | BLQ | 5327.7 | 6250.6 |

M：雄、F：雌、CMC：カルボキシメチルセルロース、BLQ：定量下限未満（サフィナミド< 25 ng/mL、NW-1153< 25 ng/mL、NW-1689 < 100 ng/mL）

## 2.6.7.17.F.2 NW-1153 及び NW1689 の細菌を用いた遺伝子突然変異試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：NW-1153, NW-1689：Reverse mutation in *Salmonella typhimurium* | | 被験物質：NW-1153、NW-1689 |
| 試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：42660 |
| 菌株：*S. typhimurium*（TA1535、TA1537、TA98、TA100、TA102） | プレート数：3 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.5-02 |
| 代謝活性化系：フェノバルビタール・β ナフトフラボン誘導ラット肝臓 S9mix | NW-1689 の溶媒： DMSO<br>NW-1153 の溶媒：NaOH+蒸留水、<br>陽性対照の溶媒：DMSO 又は蒸留水 | GLP 適用：適 |
| 処理：プレート法 72 時間及びプレインキュベーション法 30 分間 | | 初回処理日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |
| 細胞毒性： ≥625 µg/plate | | |
| 遺伝毒性：なし | | |

## 2.6.7.17.F.2 代謝物の毒性試験　試験番号：42660（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 試験#1（プレート法） 復帰コロニー数（mean±SE） TA1535 | TA1537 | TA102 | TA98 | TA100 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝活性化なし | 未処理 | | 16±1.3 | 15±0.9 | 379±2.9 | 31±0.9 | 154±5.0 |
| | 蒸留水＋NaOH | 0.1 N | 11±0.7 | 11±1.5 | 399±9.6 | 22±1.2 | 132±1.5 |
| | NW-1153 | 39.1 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | NT | 378±14.4 | NT | 162±5.5 |
| | | 156 | 15±0.6 | 18±0.6 | 377±22.0 | 31±0.3 | 178±8.7 |
| | | 313 | 16±1.5 | 16±1.3 | 368±11.3 | 28±0.9 | 176±2.9 |
| | | 625 | 13±0.6 | 18±1.2 | 382±13.3 | 30±1.2 | 195±13.1 |
| | | 1250 | 14±1.5 | 15±0.9 | 391±11.9 | 31±0.6 | 182±5.6 |
| | | 2500 | 12±1.0 | 13±1.0 | 385±5.7 | 31±1.5 | 173±8.1 |
| | 未処理 | | 16±1.3 | NT | NT | NT | 154±5.0 |
| | アジ化ナトリウム | 1 | 529±9.5 | NT | NT | NT | 681±27.0 |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | NT | 178±8.4 | NT | NT | NT |
| | クメンヒドロペルオキシド | 100 | NT | NT | 1043±48.0 | NT | NT |
| | 2-ニトロフルオレン | 2 | NT | NT | NT | 192±6.6 | NT |
| | DMSO | 100 µL/plate | NT | 13±1.2 | 402±8.5 | 30±1.5 | NT |
| 代謝活性化あり | 未処理 | | 17±0.3 | 19±1.9 | 416±11.5 | 40±1.0 | 164±13.6 |
| | 蒸留水＋NaOH | 0.1 N | 13±1.0 | 15±1.2 | 426±6.2 | 34±1.5 | 144±4.2 |
| | NW-1153 | 39.1 | NA | 16±2.0 | NA | NA | NA |
| | | 78.1 | NA | 16±1.7 | 414±6.8 | 35±1.5 | NA |
| | | 156 | 15±0.6 | 19±0.7 | 477±9.5 | 30±0.6 | 178±5.9 |
| | | 313 | 14±1.2 | 17±0.7 | 418±8.5 | 34±2.0 | 201±2.2 |
| | | 625 | 17±1.2 | 14±1.0 | 425±8.8 | 33±1.2 | 196±9.3 |
| | | 1250 | 16±0.9 | 12±0.7[a)] | 405±12.7 | 33±1.8 | 173±1.2 |
| | | 2500 | 16±1.0 | NA | 412±11.9 | 29±1.8 | 192±1.7 |
| | 2-アミノアントラセン | 1 | 156±8.7 | 133±1.5 | NT | 657±28.8 | 1394±24.9 |
| | | 10 | NT | NT | 1606±26.2 | NT | NT |
| | DMSO | 100 µL/plate | 17±0.3 | 17±0.9 | 389±11.9 | 33±1.2 | 152±3.2 |

SE：標準誤差、NT：実施せず
a) 背景菌叢生育阻害

## 2.6.7.17.F.2 代謝物の毒性試験　試験番号：42660（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 試験#2（プレインキュベーション法）復帰コロニー数（mean±SE） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA1535 | TA1537 | TA102 | TA98 | TA100 |
| 代謝活性化なし | 未処理 | | 14±1.5 | 18±0.6 | 370±5.2 | 31±0.6 | 164±7.1 |
| | 蒸留水＋NaOH | 0.1 N | 13±0.9 | 17±0.3 | 360±17.6 | 26±1.2 | 156±6.1 |
| | NW-1153 | 39.1 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | NT | 388±9.2 | NT | 167±6.8 |
| | | 156 | 14±1.2 | 15±1.7 | 345±7.9 | 31±2.3 | 167±11.7 |
| | | 313 | 13±0.7 | 17±0.6 | 359±14.5 | 27±2.0 | 170±9.1 |
| | | 625 | 11±0.6 | 16±1.9 | 269±17.0 | 35±2.3 | 147±6.3 |
| | | 1250 | 11±1.0[a)] | 14±2.3[a)] | 190±17.3[a)] | 22±1.5[a)] | 115±7.6[a)] |
| | | 2500 | 14±0.9[a)] | 8±1.7[a)] | 189±9.5[a)] | 21±2.7[a)] | 119±3.3[a)] |
| | 未処理 | | 14±1.5 | NT | NT | NT | 164±7.1 |
| | アジ化ナトリウム | 1 | 554±19.8 | NT | NT | NT | 704±13.0 |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | NT | 158±8.7 | NT | NT | NT |
| | クメンヒドロペルオキシド | 100 | NT | NT | 1066±56.8 | NT | NT |
| | 2-ニトロフルオレン | 2 | NT | NT | NT | 160±12.3 | NT |
| | DMSO | 50 µL/plate | NT | 18±1.3 | 325±7.3 | 29±1.0 | NT |
| 代謝活性化あり | 未処理 | | 16±0.9 | 18±0.7 | 431±5.7 | 36±1.7 | 156±2.1 |
| | 蒸留水＋NaOH | 0.1 N | 16±1.5 | 19±1.2 | 415±21.9 | 33±2.2 | 164±5.2 |
| | NW-1153 | 39.1 | NT | 24±1.8 | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | 19±0.7 | NT | NT | NT |
| | | 156 | 16±1.7 | 21±0.9 | 410±17.8 | 32±2.2 | 170±7.3 |
| | | 313 | 13±0.9 | 15±1.5 | 375±13.8 | 29±1.7 | 183±4.1 |
| | | 625 | 15±1.7 | 19±0.9[a)] | 428±8.4 | 33±2.8 | 155±3.2 |
| | | 1250 | 10±0.9[a)] | 14±0.9[a)] | 325±5.8[a)] | 23±1.2[a)] | 97±7.3[a)] |
| | | 2500 | 13±0.9[a)] | NT | 245±14.2[a)] | 23±2.6[a)] | 97±3.7[a)] |
| | 2-アミノアントラセン | 1 | 91±5.1 | 98±6.4 | NT | NT | NT |
| | | 2 | NT | NT | NT | 768±66.9 | 1211±94.2 |
| | | 20 | NT | NT | 1623±143.9 | NT | NT |
| | DMSO | 50 µL/plate | 14±0.6 | 20±0.3 | 399±17.9 | 27±0.6 | 120±4.5 |

SE：標準誤差、NT：実施せず
a) 背景菌叢生育阻害

## 2.6.7.17.F.2 代謝物の毒性試験　試験番号：42660（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 試験#1（プレート法）復帰コロニー数（mean±SE） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA1535 | TA1537 | TA102 | TA98 | TA100 |
| 代謝活性化なし | 未処理 | | 16±1.3 | 15±0.9 | 379±2.9 | 31±0.9 | 154±5.0 |
| | NW-1689 | 0.0 | 16±1.2 | 13±1.2 | 402±8.5 | 30±1.5 | 159±3.5 |
| | | 39.1 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | NT | 378±3.8 | NT | NT |
| | | 156 | NT | 16±0.9 | 378±9.7 | NT | 152±2.1 |
| | | 313 | 13±1.8 | 14±0.3 | 293±22.8 | 25±1.5 | 148±6.1 |
| | | 625 | 10±0.6 | 14±0.7 | 309±12.5 | 21±2.4 | 154±6.5 |
| | | 1250 | 8±0.9 | 13±1.5 | 339±12.8 | 25±0.0 | 144±6.1 |
| | | 2500 | 9±1.2 | 10±0.6 | 280±10.8 | 19±1.3 | 111±3.5[a)] |
| | | 5000 | 9±0.3 | 4±0.9[a)] | NT | 18±1.2 | 81±3.2[a)] |
| | 未処理 | NT | 16±1.3 | NT | NT | NT | 154±5.0 |
| | アジ化ナトリウム | 1 | 529±9.5 | NT | NT | NT | 681±27.0 |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | NT | 178±8.4 | NT | NT | NT |
| | クメンヒドロペルオキシド | 100 | NT | NT | 1043±48.0 | NT | NT |
| | 2-ニトロフルオレン | 2 | NT | NT | NT | 192±6.6 | NT |
| | DMSO | 100 µL/plate | NT | 13±1.2 | 402±8.5 | 30±1.5 | NT |
| 代謝活性化あり | 未処理 | | 17±0.3 | 19±1.9 | 416±11.5 | 40±1.5 | 164±13.6 |
| | NW-1689 | 0.0 | 17±0.3 | 17±0.9 | 389±11.9 | 33±1.2 | 152±3.2 |
| | | 39.1 | NT | 15±1.9 | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | 16±1.2 | 320±33.4 | NT | 172±5.3 |
| | | 156 | 14±1.0 | 16±1.2 | 345±17.3 | NT | 175±6.2 |
| | | 313 | 14±1.2 | 12±1.2 | 402±4.4 | 34±0.3 | 177±9.8 |
| | | 625 | 13±1.9 | 6±0.6[a)] | 297±14.1 | 29±2.6 | 170±5.5 |
| | | 1250 | 13±1.2 | 5±1.5[a)] | 305±23.5 | 27±1.5 | 139±10.3 |
| | | 2500 | 10±0.7 | NT | 209±24.0 | 27±1.9 | 134±3.3[a)] |
| | | 5000 | 8±0.9 | NT | NT | 25±1.5 | NT |
| | 2-アミノアントラセン | 1 | 156±8.7 | 133±1.5 | NT | 657±28.8 | 1394±24.9 |
| | | 10 | NT | NT | 1606±26.2 | NT | NT |
| | DMSO | 100 µL/plate | 17±0.3 | 17±0.9 | 389±11.9 | 33±1.2 | 152±3.2 |

SE：標準誤差、NT：実施せず
a) 背景菌叢生育阻害

## 2.6.7.17.F.2 代謝物の毒性試験　試験番号：42660（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 試験#2（プレインキュベーション法法）復帰コロニー数（mean±SE） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA1535 | TA1537 | TA102 | TA98 | TA100 |
| 代謝活性化なし | 未処理 | | 14±1.5 | 18±0.6 | 370±5.2 | 31±0.6 | 164±7.1 |
| | NW-1689 | 0.0 | 12±0.6 | 18±1.3 | 325±7.3 | 29±1.0 | 128±1.9 |
| | | 39.1 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | NT | 358±22.5 | NT | 140±4.2 |
| | | 156 | 12±0.9 | 15±0.9 | 393±5.5 | 30±0.3 | 126±4.2 |
| | | 313 | 11±1.2 | 14±0.9 | 381±7.0 | 26±1.2 | 130±1.2 |
| | | 625 | 11±0.6 | 15±0.6 | 356±2.7 | 31±2.5 | 113±4.1 a) |
| | | 1250 | 9±0.6 | 8±0.6 a) | 324±6.4 a) | 29±2.4 | 93±4.4 a) |
| | | 2500 | 11±0.6 | 7±0.3 a) | 244±17.6 a) | 27±1.8 | 64±1.5 a) |
| | | 5000 | 11±1.2 | 1±0.3 a) | NT | 24±2.5 a) | NT |
| | 未処理 | NT | 14±1.5 | NT | NT | NT | 164±7.1 |
| | アジ化ナトリウム | 1.0 | 554±19.8 | NT | NT | NT | 704±13.0 |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | NT | 158±8.7 | NT | NT | NT |
| | クメンヒドロペルオキシド | 100 | NT | NT | 1066±56.8 | NT | NT |
| | 2-ニトロフルオレン | 2.0 | NT | NT | NT | 160±12.3 | NT |
| | DMSO | 50 µL/plate | NT | 18±1.3 | 325±7.3 | 29±1.0 | NT |
| 代謝活性化あり | 未処理 | | 16±0.9 | 18±0.7 | 431±5.7 | 36±1.7 | 156±2.1 |
| | NW-1689 | 0.0 | 14±0.6 | 20±0.3 | 399±17.9 | 27±0.6 | 120±4.5 |
| | | 19.5 | NT | 20±1.2 | NT | NT | NT |
| | | 39.1 | NT | 21±1.5 | NT | NT | NT |
| | | 78.1 | NT | 17±1.9 | 442±9.1 | NT | 133±3.5 |
| | | 156 | 15±1.5 | 16±0.9 | 411±18.8 | 30±1.2 | 126±2.6 |
| | | 313 | 12±0.9 | 13±1.3 | 393±12.0 | 31±2.2 | 119±2.0 |
| | | 625 | 10±1.5 | 10±0.3 a) | 437±12.2 | 25±0.9 | 98±3.7 a) |
| | | 1250 | 12±1.2 | NT | 343±20.0 | 28±0.6 | 102±6.1 a) |
| | | 2500 | 12±1.5 | NT | 314±4.5 | 26±2.0 | 87±2.0 a) |
| | | 5000 | 11±0.7 a) | NT | NT | 26±1.2 | NT |
| | 2-アミノアントラセン | 1 | 91±5.1 | 98±6.4 | NT | NT | NT |
| | | 2 | NT | NT | NT | 768±66.9 | 1211±94.2 |
| | | 20 | NT | NT | 1623±143.9 | NT | NT |
| | DMSO | 50 µL/plate | 14±0.6 | 20±0.3 | 399±17.9 | 27±0.6 | 120±4.5 |

SE：標準誤差、NT：実施せず
a) 背景菌叢生育阻害

## 2.6.7.17.F.3 NW-1689AG の細菌を用いた遺伝子突然変異試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：[redacted]：Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli with Amendment No.1 ([redacted]) | | 被験物質：NW-1689AG |
| 試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：T17788 |
| 菌株／*S. typhimurium*（TA1535、TA1537、TA98、TA100、TA102）、*E.coli*（WP2 *uvrA*） | プレート回数：3 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.5-03 |
| 代謝活性化系：Aroclor1254 誘導ラット肝臓 S9mix | 被験物質の溶媒： DMSO<br>陽性対照の溶媒：DMSO、水又はエタノール | GLP 適用：適 |
| 処理：プレート法 2~3 日間 | | 初回処理日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |
| 細胞毒性：なし | | |
| 遺伝毒性：なし | | |

## 2.6.7.17.F.3 代謝物の毒性試験　　試験番号：T17788（続き）

| 試験#1（プレート法） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (µg/plate) | 復帰コロニー数（mean±SD） | | | | | |
| | | | TA98 | TA100 | TA102 | TA1535 | TA1537 | WP2 uvrA |
| 代謝活性化なし | DMSO | 0.01 mL/plate | 17±4 | 122±9 | 300±21 | 27±5 | 14±1 | 25±4 |
| | NW-1689AG | 5.0 | 17±4 | 123±6 | 340±19 | 29±2 | 14±6 | 16±2 |
| | | 15.8 | 15±2 | 121±9 | 304±19[a)] | 28±4 | 14±1 | 18±3 |
| | | 50.0 | 20±19 | 113±11 | 315±28 | 21±2 | 21±9[a)] | 19±3 |
| | | 158 | 11±2 | 108±5 | 309±17 | 25±9 | 15±2 | 19±5 |
| | | 500 | 16±1 | 137±16 | 295±31 | 22±2 | 21±8 | 15±8 |
| | | 1580 | 17±4 | 116±4 | 346±26 | 27±3 | 15±4 | 16±3 |
| | | 5000 | 16±6 | 115±8 | 320±15 | 27±7 | 18±1[a)] | 19±4 |
| | ダウノマイシン | 1 | 335±34 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | アジ化ナトリウム | 2 | NT | 794±50 | NT | 491±47 | NT | NT |
| | クメンヒドロペルオキシド | 200 | NT | NT | 1615±35 | NT | NT | NT |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | NT | NT | NT | NT | 779±70 | NT |
| | 4-ニトロキノリン-N-オキシド | 2 | NT | NT | NT | NT | NT | 684±27 |
| 代謝活性化あり (10% S9mix) | DMSO | 0.01 mL/plate | 23±12 | 130±6 | 361±31 | 35±5 | 18±4 | 34±5 |
| | NW-1689AG | 5.0 | 20±2 | 145±7 | 364±22 | 34±8 | 21±11 | 29±4 |
| | | 15.8 | 23±2 | 130±28 | 340±14 | 27±10 | 25±4 | 33±3 |
| | | 50.0 | 22±7 | 137±5 | 369±25 | 31±3 | 22±3 | 38±3 |
| | | 158 | 22±6 | 137±11 | 415±28 | 37±1 | 15±2 | 32±2 |
| | | 500 | 23±1 | 130±12 | 382±11 | 38±1 | 17±3 | 33±5 |
| | | 1580 | 26±5 | 165±34 | 437±16 | 34±8 | 22±1 | 36±7 |
| | | 5000 | 26±2 | 150±5 | 398±10 | 32±8 | 19±3 | 36±2 |
| | 2-アミノアントラセン | 2 | 305±75 | 358±23 | NT | 283±16 | NT | NT |
| | | 5 | NT | NT | NT | NT | 354±24 | NT |
| | | 10 | NT | NT | NT | NT | NT | 404±68 |
| | ベンゾ［a］ピレン | 10 | NT | NT | 2486±113 | NT | NT | NT |

SD：標準偏差、NT：実施せず
a) 3 プレート中 1 プレートはコンタミネーションがあったため評価から除外

## 2.6.7.17.F.3 代謝物の毒性試験　　試験番号：T17788（続き）

| 試験#2（プレート法） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (μg/plate) | 復帰コロニー数（mean±SD） | | | | | |
| | | | TA98 | TA100 | TA102 | TA1535 | TA1537 | WP2 uvrA |
| 代謝活性化なし | DMSO | 0.01 mL/plate | 25±7 | 128±14 | 289±31 | 16±6 | 13±8 | 22±5 |
| | NW-1689AG | 500 | 22±5 | 119±9 | 309±23 | 15±6 | 12±8 | 25±4 |
| | | 889 | 29±7 | 121±14 | 325±9 | 14±6 | 13±7 | 12±5 |
| | | 1580 | 28±4 | 116±3 | 325±9 | 19±2 | 14±7 | 25±5 |
| | | 2810 | 22±6 | 119±6 | 308±6 | 15±3 | 16±7 | 16±2 |
| | | 5000 | 17±5 | 108±4 | 293±28 | 24±3 | 10±3 | 16±6 |
| | ダウノマイシン | 1 | 426±120 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | アジ化ナトリウム | 2 | NT | 669±39 | NT | 480±14 | NT | NT |
| | クメンヒドロペルオキシド | 200 | NT | NT | 1466±26 | NT | NT | NT |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | NT | NT | NT | NT | 1008±237 | NT |
| | 4-ニトロキノリン-N-オキシド | 2 | NT | NT | NT | NT | NT | 1013±65 |
| 代謝活性化あり (30% S9mix) | DMSO | 0.01 mL/plate | 36±8 | 133±6 | 336±50 | 21±5 | 21±5 | 36±4 |
| | NW-1689AG | 500 | 36±4 | 121±15 | 303±46 | 21±1 | 18±7 | 31±4 |
| | | 889 | 30±2 | 127±3 | 309±43 | 17±2 | 18±6 | 37±3 |
| | | 1580 | 30±10 | 117±18 | 293±5 | 25±3 | 20±12 | 43±8 |
| | | 2810 | 29±7 | 114±9 | 256±17 | 25±4 | 18±3 | 34±4 |
| | | 5000 | 36±4 | 125±12 | 293±5 | 26±4 | 18±5 | 33±5 |
| | 2-アミノアントラセン | 2 | 240±15 | NT | NT | 214±16 | NT | NT |
| | | 5 | NT | 598±87 | NT | NT | NT | NT |
| | | 10 | NT | NT | NT | NT | 284±151 | 224±9 |
| | ベンゾ［a］ピレン | 10 | NT | NT | 1095±57 | NT | NT | NT |

SD：標準偏差、NT：実施せず

## 2.6.7.17.F.4 NW -1689AG の V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた In Vitro 小核試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：[redacted]：In vitro micronucleus test in V79 Chinese hamster cells with Amendment No.1 ([redacted]) | | 被験物質：NW-1689AG |
| 試験の種類：in vitro 小核試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：T17789 |
| 評価した細胞：V79 チャイニーズハムスター細胞 | 濃度あたりのスライド数：2 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.5-04 |
| 代謝活性化系：Aroclor1254 誘導ラット肝臓 S9mix | 分析細胞数/培養：1000 | GLP 適用：適 |
| 細胞毒性：S9mix 非存在下・24 時間処理で≥1850 µg/mL、S9mix 存在下/非存在下・3 時間処理で 5000 µg/mL | 被験物質の溶媒：DMSO<br>陽性対照の溶媒：DMSO 又は超純水 | 処理時間：3 及び 24 時間 |
| 遺伝毒性：なし | | 初回処理日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

| 試験#1 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験物質 | 濃度 (µg/mL) | 代謝活性化なし・24 時間処理 | | | | | 代謝活性化あり・3 時間処理 | | | | |
| | | MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MN-F (%) | MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MN-F (%) |
| DMSO | | 2.25 | 2.71 | 1.038 | 100 | 1.00 | 1.10 | 2.23 | 0.812 | 100 | 0.80 |
| NW-1689AG | 1.58 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.00 | 2.20 | 0.793 | 98 | 0.70 |
| | 5 | 1.75 | 2.70 | 1.032 | 99 | 1.80 | 1.60 | 2.33 | 0.876 | 108 | 0.85 |
| | 15.8 | 1.85 | 2.68 | 1.022 | 99 | 1.00 | 1.20 | 2.26 | 0.831 | 102 | 0.65 |
| | 50 | 1.35 | 2.51 | 0.927 | 89 | 1.10 | 1.50 | 2.29 | 0.851 | 105 | 1.10 |
| | 158 | 0.90 | 2.05 | 0.635 | 61 | 1.05 | 0.90 | 2.28 | 0.844 | 104 | 1.05 |
| | 500 | 0.05 | 1.57 | 0.250 | 24 | 0.85 | 0.95 | 2.22 | 0.806 | 100 | 0.80 |
| | 1580 | 0.45 | 1.43 | 0.115 | 11 | T | 0.40 | 1.74 | 0.454 | 56 | 0.95 |
| | 2110 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 2810 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 3750 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 5000 | T | T | T | T | T | 0.60 | 1.58 | 0.315 | 39 | 1.35 |
| グリセオフルビン | 5 | 4.30 | NT | NT | NT | 3.80 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 7.5 | 5.60 | NT | NT | NT | 11.3 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 9 | 7.60 | NT | NT | NT | 15.1 | NT | NT | NT | NT | NT |
| 7,12-ジメチルベンズ［a］アント | 1 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.00 | NT | NT | NT | 2.30 |
| ラセン | 1.5 | NT | NT | NT | NT | NT | 0.90 | NT | NT | NT | 4.70 |

MI：平均分裂指数、PI：増殖指数、PD：細胞集団倍加、RPD：相対的細胞集団倍加、MN-F：平均小核出現頻度
NT：実施せず、T：細胞毒性により細胞消失

## 2.6.7.17.F.4 代謝物の毒性試験　　試験番号：T17789（続き）

| 試験#2 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験物質 | 濃度 (μg/mL) | 代謝活性化なし・3 時間処理 | | | | | 代謝活性化あり・3 時間処理 | | | | |
| | | MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MN-F (%) | MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MN-F (%) |
| DMSO | | 1.40 | 2.97 | 1.203 | 100 | 0.65 | 1.60 | 2.29 | 0.828 | 100 | 0.65 |
| NW-1689AG | 1.58 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 5 | 2.20 | 2.99 | 1.213 | 101 | 0.80 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 15.8 | 2.00 | 2.96 | 1.198 | 100 | 0.60 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 50 | 1.30 | 3.06 | 1.246 | 104 | 0.70 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 158 | 1.60 | 2.95 | 1.193 | 99 | 1.20 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 500 | 1.85 | 2.80 | 1.118 | 93 | 1.25 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 1580 | 0.50 | 1.81 | 0.489 | 41 | 0.85 | 0.80 | 1.87 | 0.536 | 65 | 0.95 |
| | 2110 | NT | NT | NT | NT | NT | 0.80 | 1.75 | 0.440 | 53 | 0.85 |
| | 2810 | NT | NT | NT | NT | NT | 0.35 | 1.75 | 0.440 | 53 | 1.05 |
| | 3750 | NT | NT | NT | NT | NT | 0.75 | 1.67 | 0.372 | 45 | 0.70 |
| | 5000 | 0.28 | 1.33 | 0.044 | 4 | T | 0.65 | 1.55 | 0.265 | 32 | T |
| マイトマイシン C | 0.1 | 1.40 | NT | NT | NT | 10.1 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 0.316 | 3.20 | NT | NT | NT | 26.3 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 1 | NT | NT | NT | NT | NT | 0.90 | NT | NT | NT | 6.10 |
| 7,12-ジメチルベンズ［a］アント | 1.5 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.30 | NT | NT | NT | 11.1 |
| ラセン | 2 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.50 | NT | NT | NT | 13.0 |

MI：平均分裂指数、PI：増殖指数、PD：細胞集団倍加、RPD：相対的細胞集団倍加、MN-F：平均小核出現頻度
NT：実施せず、T：細胞毒性により細胞消失

## 2.6.7.17.G 不純物の毒性試験

### 2.6.7.17.G.1 ラットを用いた　類縁物質A*　の 2 週間反復経口投与毒性試験

| 種/系統 | 投与方法<br>(溶媒／投与形態) | 投与期間 | 性別及び<br>一群の動物数 | 投与量<br>(mg/kg/日) | NOAEL | 特記すべき所見 | 試験番号 | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Crl:CD(SD) | 経口投与<br>（注射用水） | 2 週間 | 6M、6F | 0, 50, 100,<br>200, 500 | 50 | 500：死亡又は安楽殺（6M、4F）、呼吸困難・低体温・色素尿・自発運動低下・円背位（死亡例）、起立不能、外陰部の尿による汚れ、過活動、体重増加量減少、摂餌量減少、単球増加、リンパ球減少、BUN・クレアチニン・ALT・GLDH の増加、リン・カリウムの増加、副腎重量の増加、脾臓小型化・重量減少、網膜萎縮、腺胃粘膜限局性びらん、心筋細胞壊死・肺の泡沫状マクロファージ・リンパ球枯渇(腸間膜リンパ節等)・肝細胞壊死（死亡例）<br>200：立毛、好中球増加、肝細胞壊死、肺泡沫状マクロファージ<br>100：肝臓重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大、肺泡沫状マクロファージ。<br><br>類縁物質A*　のトキシコキネティクス | RF3270 | 4.2.3.7.6-01 |

| 用量<br>(mg/kg) | $C_{max}$<br>(μg/mL)<br>M/F | $AUC_{0\text{-}24h}$<br>(μg·hr/mL)<br>M/F |
|---|---|---|
| 類縁物質A*　（投与 1 日目）[a)] | | |
| 50 | 1.16/2.01 | 9.23/17.50 |
| 200 | 2.46/3.20 | 33.51/49.64 |
| 500 | 3.73/5.59 | 61.54/99.06 |
| 類縁物質A*　（投与 14 日目）[a)] | | |
| 50 | 1.24/1.75 | 12.29/24.44 |
| 200 | 2.98/4.14 | 53.28/64.73 |
| 500 | NC | NC |

M：雄、F：雌、GLDH：グルタミン酸脱水素酵素、NC：計算せず
a) サフィナミドは投与 1 日目、14 日目ともに検出されなかった

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.2 ラットを用いた　類縁物質A*　の 4 週間反復経口投与毒性試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：　類縁物質A*　- 4 weeks oral toxicity study in rats | | 被験物質：　類縁物質A*　及びサフィナミド |
| 種/系統：ラット/Crl:CD(SD) | 投与期間：4 週間 | 試験番号：RF3280 |
| 試験開始週齢：約 7 週齢 | 休薬期間：実施せず | CTD の記載箇所：4.2.3.7.6-02 |
| 初回投与日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 | 投与方法：経口投与 | |
| 特記事項：なしサフィナミドサフィナミド | 溶媒/投与形態：注射用水 | GLP 適用：適 |
| NOAEL：　類縁物質A*　：100 mg/kg/日、(*S*)-サフィナミド：100 mg/kg/日 | | |

| 被験物質 | | 媒体対照 | | 類縁物質A* | | 類縁物質A* | | 類縁物質A* | | (*S*)-サフィナミド | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与量（mg/kg/日） | | 0 | | 25 | | 50 | | 100 | | 100 | |
| 動物数：トキシコキネティクス（サテライト群） | | M：3 | F：3 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 | M：9 | F：9 |
| $C_{max}$（μg/mL）：投与 28 日目 | | BLOQ | BLOQ | 0.86 | 1.20 | 1.39 | 1.87 | 2.10 | 2.87 | 4.35 | 6.56 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（μg·hr/mL）：投与 28 日目 | | NA | NA | 4.41 | 7.54 | 13.66 | 20.29 | 24.28 | 32.58 | 61.53 | 101.99 |
| 動物数：主群 | | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 | M：10 | F：10 |
| 特記すべき所見 | | | | | | | | | | | |
| 死亡及び瀕死屠殺動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 体重：投与 28 日目 | | 413.43 g | 251.18 g | +3.7 | -5.5 | +2.1 | -1.6 | -3.4 | +0.7 | -2.6 | -1.7 |
| 摂餌量：投与 28 日目 | | 26.08 g | 18.28 g | +6.7 | -1.5 | +4.3 | +2.7 | +1.5 | +3.1 | -4.1 | -1.5 |
| 眼科学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 血液学的検査 | | | | | | | | | | | |
| - 白血球数（$10^3$/μL） | | - | 12.00 | - | 10.27 | - | 9.48 | - | 9.56 | - | 7.29** |
| - リンパ球数（$10^3$/μL） | | - | 9.80 | - | 8.22 | - | 7.73 | - | 7.61* | - | 5.97** |
| 血液生化学検査 | | | | | | | | | | | |
| - BUN（mg/dL） | | 40.20 | 43.74 | 41.16 | 44.10 | 39.24 | 44.04 | 45.66* | 54.84* | 43.02 | 46.14 |
| - カルシウム（mg/dL） | | 9.61 | 9.24 | 10.71 | 9.78** | 10.29 | 9.88** | 10.26 | 10.48*** | 10.16 | 10.94*** |
| 尿検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 平均臓器重量（%）[a] | | | | | | | | | | | |
| - 肝臓 | 絶対重量 | 10.31 g | 6.39 g | +14.4* | +4.2 | +16.1** | +14.6* | +12.5 | +24.4** | +10.7 | +23.2** |
| | 相対重量 | 2.70% | 2.72% | +8.9* | +8.8 | +12.6** | +15.4** | +15.9** | +24.6** | +14.8** | +25.4** |
| - 腎臓 | 絶対重量 | 2.48 g | 1.59 g | +15.7** | +3.1 | +12.5* | +10.1 | +4.4 | +12.6 | +4.8 | +11.3 |
| | 相対重量 | - | 0.67 % | - | +9.0 | - | +11.9* | - | +14.9* | - | +14.9* |
| 剖検所見 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 病理組織学的検査 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

M：雄、F：雌、BLOQ：定量下限未満（<7.59 ng/mL）、-：特記すべき所見なし、NA：該当なし
a) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す（表中に表示した方向で）。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
統計的に有意: * p<0.05　** p<0.01　*** p<0.001

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.3 サフィナミド前駆物質の In Vitro 遺伝毒性スクリーニング試験

| 試験の種類 | 被験物質 | GLP 適合性 | 投与方法 (溶媒) | 試験系 | 濃度 | 所見 | 試験番号 | CTD の記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Mini Ames 試験) | 類縁物質B* ([redacted]) | 非適 | in vitro（DMSO） | *Salmonella typhimurium* 株（TA98、TA100、TA102） | 0, 5, 15.8, 50, 158, 500, 1580, 5000[a] µg/plate （代謝活性化あり/なし） | TA100 及び TA102 で変異原性 | T17514 | 4.2.3.7.6-03 |
| 細菌を用いる復帰突然変異試験 (Mini Ames 試験) | 類縁物質C* ([redacted]) | 非適 | in vitro（DMSO） | *Salmonella typhimurium* 株（TA98、TA100、TA102） | 0, 5, 15.8, 50, 158, 500[a], 1580[a], 5000[a] µg/plate （代謝活性化あり/なし） | 変異誘発性なし | T17514 | 4.2.3.7.6-03 |
| 小核試験 | 類縁物質C* ([redacted]) | 非適 | in vitro（アセトン） | V79 チャイニーズハムスター細胞 | 代謝活性化なし 0, 5, 15.8, 50, 88.9, 158, 281[b], 500[c], 1580[c] µg/mL 代謝活性化あり 0, 5, 15.8, 50, 158, 281[b], 500[c], 889[c], 1580[c] µg/mL | 変異誘発性なし | T17515 | 4.2.3.7.6-04 |

a) 沈殿あり
b) 処理開始時点で沈殿あり
c) 処理終了時点で沈殿あり

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.4 類縁物質A* の細菌を用いた遺伝子突然変異試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題： 類縁物質A* ：Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli | | 被験物質： 類縁物質A* |
| 試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：T17900 |
| 菌株：*S. typhimurium*（TA1535、TA1537、TA98、TA100、TA102）、*E.coli*（WP2*uvrA*） | プレート数：3 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.6-05 |
| 代謝活性化系：Aroclor1254 誘導ラット肝臓 S9mix | 被験物質の溶媒：超純水、<br>陽性対照の溶媒：蒸留水、DMSO 又はエタノール | GLP 適用：適 |
| 処理：プレート法 2～3 日間 | | 初回処理日：報告なし |
| 細胞毒性：S9mix 存在下で≥1580 µg/plate、S9mix 非存在下で≥2810 µg/plate | | |
| 遺伝毒性：なし | | |

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.4 不純物の毒性試験　試験番号：T17900（続き）

| 試験#1（プレート法） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度（μg/plate） | 復帰コロニー数（mean±SD） | | | | | |
| | | | TA98 | TA100 | TA102 | TA1535 | TA1537 | WP2uvrA |
| 代謝活性化なし | 超純水 | | 30±7 | 141±10 | 275±26 | 24±4 | 18±6 | 40±9 |
| | 類縁物質A* | 5.0 | 25±2 | 125±12 | 254±38 | 32±8 | 26±20 | 47±15 |
| | | 15.8 | 24±2 | 138±14 | 291±11 | 25±4 | 15±6 | 48±1 |
| | | 50.0 | 28±4 | 139±18 | 330±16 | 23±7 | 16±1 | 44±8 |
| | | 158 | 35±7 | 142±16 | 311±20 | 26±3 | 20±5 | 38±8 |
| | | 500 | 25±7 | 128±12 | 267±22 | 17±4 | 17±3 | 33±2 |
| | | 1580 | 22±7[a)] | 92±8[a)] | 137±41[a)] | 17±3[a)] | 9±9[a)] | 24±3[a)] |
| | | 5000 | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] |
| | ダウノマイシン | 1 | 248±19 | | | | | |
| | アジ化ナトリウム | 2 | | 1136±59 | | 800±114 | | |
| | クメンヒドロペルオキシド | 200 | | | 1228±41 | | | |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | | | | | 794±104 | |
| | 4-ニトロキノリン-N-オキシド | 2 | | | | | | 1370±236 |
| 代謝活性化あり (10% S9mix) | 超純水 | | 37±6 | 143±16 | 361±25 | 26±5 | 15±4 | 46±6 |
| | 類縁物質A* | 5.0 | 44±3 | 152±12 | 338±64 | 30±1 | 13±3 | 62±4 |
| | | 15.8 | 41±7 | 151±10 | 391±50 | 36±4 | 17±6 | 44±3 |
| | | 50.0 | 46±4 | 147±8 | 383±11 | 31±9 | 17±4 | 53±2 |
| | | 158 | 39±2 | 163±7 | 311±13 | 29±5 | 18±3 | 44±11 |
| | | 500 | 40±11 | 152±11 | 243±22 | 28±10 | 18±4 | 36±6 |
| | | 1580 | 25±4 | 110±12 | 160±17 | 20±1 | 14±3 | 23±2 |
| | | 5000 | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] | 0±0[a, b)] |
| | 2-アミノアントラセン | 2 | 544±61 | 714±28 | | 196±23 | | |
| | | 5 | | | | | 324±63 | |
| | | 10 | | | | | | 362±121 |
| | ベンゾ［a］ピレン | 10 | | | 2661±190 | | | |

SD：標準偏差
a) 沈殿あり
b) 背景菌叢生育阻害

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.4 不純物の毒性試験　試験番号：T17900（続き）

| 試験#2（プレート法） | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝活性化 | 被験物質 | 濃度 (μg/plate) | 復帰コロニー数（mean±SD） | | | | | |
| | | | TA98 | TA100 | TA102 | TA1535 | TA1537 | WP2uvrA |
| 代謝活性化なし | 超純水 | | 23±3 | 119±17 | 250±26 | 25±8 | 14±3 | 33±6 |
| | 類縁物質A* | 158 | 23±11 | 111±11 | 253±35 | 21±2 | 14±2 | 28±6 |
| | | 500 | 24±6 | 111±20 | 231±13 | 30±12 | 6±3 | 32±6 |
| | | 889 | 20±5 | 93±12 | 158±20 | 17±4 | 13±2 | 25±8 |
| | | 1580 | 18±6[a)] | 70±8[a)] | 81±8[a)] | 14±5[a)] | 10±5[a)] | 17±5[a)] |
| | | 2810 | 8±1[a, b)] | 17±6[a, b)] | 24±11[a, b)] | 12±6[a)] | 8±4[a,b)] | 10±7[a)] |
| | ダウノマイシン | 1 | 278±14 | | | | | |
| | アジ化ナトリウム | 2 | | 1025±44 | | 732±69 | | |
| | クメンヒドロペルオキシド | 200 | | | 1174±75 | | | |
| | 9-アミノアクリジン | 50 | | | | | 664±240 | |
| | 4-ニトロキノリン-N-オキシド | 2 | | | | | | 1292±96 |
| 代謝活性化あり (30% S9mix) | 超純水 | | 40±5 | 122±13 | 248±59 | 29±5 | 14±7 | 48±17 |
| | 類縁物質A* | 158 | 46±9 | 116±16 | 287±27 | 24±6 | 19±2 | 40±6 |
| | | 500 | 41±4 | 106±4 | 242±10 | 23±3 | 18±5 | 33±3 |
| | | 889 | 37±4 | 83±5 | 131±14 | 27±4 | 15±5 | 25±4 |
| | | 1580 | 33±5 | 51±9[b)] | 68±11 | 14±4 | 6±2 | 25±1 |
| | | 2810 | 24±4[a)] | 9±6[a, b)] | 40±25[a)] | 8±2[a)] | 6±2[a)] | 14±4[a)] |
| | 2-アミノアントラセン | 2 | 307±48 | | | 98±8 | | |
| | | 5 | | 527±144 | | | 228±21 | 325±55 |
| | | 10 | | | | | | |
| | ベンゾ［a］ピレン | 10 | | | 1075±64 | | | |

SD：標準偏差
a) 沈殿あり
b) 背景菌叢生育阻害

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.5 類縁物質A* の V79 チャイニーズハムスター細胞を用いた In Vitro 小核試験

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題： 類縁物質A* ：In vitro micronucleus test in V79 Chinese hamster cells | | 被験物質： 類縁物質A* |
| 試験の種類：In Vitro 小核試験 | 独立して実施した試験数：2 | 試験番号：T17938 |
| 評価した細胞：V79 チャイニーズハムスター細胞 | 濃度あたりのスライド数：2 | CTD の記載箇所：4.2.3.7.6-06 |
| 代謝活性化系：Aroclor1254 誘導ラット肝臓 S9mix | 分析細胞数/培養：1000 | GLP 適用：適 |
| 処理時間：3 及び 24 時間 | 被験物質の溶媒：超純水、<br>陽性対照の溶媒：水又は DMSO | 初回処理日：報告なし |
| 細胞毒性：S9mix 非存在下・24 時間処理>50 µg/mL、S9mix 非存在下・3 時間処理≧400 µg/mL、S9mix 存在下・3 時間処理≧300 µg/mL | | |
| 遺伝毒性：なし | | |

試験#1

| 被験物質 | 濃度 (µg/mL) | 代謝活性化なし・24 時間処理 | | | | | 代謝活性化あり・3 時間処理 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MN-F (%) | MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MN-F (%) |
| 超純水 | | 1.65 | 2.78 | 0.973 | 100 | 0.60 | 0.80 | 2.15 | 0.590 | 100 | 1.20 |
| 類縁物質A* | 1.58 | 1.55 | 2.89 | 1.029 | 106 | 0.95 | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 5.00 | 1.60 | 2.84 | 1.003 | 103 | 0.65 | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 15.8 | 1.50 | 2.43 | 0.778 | 80 | 0.65 | 1.05 | 2.19 | 0.617 | 105 | 0.75 |
| | 50 | 0.95 | 1.73 | 0.286 | 19 | 1.05 | 1.00 | 2.10 | 0.556 | 94 | 1.25 |
| | 100 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 150 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 158 | T | T | T | T | T | 1.05 | 2.25 | 0.656 | 111 | 1.40 |
| | 200 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 300 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 400 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA |
| | 500[a)] | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T |
| グリセオフルビン | 7.5 | 3.70 | NA | NA | NA | 6.80 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 9 | 5.60 | NA | NA | NA | 8.80 | NT | NT | NT | NT | NT |
| 7,12-ジメチルベンズ［a］アントラセン | 1.5 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.00 | NA | NA | NA | 5.80 |
| | 2 | NT | NT | NT | NT | NT | 2.00 | NA | NA | NA | 10.30 |

MI：平均分裂指数、PI：増殖指数、PD：細胞集団倍加、RPD：相対的細胞集団倍加、MN-F：平均小核出現頻度、T：細胞毒性により細胞消失、NA：該当なし、NT：実施せず
a) 代謝活性化なし・24 時間処理で沈殿あり

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.5 不純物の毒性試験　試験番号：T17938（続き）

| 被験物質 | 濃度 (μg/mL) | 試験#2 代謝活性化なし・3 時間処理 MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MNF (%) | 代謝活性化あり・3 時間処理 MI (%) | PI | PD | RPD (%) | MNF (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 水 | | 1.40 | 2.65 | 1.020 | 100 | 0.70 | 1.50 | 2.15 | 0.642 | 100 | 1.00 |
| 類縁物質A* | 1.58 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 5.00 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 15.8 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 50 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 100 | 1.75 | 2.51 | 0.941 | 92 | 1.25 | 0.65 | 2.04 | 0.566 | 88 | 1.65 |
| | 150 | 1.20 | 2.57 | 0.976 | 96 | 1.05 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 158 | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 200 | 1.60 | 2.47 | 0.918 | 90 | 1.55 | 0.60 | 2.02 | 0.552 | 86 | 1.70 |
| | 300 | 1.20 | 2.26 | 0.789 | 77 | 1.55 | 1.00 | 1.80 | 0.385 | 60 | 2.51[b)] |
| | 400 | nd | 1.69 | 0.369 | 36 | nd | T | T | T | T | T |
| | 500[a)] | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T |
| マイトマイシン C | 0.1 | 1.30 | NA | NA | NA | 10.7 | NT | NT | NT | NT | NT |
| | 0.316 | 2.50 | NA | NA | NA | 15.4 | NT | NT | NT | NT | NT |
| 7,12-ジメチルベンズ［a］アントラセン | 1.5 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.40 | NA | NA | NA | 10.3 |
| | 2 | NT | NT | NT | NT | NT | 1.50 | NA | NA | NA | 14.0 |

MI：平均分裂指数、PI：増殖指数、PD：細胞集団倍加、RPD：相対的細胞集団倍加、MNF：平均小核出現頻度、T：細胞毒性により細胞消失、NA：該当なし、NT：実施せず

a) 代謝活性化なし・3 時間処理で沈殿あり

b) 細胞毒性により、評価に使用できた細胞は 2×1000 未満

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.G.6 製剤中不純物に対する変異原性ハザード評価

| | | |
|---|---|---|
| 報告書の表題：製剤中不純物に対する変異原性ハザード評価 | | 被験物質：製剤中に含まれる可能性のある 27 物質 |
| 試験の種類：データベース検索及び In silido 評価 | GLP 適用：非適 | 試験番号：S21461 |
| 評価システム　Derek Nexus／Leadscope Applier | | CTD の記載箇所：4.2.3.7.6-07 |

| No. | 化合物名 | データベース/文献検索結果 | 復帰突然変異試験 | Derek Nexus [a)] | Leadscope Applier [b)] | クラス分類 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 類縁物質C* | NT | 陰性（3 菌）[c)] | Inactive | Negative | 5 |
| 2 | 類縁物質A* | NT | 陰性 [d)] | NT | NT | 5 |
| 3 | 類縁物質G* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 4 | 類縁物質H* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 5 | 類縁物質I* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 6 | 類縁物質J* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 7 | 類縁物質K* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 8 | 類縁物質L* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 9 | 類縁物質M* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 10 | 類縁物質N* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 11 | 類縁物質O* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 12 | 類縁物質P* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 13 | 類縁物質Q* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 14 | 類縁物質R* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 15 | 類縁物質S* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 16 | 類縁物質T* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 17 | 類縁物質U* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |

＊新薬情報提供時に置き換えた。

| No. | 化合物名 | データベース/<br>文献検索結果 | 復帰突然変異試験 | Derek Nexus [a)] | Leadscope Applier [b)] | クラス分類 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 類縁物質V* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 19 | 類縁物質W* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 20 | 類縁物質X* | ND | NT | Inactive | Negative | 5 |
| 21 | 類縁物質B* | NT | 陽性 [c)] | NT | NT | 2 |
| 22 | 類縁物質Y* | OECD QSAR toolbox ver. [redacted] (hit)<br>Negative in TA100, TA1535, TA1537, TA1538, TA98 with or without S9<br>Ref.: CCRIS database, Toxnet | NT | NT | NT | 5 |
| 23 | 類縁物質Z* | ND | NA | Inactive | Negative | 5 |
| 24 | 類縁物質A* | NT | 陽性 | NT | NT | 1 |
| 25 | 類縁物質B* | NT | 陽性 | NT | NT | 1 |
| 26 | 類縁物質C* | NT | 陽性 | NT | NT | 1 |
| 27 | 類縁物質AA* | OECD QSAR toolbox ver. [redacted] (hit)<br>[redacted]<br>Toxnet | NT | NT | NT | 5 |

ND：データなし、NT：実施せず
a) Version: [redacted] (No. [redacted]), [redacted] (No. [redacted])
b) Version: [redacted] (No. [redacted]), [redacted] (No. [redacted])
c) T17514 試験
d) T17900 試験

＊新薬情報提供時に置き換えた。

## 2.6.7.17.H 光毒性に関する試験

### 2.6.7.17.H.1 サフィナミド及び 2 代謝物（NW-1153, NW-1689）の紫外可視吸収スペクトル

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法<br>(溶媒) | 曝露期間 | 濃度 | GLP | 特記すべき所見 | 試験番号 | CTD の<br>記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 紫外可視吸収スペクトル | NA | in vitro<br>（95%エタノール） | NA | サフィナミド：0.05 mg/mL<br>NW-1153：0.05 mg/mL<br>NW-1689：0.005 mg/mL | 非適 | 極大吸収：[redacted]、[redacted]、[redacted] **nm** 及び [redacted] nm（肩ピーク）。<br>290～700 nm の波長で光吸収なし。 | 1208053 | 4.2.3.7.7-01 |

NA：該当なし