アイラミド配合懸濁性点眼液

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 9
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 10
2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 10
2.6.7.8.2 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 12
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 13
2.6.7.9.1 重要な試験以外の試験 13
2.6.7.9.2 マウスを用いる小核試験 14
2.6.7.10 がん原性試験 15
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 15
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 15
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 15
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 15
2.6.7.15 新生児を用いた試験 15
2.6.7.16 局所刺激性試験 16
2.6.7.17 その他の毒性試験 17
2.6.7.17.1 不純物の毒性試験 17
2.6.7.17.1.1 不純物の変異原性評価試験 17
2.6.7.17.1.2 ウサギ 13 週間反復点眼投与毒性試験 18
2.6.7.17.1.3 細菌を用いる復帰突然変異試験 20
2.6.7.17.1.4 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 22

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [1)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験（被験物質：申請法* ブリンゾラミド）	ネズミチフス菌 大腸菌	*In vitro*	−	プレインキュベーション法 非代謝活性化法及び代謝活性化法: 156～5000 μg/プレート	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-1
	CHL/IU 細胞	*In vitro*	−	6 時間処理（18 時間回復） 非代謝活性化法及び代謝活性化法: 96.0, 192, 384 μg/mL 24 時間処理 非代謝活性化法: 96.0, 192, 384 μg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-2
	マウス / CD1(ICR)	経口 （単回）	1 日間	250, 500, 1000 mg/kg	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-1
	マウス / CD1(ICR)	経口 （単回）	1 日間	非申請法* 品: 250, 500, 1000 mg/kg 申請法* 品 A[2)]: 1000 mg/kg 申請法* 品 B[2)]: 1000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-2 【参考資料】
	マウス / CD1(ICR)	経口 （単回）	1 日間	1000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-3 【参考資料】
	マウス / CD1(ICR)	経口 （単回）	1 日間	1000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-4 【参考資料】
局所刺激性試験	ウサギ/ JW	点眼 （1 日 4 回）	7 日間	0.1% BMD/1% BZM	適	千寿製薬株式会社	L[redacted]139	4.2.3.6-1

−: 該当なし　　BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

1) 下線は眼局所に対する無毒性量を示す。

2) 異なる 2 施設で　申請法*　したブリンゾラミドを使用した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [1)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
不純物の毒性試験	– [2)]	–	–	–	非適	千寿製薬株式会社	A[redacted]485	4.2.3.7.6-1
	ウサギ/ Dutch	点眼 （1 日 4 回）	13 週間	不純物含有 0.1% BMD/1% BZM, 0.1% BMD/1% BZM	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-2
	ネズミチフス菌 大腸菌	*In vitro*	–	プレインキュベーション法 非代謝活性化法及び代謝活性化法: 3～100 µL/プレート [3)]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-3
	CHL/IU 細胞	*In vitro*	–	6 時間処理（18 時間回復） 非代謝活性化法及び代謝活性化法: 96, 193, 385 µg/mL[4)] 24 時間処理 非代謝活性化法: 96, 193, 385 µg/mL[4)]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6-4

–: 該当なし　　BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

1) 下線は眼局所に対する無毒性量を示す。

2) QSAR ソフトウェアとして CASE UltraT（version [redacted], MultiCASE Inc.）を用いた。

3) 不純物含有 0.1% BMD/ 1% BZM の添加量を示す。

4) 不純物含有 0.1% BMD/ 1% BZM を用いた。投与量はブリンゾラミド濃度を示す。

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

該当資料なし

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

該当資料なし

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

被験物質（点眼剤）

使用したロット

点眼剤濃度	点眼剤のロット番号	含量（%）		規格設定された不純物の量（%）[1)]					試験番号	試験の種類
		BMD	BZM	物質リ*	物質ヌ*	類縁物質B	類縁物質E	総類縁物質		
申請規格		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
0.1% BMD /1% BMZ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	–	–	–	–	–	L[redacted]139	ウサギ 7 日間局所刺激性試験

–: 該当データなし　　BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

1）物質リ及び物質ヌ はブリモニジン酒石酸塩由来、類縁物質B 及び類縁物質E はブリンゾラミド由来の不純物*

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

被験物質（ブリンゾラミド原薬）

使用したロット

原薬のロット番号	含量（%）	規格設定された不純物の量（%）					試験番号	試験の種類
	BZM	類縁物質B	類縁物質C	類縁物質D	類縁物質E	総類縁物質		
申請規格	[redacted]							
[redacted]	[redacted]						[redacted]	細菌を用いる復帰突然変異試験 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 マウスを用いる小核試験

BZM: ブリンゾラミド

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（続き）

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

被験物質（投与液 [1)]）

使用したロット

投与液濃度	投与液のロット番号	含量（%）		規格設定された不純物の量（%）					試験番号	試験の種類
		BMD	BZM	類縁物質 B	類縁物質 C	類縁物質 D	類縁物質 E	総類縁物質		
申請規格 [2)]										
0.1% BMD /1% BMZ										不純物のウサギ 13 週間反復点眼投与試験
0.1% BMD /1% BMZ										不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 不純物の哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

1) ブリンゾラミド原薬の不純物の安全性を評価するため、0.1% BMD/1% BZM にブリンゾラミド不純物を添加した投与液を用いた。

2) ブリンゾラミド原薬の不純物の申請規格

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当資料なし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

該当資料なし

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: 細菌を用いる　申請法*　ブリンゾラミドの復帰突然変異試験

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: 1　　試験番号: [redacted] ([redacted])
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌　　プレート数: 3　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1
代謝活性化系: Phenobarbital 及び 5,6-Benzoflavone 誘導ラット（雄）肝 S9 mix　　分析細胞数/培養: 全コロニーを観察　　GLP 適用: 適
溶媒（被験物質）: 日本薬局方注射用水
溶媒（陽性対照）: DMSO （2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, 9-Aminoacridine hydrochloride, 2-Aminoanthracene）
日本薬局方注射用水（Sodium azide）
処理年月: 20[redacted] 年 [redacted] 月
処理: 48 時間培養

細胞毒性:

- 非代謝活性化法: いずれの菌株においても生育阻害は認められなかった。
- 代謝活性化法: いずれの菌株においても生育阻害は認められなかった。

変異原性: なし

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号: [redacted] ([redacted])

試験条件	被験物質	用量 (μg/プレート)	ネズミチフス菌 1)				大腸菌 1)
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
非代謝活性化法	陰性対照 日本薬局方注射用水	0	32±4	129±6	14±2	9±3	28±5
	申請法* ブリンゾラミド	156	28±2	114±11	9±3	6±2	29±5
		313	23±0	115±10	9±2	8±1	33±1
		625	24±3	120±10	11±2	10±4	32±3
		1250	31±2	141±15	11±4	10±2	31±4
		2500	33±3	115±4	9±2	9±2	33±4
		5000	35±3	120±16	10±3	11±1	31±6
	陽性対照						
	AF-2	0.01	NT	697±58	NT	NT	120±11
		0.1	721±16	NT	NT	NT	NT
	Sodium azide	0.5	NT	NT	516±60	NT	NT
	9-AA	80	NT	NT	NT	318±34	NT
代謝活性化法	陰性対照 日本薬局方注射用水	0	27±4	119±10	13±3	12±2	27±1
	申請法* ブリンゾラミド	156	26±3	123±11	8±2	13±1	25±3
		313	33±4	126±11	9±2	13±3	28±6
		625	37±1	125±7	9±3	14±1	24±4
		1250	35±4	130±12	12±3	11±3	21±2
		2500	33±6	119±6	9±3	13±2	26±3
		5000	35±2	147±24	11±2	9±1	24±3
	陽性対照						
	2-AA	0.5	408±30	NT	NT	NT	NT
		1.0	NT	1213±68	NT	NT	NT
		2.0	NT	NT	377±18	178±11	NT
		10	NT	NT	NT	NT	781±59

NT: 実施せず　　AF-2: 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide　　9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride　　2-AA: 2-Aminoanthracene

1) 平均値±SD

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.8.2 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: ほ乳類培養細胞を用いる　申請法*　ブリンゾラミドの染色体異常試験

試験の種類: 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　　独立して実施した試験数: 1　　試験番号: [redacted] ([redacted])

系統: CHL/IU 細胞　　プレート数: 2　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-2

代謝活性化系: Phenobarbital 及び 5,6-Benzoflavone 誘導ラット（雄）肝 S9 mix　　分析細胞数/用量: 200　　GLP 適用: 適

溶媒（被験物質）: 日本薬局方注射用水

溶媒（陽性対照）: 日本薬局方注射用水及び日本薬局方生理食塩液（Mitomycin C）
日本薬局方生理食塩液（Cyclophosphamide）

処理年月: 20[redacted] 年 [redacted] 月

処理:

- 非代謝活性化法: 6 時間処理後 18 時間の回復若しくは 24 時間処理
- 代謝活性化法: 6 時間処理後 18 時間の回復

細胞毒性: いずれの処理法においても細胞の増殖を 50%程度抑制するような細胞毒性は認められなかった。

遺伝毒性: なし

試験条件	被験物質	用量 (μg/mL)	構造異常を有する細胞の出現頻度（%）[1)]	倍数性細胞の出現頻度（%）[1)]
非代謝活性化法 6 時間処理 ＋18 時間回復	溶媒対照 日本薬局方注射用水	0	1.0	0.0
	申請法* ブリンゾラミド	96.0	1.5	0.0
		192	0.5	0.0
		384	1.5	0.0
	陽性対照 Mitomycin C	0.1	43.5	0.5
代謝活性化法 6 時間処理 ＋18 時間回復	溶媒対照 日本薬局方注射用水	0	0.5	0.0
	申請法* ブリンゾラミド	96.0	1.0	0.0
		192	0.0	0.0
		384	1.5	1.0
	陽性対照 Cyclophosphamide	12.5	54.5	0.0
非代謝活性化法 24 時間処理	溶媒対照 日本薬局方注射用水	0	0.5	0.0
	申請法* ブリンゾラミド	96.0	0.5	0.0
		192	0.0	0.0
		384	1.0	0.5
	陽性対照 Mitomycin C	0.05	33.5	0.0

1) 平均値

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 重要な試験以外の試験

被験物質：ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

試験種	動物種 /系統	投与方法 /投与回数	評価時点	投与量（mg/kg）[1)]	性別 動物数	特記事項	試験番号 （添付資料番号）
マウスを用いる 小核試験	マウス / CD1（ICR）	強制経口 /単回	投与 48 及び 72 時間後	非申請法*　品: 250, 500, 1000 申請法*　品 A[2)]: 1000 申請法*　品 B[2)]: 1000	雄 5 匹/時点/群	申請法*　の有無に関わらず、マウス骨髄細胞に対して小核誘発性を示した。	[redacted] ([redacted]) (4.2.3.3.2-2) 【参考資料】
マウスを用いる 染色体異常試験	マウス / CD1（ICR）	強制経口 /単回	投与 24、48 及び 72 時間後	申請法*　品: 1000	雄 5 匹/時点/群	マウス骨髄細胞への染色体構造異常及び倍数性異常誘発性を有さないと判断した。	[redacted] (4.2.3.3.2-3) 【参考資料】
マウスを用いる 小核誘発機序 解明試験	マウス / CD1（ICR）	強制経口 /単回	投与 48 及び 72 時間後	申請法*　品: 1000 申請法*　品+$NaHCO_3$: 1000[3)]	雄 5 匹/時点/群	1000 mg/kg において小核出現率及び動原体を有する幼若赤血球の有意な増加がみられた。小核形成に異数性が関与している可能性が考えられた。	[redacted] (4.2.3.3.2-4) 【参考資料】

1)ブリンゾラミド量を示す。
2)異なる 2 施設で　申請法*　したブリンゾラミドを使用した。
3)$NaHCO_3$ は 4 mmol/kg の用量で腹腔内投与した。

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.9.2 マウスを用いる小核試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: マウスを用いる　申請法*　ブリンゾラミドの小核試験

試験の種類: 骨髄小核試験
動物種/系統: マウス/ CD1（ICR）
投与開始週齢（体重）: 9 週齢（32.5～41.8 g）
評価した細胞: 多染性赤血球
初回投与年月: 20[redacted] 年 [redacted] 月

処理計画: 単回投与
分析細胞数/動物: 2000
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液
評価時間: 最終投与より 24、48 及び 72 時間後（被験物質）
最終投与より 24 時間後（陽性対照）

試験番号: [redacted] ([redacted])
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-1
GLP 適用: 適
投与方法: 強制経口（被験物質）
腹腔内（陽性対照）

特記事項:なし
毒性/細胞毒性: 500 及び 1000 mg/kg における便量の減少並びに 1000 mg/kg における約 20%の体重減少/ 500 mg/kg の 48 時間処理及び 1000 mg/kg の 72 時間処理における PCE 比の減少
遺伝毒性: あり
曝露証明: 用量相関的に体重減少が認められ、1000 mg/kg では投与開始時と比較して約 20%の体重減少が認められた。

処理時間	被験物質	用量（mg/kg）	動物数	MNPCE 出現頻度 1)（%）	PCE 比 1)2)（%）
24 時間	陰性対照 コーン油	0	5	0.18±0.08	56.0±1.3
	申請法*　ブリンゾラミド	250	5	0.25±0.18 ‡	50.9±2.8
		500	5	0.34±0.13†	56.5±5.0
		1000	5	0.32±0.19	53.8±5.4
	陽性対照 Mitomycin C	0.5	5	1.37±0.28†	47.9±3.3#
48 時間	陰性対照 コーン油	0	5	0.20±0.15	52.0±4.8
	申請法*　ブリンゾラミド	250	5	0.31±0.14 ‡	50.1±2.5
		500	5	0.89±0.29†	43.0±2.1*
		1000	5	0.81±0.13†	48.6±3.2
72 時間	陰性対照 コーン油	0	5	0.24±0.02	53.5±4.3
	申請法*　ブリンゾラミド	250	5	0.37±0.08 ‡	48.2±6.2
		500	5	0.45±0.11†	42.0±8.0
		1000	5	1.02±0.23†	35.4±11.2*

Kastenbaum and Bowman の推計学的方法 †: P≤0.025、Aspin-Welch の t 検定 #: P≤0.05、Dunnett の多重比較 *: P≤0.05（陰性対照との比較）
Cochran Armitage の傾向検定 ‡: P≤0.05
1) 平均値±SD
2) 観察赤血球 500 個中の多染性赤血球の割合

2.6.7.10 がん原性試験

該当資料なし

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

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

該当資料なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: 0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合点眼液の白色ウサギを用いる 7 日間反復点眼投与による眼刺激性試験

動物種/系統: ウサギ/ JW
投与開始月齢: 12 週齢（入荷時体重 2.17～2.33 kg）
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項: なし
投与期間: 7 日間
休薬期間: なし
投与方法: 点眼（3 時間間隔で 50 µL/眼/回を 1 日 4 回点眼）
溶媒/投与形態: 基剤/懸濁液
試験番号:L[redacted]139
CTD における記載箇所: 4.2.3.6-1
GLP 適用: 適
無毒性量: 0.1%ブリモニジン酒石酸塩/ 1%ブリンゾラミド

投与物質	左眼	日本薬局方生理食塩液
	右眼	0.1%ブリモニジン酒石酸塩／1%ブリンゾラミド配合懸濁性点眼剤
動物数		雄: 3
トキシコキネティクス		実施せず
特記すべき所見		
死亡及び瀕死動物数		0
一般状態		–
体重		–
眼科学的検査 [1)]		–

–: 特記すべき所見なし
1) McDonald-Shadduck 法の眼障害判定基準に従い、投与期間中は投与 1、4 及び 7 日目の最終投与後 30～38 分に観察した。

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 不純物の毒性試験

2.6.7.17.1.1 不純物の変異原性評価試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

QSAR ソフトウェア	バージョン情報	対象となる物質	クラス分類	試験番号 (添付資料番号)
CASE UltraT 統計ベース GT1_BMUT PHARM_SALM PHARM_ECOLI 知識ベース GT_EXPERT	[redacted]	実際の不純物かつ実際の分解物 類縁物質 B、類縁物質 D、類縁物質 E 潜在的不純物 類縁物質 C（物質ハ ）、物質ニ、物質ロ、* 物質ホ、物質イ、物質ヘ、物 質ト、 物 質チ1）* 実際の分解物 類縁物質 A	クラス 1、4 該当なし クラス 2 物質イ* クラス 3 物質ロ* クラス 5 類縁物質 B、類縁物質 D、類縁物質 E、 類縁物質C 、物質 ニ、物質ホ、物質ヘ、物質ト* 物質チ、類縁物質A *	A[redacted]485 (4.2.3.7.6-1)

1)合成過程で生成することが合理的に予測される不純物

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.17.1.2 ウサギ 13 週間反復点眼投与毒性試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: ブリンゾラミド不純物を含有する SJP-0125 のウサギにおける 13 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
動物種/系統: ウサギ/ Dutch　　投与期間: 13 週間　　試験番号: [redacted]
試験開始週齢（体重）: 13 週齢～15 週齢（1.36～1.88 kg）　　休薬期間: 4 週間　　CTD における記載箇所: 4.2.3.7.6-2
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）　　GLP 適用: 適
投与方法: 点眼（3 時間間隔で 50 µL/眼/回を 1 日 4 回点眼）　　溶媒/投与形態: 基剤/懸濁液
特記事項: 本試験で認められた角膜厚の有意な高値は、毒性学的に意義のない変化と判断した。
無毒性量: 全身及び局所（眼）0.1% BMD/1% BZM（不純物含む）

投与物質	左眼	基剤		不純物含有 0.1% BMD/1% BZM[1)]		0.1% BMD/1% BZM	
	右眼	無処置		無処置		無処置	
動物数（13 週間投与 : 4 週間休薬）		雄 3 : 2	雌 3 : 2	雄 3 : 2	雌 3 : 2	雄 3 : 2	雌 3 : 2
トキシコキネティクス		実施せず					
特記すべき所見							
死亡及び瀕死動物数		0	0	0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–	–	–
体重		–	–	–	–	–	–
摂餌量		–	–	–	–	–	–
眼科学的検査							
前眼部		–	–	–	–	–	–
眼底		–	–	–	–	–	–
角膜厚（µm）							
投与 21 日目		321.8	333.4	346.2*	347.4	354.2**	346.0
投与 84 日目		331.2	341.0	355.4	360.4	369.0†	356.2

–: 特記すべき所見なし　　BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド
Dunnett 法 *: P<0.05、**: P<0.01　　Miller 検定 †: P<0.01
1)不純物である類縁物質 B を [redacted]%、類縁物質 C を [redacted]%、類縁物質 D を [redacted]%、類縁物質 E を [redacted]%含む。

2.6.7.17.1.2 ウサギ 13 週間反復点眼投与毒性試験（続き）

試験番号: [redacted]

投与物質	左眼	基剤		不純物含有 0.1% BMD/1% BZM[1)]		0.1% BMD/1% BZM	
	右眼	無処置		無処置		無処置	
動物数 （13 週間投与 ：4 週間休薬）		雄 3 : 2	雌 3 : 2	雄 3 : 2	雌 3 : 2	雄 3 : 2	雌 3 : 2
特記すべき所見							
尿検査		–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査		–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–
器官重量		–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査		–	–	–	–	–	–
休薬期間終了後		–	–	–	–	–	–

–: 特記すべき所見なし　　BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

1)不純物である類縁物質 B を [redacted]%、類縁物質 C を [redacted]%、類縁物質 D を [redacted]%、類縁物質 E を [redacted]%含む。

2.6.7.17.1.3 細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: ブリンゾラミド不純物を含有する SJP-0125 の細菌を用いる復帰突然変異試験

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌
代謝活性化系: Phenobarbital 及び 5,6-Benzoflavone 誘導ラット（雄）肝 S9 mix
被験物質: 不純物含有 0.1% BMD/1% BZM
独立して実施した試験数: 1
プレート数: 2
分析細胞数/培養: 全コロニーを観察
媒体対照: 基剤
試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.6-3
GLP 適用: 適
陰性対照: 注射用水

溶媒（陽性対照）: DMSO（4-Nitroquinoline 1-oxide, 9-Aminoacridine hydrochloride, 2-Aminoanthracene）
注射用水（sodium azide）

処理年月: 20[redacted] 年 [redacted] 月
処理: 48 時間培養

細胞毒性:

- 非代謝活性化法: TA1537 は媒体対照群及び被験物質 100 μL/プレート処理で生育阻害が認められた。
- 代謝活性化法: いずれの菌株においても生育阻害は認められなかった。

変異原性: なし

2.6.7.17.1.3 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号: [redacted]

試験条件	被験物質	用量（/プレート）	ネズミチフス菌 1)				大腸菌 1)
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
非代謝活性化法	陰性対照注射用水	100 µL	18	133	9	5	27
	媒体対照 基剤	100 µL	18	132	8	3*	24
	不純物含有 0.1% BMD/1% BZM 2)	3 µL	18	NT	NT	4	NT
		6 µL	21	118	6	4	24
		13 µL	21	133	7	6	19
		25 µL	15	134	7	4	18
		50 µL	20	138	6	4	20
		100 µL	19	133	5	3*	18
	陽性対照						
	4-NQO	0.1 µg	NT	632	NT	NT	NT
		0.2 µg	170	NT	NT	NT	172
	sodium azide	0.5 µg	NT	NT	265	NT	NT
	9-AA	80 µg	NT	NT	NT	314	NT
代謝活性化法	陰性対照注射用水	100 µL	26	148	8	10	25
	媒体対照 基剤	100 µL	32	153	5	7	19
	不純物含有 0.1% BMD/1% BZM 2)	6 µL	25	147	7	8	24
		13 µL	34	147	10	6	24
		25 µL	28	149	9	7	20
		50 µL	25	145	7	5	20
		100 µL	28	154	6	6	23
	陽性対照						
	2-AA	0.5 µg	483	NT	NT	NT	NT
		1 µg	NT	505	NT	NT	NT
		2 µg	NT	NT	206	174	NT
		10 µg	NT	NT	NT	NT	267

NT: 実施せず　　BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

4-NQO: 4-Nitroquinoline 1-oxide　　9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride　　2-AA: 2-Aminoanthracene

*: 生育阻害が認められた。

1) 平均値

2) 不純物である類縁物質 B を [redacted]%、類縁物質 C を [redacted]%、類縁物質 D を [redacted]%、類縁物質 E を [redacted]%含む。

2.6.7.17.1.4 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質: ブリモニジン酒石酸塩/ブリンゾラミド

報告書の題名: ブリンゾラミド不純物を含有する SJP-0125 のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

試験の種類: 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
系統: CHL/IU 細胞
代謝活性化系: Phenobarbital 及び 5,6-Benzoflavone 誘導ラット（雄）肝 S9 mix
被験物質: 不純物含有 0.1% BMD/1% BZM
溶媒（陽性対照）: 注射用水及び日本薬局方生理食塩液（Mitomycin C）
日本薬局方生理食塩液（Cyclophosphamide）
処理年月: 20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月
処理:

- 非代謝活性化法: 6 時間処理後 18 時間の回復若しくは 24 時間処理
- 代謝活性化法: 6 時間処理後 18 時間の回復

独立して実施した試験数: 1
プレート数: 2
分析細胞数/培養: 300
媒体対照: 基剤

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.6-4
GLP 適用: 適
陰性対照: 注射用水

細胞毒性: いずれの処理法においても細胞の増殖を 50%程度抑制するような細胞毒性は認められなかった。
遺伝毒性: あり（代謝活性化法 385 μg/mL 処理群）

2.6.7.17.1.4 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）

試験番号: [redacted]

試験条件	被験物質	用量 (μg/mL)	構造異常を有する細胞の出現頻度（%）[1]	数的異常の出現頻度（%）[1]
非代謝活性化法 6 時間処理 + 18 時間回復	陰性対照 注射用水	0	0.0	0.0
	媒体対照 基剤	0	0.3	1.3
	不純物含有 0.1% BMD/1% BZM[2]	96[3] 193[3] 385[3]	0.3 0.0 0.7	0.0 0.0 0.3
	陽性対照 Mitomycin C	0.15	30.3	0.0
代謝活性化法 6 時間処理 + 18 時間回復	陰性対照 注射用水	0	0.0	0.3
	媒体対照 基剤	0	1.0	1.0
	不純物含有 0.1% BMD/1% BZM[2]	96[3] 193[3] 385[3]	0.3 ‡ 0.3 4.3*	0.3 ‡ 0.3 10.0*
	陽性対照 Cyclophosphamide	10	39.3	0.0
非代謝活性化法 24 時間処理	陰性対照 注射用水	0	0.0	0.3
	媒体対照 基剤	0	0.0	0.0
	不純物含有 0.1% BMD/1% BZM[2]	96[3] 193[3] 385[3]	0.0 0.0 0.0	0.7 0.3 0.7
	陽性対照 Mitomycin C	0.05	17.7	0.3

BMD: ブリモニジン酒石酸塩　　BZM: ブリンゾラミド

Fisher の直接確率検定 *: P<0.05（陰性対照との比較）　　Cochran-Armitage の傾向検定 ‡: P<0.05

1) 平均値

2) 不純物である類縁物質 B を [redacted]%、類縁物質 C を [redacted]%、類縁物質 D を [redacted]%、類縁物質 E を [redacted]%含む。

3) ブリンゾラミド量を示す。