バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料
第 2 部（モジュール 2）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6　毒性試験の概要文

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.6　毒性試験の概要文 5
2.6.6.1　まとめ 5
2.6.6.2　単回投与毒性試験 10
2.6.6.2.1　ラットを用いた単回経口投与毒性試験 10
2.6.6.2.2　イヌを用いた単回経口投与毒性試験 10
2.6.6.3　反復投与毒性試験 10
2.6.6.3.1　ラットを用いた反復投与毒性試験 10
2.6.6.3.2　イヌを用いた反復投与毒性試験 16
2.6.6.4　遺伝毒性試験 20
2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験 20
2.6.6.4.2　*In vivo* 遺伝毒性試験 22
2.6.6.5　がん原性試験 23
2.6.6.5.1　長期がん原性試験 23
2.6.6.5.2　短期又は中期がん原性試験 24
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 27
2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 27
2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験 28
2.6.6.6.3　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 30
2.6.6.7　局所刺激性試験 30
2.6.6.8　その他の毒性試験 30
2.6.6.8.1　免疫毒性試験 30
2.6.6.8.2　毒性発現の機序に関する試験 30
2.6.6.8.3　依存性試験 32
2.6.6.8.4　代謝物の毒性試験 32
2.6.6.8.5　不純物の毒性試験 32
2.6.6.8.6　その他の試験 32
2.6.6.9　考察及び結論 34
2.6.6.10　図表 40
2.6.6.11　参考文献 40

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
8-MOP	8-methoxypsoralen	8-メトキシソラレン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
Ca	calcium	カルシウム
CHO 細胞	chinese hamster ovary cell	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cl	chloride	クロール
C_{max}	maximum plasma concentration after administration	最高血漿中濃度
DHEA-S	dehydroepiandrosterone sulfate	デヒドロエピアンドロステロン硫酸
EGFP	enhanced green fluorescent protein	改良型緑色蛍光たん白質
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
Fe	iron	鉄
GADD45α	growth arrest and DNA damage-inducible 45 alpha	—
GFP	green fluorescent protein	緑色蛍光たん白質
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour	時間
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Hct	hematocrit	ヘマトクリット
HIF	hypoxia inducible factor	低酸素誘導因子
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	concentration that causes 50% reduction in viability	細胞生存率を 50%減少させる濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
M/E	myeloid/erythroid	骨髄球系細胞／赤芽球系細胞
MC	methylcellulose	メチルセルロース
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MI	mitotic index	有糸分裂指数
MPE	mean photo effect	平均光作用
Na	sodium	ナトリウム
NMU	N-Methyl-N-nitrosourea	N-メチル-N-ニトロソ尿素
PHA	phytohemagglutinin	植物性血球凝集素
PHD	prolyl hydroxylase domain	プロリン水酸化酵素
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	ファーマコキネティクス
RBC	red blood cell	赤血球
RDW	red cell distribution width	赤血球分布幅
S9	9000 g supernatant-derived cell extract	9000 g 遠心上清由来細胞抽出物
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life in plasma concentration-time course	血漿中濃度推移末端消失相の半減期
Tg	transgenic	トランスジェニック
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UIBC	unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
UV	ultraviolet	紫外線
UVA	ultraviolet A	紫外線 A
UVB	ultraviolet B	紫外線 B
VHL	von Hippel-Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
WBC	white blood cell	白血球

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

MT-6548 の非臨床安全性評価として，表 2.6.6.1－1 に示す毒性試験を実施した．主な毒性試験は，医薬品規制調和国際会議（以下，ICH）M3 (R2) ガイドライン及びその他安全性評価に関する ICH ガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下，GLP）に準拠して実施した．

主な毒性試験には，一般的に汎用され，MT-6548 の経口投与時に十分な曝露が得られることから，げっ歯類としてラットを，非げっ歯類としてイヌを用いた．また，背景データが豊富なことから，生殖発生毒性試験の非げっ歯類にはウサギを，がん原性試験にはマウス及びラットを用いた．MT-6548 の臨床投与形態を考慮して，反復投与は 1 日 1 回の経口投与とした．

また，代謝物単独での安全性評価の対象外とされるグルクロン酸抱合体を除き，投与薬物に関連する総ての物質の曝露量の 10%を超える代謝物は認められなかったため，ICH M3(R2)に従って，代謝物単独の毒性試験は実施しなかった．非臨床安全性試験で用いた原薬の不純物プロファイルは臨床試験で用いた原薬及び市販医薬品で用いる原薬ロットの不純物プロファイルと同等であった．ICH Q3A (R2)ガイドライン及び ICH Q3B (R2)ガイドラインに規定された安全性確認の必要な閾値を超える不純物はなかったため，個々の不純物に対する非臨床安全性試験は実施しなかった．ICH M7 (R1)ガイドラインに従って実施された，実際の不純物及び潜在的な不純物の遺伝毒性評価結果については，［2.3.S.2.6］項に記載されている．製造工程における管理の詳細については［2.3.S.2.3］項及び［2.3.S.2.4］項に，原薬の規格及び試験法については［2.3.S.4.1］項にそれぞれ記載されている．

表 2.6.6.1－1　MT-6548 の毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路（処理）	動物種	GLP 適用
単回投与毒性試験			
単回	経口	ラット	非適用
単回	経口	イヌ	非適用
反復投与毒性試験			
7 日間	経口	ラット	非適用
7 日間（用量設定試験）	経口	ラット	非適用
14 日間	経口	ラット	適用
4 週間	経口	ラット	適用
3 ヶ月間	経口	ラット	適用
6 ヶ月間	経口	ラット	適用
7 日間（用量設定試験）	経口	イヌ	非適用
14 日間	経口	イヌ	適用
4 週間	経口	イヌ	適用
3 ヶ月間	経口	イヌ	適用
9 ヶ月間	経口	イヌ	適用

表 2.6.6.1－1　MT-6548 の毒性試験一覧（続き）

試験の種類及び期間	投与経路（処理）	動物種	GLP 適用
遺伝毒性試験			
細菌を用いた復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌，大腸菌	適用
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	*in vitro*	CHO 細胞	適用
GreenScreen Assay	*in vitro*	GenM-C01 細胞，GenM-T01 細胞	非適用
末梢血リンパ球染色体異常試験	経口	ラット	適用
肝細胞を用いたコメットアッセイ	経口	ラット	適用
がん原性試験			
2 年間	経口	ラット	適用
91 日間（3 ヶ月間）（用量設定試験）	経口	CD-1 マウス	適用
56 日間（2 ヶ月間）（用量設定試験）	経口	CByB6F1 マウス	適用
6 ヶ月間	経口	rasH2 Tg マウス	適用
生殖発生毒性試験			
受胎能及び着床までの初期胚発生	経口	ラット	適用
胚・胎児発生（用量設定試験）	経口	ラット	非適用
胚・胎児発生	経口	ラット	適用
胚・胎児発生（用量設定試験）	経口	ウサギ	非適用
胚・胎児発生	経口	ウサギ	適用
出生前後の発生並びに母体機能	経口	ラット	適用
その他の毒性試験			
毒性発現の機序に関する試験			
in vitro 溶血性試験	*in vitro*	ラット，マウス，イヌの全血	非適用
6 日間反復投与試験	経口	ラット	非適用
その他の試験			
光毒性試験			
光吸収スペクトル	-	-	非適用
in vitro 光毒性試験	*in vitro*	BALB/c 3T3 細胞	非適用
in vivo 光毒性試験	経口	有色ラット	適用

単回投与毒性

ラット及びイヌを用いて，単回経口投与毒性試験を実施した．概略の致死量は，ラットでは 2000 mg/kg 超，イヌでは 700 mg/kg 超であった．主な毒性変化は，ラットでは体重減少，RBC 数，Hb 値，Hct 値，血小板数，WBC 数及び好中球数の高値，トリグリセリドの高値，肝臓の空胞化及び炎症など，イヌでは嘔吐であった．

反復投与毒性

ラットを用いた 7 日間，14 日間，4 週間，3 ヶ月間，6 ヶ月間の反復経口投与毒性試験において，最小致死量は 6 ヶ月間反復投与毒性試験における 60 mg/kg/日であった．7 日間反復投与毒性試験における急性期死亡の死因に関しては，溶血の影響などを検討した結果，特異的な要因は見出されず，複合的な要因と考えられた．一方，14 日間以上の亜急性から慢性期の反復投与毒性試験における死因は薬理作用の過剰発現に起因した赤血球増加が関連するものと考えられた．ラットを用いた反復投与毒性試験における主な毒性は，過剰な薬理作用に基づく変化であった．すなわち，低酸素誘導因子（以下，HIF）安定化による赤血球増加に伴う変化

の増悪化が種々の臓器で認められた．薬理作用に関連する所見に加えて，各試験では以下の所見が認められた．

7 日間反復投与毒性試験では 500 mg/kg/日以上で死亡が，200 mg/kg/日以上では，体重増加量低値が認められた. 14 日間反復投与毒性試験では, 240 mg/kg/日で体重減少, 摂餌量の低値，腎尿細管の空胞化などが認められ，無毒性量は 120 mg/kg/日と結論した．4 週間反復投与毒性試験では，200 mg/kg/日で死亡が見られ，無毒性量は 120 mg/kg/日と結論した．3 ヶ月間反復投与毒性試験では，80/70 mg/kg/日以上で死亡が認められ，無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．なお，本試験で認められた変化は赤血球分布幅（以下，RDW）の低値を除きいずれも 3 ヶ月間の回復期間中に回復した．6 ヶ月間反復投与毒性試験では，60 mg/kg/日で死亡が認められ，無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．

イヌを用いて，7 日間，14 日間，4 週間，3 ヶ月間及び 9 ヶ月間の反復経口投与毒性試験を実施した．イヌを用いた反復投与毒性試験では，薬理作用に起因した変化（赤血球系パラメータの高値，骨髄の赤血球系細胞増加など）に加えて嘔吐が見られた．また，イヌ特有の所見として，副腎皮質において，小型のリンパ球及び大型の単核細胞の集簇を特徴とし，まれに壊死細胞を伴う単核細胞及び多核細胞の浸潤，皮質細胞の肥大といった非増殖性の所見が 14 日間以上の反復投与毒性試験で認められた．これらの所見は投与期間の延長に伴って進行せず，回復傾向が認められた．これらの副腎の所見は，所見のグレードが軽微又は変化が限局的で副腎機能に影響を及ぼす可能性が低い, あるいは回復性が認められるなどの理由から毒性学的意義が低いと判断した．

7 日間反復投与毒性試験では，400 mg/kg/日で嘔吐が見られた．150 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化であり，150 mg/kg/日は忍容性のある用量と結論した．14 日間反復投与毒性試験では，120 mg/kg 日以上の用量で持続的な嘔吐による体重増加量及び摂餌量の低値が見られた．30 mg/kg/日以上で副腎において単核細胞浸潤が認められたが，60 mg/kg/日以下の所見は軽微であり毒性学的意義が低いと判断し，無毒性量を 60 mg/kg/日と結論した．4 週間反復投与毒性試験では，120 mg/kg/日で嘔吐，体重減少及び摂餌量の低値が見られた．30 mg/kg/日以上で副腎皮質において単核細胞浸潤，120 mg/kg/日では壊死細胞を伴う多核細胞浸潤も認められたが，60 mg/kg/日以下で認められた所見はいずれも軽微であり，60+Fe65 mg/kg/日［65 mg の元素鉄（Fe）となる硫酸第一鉄錠剤を隔日に給餌 2～4 時間後に投与初日の 4 日前から投与 28 日まで与えた群］を除いた群のすべての所見に回復性が認められた．30 mg/kg/日の所見は毒性学的意義が低いと判断し，無毒性量を 30 mg/kg/日と結論した．3 ヶ月間反復投与毒性試験では，90 mg/kg/日において薬理作用の過剰発現に基づく赤血球増加を示す個体が認められ, 動物が死亡する可能性があると判断して，投与 43 日以降は 65 mg/kg/日に投与量を減じた．4 週間反復投与毒性試験とおおむね同様の所見が認められ，副腎では，25 mg/kg/日以上で単核細胞及び多核細胞の浸潤が認められ，90/65 mg/kg/日では単核細胞の集簇内に壊死細胞を伴っていた．所見のグレードと回復性の有無を考慮して，45 mg/kg/日以下の所見は毒性学的意義が低いと判断し，無毒性量を 45 mg/kg/日と結論した．9 ヶ月間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日の雌の 1 例につい

て赤血球増加に関連した状態悪化により瀕死期解剖した. この動物の解剖時の曝露量は最終投与時の雌雄の平均値の 2 倍以上であった．主な所見としては 3 ヶ月間反復投与毒性試験とおおむね同様の所見が認められた. 副腎では, 10 mg/kg/日以上で単核細胞浸潤及び皮質細胞の肥大が認められたが, 回復性が認められ, 壊死性の変化は認められていないことから毒性学的意義は低いと判断し，無毒性量を雄で 50 mg/kg/日，雌で 25 mg/kg/日と結論した.

遺伝毒性

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった．チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（以下, CHO 細胞）を用いた染色体異常試験及び GreenScreen Assay において陽性であったが, ラットを用いた末梢血リンパ球染色体異常試験及びラットを用いた肝コメットアッセイでは陰性であり，MT-6548 は遺伝毒性リスクがないと結論した.

がん原性

ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験及び rasH2 トランスジェニック（以下, Tg）マウスを用いた 6 ヶ月間反復経口投与がん原性試験では，投薬に関連する腫瘍発現の増加は認められなかった.

生殖発生毒性

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，最高用量の 120 mg/kg/日まで受胎能及び初期胚発生に影響は認められず，無毒性量は 120 mg/kg/日であった．ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，160 mg/kg/日において，胎児体重の低値及び骨化不全が見られたが，催奇形性は認められず，胚・胎児発生における無毒性量は 80 mg/kg/日と結論した. ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では, 最高用量の 50 mg/kg/日まで胚・胎児毒性又は催奇形性を示す所見は見られなかった. ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，80 mg/kg/日で出生児（F_1）の体重の低値が見られたことから，出生児（F_1）の生後発育に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した. 出生児（F_1）の機能発達及び生殖機能に対する影響は最高用量まで認められず, 無毒性量は 80 mg/kg/日と結論した.

その他の毒性試験

ラット 7 日間反復投与毒性試験の 500 mg/kg/日以上で認められた死亡の原因究明として，*in vitro* 溶血性試験及びラットを用いた 6 日間反復投与試験を実施した．ラット，マウス及びイヌの全血を用いた *in vitro* 溶血性試験では，1000 μmol/L まで溶血は認められなかった．ラットを用いた 6 日間反復投与試験では，500 mg/kg/日の毒性評価群で死亡／瀕死例が 3 例認められた．1 例では，肺で認められた重度の出血が死因である可能性が高いと考えられた．他の 2 例では死因を特定できず, 複合的な要因によるものと推察された. 溶血を示唆する変化は認められなかった. テレメトリー評価において，軽度の血圧低下が認められたものの，死因ではな

いと考えられた.

MT-6548 をヒトに単回経口投与したときの血漿中主要代謝物として MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体が確認された．O-グルクロン酸抱合体は解毒抱合型代謝物であり毒性発現に関与しないことから，代謝物の毒性試験は不要と判断した.

BALB/c 3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験で陽性であったが，ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験では，400 mg/kg/日まで眼又は皮膚に影響は認められず，無毒性量は 400 mg/kg/日と結論した.

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラットを用いた単回経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.1-1，概要表：2.6.7.5，試験番号：[redacted]0154］

雌雄各群 3 例の Sprague Dawley ラットに 0（1% メチルセルロース水溶液，以下，1% MC），400，1000 及び 2000 mg/kg の MT-6548 を単回経口投与し，一般状態観察，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検及び病理組織学的検査を実施した．

いずれの投与量にも一般状態に変化がなく，死亡例は認められなかった．

400 mg/kg 以上で WBC 数，好中球数の高値，トリグリセリドの高値，1000 mg/kg 以上で体重減少，血小板数の高値，2000 mg/kg 群で RBC 数，Hb 値及び Hct 値の高値が認められた．

病理組織学的検査では 1000 mg/kg 以上で肝臓の空胞化及び炎症が認められた．

以上より，概略の致死量は 2000 mg/kg 超と結論した．

2.6.6.2.2　イヌを用いた単回経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.1-2，概要表：2.6.7.5，試験番号：[redacted]0153］

雌雄各 2 例のビーグル犬に MT-6548 を単回経口漸増投与した．300，700 mg/kg の順で投与したところ，700 mg/kg で嘔吐が認められたため，450 mg/kg を追加した．一般状態観察，血液学的検査，血液生化学的検査及び投与日にトキシコキネティクス（以下，TK）測定を実施した．

いずれの投与量においても死亡例は認められなかった．450 mg/kg 以上で嘔吐が認められた．血液学的検査及び血液生化学的検査では，投薬に起因した変化は認められなかった．

以上より，概略の致死量は 700 mg/kg 超と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加したものの，用量比以下の増加であった．曝露量に雌雄間で明確な差はなかった．

2.6.6.3　反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて，表 2.6.6.1－1 に示した反復投与毒性試験を実施した．なお，無毒性量を推定する上で，薬理作用に起因する赤血球増加並びに薬理作用の二次的変化と考えられる可逆的な変化は毒性とは判断しなかった（2.6.6.9）．各試験において初回投与日を Day 1 とした．

2.6.6.3.1　ラットを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-1，概要表：2.6.7.6，試験番号：[redacted]0195］

雌雄各 9 例の Sprague Dawley ラットに，0（1% MC），200，750 及び 2000 mg/kg/日の MT-

6548 を 7 日間反復経口投与した．更に雌雄各 3 例を用いて 7 日間の回復性試験を実施した．検査項目は，TK 測定，一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．2000 mg/kg/日では 17/18 例で瀕死期／死亡例が認められたため，病理組織学的検査及び回復性の評価は実施しなかった．

750 mg/kg/日以上で，雌雄で瀕死／死亡例が認められ，病理組織学的検査において副腎の出血及び壊死，肝臓の空胞化及び壊死，腺胃のびらん／潰瘍，リンパ球壊死及びリンパ組織の萎縮又はアポトーシス，並びにヘモグロビン尿症による赤橙色沈着物の糸球体内及び尿細管上皮内蓄積と尿細管上皮変性／壊死を特徴とする糸球体腎症が認められた．腎臓の特殊染色では，鉄染色陰性，Hb 染色陽性であった．そのため，この変化は血管内溶血に起因した尿細管上皮変性壊死を伴うヘモグロビン尿性腎症が疑われた．その他，活動性低下，立毛，呼吸困難，体重減少などが認められた．200 mg/kg/日では，赤血球系パラメータ（RBC 数，Hb 値，Hct 値，RDW，網状赤血球数）の高値，脾臓重量の高値及び脾臓の髄外造血亢進などの薬理作用に起因した変化が認められた．赤血球系パラメータは 7 日間の回復期間後も高値傾向を認めたが，脾臓重量の高値及び脾臓の髄外造血亢進は回復した．

2.6.6.3.1.2　ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-2，概要表：2.6.7.6，試験番号：[redacted]0264］

雄 5 例の Sprague Dawley ラットに，0（1% MC），400，500 及び 600 mg/kg/日の MT-6548（Lot: A0042/030）を 7 日間反復経口投与した．また，ロットによる毒性発現の差を確認するために別ロット（Lot: A0013/140）の MT-6548 を 600 mg/kg/日の用量で雄 5 例に投与した．更に各群 2 例を用いて 7 日間の回復性試験を実施した．検査項目は，TK 測定，一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．

500 mg/kg/日以上で死亡が認められた．これらの動物では，死亡前に喘ぎ呼吸，立毛，活動性低下及び体重減少などが認められた．トリグリセリドの高値，肝細胞のアポトーシス増加，炎症を伴う心室心筋の多巣性出血及び壊死，リンパ萎縮又はアポトーシス，胃の出血及び腺胃の多巣性びらん，並びにたん白及び顆粒円柱を伴う尿細管上皮変性／壊死と赤橙色沈着物の糸球体内及び尿細管上皮内蓄積を特徴とする糸球体腎症が認められた．

その他の主な毒性変化として，400 mg/kg/日以上で体重減少が認められた．

血液生化学的検査では，400 mg/kg/日以上で AST，ALT，LDH 及び CK の高値，並びにグルコースの低値が，500 mg/kg/日以上で総ビリルビンの高値が認められた．

病理組織学的検査では，400 mg/kg/日で腎尿細管変性，腺胃のびらん及び炎症，脾臓及び骨髄の造血亢進が認められた．

本試験の TK 測定は 2 時点（投与 2 及び 24 時間後）であったため，結果の解釈には用いなかった．

以上より，500 mg/kg/日以上で認められた毒性変化は，以前に実施した 7 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.1）と同質であり，被験物質のロットによる毒性発現に明確な差は無かった．

2.6.6.3.1.3　ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-3，概要表：2.6.7.6，試験番号：[redacted]00006］

雌雄各 10 例の Sprague Dawley ラットに，0（1% MC），60，120，180 及び 360 mg/kg/日の MT-6548 を 14 日間反復経口投与した．更に雌雄各 5 例を用いて 14 日間の回復性試験を実施した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，尿生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．TK 群として対照群は雌雄各 3 例，投薬群は雌雄各 9 例を設けた．

60 mg/kg/日以上で 51 例の死亡例が認められた．死亡した 48 例では胸腔内に黄色から赤色の液体が貯留しており，一部の動物で心臓及び肺の色調異常が認められたことから，胸腔内に液体の貯留が死因と推察された．そのため，投与時に被験物質投与液の食道，咽頭又は気管への付着を避けるため，投与ゾンデを胃内に挿入後，ゆっくりと投与液を胃内に投与し，投与後に 1 秒程度胃内に保持することで死亡頻度及び胸腔内への液体の貯留が抑制された．したがって，この試験で認められた死亡は，被験物質投与液の高い粘性と投与手技に起因する死亡と推察され，MT-6548 投与との因果関係はないと考えられた．以上の結果から評価例数が不足したため，180 及び 360 mg/kg/日の安全性は評価できなかった．60 及び 120 mg/kg/日では薬理作用に起因した変化で毒性学的意義は低いと判断し，無毒性量は 120 mg/kg/日と結論した．

2.6.6.3.1.4　ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-4，概要表：2.6.7.6，試験番号：[redacted]00016］

先に実施したラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.3）では，予期せぬ高頻度の死亡例が発現し，媒体（1% MC）の高い粘性と投与手技に起因すると推察された．そのため，媒体を 0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）- 0.1% Tween® 80 水溶液（以下，0.25% HPMC - 0.1% Tween 80）に変更するとともに，投与手技を変更して，毒性発現と曝露を以前の 1% MC を媒体に用いた試験（2.6.6.3.1.3）と比較した．

雌 8 例の Sprague Dawley ラットに 120 及び 360 mg/kg/日の MT-6548 を 7 日間反復経口投与した．対照群は，雌 3 例に 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 を投与した．TK 測定群は，雌 3 例に 30 及び 120 mg/kg の MT-6548 を単回経口投与した．検査項目は一般状態，体重，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量及び剖検とした．

120 及び 360 mg/kg/日の MT-6548 を反復投与した際に認められた，体重，血液学的検査，血液生化学的検査及び脾臓への影響，並びに曝露は，以前に実施した試験結果とほぼ同等であった．

以上の結果を踏まえ，以降の試験では 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 を媒体とすることとした．

2.6.6.3.1.5　ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-5，概要表：2.6.7.7.A，試験番号：[redacted]00019］

雌雄各 10 例の Sprague Dawley ラットに 0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），30，120 及び 240 mg/kg/日の MT-6548 を 14 日間反復経口投与した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，尿生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．TK 測定群として対照群は雌雄各 3 例，投薬群は雌雄各 4 例を設け，Day 1 及び Day 14 に TK 測定を実施した．

いずれの投与量にも死亡例は認められなかった．

240 mg/kg/日で体重増加量及び摂餌量の低値が認められた．

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿生化学的検査では，120 mg/kg/日以上で赤血球系パラメータ及び血小板数の高値，血清鉄の低値，CK 及びトリグリセリドの高値，グルコースの低値などが認められた．240 mg/kg/日では ALP の高値が認められた．

病理組織学的検査では，120 mg/kg/日以上で脾臓及び肝臓の髄外造血亢進，軽度な腺胃びらん，骨髄の赤血球系細胞増加，肺の血栓症及び動脈の慢性／活動性炎症が，240 mg/kg/日で前胃の潰瘍／うっ血及び腎尿細管の空胞化が認められた．

120 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化で毒性学的意義は低いと判断し，無毒性量は 120 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認めらなかった．

2.6.6.3.1.6　ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-6，概要表：2.6.7.7.B，試験番号：[redacted]00028］

雌雄各 10 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），40，80，120 及び 200 mg/kg/日の MT-6548 を 4 週間反復経口投与した．更に雌雄各 5 例を用いて 4 週間の回復性試験を実施した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，尿生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．TK 群として対照群は雌雄各 3 例，投薬群は雌雄各 4 例を設け，Day 1 及び Day 28 に TK 測定を実施した．

200 mg/kg/日で雄 3 例，雌 2 例が死亡した．これらの動物では，死亡前に円背位，粗毛，削痩，喘ぎ呼吸，尿潜血，粘膜の蒼白化，体重増加量及び摂餌量の低値が認められた．病理組織学的検査で房室弁の血栓，間質増生及び出血，並びに肺の出血が認められた．これらは薬理作用の過剰発現による赤血球増加に関連する変化と考えられた．

その他の変化として，血液学的検査及び血液生化学的検査では，40 mg/kg/日以上で赤血球系パラメータの高値が，80 mg/kg/日以上で血小板数の低値，不飽和鉄結合能（以下，UIBC）及び総鉄結合能（以下，TIBC）の高値，血清鉄，グルコース及び K の低値が認められた．

尿検査及び尿生化学的検査では，120 mg/kg/日以上で尿の pH 低値，尿 K クリアランスの高

値が認められた．

器官重量では，80 mg/kg/日以上で肺重量の高値，120 mg/kg/日以上で脾臓重量の高値が認められた．

病理組織学的検査では，80 mg/kg/日以上で脾臓の髄外造血亢進，骨髄の造血亢進，胃のうっ血，120 mg/kg/日以上で胃のびらん，回復期間後の 80 mg/kg/日以上で骨髄の造血低下，心臓左房室弁で間質の増生及び色素性マクロファージなどが認められた．

120 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化で毒性学的意義は低いと判断し，無毒性量は 120 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認めらなかった．

2.6.6.3.1.7　ラットを用いた 3 ヶ月反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-7，概要表：2.6.7.7.C，試験番号：20002194］

雌雄各 10 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），40，80 及び 120 mg/kg/日の MT-6548 を 3 ヶ月間反復経口投与した．更に雌雄各 5 例を用いて 3 ヶ月の回復性試験を実施した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，尿生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．雌雄各 7 例の TK 測定群を設け，Day 1 及び Day 90 に TK 測定を実施した．

120 mg/kg/日で Day 43 に雄 1 例が死亡したこと及び Day 45 に実施した血液学的検査検査成績に基づき，Day 47 に投与量を 80 mg/kg/日は 70 mg/kg/日に，120 mg/kg/日は 90 mg/kg/日に減じた．投与量を減じた後，瀕死／死亡例は 80/70 mg/kg/日で雄 3 例，120/90 mg/kg/日で雌雄各 1 例であった．これらの動物では死亡前に，外観異常，後肢の動作異常，立毛，泌尿・生殖器における赤色物質及び活動性低下が認められた．80/70 mg/kg/日以上の瀕死／死亡例では，心臓，腎臓及び骨格筋のフィブリン血栓症及び壊死が認められ，死亡又は瀕死状態と関連があると考えられた．また，回顧的に実施した心臓弁の病理組織学的検査で，左房室弁に血栓，間質増生及び出血，右房室弁又は大動脈弁に色素性マクロファージ浸潤が認められた．これらの所見は，エリスロポエチン（以下，EPO）による赤血球増加ラットで報告されている弁膜性心内膜症（間質肥厚）[1),2)]と同質の変化であることから，薬理作用に基づく赤血球増加に関連した変化と考えられ，死因に関連すると考えられた．

その他，一般状態では 80/70 mg/kg/日以上で，耳介発赤／腫脹，痂皮，尿の色調異常などが，120/90 mg/kg/日では体重増加量及び摂餌量の低値が認められた．

血液学的検査及び血液生化学的検査では，40 mg/kg/日以上で赤血球系パラメータの高値，TIBC，グルコース及びコレステロールの低値などが，80/70 mg/kg/日以上で，ビリルビンの高値及び血小板数の低値などが，120/90 mg/kg/日で血清鉄の低値が認められた．

尿検査では，120/90 mg/kg/日で尿の pH 低値が認められた．

病理組織学的検査では，80/70 mg/kg/日以上で腺胃の出血／壊死／うっ血／水腫／フィブリ

ン血栓，脾臓の髄外造血亢進及び骨髄の造血亢進が認められた．その他の主な毒性所見として120/90 mg/kg/日でストレス性変化に起因した副腎皮質細胞の肥大が認められた．

3 ヶ月間の回復期間終了後，80/70 mg/kg/日で RDW の低値，120/90 mg/kg/日で腎の萎縮及び線維化が認められた．その他の投与期間中に認められた変化は 3 ヶ月間の回復期間中に回復した．

40 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化で毒性学的意義は低いと判断し，無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，雄は雌よりわずかに曝露が低かった．

2.6.6.3.1.8　ラットを用いた 6 ヶ月反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-8，概要表：2.6.7.7.D，試験番号：20008611］

雌雄各 15 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），20，40 及び 60 mg/kg/日の MT-6548 を 6 ヶ月間反復経口投与した．更に雌雄各 5 例を用いて 3 ヶ月の回復性試験を実施した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．TK 測定群として対照群は雌雄各 3 例，投薬群は雌雄各 6 例を設け，Day 1 及び Day 182 に TK 測定を実施した．

60 mg/kg/日で雄 7 例，雌 1 例が死亡した．死亡前には耳介／四肢の発赤，黒色便／便減少，腹部膨満，立毛，後肢の動作異常，活動性低下，体温低下及び顔面周囲の汚れなどが認められた．血液学的検査及び血液生化学的検査では，赤血球系パラメータの高値，血小板数及びフィブリノーゲンの低値，血清鉄，TIBC，グルコース及びコレステロールの低値，総ビリルビンの高値が認められた．病理組織学的検査では，腎臓，心臓，肺，胃，回腸及び盲腸におけるフィブリン血栓及び壊死などの所見が認められた．その他の主な所見として脾臓の髄外造血亢進，骨髄の造血亢進及び副腎皮質の肥大が認められた．

その他の投与に起因した変化として，40 mg/kg/日で赤血球系パラメータの高値，血小板数及びフィブリノーゲンの低値，グルコース及びコレステロールの低値，病理組織学的検査では，脾臓の髄外造血亢進，骨髄の造血亢進及び腺胃の出血や壊死などが認められた．

なお，本試験で認められた変化はいずれも 3 ヶ月間の回復期間中に回復した．

40 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化で毒性学的意義は低いと判断し，無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加した．Day 1 と Day 182 の比較では，20 mg/kg/日及び 40 mg/kg/日の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）が軽度に増加した以外は，反復投与による明確な曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認められなかった．

2.6.6.3.2　イヌを用いた反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1　イヌを用いた 7 日間反復経口投与用量設定試験

［資料番号：4.2.3.2-9，概要表：2.6.7.6，試験番号：[redacted]0193］

雄 3 例のビーグル犬に，0（1% MC），50，150 及び 400 mg/kg/日の MT-6548 を 7 日間反復経口投与した．更に 150 及び 400 mg/kg/日は 2 例を用いて 7 日間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，EPO 測定，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査とした．また，Day 1 及び Day 7 に TK 測定を実施した．

いずれの投薬群にも死亡例はなく，体重，器官重量及び剖検では影響は認められなかった．一般状態では，150 mg/kg/日以上で軟便，400 mg/kg/日で嘔吐が見られた．

血液学的検査では，50 mg/kg/日以上で WBC 数の高値，150 mg/kg/日以上で網状赤血球数の高値が認められた．また，50 mg/kg/日以上で EPO 濃度の高値が見られた．

血液生化学的検査では，50 mg/kg/日以上で CK 及び LDH が高値であった．

病理組織学的検査では，150 mg/kg/日以上で骨髄における造血亢進が，400 mg/kg/日で胸腺皮質萎縮及び肝細胞の小葉中心性壊死が認められた．

なお，本試験で認められた変化はいずれも 7 日間の回復期間中に回復した．

150 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は病理組織所見を伴わない軽微な変化で毒性学的意義は低いと判断し，150 mg/kg/日は忍容性のある用量と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，嘔吐が見られない用量では用量比以上の増加であった．反復投与による明確な曝露量の変動はなかった．

2.6.6.3.2.2　イヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-10，概要表：2.6.7.7.E，試験番号：[redacted]00007］

雌雄各 3 例のビーグル犬に，0（1% MC），30，60，120 及び 360 mg/kg/日の MT-6548 を 14 日間反復経口投与した．更に 2 例を用いて 14 日間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科的検査，心電図検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．また，Day 1 及び Day 14 に TK 測定を実施した．

いずれの投薬群にも死亡例はなく，眼科的検査，心電図検査及び尿検査では変化は認められなかった．一般状態では，360 mg/kg/日で削痩，120 mg/kg/日以上で嘔吐及び便の異常（軟便，粘液便又は色調異常）が見られた．体重増加量及び摂餌量では，120 mg/kg/日以上で対照群よりも低値であった．

血液学的検査では，60 mg/kg/日以上で赤血球系パラメータの高値，120 mg/kg/日以上で血小板数の高値，360 mg/kg/日でフィブリノーゲンの高値が認められた．

血液生化学的検査では，30 mg/kg/日以上で LDH の高値，60 mg/kg/日以上で血清鉄の低値，CK 及び K の高値，360 mg/kg/日で血清アルブミン及びグルコースの低値が認められた．

器官重量では，60 mg/kg/日以上で胸腺重量の低値が認められた．

剖検では，120 mg/kg/日以上で胸腺の小型化が見られた．

病理組織学的検査では，30 mg/kg/日以上で副腎皮質への単核細胞浸潤及び骨髄の赤血球系細胞増加が見られ，120 mg/kg/日以上で胸腺の萎縮及び甲状腺の C 細胞空胞化，360 mg/kg/日で甲状腺の濾胞変化が認められた．なお，副腎の変化は，小型のリンパ球及び大型の単核細胞の集簇を特徴とする細胞浸潤であり，120 mg/kg/日以上では軽度，その他の投薬群では軽微であった．また，集簇内にはまれに好中球，形質細胞及び壊死細胞が認められた．

14 日間の回復期間終了後では，30 mg/kg/日以上で骨髄の赤血球系細胞減少が，60 mg/kg/日以上で網状赤血球数の低値が，120 mg/kg/日以上で副腎皮質に軽微又は軽度の単核細胞浸潤が認められた．

以上より，60 mg/kg/日以下で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化，軽微な組織学的変化又は病理組織所見を伴わない変化で毒性学的意義は低いと判断し，120 mg/kg/日以上で見られた嘔吐，甲状腺及び副腎の変化に基づき，無毒性量は 60 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，嘔吐が見られない用量では用量比以上の増加であった．反復投与による明確な曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認められなかった．

2.6.6.3.2.3　イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-11，概要表：2.6.7.7.F，試験番号：[redacted]00029］

雌雄各 3 例のビーグル犬に，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），30，60 及び 120 mg/kg/日の MT-6548 を 4 週間反復経口投与した．先に実施したイヌを用いた 14 日間経口投与毒性試験（0，30，60，120 及び 360 mg/kg/日）（2.6.6.3.2.2）では 60 mg/kg/日以上で赤血球産生の変化およびヘモグロビン合成の鉄の利用による二次的変化として血清鉄の低値がみられたため，本試験では 60 mg/kg/日に鉄を補充する群も設けた（60+Fe65 mg/kg/日）．60+Fe65 mg/kg/日は，60 mg/kg/日に 65 mg の元素鉄（Fe）となる硫酸第一鉄錠剤を隔日に給餌 2～4 時間後に Day 1 の 4 日前から Day 28 まで与えた．更に 2 例を用いて 4 週間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科的検査，心電図検査，血圧測定，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．また，Day 1 及び Day 28 に TK 測定を実施した．胸腺の有糸分裂像についてリン酸化ヒストン H3 染色を用いて評価した．

いずれの投薬群にも死亡例はなく，眼科的検査，心電図検査，血圧測定，尿検査及びリン酸化ヒストン H3 染色では変化は認められなかった．120 mg/kg/日で嘔吐，体重減少及び摂餌量の低値が見られた．

血液学的検査では，60 mg/kg/日以上（60+Fe65 mg/kg/日含む）で赤血球系パラメータの高値，120 mg/kg/日で血小板数の高値が認められた．

血液生化学的検査では，60 mg/kg/日以上（60+Fe65 mg/kg/日含む）で血清鉄の低値及び K の

高値，60+Fe65 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日で AST，LDH 及び CK の高値，120 mg/kg/日でグルコースの低値が認められた. 血清鉄の変化は薬理作用に起因した赤血球産生の亢進に伴った二次的変化と判断した.

器官重量では 30 mg/kg/日以上で胸腺重量の低値が認められた.

剖検では，120 mg/kg/日で胸腺の小型化が見られた.

病理組織学的検査では，30 mg/kg/日以上で副腎皮質に小型のリンパ球及び大型の単核細胞の集簇を特徴とする単核細胞浸潤が認められ，120 mg/kg/日の雄 1 例では多核細胞及び壊死細胞を伴っていた．また，60 mg/kg/日以上（60+Fe65 mg/kg/日含む）で胸腺の萎縮及び薬理作用に起因した骨髄の赤血球系細胞増加が認められた．なお，副腎の変化は，120 mg/kg/日では軽度及び中等度，その他の投薬群では軽微であった.

4 週間の回復期間終了後では，30 mg/kg/日以上で副腎皮質に単核細胞浸潤が認められ，60 mg/kg/日以上では多核細胞を伴っていた．また，60 mg/kg/日以上（60+Fe65 mg/kg/日含む）で骨髄の赤血球系細胞減少が認められ，赤血球系パラメータの変動は回復した．なお，副腎の変化は，60+Fe65 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日では軽度，その他の投薬群では軽微であった.

以上より，30 及び 60 mg/kg/日で見られた副腎の変化は軽微であることから毒性学的意義は低いと判断し, 60+Fe65 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日の副腎の変化に基づき, 無毒性量は 30 mg/kg/日と結論した.

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認められなかった．また，1% MC から 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 への媒体変更は，曝露に影響しなかった.

2.6.6.3.2.4　イヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-12，概要表：2.6.7.7.G，試験番号：20002195］

雌雄各 3 例のビーグル犬に，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），25，45 及び 90 mg/kg/日の MT-6548 を 3 ヶ月間反復経口投与した．更に 2 例を用いて 3 ヶ月間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科的検査，心電図検査，血圧測定，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査（血清鉄，TIBC，UIBC，CK 及び LDH アイソザイムを含む），尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．また，Day 1 及び Day 90 に TK 測定を実施した.

90 mg/kg/日では Hct 値が増加し，Day 39 に赤血球増加の範囲（Hct 値≥65%）に達したことから，Day 43 以降は投与量を 65 mg/kg/日（90/65 mg/kg/日）とした.

いずれの投薬群にも死亡例はなく，眼科的検査，心電図検査，血圧測定，尿検査及び器官重量では変化は認められなかった．45 mg/kg/日以上で歯肉及び耳介の発赤／腫脹が見られた．90/65 mg/kg/日では，体重増加量及び摂餌量の低値，削痩，被毛粗剛，並びに皮膚発赤が見られた.

血液学的検査では，45 mg/kg/日以上で赤血球系パラメータの高値，90/65 mg/kg/日で好塩基

球数の高値が認められた．

血液生化学的検査では，25 mg/kg/日以上で LDH アイソザイムの高値，グルコース及び血清鉄の低値，45 mg/kg/日で K の高値，90/65 mg/kg/日で CK の高値が認められた．

剖検では，90/65 mg/kg/日でカーカス及び器官に暗調化が認められた．

病理組織学的検査では，25 mg/kg/日以上で副腎皮質に小型のリンパ球及び大型の単核細胞の集簇を特徴とする単核細胞浸潤及び多核細胞浸潤，45 mg/kg/日以上で骨髄の赤血球系細胞増加が認められ，90/65 mg/kg/日では単核細胞の集簇内に壊死細胞を伴っていた．副腎の変化は 25 及び 45 mg/kg/日では軽微，90/65 mg/kg/日では軽微又は軽度であった．3 ヶ月間の回復期間終了後では，25 mg/kg/日以上で副腎皮質に単核細胞浸潤，90/65 mg/kg/日で副腎皮質に多核細胞浸潤が認められた．これらの変化は 25 及び 45 mg/kg/日では軽微，90/65 mg/kg/日では軽度であった．また，90/65 mg/kg/日で赤血球系パラメータの低値が認められた．

以上より，25 及び 45 mg/kg/日で見られた副腎の変化は軽微であることから毒性学的意義は低いと判断し，90 mg/kg/日（Day 1～Day 42）の過剰な循環赤血球量の増加及び 90/65 mg/kg/日の副腎の変化に基づき，無毒性量は 45 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認めらなかった．

2.6.6.3.2.5　イヌを用いた 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験

［資料番号：4.2.3.2-13，概要表：2.6.7.7.H，試験番号：20008612］

雌雄各 5 例のビーグル犬に，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），10，25，及び 50 mg/kg/日の MT-6548 を 9 ヶ月間反復経口投与した．更に 2 例を用いて 3 ヶ月間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科的検査，心電図検査，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査（血清鉄，TIBC，UIBC，CK 及び LDH アイソザイムを含む），尿検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．また，Day 1 及び Day 204（雌），Day 205（雄）及び Day 274 に TK 測定を実施した．

50 mg/kg/日の雌の 1 例について Day 205 に瀕死期解剖を実施した．当該動物では活動性低下，よろめき歩行，異常発声，呼吸緩徐及び半眼，体重減少及び摂餌量の低値，AST，ALT，CK，ALP，GGT 及びビリルビンの高値，小腸のうっ血，胃の幽門部粘膜における限局性潰瘍形成を伴う巣状壊死，肝細胞の肥大，肝類洞における小葉中心性のうっ血，肝細胞における小葉中心性の空胞化，肝小葉中心部の類洞マクロファージにおける色素沈着，肝臓における複数の慢性炎症巣及び数ヶ所の髄外造血巣，副腎皮質における単核細胞浸潤，肥大細胞及び多核細胞が見られた．この動物では網状赤血球数及び循環赤血球量の指標である Hct 値を含めた赤血球系パラメータが Day 205 に著しく上昇した．粘性を伴った血球成分が血管内に形成されることにより状態悪化に至った可能性があると考えられた．また，副腎皮質で単核細胞浸潤並びに肥大細胞が認められた．当該動物の Day 204 の AUC は，最終投与時（Day 274）における同投与量の他個体の雌雄平均値と比較して 2 倍以上高値であった．

9 ヶ月間の投与終了時の計画解剖動物において一般状態，体重，摂餌量，眼科的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，器官重量及び剖検では変化は認められなかった．

病理組織学的検査では，10 mg/kg/日以上で副腎皮質に小型のリンパ球及び大型の単核細胞の集簇を特徴とする軽微又は軽度の単核細胞浸潤並びに軽微から重度の肥大細胞が認められ，まれに多核細胞（多核の肥大細胞）が孤在性に認められた．副腎に壊死性変化は認められなかった．なお，副腎の変化は 3 ヶ月間の回復期間で回復傾向が見られた．

副腎の光学顕微鏡検査及び透過型電子顕微鏡検査の結果，肥大細胞（多核細胞を含む）は副腎皮質細胞と考えられた．超微形態学的には，肥大細胞の細胞質は高電子密度化しており，コレステリン裂隙を示唆する多数の明瞭な針状物が認められた．また，ミトコンドリアはしばしば腫大し，拡張したクリステを有していた．肥大細胞は副腎皮質の一部のみで認められ，関連する検査項目に機能異常を示唆する変化がなかったことから，肥大細胞の毒性学的意義は低いと考えられた．瀕死の雌の 1 例を除いて副腎の組織学的変化が認められた個体では Hb 値又は Hct 値の増加は見られなかった．肥大細胞以外の副腎の病理組織所見は軽微又は軽度かつ回復傾向があり，副腎重量の変化や血清電解質の異常などの副腎機能低下を示唆する変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた．

以上より，50 mg/kg/日の雌の 1 例で見られた瀕死に基づき，無毒性量は雄で 50 mg/kg/日，雌で 25 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．Day 1 の雄の曝露量は雌より高かったが，Day 274 では雌雄間で明確な差は認められなかった．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1　細菌を用いた復帰突然変異試験

［資料番号：4.2.3.3.1-1，概要表：2.6.7.8.A，試験番号：[redacted]503[redacted]］

ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）を用いて，ラット肝 S9 mix の存在下及び非存在下で MT-6548 の遺伝子突然変異誘発性を評価した（試験 1 回目：1.5～5000 µg/plate，2 回目：50～5000 µg/plate）．

その結果，MT-6548 はいずれの条件下においても復帰変異コロニー数を増加させなかった．したがって，MT-6548 は本試験条件下において細菌に対して遺伝子突然変異を誘発しないと結論した．

2.6.6.4.1.2　ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

［資料番号：4.2.3.3.1-2，概要表：2.6.7.8.B，試験番号：[redacted]331[redacted]］

CHO 細胞に MT-6548 をラット肝 S9 mix 存在下又は非存在下で 4 時間，若しくはラット肝

S9 mix 非存在下で 20 時間処理し，処理開始 20 時間後に細胞を回収した後，染色体異常誘発性を評価した．

染色体異常誘発性の評価における標本観察用量は，細胞毒性に基づき，少なくとも 50%の細胞増殖抑制を生じた濃度とその濃度より低い 2 濃度を選択した．すなわち，ラット肝 S9 mix 非存在下の 4 時間処理系列では 100，150 及び 250 μg/mL，ラット肝 S9 mix 存在下の 4 時間処理系列では 25，150 及び 250 μg/mL，ラット肝 S9 mix 非存在下の 20 時間処理系列では 25，75 及び 150 μg/mL とした．

その結果，ラット肝 S9 mix 非存在下及び存在下の 4 時間処理系列において，染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の出現頻度は増加しなかった．しかし，ラット肝 S9 mix 非存在下の 20 時間処理系列では，75 及び 150 μg/mL において構造異常を有する細胞の出現頻度（6.0%及び 10.0%）が有意に増加した．用量相関性を調べるための Cochran Armitage 検定も有意であった．なお，数的異常を有する細胞の出現頻度は有意に増加しなかった．

ラット肝 S9 mix 非存在下の 20 時間処理系列における陽性反応の再現性を確認するために，同処理系列における追加試験を実施した．標本観察用量は，細胞毒性に基づき，少なくとも 50%の細胞増殖抑制を生じた濃度とその濃度より低い 2 濃度を選択した．

構造異常を有する細胞の出現頻度は，75，125 及び 150 μg/mL において，それぞれ 6.0%，7.5%及び 9.0%であり，統計学的に有意に増加した．用量相関性を調べるための Cochran Armitage 検定も有意であった．数的異常を有する細胞の出現頻度は増加しなかった．

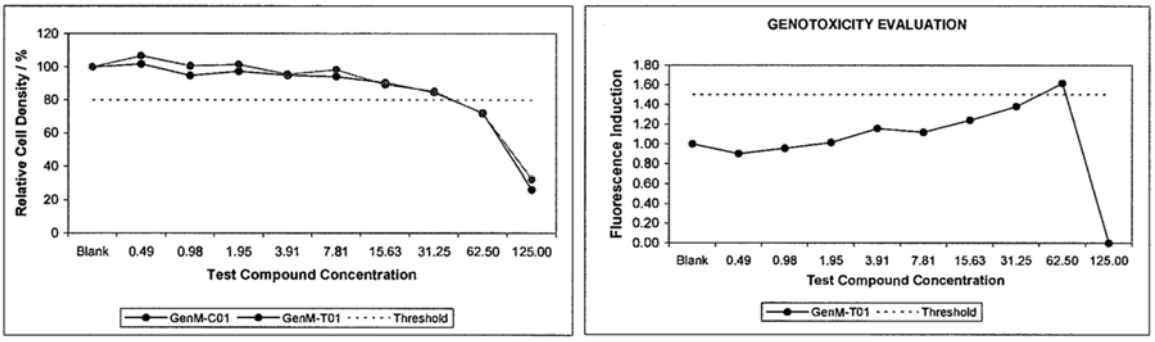
以上より，MT-6548 は CHO 細胞において染色体の数的異常を誘発しなかったが，構造異常を誘発した．

2.6.6.4.1.3　GreenScreen Assay

［資料番号：4.2.3.3.1-3，概要表：2.6.7.8.C，試験番号：[redacted]801[redacted]］

2 つのヒト細胞株 GenM-C01 及び GenM-T01（Gentronix©, Manchester, UK）に，0.49～125 μg/mL の濃度範囲の MT-6548 を，24 及び 48 時間処理した．レポーター細胞株 GenM-T01 は，ヒト growth arrest and DNA damage-inducible 45 alpha（GADD45α）遺伝子の発現調節配列にヒト codon に最適化された green fluorescent protein（以下，GFP）遺伝子（以下，EGFP）を連結させたレポータープラスミドを導入した TK6 細胞である．対照細胞株（GenM-C01）は，機能的な GFP が産生されないように，EFGP 遺伝子の初めの 4 塩基対が除去されていることを除き，同一のプラスミドが導入された TK6 細胞である．

結果を図 2.6.6.4－1 に示す．MT-6548 は，48 時間処理群の 62.5 μg/mL で遺伝毒性の陽性反応（relative GFP induction, >1.5 倍）を示した．この濃度では，細胞毒性（細胞増殖阻害，<80%）も認められた．



細胞毒性評価　　遺伝毒性評価

図 2.6.6.4－1　GreenScreen Assay の結果

2.6.6.4.2　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1　ラット末梢血リンパ球を用いた *in vivo* 染色体異常試験

［資料番号：4.2.3.3.2-1，概要表：2.6.7.9.A，試験番号：[redacted]139[redacted]］

雄 6 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），60，120 及び 360 mg/kg/日の MT-6548 を 5 日間反復経口投与し，最終投与の 24 時間後に，心臓穿刺により採血した．血液サンプルを細胞分裂促進剤［Phytohemagglutinin（PHA-P）］存在下の RPMI-1640 HEPES buffer (complete) medium で 58 時間培養し，培養終了の 3 時間前に Colcemid を添加した．培養終了後，スライド標本を作製し，分裂中期細胞を解析した．

60, 120 及び 360 mg/kg/日における平均有糸分裂指数（以下, MI）の減少率はそれぞれ 44.4%, 95.7%及び 99.8%であり，MI が用量依存的に減少した．120 及び 360 mg/kg/日では，MI が大幅に低下（>95%）し、分裂中期像が不足したため，染色体異常の有無を評価できなかった．60 mg/kg/日では，染色体の構造及び数的異常の出現頻度は増加しなかった．

以上より, MT-6548 は本試験条件下でラット末梢リンパ球に染色体異常を誘発しないと結論した．

2.6.6.4.2.2　ラット肝細胞を用いた *in vivo* コメットアッセイ

［資料番号：4.2.3.3.2-2，概要表：2.6.7.9.B，試験番号：[redacted]896］

雄 5 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），500，1000 及び 2000 mg/kg の MT-6548 を単回経口投与し，投与 3 時間後に肝細胞を採取して，DNA 鎖切断（Tail intensity 及び Tail momoment）を測定した．

その結果，いずれの用量においても肝臓における Tail intensity 又は Tail moment を有意に増加させなかった．したがって，MT-6548 は本試験条件下でラット肝細胞において DNA 損傷を誘発しないと結論した．

2.6.6.5　がん原性試験

ラット及びマウスを用いて，表 2.6.6.1－1 に示したがん原性用量設定試験及びがん原性試験を実施した．各試験において初回投与日を Day 1 とした．

2.6.6.5.1　長期がん原性試験

2.6.6.5.1.1　ラットを用いた 104 週間（26 ヶ月）がん原性試験

［資料番号：4.2.3.4.1-1，概要表：2.6.7.10.A，試験番号：20057392］

雌雄各 70 例の Sprague Dawley ラットに，0（水），0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），2，7 及び 20 mg/kg/日の MT-6548 を 104 週間反復経口投与した．加えて，血液学的検査用動物を雌雄各群 12 例設定し，357 日間以上投与した．検査項目は，一般状態，腫瘤所見，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査（血液凝固検査を含む），血液生化学的検査，剖検及び病理組織学的検査とした．更に TK 測定群を設けて，Day 1，Day 178 及び Day 360 に TK 測定を実施した．

生存率低下のため，雄の生存例は Day 652 以降，投与 94～95 週に安楽死させた．雌の生存例は Day 603 以降，投与 87～90 週に安楽死させた．

試験期間中，MT-6548 は生存率，体重及び摂餌量に影響しなかった．最終解剖まで生存した動物では，MT-6548 に関連する明らかな症状は認められなかった．血液学的検査の結果，曝露量に応じた Hb 値の高値が認められ，薬理作用を発現する曝露量に達していたことが示唆された．本試験における生存率を図 2.6.6.5－1 に示す．

いずれの投薬群においても，MT-6548 に関連する腫瘍の発生は認められなかった．雌では，悪性褐色細胞腫及び肝細胞腺腫の発生頻度が傾向検定において有意に増加したが，対比較では有意な差が見られなかったこと，副腎及び肝臓において前腫瘍性病変又は他の腫瘍性病変が認められなかったことから，これらの発生頻度増加は，MT-6548 投与とは無関係であると考えられた．

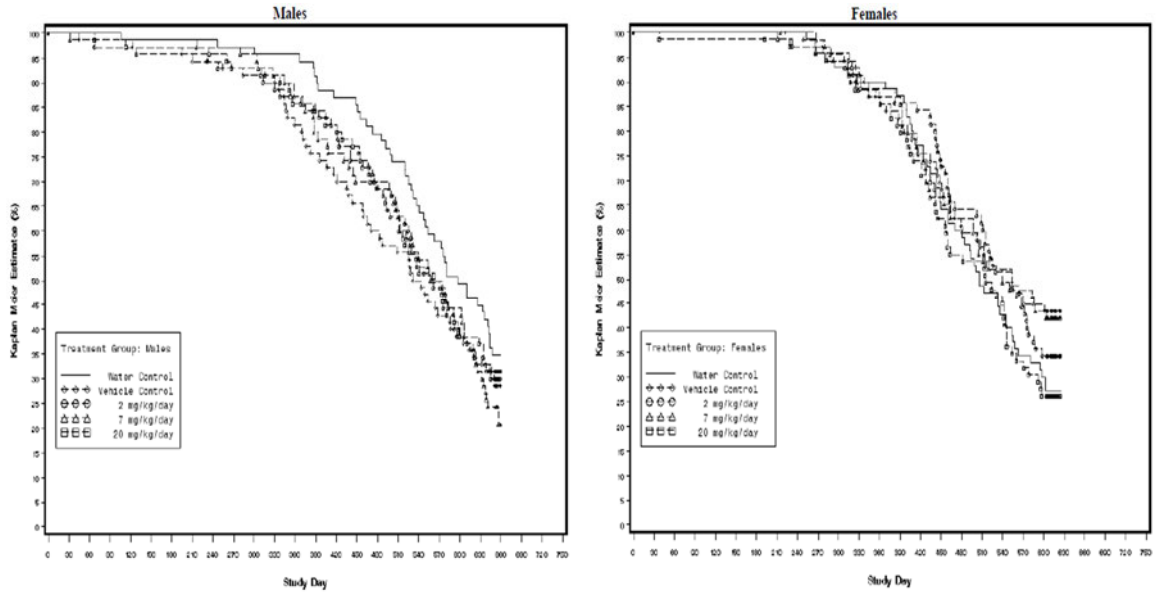


図 2.6.6.5－1　　Sprague Dawley ラットを用いたがん原性試験における生存率

非腫瘍性病変として，雄では，7 mg/kg/日以上で脾臓の髄外造血亢進及び色素性マクロファージ浸潤，20 mg/kg/日で腺胃のびらん，粘膜下織炎及び粘膜壊死が認められた．雌には非腫瘍性病変は認められなかった．

以上より，Sprague Dawley ラットに MT-6548 を雄は最大 94 週間，雌は最大 86 週間，反復経口投与したが，20 mg/kg/日までがん原性は認められなかった．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加した．反復投与後に全身曝露量（C_{max} 及び AUC）の増加が認められたが，Day 178 と Day 360 を比較すると差は見られなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認めらなかった．Day 360 において，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体は，それぞれ MT-6548 の 0.8%～1.7%及び<0.1%の濃度で存在した．

2.6.6.5.2　短期又は中期がん原性試験

2.6.6.5.2.1　CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験

［資料番号：4.2.3.4.2-1，概要表：2.6.7.10.B，試験番号：20035235］

雌雄各 10 例の CD-1 マウスに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），25，50，100，150 及び 200 mg/kg/日の MT-6548 を 91 日間以上反復経口投与した．加えて，血液学的検査用動物を雌雄各群 6 例設定し，Day 29 及び Day 57 に採血した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．TK 測定群を設け，Day 1 及び Day 91 に TK 測定を実施した．

200 mg/kg/日の主試験動物において，雌では Day 45 以降，雄では Day 52 以降に死亡が認められた（雄 2 例，雌 4 例）．雌の死因は，MT-6548 の薬理作用の過剰発現による出血，血栓症，及び梗塞によるものと考えられた．一方，雄では，1 例は皮膚の開放性損傷による安楽死，も

う 1 例は死因不明であり，MT-6548 との関連性は不明であった．サテライト（TK，血液学的検査）動物では，100 mg/kg/日以上の雄で Day 37 以降，50 mg/kg/日以上の雌で Day 39 以降に死亡が認められた．これらサテライト動物の死亡率は，主試験動物よりも若干高く，特に雄で顕著であったが，この死亡率の差の原因は不明であった．

25 mg/kg/日以上では，網状赤血球数及び単球数の高値，リンパ球数の高値（投与終了時；Day 29 及び Day 57 では一部の群で低値），血小板数の低値，ALT 及びトリグリセリドの高値並びにグルコースの低値が，50 mg/kg/日以上では，RBC 数，Hb 値，Hct 値，MCV，MCH，RDW，好中球数及び好塩基球数の高値，ALP，総ビリルビン，血清アルブミン，血清 Ca 及びアルブミン／グロブリン比の高値並びにうっ血による血管が豊富な器官の重量高値が，100 mg/kg/日以上では，AST，総たん白，血清クレアチニン及び脾臓重量の高値が，150 mg/kg/日以上では血清 K の高値が，200 mg/kg/日では総コレステロールの低値が認められた．

病理組織学的検査では，25 mg/kg/日以上で脾臓の髄外造血亢進及び涙腺の腺房萎縮が，50 mg/kg/日以上で骨髄の造血亢進が認められた．

投与起因の死亡が主試験群の 200 mg/kg/日で認められたことから，最大耐量は 150 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，雌は雄より曝露量（AUC）が高い傾向が見られた．

代謝物評価の結果，MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体の割合は，初回投与後で最大 11%，反復投与後で最大で 17%であった．初回投与及び反復投与 24 時間後時点で，O-グルクロン酸抱合体は定量限界未満であった．一方，アシルグルクロン酸抱合体は，初回投与後で最大 0.5%，反復投与後で最大で 1.7%存在した．初回投与及び反復投与 24 時間後時点で，アシルグルクロン酸抱合体は定量限界未満であった．最大耐量における MT-6548 に対する代謝物の割合は，O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体それぞれ 5.0%～10.9%及び 0.3%～1.7%であった．

2.6.6.5.2.2　CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験

［資料番号：4.2.3.4.2-2，概要表：2.6.7.10.C，試験番号：20074101］

雌雄各 10 例の CByB6F1（rasH2 非 Tg 野生型）マウスに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），50，100 及び 300 mg/kg/日の MT-6548 を 56 日間反復経口投与した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．TK 測定群を設け，Day 1 及び Day 56 に TK 測定を実施した．

300 mg/kg/日の主試験動物及び TK 動物の雄で死亡が認められた．主試験動物の死因は，薬理作用の過剰発現による赤血球増加に関連すると推定されたが，明確にはできなかった．TK 動物では，カーカスの暗調化及び胃の暗色巣が認められたが，これらは MT-6548 関連所見と一致しており，赤血球増加及びその結果生じる血液粘稠度の増加に関連する可能性が考えられた．残りの 300 mg/kg/日の雄は，早期の死亡例発生，体重減少（5%），一般状態の発現状況を

考慮し，Day 31 に投与を中止した．これらの動物のうち 2 例で脱水及び背臥位が認められた．

50 mg/kg/日以上で，赤血球系パラメータの高値，血小板数の低値及びトリグリセリドの高値が，100 mg/kg/日以上で，網状赤血球数，好中球数及び好塩基球数の高値，総ビリルビン，血清アルブミン及びアルブミン／グロブリン比の高値，グルコースの低値，脾臓重量の高値及び血管内への赤血球貯留による血管が豊富な器官の重量高値が，300 mg/kg/日で，血清 Ca 及びリン脂質の高値が認められた．また，100 mg/kg/日の雄では，血清 Na，血清 Cl 及び血清 K の低値が認められた．

病理組織学的検査では，50 mg/kg/日以上で，涙腺の単細胞壊死，単核細胞浸潤及び腺房萎縮，脾臓の髄外造血亢進並びに骨髄の骨髄球系細胞／赤芽球系細胞（M/E）比低下が，100 mg/kg/日以上で，腎臓における有糸分裂像の増加，唾液腺の好酸性顆粒減少が，300 mg/kg/日で，腎臓における尿細管の好塩基化が認められた．

雄の 300 mg/kg/日で死亡が確認された一方で，雌では一般状態及び体重への影響が認められなかったことから，最大耐量は雄では 100 mg/kg/日，雌では 300 mg/kg/日と結論した．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．また，明確な曝露の雌雄差は認められなかった．

2.6.6.5.2.3　rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間がん原性試験

［資料番号：4.2.3.4.2-3，概要表：2.6.7.10.D，試験番号：20092949］

雌雄各 25 例の CByB6F1 ヘミ接合 rasH2 Tg マウスに，0（水），0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），5，15，50 mg/kg/日の MT-6548 を 6 ヶ月間反復経口投与した．また，陽性対照として雌雄各 15 例の動物に，N-メチル-N-ニトロソ尿素（以下，NMU）を投与 1 日目に単回腹腔内投与した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．更に rasH2 非 Tg 野生型マウスを用いた TK 測定群を設け，Day 1 及び Day 180 に TK 測定を実施した．

試験期間中，MT-6548 は生存率，体重及び摂餌量に影響を及ぼさなかった．最終解剖まで生存した動物では，MT-6548 に関連する明らかな症状は認められなかった．血液学的検査では，15 mg/kg/日以上で網状赤血球数の高値，50 mg/kg/日以上で赤血球系パラメータの高値，血小板数の低値が認められた．

いずれの投薬群においても，MT-6548 に関連する腫瘍の発生は認められなかった．雄では，細気管支肺胞上皮腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが，試験施設の背景データ範囲内であったことから，MT-6548 に関連するものではないと判断した．脾臓の血管肉腫の発生頻度は，雌雄ともに試験施設の背景データよりも高かったが，統計学的に有意ではなく，既報の発生頻度 [3),4)] よりも低かったため，MT-6548 との関連性はないと判断した．雌では，ハーダー腺腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたが，試験施設の背景データ範囲内であったため，MT-6548 との関連性はないと判断した．

非腫瘍性病変として，5 mg/kg/日以上で脾臓の髄外造血亢進が認められ，50 mg/kg/日では脾

臓重量及び赤血球量の高値を伴っていた.

NMU 投与群では，悪性リンパ腫，扁平上皮乳頭腫又は扁平上皮癌及び血管肉腫が認められた．両腫瘍とも高い発生率であったため，本試験に用いた動物の発がん感受性は十分高いと判断した.

以上より，CByB6F1/rasH2 Tg ヘミ接合マウスに MT-6548 を 6 ヶ月間，1 日 1 回強制経口投与したが，50 mg/kg/日までがん原性は認められなかった.

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかったが，2 倍を超える性差が 5 及び 15 mg/kg/日で認められた．投与終了時，O-グルクロン酸抱合体は MT-6548 の 3.7%～23%の濃度で存在した.

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

［資料番号：4.2.3.5.1-1，概要表：2.6.7.12，試験番号：[redacted]022］

雌雄各 25 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），40，80 及び 120 mg/kg/日の MT-6548 を，雄は交配前 28 日から解剖（投与開始から 63 又は 64 日目）まで，雌は交配前 14 日から妊娠 7 日まで反復経口投与した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，性周期検査，器官重量，剖検及び精子検査とし，雌は妊娠 13 日目に帝王切開した.

投与 33 日以降，80 mg/kg/日の雄 1 例及び 120 mg/kg/日の雄 2 例が死亡し，120 mg/kg/日の雄 2 例を瀕死期解剖した．死亡又は瀕死期解剖例では一般状態において両側後肢の機能障害，痂皮，黒色便及び水様便，円背位，削痩，外観異常，呼吸数低下又は呼吸促拍，自発運動低下，眼周囲への黒色物付着が，また剖検では多臓器における赤色化，肝臓の黒色化，胃の黒色巣が認められた．本試験における死亡率（瀕死期解剖例含む）はラットを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.7）における 80/70 mg/kg/日の死亡率と同等であり，薬理作用の過剰発現による死亡と考えられた．120 mg/kg/日の雄では体重及び摂餌量の低値が試験期間を通じて認められ，剖検では脾臓の腫大（9 例），腺胃の赤色化（4 例）又は黒色化（2 例）が認められた．なお，120 mg/kg/日の雄で流涎が散見されたが，投与直後の一過性変化であり毒性学的意義はないものと判断した．また，80 及び 120 mg/kg/日の雄で薬理作用に基づく変化として皮膚の赤色化が認められた．上記以外の項目ではいずれの投薬群においても投薬の影響は認められなかった.

以上の結果より，80 mg/kg/日以上で死亡が見られたことから，雄親動物の一般毒性に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．また，投与に起因する影響は認められなかったことから，雌親動物の一般毒性及び雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に対する無毒性量は 120 mg/kg/日と結論した.

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

［資料番号：4.2.3.5.2-1，概要表：2.6.7.11，試験番号：[redacted]006］

雌 5 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），40，120 及び 240 mg/kg/日の MT-6548 を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで反復経口投与した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量及び剖検とし，妊娠 20 日目に母動物を帝王切開して胚・胎児発生への影響について検討した．なお，胎児については外表検査のみ実施した．

いずれの投薬群においても投薬に起因した死亡又は一般状態変化は見られなかった．240 mg/kg/日では母動物の体重及び摂餌量の低値が試験期間を通じて認められた．120 mg/kg/日以上で着床後死亡が増加し，240 mg/kg/日では胎児体重の低値が認められた．

以上の結果に基づき，ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量は，40，80 及び 160 mg/kg/日とした．

2.6.6.6.2.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

［資料番号：4.2.3.5.2-2，概要表：2.6.7.13.A，試験番号：[redacted]008］

雌 25 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），40，80 及び 160 mg/kg/日の MT-6548 を妊娠 6 日から妊娠 17 日まで反復経口投与した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量及び剖検とし，妊娠 20 日目に母動物を帝王切開して胚・胎児発生への影響について検討した．また，TK 群として対照群は 3 例，投薬群は 8 例を設け，妊娠 6 日及び 17 日に TK 測定を実施した．

いずれの投薬群においても，投薬に起因した死亡又は一般状態変化は見られなかった．80 及び 160 mg/kg/日において，体重増加量及び摂餌量の低値が認められた．

いずれの投薬群においても，妊娠黄体数，着床数，早期・後期吸収胚数，生存胎児数，着床前・着床後死亡率及び性比に，投薬に起因する変化は認められなかった．また，胎児の外表及び内臓検査においても，投薬に起因する変化は認められなかった．

160 mg/kg/日では胎児体重の低値（対照群と比べ 6%～7%減少）が認められ，また胎児骨格検査では骨化不全が認められた．胎児におけるこれらの変化は，母体の体重増加抑制と関連した二次的変化であると考えられた．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．

以上の結果より，80 mg/kg/日以上で体重増加量及び摂餌量の低値が見られたことから，母動物に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．また，いずれの投与量でも催奇形性は認められなかったが，160 mg/kg/日で胎児体重の低値及び骨化不全が見られたことから，胚・胎児発生に対する無毒性量は 80 mg/kg/日と結論した．

2.6.6.6.2.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

［資料番号：4.2.3.5.2-3，概要表：2.6.7.11，試験番号：[redacted]007］

第 A 相（非妊娠ウサギを用いた予備試験）として，雌 2 例の New Zealand White ウサギに，60，120，240 及び 360 mg/kg/日の MT-6548 を最大 7 日間反復経口投与した．検査項目は一般状態, 体重及び摂餌量とした. 240 mg/kg/日の 1 例及び 360 mg/kg/日の 2 例を瀕死期解剖した．60 及び 120 mg/kg/日では死亡及び一般状態変化はなかったが，すべての投薬群で体重低値が見られた．以上の結果より，第 B 相における用量は 30，90 及び 150 mg/kg/日とした．

第 B 相（妊娠ウサギを用いた予備試験）として，雌 6 例の New Zealand White ウサギに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），30，90 及び 150 mg/kg/日の MT-6548 を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで反復経口投与した．また，TK 測定群として各投薬群 3 例を設け，妊娠 6 日及び 18 日に TK 測定を実施した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査及び剖検とし，妊娠 29 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響について検討した．なお，胎児については外表検査のみ実施した．

90 及び 150 mg/kg/日で死亡／瀕死例が発生し，これらの投薬群では 90 mg/kg/日の 2 例のみが計画解剖日まで生存した．90 mg/kg/日では胎児体重の低値（対照群と比べ 21%減少）が認められた．30 mg/kg/日では，いずれの項目においても投薬の影響は認められなかった．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．なお，30 mg/kg/日から 150 mg/kg/日にかけて非線形的に曝露量が増加した．

以上の結果に基づき，ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の用量は，10，25 及び 50 mg/kg/日とした．

2.6.6.6.2.4　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

［資料番号：4.2.3.5.2-4，概要表：2.6.7.13.B，試験番号：[redacted]009］

雌 23 例の New Zealand White ウサギに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），10，25 及び 50 mg/kg/日の MT-6548 を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで反復経口投与した．検査項目は一般状態，体重，摂餌量及び剖検とし，妊娠 29 日目に母動物を帝王切開して胚・胎児発生への影響について検討した．また，TK 群として対照群は 3 例，投薬群は 5 例を設け，妊娠 6 日及び 18 日に TK 測定を実施した．

50 mg/kg/日において 2 例が死亡，1 例を瀕死期解剖した．死亡例では糞量減少，摂餌量の低値などが認められた．

MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し, いずれの投薬群においても反復投与による曝露量の増加が認められた．

いずれの投薬群においても，妊娠黄体数，着床数，早期・後期吸収胚数，生存胎児数，着床前・着床後死亡率及び性比に，投薬に起因する変化は認められなかった．また胎児の外表，内臓検査及び骨格検査においても，催奇形性を含め，投薬に起因する変化は認められなかった．

以上の結果より，50 mg/kg/日において死亡／瀕死例が認められたことから，母動物に対する

無毒性量は 25 mg/kg/日と結論した．また，胚・胎児発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と結論した．

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラットを用いた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

［資料番号：4.2.3.5.3-1，概要表：2.6.7.14，試験番号：[redacted]037］

雌 25 例の Sprague Dawley ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），20，40 及び 80 mg/kg/日の MT-6548 を妊娠 6 日から哺育 20 日まで反復経口投与した．検査項目は，母動物（F_0）については，一般状態，体重，摂餌量，妊娠及び分娩状態観察とし，哺育 21 日に剖検を実施した．出生児（F_1）については，一般状態，生存性，性比，体重，生後発育，性成熟，交配及び受胎能検査とし，妊娠 13 日に帝王切開を実施した．

母動物（F_0）では，いずれの投薬群においても投薬に起因した変化は認められなかった．

出生児（F_1）では，80 mg/kg/日において出生時から離乳後初期まで体重の有意な低値が認められた．その他の検査では，いずれの投薬群においても投薬に起因した変化は認められなかった．

以上の結果より，母動物（F_0）に対する無毒性量は 80 mg/kg/日，80 mg/kg/日で出生児の体重低値が見られたことから，出生児（F_1）の生後発育に対する無毒性量は 40 mg/kg/日と結論した．また，出生児（F_1）の機能発達及び生殖機能に対する無毒性量は 80 mg/kg/日と結論した．

2.6.6.7　局所刺激性試験

予定している臨床適用経路が経口投与であるため，実施しなかった．

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　免疫毒性試験

ICH S8 ガイドラインに従って，反復投与毒性試験及びがん原性試験について評価したところ，MT-6548 による明らかな免疫毒性を示唆する所見は認められなかった．更に，薬学的性質，類似構造物質の免疫毒性，薬物の分布，臨床試験における所見などに照らし，免疫毒性試験は不要と判断し実施しなかった．

2.6.6.8.2　毒性発現の機序に関する試験

2.6.6.8.2.1　*in vitro* 溶血性試験

［資料番号：4.2.3.7.3-1，概要表：2.6.7.17.C，試験番号：[redacted]0385-R1 and R2］

MT-6548 が溶血を引き起こすか否かを検討する目的で，ラット，マウス及びイヌの全血を用

いて *in vitro* 溶血性試験を実施した．0.98～1000 μmol/L の MT-6548 をラット，マウス及びイヌの全血に添加し，インキュベート後の吸光度及び pH を測定して，溶血の有無を評価した．

その結果，ラット，マウス，及びイヌの全血においてごく軽微な pH の低値が認められたが，1000 μmol/L まで溶血は認められなかった．

2.6.6.8.2.2　ラットを用いた 6 日間反復経口投与試験

［資料番号：4.2.3.7.3-2，概要表：2.6.7.17.C，試験番号：[redacted]7081］

本試験はラット 7 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.1 及び 2.6.6.3.1.2）で認められた急性期の死因として溶血の関与やその他の要因を検討することを目的に実施した．毒性評価群として雄 8 例の Sprague Dawley ラットに，1% MC 及び 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 の各媒体を用いて調製した MT-6548 を 500 mg/kg/日で 6 日間，750 mg/kg/日で 2 日間反復経口投与した．対照群には 1% MC 及び 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 を各々投与した．更に各群 3 例を用いて 7 日間の回復性試験を実施した．検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査（血液凝固検査含む），血液生化学的検査，尿検査，尿生化学的検査，器官重量，剖検及び病理組織学的検査とした．更に，TK 群を設けて，初回投与日及び最終投与日に TK 測定を実施した．また，テレメトリー送信機を埋め込んだ Sprague Dawley ラットの雌雄合わせて 9 例に 1% MC 及び 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 の各媒体を用いて調製した MT-6548 の 500 mg/kg/日を 6 日間反復経口投与して，無麻酔無拘束下における心拍数，血圧（収縮期，拡張期，平均），脈圧及び体温を測定した．

MT-6548 を 500 mg/kg/日で 1% MC を媒体にした群で 2 例が死亡し，0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 を媒体にした群で 1 例が瀕死例となった．死亡／瀕死例及び生存例では，円背位，粗毛，活動性低下，努力呼吸，体重減少及び摂餌量の低値などが認められた．血液学的検査，血液生化学的検査で，赤血球系パラメータの高値，血清の赤褐色化，ALT，AST，ソルビトール脱水素酵素，GGT，尿素窒素及びクレアチニンの高値が認められた．

覚醒下テレメトリーを用いた 500 mg/kg/日で血圧及び脈圧の軽度な低下が認められたが，心拍数の変化は認められず，瀕死例との関連はなかった．

TK 測定の結果，全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は 500 mg/kg/日で飽和した．1% MC 及び 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 の媒体で明確な曝露差は認められず，反復投与後の明確な曝露の蓄積は認められなかった．

死亡した 1 例では，肺の重度出血が死因と考えられた．その他の死亡／瀕死例では，MT-6548 の薬理作用の過剰発現に関連した胸腺のリンパ球枯渇，脾臓の髄外造血亢進，肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化や単細胞壊死の増加及び髄外造血亢進，腎臓で赤橙色小滴の尿細管内沈着を特徴とする尿細管変性などの変化が認められた．しかしながら，他の死亡例では赤血球形態，血清総ビリルビンなどの明確な溶血性変化は認められなかった．以上より，急性期の死亡原因は溶血性変化に伴うヘモグロビン尿性腎症やメトヘモグロビン血症に起因する単一要因ではなく，動物の状態悪化に伴う複合的要因であると判断した．

2.6.6.8.3　依存性試験

安全性薬理試験により中枢神経系に対する毒性は認められていないことから，依存性試験は不要と判断し実施しなかった．

2.6.6.8.4　代謝物の毒性試験

安全性評価が必要な代謝物は存在しなかったため，代謝物単独の毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.8.5　不純物の毒性試験

ICH Q3A (R2)ガイドライン及び ICH Q3B (R2)ガイドラインに規定された安全性確認の必要な閾値を超える不純物はなかったため，個々の不純物に対する非臨床安全性試験は実施しなかった．ICH M7 (R1)ガイドラインに従って実施された，実際の不純物及び潜在的な不純物の遺伝毒性評価結果については，［2.3.S.2.6］項に記載されている．製造工程における管理の詳細については，［2.3.S.2.3］項及び［2.3.S.2.4］項に，原薬の規格及び試験法については［2.3.S.4.1］項にそれぞれ記載されている．

2.6.6.8.6　その他の試験

2.6.6.8.6.1　光毒性試験

2.6.6.8.6.1.1　光吸収スペクトル

［資料番号：4.2.3.7.7-1，概要表：2.6.7.17.G，試験番号：[redacted]1158017］

MT-6548 の光吸収スペクトルを測定した結果，MT-6548 は 315 nm で極大吸収を示した．290 から 700 nm の波長においてモル吸光係数（以下，MEC）が 1000 L mol^{-1} cm^{-1} を上回ったために，光毒性を引き起こす可能性があると判断した．

2.6.6.8.6.1.2　哺乳類培養細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験

［資料番号：4.2.3.7.7-2，概要表：2.6.7.17.G，試験番号：[redacted]001］

BALB/c 3T3 細胞に 0.05～153 µg/mL の MT-6548 を 1 時間曝露した後，光照射［紫外線 A（以下，UVA）量として 2.5 J/cm^2，25 分間以上］又は非照射の条件下で処理し，細胞へのニュートラルレッドの取り込み量を測定して細胞生存率が 50%減少する濃度（以下，IC_{50} 値）を算出した．陰性対照には L-Histidine を，陽性対照にはクロルプロマジンを用いた．

その結果，光照射時及び非照射時の IC_{50} 値は，それぞれ 0.864 µg/mL 及び>153.35 µg/mL で

あった．MT-6548 の光毒性係数（以下，PIF）は 179.55，平均光作用（以下，MPE）は 0.403 であった．PIF が 5 を超え，MPE が 0.15 を超えたことから，MT-6548 は光毒性のポテンシャルを有するものと結論した．なお，陽性対照クロルプロマジンの PIF は 40 であった．

2.6.6.8.6.1.3　有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験

［資料番号：4.2.3.7.7-3，概要表：2.6.7.17.G，試験番号：20055304］

MT-6548 は *in vitro* 光毒性試験において光毒性のポテンシャルを示したため，*in vivo* 光毒性試験を実施した．雌各 5 例の Long-Evans ラットに，0（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80），60，180 及び 400 mg/kg/日の MT-6548 を 1 日 1 回連続 3 日間経口投与した．陽性対照として，雌 3 例に 8-メトキシソラレン（以下，8-MOP）の 50 mg/kg を単回投与した．麻酔をかけたラットの背部皮膚の軽度及び暗色の色素沈着部位に紫外線（以下，UV），UVA 及び紫外線 B（UVB），を，最終投与の 42～46 分間後から，0，60 及び 180 mg/kg/日，並びに陽性対照群では約 60 分間，400 mg/kg/日では 120 分間照射した．UV 照射時間は MT-6548 の t_{max} をもとに設定した．UVA 線量は 10.3～11.3 J/cm^2 であった．検査項目は，体重測定，皮膚反応，及び眼科学的検査とした．UV 照射の 3 日後に，生存ラットを安楽死させ，眼球を病理組織学的検査のために保存したが，眼科学的検査で被験物質の影響が認められなかったことから，眼球の病理組織学的検査は実施しなかった．

その結果，400 mg/kg/日までの MT-6548 投与により，眼又は皮膚に，UV 照射による影響は認められなかった．一方，8-MOP 投薬群では皮膚及び眼球には，痂疲，角膜浮腫など光毒性の影響が認められた．

なお，400 mg/kg/日では被験物質投与により 2 例の死亡が認められた．400 mg/kg/日では状態悪化が認められたことから，死亡動物では麻酔と UV 照射処置での拘束により増強された可能性がある．

以上の結果より，MT-6548 は本試験条件下では光毒性は認められず，無毒性量は 400 mg/kg/日と結論した．

2.6.6.9　考察及び結論

MT-6548 の安全性評価として，単回経口投与毒性試験，反復経口投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験及び光毒性試験を実施した．そのほか，反復投与毒性試験で認められた急性期の死亡原因を検討することを目的として機序検討試験を実施した．

保存期の慢性腎不全患者及び透析期の慢性腎不全患者における維持投与量の上限量は 600 mg である．エスノブリッジング試験（CI-0020 試験）において日本人健常人に MT-6548 600 mg/日を 10 日間反復投与した際の C_{max} は 84800 ng/mL（総薬物濃度：たん白結合型+遊離型．以下，総薬物濃度），254 ng/mL（遊離型），AUC はそれぞれ 624000 ng·h/mL（総薬物濃度），1872 ng·h/mL（遊離型）であった［2.7.6.9］．以下の考察において安全域を議論する場合には，この数値に基づいた（表 2.6.6.9－1）．

表 2.6.6.9－1　各種毒性試験の無毒性量における安全域

試験種	無毒性量（mg/kg/日）	AUC（ng·h/mL）[a]		安全域 [b]	
		総薬物濃度	遊離型 [c]	総薬物濃度	遊離型
ラット一般毒性，6 ヶ月	40	250500	2255	0.4	1.2
		285300	2568	0.5	1.4
イヌ一般毒性，9 ヶ月	雄：50 雌：25	76960	1462	0.1	0.8
		46270	879	0.1	0.5
ラットがん原性	20	156000	1404	0.3	0.8
		191000	1719	0.3	0.9
マウスがん原性	50	94700	4072	0.2	2.2
		167000	7181	0.3	3.8
ラット受胎能・初期胚発生	120 [d]	913300 [e]	12786	1.5	6.8
		892200 [e]	12491	1.4	6.7
ラット胚・胎児発生	80 [f]	1007000	14098	1.6	7.5
ウサギ胚・胎児発生	50 [f]	99500	796	0.2	0.4
ラット出生前後発生・母体機能	40 [g]	244500 [h]	2201	0.4	1.2
	80 [i]	720200 [e]	10083	1.2	5.4
in vivo 光毒性	400	2948000 [j]	41272	4.7	22

a) 特に明記していない場合は各試験の最終 TK 測定日の値を記載し，上段に雄，下段に雌の曝露量を記載
b) 日本人健常人に MT-6548 600 mg/日を 10 日間反復投与した際の AUC（総薬物濃度は 624000 ng·h/mL，遊離型は 1872 ng·h/mL）に対する比率
c) 各動物種のたん白結合率は［2.6.4.4.3］項に記載されている各濃度の値のうち，無毒性量における C_{max} の値が最も近い濃度のたん白結合率を使用
d) 受胎能・初期胚発生に対する無毒性量
e) ラット 4 週間反復投与毒性試験の曝露量（Day 28）を使用
f) 胚・胎児発生に対する無毒性量
g) 出生児（F_1）の生後発育に対する無毒性量
h) ラット 3 ヶ月間反復投与毒性試験の雌の曝露量（Day 90）を使用
i) 出生児（F_1）の機能発達及び生殖機能に対する無毒性量
j) ラット 4 週間反復投与毒性試験における雄 200 mg/kg/日の曝露量（Day 1）を 2 倍して使用

単回投与毒性

単回経口投与時の概略の致死量は，ラットでは 2000 mg/kg 超，イヌでは 700 mg/kg 超であった．

反復投与毒性

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施し，ラットには 20～2000 mg/kg/日を 6 ヶ月間まで，イヌには 10～400 mg/kg/日を 9 ヶ月間まで，それぞれ経口投与した．TK 測定の結果，日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度を考慮すると，いずれの種においても十分な曝露条件下での評価が行われたと考えられた．反復投与毒性試験での最小致死量は，ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験では 60 mg/kg/日，及びイヌ 9 ヶ月間反復投与毒性試験では 50 mg/kg/日であった。

ラットの無毒性量は，6 ヶ月間反復投与毒性試験において 60 mg/kg/日で死亡が認められたことから 40 mg/kg/日，イヌの無毒性量は，9 ヶ月間反復投与毒性試験において，50 mg/kg/日の雌の 1 例で見られた瀕死に基づき，雄で 50 mg/kg/日，雌で 25 mg/kg/日と結論した．日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は，ラットは雄で 1.2 倍（遊離型），0.4 倍（総薬物濃度），雌で 1.4 倍（遊離型），0.5 倍（総薬物濃度），イヌは雄で 0.8 倍（遊離型），0.1 倍（総薬物濃度），雌で 0.5 倍（遊離型），0.1 倍（総薬物濃度）であった．

ラットにおける主な毒性は過剰な薬理作用に基づく赤血球増加に関連した変化であった．すなわち，HIF 安定化による赤血球増加に基づく変化の増悪化が種々の臓器で認められた．具体的には，病理組織学的検査において心臓，腎臓，肺，骨格筋，胃，回腸，盲腸などの組織でフィブリン血栓症，心臓弁における間質の増生，細胞浸潤，色素性マクロファージや壊死などが認められた．これらの所見は MT-6548 による過剰な薬理作用により RBC 数，Hb 値及び Hct 値の極度の増加に伴い血液粘度が高まったことによる血流障害に関連した変化と考えられた．同様のフィブリン血栓症に伴う変化は，赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤であるエポエチンアルファ，ダルベポエチンアルファ，ペグニンサチド，メトキシポリエチレングリコール-エポエチンベータや AMG-114 などの類薬を投与したラットで報告されている [2)]．また，消化管に壊死，びらんや潰瘍が見られたが，MT-6548 の反復投与により継続的な赤血球増加から消化管粘膜の毛細血管に血栓が生じたことによる虚血性変化に起因した変化と考えられた．EPO 産生剤を投与したラットにおいて，同様の所見が認められており，これらは胃粘膜の毛細血管内の血栓に起因した虚血性変化であることが報告されている [5)]．以上のことから，消化管の壊死，びらんや潰瘍は，薬理作用の過剰発現に基づく二次的変化であることから，血液学的検査でモニター可能であり，臨床使用で問題となる可能性は低いと判断した．

ラットを用いた 4 週間及び 3 ヶ月間の反復投与毒性試験において，赤血球増加が認められた 80/70 mg/kg/日以上で心臓弁に血栓が認められ，それに伴い間質増生，出血，好中球浸潤，色素性マクロファージなどの病理組織所見が認められた．心臓弁の所見が認められたラットの Hct 値は対照群と比較して増加していた．ラット 3 ヶ月間反復投与毒性試験において心臓弁の所見が認められた 80/70 mg/kg/日の曝露量（AUC）は雄で 261300 ng·h/mL，雌で 490900 ng·h/mL であり，日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度に対する曝露比（総薬物濃度／遊離型）はそれぞれ雄で 0.4 倍／1.3 倍，雌で 0.8 倍／3.7 倍であった．これらの心臓弁の変化はラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験では最高用量の 60 mg/kg/日まで認められず，イヌの反復投

与毒性試験でも認められなかった．同様の心臓弁の変化は，エポエチンアルファ，ダルベポエチンアルファ，ペグニンサチド[2]，ロキサデュスタット[6]などの類薬を投与したラット並びに高所低酸素症のモデルラット[7]で発現することが報告されている．一方でマウス，イヌ，及びカニクイザルでは赤血球増加の状態で心臓弁の組織病理学的変化は報告されていない（平均Hct 値がマウスで 45%～60%，イヌで 64%～75%，カニクイザルで 59%～69%にそれぞれ増加した条件）．類薬の EPO では非臨床試験において心臓弁の病変が見られたものの，EPO を 20 年間投与された患者では本所見は認められなかったとの報告がある．赤血球増加に伴う心臓弁の変化はラット特異的である可能性は考えられるものの，種差の明確な理由は不明である．

また，薬剤誘発性の心臓弁膜症として，セロトニン 5-HT_{2B}（以下，5-HT_{2B}）受容体活性化薬のフェンフルラミン／フェンテルミンや麦角誘導体（エルゴタミン，ペルゴリド）が 5-HT_{2B} 受容体刺激作用を介して心臓弁膜症を誘発することが知られている[1]．MT-6548 で見られた心臓弁の変化はこれらの弁膜症の所見とは明らかに異なっており，実際に MT-6548 は 5-HT_{2B} 受容体に対して親和性を示さなかった［2.6.2.3.1］．

以上より，MT-6548 のラット 4 週間及び 3 ヶ月間の反復投与毒性試験で認められた心臓弁の病理組織学的変化は，薬理作用に関連した赤血球増加に伴い血栓が形成し，血栓に対する反応として，間質増生，出血などが認められたものと考えられた．血液学的検査でモニター可能かつ可逆的な変化であることから臨床使用で問題となる可能性は低いと判断した．イヌでは認められず，類薬でもラット以外の動物種で報告はないことからラットに特異的な変化である可能性はあるが，種差に関する明確な理由は不明である．

6 ヶ月間のラット反復投与毒性試験で無毒性量は 40 mg/kg/日であり，日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 1.2 倍（遊離型），0.4 倍（総薬物濃度），雌で 1.4 倍（遊離型），0.5 倍（総薬物濃度）であった．4 週間から 6 ヶ月間の反復投与毒性試験において認められた主な毒性変化は赤血球増加に関連した変化であり，試験間で大きく変わらなかった．赤血球増加は回復性があり，臨床においてモニター可能である．更に，慢性腎臓病（以下，CKD）患者と正常ラットでは Hb 値が異なり，CKD 患者は目標値として 11～13 g/dL であるのに対して，ラットの毒性試験では 20 g/dL を超えることも考え合わせると，MT-6548 の臨床使用において，ラットの毒性試験で認められた赤血球増加に関連した変化が問題となる可能性は低いと結論した．

イヌを用いた反復投与毒性試験では薬理作用に基づく変化に加えて嘔吐が見られ，14 日間及び 4 週間の反復投与毒性試験では 120 mg/kg/日以上で嘔吐とそれに関連した体重増加量の低値又は体重減少が主に投与量を制限する毒性であった．3 ヶ月間反復投与毒性試験では投与量を制限する変化として薬理作用の過剰発現の変化が 90 mg/kg/日で見られた．9 ヶ月間反復投与毒性試験では，50 mg/kg/日の投与量の雌の 1 例で瀕死が見られた．この個体では，瀕死期解剖の前に Hct 値を含む赤血球系パラメータが著しく高値であり，状態悪化の原因は粘性を伴った血球成分が血管内に形成されることにに関連した毒性によるものと考えられた．また，この個体の曝露量は 208000 ng·h/mL であり，50 mg/kg/日の雌雄の曝露量の平均値に対して 2 倍以上であった．この個体の曝露量は日本人健常人に 600 mg を投与後の曝露量に対し 0.2 倍／

2.2 倍（総薬物濃度／遊離型）に相当した．

イヌに特有な変化として，14 日間以上の反復投与毒性試験（投与量：10～360 mg/kg/日）で，副腎皮質において，小型のリンパ球及び大型の単核細胞を主体とし，まれに好中球，形質細胞及び壊死細胞を含む単核細胞浸潤，肥大した多核細胞などの病理組織所見が認められた．透過型電子顕微鏡検査の結果，肥大細胞の細胞質は高電子密度化しており，コレステリン裂隙を示唆する多数の明瞭な針状物が認められた．また，ミトコンドリアはしばしば腫大し，拡張したクリステを有しており，形態学的特徴から副腎皮質細胞と考えられた．これらの所見は完全に消失しないものの，回復性のある変化であった．これらの副腎の変化は 10 mg/kg/日以上で認められており，その曝露量（イヌ 9 ヶ月間反復投与毒性試験，Day 274）は AUC で雄が 4563 ng·h/mL，雌が 8019 ng·h/mL であった．これはヒト 600 mg の曝露量に対してそれぞれ雄が 0.01 倍／0.04 倍（総薬物濃度／遊離型），雌が 0.01 倍／0.1 倍（総薬物濃度／遊離型）に相当する濃度であり，副腎の所見は Hb 値増加の程度に関係なく認められたことから，薬理作用との関連は低いと考えられた．14 日間，4 週間及び 3 ヶ月間の反復投与毒性試験においては，90/65 mg/kg/日以上の投与量で，単核細胞の集簇内に壊死細胞が認められた．その曝露量（イヌ 3 ヶ月間反復投与毒性試験，Day 90）は AUC で雄が 277500 ng·h/mL，雌が 328700 ng·h/mL であり，これはヒト 600 mg の曝露量に対してそれぞれ雄が 0.4 倍／4.2 倍（総薬物濃度／遊離型），雌が 0.5 倍／4.9 倍（総薬物濃度／遊離型）に相当する濃度であった．9 ヶ月間の試験では最高用量である 50 mg/kg/日において壊死性の変化は認められず，曝露量が 150400 ng·h/mL と高い個体においても副腎皮質に壊死細胞は認められなかった（安全域は総薬物濃度／遊離型：0.2 倍／2.2 倍）．副腎における変化は以下の理由から毒性学的意義は低いと考える．1）副腎において病理学的変化が見られる細胞は少数であり，副腎機能に影響する可能性が低いことから，無症候性のものであると考えられる．2）副腎機能不全に関連する副腎重量の変化，血清電解質の異常及び関連症状が見られていない．なお，血清 K 値については 14 日間以上 3 ヶ月までのイヌの反復投与毒性試験で 45 mg/kg/日以上で高値が見られたが，副腎所見の有無と血清 K 値に明らかな関連は認められなかった．3）すべての変化が回復期間を通じて完全に消失しないものの，可逆性変化である．4）同様の変化はマウス及びラットでは認められておらず，イヌの副腎に特有の変化である．

第三相臨床試験において副腎機能を評価する目的でデヒドロエピアンドロステロン硫酸（以下，DHEA-S）を測定した結果，MT-6548 投与後に DHEA-S に顕著な変化が認められなかった［2.7.4.3］．このことから，前述のイヌで見られた副腎の病理組織所見は，患者における臨床安全性の懸念に結びつく可能性は低いと考えられる．

遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性であった．CHO 細胞を用いる染色体異常試験及び GreenScreen Assay において陽性であったが，ラットを用いた末梢血リンパ球染色体異常試験及びラットを用いた肝コメットアッセイでは陰性であり，MT-6548 の遺伝毒性に問題ないと結論した．

がん原性

ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験において，投薬に関連する腫瘍発現の増加は認められなかった. 投与 360 日における 20 mg/kg/日の AUC は, 雌雄でそれぞれ 156000 ng · h/mL 及び 191000 ng·h/mL であった．日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 0.8 倍（遊離型），0.3 倍（総薬物濃度），雌で 0.9 倍（遊離型），0.3 倍（総薬物濃度）であった．また，rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間反復経口投与がん原性試験においても，投薬に関連する腫瘍発現の増加は認められず，50 mg/kg/日の投与 180 日の AUC の雌雄でそれぞれ 94700 ng· h/mL 及び 167000 ng· h/mL であった．日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 2.2 倍（遊離型），0.2 倍（総薬物濃度），雌で 3.8 倍（遊離型），0.3 倍（総薬物濃度）であった.

HIF の負制御因子であるプロリン水酸化酵素（以下，PHD）及び von Hippel-Lindau（以下，VHL）たん白を含む HIF 経路の変化が，種々のヒト腫瘍で確認されている．大腸がんでは，PHD 発現が低下する [8),9)]が，非小細胞性肺がん [10),11)]及び腎臓がん [12)]では増加する．HIF の発現増加及び HIF たん白の活性化突然変異は，腎臓がん [13)]，前立腺がん [14)]及び非小細胞性肺がん [15)]で認められるが，婦人科系がん [16)]では，無増悪生存期間及び全生存期間の短縮とも関連する．また，体細胞突然変異又は VHL 発現欠損による HIF たん白レベルの増加が，血管芽腫及び淡明細胞型腎細胞がんの大半で確認されている [17),18),19)]．更に，いくつかの PHD ノックアウト動物 [20),21)]において過形成が認められている．このように，動物とヒトの両者において，HIF 経路を構成するたん白の変化と発がん作用との関連性を示す文献は多いが，HIF 経路の持続的なアップレギュレーションと発がんとの関連性が示されている一方で，ヒト腫瘍では PHD のアップレギュレーション，ダウンレギュレーションのいずれも報告されており [8),9),10),11),12)]，腫瘍発生に関わる HIF 経路内の PHD の作用は，複雑でおそらく組織依存性である.

MT-6548 のマウス及びラットのがん原性試験では，検討した最高用量で Hb 値及び他の赤血球系パラメータの増加が認められていることから，HIF 経路が薬理学的に活性化されていることが示唆されているが，陰性結果が得られている．この結果を支持する報告として，他の PHD 阻害剤のがん原性試験においても陰性結果が得られている [6),22)].

以上のように，HIF 経路の活性化が動物及びヒトにおける腫瘍形成と関連することを示唆する遺伝子解析結果が報告されているものの，がん原性試験の結果，MT-6548 の薬理作用による HIF 経路の活性化に基づくがん原性のリスクは低いと結論付けた.

生殖発生毒性

ラット及びウサギを用いて生殖発生毒性を評価した．安全域の評価に際して，雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験, 並びにラットを用いた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については，ラット 4 週間又は 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験の曝露量（Day 28 又は Day 90）を用いた.

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，最高用量

（120 mg/kg/日）まで受胎能及び初期胚発生に影響は認められず，無毒性量は 120 mg/kg/日であった．本用量と日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は雄で 6.8 倍（遊離型），1.5 倍（総薬物濃度），雌で 6.7 倍（遊離型），1.4 倍（総薬物濃度）であった．

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，催奇形性は認められなかった．ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では，80 mg/kg/日以上において母動物の体重増加量及び摂餌量の低値，また，160 mg/kg/日において胎児体重の低値及び骨化不全が見られた．骨化不全は子宮 - 胎盤血流や栄養状態など母体の生理学的因子に依存して発現する変化であり，発達に関する MT-6548 の直接的な影響ではないと考えられた．ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，最高用量（50 mg/kg/日）まで胚・胎児毒性を示す所見は見られなかった．胚・胎児発生に対する無毒性量はラット及びウサギでそれぞれ 80 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日であり，安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースでそれぞれ 7.5 倍及び 1.6 倍，0.4 倍及び 0.2 倍であった．

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，80 mg/kg/日で出生児（F_1）の体重の低値が見られたことから，出生児（F_1）の生後発育に対する無毒性量は 40 mg/kg/日であった．また，出生児（F_1）の機能発達及び生殖機能に対する影響は最高用量（80 mg/kg/日）まで認められず，無毒性量は 80 mg/kg/日であった．安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースでそれぞれ 1.2 倍及び 0.4 倍，5.4 倍及び 1.2 倍であった．

その他の試験

ラット 7 日間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.1 及び 2.6.6.3.1.2）の 500 mg/kg/日以上で認められた急性期死亡の原因究明として，*in vitro* 溶血性試験及びラットを用いた 6 日間反復投与試験を実施した．ラット，マウス及びイヌの全血を用いた *in vitro* 溶血性試験では，1000 µmol/L まで溶血は認められなかった．ラットを用いた 6 日間反復投与試験では，500 mg/kg/日の毒性評価群で死亡／瀕死例が 3 例認められ，1 例では肺における重度の出血が死因である可能性が高いと判断したが，他の 2 例では死因を特定できず，複合的な要因によるものと推察された．以上より，ラットの 7 日間反復投与毒性試験で認められた急性期死亡の死因は複合的な要因と推察された．

BALB/c 3T3 細胞を用いた光細胞毒性試験で陽性であったが，ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験では，400 mg/kg/日まで眼又は皮膚に影響は認められず，無毒性量は 400 mg/kg/日と結論した．

ラットに MT-6548 の 400 mg/kg を投与したときの血漿中 C_{max}，AUC はラット 4 週間反復投与毒性試験の 200 mg/kg の TK データから外挿すると 369000 ng/mL，2948000 ng·h/mL と推定される［2.6.7.7.B］．日本人健常人に 600 mg を投与後の血漿中薬物濃度との安全域は遊離型及び総薬物濃度ベースで C_{max} に対して 20 倍及び 4.4 倍，AUC ではそれぞれ 22 倍及び 4.7 倍であった．以上のとおり，安全域は十分であり，MT-6548 の光毒性リスクは低いと判断した．

結論

以上のように, MT-6548 の毒性試験において, 薬理作用に関連する種々の変化が見られたが, 臨床使用に問題となるような重篤な毒性は見られなかった.

イヌにおいてのみ副腎に非増殖性の所見が認められたが, ヒトにおいて問題となる可能性は低いと考えられた.

遺伝毒性のリスクはなく，がん原性については，MT-6548 に関連する腫瘍の発生は認められなかった．生殖発生毒性試験では，受胎能への影響はなく，離乳後初期まで出生児（F_1）の体重の低値が認められたが, 胚･胎児致死性, 催奇形性は認められなかった. 光毒性に関しては, *in vivo* 及び *in vitro* の試験結果，MT-6548 の光毒性リスクは低いと判断した.

以上，MT-6548 は予定している臨床用量において安全に使用することができ，重篤な副作用を起こす可能性は低いと結論した.

2.6.6.10　図表

本文中に記載した.

2.6.6.11　参考文献

1) Andrejak M, Tribouilly C. Drug-induced valvular heart disease: an update. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106(5):333-9.［資料番号：4.3-25］
2) Andrews DA, Pyrah ITG, Boren BM, Tannehill-Gregg SH, Lightfoot-Dunn RM. High hematocrit resulting from administration of erythropoiesis-stimulating agents is not fully predictive of mortality or toxicities in preclinical species. Toxicol Pathol. 2014;42(3):510-23.［資料番号：4.3-26］
3) Takaoka M, Sehata S, Maejima T, Imai T, Torii M, Satoh H, et al. Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2 transgenic mice. Toxicol Pathol. 2003;31:191-9.［資料番号：4.3-27］
4) Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D. Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: review of internal data and published literature. Toxicologic Pathology. 2012;40(4):614-23.［資料番号：4.3-28］
5) Wang T, Leng YF, Zhang Y, Xue X, Kang YQ, Zhang Y. Oxidative stress and hypoxia-induced factor 1α expression in gastric ischemia. World J Gastroenterol 2011;17:1915-22.［資料番号：4.3-29］
6) Beck J, Henschel C, Chou J, Lin A, Del Balzo U. Evaluation of the carcinogenic potential of Roxadustat (FG-4592), a small molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase in CD-1 mice and Sprague Dawley rats. Int J Toxicol. 2017;36(6):427-39.［資料番号：4.3-30］
7) Highman B, Altland PD. Acclimatization response and pathologic changes in rats at an altitude of 25,000 feet. AMA Arch Pathol. 1949; 48(6):503-15.［資料番号：4.3-31］
8) Xie G, Zheng L, Ou J, Huang H, He J, Li J, et al. Low expression of prolyl hydroxylase 2 is associated with tumor grade and poor prognosis in patients with colorectal cancer. Experimental Biology and Medicine; 2012;237(7):860-6.［資料番号：4.3-32］

9) Rawluszko AA, Bujnicka KE, Horbacka K, Krokowicz P, Jagodzinski PP. Expression and DNA methylation levels of prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and asparaginyl hydroxylase FIH in colorectal cancer. BMC Cancer. 2013;13:526.［資料番号：4.3-33］
10) Andersen S, Donnem T, Stenvold H, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, et al. Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival. PLoS one; 2011;6(8):e23847. doi:10.1371/journal.pone.0023847.［資料番号：4.3-34］
11) Che J, Jiang D, Zheng Y, Zhu B, Zhang P, Lu D, et al. Polymorphism in PHD1 gene and risk of non-small cell lung cancer in a Chinese population. Tumor Biol. 2014;35:8921-5.［資料番号：4.3-35］
12) Kaufmann MR, Schraml P, Hermanns T, Wenger RH, Camenisch G. Onconeuronal antigen Cdr2 correlates with HIF prolyl-4-hydroxylase PHD1 and worse prognosis in renal cell carcinoma. Experimental and Molecular Pathology. 2013;94:453-7.［資料番号：4.3-36］
13) Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: Novel role of fumarate in regulation of HIF stability. Cancer Cell. 2005;8:143-53.［資料番号：4.3-37］
14) Fu XS, Choi E, Bubley GJ, Balk SP. Identification of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) polymorphism as a mutation in prostate cancer that prevents normoxia-induced degradation. The Prostate. 2005;63:215-21.［資料番号：4.3-38］
15) Kuo WH, Shih CM, Lin CW, Cheng WE, Chen SC, Chen W, et al. Association of hypoxia inducible factor-1 α polymorphisms with susceptibility to non-small-cell lung cancer. Translational Research. 2012;159:42-50.［資料番号：4.3-39］
16) Seeber LM, Horrée N, Vooijs MA, Heintz AP, van der Wall E, Verheijen RH, et al. The role of hypoxia inducible factor-1alpha in gynecological cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2011;78:173-84.［資料番号：4.3-40］
17) Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, Murray PG, Morgan NV, Sowter HM, et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. Cancer Cell. 2002;1:459-68.［資料番号：4.3-41］
18) Kim WY, Kaelin WG. Role af VHL gene mutation in human cancer. J Clin Oncol. 2004;22:4991-5004.［資料番号：4.3-42］
19) Zhang T, Niu X, Liao L, Cho EA, Yang H. The contributions of HIF-target genes to tumor growth in RCC. PLoS ONE. 2013;8(11):e80544.［資料番号：4.3-43］
20) Pan J, Yeger H, Ratcliffe P, Bishop T, Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroepithelial bodies (NEB) in lungs of prolyl hydroxylase-1 (PHD-1) deficient mice. Adv Exp Med Biol. 2012;758:149-55.［資料番号：4.3-44］
21) Pan J, Bishop T, Ratcliffe PJ, Yeger H, Cutz E. Hyperplasia and hypertrophy of pulmonary neuroepithelial bodies, presumed airway hypoxia sensors, in hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-deficient mice. Hypoxia. 2016;4:69-80.［資料番号：4.3-45］
22) Beck J, Meier-Davis S, Henschel C, Chou J, Lin A, del Balzo U. Evaluation of the carcinogenic potential of FG-2216, a small molecule inhibitor of HIF-PH in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Int J Toxicol. 2011;30(1):109-10.［資料番号：4.3-46］

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

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

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
2.6.7　毒性試験概要表 6
2.6.7.1　毒性試験一覧表 6
2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表 13
2.6.7.3　トキシコキネティクス：成績の一覧表 16
2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット） 16
2.6.7.3.B　トキシコキネティクス：成績の一覧表（イヌ） 25
2.6.7.3.C　トキシコキネティクス：成績の一覧表（マウス） 28
2.6.7.3.D　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ウサギ） 31
2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧 33
2.6.7.5　単回投与毒性試験 34
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 35
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 37
2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間 37
2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間 43
2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間 54
2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間 67
2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間 75
2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間 81
2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：イヌ 3 ヶ月間 87
2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：イヌ 9 ヶ月間 92
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 95
2.6.7.8.A　*In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験 95
2.6.7.8.B　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 98
2.6.7.8.C　*In vitro* 遺伝毒性試験：GreenScreen Assay 100
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 101
2.6.7.9.A　*In vivo* 遺伝毒性試験：ラット末梢血リンパ球を用いた in vivo 染色体異常試験 101
2.6.7.9.B　*In vivo* 遺伝毒性試験：ラット肝細胞を用いた in vivo コメットアッセイ 103
2.6.7.10　がん原性試験 104
2.6.7.10.A　がん原性試験：ラットを用いた 104 週間（2 年間）がん原性試験 104
2.6.7.10.B　がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験 110
2.6.7.10.C　がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定

試験 116
2.6.7.10.D がん原性試験：rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間（6 ヶ月間）がん原性試験 122
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 126
2.6.7.12　生殖発生毒性：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 127
2.6.7.13　生殖発生毒性：胚・胎児発生に関する試験 131
2.6.7.13.A 生殖発生毒性：ラット胚・胎児発生に関する試験 131
2.6.7.13.B 生殖発生毒性：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 135
2.6.7.14　生殖発生毒性：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 137
2.6.7.15　新生児を用いた試験 141
2.6.7.16　局所刺激性試験 141
2.6.7.17　その他の毒性試験 141
2.6.7.17.A 抗原性試験 141
2.6.7.17.B 免疫毒性試験 141
2.6.7.17.C 毒性発現の機序に関する試験 142
2.6.7.17.D 依存性試験 143
2.6.7.17.E 代謝物の毒性試験 143
2.6.7.17.F 不純物の毒性試験 143
2.6.7.17.G その他の試験 144

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0.25% hydroxypropyl methylcellulose - 0.1% Tween® 80	—
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BLQ	below the limit of quantification	定量限界未満
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CK-BB	BB form creatine kinase	脳型クレアチンキナーゼ
CK-MM	MM form creatine kinase	骨格筋型クレアチンキナーゼ
C_{max}	maximum plasma concentration after administration	最高血漿中濃度
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γグルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
h	hour	時間
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MC	methylcellulose	メチルセルロース
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular Hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MI	mitotic index	有糸分裂指数

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
MPE	mean photo effect	平均光作用
NA	not applicable	適用せず，該当せず
NC	not calculated	算出されず
ND	not detected	検出されず
NE	not examined	実施せず
NR	result not reported	報告されず
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
S9	9000 g supernatant-derived cell extract	9000 g 遠心上清由来細胞抽出物
SD	standard deviation	標準偏差
SEM	standard error of mean	標本平均についての標準誤差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life in plasma concentration-time course	血漿中濃度推移末端消失相の半減期
Tg	transgenic	トランスジェニック
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

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：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口	単回	0, 400, 1000, 2000	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]0154	［4.2.3.1-1］
	イヌ／ビーグル	カプセル 経口	単回	300, 450, 700	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]0153	［4.2.3.1-2］
反復投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口	7 日間	0, 200, 750, 2000	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]0195	［4.2.3.2-1］
	ラット／Sprague Dawley	経口	7 日間	0, 400, 500, 600	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]0264	［4.2.3.2-2］

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口	14 日間	0, 60, 120, 180, 360	適	[redacted]米国	[redacted]00006	［4.2.3.2-3］
	ラット／Sprague Dawley	経口	7 日間	0, 30, 120, 360	非適	[redacted]米国	[redacted]00016	［4.2.3.2-4］
	ラット／Sprague Dawley	経口	14 日間	0, 30, 120, 240	適	[redacted]米国	[redacted]00019	［4.2.3.2-5］
	ラット／Sprague Dawley	経口	28 日間（4 週間）	0, 40, 80, 120, 200	適	[redacted]米国	[redacted]00028	［4.2.3.2-6］
	ラット／Sprague Dawley	経口	90 日間（3 ヶ月間）	0, 40, 80/70, 120/90	適	[redacted]米国	20002194	［4.2.3.2-7］
	ラット／Sprague Dawley	経口	182 日間（6 ヶ月間）	0, 20, 40, 60	適	[redacted]米国	20008611	［4.2.3.2-8］

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	イヌ／ビーグル	経口	7 日間	0, 50, 150, 400	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]0193	［4.2.3.2-9］
	イヌ／ビーグル	経口	14 日間	0, 30, 60, 120, 360	適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]00007	［4.2.3.2-10］
	イヌ／ビーグル	経口	28 日間 （4 週間）	0, 30, 60, 60+鉄, 120	適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]00029	［4.2.3.2-11］
	イヌ／ビーグル	経口	90 日間 （3 ヶ月間）	0, 25, 45, 90/65	適	[redacted] 米国[redacted]	20002195	［4.2.3.2-12］
	イヌ／ビーグル	経口	274 日間 （9 ヶ月間）	0, 10, 25, 50	適	[redacted] 米国[redacted]	20008612	［4.2.3.2-13］

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌（TA98, TA100，TA1535 及び TA1537）並びに大腸菌（WP2 *uvr*A）	*in vitro*	NA	5000 µg/plate まで	適	[redacted]米国[redacted]	[redacted]503[redacted]	［4.2.3.3.1-1］
	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞	*in vitro*	NA	250 µg/mL まで	適	[redacted]米国[redacted]	[redacted]331[redacted]	［4.2.3.3.1-2］
	GenM-C01 及び GenM-T01 ヒト細胞株（Gentronix©, 英国マンチェスター）	*in vitro*	NA	125 µg/mL まで	非適	[redacted]米国[redacted]	[redacted]801[redacted]	［4.2.3.3.1-3］
	ラット／Sprague Dawley	経口	5 日間	0, 60, 120, 360	適	[redacted]米国[redacted]	[redacted]139[redacted]	［4.2.3.3.2-1］
	ラット／Sprague Dawley	経口	単回	0, 500, 1000, 2000	適	[redacted]米国[redacted]	[redacted]896	［4.2.3.3.2-2］

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
がん原性試験	ラット／Sprague Dawley	経口	104 週間（2 年間）	0, 2, 7, 20	適	[redacted]米国[redacted]	20057392	［4.2.3.4.1-1］
	マウス／CD-1	経口	91 日間（3 ヶ月間）	0, 25, 50, 100, 150, 200	適	[redacted]米国[redacted]	20035235	［4.2.3.4.2-1］
	マウス／CByB6F1（rasH2 非 Tg 野生型）	経口	56 日間（2 ヶ月間）	0, 50, 100, 300	適	[redacted]米国[redacted]	20074101	［4.2.3.4.2-2］
	マウス／CByB6F1（rasH2 Tg）	経口	26 週間（6 ヶ月間）	0, 5, 15, 50	適	[redacted]米国[redacted]	20092949	［4.2.3.4.2-3］

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
生殖発生毒性試験受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット／Sprague Dawley	経口	雄：交配前 28 日間，交配期間中並びに解剖（投与開始から 63 又は 64 日）まで 1 日 1 回 雌：交配前 14 日間，交配期間中並びに妊娠 7 日まで 1 日 1 回	0, 40, 80, 120	適	[redacted], 米国[redacted]	[redacted]022	［4.2.3.5.1-1］
生殖発生毒性試験胚・胎児発生	ラット／Sprague Dawley	経口	妊娠 6～17 日に 1 日 1 回	0, 40, 120, 240	非適	[redacted], 米国[redacted]	[redacted]006	［4.2.3.5.2-1］
	ラット／Sprague Dawley	経口	妊娠 6～17 日に 1 日 1 回	0, 40, 80, 160	適	[redacted], 米国[redacted]	[redacted]008	［4.2.3.5.2-2］
	ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口	非妊娠動物：1 日 1 回，最長 7 日間連日 妊娠動物：妊娠 6～18 日に 1 日 1 回	非妊娠動物：60, 120, 240, 360 妊娠動物：0, 30, 90, 150	非適	[redacted], 米国[redacted]	[redacted]007	［4.2.3.5.2-3］
	ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口	妊娠 6～18 日に 1 日 1 回	0, 10, 25, 50	適	[redacted], 米国[redacted]	[redacted]009	［4.2.3.5.2-4］
生殖発生毒性試験出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット／Sprague Dawley	経口	妊娠 6 日～哺育 20 日に 1 日 1 回	0, 20, 40, 80	適	[redacted], 米国[redacted]	[redacted]037	［4.2.3.5.3-1］

2.6.7.1　毒性試験一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験 毒性発現の機序に関する試験	全血	*in vitro*	NA	1000 µmol/L まで	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]0385-R1 and R2	[4.2.3.7.3-1]
	ラット／Sprague Dawley	経口	6 日間	0, 500, 750	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]7081	[4.2.3.7.3-2]
その他の毒性試験 光毒性試験	NA	NA	NA	NA	非適	[redacted] 中国[redacted]	[redacted]1158017	[4.2.3.7.7-1]
	BALB/c 3T3 細胞	*in vitro*	NA	153 µg/mL まで	非適	[redacted] 米国[redacted]	[redacted]01	[4.2.3.7.7-2]
	ラット／Crl:LE (Long-Evans)有色	経口	3 日間	0, 60, 180, 400	適	[redacted] 米国[redacted]	20055304	[4.2.3.7.7-3]

2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表

被験物質：MT-6548

試験の種類	試験系	投与方法／媒体	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
ラット単回経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／1% MC	0, 400, 1000, 2000	非適	[redacted]0154	［4.2.3.1-1］
イヌ単回経口投与毒性試験	ビーグル犬	経口／カプセル	300, 450, 700	非適	[redacted]0153	［4.2.3.1-2］
ラット 7 日間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／1% MC	0, 200, 750, 2000	非適	[redacted]0195	［4.2.3.2-1］
ラット 7 日間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／1% MC	0, 400, 500, 600	非適	[redacted]0264	［4.2.3.2-2］
ラット 14 日間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／1% MC	0, 60, 120, 180, 360	適	[redacted]00006	［4.2.3.2-3］
ラット 7 日間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 30, 120, 360	非適	[redacted]00016	［4.2.3.2-4］
ラット 14 日間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 30, 120, 240	適	[redacted]00019	［4.2.3.2-5］
ラット 4 週間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 40, 80, 120, 200	適	[redacted]00028	［4.2.3.2-6］
ラット 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 40, 80/70, 120/90	適	20002194	［4.2.3.2-7］
ラット 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 20, 40, 60	適	20008611	［4.2.3.2-8］

2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	試験系	投与方法／媒体	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
イヌ 7 日間反復経口投与用量設定試験	ビーグル犬	経口／1% MC	0, 50, 150, 400	非適	[redacted]0193	［4.2.3.2-9］
イヌ 14 日間反復経口投与毒性試験	ビーグル犬	経口／1% MC	0, 30, 60, 120, 360	適	[redacted]00007	［4.2.3.2-10］
イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験	ビーグル犬	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 30, 60, 60+鉄, 120	適	[redacted]00029	［4.2.3.2-11］
イヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験	ビーグル犬	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 25, 45, 90/65	適	20002195	［4.2.3.2-12］
イヌ 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験	ビーグル犬	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 10, 25, 50	適	20008612	［4.2.3.2-13］
ラット末梢血リンパ球を用いた *in vivo* 染色体異常試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 60, 120, 360	適	[redacted]139[redacted]	［4.2.3.3.2-1］
ラットがん原性試験	ラット／Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 2, 7, 20	適	20057392	［4.2.3.4.1-1］
マウスがん原性用量設定試験	CD-1 マウス	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 25, 50, 100, 150, 200	適	20035235	［4.2.3.4.2-1］

2.6.7.2　トキシコキネティクス：試験の一覧表（続き）

被験物質：MT-6548

試験の種類	試験系	投与方法／媒体	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
マウスがん原性用量設定試験	CByB6F1（rasH2 非 Tg 野生型）マウス	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 50, 100, 300	適	20074101	［4.2.3.4.2-2］
マウスがん原性試験	CByB6F1（rasH2 非 Tg 野生型）マウス	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 5, 15, 50	適	20092949	［4.2.3.4.2-3］
生殖発生毒性試験	妊娠ラット／ Sprague Dawley	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 40, 80, 160	適	[redacted]008	［4.2.3.5.2-2］
生殖発生毒性試験用量設定試験	妊娠ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 30, 90, 150	非適	[redacted]007	［4.2.3.5.2-3］
生殖発生毒性試験	妊娠ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口／0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 10, 25, 50	適	[redacted]009	［4.2.3.5.2-4］
その他の試験 ラット 6 日間反復経口投与試験	ラット／Sprague Dawley	経口／1% MC 及び 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80	0, 500, 750	非適	[redacted]7081	［4.2.3.7.3-2］

2.6.7.3　トキシコキネティクス：成績の一覧表

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		Day 1		Day 1		単回	非適	[redacted]0154
	400	NA		NA				
	1000	NA		NA				
	2000	NA		NA				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	7 日間	非適	[redacted]0195
	200	1640000	1040000	2180000	1580000			
	750	2540000	NA	3870000	NA			
	2000	3690000	NA	5350000	NA			
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		Day 1	Day 7			7 日間	非適	[redacted]0264
	400	1450000	2490000					
	500	1850000	2190000					
	600	4160000	NA					
	600 [c]	3680000	NA					
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)		Day 1	最終日 [a]	Day 1	最終日 [a]	14 日間	適	[redacted]00006
	60	476000	388000	657000	484000			
	120	1000000	951000	1480000	932000			
	180	1350000	190000	2020000	591000			
	360	1780000	831000	3540000	1030000			
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)				Day 1	Day 7	7 日間	非適	[redacted]00016
	30			NA	NA			
	120			NA	1430000			
	360			NA	2820000			

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	14 日間	適	[redacted]00019
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	30	330000	182000	170000	180000			
	120	1480000	1310000	1330000	1010000			
	240	2600000	1950000	2540000	1320000			
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	4 週間	適	[redacted]00028
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	40	252700	244400	215200	195700			
	80	561200	597900	722500	720200			
	120	1004000	913300	982300	892200			
	200	1474000	1301000	1471000	1405000			
		Day 1	Day 90	Day 1	Day 90	3 ヶ月間	適	20002194
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	40	137600	183100	227700	244500			
	80/70[b]	423700	261300	522800	490900			
	120/90[b]	557400	409000	756600	622600			
		Day 1	Day 182	Day 1	Day 182	6 ヶ月間	適	20008611
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	20	52000	118000	54590	130800			
	40	160100	250500	144600	285300			
	60	301000	231800	242300	422600			
		Day 1	Day 5			5 日間	適	[redacted]139[redacted]
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	60	NA	NA					
	120	NA	NA					
	360	NA	NA					

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 360	Day 1	Day 360	2 年間	適	20057392
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	2	4570	8630	2720	5900			
	7	19800	58100	10300	48200			
	20	105000	156000	117000	191000			
		Day 6	Day 17	Day 6	Day 17	12 日間	適	[redacted]008
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	40	NA	NA	192500	329700			
	80	NA	NA	793400	1007000			
	160	NA	NA	1501000	1046000			
		Day 1 [d]	最終日 [d]			6 日間	非適	[redacted]7081
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	500 [e]	2370000	4170000					
	750 [e]	2670000	3190000					
	500 [f]	2560000	3660000					
	750 [f]	2680000	3360000					

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
C_{max} (ng/mL)	400	Day 1 NA		Day 1 NA		単回	非適	[redacted]0154
	1000	NA		NA				
	2000	NA		NA				
C_{max} (ng/mL)	200	Day 1 130000	Day 7 135000	Day 1 173000	Day 7 124000	7 日間	非適	[redacted]0195
	750	231000	NA	204000	NA			
	2000	294000	NA	298000	NA			
C_{max} (ng/mL)	400	Day 1 104000	Day 7 178000			7 日間	非適	[redacted]0264
	500	117000	204000					
	600	248000	NA					
	600 [c]	273000	NA					
C_{max} (ng/mL)	60	Day 1 119000	最終日 [a] 94200	Day 1 154000	最終日 [a] 110000	14 日間	適	[redacted]00006
	120	180000	133000	200000	139000			
	180	172000	181000	225000	192000			
	360	196000	233000	297000	348000			
C_{max} (ng/mL)	30			Day 1 53200	Day 7 NA	7 日間	非適	[redacted]00016
	120			147000	110000			
	360			NA	148000			

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	14 日間	適	[redacted]00019
C_{max} (ng/mL)	30	51300	32300	50600	58600			
	120	162000	102000	160000	135000			
	240	218000	156000	254000	153000			
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	4 週間	適	[redacted]00028
C_{max} (ng/mL)	40	62560	54420	73670	69880			
	80	95330	90160	132400	123300			
	120	146500	97750	167300	143800			
	200	184500	126400	195000	146700			
		Day 1	Day 90	Day 1	Day 90	3 ヶ月間	適	20002194
C_{max} (ng/mL)	40	44240	39000	70410	62860			
	80/70[b]	71420	48560	91300	75610			
	120/90[b]	77220	42740	179500	65790			
		Day 1	Day 182	Day 1	Day 182	6 ヶ月間	適	20008611
C_{max} (ng/mL)	20	12590	28180	16770	36510			
	40	36120	42140	46770	57450			
	60	50400	37040	66180	55590			
		Day 1	Day 5			5 日間	適	[redacted]139[redacted]
C_{max} (ng/mL)	60	NA	NA					
	120	NA	NA					
	360	NA	NA					

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 360	Day 1	Day 360	2 年間	適	20057392
C_{max} (ng/mL)	2	1370	3570	1450	2400			
	7	6950	12900	6780	15100			
	20	21500	33400	42000	39300			
		Day 6	Day 17	Day 6	Day 17	12 日間	適	[redacted]008
C_{max} (ng/mL)	40	NA	NA	52620	46030			
	80	NA	NA	119700	77180			
	160	NA	NA	137800	94490			
		Day 1 [d]	最終日 [d]			6 日間	非適	[redacted]7081
C_{max} (ng/mL)	500 [e]	167000	195000					
	750 [e]	182000	180000					
	500 [f]	193000	197000					
	750 [f]	191000	226000					

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1		Day 1		単回	非適	[redacted]0154
t_{max} (h)	400	NA		NA				
	1000	NA		NA				
	2000	NA		NA				
		Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	7 日間	非適	[redacted]0195
t_{max} (h)	200	2.0	2.0	2.0	2.0			
	750	2.0	NA	4.0	NA			
	2000	2.0	NA	2.0	NA			
		Day 1	Day 7			7 日間	非適	[redacted]0264
t_{max} (h)	400	6.4	2.0					
	500	6.4	2.0					
	600	10.8	NA					
	600 [c]	2.0	NA					
		Day 1	最終日 [a]	Day 1	最終日 [a]	14 日間	適	[redacted]00006
t_{max} (h)	60	1.5	1.5	1.0	1.5			
	120	1.5	1.0	2.0	1.5			
	180	1.0	2.0	1.0	2.0			
	360	2.0	4.0	1.0	1.0			
				Day 1	Day 7	7 日間	非適	[redacted]00016
t_{max} (h)	30			0.5	NA			
	120			0.5	1.0			
	360			NA	6.0			

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	14 日間	適	[redacted]00019
t_{max} (h)	30	1.0	2.0	1.0	1.0			
	120	1.3	3.7	1.0	1.0			
	240	2.3	4.3	1.3	2.0			
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	4 週間	適	[redacted]00028
t_{max} (h)	40	1.0	1.3	1.0	1.0			
	80	1.0	1.0	1.0	1.0			
	120	1.7	1.0	1.0	1.0			
	200	1.0	1.3	1.0	2.0			
		Day 1	Day 90	Day 1	Day 90	3 ヶ月間	適	20002194
t_{max} (h)	40	1	1	1	1			
	80/70[b]	1	1	1	1			
	120/90[b]	2	1	1	2			
		Day 1	Day 182	Day 1	Day 182	6 ヶ月間	適	20008611
t_{max} (h)	20	1	1	1	1			
	40	1	1	1	2			
	60	1	2	1	1			
		Day 1	Day 5			5 日間	適	[redacted]139[redacted]
t_{max} (h)	60	NA	NA					
	120	NA	NA					
	360	NA	NA					

2.6.7.3.A　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ラット）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：Sprague Dawley ラット				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 360	Day 1	Day 360	2 年間	適	20057392
t_{max}	2	1	1	1	1			
(h)	7	1	1	1	1			
	20	2	1	1	1			
		Day 6	Day 17	Day 6	Day 17	12 日間	適	[redacted]008
t_{max}	40	NA	NA	1.0	1.0			
(h)	80	NA	NA	1.0	4.0			
	160	NA	NA	1.0	2.0			
		Day 1 [d]	最終日 [d]			6 日間	非適	[redacted]7081
t_{max}	500 [e]	1.0	2.0					
(h)	750 [e]	2.0	2.0					
	500 [f]	2.0	2.0					
	750 [f]	1.0	4.0					

a） Day 14（60 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日），Day 5 又は 6（180 mg/kg/日及び 360 mg/kg/日）
b） 120 mg/kg/日で被験物質に関連する死亡が発現したこと及び Day 45 の血液学的検査成績に基づき，Day 47 以降，80 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日の用量をそれぞれ 70 及び 90 mg/kg/日に減量した.
c） MT-6548 の別ロット（Lot: A0013/140）を 600 mg/kg/日の用量で投与した.
d） Day 1（750 mg/kg/日の投与初回日は Day 5），各群の最終日は Day 6
e） 媒体に 1% MC を使用
f） 媒体に 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 を使用

2.6.7.3.B　トキシコキネティクス：成績の一覧表（イヌ）

被験物質：MT-6548

項目	投与量 (mg/kg/日)	動物種：ビーグル犬				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	300	Day 1 1087701		Day 1 982509		単回	非適	[redacted]0153
	450	1301803		1628076				
	700	1617590		2008211				
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	50	Day 1 165000	Day 7 160000			7 日間	非適	[redacted]0193
	150	618000	681000					
	400	1020000	1490000					
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	30	Day 1 70300	Day 14 74800	Day 1 98100	Day 14 86500	14 日間	適	[redacted]00007
	60	213000	239000	249000	268000			
	120	491000	494000	756000	388000			
	360	1040000	954000	983000	575000			
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	30	Day 1 57480	Day 28 101800	Day 1 84850	Day 28 96710	4 週間	適	[redacted]00029
	60	267000	260400	310600	207300			
	60+鉄	207200	295000	282200	293200			
	120	724100	757700	757400	794600			
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	25	Day 1 68540	Day 90 63440	Day 1 62310	Day 90 83980	3 ヶ月間	適	20002195
	45	165000	178000	165600	253600			
	90/65 [a]	385700	277500	486300	328700			
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	10	Day 1 10560	Day 274 4563	Day 1 6513	Day 274 8019	9 ヶ月間	適	20008612
	25	64800	39780	12170	46270			
	50	139200	76960	51360	119800			

2.6.7.3.B　トキシコキネティクス：成績の一覧表（イヌ）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：ビーグル犬				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
C_{max} (ng/mL)	300	Day 1 195750		Day 1 105250		単回	非適	[redacted]0153
	450	185500		194500				
	700	226000		220000				
C_{max} (ng/mL)	50	Day 1 69900	Day 7 64100			7 日間	非適	[redacted]0193
	150	132000	155000					
	400	180000	280000					
C_{max} (ng/mL)	30	Day 1 42100	Day 14 42000	Day 1 50500	Day 14 49400	14 日間	適	[redacted]00007
	60	85400	95500	110000	110000			
	120	153000	147000	181000	120000			
	360	218000	166000	242000	153000			
C_{max} (ng/mL)	30	Day 1 35630	Day 28 46900	Day 1 52250	Day 28 64310	4 週間	適	[redacted]00029
	60	115500	119900	116100	100700			
	60+鉄	88730	111200	117300	107400			
	120	187800	162300	166100	146300			
C_{max} (ng/mL)	25	Day 1 29340	Day 90 35240	Day 1 35080	Day 90 45720	3 ヶ月間	適	20002195
	45	74920	87770	83580	107900			
	90/65 [a]	152800	106700	169600	105300			
C_{max} (ng/mL)	10	Day 1 6081	Day 274 2563	Day 1 2474	Day 274 3850	9 ヶ月間	適	20008612
	25	34700	24060	6714	30580			
	50	73820	47870	29120	68170			

2.6.7.3.B　トキシコキネティクス：成績の一覧表（イヌ）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量	動物種：ビーグル犬				投与期間	GLP 適用	試験番号
	（mg/kg/日）	雄		雌				
		Day 1		Day 1		単回	非適	[redacted]0153
t_{max}	300	4.0		4.0				
(h)	450	3.0		4.0				
	700	4.0		3.0				
		Day 1	Day 7			7 日間	非適	[redacted]0193
t_{max}	50	1.0	1.0					
(h)	150	1.0	1.4					
	400	1.4	1.8					
		Day 1	Day 14	Day 1	Day 14	14 日間	適	[redacted]00007
t_{max}	30	1.0	1.0	1.0	1.0			
(h)	60	1.2	1.0	1.0	1.0			
	120	1.0	1.2	1.4	1.4			
	360	2.0	2.3	1.4	1.4			
		Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	4 週間	適	[redacted]00029
t_{max}	30	1.0	1.0	1.0	1.0			
(h)	60	1.2	1.0	1.2	1.0			
	60+鉄	1.0	1.4	1.0	1.0			
	120	1.5	1.6	1.4	1.0			
		Day 1	Day 90	Day 1	Day 90	3 ヶ月間	適	20002195
t_{max}	25	1.2	1.0	1.0	1.0			
(h)	45	1.0	1.0	1.0	1.0			
	90/65 [a]	1.3	1.2	1.0	1.0			
		Day 1	Day 274	Day 1	Day 274	9 ヶ月間	適	20008612
t_{max}	10	1.0	1.0	1.0	1.0			
(h)	25	1.0	1.0	1.0	1.0			
	50	1.0	1.0	1.0	1.0			

a）Day 39 の血液学的検査成績に基づき，Day 43 以降の試験期間中の 90 mg/kg 群の投与量を 65 mg/kg/日に減量した.

2.6.7.3.C　トキシコキネティクス：成績の一覧表（マウス）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：マウス				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 91	Day 1	Day 91	3 ヶ月間（CD-1）	適	20035235
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	25	47300	70900	79900	89700			
	50	137000	140000	156000	164000			
	100	253000	196000	297000	289000			
	150	379000	253000	449000	367000			
	200	376000	249000	591000	745000			
		Day 1	最終日 a)	Day 1	Day 56	2 ヶ月間（CByB6F1 rasH2 非 Tg 野生型）	適	20074101
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	50	48500	82300	86000	89200			
	100	185000	156000	283000	238000			
	300	691000	453000	740000	603000			
		Day 1	Day 180	Day 1	Day 180	6 ヶ月間（CByB6F1 rasH2 Tg）	適	20092949
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·h/mL)	5	2190	2190	9120	8570			
	15	10700	8240	38800	33700			
	50	85500	94700	157000	167000			

2.6.7.3.C　トキシコキネティクス：成績の一覧表（マウス）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：マウス				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 91	Day 1	Day 91	3 ヶ月間（CD-1）	適	20035235
C_{max} (ng/mL)	25	21600	28900	27300	29500			
	50	40000	52400	54300	64000			
	100	72800	45400	69200	76900			
	150	87300	64200	95300	86400			
	200	84100	38600	75000	88900			
		Day 1	最終日 a)	Day 1	Day 56	2 ヶ月間（CByB6F1 rasH2 非 Tg 野生型）	適	20074101
C_{max} (ng/mL)	50	33400	41100	32300	41200			
	100	68400	58600	76400	81200			
	300	95400	66300	77600	114000			
		Day 1	Day 180	Day 1	Day 180	6 ヶ月間（CByB6F1 rasH2 Tg）	適	20092949
C_{max} (ng/mL)	5	1160	699	4080	3830			
	15	6130	4160	14200	12600			
	50	44300	50400	44500	56700			

2.6.7.3.C　トキシコキネティクス：成績の一覧表（マウス）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：マウス				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
		Day 1	Day 91	Day 1	Day 91	3 ヶ月間（CD-1）	適	20035235
t_{max} (h)	25	0.5	0.6	0.5	0.5			
	50	1	0.6	0.5	0.6			
	100	0.5	1.8	1	0.5			
	150	0.5	0.5	1	0.5			
	200	0.5	8	1	0.5			
		Day 1	最終日 a)	Day 1	Day 56	2 ヶ月間（CByB6F1 rasH2 非 Tg 野生型）	適	20074101
t_{max} (h)	50	1	1	1	1			
	100	1	1	1	1			
	300	1	2	1	1			
		Day 1	Day 180	Day 1	Day 180	6 ヶ月間（CByB6F1 rasH2 Tg）	適	20092949
t_{max} (h)	5	1	1	1	1			
	15	1	1	1	1			
	50	1	1	1	1			

a）　Day 29 (300 mg/kg/日）又は Day 56（50 mg/kg/日及び 100 mg/kg/日）

2.6.7.3.D　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ウサギ）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：ウサギ／ニュージーランドホワイト				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	30			妊娠 6 日 35360	妊娠 18 日 27830	13 日間	非適	[redacted]007
	90			241700	258500			
	150 [a]			535100	NA			
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·h/mL)	10	妊娠 6 日 NA	妊娠 18 日 NA	妊娠 6 日 3587	妊娠 18 日 5982	13 日間	適	[redacted]009
	25	NA	NA	4092	26520			
	50	NA	NA	48850	99500			
C_{max} (ng/mL)	30			妊娠 6 日 10210	妊娠 18 日 11800	13 日間	非適	[redacted]007
	90			92910	54740			
	150 [a]			120400	NA			
C_{max} (ng/mL)	10	妊娠 6 日 NA	妊娠 18 日 NA	妊娠 6 日 1493	妊娠 18 日 2044	13 日間	適	[redacted]009
	25	NA	NA	1667	11380			
	50	NA	NA	25400	39010			

2.6.7.3.D　トキシコキネティクス：成績の一覧表（ウサギ）（続き）

被験物質：MT-6548

項目	投与量（mg/kg/日）	動物種：ウサギ／ニュージーランドホワイト				投与期間	GLP 適用	試験番号
		雄		雌				
				妊娠 6 日	妊娠 18 日	13 日間	非適	[redacted]007
t_{max} (h)	30			1.0	1.0			
	90			1.0	1.0			
	150 [a]			1.0	NA			
		妊娠 6 日	妊娠 18 日	妊娠 6 日	妊娠 18 日	13 日間	適	[redacted]009
t_{max} (h)	10	NA	NA	1.0	1.0			
	25	NA	NA	1.0	1.0			
	50	NA	NA	1.0	1.0			

a)　150 mg/kg/日は死亡／瀕死例が発生し途中解剖したため，妊娠 6 日の結果のみ記載.

2.6.7.4　毒性試験：被験物質一覧

被験物質：MT-6548

バッチ／ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物：B504（%）	試験番号	試験の種類
申請規格：	98.0～102.0	≤0.11		
78910-04	99.0	-	[redacted]139[redacted]	ラット末梢血リンパ球を用いた *in vivo* 染色体異常試験
	99.0	-	[redacted]00006	ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験
			[redacted]00019	ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験
			[redacted]00007	イヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験
			[redacted]503[redacted]	細菌を用いた復帰突然変異試験
			[redacted]331[redacted]	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験
	99.1	-	[redacted]00028	ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]00029	イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験
			[redacted]896	ラット肝細胞を用いた *in vivo* コメットアッセイ
	98.7	-	20002194	ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験
			20002195	イヌを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験
	99.4	-	20008611	ラットを用いた 6 ヶ月間反復経口投与毒性試験
			20008612	イヌを用いた 9 ヶ月間反復経口投与毒性試験
			[redacted]022	ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
			[redacted]008	ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
			[redacted]009	ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
BD0459	99.6	≤0.05	20035235	CD-1 マウスを用いた 3 ヶ月間がん原性試験（用量設定試験）
			20055304	有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験
0002035978	101.0	≤0.05	20057392	ラットを用いた 2 年間がん原性試験
			20074101	CByB6F1 マウスを用いた 2 ヶ月間がん原性試験（用量設定試験）
			20092949	rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間がん原性試験
			[redacted]037	ラットを用いた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

-：検出されず，注：GLP 適用試験のみ記載

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：MT-6548

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
ラット／Sprague Dawley	経口（1.0% MC／懸濁液）	0, 400, 1000, 2000	雄 3 匹及び雌 3 匹	2000	NA	● 瀕死及び死亡なし ● 全投薬群の雌雄でトリグリセリドの高値 ● 1000 及び 2000 mg/kg の雄で約 10%の体重減少 ● 1000 及び 2000 mg/kg の雌雄で血小板数の高値，400 mg/kg 以上の雄で用量依存的な白血球数の高値，2000 mg/kg の雌で赤血球数，ヘモグロビン及びヘマトクリットの高値 ● 1000 mg/kg の雄及び 2000 mg/kg の雌雄で肝臓の空胞化及び炎症	[redacted]0154	[4.2.3.1-1
イヌ／ビーグル	経口（カプセル）	300, 450, 700	雄 2 匹及び雌 2 匹	700	NA	● 瀕死及び死亡なし ● 450 mg/kg 以上の雌雄で嘔吐 ● 各種 TK パラメータに性差なし（差は 2 倍未満） ● 嘔吐が原因と考えられる用量比未満の C_{max} 及び AUC の増加	[redacted]0153	[4.2.3.1-2

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：MT-6548

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
ラット／Sprague Dawley	経口（1% MC／懸濁液）	7 日間（回復期間：7 日間）	0, 200, 750, 2000	雄 9 匹及び雌 9 匹	ND	● 750 mg/kg/日以上で瀕死／死亡例が見られた. ● 活動性低下，立毛，呼吸困難，体重減少，副腎の出血及び壊死，肝臓の空胞化及び壊死，腺胃のびらん／潰瘍，リンパ球壊死及びリンパ組織の萎縮又はアポトーシス，並びにヘモグロビン尿症による赤橙色沈着物の糸球体内及び尿細管上皮内蓄積と尿細管上皮変性／壊死を特徴とする糸球体腎症が見られた. 腎臓の特殊染色では，鉄染色陰性，Hb 染色陽性であった．そのため，この変化は血管内溶血に起因した尿細管上皮変性壊死を伴うヘモグロビン尿性腎症が疑われた. ● 200 mg/kg/日では，赤血球系パラメータの高値及び脾臓における髄外造血亢進が見られた.	[redacted]0195	［4.2.3.2-1］
ラット／Sprague Dawley	経口（1% MC／懸濁液）	7 日間（回復期間：7 日間）	0, 400, 500, 600	雄 5 匹	ND	● 500 mg/kg/日以上で死亡が認められた. ● 活動性低下，立毛，喘ぎ呼吸，体重減少，トリグリセリドの高値，肝細胞のアポトーシス増加，炎症を伴う心室心筋の多巣性出血及び壊死，リンパ萎縮又はアポトーシス，胃の出血及び腺胃の多巣性びらん，並びにたん白及び顆粒円柱を伴う尿細管上皮変性／壊死と赤橙色沈着物の糸球体内及び尿細管上皮内蓄積を特徴とする糸球体腎症が認められた. ● 400 mg/kg/日で腎尿細管変性，腺胃のびらん及び炎症，脾臓及び骨髄の造血亢進が認められた. ● 400 mg/kg/日以上で体重減少，立毛，AST，ALT，LDH 及び CK の高値，グルコースの低値が，500 mg/kg/日以上で総ビリルビンの高値が認められた.	[redacted]0264	［4.2.3.2-2］

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：MT-6548

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
ラット／Sprague Dawley	経口（1% MC／懸濁液）	14 日間（回復期間：14 日間）	0, 60, 120, 180, 360	主群：雌雄各 10 匹，TK 群：雌雄各 9 匹（対照群雌雄，各 3 匹）回復群：雌雄各 5 匹	120	● 被験物質投与液の高い粘性と投与手技に起因する死亡が全群で計 51 例見られた．評価例数が不足したため 180 及び 360 mg/kg/日の安全性は評価できなかった．	[redacted]00006	［4.2.3.2-3］
ラット／Sprague Dawley	経口（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液）	7 日間（回復期間：なし）	0, 30, 120, 360	主群：雌 8 匹（対照群：雌 3 匹），TK 群：雌 3 匹	ND	● 溶媒を 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 に変更した結果，1% MC を用いた毒性試験結果の変化及び曝露の結果とほぼ同等であった．	[redacted]00016	［4.2.3.2-4］
イヌ／ビーグル	経口（1% MC／懸濁液）	7 日間（回復期間：7 日間）	0, 50, 150, 400	主群：雄 3 匹，回復群：雄 2 匹（150 及び 400 mg/kg/日）	150	● 試験期間中，瀕死及び死亡はなかった． ● 50 mg/kg/日以上で WBC 数，EPO，CK 及び LDH の高値 ● 150 mg/kg/日以上で軟便，網状赤血球数の高値，骨髄における造血亢進 ● 400 mg/kg/日で嘔吐，胸腺皮質萎縮，肝細胞の小葉中心性壊死 ● 全身曝露量は用量に応じて増加し，嘔吐が見られない用量では用量比以上の増加であった． ● 反復投与による明確な曝露量の変動はなかった．	[redacted]0193	［4.2.3.2-9］

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間

報告書の題名：AKB-6548: A 14-Day Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats

被験物質：MT-6548

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley　　投与期間：14 日間　　試験番号：[redacted]00019

投与開始週齢：8～11 週齢　　回復期間：なし　　CTD における記載箇所：[4.2.3.2-5]

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

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：120 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		120		240	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
トキシコキネティクス：n=3～4									
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1.0	1.0	1.3	1.0	2.3	1.3
	Day 14	NA	NA	2.0	1.0	3.7	1.0	4.3	2.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	51300	50600	162000	160000	218000	254000
	Day 14	BLQ	BLQ	32300	58600	102000	135000	156000	153000
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	330000	170000	1480000	1330000	2600000	2540000
	Day 14	BLQ	BLQ	182000	180000	1310000	1010000	1950000	1320000

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		120		240	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）[a]								
Day 14	418.21	-	-	-	-	-	-10.08*	-
摂餌量（g/個体/日）[b]								
Day -1～3	27.9	16.9	-	-	-	-	-18.28*	-
Day 3～5	28.4	19.9	-	-	-	-	-25.00*	-16.08*
Day 5～8	28.9	17.7	-	-	-	-	-26.64**	-
Day 8～11	28.3	18.1	-	-	-	-	-24.38**	-20.44**
Day 11～14	31.5	19.7	-	-	-	-	-19.05**	-
一般状態[c]								
皮膚の変色	-	-	-	-	3	-	3	2
皮膚の紅斑	-	-	-	-	-	5	-	16
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[d]								
網状赤血球数（10^9/L）	157.88	135.43	1.20**	1.32**	4.55**	5.00**	7.30**	8.84**
赤血球数（10^6/μL）	8.074	7.678	-	-	1.23*	1.21*	1.32*	1.32*
ヘモグロビン（g/dL）	15.26	14.53	-	-	1.37**	1.43**	1.43**	1.56**
ヘマトクリット（%）	45.07	41.74	-	-	1.43*	1.49**	1.55*	1.68**
MCV（fL）	55.84	54.37	-	-	1.16**	1.23**	1.17**	1.28**
MCHC（g/dL）	33.85	34.82	-	-	0.96*	0.96*	0.92*	0.93*
MCH（pg）	18.90	18.95	-	-	1.11**	1.18**	1.08**	1.18**
赤血球分布幅（%）	12.49	11.55	-	1.07**	1.58**	1.85**	1.76**	2.05**
血小板数（10^3/μL）	1080.0	1258.4	-	-	0.71**	0.67*	0.64**	0.46*
平均血小板容積（fL）	9.100	8.530	-	-	1.26**	1.11**	1.43**	1.70**

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		120		240	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
血液凝固検査 [d]								
フィブリノゲン（mg/dL）	310.2	272.6	-	-	0.76**	0.71**	0.70**	0.73**
血液生化学的検査 [d]								
血清鉄（µg/dL）	202.0	281.3	-	-	0.68	0.70	0.23**	0.16*
不飽和鉄結合能（µg/dL）	270.6	232.3	-	-	1.76*	1.53	2.42*	2.77**
総鉄結合能（µg/dL）	472.6	513.6	-	-	1.29*	-	1.49*	1.34*
ALP（U/L）	151.9	85.1	-	-	-	-	1.27	1.72*
CK（U/L）	1177.6	695.8	-	-	1.73	1.74**	1.43	2.48**
CK-MM（U/L）	535	251	-	-	1.94*	2.17**	1.86	4.97**
総たん白（g/dL）	5.62	6.23	-	-	-	0.92**	-	0.90**
グロブリン（g/dL）	2.59	2.89	-	-	0.94	0.83**	0.91	0.80**
アルブミン：グロブリン比	1.17	1.16	-	-	-	1.21**	1.15**	1.22**
グルコース（mg/dL）	205.8	170.1	-	-	0.86	0.76*	0.74**	0.74*
トリグリセリド（mg/dL）	48.8	35.5	-	-	1.92	1.49**	2.27**	3.92**
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		120		240	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
器官重量 [d]								
脾臓，絶対値（g）	0.8196	0.5602	1.11	0.94	1.38**	1.60**	2.08**	2.31**
脾臓（%体重）	0.2077	0.2408	1.11	0.96	1.43*	1.58**	2.33*	2.37**
脾臓（%脳重量）	0.3993	0.2984	1.13	0.94	1.42**	1.61**	2.17**	2.33**
肺，絶対値（g）	1.380	1.130	1.02	0.94	1.06	1.08	1.16*	1.43**
肺（%体重）	0.351	0.487	1.02	0.96	1.09*	1.06	1.29*	1.53**
肺（%脳重量）	0.672	0.601	1.05	0.95	1.08	1.09**	1.21*	1.42**
心臓，絶対値（g）	-	0.824	-	1.00	-	1.09**	-	1.15**
心臓（%体重）	0.346	0.354	0.91**	1.02	1.00	1.08	1.08	1.17*
心臓（%脳重量）	-	0.439	-	1.00	-	1.10	-	1.16*
剖検 [e]								
脾臓，腫大	0	0	0	0	1	8	6	10
胃，暗色巣，粘膜	0	0	0	0	1	0		2

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		120		240	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
病理組織学的検査 [e]								
骨髄								
赤血球系細胞増加								
軽微	0	0	0	0	6	1	0	0
軽度	0	0	0	0	1	7	8	6
中等度	0	0	0	0	0	0	2	4
腎臓								
尿細管上皮空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	5
肝臓								
髄外造血								
軽微	0	0	1	0	0	0	2	4
肺								
慢性活動性動脈炎								
軽微	0	0	0	0	1	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
血栓								
軽微	0	0	0	0	1	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.7.A　反復投与毒性試験：ラット 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		120		240	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
脾臓								
髄外造血亢進								
軽微	0	0	0	0	5	4	0	0
軽度	0	0	0	0	3	5	5	2
中等度	0	0	0	0	0	1	5	7
重度	0	0	0	0	0	0	0	1
胃								
びらん，腺胃								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
軽度	0	0	0	0	1	0	0	1
潰瘍，前胃								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1

-：特記すべき所見なし．* - p≤0.05（ANOVA 及び Dunnett の t 検定），** - p≤0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）

a）対照群の体重は群平均値を示す．投薬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）対照群の摂餌量は群平均値を示す．投薬群は同時点の対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）．

c）数値は Day 1 から Day 15 までの総発現数を示す．

d）対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

e）数値は当該所見が認められた動物数を示す．

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間

報告書の題名：AKB-6548: A 4-Week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study With 4-Week Recovery in Sprague-Dawley Rats

被験物質：MT-6548

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley　　投与期間：28 日間（4 週間）　　試験番号：[redacted]00028

投与開始週齢：8～9 週齢　　回復期間：28 日間（4 週間）　　CTD における記載箇所：[4.2.3.2-6]

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

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：120 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		80		120		200	
動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
トキシコキネティクス（n=3）											
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.7	1.0	1.0	1.0
	Day 28	NA	NA	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.3	2.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	62560	73670	95330	132400	146500	167300	184500	195000
	Day 28	BLQ	BLQ	54420	69880	90160	123300	97750	143800	126400	146700
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	252700	215200	561200	722500	1004000	982300	1474000	1471000
	Day 28	BLQ	BLQ	244400	195700	597900	720200	913300	892200	1301000	1405000
特記すべき所見											
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
体重（g）[a]											
Day 14		-	237.74	-	-	-	-	-	-	-	-7.0*
Day 28		415.19	-	-	-	-	-	-	-	-7.7*	-
摂餌量（g/個体/日）[a]											
Day -1～7		28.0	-	-	-	-	-	-	-	-15.4*	-
Day 7～14		-	21.4	-	-	-	-	-	-	-	-14.5**

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
一般状態 [b]										
喘ぎ呼吸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
円背位	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
粘膜の蒼白化	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
粗毛	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3
削痩	-	-	-	-	-	-	-	1	2	2
尿潜血	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [c]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：8	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10	雄：9	雌：9
網状赤血球数（10^9/L）	163.60	127.05	1.16	1.32	2.31**	3.01*	3.05**	4.21*	3.95**	5.81*
赤血球数（10^6/μL）	7.838	7.659	1.08*	1.10*	1.22*	1.31*	1.27*	1.34*	1.31*	1.36*
ヘモグロビン（g/dL）	14.13	13.82	1.11**	1.15**	1.37**	1.47**	1.52**	1.65**	1.59**	1.77**
ヘマトクリット（%）	43.89	41.74	1.10**	1.15**	1.38**	1.47**	1.51**	1.65**	1.61**	1.77**
MCV（fL）	56.02	54.53	-	-	1.13*	1.12*	1.19*	1.24*	1.23*	1.30*
MCH（pg）	18.03	18.09	1.03	1.04	1.13*	1.12*	1.20*	1.23*	1.22*	1.30*
赤血球分布幅（%）	11.26	10.61	1.06**	1.05	1.28**	1.33**	1.44**	1.56**	1.71**	1.77**
血小板数（10^3/μL）	1136.2	1218.0	-	-	0.70	0.68*	0.66	0.52*	0.59**	0.38*
平均血小板容積（fL）	9.24	8.16	-	-	1.06**	1.08**	1.23**	1.17**	1.24**	1.37**
好酸球数（10^3/μL）	0.079	0.057	-	-	-	-	0.47**	0.56	0.34**	0.51**
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
血液生化学的検査 [c]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：9
血清鉄（µg/dL）	167.1	293.0	-	-	0.79	0.55**	0.81	0.55**	0.52**	0.77
不飽和鉄結合能（µg/dL）	319.6	216.5	-	-	1.26	1.62	1.25	1.81**	1.59**	1.46
総鉄結合能（µg/dL）	486.7	509.5	-	-	1.10	-	1.10	1.09	1.22*	1.06
グルコース（mg/dL）	339.9	194.2	-	-	-	0.74*	0.77	0.65*	0.74	0.69*
カリウム（mEq/L）	4.77	5.23	-	-	-	0.78*	-	0.73*	0.83**	0.76*
尿検査 [d]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10
pH の低値（≤ 6.5）	0	1	0	0	0	1	2	6	1	8
尿生化学的検査 [c]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：9
カリウムクリアランス（%）	17.8779	15.7438	-	-	-	-	1.32	1.38	1.46*	1.51*
器官重量 [c]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：9
脾臓，絶対値（g）	0.7776	0.5457	-	-	-	-	-	1.49**	1.85**	1.95**
脾臓（%体重）	0.1934	0.2230	-	-	-	-	1.47**	1.56**	1.96**	2.15**
脾臓（%脳重量）	0.3743	0.2800	-	-	-	1.14**	1.46**	1.54**	1.94**	2.03**
肺，絶対値（g）	1.385	1.130	-	-	1.14*	-	-	1.09**	1.13*	1.14**
肺（%体重）	0.346	0.462	-	-	1.17**	1.11*	1.16**	1.15*	1.20**	1.26*
肺（%脳重量）	0.668	0.578	-	-	1.14*	-	1.16*	1.13**	1.18*	1.19**
剖検 [d]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：9
腎臓，暗調化	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
脾臓，腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4
胃，暗色巣／暗調化	0	0	0	0	0	1	1	3	5	6

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
病理組織学的検査[d]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：9
骨髄										
造血亢進										
軽微	0	0	0	0	3	1	7	7	8	7
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
心臓，左房室弁	雄：7	雌：7	雄：2	雌：7	雄：8	雌：3	雄：6	雌：6	雄：4	雌：4
血栓，弁										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
間質の増生，弁										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
出血，弁										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
好中球浸潤，弁										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
心臓，右房室弁	雄：5	雌：9	雄：7	雌：5	雄：8	雌：9	雄：5	雌：7	雄：7	雌：9
血栓，弁										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
間質の増生，弁										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
出血，弁										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
フィブリン沈着，弁										
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
盲腸										
潰瘍										
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓										
うっ血										
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
尿細管上皮変性										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
脾臓										
髄外造血亢進										
軽微	0	0	0	0	4	2	7	4	4	2
軽度	0	0	0	0	0	0	3	3	5	5
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胃										
びらん										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
うっ血										
軽微	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
出血										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸線										
リンパ球枯渇										
重度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
回復性の評価：動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：4	雌：4
特記すべき所見										
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 [b]										
削痩	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：4
網状赤血球数（10^9/L）	209.18	171.06	-	-	0.74*	0.33*	0.35*	0.14*	0.13*	0.18*
赤血球数（10^6/μL）	8.288	-	-	-	-	-	-	-	1.07	-
ヘモグロビン（g/dL）	14.04	13.28	-	-	-	1.20	1.12**	1.23**	1.28	1.24
ヘマトクリット（%）	43.74	40.70	-	-	-	1.13	-	1.15**	1.20*	1.16
MCV（fL）	52.80	51.30	-	-	-	1.12*	1.08	1.15*	1.12	1.20*
MCHC（g/dL）	32.10	32.56	1.03	1.03*	1.06*	1.06*	1.07*	1.07*	1.07*	1.08*
MCH（pg）	16.92	16.70	1.04	1.05	1.07**	1.19*	1.15**	1.24*	1.20	1.29*
赤血球分布幅（%）	12.64	11.76	-	-	-	1.05	1.10	1.15*	1.27	1.31*
血小板数（10^3/μL）	1082.0	1211.8	-	0.81*	-	0.74*	-	0.72*	0.61	0.64*

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：4
血清鉄（μg/dL）	140.2	305.0	-	-	-	1.38	2.04**	1.50	2.76	1.48
不飽和鉄結合能（μg/dL）	406.0	190.8	-	-	-	0.41	0.41**	0.30**	0.14	0.30**
総鉄結合能（μg/dL）	546.2	-	-	-	-	-	0.83	-	0.81	-
尿検査 [d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：4
pH の低値（≤6.5）	0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
尿生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：4
脾臓，絶対値（g）	-	0.5814	-	-	-	-	-	1.37*	-	1.38*
脾臓（%体重）	0.1848	0.2214	-	-	-	-	1.20*	1.32*	-	1.48*
脾臓（%脳重量）	-	0.3056	-	-	-	-	-	1.33*	-	1.37*
胸腺，絶対値（g）	0.3358	-	-	-	-	-	-	-	0.53*	-
胸腺（%体重）	0.0682	-	-	-	-	-	-	-	0.64	-
胸腺（%脳重量）	0.1548	-	-	-	-	-	-	-	0.56*	-
剖検 [d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：4
胸腺，小型化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
病理組織学的検査 [d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：3	雌：4
骨髄										
造血低下										
軽度	0	0	0	0	0	2	1	2	0	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
胸線										
リンパ球枯渇										
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
心臓，左房室弁	雄：4	雌：3	雄：3	雌：4	雄：2	雌：2	雄：3	雌：1	雄：1	雌：2
間質の増生，弁										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
色素性マクロファージ，弁										
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
早期死亡例：動物数	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
剖検 [d]	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
胸腔，胸水貯留，暗色		-	-	-	-	-	-	-	2	1
肺，暗調化	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
脾臓，腫大	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
胃，暗調化	-	-	-		-	-	-	-	1	2
病理組織学的検査 [d]	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：2
副腎										
出血										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
骨髄										
造血亢進										
軽微	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	0	2
重度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
心臓，左房室弁	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：1
血栓，弁										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
重度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
間質の増生，弁										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
出血，弁										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
盲腸										
鉱質沈着										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
回腸										
出血										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
腎臓										
出血										
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
尿細管上皮変性										
軽微	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
血栓，限局性										
重度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
肝臓										
肝細胞変性，小葉中心性										
軽微	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
肺										
出血										
軽微	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
重度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
血栓										
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
腸間膜リンパ節										
出血										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
下顎リンパ節										
出血										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
咽頭										
出血										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1

2.6.7.7.B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80		120		200	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見										
脾臓										
髄外造血亢進										
軽微	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
重度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
胸線										
リンパ球枯渇										
軽度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
重度	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0

-：特記すべき所見なし．* - p≤0.05（ANOVA 及び Dunnett の t 検定），** - p≤0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）

a)　対照群は群平均値を示す．投薬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)　数値は投与期間又は回復期間における総発現数を示す．

c)　対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

d)　数値は当該所見が認められた動物数を示す．

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間

報告書の題名：AKB-6548: A 3-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Sprague-Dawley Rats

被験物質：MT-6548

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley　　投与期間：90 日間（3 ヶ月間）　　試験番号：20002194

投与開始週齢：約 8 週齢　　回復期間：91 日間（3 ヶ月間）　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-7］

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

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：120 mg/kg/日で被験物質に関連する死亡が発現したこと及び Day 45 の血液学的検査成績に基づき，Day 47 以降，80 及び 120 mg/kg/日の用量をそれぞれ 70 及び 90 mg/kg/日に減量した.

無毒性量：40 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
トキシコキネティクス：(n=3)									
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1	1	1	1	2	1
	Day 90	NA	NA	1	1	1	1	1	2
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	44240	70410	71420	91300	77220	179500
	Day 90	BLQ	BLQ	39000	62860	48560	75610	42740	65790
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	137600	227700	423700	522800	557400	756600
	Day 90	BLQ	BLQ	183100	244500	261300	490900	409000	622600

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	3	1[g]	2	1
体重（g）[b]								
Day 36	441	-	-4.2	-	-3.1	-	-10.1*	-
Day 43	467	-	-5.2	-	-4.1	-	-11.5*	-
Day 50	487	-	-5.2	-	-4.0	-	-12.2*	-
Day 57	510	-	-5.6	-	-4.3	-	-11.9*	-
Day 78	545	-	-5.3	-	-5.1	-	-11.8*	-
Day 90	574	-	-5.6	-	-5.0	-	-11.1	-
摂餌量（g/個体/日）[b]								
Day 1～8	29	-	-	-	-	-	-7.0*	-
Day 8～15	32	-	-	-	-	-	-11.6*	-
Day 15～22	31	-	-	-	-	-	-11.6*	-
Day 29～36	32	22	-	-	-	-	-14.5*	-7.6**
Day 36～43	35	-	-	-	-	-	-11.5*	-
Day 43～50	35	-	-	-	-	-	-18.7*	-
Day 50～57	35	-	-	-	-	-	-11.3*	-
一般状態（合計観察数／発現動物数）								
後肢の動作異常	-	-	-	-	3/2	-	4/1	1/1
活動性の低下	-	-	-	-	2/2	-	-	-
尿の色調異常	-	-	-	-	1/1	-	1/1	-
ケージ／トレイ内の赤色物質	-	-	-	-	1/1	-	1/1	-
痂皮	-	-	4/1	1/1	6/3	-	1/1	12/4
外観異常	-	-	-	-	3/3	-	2/2	-
開放創	-	-	-	-	1/1	-	-	3/1

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見									
立毛		-	-	-	-	3/2	-	-	-
後肢の変色		-	-	-	-	2/1	-	10/3	-
耳介の発赤／腫脹		-	-	-	-	10/8	7/5	14/4	6/2
隆起領域		-	-	-	-	-	2/1	-	-
泌尿・生殖器における赤色物質		-	-	-	-	2/2	-	-	-
削痩		-	-	-	-	1/1	-	-	-
眼周囲の暗色物質		-	-	-	-	1/1	-	-	1/1
半眼		-	-	-	-	1/1	-	-	-
鼻周囲の暗色物質		-	2/1	-	1/1	1/1	-	2/2	-
口周囲の暗色物質		-	-	-	-	-	-	2/2	-
切歯－破損		-	-	-	-	-	-	1/1	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[c]	Day 45[f]	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
	Day 59	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：14	雌：14	雄：14	雌：15
	Day 91	雄：10	雌：10	雄：10	雌：9	雄：7	雌：9	雄：8	雌：7
網状赤血球数（10^9/L）	Day 45[f]	186.8	179.3	-	1.29	1.98*	1.96*	2.89*	2.74*
	Day 59	223.6	159.0	-	1.44	1.55**	2.54**	2.27**	3.04**
	Day 91	171.1	159.4	-	1.39	1.83**	2.20*	2.55**	2.75*
赤血球数（10^6/cmm）	Day 45[f]	8.61	7.84	-	1.10*	1.20*	1.35*	1.21*	1.38*
	Day 59	8.65	8.24	-	1.07	1.20*	1.27**	1.24*	1.32**
	Day 91	8.52	8.07	-	1.11*	1.24*	1.33**	1.36*	1.38**

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見									
ヘモグロビン（g/dL）	Day 45[f]	15.7	14.6	-	1.14*	1.36*	1.51*	1.39*	1.62*
	Day 59	15.4	15.3	1.12*	1.14	1.42*	1.48**	1.49*	1.61**
	Day 91	14.3	14.6	1.18*	1.21	1.51*	1.59**	1.67*	1.64**
ヘマトクリット（%）	Day 45[f]	46.3	42.5	-	1.13*	1.38*	1.52*	1.42*	1.68*
	Day 59	44.4	43.3	1.11	1.14	1.41**	1.49**	1.50**	1.63**
	Day 91	42.4	42.3	1.14*	1.21	1.46*	1.60**	1.64*	1.65**
MCV（fL）	Day 45[f]	53.8	54.2	-	-	1.14*	1.13*	1.17*	1.21*
	Day 59	51.5	52.6	1.07*	1.07*	1.17*	1.17*	1.21*	1.24*
	Day 91	50.0	52.5	1.07*	1.09*	1.17*	1.20*	1.20*	1.19*
MCH（pg）	Day 45[f]	18.3	18.7	-	-	1.13*	1.11*	1.14*	1.17*
	Day 59	17.8	18.6	1.09*	1.07*	1.18*	1.16*	1.21*	1.22*
	Day 91	16.9	18.1	1.11*	1.09*	1.21*	1.19*	1.22*	1.19*
赤血球分布幅（%）	Day 45[f]	11.8	11.4	-	1.07*	1.16*	1.23*	1.32*	1.32*
	Day 59	12.6	11.3	-	1.09	1.13**	1.26**	1.24**	1.40**
	Day 91	13.0	11.6	-	-	1.08	1.24*	1.22*	1.33*
血小板数（10^3/cmm）	Day 45[f]	977	1092	-	-	0.68*	0.55*	0.52*	0.34*
	Day 59	1029	985	-	-	0.58*	0.56*	0.44*	0.38*
	Day 91	1040	1027	-	-	0.58*	0.48*	0.42*	0.41*
血液凝固検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査[e]		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：7	雌：9	雄：8	雌：9
血清鉄（μg/dL）		146	275	-	-	-	-	-	0.65*
総鉄結合能（μg/dL）		380	418	0.89*	0.90*	0.83*	0.83*	0.83*	0.76*
総ビリルビン（mg/dL）		0.10	0.12	-	-	1.50**	1.92*	2.20**	1.75*

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
グルコース（mg/dL）	189	183	0.85*	-	0.66*	0.67*	0.62*	0.56*
コレステロール（mg/dL）	62	75	0.68**	-	0.56**	0.65*	0.58**	0.55*
尿検査[d]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：7	雌：9	雄：8	雌：9
pH	7.0	-	-	-	-	-	6.4**	-
尿生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量[e]	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：7	雌：9	雄：8	雌：9
脾臓，絶対値（g）	0.74	0.55	-	-	1.46**	1.44*	2.12**	1.89*
脾臓（%体重）	0.140	0.195	-	-	1.46**	1.42*	2.30**	1.93*
脾臓（%脳重量）	32.394	26.537	-	-	1.47**	1.42*	2.18**	1.95*
副腎，絶対値（g）	0.061	0.065	-	-	-	1.18*	1.30**	1.14
副腎（%体重）	0.0118	0.0231	-	-	-	1.19	1.37*	1.16
副腎（%脳重量）	2.6699	3.1209	-	-	-	1.18*	1.32**	1.18*
剖検[h]ー早期死亡例	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：0	雄：2	雌：1
カーカス，暗調化	-	-	-	-	1	-	1	1
脾臓，腫大	-	-	-	-	1	-	0	0
胃（腺胃），暗調化	-	-	-	-	1	-	1	0
胃（腺胃），暗色巣	-	-	-	-	1	-	0	0
剖検[h]ー計画安楽殺例	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：7	雌：9	雄：8	雌：9
カーカス，暗調化	0	0	0	0	1	0	3	0
脾臓，腫大	0	0	0	0	0	0	3	1
胃（腺胃），暗調化	0	0	0	0	0	0	2	3
胃（腺胃），暗色巣	0	0	0	1	2	7	5	6

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
病理組織学的検査[h]－早期死亡例	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：0	雄：2	雌：1
骨髄，大腿骨								
壊死								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	0	0
中等度	-	-	-	-	0	-	1	0
心臓								
壊死								
軽微	-	-	-	-	1	-	0	0
心臓，左房室弁	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：0	雄：1	雌：0
血栓，弁								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	-
軽度	-	-	-	-	2	-	0	-
中等度	-	-	-	-	0	-	1	-
間質の増生，弁								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	-
軽度	-	-	-	-	1	-	0	-
中等度	-	-	-	-	1	-	1	-
出血，弁								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	-
軽度	-	-	-	-	0	-	0	-
中等度	-	-	-	-	0	-	1	-

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
心臓，右房室弁	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：0	雄：1	雌：0
出血，弁								
軽微	-	-	-	-	1	-	0	-
色素性マクロファージ，弁								
軽微	-	-	-	-	2	-	0	-
心臓，大動脈弁	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：3	雌：0	雄：1	雌：1
血栓，弁								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	0	0
中等度	-	-	-	-	0	-	0	1
間質の増生，弁								
軽微	-	-	-	-	1	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	0	0
中等度	-	-	-	-	0	-	0	1
出血，弁								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	1
色素性マクロファージ，弁								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	0	1

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
腎臓								
壊死								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	1	-	0	0
中等度	-	-	-	-	1	-	1	0
重度	-	-	-	-	1	-	0	0
フィブリン血栓，片側性								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	1	-	0	0
肺								
出血								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	0	0
中等度	-	-	-	-	0	-	0	0
重度	-	-	-	-	0	-	1	0
フィブリン血栓								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	1	0
膵臓								
フィブリン血栓								
軽微	-	-	-	-	1	-	0	0

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
骨格筋								
壊死								
軽微	-	-	-	-	1	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	0	0
中等度	-	-	-	-	1	-	0	0
重度	-	-	-	-	0	-	1	0
フィブリン血栓								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	1	0
副腎								
皮質細胞肥大，両側性								
軽微	-	-	-	-	3	-	1	1
胃（腺胃）								
壊死，粘膜								
軽微	-	-	-	-	0	-	0	0
軽度	-	-	-	-	1	-	1	0
出血，粘膜								
軽微	-	-	-	-	2	-	0	0
軽度	-	-	-	-	0	-	1	0
水腫，粘膜下								
軽微	-	-	-	-	1	-	0	0

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
病理組織学的検査[h]ー計画安楽殺例	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：7	雌：9	雄：8	雌：9
骨髄，大腿骨								
造血亢進								
軽微	0	0	0	0	4	8	7	9
骨髄，胸骨								
造血亢進								
軽微	0	0	0	0	3	8	7	9
脾臓								
髄外造血亢進								
軽微	0	0	0	0	3	1	5	7
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎								
皮質細胞肥大，両側性								
軽微	0	0	0	0	0	0	4	2
胃（腺胃）								
壊死，粘膜								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	2
軽度	0	0	0	0	0	1	0	3
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
重度	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
病理組織学的検査[h]ー計画安楽殺例	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：7	雌：9	雄：8	雌：9
出血，粘膜								
軽微	0	0	0	0	2	6	3	6
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0	1	0
うっ血，粘膜								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
水腫，粘膜下								
軽微	0	0	0	0	1	5	4	8
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
フィブリン血栓								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
回復性の評価：動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見								
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（g/個体/日）	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（合計観察数／発現動物数）								
脱毛	15/2	14/1	14/1	-	1/1	14/1	14/1	2/1
耳介の発赤／腫脹	-	-	-	-	-	2/1	1/1	-
口周囲の暗色物質	-	-	-	-	-	-	1/1	-
隆起領域	-	-	-	-	-	2/1	-	-

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見									
血液学的検査[c]	Day 118[f]	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：6	雌：7
	Day 182	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
網状赤血球数（10^9/L）	Day 118[f]	179.0	167.3	-	-	0.39*	0.28**	0.30*	0.12**
	Day 182	190.5	143.8	-	-	0.57**	0.75	0.59	0.59*
赤血球数（10^6/cmm）	Day 118[f]	-	7.76	-	-	-	1.08	-	1.18**
	Day 182	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘモグロビン（g/dL）	Day 118[f]	15.7	14.7	-	-	1.10*	1.15	1.09*	1.31**
	Day 182	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット（%）	Day 118[f]	-	41.5	-	-	-	1.11	-	1.27*
	Day 182	-	-	-	-	-	-	-	-
MCH（pg）	Day 118[f]	17.5	18.9	-	-	1.10*	1.07*	1.09*	1.12*
	Day 182	-	-	-	-	-	-	-	-
MCHC（g/dL）	Day 118[f]	34.6	35.4	-	-	1.05*	1.04*	1.05*	1.04*
	Day 182	-	-	-	-	-	-	-	-
赤血球分布幅（%）	Day 118[f]	-	11.8	-	-	-	1.10*	-	1.23*
	Day 182	13.5	11.7	-	-	0.83*	0.91*	0.89	0.91*
血小板数（10^3/cmm）	Day 118[f]	-	968	-	-	-	-	-	0.63*
	Day 182	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-
尿生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.C　反復投与毒性試験：ラット 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		40		80/70[a]		120/90[a]	
動物数	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
特記すべき所見								
器官重量[e]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
脾臓，絶対値（g）	-	0.48	-	-	-	1.38*	-	1.40*
脾臓（%体重）	-	0.142	-	-	-	1.42*	-	1.54*
脾臓（%脳重量）	-	23.031	-	-	-	1.36	-	1.39*
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査[h]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
腎臓								
萎縮，皮質								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
線維化								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
重度	0	0	0	0	0	0	1	0

-：特記すべき所見なし．* - p<0.05（ANOVA 及び Dunnett 検定），** - p<0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）

a) 120 mg/kg/日で被験物質に関連する死亡が発現したこと及び Day 45 の血液学的検査成績に基づき，Day 47 以降に 80 mg/kg/日及び 120 mg/kg/日の投与量をそれぞれ 70 mg/kg/日及び 90 mg/kg/日に減量した．

b) 対照群は群平均値を示す．投薬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) 対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

d) 群平均値を示す．

e) 対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

f) トキシコキネティクス評価用動物のデータ

g) 偶発的な死亡

h) 数値は該当所見が認められた動物数（偶発的な死亡例を除く）を示す．

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間

報告書の題名：AKB-6548: A 6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Sprague-Dawley Rats

被験物質：MT-6548

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley　　投与期間：182 日間（6 ヶ月間）　　試験番号：20008611

投与開始週齢：約 8 週齢　　回復期間：3 ヶ月間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-8］

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

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：40 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		20		40		60	
動物数		雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
トキシコキネティクス：（n=3 又は 6）									
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1	1	1	1	1	1
	Day 182	NA	NA	1	1	1	2	2	1
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	12590	16770	36120	46770	50400	66180
	Day 182	BLQ	BLQ	28180	36510	42140	57450	37040	55590
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	52000	54590	160100	144600	301000	242300
	Day 182	BLQ	BLQ	118000	130800	250500	285300	231800	422600
特記すべき所見									
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	1[c]	0	1[c]	0	0	7	1
体重（g）		-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（g/個体/日）		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（合計観察数／発現動物数）									
後肢の動作異常		-	-	-	2/1	1/1	-	1/1	-
立毛		-	-	-	-	-	-	-	1/1
活動性低下		-	-	-	-	-	-	-	1/1

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット６ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
外観異常	-	-	-	-	1/1	-	3/2	-
腹部の膨張	-	-	-	-	-	-	2/1	-
暗色物質，顔面領域	-	1/1	9/3	5/2	3/3	4/2	6/4	3/2
耳介／四肢の発赤	-	-	-	-	41/8	-	114/19	123/17
黒色便	-	-	-	-	-	-	7/4	-
糞量減少	-	-	-	-	1/1	-	5/2	-
触診による体温低下	-	-	-	-	-	-	1/1	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[a]（Day 183）	雄：15	雌：14	雄：15	雌：14	雄：15	雌：15	雄：8	雌：14
網状赤血球数（10^9/L）	199.8	154.7	-	-	1.53*	1.56**	2.00*	3.08**
赤血球数（10^6/cmm）	8.65	7.50	-	-	1.26**	1.30**	1.38**	1.52**
ヘモグロビン（g/dL）	15.0	13.8	-	-	1.40**	1.43**	1.60**	1.77**
ヘマトクリット（%）	44.0	39.8	-	-	1.38**	1.42**	1.59**	1.79**
MCV（fL）	50.9	53.1	-	-	1.09*	1.09*	1.15*	1.17*
MCH（pg）	17.3	18.5	-	-	1.11*	1.09*	1.16*	1.16*
赤血球分布幅（%）	14.2	11.8	-	-	-	1.08**	1.11**	1.37**
血小板数（10^3/cmm）	1099	1002	0.85*	-	0.51*	0.62*	0.29*	0.32*
好塩基球数（10^3/cmm）	0.03	0.01	-	-	3.67**	4.00**	6.00**	12.00**
血液凝固検査[a]（Day 183）	雄：15	雌：14	雄：15	雌：14	雄：15	雌：15	雄：8	雌：14
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	15.1	12.4	-	-	-	1.18*	1.11*	1.28*
フィブリノゲン（mg/dL）	325	203	-	-	0.84*	0.86*	0.71*	0.85*

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット６ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
血液生化学的検査[a]（Day183）	雄：15	雌：14	雄：15	雌：14	雄：15	雌：15	雄：8	雌：13
血清鉄（μg/dL）	-	332	-	-	-	-	-	0.62*
総鉄結合能（μg/dL）	395	450	-	-	-	-	0.82**	0.77*
総ビリルビン（mg/dL）	0.12	0.14	-	-	1.33*	1.36	1.83*	1.93**
グルコース（mg/dL）	188	156	-	-	0.77*	0.95	0.69*	0.75*
コレステロール（mg/dL）	80	96	0.65	-	0.53**	0.67*	0.48**	0.51*
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量[a]	雄：15	雌：14	雄：15	雌：14	雄：15	雌：15	雄：8	雌：14
副腎，絶対値（g）	-	0.063	-	-	-	1.21	-	1.35**
副腎（%体重）	-	0.019	-	-	-	1.17*	-	1.29*
副腎（%脳重量）	-	2.9546	-	-	-	1.21**	-	1.36**
脾臓，絶対値（g）	0.90	0.55	-	-	1.19*	1.25**	1.38*	1.87**
脾臓（%体重）	0.143	0.164	-	-	1.22*	1.23**	1.45*	1.82**
脾臓（%脳重量）	37.802	25.801	-	-	1.19	1.25**	1.40*	1.89**
剖検（早期死亡例を含む）[b]	雄：15	雌：14	雄：15	雌：14	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
カーカス，暗調化	0	0	0	0	0	0	5	2
脾臓，腫大	0	0	0	0	1	0	1	4
脾臓，暗調化	0	0	0	0	0	0	0	1
胃（腺胃），暗色領域	0	0	0	0	1	1	9	3
胃（腺胃），暗色巣	0	0	0	0	0	1	2	9
胃（腺胃），肥厚	0	0	0	0	0	0	1	1

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
病理組織学的検査（早期死亡例を含む）[b]	雄：15	雌：14	雄：15	雌：14	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
副腎								
皮質細胞肥大，両側性								
軽微	0	0	0	0	0	0	5	4
骨髄，大腿骨								
造血亢進								
軽微	0	0	0	0	6	4	9	8
軽度	0	0	0	0	1	0	6	6
骨髄，胸骨								
造血亢進								
軽微	0	0	0	0	6	4	9	8
軽度	0	0	0	0	1	0	6	6
盲腸								
壊死，粘膜								
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	1	1
重度	-	-	-	-	-	-	1	0
出血，粘膜								
軽微	-	-	-	-	-	-	0	1
軽度	-	-	-	-	-	-	2	0
重度	-	-	-	-	-	-	1	0

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
フィブリン血栓，粘膜下								
軽微	-	-	-	-	-	-	0	1
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	1	0
慢性活動性炎症，漿膜								
重度	-	-	-	-	-	-	1	0
心臓								
フィブリン血栓								
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	3	0
重度	-	-	-	-	-	-	1	0
回腸								
壊死，粘膜								
中等度	-	-	-	-	-	-	1	0
フィブリン血栓，粘膜								
軽微	-	-	-	-	-	-	2	0
出血，粘膜								
軽微	-	-	-	-	-	-	1	0
重度	-	-	-	-	-	-	1	0

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
腎臓								
壊死								
軽微	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	2	1
フィブリン血栓								
軽微	-	-	-	-	-	-	2	0
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	1	1
肺								
出血								
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
中等度	-	-	-	-	-	-	1	0
フィブリン血栓								
軽微	-	-	-	-	-	-	2	0
軽度	-	-	-	-	-	-	1	0
脾臓								
髄外造血亢進								
軽微	0	0	0	0	5	0	7	9
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	3	0

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
胃（腺胃）								
壊死，粘膜								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	0	0	0	1	0	1	1
出血，粘膜								
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0
中等度	0	0	0	0	1	0	1	1
うっ血，粘膜								
軽微	0	0	0	0	0	0	5	10
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
水腫，粘膜下								
軽微	0	0	0	0	1	0	2	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
混合性細胞浸潤，粘膜下								
軽微	0	0	0	0	0	1	2	3
軽度	0	0	0	0	1	0	0	2

2.6.7.7.D　反復投与毒性試験：ラット 6 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		60	
動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
特記すべき所見								
回復性の評価：動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（g）	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（g/個体/日）	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（合計観察数／発現動物数）								
耳介／四肢の発赤	-	-	-	-	3/1	-	6/2	1/1
血液学的検査 [a]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：4	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
網状赤血球数（10^9/L）	-	159.2	-	-	-	-	-	0.38*
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [a]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
脾臓，絶対値（g）	0.96	-	-	-	-	-	1.45*	-
脾臓（%体重）	0.144	-	-	-	-	-	1.31*	-
脾臓（%脳重量）	40.448	-	-	-	-	-	1.47*	-
剖検 [b]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
脾臓，暗調化	0	0	0	0	0	0	0	1
病理組織学的検査 [b]	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．* - p<0.05（ANOVA 及び Dunnett 検定），** - p<0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）

a) 投与期間又は観察期間終了時において，対照群は群平均値を，投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

b) 数値は当該所見が認められた動物数を示す．

c) 偶発的な死亡

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間

報告書の題名：AKB-6548: A 14-Day Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs With a 2-Week Recovery

被験物質：MT-6548

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：14 日間　　試験番号：[redacted]00007

試験開始月齢：6～8 ヶ月齢　　回復期間：14 日間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-10］

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

媒体／投与形態：1% MC／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：60 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		60		120		360	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス											
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1.0	1.0	1.2	1.0	1.0	1.4	2.0	1.4
	Day 14	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.4	2.3	1.4
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	42100	50500	85400	110000	153000	181000	218000	242000
	Day 14	BLQ	BLQ	42000	49400	95500	110000	147000	120000	166000	153000
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	70300	98100	213000	249000	491000	756000	1040000	983000
	Day 14	BLQ	BLQ	74800	86500	239000	268000	494000	388000	954000	575000
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	70400	98300	213000	251000	491000	757000	1040000	986000
	Day 14	BLQ	BLQ	74800	86800	240000	268000	494000	389000	984000	575000
$t_{1/2}$（h）	Day 1	NA	NA	2.9	2.7	3.2	7.6	2.2	2.3	2.0	2.9
	Day 14	NA	NA	2.5	3.9	2.9	3.3	2.2	3.1	3.5	2.4

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		120		360	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）[a]	8.22	7.22	-	-	-	-	-7.79	-3.05	-15.33	-5.82
摂餌量[b]										
異常なし	56/70	67/70	-	-	-	-	54/70	45/70	23/70	37/70
低値	14/70	3/70	-	-	-	-	16/70	25/70	47/70	33/70
一般状態[b]										
嘔吐	-	-	-	-	-	-	14	21	54	63
削痩	-	-	-	-	-	-	-	-	8	27
軟便	-	-	-	-	-	-	16	24	32	21
粘液便	-	-	-	-	-	-	2	7	4	18
色調異常の便	-	-	-	-	-	-	4	9	28	24
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
赤血球数（10^6/μL）	5.956	6.262	-	1.09	1.18*	1.13**	1.27*	1.20**	1.28*	1.25**
ヘモグロビン（g/dL）	13.86	14.92	-	1.07	1.16*	1.12*	1.25*	1.14*	1.24*	1.19*
ヘマトクリット（%）	40.02	42.94	-	-	1.21*	1.14*	1.34*	1.20*	1.35*	1.27*
MCV（fL）	67.16	-	-	-	-	-	1.06*	-	1.06*	-
MCHC（g/dL）	34.72	34.74	-	-	-	-	0.93**	0.95**	0.91**	0.94**
網状赤血球数（10^9/L）	27.68	35.98	1.58	1.43	3.45**	2.38	6.47**	5.14*	7.45**	6.04*
血小板数（10^3/μL）	277.6	309.8	-	-	1.48	-	1.67*	1.48	1.98*	1.31
平均血小板容積（fL）	11.980	9.820	-	-	-	1.23**	1.27	1.49**	1.99**	1.91**
リンパ球数（10^3/μL）	2.714	2.586	-	-	-	-	-	-	1.66*	1.45*

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		120		360	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
血液凝固検査 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
フィブリノゲン（mg/dL）	180.2	167.2	-	-	-	-	-	-	2.32**	1.84*
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	12.68	12.68	-	-	-	-	-	-	1.14**	1.14*
血液生化学的検査 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
アルブミン（g/dL）	2.90	3.12	-	-	-	-	-	-	0.90	0.83**
アルブミン：グロブリン比	1.28	1.36	-	-	-	-	-	-	0.73**	0.68**
グルコース（mg/dL）	92.8	93.0	-	-	-	-	-	-	0.77*	0.85
カリウム（mEq/L）	4.70	4.50	-	-	-	1.14*	1.18**	1.24*	1.28**	1.26*
CK（U/L）	223.8	302.8	-	-	2.22	-	3.59	1.76	4.38**	2.45
CK-BB（U/L）	111	111	-	-	3.27**	-	6.12**	3.54	7.50**	5.27*
LDH（U/L）	104.2	146.0	1.53**	-	5.80**	1.78	10.65**	4.83*	15.04**	6.26*
血清鉄（μg/dL）	132.2	157.8	-	-	0.56*	0.58	0.43*	0.34**	0.32*	0.41
不飽和鉄結合能（μg/dL）	271.0	240.8	-	-	1.39	1.34	1.52**	1.57*	1.38**	1.37
フェリチン（ng/mL）	12.3	13.8	-	-	-	-	-	-	2.13**	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		120		360	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
器官重量[d]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
胸腺（g）	9.887	7.033	-	-	0.57	0.96	0.31*	0.75	0.26*	0.28
剖検[e]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
胸腺，小型化	0	0	0	0	0	0	2	1	2	3
病理組織学的検査[e]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
副腎										
単核細胞浸潤，皮質										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
骨髄，胸骨										
赤血球系細胞増加										
軽微	0	0	0	1	2	3	3	1	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
胸腺										
萎縮										
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
甲状腺										
濾胞の変化										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1
C 細胞空胞化										
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		120		360	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
回復性の評価：動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [f]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
網状赤血球数（10^9/L）	34.60	32.80	-	-	0.75	0.52	0.45	0.55	0.28	0.27
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 [f]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
血清鉄（µg/dL）	126.0	186.0	1.30	0.96	1.24	1.13	1.64	1.17	1.80	1.38
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.E　反復投与毒性試験：イヌ 14 日間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		120		360	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
病理組織学的検査 [g]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
副腎										
単核細胞浸潤，皮質										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
骨髄，胸骨										
赤血球系細胞減少										
軽微	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	1	1	2	2	1	2

-：特記すべき所見なし．* - p≤0.05（ANOVA 及び Dunnett の t 検定），** - p≤0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）

a)　対照群は，投与期間終了時（Day 14）の群平均値を示す．投薬群は対照群との差を%で示す．

b)　数値は Day 1 から Day 14 までの総発現数を示す（摂餌量の場合は総観察回数中）．

c)　対照群は Day 15 の群平均値を示す．投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

d)　対照群は Day 15 の群平均値を示す．投薬群は対照群の絶対重量数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

e)　数値は Day 15 に当該所見が認められた動物の合計数を示す．なお，副腎の変化について所見グレードが軽微な変化は毒性学的意義が低いと判断し，所見グレードが軽度，中等度又は重度の変化を示す．

f)　対照群は Day 15 の群平均値を示す．投薬群は対照群の数値に対する倍率を示す．

g)　数値は Day 29 に当該所見が認められた動物の合計数を示す．なお，副腎の変化について所見グレードが軽微な変化は毒性学的意義が低いと判断し，所見グレードが軽度，中等度又は重度の変化を示す．

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間

報告書の題名：AKB-6548: A 4-Week Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs With a 4-Week Recovery

被験物質：MT-6548

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：28 日間（4 週間）　　試験番号：[redacted]00029

試験開始月齢：9～11 ヶ月齢　　回復期間：4 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-11］

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

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：30 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		60		60 + 鉄 [a]		120	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス											
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1.0	1.0	1.2	1.2	1.0	1.0	1.5	1.4
	Day 28	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.4	1.0	1.6	1.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	35630	52250	115500	116100	88730	117300	187800	166100
	Day 28	BLQ	BLQ	46900	64310	119900	100700	111200	107400	162300	146300
AUC_{-last}（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	57480	84850	267000	310600	207200	282200	724100	757400
	Day 28	BLQ	BLQ	101800	96710	260400	207300	295000	293200	757700	794600
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	58390	85040	267600	311900	208300	283000	725300	758500
	Day 28	BLQ	BLQ	102000	97090	260900	208300	296100	329100	850100	796500
$t_{1/2}$（h）	Day 1	NA	NA	3.21	3.73	2.99	3.10	4.37	4.82	3.14	2.58
	Day 28	NA	NA	3.71	4.59	3.15	4.93	2.61	4.17	4.11	3.07

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		60 + 鉄 [a]		120	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg） [b]	9.08	8.52	-	-	-	-	-	-	-10.57	-13.62
摂餌量 [c]										
異常なし	135/135	134/135	-	-	-	-	-	-	126/135	120/135
低値	0/135	1/135	-	-	-	-	-	-	9/135	15/135
一般状態 [c]										
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	12	16
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧測定	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
網状赤血球数（10^9/L）	27.74	27.70	-	-	2.78**	1.99	2.63	2.03	5.75**	6.10**
赤血球数（10^6/μL）	6.620	6.610	-	-	1.31**	1.14	1.35**	1.27*	1.53**	1.50*
ヘモグロビン（g/dL）	14.82	14.98	-	-	1.29*	1.14	1.32*	1.23*	1.42*	1.38*
ヘマトクリット（%）	44.12	44.24	-	-	1.33*	1.16	1.34*	1.26*	1.53*	1.49*
赤血球分布幅（%）	12.36	12.36	-	-	-	-	-	1.06	1.15**	1.15*
MCHC（g/dL）	33.58	33.90	-	-	0.97*	-	-	-	0.93*	0.93**
MCH（pg）	22.38	22.64	-	-	-	-	-	-	0.93*	0.93**
血小板数（10^3/μL）	307.2	309.6	-	-	-	-	-	-	1.27	1.26
平均血小板容積（fL）	12.26	12.20	-	-	-	-	-	-	1.60*	1.56*
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		60 + 鉄 [a]		120	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
血液生化学的検査 [d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
AST（U/L）	34.0	31.0	-	-	-	-	1.32	-	1.71**	1.39
LDH（U/L）	124.4	83.8	-	-	-	-	6.08**	4.64	18.72**	13.40**
LDH1（U/L）	21	19	-	-	2.10**	-	3.57	2.53	2.81	4.11*
LDH2（U/L）	14	12	-	-	1.86	-	3.71**	2.67	6.07**	4.92
LDH3（U/L）	19	13	-	-	-	-	2.42	2.23	8.21**	5.31*
LDH4（U/L）	21	16	-	-	-	-	5.38**	3.06	20.00**	12.13
LDH5（U/L）	49	25	-	-	3.80**	-	9.59**	9.20**	32.82**	28.92**
CK（U/L）	168.2	120.0	-	-	-	-	2.70**	3.19	5.86**	6.42**
CK-BB（U/L）	89	80	-	-	-	-	3.80*	2.54	7.04*	5.25
グルコース（mg/dL）	95.6	96.6	-	-	-	-	-	-	0.57	0.80*
カリウム（mEq/L）	4.36	4.18	-	-	1.11	1.17*	1.18*	1.16*	1.38*	1.44*
血清鉄（µg/dL）	206.4	200.2	-	-	0.63	-	0.74	-	0.40*	0.63
不飽和鉄結合能（µg/dL）	193.2	162.0	-	-	1.73	-	1.47	-	1.95*	1.98*
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 [e]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
胸腺（g）	7.873	8.847	0.78	0.76	0.47	0.47	0.53	0.68	0.49	0.38
剖検 [f]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
胸腺，小型化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		60 + 鉄 [a]		120	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
病理組織学的検査 [f]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
副腎										
単核細胞浸潤，皮質										
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
多核細胞浸潤，皮質										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨髄，胸骨										
赤血球系細胞増加										
軽微	0	0	0	0	2	1	1	1	3	3
胸腺										
萎縮										
軽微	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
免疫病理検査 [g]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		60 + 鉄 [a]		120	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
回復性の評価：動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見										
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧測定	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [h]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
網状赤血球数（10^9/L）	40.50	25.50	-	-	0.41	0.55	0.42	0.46	0.17	0.49
赤血球数（10^6/μL）	6.960	7.010	-	-	-	1.05	-	1.11	1.16	1.30
ヘモグロビン（g/dL）	15.25	15.70	-	-	-	-	-	-	1.06	1.13
ヘマトクリット（%）	46.10	47.65	-	-	-	-	-	-	1.09	1.17
赤血球分布幅（%）	12.55	12.35	-	-	-	-	-	-	1.14	1.18
MCV（fL）	66.25	67.95	-	-	-	-	-	-	0.94	0.90
MCHC（g/dL）	33.05	32.95	-	-	-	-	-	-	0.98	0.97
MCH（pg）	21.90	22.40	-	-	-	-	-	-	0.92	0.87
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 [h]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
血清鉄（μg/dL）	155.0	198.5	-	-	-	1.50	-	1.53	2.14	1.44
不飽和鉄結合能（μg/dL）	221.0	192.5	-	-	-	0.57	-	0.30	0.42	0.55
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.F　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		60		60 + 鉄 [a]		120	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見										
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [i]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
副腎										
単核細胞浸潤，皮質										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
骨髄，胸骨										
赤血球系細胞減少										
軽微	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
軽度	0	0	0	0	1	0	1	1	2	2

-：特記すべき所見なし．* - p≤0.05（ANOVA 及び Dunnett の t 検定），** - p≤0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）．

a) Day -4 から Day 28 までの隔日，硫酸第一鉄 325 mg（鉄として 65 mg）を含有する錠剤を 1 錠補給した．
b) 対照群は，投与期間終了時（Day 28）の群平均値を示す．投薬群は対照群との差を%で示す．
c) 数値は Day 1 から Day 28 までの総発現数を示す（摂餌量の場合は総観察回数中）．
d) 対照群は Day 29 の群平均値を示す．投薬群は，Day 29 の対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．
e) 対照群は Day 29 の群平均値を示す．投薬群は，Day 29 の対照群の絶対重量数値に対する倍率を示す．
f) 数値は Day 29 に当該所見が認められた動物の合計数を示す．なお，副腎の変化について所見グレードが軽微な変化は毒性学的意義が低いと判断し，所見グレードが軽度，中等度又は重度の変化を示す．
g) リン酸化ヒストン H3 染色を用いて胸腺の有糸分裂像を評価した．
h) 対照群は Day 57 の群平均値を示す．投薬群は，Day 57 の対照群の数値に対する倍率を示す．
i) 数値は Day 57 に当該所見が認められた動物の合計数を示す．なお，副腎の変化について所見グレードが軽微な変化は毒性学的意義が低いと判断し，所見グレードが軽度，中等度又は重度の変化を示す．

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：イヌ 3 ヶ月間

報告書の題名：AKB-6548: A 3-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Dogs

被験物質：MT-6548

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：90 日間（3 ヶ月間）　　試験番号：20002195

投与開始月齢：6 ヶ月齢　　回復期間：3 ヶ月間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-12］

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

溶媒／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：Day 39 の血液学的検査データで 90 mg/kg/日の雌雄の平均ヘマトクリット値が赤血球増加症の範囲（55%以上）にあり，数匹では症候性赤血球増加症のおそれがある範囲（65%以上）にあったことから，持続性赤血球増加症に関連する毒性（突然死を含む）のリスクを低下させるため，Day 43 以降の投与量を 90 mg/kg/日から 65 mg/kg/日に減量した．

無毒性量：45 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		45		90/65[a]	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス									
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1.2	1.0	1.0	1.0	1.3	1.0
	Day 90	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	29340	35080	74920	83580	152800	169600
	Day 90	BLQ	BLQ	35240	45720	87770	107900	106700	105300
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	68540	62310	165000	165600	385700	486300
	Day 90	BLQ	BLQ	63440	83980	178000	253600	277500	328700
特記すべき所見									
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）[b]									
Day 90		8.83	-	-	-	-	-	-13.2	-
摂餌量（g）[b]									
Week 13		253	-	-	-	-	-	-33.9	-

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：イヌ 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		45		90/65[a]	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見								
一般状態[c]								
削痩	-	-	-	-	-	-	8/2	-
外観異常	-	-	-	-	-	-	4/1	4/1
被毛粗剛	-	-	-	-	-	-	10/2	5/1
皮膚発赤	5/1	5/1	-	-	-	-	15/2	11/3
歯肉の発赤／腫脹	-	-	-	-	6/1	-	24/5	30/5
耳介の発赤／腫脹	-	-	-	-	-	-	19/3	8/3
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧測定	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
網状赤血球数（10^9/L）	47.4	33.9	-	-	-	-	-	2.59*
赤血球数（10^6/cmm）	7.28	6.46	-	-	-	1.20*	1.56	1.75*
ヘモグロビン（g/dL）	16.4	14.8	-	-	-	1.16	1.36*	1.46*
ヘマトクリット（%）	46.9	42.6	-	-	-	1.17*	1.43*	1.54*
MCV（fL）	64.5	66.1	-	-	-	-	0.92*	0.88*
MCHC（g/dL）	35.0	34.7	-	-	-	-	0.95*	0.95*
MCH（pg）	22.6	22.9	-	-	-	-	0.87*	0.84*
赤血球分布幅（%）	13.0	12.8	-	-	-	-	1.25**	1.34**
好塩基球数（10^3/cmm）	0.06	0.06	-	-	-	-	4.00*	6.50**
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：イヌ 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		45		90/65[a]	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見								
血液生化学的検査[d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
血清鉄（µg/dL）	193	198	-	0.74	0.66	0.59*	0.86	0.56*
不飽和鉄結合能（µg/dL）	208	156	-	1.39	-	1.74*	-	1.97*
CK-BB（U/L）	73	54	-	-	-	-	1.36	1.87
LDH（U/L）	56	34	-	1.68	1.38	1.71	1.82	3.35*
LDH5（U/L）	15	9	-	2.33	2.67	3.11	3.53	7.78*
グルコース（mg/dL）	104	99	-	0.85*	0.82*	0.88	0.88*	0.85*
カリウム（mmol/L）	4.38	4.03	-	-	-	1.12*	1.19*	1.30*
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	[e]	[e]
病理組織学的検査[g]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
副腎								
単核細胞浸潤，皮質								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
多核細胞浸潤，皮質								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髄，大腿骨								
赤血球系細胞増加								
軽度	0	0	0	0	0	1	3	3
骨髄，胸骨								
赤血球系細胞増加								
軽度	0	0	0	0	0	1	3	3

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：イヌ 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		45		90/65[a]	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見								
回復性の評価：動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（合計観察数／発現動物数）								
歯肉の発赤／腫脹	-	-	-	-	-	-	5/1	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血圧測定	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[f]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
赤血球数（10^6/cmm）	8.11	7.43	-	-	-	-	0.83	0.83
ヘモグロビン（g/dL）	19.2	17.9	-	-	-	-	0.73	0.77
ヘマトクリット（%）	53.5	49.0	-	-	-	-	0.78	0.83
MCV（fL）	65.8	-	-	-	-	-	0.94	-
MCHC（g/dL）	35.9	36.4	-	-	-	-	0.94	0.93
MCH（pg）	23.6	24.0	-	-	-	-	0.89	0.94
赤血球分布幅（%）	12.9	12.9	-	-	-	-	1.50	1.36
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査[f]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
血清鉄（μg/dL）	179	261	-	0.60	-	0.82	0.66	0.73
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.G　反復投与毒性試験：イヌ 3 ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		45		90/65[a]	
動物数	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
特記すべき所見								
病理組織学的検査[g]	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
副腎								
単核細胞浸潤，皮質								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
多核細胞浸潤，皮質								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1

-：特記すべき所見なし．　* - p≤0.05（ANOVA 及び Dunnett の t 検定），** - p≤0.05（Kruskal-Wallis 検定，Dunn の手法）．

a)　Day 39 の血液学的検査データに基づき，90 mg/kg/日では Day 43 以降の投与量を 90 mg/kg/日から 65 mg/kg/日に減量した．

b)　投与期間終了時．対照群は群平均値を示す．投薬群は，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)　数値は Day 1 から Day 91 までの合計観察数/発現動物数を示す．

d)　投与終了時．対照群は群平均値を示す．投薬群は，対照群の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．CK-BB，LDH 及び LDH5 は 90/65 mg/kg/日の雌の 1 例を除いた 4 例の平均値を示す．

e)　被験物質に関連するカーカスの暗調化が雄 1 匹，1 ヵ所以上の器官における暗調化が雄 1 匹及び雌 2 匹で見られた．カーカスの変色は，被験物質のエリスロポエチン産生に及ぼす既知の影響による赤血球量の全体的な増加に関連すると思われる．

f)　回復期間終了時．対照群は群平均値を示す．投薬群は，対照群の数値に対する倍率を示す．

g)　数値は当該所見が認められた個体の合計数を示す．なお，副腎の変化について所見グレードが軽微な変化は毒性学的意義が低いと判断し，所見グレードが軽度，中等度又は重度の変化を示す．

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：イヌ 9 ヶ月間

報告書の題名：AKB-6548: A 9-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Dogs

被験物質：MT-6548

動物種／系統：イヌ／ビーグル　　投与期間：274 日間（9 ヶ月間）　　試験番号：20008612

投与開始月齢：約 6 ヶ月齢　　回復期間：3 ヶ月間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-13］

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

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：50 mg/kg/日（雄），25 mg/kg/日（雌）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		10		25		50	
動物数		雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
トキシコキネティクス									
t_{max}（h）	Day 1	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Day 204（雌）／205（雄）	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Day 274	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	6081	2474	34700	6714	73820	29120
	Day 204（雌）／205（雄）	BLQ	BLQ	2458	4262	17730	25760	35420	39140
	Day 274	BLQ	BLQ	2563	3850	24060	30580	47870	68170
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	10560	6513	64800	12170	139200	51360
	Day 204（雌）／205（雄）	BLQ	BLQ	4646	8625	28020	36570	74000	97410
	Day 274	BLQ	BLQ	4563	8019	39780	46270	76960	119800
特記すべき所見									
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	0	0	0	0	1[a]
体重[f]		-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量[f]		-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態[a]		-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：イヌ９ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		10		25		50	
動物数	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
特記すべき所見								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査[b]	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査[f]	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検[c]	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査[d]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：4[d]
副腎								
肥大細胞（単核），皮質[e]								
軽度	0	0	0	0	2	1	0	2
中等度	0	0	0	0	0	0	2	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	1
肥大細胞（多核），皮質								
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
単核細胞浸潤，皮質								
軽度	0	0	0	1	1	0	2	1
回復性の評価：動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7.H　反復投与毒性試験：イヌ９ヶ月間（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		10		25		50	
動物数	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7	雄：7	雌：7
特記すべき所見								
回復性の評価：動物数	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液凝固検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [d]	-	-	-	-	-	-	-	-
副腎								
肥大（多核），皮質								
軽度	0	0	0	0	2	0	1	1

-：特記すべき所見なし.

a） 50 mg/kg/日の雌 1 匹は，一般状態不良（活動性低下，よろめき歩行，異常発声，呼吸緩徐及び半眼）のため Day 205 に安楽死させた.

b） 生存例の血液学的検査では MT-6548 に関連する影響はなかった．瀕死安楽死させた 50 mg/kg/日の雌では網状赤血球数及び循環赤血球量の指標が著しく高値を示した（例，ヘマトクリット値が 77.1%）．赤血球パラメータの増加は，MT-6548 で一般に予想される薬理作用に一致しているが，試験期間中の生存例と比較すると特異な所見であった.

c） 瀕死安楽死させた 50 mg/kg/日の雌の剖検所見として，十二指腸，空腸及び骨格筋の暗色変色が見られた.

d） 数値は当該所見が認められた動物数を示す．瀕死安楽死させた 50 mg/kg/日の雌の病理組織学的検査所見として，小腸のうっ血，胃の幽門部粘膜における，軽度の限局性潰瘍形成を伴う軽微な巣状壊死，肝細胞の軽度な肥大，肝類洞における小葉中心性の軽度なうっ血，肝細胞における小葉中心性の軽度な空胞化，肝小葉中心部の類洞マクロファージにおける軽度な色素沈着，肝臓における複数の慢性炎症巣及び数ヶ所の髄外造血巣，副腎皮質における単核細胞浸潤，肥大細胞及び多核細胞（多核の肥大細胞）があった．なお，副腎の変化について所見グレードが軽微な変化は毒性学的意義が低いと判断し，所見グレードが軽度，中等度又は重度の変化を示す.

e） 光学顕微鏡検査及び透過型電子顕微鏡検査の結果，肥大細胞（多核細胞を含む）は副腎皮質細胞の変化と考えられた．超微形態学的に当該細胞の細胞質は高電子密度化しており，コレステリン裂隙を示唆する多数の明瞭な針状物が認められた．また，ミトコンドリアはしばしば腫大し，拡張したクリステを有していた.

f） 生存例の体重，摂餌量及び血液生化学的検査では MT-6548 に関連する影響はなかった．瀕死安楽死させた 50 mg/kg/日の雌では体重減少及び摂餌量の低値，AST，ALT，CK，ALP，GGT 及びビリルビンの高値を示した.

2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.A　*In vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名：AKB-6548: Bacterial Reverse Mutation Assay

被験物質：MT-6548

試験の種類：復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]503[redacted]

菌株：*S. typhimurium* 試験菌株 TA98，TA100，TA1535 及び TA1537 並びに *E. coli* 試験菌株 WP2 *uvrA*　　プレート数：用量設定試験は 2，本試験は 3

CTD における記載箇所：［4.2.3.3.1-1］

代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9　　GLP 適用：適

媒体：被験物質：ジメチルスルホキシド，陽性対照：DMSO（アジ化ナトリウム以外），アジ化ナトリウム：水

処理：プレート法で約 48～72 時間処理　　処理年月：20[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：あり

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	濃度又は用量段階（μg/plate）	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
用量設定試験（実験 B1）：復帰変異コロニー数（平均値）							
代謝活性化なし	ジメチルスルホキシド	100 μL/plate	17	133	15	5	33
	MT-6548	1.5	15	124	20	6	31
		5.0	19	113	15	7	30
		15	16	126	16	7	35
		50	15	126	20	3	20

2.6.7.8.A　*In Vitro* 遺伝毒性試験：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	濃度又は 用量段階（μg/plate）	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
		150	16	111	21	5	24
		500	19	105	18	5	31
		1500	14	130	13	3	25
		5000	0	0	0	0	17
	2-ニトロフルオレン	1.0	239	-	-	-	-
	アジ化ナトリウム	1.0	-	736	537	-	-
	9-アミノアクリジン	75	-	-	-	2320	-
	メタンスルホン酸メチル	1000	-	-	-	-	488
代謝活性化あり	ジメチルスルホキシド	100 μL/plate	29	129	25	6	32
	MT-6548	1.5	24	155	16	9	22
		5.0	32	133	19	8	31
		15	29	124	23	6	31
		50	36	147	19	11	34
		150	41	131	24	6	27
		500	39	108	20	7	44
		1500	37	93	17	6	29
		5000	19	0	0	0	22
	2-アミノアントラセン	1.0	409	-	83	62	-
		2.0	-	1152	-	-	-
		10	-	-	-	-	266

2.6.7.8.A　*In Vitro* 遺伝毒性試験：遺伝毒性試験：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	濃度又は 用量段階（μg/plate）	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
本試験（実験 B2）：復帰変異コロニー数（平均値）							
代謝活性化なし	ジメチルスルホキシド	100 μL/plate	21	128	13	6	18
	MT-6548	50	17	109	13	5	19
		150	15	111	11	6	19
		500	17	120	12	3	22
		1500	13	101	7	2	27
		5000	0	0	0	0	21
	2-ニトロフルオレン	1.0	207	-	-	-	-
	アジ化ナトリウム	1.0	-	549	496	-	-
	9-アミノアクリジン	75	-	-	-	1858	-
	メタンスルホン酸メチル	1000	-	-	-	-	326
代謝活性化あり	ジメチルスルホキシド	100 μL/plate	22	167	15	5	34
	MT-6548	50	23	146	12	5	25
		150	24	144	14	4	34
		500	22	140	12	5	35
		1500	22	138	12	3	25
		5000	4	153	7	7	25
	2-アミノアントラセン	1.0	520	-	80	51	-
		2.0	-	893	-	-	-
		10	-	-	-	-	244

2.6.7.8.B　*In vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

報告書の題名：AKB-6548: *In vitro* Mammalian Chromosome Aberration Test

被験物質：MT-6548

試験の種類：染色体異常試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]331[redacted]

試験系：チャイニーズハムスター卵巣（CHO）　　CTD における記載箇所：[4.2.3.3.1-2]

代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9　　分析細胞数／フラスコ：100　　GLP 適用：適

媒体：被験物質：ジメチルスルホキシド，陽性対照：水

処理年月：20[redacted] 年 [redacted] 月（初回試験），20[redacted]年 [redacted] 月（再現性確認）

処理：4 時間処理及び 16 時間回復（代謝活性化系存在下及び非存在下）並びに 20 時間連続処理（代謝活性化系非存在下）

細胞毒性：解析した最高用量群では媒体対照群に比べ 50%以上の細胞増殖抑制を示した.

遺伝毒性：20 時間連続処理（代謝活性化系非存在下）において，構造異常を有する細胞の割合が媒体対照に比べ統計学的に有意に高かった.

処理物質	濃度 (μg/mL)	S9 活性化	処理時間	細胞増殖抑制率(%)	分裂指数の平均値(%)	評定細胞数		細胞あたりの異常数（平均値±標準偏差）	異常細胞	
						数的異常	構造異常		数的異常(%)	構造異常(%)
初回試験										
ジメチルスルホキシド		-S9	4	0	8.8	200	200	0.005±0.071	2.5	0.5
MT-6548	100	-S9	4	5	8.4	200	200	0.010±0.100	2.5	1.0
	150	-S9	4	16	8.5	200	200	0.015±0.122	3.5	1.5
	250	-S9	4	65	7.0	200	200	0.025±0.157	4.0	2.5
マイトマイシン C	0.2	-S9	4	61	6.3	200	50	0.340±0.593	1.5	28.0**
ジメチルスルホキシド		+S9	4	0	11.7	200	200	0.005±0.071	2.5	0.5
MT-6548	25	+S9	4	16	11.3	200	200	0.010±0.100	3.0	1.0
	150	+S9	4	24	10.8	200	200	0.005±0.071	4.0	0.5
	250	+S9	4	54	8.7	200	200	0.020±0.140	5.5	2.0
シクロホスファミド	10	+S9	4	84	5.1	200	100	0.440±0.925	5.0	25.0**

2.6.7.8.B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験（続き）

処理物質	濃度 (μg/mL)	S9 活性化	処理時間	細胞増殖抑制率 (%)	分裂指数の平均値 (%)	評定細胞数		細胞あたりの異常数（平均値±標準偏差）	異常細胞	
						数的異常	構造異常		数的異常 (%)	構造異常 (%)
ジメチルスルホキシド		-S9	20	0	9.0	200	200	0.015±0.122	3.0	1.5
MT-6548	25	-S9	20	-5	8.1	200	200	0.020±0.140	3.0	2.0
	75	-S9	20	28	6.7	200	200	0.060±0.238	4.0	6.0*
	150	-S9	20	58	6.2	200	200	0.115±0.364	3.0	10.0**
マイトマイシン C	0.1	-S9	20	39	5.6	200	50	0.340±0.593	1.5	28.0**
再現性確認										
ジメチルスルホキシド		-S9	20	0	9.6	200	200	0.000±0.000	0.0	0.0
MT-6548	25	-S9	20	3	8.3	200	200	0.015±0.122	1.0	1.5
	75	-S9	20	26	7.4	200	200	0.060±0.238	0.5	6.0**
	125	-S9	20	54	6.5	200	200	0.080±0.290	0.5	7.5**
	150	-S9	20	58	6.8	200	200	0.105±0.353	0.0	9.0**
マイトマイシン C	0.1	-S9	20	37	5.8	200	100	0.190±0.486	0.0	16.0**

処理：すべての処理条件において，処理開始 20 時間後に細胞を回収した.
細胞あたりの異常数：重度の染色体異常，染色体の細粉化がみられる細胞の異常数は 10 として計数した.
異常細胞（%）：* - p≤0.050，** - p≤0.010（Fisher の直接確立法）

2.6.7.8.C　*In vitro* 遺伝毒性試験：GreenScreen Assay

報告書の題名：GreenScreen Human Cell Genotoxicity Assay

被験物質：MT-6548

試験の種類：GreenScreen Assay　　独立して実施した試験数：1　　試験番号：[redacted]801[redacted]

試験系：GenM-C01 及び GenM-T01　　プレート数：1　　CTD における記載箇所：［4.2.3.3.1-3］

代謝活性化系：非実施　　分析細胞数／培養：$0.5x10^5$～$0.9x10^5$　　GLP 適用：非適

媒体：ジメチルスルホキシド　　処理年月：20[redacted] 年[redacted]月

処理：約 24 及び 48 時間

細胞毒性及び遺伝毒性：本試験において，被験物質は遺伝毒性及び細胞毒性ともに陽性反応を示した.

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.A　*In vivo* 遺伝毒性試験：ラット末梢血リンパ球を用いた in vivo 染色体異常試験

報告書の題名：*In vivo* Genetic Toxicology Study: Chromosome Aberration Assay in Peripheral Blood Lymphocytes from Male Sprague Dawley Rats Given AKB-6548 Orally for Five Consecutive Days

		被験物質：MT-6548
試験の種類：染色体異常試験	投与：5 日間	試験番号：[redacted]139[redacted]
動物種／系統：ラット／Sprague Dawley	末梢血リンパ球の採取：最終投与 24 時間後	CTD における記載箇所：［4.2.3.3.2-1］
投与開始週齢：約 7 週齢	投与方法：経口	GLP 適用：適
媒体／投与形態：被験物質：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液，陽性対照：水／溶液		投与年月：20[redacted]年[redacted]月
評価した細胞：末梢血リンパ球	分析細胞数／動物：100	

特記事項：なし

毒性／細胞毒性：いずれの投薬群でも死亡は認められなかった．MT-6548 の 360 mg/kg/日では 4 回目（Day 4）投与前後に嗜眠がみられ，残りの試験期間中も同様であった．Day 6 までの体重増加量は，60 及び 120 mg/kg/日で媒体対照群のそれぞれ約 78%及び 62%であった．Day 6 における 360 mg/kg/日の体重は投与前に比べ 10.9%減少した．

媒体対照群と比較した被験物質投薬群の有糸分裂指数（MI）平均値の減少率は用量依存的であり，60, 120 及び 360 mg/kg/日でそれぞれ 44.4%, 95.7%及び 99.8%であった．120 及び 360 mg/kg/日では MI が大きく減少し，分裂中期像の観察ができなかったことから，60 mg/kg/日のみについて染色体異常誘発性を評価した．

遺伝毒性：なし

曝露証明：用量依存的な MT-6548 の曝露が確認された．

2.6.7.9.A　*In Vivo* 遺伝毒性試験：ラット末梢血リンパ球を用いた *in vivo* 染色体異常試験（続き）

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	平均血漿中濃度 （μg/mL，平均値±SD）		
		Day 1_投与 1 時間後	Day 5_投与 1 時間後	Day 5_投与 4 時間後
MT-6548	60	50.7±7.38	50.8±9.74	30.0±16.2
	120	98.7±7.46	88.1±12.9	80.1±10.5
	360	184±6.11	213±52.1	282±116

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	分裂指数の 平均値(%)	相対分裂指数 (%)	観察細胞数	異常細胞		細胞当たりの異常数（平均値±SD）
					構造異常(%)	数的異常(%)	
Vehicle[1]		15.9	100	600	0.5	0	0.007±0.018
MT-6548	60	8.8	55.6	600	0.5	0	0.005±0.012
	120	0.7	4.3	NE	NE	NE	NE
	360	0.0	0.2	NE	NE	NE	NE
Cyclophosphamide	10	6.7	42.1	600	5.0*	0	0.060±0.036
	20	7.8	48.9	600	11.2*	0	0.150±0.062

[1]Vehicle：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80

*p≤0.05 (Fisher の直接確立法)

2.6.7.9.B　*In vivo* 遺伝毒性試験：ラット肝細胞を用いた in vivo コメットアッセイ

報告書の題名：*In vivo* Rat Comet Assay: An Alkaline Single Cell Gel Electrophoresis Assay of Liver Cells from Male Sprague-Dawley Rats Administered a Single Dose of AKB-6548 by Oral Gavage

被験物質：MT-6548
試験の種類：コメット試験　　投与：単回　　試験番号：[redacted]896
動物種／系統：ラット／ Sprague Dawley　　計測時間：投与 3 時間後　　CTD における記載箇所：［4.2.3.3.2-2］
投与開始週齢：8～10 週齢　　投与方法：経口　　GLP 適用：適
媒体／投与形態：被験物質：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液，陽性対照：水／溶液　　投与年月：20[redacted] 年 [redacted] 月
評価した細胞：肝細胞　　分析細胞数／動物：100
特記事項：なし
毒性／細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
曝露証明：非実施

被験物質	投与量（mg/kg）[a]	評定細胞数の合計	Tail Intensity 平均値 [b]±SEM	Tail Moment 平均値 [b]±SEM	クラウドの割合（%）の平均値	拡散細胞の割合（%）の平均値
媒体	0	500	0.52±0.15	0.09±0.02	0.00	0.80
MT-6548	500	500	0.20±0.05	0.04±0.01	0.10	0.80
	1000	550	0.60±0.10	0.12±0.01	0.10	0.80
	2000	500	0.45±0.04	0.09±0.01	0.00	0.20
エチルメタンスルホネート	200	500	27.99*±3.55	5.95*±0.97	0.20	1.20

* 媒体対照群よりも有意に高値，p≤0.010.
a)　投与容量は 10 mL/kg とした.
b)　各個体の中央値の群平均値.

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.A　がん原性試験：ラットを用いた 104 週間（2 年間）がん原性試験

報告書の題名：AKB-6548: A 2-year Oral Gavage Carcinogenicity Study in Rats

被験物質：MT-6548

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley　　投与期間：104 週間 [a]　　試験番号：20057392

投与開始週齢：9 週齢　　投与方法：経口　　CTD における記載箇所：［4.2.3.4.1-1］

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　GLP 適用：適

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

対照群の処理：媒体及び逆浸透脱イオン水

高用量の設定根拠：毒性に基づく評価項目

特記事項：なし

投与量（mg/kg/日）		0（対照－水）		0（対照－媒体）		2		7		20	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス：											
トキシコキネティクス用動物数		9	9	9	9	12	12	12	12	12	12
MT-6548											
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	4570	2720	19800	10300	105000	117000
	Day 178	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	8750	6740	45300	39000	214000	194000
	Day 360	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	8630	5900	58100	48200	156000	191000
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1370	1450	6950	6780	21500	42000
	Day 178	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	3090	2190	13800	12500	37000	45400
	Day 360	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	3570	2400	12900	15100	33400	39300

2.6.7.10.A がん原性試験：ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照－水）		0（対照－媒体）		2		7		20	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MT-6548-O-グルクロン酸抱合体											
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	37.8	269	NR	1780	909
	Day 178	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	163	93.2	1010	574	3150	1820
	Day 360	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	305	58.1	1310	778	3610	1830
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	27.8	32.3	127	135	353	441
	Day 178	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	95.2	46.0	457	218	919	532
	Day 360	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	159	49.2	421	273	936	499
MT-6548-アシルグルクロン酸抱合体											
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	NR1	39.5	NR	214	125
	Day 178	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	NR1	111	57.2	311	245
	Day 360	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	NR	NR1	81.1	38.4	284	222
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00	17.1	16.3	49.6	51.7
	Day 178	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	9.94	NC	34.3	25.6	64.6	64.7
	Day 360	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	11.1	5.56	28.6	29.2	62.0	50.9

2.6.7.10.A がん原性試験：ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照－水）		0（対照－媒体）		2		7		20	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査評価動物：動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
死亡及び瀕死期解剖動物数	1	2	1	1	0	1	1	1	2	3
Day 177[b]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄： 3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
赤血球数（10^6/μL）	9.283	-	9.103	-	-	-	-	-	1.08	-
ヘモグロビン（g/dL）	14.70	-	14.73	-	-	-	-	-	1.20**	-
ヘマトクリット（%）	46.70	-	46.10	-	-	-	-	-	1.15*	-
MCV｛fL（μm^3）｝	50.37	-	50.63	-	-	-	-	-	1.07	-
MCH（pg）	15.87	-	16.17	-	-	-	-	-	1.11*	-
血小板数（10^3/μL）	1285.33	-	1375.67	-	-	-	0.74	-	0.75	-
網状赤血球数（10^9/L）	181.07	-	218.60	-	-	-	-	-	0.54**	-
Day 358 [b]	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
赤血球数（10^6/μL）	8.438	-	8.332	-	-	-	-	-	1.15***	-
ヘモグロビン（g/dL）	14.22	-	14.13	-	-	-	-	-	1.25*	-
ヘマトクリット（%）	44.40	-	43.70	-	-	-	-	-	1.20***	-
MCV｛fL（μm^3）｝	52.77	-	52.43	-	-	-	-	-	1.05	-
MCH（pg）	16.87	-	16.95	-	-	-	-	-	1.09**	-
血小板数（10^3/μL）	1142.00	-	1038.50	-	-	-	0.84*	-	0.71***	-
網状赤血球数（10^9/L）	181.02	-	169.47	-	-	-	0.75*	-	0.71*	-

2.6.7.10.A がん原性試験：ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照－水）		0（対照－媒体）		2		7		20	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数										
開始時動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
死亡及び瀕死期解剖動物数	46	51	50	40	49	46	54	41	48	52
死亡発見	18	10	23	13	24	8	18	11	19	10
瀕死	27	41	27	26	25	38	36	29	29	41
偶発的死亡	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1
最終剖検例数	24	19	20	30	21	24	16	29	22	18
生存率（%）	34.3	27.1	28.6	42.9	30.0	34.3	22.9	41.4	31.4	25.7
死因										
不明	7	2	18	3	11	2	11	1	3	2
偶発的	1	1	0	2	0	1	0	1	2	3
皮膚病変	2	0	0	0	0	1	1	0	3	0
尿路感染	0	0	1	0	0	0	1	0	3	0
腫瘍										
造血器リンパ網内系腫瘍[c]	3	2	2	1	2	0	4	0	2	0
乳腺腫瘍[d]	0	7	0	4	0	3	0	6	0	4
下垂体腫瘍[e]	23	38	25	28	27	33	30	30	28	42
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.A がん原性試験：ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照－水）		0（対照－媒体）		2		7		20	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査 [b]										
計画安楽殺例	雄：32	雌：17	雄：23	雌：28	雄：23	雌：24	雄：25	雌：26	雄：25	雌：16
赤血球数（10^6/μL）	7.663	-	7.677	-	-	-	-	-	1.34***	-
ヘモグロビン（g/dL）	13.13	-	13.23	-	-	-	-	-	1.45***	-
ヘマトクリット（%）	41.43	-	41.52	-	-	-	-	-	1.43***	-
MCV｛fL（μm^3）｝	54.18	-	54.20	-	-	-	-	-	1.07***	-
MCH（pg）	17.20	-	17.27	-	-	-	-	-	1.09***	-
血小板数（10^3/μL）	1125.78	-	1053.83	-	-	-	-	-	0.63**	-
血液生化学的検査 [b]										
計画安楽殺例	雄：32	雌：18	雄：24	雌：30	雄：24	雌：24	雄：25	雌：29	雄：25	雌：18
コレステロール（mg/dL）	133.41	-	137.33	-	-	-	-	-	0.68**	-
剖検 [f]										
胃，暗色巣	3	5	5	5	3	5	9	1	22	11
病理組織学的検査 [f]– 腫瘍性病変										
副腎										
悪性褐色細胞腫	-	0[†]	-	0[#]	-	0	-	0	-	3(4.29%)
肝臓										
肝細胞腺腫	-	0[†]	-	0[#]	-	0	-	0	-	2(2.86%)
病理組織学的検査 [f]– 非腫瘍性病変										
脾臓										
髄外造血亢進										
軽微	11	-	12	-	15	-	10	-	16	-
軽度	5	-	3	-	2	-	10	-	10	-
中等度	1	-	2	-	1	-	2	-	7	-
重度	0	-	0	-	2	-	2	-	2	-

2.6.7.10.A がん原性試験：ラットを用いた 104 週間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照－水）		0（対照－媒体）		2		7		20	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
色素性マクロファージ，赤脾髄										
軽微	10	-	13	-	12	-	19	-	20	-
軽度	3	-	3	-	6	-	14	-	6	-
中等度	0	-	1	-	0	-	0	-	1	-
重度	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
びらん										
軽微	0	-	1	-	0	-	0	-	7	-
軽度	0	-	1	-	1	-	0	-	4	-
炎症，混合性，粘膜下										
軽微	0	-	2	-	1	-	0	-	2	-
軽度	1	-	1	-	1	-	0	-	3	-
中等度	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-
壊死，粘膜										
中等度	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-

-：特記すべき所見なし．

t 検定／Wilcoxon 検定：* - p≤0.050，** - p≤0.010，*** - p≤0.001｛水対照群（第 1 群）の値と比較して統計学的有意｝

Peto 検定：† - p≤0.050｛水対照群及び投薬群を含む傾向検定において統計学的有意｝，# - p≤0.050｛媒体対照群及び投薬群を含む傾向検定において統計学的有意｝．

a) がん原性試験用動物には，水及び媒体対照群，2 並びに 7 mg/kg/日の雌には 86 週間以上，20 mg/kg/日の雌には 85 週間以上，雄には 94 週間以上投与した．血液学的検査用動物には 357 日間以上投与した．トキシコキネティクス用動物には 360 日間以上投与した．

b) 対照群は群平均値を示す．投薬群は水対照群（第 1 群）の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）．

c) 組織球肉腫，顆粒球性白血病又は悪性リンパ腫．

d) 線維腺腫，腺癌又は癌肉腫．

e) 前葉の腺腫又は癌．

f) 数値は該当所見が認められた動物数を示す．括弧内は発生頻度を示す．

2.6.7.10.B がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験

報告書の題名：AKB-6548: A 3-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in CD-1 Mice

被験物質：MT-6548

動物種／系統：マウス／CD-1　　投与期間：92 又は 93 日間　　試験番号：20035235

投与開始週齢：7 週齢　　投与方法：経口　　CTD における記載箇所：［4.2.3.4.2-1］

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　GLP 適用：適

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

対照群の処理：媒体

特記事項：CD-1 マウスにおける 2 年間がん原性試験の用量設定試験

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		50		100		150		200	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス：													
開始時動物数		8	8	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	0	0	1	1	0	6	1	8	2
MT-6548													
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	NA	NA	47300	79900	137000	156000	253000	297000	379000	449000	376000	591000
	Day 91	NA	NA	70900	89700	140000	164000	196000	289000	253000	367000	249000	745000
C_{max}（ng/mL）	Day 1	NA	NA	21600	27300	40000	54300	72800	69200	87300	95300	84100	75000
	Day 91	NA	NA	28900	29500	52400	64000	45400	76900	64200	86400	38600	88900

2.6.7.10.B がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		50		100		150		200	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MT-6548-O-グルクロン酸抱合体													
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	NA	NA	8140	1150	5850	13600	24200	22500	29800	38700	62600	38200
	Day 91	NA	NA	2930	4160	19900	5910	24300	26900	43300	58900	65800	91500
C_{max}（ng/mL）	Day 1	NA	NA	3910	847	2290	6320	8940	12700	11000	13500	16100	15400
	Day 91	NA	NA	1460	1500	6540	3660	8910	8830	14800	15700	9370	14900
MT-6548-アシルグルクロン酸抱合体													
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	NA	NA	NC	NC	453	413	762	1210	1970	2580	2840	3300
	Day 91	NA	NA	NC	762	873	1400	1450	3760	743	10000	5210	12400
C_{max}（ng/mL）	Day 1	NA	NA	51.4	167	198	248	421	502	382	603	701	694
	Day 91	NA	NA	280	244	547	570	498	986	556	2140	854	2190
動物数													
開始時		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2[a]	4[a]
最終剖検例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	6
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.B がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		50		100		150		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
一般状態 [b]												
活動性低下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
触診による体温低下	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
脱水	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
左後肢の使用制限	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
右後肢の使用制限	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
皮膚病変，右耳介	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
皮膚病変，左肩甲骨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
皮膚病変，尾基部	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
皮膚病変，背側頚部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
皮膚の発赤，頭蓋部	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
皮膚の発赤，左耳介	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
皮膚の発赤，右耳介	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-
痂皮，尾基部	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
痂皮，頭蓋部	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
痂皮，背側頚部	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
痂皮，左耳介	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
痂皮，右耳介	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.B がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		50		100		150		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：4	雌：3
網状赤血球数（10^9/L）	257.4	252.5	-	1.22	1.67*	1.44	2.20*	2.46*	2.01*	2.70*	2.52*	2.86*
赤血球数（10^6/μL）	9.37	8.94	-	-	1.18	1.17*	1.55*	1.51*	1.66*	1.67*	1.72*	1.69*
ヘモグロビン（g/dL）	14.2	14.1	-	-	1.26*	1.23*	1.79*	1.67*	1.98*	1.93*	2.07*	2.01*
ヘマトクリット（%）	48.2	46.3	-	-	1.27	1.24*	1.82	1.73*	1.97*	2.00*	2.07*	2.08*
MCV（fL）	51.5	51.9	-	-	1.07*	-	1.17*	1.15*	1.19*	1.20*	1.20*	1.23*
MCH（pg）	15.2	15.7	-	-	1.06*	-	1.15*	1.11*	1.19*	1.17*	1.20*	1.19*
赤血球分布幅（%）	12.4	12.2	-	-	1.10*	1.12*	1.19*	1.20*	1.25*	1.25*	1.35*	1.31*
好中球数（10^3/μL）	0.67	0.46	-	-	1.51	1.83	1.54	2.41	2.07*	2.46*	2.78	4.37*
リンパ球数（10^3/μL）	3.43	2.89	-	1.21	-	1.48	1.53	1.35	-	1.35	-	1.28
単球数（10^3/μL）	0.16	0.08	-	1.75	-	1.88	1.44	2.00	-	1.50	1.50	-
好塩基球数（10^3/μL）	0.02	0.01	-	-	-	3.00	10.0	13.00*	8.50	13.00*	4.50	5.00
血小板数（10^3/μL）	1361	1269	0.89	-	0.82	0.84	0.20*	0.32*	0.11*	0.13*	0.07*	0.09*
血液生化学的検査 [c]	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：4	雌：3
AST（U/L）	30	-	-	-	-	-	1.6	-	1.63*	-	2.03*	-
ALT（U/L）	21	-	1.62	-	1.33	-	1.62	-	1.67	-	1.81	-
ALP（U/L）	30	-	-	-	1.17	-	1.37	-	1.50*	-	1.33	-
総ビリルビン（mg/dL）	0.14	0.16	-	-	1.29	1.13	2.50	2.19*	3.64*	2.63*	4.14*	4.19*
アルブミン（g/dL）	2.57	2.57	-	-	-	1.11*	-	1.17*	1.17*	1.17*	1.19*	1.20*
カルシウム（mg/dL）	9.35	9.35	-	-	-	1.07	1.08*	1.07	1.12*	1.08*	1.10*	1.09
総たん白（g/dL）	4.22	4.09	-	-	-	-	-	1.12*	1.14*	1.11*	1.13	1.13*
アルブミン：グロブリン比	1.58	1.71	-	-	-	1.12	-	1.11	-	1.14	1.15	1.16

2.6.7.10.B がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		50		100		150		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
クレアチニン（mg/dL）	0.15	-	-	-	-	-	1.33*	-	1.47*	-	1.40*	-
カリウム（mmol/L）	4.60	4.34	-	-	-	-	-	-	1.14	-	1.15	1.22
グルコース(mg/dL)	200	254	-	0.87	-	0.90	-	0.82	-	0.81	0.60*	0.71
コレステロール（mg/dL）	157	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.78	-
トリグリセリド（mg/dL）	109	124	1.42	1.20	2.05	1.17	2.70*	1.63	2.92*	1.56	2.49*	1.26
器官重量 [c]												
肝臓，絶対値（g）	1.813	1.415	-	-	1.16	-	1.21*	1.18	1.28***	1.22*	1.27**	1.31**
肝臓（%体重）	4.1432	4.0058	-	-	1.16**	-	1.22***	1.14**	1.31***	1.22***	1.34***	1.29***
肝臓（%脳重量）	338.6250	261.7209	-	-	1.18*	-	1.18*	1.23*	1.29***	1.22*	1.33***	1.35***
肺，絶対値（g）	0.217	0.208	-	-	-	-	1.26**	-	1.33***	1.29***	1.42***	1.49***
肺（%体重）	0.5014	0.6015	-	-	-	-	1.27**	-	1.36***	1.27***	1.49***	1.44***
肺（%脳重量）	40.5644	38.5360	-	-	-	-	1.23**	-	1.34***	1.29***	1.48***	1.53***
脾臓，絶対値（g）	0.092	0.119	-	-	-	-	2.60**	2.06**	3.65***	2.61***	4.04***	3.55***
脾臓（%体重）	0.2099	0.3333	-	-	-	-	2.62**	2.03**	3.76***	2.62***	4.25***	3.50***
脾臓（%脳重量）	17.1077	22.0638	-	-	-	-	2.53**	2.15**	3.69***	2.60***	4.24***	3.63***
剖検 [d]												
全身，暗調化	0	0	0	0	0	0	6	5	8	10	8	6
脾臓，腫大	0	0	0	0	0	0	4	6	8	10	8	5
精巣上体，暗色巣	0	NA	1	NA	1	NA	9	NA	10	NA	8	NA

2.6.7.10.B がん原性試験：CD-1 マウスを用いた 91 日間（3 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		25		50		100		150		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査 [d]												
骨髄，大腿骨												
造血亢進												
軽微	0	0	0	0	5	8	10	10	10	10	6	6
骨髄，胸骨												
造血亢進												
軽微	0	0	0	0	5	8	10	10	10	10	6	6
脾臓												
髄外造血亢進，赤血球系												
軽微	0	0	0	3	4	5	5	6	5	6	1	3
軽度	0	0	0	0	0	1	4	2	5	2	6	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
涙腺												
腺房細胞萎縮												
軽微	0	-	1	-	0	-	5	-	4 (9)	-	3	-
軽度	0	-	0	-	0	-	1	-	2	-	1	-
中等度	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	-

-：特記すべき所見なし，* - p≤0.05, ** - p≤0.01, *** - p≤0.001（Dunnett 検定，Dunn の手法）.

a) 雌 4 匹の計画外死亡動物では，予想される薬理作用である，高用量群での血液粘性の増加とその結果生じる出血，血栓症及び梗塞が見られた．雄 2 匹の計画外死亡動物には被験物質との明確な関連性は認められなかった．このうち 1 匹は皮膚の開放性損傷のため安楽死させた．もう 1 匹は死亡発見されたが死因は不明であった.

b) 数値は当該所見が認められた動物数を示す.

c) 投与終了時．対照群は群平均値を示す．投薬群は，対照群の数値に対する倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）.

d) 数値は当該所見が認められた動物数を示す．全例評価を実施しなかった組織では，病理組織学的検査を実施した動物数を（）内に示す.

2.6.7.10.C がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験

報告書の題名：AKB-6548: 2-Month Oral Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Hybrid Mice

被験物質：MT-6548

動物種／系統：マウス／CByB6F1（rasH2 非 Tg 野生型）　　投与期間：56 日間（ただし 300 mg/kg/日の雄は 30 日間）

試験番号：20074101

投与開始週齢：8 週齢　　投与方法：経口　　CTD における記載箇所：[4.2.3.4.2-2]

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　GLP 適用：適

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

対照群の処理：媒体

特記事項：CByB6F1 トランスジェニックマウスにおける 6 ヶ月間がん原性試験の用量設定試験

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		50		100		300	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス									
開始時動物数		12	12	36	36	36	36	36	36
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	0	0	0	3	0
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	48500	86000	185000	283000	691000	740000
	Day 29／56[a]	BLQ	BLQ	82300	89200	156000	238000	453000	603000
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	33400	32300	68400	76400	95400	77600
	Day 29／56[a]	BLQ	BLQ	41100	41200	58600	81200	66300	114000

2.6.7.10.C がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数								
開始時動物数	10	10	10	10	10	10	11[b]	10
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0	0	0	2[c]	0
最終剖検例数	10	10	10	10	10	10	9[b]	10
体重（g）[d]								
Day 29	29.4	-	-	-	-	-	-11.5**	-
Day 56	-	-	-	-	-	-	NA	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態								
活動性低下	-	-	-	-	-	-	2	-
触診による体温低下	-	-	-	-	-	-	1	-
振戦	-	-	-	-	-	-	1	-
脱水	-	-	-	-	-	-	4	-
円背位	-	-	-	-	-	-	2	-
被毛湿潤	-	-	-	-	-	-	1	-
呼吸困難	-	-	-	-	-	-	2	-
浅速呼吸	-	-	-	-	-	-	2	-
頭位傾斜	-	-	-	-	-	-	-	1
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.C がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査 [e]								
網状赤血球数（10^9/L）	216.7	245.8	-	-	1.80**	1.58	3.75	2.95***
赤血球数（10^6/μL）	10.44	9.85	1.12**	1.09	1.40***	1.31***	1.47	1.72***
ヘモグロビン（g/dL）	15.5	15.0	1.18	1.18	1.56***	1.54*	1.53	1.80***
ヘマトクリット（%）	49.5	47.9	1.17***	1.15	1.56***	1.49*	1.61	1.81***
MCV｛fL（μm^3）｝	47.4	48.6	1.04**	-	1.12***	1.14***	1.09	-
MCH（pg）	14.9	15.2	1.05***	1.08**	1.11***	1.18***	-	1.05
赤血球分布幅（%）	10.9	11.8	1.05**	-	1.23***	1.12**	1.74	1.69***
好中球数（10^3/μL）	0.67	-	-	-	1.4*	-	2.04	-
血小板数（10^3/μL）	1009	960	0.83	0.87*	0.37***	0.49***	0.42	0.16***
好塩基球数（10^3/μL）	0.06	0.09	-	-	9.86**	7.72*	6.50	11.59**
血液生化学的検査 [e]								
トリグリセリド（mg/dL）	111	102	1.35	1.73	1.48	2.11	1.59	1.97
総ビリルビン（mg/dL）	0.13	0.12	-	-	1.57***	1.66*	1.92	3.22***
グルコース（mg/dL）	251	271	-	-	0.78	0.71*	0.57	0.57**
総たん白（g/dL）	4.4	-	-	-	-	-	1.09	-
アルブミン（g/dL）	2.5	2.6	-	-	-	1.08*	1.16	1.12***
アルブミン：グロブリン比	1.3	1.5	-	-	1.14*	1.12	1.15	1.30***
カルシウム（mg/dL）	9.2	-	-	-	-	-	1.04	NE
リン（mg/dL）	7.5	-	-	-	-	-	1.24	NE
ナトリウム（mEq/L）	150	-	-	-	0.95***	-	-	NE
カリウム（mEq/L）	5.0	-	-	-	0.81**	-	-	NE
クロール（mEq/L）	112	-	-	-	0.93***	-	-	NE

2.6.7.10.C がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
器官重量 [e]								
下垂体，絶対値（g）	0.0018	0.0032	-	-	-	-	-	0.72**
下垂体（%体重）	0.00585	0.01298	-	-	-	-	-	0.70***
下垂体（%脳重量）	0.38539	0.66035	-	-	-	-	-	0.75**
心臓，絶対値（g）	0.146	0.133	-	-	1.07	1.16**	-	1.35***
心臓（%体重）	0.4853	0.5389	-	-	1.07*	1.10	-	1.30***
心臓（%脳重量）	31.8158	27.3514	-	-	1.07*	1.15*	-	1.38***
腎臓，絶対値（g）	0.494	0.365	-	-	-	1.14*	-	1.29***
腎臓（%体重）	1.6403	1.4773	-	-	-	1.09**	-	1.24***
腎臓（%脳重量）	107.5591	74.9830	-	-	-	1.13*	-	1.32***
肝臓，絶対値（g）	1.291	1.139	-	-	1.16**	1.19***	-	1.27***
肝臓（%体重）	4.2693	4.6155	-	-	1.17***	1.13***	-	1.22***
肝臓（%脳重量）	280.6532	234.1954	-	-	1.17**	1.18***	-	1.30***
肺，絶対値（g）	0.170	0.162	-	-	1.11**	1.17***	-	1.37***
肺（%体重）	0.5634	0.6572	-	-	1.11***	1.11**	-	1.31***
肺（%脳重量）	36.9256	33.3556	-	-	1.11***	1.16***	-	1.40***
脾臓，絶対値（g）	0.069	0.091	-	-	1.52***	1.58**	-	2.65***
脾臓（%体重）	0.2299	0.3687	-	-	1.52***	1.50*	-	2.54***
脾臓（%脳重量）	15.0578	18.6952	-	-	1.53***	1.57**	-	2.72***
胸腺，絶対値（g）	0.032	0.035	-	-	0.88	-	-	0.86
胸腺（%体重）	0.1074	0.1410	-	-	0.86	-	-	0.82
胸腺（%脳重量）	7.0377	7.1598	-	-	0.86	-	-	0.88

2.6.7.10.C がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
剖検 [f]								
全身，暗調化	0	0	0	0	5	3	0	10
脾臓，腫大	0	0	0	0	0	0	1	7
胃，暗色巣	0	0	0	0	0	1	0	4
病理組織学的検査 [f]								
脾臓								
髄外造血亢進，赤血球系								
軽微	0	1	1	3	5	2	0	0
軽度	0	0	0	0	4	4	4	6
中等度	0	0	0	0	0	3	5	4
骨髄								
M/E 比の低下								
軽微	0	0	1	3	2	6	5	7
軽度	0	0	0	0	1	1	2	2
腎臓								
尿細管上皮好塩基性化								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	4
軽度	0	0	0	0	0	0	7	0
有糸分裂像の増加								
軽微	0	0	0	0	4	1	2	6
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0
中等度	0	0	0	0	0	0	3	1

2.6.7.10.C がん原性試験：CByB6F1 マウスを用いた 56 日間（2 ヶ月間）用量設定試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		100		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
涙腺								
腺房細胞萎縮								
軽微	0	0	0	3	6	2	7	2(9)
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
単核細胞浸潤								
軽微	1	1	7	3	9	2	7	0
軽度	0	0	0	0	1	0	1	0
単細胞壊死								
軽微	1	3	9	3	10	4	8	3
唾液腺								
好酸性顆粒減少，導管								
軽微	0	0	-	0	-	2	0	3
軽度	0	0	-	0	-	0	0	6

-：特記すべき所見なし，* - p≤0.05, ** - p≤0.01, *** - p≤0.001（Dunnett 検定，Dunn の手法）.

a) TK 用血液検体は，300 mg/kg/日の雄のみ Day 29 に採取し，他の群は Day 56 に採取した.

b) 試験初期に雄 1 匹を入れ替えたが，のちに被験物質に関連する死亡であると判断されたため，試験で報告した．さらに，早期死亡の発生，一般状態所見（瀕死期又は死亡の直前のみに発現した所見）及び体重減少に基づき，主試験用の 300 mg/kg/日の雄を Day 31 に早期剖検した.

c) 被験物質に関連する死亡が，主試験用の雄 2 匹で Day 8 及び 28 に，トキシコキネティクス用の雄 3 匹で Day 8，9 及び 30 に認められた.

d) 対照群は群平均値を示す．投薬群は，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）.

e) 投与終了時．対照群は群平均値を示す．投薬群は，対照群の数値に対する倍率で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）.

f) 数値は当該所見が認められた動物数を示す．全例評価を実施しなかった組織では，病理組織学的検査を実施した動物数を（）内に示す.

2.6.7.10.D がん原性試験：rasH2 Tg マウスを用いた 26 週間（6 ヶ月間）がん原性試験

報告書の題名：AKB-6548: A 6-month Oral Carcinogenicity Study in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice

被験物質：MT-6548

動物種／系統：毒性評価－マウス／CByB6F1（ヘミ接合 rasH2Tg），
TK 評価－マウス／CByB6F1（rasH2 非 Tg 野生型）

投与期間：26 週間　　試験番号：20092949

投与開始週齢：9 週齢　　投与方法：経口　　CTD における記載箇所：［4.2.3.4.2-3］

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　GLP 適用：適

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

陽性対照：7.5 mg/mL N-メチル-N-ニトロソ尿素／クエン酸緩衝生理食塩液（pH 4.5）

対照群の処理：媒体及び逆浸透脱イオン水

高用量の設定根拠：毒性に基づく評価項目

特記事項：なし

投与量（mg/kg/日）		0（対照－水）		0（対照－媒体）		5		15		50	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス											
トキシコキネティクス用動物数		12	12	12	12	36	36	36	36	36	36
MT-6548											
$AUC_{0\text{-last}}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2190	9120	10700	38800	85500	157000
	Day 180	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2190	8570	8240	33700	94700	167000
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	1160	4080	6130	14200	44300	44500
	Day 180	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	699	3830	4160	12600	50400	56700

2.6.7.10.D がん原性試験：rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照－水）		0（対照－媒体）		5		15		50	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MT-6548-O-グルクロン酸抱合体											
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·h/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	94.4	3590	1240	5190	12400	76700
	Day 180	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	476	1200	481	12400	14600	14600
C_{max}（ng/mL）	Day 1	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	84.2	1320	689	1440	3440	11000
	Day 180	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	151	674	392	9010	9770	9700
動物数											
開始時動物数		25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖動物数		0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
最終剖検例数		25	25	25	24	24	24	25	25	25	25
生存率（%）		100	100	100	96	96	96	100	100	100	100
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.D がん原性試験：rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照－水）		0（対照－媒体）		5		15		50	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液学的検査 [a]										
網状赤血球数（10^9/L）	-	215.20	-	217.12	-	-	-	1.18	-	1.19
赤血球数（10^6/μL）	9.649	9.686	9.721	9.551	-	-	-	-	1.08	1.12
ヘモグロビン（g/dL）	14.31	14.53	14.39	14.56	-	-	-	-	1.11	1.21
ヘマトクリット（%）	46.17	46.80	46.76	46.53	-	-	-	-	1.10	1.20
MCV｛fL（μm^3）｝	-	48.32	-	48.74	-	-	-	-	-	1.07
MCH（pg）	-	15.01	-	15.25‡‡	-	-	-	-	-	1.09
赤血球分布幅（%）	-	12.10	-	12.00	-	-	-	-	-	1.03
血小板数（10^3/μL）	1039.68	952.60	1106.92‡	944.04	-	-	-	-	0.97	0.85
器官重量 [a]										
脾臓，絶対値（g）	0.1188	0.1031	0.0811	0.1090	-	-	-	-	0.78	1.20
脾臓（%体重）	-	0.42274	-	0.44294	-	-	-	-	-	1.19
脾臓（%脳重量）	24.33727	20.43164	16.92902	21.65444					0.80	1.22
腎臓，絶対値（g）	-	0.3995	-	0.3910	-	1.03	-	-	-	1.08
腎臓（%体重）	-	1.64284	-	1.58880	-	1.03	-	-	-	1.06
腎臓（%脳重量）	-	79.14645	-	77.63562	-	1.03	-	-	-	1.10
甲状腺，絶対値（g）	0.00546	-	0.00565	-	-	-	-	-	0.86	-
甲状腺（%体重）	0.01666	-	0.01832	-	-	-	-	-	0.92	-
甲状腺（%脳重量）	1.12124	-	1.18360	-	-	-	-	-	0.88	-
剖検	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10.D がん原性試験：rasH2 Tg マウスを用いた 6 ヶ月間がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照－水）		0（対照－媒体）		5		15		50	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
病理組織学的検査 – 腫瘍性病変 [b]										
評価動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
ハーダー腺										
腺腫	0	0	1	0[†]	0	1 (24)	2	0	0	5[$, §]
腺癌	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
肺										
細気管支肺胞上皮腺腫	0	1	1	1	4	3	5[$]	3	5[$]	1
細気管支肺胞上皮癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓										
血管肉腫	1	0	1	2	0	0	2	4	4	2
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変 [b]										
脾臓										
髄外造血亢進										
グレード 1	0	2	1	11	0	1	5	3	4	6
グレード 2	0	0	0	1	0	4	0	4	0	6
グレード 3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
グレード 4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

-：特記すべき所見なし.

t 検定／Wilcoxon 検定：‡ - p≤0.050，‡‡ - p≤0.010，‡‡‡ - p≤0.001｛水対照群（第 1 群）の値と比較して統計学的有意｝

Peto 検定：[†]：統計学的有意，媒体対照群及び投薬群を含む傾向検定，[$]：統計学的有意，水対照群との対比較，[§]：統計学的有意，媒体対照群との対比較 p<0.01 (trend), p<0.05 (pairwise)

a)　投与終了時．対照群は群平均値を示す．投薬群は水対照群（第 1 群）の数値に対する倍率を示す．統計学的有意差は実測値に基づく（倍率ではない）.

b)　数値は当該所見が認められた動物数を示す．全例評価を実施しなかった組織では，病理組織学的検査を実施した動物数を（）内に示す.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

重要な試験以外の試験

被験物質：MT-6548

動物種／系統	投与方法（媒体／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	記載箇所
ラット／Sprague Dawley	経口（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液）	妊娠 6～17 日に 1 日 1 回	0, 40, 120, 240	雌 5 匹	● 240 mg/kg/日で母動物の体重及び摂餌量の低値が認められた. ● 120 mg/kg/日以上で着床後死亡の増加及び 240 mg/kg/日で胎児体重の低値が認められた. ● 240 mg/kg/日まで催奇形性は認められなかった. ● 40 及び 120 mg/kg/日で母動物毒性は認められなかった.	[redacted]006	［4.2.3.5.2 -1］
ウサギ／ニュージーランドホワイト	経口（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液）	（A 相） 非妊娠動物：1 日 1 回，最長 7 日間連日 （B 相） 妊娠動物：妊娠 6～18 日に 1 日 1 回	（A 相） 非妊娠動物：60, 120, 240, 360 （B 相） 妊娠動物：0, 30, 90, 150	（A 相） 非妊娠動物：2 匹 （B 相） 妊娠動物：6 匹（主試験群），3 匹（TK 群）	（A 相） ● 240 mg/kg/日の 1 例及び 360 mg/kg/日の 2 例が瀕死期解剖となった. （B 相） ● 90 mg/kg/日以上で死亡を含む母動物毒性が認められた. ● 90 mg/kg/日では胎児体重の低値が認められた．外表検査では影響は認められなかった. ● 30 mg/kg/日では被験物質の影響は認められなかった. ● MT-6548 の全身曝露量は用量に応じて増加し，反復投与による曝露量の変動はなかった．30 mg/kg/日から 150 mg/kg/日にかけて非線形的に曝露量が増加した.	[redacted]007	［4.2.3.5.2 -3］

2.6.7.12 生殖発生毒性：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：AKB-6548: An Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Male and Female Rats

被験物質：MT-6548

試験計画：ICH 4.1.1 準拠　　試験番号：[redacted]022

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley　　投与期間：

雄：交配前 28 日間，交配期間中並びに解剖（投与開始から 63 又は 64 日）まで 1 日 1 回

雌：交配前 14 日間，交配期間中並びに妊娠 7 日まで 1 日 1 回

試験開始週齢：約 9 週齢　　交尾成立日：妊娠 0 日　　CTD における記載箇所：[4.2.3.5.1-1]

帝王切開日：妊娠 13 日　　GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日　　投与方法：経口

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

雄親動物：40 mg/kg/日，雌親動物：120 mg/kg/日

受胎能及び着床までの初期胚発：120 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	120
雄親動物：				
動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖動物数 [a]	1	0	2	5
一般状態 [b]				
円背位	0/0	0/0	0/0	5/3
皮膚の変色，赤色	0/0	0/0	5/1	16/5

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

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	120
剖検所見[c]				
脾臓				
腫大	0	0	0	9
腺胃				
変色，黒色	0	0	0	2
変色，赤色	0	0	0	4
体重[d]（g）				
交配前				
Day 25	436.5	0	1	-4*
交配期間				
Day 46	506.8	0	-1	-7**
交配後				
Day 63／64	553.0	0	-3	-9**
摂餌量[d]（g/個体/日）				
交配前				
Week 1	30.2	2	3	-3
Week 2	30.9	3	3	-5
Week 3	30.7	0	0	-6*
Week 4	32.1	2	0	-2
交配後				
Week 7	30.7	1	-1	-7
Week 8	32.1	4	1	-2
Week 9	32.0	0	-6	-10**
平均交尾所要日数（日）	2.8	3.7	2.5	3.0
交尾雄動物数	25	24	25	25
授胎雄動物数	25	23	24	23

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

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	120
雌親動物：				
動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
交配前体重	-	-	-	-
妊娠時体重	-	-	-	-
交配前摂餌量	-	-	-	-
妊娠時摂餌量	-	-	-	-
平均性周期／14 日間（日）	4.6	4.5	4.5	4.4
平均交配所要日数（日）	2.8	3.7	2.5	3.0

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

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	120
妊娠雌動物数 [e]	25	23	24	23
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0
平均黄体数	17.4	16.8	16.8	17.1
平均着床数	15.4	15.2	14.7	15.2
平均着床前死亡率（%）	10.90	7.94	11.55	9.91
平均生存胚数	14.9	14.2	14.0	13.7
平均吸収胚数 [f]	0.6	1.0	0.7	1.5*
死亡胚数	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）	3.84	6.53	5.14	9.82

-：特記すべき所見なし．* - p <0.050，** - p <0.010.

a) 被験物質に関連する死亡又は瀕死が Day 33 以降に 80 mg/kg/日の雄 1 匹及び 120 mg/kg/日の雄 4 匹で認められた. 死亡又は瀕死例では一般状態観察において両側後肢の機能障害，痂皮，黒色便及び水様便，円背位，削痩，外観異常，呼吸数低下又は呼吸促拍，自発運動低下，眼周囲への黒色物付着が，また剖検では多臓器における赤色化，肝臓の黒色化，胃の黒色巣が認められた．その他の死亡例及び瀕死期解剖例，すなわち死亡発見された対照群の 1 匹及び 120 mg/kg/日の 1 匹並びに瀕死屠殺された 80 mg/kg/日の 1 匹は，被験物質に関連しないと考えられた.

b) Day 1～64．当該所見が観察された回数／当該所見を示した動物の総数を示す．80 及び 120 mg/kg/日の雄で薬理作用に基づく変化として皮膚の赤色化が認められた．120 mg/kg/日の雄で流涎が散見されたが，投与直後の一過性変化であり毒性学的意義はないものと判断した.

c) 計画剖検時に当該所見が観察された動物数を示す.

d) 対照群は群平均値を示す．投薬群は，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）．差の%値はすべて四捨五入して整数とする.

e) 妊娠動物のうち 3 匹は，交配日が確定できなかったため Day 32（120 mg/kg/日）及び Day 39（40 及び 80 mg/kg/日）に安楽死させた．帝王切開パラメータは，この 3 匹を除いて算出した.

f) 関連する他の評価パラメータ（黄体数，着床数，着床前死亡率，生存胚数，着床後死亡率及び同腹児数）では統計学的有意な変化はなく，且つ実施施設の背景値範囲（0.3～1.5）内にあったことから，毒性学的意義はないと判断した.

2.6.7.13　生殖発生毒性：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.A　生殖発生毒性：ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：AKB-6548: An Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats with a Toxicokinetic Evaluation

被験物質：MT-6548

試験計画：ICH 4.1.3 準拠

投与期間：妊娠 6～17 日に 1 日 1 回

試験番号：[redacted]008

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley

帝王切開日：妊娠 20 日

CTD における記載箇所：[4.2.3.5.2-2]

試験開始週齢：約 8～10 週齢

投与方法：経口

GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：40 mg/kg/日，胚・胎児発生：80 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	160
トキシコキネティクス（母動物）：				
動物数	3	8	8	8
$AUC_{0\text{-last}}$（妊娠 6 日）（ng·h/mL）	NA	192500	793400	1501000
$AUC_{0\text{-last}}$（妊娠 17 日）（ng·h/mL）	NA	329700	1007000	1046000
母動物：				
動物数	25	25	25	25
妊娠動物数	24	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0

2.6.7.13.A 生殖発生毒性：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	160
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
体重（g）				
妊娠 20 日	369.4	368.2	360.1	342.9**
体重増加量（g）				
妊娠 6～9 日	17.8	17.5	15.5	5.5**
妊娠 9～12 日	21.0	22.6	20.8	11.6**
妊娠 12～15 日	20.5	20.3	17.9	12.8**
妊娠 6～18 日	94.3	94.6	84.5*	64.0**
妊娠 6～20 日	129.4	128.9	122.2	103.7**
妊娠 0～20 日	175.0	174.1	165.6	148.5**
摂餌量（g/個体/日）				
妊娠 6～9 日	24.9	24.8	23.4	19.2**
妊娠 9～12 日	28.8	29.3	27.3	22.3**
妊娠 12～15 日	29.3	29.0	27.0*	23.2**
妊娠 15～18 日	30.7	30.2	28.4*	26.4**
妊娠 6～18 日	28.4	28.3	26.5*	22.8**
妊娠 6～20 日	28.9	28.7	27.2*	24.2**
妊娠 0～20 日	26.8	26.8	25.6	23.5**
平均黄体数	13.2	13.2	12.8	13.1
平均着床数	11.3	11.7	11.6	11.8
平均着床前死亡率（%）	13.49	10.36	8.60	8.86

2.6.7.13.A 生殖発生毒性：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	160
胎児：				
評価母体数	24	25	25	25
生存胎児数	128	143	138	138
平均吸収胚数	0.7	0.6	0.6	1.0
死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）	5.95	5.21	5.12	7.92
平均胎児体重（g）				
雄	4.12	4.21	4.04	3.85**
雌	3.92	3.98	3.89	3.65**
胎児の性比（%雄）	50.5	50.4	47.9	48.8
胎児の異常（胎児数）				
外表検査	-	-	-	-
内臓検査	-	-	-	-
骨格異常（奇形）	-	-	-	-
骨格変異	58	51	66	92
頸椎，椎弓				
不完全骨化	2	1	3	10
腰椎				
椎体，不完全骨化	0	0	0	2
椎体，未骨化	0	0	0	2
椎弓，不完全骨化	0	0	0	1
腰帯				
坐骨，不完全骨化	1	0	2	9
坐骨，未骨化	0	0	0	1
恥骨，未骨化	1	0	4	10

2.6.7.13.A 生殖発生毒性：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	40	80	160
肋骨				
小型化	0	0	0	3
仙椎				
椎体，不完全骨化	0	0	0	2
椎体，未骨化	0	0	0	1
椎弓，不完全骨化	0	0	1	6
頭蓋骨				
舌骨，未骨化	16	25	28	41
頭頂間骨，不完全骨化	1	0	2	4
頬骨，不完全骨化	4	3	1	1
鼻骨，不完全骨化	0	0	0	1
頭頂骨，不完全骨化	4	2	2	0
側頭鱗，不完全骨化	3	2	0	1
上後頭骨，不完全骨化	4	1	1	4
鼓室輪，不完全骨化	0	0	0	1
胸骨				
全体，未骨化	0	0	0	2
胸骨分節，未骨化	24	17	39	75
胸椎				
不完全骨化	0	0	0	2
未骨化	0	0	0	1

–：特記すべき所見なし．* - p <0.050，** - p <0.010.

2.6.7.13.B 生殖発生毒性：ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：AKB-6548: An Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation

被験物質：MT-6548

試験計画：ICH 4.1.3 準拠　　投与期間：妊娠 6～18 日に 1 日 1 回　　試験番号：[redacted]009

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：ウサギ／ニュージーランドホワイト Hra:(NZW)SPF　　帝王切開日：妊娠 29 日　　CTD における記載箇所：[4.2.3.5.2-4]

試験開始月齢：5.5～6 ヶ月齢　　投与方法：経口　　GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：25 mg/kg/日

胚・胎児発生：50 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	10	25	50
トキシコキネティクス（母動物）：				
動物数	3	5	5	5
$AUC_{0\text{-last}}$（妊娠 6 日）（ng·h/mL）	NA	3587	4092	48850
$AUC_{0\text{-last}}$（妊娠 18 日）（ng·h/mL）	NA	5982	26520	99500
母動物：				
動物数	23	23	23	23
妊娠動物数	20	22	23	19
死亡及び瀕死期解剖動物数 [a]	0	0	0	3
流産又は全胚吸収母体数	0	1	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-

2.6.7.13.B 生殖発生毒性：胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	10	25	50
体重	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-
平均黄体数	10.0	9.9	9.8	9.6
平均着床数	9.1	8.6	8.9	8.9
平均着床前死亡率（%）	8.63	12.02	9.16	6.56
胎児：				
評価母体数	20	21	23	17
生存胎児数	174	171	194	146
平均吸収胚数	0.4	0.5	0.4	0.4
死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）	4.17	5.80	4.80	3.71
平均胎児体重（g）				
雄	43.55	43.32	44.15	42.83
雌	41.99	42.43	41.85	42.50
胎児の性比（%雄）	54.9	57.3	50.3	47.9
胎児の異常				
外表検査	-	-	-	-
内臓検査	-	-	-	-
骨格検査	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし.

a)　50 mg/kg/日において 2 例が死亡，1 例が瀕死期解剖となった．死亡例では糞量減少，異常発声，削痩及び摂餌量の低値が認められた.

2.6.7.14　生殖発生毒性：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

報告書の題名：AKB-6548: An Oral Study for Effects on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats

被験物質：MT-6548

試験計画：ICH 4.1.2 準拠

投与期間：
妊娠 6 日から哺育 20 日まで 1 日 1 回
交尾成立日：妊娠 0 日

試験番号：[redacted]037

動物種／系統：ラット／Sprague Dawley

投与方法：経口

CTD における記載箇所：[4.2.3.5.3-1]

試験開始週齢：入荷時に約 8～10 週齢

GLP 適用：適

媒体／投与形態：0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

同腹児数の調整／非調整：哺育 4 日，4 匹/性/腹

特記事項：なし

無毒性量：

母動物（F_0）：80 mg/kg/日

出生児（F_1）の生後発育：40 mg/kg/日

出生児（F_1）の機能発達及び生殖機能：80 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	20	40	80
母動物（F_0）：				
動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖殺動物数 [a]	2	0	0	1
妊娠動物数	19	21	19	21
出産雌動物数	17	21	19	20
流産又は全胚吸収母体数	0	0	0	0

2.6.7.14　生殖発生毒性：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（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	20	40	80
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
妊娠時体重	-	-	-	-
授乳時体重	-	-	-	-
妊娠時摂餌量	-	-	-	-
授乳時摂餌量	-	-	-	-
平均妊娠期間（日数）	21.8	21.9	21.8	22.0
異常分娩	-	-	-	-
出生児（F_1）：（離乳前）				
評価母体数	17	21	19	20
平均着床数	12.8	12.8	13.3	13.2
平均出生児数	11.6	11.8	12.0	12.2
平均生存出生児数	11.4	11.7	11.9	12.2
平均死亡産児数	0.2	0.0	0.1	0.0
出生 4 日後生存児数	11.8	11.7	11.7	11.8
離乳時生存児数	7.9	7.7	7.7	7.9
出生児体重（g）				
雄				
Day 0	7.13	7.16	7.11	6.72*
Day 21	63.68	65.75	63.53	59.23*
Day 28	107.18	110.79	106.73	101.56*
雌				
Day 0	6.63	6.78	6.77	6.37
Day 21	60.64	62.29	60.02	56.60**
Day 28	97.38	99.10	95.51	92.04*

2.6.7.14　生殖発生毒性：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（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	20	40	80
出生児性比（%雄）				
Day 0	53.79	47.70	48.55	53.17
出生児一般状態	-	-	-	-
出生児剖検所見	-	-	-	-
雄（F_1）：（離乳後）				
離乳後評価動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖動物数 [b]	0	1	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
交配前体重（g）				
離乳から 8 週	499.1	496.5	483.5	476.2
包皮の分離（日齢）	41.4	41.0	42.1	42.3
運動機能	-	-	-	-
学習及び記憶	-	-	-	-
平均交配所要日数	3.3	2.8	2.7	3.1
交尾率（%）	96.0	100.0	100.0	100.0
授胎率（%）	96.0	92.0	96.0	100.0
雌（F_1）：（離乳後）				
離乳後評価動物数	25	25	25	25
死亡及び瀕死期解剖動物数	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-
交配前体重（g）				
離乳から 2 週	146.9	146.5	141.3	137.1*
離乳から 8 週	289.7	285.8	277.1	273.7

2.6.7.14　生殖発生毒性：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（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	20	40	80
妊娠 13 日時点での妊娠時体重（g）	359.3	356.1	347.7	342.8
膣開口までの平均日齢[c]	31.4	32.5*	31.7	32.6*
運動機能	-	-	-	-
学習及び記憶	-	-	-	-
平均交配所要日数	3.3	2.8	2.7	3.1
妊娠雌動物数	24	23	24	25
平均黄体数	17.7	18.2	17.4	16.3
平均着床数	16.3	16.7	16.1	15.7
平均着床前死亡率（%）	8.44	7.28	6.69	3.58
F_2 胎児：				
平均生存胚数	14.9	15.8	15.4	15.0
平均吸収胚数	1.4	0.9	0.9	0.8
平均着床後死亡率（%）	8.39	5.22	5.83	4.71

-：特記すべき所見なし．* - p <0.050，** - p <0.010.

a) 80 mg/kg/日の雌 1 匹が妊娠 17 日に死亡発見された．一般状態，体重増加量及び摂餌量に異常はなく，生存胎児 13 例，早期吸収胚 1 例が見られた．剖検では副腎の赤色化及び胸腺の赤色巣が認められた．死因は不明であるが，本用量群ではほかに死亡例がなかったため，被験物質に関連しないと判断した．対照群の雌 2 匹は，瀕死のためそれぞれ妊娠 18 及び 22 日に安楽死させた．うち 1 匹では，蒼白化及び鼻口部からの赤色分泌物が認められ，生存胎児 5 例，吸収胚 5 例が見られた．剖検所見として，全身の褐色化，胸腺の小型化及び両側子宮角への赤色液体膨満が認められた．別の雌は難産であり，生存胎児 3 匹及び死産児 4 匹を出産した後安楽死させた．剖検所見として，脂肪組織の黄色化及び浮腫，副腎の腫大，腸骨リンパ節の腫大が見られた．

b) 20 mg/kg/日の F_1 雄 1 匹が Day 79 に死亡発見された．本個体の一般状態に異常はなかった．剖検では，胸腔の赤色液体，肺及び主気管支の赤色変色並びに胸腺の赤色変色が認められた．40 及び 80 mg/kg/日では死亡例がなかったことから，本個体の死亡は被験物質に関連しないと考えられた．

c) 20 及び 80 mg/kg/日で膣開口までの平均日齢がわずかに長く（それぞれ 32.5 及び 32.6 日），対照群（31.4 日）に比べ統計学的に有意であったが，40 mg/kg/日では同様の変化はなかった．さらに，背景対照範囲が 31.2～33.3 日であったことから，被験物質に関連しないと考えられた．

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当する資料なし.

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当する資料なし.

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.A　抗原性試験

該当する資料なし.

2.6.7.17.B　免疫毒性試験

該当する資料なし.

2.6.7.17.C 毒性発現の機序に関する試験

被験物質：MT-6548

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
全血	*in vitro*	NA	1000 µmol/L まで	NA	• ラット，マウス及びイヌ全血を用いて 1000 µmol/L までの濃度で評価した． • ラット，マウス及びイヌ全血において 1000 µmol/L まで pH の変化及び溶血は認められなかった．	[redacted]0385-R1 and R2	［4.2.3.7.3-1］
ラット／Sprague Dawley	経口（1% MC 及び 0.25% HPMC - 0.1% Tween 80 ／懸濁液）	6 日間（回復期間：7 日間）	0, 500, 750	主群：雄 8 匹，TK 群：雄 3 匹 回復群：雄 3 匹	• 500 mg/kg/日で死亡及び瀕死例あり • 死亡した 1 例では肺出血が見られたが，他の個体の死亡／瀕死で明確な原因は明らかではなく，死因は複合的要因であると判断した． ➢ 円背位，粗毛，活動低下，努力呼吸，立毛及び体重の低値 • 赤血球系パラメータの高値 • 血清の赤褐色化並びに ALT，AST，ソルビトール脱水素酵素，GGT，尿素窒素及びクレアチニンの高値． • 肺の出血及び血管内血栓あり • 腎臓で赤橙色小滴の尿細管内沈着を特徴とする尿細管変性，肝臓で小葉中心性肝細胞空胞化や単細胞壊死の増加及び髄外造血亢進，脾臓で髄外造血亢進が見られた． • その他の変化として，ストレス性の胸腺重量の低値及びリンパ球枯渇などが見られた． • 曝露量は 500 mg/kg/日で飽和した． • 用いた媒体間で明確な曝露差なし．反復投与後の明確な蓄積なし．	[redacted]7081	［4.2.3.7.3-2］

2.6.7.17.D 依存性試験

該当する資料なし.

2.6.7.17.E 代謝物の毒性試験

該当する資料なし.

2.6.7.17.F 不純物の毒性試験

該当する資料なし.

2.6.7.17.G その他の試験

光毒性試験

被験物質：MT-6548

動物種／系統	投与方法（媒体／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
NA	NA（エタノール）	NA	NA	NA	• 最大吸収波長（315 nm）におけるモル吸光係数は 13593（L mol $^{-1}$cm^{-1}）であった.	[redacted]1158017	［4.2.3.7.7-1］
BALB /c 3T3 細胞	*in vitro*	NA	153 µg/mL まで	NA	• BALB/c 3T3 細胞を用いて，153 µg/mL までの濃度の MT-6548 について光毒性を検討した. • 照射条件下において，2 µg/mL 以上の濃度で光毒性が発現した. • MT-6548 の光毒性係数（PIF）は 179.55，平均光作用（MPE）は 0.403 であった.	[redacted]001	［4.2.3.7.7-2］
Crl:LE (Long-Evans) 有色ラット	経口（0.25% HPMC - 0.1% Tween 80／懸濁液）	3 日間	0, 60, 180, 400	雌：5 匹	• 有色ラット（Long-Evans）に MT-6548 を 60，180 及び 400 mg/kg/日の用量で 3 日間連日投与し，60 及び 120 分間紫外線に曝露させた. • 400 mg/kg/日までの用量で MT-6548 による眼光毒性及び皮膚光毒性は認められなかった.	20055304	［4.2.3.7.7-3］