# ウパシタ静注透析用25μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用50μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用100μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用150μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用200μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用250μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用300μgシリンジ

## 第2部（モジュール2）

## 2.6.6 毒性試験の概要文

株式会社三和化学研究所

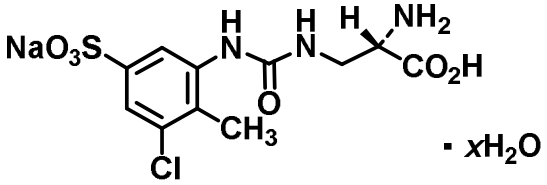
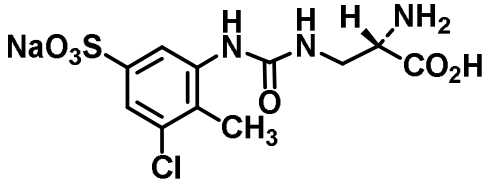
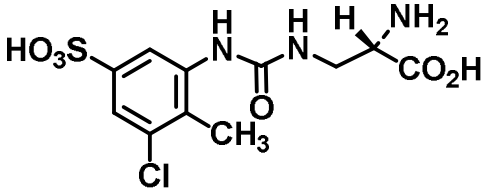
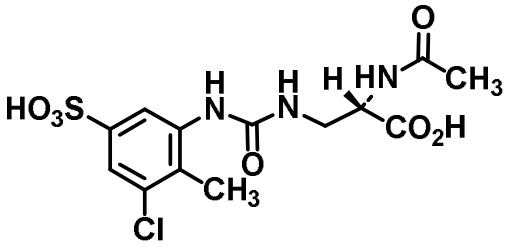
# 目　次

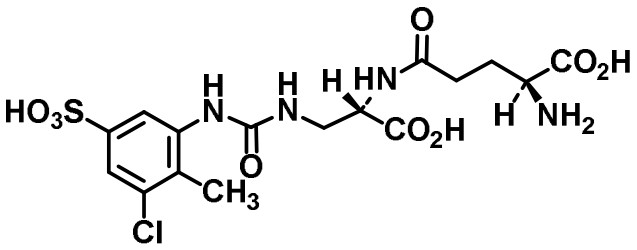
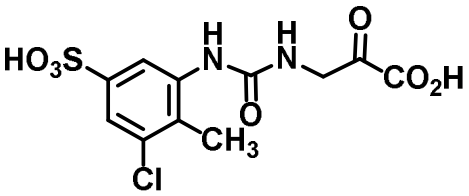
2.6.6　毒性試験の概要文 8
2.6.6.1　まとめ 8
2.6.6.1.1　単回投与毒性試験 9
2.6.6.1.2　反復投与毒性試験 9
2.6.6.1.2.1　ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 9
2.6.6.1.2.2　ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与 TK 試験 10
2.6.6.1.2.3　ラットを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 10
2.6.6.1.2.4　ラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 10
2.6.6.1.2.5　イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 10
2.6.6.1.2.6　イヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 11
2.6.6.1.2.7　イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 11
2.6.6.1.3　遺伝毒性試験 11
2.6.6.1.4　がん原性試験 11
2.6.6.1.4.1　マウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 11
2.6.6.1.4.2　ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験 11
2.6.6.1.5　生殖発生毒性試験 11
2.6.6.1.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 11
2.6.6.1.5.1.1　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 11
2.6.6.1.5.2　胚・胎児発生に関する試験 12
2.6.6.1.5.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 12
2.6.6.1.5.2.2　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 12
2.6.6.1.5.3　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 12
2.6.6.1.5.3.1　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 12
2.6.6.1.6　局所刺激性試験 12
2.6.6.1.7　その他の毒性試験 13
2.6.6.1.7.1　毒性発現の機序に関する試験 13
2.6.6.1.7.1.1　ラットを用いた Ca 補充試験 13
2.6.6.1.7.2　光毒性試験 13
2.6.6.2　単回投与毒性試験 14
2.6.6.2.1　ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験［資料 4.2.3.1-1］ 14

2.6.6.2.2 イヌを用いた急性毒性評価 ····· 14
2.6.6.3 反復投与毒性試験 ····· 15
2.6.6.3.1 ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-3］ ····· 15
2.6.6.3.2 ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与 TK 試験［資料 4.2.3.2-4］ 16
2.6.6.3.3 ラットを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-5］ ····· 16
2.6.6.3.4 ラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-6］ ····· 18
2.6.6.3.5 イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-8］ ····· 19
2.6.6.3.6 イヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-9］ ····· 20
2.6.6.3.7 イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-10］ ····· 21
2.6.6.4 遺伝毒性試験 ····· 22
2.6.6.4.1 *In vitro* 試験 ····· 22
2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験［資料 4.2.3.3.1-1］ ····· 22
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 4.2.3.3.1-2］ ····· 22
2.6.6.4.2 *In vivo* 試験 ····· 23
2.6.6.4.2.1 ラットを用いた小核試験［資料 4.2.3.3.2-1］ ····· 23
2.6.6.5 がん原性試験 ····· 23
2.6.6.5.1 マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）［資料 4.2.3.4.1-3］ ····· 23
2.6.6.5.2 マウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験［資料 4.2.3.4.1-4］ ····· 24
2.6.6.5.3 ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）［資料 4.2.3.4.1-6］ ····· 25
2.6.6.5.4 ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験［資料 4.2.3.4.1-7］ ····· 26
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
2.6.6.6.1.1 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 4.2.3.5.1-1］ ····· 27
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 ····· 28

2.6.6.6.2.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する投与量設定試験［資料4.2.3.5.2-1（参考資料）］ ····· 28
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 4.2.3.5.2-2] ····· 28
2.6.6.6.2.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する投与量設定試験［資料4.2.3.5.2-3（参考資料）］ ····· 29
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 4.2.3.5.2-4] ····· 30
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 ····· 31
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投与量設定試験［資料 4.2.3.5.3-1（参考資料）］ ···· 31
2.6.6.6.3.2 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 4.2.3.5.3-2］ ····· 31
2.6.6.7 局所刺激性試験 ····· 32
2.6.6.8 その他の毒性試験 ····· 33
2.6.6.8.1 毒性発現の機序に関する試験 ····· 33
2.6.6.8.1.1 ラットを用いた Ca 補充試験［資料 4.2.3.7.3-2（参考資料）］ ····· 33
2.6.6.8.2 光毒性試験［資料 4.2.3.7.7-1（参考資料）］ ····· 33
2.6.6.9 考察及び結論 ····· 34
2.6.6.9.1 単回投与毒性試験 ····· 34
2.6.6.9.2 反復投与毒性試験 ····· 34
2.6.6.9.2.1 薬理作用に基づく直接的影響 ····· 36
2.6.6.9.2.2 薬理作用に基づく二次的影響 ····· 37
2.6.6.9.2.3 ラット及びイヌにおける水晶体混濁 ····· 38
2.6.6.9.2.4 イヌにおける QT 間隔及び QTc の延長 ····· 38
2.6.6.9.2.5 イヌにおける嘔吐 ····· 38
2.6.6.9.2.6 ラットにおける死亡 ····· 38
2.6.6.9.2.7 ラットにおける心筋症 ····· 39
2.6.6.9.2.8 ラットにおける胆管上皮肥大 ····· 39
2.6.6.9.2.9 ラットにおける腺胃びらん ····· 40
2.6.6.9.3 遺伝毒性試験 ····· 41
2.6.6.9.4 がん原性試験 ····· 41
2.6.6.9.5 生殖発生毒性試験 ····· 42
2.6.6.10 図表 ····· 43
2.6.6.11 参考文献 ····· 44

SK-1403 及び代謝物の構造一覧

| 略号，記号 | 項目 | 説明 |
|---|---|---|
| SK-1403<br>ウパシカルセトナトリウム水和物<br>Upacicalcet Sodium Hydrate | 化学名： | Monosodium<br>3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate hydrate<br>3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム　水和物 |
| | 構造式： |  |
| | 分子式： | $C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S \cdot xH_2O$ |
| | 分子量： | - |
| SK-1403 脱水物<br>ウパシカルセトナトリウム<br>Upacicalcet Sodium | 化学名： | Monosodium<br>3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonate<br>3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸一ナトリウム |
| | 構造式： |  |
| | 分子式： | $C_{11}H_{13}ClN_3NaO_6S$ |
| | 分子量： | 373.75 |
| SK-1403 遊離体<br><br>ウパシカルセト<br>Upacicalcet | 化学名： | 3-({[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid<br>3-({[(2*S*)-2-アミノ-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸 |
| | 構造式： |  |
| | 分子式： | $C_{11}H_{14}ClN_3O_6S$ |
| | 分子量： | 351.76 |
| M1<br>SK-1403 遊離体のアセチル抱合体 | 化学名： | 3-({[(2*S*)-2-Acetamido-2-carboxyethyl]carbamoyl}amino)-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid<br>3-({[(2*S*)-2-アセトアミド-2-カルボキシエチル]カルバモイル}アミノ)-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸 |
| | 構造式： |  |
| | 分子式： | $C_{13}H_{16}ClN_3O_7S$ |
| | 分子量： | 393.80 |

| 略号，記号 | 項目 | 説明 |
|---|---|---|
| M2<br>SK-1403 遊離体のグルタミン酸抱合体 | 化学名： | 3-{[({(2*S*)-2-[(4*S*)-4-amino-4-carboxybutyl-1-oxo]amino}-2-carboxyethyl)carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid<br>3-{[({(2*S*)-2-[(4*S*)-4-アミノ-4-カルボキシブチル-1-オキソ]アミノ}-2-カルボキシエチル)カルバモイル]アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸 |
| | 構造式： |  |
| | 分子式： | $C_{16}H_{21}ClN_4O_9S$ |
| | 分子量： | 480.88 |
| M3<br>SK-1403 遊離体の酸化的脱アミノ化体 | 化学名： | 3-{[(2-Oxo-2-carboxyethyl)carbamoyl]amino}-5-chloro-4-methylbenzenesulfonic acid<br>3-{[(2-オキソ-2-カルボキシエチル)カルバモイル]アミノ}-5-クロロ-4-メチルベンゼンスルホン酸 |
| | 構造式： |  |
| | 分子式： | $C_{11}H_{11}ClN_2O_7S$ |
| | 分子量： | 350.73 |

SK-1403 については, 特に断りのない限り添加量及び投与量は SK-1403 脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として，試料中の濃度は SK-1403 遊離体（ウパシカルセト）濃度として表記

**略号一覧表**

| 略号 | 略号内容 |
|---|---|
| APTT | Activated partial thromboplastin time<br>活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AUC | Area under the concentration-time curve　濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours<br>0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to the last time of measurable concentration<br>0 時間から測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積 |
| CaSR | Calcium-sensing receptor　カルシウム感知受容体 |
| $C_{max}$ | Maximum drug concentration　最高薬物濃度 |
| hERG | Human ether-a-go-go related gene　ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 |
| PTH | Parathyroid hormone　副甲状腺ホルモン |
| QTc | Corrected QT interval　補正 QT |
| TK | Toxicokinetics　トキシコキネティクス |

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### 2.6.6.1 まとめ

SK-1403 の安全性を評価する目的で，ラットを用いた単回投与毒性試験，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験，細菌，ほ乳類培養細胞及びラットを用いた遺伝毒性試験，マウス及びラットを用いたがん原性試験，ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験並びにその他の毒性試験として毒性発現機序に関する試験（Ca 補充試験）を実施した。主な毒性試験の投与経路は臨床適用経路である静脈内投与とし，がん原性試験は長期の静脈内投与が困難であるため皮下投与で実施した。これらの主要な毒性試験は GLP に適合した試験であり，ICH ガイドラインに準拠して実施した。実施した毒性試験の一覧を表 2.6.6.1－1 に示す。

**表 2.6.6.1－1 毒性試験の一覧**

| 試験の種類及び期間 | 投与経路 | 動物種/系統，細菌又は細胞 | GLP |
|---|---|---|---|
| 単回投与毒性試験 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 反復投与毒性試験 | | | |
| 2 週間（雄試験） | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 非適用 |
| 2 週間（雌試験） | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 非適用 |
| 4 週間 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 4 週間（TK 試験） | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 13 週間 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 26 週間 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 2 週間（用量設定試験） | 静脈内 | イヌ/ビーグル | 非適用 |
| 4 週間 | 静脈内 | イヌ/ビーグル | 適用 |
| 13 週間 | 静脈内 | イヌ/ビーグル | 適用 |
| 39 週間 | 静脈内 | イヌ/ビーグル | 適用 |
| 遺伝毒性試験 | | | |
| 復帰突然変異試験 | *In vitro* | ネズミチフス菌及び大腸菌 | 適用 |
| 染色体異常試験 | *In vitro* | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 | 適用 |
| 小核試験 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| がん原性試験 | | | |
| 2 週間（用量設定試験） | 皮下 | マウス/B6C3F1/Crl | 非適用 |
| 2 週間（投与部位への影響検討） | 皮下 | マウス/B6C3F1/Crl | 非適用 |
| 13 週間（用量設定試験） | 皮下 | マウス/B6C3F1/Crl | 適用 |
| 104 週間 | 皮下 | マウス/B6C3F1/Crl | 適用 |
| 2 週間（用量設定試験） | 皮下 | ラット/F344/DuCrlCrlj | 非適用 |
| 13 週間（用量設定試験） | 皮下 | ラット/F344/DuCrlCrlj | 適用 |
| 104 週間 | 皮下 | ラット/F344/DuCrlCrlj | 適用 |

**表 2.6.6.1−1　毒性試験の一覧（続き）**

| 試験の種類及び期間 | 投与経路 | 動物種/系統，細菌又は細胞 | GLP |
|---|---|---|---|
| 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 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験） | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 非適用 |
| 胚・胎児発生に関する試験 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| 胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験） | 静脈内 | ウサギ/Kbl:NZW | 非適用 |
| 胚・胎児発生に関する試験 | 静脈内 | ウサギ/Kbl:NZW | 適用 |
| 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（用量設定試験） | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 非適用 |
| 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 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 適用 |
| その他の毒性試験 | | | |
| 毒性発現の機序に関する試験 | | | |
| Ca 補充予備試験 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 非適用 |
| Ca 補充試験 | 静脈内 | ラット/Crl:CD(SD) | 非適用 |

### 2.6.6.1.1　単回投与毒性試験

ラットでは SK-1403 の単回投与毒性試験（投与量：1000 及び 2000 mg/kg）を実施し，2000 mg/kg まで単回静脈内投与したが，死亡動物は見られなかった。一般状態の変化として，1000 mg/kg 以上で半眼及び尿量増加，2000 mg/kg で活動性低下及び腹臥が見られた。しかしながら，4 週間反復静脈内投与 TK 試験（投与量：10，100 及び 1000 mg/kg）において 1000 mg/kg を初回投与後に雄 1 例が死亡した。死亡動物では異常行動（跳躍及び疾走）及び腹臥が見られた。

イヌでは SK-1403 の単回投与毒性試験を実施しなかったが，用量設定試験として実施した 2 週間反復静脈内投与毒性予備試験（投与量：1，10，100 及び 1000 mg/kg）の初回投与後の結果に基づいて急性毒性を評価した。1000 mg/kg まで静脈内投与したが，死亡動物は見られなかった。一般状態の変化として，100 mg/kg 以上で嘔吐が見られた。

以上より，ラット及びイヌの静脈内投与による概略の致死量はそれぞれ 1000 mg/kg 及び 1000 mg/kg 超と推定された。

### 2.6.6.1.2　反復投与毒性試験

#### 2.6.6.1.2.1　ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

SK-1403 の 10，100 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した。また，投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設定し回復性を検討した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物は見られなかった。100 mg/kg/日以上で眼球（水晶体の混濁），胃（腺胃粘膜のびらん）及び投与部位［尾：出血の程度並びに線維化の頻度及び程度の増加（1000 mg/kg/日のみ），出血の頻度の増加］への影響が見られた。無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された。回復性試験では，2 週間の休薬後においても水晶体の混濁が見られたが，

その他の変化は回復性が認められた。

#### 2.6.6.1.2.2　ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与 TK 試験

SK-1403 の 10，100 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した。投与初日及び 28 日にそれぞれ別の個体から TK 採血を実施し，SK-1403 及びその代謝物（M1 及び M2）の血漿中濃度を測定した。

SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1 及び M2 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差は見られなかった。また，反復投与による影響も認められなかった。

#### 2.6.6.1.2.3　ラットを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

SK-1403 の 10, 100 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回 13 週間静脈内投与した。また，投与期間終了後に 4 週間の休薬期間を設定し回復性を検討した。

1000 mg/kg/日で雄 1 例が死亡した。100 mg/kg/日以上で眼球［水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁の頻度の増加，水晶体の変性（1000 mg/kg/日のみ）］及び投与部位［尾：血管内膜の肥厚（1000 mg/kg/日のみ），血管周囲の出血及び線維化の増強］への影響，1000 mg/kg/日で体重，胃（腺胃のびらんの増強）及び肝臓（胆管上皮の肥大）への影響が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された。回復性試験では，4 週間の休薬後においても水晶体前皮質の限局性混濁及び肝臓の胆管上皮の肥大が見られたが，その他の変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

#### 2.6.6.1.2.4　ラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

SK-1403 の 10, 100 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回 26 週間静脈内投与した。また，投与期間終了後に 8 週間の休薬期間を設定し回復性を検討した。

1000 mg/kg/日で雄 2 例が死亡した。100 mg/kg/日以上で眼球［水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁の頻度の増加，水晶体の変性（1000 mg/kg/日のみ)］，肝臓（胆管上皮の肥大）及び心臓（心筋症の増強）への影響，1000 mg/kg/日で体重，摂餌量，胃（腺胃のびらんの増強），大腿骨（骨梁の増加）及び投与部位（尾：血管内膜の肥厚，血管周囲の出血及び線維化の増強，血管の再疎通，血管/血管周囲の変性・壊死の増強，表皮の潰瘍）への影響が認められた。無毒性量は 10 mg/kg/日と推定された。回復性試験では，8 週間の休薬後においても水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁が見られたが，その他の変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

#### 2.6.6.1.2.5　イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

SK-1403 の 3，30 及び 300 mg/kg/日をイヌに 1 日 1 回 4 週間静脈内投与した。また，投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設定し回復性を検討した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物は見られなかった。30 mg/kg/日以上で嘔吐及び補正 QT（以下，QTc）の延長，300 mg/kg/日で QT 間隔の延長が見られた。無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された。回復性試験では，SK-1403 投与により見られた全ての変化は消失し，回復性が認められた。

#### 2.6.6.1.2.6　イヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

SK-1403 の 3，30 及び 300 mg/kg/日をイヌに 1 日 1 回 13 週間静脈内投与した。また，投与期間終了後に 4 週間の休薬期間を設定し回復性を検討した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物は見られなかった。30 mg/kg/日以上で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び/又は ST 間隔の延長，300 mg/kg/日で水晶体の縫合線混濁が見られた。無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された。回復性試験では，4 週間の休薬後においても水晶体の縫合線混濁が見られたが，その他の変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

#### 2.6.6.1.2.7　イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

SK-1403 の 3，30 及び 300 mg/kg/日をイヌに 1 日 1 回 39 週間静脈内投与した。また，投与期間終了後に 4 週間の休薬期間を設定し回復性を検討した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物は見られなかった。30 mg/kg/日以上で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び/又は ST 間隔の延長，300 mg/kg/日で水晶体の縫合線混濁及び皮質部混濁が見られた。無毒性量は 3 mg/kg/日と推定された。回復性試験では，4 週間の休薬後においても水晶体の縫合線混濁及び皮質部混濁が見られたが，その他の変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

### 2.6.6.1.3　遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した。いずれの試験結果も陰性であったため，遺伝毒性を示さないと考えられた。

### 2.6.6.1.4　がん原性試験

#### 2.6.6.1.4.1　マウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験

SK-1403 の 15，50 及び 150 mg/kg/日をマウスに 1 日 1 回 104 週間皮下投与した。

SK-1403 にがん原性は認められなかった。

#### 2.6.6.1.4.2　ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験

SK-1403 の 15，50 及び 150 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回 104 週間皮下投与した。

SK-1403 にがん原性は認められなかった。

### 2.6.6.1.5　生殖発生毒性試験

#### 2.6.6.1.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

##### 2.6.6.1.5.1.1　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

SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回，雌雄ともに交配前 2 週間及び交配期間を通して雄は剖検前日まで，雌は妊娠 7 日まで反復静脈内投与した。

親動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。また，初期胚発生に及ぼす影響も認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日，初期胚発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定

された。

#### 2.6.6.1.5.2　胚・胎児発生に関する試験

##### 2.6.6.1.5.2.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回，妊娠 7 日から 17 日まで反復静脈内投与した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響及び胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された。

##### 2.6.6.1.5.2.2　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

SK-1403 の 10，30 及び 100 mg/kg/日をウサギに 1 日 1 回，妊娠 6 日から 18 日まで反復静脈内投与した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，100 mg/kg/日で排糞量の減少，体重増加抑制，摂餌量の減少及び腎臓の退色が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響として，100 mg/kg/日の 1 例に SK-1403 投与の二次的影響（母動物への一般毒性学的影響に起因する全身状態の悪化に伴う変化）と考えられる流産が認められた。胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日，胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された。

#### 2.6.6.1.5.3　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

##### 2.6.6.1.5.3.1　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

SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日をラットに 1 日 1 回，妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復静脈内投与した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日以上で妊娠期の摂餌量の減少，1000 mg/kg/日で妊娠期の体重増加抑制が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。出生児に及ぼす影響として，100 mg/kg/日以上で発育抑制（体重増加抑制），生後初期の生存性低下，水晶体前皮質及び核に限局性混濁，1000 mg/kg/日で死産児数の高値，血中 Ca 濃度の低下，オープンフィールド内での総行動距離及び立ち上がり回数の増加が見られた。しかし，外表分化，感覚・反射機能，学習機能及び生殖機能に対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日，出生児に関する無毒性量は 100 mg/kg/日未満と推定された。

#### 2.6.6.1.6　局所刺激性試験

投与部位に対する局所刺激性は，ラット及びイヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験で実施した投与部位の肉眼的観察（剖検）及び病理組織学的検査により評価した。SK-1403 は臨床使用において投与部位に対して局所刺激性を示す可能性は低いと考えられた。

### 2.6.6.1.7　その他の毒性試験

#### 2.6.6.1.7.1　毒性発現の機序に関する試験

##### 2.6.6.1.7.1.1　ラットを用いた Ca 補充試験

SK-1403 の 1000 mg/kg/日を雄ラットに 3 週間反復静脈内投与し，同時に Ca 補充のためグルコン酸 Ca を 150 mg/kg/h で持続静脈内投与し，水晶体混濁と血中 Ca 濃度との関連を検討した。

Ca 補充による血中 Ca 濃度の低下抑制により水晶体混濁の発現が抑制された。したがって，SK-1403 の反復静脈内投与による水晶体混濁は，血中 Ca 濃度の低下による二次的影響と考えられた。

#### 2.6.6.1.7.2　光毒性試験

SK-1403 は紫外可視光領域（290～700 nm）において極大吸収を示さず，当該領域において最大吸光度を示す波長でのモル吸光係数は 657（メタノールに溶解時）及び 369 L $mol^{-1}$ $cm^{-1}$（pH7.4 緩衝液に溶解時）であったことから，光毒性試験の実施は不要と考えられた。

### 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静脈内投与毒性試験［資料 4.2.3.1-1］

1 群雌雄各 5 匹の Crl:CD(SD)ラットに SK-1403 を単回静脈内投与した。用量は，2000 及び 1000 mg/kg を設定した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

いずれの投与群においても死亡動物は見られず，体重及び剖検では SK-1403 投与に起因した変化は認められなかった。

一般状態観察において，1000 mg/kg 群の雌及び 2000 mg/kg 群の雌雄で半眼が，1000 及び 2000 mg/kg 群の雌雄で尿量増加が見られた。さらに，2000 mg/kg 群の雌雄では，活動性低下及び腹臥も見られた。これら全ての症状は，投与 60 分後までに消失した。

以上より，本試験における SK-1403 の概略の致死量は 2000 mg/kg 超と推定された。

#### 2.6.6.2.2 イヌを用いた急性毒性評価

SK-1403 のイヌにおける急性毒性は，用量設定試験として実施した 2 週間反復静脈内投与毒性予備試験（参考資料 4.2.3.2-7）の初回投与後の結果に基づいて評価した。同試験では，1 群雌雄各 2 匹のビーグル犬に SK-1403 を静脈内投与した。用量は，1000 mg/kg を最高用量とし，以下，100，10 及び 1 mg/kg を設定した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

いずれの投与群においても初回投与後に死亡動物は見られず，体重及び摂餌量では SK-1403 投与に起因した変化は認められなかった。

初回投与時の一般状態観察において，100 及び 1000 mg/kg 群の雌雄で嘔吐が投与操作中及び/又は投与終了直後から投与終了 30 分後まで見られた。

以上より，イヌの静脈内投与における SK-1403 の概略の致死量は 1000 mg/kg 超と推定された。

### 2.6.6.3 反復投与毒性試験

#### 2.6.6.3.1 ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-3］

SK-1403 の 10，100 及び 1000 mg/kg/日を 1 群雌雄各 10 匹の Crl:CD(SD)ラットに 4 週間反復静脈内投与し，その毒性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，対照群及び 1000 mg/kg/日群に雌雄各 5 匹の 2 週間休薬群を設け，変化の回復性を検討した。

投与量は，ICH M3（R2）ガイダンスで投与限界量として許容される 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 100 及び 10 mg/kg/日を設定した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物はなく，一般状態，体重及び摂餌量では SK-1403 投与による影響は認められなかった。なお，一般状態観察において，1000 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で高濃度の投与液が尾静脈外に漏れたことが原因と考えられる尾の紫斑が見られたが，翌日には消失していた。

眼科学的検査において，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で水晶体の混濁が見られた。

摂水量測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で高値が見られた。また，尿検査において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で尿量の高値又は高値傾向，尿比重及び尿 pH の低値又は低値傾向が見られた。さらに，血液生化学的検査において，100 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 Ca の低値，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で血漿中 P の高値が見られた。これらの摂水量，尿量，尿比重，尿 pH 並びに血漿中 Ca 及び P の変化は，SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，尿検査において，1000 mg/kg/日群の雌雄で尿中 Na 及び Cl 排泄量の低値が見られた。血液生化学的検査においても 100 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 Cl の低値，1000 mg/kg/日群の雌雄でクレアチニン及び BUN の高値が見られ，腎臓への影響が示唆された。しかし，腎臓に組織学的変化は見られなかったことから，軽微な影響と考えられた。尿中ウロビリノーゲンの陽性傾向が見られたが，肝臓の組織学的変化を伴っていないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

血液学的検査において，1000 mg/kg/日群の雄で網状赤血球数の高値，雌で APTT の延長が見られた。しかし，他の赤血球系パラメータに変化は見られず，いずれの変化も軽微であることから，毒性学的意義は低いと考えられた。

血液生化学的検査において，上述の Ca，P，Cl，クレアチニン及び BUN の変化に加えて 1000 mg/kg/日群の雌雄で ALT，雄で AST の高値，雌で ALP の低値が見られたが，いずれの変化も軽微であり，肝臓の組織学的変化を伴っていないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

剖検において，100 mg/kg/日以上の群の雌で腺胃粘膜の黒色斑又は褐色斑が見られた。また，1000 mg/kg/日群の雄で腺胃粘膜の暗褐色点が見られた。投与部位には肉眼的変化は見られなかった。

臓器重量測定において，1000 mg/kg/日群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の高値，雌で胸腺の絶対及び相対重量の低値が見られた。しかし，いずれの変化も組織学的変化を伴っていないことから，毒性学的意義は低いと考えられた。

病理組織学的検査において，剖検で腺胃粘膜の黒色斑又は褐色斑が見られた動物に腺胃粘膜の軽微～軽度のびらんが認められた。投与部位（尾）では，100 mg/kg/日群の雌で出血の

頻度の増加，1000 mg/kg/日群の雌で線維化及び出血の頻度及び程度の増加が見られた。しかし，投与部位での変化は限局的なものであり，対照群にも同様に見られる変化であった。

回復性試験では，水晶体の混濁が継続して見られたが，その他の変化には回復性が認められた。

以上より，100 mg/kg/日以上で水晶体の混濁及び腺胃粘膜のびらんが認められたことから，本試験における SK-1403 の無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と推定された。

### 2.6.6.3.2 ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与 TK 試験［資料 4.2.3.2-4］

SK-1403 の 10，100 及び 1000 mg/kg/日を 1 群雌雄各 12 匹の Crl:CD(SD)ラットに 4 週間反復静脈内投与した際の血漿中薬物濃度を測定した。対照群は雌雄各 6 匹とし，生理食塩液を同様に投与した。各群半数は投与初日に，残りの半数は投与 28 日に TK 採血を実施し，SK-1403，M1 及び M2 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与初日に 1000 mg/kg/日群の雌雄で，投与 28 日に 1000 mg/kg/日群の雄で，投与 5 分後又は 10 分後採血以降に異常行動（跳躍及び疾走），発声，腹臥/横臥，浅呼吸，自発運動の亢進又は自発運動の低下が見られた。このうち投与初日の雄 1 例及び投与 28 日の雄 1 例は投与 1 時間後採血以前に死亡した。その他の動物に見られた異常行動は投与 1 時間後採血までに回復した。

血漿中薬物濃度測定では，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1 及び M2 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差は見られなかった。また，投与初日と投与 28 日の比較ではほぼ同様の値を示しており，反復投与による影響は認められなかった。

### 2.6.6.3.3 ラットを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-5］

SK-1403 の 10，100 及び 1000 mg/kg/日を 1 群雌雄各 10 匹の Crl:CD(SD)ラットに 13 週間反復静脈内投与し，その毒性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。対照群及び 1000 mg/kg/日群に雌雄各 5 匹の 4 週間休薬群を設け，変化の回復性を検討した。また，対照群に雌雄各 4 匹，10 及び 100 mg/kg/日群に雌雄各 7 匹並びに 1000 mg/kg/日群に雌雄各 9 匹をサテライト群として設定し，投与初日，投与 6 週（投与 42 日）及び 13 週（投与 91 日）に SK-1403 及びその代謝物（M1，M2 及び M3）の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）において 100 及び 1000 mg/kg/日群で水晶体混濁及び腺胃粘膜のびらんが見られたが，10 mg/kg/日群では SK-1403 投与による毒性変化は認められなかったことから，本試験でも 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 100 及び 10 mg/kg/日を設定した。

投与 6 日に 1000 mg/kg/日群で雄 1 例が死亡した。死亡動物では投与 10 分後に間代性痙攣及び腹臥/横臥が見られた。剖検所見に著変は認められず，病理組織学検査でも大脳及び小脳の軽微な出血が見られたが，明らかな死因を示唆する所見は見られなかった。

生存動物の一般状態，摂餌量，血液学的検査及び臓器重量では，SK-1403 投与の影響は認められなかった。

体重測定において，1000 mg/kg/日群の雄で投与 35 日以降増加抑制が見られた。

眼科学的検査において，100 mg/kg/日群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁の頻度の増加が見られた。また，病理組織学的検査において，1000 mg/kg/日群の雄で水晶体の変性が見られた。

摂水量測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で高値が見られた。また，尿検査において，全ての SK-1403 投与群の雄で尿量の高値及び尿浸透圧の低値，全ての SK-1403 投与群の雌雄で尿中 Ca 排泄量の高値，10 及び 100 mg/kg/日群の雌雄並びに 1000 mg/kg/日群の雌で尿中 P 排泄量の高値が見られた。さらに，血液生化学的検査において，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で血漿中 Ca の低値，100 mg/kg/日群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 P の高値が見られた。これらの摂水量，尿量，尿浸透圧，尿中 Ca 及び P 排泄量並びに血漿中 Ca 及び P の変化は，SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，尿検査において，1000 mg/kg/日群の雌でタンパク質陽性例の増加傾向，1000 mg/kg/日群の雌雄で潜血強陽性例の増加, 沈渣中に小円形上皮細胞の出現並びに尿中 Na 及び Cl 排泄量の低値，1000 mg/kg/日群の雄で尿中 K 排泄量の高値が見られた。血液生化学的検査においても 100 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 Cl の低値，1000 mg/kg/日群の雌雄でクレアチニンの高値並びに 1000 mg/kg/日群の雄で BUN の高値及び血漿中 K の低値が見られ，腎臓への影響が示唆された。しかし，腎臓に組織学的変化は見られなかったことから，軽微な影響と考えられた。

剖検において，1000 mg/kg/日群の雌で腺胃の暗赤色巣の出現頻度の増加が見られた。

病理組織学的検査において，上述の眼球に加えて副腎，胃，肝臓及び投与部位（尾）への影響が認められた。副腎では，1000 mg/kg/日群の雄で球状帯の肥大が見られた。同群では尿量の高値，尿浸透圧の低値並びに尿中及び血漿中電解質の変動が見られており，電解質バランスの不均衡により球状帯の肥大が生じることが知られていることから，電解質の変動に関連した変化と考えられた。胃では，1000 mg/kg/日群の雌雄で腺胃のびらんの増強が見られた。肝臓では，1000 mg/kg/日群の雌雄で胆管上皮の肥大が見られたが，軽微な変化であり，関連する血液生化学的検査の変動及び退行性病変は認められなかったことから，肝臓への影響は軽微なものと考えられた。投与部位（尾）では，1000 mg/kg/日群の雌雄で血管内膜の肥厚，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で血管周囲の出血の増強，100 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で血管周囲の線維化の増強が見られ，これらは高濃度の SK-1403 投与による影響と考えられた。

回復性試験では，眼科学的検査において，投与期間中に認められた水晶体前皮質の限局性混濁が継続して見られた。また，病理組織学的検査において，1000 mg/kg/日群の雌で肝臓の胆管上皮の肥大が投与期間終了時と同程度に見られた。その他の投与期間中又は終了時に認められた変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

血漿中薬物濃度測定では，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった。

以上より，100 mg/kg/日以上で眼球及び投与部位（尾）への影響が認められたことから，本試験における SK-1403 の無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と推定された。

### 2.6.6.3.4 ラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-6］

SK-1403 の 10, 100 及び 1000 mg/kg/日を 1 群雌雄各 12 匹の Crl:CD(SD)ラットに 26 週間反復静脈内投与し，その毒性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。対照群及び 1000 mg/kg/日群に雌雄各 6 匹の 8 週間休薬群を設け，変化の回復性を検討した。また，対照群に雌雄各 4 匹，10 及び 100 mg/kg/日群に雌雄各 7 匹並びに 1000 mg/kg/日群に雌雄各 9 匹をサテライト群として設定し，投与初日，投与 13 週（投与 89 日）及び 26 週（投与 180 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，ラット 13 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.3）において 1000 mg/kg/日群で雄 1 例の死亡，体重，副腎，胃，肝臓及び腎臓への影響，100 mg/kg/日以上の群で眼球及び投与部位への影響が認められたことから，本試験でも 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 100 及び 10 mg/kg/日を設定した。

投与 72 及び 111 日に 1000 mg/kg/日群で雄 2 例が死亡した。死亡動物では投与 5 又は 10 分後に間代性痙攣及び腹臥/横臥が見られた。剖検及び病理組織学的検査において，明らかな死因を示唆する所見は見られなかった。

生存動物の一般状態及び臓器重量では，SK-1403 投与による影響は認められなかった。

体重及び摂餌量測定において，1000 mg/kg/日群の雄で投与 14 日以降摂餌量の低値を伴う体重増加抑制が見られた。

眼科学的検査において，100 mg/kg/日群の雄及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁の頻度の増加が見られた。また，病理組織学的検査において，1000 mg/kg/日群の雌雄で水晶体の変性が見られた。

摂水量測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で高値が見られた。また，尿検査において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で尿量の高値，尿浸透圧の低値及び尿中 Ca 排泄量の高値，10 及び 100 mg/kg/日群の雌雄で尿中 P 排泄量の高値が見られた。さらに，血液生化学的検査において，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で血漿中 Ca の低値，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で血漿中 P の高値が見られた。これらの摂水量，尿量，尿浸透圧，尿中 Ca 及び P 排泄量並びに血漿中 Ca 及び P の変化は，SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，尿検査において，1000 mg/kg/日群の雌でタンパク質陽性例の増加傾向，1000 mg/kg/日群の雄で沈渣中に赤血球の出現（+3），尿中 K 排泄量の高値及び尿中 Cl 排泄量の低値，1000 mg/kg/日群の雌雄で潜血強陽性例の増加及び沈渣中に小円形上皮細胞の出現頻度の増加が見られた。血液生化学的検査においても 1000 mg/kg/日群の雌雄で BUN 及びクレアチニンの高値並びに血漿中 Cl の低値が見られ，腎臓への影響が示唆された。しかし，腎臓に組織学的変化は見られなかったことから，軽微な影響と考えられた。

血液学的検査において，1000 mg/kg/日群の雌で白血球数及びリンパ球数の高値，1000 mg/kg/日群の雌雄でフィブリノーゲンの高値が見られた。これらの変化は，後述する投与部位（尾）の炎症性変化に関連した変化と考えられた。

血液生化学的検査において，上述の Ca，P，Cl，BUN 及びクレアチニンに加えて 100 mg/kg/日群の雌及び 1000 mg/kg/日群の雌雄で ALP の高値，1000 mg/kg/日群の雌で γ-GTP の高値が見られた。これらの変化は，後述する肝臓の変化との関連性が考えられた。

剖検において，1000 mg/kg/日群の雌で腺胃の暗赤色巣の出現頻度の増加が見られた。

病理組織学的検査において，上述の眼球に加えて心臓，胃，肝臓，大腿骨（骨髄）及び投与部位（尾）への影響が認められた。心臓では，100 mg/kg/日以上の群の雄で心筋症の増強が見られた。胃では，1000 mg/kg/日群の雌で腺胃のびらんの増強が見られた。肝臓では，100 mg/kg/日以上の群の雌で胆管上皮の肥大が見られた。大腿骨（骨髄）では，1000 mg/kg/日群の雌で骨梁の増加が見られ，SK-1403 の薬理作用に基づく副甲状腺ホルモン（以下，PTH）低下に関連する変化と推察された。投与部位（尾）では，1000 mg/kg/日群の雌雄で血管内膜の肥厚，血管周囲の出血及び血管周囲の線維化の増強並びに血管の再疎通，1000 mg/kg/日群の雄で血管/血管周囲の変性・壊死の増強及び表皮の潰瘍が見られ，これらは高濃度の SK-1403 投与による影響と考えられた。

回復性試験では，眼科学的検査において，投与期間中に認められた水晶体前皮質の限局性又はび漫性混濁が継続して見られた。その他の投与期間中又は終了時に認められた変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

血漿中薬物濃度測定では，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差及び反復投与による影響は認められなかった。

以上より，100 mg/kg/日以上で眼球，肝臓及び心臓への影響が認められたことから，本試験における SK-1403 の無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg/日と推定された。

### 2.6.6.3.5 イヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-8］

SK-1403 の 3，30 及び 300 mg/kg/日を 1 群雌雄各 3 匹のビーグル犬に 4 週間反復静脈内投与し，その毒性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。対照群及び 300 mg/kg/日群にそれぞれ雌雄各 2 匹の 2 週間休薬群を設け，変化の回復性を検討した。また，投与初日及び 28 日に SK-1403，M1 及び M2 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性予備試験（参考資料 4.2.3.2-7）において 100 及び 1000 mg/kg/日群で嘔吐が見られ，1000 mg/kg/日群では高頻度であったことから，本試験では 300 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 30 及び 3 mg/kg/日を設定した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物はなく，体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，剖検，臓器重量及び病理組織学的検査では SK-1403 投与の影響は認められなかった。

一般状態観察において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で嘔吐及び流涎が投与中又は投与終了 30 分後まで見られた。嘔吐の発現頻度は，投与期間の初期に比較して後期には減少する傾向を示した。

心電図検査において，30 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌雄で QTc の延長，300 mg/kg/日群の雌雄で QT 間隔の延長が見られた。

血液生化学的検査において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で Ca の低値，300 mg/kg/日群の雌雄で P の高値が見られた。また，血漿中 Ca の経時的測定において，全ての SK-1403 投与群で投与初日及び 28 日の投与後に継続的な低値が見られた。これらの血漿中 Ca 及び P の変化は SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，300 mg/kg/日群の雌雄で Cl の低値が見られたが，軽微な変化であった。また，同群の雌 1 例で

ALP の高値が見られたが，関連する臓器の組織学的変化を伴っていなかった。したがって，これらの変化はいずれも毒性学的意義は低いと考えられた。

なお，剖検及び病理組織学的検査において，対照群を含む各群で投与操作に起因する変化が投与部位に見られたが，SK-1403 の局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

回復性試験では，SK-1403 投与により見られた全ての変化は消失し，回復性が認められた。

血漿中薬物濃度測定では，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1 及び M2 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差は見られなかった。また，反復投与による影響も認められなかった。

以上より，30 mg/kg/日以上で嘔吐及び QTc の延長が見られたことから，本試験における SK-1403 の無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と推定された。

### 2.6.6.3.6 イヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-9］

SK-1403 の 3，30 及び 300 mg/kg/日を 1 群雌雄各 3 匹のビーグル犬に 13 週間反復静脈内投与し，その毒性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。対照群及び 300 mg/kg/日群にそれぞれ雌雄各 2 匹の 4 週間休薬群を設け，変化の回復性を検討した。また，投与初日，投与 6 週（投与 42 日）及び 13 週（投与 91 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.5）において 30 及び 300 mg/kg/日群で嘔吐及び QTc の延長が見られたが，3 mg/kg/日群では SK-1403 投与による毒性変化は認められなかったことから，本試験でも 300 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 30 及び 3 mg/kg/日を設定した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物はなく，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，剖検，臓器重量及び病理組織学的検査では SK-1403 投与の影響は認められなかった。

一般状態観察において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で嘔吐が投与中～投与終了 30 分後に見られた。嘔吐の発現頻度は，投与期間の初期に比較して後期には減少する傾向を示した。3 mg/kg/日群の雌及び 30 mg/kg/日以上の群の雌雄で軽度又は高度の流涎が見られた。流涎の発現頻度及びその程度は，投与量に伴って増強しており，SK-1403 投与の影響を示唆する変化と考えられるが，曝露量が最も高いと考えられる投与終了直後に消失すること及び唾液腺に組織学的変化が見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。

眼科学的検査において，300 mg/kg/日群の雌雄で水晶体の縫合線混濁が見られた。

心電図検査において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で QT 間隔，QTc 及び/又は ST 間隔の延長が見られた。

血液生化学的検査において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で Ca の低値，30 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌雄で P の高値が見られた。また，血漿中 Ca の経時的測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で投与期間を通じて継続的な低値が見られ，投与 42 日及び 91 日の検査では 30 mg/kg/日以上の群で投与前から低値が見られた。さらに，PTH 濃度測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄全例で投与終了 0.5 時間後の値は 0 pg/mL であったことから，血漿中 Ca 及び P の変化は SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で Cl の低値が見られたが，血漿中

の Na 及び K の変化を伴わない単独の変動であること，尿検査に変化が見られないこと，また腎臓においても組織学的変化が見られなかったことから，本変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

回復性試験では，水晶体の縫合線混濁が投与期間中に見られた動物に同程度に認められた。その他の投与期間中又は終了時に認められた変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

血漿中薬物濃度測定では，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差は認められなかった。また，反復投与により M1 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が見られたが，SK-1403，M2 及び M3 に明らかな影響は認められなかった。

以上より，30 mg/kg/日以上で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び ST 間隔の延長が見られたことから，本試験における SK-1403 の無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と推定された。

### 2.6.6.3.7 イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験［資料 4.2.3.2-10］

SK-1403 の 3，30 及び 300 mg/kg/日を 1 群雌雄各 3 匹のビーグル犬に 39 週間反復静脈内投与し，その毒性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。対照群及び 300 mg/kg/日群にそれぞれ雌雄各 2 匹の 4 週間休薬群を設け，変化の回復性を検討した。また，投与初日，投与 26 週（投与 182 日）及び 39 週（投与 273 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，イヌ 13 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.6）において 30 及び 300 mg/kg/日群で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び ST 間隔の延長が見られ，さらに 300 mg/kg/日群では水晶体の縫合線混濁が見られたことから，本試験でも 300 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 30 及び 3 mg/kg/日を設定した。

投与及び休薬期間を通じて死亡動物はなく，体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，剖検，臓器重量及び病理組織学的検査では SK-1403 投与の影響は認められなかった。

一般状態観察において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で嘔吐が主に投与中～投与終了 30 分後に見られた。嘔吐の発現頻度は，投与期間の初期に比較して後期には減少する傾向を示した。3 mg/kg/日群の雌及び 30 mg/kg/日以上の群の雌雄で軽度又は高度の流涎が見られた。流涎の発現頻度及びその程度は，投与量に伴って増強しており，SK-1403 投与の影響を示唆する変化と考えられるが，曝露量が最も高いと考えられる投与終了直後に消失すること及び唾液腺に組織学的変化が見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。

眼科学的検査において，300 mg/kg/日群の雌雄で水晶体の縫合線混濁又は皮質部混濁が見られた。

心電図検査において，30 mg/kg/日群の雌及び 300 mg/kg/日群の雌雄で QT 間隔，QTc 及び/又は ST 間隔の延長が見られた。

血液生化学的検査において，30 mg/kg/日以上の群の雌雄で Ca の低値及び P の高値が見られた。また，血漿中 Ca の経時的測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で投与期間を通じて継続的な低値が見られ，投与 182 日及び 273 日の検査では 30 mg/kg/日以上の群で投与前から低値が見られた。さらに，PTH 濃度測定において，全ての SK-1403 投与群の雌雄ほぼ

全例で投与終了 0.5 時間後の値は 0 pg/mL であったことから，血漿中 Ca 及び P の変化は SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，3 mg/kg/日以上の群の雌雄（30 mg/kg/日群の雌を除く）で Cl の低値も見られたが，血漿中の Na 及び K の変化を伴わない単独の変動であること，尿検査に変化が見られないこと，また腎臓においても組織学的変化が見られなかったことから，本変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

回復性試験では，水晶体の縫合線混濁又は皮質部混濁が投与期間中に見られた動物に同程度に認められた。その他の投与期間中又は終了時に認められた変化は全て消失又は軽減し，回復性が認められた。

血漿中薬物濃度測定では，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，明らかな性差は認められなかった。また，反復投与により M1 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が見られたが，SK-1403，M2 及び M3 に明らかな影響は認められなかった。

以上より，30 mg/kg/日以上で嘔吐並びに QT 間隔，QTc 及び/又は ST 間隔の延長が見られたことから，本試験における SK-1403 の無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と推定された。

### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

#### 2.6.6.4.1 *In vitro* 試験

##### 2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験［資料 4.2.3.3.1-1］

ネズミチフス菌 TA100，TA1535，TA98 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2*uvrA* を用いて，代謝活性化系（ラット肝 S9）の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法により SK-1403 の遺伝子突然変異誘発性を検討した。SK-1403 の用量は ICH S2（R1）ガイダンスに基づき，代謝活性化系の非存在下の TA100 では 5000 μg/plate を最高用量とし，以下，2500，1250，625 及び 156 μg/plate の計 5 濃度，代謝活性化系の存在下の TA100 並びに代謝活性化系の非存在下及び存在下の他の 4 菌株では 5000 μg/plate を最高用量とし，以下，2500，1250，625，313 及び 156 μg/plate の計 6 濃度を設定した。

SK-1403 処理群では，代謝活性化系の有無にかかわらず，いずれの菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。なお，代謝活性化系の非存在下及び存在下のいずれにおいても析出及び菌の生育阻害は認められなかった。一方，陽性対照群では，いずれの菌株においても明らかな復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。

以上より，SK-1403 は遺伝子突然変異誘発性を示さないと考えられた。

##### 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 4.2.3.3.1-2］

チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株（CHL/IU 細胞）を用いて，代謝活性化系（ラット肝 S9）の存在下及び非存在下で 6 時間の短時間処理並びに代謝活性化系の非存在下で 24 時間の連続処理を行い，SK-1403 の染色体異常誘発性を検討した。SK-1403 の濃度は細胞増殖抑制試験の結果に基づき，3 処理法全て 374 μg/mL（1 mM）を最高濃度とし，以下，187，93.5 及び 46.8 μg/mL の計 4 濃度を設定した。

SK-1403 処理群では，代謝活性化系の有無にかかわらず，いずれの処理においても染色体異常を有する細胞の増加は認められなかった。なお，いずれの処理においても細胞増殖抑制及び析出は認められなかった。一方，陽性対照群では，染色体異常を有する細胞の明らかな

増加が認められた。

以上より，SK-1403 は染色体異常誘発性を示さないものと考えられた。

### 2.6.6.4.2 *In vivo* 試験

#### 2.6.6.4.2.1 ラットを用いた小核試験［資料 4.2.3.3.2-1］

SK-1403 の 500，1000 及び 2000 mg/kg を 1 群 5 匹の雄の Crl:CD(SD)ラットに単回静脈内投与し，染色体異常誘発性を検討した。予備試験で，投与後約 24 時間及び約 48 時間のいずれの骨髄塗抹標本においても，全ての SK-1403 投与群で明白な小核誘発頻度の上昇は認められなかった。このため，本試験では投与後約 24 時間に骨髄塗抹標本を作製し観察を行った。陰性対照群には生理食塩液を同様に投与し，陽性対照群にはマイトマイシン C　2 mg/kg を腹腔内に単回投与し，それぞれ投与後約 24 時間に骨髄塗抹標本を作製し観察を行った。採取した骨髄について，小核を有する幼若赤血球の出現頻度を評価した。なお，2000 mg/kg 群に雄 3 匹をサテライト群として設定し，投与後 5 及び 10 分に TK 測定を実施した。

小核を有する幼若赤血球の出現頻度において，全ての SK-1403 投与群では陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加を示さず，用量に依存した変化も認められなかった。また，TK 測定結果より SK-1403 投与による全身曝露が確認された。一方，陽性対照群では，小核を有する幼若赤血球数の明らかな増加が認められた。

以上より，SK-1403 は染色体異常誘発性を示さないと考えられた。

### 2.6.6.5 がん原性試験

げっ歯類に 104 週間反復静脈内投与することは技術的に困難であることから，血中動態が臨床適用経路に近いと想定される皮下投与を代替経路として選択した。

#### 2.6.6.5.1 マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）［資料 4.2.3.4.1-3］

マウスがん原性試験の投与量設定を目的として，SK-1403 の 50，150 及び 500 mg/kg/日を 1 群雌雄各 10 匹の B6C3F1/Crl マウスに 13 週間反復皮下投与した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，対照群に雌雄各 8 匹，各 SK-1403 投与群に雌雄各 48 匹をサテライト群として設定し，投与初日及び投与 13 週（投与 90 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，マウス 2 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）（参考資料 4.2.3.4.1-1）及び投与部位に対する影響の検討（参考資料 4.2.3.4.1-2）において投与部位に痂皮形成が見られるものの影響が軽微であった 500 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 150 及び 50 mg/kg/日を設定した。

一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査及び臓器重量において，SK-1403 投与による影響は見られなかった。

尿検査において，500 mg/kg/日群の雌雄で尿量の高値，150 mg/kg/日群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌雄で尿中 Ca 排泄量の高値，500 mg/kg/日群の雌で尿中 P 排泄量の高値が見られた。また，血液生化学的検査において，150 mg/kg/日群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 Ca の低値が見られた。これらの尿量，尿中 Ca 及び P 排泄量並びに血漿中 Ca の変化は，SK-1403

の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。

病理学的検査において，剖検で 500 mg/kg/日群の雌雄に投与部位（背部皮膚）の暗赤色巣の出現頻度の増加傾向が見られた。組織学的検査では同群の雌雄に投与部位（背部皮膚）の皮下の水腫を伴う出血及び皮下の線維化の増強が見られた。これらの変化は，高濃度の SK-1403 投与による影響と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加し，反復投与による影響は認められなかった。また，SK-1403，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，いずれの投与群も明らかな性差は認められなかった。M1 では，150 mg/kg/日群の $C_{max}$ は雄で雌に比べて低値が見られたが，その他の投与群では $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ ともに明らかな性差は認められなかった。

以上より，500 mg/kg/日で投与部位の皮下の水腫を伴う出血及び皮下の線維化の増強が見られたことから，マウスがん原性試験の最高用量は，150 mg/kg/日とすることが適当と考えられた。

### 2.6.6.5.2 マウスを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験［資料 4.2.3.4.1-4］

SK-1403 の 15，50 及び 150 mg/kg/日を 1 群雌雄各 52 匹の B6C3F1/Crl マウスに 104 週間反復皮下投与し，そのがん原性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，対照群に雌雄各 8 匹，各 SK-1403 投与群に雌雄各 48 匹をサテライト群として設定し，投与初日及び投与 26 週（投与 181 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，マウス 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）（2.6.6.5.1）において 500 mg/kg/日群では投与部位の皮下の水腫を伴う出血及び皮下の線維化の増強が見られ，104 週間の投与が困難と考えられたことから，本試験では 150 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 50 及び 15 mg/kg/日を設定した。

生存率，一般状態，表在性腫瘤，体重，摂餌量，眼科学的検査及び血液学的検査において，SK-1403 投与による影響は見られなかった。

血液生化学的検査において，全ての SK-1403 投与群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌で Ca の低値が見られた。また，全ての SK-1403 投与群の雄で P の高値が見られた。これらの変化は，SK-1403 の薬理作用に関連した変化と考えられた。

病理学的検査において，SK-1403 投与に起因する腫瘍性病変は見られなかった。非腫瘍性病変については，全ての SK-1403 投与群の雄で鉱質沈着が腎臓の皮質及び精巣の血管壁に見られた。投与部位（背部皮膚）では，剖検で 150 mg/kg/日群の雌雄に皮下の暗赤色巣が高頻度に見られた。組織学的検査では同群の雌雄に皮下組織の線維化，皮下出血及び皮下組織の細胞浸潤の出現頻度又は程度の増加が見られた。これら投与部位の変化は，SK-1403 の直接刺激による出血を伴う組織傷害とその修復を示唆する変化と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加した。SK-1403 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に性差は認められなかった。M1 では，50 及び 150 mg/kg/日群の $C_{max}$ において雄と比較して雌が高値，15 及び 50 mg/kg/日群の $AUC_{0\text{-}24h}$ において雌と比較して雄

が高値であった。M2 及び M3 では，M3 の投与 26 週の 150 mg/kg/日群を除く SK-1403 投与群の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ において雌と比較して雄が高値であった。また，反復投与により M1 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が見られたが，SK-1403，M2 及び M3 に明らかな影響は認められなかった。

以上より，SK-1403 をマウスに 104 週間反復投与しても，腫瘍性病変の誘発は見られず，SK-1403 はマウスにおいてがん原性を示さないと考えられた。

### 2.6.6.5.3 ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）[資料 4.2.3.4.1-6]

ラットがん原性試験の投与量設定を目的として，SK-1403 の 50，150 及び 500 mg/kg/日を 1 群雌雄各 10 匹の F344/DuCrlCrlj ラットに 13 週間反復皮下投与した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，対照群に雌雄各 4 匹及び各 SK-1403 投与群に雌雄各 8 匹をサテライト群として設定し，投与初日及び投与 13 週（投与 90 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，雄性 F344 ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）（参考資料 4.2.3.4.1-5）において体重増加抑制，摂餌量の低値及び病理組織学的検査における投与部位皮下への影響が見られた 1000 mg/kg/日の半量である 500 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 150 及び 50 mg/kg/日を設定した。

一般状態, 摂餌量及び眼科学的検査において, SK-1403 投与による影響は見られなかった。

体重測定において，全ての SK-1403 投与群の雄で体重増加抑制が見られ，投与 91 日の平均体重は対照群に対して 50 mg/kg/日群で 4%, 150 mg/kg/日群で 3%及び 500 mg/kg/日群で 7%減少した。

尿検査において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で尿量及び摂水量の高値，尿浸透圧の低値並びに尿中 Ca 排泄量の高値，50 mg/kg/日群の雌雄及び 150 mg/kg/日群の雌で尿中 P 排泄量の高値が見られた。また，血液生化学的検査において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で血漿中 Ca の低値，50 及び 150 mg/kg/日群の雄並びに 500 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 P の高値が見られた。これらの摂水量，尿量，尿浸透圧，尿中 Ca 及び P 排泄量並びに血漿中 Ca 及び P の変化は，SK-1403 の薬理作用に基づく変化であり，毒性学的意義は低いと考えられた。その他，尿検査において 500 mg/kg/日群の雌でタンパク質陽性例の増加傾向が見られた。血液生化学的検査においても全ての SK-1403 投与群の雌雄に血漿中 Cl の低値が見られ，腎臓への影響が示唆された。しかし，腎臓に組織学的変化は見られなかったことから，軽微な影響と考えられた。

血液学的検査において，500 mg/kg/日群の雌雄で赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値及び平均赤血球容積の低値並びに網状赤血球数及び血小板数の高値，500 mg/kg/日群の雌で白血球数及び好中球数の高値が見られた。これらの変化は投与部位の出血及び炎症性変化に起因する変化と考えられた。

血液生化学的検査において，上述の電解質・鉱質の変化に加えて 500 mg/kg/日群の雄で γ-GTP の高値が見られたが，肝臓に組織学的変化は認められなかった。

病理学的検査において，投与部位（背部皮膚），胃，大腿骨（膝関節及び骨髄），胸骨（骨髄）及び脾臓に SK-1403 投与による影響が認められた。投与部位（背部皮膚）では，剖検で

対照群を含む各群に暗赤色巣が見られた。組織学的検査では 50 mg/kg/日群の雄及び 150 mg/kg/日以上の群の雌雄に皮下出血の出現頻度及び程度の増加，全ての SK-1403 投与群の雌雄に皮下の単核球の細胞浸潤の出現頻度及び/又は程度の増加，50 mg/kg/日群の雌及び 150 mg/kg/日以上の群の雌雄に皮下の線維化が見られた。これらの変化の出現頻度及び/又は程度は 500 mg/kg/日群の雌雄で増強が見られた。500 mg/kg/日群の雌雄に皮下の黄色マクロファージの集簇が見られた。胃では，500 mg/kg/日群の雌雄に前胃のスポンジ様の上皮内水疱が見られた。また，大腿骨（膝関節及び骨髄）及び胸骨（骨髄）では 500 mg/kg/日群の雌雄に造血亢進，脾臓では同群の雄に髄外造血の出現頻度の増加が見られ，貧血に対する代償性変化と考えられた。その他，500 mg/kg/日群の雌に肝臓重量の高値が見られたが，肝臓に組織学的変化は認められなかった。

血漿中薬物濃度測定において，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加した。SK-1403，M1 及び M2 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に性差は認められなかった。M3 では，50 及び 150 mg/kg/日群の $AUC_{0\text{-}24h}$（投与 13 週）において雌と比較して雄が高値であったが，$C_{max}$ に性差は認められなかった。また，反復投与により SK-1403 及び M3 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が見られたが，M1 及び M2 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 並びに SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ に明らかな影響は認められなかった。

以上より，500 mg/kg/日で投与部位の変化の出現頻度及び程度が増強し，貧血所見も見られたことから，ラットがん原性試験の最高用量は，150 mg/kg/日とすることが適当と考えられた。

#### 2.6.6.5.4　ラットを用いた 104 週間皮下投与がん原性試験［資料 4.2.3.4.1-7］

SK-1403 の 15，50 及び 150 mg/kg/日を 1 群雌雄各 52 匹の F344/DuCrlCrlj ラットに 104 週間反復皮下投与し，そのがん原性を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，対照群に雌雄各 4 匹及び各 SK-1403 投与群に雌雄各 8 匹をサテライト群として設定し，投与初日及び投与 26 週（投与 178 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，ラット 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）（2.6.6.5.3）において 500 mg/kg/日群では投与部位の変化の出現頻度及び程度が高く，貧血も見られ，104 週間の投与が困難と考えられたことから，本試験では 150 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 50 及び 15 mg/kg/日を設定した。

生存率，一般状態，表在性腫瘤，摂餌量及び眼科学的検査において，SK-1403 投与による影響は見られなかった。

体重測定において，150 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制が見られた。

尿検査において，全ての SK-1403 投与群の雌雄で尿量及び摂水量の高値，尿浸透圧の低値並びに尿中 Ca 及び P 排泄量の高値が見られた。また，血液生化学的検査において，150 mg/kg/日群の雄及び 50 mg/kg/日以上の群の雌で血漿中 Ca の低値が見られた。一方，15 mg/kg/日群の雌雄で血漿中 Ca の高値が見られた。50 mg/kg/日以上の群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌で血漿中 P の高値が見られた。これらの摂水量，尿量，尿浸透圧，尿中 Ca 及び P 排泄量並びに血漿中 Ca 及び P の変化は，SK-1403 の薬理作用に関連した変化と考えられた。

血液学的検査において，150 mg/kg/日群の雌雄で網状赤血球数の高値，150 mg/kg/日群の雌でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値並びに血小板数の高値が見られた。これらの変化は投与部位の出血などに起因する変化と考えられた。

血液生化学的検査において，上述の Ca 及び P の変化に加えて全ての SK-1403 投与群の雌雄で Cl の低値が見られた。

病理学的検査において，SK-1403 投与に起因する腫瘍性病変は見られなかった。非腫瘍性病変については，全ての SK-1403 投与群の雌雄で鉱質沈着が心臓及び肺の動脈壁，腎臓の腎盂及び髄質並びに精巣の精細管に見られた。投与部位（背部皮膚）では，剖検で 150 mg/kg/日群の雌雄に皮下の暗赤色巣が高頻度に見られた。組織学的検査では 50 mg/kg/日以上の群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌に皮下組織の線維化の出現頻度及び程度の増加，150 mg/kg/日群の雌雄に皮下出血，皮下組織の褐色色素を有したマクロファージ及び皮下組織の細胞浸潤の出現頻度及び程度の増加が見られた。これら投与部位の変化は，SK-1403 の直接刺激による出血を伴う組織傷害とその組織修復を示唆する変化と考えられた。腎臓では，全ての SK-1403 投与群の雌雄に尿路上皮の過形成が見られ，鉱質沈着物の物理的刺激による変化と考えられた。副甲状腺では，全ての SK-1403 投与群の雌雄に肥大/過形成が見られ，SK-1403 の副甲状腺でのカルシウム感知受容体（以下，CaSR）作動作用に基づく PTH 分泌抑制に対する反応性変化と考えられた。

血漿中薬物濃度測定において，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，雌雄ともに投与量の増加に伴って増加した。SK-1403，M1 及び M2 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ に性差は認められなかった。M3 では，15 mg/kg/日群（投与 1 日及び 26 週），50 及び 150 mg/kg/日群（投与 26 週）の $AUC_{0\text{-}24h}$ において雌と比較して雄が高値であったが，$C_{max}$ に性差は認められなかった。また，反復投与により M3 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が見られたが，SK-1403，M1 及び M2 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 並びに SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ に明らかな影響は認められなかった。

以上より，SK-1403 をラットに 104 週間反復投与しても，腫瘍性病変の誘発は見られず，SK-1403 はラットにおいてがん原性を示さないと考えられた。

### 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 4.2.3.5.1-1］

SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日を 1 群雌雄各 20 匹の Crl:CD(SD)ラットに雌雄ともに交配前 2 週間及び交配期間を通して雄は剖検前日まで，雌は妊娠 7 日まで反復静脈内投与し，受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

投与量は，ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）において 100 及び 1000 mg/kg/日群で水晶体混濁及び腺胃粘膜のびらんが見られたが，一般状態，体重及び摂餌量には SK-1403 投与の影響は認められなかったことから，本試験では ICH S5（R2）ガイドラインで投与限界量として許容される 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 300 及び 100 mg/kg/日を設定した。

親動物に及ぼす一般毒性学的影響として，いずれの投与群においても死亡動物はなく，雌雄の一般状態及び剖検並びに雄の体重に SK-1403 投与の影響は認められず，雌の体重及び雌雄の摂餌量に毒性学的意義のある変化は見られなかった。

親動物の生殖機能に及ぼす影響として，いずれの投与群においても発情周期，交尾までに要した日数，交尾率及び受胎率並びに着床数，着床前死亡率及び着床率に SK-1403 投与の影響は認められず，発情期発現回数及び黄体数に毒性学的意義のある変化は見られなかった。

初期胚発生に及ぼす影響として，いずれの投与群においても死亡胚数，着床後死亡率及び生存胚数に SK-1403 投与の影響は認められなかった。

以上より，本試験における SK-1403 の親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日，初期胚発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された。

### 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・胎児発生に関する投与量設定試験［資料 4.2.3.5.2-1（参考資料）］

ラット胚･胎児発生に関する試験の投与量設定を目的として，SK-1403 の 10，100 及び 1000 mg/kg/日を 1 群 5 又は 6 匹の雌の Crl:CD(SD)ラットに着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠 7 日から 17 日まで反復静脈内投与した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

投与量は，ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）において 100 及び 1000 mg/kg/日群で水晶体混濁及び腺胃粘膜のびらんが見られたが，一般状態，体重及び摂餌量には SK-1403 投与の影響は認められなかったことから，本試験では ICH S5（R2）ガイドラインで投与限界量として許容される 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比 10 で除した 100 及び 10 mg/kg/日を設定した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，いずれの投与群においても死亡動物はなく，一般状態，体重，摂餌量及び剖検に異常は見られなかった。

母動物の生殖機能に及ぼす影響として，いずれの投与群においても妊娠末期における黄体数，着床数，着床前死亡率及び着床率に SK-1403 投与の影響は認められなかった。

胚・胎児発生に及ぼす影響として，いずれの投与群においても妊娠末期における着床後死亡率並びに生存胎児の数，性比及び体重に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，生存胎児の外表及び胎盤にも異常は見られなかった。

以上より，ラット胚・胎児発生に関する試験の投与量は，毒性試験ガイドラインで投与限界量として許容される 1000 mg/kg/日を高用量として設定することが適切と考えられた。

#### 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 4.2.3.5.2-2］

SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日を 1 群 18～20 匹の雌の Crl:CD(SD)ラットに着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠 7 日から 17 日まで反復静脈内投与し，胚･胎児発生に及ぼす影響を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，対照群に 5 匹及び各 SK-1403 投与群に 10 匹の交尾動物をサテライト群として設定し，各群の妊娠動物 3 匹について初回投与日（妊娠 7 日）及び最終投与日（妊娠 17 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，ラット胚・胎児発生に関する投与量設定試験（2.6.6.6.2.1）においていずれの投与群にも死亡動物は見られず，帝王切開所見及び生存胎児にも明らかな SK-1403 投与の影響は認められなかったことから，本試験では ICH S5（R2）ガイドラインで投与限界量として許容される 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 300 及び 100 mg/kg/日を設定した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，いずれの投与群においても死亡動物はなく，一般状態及び剖検に異常は見られなかったが，300 mg/kg/日以上の群で投与期間中に軽微な体重増加抑制及び摂餌量の低値傾向が見られた。

母動物の生殖機能に及ぼす影響として，いずれの投与群においても妊娠末期における黄体数，着床数，着床前死亡率及び着床率に SK-1403 投与の影響は認められなかった。

胚・胎児発生に及ぼす影響として，いずれの投与群においても妊娠末期における着床後死亡率並びに生存胎児の数，性比及び体重に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，生存胎児の外表，胎盤，内臓及び骨格形態並びに骨化進行度の指標とした胸骨分節，中手骨，中足骨及び仙尾椎骨の各骨化数にも SK-1403 投与による変化は見られなかった。

血漿中薬物濃度測定において，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，投与量の増加に伴って増加し，明らかな反復投与による影響は認められなかった。

以上より，本試験における SK-1403 の母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された。

#### 2.6.6.6.2.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する投与量設定試験［資料 4.2.3.5.2-3（参考資料）］

ウサギ胚・胎児発生に関する試験の投与量設定を目的として，SK-1403 の 30，100 及び 300 mg/kg/日を 1 群 5 又は 6 匹の雌のニュージーランドホワイト（Kbl:NZW）ウサギに着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠 6 日から 18 日まで反復静脈内投与した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

投与量は，非妊娠動物試験において 1000 mg/kg/日群で投与開始以降に体重及び摂餌量の顕著な減少並びに排糞量の減少が見られ，投与 5 日に 3 例中 2 例の死亡が確認された。一方，100 mg/kg/日以下の群では SK-1403 投与による明らかな異常は見られなかったことから，本試験では母動物に一般毒性学的影響が見られると予想される 300 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 100 及び 30 mg/kg/日を設定した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日群で 1 例が死亡した。死亡動物では投与開始から死亡前日まで体重の減少及び摂餌量の低値が見られた。また，同群では生存動物においても排糞量の減少，体重の減少傾向，摂餌量の低値及び剖検で 1 例に腎臓の退色が見られた。100 mg/kg/日群では排糞量の減少，体重の減少及び摂餌量の低値（摂餌廃絶を含む）が継続した 1 例に流産が発現したが，その他の個体では投与期間中に軽微な摂餌量低下が見られたのみで一般状態に異常は認められなかった。30 mg/kg/日群では 1 例に排糞量の減少並びに体重及び摂餌量の軽微な変化が見られたが，その他の個体では一般状態，体重及び摂餌量に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，血漿中 Ca の経時的測定において，全ての SK-1403 投与群で妊娠 6 及び 18 日に継続的な低値が見られた。

母動物の生殖機能に及ぼす影響として，100 mg/kg/日群の 1 例で流産が発現したが，本例では前述した一般毒性学的影響が認められていることから，この流産は全身状態の悪化による二次的影響と考えられた。いずれの投与群においても黄体数，着床数，着床前死亡率及び着床率に SK-1403 投与の影響は認められなかった。

胚・胎児発生に及ぼす影響として，いずれの投与群においても着床後死亡率並びに生存胎児の数，性比及び体重に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，生存胎児の外表，胎盤及び内臓に異常は見られなかった。

以上より，ウサギ胚・胎児発生に関する試験の投与量は，母動物に一般毒性学的影響が認められると予想される 100 mg/kg/日を高用量として設定することが適切と考えられた。

### 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 4.2.3.5.2-4］

SK-1403 の 10，30 及び 100 mg/kg/日を 1 群 19～22 匹の雌のニュージーランドホワイト（Kbl:NZW）ウサギに着床から硬口蓋閉鎖期に当たる妊娠 6 日から 18 日まで反復静脈内投与し，胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。また，各群の妊娠動物 3 匹について初回投与日（妊娠 6 日）及び最終投与日（妊娠 18 日）に SK-1403，M1，M2 及び M3 の血漿中薬物濃度を測定した。

投与量は，ウサギ胚・胎児発生に関する投与量設定試験（2.6.6.6.2.3）において 300 mg/kg/日群で母動物 1 例が死亡し，100 mg/kg/日群では 1 例で排糞量の減少，体重の減少及び摂餌量の低値が見られた後，流産が発現したことから，本試験では母動物に一般毒性学的な影響が予想される 100 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 30 及び 10 mg/kg/日を設定した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，100 mg/kg/日群で投与期間中に排糞量の減少（無便を含む），体重増加抑制及び摂餌量の低値が見られた。また，同群の 1 例で排糞量の減少（無便を含む），体重の減少及び摂餌量の低値（摂餌廃絶を含む）が継続して見られ，流産（妊娠 22 日）に至った。剖検では，100 mg/kg/日群で腎臓の退色が見られた。なお，対照群で 1 例死亡（妊娠 27 日）したが，偶発性の変化と考えられた。

母動物の生殖機能に及ぼす影響として，いずれの投与群においても妊娠末期における黄体数，着床数，着床前死亡率及び着床率に SK-1403 投与の影響は認められなかったが，100 mg/kg/日群の 1 例で流産が認められた。本例では前述した一般毒性学的影響が認められていることから，この流産は全身状態の悪化による二次的影響と考えられた。

胚・胎児発生に及ぼす影響として，いずれの投与群においても妊娠末期における着床後死亡率並びに生存胎児の数，性比及び体重に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，生存胎児の外表，胎盤，内臓及び骨格形態並びに骨化進行度の指標とした胸骨分節，中手骨，中足骨，指骨及び仙尾椎骨の各骨化数にも SK-1403 投与による変化は見られなかった。

血漿中薬物濃度測定において，SK-1403 投与による全身曝露が確認された。SK-1403，M1，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，投与量の増加に伴って増加した。また，反復投与により M1 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は増加する傾向が見られたが，SK-1403，M2 及び M3 の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ 並びに M1 の $C_{max}$ に明らかな影響は認められなかった。

以上より，本試験における SK-1403 の母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日，胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と推定さ

れた。

### 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投与量設定試験［資料 4.2.3.5.3-1（参考資料）］

ラット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の投与量設定を目的として，SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日を 1 群 6 匹の雌の Crl:CD(SD)ラットに胚の着床から離乳までの期間に当たる妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復静脈内投与した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

投与量は，ラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.2）において 300 及び 1000 mg/kg/日群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量の低値が見られたが，生殖機能及び胚・胎児発生には SK-1403 投与の影響は認められなかったことから，本試験では母動物に一般毒性学的な影響が予想される 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 300 及び 100 mg/kg/日を設定した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，いずれの投与群においても死亡動物はなく，一般状態及び剖検に異常は見られなかったが，300 mg/kg/日以上の群で妊娠期投与期間中に軽微な体重増加抑制及び摂餌量の低値が見られた。

母動物の生殖機能に及ぼす影響として，妊娠期間，出産率，着床痕数，出生児数，死産児数及び出生率に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，いずれの群においても分娩状態及び児集め，営巣，授乳などの哺育行動に異常は見られなかった。

出生児（F1）に及ぼす影響として，出生日の体重及び性比に SK-1403 投与の影響は認められず，外表異常を有する出生児はいずれの群にも見られなかった。また，出生児の生後の体重推移，生後 4 及び 21 日生存率並びに正向反射の反応時間，自由落下反射，瞳孔反射，Preyer 反射及び疼痛反射の各反射率に SK-1403 投与の影響は認められなかった。生後 21 日に実施した剖検では，いずれの群の出生児にも体外表，胸腔内及び腹腔内の主要器官・組織に肉眼的な異常は認められなかった。

以上より，ラット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の投与量は，ICH S5（R2）ガイドラインで投与限界量として許容される 1000 mg/kg/日を高用量として設定することが適切と考えられた。

#### 2.6.6.6.3.2　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 4.2.3.5.3-2］

SK-1403 の 100，300 及び 1000 mg/kg/日を 1 群 18 又は 20 匹の雌の Crl:CD(SD)ラットに胚の着床から離乳までの期間に当たる妊娠 7 日から授乳 20 日まで反復静脈内投与し，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に及ぼす影響を検討した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。

投与量は，ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する投与量設定試験（2.6.6.6.3.1）において 300 及び 1000 mg/kg/日群の母動物に妊娠期投与期間中の体重増加抑制及び摂餌量の低値が見られたが，母動物の生殖機能及び出生児（F1）には SK-1403 投与の影響は認められなかったことから，本試験では ICH S5（R2）ガイドラインで投与限界量とし

て許容される 1000 mg/kg/日を高用量とし，以下公比約 3 で除した 300 及び 100 mg/kg/日を設定した。

母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，いずれの投与群においても死亡動物はなく，一般状態及び剖検に SK-1403 投与の影響は認められなかったが，妊娠期投与期間中に 300 mg/kg/日群で摂餌量の低値，1000 mg/kg/日群で軽微な体重増加抑制及び摂餌量の低値が見られた。

母動物の生殖機能に及ぼす影響として，妊娠期間，出産率，着床痕数，出生率，出産児数及び出生児数に SK-1403 投与の影響は認められなかった。また，いずれの群においても分娩状態及び児集め，営巣，授乳などの哺育行動に異常は見られなかった。

出生児（F1）に及ぼす影響として，出生時における性比に SK-1403 投与の影響は認められず，外表異常を有する出生児はいずれの群にも見られなかった。しかし，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で出生日以降の体重に低値が見られ，100 mg/kg/日群の雌で生後 49 日まで，その他は生後 70 日まで対照群を下回って推移した。1000 mg/kg/日群で死産児数の高値が見られ，100 mg/kg/日以上の群で生後 4 日生存率に低値が見られた。1000 mg/kg/日群の雌雄で生後 21 日の血漿中 Ca に低値が見られ，1000 mg/kg/日群の雄でオープンフィールド内での総行動距離及び立ち上がり回数に高値が見られた。また，100 mg/kg/日以上の群の雌雄で水晶体前皮質及び核に限局性混濁が見られた。一方，外表分化，感覚・反射機能検査及び複式水 T 迷路検査では，SK-1403 投与の影響は認められなかった。生殖機能検査においては，雌雄の交尾までに要した日数，交尾率及び受胎率並びに妊娠中期観察における妊娠黄体数，着床数，着床率，胚死亡率（着床前/後），死亡胚数及び生存胚数に SK-1403 投与の影響は認められなかった。離乳時，行動検査終了時及び生殖機能検査終了時における剖検並びに離乳後に死亡した F1 動物の剖検では，SK-1403 投与の影響は認められなかった。生後 21 日の血漿中 SK-1403 濃度を別途測定した結果（参考資料 4.2.3.7.7-2），全ての SK-1403 投与群の出生児の血漿中に SK-1403 が検出された。

以上より，本試験における SK-1403 の母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日，出生児に関する無毒性量は 100 mg/kg/日未満と推定された。

### 2.6.6.7 局所刺激性試験

投与部位に対する局所刺激性は，ラット及びイヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験［投与液濃度：2，20 及び 200 mg/mL（ラット），2.6.6.3.1，0.6，6 及び 60 mg/mL（イヌ），2.6.6.3.5］で実施した投与部位の肉眼的観察（剖検）及び病理組織学的検査により評価した。ラットの投与部位（尾）に肉眼的変化は見られなかったが，病理組織学的検査において 20 mg/mL の濃度で出血の頻度の増加，200 mg/mL の濃度で線維化及び出血の頻度及び程度の増加が見られた。しかし，これらの変化は限局的なものであり，生理食塩液を投与した対照群にも同程度に見られた。イヌの投与部位に対する局所刺激性は 60 mg/mL の濃度まで認められなかった。臨床使用される SK-1403 の製剤中濃度は 0.3 mg/mL 以下であることから，臨床使用において SK-1403 が局所刺激性を示す可能性は低いと考えられた。

### 2.6.6.8　その他の毒性試験

#### 2.6.6.8.1　毒性発現の機序に関する試験

##### 2.6.6.8.1.1　ラットを用いた Ca 補充試験［資料 4.2.3.7.3-2（参考資料）］

SK-1403 の 1000 mg/kg/日を 1 群 10 又は 12 匹の雄の Crl:CD(SD)ラットに 3 週間反復静脈内投与し，同時に Ca 補充のためグルコン酸 Ca を 150 mg/kg/h で持続静脈内投与し，水晶体混濁と血中 Ca 濃度との関連を検討した。

SK-1403 の投与量は，ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1）において水晶体混濁が高頻度で見られた 1000 mg/kg/日を設定した。グルコン酸 Ca 液の投与量は，ラット 2 週間反復静脈内投与による Ca 補充試験（予備試験）（参考資料 4.2.3.7.3-1）において血中 Ca 濃度の低下を抑制すると同時に，水晶体混濁の発現も抑制した 150 mg/kg/h を設定した。投与期間は，Ca を補充した時の高 Ca 血症を伴う動物の一般状態の悪化及び体重への影響を考慮した上で, SK-1403 投与による水晶体混濁と血中 Ca 濃度との関連の検討に適当と考えられる 3 週間とした。

投与 3 週に眼科学的検査を実施し，最終投与 4，8 及び 24 時間後の血漿中 Ca 濃度を測定した。投与期間終了の翌日に剖検し，眼球の病理組織学的検査を実施した。生理食塩液対照群には生理食塩液，SK-1403 単独群には SK-1403 の 1000 mg/kg/日を同様に 3 週間反復静脈内投与し，各群ともにグルコン酸 Ca の代わりに生理食塩液を持続静脈内投与した。

眼科学的検査において，水晶体前皮質の限局性混濁が SK-1403 単独群（1000/0 群）の 7/10 例に見られたが，SK-1403/グルコン酸 Ca 150 mg/kg/h 群では同様の所見は見られず，Ca 補充による発現抑制が認められた。眼球の病理組織学的検査では，水晶体の変性が SK-1403 単独群（1000/0 群）の 1/10 例に見られ，眼科学的検査での水晶体前皮質の限局性混濁に該当する所見と考えられた。

血漿中 Ca 濃度は，SK-1403 単独群（1000/0 群）では，生理食塩液対照群（0/0 群）に比べ低値であった。一方, SK-1403/グルコン酸 Ca 150 mg/kg/h 群では, 生理食塩液対照群 (0/0 群) に比べ高値又は高値傾向，SK-1403 単独群（1000/0 群）に比べ高値であり，十分に Ca が補充されていた。

以上より，Ca 補充による血中 Ca 濃度の低下抑制により水晶体混濁の発現が抑制されたことから，SK-1403 の反復静脈内投与による水晶体混濁は，血中 Ca 濃度の低下による二次的影響と考えられた。

#### 2.6.6.8.2　光毒性試験［資料 4.2.3.7.7-1（参考資料）］

SK-1403 の紫外可視光領域（290～700 nm）の吸収スペクトルを測定した結果，極大吸収を示さなかった。当該領域において最大吸光度を示す波長でのモル吸光係数は，657（メタノールに溶解時）及び 369 L $mol^{-1}$ $cm^{-1}$（pH7.4 緩衝液に溶解時）であった。光毒性の初期評価の基準であるモル吸光係数（1000 L $mol^{-1}$ $cm^{-1}$）[1]を超えないことから，光毒性試験の実施は不要と考えられた。

### 2.6.6.9 考察及び結論

#### 2.6.6.9.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験では, SK-1403 を 2000 mg/kg まで単回静脈内投与したが, 死亡動物は見られなかった。一般状態の変化として，1000 mg/kg 以上で半眼及び尿量増加, 2000 mg/kg で活動性低下及び腹臥が見られた。しかしながら，ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与 TK 試験において 1000 mg/kg を初回投与後に雄 1 例が死亡した。死亡動物では異常行動（跳躍及び疾走）及び腹臥が見られた。

イヌを用いた単回投与毒性試験は実施しなかったが，用量設定試験として実施した 2 週間反復静脈内投与毒性予備試験の初回投与後の結果に基づいて急性毒性を評価した。SK-1403 を 1000 mg/kg まで静脈内投与したが，死亡動物は見られなかった。一般状態の変化として, 100 mg/kg 以上で嘔吐が見られた。

以上より，ラット及びイヌの静脈内投与による概略の致死量はそれぞれ 1000 mg/kg 及び 1000 mg/kg 超と推定された。

#### 2.6.6.9.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌへの SK-1403 の反復投与で認められた主な所見並びに最大臨床用量 300 μg を臨床適用用法, すなわち週 3 回, ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$C_{max}$：42.4 ng/mL, $AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比（AUC：ラット及びイヌの $AUC_{0\text{-}24h}$ の 7 倍値との比較）を表 2.6.6.9.2－1 に示す。

**表 2.6.6.9.2－1 ラット及びイヌへの SK-1403 反復投与で認められた主な所見と最大臨床用量に対する曝露比**

| 動物種/系統 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 反復投与で認められた主な所見 [a] | | 曝露比 [b] 上：$C_{max}$ 下：AUC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| ラット /Crl:CD (SD) | 4 週間 | ≧10 | 尿量↑，尿比重↓，尿 pH↓ | 尿量↑，尿比重↓，尿 pH↓ | 856<br>47 | 788<br>31 |
| | | ≧100 | 血中 P↑，水晶体混濁 | 血中 Ca↓，血中 P↑，水晶体混濁，腺胃びらん，尾：出血 | 9057<br>449 | 9410<br>385 |
| | | 1000 | 血中 Ca↓ | 尾：線維化 | 103302<br>5777 | 102594<br>5301 |

↑：増加，↓：減少

a：下線の付いた所見は薬理作用に基づく直接的影響であり，毒性所見としない。

b：最大臨床用量 300 μg を週 3 回，ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$C_{max}$：42.4 ng/mL，$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比［AUC：ラット及びイヌの $AUC_{0\text{-}24h}$（4 週：$AUC_{0\text{-}t}$）の 7 倍値との比較］を示した。

**表 2.6.6.9.2−1　ラットおよびイヌへの SK-1403 反復投与で認められた主な所見と最大臨床用量に対する曝露比（続き）**

| 動物種/系統 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 反復投与で認められた主な所見 [a] | | 曝露比 [b] 上：$C_{max}$ 下：AUC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| ラット /Crl:CD (SD) | 13 週間 | ≧10 | 尿量↑，尿浸透圧↓，<br>尿中 Ca 排泄量↑，<br>尿中 P 排泄量↑（1000 mg/kg/日除く） | 尿中 Ca 排泄量↑，<br>尿中 P 排泄量↑ | 986<br>59 | 1080<br>55 |
| | | ≧100 | 血中 Ca↓，血中 P↑，<br>水晶体混濁，<br>尾：血管周囲出血 | 血中 Ca↓，<br>尾：血管周囲出血/線維化 | 12335<br>625 | 12901<br>612 |
| | | 1000 | 死亡，体重増加量↓，<br>水晶体変性，腺胃びらん，<br>胆管上皮肥大，<br>尾：血管内膜肥厚，<br>血管周囲線維化 | 血中 P↑，水晶体混濁，<br>腺胃びらん，<br>胆管上皮肥大，<br>尾：血管内膜肥厚 | 110142<br>7657 | 106840<br>6977 |
| ラット /Crl:CD (SD) | 26 週間 | ≧10 | 尿量↑，尿浸透圧↓，<br>尿中 Ca 排泄量↑，<br>尿中 P 排泄量↑（1000 mg/kg/日除く） | 尿量↑，尿浸透圧↓，<br>尿中 Ca 排泄量↑，<br>尿中 P 排泄量↑（1000 mg/kg/日除く） | 1005<br>58 | 1007<br>50 |
| | | ≧100 | 血中 Ca↓，血中 P↑，<br>水晶体混濁，心筋症 | 血中 Ca↓，血中 P↑，ALP↑，<br>胆管上皮肥大 | 11203<br>632 | 11344<br>569 |
| | | 1000 | 死亡，体重増加量↓，<br>摂餌量↓，ALP↑，<br>水晶体変性，<br>尾：血管内皮肥厚，<br>血管周囲出血/線維化，<br>血管再疎通，<br>血管/血管周囲変性/壊死，<br>表皮潰瘍 | γ-GTP↑，水晶体混濁，<br>水晶体変性，腺胃びらん，<br>大腿骨骨梁増加，<br>尾：血管内皮肥厚，<br>血管周囲出血/線維化，<br>血管再疎通 | 108962<br>7249 | 109434<br>7204 |

↑：増加，↓：減少

a：下線の付いた所見は薬理作用に基づく直接的影響であり，毒性所見としない。

b：最大臨床用量 300 μg を週 3 回，ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$C_{max}$：42.4 ng/mL，$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比［AUC：ラットおよびイヌの $AUC_{0\text{-}24h}$（4 週：$AUC_{0\text{-}t}$）の 7 倍値との比較］を示した。

**表 2.6.6.9.2−1　ラット及びイヌへの SK-1403 反復投与で認められた主な所見と最大臨床用量に対する曝露比（続き）**

| 動物種/系統 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg/日) | 反復投与で認められた主な所見 [a] | | 曝露比 [b] 上：$C_{max}$ 下：AUC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| イヌ/ビーグル | 4 週間 | ≧3 | 血中 Ca*↓ | 血中 Ca*↓ | 304<br>31 | 387<br>34 |
| | | ≧30 | 嘔吐，QTc 延長 | 嘔吐 | 2571<br>301 | 2500<br>313 |
| | | 300 | 血中 P↑，QT 間隔延長 | 血中 P↑，QTc 延長，QT 間隔延長 | 27594<br>2900 | 25236<br>2900 |
| イヌ/ビーグル | 13 週間 | ≧3 | 血中 Ca*↓，PTH*↓ | 血中 Ca*↓，PTH*↓ | 295<br>32 | 290<br>36 |
| | | ≧30 | 血中 P↑，嘔吐，QTc 延長，QT 間隔延長，ST 間隔延長 | 嘔吐，QT 間隔延長，ST 間隔延長 | 2712<br>340 | 2500<br>356 |
| | | 300 | 水晶体混濁 | 水晶体混濁，血中 P↑，QTc 延長 | 21745<br>2696 | 29009<br>3013 |
| イヌ/ビーグル | 39 週間 | ≧3 | 血中 Ca*↓，PTH*↓ | 血中 Ca*↓，PTH*↓ | 304<br>36 | 269<br>38 |
| | | ≧30 | 血中 P↑，嘔吐 | 血中 P↑，嘔吐，QT 間隔延長，ST 間隔延長 | 2571<br>324 | 2807<br>335 |
| | | 300 | 水晶体混濁，QTc 延長，QT 間隔延長，ST 間隔延長 | 水晶体混濁，QTc 延長 | 21604<br>2786 | 26179<br>2945 |

↑：増加，↓：減少
a：下線の付いた所見は薬理作用に基づく直接的影響であり，毒性所見としない。
b：最大臨床用量 300 μg を週 3 回，ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$C_{max}$：42.4 ng/mL，$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比［AUC：ラット及びイヌの $AUC_{0\text{-}24h}$（4 週：$AUC_{0\text{-}t}$）の 7 倍値との比較］を示した。
*：経時的測定

ラットの死亡，心筋症，胆管上皮肥大，腺胃びらん及び投与部位（尾）の所見並びにイヌの嘔吐を除いたラット及びイヌの所見は，SK-1403 の薬理作用に基づく直接的又は二次的影響に起因すると考えられた。したがって，過度な薬理作用に対して注意することにより，SK-1403 のヒトにおける安全性を担保できると考えられた。以下に各所見の考察を記載した。

### 2.6.6.9.2.1　薬理作用に基づく直接的影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では，薬理作用に基づく影響として血中 Ca 濃度の低下，血中 P 濃度の増加，尿量の増加，尿比重又は尿浸透圧の低下，尿 pH の低下，尿中 Ca 排泄量の増加並びに尿中 P 排泄量の増加が見られた。

イヌを用いた反復投与毒性試験では，薬理作用に基づく影響として血中 PTH 濃度の低下，

血中 Ca 濃度の低下及び血中 P 濃度の増加が見られた。

上記の所見は，SK-1403 の薬理作用である CaSR 作動作用に起因すると考えられた。すなわち，副甲状腺での CaSR 作動作用に基づく PTH 分泌抑制により血中 PTH 濃度が低下する。PTH は，腎臓での Ca 再吸収を促進し，P 再吸収を抑制することが知られている[2]ことから，血中 Ca 及び P 濃度並びに尿中 Ca 排泄量の変化は，血中 PTH 濃度の低下に起因すると考えられた。また，尿中 P 排泄量の増加は，血中 P 濃度を正常範囲内に維持するための適応性変化と考えられた。さらに，腎臓の CaSR 活性化による抗利尿ホルモン阻害[2]及び $H^+$-ATPase 活性化を介した尿酸性化[3]が知られていることから，尿量，尿比重，尿浸透圧及び尿 pH の変化は，腎臓での CaSR 作動作用に起因すると考えられた。

### 2.6.6.9.2.2　薬理作用に基づく二次的影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では，薬理作用に基づく二次的影響として骨の所見（大腿骨骨梁増加）及び眼の所見（水晶体混濁，水晶体変性）が見られた。

イヌを用いた反復投与毒性試験では，薬理作用に基づく二次的影響として心電図変化（QT 間隔，QTc 及び ST 間隔の延長）及び眼の所見（水晶体混濁）が見られた。

上記の所見は，SK-1403 の薬理作用である CaSR 作動作用に基づく血中 PTH 及び Ca 濃度の低下に起因すると考えられた。これらの所見について，CaSR 作動作用を有する類薬（シナカルセト塩酸塩[4]，エテルカルセチド塩酸塩[5] [6]，エボカルセト[7]）での発現状況及び判断根拠を表 2.6.6.9.2.2－1 に示す。

**表 2.6.6.9.2.2－1　薬理作用に基づく二次的影響と考えられる所見**

| 所見 | 動物種 [a] | 類薬での発現状況 [b] | | | 判断根拠 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Cina | Etel | Evo | |
| 血中 PTH 濃度低下 | | | | | |
| 骨の所見 | ラット | ラット | － | ラット | PTH 欠損マウスにおける類似所見[8]<br>PTH の破骨細胞活性化による骨吸収促進[9] |
| 血中 Ca 濃度低下 | | | | | |
| 心電図変化<br>（QTc 延長等） | イヌ | サル | イヌ | サル | 血中 Ca 濃度低下による QTc 延長[10] [11] [12] [13] [14] |
| 眼の所見<br>（水晶体混濁等） | ラット，<br>イヌ | ラット | － | ラット | Ca 補充による SK-1403 誘発水晶体混濁の発現抑制（参考資料 4.2.3.7.3-2）<br>低 Ca 血症による早期の白内障発現[10]<br>CaSR 活性化変異マウスにおける発現[15] |

a：SK-1403 の非臨床毒性試験で所見が見られた動物種を記載した。
b：類薬の非臨床毒性試験で見られた所見に動物種，見られなかった所見に–を記載した。
Cina：シナカルセト塩酸塩，Etel：エテルカルセチド塩酸塩，Evo：エボカルセト

上記の血中 PTH 及び Ca 濃度の低下に起因する所見は，SK-1403 の臨床使用において過度

な薬理作用に対して注意することにより，薬理作用に基づく二次的影響を回避して安全に使用することが可能と考えられた。

#### 2.6.6.9.2.3　ラット及びイヌにおける水晶体混濁

ラットを用いた反復投与毒性試験では 100 mg/kg/日以上，イヌを用いた反復投与毒性試験では 300 mg/kg/日で水晶体混濁が見られた。

ヒト及び動物において，低 Ca 血症による水晶体障害が知られている[16] [17] [18]。SK-1403 を 1000 mg/kg/日で 3 週間反復静脈内投与したラットでは血中 Ca 濃度の低下及び水晶体混濁が見られたが，グルコン酸 Ca 液の静脈内持続投与により血中 Ca 濃度の低下を抑制すると水晶体混濁の発現も抑制された（2.6.6.8.1.1）。したがって，SK-1403 の反復静脈内投与による水晶体混濁は，血中 Ca 濃度の低下による二次的影響と考えられた。

#### 2.6.6.9.2.4　イヌにおける QT 間隔及び QTc の延長

イヌを用いた反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日以上で QT 間隔及び QTc の延長が見られた。これらの心電図変化に投与期間の長期化による増悪は見られず，回復性も認められた。また，病理組織学的検査において心臓に異常は見られなかった。

安全性薬理試験では，SK-1403 は 1000 μmol/L まで hERG チャネル電流（2.6.2.4.3.1）及びモルモットの心筋活動電位（2.6.2.4.3.2）に影響を及ぼさず，SK-1403 に直接的な QT 間隔の延長作用はないと考えられた。一方，低 Ca 血症のイヌでは ST 間隔の延長に伴う QT 間隔の延長が見られることが報告されており[19]，イヌ 13 及び 39 週間反復投与毒性試験において QT 間隔及び QTc の延長が見られた用量で ST 間隔の延長が見られている。以上のことから，SK-1403 投与による QT 間隔及び QTc の延長は，血中 Ca 濃度の低下による二次的影響と考えられた。

#### 2.6.6.9.2.5　イヌにおける嘔吐

イヌを用いた反復投与毒性試験では 30 mg/kg/日以上で嘔吐が主に投与中～投与終了 30 分後に見られた。嘔吐の発現頻度は，投与期間の初期に比較して後期には減少する傾向を示した。

嘔吐の発現機序について，SK-1403 は静脈内投与されていることから消化管粘膜への直接的刺激によるものではないと考えられた。消化管には CaSR が局在しており[20] [21] [22]，細胞外 $Ca^{2+}$濃度の変化を感知することにより種々の消化管機能を制御することが示唆されている[22] [23]。嘔吐は投与中～投与終了 30 分の間に見られており，CaSR 作動作用を有する類薬でもイヌやサルで嘔吐が見られている[4] [5]ことから，SK-1403 投与による嘔吐は，消化管に局在する CaSR への直接作用により発現した可能性が考えられた。また，血中 Ca 濃度の低下により嘔吐が生じることが報告されており[24]，SK-1403 の薬理作用である血中 Ca 濃度の低下に伴って発現した可能性も考えられた。

#### 2.6.6.9.2.6　ラットにおける死亡

ラットを用いた 13 及び 26 週間反復投与毒性試験では 1000 mg/kg/日の雄で死亡が認められ，死亡動物では投与 5～10 分後に間代性痙攣及び腹臥/横臥が見られた。剖検及び病理組織学的

検査ともに明らかな死因を示唆する所見は見られなかった。また，ラットを用いた 4 週間反復投与 TK 試験及び 13 週間反復投与毒性試験では 1000 mg/kg/日を投与後に TK 採血した動物で同様の所見［異常行動（跳躍及び疾走），間代性痙攣，腹臥/横臥などを伴う死亡］が見られた。

CaSR 作動作用を有する類薬でもラットやイヌで振戦又は痙攣が見られており[4] [5] [6]，低 Ca 血症により痙攣等の神経筋症状が生じることが知られている[10]ことから，SK-1403 投与による間代性痙攣を伴う死亡は，生理的変動を超える過度な血中 Ca 濃度の低下及びそれに続く全身状態の悪化に起因する可能性が考えられた。また，安全性薬理試験では SK-1403 の 1000 mg/kg までラット中枢神経系に対する影響は認められておらず（2.6.2.4.1），$^{14}$C-SK-1403 を 1 mg/kg で単回静脈内投与したラットでは中枢への薬物移行性は低く（$T_{max}$ 時点の大脳/血漿濃度比：雄 0.013，雌 0.010，2.6.4.4.1），全身オートラジオグラムでは大脳，小脳及び脊髄への放射能の分布も見られていない（2.6.4.4.2）。しかし，げっ歯類では脳の神経細胞において CaSR が発現しており[25]，神経細胞の CaSR 活性化は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の放出を増加させることが報告されている[26]。以上のことから，SK-1403 の高用量投与により発現する間代性痙攣を伴う死亡は，中枢神経系の CaSR に対する影響が関与している可能性も推察された。間代性痙攣を伴う死亡の発現は，死亡動物での間代性痙攣及び腹臥/横臥が投与後 10 分以内に見られ，AUC よりも血漿中濃度に依存していると考えられることから，$C_{max}$ を用いて安全域を求めた。ラット反復投与毒性試験における死亡に関する無毒性量は 100 mg/kg/日であり，$C_{max}$ は 384000～547000 ng/mL であった。これらの $C_{max}$ は，最大臨床用量（300 µg を週 3 回投与）におけるヒトの推定 $C_{max}$（42.4 ng/mL，2.7.2.3.2.2）の 9057～12901 倍であり，十分な安全域があると考えられた。

### 2.6.6.9.2.7　ラットにおける心筋症

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験では 100 mg/kg/日以上の雄で心筋症の増強が見られた。

PTH は心臓に対して心筋肥大の直接作用や不整脈の誘発作用が知られているが[27]，心保護作用も知られている[28] [29] [30] [31]。ラットでは加齢に伴って心筋症が発現し[32]，雄で顕著であることが知られている[33] [34]。したがって，SK-1403 の反復静脈内投与によるラットの心筋症の増強は，慢性的な血中 PTH 濃度の低下により心筋障害を受けやすい状態が持続したために発現したものと考えられた。イヌでは心筋傷害を含む退行性病変は認められていないことから，本変化には種差が存在すると考えられた。ラット 26 週間反復投与毒性試験における心筋症の増強に関する無毒性量は 10 mg/kg/日であり，$AUC_{0\text{-}24h}$ は 25400 ng·h/mL であった。この曝露量の 7 倍値（血液透析患者に SK-1403 を週 3 回投与した際の 1 週間の推定曝露量との比較のため算出）は，最大臨床用量におけるヒトの推定曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）の 58 倍であり，十分な安全域があると考えられた。

### 2.6.6.9.2.8　ラットにおける胆管上皮肥大

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 1000 mg/kg/日の雌雄，26 週間反復投与毒性試験では 100 mg/kg/日以上の雌で胆管上皮肥大が見られた。その発現頻度及び程度を表 2.6.6.9.2.8－1 に示す。

表 2.6.6.9.2.8－1　ラットにおける胆管上皮肥大の発現頻度及び程度

| 投与期間 | 投与量 | 0 mg/kg/日 | 10 mg/kg/日 | 100 mg/kg/日 | 1000 mg/kg/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| | グレード | ± | ± | ± | ± |
| 13 週間 | 雄 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/9 |
| | 雌 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 4/10 |
| 26 週間 | 雄 | 0/12 | NE | NE | 0/10 |
| | 雌 | 0/12 | 0/12 | 1/12 | 3/12 |

NE：検査せず

ラットで見られた胆管上皮肥大は，軽微な変化であること，投与期間の長期化によるグレード悪化がなかったこと，回復性があること，周囲肝細胞での組織学的変化が見られないことから，重篤な所見ではないと考えられた。ラットの肝細胞における CaSR 活性化は，胆汁流量を増やすことが報告されており[35]，CaSR 活性化による胆汁流量増加に基づく二次的影響により胆管上皮肥大が生じた可能性が推察された。ラット 26 週間反復投与毒性試験における胆管上皮肥大に関する無毒性量は雌で 10 mg/kg/日であり，$AUC_{0\text{-}24h}$ は 22000 ng·h/mL であった。この曝露量の 7 倍値は，最大臨床用量におけるヒトの推定曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）の 50 倍であり，十分な安全域があると考えられた。

### 2.6.6.9.2.9　ラットにおける腺胃びらん

ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では 100 mg/kg/日以上の雌，13 週間反復投与毒性試験では 1000 mg/kg/日の雌雄，26 週間反復投与毒性試験では 1000 mg/kg/日の雌で腺胃びらんの増強が見られた。その発現頻度及び程度を表 2.6.6.9.2.9－1 に示す。

表 2.6.6.9.2.9－1　ラットにおける腺胃びらんの発現頻度及び程度

| 投与期間 | 投与量 | 0 mg/kg/日 | | 10 mg/kg/日 | | 100 mg/kg/日 | | 1000 mg/kg/日 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | グレード | ± | ＋ | ± | ＋ | ± | ＋ | ± | ＋ |
| 4 週間 | 雄 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 |
| | 雌 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 0/10 | 4/10 |
| 13 週間 | 雄 | 2/10 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 1/10 | 0/10 | 2/9 | 1/9 |
| | 雌 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 2/10 | 1/10 |
| 26 週間 | 雄 | 4/12 | 0/12 | NE | | NE | | 2/10 | 0/10 |
| | 雌 | 1/12 | 0/12 | 3/12 | 0/12 | 4/12 | 0/12 | 2/12 | 2/12 |

NE：検査せず

腺胃びらんの発現機序について，SK-1403 は静脈内投与されていることから胃粘膜への直接的刺激によるものではないと考えられた。胃表層粘膜細胞の基底側には CaSR が局在することが報告されている[21]。SK-1403 と同様に反復静脈内投与された CaSR 作動作用を有する類薬（エテルカルセチド塩酸塩）でも同様の変化が見られている[6]ことから，胃に局在する

CaSR に対する影響が SK-1403 の反復静脈内投与によるラットの腺胃びらんの増強に関与している可能性が推察された。また，同様の変化は慢性的なストレスに関連して生じることが報告されており[36], 過度な血中 Ca 濃度の低下に伴うストレスに関連する可能性も考えられた。ラットで見られた腺胃びらんは, 回復性試験により可逆性であることが確認されており，投与期間の長期化によるグレード悪化もなかったことから，重篤な所見ではないと考えられた。ラット 26 週間反復投与毒性試験における腺胃びらんの増強に関する無毒性量は雌で 100 mg/kg/日であり，$AUC_{0\text{-}24h}$ は 251000 ng·h/mL であった。この曝露量の 7 倍値は，最大臨床用量におけるヒトの推定曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）の 569 倍であり，十分な安全域があると考えられた。

### 2.6.6.9.3　遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験では，いずれも陰性であったため，遺伝毒性を示さないと考えられた。

### 2.6.6.9.4　がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験では，いずれも SK-1403 投与に関連した腫瘍の発生及び腫瘍の増加は認められなかったため，がん原性を示さないと考えられた。

マウス及びラットがん原性試験における高用量（マウス及びラットともに 150 mg/kg/日）での投与 26 週の $AUC_{0\text{-}24h}$ は，マウスで雄 269000 ng·h/mL，雌 293000 ng·h/mL，ラットで雄 336000 ng·h/mL，雌 296000 ng·h/mL であった。これらの曝露量の 7 倍値について，最大臨床用量 300 μg を週 3 回，ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比は，マウスで雄 609 倍，雌 664 倍，ラットで雄 761 倍，雌 671 倍であった。

がん原性試験における非腫瘍性病変として，マウスでは全ての SK-1403 投与群の雄で腎臓の皮質及び精巣の血管壁に鉱質沈着が見られた。ラットでは全ての SK-1403 投与群の雌雄で心臓及び肺の動脈壁，腎臓の腎盂及び髄質並びに精巣の精細管に鉱質沈着が見られた。血中 Ca×P 積の上昇が異所性石灰化を促進することが報告されている[37]ことから，マウス及びラットがん原性試験における血中 Ca×P 積を算出し，表 2.6.6.9.4－1 に示す。

表 2.6.6.9.4－1　がん原性試験における血中 Ca×P 積

| 動物種（投与期間） | 投与量 | 0 mg/kg/日 | 15 mg/kg/日 | 50 mg/kg/日 | 150 mg/kg/日 |
|---|---|---|---|---|---|
| マウス（104 週間） | 雄 | 44.7 | 57.3 | 58.3 | 54.7 |
| | 雌 | 44.0 | 47.8 | 47.0 | 46.6 |
| ラット（104 週間） | 雄 | 34.0 | 34.6 | 37.8 | 43.2 |
| | 雌 | 28.4 | 30.8 | 31.2 | 38.7 |

がん原性試験における血中 Ca×P 積は，マウスの雄及びラットの雌雄で高値が見られた。したがって，マウス及びラットがん原性試験で見られた鉱質沈着は，血中 Ca×P 積高値の長期間持続による異所性石灰化の促進に起因すると考えられた。

### 2.6.6.9.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験における主な所見及び最大臨床用量 300 μg を週 3 回，ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比（ラット及びウサギの $AUC_{0\text{-}24h}$ の 7 倍値との比較）を表 2.6.6.9.5－1 に示す。

**表 2.6.6.9.5－1 生殖発生毒性試験結果一覧**

| 動物種 | 評価対象 | 無毒性量 (mg/kg/日) | 毒性所見 | 曝露比 AUC[a] |
|---|---|---|---|---|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | |
| ラット | 親動物：一般毒性 | 1000 | － | 雄：5777[b]<br>雌：5301[b] |
| | 親動物：生殖機能 | 1000 | － | |
| | 初期胚発生 | 1000 | － | |
| 胚・胎児発生に関する試験 | | | | |
| ラット | 母動物：一般毒性 | 100 | ≧300 mg/kg：体重増加量↓，摂餌量↓ | 517 |
| | 母動物：生殖機能 | 1000 | － | 6592 |
| | 胚・胎児発生 | 1000 | － | 6592 |
| ウサギ | 母動物：一般毒性 | 30 | 100 mg/kg：排糞量↓，体重増加量↓，摂餌量↓，腎臓退色 | 160 |
| | 母動物：生殖機能 | 30 | 100 mg/kg：流産（1 例） | 160 |
| | 胚・胎児発生 | 100 | － | 718 |
| 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 | | | | |
| ラット | 母動物：一般毒性 | 100 | ≧300 mg/kg：摂餌量↓<br>1000 mg/kg：体重増加量↓ | 517[c] |
| | 母動物：生殖機能 | 1000 | － | 6592[c] |
| | 出生児 | <100 | ≧100 mg/kg：生存率↓，体重増加量↓，水晶体混濁<br>1000 mg/kg：死産児数↑，血中 Ca↓，総行動距離及び立ち上がり回数↑（雄：オープンフィールド検査） | <517[c] |

－：特記すべき変化なし，↑：増加，↓：減少
a：最大臨床用量 300 μg を週 3 回，ヒトに投与した際の 1 週間の推定曝露量（$AUC_{0\text{-}168h}$：3090 ng·h/mL，2.7.2.3.2.2）に対する曝露比［ラット及びウサギの $AUC_{0\text{-}24h}$（受胎能：$AUC_{0\text{-}t}$）の 7 倍値との比較］を示した。
b：ラットを用いた 4 週間反復投与 TK 試験（資料 4.2.3.2-4）の投与 28 日の $AUC_{0\text{-}t}$ から算出した。
c：ラットを用いた胚及び胎児発生に関する試験（資料 4.2.3.5.2-2）の妊娠 17 日の $AUC_{0\text{-}24h}$ から算出した。

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，親動物の一般毒性学的影響及び生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。初期胚発生に及ぼす影響も認められなかった。したがって，親動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 1000 mg/kg/日，初期胚発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された。

ラットを用いた胚･胎児発生に関する試験では，母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量の減少が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす

影響及び胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。したがって，母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日と推定された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，100 mg/kg/日で排糞量の減少，体重増加抑制，摂餌量の減少及び腎臓の退色が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響として，100 mg/kg/日の 1 例に SK-1403 投与の二次的影響（母動物への一般毒性学的影響に起因する全身状態の悪化に伴う変化）と考えられる流産が認められた。胚・胎児発生に及ぼす影響は認められなかった。したがって，母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に関する無毒性量はいずれも 30 mg/kg/日，胚・胎児発生に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された。

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，母動物に及ぼす一般毒性学的影響として，300 mg/kg/日以上で妊娠期の摂餌量の減少，1000 mg/kg/日で妊娠期の体重増加抑制が見られた。母動物の生殖機能に及ぼす影響は認められなかった。出生児に及ぼす影響として，100 mg/kg/日以上で発育抑制（体重増加抑制），生後初期の生存性低下，水晶体混濁，1000 mg/kg/日で死産児数の高値，血中 Ca 濃度の低下，オープンフィールド内での総行動距離及び立ち上がり回数の増加が見られた。しかし，外表分化，感覚・反射機能，学習機能及び生殖機能に対する影響は認められなかった。したがって，母動物の一般毒性学的無毒性量は 100 mg/kg/日，母動物の生殖機能に関する無毒性量は 1000 mg/kg/日，出生児に関する無毒性量は 100 mg/kg/日未満と推定された。出生児に認められた影響について，母体からの Ca 供給がある胚・胎児発生試験では胎児への影響は認められず，SK-1403 は乳汁中への移行が認められる（乳汁／血漿比：約 0.3，2.6.4.6.3）ことから，授乳を介した影響が示唆された。分娩直後の出生児は，母体からの Ca 供給が停止し，血中 Ca 濃度が低下することが知られている[38] [39]。また，出生時は低下した血中 Ca 濃度を増加させるために PTH 分泌が亢進している[40]。ラット出生前後発生・母体機能試験の生後 21 日の出生児から採取した血漿を用いて SK-1403 濃度を測定した結果(参考資料 4.2.3.7.7-2)，血漿中に SK-1403 が検出され，乳汁を介した出生児への曝露が確認された。したがって，SK-1403 を投与した母動物の出生児では出生時点における血中 Ca 濃度の低下に加え，PTH 分泌が促されず，低 Ca 血症が惹起されたと考えられた。さらに，妊娠末期のラットでは胎児の発育に伴う血中 Ca 濃度の低下が報告されており[41]，妊娠末期における SK-1403 投与による母体の過度な血中 Ca 濃度の低下が，胎児への Ca 供給の減少及びそれに伴う出生直前の胎児の発育抑制に関連する可能性も考えられた。その他，活性化変異ヒト CaSR を過剰発現させた遺伝子改変マウスでは，胎生致死並びに出生率，生存率及び体重の低値が報告されている[42]。以上のことから，SK-1403 投与による出生児への影響は，妊娠末期の母体からの Ca 供給の減少及び生後初期の曝露による CaSR 作動作用に起因すると考えられた。

以上より，SK-1403 は次世代の発生に影響を及ぼす可能性があり，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌とすべきと考えられた。また，乳汁移行性が認められるため，授乳婦は SK-1403 投与中は授乳を避けるべきと考えられた。

### 2.6.6.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

## 2.6.6.11 参考文献


[1] 厚生労働省医薬食品局審査管理課：医薬品の光安全性評価ガイドラインについて．平成 26 年 5 月 21 日薬食審査発 0521 第 1 号.

[2] Ba J, Friedman PA. Calcium-sensing receptor regulation of renal mineral ion transport. Cell Calcium. 2004; 35(3): 229-37.

[3] Renkema KY, Velic A, Dijkman HB, Verkaart S, van der Kemp AW, Nowik M, et al. The calcium-sensing receptor promotes urinary acidification to prevent nephrolithiasis. J Am Soc Nephrol. 2009; 20(8): 1705-13.

[4] FDA Pharmacology Review of Sensipar (Cinacalcet HCI) Tablets, FDA No. NDA 21-688. 2004; p.45-174.

[5] 医薬品インタビューフォーム，パーサビブ静注透析用，小野薬品工業株式会社（2019 年 5 月改訂）

[6] Fielden MR, Dean C Jr, Black K, Sawant SG, Subramanian R, Tomlinson JE, et al. Nonclinical safety profile of etelcalcetide, a novel peptide calcimimetic for the treatment of secondary hyperparathyroidism. Int J Toxicol. 2016; 35(3): 294-308.

[7] 医薬品インタビューフォーム，オルケディア錠，協和キリン株式会社（2019 年 12 月改訂）

[8] Miao D, He B, Lanske B, Bai XY, Tong XK, Hendy GN, et al. Skeletal abnormalities in *Pth*-null mice are influenced by dietary calcium. Endocrinology. 2004; 145(4): 2046-53.

[9] 今井清，広瀬雅雄．各論 15 章　甲状腺／上皮小体．In：日本毒性病理学会編．毒性病理組織学．名古屋：日本毒性病理学会；2000．p.435-46.

[10] Shoback D. Clinical practice: hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2008; 359(4): 391-403.

[11] Davis TME, Singh B, Choo KE, Ibrahim J, Spencer JL, St John A. Dynamic assessment of the electrocardiographic QT interval during citrate infusion in healthy volunteers. Br Heart J. 1995; 73(6): 523-6.

[12] Fukuda T, Toyoshima S, Nakashima Y, Koshitani O, Kawaguchi Y, Momii A. Tolerable infusion rate of citrate based on clinical signs and the electrocardiogram in conscious dogs. Clin Nutr. 2006; 25(6): 984-93.

[13] Zhang Y, Post WS, Dalal D, Bansal S, Blasco-Colmenares E, Jan De Beur S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium, phosphorus, and electrocardiographic QT interval duration: findings from NHANES III and ARIC. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(6): 1873-82.

[14] Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail Rev. 2014; 19(2): 199-205.

[15] Hough TA, Bogani D, Cheeseman MT, Favor J, Nesbit MA, Thakker RV, et al. Activating calcium-sensing receptor mutation in the mouse is associated with cataracts and ectopic calcification. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(37): 13566-71.

[16] Delamere NA, Paterson CA, Holmes DL. Hypocalcemic cataract: I. An animal model and cation distribution study. Metab Pediatr Ophthalmol. 1981; 5(2): 77-82.

[17] Bruyette DS, Feldman EC. Primary hypoparathyroidism in the dog: Report of 15 cases and review of 13 previously reported cases. J Vet Intern Med. 1988; 2(1): 7-14.

[18] Plummer CE, Specht A, Gelatt KN. Ocular manifestations of endocrine disease. Compend Contin Educ Vet. 2007; 29(12): 733-43.

[19] Russell NJ, Bond KA, Robertson ID, Parry BW, Irwin PJ. Primary hypoparathyroidism in dogs: a retrospective study of 17 cases. Aust Vet J. 2006; 84(8): 285-90.

[20] Chattopadhyay N, Cheng I, Rogers K, Riccardi D, Hall A, Diaz R, et al. Identification and localization of extracellular $Ca^{2+}$-sensing receptor in rat intestine. Am J Physiol. 1998; 274(1): G122-30.

[21] Rutten MJ, Bacon KD, Marlink KL, Stoney M, Meichsner CL, Lee FP, et al. Identification of a functional $Ca^{2+}$-sensing receptor in normal human gastric mucous epithelial cells. Am J Physiol. 1999; 277(3): G662-70.

[22] Hebert SC, Cheng S, Geibel J. Functions and roles of the extracellular $Ca^{2+}$-sensing receptor in the gastrointestinal tract. Cell Calcium. 2004; 35(3): 239-47.

[23] Barahona MJ, Maina RM, Lysyy T, Finotti M, Caturegli G, Baratta V, et al. Activation of the calcium sensing receptor decreases secretagogue-induced fluid secretion in the rat small intestine. Front Physiol. 2019; 10: 1-9.

[24] Silverstein D, Campbell J. Chapter 5 Fluid Therapy. Calcium. Hypocalcemia. In: Tobias KM, Jhonston SA, editors. Veterinary surgery: small animal. St. Louis: Elsevier Saunders; 2012; 58-9.

[25] Ruat M, Traiffort E. Roles of the calcium sensing receptor in the central nervous system. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2013; 27(3): 429-42.

[26] Vyleta NP, Smith SM. Spontaneous glutamate release is independent of calcium influx and tonically activated by the calcium-sensing receptor. J Neurosci. 2011; 31(12): 4593-606.

[27] Gruson D, Buglioni A, Burnett JC Jr. PTH: Potential role in management of heart failure. Clin Chim Acta. 2014; 433: 290-6.

[28] Jansen J, Gres P, Umschlag C, Heinzel FR, Degenhardt H, Schlüter KD, et al. Parathyroid hormone-related peptide improves contractile function of stunned myocardium in rats and pigs. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003; 284(1): H49-55

[29] Fazekas R, Soós P, Kékesi V, Fazekas L, Juhász-Nagy A. The coronary effects of parathyroid hormone. Horm Res. 2004; 61(5): 234-41.

[30] Zaruba MM, Huber BC, Brunner S, Deindl E, David R, Fischer R, et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival. Cardiovasc Res. 2008; 77(4): 722-31.

[31] Feola M, Gonzales H, Canizaro PC. Vasoactive parathyroid hormone in the treatment of acute ischemic left ventricular failure and the prevention of cardiogenic shock. Circ Shock. 1985; 17(2): 163-77.

[32] 永井博文，泉澤信行．各論 I　第 3 章　循環器系　1 心臓．In：日本毒性病理学会編．新毒性病理組織学．東京：西村書店；2017．p.271-86.

[33] Jokinen MP, Lieuallen WG, Boyle MC, Johnson CL, Malarkey DE, Nyska A. Morphologic aspects of rodent cardiotoxicity in a retrospective evaluation of National Toxicology Program studies. Toxicol Pathol. 2011; 39(5): 850-60.

[34] 岡宮英明，花田貴宣，福島昭治，萩原昭裕．各論 7 章　循環器．In：日本毒性病理学会編．

毒性病理組織学. 名古屋：日本毒性病理学会；2000. p.223-45.

[35] Canaff L, Petit JL, Kisiel M, Watson PH, Gascon-Barré M, Hendy GN. Extracellular calcium-sensing receptor is expressed in rat hepatocytes. coupling to intracellular calcium mobilization and stimulation of bile flow. J Biol Chem. 2001; 276(6): 4070-9.

[36] Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013; 41(4): 560-614.

[37] Kimura K, Saika Y, Otani H, Fujii R, Mune M, Yukawa S. Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. Kidney Int. 1999; 56 Suppl 71: S238-41.

[38] Kovacs CS. Bone development and mineral homeostasis in the fetus and neonate: roles of the calciotropic and phosphotropic hormones. Physiol Rev. 2014; 94(4): 1143-218.

[39] Kovacs CS. Calcium, phosphorus, and bone metabolism in the fetus and newborn. Early Hum Dev. 2015; 91(11): 623-8.

[40] Thomas ML, Anast CS, Forte LR. Regulation of calcium homeostasis in the fetal and neonatal rat. Am J Physiol. 1981; 240(4): E367-72.

[41] Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. Endocr Rev. 1997; 18(6): 832-72.

[42] Dong B, Endo I, Ohnishi Y, Kondo T, Hasegawa T, Amizuka N, et al. Calcilytic ameliorates abnormalities of mutant calcium-sensing receptor (CaSR) knock-in mice mimicking autosomal dominant hypocalcemia (ADH). J Bone Miner Res. 2015; 30(11): 1980-93.

# ウパシタ静注透析用25μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用50μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用100μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用150μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用200μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用250μgシリンジ
# ウパシタ静注透析用300μgシリンジ

## 第2部（モジュール2）

## 2.6.7 毒性試験概要表

株式会社三和化学研究所

# 目　次

2.6.7　毒性試験概要表 ····· 4
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 ····· 4
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表 ····· 7
2.6.7.4　毒性試験：使用ロット一覧 ····· 11
2.6.7.5　単回投与毒性試験 ····· 13
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 ····· 14
2.6.7.7　反復投与毒性試験 ····· 16
2.6.7.8　*In vitro* 遺伝毒性試験 ····· 50
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験 ····· 53
2.6.7.10　がん原性試験 ····· 54
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ····· 80
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 ····· 81
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ····· 82
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 ····· 88
2.6.7.15　新生児を用いた試験 ····· 90
2.6.7.16　局所刺激性試験 ····· 91
2.6.7.17　その他の毒性試験 ····· 92

**略号一覧表**

| 略号 | 略号内容 |
|---|---|
| APTT | Activated partial thromboplastin time<br>活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| AUC | Area under the concentration-time curve　濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours<br>0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area under the concentration-time curve from time zero to the last time of measurable concentration<br>0 時間から測定可能最終時点までの濃度－時間曲線下面積 |
| $C_{max}$ | Maximum drug concentration　最高薬物濃度 |
| PTH | Parathyroid hormone　副甲状腺ホルモン |
| QTc | Corrected QT interval　補正 QT |
| TK | Toxicokinetics　トキシコキネティクス |

## 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：SK-1403

| 試験の種類 | 動物種／系統 | 投与方法 | 投与期間（休薬期間） | 投与量（mg/kg/日）[a] | 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／Crl:CD(SD) | 静脈内 | － | 1000，2000 | 適 | 味の素製薬 | [redacted]901 | 4.2.3.1-1 |
| 反復投与毒性試験 | | | | | | | | |
| 2週間予備検討試験 | ラット／Crl:CD(SD)（雄） | 静脈内 | 2週間 | 0，300，1000 | 非適 | 味の素製薬 | [redacted]002 | 4.2.3.2-1 |
| 2週間予備検討試験 | ラット／Crl:CD(SD)（雌） | 静脈内 | 2週間 | 0，300，1000 | 非適 | 味の素製薬 | [redacted]009 | 4.2.3.2-2 |
| 4週間試験 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 4週間（2週間） | 0，10，100，1000 | 適 | 味の素製薬 | [redacted]901 | 4.2.3.2-3 |
| 4週間TK試験 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 4週間 | 0，10，100，1000 | 適 | 味の素製薬 | [redacted]901 | 4.2.3.2-4 |
| 13週間試験 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 13週間（4週間） | 0，10，100，1000 | 適 | [redacted] | [redacted]7748 | 4.2.3.2-5 |
| 26週間試験 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 26週間（8週間） | 0，10，100，1000 | 適 | [redacted] | [redacted]7880 | 4.2.3.2-6 |
| 2週間用量設定試験 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 2週間 | 0，1，10，100，1000 | 非適 | [redacted] | [redacted]640 | 4.2.3.2-7 |
| 4週間試験 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 4週間（2週間） | 0，3，30，300 | 適 | [redacted] | [redacted]7413 | 4.2.3.2-8 |
| 13週間試験 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 13週間（4週間） | 0，3，30，300 | 適 | [redacted] | [redacted]7749 | 4.2.3.2-9 |
| 39週間試験 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 39週間（4週間） | 0，3，30，300 | 適 | [redacted] | [redacted]7881 | 4.2.3.2-10 |
| 遺伝毒性試験 | | | | | | | | |
| 復帰突然変異試験 | ネズミチフス菌及び大腸菌 | *In vitro* | － | 156，313，625，1250，2500，5000 μg/plate | 適 | 味の素製薬 | [redacted]901 | 4.2.3.3.1-1 |
| 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 | *In vitro* | － | 46.8，93.5，187，374 μg/mL | 適 | [redacted] | [redacted]2548 | 4.2.3.3.1-2 |
| 小核試験 | ラット／Crl:CD(SD)（雄） | 静脈内 | 1回 | 500，1000，2000 | 適 | [redacted] | [redacted]1500 | 4.2.3.3.2-1 |

味の素製薬：味の素製薬株式会社（現EAファーマ株式会社），[redacted]：株式会社[redacted]，
[redacted]：株式会社[redacted]（現[redacted]株式会社）

SK-1403については，特に断りのない限り添加量及び投与量はSK-1403脱水物（ウパシカルセトナトリウム）として，試料中の濃度はSK-1403遊離体（ウパシカルセト）濃度として表記

a：下線は反復投与毒性試験の無毒性量を示す。

b：5 mL/kg　　c：10 mL/kg

（次頁に続く）

## 2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：SK-1403

| 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 | | | | | | | | |
| 2 週間用量設定試験 | マウス／B6C3F1/Crl | 皮下 | 2 週間 | 0，15，150，1500 | 非適 | [redacted] | [redacted]750 | 4.2.3.4.1-1 |
| 2 週間投与部位影響 | マウス／B6C3F1/Crl（雄） | 皮下 | 2 週間 | 0，250，500，750[b]<br>0，500，1000，1500[c] | 非適 | 三和化学研究所 | [redacted]00596 | 4.2.3.4.1-2 |
| 13 週間用量設定試験 | マウス／B6C3F1/Crl | 皮下 | 13 週間 | 0，50，150，500 | 適 | [redacted] | [redacted]8003 | 4.2.3.4.1-3 |
| がん原性試験 | マウス／B6C3F1/Crl | 皮下 | 104 週間 | 0，15，50，150 | 適 | [redacted] | [redacted]8175 | 4.2.3.4.1-4 |
| 2 週間用量設定試験 | ラット／F344/DuCrlCrlj（雄） | 皮下 | 2 週間 | 0，100，300，1000 | 非適 | 三和化学研究所 | [redacted]00434 | 4.2.3.4.1-5 |
| 13 週間用量設定試験 | ラット／F344/DuCrlCrlj | 皮下 | 13 週間 | 0，50，150，500 | 適 | [redacted] | [redacted]8002 | 4.2.3.4.1-6 |
| がん原性試験 | ラット／F344/DuCrlCrlj | 皮下 | 104 週間 | 0，15，50，150 | 適 | [redacted] | [redacted]8174 | 4.2.3.4.1-7 |
| 生殖発生毒性試験 | | | | | | | | |
| 受胎能・初期胚発生 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 交配前 2 週間<br>～剖検前日（雄）<br>～妊娠 7 日（雌） | 0，100，300，1000 | 適 | [redacted] | [redacted]1181 | 4.2.3.5.1-1 |
| 胚・胎児発生：用量設定 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 妊娠 7 日～17 日 | 0，10，100，1000 | 非適 | [redacted] | [redacted]184 | 4.2.3.5.2-1 |
| 胚・胎児発生 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 妊娠 7 日～17 日 | 0，100，300，1000 | 適 | [redacted] | [redacted]1161 | 4.2.3.5.2-2 |
| 胚・胎児発生：用量設定 | ウサギ／Kbl:NZW | 静脈内 | 妊娠 6 日～18 日 | 0，30，100，300 | 非適 | [redacted] | [redacted]183 | 4.2.3.5.2-3 |
| 胚・胎児発生 | ウサギ／Kbl:NZW | 静脈内 | 妊娠 6 日～18 日 | 0，10，30，100 | 適 | [redacted] | [redacted]1162 | 4.2.3.5.2-4 |
| 出生前後発生・母体機能：用量設定 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 妊娠 7 日<br>～授乳 20 日 | 0，100，300，1000 | 非適 | [redacted] | [redacted]187 | 4.2.3.5.3-1 |
| 出生前後発生・母体機能 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 妊娠 7 日<br>～授乳 20 日 | 0，100，300，1000 | 適 | [redacted] | [redacted]1227 | 4.2.3.5.3-2 |
| その他の毒性試験 | | | | | | | | |
| 毒性発現機序 | | | | | | | | |
| ：Ca 補充予備試験 | ラット／Crl:CD(SD)（雄） | 静脈内 | 2 週間 | 0，1000 | 非適 | [redacted] | [redacted]2185 | 4.2.3.7.3-1 |
| ：Ca 補充試験 | ラット／Crl:CD(SD)（雄） | 静脈内 | 3 週間 | 0，1000 | 非適 | [redacted] | [redacted]2039 | 4.2.3.7.3-2 |
| その他の試験 | | | | | | | | |
| ：光化学的特性 | － | － | － | － | 非適 | 三和化学研究所 | [redacted]00192 | 4.2.3.7.7-1 |
| ：出生児の血漿中 SK-1403 濃度測定 | ラット／Crl:CD(SD) | 乳汁摂取 | 生後 21 日 | 100，300，1000（母動物） | 非適 | 三和化学研究所 | [redacted]00242 | 4.2.3.7.7-2 |

[redacted]：株式会社[redacted]，三和化学研究所：株式会社三和化学研究所

## 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

被験物質：SK-1403

| 試験の種類 | 試験系 | 投与方法 | 投与量（mg/kg） | GLP 適用 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 反復投与毒性試験：2 週間予備検討 | ラット／Crl:CD(SD)(雄) | 静脈内 | 300，1000 | 非適 | [redacted]002 | 4.2.3.2-1 |
| 反復投与毒性試験：2 週間予備検討 | ラット／Crl:CD(SD)(雌) | 静脈内 | 300，1000 | 非適 | [redacted]009 | 4.2.3.2-2 |
| 反復投与毒性試験：4 週間 TK 試験 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 0，10，100，1000 | 適 | [redacted]901 | 4.2.3.2-4 |
| 反復投与毒性試験：13 週間 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 0，10，100，1000 | 適 | [redacted]7748 | 4.2.3.2-5 |
| 反復投与毒性試験：26 週間 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 0，10，100，1000 | 適 | [redacted]7880 | 4.2.3.2-6 |
| 反復投与毒性試験：4 週間 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 0，3，30，300 | 適 | [redacted]7413 | 4.2.3.2-8 |
| 反復投与毒性試験：13 週間 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 0，3，30，300 | 適 | [redacted]7749 | 4.2.3.2-9 |
| 反復投与毒性試験：39 週間 | イヌ／ビーグル | 静脈内 | 0，3，30，300 | 適 | [redacted]7881 | 4.2.3.2-10 |
| 遺伝毒性試験：小核試験 | ラット／Crl:CD(SD)(雄) | 静脈内 | 2000 | 適 | [redacted]1500 | 4.2.3.3.2-1 |
| がん原性試験：13 週間用量設定 | マウス／B6C3F1/Crl | 皮下 | 0，50，150，500 | 適 | [redacted]8003 | 4.2.3.4.1-3 |
| がん原性試験：104 週間 | マウス／B6C3F1/Crl | 皮下 | 0，15，50，150 | 適 | [redacted]8175 | 4.2.3.4.1-4 |
| がん原性試験：13 週間用量設定 | ラット／F344/DuCrlCrlj | 皮下 | 0，50，150，500 | 適 | [redacted]8002 | 4.2.3.4.1-6 |
| がん原性試験：104 週間 | ラット／F344/DuCrlCrlj | 皮下 | 0，15，50，150 | 適 | [redacted]8174 | 4.2.3.4.1-7 |
| 生殖発生毒性：胚・胎児発生 | ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内 | 0，100，300，1000 | 適 | [redacted]1161 | 4.2.3.5.2-2 |
| 生殖発生毒性：胚・胎児発生 | ウサギ／Kbl:NZW | 静脈内 | 0，10，30，100 | 適 | [redacted]1162 | 4.2.3.5.2-4 |

## 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表

被験物質：SK-1403

SK-1403 の定常状態での $C_{max}$（ng/mL）

| 1 日投与量 (mg/kg) | マウス | | ラット／Crl:CD(SD) | | ラット／F344/DuCrlCrlj | | ウサギ | イヌ | | ヒト[q] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 0.005 | | | | | | | | | | 42.4[p] |
| 3 | | | | | | | | 12900[f]<br>12500[g]<br>12900[h] | 16400[f]<br>12300[g]<br>11400[h] | |
| 10 | | | 36300[c]<br>41800[d]<br>42600[e] | 33400[c]<br>45800[d]<br>42700[e] | | | 48900[o] | | | |
| 15 | 46900[k] | 48800[k] | | | 23000[m] | 28500[m] | | | | |
| 30 | | | | | | | 149000[o] | 109000[f]<br>115000[g]<br>109000[h] | 106000[f]<br>106000[g]<br>119000[h] | |
| 50 | 110000[j]<br>105000[k] | 116000[j]<br>125000[k] | | | 92000[l]<br>76500[m] | 84900[l]<br>92500[m] | | | | |
| 100 | | | 384000[c]<br>523000[d]<br>475000[e] | 399000[c]<br>547000[d]<br>481000[e]<br>443000[n] | | | 534000[o] | | | |
| 150 | 253000[j]<br>256000[k] | 259000[j]<br>265000[k] | | | 303000[l]<br>227000[m] | 281000[l]<br>260000[m] | | | | |

（次頁に続く）

## 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表（続き）

被験物質：SK-1403

SK-1403 の定常状態での $C_{max}$（ng/mL）

| 1 日投与量 | マウス | | ラット／Crl:CD(SD) | | ラット／F344/DuCrlCrlj | | ウサギ | イヌ | | ヒト[q] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| （mg/kg） | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 0.005 | | | | | | | | | | 42.4[p] |
| 300 | | | 792000[a] | 975000[b]<br>1280000[n] | | | | 1170000[f]<br>922000[g]<br>916000[h] | 1070000[f]<br>1230000[g]<br>1110000[h] | |
| 500 | 489000[j] | 530000[j] | | | 827000[l] | 831000[l] | | | | |
| 1000 | | | 2620000[a]<br>4380000[c]<br>4670000[d]<br>4620000[e] | 2560000[b]<br>4350000[c]<br>4530000[d]<br>4640000[e]<br>4290000[n] | | | | | | |
| 2000 | | | 6250000[i]<br>（5 min） | | | | | | | |

（次頁に続く）

## 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表（続き）

被験物質：SK-1403

SK-1403 の定常状態での $AUC_{0\text{-}168h}$（ng·h/mL）*

| 1 日投与量 (mg/kg) | マウス | | ラット／Crl:CD(SD) | | ラット／F344/DuCrlCrlj | | ウサギ | イヌ | | ヒト[q] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 0.005 | | | | | | | | | | 3090[p] |
| 3 | | | | | | | | 96600[f]<br>100100[g]<br>112000[h] | 106400[f]<br>112000[g]<br>116900[h] | |
| 10 | | | 144200[c]<br>183400[d]<br>177800[e] | 96600[c]<br>170100[d]<br>154000[e] | | | 131600[o] | | | |
| 15 | 483000[k] | 335300[k] | | | 294700[m] | 217700[m] | | | | |
| 30 | | | | | | | 495600[o] | 931000[f]<br>1050000[g]<br>1001000[h] | 966000[f]<br>1099000[g]<br>1036000[h] | |
| 50 | 903000[j]<br>1015000[k] | 784000[j]<br>931000[k] | | | 868000[l]<br>826000[m] | 651000[l]<br>675500[m] | | | | |
| 100 | | | 1386000[c]<br>1932000[d]<br>1953000[e] | 1190000[c]<br>1890000[d]<br>1757000[e]<br>1596000[n] | | | 2219000[o] | | | |
| 150 | 1890000[j]<br>1883000[k] | 1806000[j]<br>2051000[k] | | | 2793000[l]<br>2352000[m] | 2338000[l]<br>2072000[m] | | | | |

（次頁に続く）

## 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表（続き）

被験物質：SK-1403

SK-1403 の定常状態での $AUC_{0\text{-}168h}$（ng·h/mL）*

| 1 日投与量 (mg/kg) | マウス | | ラット／Crl:CD(SD) | | ラット／F344/DuCrlCrlj | | ウサギ | イヌ | | ヒト[q] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雌 | 雄 | 雌 | |
| 0.005 | | | | | | | | | | 3090[p] |
| 300 | | | 2646000[a] | 3787000[b]<br>5299000[n] | | | | 8960000[f]<br>8330000[g]<br>8610000[h] | 8960000[f]<br>9310000[g]<br>9100000[h] | |
| 500 | 4760000[j] | 4228000[j] | | | 8820000[l] | 7350000[l] | | | | |
| 1000 | | | 9660000[a]<br>17850000[c]<br>23660000[d]<br>22400000[e] | 12761000[b]<br>16380000[c]<br>21560000[d]<br>22260000[e]<br>20370000[n] | | | | | | |
| 2000 | | | 算出せず[i] | | | | | | | |

a：[redacted]002；ラット 2 週間予備検討，b：[redacted]009；ラット 2 週間予備検討，c：[redacted]901；ラット 4 週間 TK，d：[redacted]7748；ラット 13 週間，
e：[redacted]7880；ラット 26 週間，f：[redacted]7413；イヌ 4 週間，g：[redacted]7749；イヌ 13 週間，h：[redacted]7881；イヌ 39 週間，
i：[redacted]1500；ラット小核，j：[redacted]8003；マウス 13 週間用量設定，k：[redacted]8175；マウス 104 週間がん原性，l：[redacted]8002；ラット 13 週間用量設定，
m：[redacted]8174；ラット 104 週間がん原性，n：[redacted]1161；ラット胚・胎児発生，o：[redacted]1162；ウサギ胚・胎児発生，p：[redacted]00029；推定値

q：ヒトの投与量は 1 回投与量 300 μg を体重 60 kg として換算した。

*：ヒトの $AUC_{0\text{-}168h}$ は，維持血液透析患者に SK-1403 の最大臨床用量 300 μg を週 3 回，透析終了時の返血時に投与した時の推定値に基づいていることから，ヒトとの曝露量を比較するために，動物を用いた試験（1 日 1 回投与）では $AUC_{0\text{-}24h}$ を 7 倍した。

## 2.6.7.4 毒性試験：使用ロット一覧

被験物質：SK-1403

| ロット番号 | 含量（%）* | 規格設定された不純物（%） | | | | 試験の種類 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ※類縁物質A | その他の類縁物質 | 類縁物質総量 | 鏡像異性体 | | | |
| 申請規格： | [redacted]～[redacted] | ≤[redacted] | ≤[redacted] | ≤[redacted] | ≤[redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | － | － | － | － | 雄ラット 2 週間静脈内投与予備検討試験 | [redacted]002 | 4.2.3.2-1 |
| [redacted] | － | － | － | － | － | 雌ラット 2 週間静脈内投与予備検討試験 | [redacted]009 | 4.2.3.2-2 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | ラット単回静脈内投与毒性試験 | [redacted]901 | 4.2.3.1-1 |
| | | | | | | ラット 4 週間静脈内投与毒性試験 | [redacted]901 | 4.2.3.2-3 |
| | | | | | | ラット 4 週間静脈内投与 TK 試験 | [redacted]901 | 4.2.3.2-4 |
| | | | | | | 復帰突然変異試験 | [redacted]901 | 4.2.3.3.1-1 |
| | | | | | | 染色体異常試験 | [redacted]2548[redacted] | 4.2.3.3.1-2 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | イヌ 2 週間静脈内投与用量設定試験 | [redacted]640 | 4.2.3.2-7 |
| | | | | | | イヌ 4 週間静脈内投与毒性試験 | [redacted]7413 | 4.2.3.2-8 |
| | | | | | | ラット小核試験 | [redacted]1500 | 4.2.3.3.2-1 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | ラット 13 週間静脈内投与毒性試験 | [redacted]7748 | 4.2.3.2-5 |
| | | | | | | イヌ 13 週間静脈内投与毒性試験 | [redacted]7749 | 4.2.3.2-9 |
| | | | | | | マウス 2 週間皮下投与がん原性用量設定試験 | [redacted]750 | 4.2.3.4.1-1 |
| | | | | | | マウス 2 週間皮下投与投与部位影響検討試験 | [redacted]00596 | 4.2.3.4.1-2 |
| | | | | | | 雄ラット 2 週間皮下投与がん原性用量設定試験 | [redacted]00434 | 4.2.3.4.1-5 |
| | | | | | | ラット胚・胎児発生試験：用量設定試験 | [redacted]184 | 4.2.3.5.2-1 |
| | | | | | | ラット胚・胎児発生試験 | [redacted]1161 | 4.2.3.5.2-2 |
| | | | | | | ウサギ胚・胎児発生試験：用量設定試験 | [redacted]183 | 4.2.3.5.2-3 |
| | | | | | | ウサギ胚・胎児発生試験 | [redacted]1162 | 4.2.3.5.2-4 |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | ラット 26 週間静脈内投与毒性試験 | [redacted]7880 | 4.2.3.2-6 |
| | | | | | | イヌ 39 週間静脈内投与毒性試験 | [redacted]7881 | 4.2.3.2-10 |
| | | | | | | マウス 13 週間皮下投与がん原性用量設定試験 | [redacted]8003 | 4.2.3.4.1-3 |
| | | | | | | ラット 13 週間皮下投与がん原性用量設定試験 | [redacted]8002 | 4.2.3.4.1-6 |
| | | | | | | ラット受胎能・初期胚発生試験 | [redacted]1181 | 4.2.3.5.1-1 |
| | | | | | | ラット出生前後発生・母体機能試験：用量設定試験 | [redacted]187 | 4.2.3.5.3-1 |

－：データなし　　*：脱水物換算

（次頁に続く）

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.7.4 毒性試験：使用ロット一覧（続き）

被験物質：SK-1403

| ロット番号 | 含量（%）* | 規格設定された不純物（%） | | | | 試験の種類 | 試験番号 | 記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ※類縁物質A | その他の類縁物質 | 類縁物質総量 | 鏡像異性体 | | | |
| 申請規格： | [redacted]～[redacted] | ≤[redacted] | ≤[redacted] | ≤[redacted] | ≤[redacted] | | | |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | マウス 104 週間皮下投与がん原性試験 | [redacted]8175 | 4.2.3.4.1-4 |
| | | | | | | ラット 104 週間皮下投与がん原性試験 | [redacted]8174 | 4.2.3.4.1-7 |
| | | | | | | ラット出生前後発生・母体機能試験 | [redacted]1227 | 4.2.3.5.3-2 |
| | | | | | | 毒性発現機序：Ca 補充予備試験 | [redacted]2185 | 4.2.3.7.3-1 |
| | | | | | | 毒性発現機序：Ca 補充試験 | [redacted]2039 | 4.2.3.7.3-2 |

*：脱水物換算

※新薬承認情報提供時に置き換え

## 2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：SK-1403

| 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／Crl:CD(SD) | 静脈内（生理食塩液／溶液） | 0，1000，2000 | 雌雄各 5 匹/群 | 2000 | ＞2000 | いずれの群においても死亡例はなく，体重及び剖検で投与の影響は認められなかった。<br><br>≧1000 mg/kg：投与直後から投与 15 分後の観察より半眼及び尿量増加<br>2000 mg/kg：投与直後から投与 15 分後の観察より活動性低下及び腹臥<br><br>上記全ての症状は，投与 60 分後までに消失した。 | [redacted]901／4.2.3.1-1 |

## 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：SK-1403

<table>
<tr><th>動物種／<br>系統</th><th>投与方法<br>（溶媒／投与形態）</th><th>投与<br>期間</th><th>投与量<br>（mg/kg/日）</th><th>性別及び<br>一群の動物数</th><th>無毒性量<br>（mg/kg/日）</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号<br>／記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット／<br>Crl:CD(SD)</td><td>静脈内<br>（生理食塩液／溶液）</td><td>2 週間</td><td>0，300，1000</td><td>雄 6 匹/群</td><td>評価せず</td><td>いずれの群においても死亡例はなく，一般症状，体重，摂餌量，血液学的検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査で投与の影響は認められなかった。また，サテライト群において中枢神経系への影響は認められなかった。<br><br>≧300 mg/kg/日：摂水量↑，尿量↑，血漿中 Cl↓，<br>血漿中 Ca↓，血漿中 P↑<br>1000 mg/kg/日：尿中 Na，K 及び Cl 排泄量↓，<br>水晶体混濁<br>（サテライト 1000 mg/kg/日群：TK 採血後に飛び跳ね，挙尾，腹臥，脱力等）<br><br>$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は，用量の増加に従って増加した。また，投与 1 日と投与 14 日の比較において $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に顕著な差は見られなかったことから，蓄積性はないと考えられた。<br><br>
<table>
<tr><th colspan="2">投与量（mg/kg/日）</th><th>300<br>（n = 3）</th><th>1000<br>（n = 3）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">$C_{max}$（ng/mL）</td><td>投与 1 日</td><td>622000</td><td>2240000</td></tr>
<tr><td>投与 14 日</td><td>792000</td><td>2620000</td></tr>
<tr><td rowspan="2">$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）</td><td>投与 1 日</td><td>321000</td><td>1250000</td></tr>
<tr><td>投与 14 日</td><td>378000</td><td>1380000</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]002<br>／4.2.3.2-1</td></tr>
</table>

↑：増加　　↓：減少

（次頁に続く）

## 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：SK-1403

<table>
<tr><th>動物種／<br>系統</th><th>投与方法<br>（溶媒／投与形態）</th><th>投与<br>期間</th><th>投与量<br>（mg/kg/日）</th><th>性別及び<br>一群の動物数</th><th>無毒性量<br>（mg/kg/日）</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号<br>／記載箇所</th></tr>
<tr><td>ラット／<br>Crl:CD(SD)</td><td>静脈内<br>（生理食塩液／溶液）</td><td>2 週間</td><td>0，300，1000</td><td>雌 6 匹/群</td><td>評価せず</td><td>いずれの群においても死亡例はなく，体重，摂餌量，血液学的検査，臓器重量，剖検及び病理組織学的検査で投与の影響は認められなかった。<br><br>≧300 mg/kg/日：摂水量↑，尿量↑，尿比重↓，血漿中 Ca↓，血漿中 P↑<br>1000 mg/kg/日：尿中 Na 及び Cl 排泄量↓，ALT↑，血漿中 Cl↓，水晶体混濁，尾のびらん，痂皮形成<br><br>$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ は，用量の増加に従って増加した。また，投与 1 日と投与 14 日の比較において $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ に顕著な差は見られなかったことから，蓄積性はないと考えられた。
<table>
<tr><th colspan="2">投与量（mg/kg/日）</th><th>300<br>（n = 3）</th><th>1000<br>（n = 3）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">$C_{max}$（ng/mL）</td><td>投与 1 日</td><td>670000</td><td>2883000</td></tr>
<tr><td>投与 14 日</td><td>975000</td><td>2560000</td></tr>
<tr><td rowspan="2">$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）</td><td>投与 1 日</td><td>330000</td><td>1777000</td></tr>
<tr><td>投与 14 日</td><td>541000</td><td>1823000</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]009<br>／4.2.3.2-2</td></tr>
<tr><td>イヌ／<br>ビーグル</td><td>静脈内<br>（生理食塩液／溶液）</td><td>2 週間</td><td>0，1，10，100，1000</td><td>雌雄各 2 匹/群</td><td>評価せず</td><td>いずれの群においても死亡例はなく，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査及び剖検で投与の影響は認められなかった。<br><br>≧100 mg/kg/日：嘔吐，流涎，尿中 Na 排泄量↑，血漿中 Ca↓<br>1000 mg/kg/日：ALP↑，血漿中 Cl↓，血漿中 P↑，小葉中心性の肝細胞肥大（軽微）</td><td>[redacted]640<br>／4.2.3.2-7</td></tr>
</table>

↑：増加　　↓：減少

## 2.6.7.7　反復投与毒性試験
## 2.6.7.7A　反復投与毒性試験：ラット 4 週間反復静脈内投与試験

報告書の題名：AJT240 ナトリウム水和物のラットを用いた静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)
投与開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：静脈内
特記事項：特になし
無毒性量：雌雄ともに 10 mg/kg/日

投与期間：4 週間
休薬期間：2 週間
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]901
CTD における記載箇所：4.2.3.2-3
GLP 適用：適

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：15 | 雌：15 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：15 | 雌：15 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 摂水量（%）[a] ：投与 15 日 | 28.8 g | 21.6 g | +43** | +27** | +53** | +41** | +55** | +44** |
| ：投与 28 日 | 28.8 g | 20.4 g | +42* | +21 | +47** | +21 | +45** | +24 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 11 | 9 |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| pH ≦6.0 | 0 | 1 | 8 | 7 | 5 | 3 | 5 | 7 |
| ウロビリノーゲン ≧2.0（EU/dL） | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 2 | 5 |
| 尿量（mL/日） | 10.45 | 6.65 | 16.45* | 11.40* | 16.40* | 11.20* | 14.30 | 11.15* |
| 尿比重 | 1.0597 | 1.0652 | 1.0389** | 1.0454** | 1.0399** | 1.0446** | 1.0484 | 1.0431** |
| Na（mEq/日） | 1.512 | 1.002 | 1.209* | 1.088 | 1.279 | 0.984 | 0.656** | 0.559** |
| Cl（mEq/日） | 2.215 | 1.496 | 1.600** | 1.509 | 1.843 | 1.487 | 1.186** | 0.953** |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 網状赤血球数（%） | 2.931 | 2.179 | 2.859 | 2.117 | 2.796 | 2.165 | 3.513** | 2.465 |
| 網状赤血球数（$10^4$/μL） | 23.979 | 17.007 | 23.062 | 16.202 | 22.863 | 17.070 | 28.368** | 18.661 |
| APTT（s） | 23.00 | 15.75 | 20.97 | 16.53 | 23.55 | 16.17 | 21.13 | 17.79** |

*：p<0.05，**：p<0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7A 反復投与毒性試験:ラット4週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：15 | 雌：15 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：15 | 雌：15 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| AST（IU/L） | 75.6 | 71.6 | 74.4 | 76.1 | 76.3 | 67.1 | 87.1** | 74.1 |
| ALT（IU/L） | 26.9 | 20.8 | 24.7 | 25.0 | 28.5 | 21.2 | 31.4* | 25.9* |
| ALP（IU/L） | 693.6 | 415.0 | 609.8 | 352.1 | 671.3 | 323.6 | 550.2 | 292.9** |
| BUN（mg/dL） | 11.67 | 13.60 | 12.21 | 16.36 | 11.99 | 14.93 | 13.29* | 16.27** |
| クレアチニン（mg/dL） | 0.213 | 0.242 | 0.220 | 0.269 | 0.227 | 0.264 | 0.244* | 0.294** |
| Cl（mmol/L） | 100.70 | 103.04 | 100.59 | 103.29 | 100.11 | 100.77** | 96.77** | 99.15** |
| Ca（mg/dL） | 9.69 | 9.52 | 10.02* | 9.66 | 9.44 | 8.77** | 7.35** | 7.09** |
| P（mg/dL） | 7.38 | 6.23 | 7.13 | 5.69 | 8.03* | 7.09* | 12.04** | 10.30** |
| 剖検 | | | | | | | | |
| 腺胃粘膜の黒色斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| 腺胃粘膜の暗褐色点 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 腺胃粘膜の褐色斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 臓器重量（%）[a] | | | | | | | | |
| 胸腺 ：絶対重量 | 508 mg | 469 mg | −4 | −9 | +3 | −2 | +21 | −28** |
| ：相対重量（体重比重量） | 143 mg% | 214 mg% | −3 | −5 | +3 | −3 | +22 | −26** |
| 腎臓（右） ：絶対重量 | 1.334 g | 0.869 g | +4 | 0 | +5 | +5 | +9* | −5 |
| ：相対重量（体重比重量） | 0.375 g% | 0.397 g% | +5 | +5 | +6 | +4 | +10** | −1 |
| 腎臓（左） ：絶対重量 | 1.365 g | 0.867 g | +6 | −1 | +6 | +4 | +6 | −6 |
| ：相対重量（体重比重量） | 0.383 g% | 0.397 g% | +8* | +3 | +7 | +3 | +6 | −3 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| 胃 | | | | | | | | |
| 腺胃粘膜のびらん 軽微～軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 4 |
| 尾 | | | | | | | | |
| 出血 軽微～中等度 | 5 | 3 | 2 | 3 | 5 | 7 | 4 | 7 |
| 線維化 軽微～中等度 | 2 | 1 | 2 | 3 | 0 | 2 | 2 | 5 |
| 一般状態，体重，摂餌量 | − | − | − | − | − | − | − | − |

−：特記すべき所見なし　　*：$p<0.05$，**：$p<0.01$（Dunnett 検定又は Steel 検定）

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

（次頁に続く）

## 2.6.7.7A 反復投与毒性試験:ラット 4 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 回復性試験 | | | | | | | | |
| 回復性試験の動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：5 | 雌：5 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体混濁 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 2 | 3 |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| Na（mEq/日） | 1.442 | 1.222 | NA | NA | NA | NA | 0.904* | 0.986 |
| Cl（mEq/日） | 2.166 | 1.870 | NA | NA | NA | NA | 1.378* | 1.442 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| ALT（IU/L） | 23.4 | 19.8 | NA | NA | NA | NA | 28.2* | 25.4 |
| BUN（mg/dL） | 11.76 | 13.62 | NA | NA | NA | NA | 12.06 | 16.38* |
| Ca（mg/dL） | 9.70 | 9.60 | NA | NA | NA | NA | 9.06** | 9.04 |
| P（mg/dL） | 6.06 | 4.98 | NA | NA | NA | NA | 6.98* | 5.40 |
| 剖検 | | | | | | | | |
| 腺胃粘膜の黒色点 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 |
| 臓器重量（%）[a] | | | | | | | | |
| 胸腺 ：絶対重量 | 567 mg | 411 mg | NA | NA | NA | NA | −16 | −30* |
| ：相対重量（体重比重量） | 134 mg% | 164 mg% | NA | NA | NA | NA | −14 | −21 |
| 腎臓（右） ：絶対重量 | 1.445 g | 0.896 g | NA | NA | NA | NA | +6 | −5 |
| ：相対重量（体重比重量） | 0.340 g% | 0.358 g% | NA | NA | NA | NA | +8 | +6 |
| 腎臓（左） ：絶対重量 | 1.466 g | 1.282 g | NA | NA | NA | NA | +5 | −34 |
| ：相対重量（体重比重量） | 0.345 g% | 0.520 g% | NA | NA | NA | NA | +7 | −28 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| 胃 | | | | | | | | |
| 腺胃粘膜のびらん 軽微 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 |
| 尾 | | | | | | | | |
| 線維化 軽度 | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | 0 | 4 |
| その他の検査 | − | − | NA | NA | NA | NA | − | − |

−：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　*：p<0.05，**：p<0.01（Student の t 検定）

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

## 2.6.7.7B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間反復静脈内投与 TK 試験

報告書の題名：AJT240 ナトリウム水和物のラットを用いた 4 週間反復静脈内投与による TK 測定試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]901
CTD における記載箇所：4.2.3.2-4
GLP 適用：適

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)　　投与期間：4 週間
投与開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 日
投与方法：静脈内　　溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
特記事項：特になし

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：6 | 雌：6 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 26600 | 19900 | 270000 | 285000 | 2630000 | 2350000 |
| 投与 4 週 | / | / | 36300 | 33400 | 384000 | 399000 | 4380000 | 4350000 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 15900 | 8610 | 140000 | 135000 | 2840000 | 1880000 |
| 投与 4 週 | / | / | 20600 | 13800 | 198000 | 170000 | 2550000 | 2340000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 652 | 297 | 5610 | 4650 | 61400 | 38900 |
| 投与 4 週 | / | / | 712 | 392 | 6010 | 4300 | 39800 | 24100 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 961 | 345 | 7520 | 6020 | 91200 | 57700 |
| 投与 4 週 | / | / | 1080 | 478 | 8940 | 5120 | 78600 | 48300 |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 472 | 238 | 3610 | 2830 | 22200 | 18200 |
| 投与 4 週 | / | / | 378 | 300 | 2340 | 2540 | 10700 | 12600 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 443 | 131 | 3590 | 2530 | 30800 | 24400 |
| 投与 4 週 | / | / | 375 | 156 | 2890 | 2190 | 19600 | 20000 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1 及び M2 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：ラット 4 週間反復静脈内投与 TK 試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：6 | 雌：6 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 |
| 死亡動物数 | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 投与 28 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 異常行動：跳躍・疾走（死亡例を含む） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| 投与 28 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 発声（死亡例を含む） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 投与 28 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 腹臥/横臥（死亡例を含む） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 投与 28 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 自発運動の亢進/低下 | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 浅呼吸 | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

## 2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復静脈内投与試験

報告書の題名：SK-1403 のラットを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)
投与開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：静脈内
特記事項：特になし
無毒性量：雌雄ともに 10 mg/kg/日

投与期間：13 週間
休薬期間：4 週間
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]7748
CTD における記載箇所：4.2.3.2-5
GLP 適用：適

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：15 | 雌：15 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：15 | 雌：15 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 36900 | 35400 | 295000 | 357000 | 2920000 | 3280000 |
| 投与 6 週 | / | / | 38900 | 41500 | 388000 | 486000 | 3480000 | 3640000 |
| 投与 13 週 | / | / | 41800 | 45800 | 523000 | 547000 | 4670000 | 4530000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 21700 | 16800 | 161000 | 155000 | 1940000 | 1910000 |
| 投与 6 週 | / | / | 22600 | 19500 | 226000 | 223000 | 2360000 | 2210000 |
| 投与 13 週 | / | / | 26200 | 24300 | 276000 | 270000 | 3380000 | 3080000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 598 | 532 | 4720 | 4490 | 39500 | 21300 |
| 投与 6 週 | / | / | 448 | 472 | 4650 | 4640 | 43400 | 24800 |
| 投与 13 週 | / | / | 574 | 636 | 6000 | 5440 | 49900 | 29300 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 1110 | 700 | 7850 | 5800 | 70800 | 54100 |
| 投与 6 週 | / | / | 910 | 685 | 8820 | 6800 | 95700 | 66100 |
| 投与 13 週 | / | / | 1080 | 974 | 10000 | 8070 | 108000 | 70900 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.7C　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：15 | 雌：15 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：15 | 雌：15 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 507 | 437 | 3460 | 2990 | 14600 | 13600 |
| 投与 6 週 | / | / | 364 | 418 | 2300 | 2770 | 11700 | 14000 |
| 投与 13 週 | / | / | 398 | 433 | 2360 | 2870 | 12600 | 15400 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 532 | 301 | 4130 | 2980 | 30000 | 21200 |
| 投与 6 週 | / | / | 393 | 285 | 3260 | 2980 | 27500 | 24000 |
| 投与 13 週 | / | / | 446 | 360 | 3470 | 3330 | 31100 | 28100 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 22.4 | 15.3 | 128 | 129 | 917 | 690 |
| 投与 6 週 | / | / | 20.5 | 19.3 | 154 | 129 | 905 | 710 |
| 投与 13 週 | / | / | 26.9 | 21.1 | 201 | 167 | 1030 | 969 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 40.5 | 28.4 | 309 | 298 | 3540 | 2940 |
| 投与 6 週 | / | / | 54.7 | 37.3 | 559 | 386 | 4080 | 3180 |
| 投与 13 週 | / | / | 68.3 | 54.5 | 691 | 536 | 5300 | 4020 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：15 | 雌：15 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：15 | 雌：15 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 死亡例の所見 | ＜一般状態＞間代性痙攣，腹臥/横臥（投与 10 分後）<br>＜剖検・病理組織学的検査＞死因を示唆する所見なし | | | | | | | |
| 体重（%）[a]：投与 91 日 | 567 g | 282 g | −3 | −1 | +1 | +1 | −11** | +1 |
| 摂水量（%）[a]：投与 87 日 | 38 mL | 34 mL | +18 | +6 | +42** | +12 | +39** | +18* |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 前皮質の限局性混濁 | 3 | 1 | 2 | 0 | 7 | 1 | 7 | 7 |
| 前皮質のび漫性混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| タンパク質 ≧1+ | 12 | 5 | 2 | 1 | 1 | 3 | 6 | 11 |
| 潜血 ≧2+ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| 小円形上皮細胞 ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 4 |
| 尿量（mL/24h） | 10.3 | 7.8 | 16.6* | 8.7 | 19.9** | 9.5 | 16.9** | 8.5 |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 1831 | 1607 | 1362** | 1277 | 1009** | 1277 | 1417* | 1501 |
| Na（mmol/24h） | 1.6 | 1.1 | 1.6 | 0.8* | 1.6 | 0.9 | 1.1** | 0.6** |
| K（mmol/24h） | 3.3 | 2.0 | 3.7 | 1.9 | 3.6 | 2.0 | 4.2* | 1.9 |
| Cl（mmol/24h） | 2.2 | 1.4 | 2.0 | 1.0* | 1.9 | 1.2 | 1.2** | 0.7** |
| Ca（mg/24h） | 1.1 | 1.5 | 7.2** | 4.3** | 8.0** | 5.1** | 3.8** | 3.8** |
| P（mg/24h） | 11.6 | 4.4 | 21.2** | 10.6** | 18.7** | 9.6** | 11.7 | 7.2* |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| BUN（mg/dL） | 13 | 16 | 13 | 16 | 13 | 15 | 16** | 17 |
| クレアチニン（mg/dL） | 0.25 | 0.30 | 0.25 | 0.31 | 0.25 | 0.30 | 0.32** | 0.36** |
| K（mmol/L） | 3.6 | 3.4 | 3.3**[b] | 3.3 | 3.3**[b] | 3.3 | 3.1** | 3.3 |
| Cl（mmol/L） | 108 | 109 | 104**[b] | 107 | 103**[b] | 105** | 98** | 103** |
| Ca（mg/dL） | 10.3 | 10.5 | 10.9** | 10.8* | 10.0* | 9.8** | 7.6** | 7.9** |
| P（mg/dL） | 5.5 | 4.2 | 5.3 | 3.9 | 6.6* | 5.0 | 10.7** | 8.2** |

*：$p \leq 0.05$，**：$p \leq 0.01$（Dunnett 検定又は Steel 検定）

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

b：試験施設の背景データの範囲内であるため，毒性学的意義は低いと判断した。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7C 反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：15 | 雌：15 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：15 | 雌：15 |
| 剖検 | | | | | | | | | |
| 腺胃の暗赤色巣 | | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 3 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 眼球 | | | | | | | | | |
| 水晶体の変性 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | NE | 0 | NE | 2 | 0 |
| 副腎 | | | | | | | | | |
| 球状帯の肥大 | 軽微 | 0 | 3 | 0 | NE | 0 | NE | 6 | 4 |
| 胃 | | | | | | | | | |
| 腺胃のびらん | 軽微 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 肝臓 | | | | | | | | | |
| 胆管上皮の肥大 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 投与部位（尾） | | | | | | | | | |
| 血管内膜の肥厚 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 血管周囲の出血 | 軽微 | 4 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 血管周囲の線維化 | 軽微 | 5 | 1 | 2 | 4 | 4 | 5 | 5 | 4 |
| | 軽度～中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 一般状態，摂餌量，血液学的検査，臓器重量 | | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 回復性試験 | | | | | | | | | |
| 回復性試験の動物数 | | 雄：5 | 雌：5 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：5 | 雌：5 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | | |
| 前皮質の限局性混濁 | | 1 | 0 | NA | NA | NA | NA | 2 | 1 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | | | | | | | |
| 胆管上皮の肥大 | 軽微 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 2 |
| 投与部位（尾） | | | | | | | | | |
| 血管周囲の線維化 | 軽微 | 1 | 0 | NA | NA | NA | NA | 1 | 3 |
| その他の検査 | | － | － | NA | NA | NA | NA | － | － |

－：特記すべき所見なし　　NE：検査せず　　NA：該当せず

## 2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復静脈内投与試験

報告書の題名：SK-1403 のラットを用いた 26 週間反復静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]7880
CTD における記載箇所：4.2.3.2-6
GLP 適用：適

動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)
投与開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：静脈内
特記事項：特になし
投与期間：26 週間
休薬期間：8 週間
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
無毒性量：雌雄ともに 10 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：18 | 雌：18 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：18 | 雌：18 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 35200 | 34500 | 321000 | 336000 | 3400000 | 3620000 |
| 投与 13 週 | / | / | 43300 | 43600 | 406000 | 382000 | 4070000 | 3930000 |
| 投与 26 週 | / | / | 42600 | 42700 | 475000 | 481000 | 4620000 | 4640000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 19800 | 14400 | 170000 | 154000 | 2160000 | 2160000 |
| 投与 13 週 | / | / | 28600 | 20600 | 249000 | 207000 | 2840000 | 2590000 |
| 投与 26 週 | / | / | 25400 | 22000 | 279000 | 251000 | 3200000 | 3180000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 566 | 461 | 5770 | 4480 | 38700 | 30900 |
| 投与 13 週 | / | / | 615 | 639 | 6930 | 4850 | 41700 | 24500 |
| 投与 26 週 | / | / | 542 | 566 | 6060 | 4960 | 33100 | 27700 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 944 | 613 | 8240 | 6350 | 77000 | 64900 |
| 投与 13 週 | / | / | 1230 | 880 | 11600 | 7810 | 98000 | 68300 |
| 投与 26 週 | / | / | 950 | 852 | 9800 | 7420 | 80200 | 70800 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.7D　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：18 | 雌：18 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：18 | 雌：18 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 515 | 467 | 3690 | 3440 | 15500 | 17400 |
| 投与 13 週 | / | / | 473 | 424 | 2760 | 2950 | 11500 | 13300 |
| 投与 26 週 | / | / | 420 | 405 | 2660 | 3440 | 12800 | 14800 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 501 | 243 | 4100 | 2910 | 30200 | 26800 |
| 投与 13 週 | / | / | 525 | 286 | 3840 | 3130 | 29800 | 23900 |
| 投与 26 週 | / | / | 430 | 333 | 3830 | 3760 | 32400 | 28700 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 25.2 | 11.7 | 148 | 116 | 1180 | 1070 |
| 投与 13 週 | / | / | 33.2 | 18.8 | 231 | 159 | 945 | 939 |
| 投与 26 週 | / | / | 28.3 | 17.5 | 226 | 163 | 956 | 997 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 46.6 | 22.5 | 375 | 250 | 3750 | 3560 |
| 投与 13 週 | / | / | 86.5 | 40.7 | 689 | 438 | 5910 | 4590 |
| 投与 26 週 | / | / | 70.1 | 51.7 | 734 | 491 | 5420 | 4580 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：18 | 雌：18 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：18 | 雌：18 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 死亡例の所見 | ＜一般状態＞間代性痙攣，腹臥/横臥（投与 5 又は 10 分後）<br>＜剖検・病理組織学的検査＞死因を示唆する所見なし | | | | | | | |
| 体重（%）[a] ：投与 14 日 | 310 g | 198 g | −2 | +2 | −1 | +3 | −5* | +3 |
| ：投与 182 日 | 630 g | 308 g | −3 | 0 | −5 | +2 | −16** | −3 |
| 摂餌量（%）[a] ：投与 14 日 | 26 g | 17 g | 0 | +12* | 0 | +6 | −8** | +6 |
| ：投与 182 日 | 25 g | 17 g | +4 | 0 | +4 | 0 | −8 | 0 |
| 摂水量（%）[a] ：投与 14 日 | 34 mL | 26 mL | +26** | +8 | +35** | +38** | +32** | +27** |
| ：投与 182 日 | 30 mL | 29 mL | +60** | +24* | +60** | +31** | +53** | +24** |
| 眼科学的検査：投与 12 週 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 前皮質の限局性混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 1 | 6 | 8 |
| 前皮質のび漫性混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| 眼科学的検査：投与 25 週 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 前皮質の限局性混濁 | 1 | 2 | 1 | 2 | 8 | 1 | 5 | 8 |
| 前皮質のび漫性混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 |
| 尿検査：投与 12 週 | | | | | | | | |
| 潜血 ≧2+ | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 6 | 9 |
| 赤血球 ± | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 5 | 2 |
| 小円形上皮細胞 ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 |
| 尿量（mL/24h） | 8.0 | 6.0 | 16.0** | 10.4** | 16.2** | 10.9** | 12.5** | 9.6** |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 2125 | 2063 | 1171** | 1289** | 1217** | 1126** | 1867 | 1397** |
| K（mmol/24h） | 2.9 | 1.9 | 3.1 | 2.0 | 3.1 | 1.9 | 3.7* | 2.1 |
| Ca（mg/24h） | 1.1 | 2.2 | 7.8** | 6.2** | 8.2** | 6.0** | 5.1** | 5.4** |
| P（mg/24h） | 2.4 | 2.1 | 9.5** | 8.9** | 5.7** | 5.5** | 1.0 | 3.3 |

*：$p \leq 0.05$，**：$p \leq 0.01$（Dunnett 検定又は Steel 検定）

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

（次頁に続く）

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：18 | 雌：18 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：18 | 雌：18 |
| 尿検査：投与 25 週 | | | | | | | | |
| タンパク質≧1+ | 13 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 9 | 4 |
| 潜血 ≧2+ | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 11 | 6 |
| 赤血球 3+ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 小円形上皮細胞 ± | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3 | 11 | 9 |
| 尿量（mL/24h） | 9.2 | 7.5 | 20.9** | 16.0** | 19.4** | 15.5** | 15.7** | 11.7* |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 2162 | 1762 | 1056** | 975** | 1124** | 938** | 1670** | 1293** |
| K（mmol/24h） | 3.3 | 2.1 | 3.7 | 2.4 | 3.5 | 2.3 | 4.1* | 2.4 |
| Cl（mmol/24h） | 2.7 | 1.7 | 2.1* | 1.8 | 2.4 | 1.8 | 2.0* | 1.5 |
| Ca（mg/24h） | 1.9 | 2.6 | 9.5** | 6.1** | 8.2** | 6.1** | 6.6** | 5.1** |
| P（mg/24h） | 5.7 | 4.1 | 13.1** | 10.2** | 8.8 | 8.5** | 3.5 | 5.6 |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 白血球数（$10^2$/μL） | 77.0 | 39.0 | 83.2 | 51.2 | 92.6 | 48.1 | 80.1 | 55.8* |
| リンパ球数（$10^2$/μL） | 50.8 | 28.4 | 59.2 | 37.9 | 64.9 | 32.9 | 56.4 | 40.9* |
| フイブリノーゲン（mg/dL） | 326 | 186 | 307 | 202 | 336 | 202 | 406** | 218** |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| ALP（IU/L） | 253 | 107 | 272 | 137 | 275 | 152* | 329* | 151* |
| γ-GTP（IU/L） | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1* |
| BUN（mg/dL） | 16 | 16 | 17 | 16 | 17 | 16 | 22** | 20** |
| クレアチニン（mg/dL） | 0.24 | 0.30 | 0.26 | 0.30 | 0.27 | 0.33 | 0.30** | 0.34** |
| Cl（mmol/L） | 108 | 109 | 106**[b] | 108 | 105**[b] | 106**[b] | 103** | 104** |
| Ca（mg/dL） | 10.4 | 10.5 | 10.8* | 10.7 | 9.5** | 9.1** | 7.1** | 7.3** |
| P（mg/dL） | 4.8 | 3.3 | 4.5 | 3.6 | 6.2** | 4.9** | 10.5** | 8.3** |
| 剖検 | | | | | | | | |
| 腺胃の暗赤色巣 | 4 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 2 | 4 |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

b：試験施設の背景データの範囲内であるため，毒性学的意義は低いと判断した。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：18 | 雌：18 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：12 | 雌：12 | 雄：18 | 雌：18 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 眼球 | | | | | | | | | |
| 水晶体の変性 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 心臓 | | | | | | | | | |
| 心筋症 | 軽微 | 0 | 0 | 1 | NE | 5 | NE | 5 | 0 |
| | 軽度～中等度 | 0 | 0 | 0 | NE | 0 | NE | 2 | 0 |
| 胃 | | | | | | | | | |
| 腺胃のびらん | 軽微 | 4 | 1 | NE | 3 | NE | 4 | 2 | 2 |
| | 軽度 | 0 | 0 | NE | 0 | NE | 0 | 0 | 2 |
| 肝臓 | | | | | | | | | |
| 胆管上皮の肥大 | 軽微 | 0 | 0 | NE | 0 | NE | 1 | 0 | 3 |
| 大腿骨（骨髄） | | | | | | | | | |
| 骨梁の増加 | 軽微 | 0 | 0 | NE | 0 | NE | 0 | 0 | 4 |
| 投与部位（尾） | | | | | | | | | |
| 血管内膜の肥厚 | 軽微 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 5 | 6 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 血管周囲の出血 | 軽微 | 2 | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| 血管周囲の線維化 | 軽微 | 2 | 4 | 7 | 1 | 5 | 3 | 2 | 4 |
| | 軽度～中等度 | 0 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 6 | 6 |
| 血管/血管周囲の | 軽微 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変性・壊死 | 軽度～中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 血管の再疎通 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 表皮の潰瘍 | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 一般状態，臓器重量 | | － | － | － | － | － | － | － | － |

－：特記すべき所見なし　　NE：検査せず

（次頁に続く）

## 2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 10 | | 100 | | 1000 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 回復性試験 | | | | | | | | | |
| 回復性試験の動物数 | | 雄：6 | 雌：6 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：6 | 雌：6 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | | |
| 前皮質の限局性混濁 | | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | 2 | 4 |
| 前皮質のび漫性混濁 | | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 3 | 0 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | | |
| Ca（mg/dL） | | 10.7 | 10.8 | NA | NA | NA | NA | 10.3## | 10.4 |
| P（mg/dL） | | 4.5 | 3.6 | NA | NA | NA | NA | 5.2## | 3.6 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | | | | | | | | |
| 胆管上皮の肥大 | 軽微 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 |
| 投与部位（尾） | | | | | | | | | |
| 血管内膜の肥厚 | 軽微 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 3 | 1 |
| | 軽度 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 |
| 血管周囲の線維化 | 軽微 | 0 | 3 | NA | NA | NA | NA | 5 | 4 |
| | 軽度 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 1 |
| 血管の再疎通 | 軽微 | 0 | 1 | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 |
| | 軽度 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 1 | 3 |
| その他の検査 | | － | － | NA | NA | NA | NA | － | － |

－：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　##：p≤0.01（Student の t 検定）

（次頁に続く）

## 2.6.7.7E　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復静脈内投与試験

報告書の題名：AJT240 ナトリウム水和物のイヌを用いた 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]7413
CTD における記載箇所：4.2.3.2-8
GLP 適用：適

動物種／系統：ビーグル犬
試験開始月齢：6 か月齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：静脈内
投与期間：4 週間
休薬期間：2 週間
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
特記事項：血漿中 Ca 濃度の経時的測定を実施
無毒性量：雌雄ともに 3 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 12100 | 11600 | 80300 | 112000 | 1140000 | 1150000 |
| 投与 4 週 | / | / | 12900 | 16400 | 109000 | 106000 | 1170000 | 1070000 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 11600 | 10500 | 104000 | 117000 | 1160000 | 1170000 |
| 投与 4 週 | / | / | 13800 | 15200 | 133000 | 138000 | 1280000 | 1280000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 16.6 | 9.27 | 131 | 153 | 776 | 1230 |
| 投与 4 週 | / | / | 23.5 | 13.6 | 199 | 185 | 1020 | 1490 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 70.2 | 25.4 | 760 | 875 | 4600 | 8760 |
| 投与 4 週 | / | / | 113 | 61.0 | 1130 | 1050 | 6070 | 12000 |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | / | / | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 88.0 | 106 | 241 | 291 | 772 | 1130 |
| 投与 4 週 | | | 91.4 | 96.6 | 333 | 327 | 947 | 1190 |
| $AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL） | / | / | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 155 | 146 | 943 | 1060 | 3470 | 4980 |
| 投与 4 週 | | | 182 | 148 | 1360 | 1340 | 4090 | 4890 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1 及び M2 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 嘔吐（2 回以上見られた例数） | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 3 | 5 | 5 |
| 流涎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 5 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| QT 間隔（ms） | | | | | | | | |
| 投与 4 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 216 | 214 | 217 | 217 | 232 | 211 | 241 | 232 |
| 投与後 0.5 時間 | 217 | 222 | 230 | 209 | 236 | 203 | 236 | 236 |
| 投与後 1 時間 | 218 | 222 | 238 | 226 | 236 | 215 | 250* | 227 |
| 投与後 2 時間 | 227 | 227 | 249 | 230 | 245 | 216 | 248 | 235 |
| 投与後 4 時間 | 218 | 228 | 236 | 233 | 241 | 215 | 249 | 242 |
| 投与後 6 時間 | 213 | 225 | 229 | 224 | 235 | 219 | 247* | 238 |
| 投与後 8 時間 | 209 | 222 | 227 | 224 | 228 | 215 | 240* | 229 |
| 投与後 24 時間 | 211 | 209 | 226* | 229 | 223 | 209 | 246** | 237** |
| QTc（ms） | | | | | | | | |
| 投与 4 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 240 | 249 | 245 | 240 | 247 | 241 | 263** | 261 |
| 投与後 0.5 時間 | 244 | 252 | 258 | 247 | 255 | 245 | 272** | 263 |
| 投与後 1 時間 | 248 | 250 | 258 | 252 | 259 | 246 | 277** | 265* |
| 投与後 2 時間 | 246 | 245 | 256 | 252 | 254 | 249 | 274** | 263* |
| 投与後 4 時間 | 236 | 242 | 257*[a] | 251 | 261** | 254 | 273** | 259 |
| 投与後 6 時間 | 243 | 249 | 262 | 257 | 272* | 252 | 281** | 273** |
| 投与後 8 時間 | 242 | 242 | 256 | 257 | 258 | 249 | 274** | 263** |
| 投与後 24 時間 | 238 | 244 | 250 | 238 | 247 | 239 | 264** | 258* |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

a：相当する投与開始前値と比較して大差ないため，SK-1403 投与による影響とは判断しなかった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| 投与 4 週 | | | | | | | | |
| ALP（IU/L） | 305 | 249 | 387 | 264 | 326 | 298 | 331 | 322[d] |
| Cl（mmol/L） | 111 | 112 | 109 | 109**[b] | 108 | 110*[b] | 108* | 107** |
| Ca（mg/dL） | 10.2 | 10.2 | 10.1 | 10.1 | 9.2** | 8.9[c] | 7.8** | 7.8** |
| P（mg/dL） | 5.1 | 4.7 | 5.4 | 5.0 | 5.6 | 5.7 | 7.0** | 6.5** |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

b：試験施設の背景データの範囲内であるため，SK-1403 投与による影響とは判断しなかった。

c：全例で低値　　d：1 例で高値

（次頁に続く）

## 2.6.7.7E 反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血漿中 Ca 濃度（mg/dL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 10.7 | 10.8 | 10.7 | 10.7 | 10.4 | 10.6 | 10.5 | 10.6 |
| 投与直後 | 10.4 | 10.4 | 10.3 | 10.2 | 10.7 | 10.4 | 10.3 | 10.2 |
| 投与後 10 分 | 10.4 | 10.4 | 10.1 | 9.9 | 10.0 | 10.1 | 10.2 | 10.1 |
| 投与後 0.5 時間 | 10.5 | 10.3 | 9.7** | 9.6* | 9.5** | 9.8 | 9.8** | 9.9 |
| 投与後 1 時間 | 10.5 | 10.6 | 9.3* | 9.4** | 9.4 | 9.4** | 9.3** | 9.5** |
| 投与後 2 時間 | 10.6 | 10.6 | 9.0 | 9.1** | 9.0 | 8.9** | 8.9** | 8.8** |
| 投与後 4 時間 | 10.7 | 10.5 | 9.2** | 8.9** | 8.8** | 8.8** | 8.6** | 8.4** |
| 投与後 6 時間 | 10.8 | 10.9 | 9.6** | 9.7** | 9.3** | 9.0** | 9.0** | 8.8** |
| 投与後 8 時間 | 11.0 | 11.0 | 10.2** | 10.3** | 9.6** | 9.0** | 9.2** | 9.0** |
| 投与後 24 時間 | 10.8 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.7 | 10.2* | 9.2** | 8.9** |
| 投与 28 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 10.4 | 10.7 | 10.3 | 10.6 | 9.7 | 9.7 | 8.1** | 8.3** |
| 投与直後 | 10.4 | 10.6 | 10.3 | 10.4 | 9.9 | 9.7* | 7.9** | 8.3** |
| 投与後 10 分 | 10.1 | 10.3 | 9.8 | 10.0 | 9.5 | 9.3** | 7.9** | 8.1** |
| 投与後 0.5 時間 | 9.7 | 10.4 | 9.7 | 9.3** | 9.1 | 9.0** | 8.0** | 8.1** |
| 投与後 1 時間 | 10.3 | 10.5 | 9.5** | 9.2** | 9.1** | 8.7** | 7.9** | 8.0** |
| 投与後 2 時間 | 10.4 | 10.5 | 9.2** | 9.1** | 9.0** | 8.3** | 7.7** | 7.8** |
| 投与後 4 時間 | 10.5 | 10.8 | 9.1** | 8.9** | 8.7** | 8.3** | 7.6** | 7.6** |
| 投与後 6 時間 | 11.0 | 11.1 | 9.2** | 9.8** | 8.6** | 8.3** | 8.0** | 8.4** |
| 投与後 8 時間 | 11.0 | 11.1 | 10.1* | 10.3 | 9.3** | 8.6** | 8.4** | 8.7** |
| 投与後 24 時間 | 10.4 | 10.6 | 10.4 | 10.6 | 9.6 | 9.2** | 8.1** | 8.5** |
| 体重，摂餌量，眼科学的検査，尿検査，血液学的検査，剖検，臓器重量，病理組織学的検査 | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 回復性試験 | | | | | | | | |
| 回復性試験の動物数 | 雄：2 | 雌：2 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：2 | 雌：2 |
| 特記所見 | － | － | NA | NA | NA | NA | － | － |

－：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

## 2.6.7.7F　反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験

報告書の題名：SK-1403 のビーグル犬を用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]7749
CTD における記載箇所：4.2.3.2-9
GLP 適用：適

動物種／系統：ビーグル犬
試験開始月齢：6 か月齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：静脈内
投与期間：13 週間
休薬期間：4 週間
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
特記事項：血漿中 Ca 濃度の経時的測定及び血漿中 PTH 濃度測定を実施
無毒性量：雌雄ともに 3 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 12300 | 13500 | 133000 | 122000 | 1040000 | 1220000 |
| 投与 6 週 | / | / | 13400 | 13400 | 118000 | 106000 | 1070000 | 1350000 |
| 投与 13 週 | / | / | 12500 | 12300 | 115000 | 106000 | 922000 | 1230000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 11600 | 12900 | 124000 | 122000 | 1130000 | 1220000 |
| 投与 6 週 | / | / | 15100 | 15400 | 141000 | 142000 | 1270000 | 1400000 |
| 投与 13 週 | / | / | 14300 | 16000 | 150000 | 157000 | 1190000 | 1330000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 9.52 | 13.1 | 130 | 62.5 | 1480 | 1080 |
| 投与 6 週 | / | / | 16.1 | 16.4 | 235 | 131 | 2150 | 1580 |
| 投与 13 週 | / | / | 18.0 | 21.6 | 286 | 156 | 2000 | 1960 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 55.9 | 87.5 | 960 | 428 | 11000 | 7620 |
| 投与 6 週 | / | / | 105 | 109 | 1570 | 875 | 14200 | 9920 |
| 投与 13 週 | / | / | 117 | 156 | 1900 | 1030 | 14500 | 12800 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.7F　反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 85.4 | 91.9 | 208 | 251 | 922 | 999 |
| 投与 6 週 | / | / | 92.5 | 96.5 | 266 | 375 | 1090 | 1350 |
| 投与 13 週 | / | / | 99.5 | 99.0 | 270 | 351 | 1040 | 1370 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 212 | 209 | 876 | 992 | 5670 | 5370 |
| 投与 6 週 | / | / | 254 | 251 | 1260 | 1500 | 5750 | 6790 |
| 投与 13 週 | / | / | 262 | 253 | 1220 | 1540 | 5320 | 6930 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 5.31 | 5.59 | 57.0 | 44.5 | 455 | 576 |
| 投与 6 週 | / | / | 7.20 | 7.05 | 81.0 | 71.7 | 497 | 637 |
| 投与 13 週 | / | / | 7.33 | 7.46 | 93.8 | 76.5 | 511 | 582 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 25.6 | 29.6 | 400 | 282 | 3520 | 4230 |
| 投与 6 週 | / | / | 43.2 | 40.0 | 538 | 458 | 3500 | 4450 |
| 投与 13 週 | / | / | 40.6 | 46.6 | 623 | 518 | 3740 | 4340 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7F 反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 嘔吐（9 回以上見られた例数） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 5 |
| 流涎 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 2 | 5 | 5 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 縫合線混濁（両眼） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| QT 間隔（ms） | | | | | | | | |
| 投与 6 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 224 | 218 | 214 | 221 | 230 | 227 | 236 | 236 |
| 投与後 0.5 時間 | 224 | 225 | 208 | 217 | 230 | 225 | 233 | 233 |
| 投与後 1 時間 | 223 | 233 | 220 | 224 | 232 | 228 | 232 | 244 |
| 投与後 2 時間 | 219 | 239 | 223 | 239 | 230 | 231 | 236[a] | 247[a] |
| 投与後 4 時間 | 219 | 236 | 216 | 230 | 227 | 231 | 233[a] | 246 |
| 投与後 8 時間 | 208 | 223 | 212 | 220 | 221 | 227 | 233* | 249** |
| 投与後 12 時間 | 206 | 226 | 216 | 220 | 225 | 224 | 224 | 249* |
| 投与後 24 時間 | 212 | 221 | 209 | 211 | 219 | 223 | 235* | 235 |
| 投与 13 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 216 | 217 | 204 | 222 | 231[a] | 227 | 238 | 237 |
| 投与後 0.5 時間 | 220 | 229 | 202 | 226 | 231 | 221 | 233 | 241 |
| 投与後 1 時間 | 224 | 230 | 215 | 231 | 233 | 228 | 238 | 239 |
| 投与後 2 時間 | 227 | 235 | 219 | 229 | 246[b] | 236[a] | 244[a] | 243 |
| 投与後 4 時間 | 225 | 235 | 224 | 226 | 242[a] | 243[a] | 242[a] | 247[a] |
| 投与後 8 時間 | 222 | 229 | 214 | 228 | 233 | 228 | 238[a] | 241[b] |
| 投与後 12 時間 | 220 | 221 | 214 | 214 | 226 | 228 | 241[b] | 244[a] |
| 投与後 24 時間 | 211 | 217 | 206 | 223 | 223 | 228 | 234* | 238 |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

a：1 例で延長　　b：2 例で延長

（次頁に続く）

2.6.7.7F　反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| QTc（ms） | | | | | | | | |
| 投与 6 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 247 | 246 | 242 | 247 | 259 | 244 | 258 | 259 |
| 投与後 0.5 時間 | 249 | 252 | 249 | 260 | 264 | 250 | 266[a] | 266** |
| 投与後 1 時間 | 247 | 252 | 255 | 256 | 268 | 256 | 264[a] | 272[b] |
| 投与後 2 時間 | 246 | 248 | 257 | 262 | 263 | 264 | 264 | 272** |
| 投与後 4 時間 | 253 | 245 | 258 | 263** | 265 | 254 | 270[b] | 280** |
| 投与後 8 時間 | 238 | 248 | 245 | 255 | 258 | 263 | 266* | 273** |
| 投与後 12 時間 | 242 | 249 | 243 | 254 | 254 | 256 | 253 | 268 |
| 投与後 24 時間 | 247 | 249 | 245 | 244 | 252 | 248 | 259 | 262 |
| 投与 13 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 246 | 244 | 233 | 243 | 250 | 249 | 258 | 263* |
| 投与後 0.5 時間 | 253 | 245 | 245 | 259 | 257 | 254 | 269[a] | 265** |
| 投与後 1 時間 | 251 | 242 | 247 | 257 | 251 | 255 | 267* | 271** |
| 投与後 2 時間 | 252 | 243 | 249 | 259 | 260[a] | 253 | 265 | 271** |
| 投与後 4 時間 | 253 | 241 | 254 | 262 | 267 | 261 | 274[b] | 275** |
| 投与後 8 時間 | 250 | 248 | 251 | 256 | 262 | 262 | 263[a] | 264 |
| 投与後 12 時間 | 248 | 244 | 246 | 249 | 249 | 260 | 255 | 269** |
| 投与後 24 時間 | 245 | 248 | 238 | 246 | 249 | 250 | 259 | 266* |
| ST 間隔（ms） | | | | | | | | |
| 投与 6 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 194 | 188 | 183 | 191 | 200 | 197 | 207[a] | 207 |
| 投与後 0.5 時間 | 194 | 195 | 178 | 186 | 201 | 196 | 204 | 204 |
| 投与後 1 時間 | 194 | 204 | 189 | 194 | 202 | 199 | 203 | 215 |
| 投与後 2 時間 | 189 | 209 | 193 | 208 | 201 | 202 | 207[a] | 218[a] |
| 投与後 4 時間 | 190 | 207 | 186 | 200 | 199 | 202 | 206[a] | 217 |
| 投与後 8 時間 | 179 | 194 | 182 | 192 | 193 | 199 | 205** | 220** |
| 投与後 12 時間 | 177 | 197 | 186 | 190 | 196 | 196 | 196* | 221* |
| 投与後 24 時間 | 184 | 192 | 179 | 181 | 190 | 195 | 206* | 207 |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

a：1 例で延長　　b：2 例で延長

（次頁に続く）

2.6.7.7F　反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| ST 間隔（ms） | | | | | | | | |
| 投与 13 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 184 | 186 | 173 | 192 | 200[a] | 199 | 209[a] | 207* |
| 投与後 0.5 時間 | 189 | 198 | 171 | 195 | 200 | 193 | 203 | 211* |
| 投与後 1 時間 | 193 | 199 | 184 | 200 | 203 | 200 | 208 | 209 |
| 投与後 2 時間 | 196 | 204 | 188 | 199 | 215[b] | 208[a] | 215[a] | 213[a] |
| 投与後 4 時間 | 193 | 204 | 192 | 197 | 212[a] | 215[a] | 213[b] | 217[a] |
| 投与後 8 時間 | 191 | 199 | 182 | 198 | 203 | 199 | 209[a] | 212[b] |
| 投与後 12 時間 | 189 | 190 | 184 | 184 | 197 | 200 | 213* | 216[a] |
| 投与後 24 時間 | 181 | 186 | 175 | 193 | 193 | 200 | 205* | 208 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| 投与 6 週 | | | | | | | | |
| Cl（mmol/L） | 112 | 112 | 109 | 110 | 109 | 110[d] | 109* | 110* |
| Ca（mg/dL） | 10.7 | 10.5 | 10.8 | 10.3 | 9.6** | 9.6** | 8.4** | 8.3** |
| P（mg/dL） | 5.1 | 4.8 | 5.0 | 4.8 | 6.1[c] | 5.5 | 7.0** | 6.2* |
| 投与 13 週 | | | | | | | | |
| Cl（mmol/L） | 112 | 114 | 110 | 111 | 108* | 110[d] | 108* | 111* |
| Ca（mg/dL） | 10.6 | 10.5 | 10.4 | 10.4 | 9.7** | 9.8** | 8.4** | 8.3** |
| P（mg/dL） | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 4.4 | 5.3 | 4.7 | 6.7* | 5.9** |
| 血漿中 PTH 濃度（pg/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 34 | 38 | 37 | 48 | 46 | 18 | 49 | 41 |
| 投与後 0.5 時間 | 33 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0* | 0* |
| 投与 42 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 34 | 52 | 46 | 49 | 40 | 55 | 54 | 25 |
| 投与後 0.5 時間 | 50 | 52 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0* | 0* |
| 投与 91 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 28 | 59 | 21 | 94 | 48 | 108 | 49 | 25 |
| 投与後 0.5 時間 | 40 | 44 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0* | 0* |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

a：1 例で延長　　b：2 例で延長　　c：1 例で高値　　d：1 例で低値

（次頁に続く）

2.6.7.7F　反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血漿中 Ca 濃度（mg/dL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 11.1 | 11.5 | 11.4 | 11.2 | 11.5 | 11.6 | 11.4 | 11.4 |
| 投与直後 | 11.0 | 11.1 | 10.9 | 10.8 | 11.2 | 10.7 | 11.0 | 10.7 |
| 投与後 10 分 | 10.9 | 11.2 | 10.6 | 10.5** | 10.7 | 10.6* | 10.7 | 10.7* |
| 投与後 0.5 時間 | 10.9 | 11.3 | 10.1** | 10.2** | 10.4 | 10.3** | 10.3* | 10.4** |
| 投与後 1 時間 | 11.0 | 11.4 | 9.7** | 9.9** | 10.0** | 10.0** | 9.9** | 10.0** |
| 投与後 2 時間 | 11.2 | 11.4 | 9.6** | 9.6** | 9.7** | 9.6** | 9.5** | 9.6** |
| 投与後 4 時間 | 11.5 | 11.4 | 10.1** | 9.7** | 9.6** | 9.3** | 9.5** | 9.3** |
| 投与後 8 時間 | 11.8 | 11.7 | 11.0** | 10.8** | 9.9** | 9.9** | 9.6** | 9.6** |
| 投与後 12 時間 | 11.5 | 11.5 | 11.3 | 11.0** | 10.0** | 10.0** | 9.6** | 9.4** |
| 投与後 24 時間 | 11.3 | 11.3 | 11.2 | 11.1 | 10.8 | 10.8** | 9.4** | 9.3** |
| 投与 42 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 11.1 | 11.0 | 11.1 | 11.1 | 10.3** | 10.7 | 8.9** | 9.0** |
| 投与直後 | 11.1 | 10.8 | 10.7 | 10.5 | 10.0** | 10.4 | 8.7** | 8.2** |
| 投与後 10 分 | 10.9 | 10.8 | 10.4* | 10.2** | 9.7** | 9.9** | 8.6** | 8.3** |
| 投与後 0.5 時間 | 10.9 | 10.8 | 10.3** | 9.9** | 9.5** | 9.7** | 8.6** | 8.4** |
| 投与後 1 時間 | 11.1 | 10.9 | 9.9** | 9.6** | 9.3** | 9.4** | 8.3** | 8.1** |
| 投与後 2 時間 | 11.2 | 11.2 | 9.8** | 9.5** | 9.2** | 9.2** | 8.0** | 7.7** |
| 投与後 4 時間 | 11.7 | 11.2 | 10.3** | 9.3** | 9.2** | 9.1** | 8.3** | 8.3** |
| 投与後 8 時間 | 11.9 | 11.5 | 11.0** | 10.3** | 9.8** | 9.5** | 8.9** | 8.7** |
| 投与後 12 時間 | 11.5 | 11.6 | 11.3 | 11.1** | 10.0** | 9.9** | 9.0** | 8.5** |
| 投与後 24 時間 | 11.3 | 10.9 | 11.1 | 10.8 | 10.1** | 10.6 | 8.7** | 8.7** |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

（次頁に続く）

2.6.7.7F　反復投与毒性試験：イヌ 13 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血漿中 Ca 濃度（mg/dL） | | | | | | | | |
| 投与 91 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 10.7 | 10.4 | 10.7 | 10.4 | 9.9** | 9.9* | 8.4** | 8.5** |
| 投与直後 | 10.5 | 10.4 | 10.5 | 10.4 | 9.7** | 10.0* | 8.4** | 7.9** |
| 投与後 10 分 | 10.5 | 10.4 | 10.4 | 10.1 | 9.6** | 9.7** | 8.3** | 8.1** |
| 投与後 0.5 時間 | 10.6 | 10.5 | 10.2** | 9.8** | 9.3** | 9.5** | 8.3** | 8.1** |
| 投与後 1 時間 | 10.6 | 10.6 | 9.8** | 9.5 | 8.9** | 9.2 | 8.1** | 7.8* |
| 投与後 2 時間 | 10.9 | 10.7 | 9.6** | 9.4** | 8.9** | 9.3** | 7.5** | 7.8** |
| 投与後 4 時間 | 11.3 | 10.8 | 9.6** | 9.4** | 8.9** | 9.1** | 7.9** | 8.1** |
| 投与後 8 時間 | 11.6 | 11.0 | 10.5** | 9.6** | 9.1** | 9.1** | 8.2** | 8.0** |
| 投与後 12 時間 | 11.3 | 11.1 | 10.9 | 10.3** | 9.3** | 9.2** | 8.5** | 8.1** |
| 投与後 24 時間 | 11.0 | 10.8 | 10.8 | 10.6 | 9.9** | 10.2** | 8.7** | 8.5** |
| 体重, 摂餌量, 尿検査, 血液学的検査, 剖検, 臓器重量, 病理組織学的検査 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 回復性試験 | | | | | | | | |
| 回復性試験の動物数 | 雄：2 | 雌：2 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：2 | 雌：2 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 縫合線混濁（両眼） | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 1 | 1 |
| その他の検査 | — | — | NA | NA | NA | NA | — | — |

—：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　*：p≤0.05，*：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

## 2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験

報告書の題名：SK-1403 のビーグル犬を用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]7881
CTD における記載箇所：4.2.3.2-10
GLP 適用：適

動物種／系統：ビーグル犬
試験開始月齢：6 か月齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：静脈内
投与期間：39 週間
休薬期間：4 週間
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
特記事項：血漿中 Ca 濃度の経時的測定及び血漿中 PTH 濃度測定を実施
無毒性量：雌雄ともに 3 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 12700 | 11700 | 127000 | 121000 | 1370000 | 1310000 |
| 投与 26 週 | / | / | 11400 | 11400 | 117000 | 127000 | 1220000 | 1250000 |
| 投与 39 週 | / | / | 12900 | 11400 | 109000 | 119000 | 916000 | 1110000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 11700 | 12400 | 117000 | 130000 | 1190000 | 1150000 |
| 投与 26 週 | / | / | 13200 | 16300 | 129000 | 145000 | 1260000 | 1300000 |
| 投与 39 週 | / | / | 16000 | 16700 | 143000 | 148000 | 1230000 | 1300000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 13.9 | 15.7 | 123 | 135 | 1010 | 1630 |
| 投与 26 週 | / | / | 27.8 | 31.6 | 261 | 267 | 2080 | 2570 |
| 投与 39 週 | / | / | 42.7 | 39.3 | 336 | 286 | 2710 | 3190 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 88.1 | 102 | 774 | 915 | 7390 | 11600 |
| 投与 26 週 | / | / | 176 | 223 | 1660 | 1680 | 13700 | 18700 |
| 投与 39 週 | / | / | 284 | 282 | 2180 | 1950 | 16800 | 20900 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| トキシコキネティクス | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 83.8 | 79.2 | 249 | 277 | 1060 | 878 |
| 投与 26 週 | / | / | 88.5 | 100 | 298 | 310 | 974 | 1190 |
| 投与 39 週 | / | / | 92.7 | 92.7 | 262 | 302 | 1060 | 1210 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 201 | 193 | 1060 | 1230 | 5860 | 4770 |
| 投与 26 週 | / | / | 214 | 290 | 1190 | 1310 | 5000 | 5640 |
| 投与 39 週 | / | / | 247 | 267 | 1240 | 1350 | 5590 | 5920 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 5.31 | 6.24 | 54.7 | 60.7 | 505 | 557 |
| 投与 26 週 | / | / | 7.56 | 8.54 | 78.3 | 67.9 | 575 | 584 |
| 投与 39 週 | / | / | 8.33 | 8.24 | 74.6 | 62.2 | 532 | 501 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 24.8 | 28.8 | 345 | 372 | 3560 | 3880 |
| 投与 26 週 | / | / | 37.8 | 50.8 | 496 | 435 | 3730 | 4200 |
| 投与 39 週 | / | / | 47.8 | 49.9 | 514 | 433 | 3560 | 3530 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 嘔吐（高頻度に見られた例数） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 5 |
| 流涎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 5 | 5 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 縫合線混濁 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| 皮質部混濁 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| QT 間隔（ms） | | | | | | | | |
| 投与 28 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 211 | 208 | 225 | 220 | 223 | 216 | 239 | 233* |
| 投与後 0.5 時間 | 220 | 211 | 217 | 214 | 225 | 226 | 242 | 231 |
| 投与後 1 時間 | 225 | 209 | 228 | 223 | 227 | 226 | 236 | 235 |
| 投与後 2 時間 | 221 | 219 | 231 | 231 | 228 | 226 | 245* | 243* |
| 投与後 4 時間 | 230 | 212 | 241 | 235 | 235 | 227[a] | 255* | 252* |
| 投与後 8 時間 | 224 | 211 | 229 | 234 | 226 | 221 | 247 | 243* |
| 投与後 12 時間 | 229 | 215 | 227 | 229 | 233 | 205 | 245[a] | 243* |
| 投与後 24 時間 | 210 | 217 | 219 | 219 | 219 | 214 | 230 | 229 |
| 投与 38 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 207 | 214 | 226 | 235 | 222 | 209 | 235 | 228 |
| 投与後 0.5 時間 | 207 | 219 | 231 | 240 | 220 | 226 | 239 | 225 |
| 投与後 1 時間 | 220 | 225 | 240 | 239 | 226 | 223 | 246 | 229 |
| 投与後 2 時間 | 235 | 219 | 242 | 247 | 239 | 227 | 251[b] | 232 |
| 投与後 4 時間 | 232 | 224 | 244 | 249 | 235 | 232[a] | 253[b] | 251[b] |
| 投与後 8 時間 | 219 | 221 | 231 | 235 | 231 | 224 | 254* | 235 |
| 投与後 12 時間 | 219 | 214 | 230 | 241 | 226 | 226 | 247** | 235 |
| 投与後 24 時間 | 201 | 211 | 222 | 221 | 219 | 223 | 239** | 229 |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

a：1 例で延長　　b：2 例で延長

（次頁に続く）

2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| QTc（ms） | | | | | | | | |
| 投与 28 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 250 | 246 | 252 | 255 | 254 | 252 | 263 | 265 |
| 投与後 0.5 時間 | 253 | 248 | 256 | 254 | 256 | 261 | 268 | 261 |
| 投与後 1 時間 | 252 | 245 | 257 | 256 | 255 | 263 | 263 | 265 |
| 投与後 2 時間 | 252 | 243 | 257 | 267 | 256 | 265 | 267 | 267* |
| 投与後 4 時間 | 250 | 239 | 269 | 265 | 262 | 266 | 284** | 281** |
| 投与後 8 時間 | 250 | 240 | 251 | 257 | 257 | 260 | 266 | 268* |
| 投与後 12 時間 | 252 | 236 | 254 | 258 | 261 | 254 | 270* | 269** |
| 投与後 24 時間 | 245 | 245 | 256 | 248 | 250 | 254 | 257 | 260 |
| 投与 38 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 245 | 243 | 252 | 261 | 251 | 251 | 267* | 264* |
| 投与後 0.5 時間 | 250 | 244 | 263 | 262 | 256 | 267 | 275* | 264 |
| 投与後 1 時間 | 250 | 243 | 262 | 262 | 259 | 262 | 273 | 260 |
| 投与後 2 時間 | 252 | 239 | 263 | 260 | 265 | 258 | 272 | 261* |
| 投与後 4 時間 | 254 | 243 | 269 | 267 | 264 | 265 | 276[a] | 271* |
| 投与後 8 時間 | 249 | 235 | 266 | 259*[c] | 262 | 256 | 275** | 256* |
| 投与後 12 時間 | 243 | 238 | 251 | 258 | 250 | 256 | 272** | 257 |
| 投与後 24 時間 | 247 | 235 | 257 | 249 | 246 | 258*[c] | 265 | 259** |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

a：1 例で延長　　c：相当する投与開始前値と比較して大差ないため，SK-1403 投与による影響とは判断しなかった。

（次頁に続く）

2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 心電図検査 | | | | | | | | |
| ST 間隔（ms） | | | | | | | | |
| 投与 28 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 178 | 176 | 195 | 185 | 191 | 185 | 207 | 202* |
| 投与後 0.5 時間 | 187 | 180 | 186 | 179 | 193 | 195 | 209 | 200 |
| 投与後 1 時間 | 192 | 177 | 198 | 187 | 195 | 195 | 203 | 204 |
| 投与後 2 時間 | 187 | 187 | 200 | 195 | 196 | 196 | 212* | 211* |
| 投与後 4 時間 | 196 | 180 | 211 | 201 | 203 | 197[a] | 221* | 221* |
| 投与後 8 時間 | 191 | 180 | 199 | 200 | 196 | 191 | 215* | 212* |
| 投与後 12 時間 | 196 | 184 | 197 | 194 | 201 | 175 | 213[a] | 212* |
| 投与後 24 時間 | 177 | 184 | 189 | 183 | 187 | 175 | 199 | 198 |
| 投与 38 週 | | | | | | | | |
| 投与前 | 170 | 181 | 195 | 201 | 191 | 177 | 203 | 196 |
| 投与後 0.5 時間 | 171 | 185 | 199 | 207 | 189 | 195 | 206* | 194 |
| 投与後 1 時間 | 184 | 192 | 208 | 206 | 195 | 192 | 213 | 197 |
| 投与後 2 時間 | 199 | 187 | 210 | 214 | 208 | 195 | 219[a] | 201 |
| 投与後 4 時間 | 197 | 190 | 213 | 218 | 203 | 201[a] | 221[b] | 219 |
| 投与後 8 時間 | 184 | 189 | 200 | 202 | 200 | 194 | 222* | 204 |
| 投与後 12 時間 | 185 | 180 | 199 | 209 | 195 | 194 | 215* | 204 |
| 投与後 24 時間 | 164 | 177 | 190 | 187 | 188 | 190 | 207** | 198 |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

a：1 例で延長　　b：2 例で延長

（次頁に続く）

2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| 投与 13 週 | | | | | | | | |
| Cl（mmol/L） | 114 | 114 | 111* | 112 | 111* | 113 | 109** | 111 |
| Ca（mg/dL） | 10.5 | 10.4 | 10.5 | 10.6 | 9.2** | 9.2** | 8.2** | 8.3** |
| P（mg/dL） | 4.5 | 4.3 | 4.7 | 4.3 | 5.1 | 4.7 | 6.1** | 5.4 |
| 投与 28 週 | | | | | | | | |
| Cl（mmol/L） | 114 | 114 | 111** | 111 | 112* | 113 | 109** | 111 |
| Ca（mg/dL） | 10.4 | 10.2 | 10.5 | 10.5 | 9.2** | 9.4** | 8.2** | 8.0** |
| P（mg/dL） | 3.6 | 3.7 | 4.0 | 3.8 | 4.5[d] | 4.6[d] | 5.2** | 4.8[e] |
| 投与 38 週 | | | | | | | | |
| Cl（mmol/L） | 115 | 115 | 113 | 112* | 112 | 113 | 111* | 111** |
| Ca（mg/dL） | 10.1 | 10.2 | 9.9 | 10.4 | 8.8** | 9.1** | 7.9** | 7.8** |
| P（mg/dL） | 3.4 | 3.6 | 3.7 | 3.9 | 4.2 | 4.2[d] | 5.0** | 4.7[e] |
| 血漿中 PTH 濃度（pg/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 21 | 41 | 43 | 26 | 51 | 45 | 47 | 46 |
| 投与後 0.5 時間 | 19 | 34 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0* | 3 |
| 投与 182 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 17 | 45 | 40 | 57 | 58 | 79 | 79* | 63 |
| 投与後 0.5 時間 | 13 | 58 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 0* |
| 投与 273 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 18 | 51 | 47 | 48 | 63 | 58 | 44 | 69 |
| 投与後 0.5 時間 | 26 | 49 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0* |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

d：1 例で高値　　e：2 例で高値

（次頁に続く）

2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血漿中 Ca 濃度（mg/dL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 11.3 | 11.0 | 11.0 | 11.2 | 10.9 | 10.9 | 11.1 | 10.9 |
| 投与直後 | 11.0 | 10.9 | 10.6 | 10.9 | 10.4** | 10.5 | 10.8 | 10.5 |
| 投与後 10 分 | 11.0 | 10.8 | 10.3* | 10.7 | 10.2** | 10.3 | 10.7 | 10.4 |
| 投与後 0.5 時間 | 11.1 | 11.0 | 10.1** | 10.2* | 9.9** | 9.9** | 10.4** | 10.2** |
| 投与後 1 時間 | 11.1 | 10.9 | 9.9** | 9.9** | 9.6** | 9.5** | 9.9** | 9.8** |
| 投与後 2 時間 | 11.2 | 10.9 | 9.7** | 9.6 | 9.2** | 9.2 | 9.5** | 9.2* |
| 投与後 4 時間 | 11.3 | 11.4 | 9.8** | 9.6** | 9.3** | 9.1** | 9.2** | 8.9** |
| 投与後 8 時間 | 11.7 | 11.4 | 10.8* | 10.5* | 9.8** | 9.6** | 9.8** | 9.4** |
| 投与後 12 時間 | 11.6 | 11.3 | 11.1 | 11.1 | 9.9** | 9.8** | 9.6** | 9.4** |
| 投与後 24 時間 | 11.3 | 11.2 | 9.7 | 11.1 | 10.4 | 10.4** | 9.4* | 9.0** |
| 投与 182 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 10.7 | 10.4 | 10.5 | 10.8 | 9.3** | 9.6** | 8.2** | 8.1** |
| 投与直後 | 10.6 | 10.4 | 10.3 | 10.8 | 9.2** | 9.5 | 7.7** | 7.9** |
| 投与後 10 分 | 10.5 | 10.3 | 10.0 | 10.5 | 9.1** | 9.3** | 7.9** | 8.0** |
| 投与後 0.5 時間 | 10.6 | 10.3 | 9.9** | 10.1 | 8.7** | 9.0** | 8.0** | 8.0** |
| 投与後 1 時間 | 10.7 | 10.3 | 9.7** | 10.1 | 8.7** | 8.8** | 7.8** | 7.8** |
| 投与後 2 時間 | 10.7 | 10.5 | 9.4** | 9.9* | 8.5** | 8.7** | 7.4** | 7.6** |
| 投与後 4 時間 | 10.9 | 10.8 | 9.4** | 9.6** | 8.3** | 8.6** | 7.8** | 7.8** |
| 投与後 8 時間 | 11.1 | 11.0 | 10.1** | 9.9** | 8.3** | 8.7** | 8.0** | 7.8** |
| 投与後 12 時間 | 11.0 | 10.9 | 10.6 | 10.8 | 9.1** | 9.2** | 8.1** | 8.0** |
| 投与後 24 時間 | 10.5 | 10.5 | 11.5 | 10.8 | 9.5 | 10.0 | 8.4** | 8.4** |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

（次頁に続く）

2.6.7.7G　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復静脈内投与試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 3 | | 30 | | 300 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：5 | 雌：5 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：3 | 雌：3 | 雄：5 | 雌：5 |
| 血漿中 Ca 濃度（mg/dL） | | | | | | | | |
| 投与 273 日 | | | | | | | | |
| 投与前 | 10.6 | 10.3 | 10.4 | 10.7 | 9.1** | 9.5** | 8.2** | 8.0** |
| 投与直後 | 10.4 | 10.6 | 10.4 | 10.7 | 9.0** | 9.5** | 7.8** | 7.9** |
| 投与後 10 分 | 10.4 | 10.2 | 10.2 | 10.4 | 8.9** | 9.4** | 7.8** | 7.9** |
| 投与後 0.5 時間 | 10.5 | 10.3 | 10.1 | 10.2 | 8.7** | 9.0** | 7.9** | 7.9** |
| 投与後 1 時間 | 10.4 | 10.2 | 9.9* | 9.9 | 8.5** | 8.8** | 7.7** | 7.7** |
| 投与後 2 時間 | 10.4 | 10.3 | 9.6** | 9.6** | 8.4** | 8.6** | 7.3** | 7.5** |
| 投与後 4 時間 | 10.6 | 10.6 | 9.5** | 9.4** | 8.3** | 8.4** | 7.7** | 7.7** |
| 投与後 8 時間 | 10.9 | 10.9 | 10.2** | 9.7** | 8.2** | 8.4** | 7.9** | 7.8** |
| 投与後 12 時間 | 11.0 | 10.8 | 10.5** | 10.3 | 8.7** | 8.8** | 8.0** | 7.9** |
| 投与後 24 時間 | 10.5 | 10.5 | 10.5 | 10.7 | 9.3** | 9.2** | 8.2** | 8.2** |
| 体重，摂餌量，尿検査，血液学的検査，剖検，臓器重量，病理組織学的検査 | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― |
| 回復性試験 | | | | | | | | |
| 回復性試験の動物数 | 雄：2 | 雌：2 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：0 | 雌：0 | 雄：2 | 雌：2 |
| 眼科学的検査 | | | | | | | | |
| 水晶体 | | | | | | | | |
| 縫合線混濁 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 0 | 2 |
| 皮質部混濁 | 0 | 0 | NA | NA | NA | NA | 1 | 0 |
| その他の検査 | ― | ― | NA | NA | NA | NA | ― | ― |

―：特記すべき所見なし　　NA：該当せず　　*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

## 2.6.7.8 *In vitro*遺伝毒性試験

## 2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：AJT240 ナトリウム水和物の細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]901
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-1
GLP 適用：適
分析細胞数／培養：－

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
菌株：ネズミチフス菌（TA100，TA1535，TA98，TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*）
プレート数：2（陰性対照は 3）
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9
溶媒：被験物質；生理食塩液，陽性対照；－
処理：プレインキュベーション（37°C，10 時間）を行った後 48 時間 17 分培養
細胞毒性：なし　　遺伝毒性：なし

試験開始年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量 (μg/plate) | 復帰突然変異コロニー数／プレート　(平均) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA100 | TA1535 | WP2*uvrA* | TA98 | TA1537 |
| 代謝活性化なし | 陰性対照（生理食塩液） | 0 | 132 | 11 | 29 | 39 | 6 |
| | SK-1403 | 156 | 113 | 7 | 28 | 36 | 8 |
| | | 313 | (130) [a] | 8 | 30 | 33 | 7 |
| | | 625 | 118 | 10 | 33 | 43 | 9 |
| | | 1250 | 120 | 13 | 25 | 35 | 8 |
| | | 2500 | 127 | 8 | 18 | 31 | 5 |
| | | 5000 | 125 | 5 | 32 | 36 | 7 |
| | 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide | 0.01 | 450 | NE | 64 | NE | NE |
| | | 0.1 | NE | NE | NE | 497 | NE |
| | Sodium azide | 0.5 | NE | 386 | NE | NE | NE |
| | 9-Aminoacridine hydrochloride | 80 | NE | NE | NE | NE | 444 |

a：1 プレートのみの参考データ
NE：検査せず

（次頁に続く）

2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

| 代謝活性化 | 被験物質 | 用量 (μg/plate) | 復帰突然変異コロニー数／プレート （平均） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | TA100 | TA1535 | WP2*uvrA* | TA98 | TA1537 |
| 代謝活性化あり | 陰性対照（生理食塩液） | 0 | 113 | 9 | 22 | 42 | 9 |
| | SK-1403 | 156 | 129 | 7 | 26 | 43 | 11 |
| | | 313 | 105 | 9 | 24 | 43 | 7 |
| | | 625 | 120 | 6 | 29 | 42 | 10 |
| | | 1250 | 101 | 7 | 23 | 52 | 12 |
| | | 2500 | 103 | 6 | 22 | 47 | 9 |
| | | 5000 | 112 | 7 | 19 | 38 | 6 |
| | 2-Aminoanthracene | 0.5 | NE | NE | NE | 485 | NE |
| | | 1 | 610 | NE | NE | NE | NE |
| | | 2 | NE | 234 | NE | NE | 153 |
| | | 10 | NE | NE | 475 | NE | NE |

NE：検査せず

## 2.6.7.8B　ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：AJT240 ナトリウム水和物のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：SK-1403
試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　　独立して実施した試験数：1
試験番号：[redacted]2548[redacted]
細胞株：チャイニーズハムスター肺線維芽細胞由来の CHL/IU 細胞
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1-2
プレート数：2
GLP 適用：適
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9
分析細胞数／培養：200 又は 400
溶媒：被験物質；生理食塩液，陽性対照：生理食塩液
処理：S9 存在下又は非存在下で 6 時間処理及び S9 非存在下で 24 時間処理
試験開始年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
細胞毒性：なし　　遺伝毒性：なし

| 代謝活性化（処理時間） | 被験物質 | 用量（μg/mL） | 相対細胞増殖率（%） | 染色体異常（%） | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 構造異常 [a] | 数的異常 |
| 代謝活性化なし（6 時間） | 陰性対照（生理食塩液） | 0 | 100 | 1.5 | 0.5 |
| | SK-1403 | 46.8 | 87.5 | NE | NE |
| | | 93.5 | 86.9 | 1.5 | 1.5 |
| | | 187 | 84.4 | 4.0 | 0.8 |
| | | 374 | 83.1 | 1.0 | 0.8 |
| 代謝活性化あり（6 時間） | 陰性対照（生理食塩液） | 0 | 100 | 0.5 | 0.5 |
| | SK-1403 | 46.8 | 97.6 | NE | NE |
| | | 93.5 | 101.2 | 2.0 | 0.3 |
| | | 187 | 99.4 | 1.0 | 0.5 |
| | | 374 | 97.6 | 1.0 | 0.3 |
| | 陽性対照（Cyclophosphamide） | 5.0 | NE | 24.5 | 0.8 |
| 代謝活性化なし（24 時間） | 陰性対照（生理食塩液） | 0 | 100 | 0.5 | 0.8 |
| | SK-1403 | 46.8 | 90.4 | NE | NE |
| | | 93.5 | 101.8 | 1.5 | 1.3 |
| | | 187 | 98.2 | 1.0 | 0.5 |
| | | 374 | 90.4 | 1.5 | 0.5 |

NE：検査せず　　a：ギャップ（染色体の形態的変化として）を含まない

## 2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験
## 2.6.7.9A ラット小核試験

報告書の題名：AJT240 ナトリウム水和物のラットを用いた小核試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]1500
試験方法：骨髄細胞の小核試験
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)　投与時週齢：8 週齢　CTD における記載箇所：4.2.3.3.2-1
計測時間：予備試験；投与後約 24 時間及び約 48 時間，本試験；投与後約 24 時間　GLP 適用：適
投与方法：単回静脈内　評価した細胞：幼若赤血球　溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
投与年月日：予備試験；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日，本試験；20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
分析細胞数／動物：2000
毒性／細胞毒性：なし　遺伝毒性：なし　特記事項：なし
曝露証明：2000 mg/kg を投与したサテライト群の 3 匹の雄ラットの血漿中 SK-1403 濃度の平均値は投与後 5 分で 6250000 ng/mL，10 分で 5460000 ng/mL であった。

予備試験：250，500，1000 及び 2000 mg/kg を雄ラットに投与したが，投与後約 24 時間及び約 48 時間ともに小核幼若赤血球頻度 [a] 及び幼若赤血球頻度 [b] に変化なし

本試験

| 被験物質 | 投与量（mg/kg） | 動物数 | 小核幼若赤血球頻度（%）[a] | 幼若赤血球頻度（%）[b] |
|---|---|---|---|---|
| 陰性対照 | 0 | 雄：5 | 0.13 ± 0.09[c] | 59.7 ± 6.3 |
| SK-1403 | 500 | 雄：5 | 0.20 ± 0.06 | 62.0 ± 8.0 |
| | 1000 | 雄：5 | 0.15 ± 0.09 | 61.4 ± 5.6 |
| | 2000 | 雄：5 | 0.13 ± 0.06 | 60.2 ± 9.6 |
| 陽性対照（Mitomycin C） | 2 | 雄：5 | 2.09 ± 0.28 | 46.5 ± 12.0 |

a：幼若赤血球 2000 個当たりの小核を有する幼若赤血球の割合［陰性対照群と SK-1403 群との比較：Kastenbaum&Bowman 検定（有意水準：片側 5%）及び Cochran Armitage 傾向検定（有意水準：両側 1 及び 5%）で有意差なし］
b：赤血球 200 個当たりの幼若赤血球の割合［陰性対照群と SK-1403 群との比較：Dunnett 検定（有意水準：両側 1 及び 5%）で有意差なし］
c：平均 ± 標準偏差

## 2.6.7.10 がん原性試験
## 2.6.7.10A　がん原性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：SK-1403

| 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 | 特記すべき所見 | 試験番号／記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| マウス／B6C3F1/Crl | 皮下（生理食塩液／溶液，10 mL/kg） | 2 週間 | 0, 15, 150, 1500 | 雌雄各 6 匹/群 | いずれの群においても死亡例はなく，体重，摂餌量及び臓器重量に投与の影響は認められなかった。<br><br>≧150 mg/kg/日：雌雄；血漿中 Ca↓，雌；AST↑<br>1500 mg/kg/日：雌雄；投与部位痂皮形成，皮下暗赤色巣，<br>雄；ヘモグロビン量↓，ヘマトクリット値↓，網状赤血球数↑，ALT↑，<br>血漿中総タンパク質↓，血漿中アルブミン↓，血漿中 K↓<br><br>1500 mg/kg/日群で投与部位の痂皮形成及び皮下の暗赤色巣が見られ，雄では貧血所見も認められたことから，13 週間皮下投与によるがん原性予備試験の最高用量は，1500 mg/kg/日未満とすることが適当と考えられた。 | [redacted]750<br>／4.2.3.4.1-1 |
| マウス／B6C3F1/Crl | 皮下（生理食塩液／溶液，5 mL/kg 又は 10 mL/kg） | 2 週間 | 5 mL/kg 試験群<br>0，250，500，750<br><br>10 mL/kg 試験群<br>0，500，1000，1500 | 雄 4 匹/群 | いずれの群においても死亡例はなく，体重に投与の影響は認められなかった。<br><br>5 mL/kg 試験群<br>≧250 mg/kg/日：投与部位暗赤色巣<br>500 mg/kg/日：投与部位褐色化<br>（一般状態観察において 1 例で投与部位痂皮形成，脱毛）<br>750 mg/kg/日：投与部位痂皮形成，脱毛，網状赤血球数↑<br>10 mL/kg 試験群<br>≧500 mg/kg/日：投与部位暗赤色巣<br>≧1000 mg/kg/日：投与部位痂皮形成，脱毛<br>1500 mg/kg/日：網状赤血球数↑<br><br>皮下投与による投与部位に対する影響は投与液濃度及び投与容量に依存すること，5 mL/kg 試験群の 250 及び 500 mg/kg/日群並びに 10 mL/kg 試験群の 500 mg/kg/日群では投与部位に対する影響は軽度であることが明らかとなった。 | [redacted]00596<br>／4.2.3.4.1-2 |

↑：増加　　↓：減少

（次頁に続く）

## 2.6.7.10A　がん原性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：SK-1403

| 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 | 特記すべき所見 | 試験番号／記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット／F344/DuCrlCrlj | 皮下（生理食塩液／溶液） | 2 週間 | 0，100，300，1000 | 雄 5 匹/群 | いずれの群においても死亡例はなく，一般状態，血液学的検査及び臓器重量に投与の影響は認められなかった。<br><br>≧100 mg/kg/日：摂水量↑，尿量↑，尿浸透圧↓，血漿中 Ca↓，血漿中 P↑<br>≧300 mg/kg/日：投与部位暗赤色斑，出血，細胞浸潤，肉芽腫<br>1000 mg/kg/日：体重増加↓，摂餌量↓<br><br>300 及び 1000 mg/kg/日群で投与部位（皮下）への影響，1000 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の低値が見られたことから，13 週間皮下投与によるがん原性予備試験の最高用量は，1000 mg/kg/日未満とすることが適当と考えられた。 | [redacted]00434<br>／4.2.3.4.1-5 |

↑：増加　　↓：減少

## 2.6.7.10B　がん原性試験：マウス 13 週間反復皮下投与用量設定試験

報告書の題名：SK-1403 のマウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]8003
CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-3
GLP 適用：適

動物種／系統：マウス／B6C3F1/Crl
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間：13 週間
投与方法：皮下
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
対照群の処理：生理食塩液を反復皮下投与
高用量の設定根拠：マウス 2 週間反復皮下投与用量設定試験（参考資料 4.2.3.4.1-1）及び投与部位に対する影響の検討（参考資料 4.2.3.4.1-2）の結果に基づき，投与部位に痂皮形成が見られるものの影響が軽微であった 500 mg/kg/日を高用量とした。
特記事項：特になし

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 115000 | 127000 | 232000 | 252000 | 583000 | 602000 |
| 投与 13 週 | / | / | 110000 | 116000 | 253000 | 259000 | 489000 | 530000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 133000 | 103000 | 253000 | 215000 | 636000 | 515000 |
| 投与 13 週 | / | / | 129000 | 112000 | 270000 | 258000 | 680000 | 604000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 515 | 923 | 942 | 2140 | 1540 | 2840 |
| 投与 13 週 | / | / | 609 | 1110 | 1150 | 2230 | 2250 | 4100 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 1760 | 1060 | 2990 | 2310 | 4310 | 3810 |
| 投与 13 週 | / | / | 1710 | 1190 | 2610 | 2600 | 5320 | 5970 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10B　がん原性試験：マウス 13 週間反復皮下投与用量設定試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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） | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 6110 | 5400 | 11200 | 8530 | 16900 | 12100 |
| 投与 13 週 | / | / | 8960 | 5630 | 16300 | 10200 | 26400 | 16400 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 10400 | 6510 | 18200 | 12000 | 37000 | 21800 |
| 投与 13 週 | / | / | 12800 | 7490 | 24700 | 14900 | 51800 | 27900 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 42.8 | 27.3 | 132 | 102 | 365 | 277 |
| 投与 13 週 | / | / | 44.5 | 31.5 | 80.6 | 100 | 317 | 328 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 114 | 54.8 | 338 | 178 | 894 | 528 |
| 投与 13 週 | / | / | 81.3 | 62.7 | 159 | 186 | 619 | 706 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10B　がん原性試験：マウス 13 週間反復皮下投与用量設定試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 |
| 死亡動物数 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿検査 | | | | | | | | | |
| 尿量（mL/24h） | | 1.3 | 1.5 | 1.5 | 2.2** | 1.8 | 1.7 | 2.1** | 2.0* |
| Ca（mg/24h） | | 0.2 | 0.4 | 0.3 | 0.8** | 0.6** | 0.5 | 0.6** | 0.7* |
| P（mg/24h) | | 1.6 | 1.0 | 1.4 | 1.3 | 2.0 | 1.8 | 1.9 | 2.3* |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | | |
| Ca（mg/dL） | | 10.0 | 9.8 | 9.9 | 9.8 | 9.6* | 9.8 | 9.1** | 9.5* |
| 剖検 | | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚 | | | | | | | | | |
| 暗赤色巣 | | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 8 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚 | | | | | | | | | |
| 皮下出血 | 軽微 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 3 | 5 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 皮下水腫 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 1 | 7 |
| 皮下の線維化 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 6 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査，臓器重量 | | — | — | — | — | — | — | — | — |

—：特記すべき所見なし　　*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定）

## 2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験

報告書の題名：SK-1403 のマウスを用いた 24 箇月間皮下投与がん原性試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]8175
CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-4
GLP 適用：適

動物種／系統：マウス／B6C3F1/Crl
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
対照群の処理：生理食塩液を反復皮下投与
投与期間：104 週間
投与方法：皮下
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液

高用量の設定根拠：マウス 13 週間反復皮下投与用量設定試験（資料 4.2.3.4.1-3）の結果，500 mg/kg/日では投与部位の皮下の水腫を伴う出血及び皮下の線維化の増強が見られ，104 週間の投与が困難と考えられたことから，投与部位への影響が見られなかった 150 mg/kg/日を高用量に設定した。
特記事項：眼科学的検査，血液学的検査及び血液生化学的検査を実施
がん原性：なし

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 53600 | 52300 | 127000 | 124000 | 250000 | 276000 |
| 投与 26 週 | / | / | 46900 | 48800 | 105000 | 125000 | 256000 | 265000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 70500 | 42700 | 135000 | 115000 | 314000 | 258000 |
| 投与 26 週 | / | / | 69000 | 47900 | 145000 | 133000 | 269000 | 293000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 362 | 305 | 630 | 947 | 965 | 2060 |
| 投与 26 週 | / | / | 571 | 499 | 633 | 1560 | 1200 | 3530 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 1130 | 393 | 1750 | 1190 | 3220 | 2430 |
| 投与 26 週 | / | / | 1920 | 619 | 2130 | 1660 | 3220 | 4100 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 3430 | 2000 | 6960 | 5750 | 14300 | 10400 |
| 投与 26 週 | / | / | 2910 | 1900 | 7690 | 5880 | 12100 | 9730 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 4760 | 2610 | 10100 | 7860 | 23100 | 14400 |
| 投与 26 週 | / | / | 4870 | 2810 | 11100 | 7850 | 18200 | 13200 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 18.2 | 7.41 | 39.7 | 28.0 | 152 | 86.7 |
| 投与 26 週 | / | / | 19.3 | 12.4 | 48.2 | 33.0 | 91.3 | 114 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 50.3 | 13.8 | 105 | 54.1 | 414 | 148 |
| 投与 26 週 | / | / | 33.0 | 19.3 | 81.0 | 68.0 | 155 | 211 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

## 2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 死亡／瀕死期剖検動物数 | 13 | 22 | 14 | 20 | 15 | 12 | 13 | 15 |
| 生存数 | 39 | 30 | 38 | 32 | 37 | 40 | 39 | 37 |
| 生存率（%） | 75.0 | 57.7 | 73.1 | 61.5 | 71.2 | 76.9† | 75.0 | 71.2 |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| Ca（mg/dL） | 9.9 | 10.0 | 9.5* | 10.0 | 9.5** | 9.8 | 9.2** | 9.6** |
| P（mg/dL） | 4.5 | 4.4 | 6.0** | 4.8 | 6.1** | 4.8 | 5.9** | 4.9 |
| Ca×P 積 | 44.7 | 44.0 | 57.3** | 47.8 | 58.3** | 47.0 | 54.7** | 46.6 |
| 剖検 | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚（部位 A／B）[a] | | | | | | | | |
| 皮下の暗赤色巣 | 3／1 | 2／8 | 4／2 | 7／7 | 8／7 | 10／14 | 11／20 | 12／22 |
| 一般状態，表在性腫瘤，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査 | － | － | － | － | － | － | － | － |

－：特記すべき所見なし　　*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定），†：p≤0.05（log-rank 検定）

a：背部を 2 分割し，それらを部位 A 及び B とした。

（次頁に続く）

## 2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| 担腫瘍動物数 | 48 | 45 | 44 | 46 | 44 | 42 | 46 | 44 |
| SK-1403 投与に関連する腫瘍性病変 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 肺（気管支） | | | | | | | | |
| 細気管支肺胞上皮腺腫 | 12 | 3 | 10 | 3 | 5 | 5 | 5 | 2 |
| 細気管支肺胞上皮癌 | 3 | 5 | 3 | 3 | 6 | 2 | 7 | 0 |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 舌 | | | | | | | | |
| 扁平上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃 | | | | | | | | |
| 扁平上皮乳頭腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 腺癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 十二指腸 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 空腸 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 回腸（パイエル板） | | | | | | | | |
| 腺腫 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 腺癌 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 直腸 | | | | | | | | |
| 悪性傍神経節腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | | | | | | | | |
| 肝細胞腺腫 | 24 | 16 | 29 | 17 | 30 | 16 | 25 | 11 |
| 血管腫 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 肝細胞癌 | 14 | 4 | 8 | 4 | 14 | 3 | 17 | 3 |
| 血管肉腫 | 2 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 肝芽細胞腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

腫瘍頻度の統計学的有意差の基準：
一般的腫瘍（背景的に 1%より高頻度に見られる腫瘍）：傾向 $p<0.005$（片側）；対比較 $p<0.01$（片側），
稀な腫瘍（背景的に 1%以下の腫瘍）：傾向 $p<0.025$（片側）；対比較 $p<0.05$（片側）
高頻度腫瘍（性ごとの発生総頻度が 10 例以上）：生存調整を行った Peto の方法，低頻度腫瘍（性ごとの発生総頻度が 10 例未満）：Peto の正確検定

（次頁に続く）

2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 血液リンパ網内系（全ての部位） | | | | | | | | |
| 悪性リンパ腫 | 5 | 17 | 6 | 23 | 7 | 19 | 11 | 22 |
| 組織球肉腫 | 1 | 9 | 4 | 6 | 0 | 4 | 1 | 6 |
| 腎臓 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 腺癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 腺腫+腺癌 | 0[$] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3[b] | 0 |
| 膀胱 | | | | | | | | |
| 血管腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 精巣 | | | | | | | | |
| 血管腫 | 1 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA |
| 間細胞腫 | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 | NA |
| 卵巣 | | | | | | | | |
| 嚢胞状腺腫 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 3 | NA | 1 |
| 混合型精索－間質腫瘍（良性） | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 |
| 顆粒膜細胞腫（良性） | NA | 2 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 |
| 血管腫 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 |
| 黄体腫（良性） | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 |
| 奇形腫（良性） | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 |
| 嚢胞状腺癌 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 |
| 悪性顆粒膜細胞腫 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 |
| 子宮 | | | | | | | | |
| 顆粒細胞腫（良性） | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 |
| 腺ポリープ | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 |
| 子宮内膜間質ポリープ | NA | 0 | NA | 2 | NA | 0 | NA | 2 |
| 子宮内膜間質肉腫 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 |

NA：該当せず　　$：傾向 $p<0.025$（Peto の正確検定）

b：発生頻度が低く，対比較では有意差がないため，SK-1403 投与による影響とは判断しなかった。

（次頁に続く）

2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 大腿骨髄 | | | | | | | | |
| 血管腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 血管肉腫 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 胸骨骨髄 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 膝関節骨髄 | | | | | | | | |
| 骨腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脾臓 | | | | | | | | |
| 血管腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 血管肉腫 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 4 | 2 | 0 |
| リンパ節（腸間膜） | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| リンパ節（顎下，腸間膜以外） | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体 | | | | | | | | |
| 前葉腺腫 | 0 | 16 | 1 | 9 | 0 | 7 | 0 | 13 |
| 中間葉腺腫 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 甲状腺 | | | | | | | | |
| 濾胞細胞腺腫 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 副腎 | | | | | | | | |
| 皮質腺腫 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 皮膜下細胞腺腫 | 9 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 8 | 0 |
| 褐色細胞腫（良性） | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪性褐色細胞腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膜下細胞癌 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| すい臓（内分泌） | | | | | | | | |
| ラ氏島細胞腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 大脳 | | | | | | | | |
| 上衣腫（良性） | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ハーダー腺 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 10 | 7 | 11 | 6 | 8 | 5 | 6 | 4 |
| 腺癌 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 | 0 |
| 耳介 | | | | | | | | |
| 黒色腫（良性） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 神経堤腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 大腿筋 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 脂肪肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸骨 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭蓋骨 | | | | | | | | |
| 骨肉腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脊椎骨 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨肉腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 背部皮膚：投与部位（部位 B） | | | | | | | | |
| 血管腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚／皮下 | | | | | | | | |
| 線維肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 悪性神経鞘腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 頬 | | | | | | | | |
| 肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 顎 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 肢 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 尾 | | | | | | | | |
| 肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 乳腺 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腺癌 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 腹腔 | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 骨肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪組織（腹腔内） | | | | | | | | |
| 血管肉腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸腔 | | | | | | | | |
| 血管腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管肉腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中皮 | | | | | | | | |
| 悪性中皮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

（次頁に続く）

2.6.7.10C　がん原性試験：マウス 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 非腫瘍性病変 | | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚（部位 A） | | | | | | | | | |
| 皮下出血 | 軽微～中等度 | 4 | 3 | 3 | 7 | 8 | 9 | 11 | 12 |
| 皮下組織の細胞浸潤 | 軽微～軽度 | 4 | 21 | 3 | 11 | 7 | 16 | 16 | 26 |
| 皮下組織の線維化 | 軽微～軽度 | 4 | 7 | 9 | 11 | 16 | 19 | 38 | 35 |
| 腎臓 | | | | | | | | | |
| 皮質の鉱質沈着 | 軽微 | 12 | 0 | 36 | 0 | 34 | 0 | 28 | 0 |
| 精巣 | | | | | | | | | |
| 血管壁の鉱質沈着 | 軽微～軽度 | 18 | NA | 51 | NA | 52 | NA | 49 | NA |

NA：該当せず

## 2.6.7.10D　がん原性試験：ラット 13 週間反復皮下投与用量設定試験

報告書の題名：SK-1403 のラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験（がん原性予備試験）

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]8002
CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-6
GLP 適用：適

動物種／系統：ラット／F344/DuCrlCrlj
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間：13 週間
投与方法：皮下
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
対照群の処理：生理食塩液を反復皮下投与
高用量の設定根拠：雄性 F344 ラット 2 週間反復皮下投与用量設定試験（参考資料 4.2.3.4.1-5）の結果に基づき，体重増加抑制，摂餌量の低値及び病理組織学的検査における投与部位皮下への影響が見られた 1000 mg/kg/日の半量である 500 mg/kg/日を高用量とした。
特記事項：特になし

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 89400 | 77300 | 235000 | 251000 | 675000 | 656000 |
| 投与 13 週 | / | / | 92000 | 84900 | 303000 | 281000 | 827000 | 831000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 67100 | 56400 | 195000 | 181000 | 727000 | 680000 |
| 投与 13 週 | / | / | 124000 | 93000 | 399000 | 334000 | 1260000 | 1050000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 1260 | 1020 | 4550 | 3240 | 14100 | 9660 |
| 投与 13 週 | / | / | 1300 | 1540 | 4510 | 4170 | 14100 | 16100 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 2230 | 1400 | 7000 | 5060 | 25300 | 18300 |
| 投与 13 週 | / | / | 3330 | 2630 | 10800 | 9030 | 35800 | 28200 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10D　がん原性試験：ラット 13 週間反復皮下投与用量設定試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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） | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 1520 | 1170 | 4140 | 3440 | 9280 | 9580 |
| 投与 13 週 | / | / | 1040 | 1160 | 2970 | 3030 | 7350 | 8970 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 1860 | 1330 | 4720 | 3840 | 15300 | 13600 |
| 投与 13 週 | / | / | 2290 | 1660 | 6310 | 5690 | 18400 | 16400 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 79.1 | 50.9 | 192 | 159 | 587 | 458 |
| 投与 13 週 | / | / | 109 | 68.0 | 273 | 189 | 564 | 457 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 159 | 96.0 | 471 | 378 | 1650 | 1280 |
| 投与 13 週 | / | / | 436 | 198 | 1220 | 599 | 2880 | 2230 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10D　がん原性試験：ラット 13 週間反復皮下投与用量設定試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重 | | | | | | | | |
| 体重（%）[a]：投与 91 日 | 311 | 185 | −4* | −1 | −3 | +1 | −7** | −1 |
| 体重増加量（%）[a]：投与 1〜91 日 | 190 | 85 | −6** | −1 | −5* | 0 | −11** | −1 |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| タンパク質 ≧± | 10 | 1 | 10 | 0 | 10 | 3 | 10 | 5 |
| 尿量（mL/24h） | 6.1 | 6.5 | 10.6** | 10.5** | 9.3** | 9.6** | 8.2* | 8.1 |
| 摂水量（mL/24h） | 18 | 15 | 24** | 21** | 23** | 20** | 21 | 17* |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 2373 | 2038 | 1486** | 1332** | 1647** | 1396** | 2027** | 1641** |
| Ca（mg/24h） | 1.2 | 1.5 | 5.6** | 7.1** | 4.0** | 6.0** | 2.7** | 3.9** |
| P（mg/24h） | 5.3 | 5.2 | 11.6** | 11.9** | 7.9 | 8.6** | 4.5 | 5.9 |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| 赤血球数（$10^4$/μL） | 929 | 859 | 938 | 859 | 915 | 858 | 884** | 822** |
| ヘモグロビン量（g/dL） | 15.7 | 15.5 | 16.0 | 15.4 | 15.4 | 15.4 | 14.8** | 14.7** |
| ヘマトクリット値（%） | 45.2 | 43.9 | 45.5 | 43.2 | 44.0 | 43.2 | 42.5** | 41.4** |
| 平均赤血球容積（fL） | 48.6 | 51.2 | 48.5 | 50.3**[b] | 48.1*[b] | 50.3**[b] | 48.1* | 50.4** |
| 網状赤血球数（$10^9$/L） | 198.7 | 182.9 | 188.1 | 175.2 | 214.3 | 178.4 | 301.8** | 225.9** |
| 血小板数（$10^4$/L） | 68.3 | 72.7 | 70.3 | 77.0 | 70.3 | 76.7 | 80.1** | 83.2** |
| 白血球数（$10^2$/μL） | 62.8 | 44.4 | 62.3 | 51.0 | 64.9 | 50.3 | 62.6 | 54.7* |
| 好中球数（$10^2$/μL） | 16.7 | 9.1 | 16.6 | 11.3 | 19.6 | 11.5 | 20.0 | 12.8* |
| 血液生化学検査 | | | | | | | | |
| γ-GTP（IU/L） | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1** | 1 |
| Cl（mmol/L） | 106 | 108 | 103** | 106** | 103** | 105** | 102** | 104** |
| Ca（mg/dL） | 10.6 | 10.2 | 9.9** | 9.9* | 8.5** | 8.6** | 7.5** | 7.7** |
| P（mg/dL） | 5.4 | 5.1 | 6.3* | 5.3 | 7.9** | 6.2 | 10.3** | 8.8** |
| 臓器重量（%）[a] | | | | | | | | |
| 肝臓　：絶対重量 | 6.52 g | 3.93 g | −4 | +2 | −1 | +2 | −3 | +8* |
| 肝臓　：相対重量（体重比重量） | 2.18 g% | 2.26 g% | 0 | +2 | +3*[c] | +1 | +5**[c] | +8** |

*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

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

b：赤血球数，ヘモグロビン量及びヘマトクリット値に対照群と比較して差がないため，毒性学的意義は低いと判断した。

c：剖検時体重の低値傾向に伴う変化であり，毒性学的意義は低いと判断した。

（次頁に続く）

## 2.6.7.10D　がん原性試験：ラット 13 週間反復皮下投与用量設定試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 50 | | 150 | | 500 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 | 雄：10 | 雌：10 |
| 剖検 | | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚 | | | | | | | | | |
| 暗赤色巣 | | 4 | 7 | 8 | 7 | 10 | 9 | 10 | 10 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚 | | | | | | | | | |
| 皮下出血 | 軽微 | 4 | 8 | 7 | 8 | 2 | 4 | 0 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 1 | 1 | 6 | 1 | 4 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 4 | 3 | 3 |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 7 |
| 皮下の単核球の | | | | | | | | | |
| 細胞浸潤 | 軽微 | 4 | 5 | 8 | 10 | 9 | 10 | 0 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 7 | 4 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 6 |
| 皮下の線維化 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 5 | 0 | 2 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 | 2 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 6 |
| | 高度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 皮下の黄色マクロ | | | | | | | | | |
| ファージの集簇 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 大腿骨（膝関節及び骨髄） | | | | | | | | | |
| 造血亢進 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 胸骨（骨髄） | | | | | | | | | |
| 造血亢進 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 脾臓 | | | | | | | | | |
| 髄外造血 | 軽微 | 1 | 0 | 0 | NE | 1 | NE | 4 | 0 |
| 胃 | | | | | | | | | |
| 前胃のスポンジ様の | | | | | | | | | |
| 上皮内水疱 | 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 一般状態，摂餌量，眼科学的検査 | | － | － | － | － | － | － | － | － |

－：特記すべき所見なし　　NE：検査せず

## 2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験

報告書の題名：SK-1403 のラットを用いた 24 箇月間皮下投与がん原性試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]8174
CTD における記載箇所：4.2.3.4.1-7
GLP 適用：適

動物種／系統：ラット／F344/DuCrlCrlj
試験開始週齢：6 週齢
初回投与年月日：雄；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，雌；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
対照群の処理：生理食塩液を反復皮下投与

投与期間：104 週間
投与方法：皮下
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液

高用量の設定根拠：ラット 13 週間反復皮下投与用量設定試験（資料 4.2.3.4.1-6）の結果，500 mg/kg/日では投与部位の変化の出現頻度及び程度が高く，貧血も見られ，104 週間の投与が困難と考えられたことから，投与部位への影響が軽度であった 150 mg/kg/日を高用量に設定した。
特記事項：尿検査，眼科学的検査，血液学的検査及び血液生化学的検査を実施
がん原性：なし

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| SK-1403 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 24900 | 20200 | 81800 | 70100 | 239000 | 208000 |
| 投与 26 週 | / | / | 23000 | 28500 | 76500 | 92500 | 227000 | 260000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 23900 | 17200 | 66900 | 59300 | 211000 | 174000 |
| 投与 26 週 | / | / | 42100 | 31100 | 118000 | 96500 | 336000 | 296000 |
| M1 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 486 | 351 | 1420 | 1440 | 4860 | 3490 |
| 投与 26 週 | / | / | 469 | 549 | 977 | 1350 | 3270 | 3670 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 929 | 509 | 2620 | 1910 | 8550 | 5130 |
| 投与 26 週 | / | / | 1220 | 1040 | 2800 | 2450 | 8300 | 6900 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | | | | | |
| M2 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 457 | 304 | 1310 | 1110 | 4100 | 3310 |
| 投与 26 週 | / | / | 324 | 382 | 817 | 1180 | 2360 | 2830 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 567 | 316 | 1610 | 1180 | 4880 | 3400 |
| 投与 26 週 | / | / | 710 | 553 | 2090 | 1780 | 5660 | 4490 |
| M3 | | | | | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 30.4 | 16.8 | 83.1 | 56.9 | 198 | 135 |
| 投与 26 週 | / | / | 41.6 | 33.3 | 80.6 | 70.2 | 257 | 178 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | | | | | |
| 投与 1 日 | / | / | 61.0 | 29.5 | 174 | 111 | 510 | 335 |
| 投与 26 週 | / | / | 169 | 77.3 | 427 | 162 | 1230 | 497 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 死亡／瀕死期剖検動物数 | 8 | 11 | 10 | 7 | 8 | 9 | 9 | 12 |
| 生存数 | 44 | 41 | 42 | 45 | 44 | 43 | 43 | 40 |
| 生存率（%） | 84.6 | 78.8 | 80.8 | 86.5 | 84.6 | 82.7 | 82.7 | 76.9 |
| 体重（%）[a] ：投与 728 日 | 416 g | 266 g | −4* | +1 | −2 | −3 | −9** | −4* |
| 尿検査 | | | | | | | | |
| 尿量（mL/24h） | 9.0 | 7.7 | 19.6** | 16.5** | 23.6** | 15.6** | 16.9* | 16.1* |
| 摂水量(mL/24h) | 19 | 18 | 30** | 27** | 34** | 28** | 31** | 28 |
| 浸透圧（mOsm/kg） | 1979 | 1724 | 1059** | 1035** | 984** | 1011** | 1162** | 985** |
| Ca（mg/24h） | 2.9 | 2.6 | 9.4** | 10.0** | 10.2** | 8.5** | 7.7** | 6.8** |
| P（mg/24h） | 9.3 | 7.8 | 17.3** | 16.3** | 19.4** | 13.6** | 12.0 | 11.0 |
| 血液学的検査 | | | | | | | | |
| ヘモグロビン量（g/dL） | 15.1 | 14.8 | 15.4 | 14.9 | 15.4 | 14.3 | 15.5 | 14.4* |
| ヘマトクリット値（%） | 44.6 | 42.3 | 45.7 | 42.6 | 45.1 | 41.3 | 46.0 | 41.1* |
| 網状赤血球数（$10^9$/L） | 245.4 | 190.2 | 271.8 | 198.7 | 268.1*[b] | 213.9 | 295.0[c] | 220.9** |
| 血小板数（$10^4$/μL） | 69.7 | 54.1 | 72.4 | 55.3 | 72.6 | 57.2 | 69.7 | 63.3** |
| 血液生化学的検査 | | | | | | | | |
| Cl（mmol/L） | 104 | 105 | 103* | 104* | 102** | 104** | 102** | 102** |
| Ca（mg/dL） | 11.2 | 10.9 | 11.7** | 11.4** | 11.1 | 10.5** | 9.6** | 9.3** |
| P（mg/dL） | 3.0 | 2.6 | 3.0 | 2.7 | 3.4** | 2.9 | 4.5** | 4.1** |
| Ca×P 積 | 34.0 | 28.4 | 34.6 | 30.8 | 37.8* | 31.2 | 43.2** | 38.7** |
| 剖検 | | | | | | | | |
| 投与部位：背部皮膚（部位 A／B／C／D）[d] | | | | | | | | |
| 皮下の暗赤色巣 | 1／0／7／2 | 6／5／5／8 | 3／0／3／3 | 5／3／4／10 | 3／2／6／7 | 3／6／3／9 | 20／27／26／34 | 29／20／31／34 |
| 一般状態，表在性腫瘤，摂餌量，眼科学的検査 | — | — | — | — | — | — | — | — |

－：特記すべき所見なし　　*：p≤0.05，**：p≤0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

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

b：対照群の変動範囲内のため，SK-1403 投与による影響とは判断しなかった。

c：投与部位の皮下出血の出現頻度及び程度の増加との関連が考えられたため，SK-1403 投与に起因する変化と判断した。

d：背部を 4 分割し，それらを部位 A，B，C 及び D とした。

（次頁に続く）

## 2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| 担腫瘍動物数 | 51 | 40 | 52 | 37 | 51 | 40 | 51 | 46 |
| SK-1403 投与に関連する腫瘍性病変 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 肺（気管支） | | | | | | | | |
| 細気管支肺胞上皮腺腫 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 細気管支肺胞上皮癌 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 舌 | | | | | | | | |
| 扁平上皮乳頭腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 空腸 | | | | | | | | |
| 平滑筋腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 盲腸 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門 | | | | | | | | |
| 平滑筋腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝臓 | | | | | | | | |
| 肝細胞腺腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 |
| 肝細胞癌 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| すい臓 | | | | | | | | |
| 腺房細胞腺腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| ラ氏島細胞腺腫 | 4 | 0 | 2 | 1 | 5 | 0 | 1 | 0 |
| 腺房ラ氏島細胞腺腫 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ラ氏島細胞癌 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓 | | | | | | | | |
| 壁内神経鞘腫 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |

腫瘍頻度の統計学的有意差の基準：
一般的腫瘍（背景的に 1%より高頻度に見られる腫瘍）：傾向 $p<0.005$（片側）；対比較 $p<0.01$（片側），
稀な腫瘍（背景的に 1%以下の腫瘍）：傾向 $p<0.025$（片側）；対比較 $p<0.05$（片側）
高頻度腫瘍（性ごとの発生総頻度が 10 例以上）：生存調整を行った Peto の方法，低頻度腫瘍（性ごとの発生総頻度が 10 例未満）：Peto の正確検定

（次頁に続く）

## 2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 血液リンパ網内系（全ての部位） | | | | | | | | |
| 悪性リンパ腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 大顆粒リンパ球性白血病 | 4 | 5 | 5 | 3 | 4 | 4 | 4 | 5 |
| 腎臓 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪腫 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 移行上皮乳頭腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱 | | | | | | | | |
| 移行上皮乳頭腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| 精巣 | | | | | | | | |
| 間細胞腫 | 47 | NA | 45 | NA | 46 | NA | 45 | NA |
| 包皮腺 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 1 | NA | 0 | NA | 2 | NA | 1 | NA |
| 腺癌 | 0 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 | NA |
| 子宮 | | | | | | | | |
| 血管腫 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 |
| 子宮内膜腺腫 | NA | 2 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 0 |
| 子宮内膜間質ポリープ | NA | 14 | NA | 12 | NA | 21 | NA | 14 |
| 腺癌 | NA | 2 | NA | 2 | NA | 4 | NA | 2 |
| 平滑筋肉腫 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 |
| 子宮内膜間質肉腫 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 | NA | 1 |
| 陰核腺 | | | | | | | | |
| 腺腫 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 |
| 腺癌 | NA | 0 | NA | 1 | NA | 0 | NA | 0 |

NA：該当せず

（次頁に続く）

## 2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 大腿骨髄 | | | | | | | | |
| 血管腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下垂体 | | | | | | | | |
| 前葉腺腫 | 12 | 20 | 12 | 15 | 4 | 16 | 10 | 20 |
| 甲状腺 | | | | | | | | |
| C 細胞腺腫 | 11 | 11 | 16 | 3 | 8 | 4 | 9 | 7 |
| C 細胞癌 | 3 | 0 | 4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 濾胞細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 副甲状腺 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 副腎 | | | | | | | | |
| 皮質腺腫 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| 褐色細胞腫（良性） | 3 | 0 | 5 | 0 | 3 | 1 | 5 | 1 |
| 神経芽細胞腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 悪性褐色細胞腫（混合含む） | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 大脳 | | | | | | | | |
| 悪性星状膠細胞腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小脳 | | | | | | | | |
| 悪性細網症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 三叉神経 | | | | | | | | |
| 悪性神経鞘腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ジンバル腺 | | | | | | | | |
| 癌腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 頭蓋骨 | | | | | | | | |
| 骨肉腫 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脊椎骨 | | | | | | | | |
| 骨肉腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

（次頁に続く）

2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | |
| その他の腫瘍性病変（自然発生性） | | | | | | | | |
| 皮膚／皮下 | | | | | | | | |
| 基底細胞腫 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 線維腫 | 5 | 2 | 6 | 1 | 5 | 0 | 3 | 0 |
| 角化棘細胞腫 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| 脂肪腫 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 扁平上皮癌 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 線維肉腫 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| 骨肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 肉腫，NOS | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 悪性神経鞘腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 乳腺 | | | | | | | | |
| 腺腫 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 線維腺腫 | 0 | 4 | 1 | 5 | 1 | 5 | 0 | 9 |
| 腺癌 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 腹腔 | | | | | | | | |
| 傍神経節腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 線維肉腫 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 骨肉腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 中皮 | | | | | | | | |
| 悪性中皮腫 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 |

（次頁に続く）

## 2.6.7.10E　がん原性試験：ラット 104 週間反復皮下投与がん原性試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | | 15 | | 50 | | 150 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 | 雄：52 | 雌：52 |
| 病理組織学的検査 | | | | | | | | | |
| 非腫瘍性病変 | | | | | | | | | |
| 心臓 | | | | | | | | | |
| 動脈壁の鉱質沈着 | 軽微～軽度 | 0 | 0 | 17 | 0 | 19 | 0 | 47 | 0 |
| 投与部位：背部皮膚（部位 A） | | | | | | | | | |
| 皮下出血 | 軽微～中等度 | 2 | 10 | 7 | 7 | 8 | 4 | 34 | 41 |
| 皮下組織の線維化 | 軽微～中等度 | 1 | 0 | 2 | 1 | 10 | 3 | 46 | 28 |
| 皮下組織マクロファージの | | | | | | | | | |
| 褐色色素沈着 | 軽微～軽度 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 0 | 36 | 23 |
| 皮下組織の細胞浸潤 | 軽微～軽度 | 6 | 4 | 5 | 0 | 7 | 5 | 36 | 31 |
| 腎臓 | | | | | | | | | |
| 腎盂の鉱質沈着 | 軽微～中等度 | 15 | 6 | 52 | 50 | 52 | 51 | 50 | 48 |
| 髄質の鉱質沈着 | 軽微～軽度 | 2 | 31 | 1 | 44 | 0 | 47 | 1 | 28 |
| 尿路上皮の過形成 | 軽微～軽度 | 0 | 0 | 37 | 11 | 36 | 13 | 25 | 10 |
| 肺 | | | | | | | | | |
| 動脈壁の鉱質沈着 | 軽微～軽度 | 27 | 14 | 39 | 16 | 44 | 18 | 49 | 30 |
| 副甲状腺 | | | | | | | | | |
| 肥大／過形成 | 軽微～中等度 | 0 | 0 | 46 | 47 | 49 | 51 | 40 | 34 |
| 精巣 | | | | | | | | | |
| 精細管の鉱質沈着 | 軽微～軽度 | 11 | NA | 11 | NA | 16 | NA | 29 | NA |

NA：該当せず

## 2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：SK-1403

| 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） | 一群の動物数 | 特記すべき所見 | 試験番号／記載箇所 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内（生理食塩液／溶液） | 妊娠 7 日～17 日 | 0，10，100，1000 | 5～6 匹／群 | 母動物：一般毒性及び生殖機能ともに影響なし<br>胚・胎児発生：影響なし | [redacted]184<br>／4.2.3.5.2-1 |
| ウサギ／Kbl:NZW | 静脈内（生理食塩液／溶液） | 非妊娠動物試験<br>13 日間 | 10，100，1000 | 3 匹／群 | 1000 mg/kg/日：2 例死亡，排糞量↓，自発運動↓，体重↓，摂餌量↓ | [redacted]183<br>／4.2.3.5.2-3 |
| | | 妊娠動物試験<br>妊娠 6 日～18 日 | 0，30，100，300 | 5～6 匹／群 | 母動物の一般毒性<br>≧30 mg/kg/日：血漿中 Ca↓<br>30 mg/kg/日：1 例（排糞量↓等）を除き影響なし<br>100 mg/kg/日：1 例で排糞量↓，体重↓，摂餌量↓，他動物では摂餌量↓（軽微）<br>300 mg/kg/日：1 例死亡，生存動物でも排糞量↓，体重↓，摂餌量↓，腎臓の退色（1 例）<br><br>母動物の生殖機能<br>100 mg/kg/日：1 例（流産）を除き影響なし<br><br>胚・胎児発生：影響なし | |
| ラット／Crl:CD(SD) | 静脈内（生理食塩液／溶液） | 妊娠 7 日～授乳 20 日 | 0，100，300，1000 | 6 匹／群 | 母動物の一般毒性<br>≧300 mg/kg/日：体重増加↓，摂餌量↓（いずれも軽微）<br><br>母動物の生殖機能：影響なし<br><br>出生児：影響なし | [redacted]187<br>／4.2.3.5.3-1 |

↑：増加　　↓：減少

## 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
## 2.6.7.12A 生殖発生毒性試験：ラット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：SK-1403 のラットを用いた静脈内投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]1181
CTD における記載箇所：4.2.3.5.1-1
GLP 適用：適

試験計画：薬審第 316 号（平成 9 年 4 月 14 日），医薬審第 1834 号（平成 12 年 12 月 27 日）に準拠
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日
投与期間：雄；交配前 2 週間，交配期間及び剖検前日まで，雌；交配前 2 週間，交配期間，妊娠 7 日まで
投与開始週齢：雄；11 週齢，雌；10 週齢　　剖検日：雄；交配期間終了後，雌；妊娠 14 日
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：特になし　　溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
無毒性量：親動物の一般毒性及び生殖機能；1000 mg/kg/日，初期胚発生；1000 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | | 0（対照） | 100 | 300 | 1000 |
|---|---|---|---|---|---|
| 動物数 | | 雄：20,<br>雌：20（交配後 19） | 雄：20，雌 20 | 雄：20，雌 20 | 雄：20，雌 20 |
| 親動物 | 死亡動物数 | 雄：0，雌：0 | 雄：0，雌：0 | 雄：0，雌：0 | 雄：0，雌：0 |
| 親動物 | 一般状態，体重，摂餌量，剖検，発情期発現回数，発情周期，交尾までに要した日数，交尾率，受胎率，着床数，着床前死亡率，着床率，黄体数 | － | － | － | － |
| 初期胚 | 死亡胚数，着床後死亡率，生存胚数 | － | － | － | － |

－：特記すべき所見なし

## 2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験
## 2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：SK-1403 のラットを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]1161
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2
GLP 適用：適

試験計画：薬審第 316 号（平成 9 年 4 月 14 日），医薬審第 1834 号（平成 12 年 12 月 27 日）に準拠
投与期間：妊娠 7 日～17 日
交尾成立日：妊娠 0 日
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)
帝王切開日：妊娠 20 日
投与開始週齢：雌；11～12 週齢
投与方法：静脈内
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
特記事項：特になし
無毒性量：母動物の一般毒性；100 mg/kg/日，母動物の生殖機能；1000 mg/kg/日，胚・胎児発生；1000 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 100 | 300 | 1000 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | |
| SK-1403 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 370000 | 1110000 | 3420000 |
| 妊娠 17 日 | / | 443000 | 1280000 | 4290000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 185000 | 553000 | 2010000 |
| 妊娠 17 日 | / | 228000 | 757000 | 2910000 |
| M1 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 5840 | 13700 | 28900 |
| 妊娠 17 日 | / | 4500 | 9670 | 22300 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 7500 | 16800 | 53100 |
| 妊娠 17 日 | / | 7780 | 19200 | 56100 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 100 | 300 | 1000 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | |
| M2 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 2830 | 6010 | 12900 |
| 妊娠 17 日 | / | 2770 | 7000 | 17200 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 2990 | 7050 | 21300 |
| 妊娠 17 日 | / | 3250 | 9380 | 29400 |
| M3 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 136 | 313 | 835 |
| 妊娠 17 日 | / | 117 | 253 | 753 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 7 日 | / | 335 | 852 | 3010 |
| 妊娠 17 日 | / | 480 | 1190 | 4550 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 100 | 300 | 1000 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| 妊娠動物数 | 20 | 18 | 18 | 19 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重増加量（%）[a] ：妊娠 7～18 日 | 79 | −9 | −11* | −16** |
| 摂餌量（%）[a] ：妊娠 11 日 | 27 | 0 | −4 | −11* |
| ：妊娠 18 日 | 30 | 0 | −10* | −7 |
| 一般状態，剖検，黄体数，着床数，着床前死亡率，着床率 | − | − | − | − |
| 胚・胎児 | | | | |
| 胚・胎児死亡率，生存胎児数，性比，生存胎児体重，胎盤，外表異常，内臓異常及び変異，骨格異常及び変異，骨化進行度 | − | − | − | − |

−：特記すべき所見なし　　*：p<0.05，**：p<0.01（Dunnett 検定）

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

## 2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：SK-1403 のウサギを用いた静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]1162
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-4
GLP 適用：適

試験計画：薬審第 316 号（平成 9 年 4 月 14 日），医薬審第 1834 号（平成 12 年 12 月 27 日）に準拠
投与期間：妊娠 6 日～18 日
交尾成立日：妊娠 0 日
動物種／系統：ウサギ／Kbl:NZW
帝王切開日：妊娠 28 日
投与開始週齢：　雌；17～20 週齢
投与方法：静脈内
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
特記事項：特になし
無毒性量：母動物の一般毒性及び生殖機能；30 mg/kg/日，胚・胎児発生：100 mg/kg/日

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 10 | 30 | 100 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | |
| SK-1403 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 36100 | 114000 | 474000 |
| 妊娠 18 日 | / | 48900 | 149000 | 534000 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 14800 | 52600 | 252000 |
| 妊娠 18 日 | / | 18800 | 70800 | 317000 |
| M1 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 48.6 | 124 | 353 |
| 妊娠 18 日 | / | 55.2 | 145 | 370 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 70.8 | 203 | 740 |
| 妊娠 18 日 | / | 253 | 522 | 1760 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 10 | 30 | 100 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| トキシコキネティクス（n＝3） | | | | |
| M2 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 754 | 1940 | 3040 |
| 妊娠 18 日 | / | 927 | 2260 | 2650 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 734 | 2510 | 5140 |
| 妊娠 18 日 | / | 1180 | 3560 | 6720 |
| M3 | | | | |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 56.8 | 318 | 2330 |
| 妊娠 18 日 | / | 55.8 | 360 | 1300 |
| $AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL） | | | | |
| 妊娠 6 日 | / | 125 | 596 | 5220 |
| 妊娠 18 日 | / | 159 | 944 | 3660 |

/：対照群の血漿中 SK-1403，M1，M2 及び M3 濃度は，いずれの動物も定量下限未満であった。

（次頁に続く）

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 10 | 30 | 100 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| 妊娠動物数 | 19 | 20 | 20 | 22 |
| 死亡動物数 | 1（妊娠 27 日） | 0 | 0 | 0 |
| 一般状態 | | | | |
| 排糞量減少 | 3 | 1 | 1 | 8 |
| 流産 | 0 | 0 | 0 | 1（妊娠 22 日） |
| 体重（%）[a]：妊娠 19 日 | 3.54 kg | −2 | −2 | −4 |
| ：妊娠 28 日 | 3.72 kg | −1 | 0 | −2 |
| 体重増加量（%）[a]：妊娠 6～19 日 | 0.15 kg | −20 | −27 | −67* |
| ：妊娠 19～28 日 | 0.16 kg | +19 | +56* | +44* |
| 摂餌量（%）[a]：妊娠 7 日 | 144 g | −11* | −8 | −17** |
| ：妊娠 19 日 | 149 g | −9 | −7 | −19* |
| ：妊娠 22 日 | 136 g | +4 | +6 | +13* |
| ：妊娠 26 日 | 102 g | +13 | +22 | +32** |
| 剖検（発現例数） | | | | |
| 腎臓の退色（両側） | 0 | 0 | 0 | 3（流産例 1 例含む） |
| 黄体数，着床数，着床前死亡率，着床率 | − | − | − | − |
| 胚・胎児 | | | | |
| 着床後死亡率，生存胎児数，性比，生存胎児体重，胎盤，外表異常，内臓異常及び変異，骨格異常及び変異，骨化進行度 | − | − | − | − |

−：特記すべき所見なし　　*：p<0.05，**：p<0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定）

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

## 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
## 2.6.7.14A 生殖発生毒性試験：ラット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：SK-1403 のラットを用いた静脈内投与による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

被験物質：SK-1403
試験番号：[redacted]1227
CTD における記載箇所：4.2.3.5.3-2 及び 4.2.3.7.7-2
GLP 適用：適

試験計画：薬審第 316 号（平成 9 年 4 月 14 日），医薬審第 1834 号（平成 12 年 12 月 27 日）に準拠
投与期間：妊娠 7 日から授乳 20 日
交尾成立日：妊娠 0 日　　分娩終了日：授乳 0 日　　出生日：生後 0 日
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)　　投与方法：静脈内
投与開始週齢：11～12 週齢　　溶媒／投与形態：生理食塩液／溶液
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　哺育児数の調整：8 匹（可能な限り雌雄各 4 匹）に調整
特記事項：出生児の眼科学的検査（3 週齢）並びに血漿中 Ca 及び SK-1403 濃度測定（生後 21 日）を実施
無毒性量：母動物の一般毒性；100 mg/kg/日，母動物の生殖機能；1000 mg/kg/日，出生児；100 mg/kg/日未満

| 投与量（mg/kg/日） | 0（対照） | 100 | 300 | 1000 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物 | | | | |
| 妊娠動物数 | 20 | 18 | 20 | 20 |
| 死亡動物数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流産又は全胚吸収母体数 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妊娠期体重（%）[a] ：妊娠 0 日 | 247 g | 0 | 0 | 0 |
| ：妊娠 20 日 | 392 g | 0 | −2 | −4 |
| 妊娠期体重増加量（%）[a] ：妊娠 0～20 日 | 146 g | −1 | −7 | −12** |
| 授乳期体重（%）[a] ：授乳 0 日 | 310 g | −2 | −6** | −8** |
| ：授乳 7 日 | 331 g | −1 | −4 | −5** |
| ：授乳 11 日 | 344 g | −1 | −3 | −5* |
| ：授乳 14 日 | 349 g | 0 | −3 | −5* |
| ：授乳 21 日 | 332 g | +1 | −2 | −2 |
| 授乳期体重増加量（%）[a] ：授乳 0～21 日 | 22 g | +32 | +55** | +82** |
| 妊娠期摂餌量（%）[a] ：妊娠 1 日 | 21 g | 0 | 0 | 0 |
| ：妊娠 8 日 | 24 g | 0 | −13* | −13** |
| ：妊娠 14 日 | 24 g | +4 | −13** | −13** |
| ：妊娠 20 日 | 26 g | −4 | −8* | −12** |
| 妊娠期総摂餌量（%）[a] ：妊娠 0～20 日 | 168 g | +2 | −7* | −8** |

*：p<0.05，**：p<0.01（Dunnett 検定）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

（次頁に続く）

## 2.6.7.14A　生殖発生毒性試験：ラット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） | 100 | 300 | 1000 |
|---|---|---|---|---|
| 母動物<br>一般状態，剖検，妊娠期間，出産率，着床痕数，<br>出生率，出産児数，出生児数，分娩状態，哺育行動 | ― | ― | ― | ― |
| F1 出生児 | | | | |
| 死産児数 | 0.0 | 0.4 | 0.3 | 0.8** |
| 生後 4 日生存率（%） | 99.0 | 82.6‡‡ | 76.2‡‡ | 87.2‡‡ |
| 生後 21 日生存率（%） | 100.0 | 93.4 | 99.3 | 99.4 |
| 体重（%）[a]（雄／雌）：生後 0 日 | 6.7 g／6.4 g | −9**／−11** | −10**／−13** | −10**／−14** |
| ：生後 7 日 | 16.8 g／16.1 g | −11**／−12** | −14**／−15** | −13**／−12** |
| ：生後 14 日 | 33.8 g／32.6 g | −9**／−10** | −12**／−13** | −13**／−13** |
| ：生後 28 日 | 101 g／90 g | −8**／−6** | −10**／−7** | −13**／−11** |
| ：生後 49 日 | 301 g／199 g | −6**／−5* | −7**／−7** | −10**／−10** |
| ：生後 70 日 | 443 g／258 g | −7**／−5 | −7**／−6** | −9**／−8** |
| 体重増加量（%）[a]（雄／雌）：生後 28～70 日 | 343 g／167 g | −6*／−4 | −6*／−5 | −8**／−7* |
| オープンフィールド検査（雄／雌） | | | | |
| 総行動距離（cm） | 1350／1743 | 1558／1708 | 1579／1904 | 1769*／2048 |
| 立ち上がり回数 | 8／10 | 10／12 | 11／12 | 13*／14 |
| 眼科学的検査：検査例数（雄／雌） | 5／5 | 5／5 | 5／5 | 5／5 |
| 水晶体前皮質及び核：限局性混濁 | 0／0 | 5／5 | 5／5 | 5／5 |
| 血漿中 Ca 濃度（mg/dL）（雄／雌）：生後 21 日 | 11.0／11.1 | 10.8／10.8 | 10.7／10.8 | 10.0**／10.1* |
| 血漿中 SK-1403 濃度（ng/mL）（雄／雌）：生後 21 日 [b] | 測定せず | 6.17／5.83 | 22.7／9.60 | 63.1／45.7 |
| 性比，外表異常，外表分化，感覚・反射機能検査，<br>複式水 T 迷路検査，生殖機能検査，剖検 | ― | ― | ― | ― |

－：特記すべき所見なし　　*：p<0.05，**：p<0.01（Dunnett 検定又は Steel 検定），‡‡：p<0.01（Wilcoxon 順位和検定）

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

b：本試験のサンプルを使用して別途測定を実施した他の報告書（参考資料 4.2.3.7.7-2，GLP 非適用）からの引用

### 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
該当なし。

## 2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質：SK-1403

| 動物種／系統 | 投与方法（溶媒／投与形態） | 投与期間 | 投与量：SK-1403（mg/kg/日）／グルコン酸 Ca（mg/kg/h） | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 毒性発現の機序に関する試験：Ca 補充予備試験 | | | | | | |
| ラット／Crl:CD(SD)[a] | SK-1403<br>：静脈内<br>（生理食塩液／溶液）<br><br>グルコン酸 Ca<br>：持続静脈内[b]<br>（生理食塩液／溶液） | 2 週間 | 1 群：0／0[c]<br>2 群：1000／0[c]<br>3 群：1000／100[d]<br>4 群：1000／150[d]<br>5 群：1000／200[d] | 雄 6 匹/群 | 5 群（1000／200）：死亡又は瀕死期剖検動物が 4 例，剖検で腎臓の大型化，腎臓周囲組織の水腫様変化，胸水又は腹水貯留及び膀胱の拡張（尿貯留による）が見られ，生体内 Ca 過剰による循環障害が示唆された。<br><br>4 群（1000／150）：死亡及び一般状態の異常なし，水晶体前皮質の限局性混濁の発現抑制あり，血漿中 Ca 濃度は 1 群（0／0）と同等，2 群（1000／0）に比較し高値<br><br>3 群（1000／100）：死亡及び一般状態の異常なし，水晶体前皮質の限局性混濁の発現抑制明らかでない，血漿中 Ca 濃度は 1 群（0／0）に比較し低値，2 群（1000／0）に比較し高値又は同等<br><br>Ca 補充の適度な効果が認められ，水晶体混濁の発現抑制が見られた 150 mg/kg/h が本試験の Ca 補充の投与量として適切と考えられた。また，本試験の投与期間は，投与期間延長による高 Ca 血症を伴う動物の一般状態の悪化及び体重への影響を考慮し，3 週間が適当と考えられた。 | [redacted]2185<br>／4.2.3.7.3-1 |

a：後大静脈カテーテル留置を施したラット
b：生理食塩液又は SK-1403 の初回投与 1 時間後より生理食塩液又はグルコン酸 Ca 液を血漿中 Ca 濃度測定のための採血日（動物搬出直前）まで持続静脈内投与
c：生理食塩液を 4.0 mL/kg/h で持続静脈内投与
d：50 mg/mL のグルコン酸 Ca 液を 2.0，3.0 又は 4.0 mL/kg/h で持続静脈内投与

（次頁に続く）

## 2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

被験物質：SK-1403

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量：SK-1403（mg/kg/日）／グルコン酸 Ca（mg/kg/h）</th><th>性別及び一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号／記載箇所</th></tr>
<tr><td colspan="7">毒性発現の機序に関する試験：Ca 補充試験</td></tr>
<tr><td>ラット／Crl:CD(SD)[a]</td><td>SK-1403<br>：静脈内<br>（生理食塩液／溶液）<br><br>グルコン酸 Ca<br>：持続静脈内[b]<br>（生理食塩液／溶液）</td><td>3 週間</td><td>1 群：0／0[c]<br>2 群：1000／0[c]<br>3 群：1000／150[d]</td><td>雄 10～12 匹/群</td><td>眼科学的検査，血液生化学的検査（血漿中 Ca 濃度）及び病理組織学的検査（眼球）の結果
<table>
<tr><td>投与量（mg/kg/日／mg/kg/h）</td><td>0／0</td><td>1000／0</td><td>1000／150</td></tr>
<tr><td>動物数</td><td>10</td><td>10</td><td>12</td></tr>
<tr><td>眼科学的検査</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>水晶体（前皮質）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>限局性混濁</td><td>1</td><td>7</td><td>0</td></tr>
<tr><td>片側</td><td>1</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>両側</td><td>0</td><td>5</td><td>0</td></tr>
<tr><td>血液生化学的検査</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Ca（mg/dL）</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>最終投与 4 時間後</td><td>10.3</td><td>7.4**</td><td>11.8##</td></tr>
<tr><td>最終投与 8 時間後</td><td>10.2</td><td>7.3**</td><td>12.0##</td></tr>
<tr><td>最終投与 24 時間後</td><td>10.4</td><td>8.1**</td><td>13.0*, ##</td></tr>
<tr><td>病理組織学的検査</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>眼球</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>水晶体の変性（軽微）</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td></tr>
</table>
*：p≤0.05，**：p≤0.01［1 群（0／0）と比較し有意差あり］<br>##：p≤0.01［2 群（1000／0）と比較し有意差あり］<br><br>Ca 補充による血中 Ca 濃度の低下抑制で水晶体混濁の発現も抑制されたことから，SK-1403 反復静脈内投与による水晶体混濁は，血中 Ca 濃度低下による二次的影響と考えられた。</td><td>[redacted]2039<br>／4.2.3.7.3-2</td></tr>
</table>

a：後大静脈カテーテル留置を施したラット
b：生理食塩液又は SK-1403 の初回投与 1 時間後より生理食塩液又はグルコン酸 Ca 液を血漿中 Ca 濃度測定のための採血日（動物搬出直前）まで持続静脈内投与
c：生理食塩液を 3.0 mL/kg/h で持続静脈内投与
d：50 mg/mL のグルコン酸 Ca 液を 3.0 mL/kg/h で持続静脈内投与