2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 *In Vitro* 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：EMD387008 - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli　　被験物質：イメグリミン

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]

菌株：ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537）、大腸菌（*Escherichia coli* WP2*uvrA*）

プレート数：3（溶媒対照群は 6）　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.3.1.01

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9

溶媒：水（被験物質、DAUN）、エタノール（9-AA）、DMSO（ENNG, CUM, 2-AA, B(a)P）　　GLP 適用：適

処理：プレート法、37℃ で 48～72 時間培養　　処理年月：20[redacted] 年[redacted]～[redacted]月

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	水	100 μL/plate	19 ± 3	154 ± 14	367 ± 23	25 ± 4	12 ± 3	37 ± 4
	DAUN	4	545 ± 91					
	ENNG	5		1502 ± 34				1584 ± 12
		10				1489 ± 61		
	CUM	200			1830 ± 111			
	9-AA	50					743 ± 38	
	イメグリミン	5	19 ± 4	145 ± 13	349 ± 32	21 ± 2	13 ± 1	40 ± 8
		15.8	15 ± 2	152 ± 11	387 ± 3	20 ± 6	16 ± 1	45 ± 3

／：データなし

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	イメグリミン	50	16 ± 6	151 ± 3	357 ± 14	24 ± 4	12 ± 2	47 ± 4
		158	20 ± 4	153 ± 24	346 ± 14	24 ± 7	10 ± 1	45 ± 9
		500	28 ± 6	157 ± 10	359 ± 23	22 ± 8	12 ± 3	41 ± 10
		1580	16 ± 3	162 ± 16	375 ± 13	23 ± 7	7 ± 1	43 ± 4
		5000	14 ± 8	150 ± 5	390 ± 14	22 ± 3	10 ± 1	40 ± 1
あり（10% S9）	水	100 μL/plate	27 ± 4	188 ± 9	395 ± 29	25 ± 4	13 ± 3	44 ± 5
	2-AA	2	732 ± 105	1016 ± 47		297 ± 28		
		5					492 ± 69	
		10						765 ± 145
	B(a)P	10			1496 ± 119			
	イメグリミン	5	29 ± 5	194 ± 29	388 ± 19	25 ± 5	14 ± 3	45 ± 14
		15.8	25 ± 3	157 ± 26	385 ± 37	27 ± 4	15 ± 3	46 ± 4
		50	32 ± 3	182 ± 14	362 ± 10	29 ± 6	16 ± 4	46 ± 5
		158	27 ± 4	175 ± 14	360 ± 23	27 ± 7	9 ± 2	47 ± 19
		500	27 ± 2	172 ± 11	363 ± 30	25 ± 5	14 ± 5	50 ± 7
		1580	22 ± 7	176 ± 17	372 ± 22	21 ± 3	14 ± 3	42 ± 5
		5000	27 ± 9	179 ± 13	377 ± 4	24 ± 1	17 ± 2	51 ± 7

／：データなし

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 2 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	水	100 μL/plate	30 ± 3	140 ± 7	341 ± 36	31 ± 6	19 ± 3	51 ± 7
	DAUN	4	704 ± 160					
	ENNG	5		1544 ± 107				1754 ± 73
		10				1251 ± 208		
	CUM	200			1703 ± 210			
	9-AA	50					867 ± 113	
	イメグリミン	50	24 ± 4	136 ± 5	319 ± 34	28 ± 5	18 ± 5	52 ± 4
		158	30 ± 1	129 ± 2	310 ± 79	32 ± 3	16 ± 2	53 ± 4
		500	26 ± 3	128 ± 16	339 ± 25	29 ± 4	15 ± 2	49 ± 10
		1580	24 ± 6	127 ± 4	336 ± 25	23 ± 4	17 ± 2	54 ± 7
		5000	26 ± 1	133 ± 4	342 ± 20	25 ± 7	16 ± 4	63 ± 8
あり（30% S9）	水	100 μL/plate	35 ± 9	182 ± 14	274 ± 25	32 ± 6	18 ± 3	46 ± 9
	2-AA	2	299 ± 61	489 ± 45		198 ± 55		
		10					244 ± 59	221 ± 39
	B(a)P	10			583 ± 150			

／：データなし

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 2 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
あり (30% S9)	イメグリミン	50	38 ± 5	173 ± 19	305 ± 21	33 ± 4	18 ± 3	58 ± 11
		158	32 ± 2	181 ± 5	306 ± 1	32 ± 6	18 ± 2	53 ± 11
		500	42 ± 2	167 ± 9	269 ± 27	36 ± 4	20 ± 2	58 ± 10
		1580	33 ± 7	180 ± 22	283 ± 31	38 ± 9	20 ± 3	55 ± 5
		5000	31 ± 4	161 ± 9	276 ± 61	35 ± 5	19 ± 1	50 ± 11

2.6.7.8.2　*In Vitro* 遺伝毒性試験：マウスリンパ腫チミジンキナーゼ試験

報告書の題名：EMD387008 – In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$)

試験の種類：細胞を用いる遺伝子突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　被験物質：イメグリミン

細胞株：L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞プレート数：2　　試験番号：[redacted]

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.3.1.02

溶媒：水（被験物質）、DMSO（NQO、DMBA）　　GLP 適用：適

処理時間：短時間処理（3 時間、代謝活性化系存在下及び非存在下）、連続処理（24 時間、代謝活性化系非存在下）

培養期間：48 時間　　実験期間：20[redacted]年[redacted]～[redacted]月

選択物質：5-trifluorothymidine（最終濃度 3 µg/mL）

細胞毒性：連続処理の 1580 µg/mL 以上の用量で、相対総増殖率又は相対生存率が低下

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	水	0	0.770, 0.745	100	354, 375	100	206, 163	184
	イメグリミン	50.0	0.880, 0.984	123	385, 440	113	137, 136	136
		158	1.07, 1.14	146	313, 353	91.3	155, 150	153
		500	0.834, 0.854	111	270, 346	84.6	274, 141	207
		1580	0.728, 0.754	97.9	179, 220	54.7	222, 141	181
		2810	0.390, 0.365	49.8	96.1, 76.6	23.7	228, 305	267

a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	NQO	0.10	0.640	84.5	288	76.9	783	
		0.20	0.488	64.4	153	40.9	1340	
なし 短時間処理	水	0	0.867, 0.867	100	295, 368	100	234, 207	221
	イメグリミン	50.0	0.907, 0.784	97.5	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
		158	0.883, 0698	91.2	N.E.	N.E	N.E.	N.E.
		500	0.931, 0.931	107	271, 270	81.7	287, 207	247
		1580	0.854, 0.894	101	312, 304	93.1	196, 260	228
		2810	0.894, 0.797	97.5	309, 274	88.1	190, 248	219
		5000	0.810, 0.981	103	265, 244	76.8	183, 219	201
	NQO	0.10	0.617	71.2	236	64.1	1260	
		0.20	0.366	42.2	141	38.4	1600	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］
N.E.：毒性が発現せず十分高い濃度条件が得られたため、突然変異細胞の検出は実施せず。

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
あり 短時間処理 (3% S9)	水	0	0.967, 0.956	100	616, 488	100	150, 186	168
	イメグリミン	158	0.921, 0.937	96.6	500, 594	99.1	149, 151	150
		500	0.895, 0.793	87.8	573, 664	112	145, 122	133
		1580	0.923, 0.771	88.1	507, 504	91.7	160, 156	158
		5000	0.867, 0.728	83.0	606, 526	103	150, 164	157
	DMBA	2.00	0.617	64.2	227	46.6	1600	
		3.00	0.227	23.6	125	25.6	1530	
あり 短時間処理 (1% S9)	水	0	0.869, 0.787	100	305, 349	100	140, 173	157
	イメグリミン	158	0.650, 0.887	92.8	424, 334	116	164, 201	178
		500	0.843, 1.185	123	394, 369	117	183, 153	168
		1580	0.782, 0.804	95.8	322, 380	107	217, 146	181
		5000	0.699, 0.965	101	329, 316	98.7	152, 211	181
	DMBA	1.00	0.239	28.9	114	32.7	1630	
		2.00	0.0948	11.5	52.9	15.2	1250	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1　ラットを用いる小核試験

報告書の題名：EMD387008 – Micronucleus Test in Rats after Oral Administration　　被験物質：イメグリミン

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　　投与期間：単回　　試験番号：[redacted]

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.3.2.01

骨髄採取時間：投与後 24 及び 48 時間

週齢：6～10 週齢　　投与方法：強制経口投与（投与容量：10 mL/kg）　　GLP 適用：適

評価した細胞：多染性赤血球　　分析細胞数／動物：2000PCE　　投与年月：20[redacted]年[redacted]月

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

毒性／細胞毒性：2000 mg/kg 群で投与後 24 時間に軽度の体重減少が認められた。

遺伝毒性：なし

曝露証明：なし

被験物質	投与量 (mg/kg)	性、動物数	骨髄採取時間 (hr)	NCE/PCE (Mean ± SD)	MNNCE (Mean‰ ± SD)	MNPCE (Mean‰ ± SD)
溶媒対照 （0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）	0	雄 5	24	1.01 ± 0.19	0.41 ± 0.47	1.40 ± 0.89

MNNCE（‰）：小核含有細胞数/1000 NCE
MNPCE（‰）：小核含有細胞数/1000 PCE

試験番号：[redacted]

被験物質	投与量（mg/kg）	性、動物数	骨髄採取時間（hr）	NCE/PCE（Mean ± SD）	MNNCE（Mean‰ ± SD）	MNPCE（Mean‰ ± SD）
イメグリミン	200	雄 5	24	0.84 ± 0.14	0.45 ± 0.44	3.30 ± 1.82*
	633	雄 5	24	1.00 ± 0.32	0.50 ± 0.55	2.40 ± 0.82
	2000	雄 5	24	0.96 ± 0.17	0.24 ± 0.53	1.40 ± 0.65
	2000	雄 5	48	0.95 ± 0.10	0.31 ± 0.29	1.20 ± 1.15
陽性対照（Cyclophosphamide）	16.5	雄 5	24	1.29 ± 0.14	0.30 ± 0.30	30.20 ± 12.03**

MNNCE（‰）：小核含有細胞数/1000 NCE
MNPCE（‰）：小核含有細胞数/1000 PCE
*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（Exact Mann-Whitney 検定）

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 長期がん原性試験

2.6.7.10.1.1 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）

報告書の題名：EMD387008 – 13 Week Oral Toxicity Study in Rats　　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：Wistar ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：9 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.4.1.01

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）、[redacted]日（雌）　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：血漿中乳酸濃度測定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、3 例/群/性）

無毒性量：不明

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	BLQ	BLQ	10600	10900	14100	13600	77900	67400
	投与 13 週	BLQ	BLQ	11700	11100	17100	22400	23000	65000
鏡像異性体	投与 1 日	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 13 週	BLQ	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BLQ：定量下限未満

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
イメグリミン	投与 1 日	N.C.	N.C.	93000	74700	126000	109000	341000	291000
	投与 13 週	N.C.	N.C.	117000	132000	183000	240000	380000	858000
鏡像異性体	投与 1 日	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	投与 13 週	N.C.	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	1[a]	0	0	1[b]	2[b]

N.C.：算出せず
a：採血操作による死亡（投与 87 日）
b：死亡発見（投与 19、89 又は 90 日）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
体重（%）[a]	投与 1 週	298.0 g	192.6 g	0	-2	-4	-3	-13***	-4
	投与 2 週	323.8 g	202.0 g	+1	-1	-6*	-1	-15***	-2
	投与 3 週	344.4 g	209.5 g	0	-2	-7*	-1	-17***	+3
	投与 4 週	363.7 g	218.6 g	0	-2	-8*	-1	-18***	+3
	投与 5 週	381.9 g	225.1 g	-1	-1	-9*	0	-19***	+4
	投与 6 週	397.2 g	233.2 g	-1	-1	-10**	-1	-21***	+4
	投与 7 週	410.2 g	236.7 g	-1	-1	-10**	0	-23***	+2
	投与 8 週	424.9 g	244.1 g	-2	-1	-11**	0	-23***	+2
	投与 9 週	432.9 g	249.8 g	-2	-1	-12**	0	-24***	+1
	投与 10 週	444.0 g	253.3 g	-3	-1	-12**	0	-26***	+1
	投与 11 週	451.1 g	257.3 g	-2	-2	-12**	-2	-26***	-1
	投与 12 週	460.6 g	258.9 g	-3	-2	-13***	-1	-28***	-1

*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
体重（%）[a]	投与 13 週	459.2 g	256.9 g	-3	-2	-13***	-1	-29***	-5
体重増加量（%）[a]	投与 1 週	40.3 g	13.8 g	0	-2	-25	-21	-86***	-57*
	投与 2 週	66.2 g	23.2 g	+1	+6	-24	-2	-68***	-19
	投与 3 週	86.8 g	30.7 g	0	+3	-24*	+3	-63***	+20
	投与 4 週	106.1 g	39.8 g	-2	+2	-24*	-3	-58***	+16
	投与 5 週	124.2 g	46.2 g	-4	+3	-24*	+2	-55***	+18
	投与 6 週	139.5 g	54.4 g	-4	+3	-25**	+1	-58***	+15
	投与 7 週	152.6 g	57.9 g	-4	+2	-26**	+2	-59***	+8
	投与 8 週	167.3 g	65.3 g	-5	+3	-27**	+3	-57***	+6
	投与 9 週	175.3 g	71.0 g	-6	+1	-28**	+2	-57***	+3
	投与 10 週	186.3 g	74.5 g	-7	+1	-27**	+1	-60***	+1
	投与 11 週	193.4 g	78.5 g	-6	-1	-27***	-4	-59***	-5
	投与 12 週	203.0 g	80.1 g	-8	0	-27***	-1	-62***	-5
	投与 13 週	201.5 g	78.1 g	-8	0	-28***	0	-65***	-19

*：$p < 0.05$，**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
摂餌量（%）[a]	投与 1 週	24.9 g	15.8 g	-4	-3	-13**	-8	-37***	-31***
	投与 2 週	24.0 g	16.7 g	+2	-2	-5	-5	-18***	-12
	投与 3 週	23.5 g	16.8 g	+2	-5	-5	-5	-14***	-2
	投与 5 週	23.6 g	16.2 g	+1	-1	-4	+1	-12***	+8
	投与 6 週	23.0 g	15.9 g	0	0	-3	-1	-15***	+9
	投与 7 週	23.4 g	16.4 g	0	-2	-2	+1	-12***	+7
	投与 8 週	23.0 g	16.3 g	-3	-2	-7	-1	-13**	+6
	投与 9 週	22.8 g	15.9 g	-1	+1	-4	0	-14***	+6
	投与 10 週	24.1 g	17.2 g	-5	0	-4	-3	-17***	+8
	投与 11 週	22.2 g	15.8 g	-1	-3	-4	-4	-11**	+2
	投与 12 週	22.3 g	15.3 g	0	-3	-3	+3	-20***	+7
	投与 13 週	19.1 g	12.8 g	-2	-3	-5	-3	-23***	-8
一般状態									
流涎		0	0	5	7	10	10	10	10
敷材の掻き出し		0	0	10	10	10	10	10	10

：$p < 0.01$、*：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		2000	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
一般状態								
側腹部の陥凹	0	0	0	0	0	0	1	2
呼吸音	0	0	0	0	0	0	4	1
立毛	0	0	0	0	0	0	0	1
便異常	0	0	0	0	2	0	10	10
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：9
血液生化学的検査								
クロライド（mmol/L）	109.9	110.3	108.1##	109.4	107.9##	107.7##	106.9##	106.9##
無機リン（mmol/L）	1.96	1.69	2.12##	1.88##	2.42###	2.30###	2.69##	2.31##
総ビリルビン（μmol/L）	1.2	2.3	1.1	1.9##	0.9#	1.4##	0.9#	0.8###
総たん白（g/L）	64.1	68.2	62.6#	64.4#	59.2###	61.6###	55.1###	55.8###
アルブミン（g/L）	40.0	43.8	39.5	41.4#	38.1##	39.7###	36.5###	36.3###
トリグリセライド（mmol/L）	0.74	0.57	1.04##	0.84#	0.86	0.78#	1.10##	1.35##
乳酸（mmol/L）	2.22	2.35	3.04###	3.00###	3.88###	3.75###	5.42###	5.51###
ALT（U/L）	35	27	59###	53###	75###	56###	97###	78###
AST（U/L）	95	87	93	100#	101#	107##	118#	125###

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：9	M：10	F：10	M：9	F：8
最終体重（%）[a]		449 g	252 g	-4	-3	-15***	-3	-31***	-6
器官重量（%）[a]									
胸腺	絶対重量	0.44 g	0.35 g	+7	-6	-25**	-17	-52***	-43***
	相対重量	0.10%	0.14%	+10	-7	-10	-14	-30***	-43***
副腎	絶対重量	0.053 g	0.069 g	+4	+1	+6	+9	+26***	+62***
	相対重量	0.012%	0.028%	+8	+4	+25***	+11	+83***	+71***
腎臓	絶対重量	2.98 g	1.65 g	-5	+1	-6	+19**	-4	+40***
	相対重量	0.67%	0.66%	-1	+3	+9*	+21***	+39***	+48***
心臓	絶対重量	1.48 g	0.96 g	-5	-5	-9	+5	+6	+30***
	相対重量	0.33%	0.38%	0	-3	+6	+8	+52***	+39***
肝臓	絶対重量	16.5 g	9.0 g	+6	+3	+7	+19**	-13*	+27***
	相対重量	3.7%	3.6%	+11**	+6	+24***	+22***	+24***	+33***

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		2000	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査									
腎臓	好塩基性尿細管	7	3	9	4	9	10	9	10
	たん白円柱	0	0	1	1	1	9	5	10
	皮質尿細管の拡張	0	0	2	3	8	7	8	10
副腎	束状帯のび漫性肥大	0	1	0	0	8	2	10	10
小腸	び漫性粘膜肥大	0	0	0	0	0	0	6	6
甲状腺	濾胞上皮のび漫性肥大	9	3	9	4	10	5	9	6
膣	粘膜の発情休止期	／	0	／	0	／	0	／	7

－：特記すべき所見なし
／：データなし

2.6.7.10.1.2 ラット 104 週間反復経口投与がん原性試験

報告書の題名：Carcinogenicity Study of Imeglimin by the Oral Route (Gavage) in Rats　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：ラット／Wistar rat; Crl:WI (GLX/BRL/Han) IGS BR0　投与期間：104 週間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：6～7 週齢　投与方法：強制経口投与　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.4.1.02

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

対照群の処理：陰性対照群は飲料水の投与、媒体対照群は媒体の投与　GLP 適用：適

高用量の設定根拠: ラットの 13 週間反復経口投与試験（試験番号 T16107）で雄に 8%の体重増加抑制が認められた 500 mg/kg/日（ヒト 1500 mg bid と比較して AUC、C_{max} とも約 5 倍）を最高用量に定めた。

特記事項：対照群を 2 群設定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（5 群、対照群及び低及び中用量群は 3 例/群/性、高用量群は 6 例/群/性）

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：6	F：6
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）										
イメグリミン　投与 1 日	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	3604	4065	12820	8712	12230	8772
投与 26 週	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	6186	6077	11500	10600	13800	20770
トキシコキネティクス：AUC（ng· h/mL）										
イメグリミン　投与 1 日	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	18730	20390	64210	37210	76270	59260
投与 26 週	N.C.	N.C.	N.C.	N.C.	42140	38940	103500	65420	117800	126200

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
動物数										
開始時	57	57	57	57	57	57	57	57	66	66
死亡／瀕死による屠殺	15	14	13	21	10	17	14	19	16	21
最終剖検例数	42	43	44	36	47	40	43	38	50	45
生存率（%）	74	75	77	63	82	70	75	67	76	68
体重（%）[a]	629 g	362 g	0	+6	0	-3	-1	+3	-8**	+4
体重増加量（%）[a]	449 g	198 g	0	+9	-1	-7	-2	+6	-11**	+6
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態										
流涎	1	2	6	2	33	30	56	57	65	63
触知可能な腫瘤（動物数）	9	12	8	13	5	7	8	15	7	15
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査										
ALT（U/L）	61	47	45	49	61	55	116**	81**	145**	102**

—：特記すべき所見なし。

**：$p<0.01$（陰性対照群と比較、Dunnett 検定）

a) 体重は投与 104 週及び体重増加量は投与 1～104 週の値を示した。陰性対照群は平均値を示す。媒体対照群及び投与群は陰性対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
剖検										
腸間膜リンパ節：赤色化／黒色化	3	0	3	0	9	0	12	0	19	0
赤色／黒色腫瘤	0	0	0	0	2	0	3	0	5	0
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
腹腔：線維肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脂肪組織：良性顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
転移	0	1	1	0	0	0	0	2	1	0
副腎皮質：副腎皮質腺腫	3	0	1	0	0	0	1	0	0	1
副腎皮質腺癌	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
転移	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎髄質：良性褐色細胞腫	1	0	0	1	0	2	1	0	1	0
良性褐色細胞腫、複合型	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性神経節芽細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫、複合型	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
腋窩リンパ節：血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
骨：　骨肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
脳：　悪性星状膠細胞腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
悪性乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
悪性顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
転移	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸：腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸：肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転移	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
横隔膜：転移	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
十二指腸：平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
転移	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
精巣上体：中皮腫	0	／	0	／	0	／	0	／	1	／
食道：転移	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼球：ブドウ膜平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿骨：良性顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
前胃：転移	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
ハーダー腺：腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転移	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
心臓：悪性心壁内神経鞘腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性心内膜神経鞘腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血液リンパ細網系：悪性リンパ腫	0	2	3	1	3	1	2	1	1	2
顆粒球白血病	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
組織球肉腫	0	1	2	0	0	0	1	1	0	1
回腸：平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腸骨リンパ節：転移	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
鼠径リンパ節：血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
空腸：平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓：移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
肝臓：肝細胞腺腫	1	0	0	2	0	2	0	1	0	2
血管肉腫	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
肝臓：胆管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝細胞癌	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
転移	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
肺：　細気管支・肺胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転移	1	1	1	2	0	0	0	1	1	0
乳腺部：線維腺腫	0	9	1	12	0	5	0	7	0	11
腺腫	0	1	0	0	0	1	0	4	0	1
腺癌	0	5	0	4	0	4	0	8	0	2
腺扁平上皮癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下顎リンパ節：血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
転移	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節：血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節：血管腫	10	0	3	0	8	1	11	3	18	2
転移	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
鼻腔：神経上皮癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣：良性顆粒膜細胞腫	／	0	／	0	／	1	／	0	／	1

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
卵巣：良性性索間質腫	／	1	／	1	／	0	／	1	／	1
管間質癌	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
悪性セルトリ細胞腫	／	0	／	0	／	0	／	1	／	0
悪性神経鞘腫	／	1	／	0	／	1	／	1	／	0
平滑筋肉腫	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
転移	／	0	／	0	／	1	／	0	／	0
卵管：転移	／	0	／	0	／	0	／	1	／	0
膵臓：腺房細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
島細胞腺腫	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
島細胞癌	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
転移	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
上皮小体：腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
耳下腺：腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
耳下腺：悪性神経鞘腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体：前葉腺腫	11	35	13	37	7	30	10	31	14	40
中葉腺腫	0	0	1	1	2	0	0	1	0	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
下垂体：前葉癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膝窩リンパ節：血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
門脈リンパ節：転移	1	0	0	0	0	2	0	1	0	0
前立腺：悪性神経鞘腫	1	／	0	／	0	／	0	／	0	／
骨格筋：肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚：扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	3	1	1	0	2	0
良性顆粒細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
良性毛包腫瘍	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
良性角化棘細胞腫	3	1	1	0	4	0	3	0	4	1
皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
良性基底細胞腫瘍	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1
脂肪腫	1	1	3	0	0	0	1	0	0	0
線維腫	4	0	4	2	2	0	1	0	2	2
血管腫	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
皮膚：線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
脂肪肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性神経鞘腫	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0
肉腫	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1
転移	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓：血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
転移	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
胸骨：肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胃：　転移	0	1	0	1	0	2	0	1	0	0
歯：　転移	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣：良性ライディッヒ細胞腫	2	／	5	／	4	／	5	／	8	／
胸腺：良性胸腺腫	2	5	1	3	1	2	0	6	2	4
悪性胸腺腫	0	0	2	1	0	1	1	0	0	0
甲状腺：C 細胞腺腫	6	4	3	1	6	3	6	3	8	7
濾胞細胞腺腫	3	1	5	3	8	1	5	1	5	2
C 細胞癌	2	0	2	0	0	0	0	0	2	0
濾胞細胞癌	0	0	0	0	2	0	3	2	3	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
膀胱：転移	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
子宮：良性子宮内膜間質ポリープ	／	15	／	6	／	10	／	10	／	15
良性顆粒細胞腫	／	0	／	0	／	2	／	1	／	0
血管腫	／	1	／	0	／	0	／	0	／	0
平滑筋腫	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
子宮内膜腺腫	／	1	／	1	／	1	／	0	／	1
子宮内膜腺癌	／	0	／	0	／	1	／	1	／	4
絨毛癌	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
悪性神経鞘腫	／	2	／	0	／	1	／	3	／	2
子宮内膜間質肉腫	／	1	／	0	／	2	／	0	／	1
血管肉腫	／	0	／	0	／	0	／	0	／	1
転移	／	1	／	0	／	0	／	0	／	0
膣：　良性顆粒細胞腫	／	1	／	3	／	1	／	2	／	2
良性膣ポリープ	／	1	／	0	／	0	／	1	／	1
悪性顆粒細胞腫	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
悪性神経鞘腫	／	0	／	0	／	1	／	0	／	0
転移	／	0	／	0	／	1	／	3	／	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
ジンバル腺：癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
病理組織学的検査―非腫瘍性病変										
副腎皮質：限局性皮質過形成	15	11	14	13	11	18	17	17	16	15
副腎髄質：髄質過形成	0	1	2	1	2	0	1	1	0	0
総胆管：胆管過形成	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
盲腸：粘膜肥大	1	1	3	2	1	3	5	3	22	12
結腸：粘膜過形成	0	1	0	0	2	2	1	0	1	3
十二指腸：粘膜過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
耳介：軟骨過形成	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
精巣上体：中皮過形成	0	／	1	／	2	／	0	／	1	／
眼球：毛様体上皮過形成	1	0	1	1	2	0	2	0	2	0
前胃：扁平上皮細胞過形成	4	1	4	2	6	1	8	2	5	3
腸管関連リンパ組織：リンパ過形成	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺：腺房細胞過形成	4	5	8	9	2	5	6	4	5	8
腎臓：尿路上皮過形成	1	7	2	4	2	5	1	8	1	1
尿細管過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
喉頭：扁平上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―非腫瘍性病変										
肝臓：胆管過形成	17	26	15	17	4	14	2	8	1	6
卵円形細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血管腫様過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺：　細気管支・肺胞過形成	3	1	1	0	4	0	3	1	4	1
乳腺部：小葉腺房過形成、び漫性	0	38	0	41	0	34	0	37	0	39
小葉腺房過形成、異型性	0	11	0	6	0	2	0	12	0	6
腸間膜リンパ節：洞内赤血球	15	13	9	12	15	9	21	18	24	22
血管腫様過形成	2	2	5	2	5	3	10	4	14	7
卵巣：性索間質過形成	／	31	／	20	／	30	／	24	／	35
間質細胞過形成	／	5	／	10	／	11	／	11	／	11
卵巣網過形成	／	2	／	1	／	5	／	1	／	4
管間質過形成	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
膵臓：腺房細胞過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
腺房島細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
導管過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体：過形成	8	0	6	0	0	0	1	0	4	1
下垂体：前葉過形成	8	7	8	9	12	9	12	14	13	14

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―非腫瘍性病変										
下垂体：中葉過形成	1	0	1	0	0	0	4	1	2	0
包皮腺：扁平上皮過形成	1	／	0	／	0	／	0	／	0	／
前立腺：腺房細胞過形成	10	／	5	／	8	／	7	／	10	／
尿路上皮過形成	1	／	1	／	2	／	0	／	1	／
精嚢：び漫性過形成	0	／	0	／	1	／	0	／	0	／
異型性過形成	2	／	1	／	1	／	1	／	1	／
骨格筋：顆粒細胞過形成	0	1	1	0	0	0	0	2	1	0
皮膚：表皮過形成	0	3	1	2	2	3	2	1	1	1
血管腫様過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓：血管腫様過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胃：　粘膜過形成	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
歯：　歯肉過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣：ライディッヒ細胞過形成	5	／	3	／	6	／	6	／	2	／
中皮過形成	0	／	1	／	1	／	0	／	0	／
胸腺：上皮過形成	2	10	2	8	2	9	1	15	6	9
リンパ過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺：C 細胞過形成、巣状	7	9	6	8	9	13	10	12	10	10

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（陰性対照）		0（媒体対照）		125		250		500	
動物数	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：57	F：57	M：66	F：66
病理組織学的検査―非腫瘍性病変										
甲状腺：C 細胞過形成、び漫性	1	7	3	6	3	3	0	6	0	9
濾胞細胞過形成、巣状	4	5	7	1	5	1	7	3	5	2
尿管：尿路上皮過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱：尿路上皮過形成	1	0	2	0	2	0	1	0	0	0
子宮：腺過形成、嚢胞性	／	14	／	12	／	13	／	10	／	19
腺過形成、巣状	／	1	／	2	／	0	／	2	／	1
子宮内膜過形成	／	1	／	0	／	0	／	0	／	0
顆粒細胞過形成	／	1	／	0	／	0	／	0	／	2
膣：　顆粒細胞過形成	／	3	／	3	／	4	／	5	／	8

／：データなし

2.6.7.10.2 短期又は中期がん原性試験

2.6.7.10.2.1 nonTg-rasH2 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）

報告書の題名：4-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in CB6F1-nonTgrasH2 Wild Type Mice　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：マウス／CB6F1-nonTg-rasH2　投与期間：4 週間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：7 週齢　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.4.2.01

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

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、対照群は 2 例/群/性、被験物質群は 10 例/群/性）

無毒性量：雌雄とも 1500 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500	
動物数	M：2	F：2	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）								
イメグリミン　投与 1 日	BLQ	BLQ	15900	21400	31800	28600	45100	43600
投与 28 日	BLQ	BLQ	11300	13100	18600	18900	30800	26800
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）								
イメグリミン　投与 1 日	N.C.	N.C.	54100	65400	169000	82500	147000	150000
投与 28 日	N.C.	N.C.	53000	53800	118000	141000	227000	355000
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見								
死亡及び切迫殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
体重	－	－	－	－	－	－	－	－
体重増加量	－	－	－	－	－	－	－	－
摂餌量[a]	－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－
動物数	M：5	F：5	M：3	F：4	M：5	F：4	M：5	F：4
血液学的検査								
白血球数（10^9/L）	6.85	3.84	6.54	6.70	6.36	6.04	7.44	10.27##
好中球数（10^9/L）	0.86	0.64	0.67	0.51	0.87	0.90	1.50#	1.55#
リンパ球数（10^9/L）	5.62	2.93	5.51	5.89	5.18	4.97	5.56	8.15##
動物数	M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5	M：5	F：5
血液生化学的検査								
トリグリセライド（mmol/L）	1.07	1.01	0.95	0.95	0.78**	0.88	0.80**	0.75

－：特記すべき所見なし
**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$，##：$p < 0.01$（Dunn 検定）
a：動物は 5 匹/ケージで飼育のため、ケージ毎（2 ケージ/性/群）で実施

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：9 [b]	M：10	F：10
最終体重（%）		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量（%） [a]									
肝臓	絶対重量	0.90830 g	0.81880 g	-1	+1	-6	+10	+1	+23##
	相対重量	3.73%	3.94%	-1	+1	-1	+9**	+8	+22**
卵巣	絶対重量		0.02340 g		-1		-14		-23#
	相対重量		0.11280%		-2		-14		-24*
前立腺	絶対重量	0.05490 g		-1		-28**		-27**	
	相対重量	0.22586%		-1		-24**		-22*	
精嚢	絶対重量	0.20940 g		-7		-20**		-38**	
	相対重量	0.86179%		-8		-16**		-34**	
胸腺	絶対重量	0.03280 g	0.04300 g	9	-3	-13	-21	-41##	-21*
	相対重量	0.13452%	0.20666%	9	-3	-9	-22*	-37##	-22*

／：データなし
*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$（Dunn 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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。
b：統計から除外（動物番号 J11747）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：9 [b]	M：10	F：10
器官重量（%） [a]									
脾臓	絶対重量	0.07070 g	0.16050 g	9	-8	-1	-15	-22**	-37##
	相対重量	0.29033%	0.77709%	9	-9	+4	-15	-17##	-38##
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検									
胸腺	小型	0	0	0	0	0	1	3	0
前立腺	小型	0	／	0	／	1	／	2	／
病理組織学的検査									
胸腺	リンパ組織萎縮	0	1	0	1	2	3	5	5
腸間膜リンパ節	リンパ組織萎縮	0	1	0	3	4	4	7	8
肝臓	グリコーゲン増加	0	0	0	1	0	5	1	9
前胃	過角化	0	0	0	0	0	3	4	3
前立腺	内容物減少	0	／	0	／	1	／	3	／
精嚢	内容物減少	0	／	0	／	0	／	1	／

／：データなし
**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）
##：$p < 0.01$（Dunn 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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。
b：統計から除外（動物番号 J11747）

試験番号 [redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		500		1000		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
病理組織学的検査									
卵巣	黄体欠如	／	0	／	0	／	2	／	6
膣	発情前期	／	2	／	1	／	0	／	0
	発情期	／	3	／	3	／	4	／	2

／：データなし

2.6.7.10.2.2 Tg-rasH2 マウス 26 週間反復経口投与がん原性試験

報告書の題名：26-Week Carcinogenicity Study by the Oral Route (Gavage) in CB6F1-Tg-rasH2 Mice　被験物質：イメグリミン

動物種／系統：マウス／CB6F1-Tg-rasH2　投与期間：26 週間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：7～8 週齢　投与方法：強制経口投与　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.4.2.02

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

対照群の処理：媒体の投与　GLP 適用：適

高用量の設定根拠：がん原性試験の予備試験として実施した B6C3F1 マウスの 2 週間反復経口投与試験（試験番号[redacted]）では、1800 mg/kg/日で、死亡、下痢、軟便、側腹部の陥凹、自発運動減少が認められた。一方、nonTg-rasH2 マウスの 4 週間反復経口投与試験（2.6.7.10.1 項）では、最高用量である 1500 mg/kg/日まで雌雄とも著明な毒性所見が認められなかった。以上の結果より、1500 mg/kg/日（ヒト 1500 mg bid と比較して AUC で 11 倍、C_{max} で 14 倍）を最高用量に定めた。

特記事項：陽性対照群として N-methyl-N-nitroso urea (MNU) 75 mg/kg（単回投与）を設定した。

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500		MNU（陽性対照）	
動物数	M：2	F：2	M：15	F：15	M：15	F：16	M：15	F：15	M：0	F：0
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）										
イメグリミン　投与 1 日	BLQ	BLQ	12480	12880	19710	19770	25720	28130	N.E.	N.E.
投与 25 週	BLQ	BLQ	7841	9598	16800	17500	35530	34330	N.E.	N.E.
トキシコキネティクス：AUC（ng· h/mL）										
イメグリミン　投与 1 日	N.C.	N.C.	45380	40730	93590	83250	116100	164600	N.E.	N.E.
投与 25 週	N.C.	N.C.	48200	65960	133200	151100	243700	265100	N.E.	N.E.

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず
N.E.：実施せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500		MNU（陽性対照）	
動物数	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：26
開始時	25	25	25	25	25	25	25	25	25	26
死亡／瀕死による屠殺	2	1	3	0	0	0	0	2	19	22
最終剖検例数	23	24	22	25	25	25	25	23	6	4
生存率（%）	92	96	88	100	100	100	100	92	24	15
体重（%）[a]	25.9 g	21.4 g	+3	+3	+1	+3	+1	+5##	0	+1
体重増加量（%）[a]	3.2 g	2.9 g	+22	+31#	+16	+38##	+38##	+52##	-3	+45
摂餌量（%）[a]	3.2 g	3.2 g	+13	+3	+6	+9	+6	-3	+56##	+66[b]
一般状態										
円背姿勢	1	0	1	0	0	0	1	1	14	18
側腹部の陥凹	1	0	1	0	0	0	0	1	13	19
立毛	1	0	0	0	0	0	0	1	10	11
脱水	1	0	0	0	0	0	0	0	9	8
呼吸困難	1	0	1	0	0	0	0	0	8	5
腹式呼吸	0	0	1	0	0	0	0	1	5	7
腹部硬結	0	0	1	0	0	0	0	0	4	3

#：$p < 0.05$、##：$p<0.01$（Dunn 検定）

a) 体重及び摂餌量の値として、体重は投与 182 日、体重増加量は投与 1～182 日、摂餌量は投与 169～176 日の値を示した。

b) 統計学的処理から除外

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500		MNU（陽性対照）	
動物数	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：26
一般状態										
腹部膨満	0	0	1	0	0	0	0	0	4	4
四肢の蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
冷感	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1
自発運動減少	0	0	1	0	0	0	0	0	3	4
結節形成／尿生殖器	0	0	0	0	0	0	0	0	1	18
触知可能な腫瘤	0	0	0	0	0	0	1	0	1	4
器官重量										
肝臓：絶対重量	1.01 g	0.86108 g	+2	+4	+6	+12**	+19**	+28**	N.E.	N.E.
相対重量	4.17%	4.25%	+1	+3	+9##	+13##	+21##	+28##	N.E.	N.E.
卵巣：絶対重量	／	0.02888 g	／	-21	／	-28	／	-17	／	N.E.
相対重量	／	0.14334%	／	-21	／	-29	／	-17	／	N.E.
剖検										
胆嚢：拡張	0	0	1	0	0	0	6	4	0	0
子宮：小型	／	0	／	0	／	6	／	11	／	0

N.E.：実施せず
／：データなし
**：p<0.01（Dunett 検定）
##：p<0.01（Dunn 検定）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500		MNU（陽性対照）	
動物数	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：26
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
脳：　血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体：血管肉腫	0	／	0	／	1	／	0	／	／	／
大腿骨：血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前胃：扁平上皮癌	0	0	1	0	0	0	0	0	9	4
扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	15	18
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ハーダー腺：腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
血液リンパ細網系：悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	1	19	17
空腸：転移	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓：腎癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓：転移	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺：　気管支肺胞腺腫	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0
乳腺部：腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓：転移	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨格筋：血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
脊髄：血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500		MNU（陽性対照）	
動物数	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：26
病理組織学的検査―腫瘍性病変										
脾臓：血管肉腫	0	2	1	0	1	0	1	2	0	0
精巣：局所浸潤	0	／	0	／	1	／	0	／	0	／
胸腺：良性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
悪性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
尿管：局所浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膣：　扁平上皮乳頭腫	／	0	／	1	／	0	／	0	／	0
病理組織学的検査―非腫瘍性病変										
卵巣：黄体	／	21	／	23	／	6	／	1	／	0
子宮：萎縮	／	0	／	0	／	6	／	19	／	0
腺の拡張	／	13	／	14	／	10	／	7	／	0
膣：　粘液変性の増加	／	3	／	2	／	12	／	21	／	0
発情期	／	10	／	9	／	2	／	1	／	0
肝臓：グリコーゲン蓄積	5	4	3	5	9	8	11	18	0	0
胆嚢：拡張	3	11	3	12	11	11	19	16	0	0
喉頭：上皮過形成	2	3	0	4	2	2	10	6	0	0

／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		500		1000		1500		MNU（陽性対照）	
動物数	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：25	M：25	F：26
病理組織学的検査―非腫瘍性病変										
前胃：過角化	3	9	5	5	8	8	13	16	13	12
前胃：上皮過形成	3	3	0	2	7	5	13	13	5	5
盲腸：び漫性過形成	2	0	3	0	18	12	25	19	0	0

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.11-1　重要な試験以外の試験

被験物質：イメグリミン

用量設定試験

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 Section
ラット／Wistar, RjHan	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁）	妊娠 6 日から分娩後 21 日まで	0, 250, 500, 1000	雌：6～7	F_0：1000 mg/kg/日まで毒性学的意義のある変化なし F_1：1000 mg/kg/日まで被験物質投与による影響なし。	[redacted] 4.2.3.5.3.01

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

2.6.7.12.1 ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響

報告書の題名：EMD387008 – Male Fertility Study in Rats after Oral Administration　　被験物質：イメグリミン

試験計画：ICH 4.4.1 に準拠　　投与期間：　雄：交配前 10 週間、交配期間及び剖検前日まで約 6 週間　　試験番号：[redacted]

雌：処置なし　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.5.1.01

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　交尾成立日：妊娠 0 日

試験開始週齢：雄 7 週齢、雌 12 週齢　　帝王切開日：妊娠 15 日　　GLP 適用：適

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

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

雄親動物の一般毒性：100 mg/kg、雄親動物の生殖能：1000 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	300	1000
雄：				
評価動物数	25	25	25	25
死亡／切迫殺動物数	0	0	0	0
一般状態				
敷材の掻き出し	0	0	5	24
流涎	0	0	13	25
剖検	－	－	－	－
器官重量 [a]	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

a：精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺のみ評価した。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	300	1000
体重（%）[a]	414.0 g	-1	+2	-6*
体重増加量（%）[a]	190.7 g	-1	+3	-14**
最終体重（%）[a]	456.4 g	-2	+1	-9**
摂餌量（%）	—	—	—	—
交配所要日数（中央値）	3	2	2	3
交尾動物数	24	25	25	25
授胎動物数	23	24	24	21
精子検査	—	—	—	—

－：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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。交配前の投与期間の最終時点の値として、体重は投与 70 日、体重増加量は投与 0～70 日の差、最終体重は投与 112 日の値を示した。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	300	1000
雌（無処置）：				
評価動物数	25	25	25	25
死亡／切迫殺動物数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
交配前体重（%）[a]	232.1 g	+1	+1	-1
妊娠時体重（%）[a]	285.6 g	+4*	+4	0
平均交配所要日数	3	2	2	3
精子が確認された雌動物数	24	25	25	25
妊娠動物数	23	24	24	21

－：特記すべき所見なし。
*：$p < 0.05$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。体重値として、交配前体重は交配開始日、妊娠時体重は妊娠 15 日の値を示した。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	300	1000
平均黄体数	14.4	15.1	14.8	15.0
平均着床数	12.9	13.7	13.8	14.0
平均着床前死亡率（%）	10.16	9.19	9.44	7.10
平均生存胚数	11.9	13.0	13.1	13.5
平均吸収胚数	1.0	0.7	0.6	0.5
死亡胚数	23	16	15	11
平均着床後死亡率（%）	8.16	5.20	4.33	4.12

2.6.7.12.2 ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響

報告書の題名：EMD387008 – Female Fertility Study in Rats after Oral (by Gavage) Administration　被験物質：イメグリミン

試験計画：ICH 4.4.1 に準拠　投与期間：雄：処置なし　試験番号：[redacted]

雌：交配前 2 週間、交配期間を通して妊娠 7 日まで　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.5.1.02

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　交尾成立日：妊娠 0 日　GLP 適用：適

試験開始週齢：雌 8 週齢　帝王切開日：妊娠 14～16 日

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

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

雌親動物の一般毒性：150 mg/kg、雌親動物の生殖能：1500 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	150	500	1500
雌：				
評価動物数	25	25	25	25
死亡／切迫殺動物数	0	0	0	0
一般状態				
敷材の掻き出し	0	18	25	25
流涎	0	23	25	25
剖検	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	150	500	1500
交配前体重（%）[a]		211.6 g	0	+4	+1
交配前体重増加量（%）[a]	投与 7 日	8.1 g	+21	+32	-62*
妊娠時体重（%）[a]		241.0 g	+1	+3	-1
交配前摂餌量（%）[a]		16.5 g	+1	+5	-15***
交配前摂水量（%）[a]	投与 7 日	18.1 g	+41***	+49***	+46***
	投与 14 日	25.0 g	+6	+15*	+26***
平均交配所要日数		2	1	2	2
精子が確認された雌動物数		24	25	25	25
妊娠動物数		23	23	21	24
平均黄体数		14.1	15.0	15.0	15.0
平均着床数		13.6	14.4	14.1	13.8
平均着床前死亡率（%）		4.3%	4.2	5.7	7.9
平均生存胚数		12.9	13.1	13.7	12.9
平均吸収胚数		0.7	1.3	0.4	0.9
死亡胚数		15	30	9	22
平均着床後死亡率（%）		4.8%	8.1	5.3	6.7

*：$p < 0.05$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。体重の値として、交配前は投与 14 日、妊娠時は妊娠 7 日の値を示した。摂餌量の値として投与 7 日、摂水量の値として投与 7 及び 14 日の値を示した。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：EMD387008 – Embryo-Fetal Toxicity Study with Toxicokinetics after Oral (by Gavage) Administration in Rats

被験物質：イメグリミン

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠　　投与期間：妊娠 6～17 日　　試験番号：[redacted]

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　帝王切開日：妊娠 20 日　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.5.2.01

試験開始週齢：11～12 週齢　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted]

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：500 mg/kg、胚・胎児発生：150 mg/kg 未満

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	150	500	1500
母動物：				
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）				
イメグリミン　妊娠 6 日	BLQ	4290	13000	23300
妊娠 17 日	BLQ	4440	15100	27800
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）				
イメグリミン　妊娠 6 日	N.C.	38300	96100	212000
妊娠 17 日	N.C.	46100	145000	434000

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	150	500	1500
妊娠動物数		21	24	22	21
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0
流産／全胚吸収母動物数		0	0	0	0
一般状態					
流涎		0	2	7	21
敷材の掻き出し		0	0	18	21
剖検		－	－	－	－
体重（%）[a]	妊娠 17 日（最終投与日）	286.7 g	-2	+1	-8***
	妊娠 20 日	321.4 g	-1	+2	-6*
体重増加量（g）	妊娠 6～17 日（最終投与日）	62.2	60.9	63.7	40.6
妊娠子宮重量（g）		62.5	58.3	64.0	62.9
摂餌量（%）[a]		21.6 g	-1	+2	-21***
摂水量（%）[a]		28.6 g	+7	+26***	+11
平均黄体数		13.76	13.13	14.14	13.90
平均着床数		12.2	11.8	12.7	12.4
平均着床前死亡率（%）		11.1	9.8	10.0	10.6

－：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。妊娠時の値として、摂餌量及び摂水量は妊娠 15 日の値を示した。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	150	500	1500
胎児：					
評価母動物数		21	24	22	21
生存胎児数		239	263	265	248
平均生存胎児数		11.4	11.0	12.0	11.8
平均吸収胚数		0.86	0.88	0.68	0.62
死亡胚・児数		0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		6.76	8.67	5.01	4.72
平均胎児体重（g）	雄	3.51	3.32	3.29	3.35
	雌	3.38	3.13*	3.13*	3.20
性比（雄比率%）		46.89	50.40	48.27	50.65
胎児検査					
外表異常		－	－	－	－
内臓異常		－	－	－	－
骨格異常		－	－	－	－
骨化進行度					
舌骨の骨化遅延（%）	雄	0	4	9	17
	雌	0	4	12	9

－：特記すべき所見なし
*：$p < 0.05$（Dunnett 検定）

2.6.7.13.2 ラットにおける胚・胎児発生に関する追加試験（低用量）

報告書の題名：EMD387008 – Embryo-Fetal Toxicity Study with Toxicokinetics after Oral (by gavage) Administration in Rats – Low Dose Study

被験物質：イメグリミン

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠　投与期間：妊娠 6～17 日　試験番号：[redacted]

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　帝王切開日：妊娠 20 日　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.5.2.02

試験開始週齢：11～12 週齢　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適

初回投与年月日：[redacted]

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：100 mg/kg、胚・胎児発生：500 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	20	100	500
母動物：				
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）				
イメグリミン　妊娠 6 日	BLQ	909	3660	9280
妊娠 17 日	BLQ	899	2880	12800
鏡像異性体　妊娠 6 日	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]
妊娠 17 日	BLQ	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BLQ：定量下限未満

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	20	100	500
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）					
イメグリミン	妊娠 6 日	N.C.	3060	21700	76600
	妊娠 17 日	N.C.	5380	25500	106000
鏡像異性体	妊娠 6 日	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	妊娠 17 日	N.C.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
妊娠動物数		43	25	21	20
死亡／切迫殺動物数		0	0	0	0
流産／全胚吸収母動物数		0	0	0	1
一般状態					
流涎		0	0	11	25
敷材の掻き出し		0	0	22	25
剖検		－	－	－	－

N.C.：算出せず
－：特記すべき所見なし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	20	100	500
体重（%）[a]		333.4 g	-3	+1	-3
体重増加量（g）	妊娠 6～11 日	26.9	26.4	27.8	23.7*
	妊娠 6～13 日	35.7	34.2	35.3	31.7*
	妊娠 6～17 日（最終投与日）	70.0	65.8	70.4	65.8
摂餌量（%）[a]	妊娠 10 日	20.1 g	-3	0	-8*
	妊娠 15 日	21.7 g	-3	0	-5
摂水量（%）[a]		31.2 g	-2	+2	+9
平均黄体数		15.0	13.9**	14.8	14.1
平均着床数		14.0	12.5*	13.8	13.2
平均着床前死亡率（%）		6.8	10.1	7.1	6.4

－：特記すべき所見なし

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。妊娠時の値として、体重は妊娠 20 日、体重増加量は妊娠 6～11、6～13 及び 6～17 日、摂餌量及び摂水量は妊娠 10 及び 15 日の値を示した。

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（Permutation t 検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	20	100	500
胎児：					
評価母動物数		43	25	21	20
生存胎児数		581	298	278	252
平均生存胎児数		13.5	11.9**	13.2	12.6
平均吸収胚数		0.42	0.56	0.52	0.55
死亡胎児数		1	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		3.13	4.35	3.74	8.89
平均胎児体重（g）	雄	3.42	3.44	3.37	3.43
	雌	3.24	3.28	3.22	3.26
性比（雄比率%）		50.3	53.5	51.5	53.4
胎児検査					
外表異常		－	－	－	－
内臓異常		－	－	－	－
骨格異常		－	－	－	－
骨化進行度		－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

**：$p < 0.01$（Permutation t 検定、Bonferroni-Holm 補正）

2.6.7.13.3 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：EMD387008 – Oral (Gavage) Study of Embryo-Foetal Development in the Rabbit　被験物質：イメグリミン

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠　投与期間：妊娠 7～19 日　試験番号：[redacted]

交尾成立日：妊娠 0 日

動物種／系統：ウサギ／Hsd:IfNZW　帝王切開日：妊娠 29 日　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.5.2.03

試験開始週齢：4～6 ヵ月齢　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適

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

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：100 mg/kg、胚・胎児発生：100 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	200	300
母動物：				
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）				
イメグリミン　妊娠 7 日	BLQ	727	1110	1820
妊娠 19 日	BLQ	858	3080	8100
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）				
イメグリミン　妊娠 7 日	N.C.	3940	7540	18100
妊娠 19 日	N.C.	5960	34600	114000
妊娠動物数	22	23	22	20
死亡／切迫殺数	1/0	0/0	0/1	0/18

BLQ：定量下限未満
N.C.：測定せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	100	200	300
流産／全胚吸収母体数	1/0	0/0	1/2	2/0
一般状態	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
体重（%）[a]	3.68 kg	-0.8	-5.2	N/A
体重増加量（%）[a]	0.09 kg	-3.7	-159.3	N/A
摂餌量（%）[a]	115 g	-8.7	-42.6***	N/A
血液生化学的検査	—	—	—	—
平均黄体数	10.3	9.0[#]	10.6	N/A
平均着床数	8.5	7.8	8.1	N/A
平均着床前死亡率（%）	18.1	14.8	27.9	N/A

－：特記すべき所見なし
N/A：死亡/切迫殺のためデータなし
***：$p < 0.001$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$（Kruskal-Wallis 検定の後、Wilcoxon 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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。妊娠時の値として、体重は妊娠 19 日、体重増加量は妊娠 7～20 日、摂餌量は妊娠 7～19 日の値を示した。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	200	300
胎児：					
評価母動物数		20	23	18	0
平均生存胎児数		7.4	6.8	6.2	N/A
平均吸収胚数		0.7	0.6	1.1	N/A
死亡胚・児数		0	0	0	N/A
平均着床後死亡率（%）		10.9	11.6	20.1	N/A
平均胎児体重（g）	合計	43.5	43.2	39.8	N/A
	雄	43.4	43.9	37.8##	N/A
	雌	43.1	41.8	39.9	N/A
胎盤重量（%）		5.09 g	+9#	+1	N/A
性比（雄比率%）		48.5	57.9	43.5	N/A
胎児検査					
外表異常		—	—	—	N/A
内臓異常		—	—	—	N/A
骨格異常		—	—	—	N/A
骨化進行度		—	—	—	N/A

—：特記すべき所見なし
N/A：死亡/切迫殺のためデータなし
#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$（Kruskal-Wallis 検定の後、Wilcoxon 検定）

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

2.6.7.14.1 ラットにおけ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

報告書の題名：Study for Effects of Imeglimin on Pre-and Post-Natal Development by Oral Route (Gavage) in Rats　被験物質：イメグリミン

試験計画：ICH 4.1.2 に準拠　投与期間：妊娠 6 日～分娩後 21 日　試験番号：[redacted]

動物種／系統：ラット／Wistar rat; RjHan:WI　交尾成立日：妊娠 0 日　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.5.3.02

試験開始週齢：10～11 週齢　投与方法：強制経口投与　GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

同腹児数の調整/非調整：生後 4 日

特記事項：なし

無毒性量：

F_0 雌：1000 mg/kg

F_0 出生児：1000 mg/kg

F_1 雄：1000 mg/kg

F_1 雌：1000 mg/kg

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	250	500	1000
動物数	F：19	F：20	F：20	F：20
母体／雌動物：				
妊娠動物数	19	19	18	19
死亡又は瀕死屠殺動物数（妊娠期間及び授乳期間）	0	2	2	2
流産又は全児死亡母体数	0	1	0	1
一般状態	―	―	―	―

―: 特記すべき所見なし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	250	500	1000
妊娠動物数		F：19	F：20	F：20	F：20
剖検		—	—	—	—
母動物：					
剖検		—	—	—	—
妊娠時体重（%）[a]	妊娠 20 日	384 g	-2	-2	-4
	分娩後 21 日	329 g	+1	+2	-1
妊娠時摂餌量（%）[a]	妊娠 15～20 日	33 g/日	-3	-6	-9
	分娩後 14～21 日	79 g/日	-3	-1	-3
平均妊娠期間（日）		21.1	21.4	21.3	21.3
異常分娩		0	1	0	0

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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。体重値として妊娠時は交配後 20 日、授乳時は出産後 21 日の値を示した。摂餌量の値として妊娠期間は妊娠 15～20 日、授乳期間は出産後 14～21 日の値を示した。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	250	500	1000
F_1 出生児（離乳前）：				
評価母動物数	19	18	18	19
出生児数	225	213	202	220
生存児数（生後 4 日）	220	196**	197	200**
生後 4 日生存率（%）	97.8	92.0	97.5	90.9
生後 21 日生存率（%）	100.0	99.3	99.3	100.0
体重増加量（g）[a]				
雄	46.1	47.6	47.2	43.7
雌	44.9	45.5	44.9	43.1
性比、出生時（% 雄）	50.7	47.9	45.5	50.5
一般状態	—	—	—	—
身体的発達	—	—	—	—
反射反応	—	—	—	—
離乳時剖検	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし
**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）
a：生後 4 日の選抜後から離乳まで

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	250	500	1000
F_1 雄動物（離乳後）：				
評価動物数	20	20	20	20
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—
剖検所見	—	—	—	—
体重増加量（g）[a]	+442	+458	+443	+420
摂餌量（%）[b]	30	+23	+3	-3
陰茎包皮亀頭分離（日齢）	51.7	55.2	51.8	52.6
聴覚性驚愕反射	—	—	—	—
瞳孔収斂	—	—	—	—
運動機能	—	—	—	—
学習及び記憶	—	—	—	—
平均交尾所要日数[c]	2.0	3.2	2.4	3.4
交尾動物数	20	20	20	19
交尾率（%）	100	100	100	95.0
授胎率（%）	95.0	80.0	65.0	89.5

a：体重増加量の値として離乳から初回剖検時までの生後 1～99 日の値を示した。
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。摂餌量の値として交配前期間の最終測定時点にあたる生後 64～71 日の値を示した。
c：交尾の証拠が確認されなかった雌動物を除く。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	250	500	1000
F_1 雌動物（離乳後）：					
評価動物数		20	20	20	20
死亡又は瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—
剖検		—	—	—	—
交配前体重増加量（g）[a]		+206	+205	+195	+196
妊娠時体重増加量（g）[a]		+70	+70	+65	+64
摂餌量（%）[b]	生後 64～71 日	20	+5	0	0
	妊娠 8～15 日	27	+4	-4	-4
膣開口（日齢）		34.5	33.4	35.4	34.5
聴覚性驚愕反射		—	—	—	—
瞳孔収斂		—	—	—	—
運動機能		—	—	—	—
学習及び記憶		—	—	—	—
平均交尾所要日数[c]		2.0	3.2	2.4	3.4

—: 特記すべき所見なし
a：体重増加量の値として交配前期間は離乳から初回剖検時までの生後 1～71 日、妊娠期間は妊娠 0～15 日の値を示した。
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。
c：交尾の証拠が確認されなかった雌動物を除く。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	250	500	1000
F_1 雌動物（離乳後）：				
交尾動物数	20	20	20	19
交尾率（%）	100	100	100	95.0
妊娠動物数 [a]	19	16	13	17
受胎率（%）	95.0	80.0	65.0	89.5
受胎産物生存母動物数	19	16	13	16
出産率（%）	100	100	100	94.1
全胚吸収母動物数	0	0	0	0
平均黄体数	14.4	16.4	16.6	15.6
平均着床数	13.2	15.0	14.4	13.9
平均着床前死亡率（%）	7.7	7.9	12.7	12.2
F_2 出生児：				
平均生存胎児数	11.5	14.0	13.2	13.1
着床前死亡率（%）	1.6	1.0	1.2	0.8
着床後死亡率（%）	16.2	11.1	9.0	5.9

－：特記すべき所見なし
a：交尾の証拠（膣垢中の精子）が確認されなかった妊娠雌動物を除く。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当する試験なし

2.6.7.16 局所刺激性試験

表 2.6.7.16-1　皮膚一次刺激性試験及び眼一次刺激性試験

被験物質：イメグリミン

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (g/site)	性別及び 1 群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 / Section
皮膚一次刺激性試験	白色系ウサギ／Crl:KBL(NZW)	経皮	4 時間	0.5	雌：3 例	皮膚刺激性物質に該当せず 皮膚刺激性はみられなかった	適	[redacted] 4.2.3.6.01
眼一次刺激性試験	白色系ウサギ／Crl:KBL(NZW)	点眼	単回	0.1	雌：3 例	眼刺激性物質に該当せず スコア 1 の結膜発赤及び結膜浮腫が投与 3 日目まで認められ、その後消失した	適	[redacted] 4.2.3.6.02

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 抗原性試験

表 2.6.7.17-1　抗原性試験

被験物質：イメグリミン

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与濃度	性別及び 1 群の動物数	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号 Section
局所リンパ節試験（LLNA）	マウス／CBA/CaOlaHsd	局所（耳介背面皮膚）	3 日間	0% (Control), 7.5, 15.0, 27.3% (w/v), 25 µL/body	雌：4 例	結果：陰性	適	[redacted] 4.2.3.7.1.01

2.6.7.17.2 鏡像異性体の毒性試験：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：EMD387007 - 4 Week Oral Toxicity Study in Rats　被験物質：鏡像異性体

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　投与期間：4 週間　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：9 週齢　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.6.01

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

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：血漿中乳酸濃度測定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、3 例/群/性）

無毒性量：雌雄とも 500 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
鏡像異性体	投与 1 日	BLQ	BLQ	5230	5350	8970	14700	14300	13800
	投与 28 日	BLQ	BLQ	4700	4340	12400	12100	20400	21200
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
鏡像異性体	投与 1 日	N.C.	N.C.	35100	32500	62100	81600	146000	182000
	投与 28 日	N.C.	N.C.	34100	34200	116000	111000	255000	317000
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
体重（%）[a]	投与 1 週	323.7 g	188.7 g	+3	+6	-1	+6	-9***	+3
	投与 2 週	344.7 g	190.8 g	+1	+9*	-2	+9*	-11***	+4
	投与 3 週	357.9 g	201.2 g	+3	+6	-2	+8	-12***	+3
	投与 4 週	373.5 g	203.6 g	+2	+8	-2	+7	-13***	+6
体重増加量（%）[a]	投与 4 週	84.2 g	25.2 g	-1	+51*	-7	+41	-51***	+30
摂餌量（%）[a]	投与 7 日	23.1 g	14.6 g	+2	+10	-3	+7	-24***	-7
	投与 14 日	23.6 g	14.9 g	0	+6	+1	+5	-16***	+2
	投与 21 日	21.9 g	14.6 g	+4	+8	+2	+10	-11*	+6
	投与 28 日	21.2 g	13.8 g	+6	+12**	+6	+4	-4	+11**
一般状態									
流涎		0	0	5	10	10	10	10	10
敷材の掻き出し		0	0	6	10	9	10	10	10
軟便・無形便		0	0	0	0	0	1	10	10
呼吸音		0	0	5	0	5	4	5	4
眼科学的検査		—	—					—	—

—：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		150		500		1500	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査								
ナトリウム（mmol/L）	147.7	148.0	152.0$^{###}$	150.3$^{#}$	146.3	148.4	148.3	147.8
カリウム（mmol/L）	5.23	4.99	5.74$^{##}$	5.26	5.15	5.07	5.59$^{#}$	5.12
カルシウム（mmol/L）	2.83	2.70	2.79	2.73	2.89	2.81$^{##}$	2.87	2.71
クロライド（mmol/L）	109.2	109.3	109.4	109.6	106.6$^{###}$	109.9	108.3	108.6
無機リン（mmol/L）	2.34	2.09	2.35	1.82$^{##}$	2.57$^{###}$	2.01	2.46	2.19
クレアチニン（μmol/L）	26	25	26	29	22$^{##}$	23	29	25
コレステロール（mmol/L）	1.77	1.68	1.94	1.78	1.79	1.65	1.78	1.25$^{#}$
トリグリセライド（mmol/L）	0.66	0.42	0.88	0.63$^{##}$	0.63	0.60$^{##}$	0.78	0.64$^{##}$
総たん白（g/L）	60.3	60.9	63.3$^{#}$	61.2	59.2	60.4	58.4	57.7
アルブミン（g/L）	38.6	40.2	40.5$^{##}$	40.7	38.1	40.2	39.0	39.2
A/G 比	1.78	1.95	1.78	1.99	1.81	1.99	2.01$^{###}$	2.11$^{###}$
ALT（U/L）	31	26	38$^{###}$	29$^{#}$	49$^{###}$	36$^{###}$	94$^{###}$	73$^{###}$
AST（U/L）	90	94	109$^{#}$	104	94	81	140$^{###}$	138$^{#}$

－：特記すべき所見なし。

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
血液生化学的検査									
ALP（U/L）		104	73	128#	73	111	76	140##	92
乳酸（mmol/L）		1.24	1.68	2.03###	2.25#	1.09	1.64	3.11###	2.92###
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
最終体重（%）[a]		335 g	182 g	+3	+8	-2	+7	-14***	+3
器官重量（%）[a]									
肝臓	絶対重量	10.0 g	5.6 g	+11	+9	+6	+13*	0	+20**
	相対重量	3.0%	3.1%	+7	0	+7	+6	+17***	+16***
腎臓	絶対重量	2.33 g	1.41 g	+11	+5	+2	+11	-6	+10
	相対重量	0.70%	0.77%	+7*	-3	+4	+4	+9**	+6
精巣	絶対重量	3.33 g	／	-2	／	0	／	-5	／
	相対重量	1.00%	／	-5	／	+2	／	+10*	／
脳	絶対重量	2.33 g	1.91 g	-3	+5*	-6**	+3	-6**	+2
	相対重量	0.70%	1.05%	-6	-2	-4	-3	+9*	-2

－：特記すべき所見なし。
／：データなし。
*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）
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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		150		500		1500	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
剖検		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査									
副腎	束状帯の過形成	0	0	0	0	0	0	0	5
	束状帯の単細胞壊死を伴う変性	0	0	0	0	0	0	5	0
甲状腺	濾胞活性化	10	4	9	4	10	7	10	9

－：特記すべき所見なし。

2.6.7.17.3 鏡像異性体の毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：EMD387007 - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli　　被験物質：鏡像異性体

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]

菌株：ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537）、大腸菌（*Escherichia coli* WP2*uvrA*）

プレート数：3（溶媒対照群は 6）　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.6.02

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9

溶媒：水（被験物質、DAUN）、エタノール（9-AA）、DMSO（ENNG, CUM, 2-AA, B(a)P）　　GLP 適用：適

処理：プレート法、37℃で 48～72 時間培養　　処理年月：20[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1 復帰コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	水	100 μL/plate	29 ± 5	164 ± 10	314 ± 24	25 ± 5	7 ± 2	49 ± 10
	DAUN	4	531 ± 3					
	ENNG	5		648 ± 39				1069 ± 88
		10				307 ± 22		
	CUM	200			1445 ± 146			
	9-AA	50					369 ± 58	
	鏡像異性体	5	26 ± 3	158 ± 17	347 ± 42	23 ± 1	8 ± 2	42 ± 6
		15.8	27 ± 8	154 ± 6	345 ± 24	25 ± 7	4 ± 1	55 ± 8
		50	21 ± 5	165 ± 13	329 ± 13	29 ± 3	10 ± 6	50 ± 11

／：データなし

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1 復帰コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	鏡像異性体	158	29 ± 7	153 ± 18	336 ± 43	29 ± 4	6 ± 3	49 ± 4
		500	28 ± 2	154 ± 16	350 ± 30	27 ± 13	8 ± 2	48 ± 8
		1580	28 ± 8	166 ± 9	350 ± 15	26 ± 4	9 ± 2	57 ± 3
		5000	29 ± 1	169 ± 8	341 ± 26	25 ± 8	6 ± 5	45 ± 2
あり（10% S9）	水	100 μL/plate	37 ± 5	196 ± 14	415 ± 24	28 ± 6	10 ± 2	51 ± 8
	2-AA	2	314 ± 19	650 ± 36		222 ± 22		
		5					202 ± 23	
		10						331 ± 43
	B(a)P	10			1755 ± 152			
	鏡像異性体	5	37 ± 10	196 ± 6	415 ± 9	29 ± 8	9 ± 2	44 ± 8
		15.8	34 ± 9	181 ± 11	406 ± 41	26 ± 2	11 ± 2	54 ± 8
		50	38 ± 6	174 ± 11	418 ± 9	29 ± 5	10 ± 0	59 ± 7
		158	36 ± 10	193 ± 8	425 ± 26	20 ± 3	10 ± 5	52 ± 7
		500	40 ± 3	200 ± 32	418 ± 32	30 ± 4	9 ± 2	53 ± 9
		1580	39 ± 6	195 ± 14	411 ± 14	23 ± 1	7 ± 3	53 ± 9
		5000	38 ± 5	181 ± 20	394 ± 8	27 ± 12	11 ± 3	54 ± 7

／：データなし

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 2 復帰コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	水	100 μL/plate	19 ± 5	137 ± 10	318 ± 29	23 ± 2	5 ± 3	45 ± 5
	DAUN	4	450 ± 52					
	ENNG	5		574 ± 83				998 ± 120
		10				287 ± 30		
	CUM	200			1382 ± 78			
	9-AA	50					177 ± 83	
	鏡像異性体	50	20 ± 7	123 ± 24	319 ± 12	15 ± 4	5 ± 3	44 ± 7
		158	20 ± 6	145 ± 19	318 ± 22	18 ± 3	5 ± 2	38 ± 6
		500	15 ± 8	150 ± 12	340 ± 25	22 ± 3	7 ± 3	40 ± 10
		1580	23 ± 6	150 ± 13	271 ± 20	21 ± 3	4 ± 2	50 ± 3
		5000	19 ± 4	142 ± 12	305 ± 4	22 ± 4	6 ± 2	53 ± 5
あり（30% S9）	水	100 μL/plate	29 ± 5	186 ± 19	304 ± 29	25 ± 7	8 ± 2	47 ± 11
	2-AA	2	98 ± 12	421 ± 19		98 ± 4		
		10					142 ± 11	98 ± 4
	B(a)P	10			991 ± 100			

／：データなし

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 2 復帰コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
あり (30% S9)	鏡像異性体	50	27 ± 6	197 ± 19	320 ± 32	25 ± 4	10 ± 5	56 ± 9
		158	36 ± 11	190 ± 2	321 ± 1	23 ± 8	12 ± 3	47 ± 6
		500	28 ± 7	193 ± 20	320 ± 12	28 ± 10	10 ± 4	54 ± 2
		1580	26 ± 7	193 ± 13	307 ± 5	30 ± 6	11 ± 4	51 ± 8
		5000	29 ± 9	186 ± 3	320 ± 21	23 ± 2	9 ± 5	42 ± 10

2.6.7.17.4 鏡像異性体の毒性試験：マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験

報告書の題名：EMD387007 – In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$)

試験の種類：細胞を用いる遺伝子突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　被験物質：鏡像異性体

細胞株：L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞　　プレート数：2　　試験番号：[redacted]

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.6.03

溶媒：水（被験物質）、DMSO（NQO、DMBA）　　GLP 適用：適

処理時間：短時間処理（3 時間、代謝活性化系存在下及び非存在下）、連続処理（24 時間、代謝活性化系非存在下）

培養期間：48 時間　　実験期間：20[redacted]年[redacted]～[redacted]月

選択物質：5-trifluorothymidine（最終濃度 3 µg/mL）

細胞毒性：試験条件によって 500 µg/mL 以上又は 1580 µg/mL 以上の用量で、相対総増殖率又は相対生存率が低下

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	水	0	0.821, 0.771	100	1220, 983	100	136, 171	153
	鏡像異性体	158	0.832, 0.821	104	754, 1080	83.2	162, 145	153
		500	0.841, 0.818	104	580, 616	54.4	163, 162	163
		1580	0.697, 0.660	85.3	219, 222	20.0	182, 151	167
		5000	0.0338, 0.0132	2.95	—[f], —[f]	—[f]	—[f], —[f]	—[f]

a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］
f：被験物質の毒性により消失又は突然変異細胞選択のために播種せず。

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	NQO	0.10	0.622	78.2	571	52.0	693	
		0.20	0.525	65.9	261	23.7	1370	
なし 短時間処理	水	0	1.14, 0.857	100	637, 594	100	189, 200	195
	鏡像異性体	50.0	0.857, 0.807	83.2	542, 601	92.8	195, 200	198
		158	1.02, 0.891	95.4	500, 626	91.4	210, 170	190
		500	1.05, 0.866	95.9	646, 622	103	203, 198	201
		1580	0.891, 0.829	86.0	492, 522	82.4	191, 198	195
		5000	0.996, 0.996	99.7	577, 559	92.2	148, 183	165
	NQO	0.10	0.855	85.5	457	74.2	531	
		0.20	0.830	83.0	451	73.3	604	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
あり 短時間処理 （3% S9）	水	0	0.675, 0.881	100	759, 536	100	112, 176	144
	鏡像異性体	158	0.605, 0687	83.0	492, 647	88.0	191, 130	161
		500	0.651, 0.795	92.9	617, 458	83.0	148, 141	145
		1580	0.669, 0.728	89.8	305, 378	52.8	232, 182	207
		5000	0.460, 0.640	70.7	311, 370	52.6	205, 150	177
	DMBA	1.00	0.721	92.7	250	38.6	652	
		2.00	0.385	49.5	202	31.2	893	
		3.00	0.0986	12.7	45.5	7.03	1020	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
あり 短時間処理 （1% S9）	水	0	0.760, 0.759	100	819, 809	100	185, 169	177
	鏡像異性体	50.0	0.832, 0.849	111	983, 677	102	199, 202	201
		158	0.898, 0.875	117	761, 857	99.4	206, 183	195
		500	0.923, 0.841	116	730, 833	96.0	215, 196	206
		1580	0.869, 0.771	108	666, 744	86.6	213, 195	204
		5000	0.708, 0.830	101	658, 668	81.5	187, 182	184
	DMBA	0.500	0.645	84.9	476	58.5	645	
		1.00	0.475	62.5	344	42.3	1020	
		2.00	0.122	16.1	65.2	8.01	1800	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

2.6.7.17.5 鏡像異性体の毒性試験：ラットを用いる小核試験

報告書の題名：EMD387007 – Micronucleus Test in Rats after Oral Administration　被験物質：鏡像異性体

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　投与期間：単回　試験番号：[redacted]

動物種／系統：ラット/ Wistar rat; HsdCpb:WU　週齢：6～10 週齢　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.6.04

骨髄採取時間：投与後 24 及び 48 時間　投与方法：強制経口投与（投与容量：10 mL/kg）　GLP 適用：適

評価した細胞：多染性赤血球　分析細胞数／動物：2000PCE　投与年月：20[redacted] 年[redacted]月

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

毒性／細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

曝露証明：なし

被験物質	投与量（mg/kg）	性、動物数	骨髄採取時間（hr）	NCE/PCE（Mean ± SD）	MNNCE（Mean‰ ± SD）	MNPCE（Mean‰ ± SD）
溶媒対照（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）	0	雄 5	24	1.05 ± 0.13	0.09 ± 0.21	2.40 ± 1.34
鏡像異性体	200	雄 5	24	1.02 ± 0.11	0.00 ± 0.00	2.00 ± 1.06
	633	雄 5	24	1.07 ± 0.12	0.47 ± 0.34	1.60 ± 1.08
	2000	雄 5	24	1.05 ± 0.12	0.58 ± 0.50#	1.90 ± 1.08
	2000	雄 5	48	1.10 ± 0.09	0.39 ± 0.66	1.30 ± 0.27
陽性対照（Cyclophosphamide）	16.5	雄 5	24	1.87 ± 0.31**	0.21 ± 0.21	33.70 ± 3.80##

MNNCE（‰）：小核含有細胞数/1000 NCE
MNPCE（‰）：小核含有細胞数/1000 PCE
**：$p < 0.01$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$（Exact Mann-Whitney 検定）

2.6.7.17.6 不純物A*の毒性試験：ラットにおける単回経口投与毒性試験

被験物質：不純物A*

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 Section
ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU	強制経口（0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液）	不純物A* として 雄：2000 雌：1000, 2000	3 例/性/群	雌：1000	1000～2000	≥1000 mg/kg：半眼、閉眼、流涎、腹臥、運動失調、呼吸困難及び体重増加抑制 2000 mg/kg：死亡、立毛、血涙、鼻周囲血様物付着、側臥、赤色尿、異常発声、体重減少、消化管の水様物貯留、肝臓の蒼白色、胃粘膜の暗調及び肝臓の門脈周囲性脂質症	[redacted] 4.2.3.7.5.01

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.17.7 不純物A*の毒性試験：ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Impurity A* - 4 Week Oral Toxicity Study in Rats　　被験物質：不純物A*

動物種／系統：ラット／Wistar rat; HsdCpb:WU　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]

試験開始週齢：9 週齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.5.02

初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）、10 日（雌）　　投与方法：強制経口投与　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：血漿中乳酸濃度測定、トキシコキネティクス用サテライト群の設定（4 群、3 例/群/性）、高用量群は投与を主群で 14 回及びトキシコ杵ティクス用サテライト群で 15 回実施後、休薬期間とした。

無毒性量：雌雄とも 50 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		50		150		450	
動物数		M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3	M：3	F：3
トキシコキネティクス：C_{max}（ng/mL）									
不純物A*	投与 1 日	BLQ	BLQ	14400	19000	21200	23400	33600	36300
	投与 15 日	BLQ	BLQ	16800	19800	31100	41300	28800	44900
	投与 28 日	BLQ	BLQ	17400	19100	34200	40600	N.E.	N.E.
トキシコキネティクス：AUC（ng·h/mL）									
不純物A*	投与 1 日	N.C.	N.C.	88600	69700	158000	161000	285000	339000
	投与 15 日	N.C.	N.C.	80400	71000	169000	204000	330000	474000
	投与 28 日	N.C.	N.C.	82800	50700	155000	168000	N.E.	N.E.

BLQ：定量下限未満
N.C.：算出せず
N.E.：実施せず

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		50		150		450	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
特記すべき所見									
死亡及び切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	2[b]	2[c]
体重（%）[a]	投与 1 週	307.1 g	198.6 g	-1	0	-3	0	-10***	+1
	投与 2 週	325.2 g	209.8 g	-1	+1	-3	+1	-23***	-9*
	投与 3 週	340.1 g	219.8 g	0	0	-2	0	-17***	-6
	投与 4 週	353.7 g	224.5 g	0	0	-3	0	-11**	-1
体重増加量（%）[a]	投与 4 週	70.0 g	35.5 g	+1	-16	-17	-9	-47**	-23
摂餌量（%）[a]	投与 1 週	22.1 g	14.3 g	-3	-3	-10***	-15***	-47***	-36***
	投与 2 週	21.8 g	16.1 g	0	+2	0	+1	-48***	-32***
	投与 3 週	21.8 g	15.8 g	+3	0	0	-1	+17***	+23***
	投与 4 週	21.4 g	15.6 g	+4	+1	-1	+3	+14***	+25***
一般状態									
流涎		0	0	0	0	3	6	9	6
敷材の掻き出し		0	0	0	0	10	0	10	10

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。
b：死亡発見（投与 11 又は 14 日）
c：1 例は死亡発見（投与 13 日）、1 例は切迫殺（投与 13 日）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		150		450	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10
一般状態								
自発運動減少	0	0	0	0	0	0	9	5
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	10	10
軟便及び無形便	0	0	0	0	0	0	7	0
体温低下	0	0	0	0	0	0	2	2
皮膚の褪色	0	0	0	0	0	0	1	1
腹臥	0	0	0	0	0	0	2	1
側腹部の陥凹	0	0	0	0	0	0	2	2
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	1
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	1
鼻汁	0	0	0	0	0	0	0	1
半眼	0	0	0	0	0	0	10	10
眼科学的検査	―	―					―	―

―：特記すべき所見なし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		50		150		450	
動物数	M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：8	F：8
血液学的検査								
赤血球数（/pL）	8.59	8.56	8.79	8.52	8.82	8.62	8.04#	7.94#
ヘマトクリット値（%）	44.8	44.7	45.1	43.8	46.2	44.2	42.0##	41.9#
網赤血球数（%）	2.4	2.3	2.5	2.5	2.4	2.6	3.7###	3.0
白血球数（/nL）	11.2	9.0	15.4###	12.1	17.5###	15.2###	8.0###	7.5
好酸球（%）	1.5	1.5	0.9##	1.0#	0.7###	0.7###	1.7	1.6
好中球（%）	7.9	5.0	6.2	4.2	4.5###	4.0	12.1#	5.7
リンパ球（%）	85.5	88.0	89.8###	91.3	90.6###	92.4##	78.7##	87.1
単球（%）	4.7	5.2	2.7###	3.1#	3.6#	2.6##	7.0#	5.3
血液生化学的検査								
無機リン（mmol/L）	2.40	1.99	2.51	2.29##	2.51	2.27##	2.44	2.20#
カルシウム（mmol/L）	2.62	2.66	2.59	2.69	2.58	2.66	2.55##	2.65
尿素窒素（mmol/L）	5.3	5.3	6.1##	5.4	5.4	4.8	4.3###	5.1
クレアチニン（μmol/L）	25	28	25	26	24	24#	25	28
総ビリルビン（μmol/L）	1.1	1.7	1.0	1.6	1.0	1.2##	0.8#	1.2#
コレステロール（mmol/L）	1.51	1.73	1.76#	1.65	1.94#	1.77	1.94##	1.95

#：$p < 0.05$、##：$p < 0.01$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		50		150		450	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：8	F：8
血液生化学的検査									
乳酸（mmol/L）		1.11	1.10	1.37	1.15	1.73#	1.59	1.51##	1.29
A/G 比		1.72	1.86	1.77##	1.92	1.83###	1.91	1.82##	1.87
アルブミン（g/L）		36.2	39.9	36.5	40.1	37.6#	38.4	37.3	39.1
ALT（U/L）		30	27	34	29	40#	38###	28	25
ALP（U/L）		123	75	136	74	129	92	135#	80
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
最終体重（%）[a]		320 g	200 g	-3	-3	-7*	-5	-13***	-3
器官重量（%）[a]									
精巣	絶対重量	3.25 g	／	-5	／	0	／	-34***	／
	相対重量	1.02 %	／	-3	／	+7	／	-24**	／

－：特記すべき所見なし。
／：データなし
*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$、***：$p < 0.001$（Dunnett 検定）
#：$p < 0.05$、###：$p < 0.001$（Wilcoxon 順位和検定、Bonferroni-Holm 補正）
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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		50		150		450	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：8	F：8
剖検所見									
精巣	軟調	0		1		2		8	
	小型	0		1		2		8	
病理組織学的検査									
精巣	精上皮の変性	0		1		2		8	
精巣上体	管腔内の細胞残渣	2		N.E.		2		8	
	管腔内の精子数減少	0		N.E.		2		8	
膣	性周期の欠如		0		N.E.		0		2
	膣上皮の粘液分泌		0		N.E.		0		2
大腿骨骨髄	細胞数減少	0	1	N.E.	N.E.	0	0	5	1
胸骨骨髄	細胞数減少	0	0	N.E.	N.E.	0	0	6	1
下顎腺	分泌物減少	0	0	N.E.	N.E.	1	0	3	0
脾臓	髄外造血	0	0	0	1	0	0	7	2
	黄金色の色素沈着増加	0	10	5	10	3	10	7	8
胃	びらん/潰瘍	0	0	0	0	2	0	0	0

N.E.：実施せず
／：データなし

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		50		150		450	
動物数		M：10	F：10	M：10	F：10	M：10	F：10	M：8	F：8
病理組織学的検査									
胃	全層性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	粘膜下組織の浮腫	0	0	0	0	4	5	1	2
	粘膜下組織の細胞浸潤	0	0	0	0	3	1	1	2
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.17.8 不純物A* の毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：Impurity A* - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli　　被験物質：不純物A*

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]

菌株：ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537）、大腸菌（*Escherichia coli* WP2*uvrA*）

プレート数：3（溶媒対照群は 6）　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.5.03

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9

溶媒：水（被験物質、DAUN）、エタノール（9-AA）、DMSO（ENNG, CUM, 2-AA, B(a)P）　　GLP 適用：適

処理：プレート法、37℃で 48～72 時間培養　　処理年月：20[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	水	100 μL/plate	22 ± 4	159 ± 10	341 ± 15	22 ± 4	5 ± 3	35 ± 8
	DAUN	4	405 ± 83					
	ENNG	5		769 ± 50				1424 ± 83
		10				562 ± 51		
	CUM	200			1403 ± 85			
	9-AA	50					431 ± 107	
	不純物A*	4.45	17 ± 6	143 ± 22	325 ± 12	14 ± 2	4 ± 1	40 ± 7
		14.1	19 ± 5	142 ± 5	308 ± 15	24 ± 3	5 ± 1	35 ± 5
		44.5	20 ± 2	161 ± 7	332 ± 21	20 ± 3	8 ± 4	41 ± 15

／：データなし

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 1 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	不純物A*	141	17 ± 2	145 ± 14	339 ± 15	17 ± 2	4 ± 3	36 ± 5
		445	17 ± 5	162 ± 14	353 ± 45	17 ± 4	5 ± 2	30 ± 9
		1410	19 ± 4	152 ± 11	312 ± 26	21 ± 4	6 ± 3	29 ± 8
		4450	16 ± 6	158 ± 14	329 ± 28	22 ± 6	4 ± 2	21 ± 2
あり（10% S9）	水	100 μL/plate	23 ± 3	179 ± 13	393 ± 21	28 ± 5	5 ± 2	38 ± 11
	2-AA	2	408 ± 16	740 ± 41		226 ± 15		
		5					233 ± 41	
		10						338 ± 70
	B(a)P	10			1798 ± 82			
	不純物A*	4.45	26 ± 7	190 ± 18	427 ± 17	26 ± 4	7 ± 2	37 ± 11
		14.1	20 ± 5	193 ± 7	378 ± 26	21 ± 4	9 ± 3	41 ± 6
		44.5	27 ± 4	185 ± 21	403 ± 40	23 ± 6	6 ± 3	35 ± 8
		141	19 ± 7	188 ± 12	395 ± 20	25 ± 8	5 ± 4	39 ± 7
		445	25 ± 5	203 ± 19	407 ± 5	29 ± 13	7 ± 6	43 ± 3
		1410	26 ± 9	173 ± 24	392 ± 29	21 ± 7	6 ± 3	41 ± 7
		4450	22 ± 7	169 ± 4	320 ± 13	24 ± 4	6 ± 2	23 ± 7

／：データなし

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 2 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
なし	水	100 μL/plate	20 ± 5	145 ± 8	352 ± 13	20 ± 6	7 ± 2	44 ± 5
	DAUN	4	550 ± 147					
	ENNG	5		689 ± 52				1171 ± 463
		10				477 ± 64		
	CUM	200			1430 ± 156			
	9-AA	50					418 ± 91	
	不純物A*	44.5	19 ± 4	154 ± 12	344 ± 14	20 ± 5	6 ± 2	39 ± 7
		141	23 ± 9	142 ± 8	340 ± 24	18 ± 5	4 ± 2	44 ± 10
		445	19 ± 3	139 ± 10	346 ± 4	23 ± 8	7 ± 1	42 ± 11
		1410	19 ± 2	161 ± 11	333 ± 18	20 ± 6	10 ± 7	37 ± 3
		4450	15 ± 4	146 ± 14	332 ± 21	18 ± 4	5 ± 2	22 ± 7

／：データなし

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	実験 2 復帰変異コロニー数（Mean ± SD）					
			TA98	TA100	TA102	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
あり（30% S9）	水	100 μL/plate	30 ± 9	215 ± 29	387 ± 27	32 ± 12	11 ± 3	49 ± 9
	2-AA	2	118 ± 25	372 ± 80		127 ± 5		
		10					220 ± 41	N.D.
	B(a)P	10			1018 ± 79			
	不純物A*	44.5	29 ± 9	204 ± 5	351 ± 26	25 ± 7	10 ± 2	52 ± 4
		141	30 ± 1	195 ± 14	365 ± 27	24 ± 7	10 ± 3	49 ± 9
		445	26 ± 8	186 ± 16	406 ± 29	30 ± 2	8 ± 3	38 ± 8
		1410	26 ± 9	165 ± 5	381 ± 43	21 ± 4	7 ± 3	35 ± 2
		4450	21 ± 4	147 ± 28	360 ± 14	22 ± 5	9 ± 2	20 ± 2

／：データなし
N.D.：実験エラーのためデータなし

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.17.9 不純物A*の毒性試験：マウスリンフォーマ Tk（チミジンキナーゼ）試験

報告書の題名：Impurity A* – In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$)

試験の種類：細胞を用いる遺伝子突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　被験物質：不純物A*

細胞株：L5178Y/TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫細胞　　プレート数：2　　試験番号：[redacted]

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9　　CTD における記載箇所：Vol. section 4.2.3.7.5.04

溶媒：培養液（被験物質）、DMSO（NQO、DMBA）　　GLP 適用：適

処理時間：短時間処理（3 時間、代謝活性化系存在下及び非存在下）、連続処理（24 時間、代謝活性化系非存在下）

培養期間：48 時間　　実験期間：20[redacted]年[redacted]～[redacted]月

選択物質：5-trifluorothymidine（最終濃度 3 μg/mL）

細胞毒性：実験条件によって、281 μg/mL 以上、500 μg/mL 以上又は 1,580 μg/mL 以上の用量で、相対総増殖率又は相対生存率が低下

遺伝毒性：代謝活性化系非存在下の連続処理法においてのみ弱い陽性（生物学的意義なし）。

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	培養液	0	0.965, 0.953	100	933, 1000	100	116, 119	118
	不純物A*	5.00	0.843, 0.670	78.9	837, 841	86.7	163, 169	166
		15.8	0.677, 0.832	78.7	912, 891	93.1	152, 176	164
		50.0	0.555, 0.787	69.9	684, 896	81.6	209, 135	172
		158	0.818, 0.719	80.1	727, 684	72.9	147. 160	153
		500	0.509, 0.533	54.4	79.1, 117	10.1	332, 271	301

a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	NQO	0.10	0.689	71.9	366	37.8	699	
		0.20	0.495	51.6	250	25.8	963	
なし 短時間処理	培養液	0	0.800, 0.967	100	725, 753	100	123, 119	121
	不純物A*	15.8	0.659, 0.830	84.3	809, 740	105	119, 120	120
		50.0	0.927, 0.893	103	781, 633	95.6	113, 90.9	102
		158	0.795, 0.835	92.2	807, 693	101	107, 90.1	98.7
		281	0.851, 0.911	99.8	646, 660	88.4	101, 149	125
		500	0.750, 0.816	88.7	516, 727	84.0	160, 115	138
	NQO	0.10	0.949	107	576	78.0	283	
		0.20	0.421	47.7	387	52.4	607	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
なし 連続処理	培養液	0	0.414, 0.503	100	416, 461	100	187, 147	167
	不純物A*	50.0	0.473, 0.541	111	494, 439	106	231, 186	208
		158	0.502, 0.517	111	514, 470	112	184, 218	201
		281	0.492, 0.469	105	215, 227	50.4	247, 195	221
		500	0.532, 0.414	103	68.5, 64.5	15.2	238, 259	249
		889	0.215, 0.233	48.8	30.2, 19.9	5.71	287, 416	351
		1580	0.0727, 0.110	19.9	10.3, 7.20	2.00	530, 352	441
		5000	—[f], —[f]	—[f]	—[f], —[f]	—[f]	—[f], —[f]	—[f]
	NQO	0.10	0.348	76.0	267	60.9	436	
		0.20	0.356	77.7	243	55.5	684	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］
f：被験物質の毒性により消失又は突然変異細胞選択のために播種せず。

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
あり 短時間処理 (3% S9)	培養液	0	0.883, 0.688	100	443, 451	100	131, 199	165
	不純物A*	5.00	0.679, 0.907	101	450, 376	92.3	176, 176	176
		15.8	0.641, 0.605	79.3	515, 359	97.7	131, 187	159
		50.0	0.659, 0.849	96.0	411, 421	93.0	156, 191	174
		158	0.949, 0.956	121	398, 340	82.6	240, 141	190
		500	0.767, 0.717	94.5	522, 419	105	132, 131	131
	DMBA	1.00	0.467	59.4	244	54.7	756	
		2.00	0.339	43.2	131	29.3	888	
		3.00	0.0300	4.36	10.1	2.25	1730	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

＊ 新薬情報提供時に置き換え

試験番号：[redacted]

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/mL)	RS[a]		RTG[b]		MF[c]	
			絶対値[d]	平均値（%）	絶対値[e]	平均値（%）	個別値	平均値
あり 短時間処理 （1% S9）	培養液	0	0.980, 0.784	100	355, 316	100	190, 214	202
	不純物A*	281	0.774, 1.36	121	354, 313	99.6	196, 201	199
		500	1.01, 0.843	105	307, 333	95.4	243, 181	212
		889	0.508, 0.841	76.5	266, 244	76.1	198, 167	182
		1580	0.931, 0.898	104	221, 224	66.3	167, 190	178
		5000	0.461, 0.355	46.3	43.5, 31.5	11.2	178, 175	177
	DMBA	0.50	0.829	93.9	342	102	533	
		1.00	0.832	94.3	312	93.0	668	
		2.00	0.0652	8.32	30.5	9.11	1260	

／：データなし
a：溶媒対照群に対する相対生存率（RS）
b：溶媒対照群に対する相対総増殖率（RTG）
c：10^6 生存細胞当たりの総突然変異頻度（MF）
d：次式より算出。［−ln（コロニーを含まないウェル数／総ウェル数）］
e：次式より算出。［（化合物処理後の細胞数）×（突然変異細胞選択前の細胞数）×（突然変異細胞選択時のコロニー形成率）］

＊ 新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.17.10　不純物A* の毒性試験：ラットを用いる小核試験

報告書の題名：Impurity A* – Micronucleus test in rats after oral administration　被験物質：不純物A*

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　投与期間：単回　試験番号：[redacted]

動物種／系統：ラット/ Wistar rat; HsdCpb:WU　週齢：6～10 週齢　CTD における記載箇所：Vol. Section 4.2.3.7.5.05

骨髄採取時間：投与後 24 及び 48 時間　投与方法：強制経口投与（投与容量：10 mL/kg）　GLP 適用：適

評価した細胞：多染性赤血球　分析細胞数／動物：2000PCE　投与年月：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月

溶媒／投与形態：0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液／懸濁液

特記事項：なし

毒性／細胞毒性：316 mg/kg 以上の群で下痢、1000 mg/kg 群で呼吸困難、眼瞼下垂、腹臥及び軽度の体重減少が認められた。

遺伝毒性：なし

曝露証明：なし

被験物質	投与量（mg/kg）	性、動物数	骨髄採取時間（hr）	NCE/PCE（Mean ± SD）	MNNCE（Mean‰ ± SD）	MNPCE（Mean‰ ± SD）
溶媒対照（0.25%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液）	0	雄 5	24	1.06 ± 0.16	0.20 ± 0.45	1.50 ± 0.50
不純物A*	100	雄 5	24	1.06 ± 0.19	0.37 ± 0.36	2.70 ± 1.20
	316	雄 5	24	1.32 ± 0.48	0.42 ± 0.71	2.50 ± 1.12
	1000	雄 5	24	0.87 ± 0.13	0.37 ± 0.35	1.60 ± 0.55
	1000	雄 5	48	0.96 ± 0.11	0.19 ± 0.26	1.60 ± 0.96
陽性対照（Cyclophosphamide）	16.5	雄 5	24	1.68 ± 0.51*	0.32 ± 0.48	35.40 ± 8.52##

MNNCE（‰）：小核含有細胞数/1000 NCE
MNPCE（‰）：小核含有細胞数/1000 PCE
*：$p < 0.05$（Dunnett 検定）
##：$p < 0.01$（Exact Mann-Whitney 検定）

＊ 新薬情報提供時に置き換え