アキュミン静注

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

日本メジフィジックス株式会社

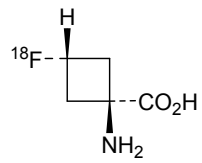
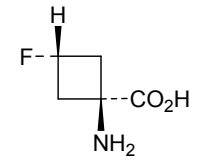
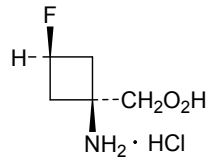
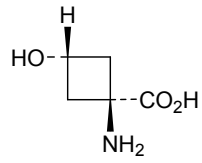
目次

用語及び略号一覧 3
化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧 4
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 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.5 がん原性試験 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 15
2.6.6.7 局所刺激性試験 15
2.6.6.8 その他の毒性試験 16
2.6.6.9 考察及び結論 17
2.6.6.10 図表 20
2.6.6.11 参考文献 20

用語及び略号一覧

用語又は略号	内容
本剤	フルシクロビン（^{18}F）を有効成分とする診断用放射性医薬品，開発コード: NMK36
AUC	Area under the curve：濃度‐時間曲線下面積
C_{max}	Maximum concentration：最高血漿中濃度
MNPCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte：小核を有する多染性赤血球
NMK36 減衰品	本剤を減衰させた溶液．添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む.
NMK36 コールドラン品	フッ化水素（^{18}F）溶液の代わりに注射用水を用い，本剤と同等の製法により製造した被験物質.
PCE	Polychromatic erythrocyte：多染性赤血球
RET	Reticulocyte：網状赤血球
SD ラット	Sprague-Dawley ラット
TK	Toxicokinetics：トキシコキネティクス
T_{max}	Maximum drug concentration time：最高血漿中濃度到達時間

化学名（一般名），構造式及び由来又は内容一覧

名称	化学名（一般名）	構造式	内容
フルシクロビン（^{18}F） （別名：anti-[^{18}F]FACBC）	trans-1-アミノ-3-[^{18}F]フルオロシクロブタンカルボン酸 （fluciclovine (^{18}F)）		有効成分
フルシクロビン （別名：anti-FACBC）	trans-1-アミノ-3-フルオロシクロブタンカルボン酸		有効成分の非標識体
フルシクロビン塩酸塩 （別名：anti-FACBC·HCl）	trans-1-アミノ-3-フルオロシクロブタンカルボン酸塩酸塩		有効成分の非標識体の塩酸塩
anti-OHACBC	trans-1-アミノ-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸		本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）について，その毒性を検討するため，フルシクロビン又はフルシクロビン塩酸塩を用いて単回投与毒性，反復投与毒性及び遺伝毒性試験を実施した．また，本剤中には，有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）以外に，anti-OHACBC などの非放射性副生成物が含まれている（3.2.P.5.5）ことから，本剤を減衰させた溶液であり添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む NMK36 減衰品を用いて，本剤の毒性学的評価を行った．なお，NMK36 減衰品による反復投与毒性試験は実施していないが，フッ化水素（^{18}F）溶液の代わりに注射用水を用いて本剤と同等の製法により製造した NMK36 コールドラン品を用いてラット及びイヌの 2 週間反復投与毒性試験を実施しており，本剤の反復投与による影響を推定し得ると考えた．さらに，本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC について，ラットを用いた単回投与毒性試験及び in vitro 遺伝毒性試験を実施した．

毒性試験プログラムを表 2.6.6-1 に示す．

表 2.6.6-1　毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路又は処置	動物種など	被験物質
単回投与毒性試験	静脈内	ラット及びイヌ	フルシクロビン又はフルシクロビン塩酸塩
	静脈内	ラット及びイヌ	NMK36 減衰品 [a]
	静脈内	ラット	NMK36 コールドラン品 [b]
反復投与毒性試験			
2 週間	静脈内	ラット及びイヌ	フルシクロビン塩酸塩
2 週間	静脈内	ラット及びイヌ	NMK36 コールドラン品 [b]
遺伝毒性試験			
復帰突然変異	in vitro	ネズミチフス菌及び大腸菌	フルシクロビン塩酸塩
染色体異常	in vitro	CHL/IU 細胞 [c]	フルシクロビン塩酸塩
小核	静脈内	ラット	フルシクロビン塩酸塩
	静脈内	ラット	NMK36 減衰品 [a]
局所刺激性試験			
血管刺激性	静脈内	ウサギ	NMK36 コールドラン品 [b]
血管周囲刺激性	静脈周囲皮下	ウサギ	NMK36 コールドラン品 [b]
その他の毒性試験			
不純物の単回投与毒性試験	静脈内	ラット	anti-OHACBC
不純物の遺伝毒性試験（復帰突然変異）	in vitro	ネズミチフス菌及び大腸菌	anti-OHACBC
不純物の遺伝毒性試験（染色体異常）	in vitro	CHL/IU 細胞 [c]	anti-OHACBC
in vitro 溶血性試験	－	ヒト血液	NMK36 コールドラン品 [b]

a. 本剤を減衰させた溶液．添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む．
b. フッ化水素（^{18}F）溶液の代わりに注射用水を用い，本剤と同等の製法により製造した被験物質．
c. チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株．

2.6.6.1.1 有効成分

有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）について，その毒性を検討するため，フルシクロビン又はフルシクロビン塩酸塩を用いて単回投与毒性，反復投与毒性及び遺伝毒性試験を実施した．

単回投与毒性は，本剤の臨床投与経路である静脈内投与で検討した．ラットでは，GLP 下でフルシクロビン塩酸塩を 1000μg/kg（フルシクロビンとして 785μg/kg）まで投与したが，雌雄共に死亡例を認めなかった．次に，非 GLP 下でフルシクロビンを 38mg/kg まで投与したところ，同じく雌雄共に死亡例を認めず，概略の致死量は 38mg/kg を超えると判断した．イヌでは GLP 下で雄のみを用いて，フルシクロビン塩酸塩を 1000μg/kg（フルシクロビンとして 785μg/kg）まで投与したが，死亡例を認めず，フルシクロビンの概略の致死量は 785μg/kg を超えると判断した．また，一般状態，摂餌量，体重，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，剖検及び器官重量など，実施した検査では，いずれにおいてもフルシクロビン投与によると考えられる所見を認めなかった．

反復投与毒性は，臨床投与経路である静脈内投与で，ラット及びイヌを用いてフルシクロビン塩酸塩の 2 週間の反復投与により，GLP 下で検討した．いずれも最高用量は，1000μg/kg（フルシクロビンとして 785μg/kg）で実施し，TK 評価も行った．TK 評価の結果，ラット，イヌ共に蓄積性を確認した．ラットでは性差を確認し，蓄積性はイヌでより顕著であった．しかしながら，いずれの試験でも死亡例を認めず，一般状態，摂餌量，体重，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，眼科学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査など，実施した検査では，いずれにおいてもフルシクロビン投与によると考えられる所見を認めなかった．これらのことから，無毒性量は 1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）を超えると判断した．

遺伝毒性は，細菌を用いた復帰突然変異試験，CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験及びラット小核試験を GLP 下で実施した．その結果，いずれの試験でも陰性の結果であり，遺伝毒性を示唆する所見を認めなかった．

2.6.6.1.2 本剤

2.6.6.1.2.1 NMK36 減衰品

本剤中に含まれる全ての非放射性副生成物を含む被験物質として，NMK36 減衰品を用いて，単回投与毒性及び遺伝毒性試験を実施した．

単回投与毒性は，臨床投与経路である静脈内投与により，GLP 下で検討した．ラットでは，20mL/kg まで投与したところ，雌雄共に死亡例を認めず，概略の致死量は 20mL/kg を超えると判断した．イヌでは，雄のみを用いて，5mL/kg まで投与したが，死亡例を認めず，概略の致死量は 5mL/kg を超えると判断した．また，一般状態，摂餌量，体重，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査など，実施した検査では，いずれにおいても NMK36 減衰品投与によると考えられる毒性所見を認めなかった．なお，イヌにおけるフルシクロビンの蓄積性が明らかであり，排泄が緩徐であるということを受けて，イヌでは 5mL/kg を投与した後，24 週間の観察期間を設け，晩発性の影響の有無を確認したところ，NMK36 減衰品投与に伴う毒性学的影響を認めず，晩発性の影響はないと判断した．

NMK36 減衰品は液体の被験物質であるため，培地などにより希釈され，十分な曝露量にならないと考えた．そこで遺伝毒性試験については，NMK36 減衰品を用いた in vitro 試験は実施せず，ラット小核試験のみを GLP 下で実施した．結果は陰性であり，NMK36 減衰品の遺伝毒性を示唆する所見を認めなかった．

2.6.6.1.2.2 NMK36 コールドラン品

フッ化水素（^{18}F）溶液の代わりに注射用水を用い，本剤と同等の製法により製造した被験物質である NMK36 コールドラン品を用いて，単回投与毒性，反復投与毒性，局所刺激性及び溶血性試験を実施した．

単回投与毒性は，臨床投与経路である静脈内投与により，GLP 下で検討した．ラットにおいて，10mL/kg まで投与したところ，雌雄共に死亡例を認めず，概略の致死量は 10mL/kg を超えると判断した．一般状態，摂餌量，体重，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，剖検及び器官重量など，実施した検査では，いずれにおいても NMK36 コールドラン品投与によると考えられる所見を認めなかった．

反復投与毒性は，臨床投与経路である静脈内投与で，ラット及びイヌを用いて 2 週間の反復投与により，GLP 下で検討した．最高用量は，ラットで 20mL/kg，イヌで 5mL/kg で実施し，anti-OHACBC を対象とした TK 評価も行った．TK 評価の結果，ラット，イヌ共に蓄積の可能性が示唆された．いずれの試験でも死亡例を認めなかった．イヌでは，一般状態，摂餌量，体重，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，眼科学的検査，心電図検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査など，実施した検査のいずれにおいても NMK36 コールドラン品投与によると考えられる所見を認めなかった．また，ラットでは，20mL/kg 投与群の雄で，摂餌量減少に伴う体重増加抑制を認めたものの，その他の検査で NMK36 コールドラン品投与によると考えられる所見を認めず，毒性学的意義が乏しいことから毒性学的影響とはしなかった．これらのことから，無毒性量はラットで 20mL/kg/day，イヌで 5mL/kg/day と判断した．

局所刺激性は，臨床投与経路である静脈内投与と，投与時に誤って漏れ出た場合を想定した静脈周囲皮下投与により，ウサギを用いて GLP 下で検討した．NMK36 コールドラン品を静脈内及び静脈周囲皮下にそれぞれ 3mL/部位及び 0.3mL/部位の用量で投与し，投与部位の外観観察及び病理組織学的検査を実施した．その結果，いずれも NMK36 コールドラン品投与による所見を認めなかった．

溶血性試験は，ヒト血液を用いて GLP 下で実施した．ヒト血液と NMK36 コールドラン品を 1:1 の比率で混合しても，溶血性を示す所見を認めなかった．

2.6.6.1.3 本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物：anti-OHACBC

本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC について，その毒性を検討するため，単回投与毒性及び遺伝毒性試験を実施した．

単回投与毒性は，臨床投与経路である静脈内投与により，GLP 下で検討した．ラットにおいて，1000μg/kg まで投与したところ，雌雄共に死亡例を認めず，概略の致死量は 1000μg/kg を超えると判断した．また，一般状態，摂餌量，体重，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，剖検及び器官重量など，実施した検査では，いずれにおいても anti-OHACBC 投与によると考えられる所見を認めなかった．

遺伝毒性試験は，細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験を GLP 下で実施した．その結果，いずれも結果は陰性であり，遺伝毒性を示唆する所見を認めなかった．

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　フルシクロビン

2.6.6.2.1.1　フルシクロビンのラット単回投与毒性試験 - 1

［試験番号：400326，資料番号：4.2.3.1-1（評価）］

6 週齢の雌雄 SD ラット（雌雄共に各群 10 匹）にフルシクロビン塩酸塩を 100，300 及び 1000μg/kg（フルシクロビンとして 78.5，235 及び 785μg/kg）の用量で単回静脈内投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．各群雌雄各 5 匹は投与後 1 日，残りの 5 匹は投与後 14 日間の観察期間終了後，剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 1000μg/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液生化学検査において，いくつかの項目で対照群との間に有意な差を認めたものの，いずれも対照群との差がわずかな変化又は実施施設の背景データの範囲内の軽微な変化であり，フルシクロビン投与によると考えられる変化ではなかった．また，一般状態，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，剖検及び器官重量においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，ラットにおけるフルシクロビン塩酸塩を静脈内投与した際の概略の致死量は，1000μg/kg（フルシクロビンとして 785μg/kg）を超えると判断した．

2.6.6.2.1.2　フルシクロビンのラット単回投与毒性試験 - 2

［試験番号：401727，資料番号：4.2.3.1-2（参考）］

6 週齢の雌雄 SD ラット（雌雄共に各群 5 匹）にフルシクロビンを 38mg/kg の用量で単回静脈内投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．投与後 14 日間の観察期間終了後，全例の剖検を実施した．

その結果，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．また，一般状態，体重，剖検及び病理組織学的検査においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，ラットにおけるフルシクロビンを静脈内投与した際の概略の致死量は，38mg/kg を超えると判断した．

2.6.6.2.1.3　フルシクロビンのイヌ単回投与毒性試験

［試験番号：600126，資料番号：4.2.3.1-3（評価）］

約 7～9 箇月齢の雄ビーグル犬（各群 2 匹）にフルシクロビン塩酸塩を 100，300 及び 1000μg/kg（フルシクロビンとして 78.5，235 及び 785μg/kg）の用量で単回静脈内投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．投与後 14 日間の観察期間終了後，全例の剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 1000μg/kg まで死亡例を認めなかった．血液学的検査において，300 及び 1000μg/kg 投与群の各 1 例で，投与後 1 日に白血球数の増加を認めたものの，実施施設の背景データの範囲内又はわずかに範囲を超える変化であり，他の検査値に変動がないことから，フルシクロビン投与による変化ではないと考えた．また，一般状態，体重，摂餌量，血液生化学検査及び剖検においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，イヌにおけるフルシクロビン塩酸塩を静脈内投与した際の概略の致死量は，1000μg/kg（フルシクロビンとして 785μg/kg）を超えると判断した．

2.6.6.2.2　NMK36 減衰品

2.6.6.2.2.1　NMK36 減衰品のラット単回投与毒性試験

［試験番号：3089/001，資料番号：4.2.3.1-4（評価）］

約 6 週齢の雌雄 SD ラット（雌雄共に各群 10 匹）に NMK36 減衰品を 2，7 及び 20mL/kg の用量で単回静脈内投与した．対照群には，NMK36 減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液（20mL/kg）を同様に投与した．各群雌雄各 5 匹は投与後 1 日，残りの 5 匹は投与後 14 日間の観察期間終了後，剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 20mL/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液生化学検査において，いくつかの項目で対照群との間に有意な差を認めたものの，実施施設の背景データの範囲内の変化や関連器官の組織学的変化を伴わないものであり，NMK36 減衰品投与によると考えられる変化ではなかった．また，一般状態，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，ラットにおける NMK36 減衰品を静脈内投与した際の概略の致死量は，20mL/kg を超えると判断し，また本試験条件下における無毒性量は雌雄共に 20mL/kg と判断した．

2.6.6.2.2.2　NMK36 減衰品のイヌ単回投与毒性試験 - 1

［試験番号：8200371，資料番号：4.2.3.1-5（評価）］

約 6 箇月齢の雄ビーグル犬（各群 2 匹）に NMK36 減衰品を 0.6，1.7 及び 5mL/kg の用量で単回静脈内投与した．対照群には，NMK36 減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液（5mL/kg）を同様に投与した．投与後 14 日間の観察期間終了後，全例の剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 5mL/kg まで死亡例を認めなかった．一般状態，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，イヌにおける NMK36 減衰品を静脈内投与した際の概略の致死量は，5mL/kg を超えると判断し，また本試験条件下における無毒性量は 5mL/kg と判断した．

2.6.6.2.2.3　NMK36 減衰品のイヌ単回投与毒性試験 - 2

［試験番号：3089/002，資料番号：4.2.3.1-6（評価）］

本試験は，フルシクロビンの TK 評価（2.6.6.3.1.3）においてイヌで蓄積が明らかで，またその排泄が緩徐であったことを受けて，イヌに本剤を投与した際に晩発性の影響があるかどうかを確認する目的で行った．

約 7～8 箇月齢雄ビーグル犬（各群 2 匹）に NMK36 減衰品を 5mL/kg の用量で単回静脈内投与した．対照群には，NMK36 減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液（5mL/kg）を同様に投与した．投与後 24 週間の観察期間終了後，全例の剖検を実施した．

その結果，いずれの群でも死亡例を認めなかった．NMK36 減衰品投与群の 1 例（No. 3）では，投与翌週に一過性に体重減少を認めたものの，その後回復し，試験終了まで増加傾向であった．器官重量では，肝臓重量の軽微な増加を認めた．しかし，一般状態，摂餌量，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，剖検及び病理組織学的検査では著変を認めなかった．

NMK36 減衰品投与群のもう 1 例（No. 4）では，一般状態観察において，22 週以降試験終了まで削痩を認めた．体重については，16 週以降体重減少傾向を認めた．血液生化学検査（24 週）に

おいて総ビリルビンと尿素の軽微な上昇を認め，尿検査（16 週及び 24 週）において尿量の増加及び尿比重の低下を認めた．さらに，器官重量では，肝臓重量の軽微な増加を認めた．しかし，摂餌量，剖検及び病理組織学的検査などその他の検査では著変を認めなかった．

NMK36 減衰品投与群で認めた所見は，いずれも有害なものではなく，毒性学的に意味のある変化ではないと考えた．

以上の結果から，イヌにおける NMK36 減衰品を静脈内投与した際の概略の致死量は，5mL/kg を超えると判断し，また本試験条件下における無毒性量は 5mL/kg と判断した．

2.6.6.2.3　NMK36 コールドラン品

2.6.6.2.3.1　NMK36 コールドラン品のラット単回投与毒性試験

［試験番号：400127，資料番号：4.2.3.1-7（評価）］

6 週齢の雌雄 SD ラット（雌雄共に各群 10 匹）に NMK36 コールドラン品を 2.5, 5 及び 10mL/kg の用量で単回静脈内投与した．対照群には，生理食塩液（10mL/kg）を同様に投与した．各群雌雄各 5 匹は投与後 1 日，残りの 5 匹は投与後 14 日間の観察期間終了後，剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 10mL/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液学的検査及び器官重量測定において，いくつかの項目で対照群との間に有意な差を認めたものの，いずれも対照群との差がわずかな変化又は実施施設の背景データの範囲内の変化であり，NMK36 コールドラン品投与によると考えられる変化ではなかった．また，一般状態，体重，摂餌量，尿検査，血液生化学検査及び剖検においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，ラットにおける NMK36 コールドラン品を静脈内投与した際の概略の致死量は，10mL/kg を超えると判断した．

2.6.6.3　反復投与毒性試験

有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）の評価を目的として，その非標識体であるフルシクロビンを用いて，ラット及びイヌの 2 週間反復投与毒性試験を実施した．NMK36 減衰品による反復投与毒性試験は実施していないが，NMK36 コールドラン品を用いて，ラット及びイヌの 2 週間反復投与毒性試験を実施した．

2.6.6.3.1　フルシクロビン

2.6.6.3.1.1　フルシクロビンのラット 2 週間反復投与毒性試験 - 1

［試験番号：500326，資料番号：4.2.3.2-1（評価）］

6 週齢の雌雄 SD ラット（雌雄共に各群 10 匹）にフルシクロビン塩酸塩を 100，300 及び 1000μg/kg（フルシクロビンとして 78.5，235 及び 785μg/kg）の用量で 1 日 1 回，静脈内投与により 2 週間反復投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．最終投与翌日に全例の剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 1000μg/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液生化学検査において，いくつかの項目で対照群との間に有意な差を認めたものの，いずれも正常範囲内の変化又は実施施設の背景データの範囲内の変化であり，フルシクロビン投与によると考えられる変化ではなかった．対照群及び高用量群で実施した病理組織学的検査では，静脈内投与の操作に起因する投与部位の出血や細胞浸潤，線維化，被毛塞栓を認めたものの，それ以外はいずれ

も偶発所見と考えられる所見であり，フルシクロビン投与によると考えられる所見はなかった．また，一般状態，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，器官重量及び剖検においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，本試験条件下での，ラットにおけるフルシクロビン塩酸塩を静脈内投与した際の無毒性量は，1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）を超えると判断した．

2.6.6.3.1.2　フルシクロビンのラット 2 週間反復投与毒性試験 - 2

［試験番号：090427，資料番号：4.2.3.2-2（評価）］

6 週齢の雌雄 SD ラット（雌雄共に各群 9 匹）にフルシクロビン塩酸塩を 100, 300 及び 1000μg/kg（フルシクロビンとして 78.5，235 及び 785μg/kg）の用量で 1 日 1 回，静脈内投与により 2 週間反復投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．最終投与翌日に全例の剖検を実施した．また，フルシクロビンの TK 評価を行うために，投与 1 及び 14 日の投与後 5，30 分と 1，4，8，24 時間，並びに投与後 7 日の投与前の血漿中濃度を測定した．

その結果，最高投与量の 1000μg/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．また，一般状態，体重，眼科学的検査及び剖検においては，特記すべき所見を認めなかった．

TK 評価では, 雌雄共に全ての群及び採血時期の T_{max} は投与後 5 分であった. C_{max} 及び $AUC_{0\ 083\text{-}24}$ は用量依存的に増加しており，C_{max}/Dose 及び $AUC_{0\ 083\text{-}24}$/Dose から，用量相関的に曝露されていると考えた．C_{max}，$AUC_{0\ 083\text{-}24}$ 及び血漿中薬物濃度が投与回数に伴い増加しており，蓄積性を認めた．また，投与 14 日の C_{max} 及び $AUC_{0\ 083\text{-}24}$ から，雌に比べ，雄での蓄積性が高く，性差があると考えた．

以上の結果から，本試験条件下では，フルシクロビン塩酸塩の 1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）の投与によっても毒性学的変化を認めなかった．また，TK 評価では，雌雄共に投与量に伴い曝露されており，血漿中薬物濃度と投与量に相関があることを確認した．さらに，フルシクロビンには蓄積性があり，その蓄積性は雄で顕著であるという性差を認めた．

2.6.6.3.1.3　フルシクロビンのイヌ 2 週間反復投与毒性試験

［試験番号：640126，資料番号：4.2.3.2-3（評価）］

約 6～8 箇月齢の雌雄ビーグル犬（雌雄共に各群 3 匹）にフルシクロビン塩酸塩を 100，300 及び 1000μg/kg（フルシクロビンとして 78.5，235 及び 785μg/kg）の用量で 1 日 1 回，静脈内投与により 2 週間反復投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．最終投与翌日に全例の剖検を実施した．また，フルシクロビンの TK 評価を行うために，投与 1 及び 14 日の投与後 5，15，30 分と 1，4，8，24 時間，並びに投与後 7 日の投与前の血漿中濃度を測定した．

その結果，最高投与量の 1000μg/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．一般状態，体重，摂餌量，尿検査，剖検及び器官重量において，1～2 例にのみ認めた所見及び対照群との間に有意な差を認めた項目があったものの，用量に相関しない変化や関連検査項目に変化が伴わないもの，実施施設の背景データの範囲内の変化など，いずれもフルシクロビン投与によると考えられる変化ではなかった．病理組織学的検査では，静脈内投与の操作に起因する投与部位の出血や細胞浸潤，線維化を認めたものの，それ以外はいずれも偶発所見と考えられる所見であり，フルシクロビン投与によると考えられる所見はなかった．また，血液学的検査，血液生化学検査，眼科学的検査及び心電図検査においては，特記すべき所見を認めなかった．

TK 評価では，雌雄共に全ての群で投与 1 日の T_{max} は投与後 5 分であった．しかし，投与 14 日では投与直後からの血漿中薬物濃度の低下が明確ではなく，T_{max} が一定しなかった．C_{max} 及び $AUC_{0\,083\text{-}24}$ は用量依存的に増加しており，C_{max}/Dose 及び $AUC_{0\,083\text{-}24}$/Dose から，用量相関的に曝露されていると考えた．C_{max}，$AUC_{0\,083\text{-}24}$ 及び血漿中薬物濃度が投与回数に伴い増加しており，蓄積性を認めた．また，いずれのパラメーターについても雌雄共に近似した値を示し，性差を認めなかった．

以上の結果から，本試験条件下での，イヌにおけるフルシクロビン塩酸塩を静脈内投与した際の無毒性量は，1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）を超えると判断した．また，TK 評価では，雌雄共に投与量に伴い曝露されており，血漿中薬物濃度と投与量に相関があることを確認した．さらに，フルシクロビンには蓄積性があること，及び性差がないことを確認した．

2.6.6.3.2　NMK36 コールドラン品

2.6.6.3.2.1　NMK36 コールドラン品のラット 2 週間反復投与毒性試験

［試験番号：2789/017，資料番号：4.2.3.2-4（評価）］

約 6～7 週齢の雌雄 Wistar ラット（雌雄共に各群 5 匹）に NMK36 コールドラン品を 10 及び 20mL/kg の用量で 1 日 1 回，静脈内投与により 2 週間反復投与した．対照群には，NMK36 コールドラン品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液（20mL/kg）を同様に投与した．最終投与翌日に全例の剖検を実施した．それ以外に，同時に実施した小核誘発性の評価の陽性対照群として，シクロホスファミド（骨髄用）とマイトマイシン C（末梢血用）を投与する 2 群（各群雄 5 匹）を設けた．また，anti-OHACBC の TK 評価を行うために，TK サテライト群（対照群：雌雄各 3 匹，NMK36 コールドラン品投与群：雌雄共に各群 3 匹）を設け，毒性評価群と同様に投与を行い，投与 1 及び 14 日の投与後 5，15，30 分と 1，4，8 時間の血漿中濃度を測定した．なお，対照群の血漿中濃度測定時間点は投与 1 及び 14 日の投与後 5，30 分と 4 時間とした．

その結果，最高投与量の 20mL/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液学的検査及び血液生化学検査において，いくつかの項目で対照群との間に有意な差を認めたものの，いずれも実施施設の背景データの範囲内の軽微な変化であった．また，一般状態，眼科学的検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査においては，特記すべき所見を認めなかった．一方，雄の高用量群において，体重増加抑制を認めた．統計学的比較はしていないものの，投与期間を通じて他の群よりも摂餌量が少なかった．

小核検査では，末梢血及び骨髄の観察において小核誘発性を認めず，陰性であった．

anti-OHACBC を対象とした TK 評価では，雌雄共に投与量に応じた曝露を受けており，用量相関性を認めた．雌雄共に蓄積の可能性が示唆され，性差を認めなかった．

以上の結果から，高用量群の雄では，摂餌量の低下に伴う軽微な体重増加抑制を認めたものの，他の検査で特記すべき所見を認めていないことからも，毒性学的意義は乏しいと考えた．同じく血液学的検査及び血液生化学検査で認めた所見も軽微な変化であることから毒性学的意義は乏しいと考えた．また，染色体異常誘発性も認めなかった．本試験条件下での，ラットにおける NMK36 コールドラン品を静脈内投与した際の無毒性量は，20mL/kg/day と判断した．なお，TK 評価から，雌雄共に anti-OHACBC の蓄積の可能性が示唆された．

2.6.6.3.2.2　NMK36 コールドラン品のイヌ 2 週間反復投与毒性試験

［試験番号：2789/018，資料番号：4.2.3.2-5（評価）］

約 13 箇月齢の雌雄ビーグル犬(雌雄共に各群 3 匹)に NMK36 コールドラン品を 2.5 及び 5mL/kg の用量で 1 日 1 回，静脈内投与により 2 週間反復投与した．対照群には，NMK36 コールドラン品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液（5mL/kg）を同様に投与した．最終投与翌日に全例の剖検を実施した．また，anti-OHACBC について TK 評価を行うために，投与 1 及び 14 日の投与後 5，15，30 分と 1，4，8 時間の血漿中濃度を測定した．

その結果，最高投与量の 5mL/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液学的検査において，高用量群の雌雄各 1 例のヘモグロビン濃度，赤血球数及び血中血球容積など赤血球に関連する項目の軽微な低下を認めた．しかし，雌雄各 1 例で認めた軽微な変化であり，毒性学的意義はないと考えた．また，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，尿検査，血液生化学検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査においては，特記すべき所見を認めなかった．

anti-OHACBC を対象とした TK 評価では，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tlast}$ について，投与 1 日の $AUC_{0\text{-}tlast}$ の低用量群と高用量群との間の比が投与量の比を上回っていたが，投与 1 及び 14 日の C_{max}，並びに投与 14 日の $AUC_{0\text{-}tlast}$ は雌雄共に投与量に応じた比を示しており，用量相関性を認めた．雌雄共に蓄積の可能性が示唆され，性差を認めなかった．

以上の結果から，本試験条件下での，イヌにおける NMK36 コールドラン品を静脈内投与した際の無毒性量は，5mL/kg/day と判断した．なお，TK 評価から，雌雄共に anti-OHACBC の蓄積の可能性が示唆された．

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　非哺乳動物細胞系での in vitro 試験

2.6.6.4.1.1　フルシクロビンの細菌を用いる復帰突然変異試験

［試験番号：900326，資料番号：4.2.3.3.1-1（評価）］

フルシクロビンの遺伝子突然変異誘発性を検討するため，ネズミチフス菌の TA100，TA98，TA1535 及び TA1537 株，並びに大腸菌の WP2uvrA 株を用いて，プレインキュベーション法によりフルシクロビン塩酸塩で復帰突然変異試験を実施した．

フルシクロビン塩酸塩を 1.22～5000μg/plate（フルシクロビンとして 0.96～3925μg/plate）で適用した用量設定試験では，代謝活性化（S9 mix）の有無に関わらず，いずれの菌株においても生育阻害及び復帰変異コロニー数の増加を認めなかった．このことから，本試験では，代謝活性化有無のいずれも，フルシクロビン塩酸塩を 312.5，625，1250，2500 及び 5000μg/plate（フルシクロビンとして 245.3，491，981，1962 及び 3925μg/plate）で適用した．

その結果，代謝活性化有無のいずれの条件下でも，復帰変異コロニー数は陰性対照の 2 倍未満で，陰性であり，遺伝子突然変異誘発性はないと判定した．なお，陽性対照では明らかな復帰変異コロニー数の増加を認め，陰性対照及び陽性対照における復帰変異コロニー数は実施施設の背景データの範囲内であり，試験系に問題のないことを確認した．

2.6.6.4.2　哺乳動物細胞系での in vitro 試験

2.6.6.4.2.1　フルシクロビンのチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験

［試験番号：970226，資料番号：4.2.3.3.1-2（評価）］

フルシクロビンの染色体異常誘発性を検討するため，チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株である CHL/IU 細胞を用いて，短時間処理法及び連続処理法により，フルシクロビン塩酸塩で染色体異常試験を実施した．

フルシクロビン塩酸塩を 9.77～5000μg/mL（フルシクロビンとして 7.67～3925μg/mL）で適用した細胞増殖抑制試験では，短時間処理法での代謝活性化（S9 mix）の有無にかかわらず，細胞毒性を認めなかった．さらに，連続処理法においても細胞毒性を認めなかった．このことから，本試験では，短時間処理法の代謝活性化有無及び連続処理法のいずれについても，フルシクロビン塩酸塩を 425，850 及び 1700μg/mL（フルシクロビンとして 334，667 及び 1334μg/mL）で適用した．なお，1700μg/mL（フルシクロビンとして 1334μg/mL）は「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」（平成 11 年 11 月 1 日付　医薬審第 1604 号）に示されている最高濃度 10mM に相当する濃度である．

その結果，短時間処理法の代謝活性化有無及び連続処理法のいずれにおいても，数的異常細胞及び構造的異常細胞の出現頻度はそれぞれ 5.0%未満で，陰性であり，染色体異常誘発性はないと判定した．なお，陰性対照及び陽性対照での異常細胞出現頻度は，実施施設の背景データの範囲内であり，試験系に問題のないことを確認した．

2.6.6.4.3　哺乳動物系での in vivo 試験

2.6.6.4.3.1　フルシクロビンのラットにおける小核試験

［試験番号：940126，資料番号：4.2.3.3.2-1（評価）］

フルシクロビンの生体内での染色体異常誘発性を検討するため，ラットを用いて，フルシクロビン塩酸塩で小核試験を実施した．

7 週齢の雄 SD ラット（各群 5 匹）にフルシクロビン塩酸塩を 100，300 及び 1000μg/kg（フルシクロビンとして 78.5，235 及び 785μg/kg）の用量で，24 時間間隔で 2 回静脈内投与した．陰性対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．また，陽性対照群には，マイトマイシン C を 2mg/kg で単回腹腔内投与した．

それぞれ，最終投与後 24 時間に骨髄細胞を採取して観察標本を作製し，2000 個の PCE を観察して MNPCE を計数し，その出現頻度を算出した．また，全赤血球 1000 個中の RET を計数し，その出現頻度を算出した．

その結果，いずれにも死亡例を認めず，一般状態の異常も認めなかった．また，RET 出現頻度は，陰性対照群との間に有意な差を認めなかった．

MNPCE 出現頻度は，陰性対照群との間に有意な差を認めず，陰性であり，染色体異常誘発性はないと判定した．なお，陰性対照群及び陽性対照群の MNPCE 出現頻度は，実施施設の背景データに基づく管理値の範囲内であり，試験系に問題のないことを確認した．

2.6.6.4.3.2 NMK36 減衰品のラットにおける小核試験

［試験番号：3089/5，資料番号：4.2.3.3.2-2（評価）］

ラットを用いて，本剤の生体内での染色体異常誘発性を検討するため，NMK36 減衰品で小核試験を実施した．

約 8 週齢の雄 SD ラット（各群 6 匹）に NMK36 減衰品を 2，7 及び 20mL/kg の用量で，24 時間間隔で 2 回静脈内投与した．陰性対照群には，NMK36 減衰品と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度となる対照液（20mL/kg）を同様に投与した．また，陽性対照群には，シクロホスファミドを 20mg/kg で単回強制経口投与した．

それぞれ，最終投与後 24 時間に骨髄細胞を採取して観察標本を作製し，最低 2000 個の PCE を観察して MNPCE を計数し，その出現頻度を算出した．また，最低 1000 個の全赤血球を計数し，PCE 出現頻度を算出した．

その結果，いずれにも死亡例を認めず，一般状態の異常も認めなかった．PCE 出現頻度は，陰性対照群との間に有意な差を認めなかった．

MNPCE 出現頻度は，陰性対照群との間に有意な差を認めず，陰性であり，染色体異常誘発性はないと判定した．なお，陽性対照群の MNPCE 出現頻度は陰性対照群に対して有意な高値を示し，陰性対照群の MNPCE 出現頻度は，実施施設の背景データの範囲内であり，試験系に問題のないことを確認した．

2.6.6.5 がん原性試験

遺伝毒性を示唆する所見がなかったこと，本剤は癌患者を対象に用いられることから，がん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

NMK36 減衰品の単回投与毒性試験及び NMK36 コールドラン品の反復投与毒性試験において，生殖器官の重量測定と病理組織学的検査で特記すべき所見は認められていない．なお，本剤は，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与される．

以上を踏まえて，生殖発生毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 NMK36 コールドラン品のウサギ血管刺激性試験

［試験番号：700327，資料番号：4.2.3.6-1（評価）］

約 12 週齢の雄 Japanese White ウサギ（全 6 匹）の左後耳介静脈内に，NMK36 コールドラン品を 3mL/部位の用量，1mL/分の投与速度で単回投与した．対照として，同一個体の右後耳介静脈内に生理食塩液を同様に投与した．3 匹は投与後 2 日，別の 3 匹は投与後 14 日の観察終了後，投与部位の剖検及び病理組織学的検査を実施した．

その結果，一般状態，体重，投与部位の外観観察及び病理組織学検査において，NMK36 コールドラン品投与による所見を認めなかった．したがって，血管刺激性はないと判断した．

2.6.6.7.2　NMK36 コールドラン品のウサギ血管周囲刺激性試験

［試験番号：700427，資料番号：4.2.3.6-2（評価）］

約 12 週齢の雄 Japanese White ウサギ（全 6 匹）の左後耳介静脈周囲皮下に，NMK36 コールドラン品を 0.3mL/部位の用量で単回投与した．対照として，同一個体の右後耳介静脈周囲皮下に生理食塩液を同様に投与した．3 匹は投与後 2 日，別の 3 匹は投与後 14 日の観察終了後，投与部位の剖検及び病理組織学的検査を実施した．

その結果，一般状態の観察において，NMK36 コールドラン品投与時に疼痛反応と考えられる所見を認めたものの，体重，投与部位の外観観察及び病理組織学検査では，NMK36 コールドラン品投与による所見を認めなかった．したがって，血管周囲刺激性はないと判断した．

2.6.6.8　その他の毒性試験

その他の毒性試験としては，本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物である anti-OHACBC について，一般毒性及び遺伝毒性を評価した．また，NMK36 コールドラン品を用いてその溶血性を評価した．

2.6.6.8.1　不純物の毒性試験

2.6.6.8.1.1　anti-OHACBC のラット単回投与毒性試験

［試験番号：400726，資料番号：4.2.3.7.6-1（評価）］

6 週齢の雌雄 SD ラット（各群 10 匹）に anti-OHACBC を 100，300 及び 1000μg/kg の用量で単回静脈内投与した．対照群には，生理食塩液（1mL/kg）を同様に投与した．各群雌雄各 5 匹は投与後 1 日，残りの 5 匹は投与後 14 日間の観察期間終了後，剖検を実施した．

その結果，最高投与量の 1000μg/kg まで，雌雄のいずれにも死亡例を認めなかった．血液学的検査では，雌の 1000μg/kg 投与群の投与後 1 日において，赤血球数及びヘマトクリット値の有意な高値を認めた．しかしながら，実施施設の背景データや動物の週齢（6 週齢）を踏まえ，造血機能の成熟過程に認めた偶発所見と考え，anti-OHACBC 投与による影響ではないと判断した．剖検では，雄の 1000μg/kg 投与群の投与後 14 日の 1 例において，右精巣の小型化を認めたものの，自然発生性に認める所見であることから，anti-OHACBC 投与による影響ではないと判断した．また，一般状態，体重，摂餌量，尿検査，血液生化学検査及び器官重量においては，特記すべき所見を認めなかった．

以上の結果から，ラットにおける anti-OHACBC を静脈内投与した際の概略の致死量は，1000μg/kg を超えると判断した．

2.6.6.8.1.2　anti-OHACBC の細菌を用いる復帰突然変異試験

［試験番号：900426，資料番号：4.2.3.7.6-2（評価）］

anti-OHACBC の遺伝子突然変異誘発性を検討するため，ネズミチフス菌の TA100，TA98，TA1535 及び TA1537 株，並びに大腸菌の WP2uvrA 株を用いて，プレインキュベーション法により，復帰突然変異試験を実施した．

anti-OHACBC を 1.22～5000μg/plate で適用した用量設定試験では，代謝活性化（S9 mix）の有無に関わらず，いずれの菌株においても生育阻害及び復帰変異コロニー数の増加を認めなかった．

このことから，本試験では，代謝活性化有無のいずれも，anti-OHACBC を 312.5，625，1250，2500 及び 5000μg/plate で適用した．

その結果，代謝活性化有無のいずれの条件下でも，復帰変異コロニー数は陰性対照の 2 倍未満で，陰性であり，遺伝子突然変異誘発性はないと判定した．なお，陽性対照では明らかな復帰変異コロニー数の増加を認め，陰性対照及び陽性対照における復帰変異コロニー数は実施施設の背景データの範囲内であり，試験系に問題のないことを確認した．

2.6.6.8.1.3　anti-OHACBC のチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験

［試験番号：970326，資料番号：4.2.3.7.6-3（評価）］

anti-OHACBC の染色体異常誘発性を検討するため，チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株である CHL/IU 細胞を用いて，短時間処理法及び連続処理法により，染色体異常試験を実施した．

anti-OHACBC を 9.77～5000μg/mL で適用した細胞増殖抑制試験では，短時間処理法での代謝活性化（S9 mix）の有無に関わらず，細胞毒性を認めなかった．さらに，連続処理法においても細胞毒性を認めなかった．このことから，本試験は，短時間処理法の代謝活性化有無及び連続処理法のいずれについても，anti-OHACBC を 350，700 及び 1400μg/mL で適用した．なお，1400μg/mL は「医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて」（平成 11 年 11 月 1 日付　医薬審第 1604 号）に示されている最高濃度 10mM に相当する濃度である．

その結果，短時間処理法の代謝活性化有無及び連続処理法のいずれにおいても，数的異常細胞及び構造的異常細胞の出現率はそれぞれ 5.0%未満で，陰性であり，染色体異常誘発性はないと判定した．なお，陰性対照及び陽性対照での異常細胞出現率は，実施施設の背景データの範囲内であり，試験系に問題のないことを確認した．

2.6.6.8.2　その他の試験

2.6.6.8.2.1　NMK36 コールドラン品の in vitro 溶血性試験

［試験番号：090327，資料番号：4.2.3.7.7-1（評価）］

NMK36 コールドラン品とヒト血液を 1：1 の比率で混合し，37℃で 1 分間インキュベーションした後，遠心分離した上清について，肉眼的観察及びヘモグロビン濃度の測定を行った．対照液は生理食塩液とした．その結果，肉眼的に溶血を認めず，ヘモグロビン濃度は NMK36 コールドラン品と生理食塩液とで同程度であった．したがって，溶血性はないと判断した．

2.6.6.9　考察及び結論

2.6.6.9.1　有効成分

単回投与毒性試験は，フルシクロビン又はフルシクロビン塩酸塩を用いて，ラット及びイヌで本剤の臨床投与経路である静脈内投与により検討した．ラットではフルシクロビンを 38mg/kg まで投与し，雌雄共に死亡例を認めなかったことから，概略の致死量は 38mg/kg を超えると判断した．イヌでは雄のみにフルシクロビン塩酸塩を 1000μg/kg（フルシクロビンとして 785μg/kg）まで投与し，死亡例を認めなかったことから，概略の致死量はフルシクロビンとして 785μg/kg を超えると判断した．また，いずれの試験においても，フルシクロビン又はフルシクロビン塩酸塩投与によると考えられる所見を認めなかった．

予備検討[1)]では，フルシクロビン塩酸塩の 1136mg/kg（フルシクロビンとして 891mg/kg）を雄ラットに単回投与した際に，死亡例を認めなかったものの，よろめき歩行，引きずり歩行といった歩行異常を認めた．当該所見は投与後 2 日には消失し，その後特記すべき所見を認めなかった．

反復投与毒性試験は，フルシクロビン塩酸塩を用いて，ラット及びイヌで本剤の臨床投与経路である静脈内投与により検討した．ラット，イヌ共に 1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）の用量で，2 週間までの反復投与において，死亡例を認めず，フルシクロビン塩酸塩投与によると考えられる所見を認めなかったため，無毒性量はラット及びイヌで雌雄共にフルシクロビンとして 785μg/kg/day を超えると判断した．なお，併せて実施した TK 評価の結果，ラット及びイヌで雌雄共にフルシクロビンの蓄積性を確認した．蓄積性はイヌの方がラットよりも顕著であったが，ラットでは雄で蓄積性が顕著であるという性差を認めた．

フルシクロビンは，有効成分であるフルシクロビン（^{18}F）と，非放射性副生成物として含まれるフルシクロビンを合わせても，本剤投与により，最大で 248ng 程度しか投与されないと考えられる（3.2.P.5.5）．体重 60kg のヒトに投与される場合，約 4.2ng/kg の投与となる．予備検討で認めた所見は可逆的なものであり，副次的薬理試験の結果（2.6.2.3.1）から，NMDA 型グルタミン酸受容体を介した作用の可能性を考えた．しかし，フルシクロビンの 891mg/kg という用量は，本剤の臨床使用で想定されるフルシクロビンの最大投与量の約 210,000,000 倍に相当する量であり，臨床での本剤投与において関連する作用が発現することはないと考えた．なお，ラット及びイヌの 2 週間反復投与毒性試験でのフルシクロビンの 785μg/kg は，本剤の臨床使用で想定されるフルシクロビンの最大投与量の約 190,000 倍（体重換算）に相当する用量である．

遺伝毒性試験は，フルシクロビン塩酸塩により in vitro 試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）及び in vivo 試験（小核試験）を実施した．その結果，いずれの結果も陰性であり，遺伝毒性を示唆する所見は得られなかった．

2.6.6.9.2　本剤

単回投与毒性試験は，NMK36 減衰品を用いて，ラット及びイヌで本剤の臨床投与経路である静脈内投与により検討した．ラットでは 20mL/kg まで投与し，雌雄共に死亡例を認めなかったことから，概略の致死量は 20mL/kg を超えると判断した．イヌでは雄のみを用いて 5mL/kg まで投与し，死亡例を認めなかったことから，概略の致死量は 5mL/kg を超えると判断した．また，これらの試験では，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，剖検及び病理組織学的検査などで NMK36 減衰品投与によると考えられる毒性所見を認めなかった．

なお，イヌではフルシクロビンの TK 評価において蓄積性が明らかであったこと及びその排泄が緩徐であったことを受けて，晩発性の影響を評価する目的で，NMK36 減衰品 5mL/kg を単回投与した後，24 週間の観察期間を設ける試験を実施したところ，NMK36 減衰品投与に伴う毒性学的影響を認めず，晩発性の影響はないと判断した．

本剤は 1 回の検査について 2mL を静脈内投与することから，体重 60kg のヒトに投与される場合，約 0.033mL/kg が本剤の予定される臨床用量に相当すると考える．つまり，ラットでは臨床予定投与量の約 600 倍，イヌでは同じく約 150 倍（いずれも体重換算）の投与により，その影響を検討したが，NMK36 減衰品投与によると考えられる所見を認めなかった．

反復投与毒性試験は，NMK36 コールドラン品を用いて，ラット及びイヌで本剤の臨床投与経路である静脈内投与により，2 週間反復投与毒性試験を実施した．ラットでは 20mL/kg/day の用

量で，2 週間までの反復投与において，死亡例を認めなかった．20mL/kg/day 投与群の雄で，摂餌量減少に伴う体重増加抑制を認めたが，軽微な所見であり，他の検査において特記すべき所見がなく，毒性学的意義は乏しいと考え，無毒性量は雌雄共に 20mL/kg/day と判断した．また，同時に実施した小核試験の結果は陰性であった．イヌでは 5mL/kg/day の用量で，2 週間までの反復投与において，死亡例を認めず，NMK36 コールドラン品投与によると考えられる所見も認めなかったため，無毒性量は雌雄共に 5mL/kg/day と判断した．なお，併せて実施した TK 評価の結果，ラット及びイヌの雌雄共に anti-OHACBC の蓄積の可能性が示唆された．

遺伝毒性試験としては，NMK36 減衰品が液体であり，培地などにより希釈されてしまい十分な曝露量にならないと考え，in vitro 試験は実施せず，ラットを用いて小核試験を実施した．結果は陰性であり，遺伝毒性を示唆する所見は得られなかった．

局所刺激性については，NMK36 コールドラン品を用いて，ウサギで血管刺激性試験及び血管周囲刺激性試験を行ったところ，血管周囲皮下投与時に疼痛反応と考えられる所見を認めたものの，血管及び血管周囲への刺激性はないと考えた．

本剤に関するその他の毒性試験として，NMK36 コールドラン品を用いて in vitro 溶血性試験を実施した結果，溶血の程度は生理食塩液と同等であり，溶血性はないと考えた．

2.6.6.9.3　本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物：anti-OHACBC

単回投与毒性試験は，anti-OHACBC を用いて，ラットで本剤の臨床投与経路である静脈内投与により検討した．1000μg/kg まで投与し，死亡例を認めなかったことから，概略の致死量は 1000μg/kg を超えると判断した．また，特記すべき所見も認めなかった．なお，NMK36 コールドラン品の 2 週間反復投与毒性試験で，ラット及びイヌにおいて無毒性量がそれぞれ雌雄共に 20mL/kg/day 及び 5mL/kg/day と判断しており，被験物質に含まれていた anti-OHACBC 量から，anti-OHACBC の 1748μg/kg/day 及び 437μg/kg/day の投与がなされたこととなる．また，同試験において，ラット及びイヌで蓄積の可能性が示唆されている．

予備検討[2)]では，anti-OHACBC の 846，1269 及び 1692mg/kg を雄ラットに単回投与した際に，死亡例を認めなかったものの，いずれの用量でも体重減少又は体重増加抑制を認めた．当該所見は投与後 4 日には増加に転じ，その後特記すべき所見を認めなかった．

anti-OHACBC は，本剤に最も多く含まれる非放射性副生成物であり，本剤投与により最大で 133μg 程度が投与されると考える（3.2.P.5.5）．体重 60kg のヒトに投与された場合，約 2.2μg/kg の投与となる．予備検討で認められた所見は，軽微な体重への影響であったが，anti-OHACBC の 846mg/kg という用量は，本剤の臨床使用で想定される anti-OHACBC の最大投与量の約 380,000 倍に相当する量であり，臨床での本剤投与において関連する作用が発現することはないと考えた．

遺伝毒性試験は in vitro 遺伝毒性試験（復帰突然変異試験及び染色体異常試験）を実施した．結果はいずれも陰性であり，遺伝毒性を示唆する所見は得られなかった．

さらに，海外における本剤の研究の一環として，フルシクロビンと anti-OHACBC を混合して用いて，ラット及びウサギの 2 週間反復投与毒性試験[3),4)]が実施されている．ラットでは，併せて小核誘発性及び中枢神経系への作用が評価されている．ラットでは，フルシクロビン/anti-OHACBC の 0.04/0.36 及び 0.20/1.90mg/kg/day の用量で実施し，死亡例を認めなかったものの，対照群に比べ，高用量群の雄で脾臓重量（絶対及び相対）の低値，低用量群及び高用量群の雌で

上皮小体を含む甲状腺重量（絶対及び相対）の低値をそれぞれ認めている．しかし，回復群で有意な差を認めなかったこと，病理組織学的検査において異常がなく，機能変化を認めなかったことから，回復性があり，毒性学的又は生物学的意義の乏しい変化とされ，無毒性量は0.20/1.90mg/kg/day と結論されている．また，ウサギでは，フルシクロビン/anti-OHACBC の0.025/0.385 及び 0.065/0.98mg/kg/day の用量で実施し，死亡例を認めず，特記すべき所見も認めていないことから，無影響量は 0.065/0.98mg/kg/day と結論されている．

以上のことから，本剤を臨床で使用する場合，漏出時の疼痛を与える可能性があるものの，安全性に問題はないと考えた．

2.6.6.10　図表

本文中に記載した．

2.6.6.11　参考文献

1) 日本メジフィジックス株式会社. anti-FACBC の毒性試験に関する所内予備検討. 実験報告書. 20[redacted] 年.
2) 日本メジフィジックス株式会社．anti-OHACBC の毒性試験に関する所内予備検討．実験報告書．20[redacted] 年.
3) [redacted]. 14-Day toxicity study of F-ACBC (NSC-D726817) / OH-ACBC (NSC-D726816) in rats. Final report. [redacted]; 20[redacted]. Report No.: 6336-141.
4) [redacted]. 14-Day toxicity study of F-ACBC (NSC-D726817) / OH-ACBC (NSC-D726816) in rabbits. Final report. [redacted]; 20[redacted]. Report No.: 6336-142.

アキュミン静注

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

日本メジフィジックス株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 11
2.6.7.8 in vitro 遺伝毒性試験 19
2.6.7.9 in vivo 遺伝毒性試験 22
2.6.7.10 がん原性試験 24
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 24
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 24
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 24
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 24
2.6.7.15 新生児を用いた試験 24
2.6.7.16 局所刺激性試験 25
2.6.7.17 その他の毒性試験 26

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

試験の種類	被験物質	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 又は処置濃度 [a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	フルシクロビン塩酸塩	SD ラット	静脈内	単回	0，100，300，1000μg/kg （0，78.5，235，785μg/kg）	適	[redacted]（日本）	400326	4.2.3.1-1
	フルシクロビン	SD ラット	静脈内	単回	0，38mg/kg	非適	[redacted]（日本）	401727	4.2.3.1-2
	フルシクロビン塩酸塩	Beagle イヌ	静脈内	単回	0，100，300，1000μg/kg （0，78.5，235，785μg/kg）	適	[redacted]（日本）	600126	4.2.3.1-3
	NMK36 減衰品 [b]	SD ラット	静脈内	単回	0，2，7，20mL/kg	適	[redacted]（英国）	3089/001	4.2.3.1-4
	NMK36 減衰品 [b]	Beagle イヌ	静脈内	単回	0，0.6，1.7，5mL/kg	適	[redacted]（英国）	8200371	4.2.3.1-5
	NMK36 減衰品 [b]	Beagle イヌ	静脈内	単回	0，5mL/kg	適	[redacted]（英国）	3089/002	4.2.3.1-6
	NMK36 コールドラン品 [c]	SD ラット	静脈内	単回	0，2.5，5，10mL/kg	適	[redacted]（日本）	400127	4.2.3.1-7
反復投与毒性試験	フルシクロビン塩酸塩	SD ラット	静脈内	2 週間	0，100，300，1000μg/kg/day （0，78.5，235，785μg/kg/day）	適	[redacted]（日本）	500326	4.2.3.2-1
	フルシクロビン塩酸塩	SD ラット	静脈内	2 週間	0，100，300，1000μg/kg/day （0，78.5，235，785μg/kg/day）	適	[redacted]（日本）	090427	4.2.3.2-2
	フルシクロビン塩酸塩	Beagle イヌ	静脈内	2 週間	0，100，300，1000μg/kg/day （0，78.5，235，785μg/kg/day）	適	[redacted]（日本）	640126	4.2.3.2-3
	NMK36 コールドラン品 [c]	Wistar ラット	静脈内	2 週間	0，10，20mL/kg/day	適	[redacted]（英国）	2789/017	4.2.3.2-4
	NMK36 コールドラン品 [c]	Beagle イヌ	静脈内	2 週間	0，2.5，5mL/kg/day	適	[redacted]（英国）	2789/018	4.2.3.2-5

試験の種類	被験物質	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 又は処置濃度 [a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
in vitro 遺伝毒性試験 （復帰突然変異）	フルシクロビン塩酸塩	ネズミチフス菌及び大腸菌	in vitro		0，312.5，625，1250，2500，5000μg/plate （0，245.3，491，981，1962，3925μg/plate）	適	[redacted] （日本）	900326	4.2.3.3.1-1
in vitro 遺伝毒性試験 （染色体異常）	フルシクロビン塩酸塩	CHL/IU 細胞 [d]	in vitro		0，425，850，1700μg/mL （0，334，667，1334μg/mL）	適	[redacted] （日本）	970226	4.2.3.3.1-2
in vivo 遺伝毒性試験 （小核）	フルシクロビン塩酸塩	SD ラット	静脈内	2 回 [e]	0，100，300，1000μg/kg （0，78.5，235，785μg/kg）	適	[redacted] （日本）	940126	4.2.3.3.2-1
	NMK36 減衰品 [b]	SD ラット	静脈内	2 回 [e]	0，2，7，20mL/kg	適	[redacted] （英国）	3089/5	4.2.3.3.2-2
局所刺激性試験 （血管刺激性）	NMK36 コールドラン品 [c]	Japanese White ウサギ	静脈内	単回	3mL/部位	適	[redacted] （日本）	700327	4.2.3.6-1
局所刺激性試験 （血管周囲刺激性）	NMK36 コールドラン品 [c]	Japanese White ウサギ	静脈周囲皮下	単回	0.3mL/部位	適	[redacted] （日本）	700427	4.2.3.6-2
その他の毒性試験									
不純物の毒性試験 （単回投与毒性試験）	anti-OHACBC [f]	SD ラット	静脈内	単回	0，100，300，1000μg/kg	適	[redacted] （日本）	400726	4.2.3.7.6-1
不純物の毒性試験 （in vitro 遺伝毒性：復帰突然変異）	anti-OHACBC [f]	ネズミチフス菌及び大腸菌	in vitro		0，312.5，625，1250，2500，5000μg/plate	適	[redacted] （日本）	900426	4.2.3.7.6-2
不純物の毒性試験 （in vitro 遺伝毒性：染色体異常）	anti-OHACBC [f]	CHL/IU 細胞 [d]	in vitro		0，350，700，1400μg/mL	適	[redacted] （日本）	970326	4.2.3.7.6-3
in vitro 溶血性試験	NMK36 コールドラン品 [c]	ヒト血液	in vitro		ヒト血液と 1：1 の比率で混合	適	[redacted] （日本）	090327	4.2.3.7.7-1

反復投与毒性試験の下線を施した投与量は，無毒性量（NOAEL）を示す．

a. 括弧内の数値は，フルシクロビンとしての量又は濃度を示す．

b. 本剤を減衰させた溶液．添加物や非放射性副生成物等の全ての成分を含む．

c. フッ化水素（^{18}F）溶液の代わりに注射用水を用い，本剤と同等の製法により製造した被験物質．

d. チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株．

e. 24 時間間隔で投与.
f. 本剤中に最も多く含まれる非放射性副生成物.

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

測定対象	試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	投与量[a]	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
フルシクロビン	2 週間反復投与毒性試験	ラット	静脈内	フルシクロビン塩酸塩	100，300，1000μg/kg（78.5，235，785μg/kg）	適	090427	4.2.3.2-2
	2 週間反復投与毒性試験	イヌ	静脈内		100，300，1000μg/kg（78.5，235，785μg/kg）	適	640126	4.2.3.2-3
anti-OHACBC	2 週間反復投与毒性試験	ラット	静脈内	NMK36 コールドラン品	10，20mL/kg	適	2789/017	4.2.3.2-4
	2 週間反復投与毒性試験	イヌ	静脈内		2.5，5mL/kg	適	2789/018	4.2.3.2-5

a. 括弧内の数値は，フルシクロビンとしての量を示す.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

1 日投与量，μg/kg		ラット				イヌ			
		雄		雌		雄		雌	
フルシクロビン塩酸塩		投与 1 日	投与 14 日	投与 1 日	投与 14 日	投与 1 日	投与 14 日	投与 1 日	投与 14 日
C_{max}，ng/mL	100	130	365	93.3	230	151	1190	146	1140
	300	375	1330	364	695	428	3350	321	3370
	1000	1030	3850	1120	2530	1540	11300	1480	11400
$AUC_{0\ 083\text{-}24h}$，ng·h/mL	100	443	6136	926	4199	2104	25354	1911	25116
	300	4660	24441	3841	9177	6324	77110	5370	77345
	1000	14823	67870	13377	30277	21836	253832	19830	258058
anti-OHACBC		投与 1 日	投与 14 日	投与 1 日	投与 14 日	投与 1 日	投与 14 日	投与 1 日	投与 14 日
C_{max}，ng/mL	210					339	491	348	516
	421					600	815	650	852
	842	867	950	703	1000				
	1683	1480	1750	1730	1990				
$AUC_{0\text{-}tlast}$，ng·h/mL	210					443	1320	477	1310
	421					1440	2710	1530	3020
	842	1300	2050	1190	1750				
	1683	2410	3780	2450	3290				

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

2.6.7.4A 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧：フルシクロビン

被験物質：フルシクロビン

ロット番号	純度，%	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
[redacted]	99.5	該当なし	401727	ラット単回投与毒性試験

2.6.7.4B 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧：フルシクロビン塩酸塩

被験物質：フルシクロビン塩酸塩

ロット番号	純度，%	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
[redacted]Y131C	99.3[a]	該当なし	400326	ラット単回投与毒性試験
			600126	イヌ単回投与毒性試験
			500326	ラット 2 週間反復投与毒性試験
			090427	ラット 2 週間反復投与 TK 試験
			900326	細菌を用いる復帰突然変異試験
			970226	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
			940126	ラット小核試験
	99.5[b]	該当なし	640126	イヌ 2 週間反復投与毒性試験

a. 試験開始時の純度（分析年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）
b. 試験開始から 6 箇月後の純度（分析年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

2.6.7.4C 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧：NMK36 減衰品

被験物質：NMK36 減衰品

ロット番号	主な不純物の含量，μg/mL		規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
	anti-OHACBC	フルシクロビン			
NMK36-RS[redacted]	88.7	0.4	該当なし	3089/001	ラット単回投与毒性試験
				8200371	イヌ単回投与毒性試験
				3089/5	ラット小核試験
NMK36-RS[redacted]	91.8	0.4	該当なし	3089/002	イヌ単回投与毒性試験

2.6.7.4D 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧：NMK36 コールドラン品

被験物質：NMK36 コールドラン品

ロット番号	主な不純物の含量，μg/mL		規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
	anti-OHACBC	フルシクロビン			
NMK36-RCH[redacted]	63.0	0.4	該当なし	400127	ラット単回投与毒性試験
				700327	ウサギ血管刺激性試験
				700427	ウサギ血管周囲刺激性試験
				090327	in vitro 溶血性試験
NMK36-RCH[redacted]	87.4	1.8	該当なし	2789/017	ラット 2 週間反復投与毒性試験
				2789/018	イヌ 2 週間反復投与毒性試験

2.6.7.4E 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧：anti-OHACBC

被験物質：anti-OHACBC

ロット番号	純度，%	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
[redacted]N083C	99.8	該当なし	400726	ラット単回投与毒性試験
			900426	細菌を用いる復帰突然変異試験
			970326	哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5A　単回投与毒性試験：フルシクロビン

動物種／系統	被験物質	投与方法	投与量[a]	性別及び動物数／群	最大非致死量[a]	概略の致死量[a]	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	フルシクロビン塩酸塩	静脈内	0，100，300，1000μg/kg（0，78.5，235，785μg/kg）	雄 10 雌 10	≧1000μg/kg（≧785μg/kg）	＞1000μg/kg（＞785μg/kg）	なし	400326
ラット／SD	フルシクロビン	静脈内	0，38mg/kg	雄 5 雌 5	≧38mg/kg	＞38mg/kg	なし	401727
イヌ／Beagle	フルシクロビン塩酸塩	静脈内	0，100，300，1000μg/kg（0，78.5，235，785μg/kg）	雄 2	≧1000μg/kg（≧785μg/kg）	＞1000μg/kg（＞785μg/kg）	なし	600126

a. 括弧内の数値は，フルシクロビンとしての量を示す.

2.6.7.5B　単回投与毒性試験：NMK36 減衰品

動物種／系統	被験物質	投与方法	投与量	性別及び動物数／群	最大非致死量	概略の致死量	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	NMK36 減衰品	静脈内	0，2，7，20mL/kg	雄 10 雌 10	≧20mL/kg	＞20mL/kg	なし	3089/001
イヌ／Beagle	NMK36 減衰品	静脈内	0，0.6，1.7，5mL/kg	雄 2	≧5mL/kg	＞5mL/kg	なし	8200371
イヌ／Beagle	NMK36 減衰品	静脈内	0，5mL/kg	雄 2	≧5mL/kg	＞5mL/kg	なし[a]	3089/002

a. 観察期間：投与後 24 週間.

2.6.7.5C　単回投与毒性試験：NMK36 コールドラン品

動物種／系統	被験物質	投与方法	投与量	性別及び動物数／群	最大非致死量	概略の致死量	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	NMK36 コールドラン品	静脈内	0，2.5，5，10mL/kg	雄 10 雌 10	≧10mL/kg	＞10mL/kg	なし	400127

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A　反復投与毒性試験：重要な試験：フルシクロビンのラット 2 週間反復投与毒性試験 - 1

表題：anti-FACBC のラットを用いる 2 週間静脈内投与による反復投与毒性試験　　被験物質：フルシクロビン塩酸塩

動物種／系統／性：ラット／SD／雌雄　　投与期間：2 週間　　試験番号：500326
投与開始時齢：6 週齢　　休薬期間：なし　　CTD 記載箇所：4.2.3.2-1
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：静脈内
特記事項：なし　　溶媒／投与形態：生理食塩液　　GLP 適用：適
無毒性量：＞1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）

投与量，μg/kg/day	0（対照）		100		300		1000	
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	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	／	／	－	－	－	－	－	－
摂餌量	／	／	－	－	－	－	－	－
尿検査	／	／	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	／	／	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	／	／	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	／	／	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－					－	－

－：特記すべき所見なし，／：有意差検定の対照

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：重要な試験：フルシクロビンのラット 2 週間反復投与毒性試験 - 2

表題：anti-FACBC のラットを用いる 2 週間静脈内投与による反復投与 TK 試験　　被験物質：フルシクロビン塩酸塩

動物種／系統／性：ラット／SD／雌雄　　投与期間：2 週間　　試験番号：090427
投与開始時齢：6 週齢　　休薬期間：なし　　CTD 記載箇所：4.2.3.2-2
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：静脈内
特記事項：TK 評価を実施　　溶媒／投与形態：生理食塩液　　GLP 適用：適

投与量，μg/kg/day		0（対照）		100		300		1000	
動物数		雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9	雄 9	雌 9
特記すべき所見									
死亡		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		／	／	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
TK：フルシクロビン									
血漿中濃度，ng/mL	投与 1 日 24 時間点			0.00	0.00	166	81.3	535	393
	投与 7 日投与前			162	71.6	664	174	1480	669
	投与 14 日 24 時間点			244	139	928	255	2520	966
T_{max}，h	投与 1 日			0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	投与 14 日			0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max}，ng/mL	投与 1 日			130	93.3	375	364	1030	1120
	投与 14 日			365	230	1330	695	3850	2530
$AUC_{0\ 083\text{-}24h}$，ng·h/mL	投与 1 日			443	926	4660	3841	14823	13377
	投与 14 日			6136	4199	24441	9177	67870	30277
C_{max}/Dose	投与 1 日			1.30	0.93	1.25	1.21	1.03	1.12
	投与 14 日			3.65	2.30	4.43	2.32	3.85	2.53
$AUC_{0\ 083\text{-}24h}$/Dose	投与 1 日			4.43	9.26	15.53	12.80	14.82	13.38
	投与 14 日			61.36	41.99	81.47	30.59	67.87	30.28

—：特記すべき所見なし，／：有意差検定の対照

2.6.7.7C　反復投与毒性試験：重要な試験：フルシクロビンのイヌ 2 週間反復投与毒性試験

表題：anti-FACBC のイヌを用いる 2 週間静脈内投与による反復投与毒性試験　　被験物質：フルシクロビン塩酸塩

動物種／系統／性：イヌ／Beagle／雌雄　　投与期間：2 週間　　試験番号：640126
投与開始時齢：約 6～8 箇月齢　　休薬期間：なし　　CTD 記載箇所：4.2.3.2-3
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：静脈内
特記事項：TK 評価を実施　　溶媒／投与形態：生理食塩液　　GLP 適用：適
無毒性量：＞1000μg/kg/day（フルシクロビンとして 785μg/kg/day）

投与量，μg/kg/day	0（対照）		100		300		1000	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
特記すべき所見								
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	／	／	－	－	－	－	－	－
摂餌量	／	／	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査	／	／	－	－	－	－	－	－
尿検査	／	／	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	／	／	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査	／	／	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量	／	／	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－

投与量，μg/kg/day		0（対照）		100		300		1000	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
TK：フルシクロビン									
血漿中濃度，ng/mL	投与 1 日 24 時間点			82.0	74.5	241	212	832	731
	投与 7 日投与前			458	410	1330	1450	4680	4690
	投与 14 日 24 時間点			1060	1040	3260	3360	10400	11200
T_{max}，h	投与 1 日			0.083	0.083	0.083	0.083	0.083	0.083
	投与 14 日			0.083～0.250	0.083～8.000	0.083～24.000	1.000～24.000	0.250～8.000	8.000～24.000
C_{max}，ng/mL	投与 1 日			151	146	428	321	1540	1480
	投与 14 日			1190	1140	3350	3370	11300	11400
$AUC_{0\ 083\text{-}24h}$，ng·h/mL	投与 1 日			2104	1911	6324	5370	21836	19830
	投与 14 日			25354	25116	77110	77345	253832	258058
C_{max}/Dose	投与 1 日			1.51	1.46	1.43	1.07	1.54	1.48
	投与 14 日			11.93	11.37	11.17	11.23	11.33	11.40
$AUC_{0\ 083\text{-}24h}$/Dose	投与 1 日			21.04	19.11	21.08	17.90	21.84	19.83
	投与 14 日			253.54	251.16	257.03	257.82	253.83	258.06

－：特記すべき所見なし，／：有意差検定の対照

2.6.7.7D　反復投与毒性試験：重要な試験：NMK36 コールドラン品のラット 2 週間反復投与毒性試験

表題：FACBC cold-run formulation: 14 day repeat intravenous administration toxicity study in the rat with the evaluation of micronucleus formation in peripheral blood reticulocytes and bone marrow

被験物質：NMK36 コールドラン品

動物種／系統／性：ラット／Wistar／雌雄　　投与期間：2 週間　　試験番号：2789/017
投与開始時齢：約 6～7 週齢　　投与方法：静脈内　　CTD 記載箇所：4.2.3.2-4
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　休薬期間：なし
特記事項：TK 評価及び小核検査を実施　　溶媒／投与形態：本剤と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度の溶液　　GLP 適用：適
無毒性量：20mL/kg/day

投与量，mL/kg/day		0（対照）		10		20	
動物数		雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5
特記すべき所見							
死亡		0	0	0	0	0	0
一般状態		－	－	－	－	－	－
摂餌量[a]，g/animal/week（対照群との差，%）	第 1 週	122.2	－	120.3（－1.6）	－	108.5（－11）	－
	第 2 週	126.9	－	124.6（－1.8）	－	109.9（－13）	－
体重増加量[a]，g（対照群との差，%）	1～8 日	29.1	－	26.3（－9.6）	－	22.6[c]（－22）	－
	8～15 日	24.9	－	24.6（－1.2）	－	18.5[d]（－26）	－
	1～15 日	54.0	－	50.8（－5.9）	－	41.1[e]（－24）	－
眼科学的検査		－	－			－	－
尿検査		／	／	－	－	－	－
血液学的検査		／	／	－	－	－	－
血液生化学的検査		／	／	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－
器官重量		／	／	－	－	－	－
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－
小核検査[b]	骨髄	／	／	－	－	－	－
	末梢血	／	／	－	－	－	－

投与量，mL/kg/day		0（対照）		10		20	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
TK：anti-OHACBC							
T_{max}，h	投与 1 日			0.0830	0.0830	0.0830	0.0830
	投与 14 日			0.0830	0.0830	0.0830	0.0830
C_{max}，ng/mL	投与 1 日			867	703	1480	1730
	投与 14 日			950	1000	1750	1990
$AUC_{0\text{-}tlast}$，ng·h/mL	投与 1 日			1300	1190	2410	2450
	投与 14 日			2050	1750	3780	3290
C_{max}/Dose[f]	投与 1 日			39.4	32.0	34.4	40.2
	投与 14 日			43.2	45.5	40.7	46.3
$AUC_{0\text{-}tlast}$/Dose[f]	投与 1 日			59.1	54.1	56.0	57.0
	投与 14 日			93.2	79.5	87.9	76.5

－：特記すべき所見なし，／：有意差検定の対照

a. 5 例の平均値.

b. 骨髄の小核評価用の陽性対照には，シクロホスファミドの 20mg/kg を採材約 24 時間前に 1 回静脈内投与した．同じく，末梢血の小核評価用の陽性対照には，マイトマイシン C の 2 又は 4mg/kg を採材約 48 時間前に 1 回腹腔内投与した.

c. 対照群と比較して有意な低値（Dunnett's test，$p < 0.05$）

d. 対照群と比較して有意な低値（Dunnett's test，$p < 0.01$）

e. 対照群と比較して有意な低値（Dunnett's test，$p < 0.001$）

f. NMK36 コールドラン品のフルシクロビン含量に基づくフルシクロビン量を Dose としている．NMK36 コールドラン品の 10 及び 20mL/kg/day は，それぞれ 22 及び 43μg/kg/day に相当する.

2.6.7.7E　反復投与毒性試験：重要な試験：NMK36 コールドラン品のイヌ 2 週間反復投与毒性試験

表題：FACBC cold-run formulation: 2 week intravenous administration toxicity study in the dog　　被験物質：NMK36 コールドラン品

動物種／系統／性：イヌ／Beagle／雌雄　　投与期間：2 週間　　試験番号：2789/018
投与開始時齢：約 13 箇月齢　　休薬期間：なし　　CTD 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：静脈内
特記事項：TK 評価を実施　　溶媒／投与形態：本剤と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度の溶液　　GLP 適用：適
無毒性量：5mL/kg/day

投与量，mL/kg/day		0（対照）		2.5		5	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
特記すべき所見							
死亡		0	0	0	0	0	0
一般状態		－	－	－	－	－	－
摂餌量		－	－	－	－	－	－
体重		－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－
尿検査		－	－	－	－	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査		－	－	－	－	－	－
剖検		－	－	－	－	－	－
器官重量		－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－
TK：anti-OHACBC							
T_{max}，h	投与 1 日			0.083	0.083～0.250	0.083	0.083
	投与 14 日			0.083	0.083	0.083	0.083
C_{max}，ng/mL	投与 1 日			339	348	600	650
	投与 14 日			491	516	815	852
$AUC_{0\text{-tlast}}$，ng·h/mL	投与 1 日			443	477	1440	1530
	投与 14 日			1320	1310	2710	3020

投与量，mL/kg/day		0（対照）		2.5		5	
動物数		雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
C_{max}/Dose[a]	投与 1 日			62.8	64.4	55.5	60.2
	投与 14 日			91.0	95.5	75.5	78.9
$AUC_{0\text{-}tlast}$/Dose[a]	投与 1 日			82.1	88.5	133	141
	投与 14 日			244	243	251	279

－：特記すべき所見なし

a. NMK36 コールドラン品のフルシクロビン含量に基づくフルシクロビン量を Dose としている．NMK36 コールドラン品の 2.5 及び 5mL/kg/day は，それぞれ 5.4 及び 10.8μg/kg/day に相当する．

2.6.7.8　in vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A　in vitro 遺伝毒性試験：フルシクロビンの細菌を用いる復帰突然変異試験

表題：anti-FACBC の細菌を用いる復帰突然変異試験　　被験物質：フルシクロビン塩酸塩

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：1　　試験番号：900326
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌　　プレート数：2　　CTD 記載箇所：4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9　　分析した細胞数/培養液：－
溶媒：生理食塩液　　細胞毒性：なし　　GLP 適用：適
処理：プレインキュベーション法　　遺伝毒性：なし　　処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月

代謝活性化	適用物質		用量，μg/plate	復帰変異コロニー数/plate（n＝2 の平均値）				
				Base-pair substitution type			Frameshift type	
				TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
なし	陰性対照	生理食塩液	0	116	8	33	21	8
	フルシクロビン塩酸塩		312.5	118	7	35	17	11
			625	110	8	26	19	7
			1250	122	5	25	15	7
			2500	115	7	27	20	10
			5000	113	9	26	18	8
	陽性対照	AF-2	0.01 又は 0.1	580	－	129	518	－
		NaN_3	0.5	－	464	－	－	－
		9AA	80	－	－	－	－	516
あり	陰性対照	生理食塩液	0	133	10	33	27	13
	フルシクロビン塩酸塩		312.5	135	7	37	25	14
			625	119	9	29	17	14
			1250	132	11	35	22	10
			2500	120	6	27	17	8
			5000	124	7	31	17	8
	陽性対照	2AA	0.5～10	923	299	879	449	121

－：実施せず
AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide，NaN_3：Sodium azide，9AA：9-Aminoacridine hydrochloride，2AA：2-Aminoanthracene

2.6.7.8B　in vitro 遺伝毒性試験：フルシクロビンのチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験

表題：anti-FACBC のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：フルシクロビン塩酸塩

試験の種類：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
細胞株：チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株（CHL/IU）
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9
溶媒：生理食塩液
処理：短時間処理法及び連続処理法

独立して実施した試験数：1
プレート数：1
分析した細胞数/1 濃度：200
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

試験番号：970226
CTD 記載箇所：4.2.3.3.1-2

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月

短時間処理法

代謝活性化	適用物質	適用量, μg/mL	数的異常				構造的異常									細胞生存割合，%
			倍数体	核内倍化	出現頻度, %	判定 [d]	陽性細胞 [e]	異常の種類						出現頻度 [e]，%	判定 [d]	
								gap	ctb	csb	cte	cse	frg			
なし	陰性対照 [a]	0	0	0	0	−	1（1）	0	1	0	0	0	0	0.5（0.5）	−	100
	フルシクロビン塩酸塩	425	1	0	0.5	−	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	−	97
		850	0	0	0	−	2（2）	0	2	0	0	0	0	1.0（1.0）	−	97
		1700	0	0	0	−	1（1）	0	1	0	0	0	0	0.5（0.5）	−	95
	陽性対照 [b]	0.1	1	0	0.5	−	105（105）	0	65	0	77	0	1	52.5（52.5）	＋	86
あり	陰性対照 [a]	0	0	0	0	−	2（2）	0	0	0	1	1	0	1.0（1.0）	−	100
	フルシクロビン塩酸塩	425	0	0	0	−	2（2）	0	1	0	1	1	0	1.0（1.0）	−	96
		850	0	0	0	−	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	−	96
		1700	1	0	0.5	−	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	−	94
	陽性対照 [c]	500	2	0	1.0	−	145（145）	0	71	0	127	3	0	72.5（72.5）	＋	82

gap：ギャップ，ctb：染色分体型分断，csb：染色体型切断，cte：染色分体型交換，cse：染色体型交換，frg：断片化
a. 生理食塩液
b. マイトマイシン C
c. ジメチルニトロサミン
d. −：陰性（5.0%未満），±：疑陽性（5.0%以上 10.0%未満），＋：陽性（10.0%以上）
e. 括弧内はギャップを除いた場合の数値

連続処理法															
適用物質	適用量，μg/mL	数的異常				構造的異常									細胞生存割合，%
		倍数体	核内倍化	出現頻度，%	判定 [c]	陽性細胞 [d]	異常の種類						出現頻度 [d]，%	判定 [c]	
							gap	ctb	csb	cte	cse	frg			
陰性対照 [a]	0	0	0	0	－	1（1）	0	0	0	0	1	0	0.5（0.5）	－	100
フルシクロビン塩酸塩	425	0	0	0	－	2（2）	0	0	0	0	2	0	1.0（1.0）	－	98
	850	1	0	0.5	－	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	－	97
	1700	0	0	0	－	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	－	95
陽性対照 [b]	0.05	1	0	0.5	－	84（84）	0	39	0	61	0	0	42.0（42.0）	＋	87

gap：ギャップ，ctb：染色分体型分断，csb：染色体型切断，cte：染色分体型交換，cse：染色体型交換，frg：断片化

a. 生理食塩液

b. マイトマイシン C

c. －：陰性（5.0%未満），±：疑陽性（5.0%以上 10.0%未満），＋：陽性（10.0%以上）

d. 括弧内はギャップを除いた場合の数値

2.6.7.9　in vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9A　in vivo 遺伝毒性試験：フルシクロビンのラットにおける小核試験

表題：anti-FACBC のラットを用いる小核試験

被験物質：フルシクロビン塩酸塩

試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種／系統／性：ラット／SD／雄
週齢：7 週齢
評価した細胞：全赤血球及び多染性赤血球
分析細胞数/動物：1000 個（全赤血球），2000 個（多染性赤血球）
特記事項：なし
毒性／細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

投与スケジュール：24 時間間隔で 2 回
試料採取時間：最終投与後 24 時間
投与方法：静脈内
溶媒／投与形態：生理食塩液

試験番号：940126
CTD 記載箇所：4.2.3.3.2-1

GLP 適用：適
投与年月：20[redacted] 年[redacted] 月

被験物質	投与量，μg/kg	動物数	死亡	一般状態	RET 出現頻度[b]，%	MNPCE 出現頻度[b]，%
溶媒	0	雄 5	0		77.7 ± 2.27	0.06 ± 0.08
フルシクロビン塩酸塩	100	雄 5	0	－	78.5 ± 1.71	0.08 ± 0.07
	300	雄 5	0	－	76.8 ± 3.51	0.11 ± 0.10
	1000	雄 5	0	－	78.0 ± 2.17	0.06 ± 0.07
マイトマイシン C[a]	2000	雄 5	0		71.9 ± 2.83[c]	3.65 ± 0.52[d]

RET：網状赤血球，MNPCE：小核を有する多染性赤血球
－：特記すべき所見なし
a. 単回腹腔内投与
b. 5 例の平均値±標準偏差
c. 溶媒対照群と比較して，有意な低値（Student’s t-test，$p < 0.01$）
d. 溶媒対照群と比較して，有意な高値（Conditional binomial test，$p < 0.01$）

2.6.7.9B　in vivo 遺伝毒性試験：NMK36 減衰品のラットにおける小核試験

表題：Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats　　被験物質：NMK36 減衰品

試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種／系統／性：ラット／SD／雄
週齢：約 8 週齢
評価した細胞：多染性赤血球
分析細胞数/動物：2000 個以上
特記事項：なし
毒性／細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

投与スケジュール：24 時間間隔で 2 回
試料採取時間：最終投与後 24 時間
投与方法：静脈内
溶媒／投与形態：本剤と同等の pH，浸透圧及びマンニトール濃度の溶液

試験番号：3089/5
CTD 記載箇所：4.2.3.3.2-2
GLP 適用：適
投与年月：20[redacted] 年[redacted] 月

被験物質	投与量，mL/kg	動物数	死亡	一般状態	MNPCE 出現頻度[c]，%	PCE 出現頻度[d]，%
溶媒	0[b]	雄 6	0		0.16 ± 0.09	44.03
NMK36 減衰品	2	雄 6	0	－	0.11 ± 0.11	51.60
	7	雄 6	0	－	0.15 ± 0.06	50.70
	20	雄 6	0	－	0.23 ± 0.08	51.27
シクロホスファミド[a]	10（20mg/kg）	雄 6	0		2.21 ± 0.94[e]	37.00

MNPCE：小核を有する多染性赤血球，PCE：多染性赤血球
－：特記すべき所見なし
a. 単回強制経口投与
b. 溶媒を 20mL/kg で投与
c. 6 例の平均値±標準偏差
d. 6 例の平均値
e. 溶媒対照群と比較して，有意な高値（Chi-squared test，p≦0.001）

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし.

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

該当なし.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当なし.

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

該当なし.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当なし.

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：NMK36 コールドラン品

動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び動物数	特記すべき所見	試験番号
ウサギ／Japanese White	後耳介静脈内	3mL/部位（投与速度：1mL/分）	投与後 2 日群：雄 3 投与後 14 日群：雄 3	血管刺激性なし	700327
ウサギ／Japanese White	後耳介静脈周囲皮下	0.3mL/部位	投与後 2 日群：雄 3 投与後 14 日群：雄 3	血管周囲刺激性なし	700427

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17A その他の毒性試験：anti-OHACBC のラット単回投与毒性試験

被験物質：anti-OHACBC

動物種／系統	被験物質	投与方法	投与量	性別及び動物数／群	最大非致死量	概略の致死量	特記すべき所見	試験番号
ラット／SD	anti-OHACBC	静脈内	0，100，300，1000μg/kg	雄 10 雌 10	≧1000μg/kg	＞1000μg/kg	なし	400726

2.6.7.17B　その他の毒性試験：anti-OHACBC の細菌を用いる復帰突然変異試験

表題：anti-OHACBC の細菌を用いる復帰突然変異試験　　被験物質：anti-OHACBC

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9
溶媒：生理食塩液
処理：プレインキュベーション法
独立して実施した試験数：1
プレート数：2
分析した細胞数/培養液：－
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
試験番号：900426
CTD 記載箇所：4.2.3.7.6-2
GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月

代謝活性化	適用物質		用量，μg/plate	復帰変異コロニー数/plate（n＝2 の平均値）				
				Base-pair substitution type			Frameshift type	
				TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
なし	陰性対照	生理食塩液	0	113	9	48	28	8
	anti-OHACBC		312.5	132	8	51	33	9
			625	106	14	46	31	11
			1250	123	12	45	34	10
			2500	130	10	51	31	9
			5000	113	8	44	19	6
	陽性対照	AF-2	0.01 又は 0.1	555	－	114	499	－
		NaN_3	0.5	－	490	－	－	－
		9AA	80	－	－	－	－	485
あり	陰性対照	生理食塩液	0	124	7	55	35	12
	anti-OHACBC		312.5	117	10	53	30	15
			625	116	11	54	35	17
			1250	121	9	43	28	15
			2500	117	9	48	32	16
			5000	126	8	43	33	16
	陽性対照	2AA	0.5～10	1065	289	800	460	156

－：実施せず
AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide，NaN_3：Sodium azide，9AA：9-Aminoacridine hydrochloride，2AA：2-Aminoanthracene

2.6.7.17C　その他の毒性試験：anti-OHACBC のチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いる染色体異常試験

表題：anti-OHACBC のほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験　　被験物質：anti-OHACBC

試験の種類：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
細胞株：チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株（CHL/IU）
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9
溶媒：生理食塩液
処理：短時間処理法及び連続処理法

独立して実施した試験数：1
プレート数：1
分析した細胞数/1 濃度：200
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

試験番号：970326
CTD 記載箇所：4.2.3.7.6-3

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月

短時間処理法

代謝活性化	適用物質	適用量, μg/mL	数的異常				構造的異常									細胞生存割合，%
			倍数体	核内倍化	出現頻度, %	判定 [d]	陽性細胞 [e]	異常の種類						出現頻度 [e]，%	判定 [d]	
								gap	ctb	csb	cte	cse	frg			
なし	陰性対照 [a]	0	0	0	0	−	1（1）	0	1	0	0	0	0	0.5（0.5）	−	100
	anti-OHACBC	350	1	0	0.5	−	1（1）	0	1	0	0	0	0	0.5（0.5）	−	97
		700	3	0	1.5	−	2（2）	0	1	0	0	1	0	1.0（1.0）	−	98
		1400	1	0	0.5	−	2（2）	0	2	0	0	0	0	1.0（1.0）	−	98
	陽性対照 [b]	0.1	1	0	0.5	−	115（115）	0	65	0	95	0	0	57.5（57.5）	＋	89
あり	陰性対照 [a]	0	1	0	0.5	−	2（2）	0	1	0	0	1	0	1.0（1.0）	−	100
	anti-OHACBC	350	3	0	1.5	−	1（1）	0	0	0	1	0	0	0.5（0.5）	−	93
		700	3	0	1.5	−	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	−	97
		1400	2	0	1.0	−	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	−	97
	陽性対照 [c]	500	1	0	0.5	−	134（134）	0	55	0	123	3	0	67.0（67.0）	＋	77

gap：ギャップ，ctb：染色分体型分断，csb：染色体型切断，cte：染色分体型交換，cse：染色体型交換，frg：断片化
a. 生理食塩液
b. マイトマイシン C
c. ジメチルニトロサミン
d. −：陰性（5.0%未満），±：疑陽性（5.0%以上 10.0%未満），＋：陽性（10.0%以上）
e. 括弧内はギャップを除いた場合の数値

連続処理法															
適用物質	適用量，μg/mL	数的異常				構造的異常									細胞生存割合，%
		倍数体	核内倍化	出現頻度，%	判定 [c]	陽性細胞 [d]	異常の種類						出現頻度 [d]，%	判定 [c]	
							gap	ctb	csb	cte	cse	frg			
陰性対照 [a]	0	1	0	0.5	－	2（2）	0	2	0	0	0	0	1.0（1.0）	－	100
anti-OHACBC	350	0	0	0	－	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	－	98
	700	2	0	1.0	－	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	－	100
	1400	0	0	0	－	0（0）	0	0	0	0	0	0	0（0）	－	93
陽性対照 [b]	0.05	0	0	0	－	84（84）	0	44	0	59	0	0	42.0（42.0）	＋	82

gap：ギャップ，ctb：染色分体型分断，csb：染色体型切断，cte：染色分体型交換，cse：染色体型交換，frg：断片化

a. 生理食塩液

b. マイトマイシン C

c. －：陰性（5.0%未満），±：疑陽性（5.0%以上 10.0%未満），＋：陽性（10.0%以上）

d. 括弧内はギャップを除いた場合の数値

2.6.7.17D　その他の毒性試験：NMK36 コールドラン品の in vitro 溶血性試験

被験物質：NMK36 コールドラン品

試験系	試験方法	特記すべき所見	試験番号
ヒト血液	被験物質とヒト血液を 1：1 の比率で混合し，37℃で 1 分間インキュベーションした後，遠心分離した上清について，肉眼的観察及びヘモグロビン濃度の測定を行った．	肉眼的に溶血を認めず，ヘモグロビン濃度は溶媒対照である生理食塩液とで同程度であった．	090327