サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 3

2.6.6 毒性試験の概要文 5

2.6.6.1 まとめ 5

2.6.6.2 単回投与毒性試験 8

2.6.6.2.1 ラットにおける単回静脈内投与毒性試験 8

2.6.6.2.2 イヌにおける単回投与毒性試験 8

2.6.6.3 反復投与毒性試験 9

2.6.6.3.1 ラットにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験 9

2.6.6.3.2 ラットにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験 10

2.6.6.3.3 イヌにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験 11

2.6.6.3.4 イヌにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験 13

2.6.6.4 遺伝毒性試験 14

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 14

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験 14

2.6.6.4.3 ラットを用いた骨髄小核試験 15

2.6.6.5 がん原性試験 15

2.6.6.6 生殖発生毒性試験 15

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 16

2.6.6.6.2 胚及び胎児発生に関する試験 16

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 18

2.6.6.7 幼若動物を用いた試験 19

2.6.6.8 局所刺激性試験 19

2.6.6.8.1 ウサギを用いた血管刺激性試験 19

2.6.6.9 その他の毒性試験 19

2.6.6.9.1 BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験 19

2.6.6.9.2 ヒト血液を用いた溶血性試験 20

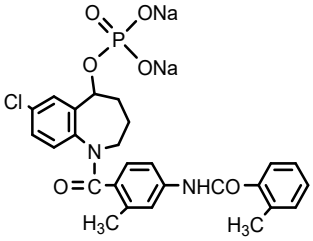
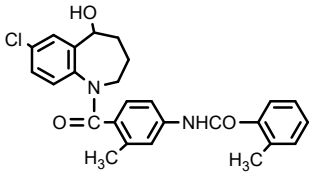
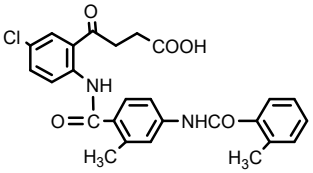
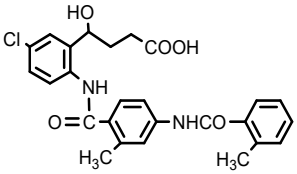
2.6.6.10 考察及び結論 20

2.6.6.11 図表 23

2.6.6.12 参考文献 23

略号一覧

略号	省略していない表現
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{24h}	投与終了後 0 時間から 24 時間までの AUC
BUN	尿素窒素
C_{0h}	投与終了直後における血漿中濃度
$C_{0.083h}$	投与終了後 5 分における血漿中濃度
C_{max}	最高血漿中濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
GLP	Good Laboratory Practice
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MRHD	最大推奨臨床用量
NZW ウサギ	New Zealand White ウサギ
SD ラット	Sprague-Dawley 系ラット
TG	トリグリセライド
TK	トキシコキネティクス
UVA	紫外線 A 波

名称（由来）	構造式
OPC-61815（OPC-263） トルバプタンリン酸エステルナトリウム （JAN） トルバプタン（INN）	
トルバプタン（JAN） OPC-41061 （活性本体）	
DM-4103 開環ケトカルボン酸体 （主要代謝物）	
DM-4107 開環ヒドロキシカルボン酸体 （主要代謝物）	

2.6.6　毒性試験の概要文

トルバプタンリン酸エステルナトリウム（以下，OPC-61815）は，バソプレシン V_2 受容体拮抗薬であるトルバプタンの水酸基をリン酸エステル化し，水溶性を向上することで静脈内投与可能となったトルバプタンのプロドラッグである。生体においてはリン酸エステルがホスファターゼにより加水分解され，活性本体であるトルバプタンを生成することで薬理作用を発揮する。

なお，OPC-61815 の投与用量はトルバプタンとしての投与用量の 1.275 倍に相当する。また，OPC-61815 は 2 ナトリウム塩であり，OPC-61815（フリー体）は，2 ナトリウムが外れたフリー体であることを示す。OPC-61815 の主な毒性試験は GLP 試験として実施しており，GLP 適用状況及び試験実施施設については 2.6.7.1　毒性試験一覧表に示した。

2.6.6.1　まとめ

OPC-61815 の非臨床安全性評価のため，単回投与毒性（ラット及びイヌ），反復投与毒性（ラット及びイヌ），遺伝毒性（*in vitro* 及び *in vivo*），生殖発生毒性（ラット及びウサギ），血管刺激性（ウサギ），光安全性（*in vitro*）及び溶血性（*in vitro*，ヒト血液）に関する試験を実施した。

OPC-61815 の主な毒性試験の一覧を表 2.6.6.1-1 に示した。

表 2.6.6.1-1　　主な毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
単回投与毒性	静脈内	ラット及びイヌ
反復投与毒性		
2 週間反復投与毒性試験	静脈内	ラット及びイヌ
4 週間反復投与毒性試験	静脈内	ラット及びイヌ
遺伝毒性		
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌
前進突然変異試験	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞
骨髄小核試験	静脈内	ラット
生殖発生毒性		
受胎能及び初期胚発生に関する試験	静脈内	ラット
胚・胎児発生に関する試験	静脈内	ラット及びウサギ
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
局所刺激性		
血管刺激性試験	血管内	ウサギ
その他の毒性		
光安全性試験	*in vitro*	BALB/3T3 細胞
溶血性試験	*in vitro*	ヒト血液

単回投与毒性

単回静脈内投与による概略の致死量は，雄ラットで 510 mg/kg を超え，雌ラットで 510 mg/kg であった。雌雄イヌでは 255 mg/kg を超える量であった。

反復投与毒性

ラットを用いた 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験では，12.75 mg/kg/日以上で薬理作用に基づく尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。63.75 mg/kg/日以上で自発運

動の低下，尿による腹部の濡れ，流涎及び流涙等の一般状態観察における異常が共通して認められたが，投与期間の延長により増悪することはなく，4 週間投与で投与部位における局所毒性も認められなかった。また，特異的な臓器毒性はみられなかった。4 週間投与試験における無毒性量は，雄で 63.75 mg/kg/日，雌で 12.75 mg/kg/日と判断した。

イヌを用いた 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験では，12.75 mg/kg/日以上で薬理作用に基づく尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。127.5 mg/kg/日では投与中から投与直後に流涎及び嘔吐が，投与初日のみに心拍数の増加が共通して認められたが，投与期間の延長により増悪することはなく，4 週間投与で投与部位における局所毒性も認められなかった。また，特異的な臓器毒性はみられなかった。4 週間投与試験における無毒性量は，雌雄とも 38.25 mg/kg/日と判断した。

遺伝毒性

***In vitro* 試験**：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では 5000 μg/plate まで，マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では代謝活性化有り及び無しの 3 時間曝露条件下で 3000 μg/mL まで，代謝活性化無しの 24 時間曝露条件下で 1000 μg/mL まで評価したが，いずれも突然変異誘発性は示さなかった。

***In vivo* 試験**：ラットを用いた骨髄小核試験では，雌雄ともに 255 mg/kg/日まで 2 日間反復静脈内投与しても，染色体損傷誘発性を示さなかった。

生殖発生毒性

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：ラットに 12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日を反復静脈内投与し，同群内の雌雄で交配させた。255 mg/kg/日の雌で死亡（2 例）が認められた。255 mg/kg/日で，雌に発情回数の減少が認められたが，雌雄とも受胎能に影響はみられなかった。初期胚発生に関しては，いずれの用量においても影響はみられなかった。無毒性量について，一般毒性に関しては雌雄で 12.75 mg/kg/日，雄の生殖機能に関しては 255 mg/kg/日，雌の生殖機能に関しては 63.75 mg/kg/日，初期胚発生に関しては 255 mg/kg/日と判断した。

胚・胎児発生に関する試験：ラットに 12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日を反復静脈内投与して検討した。255 mg/kg/日で母動物に死亡（1 例）が認められた。母動物の生殖機能に関しては，いずれの用量においても影響は認められなかった。胚・胎児発生に関しては，255 mg/kg/日で着床後死亡率の増加，生存胎児数の減少傾向，胎児体重の減少，骨化遅延及び骨化遅延に関連すると考えられる骨格変異の増加が認められた。無毒性量について，母動物の一般毒性に関しては 12.75 mg/kg/日，母動物の生殖（妊娠の維持）に関しては 255 mg/kg/日，胚・胎児発生に関しては 63.75 mg/kg/日と判断した。

ウサギに 12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日を反復静脈内投与して検討した。255 mg/kg/日で母動物に死亡（1 例），切迫屠殺（1 例）及び流産（2 例）が認められた。胚・胎児発生に関しては，着床後死亡の増加，胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。無毒性量について，母動物の一般毒性に関しては 12.75 mg/kg/日未満，母動物の生殖（妊娠の維持）及び胚・胎児発生に関しては 63.75 mg/kg/日と判断した。

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：ラットに 12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日を反復静脈内投与して検討した。母動物に関しては，63.75 mg/kg/日で未分娩（1

例），63.75 mg/kg/日以上で授乳期間中の全児死亡（63.75 mg/kg/日で 3 例，127.5 mg/kg/日で 2 例），127.5 mg/kg/日で難産及び難産によると考えられる死亡（1 例），出産時全児死亡（3 腹），妊娠期間の軽度延長及び出産率の減少が認められた。出生児に関しては，63.75 mg/kg/日以上で体重低値及び生存率（生後 0 日及び/又は生後 4 日）の低下が認められた。無毒性量は，母動物の一般毒性及び生殖，並びに出生児に関して 12.75 mg/kg/日と判断した。

局所刺激性毒性

血管刺激性試験：ウサギに 0.6375%及び 2.55%注射液を，府川らの方法[1]に準じて血管内に注入し，血管刺激性を判定した。2.55%投与で軽度な刺激性が認められたものの，0.6375%投与では血管刺激性を示さなかった。

その他の毒性

光安全性試験：BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験では，1000 μg/mL まで光細胞毒性を示さなかった。

溶血性試験：ヒト血液を用いた溶血性試験では，2.55%まで溶血性は認められなかった。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラットにおける単回静脈内投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5.1，報告書番号 020073）

OPC-61815 注射液を 0（0% OPC-61815 製剤），127.5，255 及び 510 mg/kg の用量で各群雌雄 3 例の SD ラットに，単回静脈内投与した。投与液濃度は 25.5 mg/mL，投与容量は 5～20 mL/kg とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。用量設定に関しては，調製可能な注射液濃度及び単回静脈内投与における許容最大投与容量であると考えられる 20 mL/kg から，510 mg/kg を最高用量に設定した。投与後は，一般状態，体重及び摂餌量の推移について 14 日間検査し，その後，剖検を行った。

127.5 mg/kg 以上の雄で体重及び摂餌量の減少が，雌で自発運動の低下，尿による腹部の濡れ及び摂餌量の減少が認められた。255 mg/kg 以上の雄で自発運動の低下及び尿による腹部の濡れが認められた。510 mg/kg では雌雄に体表の冷感，雌に体重減少が認められ，雌の 1 例が投与 3 日後に死亡した。死亡例では丸背位，閉眼，腹這姿勢，振戦，痙攣，副腎大型化及び胸腺萎縮が認められた。死亡例の副腎，胸腺及び脳について病理組織学的検査を行ったところ，副腎の束状帯及び網状帯肥大，胸腺細胞の壊死，神経細胞の虚血性変化（大脳皮質，尾状核，海馬及び視床），並びに大脳皮質における海綿状変性が認められた。脳で認められた変化はトルバプタンの光学異性体の単回投与毒性試験でも認められており，過度な水利尿作用に関連する変化と考えられた。

したがって本試験における概略の致死量は，雄では 510 mg/kg を超える量，雌では 510 mg/kg であった。

2.6.6.2.2　イヌにおける単回投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5.1，報告書番号 020021）

OPC-61815 注射液を 127.5 及び 255 mg/kg の用量で各群雌雄 1 例のビーグル犬に，単回静脈内投与した。投与液濃度は 25.5 mg/mL，投与容量は 5 又は 10 mL/kg とし，5 mL/分の速度で橈側皮静脈より投与した。投与後は，一般状態，体重及び摂餌量の推移について 14 日間検査した。

いずれの投与量においても死亡例はみられなかった。127.5 mg/kg 以上で自発運動の低下，口腔粘膜の蒼白，閉眼，流涎，嘔吐，排便，尿失禁及び摂餌量の減少が認められた。255 mg/kg では舌なめずり，触反応の消失，口腔粘膜及び耳介の紅潮が認められた。呼吸不整は雄の 127.5 mg/kg にのみ認められた。

したがって本試験における概略の致死量は，雌雄ともに 255 mg/kg を超える量であった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラットにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験

（概要表 2.6.7.6.1，報告書番号 020222 及び 020564）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日の用量で各群雌雄 10 例の SD ラットに，1 日 1 回 2 週間静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。用量設定に関しては，ラットの単回静脈内投与毒性試験（2.6.6.2.1 項）の結果から，毒性発現が期待でき，かつ 2 週間の反復投与が可能と考えられる 255 mg/kg/日を最高用量に設定した。0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤）及び 255 mg/kg/日群に雌雄各 5 例を追加して投与し，2 週間の回復期間を設けた。TK は別試験にて実施した。

投与期間中及び回復期間中，死亡例はみられなかった。

63.75 mg/kg/日以上の雌及び 255 mg/kg/日の雄に自発運動の低下及び尿による腹部の濡れが認められた。255 mg/kg/日の雌雄で流涎が，さらに雌では流涙が認められた。255 mg/kg/日の雄では摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた一方，雌は摂餌量及び体重の増加を示した。

血液学的検査において，63.75 mg/kg/日以上の雌及び 255 mg/kg/日の雄にヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。さらに 255 mg/kg/日の雌雄で赤血球数の減少，血小板及び網赤血球数の増加が，雌で APTT の延長が，雄で APTT の延長傾向が認められた。

血液生化学的検査において，255 mg/kg/日の雄では総ビリルビンの増加，ALP 及び α_1-グロブリンの減少が，雌では総コレステロール及びリン脂質の減少が認められた。

255 mg/kg/日の雌雄で骨髄及び脾臓における赤血球増生，副腎重量の増加を伴う副腎の束状帯及び網状帯肥大が認められた。さらに雄では投与部位である尾静脈に全周性剥離を伴った血栓形成が，雌では肝細胞における有糸分裂像の増加及び甲状腺濾胞細胞のびまん性肥大が認められた。255 mg/kg/日の雄及び 63.75 mg/kg/日以上の雌で認められた肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大は，血液生化学的検査及び電子顕微鏡検査において肝臓障害を示す所見は認められなかったこと，またトルバプタンに肝臓における薬物代謝酵素誘導能が報告されていることから，適応性変化と考えられた。255 mg/kg/日の雄で胸腺及び精嚢重量の減少が認められたが，病理組織学的検査では異常は認められず，毒性学的意義はないと考えられた。

薬理作用（水利尿薬作用）に起因すると考えられる変化として，尿検査における尿量及び摂水量の増加，尿浸透圧及び尿 pH の低下，尿中タンパク及びケトン体陽性反応の低下，血液生化学的検査における血中尿素窒素，血漿中ナトリウム，カリウム及びクロールの減少が認められたが，毒性学的に意義はないと考えられた。

回復期間終了時には，255 mg/kg/日の雌雄で認められた尾静脈（投与部位）における血栓の器質化を除き，投与期間中に認められた変化は回復又は回復傾向を示した。

したがって本試験における無毒性量は，雄で 63.75 mg/kg/日，雌で 12.75 mg/kg/日と判断した。

OPC-61815（フリー体）の C_{max} 及び AUC_{24h} 並びにトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.1-1）は雌雄とも投与量に応じて増加した。OPC-61815 の C_{max} 及び AUC_{24h} に関して，投与期間の延長による明らかな影響はなかった。OPC-61815 に関して性差はなかったが，トルバプ

タンでは雄と比べて雌で高値を示した。

表 2.6.6.3.1-1　　OPC-61815 をラットに 2 週間反復静脈内投与した時の TK パラメータ

投与量（mg/kg/日）	投与期間	性	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
			C_{max}（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）
12.75	1 日	雄	12.31	3.707	0.7924	1.037
		雌	9.227	2.645	2.168	4.593
	2 週	雄	12.53	3.581	0.8738	1.029
		雌	11.60	3.221	1.765	4.295
63.75	1 日	雄	111.2	35.12	6.310	12.19
		雌	165.2	44.53	12.85	56.31
	2 週	雄	110.9	34.59	5.919	9.510
		雌	112.5	32.26	10.50	38.68
255	1 日	雄	709.1	326.1	38.64	284.7
		雌	723.9	326.7	71.18	911.7
	2 週	雄	808.3	353.1	29.21	118.8
		雌	683.7	289.2	40.35	192.6

別試験にて実施（資料番号 4.2.3.2-03）。TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出。

2.6.6.3.2　　ラットにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験

（概要表 2.6.7.6.2，報告書番号 026518）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日の用量で各群雌雄 10 例の SD ラットに，1 日 1 回 4 週間静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。用量設定に関しては，ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）の結果から，毒性発現が期待でき，かつ 4 週間の反復投与が可能と考えられる 255 mg/kg/日を最高用量に設定した。

投与期間中，死亡例はみられなかった。

63.75 mg/kg/日以上の雌及び 255 mg/kg/日の雄に自発運動の低下が認められた。255 mg/kg/日の雌雄では尿による腹部の濡れ，流涎，血清 TG の増加及び血清グルコースの減少が，さらに雌では流涙が認められた。

薬理作用（水利尿薬作用）に起因及び関連すると考えられる変化として，尿検査における尿量及び摂水量の増加，尿浸透圧及びケトン体陽性反応の低下，血液生化学的検査における血清ナトリウム及びクロールの減少，病理組織学的検査における膀胱の平滑筋細胞肥大が認められたが，毒性学的に意義はないと考えられた。

255 mg/kg/日の雄では一過性の体重増加抑制，摂餌量の減少及びアルブミンの軽微な増加と，それに起因する総タンパク及びカルシウムの軽微な増加が，雌では APTT の延長並びに白血球及びリンパ球の増加が，雌雄に血小板及び網赤血球の増加が認められたが，これら変化は一過性であること，軽微であること又は関連する病理組織学的変化（炎症性変化，溶血あるいは貧血等の所見）はみられていないことから，毒性学的意義はほとんどないと考えられた。

255 mg/kg/日の雌雄で副腎重量の増加を伴う副腎の束状帯及び網状帯肥大及び肝臓重量の増加を伴う肝細胞肥大が，雌で甲状腺濾胞細胞のびまん性肥大が認められた。副腎における変化は，過剰な摂水量及び尿量増加等のストレスによる二次的変化と考えられた。肝臓における変化は，電子顕微鏡検査において肝細胞の形態異常は認められなかったこと，またトルバプタンによる肝臓における薬物代謝酵素誘導能が報告されていることから，適応性変化と考えられた。甲状腺における変化は，肝臓の薬物代謝酵素誘導に伴う甲状腺ホルモンのクリアランス亢進によって，下垂体-甲状腺系のフィードバック機構により生じた甲状腺刺激ホルモン分泌の亢進が関与していると考えられた。255 mg/kg/日の雄で前立腺及び精嚢重量の減少が認められたが，病理組織学的変化はなかったことから毒性学的意義はないと判断した。

投与部位である尾静脈に対する局所毒性は認められなかった。

したがって本試験における無毒性量は，雄で 63.75 mg/kg/日，雌で 12.75 mg/kg/日と判断した。

OPC-61815（フリー体）の $C_{0.083h}$ 及び AUC_{24h} 並びにトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.1-1）は雌雄とも投与量に応じて増加した。OPC-61815（フリー体）に関して性差はなかったが，トルバプタンでは雄と比べて雌で高値を示した。OPC-61815（フリー体）の $C_{0.083h}$ に関して，投与期間の延長による明らかな影響はなかった。

表 2.6.6.3.2-1　　OPC-61815 をラットに 4 週間反復静脈内投与した時の TK パラメータ

投与量（mg/kg/日）	投与期間	性	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
			$C_{0.083h}$（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	C_{max}[a]（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）
12.75	1 日	雄	12.36	NA	0.8009	NA
		雌	12.49	NA	0.7976	NA
	4 週	雄	16.34	4.782	0.9929	1.244
		雌	13.47	3.687	2.419	6.455
63.75	1 日	雄	125.7	NA	5.555	NA
		雌	127.8	NA	6.265	NA
	4 週	雄	104.9	35.86	6.287	13.65
		雌	129.3	36.48	14.17	41.12
255	1 日	雄	667.0	NA	20.42	NA
		雌	644.6	NA	26.54	NA
	4 週	雄	638.6	319.2	24.28	90.74
		雌	671.7	251.3	40.17	162.8

TK パラメータは各時点 3 例の平均濃度推移より算出。NA：該当なし

[a]：投与 1 日は $C_{0.083h}$

2.6.6.3.3 イヌにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験

（概要表 2.6.7.6.3，報告書番号 020336）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，38.25 及び 127.5 mg/kg/日の用量で各群雌雄 3 例のビーグル犬に，1 日 1 回 2 週間静脈内投与した。投与容量は 5 mL/kg とし，5 mL/分の速度で橈側皮静脈より投与した。用量設定に関しては，イヌの単回

静脈内投与毒性試験（2.6.6.2.2 項）の結果から，毒性発現が期待できる 127.5 mg/kg/日を最高用量に設定した。0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤）及び 127.5 mg/kg/日群に雌雄各 2 例を追加して投与し，2 週間の回復期間を設けた。

投与期間中及び回復期間中，死亡例はみられなかった。

127.5 mg/kg/日の雌雄で投与中から投与終了直後に流涎及び嘔吐が認められた。また，一部の動物では排便，尿失禁，自発運動の低下及び呼吸不整が投与初日のみに認められた。

127.5 mg/kg/日の雌雄で軽度な体重減少が，雌で投与初日にのみ軽度な心拍数の増加が認められた。

薬理作用（水利尿薬作用）に起因すると考えられる変化として，尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められたが，毒性学的に意義はないと考えられた。

127.5 mg/kg/日の雄で肝臓の相対重量増加が認められたが，血液生化学的検査及び病理組織学的検査に異常は認められなかったことから，毒性学的に意義はないと考えられた。127.5 mg/kg/日の雌雄で副腎の束状帯及び網状帯における脂肪減少が，雄では胸腺萎縮が認められたが，ストレス性変化と考えられた。

投与部位である橈側皮静脈に対する局所毒性は認められなかった。

回復期間終了時には，投与期間中に認められた変化は全て回復した。

したがって本試験における無毒性量は，雌雄とも 38.25 mg/kg/日と判断した。

OPC-61815（フリー体）並びにトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.3-1）は雌雄とも投与量に応じて増加した。OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{24h} に関して，性差及び投与期間の延長による明らかな影響はなかった。

表 2.6.6.3.3-1　　OPC-61815 をイヌに 2 週間反復静脈内投与した時の TK パラメータ

投与量（mg/kg/日）	投与期間	性	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
			C_{max}（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）
12.75	1 日	雄	39.95	18.99	1.218	3.788
		雌	44.27	17.99	1.162	3.987
	2 週	雄	46.77	21.48	1.188	3.689
		雌	50.52	21.16	1.166	3.957
38.25	1 日	雄	130.5	71.71	4.263	17.32
		雌	126.6	66.06	4.110	16.12
	2 週	雄	132.2	77.33	4.053	17.46
		雌	120.3	55.30	4.033	13.86
127.5	1 日	雄	481.3	370.2	24.09	161.3
		雌	493.8	366.0	19.19	143.2
	2 週	雄	431.9	317.1	22.52	125.6
		雌	431.9	299.9	20.07	94.76

TK パラメータは各個体（3 又は 5 例）の平均値

2.6.6.3.4 イヌにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験

（概要表 2.6.7.6.4，報告書番号 026519）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，38.25 及び 127.5 mg/kg の用量で各群雌雄 4 例のビーグル犬に，1 日 1 回 4 週間静脈内投与した。投与容量は 5 mL/kg とし，5 mL/分の速度で橈側皮静脈より投与した。用量設定に関しては，イヌの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）の結果から，毒性発現が期待でき，4 週間反復投与可能と考えられる 127.5 mg/kg/日を最高用量に設定した。

投与期間中，死亡例はみられなかった。

127.5 mg/kg/日の雌雄で投与中から投与終了直後に流涎及び嘔吐が投与期間を通じて認められた。また，排便，自発運動の低下及び結膜充血が投与開始日から投与 4 日に，舌なめずり，尿失禁，起立不能，振戦，間代性痙攣及び口蓋の変色が投与開始日のみに認められたが，以降は観察されなかった。

投与開始日の投与終了後 0.5 時間において，心拍数の増加が 127.5 mg/kg/日の雌雄に，雌では心拍数の増加に伴う PR 時間の短縮が認められたが，以降はみられなかった。

薬理作用（水利尿薬作用）に起因及び関連すると考えられる変化として，尿検査における尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。また，尿量増加への適応性変化と考えられる膀胱平滑筋細胞の肥大が認められたが，毒性学的に意義はないと考えられた。

127.5 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対及び相対重量増加が認められたが，病理組織学的検査に異常は認められなかったことから，毒性学的に意義はないと考えられた。127.5 mg/kg/日の雌雄で副腎の束状帯及び網状帯における脂肪減少が，さらに雌では副腎の束状帯及び網状帯肥大及び胸腺萎縮が認められたが，ストレス性変化と考えられた。

投与部位である橈側皮静脈に対する局所毒性は認められなかった。

したがって本試験における無毒性量は，雌雄とも 38.25 mg/kg/日であると判断した。

OPC-61815（フリー体）の $C_{0.083h}$ 及び AUC_{24h} 並びにトルバプタンの C_{max} 及び AUC_{24h}（表 2.6.6.3.4-1）は雌雄とも投与量に応じて増加した。OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの TK パラメータに関して，性差及び投与期間の延長による明らかな影響はなかった。

表 2.6.6.3.4-1　OPC-61815 をイヌに 4 週間反復静脈内投与した時の TK パラメータ

投与量（mg/kg/日）	投与期間	性	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
			$C_{0.083h}$（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	C_{max}[a]（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）
12.75	1 日	雄	39.04	NA	1.127	NA
		雌	47.53	NA	0.8965	NA
	4 週	雄	54.09	29.04	1.761	6.136
		雌	39.79	18.38	1.407	5.481
38.25	1 日	雄	130.4	NA	4.436	NA
		雌	140.4	NA	3.513	NA
	4 週	雄	116.6	68.49	5.029	19.65
		雌	134.1	73.98	6.288	22.92

投与量（mg/kg/日）	投与期間	性	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン	
			$C_{0.083h}$（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	C_{max}[a]（μg/mL）	AUC_{24h}（μg·h/mL）
127.5	1 日	雄	568.1	NA	14.02	NA
		雌	407.9	NA	9.115	NA
	4 週	雄	387.2	306.4	23.52	144.1
		雌	432.2	299.9	21.32	109.4

TK パラメータは各個体（4 例）の平均値。NA：該当なし

[a]：投与 1 日は $C_{0.083h}$

2.6.6.4 遺伝毒性試験

OPC-61815 の遺伝毒性を評価するため，細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた前進突然変異試験及びラットを用いた骨髄小核試験を実施した。

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.7.1，報告書番号 020069）

OPC-61815 の遺伝子突然変異誘発性を検討するため，ネズミチフス菌（TA98，TA100，TA1535，TA1537，TA102）を用い，雄 SD ラット肝 9000×g 上清による代謝系（S9）の添加（+S9）又は非添加（−S9）の条件下，プレート法で復帰突然変異試験を実施した。被験物質処理群及び陽性対照群では各処理 3 枚を用い，37°C で 48 時間培養した。陰性対照としては，媒体の DMSO を用いた。

用量設定試験では 1.5～5000 μg/plate，本試験では 200～5000 μg/plate の用量で各試験菌を処理した。+S9 の TA102 株において 5000 μg/plate で析出が認められた以外に析出は認められず，全ての用量で生育阻害が認められなかった。また，全ての菌株の全ての処理系列において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍を超える増加は認められなかった。

以上のことから，OPC-61815 は細菌に遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験

（概要表 2.6.7.7.2，報告書番号 020265）

OPC-61815 の遺伝子突然変異誘発性を検討するため，マウスリンパ腫由来 L5178Y $Tk^{+/-}$細胞を用い，+S9 又は−S9 条件下でチミジンキナーゼ遺伝子の前進突然変異試験を実施した。被験物質の曝露は，−S9 では 3 及び 24 時間，+S9 では 3 時間とした。陰性対照としては媒体の DMSO を用いた。

−S9，3 時間曝露では 200～3000 μg/mL で 5 用量設定した。いずれの用量でも析出及び細胞毒性（相対生存率及び/又は相対総増殖率が 0.1 未満）はなく，遺伝子変異頻度（MF）に統計学的及び生物学的に有意な増加は認められなかった。

+S9，3 時間曝露では 200～3000 μg/mL で 5 用量設定した。いずれの用量においても，析出及び細胞毒性はなく，MF に統計学的及び生物学的に有意な増加は認められなかった。

−S9，24 時間曝露では 20～3000 μg/mL で 8 用量設定した。いずれの用量においても析出は認められなかったが，2000 μg/mL 以上で細胞毒性が認められたことから解析から除外した。また，

50 μg/mL 以下の用量では細胞毒性が認められなかったため播種はしなかった。したがって，MF については 100～1000 μg/mL の 4 用量で評価した。解析を実施したいずれの用量においても，MF に統計学的及び生物学的に有意な増加は認められなかった。

以上のことから，OPC-61815 はマウスリンパ腫由来 L5178Y $Tk^{+/-}$細胞において，遺伝子突然変異を誘発しないと判定された。

2.6.6.4.3　　ラットを用いた骨髄小核試験

（概要表 2.6.7.8.1，報告書番号 020258）

In vivo における OPC-61815 の染色体損傷誘発性を検討するため，SD ラットを用いて骨髄の小核試験を実施した。OPC-61815 を各群雌雄 5 例の SD ラットに，雄は 0（0% OPC-61815 製剤），63.75，127.5，255 及び 510 mg/kg/日，雌は 0（0% OPC-61815 製剤），63.75，127.5 及び 255 mg/kg/日の用量で 2 日間静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg（ただし，510 mg/kg/日群は 20 mL/kg）とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。最終投与 24 時間後に採取した骨髄の幼若赤血球の小核頻度を求めた。

雄の 127.5 mg/kg/日以上で尿による腹部の濡れ及び投与 2 日目に軽度の体重減少が，255 mg/kg/日以上で鼻周囲の汚れが，雄の 510 mg/kg/日で活動性の低下，閉眼，半閉眼，丸背位，腹這姿勢，眼周囲の汚れ，鼻出血及び体表の冷感が認められ，1 例は投与 2 日目に死亡した。そのため，雄の小核検査は 255 mg/kg/日以下で実施した。雌の 63.75 mg/kg/日以上で尿による腹部の濡れが，127.5 mg/kg/日で鼻及び眼周囲の汚れが，127.5 mg/kg/日以上で投与 2 日目に軽度の体重減少が認められた。

いずれの用量においても，陰性対照群と比較して幼若赤血球比の減少及び小核頻度の増加は認められず，明確な用量反応性も認められなかった。以上から，OPC-61815 には SD ラットにおける骨髄の幼若赤血球に小核を誘発しないと判断された。

SD ラットに本薬を 255 mg/kg/日の用量で単回静脈内投与した時の OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの AUC_{24h} は，雄で 326.1 及び 284.7 μg·h/mL，雌で 326.7 及び 911.7 μg·h/mL であった（表 2.6.6.3.1-1）。

2.6.6.5　　がん原性試験

平成 9 年 4 月 14 日薬審第 315 号「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」では，がん原性試験は臨床使用期間が少なくとも 6 か月継続されるような医薬品について実施するよう求められており，曝露期間が短い医薬品は発がんの懸念がなければ必要としない旨が記載されている。OPC-61815 の臨床使用は短期間であり，OPC-61815 の遺伝毒性試験の結果からはがん原性を示唆する変化は認められておらず，既に実施されているトルバプタンのマウス及びラットを用いたがん原性試験の結果，いずれもがん原性を示さなかった（2.6.6.4 及び既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.3.4.1.-01 及び 4.2.3.4.1.-02 参照）。したがって，OPC-61815 のがん原性試験は実施しなかった。

2.6.6.6　　生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に及ぼす影響はラットを用いて，胚・胎児発生に及ぼす影響

はラット及びウサギを用いて，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はラットを用いて検討した。TK に関しては，妊娠ラット及び妊娠ウサギの TK 試験を別試験で実施した。

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

（概要表 2.6.7.11，報告書番号 024669）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日の用量で各群雌雄 20 例の SD ラットに，雄は交配開始 2 週間前から交配期間を経て剖検前日まで（42 日間），雌は交配開始 2 週間前から交配期間を経て妊娠 7 日まで反復静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。用量設定に関しては，ラットの 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）の結果から，明らかな毒性発現が認められた 255 mg/kg/日を最高用量に設定した。妊娠 13 日に帝王切開を実施し，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。

雄親動物の一般毒性に関しては，63.75 mg/kg/日以上で，薬理作用（水利尿作用）に起因すると考えられる多尿の他，自発運動の低下，並びに体重増加量，摂餌量及び精嚢重量の減少が認められた。さらに 255 mg/kg/日では，流涎，被毛の汚れ，並びに精巣上体及び前立腺重量の減少も認められた。

雌親動物の一般毒性に関しては，63.75 mg/kg/日以上で薬理作用（水利尿作用）に起因すると考えられる多尿の他，自発運動の低下，交配前期間の摂餌量減少，妊娠期間の体重増加量の減少が認められた。さらに 255 mg/kg/日では，死亡（2 例，投与 4 日目），流涎及び被毛の汚れが，死亡例では伏臥位，流涙及び体温低下も認められた。

生殖機能に関しては，255 mg/kg/日で雌における発情回数の減少（発情休止期の延長）が認められたが，雌雄とも受胎能に影響は認められなかった。

初期胚発生に関しては，いずれの用量においても影響は認められなかった。

以上の結果から，無毒性量は，雌雄の一般毒性に関しては 12.75 mg/kg/日，雄の生殖機能に関しては 255 mg/kg/日，雌の生殖機能に関しては 63.75 mg/kg/日，初期胚発生に関しては 255 mg/kg/日と判断した。生殖機能に関する無毒性量における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの AUC_{24h}（表 2.6.6.3.2-1）は，雄が 319.2 及び 90.74 μg·h/mL，雌が 36.48 及び 41.12 μg·h/mL であった。

2.6.6.6.2　胚及び胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

（概要表 2.6.7.12.1，報告書番号 024591 及び 034760）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日の用量で各群 18～20 例の妊娠 SD ラットに，妊娠 7～17 日まで静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。用量設定に関しては，予備試験（資料番号 4.2.3.5.2-01）の結果から，母動物に明らかな毒性発現が認められた 255 mg/kg/日を最高用量に設定した。妊娠 20 日に帝王切開を実施し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。

母動物の一般毒性に関しては，63.75 mg/kg/日以上で摂餌量及び体重の減少が認められた。255 mg/kg/日では，死亡（1 例，妊娠 13 日），自発運動の低下，腹這姿勢，流涙，尿による腹部の濡れ，膣出血及び軟便が，さらに死亡例では閉眼及び摂餌停止も認められた。

母動物の生殖機能に関しては，いずれの用量においても影響は認められなかった。

胚・胎児発生に関しては，255 mg/kg/日で全胚吸収例（1 腹），着床後死亡率の増加，生存胎児数の減少傾向，胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。さらに，骨化遅延に関連すると考えられる胸椎体二分骨化の増加が認められたが，いずれの用量においても外形及び内臓の形態に異常は認められなかった。また，胎盤の形態についても異常は認められなかった。

以上の結果から，無毒性量は，母動物の一般毒性に関しては 12.75 mg/kg/日，母動物の生殖機能に関しては 255 mg/kg/日，胚・胎児発生に関しては 63.75 mg/kg/日と判断した。胚・胎児発生に関する無毒性量における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの AUC_{24h}（表 2.6.6.6.2.1-1）は，30.56 及び 36.26 μg·h/mL であった。

表 2.6.6.6.2.1-1　妊娠ラットの TK パラメータ

投与用量 (mg/kg)	$C_{0.083h}$ 又は C_{max} (μg/mL)		AUC_{24h} (μg·h/mL)	
	妊娠 7 日	妊娠 17 日	妊娠 7 日	妊娠 17 日
OPC-61815（フリー体）				
12.75	22.88	15.84	6.342	4.311
63.75	170.6	112.1	46.26	30.56
127.5	431.9	275.9	123.2	75.54
255	931.4	463.8	405.2	174.4
トルバプタン				
12.75	1.882	2.141	5.326	5.583
63.75	11.70	10.00	67.87	36.26
127.5	24.40	17.36	245.3	83.91
255	49.97	34.52	667.8	157.5

表の $C_{0.083h}$ は OPC-61815，C_{max} はトルバプタンの濃度を意味する。
TK パラメータは各採血時点 3 例の平均濃度推移により算出。

2.6.6.6.2.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

（概要表 2.6.7.12.2，報告書番号 024668 及び 034761）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 255 mg/kg/日の用量で各群 18～21 例の妊娠 NZW ウサギに，妊娠 6～18 日まで静脈内投与した。投与容量は 10 mL/kg とし，2 mL/分の速度で耳介静脈より投与した。用量設定に関しては，予備試験（資料番号 4.2.3.5.2-02）の結果から，母動物に明らかな毒性発現が認められた 255 mg/kg/日を最高用量に設定した。妊娠 28 日に帝王切開を実施し，母動物及び胚・胎児発生に及ぼす影響を検討した。

母動物の一般毒性及び生殖機能に関しては，12.75 mg/kg/日以上で摂餌量及び体重の減少が認められた。255 mg/kg/日では，死亡（1 例，妊娠 17 日），切迫屠殺（1 例，妊娠 23 日），流産（2 例，妊娠 20 又は 28 日），投与部位の変色及び腫脹が認められた。死亡，切迫屠殺あるいは流産例では自発運動の低下，腹這姿勢，削痩，軟便あるいは肛門周囲の汚れも認められた。

胚・胎児発生に関しては，255 mg/kg/日で全胚吸収例（1 腹），着床後死亡の増加，胎児体重

の減少及び骨化遅延が認められたが，いずれの用量においても外形，内臓及び骨格の形態に異常は認められなかった。また，胎盤の形態についても異常は認められなかった。

以上の結果から，無毒性量は，母動物の一般毒性に関しては 12.75 mg/kg/日未満，母動物の生殖機能に関しては 63.75 mg/kg/日，胚・胎児発生に関しては 63.75 mg/kg/日と判断した。母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に関する無毒性量における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの AUC_{24h}（表 2.6.6.6.2.2-1）は，183.9 及び 14.42 μg·h/mL であった。

表 2.6.6.6.2.2-1　妊娠ウサギの TK パラメータ

投与用量 (mg/kg)	C_{0h} 又は C_{max} (μg/mL)		AUC_{24h} (μg·h/mL)	
	妊娠 6 日	妊娠 18 日	妊娠 6 日	妊娠 18 日
OPC-61815（フリー体）				
12.75	53.97	58.38	22.83	27.25
63.75	364.8	328.3	199.8	183.9
255	1780	1241	1502	975.6
トルバプタン				
12.75	1.126	1.008	2.420	2.098
63.75	9.386	6.569	23.25	14.42
255	53.07	26.78	221.1	80.75

表の C_{0h} は OPC-61815，C_{max} はトルバプタンの濃度を意味する。
TK パラメータは各採血時点 3 例の平均濃度推移により算出。

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

（概要表 2.6.7.13，報告書番号 034676 及び 034760）

OPC-61815 注射液を 0（生理食塩液），0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75 及び 127.5 mg/kg/日の用量で各群 19～20 例の妊娠 SD ラットに，妊娠 7 日から分娩 20 日まで静脈内投与し，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について検討した。投与容量は 10 mL/kg とし，2 mL/分の速度で尾静脈より投与した。用量設定に関しては，ラット胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2.1 項）の結果から，母動物が死亡することなく毒性発現が期待できる 127.5 mg/kg/日を最高用量に設定した。

母動物の一般毒性に関しては，63.75 mg/kg/日以上で妊娠期間中に摂餌量及び体重の減少が認められた。127.5 mg/kg/日では，難産によると考えられる死亡（1 例，妊娠 23 日）及び膣出血が認められた。

母動物の生殖に関しては，63.75 mg/kg/日で未分娩（1 例），63.75 mg/kg/日以上で授乳期間中の全児死亡（63.75 mg/kg/日で 3 例，127.5 mg/kg/日で 2 例），127.5 mg/kg/日で難産（1 例），出産時全児死亡（3 腹），妊娠期間の軽度延長及び出産率の減少が認められた。

出生児に関しては，63.75 mg/kg/日以上で体重低値及び生存率（生後 0 日及び/又は生後 4 日）の低下が認められた。

以上の結果から，無毒性量は，母動物の一般毒性及び生殖，並びに出生児に関して 12.75 mg/kg/日と判断した。当該用量における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの AUC_{24h}（表 2.6.6.6.2.1-1）は，4.311 及び 5.583 μg·h/mL であった。

2.6.6.7　幼若動物を用いた試験

OPC-61815 は，幼若動物を用いた試験を実施していない。

2.6.6.8　局所刺激性試験

OPC-61815 の臨床投与経路である静脈内投与による安全性評価として，ウサギを用いた血管刺激性試験を実施した。

2.6.6.8.1　ウサギを用いた血管刺激性試験

（概要表 2.6.7.15，報告書番号 020704）

OPC-61815 の 0%（陰性対照：生理食塩液），0%（媒体対照：0% OPC-61815 注射液），0.6375%及び 2.55%注射液を，府川らの方法[1]に準じて雄の NZW ウサギ各 5 例の片側後耳介静脈に 1 日 1 回 3 日間，0.05 mL 注入し，3 分間貯留させた。投与部位の肉眼的観察は，各投与日の投与前及び最終投与日の翌日に行い，府川らの方法[1]で血管刺激性を判定した。

肉眼的観察では，2.55%投与で投与 2 日目に軽度の充血が，最終投与日の翌日に硬結が認められたが，充血は生理食塩液投与でも認められた。

病理組織学的検査では，2.55%投与で軽度の血栓が認められた。また，極軽度あるいは軽度な血管周囲の出血，水腫，線維増殖及び炎症性細胞浸潤が認められたが，これら所見は生理食塩液，0%及び 0.6375%投与でも認められる変化であった。

したがって，OPC-61815 は 0.6375%投与まで血管刺激性を示さなかった。

2.6.6.9　その他の毒性試験

OPC-61815 の光安全性評価として，光細胞毒性試験を実施した。また，OPC-61815 注射液の溶血性を評価するため，ヒト血液を用いた溶血性試験を実施した。

2.6.6.9.1　BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験

（概要表 2.6.7.16.1，報告書番号 025082）

OPC-61815 の光毒性をマウス線維芽細胞 BALB/3T3 clone A31 細胞を用いて検討した。細胞を被験物質で 1 時間前処理した後，UVA の照射量が 5 J/cm^2 となるよう擬似太陽光を 50 分間照射するか，又は暗所で静置した。約 24 時間培養した後に，ニュートラルレッド取り込み法によって細胞生存率を測定した。用量設定試験では 0（媒体対照：DMSO）及び 0.013～1000 μg/mL，本試験では 0 及び 7.8～1000 μg/mL の濃度を設定した。

用量設定試験では，光非照射及び光照射条件下において 1000 μg/mL まで細胞毒性は認められなかった。

本試験でも，光非照射及び光照射条件下において 1000 μg/mL まで細胞毒性は認められなかった。その結果，IC_{50} 及び Photo Irritation Factor は算出できず，光毒性の判定はできなかったが，最高濃度である 1000 μg/mL まで細胞毒性は認められなかったことから，本試験条件下では OPC-61815 に光毒性はないと考えられた。

2.6.6.9.2　　ヒト血液を用いた溶血性試験

（概要表 2.6.7.16.1，報告書番号 020702）

OPC-61815 の 0.6375%，1.275%及び 2.55%注射液を，健康成人男性 5 名から得た血液と容積比で 10：1 に混合し，37°C で 30 分インキュベートした。遠心後の上清を肉眼的に観察し，溶血性を確認した。陰性対照として生理食塩液を，陽性対照として注射用水を用い，同様に実施した。

いずれの濃度においても溶血性は認められなかった。

2.6.6.10　考察及び結論

OPC-61815 の非臨床安全性評価として，単回及び反復投与毒性，遺伝毒性，生殖発生毒性，局所刺激性，溶血性及び光安全性試験を実施した。

単回投与毒性試験：

単回静脈内投与による概略致死量は，雄ラットで 510 mg/kg を超え，雌ラットで 510 mg/kg であった。雌雄イヌでは 255 mg/kg を超える量であった。

反復投与毒性試験：

ラットを用いた 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験では，トルバプタンの薬理作用に基づく尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下等が認められた。自発運動の低下，尿による腹部の濡れ，流涎及び流涙等の一般状態観察における異常が共通して認められたが，投与期間の延長により増悪することはなく，4 週間投与で投与部位における局所毒性も認められなかった。また，特異的な臓器毒性はみられなかった。4 週間投与試験における無毒性量は，雄で 63.75 mg/kg/日，雌で 12.75 mg/kg/日と判断された。

イヌを用いた 2 及び 4 週間反復静脈内投与毒性試験では，トルバプタンの薬理作用に基づく尿量及び摂水量の増加並びに尿浸透圧の低下が認められた。投与中から投与直後に流涎及び嘔吐が，投与初日のみに心拍数の増加が共通して認められたが，投与期間の延長により増悪することはなく，4 週間投与で投与部位における局所毒性も認められなかった。また，特異的な臓器毒性はみられなかった。4 週間投与試験における無毒性量は，雌雄とも 38.25 mg/kg/日と判断された。

遺伝毒性試験：

遺伝毒性試験では，細菌を用いた復帰突然変異試験，哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験及びラットを用いた骨髄小核試験を実施して評価した。OPC-61815 は，いずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。したがって，OPC-61815 が臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。なお，トルバプタン，DM-4103 及び DM-4107 の遺伝毒性については既に評価されており，いずれも遺伝毒性を示さないことが確認されている（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時資料番号 4.2.3.3.1-01，02 及び 03，4.2.3.3.2-01，4.2.3.7.5-05 及び 06，4.2.3.7.5-09 及び 10）。

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，胚・胎児発生に関する試験，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を実施した。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，255 mg/kg/日で雌において発情回数の減少（発情休止期の延長）が認められたが，雌雄とも受胎能に影響は認められず，初期胚発生

に関しても，いずれの用量においても影響は認められなかった。雄の生殖機能及び初期胚発生に関する無毒性量は 255 mg/kg/日，雌の生殖機能は 63.75 mg/kg/日と判断された。

胚・胎児発生に関する試験では，ラットにおいて 255 mg/kg/日で着床後死亡率の増加，生存胎児数の減少傾向，胎児体重の減少，骨化遅延及び骨化遅延に関連すると考えられる胸椎体二分骨化の増加が認められた。ウサギにおいて 255 mg/kg/日で流産，着床後死亡の増加，胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。胚・胎児発生に関する無毒性量は，ラット及びウサギで 63.75 mg/kg/日と判断された。

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では，63.75 mg/kg/日で未分娩，63.75 mg/kg/日以上で授乳期間中の全児死亡，127.5 mg/kg/日で難産，出産時全児死亡，妊娠期間の軽度延長及び出産率の減少が認められた。出生児に関しては，63.75 mg/kg/日以上で体重低値及び生存率の低下が認められた。母動物の生殖及び出生児における無毒性量は 12.75 mg/kg/日と判断された。

局所刺激性試験：

ウサギを用いた血管刺激性試験では，2.55%投与で軽度な刺激性が認められたものの，0.6375%投与では血管刺激性を示さなかった。

その他の試験：

BALB/3T3 細胞を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験では，1000 μg/mL まで光細胞毒性を示さなかった。ヒト血液を用いた溶血性試験では，2.55%まで溶血性は認められなかった。

主要な毒性試験の無毒性量の曝露と MRHD におけるヒトの曝露量との比較を表 2.6.6.10-1 に示した。主要な毒性試験の無毒性量における OPC-61815（フリー体）及びトルバプタンの曝露量は，MRHD の曝露量と同等以上であった。DM-4103 及び DM-4107 の曝露量が MRHD の曝露量に満たない試験が一部みられたが，これら代謝物はトルバプタン由来の代謝物であり，トルバプタンの経口投与による毒性試験において MRHD と同等以上の曝露量が確認されていることから，既に評価されていると判断した（既承認サムスカ錠 15 mg の初回承認申請時における 2.6.6 毒性試験の概要文参照）。

以上の毒性試験の結果から，ヒトにおける OPC-61815 の臨床使用に問題ないことが示された。ただし，ラットに胚・胎児死亡の増加及び発育遅延が，ウサギに流産，胚・胎児死亡の増加及び発育遅延がみられたこと，トルバプタンではウサギに催奇形性を含む発生毒性が確認されていることから，妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けるべきであると考えられた。

表 2.6.6.10-1　　OPC-61815 の主要な毒性試験の無毒性量における曝露量比較

試験	用量 （mg/kg/日）	OPC-61815（フリー体）		トルバプタン		DM-4103		DM-4107	
		C_{max}，$C_{0.083h}$ 又は C_{0h} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{24h} (μg·h/mL)
ヒト第II相試験 a)	16 mg	1.840	3.400	0.282	2.400	0.0715	1.160	0.0479	0.860
ラット 4 週間反復投与毒性試験	雄：63.75	104.9 (57.0)	35.86 (10.5)	6.287 (22.3)	13.65 (5.69)	5.094 (71.2)	44.28 (38.2)	2.612 (54.5)	11.59 (13.5)
	雌：12.75	13.47 (7.32)	3.687 (1.08)	2.419 (8.58)	6.455 (2.69)	0.08213 (1.15)	0.5736 (0.494)	0.1197 (2.50)	0.4454 (0.518)
イヌ 4 週間反復投与毒性試験	雄：38.25	116.6 (63.4)	68.49 (20.1)	5.029 (17.8)	19.65 (8.19)	0.5757 (8.05)	5.602 (4.83)	0.1861 (3.89)	0.7466 (0.868)
	雌：38.25	134.1 (72.9)	73.98 (21.8)	6.288 (22.3)	22.92 (9.55)	0.7214 (10.1)	9.461 (8.16)	0.3045 (6.36)	1.429 (1.66)
ラット 受胎能試験	生殖 雄：255	638.6 (347)	319.2 (93.9)	24.28 (86.1)	90.74 (37.8)	47.07 (658)	607.2 (523)	30.10 (628)	218.0 (253)
	生殖 雌：63.75	129.3 (70.3)	36.48 (10.7)	14.17 (50.2)	41.12 (17.1)	0.9745 (13.6)	9.070 (7.82)	1.237 (25.8)	9.605 (11.2)
ラット 胚・胎児試験	生殖：255	463.8 (252)	174.4 (51.3)	34.52 (122)	157.5 (65.6)	18.23 (255)	227.9 (196)	20.11 (420)	273.9 (318)
	胚・胎児：63.75	112.1 (60.9)	30.56 (8.99)	17.36 (61.6)	36.26 (15.1)	0.9112 (12.7)	9.548 (8.23)	0.6436 (13.4)	4.270 (4.97)
ウサギ 胚・胎児試験	生殖及び 胚・胎児：63.75	328.3 (178)	183.9 (54.1)	6.569 (23.3)	14.42 (6.01)	11.97 (167)	75.05 (64.7)	8.946 (187)	23.68 (27.5)
ラット 出生前後試験	生殖及び出生児： 12.75	15.84 (8.61)	4.311 (1.27)	2.141 (7.59)	5.583 (2.33)	0.07177 (1.00)	0.6342 (0.547)	0.07836 (1.64)	0.1901 (0.221)

カッコ内の数字は MRHD との比を表す。

a) 第II相試験（263-102-00001）における心性浮腫患者での曝露

2.6.6.11　図表

本文中に記載した。

2.6.6.12　参考文献

[1] 府川 和永，伊藤 義彦，三崎 則幸，野村 聡子．静脈注射による血栓性静脈炎に関する実験的研究．日薬理誌．1975；71：307-15.（参考文献番号 4.3-04）

サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 7

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 8

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質一覧 16

2.6.7.5 単回投与毒性試験 19

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験 21

2.6.7.7 *In Vitro* 遺伝毒性試験 39

2.6.7.8 *In Vivo* 遺伝毒性試験 46

2.6.7.9 がん原性試験 48

2.6.7.10 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 49

2.6.7.11 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 51

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 56

2.6.7.13 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 67

2.6.7.14 幼若動物を用いた試験 74

2.6.7.15 局所刺激性試験 75

2.6.7.16 その他の毒性試験 76

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1　毒性試験　一覧表（1）

被験物質：OPC-61815

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
単回投与毒性試験	ラット/SD	静脈内	単回	0（0%製剤），127.5，255，510	適	大塚製薬㈱	020073	4.2.3.1-01
	イヌ/ビーグル	静脈内	単回	127.5，255	適	大塚製薬㈱	020021	4.2.3.1-02
反復投与毒性試験	ラット/SD	静脈内	2週間	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	大塚製薬㈱	020222	4.2.3.2-01
		静脈内	4週間	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	[redacted]	026518	4.2.3.2-04
	イヌ/ビーグル	静脈内	2週間	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，38.75，127.5	適	大塚製薬㈱	020336	4.2.3.2-02
		静脈内	4週間	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，38.75，127.5	適	大塚製薬㈱	026519	4.2.3.2-05

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（2）

被験物質：OPC-61815

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102）	*in vitro*	±S9：48時間プレート法	0，200～5000 μg/plate	適	大塚製薬㈱	020069	4.2.3.3.1-01
前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞（L5178Y, $Tk^{+/-}$）	*in vitro*	±S9：3時間 −S9：24時間	−S9（3時間）：0（DMSO），200~3000 μg/mL +S9（3時間）：0（DMSO），200~3000 μg/mL −S9（24時間）：0（DMSO），100~1000 μg/mL	適	大塚製薬㈱	020265	4.2.3.3.1-02
小核試験	ラット/SD	静脈内	2日間	0（0%製剤），63.75，127.5，255	適	大塚製薬㈱	020258	4.2.3.3.2-01

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（3）

被験物質：OPC-61815

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
生殖発生毒性試験								
受胎能及び初期胚発生に関する試験	ラット/SD（雌雄）	静脈内	雄：交配2週間前から交配期間を経て剖検前日まで 雌：交配2週間前から交配期間を経て妊娠7日まで	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	[redacted]	024669	4.2.3.5.1-01
胚・胎児発生に関する予備試験	ラット/SD（雌）	静脈内	妊娠7～17日	0（生理食塩液），63.75，127.5，255	適	大塚製薬㈱	023980	4.2.3.5.2-01（参考資料）
胚・胎児発生に関する試験	ラット/SD（雌）	静脈内	妊娠7～17日	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	大塚製薬㈱	024591	4.2.3.5.2-03
胚・胎児発生に関する予備試験	ウサギ/NZW（雌）	静脈内	13日	0（0%製剤），63.75，127.5，255	不適	大塚製薬㈱	022147	4.2.3.5.2-08（参考資料）
胚・胎児発生に関する予備試験	ウサギ/NZW（雌）	静脈内	妊娠6～18日	0（生理食塩液），63.75，127.5，255	適	大塚製薬㈱	024274	4.2.3.5.2-02（参考資料）
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ/NZW（雌）	静脈内	妊娠6～18日	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	大塚製薬㈱	024668	4.2.3.5.2-04
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/SD（雌）	静脈内	妊娠7～分娩20日	0（生理食塩液），0（0%製剤），12.75，63.75，127.5	適	[redacted]	034676	4.2.3.5.3-01

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（4）

被験物質：OPC-61815

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP適用	実施施設	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
局所刺激性試験								
血管刺激性試験	ウサギ/NZW（雄）	静脈内	3日間	0%（生理食塩液），0%（0%製剤），0.6375%，2.55%	適	大塚製薬㈱	020704	4.2.3.6-01
その他の毒性試験								
光安全性試験	BALB/3T3細胞	*in vitro* UVA 5 J/cm^2	前処理：1時間 UVA照射下又は非照射下：50分	0（DMSO），7.8～1000 μg/mL	適	[redacted]	025082	4.2.3.6-02
溶血性試験	ヒト血液	*in vitro*	30分	0.6375%，1.275%，2.55% 陰性対照：生理食塩液 陽性対照：注射用水	適	大塚製薬㈱	020702	4.2.3.7.7-01

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

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（1）

被験物質：OPC-61815

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP適用	報告書番号	CTDの記載箇所（資料番号）
反復投与毒性試験						
2週間	ラット/SD	静脈内	0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	020564	4.2.3.2-03
4週間	ラット/SD	静脈内	0（生理食塩液）， 0（0%製剤），12.75，63.75，255	適	026518	4.2.3.2-04
2週間	イヌ/ビーグル	静脈内	0（生理食塩液）， 0（0%製剤），12.75，38.75，127.5	適	020336	4.2.3.2-02
4週間	イヌ/ビーグル	静脈内	0（生理食塩液）， 0（0%製剤），12.75，38.75，127.5	適	026519	4.2.3.2-05
生殖発生毒性試験						
妊娠ラットTK（11日間）	妊娠ラット/SD	静脈内	0（生理食塩液）， 12.75，63.75，127.5，255	適	034760	4.2.3.5.2-05
非妊娠ウサギTK（13日間）	非妊娠ウサギ/NZW	静脈内	0（0%製剤）， 12.75，63.75，255	適	024675	4.2.3.5.2-07（参考資料）
妊娠ウサギTK（13日間）	妊娠ウサギ/NZW	静脈内	0（生理食塩液）， 12.75，63.75，255	適	034761	4.2.3.5.2-06

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

2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績の一覧（1）：OPC-61815（フリー体）の C_{max}，C_{0h}，又は $C_{0.083h}$

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	OPC-61815（フリー体）の C_{max}，C_{0h} 又は $C_{0.083h}$ (μg/mL)						報告書番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	15.84	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	58.38	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	60.28	024675
静脈内	12.75	2 週	12.53	11.60	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	46.77	50.52	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	16.34	13.47	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	54.09	39.79	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	132.2	120.3	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	116.6	134.1	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	112.1	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	328.3	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	376.3	024675
静脈内	63.75	2 週	110.9	112.5	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	104.9	129.3	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	275.9	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	431.9	431.9	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	387.2	432.2	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	463.8	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	1241	034761
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	1591	024675
静脈内	255	2 週	808.3	683.7	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	638.6	671.7	－	－	－	－	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（2）：OPC-61815（フリー体）の AUC_{24h}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	OPC-61815（フリー体）の AUC_{24h} (μg·h/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	—	4.311	—	—	—	—	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	—	—	—	—	—	27.25	034761
静脈内	12.75	13 日	—	—	—	—	—	26.91	024675
静脈内	12.75	2 週	3.581	3.221	—	—	—	—	020564
静脈内	12.75	2 週	—	—	21.48	21.16	—	—	020336
静脈内	12.75	4 週	4.782	3.687	—	—	—	—	026518
静脈内	12.75	4 週	—	—	29.04	18.38	—	—	026519
静脈内	38.25	2 週	—	—	77.33	55.30	—	—	020336
静脈内	38.25	4 週	—	—	68.49	73.98	—	—	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	—	30.56	—	—	—	—	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	—	—	—	—	—	183.9	034761
静脈内	63.75	13 日	—	—	—	—	—	216.8	024675
静脈内	63.75	2 週	34.59	32.26	—	—	—	—	020564
静脈内	63.75	4 週	35.86	36.48	—	—	—	—	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	—	75.54	—	—	—	—	034760
静脈内	127.5	2 週	—	—	317.1	299.9	—	—	020336
静脈内	127.5	4 週	—	—	306.4	299.9	—	—	026519
静脈内	255	11 日 [a]	—	174.4	—	—	—	—	034760
静脈内	255	13 日 [b]	—	—	—	—	—	975.6	034761
静脈内	255	13 日	—	—	—	—	—	1358	024675
静脈内	255	2 週	353.1	289.2	—	—	—	—	020564
静脈内	255	4 週	319.2	251.3	—	—	—	—	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（3）：トルバプタン（活性本体，代謝物）の C_{max}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	トルバプタンの C_{max} (μg/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	2.141	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	1.008	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	1.361	024675
静脈内	12.75	2 週	0.8738	1.765	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	1.188	1.166	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	0.9929	2.419	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	1.761	1.407	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	4.053	4.033	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	5.029	6.288	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	10.00	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	6.569	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	9.148	024675
静脈内	63.75	2 週	5.919	10.50	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	6.287	14.17	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	17.36	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	22.52	20.07	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	23.52	21.32	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	34.52	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	26.78	034761
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	36.14	024675
静脈内	255	2 週	29.21	40.35	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	24.28	40.17	－	－	－	－	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（4）：トルバプタン（活性本体，代謝物）の AUC_{24h}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	トルバプタンの AUC_{24h} (μg·h/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	5.583	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	2.098	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	2.918	024675
静脈内	12.75	2 週	1.029	4.295	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	3.689	3.957	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	1.244	6.455	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	6.136	5.481	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	17.46	13.86	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	19.65	22.92	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	36.26	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	14.42	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	18.97	024675
静脈内	63.75	2 週	9.510	38.68	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	13.65	41.12	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	83.91	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	125.6	94.76	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	144.1	109.4	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	157.5	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	80.75	034761
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	119.8	024675
静脈内	255	2 週	118.8	192.6	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	90.74	162.8	－	－	－	－	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（5）：DM-4103（代謝物）の C_{max}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	DM-4103 の C_{max} (μg/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	0.07177	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	1.848	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	1.403	024675
静脈内	12.75	2 週	0.4755	0.09766	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	0.1776	0.1780	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	0.4949	0.08213	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	0.1461	0.2177	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	0.6178	0.8619	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	0.5757	0.7214	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	0.9112	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	11.97	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	13.14	024675
静脈内	63.75	2 週	8.835	0.7823	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	5.094	0.9745	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	4.087	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	3.301	5.038	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	3.142	3.807	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	18.23	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	31.86	034761
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	32.47	024675
静脈内	255	2 週	58.16	22.77	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	47.07	15.44	－	－	－	－	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（6）：DM-4103（代謝物）の AUC_{24h}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	DM-4103 の AUC_{24h} (μg·h/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	0.6342	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	10.35	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	6.906	024675
静脈内	12.75	2 週	1.843	0.6493	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	1.392	1.473	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	2.252	0.5736	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	0.8616	2.699	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	7.108	10.09	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	5.602	9.461	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	9.548	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	75.05	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	77.82	024675
静脈内	63.75	2 週	52.16	8.236	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	44.28	9.070	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	37.25	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	30.66	62.26	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	38.16	54.77	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	227.9	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	270.8	034761
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	293.4	024675
静脈内	255	2 週	658.2	297.6	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	607.2	188.5	－	－	－	－	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（7）：DM-4107（代謝物）の C_{max}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	DM-4107 の C_{max} (μg/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	0.07836	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	1.363	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	1.234	024675
静脈内	12.75	2 週	0.1748	0.09731	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	0.05571	0.03949	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	0.2331	0.1197	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	0.05501	0.05238	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	0.1706	0.2714	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	0.1861	0.3045	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	0.6436	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	8.946	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	16.61	024675
静脈内	63.75	2 週	2.935	1.162	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	2.612	1.237	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	4.569	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	3.229	4.158	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	2.399	4.881	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	20.11	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	64.84	024675
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	71.37	034761
静脈内	255	2 週	32.19	30.50	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	30.10	40.40	－	－	－	－	026518

2.6.7.3　　トキシコキネティクス試験成績の一覧（8）：DM-4107（代謝物）の AUC_{24h}

被験物質：OPC-61815

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時 投与時点	DM-4107 の AUC_{24h} (μg·h/mL)						報告書 番号
			ラット		イヌ		ウサギ		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	
静脈内	12.75	11 日 [a]	－	0.1901	－	－	－	－	034760
静脈内	12.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	3.254	034761
静脈内	12.75	13 日	－	－	－	－	－	2.860	024675
静脈内	12.75	2 週	0.4957	0.4560	－	－	－	－	020564
静脈内	12.75	2 週	－	－	0.1987	0.2092	－	－	020336
静脈内	12.75	4 週	0.6685	0.4454	－	－	－	－	026518
静脈内	12.75	4 週	－	－	0.1344	0.2623	－	－	026519
静脈内	38.25	2 週	－	－	0.9792	1.398	－	－	020336
静脈内	38.25	4 週	－	－	0.7466	1.429	－	－	026519
静脈内	63.75	11 日 [a]	－	4.270	－	－	－	－	034760
静脈内	63.75	13 日 [b]	－	－	－	－	－	23.68	034761
静脈内	63.75	13 日	－	－	－	－	－	37.54	024675
静脈内	63.75	2 週	9.790	8.704	－	－	－	－	020564
静脈内	63.75	4 週	11.59	9.605	－	－	－	－	026518
静脈内	127.5	11 日 [a]	－	31.19	－	－	－	－	034760
静脈内	127.5	2 週	－	－	11.54	18.52	－	－	020336
静脈内	127.5	4 週	－	－	15.40	23.74	－	－	026519
静脈内	255	11 日 [a]	－	273.9	－	－	－	－	034760
静脈内	255	13 日 [b]	－	－	－	－	－	251.9	034761
静脈内	255	13 日	－	－	－	－	－	252.7	024675
静脈内	255	2 週	216.6	231.4	－	－	－	－	020564
静脈内	255	4 週	218.0	219.8	－	－	－	－	026518

－：該当なし，[a]: 投与 11 日は妊娠 17 日（投与期間：妊娠 7～17 日），[b]: 投与 13 日は妊娠 18 日（投与期間：妊娠 6～18 日）

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質一覧

2.6.7.4.1　毒性試験　　凍結乾燥製剤の使用ロット（1）

被験物質：OPC-61815

ロット番号	OPC-61815 の含量（%）	特定不純物の含量（%）[a]	報告書番号	試験の種類
[redacted]	101.3	−	020073	ラット単回静脈内投与毒性試験
			020021	イヌ単回静脈内投与毒性試験
			020258	ラット骨髄小核試験
[redacted]	99.8	−	020222	ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験
			020564	ラット 2 週間反復静脈内投与 TK 試験
			020336	イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験
			020704	ウサギ血管刺激性試験
			020702	ヒト血液を用いた溶血性試験
[redacted]	100.6	−	026518	ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験
[redacted]	101.6	−	026519	イヌ 4 週間反復静脈内投与毒性試験
[redacted]	100.9	−		
[redacted]	100.3	−		
[redacted]	98.9	−	023980	ラット胚・胎児発生に関する予備試験
			024274	ウサギ胚・胎児発生に関する予備試験
			024591	ラット胚・胎児発生に関する試験
[redacted]	98.6	−	024669	ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験
[redacted]	99.2	−		
[redacted]	99.2	−	024668	ウサギ胚・胎児発生に関する試験
[redacted]	100.4	−		
[redacted]	98.1	−	024675	雌ウサギ 13 日間反復静脈内投与 TK 試験
[redacted]	99.7	−	022147	雌ウサギ 13 日間反復静脈内投与予備試験

2.6.7.4.1　　毒性試験　　凍結乾燥製剤の使用ロット（2）

被験物質：OPC-61815

ロット番号	OPC-61815 の含量（%）	特定不純物の含量（%）[a]	報告書番号	試験の種類
[redacted]	102.6	−	034676	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
[redacted]	101.4	−	034760	妊娠ラット TK 試験
[redacted]	101.4	−	034761	妊娠ウサギ TK 試験
[redacted]	101.4	−		

2.6.7.4.2　　毒性試験　　原薬の使用ロット（3）

被験物質：OPC-61815

ロット番号	OPC-61815の含量（%）	特定不純物の含量（%）[a]	報告書番号	試験の種類
[redacted]	99.76	−	020069	細菌を用いた復帰突然変異試験
			020265	哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験
			025082	BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験

[a]: 該当する特定不純物はない

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5.1　単回投与毒性試験　　重要な試験　　被験物質：OPC-61815

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量[a]（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	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	静脈内	0（0% OPC-61815 製剤），127.5，255，510	雌雄各 3	雄　510 雌　255	雄 >510 雌　510	127.5 mg/kg 以上 雄：体重及び摂餌量減少 雌：自発運動の低下，尿による腹部の濡れ及び摂餌量減少 255 mg/kg 以上 雄：自発運動の低下及び尿による腹部の濡れ 510 mg/kg 雄：体表の冷感 雌：体表の冷感，体重減少及び死亡（1 例） 死亡例：丸背位，閉眼，腹這姿勢，振戦，痙攣，副腎大型化，胸腺萎縮，神経細胞の虚血性変化（大脳皮質，尾状核，海馬及び視床），大脳皮質における海綿状変性，胸腺細胞の壊死，副腎束状帯及び網状帯の肥大	020073	4.2.3.1-01

2.6.7.5.1　　単回投与毒性試験　　重要な試験（続き）　　被験物質：OPC-61815

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量[a]（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	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
イヌ/ビーグル	静脈内	127.5，255	雌雄各 1	雌雄 255	雌雄 >255	127.5 mg/kg 雄：自発運動の低下，口腔粘膜の蒼白，閉眼，流涎，排便，尿失禁，呼吸不整及び摂餌量減少 雌：嘔吐 255 mg/kg 雄：舌なめずり，嘔吐，排便，口腔粘膜及び耳介の紅潮並びに摂餌量減少 雌：自発運動の低下，口腔粘膜の蒼白，触反応の消失，閉眼，流涎，嘔吐，尿失禁及び摂餌量減少	020021	4.2.3.1-02

a: OPC-61815 としての投与量（ラット：トルバプタンとして 0，100，200 及び 400 mg/kg，イヌ：トルバプタンとして 100 及び 200 mg/kg）

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.6.1　ラットにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2 週間回復性）

被験物質：OPC-61815

報告書の題名：　Two-week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of OPC-61815 in Rats with 2-week Recovery Test
動物種/系統：　ラット/SD　　投与期間：　2 週間　　報告書番号：020222
投与開始週齢：　8～9 週齢　　休薬期間：　2 週間　　CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.2-01
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：　静脈内　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：　注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液

特記事項：トキシコキネティクスは別試験で実施
（ラットにおける 2 週間反復静脈内投与トキシコキネティクス試験，報告書番号：020564，資料番号：4.2.3.2-03）

無毒性量：　雄 63.75 mg/kg/日　　雌 12.75 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]			0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数 [d]			雄 15	雌 15	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												
動物数					雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
OPC-61815（フリー体）	C_{max} (μg/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	12.31	9.227	111.2	165.2	709.1	723.9
		投与 14 日	NA	NA	NA	NA	12.53	11.60	110.9	112.5	808.3	683.7
	AUC_{24h} (μg·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	3.707	2.645	35.12	44.53	326.1	326.7
		投与 14 日	NA	NA	NA	NA	3.581	3.221	34.59	32.26	353.1	289.2
トルバプタン	C_{max} (μg/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	0.7924	2.168	6.310	12.85	38.64	71.18
		投与 14 日	NA	NA	NA	NA	0.8738	1.765	5.919	10.50	29.21	40.35
	AUC_{24h} (μg·h/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	1.037	4.593	12.19	56.31	284.7	911.7
		投与 14 日	NA	NA	NA	NA	1.029	4.295	9.510	38.68	118.8	192.6
死亡及び切迫屠殺動物数			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数 [d]		雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
一般状態	自発運動の低下	0	0	0	0	0	0	0	1	13	14
	尿による腹部の濡れ	0	0	0	0	0	0	0	3	15	14
	流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	12	11
	流涙	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
体重（%）[e]	投与 9 日	354.6 g	224.5 g	−0.4	+4.2$	+0.5	+1.3	−0.4	+2.0	−3.7	+9.0**
	投与 14 日	368.0 g	232.8 g	+0.3	+3.2	+1.1	+0.4	−1.5	+1.8	−3.9	+10.8**
摂餌量（%）[e]	投与 5 日～8 日	24.1 g/日	17.3 g/日	+0.8	+3.5	+2.9	−9.8*	−7.5	−1.7	−12.9**	+7.5
	投与 9 日～13 日	23.8 g/日	17.6 g/日	+3.4	+6.3	+2.9	−2.3	−3.8	+0.6	−7.1*	+15.9**
摂水量（%）[e]	投与 2 週	30.0 mL/日	20.4 mL/日	−13.3	+10.8	+56.7	+159.8	+48.0	+413.7**	+301.3**	467.6**
血液学的検査	投与 2 週										
ヘモグロビン（g/dL）		15.65	14.90	15.55	14.55	15.03	14.72	15.51	14.27*	14.51**	14.14*
ヘマトクリット（%）		45.81	42.59	45.54	41.84	44.03*	41.94	44.87	40.82*	42.34**	40.45*
赤血球数（ × 10^6/mm^3）		8.011	7.706	7.881	7.572	7.709	7.555	8.033	7.440	7.442**	7.164**
網赤血球比（%）		2.01	2.30	2.23	2.89$	2.56	2.37	2.39	2.39	4.01**	5.09**
網赤血球数（× 10^4/mm^3）		16.094	17.683	17.481	21.817$	19.639	17.939	19.167	17.633	29.655**	35.952**
白血球数（× 10^3/mm^3）		8.737	8.187	10.285	8.710	10.229	7.227	11.596**	7.644	12.498**	10.357
好中球比（%）		17.82	12.88	19.19	21.70	13.49	13.22	16.17	14.33	18.67	18.64*
好中球数（× 10^3/mm^3）		1.546	0.985	1.964	2.011	1.364	0.987	1.898	1.069	2.325**	1.924**
リンパ球比（%）		78.46	83.31	77.03	73.92	82.78	83.26	80.02	82.06	77.77	76.96*
リンパ球数（× 10^3/mm^3）		6.869	6.889	7.933	6.318	8.481	5.981	9.257**	6.294	9.730**	7.980
単球比（%）		1.74	1.61	1.96	2.33	1.75	1.52	1.73	1.75	2.11	2.80**
単球数（× 10^3/mm^3）		0.151	0.133	0.201$	0.210	0.176	0.114	0.200	0.138	0.261**	0.289**
血小板数（× 10^3/mm^3）		1209.5	1304.4	1188.6	1244.9	1219.3	1300.1	1252.4	1278.8	1500.7**	1642.0**
APTT（秒）		21.01	14.86	19.86	15.36	20.01	15.32	20.46	15.24	23.03	17.44**

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数 [d]		雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
血液生化学的検査　　投与 2 週											
AST（IU/L）		66.5	57.3	67.6	64.2	66.7	60.1	59.0*	61.8	53.3**	55.3
アルブミン比（%）		53.19	57.60	53.90	56.48	52.93	58.31	53.95	59.07	57.38**	59.44
アルブミン（g/dL）		3.456	3.983	3.395	3.809	3.295	3.862	3.456	3.927	3.776**	3.982
A/G 比		1.139	1.364	1.171	1.312	1.126	1.405	1.178	1.447	1.354**	1.469
BUN（mg/dL）		15.94	20.91	16.99	19.03	15.97	19.54	15.27	20.06	15.83	16.06**
ALP（IU/L）		518.0	213.4	498.1	240.5	500.2	255.7	453.6	244.9	330.4**	252.3
総ビリルビン（mg/dL）		0.05	0.05	0.06	0.08	0.05	0.07	0.08	0.07	0.10*	0.09
総コレステロール（mg/dL）		54.8	63.6	46.0$	68.7	54.6	64.8	51.2	66.3	48.2	43.4**
リン脂質（mg/dL）		86.3	111.8	78.3	117.6	85.7	110.7	80.8	113.2	77.4	76.0**
α_1-グロブリン比（%）		17.24	12.70	16.27	13.18	16.54	12.19	16.47	12.10	14.17**	11.10*
α_1-グロブリン（g/dL）		1.120	0.880	1.024	0.892	1.032	0.808	1.057	0.806	0.937**	0.747
ナトリウム（mEq/L）		147.0	145.7	146.9	145.8	145.5*	143.8*	144.2**	143.6*	145.0**	143.7**
カリウム（mEq/L）		3.74	3.77	3.73	3.73	3.75	3.67	3.61	3.52	3.54	3.44**
クロール（mEq/L）		108.2	111.2	109.2	110.9	107.9	109.4	106.2*	108.2**	105.6**	106.7**
尿検査 [f]　　投与 2 週											
pH	7	0	0	1	2	0 #	1	0#	1	2##	1
	7.5	0	2	0	0	5	3	5	4	2	4
	8	2	1	3	3	0	1	0	0	1	0
	8.5	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0
タンパク	−	0	3	0	4	5††	5	5††	5	5††	5
	±	3	1	3	1	0	0	0	0	0	0
	+	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照[b]）		0（プラセボ[c]）		12.75		63.75		255	
動物数[d]		雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
ケトン体	−	1	3	1	5	5†	5	5†	5	5†	5
	±	2	2	4	0	0	0	0	0	0	0
	+	2	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
潜血	−	4	4	4	4	3	1	1†	3	0††	4
	±	1	1	0	0	1	1	0	2	0	1
	+	0	0	1	1	1	2	2	0	3	0
	++	0	0	0	0	0	1	2	0	2	0
尿量（mL）		17.56	10.56	14.40	12.28	34.40	39.20	42.00*	95.20**	111.40**	105.60**
カリウム（mEq/day）		3.550	2.156	3.150	2.690	3.666	2.444	3.314	2.636	3.302	3.492**
クロール（mEq/day）		2.650	1.642	1.896$	1.676	2.208*	1.588	2.076**	1.345	1.780**	2.000
クレアチニン（mg/day）		12.068	7.210	11.438	7.748	11.158	7.160	10.522	6.748	9.446**	6.904
尿浸透圧（mOsm）		1560.8	1604.0	1606.4	1697.6	770.8**	492.8**	567.6**	220.4**	213.6**	223.2**
眼科学的検査[g]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量（%）[h]											
肝臓	絶対重量	9.76 g	6.25 g	+2.0	+1.9	+0.6	+0.3	−0.5	+13.6*	+17.5**	+50.7**
	相対重量	2.84 g/100 g 体重	2.86 g/100 g 体重	+0.7	+0.3	0	+0.3	+1.4	+11.9**	+20.8**	+41.6**
副腎（両側）	絶対重量	71.1 mg	73.9 mg	−5.8	−2.4	−5.9	+5.5	+3.5	+12.2	+13.4	+31.7**
	相対重量	20.66 mg/100 g 体重	34.06 mg/100 g 体重	−6.2	−4.2	−6.1	+5.1	+5.7	+10.3	+16.6*	+23.0**
胸腺	絶対重量	388.9 mg	355.3 mg	+3.1	+6.6	+13.9	+2.6	+2.4	−10.7	−22.3**	−8.0
	相対重量	113.2 mg/100 g 体重	163.3 mg/100 g 体重	+2.3	+4.0	+13.5	+1.5	+4.7	−12.3	−20.3*	−14.1
精嚢	絶対重量	1.053 g	NA	+13.6	NA	+6.6	NA	−2.1	NA	−26.8*	NA
	相対重量	0.305 g/100 g 体重	NA	+12.8	NA	+6.9	NA	0	NA	−24.6*	NA

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数	雄 15	雌 15	雄 15	雌 15	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 15	雌 15
病理組織学的検査										
肝臓：肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	5	2	8
肝臓：有糸分裂像の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
骨髄：赤血球増生	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3
脾臓：赤血球増生	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
副腎：束状帯及び網状帯肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	2	10
尾静脈（投与部位）：血栓	1	0	0	1	0	NE	2	NE	8	1
甲状腺：濾胞細胞のびまん性肥大	0	0	0	0	NE	0	NE	0	0	7
精子ステージ分析 [i]	–	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	–	NA
電子顕微鏡検査 [j]										
肝臓	–	–	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
休薬期間の成績										
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
一般状態	–	–	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
体重 [e]　休薬 7 日	394.0 g	245.8 g	+0.6	+5.8	NA	NA	NA	NA	−6.0	+5.8
（%）　休薬 14 日/13 日（雄/雌）	419.8 g	259.4 g	+1.9	+2.1	NA	NA	NA	NA	−4.4	+4.7
摂餌量 [e]　投与 14 日～休薬 6 日	25.6 g/日	19.0 g/日	+2.3	+1.1	NA	NA	NA	NA	+10.9	+4.2
（%）　休薬 7 日～13 日/12 日（雄/雌）	26.0 g/日	18.8 g/日	+6.9[$$]	+5.3	NA	NA	NA	NA	+3.8	0
摂水量（%）[e]　休薬 2 週	33.2 mL/日	26.8 mL/日	+14.5	−20.1	NA	NA	NA	NA	+23.5	+38.1[$$]
血液学的検査	–	–	–	–	NA	NA	NA	NA	–	–
血液生化学的検査										
アルブミン（g/dL）	3.164	4.066	3.278	3.958	NA	NA	NA	NA	3.418[$]	3.872
尿検査										
尿量（mL）	17.76	13.68	23.64	10.68	NA	NA	NA	NA	27.84	24.68[$$]
尿浸透圧（mOsm）	1816.0	1567.2	1420.4	1904.8	NA	NA	NA	NA	1116.8	998.4[$$]

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
眼科学的検査 [g]	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査										
尾静脈（投与部位）：血栓の器質化	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	3	1

−：特記すべき所見なし，NA：該当なし，NE：検査せず

*p < 0.05，**p < 0.01（一元配置分散分析の後，Dunnett の検定）

$p < 0.05，$$p < 0.01（F 検定の後，Student の t 検定）

#p < 0.05，##p < 0.01（Kruskal-Wallis の順位検定の後，平均順位を用いた Dunnett 型の検定）

†p < 0.05，††p < 0.01（直接確率を用いた 2 × k 分割表による順位和検定）

[a]: OPC-61815 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，50，200 mg/kg/日）

[b]: 生理食塩液

[c]: 0% OPC-61815 製剤

[d]: 0（生理食塩液），0（プラセボ）及び 255 mg/kg/日の雌雄各 5 例は回復群

[e]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。なお，255 mg/kg/日群の雄では，有意な体重増加量の減少が投与 5，9 及び 14，回復 7 日に認められた（−35.6%**～−127.4%**）。

[f]: 各群雌雄各 5 例について投与 2 週及び回復 2 週に実施した。

[g]: 各群雌雄各 5 例について投与開始前，投与 2 週及び回復 2 週に実施した。

[h]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

[i]: 陰性対照群及び 255 mg/kg/日群の雄 10 例について投与 2 週に実施した。

[j]: 陰性対照群，プラセボ対照群及び 255 mg/kg/日群の雌雄各 2 例について投与 2 週に実施した。

2.6.7.6.2　ラットにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験

被験物質：OPC-61815

報告書の題名：　Four-week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of OPC-263 in Rats
動物種/系統：　ラット/SD　　投与期間：　4 週間　　報告書番号：026518
投与開始週齢：　6 週齢　　休薬期間：　なし　　CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.2-04
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：　静脈内　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：　注射用水及び 0% OPC-263 製剤/溶液

特記事項：なし

無毒性量：　雄 63.75 mg/kg/日　　雌 12.75 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数　主試験群		雄 10	雌 10	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群		NA	NA	雄 4	雌 4	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
トキシコキネティクス [d]											
OPC-61815（フリー体）											
$C_{0.083h}$ (μg/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	12.36	12.49	125.7	127.8	667.0	644.6
	投与 28 日	NA	NA	NA	NA	16.34	13.47	104.9	129.3	638.6	671.7
AUC_{24h} (μg·h/mL)	投与 28 日	NA	NA	NA	NA	4.782	3.687	35.86	36.48	319.2	251.3
トルバプタン											
$C_{0.083h}$ (μg/mL)	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	0.8009	0.7976	5.555	6.265	20.42	26.54
C_{max} (μg/mL)	投与 28 日	NA	NA	NA	NA	0.9929	2.419	6.287	14.17	24.28	40.17
AUC_{24h} (μg·h/mL)	投与 28 日	NA	NA	NA	NA	1.244	6.455	13.65	41.12	90.74	162.8
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数		雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
一般状態	自発運動の低下	0	0	0	0	0	0	0	1	9	10
	尿による腹部の濡れ	0	0	0	0	0	0	0	0	9	8
	流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	9	10
	流涙	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
体重（%）[e]	投与 7 日	261 g	173 g	+1.9	0	+2.3	+4.0	+1.5	+2.3	−3.1	+4.6
	投与 14 日	305 g	195 g	+2.0	−0.5	+2.6	+2.6	+1.3	+0.5	−4.9	+8.2*
	投与 28 日	369 g	228 g	+1.4	−2.2	+3.0	+0.9	−1.9	−6.6	−6.5	+7.0
摂餌量（%）[e]	投与 7 日	26 g/日	18 g/日	0	0	−3.8	0	−7.7	−5.6	−19.2**	−11.1*
	投与 28 日	26 g/日	19 g/日	0	−5.3	+3.8	0	0	−10.5*	−3.8	0
摂水量（%）[e]	投与 4 週	26 mL/20 時間	20 mL/20 時間	0	+5.0	+107.7	+165.0	+103.8	+255.0**	+319.2**	470.0**
血液学的検査	投与 4 週										
MCV（fL）		54.3	53.6	53.5	53.4	54.0	54.0	54.2	52.6	55.6	55.7*
MCH（pg）		18.5	18.6	18.2	18.6	18.4	18.7	18.4	18.2	19.1*	19.3*
網赤血球数（× 10^9/L）		202.2	156.2	202.5	167.6	203.2	189.2	217.0	171.9	257.0**	291.6**
網赤血球比（%）		2.4	2.0	2.4	2.1	2.5	2.4	2.7	2.1	3.2**	3.9**
血小板数（× 10^4/μL）		109.9	126.4	111.3	123.0	110.6	118.8	115.2	125.7	139.9**	148.0**
白血球数（× 10^2/μL）		95.9	74.8	102.8	72.6	109.6	86.8	111.7	93.9	100.1	103.8*
リンパ球数（× 10^2/μL）		73.4	61.4	84.5	61.9	89.7	72.7	88.9	80.2	76.0	89.3*
単球数（× 10^2/μL）		1.8	1.2	1.8	1.2	1.7	1.3	2.0	1.4	2.6*	1.9
好塩基球比（%）		0.2	0.1	0.2	0.1	0.3**	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2**
好塩基球数（× 10^2/μL）		0.2	0.1	0.2	0.1	0.3*	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2*
大型非染色球（× 10^2/μL）		0.5	0.4	0.6	0.4	0.6	0.4	0.6	0.6	0.6	0.8*
APTT（秒）		21.0	13.6	19.8	13.4	20.7	13.1	21.9	13.7	24.4	16.4**

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
血液生化学的検査　　投与 4 週										
AST（IU/L）	63	56	57	58	59	58	58	53	43**	46**
ALT（IU/L）	27	21	24	23	26	22	26	20	25	26*
クレアチンキナーゼ（IU/L）	122	86	117	84	117	92	109	80	98**	74
ALP（IU/L）	649	355	654	385	561	364	643	286	407**	248*
TG（mg/dL）	43	17	53	16	43	21	42	25	75**	41**
グルコース（mg/dL）	111	104	123$	101	130**	106	119	105	94*	90*
ナトリウム（mmol/L）	144	143	144	143	141**	141**	141**	141**	142**	142
クロール（mmol/L）	107	107	107	108	104**	106	104**	105	104**	104**
カルシウム（mg/dL）	9.9	10.1	9.9	10.0	9.7	9.9	9.9	10.0	10.3**	10.3
総タンパク（g/dL）	5.8	6.3	5.8	6.1	5.6	5.9*	5.8	6.0	6.3**	6.3
アルブミン（g/dL）	3.3	3.7	3.2	3.6	3.1	3.5	3.2	3.5	3.7**	3.8
β-グロブリン（g/dL）	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8
γ-グロブリン比（%）	5.3	6.3	4.9	5.3	5.2	5.8	6.0	5.0	3.8	3.5*
γ-グロブリン（g/dL）	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2*
尿検査 [f]　　投与 4 週										
ケトン体　　−	0	4	0	3	0	3	1	2	3#	5
±	1	1	0	2	2	2	2	3	2	0
1+	4	0	5	0	2	0	2	0	0	0
2+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
尿量（mL/20 時間）	8.5	6.2	6.2	7.4	32.8**	39.8*	50.4**	48.6*	74.6**	69.2*
尿浸透圧（mOsm/kg）	1619	1586	1600	1422	375*	272*	250*	184*	229*	183*
眼科学的検査 [g]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		63.75		255	
動物数		雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10	雄 10	雌 10
器官重量（%）[e]											
肝臓	絶対重量	8.91 g	5.78 g	+2.2	+1.4	+4.6	+2.8	+5.5	+1.2	+37.4**	+68.3**
	相対重量	2.62 g/100 g 体重	2.72 g/100 g 体重	+0.8	+2.9	+2.3	+3.7	+8.0*	+9.6*	+46.9**	+58.8**
副腎（両側）	絶対重量	56 mg	59 mg	+1.8	+1.7	+10.7	+5.1	+7.1	+5.1	+28.6**	+40.7**
	相対重量	17 mg/100 g 体重	28 mg/100 g 体重	0	+3.6	+5.9	+7.1	+5.9	+14.3*	+35.3**	+32.1**
前立腺	絶対重量	0.92 g	NA	−9.8	NA	−5.4	NA	−14.1	NA	−21.7**	NA
	相対重量	0.27 g/100 g 体重	NA	−11.1	NA	−7.4	NA	−11.1	NA	−14.8**	NA
精嚢	絶対重量	0.87 g	NA	+2.3	NA	−9.2	NA	−10.3	NA	−26.4**	NA
	相対重量	0.26 g/100 g 体重	NA	0	NA	−11.5	NA	−7.7	NA	−23.1**	NA
病理組織学的検査											
検査例数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓：肝細胞のびまん性肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	8	10
副腎：束状帯及び網状帯肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	5	4
甲状腺：濾胞細胞のびまん性肥大		0	0	0	0	NE	0	NE	0	0	4
膀胱：平滑筋細胞肥大		0	0	0	0	0	0	0	0	7	6
電子顕微鏡検査 [h]											
肝臓		−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

−：特記すべき所見なし，NA ：該当なし，NE ：検査せず

*p < 0.05，**p < 0.01（Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Steel の検定）

$p < 0.05（F 検定の後，Student の t 検定），#p < 0.05（グレードデータをスコア化して Steel の検定）

[a]: OPC-263 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，50，200 mg/kg/日），[b]: 生理食塩液，[c]: 0% OPC-263 製剤

[d]: 投与 1 日の採血時点は投与終了後 5 分のみ。

[e]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。なお，255 mg/kg/日群の雄では，有意な体重増加量の減少が投与 7 日に認められた（−22.5%*）。

[f]: 各群雌雄各 5 例について投与 4 週に実施した。

[g]: 雌雄全例について投与開始前に，各群雌雄各 5 例について投与 4 週に実施した。

[h]: 陰性対照群，プラセボ対照群及び 255 mg/kg/日群の雌雄各 2 例について実施した。

2.6.7.6.3　イヌにおける 2 週間反復静脈内投与毒性試験（2 週間回復性）

被験物質：OPC-61815

報告書の題名：　Two-week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of OPC-61815 in Beagle Dogs with 2-week Recovery Test
動物種/系統：　イヌ/ビーグル　　投与期間：　2 週間（15 日）　　報告書番号：020336
投与開始週齢：　7 か月齢　　休薬期間：　2 週間　　CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.2-02
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日　　投与方法：　静脈内　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：　注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液

特記事項：なし

無毒性量：　雄 38.25 mg/kg/日　　雌 38.25 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]			0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		38.25		127.5	
動物数 [d]			雄 5	雌 5	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												
OPC-61815	C_{max}	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	39.95	44.27	130.5	126.6	481.3	493.8
（フリー体）	(μg/mL)	投与 15 日	NA	NA	NA	NA	46.77	50.52	132.2	120.3	431.9	431.9
	AUC_{24h}	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	18.99	17.99	71.71	66.06	370.2	366.0
	(μg·h/mL)	投与 15 日	NA	NA	NA	NA	21.48	21.16	77.33	55.30	317.1	299.9
トルバプタン	C_{max}	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	1.218	1.162	4.263	4.110	24.09	19.19
	(μg/mL)	投与 15 日	NA	NA	NA	NA	1.188	1.166	4.053	4.033	22.52	20.07
	AUC_{24h}	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	3.788	3.987	17.32	16.12	161.3	143.2
	(μg·h/mL)	投与 15 日	NA	NA	NA	NA	3.689	3.957	17.46	13.86	125.6	94.76
死亡及び切迫屠殺動物数			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照[b]）		0（プラセボ[c]）		12.75		38.25		127.5	
動物数[d]		雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 5	雌 5
一般状態	嘔吐	1	0	1	1	0	0	0	0	5	5
	流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	5	4
	自発運動の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	排便	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	呼吸不整	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
体重（%）[e]	投与 15 日	9.00 kg	8.20 kg	−3.1	−0.7	−0.8	−2.1	−0.3	−2.1	−2.9	−2.0
摂餌量（%）[e]	投与 15 日	253.6 g/日	254.2 g/日	−0.7	−11.3	+18.3	+5.7	+4.6	−29.1	+5.9	−7.5
摂水量（%）[e]	投与 2 週	466.0 mL/日	534.0 mL/日	+10.3	−17.6	+311.3**	+104.7	+229.8*	+250.2**	+536.5**	+284.3**
血液学的検査	投与 2 週	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	投与 2 週	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	投与 2 週										
尿量（mL）		127.0	214.0	180.0	176.0	1231.7*	653.3	945.0	1565.0**	2417.0**	1729.0**
尿浸透圧（mOsm）		2080.8	1866.4	1507.6	1692.0	372.0**	372.7**	321.3**	257.3**	168.8**	190.4**
眼科学的検査[f]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚検査[g]		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	–	–
心電図検査[h]											
心拍数（beats/min） 投与 1 日，投与終了後 3 時間		115.4	116.0	104.0#	124.8	128.0	116.3	136.0	112.3	122.4	141.4#
投与 2 週の心電図検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
体温[h]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		38.25		127.5	
動物数 [d]	雄 5	雌 5	雄 5	雌 5	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 5	雌 5
器官重量（%）[i]										
肝臓　　相対重量	2.967 g/100 g 体重	2.977 g/100 g 体重	−2.5	−5.0	+7.8	+3.4	−4.2	+1.7	+30.1*	+9.6
病理組織学的検査										
検査例数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
副腎：束状帯及び網状帯の脂肪減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
胸腺：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
休薬期間の成績										
動物数	雄 2	雌 2	雄 2	雌 2	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 2	雌 2
一般状態	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重（%）[e]　休薬 29 日/27 日（雄/雌）	9.05 kg	8.65 kg	+0.6	−5.8	NA	NA	NA	NA	+2.2	−4.6
摂餌量（%）[e] 休薬 29 日/27 日（雄/雌）	300.0 g/日	300.0 g/日	−11.7	−27.0	NA	NA	NA	NA	0	−28.5
摂水量（%）[e] 休薬 2 週	670.0 mL/日	690.0 mL/日	−3.0	−39.1	NA	NA	NA	NA	+63.4	−44.2
血液学的検査	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査 [f]	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
聴覚検査 [g]	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	−	−
心電図検査 [h]	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体温 [h]	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

−：特記すべき所見なし，NA ：該当なし

*p < 0.05，**p < 0.01（一元配置分散分析の後，Dunnett の検定）
#p < 0.05（投与開始前値との比較，対応のある t 検定）
a: OPC-61815 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，30，100 mg/kg/日）
b: 生理食塩液
c: 0% OPC-61815 製剤
d: 0（生理食塩液），0（プラセボ）及び 127.5 mg/kg/日の雌雄各 2 例は回復群
e: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。ただし，回復期間中のデータの統計処理はしていない。なお，255 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で軽度の体重減少が認められた（投与 15 日の体重：投与開始前値との比較で，雄 1 例では−0.3 kg，雌 1 例では−0.4 kg）。
f: 雌雄全例について投与開始前，投与 2 週及び回復 2 週に実施した。
g: 雌雄全例について投与開始前に，127.5 mg/kg/日群の雌雄全例について投与 2 週及び回復 2 週に実施した。
h: 雌雄全例について投与 1 日，投与 2 週及び回復 2 週に実施した。
i: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

2.6.7.6.4　イヌにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験

被験物質：OPC-61815

報告書の題名：　Four-week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of OPC-61815 in Beagle Dogs
動物種/系統：　イヌ/ビーグル　　投与期間：　4 週間（29 日）　　報告書番号：026519
投与開始週齢：　7 か月齢　　休薬期間：　なし　　CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.2-05
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：　静脈内　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：　注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液

特記事項：なし

無毒性量：　雄 38.25 mg/kg/日　　雌 38.25 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		38.25		127.5	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
トキシコキネティクス											
OPC-61815（フリー体）											
$C_{0.083h}$（μg/mL）	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	39.04	47.53	130.4	140.4	568.1	407.9
	投与 29 日	NA	NA	NA	NA	54.09	39.79	116.6	134.1	387.2	432.2
AUC_{24h}（μg·h/mL）	投与 29 日	NA	NA	NA	NA	29.04	18.38	68.49	73.98	306.4	299.9
トルバプタン											
$C_{0.083h}$（μg/mL）	投与 1 日	NA	NA	NA	NA	1.127	0.8965	4.436	3.513	14.02	9.115
C_{max}（μg/mL）	投与 29 日	NA	NA	NA	NA	1.761	1.407	5.029	6.288	23.52	21.32
AUC_{24h}（μg·h/mL）	投与 29 日	NA	NA	NA	NA	6.136	5.481	19.65	22.92	144.1	109.4
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		38.25		127.5	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
一般状態	嘔吐	0	2	3	2	2	2	1	0	4	4
	流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
	自発運動の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
	排便	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
	起立不能	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
	舌なめずり	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	口蓋の変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
体重（%）[d]	投与 28 日	8.68 kg	7.45 kg	+5.2	+2.4	+6.9	−2.0	+6.0	+6.4	+7.5	+2.4
摂餌量（%）[d]	投与 29 日	237.0 g/日	180.8 g/日	+10.1	+28.3	+20.3	+25.3	+19.6	+35.5	−19.9	+60.8
摂水量（%）[d]	投与 4 週	810.0 mL/日	497.5 mL/日	−16.0	+14.1	+103.4	+95.0	+150.3*	+207.5**	+161.7**	+348.7**
血液学的検査	投与 4 週	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	投与 4 週	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	投与 4 週										
尿量（mL/日）		231.3	205.0	207.5	218.8	1077.5**	681.3	1400.0**	1220.0**	1382.5**	1833.8**
尿浸透圧（mOsm）		1633.5	1455.5	1361.0	1506.0	334.5**	488.0**	247.5**	274.0**	262.0**	183.5**
眼科学的検査 [e]		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚検査 [f]		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	–	–

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）		0（プラセボ [c]）		12.75		38.25		127.5	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
心電図検査 [g]										
心拍数（beats/minute） 投与 1 日，投与終了後 0.5 時間	109.0	127.3	115.0	124.8	114.8	107.5	105.3	119.5	134.3[h]	148.8[h]
PR 時間（ms） 投与 1 日，投与終了後 0.5 時間	84.8	87.0	87.5	87.8	81.3	89.0	85.5	81.8	83.8	79.0[h]
投与 4 週の心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
体温 [g]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検										
胸腺：小型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
器官重量（%）[i]										
肝臓　絶対重量	252.8 g	193.0 g	−3.3	+18.0	+12.7	+19.1	+21.0	+19.4	+24.0	+43.2**
相対重量	2.935 g/100 g 体重	2.613 g/100 g 体重	−9.6	+13.8	+4.4	+19.6*	+12.0	+11.7	+15.1	+38.3**
胸腺　絶対重量	6.43 g	10.68 g	+28.8	−24.6	−9.3	−47.8	+2.6	−25.6	+14.8	−55.5*
相対重量	0.0725 g/100 g 体重	0.1443 g/100 g 体重	+25.5	−25.5	−15.2	−47.3*	+0.7	−31.0	+6.6	−56.8*
病理組織学的検査										
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎：束状帯及び網状帯の脂肪減少	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
副腎：束状帯及び網状帯の肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
膀胱：平滑筋細胞の肥大	1	0	0	0	1	0	0	0	4	3

–：特記すべき所見なし，NA：該当なし

*p < 0.05，**p < 0.01（一元配置分散分析の後，Dunnett の検定）

[a]: OPC-61815 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，30，100 mg/kg/日）

[b]: 生理食塩液

[c]: 0% OPC-61815 製剤

[d]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。
[e]: 雌雄全例について投与開始前及び投与 4 週に実施した。
[f]: 雌雄全例について投与開始前に，127.5 mg/kg/日群の雌雄全例について投与 4 週に実施した。
[g]: 雌雄全例について投与開始前，投与 1 日及び投与 4 週に実施した。
[h]: 127.5 mg/kg/日群の雌雄各 1 例に頻脈（> 160 beats/minute）がみられた。さらに当該雌では PR 時間短縮（< 60 ms）も認められた。
[i]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

2.6.7.7　*In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.7.1　報告書の題名：OPC-61815: Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium Using Male Rat Liver S9 by Plate Incorporation Method

被験物質：OPC-61815

試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験
菌株：ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102）
代謝活性化系：Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9，7% v/v
媒体：被験物質は DMSO，
　　陽性対照物質は注射用水（SA，MMC）又は DMSO（AF-2，ACR，2AA）
処理：プレート法，48 時間
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：2
培養系列数：3
分析細胞数/培養：
$1.8 \sim 3.7 \times 10^9$ cells/plate

報告書番号：020069
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.1-01
実施施設：大塚製薬㈱　徳島研究所
GLP 適用：適
処理年月日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験: 復帰コロニー数（平均値±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO（媒体）	0.1 mL/plate	18 ± 6	89 ± 10	10 ± 2	10 ± 4	207 ± 5
	OPC-61815	1.50	14 ± 3	106 ± 16	10 ± 4	9 ± 3	201 ± 9
		5.00	18 ± 6	89 ± 7	9 ± 2	8 ± 1	219 ± 16
		15.0	18 ± 3	102 ± 15	7 ± 1	6 ± 3	201 ± 14
		50.0	17 ± 5	88 ± 11	11 ± 2	7 ± 3	182 ± 2
		150	18 ± 5	86 ± 8	7 ± 2	5 ± 2	188 ± 7
		500	22 ± 6	92 ± 7	11 ± 3	5 ± 2	193 ± 3
		1500	21 ± 4	94 ± 10	8 ± 8	7 ± 2	195 ± 7
		5000	17 ± 4	94 ± 12	10 ± 3	8 ± 2	188 ± 7

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験: 復帰コロニー数（平均値±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	AF-2	0.0100	－	412 ± 5	－	－	－
		0.0500	534 ± 12	－	－	－	－
	SA	0.100	－	－	91 ± 4	－	－
	ACR	50.0	－	－	－	84± 31	－
	MMC	0.500	－	－	－	－	1226 ± 55

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験: 復帰コロニー数（平均値±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化あり	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	23 ± 2	107 ± 14	7 ± 2	11 ± 2	225 ± 11
	OPC-61815	1.50	22 ± 2	104 ± 6	9 ± 2	10 ± 5	224 ± 8
		5.00	27 ± 8	111 ± 6	8 ± 2	10 ± 2	222 ± 9
		15.0	33 ± 4[b]	115 ± 15	8 ± 1	8± 4	216 ± 14
		50.0	23 ± 4	102 ± 4	8 ± 2	11 ± 4	209 ± 12
		150	26 ± 7	109 ± 10	9 ± 3	13 ± 2	209 ± 11
		500	26 ± 3	109 ± 6	10 ± 7	9 ± 4	230 ± 6
		1500	25 ± 7	114 ± 12	9 ± 2	10 ± 3	223 ± 10
		5000	26 ± 5	103 ± 16	7 ± 3	10 ± 2	215 ± 12[a]
	2AA	0.200	137 ± 8	－	－	－	－
		0.500	－	478 ± 29	80 ± 3	－	－
		2.00	－	－	－	242 ± 18	－
		5.00	－	－	－	－	736 ± 23

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO（媒体）	0.1 mL/plate	15 ± 1	86 ± 8	9 ± 3	6 ± 2	193 ± 6
	OPC-61815	200	16 ± 2	98 ± 11	8 ± 4	7 ± 3	210 ± 14
		500	19 ± 6	102 ± 5	8 ± 3	4 ± 1	208 ± 8
		1000	17 ± 1	97 ± 8	9 ± 1	7 ± 2	209 ± 10
		2000	14 ± 5	85 ± 8	10 ± 4	7 ± 4	190 ± 7
		5000	10 ± 2[b]	90 ± 3	10 ± 1	9 ± 6	208 ± 8
	AF-2	0.0100	－	402 ± 24	－	－	－
		0.0500	354 ± 21	－	－	－	－
	SA	0.100	－	－	88 ± 13	－	－
	ACR	50.0	－	－	－	60 ± 7	－
	MMC	0.500	－	－	－	－	1109 ± 29

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験: 復帰コロニー数（平均値±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化あり	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	18 ± 4[$$]	93 ± 6	11 ± 1	13 ± 6	238 ± 21
	OPC-61815	200	18 ± 4	99 ± 10	11 ± 7	8 ± 2	238 ± 10
		500	19 ± 2	96 ± 9	6 ± 3	9 ± 2	229 ± 19
		1000	21 ± 0	93 ± 3	6 ± 1	12 ± 2	217 ± 5
		2000	28 ± 4	94 ± 13	11 ± 2	13 ± 7	236 ± 13
		5000	27 ± 10	84 ± 9	9 ± 4	11 ± 2	227 ± 14[a]
	2AA	0.200	133 ± 4	－	－	－	－
		0.500	－	503 ± 5	78 ± 12	－	－
		2.00	－	－	－	233 ± 13	－
		5.00	－	－	－	－	865 ± 19

各処理系列で復帰変異コロニー数が対照群の 2 倍以上であり，かつ復帰変異コロニー数の増加に用量依存性が認められた場合を陽性と判定。

2AA: 2-aminoanthracene; ACR: 9-aminoacridine; AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide; MMC: mitomycin C; SA: sodium azide; S9: ラット肝 9000 g 上清
SD: 標準偏差; −: 該当なし
a: 析出
b: 雑菌混入によりコロニー計測及び生育阻害の観察ができなかったため，2 枚のプレートで評価
$^{\$\$}P < 0.01$: Jonckheere の傾向検定（片側）で有意

2.6.7.7.2　**報告書の題名**：　OPC-61815: Forward Mutation Test at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using Male Rat Liver S9 by 96-well-plate Fluctuation Method

被験物質：OPC-61815

試験の種類：哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験
細胞種：マウスリンパ腫細胞 L5178Y *Tk*$^{+/-}$
代謝活性化系：Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9, 3%v/v
被験物質の媒体：DMSO

独立して実施した試験数：1
培養系列数：2（陽性対照：1）
分析細胞数/培養：1×10^7
陽性対照物質の媒体：注射用水

報告書番号：020265
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.1-02
実施施設：大塚製薬㈱　徳島研究所
GLP 適用：適

処理：被験物質を S9 非存在化で 3 及び 24 時間，S9 存在化で 3 時間処理後，2 日間の発現培養
細胞毒性：S9 非存在下の 24 時間曝露において，2000 μg/mL で相対総増殖率が 0.1 未満，3000 μg/mL で相対生存率が 0.1 未満であった。3 時間曝露では S9 の有無に関わらず相対生存率及び相対総増殖率が 10%未満となる細胞毒性は認められなかった。
遺伝毒性：S9 存在化の 3 時間，S9 非存在下の 3 及び 24 時間曝露で変異原性は認められなかった。

処理年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 月 [redacted] 日

代謝活性化 / 曝露時間	被験物質	用量 (μg/mL)	相対生存率 [a]	相対総増殖率 [b]	遺伝子変異頻度 [c] ($\times 10^{-5}$)
代謝活性化なし/ 3 時間曝露	DMSO（媒体）	(10 μL/mL)	1.00	1.00	19
		200	0.82	0.77	18
		500	0.83	0.66	26
		1000	0.77	0.69	19
		2000	0.63	0.59	16
		3000	0.30	0.31	20
	MMS	10 (μL/L)	0.67	0.50	119[d, e]
		20 (μL/L)	0.13	0.08	217[d, e]

（続く）

代謝活性化 / 曝露時間	被験物質	用量 (μg/mL)	相対生存率 [a]	相対総増殖率 [b]	遺伝子変異頻度 [c] ($\times 10^{-5}$)
代謝活性化なし/ 24 時間曝露	DMSO（媒体）	(10 μL/mL)	1.00	1.00	13
		20	0.90	播種せず [g]	播種せず [g]
		50	0.85	播種せず [g]	播種せず [g]
		100	0.77	0.75	16
		200	0.76	0.82	14
		500	0.67	0.64	11
		1000	0.53	0.40	10
		2000	0.15	0.07[h]	計測せず [i]
		3000	0.01[f]	播種せず [j]	播種せず [j]
	MMS	5.0 (μL/L)	0.63	0.55	86[d, e]
		10 (μL/L)	0.24	0.13	213[d, e]
代謝活性化あり/ 3 時間曝露	DMSO（媒体）	(10 μL/mL)	1.00	1.00	15
		200	1.00	1.13	15
		500	0.95	1.13	16
		1000	0.83	1.03	14
		2000	0.72	1.13	12
		3000	0.54	0.60	17
	DMN	100 (μL/L)	0.94	0.65	117[d, e]
		300 (μL/L)	0.96	0.48	161[d, e]

DMN: N-Nitrosodimethylamine; MMS: Methylmethanesulfonate

陰性対照群と被験物質処理群との間で Dunnett 検定（片側，$p < 0.05$）及び重み付き線形回帰検定（片側，$p < 0.05$）を実施したが有意差なし

[a]: 処理終了時における各群のコロニー形成率/陰性対照群のコロニー形成率

[b]: 各群の総増殖率/陰性対照群の総増殖率

[c]: 10^5 生存細胞あたりの変異数 = 突然変異細胞のコロニー形成率/変異選択時における生存細胞のコロニー形成率

[d]: 遺伝子変異頻度の生物学的に有意な増加（50×10^{-5} 以上）

[e]: 誘発変異頻度の生物学的に有意な増加（10×10^{-5} 以上）

[f]: 相対生存率の生物学的に有意な低下（0.1 未満）
[g]: 細胞毒性が 200 µg/mL 以下の用量で認められなかったため
[h]: 相対総増殖率生物学的に有意な低下（0.1 未満）
[i]: 相対総増殖率が 0.1 未満であったため
[j]: 相対細胞増殖率が 0.05 未満であったため

2.6.7.8 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 報告書の題名：OPC-61815: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Intravenous Injection for 2 Consecutive Days

被験物質：OPC-61815

試験の種類：ラットを用いた骨髄小核試験
動物種/系統：ラット/SD
週齢：9 又は 10 週齢
評価した細胞：幼若赤血球
分析細胞数/動物：2000

投与期間：2 日間
骨髄採取時間：最終投与の 24 時間後
投与方法：静脈内
媒体/投与形態：注射用水及び 0%OPC-61815 製剤/溶液
（陽性対照物質は注射用水/溶液）

報告書番号：020258
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.2-01
実施施設：大塚製薬㈱　徳島研究所
GLP 適用：適
投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]，[redacted] 日（雌雄）

特記事項：なし
毒性/細胞毒性：雄の 127.5 mg/kg/日以上で尿による腹部の濡れ及び軽度の体重減少が，255 mg/kg/日以上で鼻周囲の汚れが，510 mg/kg/日で活動性の低下，閉眼，半閉眼，丸背位，腹這姿勢，眼周囲の汚れ，鼻出血及び体表の冷感が認められ，1 例は投与 2 日目に死亡した。雌の 63.75 mg/kg/日以上で尿による腹部の濡れが，127.5 mg/kg/日で鼻及び眼周囲の汚れが，127.5 mg/kg/日以上で軽度の体重減少が認められた。
遺伝毒性：なし
曝露証明：ラットにおける 2 週間反復静脈内投与 TK 試験の 255 mg/kg/日における投与 1 日のデータ参照（2.6.7.6.1）。

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数	幼若赤血球比 [b]（%，平均 ± SD）	小核頻度 [c]（%，平均 ± SD）
雄				
0% OPC-61815 製剤（陰性対照）	0（0）[a]	5	60 ± 6	2.5 ± 2.9
OPC-61815	63.75（50）[a]	5	61 ± 11	1.7 ± 0.6
	127.5（100）[a]	5	71 ± 3	1.1 ± 0.4
	255（200）[a]	5	65 ± 9	1.4 ± 0.8
	510（400）[a]	5	_[d]	_[d]
MMC	2	3	62 ± 4	30.2 ± 17.1[$$]

（続く）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数	幼若赤血球比 [b]（%，平均 ± SD）	小核頻度 [c]（%，平均 ± SD）
雌				
0% OPC-61815 注射液（陰性対照）	0（0）[a]	5	64 ± 10	1.6 ± 0.9
OPC-61815	63.75（50）[a]	5	69 ± 7	1.3 ± 0.8
	127.5（100）[a]	5	72 ± 7	2.2 ± 1.0
	255（200）[a]	5	62 ± 8	1.9 ± 1.6
MMC	2	3	57 ± 15	22.3 ± 18.4[$$]

MMC: mitomycin C; SD: 標準偏差; −: 該当なし

[a]: OPC-61815 としての用量。括弧内はトルバプタンとしての用量。

[b]: 陰性対照群と被験物質投与群との間では，傾向検定を Jonckheere の検定（片側，$p < 0.01$），分散分析を一元配置分散分析（$p < 0.05$），群間比較を Dunnett の検定（片側，$p < 0.05$）で実施したが，有意差はなかった。陰性対照群と陽性対照物質群との間では，等分散性を F 検定（$p < 0.025$），有意であれば群間比較を Aspin-Welch の検定（片側，$p < 0.05$），有意でなければ Student の t 検定（片側，$p < 0.05$）で実施したが，有意差はなかった。

[c]: 陰性対照群と被験物質投与群との間では，傾向検定を Cochran-Armitage 検定（片側，$p < 0.01$），群間比較を Bonferroni の補正を行った Cochran-Armitage 検定（片側，$p < 0.05$）で実施したが，有意差はなかった。陰性対照群と陽性対照物質群との間では，群間比較を Cochran-Armitage 検定（片側，$p < 0.05$）で実施した（[$$]P <0.01）。

[d]: 投与 2 日目に雄 1 例が死亡したため，この群は小核検査から除外した。

2.6.7.9　がん原性試験

OPC-61815 は，がん原性試験を実施していない。

2.6.7.10　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

被験物質：OPC-61815

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	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	静脈内（注射用水及び 0% OPC-61815 溶液 [a]/溶液）	妊娠 7～17 日	0（生理食塩液），63.75，127.5，255（トルバプタンとして 50，100，200）	妊娠雌 6～7	母動物に関して，255 mg/kg/日で一過性の自発運動の低下及び腹這姿勢，膣出血が認められた。 63.75 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少が認められた。 胚・胎児に関して，127.5 mg/kg/日以上で胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。	023980	4.2.3.5.2-01
ウサギ/NZW	静脈内（注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液）	13 日間	0（0% OPC-61815 製剤），63.75，127.5，255（トルバプタンとして 50，100，200）	非妊娠雌 3	255 mg/kg/日で投与初日の投与直後に流涙，自発運動の低下及び呼吸緩徐が認められた。また，肝臓大型化も認められた。63.75 mg/kg/日以上で投与部位の損傷（耳介静脈周囲の変色及び硬結），体重及び摂餌量の減少が認められた。	022147	4.2.3.5.2-08
ウサギ/NZW	静脈内（注射用水及び 0% OPC-61815 溶液 [a]/溶液）	妊娠 6～18 日	0（生理食塩液），63.75，127.5，255（トルバプタンとして 50，100，200）	妊娠雌 5～7	母動物に関して，255 mg/kg/日で一過性の呼吸不整，投与部位の変色及び腫脹が認められた。 63.75 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量の減少が認められた。 胚・胎児に関して，255 mg/kg/日で全胚吸収が 1 腹，胎児体重の減少及び骨化遅延が 1 腹に認められた。	024274	4.2.3.5.2-02

2.6.7.10　　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：OPC-61815

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	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ウサギ /NZW	静脈内（注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液）	13 日	0（0% OPC-61815 製剤），12.75，63.75，255（トルバプタンとして 10，50，200）	非妊娠雌 3	トキシコキネティクス 血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタン濃度の投与量に応じた増加が認められた。血漿中 OPC-61815（フリー体）及びトルバプタン濃度の反復投与による明らかな影響はなかった。	024675	4.2.3.5.2-07

[a]：試験内で調製した。

2.6.7.11　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

被験物質：OPC-61815

報告書の題名：Study of Effects of OPC-263 on Fertility and Embryonic Development by Intravenous Administration in Rats

試験計画：ICH S5 (R2)　準拠：適

投与期間：　雄：交配 2 週間前から剖検前日まで（42 日間）
雌：交配 2 週間前から妊娠 7 日まで

報告書番号：024669

動物種/系統：SD ラット

交尾成立日：妊娠 0 日起算

CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.1-01

投与開始週齢：　雄：10 週齢
雌：9 週齢

帝王切開日：妊娠 13 日

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

溶媒/投与形態：注射用水及び 0% OPC-263 製剤/溶液

GLP 適用：適

無毒性量：

F_0 雄　：12.75 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；255 mg/kg/日（生殖）
F_0 雌　：12.75 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；63.75 mg/kg/日（生殖）
F_1 胚　：255 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
F0 雄						
トキシコキネティクス [d]						
OPC-61815（フリー体）	$C_{0.083h}$ (μg/mL)	NA	NA	16.34	104.9	638.6
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	4.782	35.86	319.2
トルバプタン	C_{max} (μg/mL)	NA	NA	0.9929	6.287	24.28
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	1.244	13.65	90.74
評価動物数		20	20	20	20	20
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]			0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
F0 雄（続き）							
一般状態	多尿		0	0	0	15	20
	自発運動の低下		0	0	0	19	20
	流涎		0	0	0	0	20
	被毛の汚れ		0	0	0	0	17
体重（%）[e]	投与 43 日		515 g	−1.6	+0.8	−2.5	−3.9
体重増加量（%）[f]	投与 29～43 日		27 g	0	+14.8	+7.4	−29.6*
摂餌量（%）[g]	投与 11 日		23.7 g	+7.2	+7.2	+1.3	+3.8
剖検			–	–	–	–	–
器官重量（%）[h]	精巣上体	絶対重量	1264 mg	+2.8	−0.2	−0.4	−11.1**
		相対重量	246 mg%	+4.5	−0.8	+2.4	−7.7*
	精嚢	絶対重量	2.23 g	−2.2	−0.4	−13.0*	−17.0**
		相対重量	0.44 g%	−2.3	−2.3	−11.4*	−15.9**
	前立腺	絶対重量	802 mg	+1.2	−4.5	−11.7	−21.4**
		相対重量	156 mg%	+3.2	−5.8	−9.6	−18.6**
F0 雌							
トキシコキネティクス [d]							
OPC-61815（フリー体）	$C_{0.083h}$ (μg/mL)		NA	NA	13.47	129.3	671.7
	AUC_{24h}（μg·h/mL）		NA	NA	3.687	36.48	251.3
トルバプタン	C_{max} (μg/mL)		NA	NA	2.419	14.17	40.17
	AUC_{24h}（μg·h/mL）		NA	NA	6.455	41.12	162.8
評価動物数			20	20	20	20	20
死亡動物数			0	0	0	0	2[i]
切迫屠殺動物数			0	0	0	0	0

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
F0 雌（続き）						
一般状態	交配前及び交配期間					
	多尿	0	0	0	17	20
	自発運動の低下	0	0	0	14	20
	流涎	0	0	0	0	16
	被毛の汚れ	0	0	0	0	10
	伏臥位	0	0	0	0	2
	流涙	0	0	0	0	1
	体温低下	0	0	0	0	1
	妊娠期間					
	多尿	0	0	0	10	18
	自発運動の低下	0	0	0	13	18
	流涎	0	0	0	0	17
	被毛の汚れ	0	0	0	0	11
体重（%）[j]	交配前	257 g	−0.8	−1.9	−1.2	+3.9
	妊娠期	333 g	−2.4	−3.6	−3.3	−2.1
体重増加量（%）[k]	交配前	12 g	−8.3	−25	−16.7	+41.7
	妊娠期	36 g	−5.6	−11.1	−8.3	−41.7**
摂餌量（%）[l]	交配前	15.7 g	−4.5	−2.5	+18.5*	+30.6**
	妊娠期	27.2 g	−9.2$	−2.6	−0.7	−1.8
剖検		–	–	–	–	–
平均発情期回数		3.3	3.4	3.1	3.0	1.8**

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照[b]）	0（プラセボ[c]）	12.75	63.75	255
F0 雌（続き）					
生殖能力					
評価雌雄動物数	20	20	20	20	18
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	95.0	100.0
平均交配所要日数	2.5	1.8	2.4	3.3	3.7
妊娠動物数	20	20	20	19	18
受胎率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
平均黄体数	14.1	15.0	15.1	14.6	14.9
平均着床数	13.3	14.6[$]	14.5	14.4	14.4
着床率（%）	93.9	97.9	96.0	98.3	96.7
平均着床前死亡率（%）	6.1	2.1	4.0	1.8	3.4
平均着床後死亡率（%）	2.4	3.0	4.0	5.1	4.4
平均生存胚数	13.0	14.2	14.0	13.6	13.8

−：特記すべき所見なし，NA：該当なし

*p < 0.05，**p < 0.01（陰性対照群に対する有意差は実測値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Dunnett 型の順位検定）

$p < 0.05，$$p < 0.01（陰性対照群に対する有意差は実測値に基づく，F 検定の後，Student の t 検定又は Aspin-Welch t 検定）

[a]: OPC-263 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，50，200 mg/kg/日），[b]: 生理食塩液，[c]: 0% OPC-263 製剤

[d]: ラット 4 週間反復静脈内投与毒性試験（報告書番号 026518）における 4 週データを引用した。

[e]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

[f]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；63.75 mg/kg/日：体重増加量減少が投与 1〜8 日（−45.0%*）；255 mg/kg/日：体重増加量減少が投与 1〜8 日（−50.0%**）。

[g]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；0 mg/kg/日（プラセボ）：摂餌量減少が投与 4 日（−11.3%$$）；63.75 mg/kg/日：摂餌量減少が投与 1 及び 4 日（−15.0%**〜−15.7%**）；255 mg/kg/日：摂餌量減少が投与 1 及び 4 日（−17.2%**〜−61.0%**）。

[h]: 相対重量 = （絶対重量 / 最終体重）× 100。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

[i]: 投与 4 日目に死亡した。

[j]: 投与 15 日及び妊娠 13 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。

[k]: 投与 8〜15 日及び妊娠 7〜13 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；255 mg/kg/日：体重増加量増加が投与 1〜8 日（+125.0%**）；体重増加量減少が妊娠 0〜7 日（−20.6%*）。

[l]: 投与 11 日及び妊娠 12 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通

り；0 mg/kg/日（プラセボ）：摂餌量減少が妊娠 1 及び 5 日（−7.2%$～−12.4%$）；12.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 0，3，5 及び 6 日（−9.3%*～−12.8%*）；63.75 mg/kg/日：摂餌量減少が投与 1，4 日及び妊娠 0 日（−11.8%*～−29.2%**）；255　mg/kg/日：摂餌量減少が投与 1 日（−66.7%**）；摂餌量の増加が妊娠 7 日（+11.9%*）。

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.12.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験　　被験物質：OPC-61815

報告書の題名：Embryo-Fetal Development Study of OPC-61815 Administered Intravenously to Rats
試験計画：ICH S6 (R2)に準拠：適　　投与期間：　妊娠 7～17 日　　報告書番号：024591

動物種/系統：SD ラット　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.2-03
試験（交配）開始週齢：11～12 週齢（妊娠 0 日）　　帝王切開日：妊娠 20 日
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：静脈内　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液

特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雌　　：12.75 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；255 mg/kg/日（生殖）
F_1 胎児　　：63.75 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
F_0 雌						
トキシコキネティクス [d]						
OPC-61815（フリー体）	$C_{0.083h}$ (μg/mL)	NA	NA	15.84	112.1	463.8
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	4.311	30.56	174.4
トルバプタン	C_{max} (μg/mL)	NA	NA	2.141	10.00	34.52
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	5.583	36.26	157.5
妊娠動物数		20	19	20	18	20
死亡動物数		0	0	0	0	1[e]
切迫屠殺動物数		0	0	0	0	0
流産あるいは早産動物数		0	0	0	0	0
全胚吸収数		0	0	0	0	1

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
一般状態	自発運動の低下	0	0	0	0	6
	腹這姿勢	0	0	0	0	6
	閉眼	0	0	0	0	1
	流涙	0	0	0	0	1
	尿による腹部の濡れ	0	0	0	0	1
	膣出血	0	0	0	0	1
	軟便	0	0	0	0	1
体重（%）[f]	妊娠 18 日	353.6 g	+2.4	+0.3	−1.8	−1.8
体重増加量（%）[g]	妊娠 8 日	0.8 g	+50.0	−112.5	−825.0*	−1600.0**
	妊娠 18 日	62.9 g	+9.1	+0.8	−15.9	−14.0
摂餌量（%）[h]	妊娠 7 日	21.7 g	+6.0	−15.2*	−41.5**	−63.6**
	妊娠 17 日	26.2 g	+1.1	−5.7	−5.7	−5.7
剖検		–	–	–	–	–
平均黄体数		15.5	15.4	15.0	14.5	14.8
平均着床数		14.5	14.5	14.3	14.2	14.4
平均着床前死亡率（%）		5.8	5.6	3.8	2.1	2.6
F_1 胎児						
評価母動物数		20	19	20	18	19
生存胎児総数		265	265	265	239	230
平均生存胎児数		13.3	13.9	13.3	13.3	12.1
性比（雄/雌）		1.09	1.01	0.95	0.99	1.15
早期吸収胚数		25	9	21	15	43
後期吸収胚数		0	1	0	1	0
死亡胎児数		0	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		8.9	3.6	7.2	6.5	17.3

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
胎児体重（g）	雄	3.69	3.65	3.67	3.50	2.74**
	雌	3.53	3.44	3.47	3.29	2.58**
外形異常						
総計						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
臍帯ヘルニア						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
内臓異常						
評価胎児数		128	127	0	0	111
総計						
異常児数（平均%）		1 (0.7)	3 (2.6)	NE	NE	4 (6.9)
異常児を有する母体数（%）		1 (5.0)	1 (5.3)	NE	NE	2 (11.1)
心室中隔欠損						
異常児数（平均%）		1 (0.7)	3 (2.6)	NE	NE	4 (6.9)
異常児を有する母体数（%）		1 (5.0)	1 (5.3)	NE	NE	2 (11.1)
迷走右鎖骨下動脈						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE	1 (1.4)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	NE	NE	1 (5.6)
内臓変異						
総計						
異常児数（平均%）		9 (7.0)	8 (6.3)	NE	NE	16 (14.0)
異常児を有する母体数（%）		8 (40.0)	8 (42.1)	NE	NE	10 (55.6)

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照[b]）	0（プラセボ[c]）	12.75	63.75	255
骨格異常					
評価胎児数	137	138	140	124	119
総計					
異常児数（平均%）	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸椎の椎弓欠損，肋骨癒合，肋軟骨部分欠損及び胸骨裂					
異常児数（平均%）	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨格変異					
総計					
異常児数（平均%）	24 (19.3)	27 (20.1)	29 (24.5)	37 (28.9)	34 (33.5)
異常児を有する母体数（%）	13 (65.0)	12 (63.2)	12 (60.0)	15 (83.3)	14 (77.8)
胸椎体二分骨化					
異常児数（平均%）	1 (0.7)	2 (1.5)	6 (8.5)	9 (5.8)	20 (21.8)$$
異常児を有する母体数（%）	1 (5.0)	2 (10.5)	5 (25.0)	2 (11.1)	8 (44.4)
骨化					
骨化数					
頸椎体	0.7	0.5	0.5	0.6	0.2$$
尾椎体	4.1	4.0	4.1	4.0	2.6$$
前肢 中手骨	7.3	7.2	7.4	7.1	5.9$$
前肢 基節骨	0.7	0.4	0.5	0.3	0.0$$
後肢 中足骨	8.0	8.0	8.0	8.0	6.8$$
未骨化骨胎児数					
第 5 胸骨分節	26.9	26.2	20.5	26.5	67.5$$
第 6 胸骨分節	9.8	3.5	5.4	9.0	58.4$$

－：特記すべき所見なし，NA：該当なし，NE：検査せず

**$p < 0.01$（陰性対照群に対する有意差は実測値に基づく，一元配置分散分析の後，Dunnett の検定）

[$$]$p < 0.01$（Wilcoxon の順位和検定）

[a]: OPC-61815 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，50，200 mg/kg/日）

[b]: 生理食塩液

[c]: 0% OPC-61815 製剤

[d]: 妊娠ラットのトキシコキネティクス試験（資料番号 4.2.3.5.2-05，報告書番号 034760）における妊娠 17 日（最終投与日）のデータを引用した。

[e]: 妊娠 13 日に死亡した。

[f]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

[g]: 体重増加量は妊娠 7 日との体重差。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；255 mg/kg/日：体重増加量減少が妊娠 9～11 日及び妊娠 20 日（−17.8%[*]～−240.0%[**]）。

[h]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；12.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 8 日（−13.6%[*]），摂餌量増加が妊娠 18 日（+10.5%[*]）；63.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 8 日（−22.8%[**]），摂餌量増加が妊娠 18 及び 19 日（+9.8%[*]～+10.8%[**]）；255 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 8～12 日（−9.0%[*]～−36.8%[**]），摂餌量増加が妊娠 18 及び 19 日（+12.3%[**]～+16.8%[**]）。なお，12.75 mg/kg/日については，摂餌量減少は軽度であり，体重に影響が認められなかったため，毒性学的に意義はないと判断した。

2.6.7.12.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験　　被験物質：OPC-61815

報告書の題名：Embryo-Fetal Development Study of OPC-61815 Administered Intravenously to Rabbits
試験計画：ICH S6 (R2)に準拠：適　　投与期間：　妊娠 6～18 日　　報告書番号：024668

動物種/系統：NZW ウサギ　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.2-04
試験（交配）開始週齢：18～21 週齢（妊娠 0 日）　　帝王切開日：妊娠 28 日
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：静脈内　　GLP 適用：適
溶媒/投与形態：注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液

特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雄　：12.75 mg/kg 未満（一般毒性学的影響）；63.75 mg/kg（生殖）
F_1 胎児　：63.75 mg/kg

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
母体						
トキシコキネティクス [d]						
OPC-61815	C_{0h} (μg/mL)	NA	NA	58.38	328.3	1241
（フリー体）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	27.25	183.9	975.6
トルバプタン	C_{max} (μg/mL)	NA	NA	1.008	6.569	26.78
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	2.098	14.42	80.75
妊娠動物数		19	19	21	18	19
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	0	2[e]
流産動物数		0	1	1	0	2[f]
早産動物数		0	0	0	0	0
全胚吸収例		0	0	0	0	1

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
一般状態	自発運動の低下	0	0	0	0	1
	腹這姿勢	0	0	0	0	1
	削痩	0	0	0	0	2
	軟便	0	0	0	0	1
	肛門周囲の汚れ	0	0	0	0	1
	投与部位（耳介）の変色	0	0	0	0	10
	投与部位（耳介）の腫脹	0	0	0	0	6
体重（%）[g]	妊娠 19 日	3.627 kg	−1.2	−0.7	−2.2	−7.4**
体重増加量（%）[h]	妊娠 9 日	−0.005 kg	−200.0	−960.0**	−1280.0**	−2320.0**
	妊娠 19 日	0.127 kg	−46.5	−29.9	−61.4	−114.2**
摂餌量（%）[i]	妊娠 6 日	149.2 g/日	−7.5	−24.1**	−27.7**	−62.1**
	妊娠 18 日	139.8 g/日	−23.9#	−6.9	−13.2	−39.3**
剖検		–	–	–	–	–
平均黄体数		9.8	9.6	9.0	9.1	9.4
平均着床数		9.0	8.3	7.3	8.3	8.7
平均着床前死亡率（%）		7.8	13.9	19.0	7.4	6.6
F_1 胎児						
評価母動物数		19	18	20	18	15
生存胎児総数		158	142	140	146	112
平均生存胎児数		8.3	7.9	7.0	8.1	7.5
性比（雄/雌）		1.29	1.29	1.06	1.12	1.29
早期吸収胚数		6	1	5	3	14
後期吸収胚数		7	6	1	1	4
死亡胎児数		0	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		7.1	3.7	4.5	2.9	16.2

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
胎児体重（g）	雄	34.17	33.63	35.26	34.58	32.15
	雌	32.24	34.43	33.33	32.69	31.86
外形異常						
総計						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.1)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
唇裂及び口蓋裂						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
短尾						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
手関節の屈曲拘縮						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
内臓異常						
評価胎児数		158	142	0	146	112
総計						
異常児数（平均%）		6 (3.7)	6 (3.8)	NE	0 (0.0)	4 (4.0)
異常児を有する母体数（%）		4 (21.1)	5 (27.8)	NE	0 (0.0)	4 (28.6)
心室中隔欠損						
異常児数（平均%）		1 (0.7)	2 (1.3)	NE	0 (0.0)	2 (2.3)
異常児を有する母体数（%）		1 (5.3)	2 (11.1)	NE	0 (0.0)	2 (14.3)
右心室形成不全						
異常児数（平均%）		0 (0.0)	1 (0.8)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）		0 (0.0)	1 (5.6)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照[b]）	0（プラセボ[c]）	12.75	63.75	255
迷走右鎖骨下動脈					
異常児数（平均%）	2 (1.3)	1 (0.6)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	1 (5.3)	1 (5.6)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
大動脈弓離断					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (0.9)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (7.1)
大静脈後尿管					
異常児数（平均%）	3 (1.7)	3 (1.9)	NE	0 (0.0)	2 (1.7)
異常児を有する母体数（%）	2 (10.5)	3 (16.7)	NE	0 (0.0)	2 (14.3)
内臓変異					
総計					
異常児数（平均%）	47 (31.5)	35 (25.6)	NE	33 (22.3)	44 (38.6)
異常児を有する母体数（%）	18 (94.7)	15 (83.3)	NE	16 (88.9)	13 (92.9)
骨格異常					
評価胎児数	158	142	0	146	112
総計					
異常児数（平均%）	3 (2.6)	1 (0.8)	NE	1 (0.7)	3 (3.2)
異常児を有する母体数（%）	3 (15.8)	1 (5.6)	NE	1 (5.6)	3 (21.4)
鼻骨変形，切歯骨形態異常及び口蓋骨形態異常					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	1 (0.8)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	1 (5.6)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
胸椎の椎体癒合，椎弓癒合及び椎体変形					
異常児数（平均%）	1 (1.3)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	1 (5.3)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
腰椎体癒合					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	1 (0.7)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	1 (5.6)	0 (0.0)
腰椎の半椎					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	1 (0.7)	1 (1.0)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	1 (5.6)	1 (7.1)
尾椎体癒合					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (1.4)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (7.1)
尾椎骨癒合					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (1.0)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (7.1)
肋骨癒合					
異常児数（平均%）	2 (2.1)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	2 (10.5)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
肋骨分岐					
異常児数（平均%）	1 (0.5)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	1 (5.3)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
肋軟骨癒合					
異常児数（平均%）	1 (0.5)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (0.7)
異常児を有する母体数（%）	1 (5.3)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (7.1)
肋骨変形					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (1.0)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (7.1)

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	255
胸骨核列癒合及び胸骨変形					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (0.7)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (7.1)
鋸歯状胸骨					
異常児数（平均%）	0 (0.0)	1 (0.8)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数（%）	0 (0.0)	1 (5.6)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
骨格変異					
総計					
異常児数（平均%）	114 (71.9)	114 (81.5)	NE	110 (76.5)	86 (77.6)
異常児を有する母体数（%）	19 (100.0)	18 (100.0)	NE	18 (100.0)	14 (100.0)
骨化					
骨化数					
前肢 基節骨	7.7	7.5	NE	7.8	7.3[$]

−：特記すべき所見なし，NA：該当なし，NE：検査せず，

**p < 0.01（陰性対照群に対する有意差は実測値に基づく，一元配置分散分析の後，Dunnett の検定）

[$]p < 0.05（Wilcoxon の順位和検定）

[#]p < 0.05（F 検定の後，Student の t 検定）

[a]: OPC-61815 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，50，200 mg/kg/日），[b]: 生理食塩液，[c]: 0% OPC-61815 製剤

[d]: 妊娠ウサギのトキシコキネティクス試験（資料番号 4.2.3.5.2-06，報告書番号 034761）における妊娠 18 日（最終投与日）のデータを引用した。

[e]: 妊娠 17 日に 1 例死亡，妊娠 23 日に 1 例切迫屠殺した。

[f]: 妊娠 20 日及び 28 日に流産した。

[g]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；255 mg/kg/日：体重減少が妊娠 7〜18，20〜27 日（−5.1%[*]〜−7.5%[**]）。

[h]: 体重増加量は妊娠 6 日との体重差。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；12.75 mg/kg/日：体重増加量減少が妊娠 10〜12 日（−273.7%[*]〜−4600.0%[**]）；63.75 mg/kg/日：体重増加量減少が妊娠 7，8，10〜15 日（−107.1%[*]〜−7700.0%[**]）；255 mg/kg/日：体重増加量減少が妊娠 7，8，10〜16，18，20〜23 日（−90.1%[**]〜−12300.0%[**]）。

[i]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；0 mg/kg/日（プラセボ）：摂餌量減少が妊娠 19 日（−18.9%[*]）；12.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 7〜11 日（−15.7%[*]〜−22.6%[**]）；63.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 7〜12 日（−26.2%[**]〜−28.3%[**]）；255 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 7〜15，17，18 日（−30.5%[**]〜−53.7%[**]）。

2.6.7.13　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

被験物質：OPC-61815

報告書の題名：Study for Effects of OPC-263 on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function by Intravenous Administration in Rats
試験計画：ICH S5(R2)に準拠：適　　投与期間：　妊娠 7 日～分娩後 20 日　　報告書番号：034676

動物種/系統：SD ラット　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.5.3-01
試験（投与）開始週齢：12～13 週齢　　投与方法：静脈内
溶媒/投与形態：注射用水及び 0% OPC-263 製剤/溶液　　GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　同腹児数の調整/非調整：4 匹/性/腹
特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雌　　：12.75 mg/kg（一般毒性学的影響）；12.75 mg/kg（生殖）
F_1 雌雄　　：12.75 mg/kg

投与量（mg/kg/日）[a]		0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	127.5
F_0 雌						
トキシコキネティクス [d]						
OPC-61815	$C_{0.083h}$ (μg/mL)	NA	NA	15.84	112.1	275.9
（フリー体）	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	4.311	30.56	75.54
トルバプタン	C_{max} (μg/mL)	NA	NA	2.141	10.00	17.36
	AUC_{24h}（μg·h/mL）	NA	NA	5.583	36.26	83.91
妊娠動物数		20	20	19	20	20
死亡及び切迫屠殺動物数		0	0	0	0	1[e]
流産あるいは全胚吸収数		0	0	0	0	0
出産時全児死亡母動物数		0	0	0	0	3

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]			0（陰性対照[b]）	0（プラセボ[c]）	12.75	63.75	127.5
一般状態	妊娠期	膣出血	0	0	0	0	8
	授乳期		–	–	–	–	–
体重（%）[f]		妊娠期	413.6 g	−1.3	−1.9	−2.0	−3.0
		授乳期	343.4 g	+0.8	+0.8	+6.0**	+11.7**
体重増加量（%）[g]		妊娠期	145.6 g	−3.8	−4.9	−5.5	−8.2
		授乳期	25.2 g	+42.9$	+59.1*	+80.2**	+121.8**
摂餌量（%）[h]		妊娠期	26.2 g	−5.7	−5.3	−1.5	−17.2**
		授乳期	76.0 g	+3.8	+15.9**	+18.2**	−4.2
剖検			–	–	–	–	–
平均妊娠期間（日）			21.88	21.93	22.08	22.08	22.47**
出産率（%）[i]			100.0	100.0	100.0	95.0	80.0
分娩・哺育	未分娩		0	0	0	1	0
	難産		0	0	0	0	1
	哺育不良/全出生児の死亡		0	0	0	3	2
F1 出生児（離乳前）							
評価 F0 母動物数			20	20	19	19	19
平均着床数			14.0	14.9	15.1	15.1	14.8
平均出産児数			13.3	13.4	14.0	14.1	12.2
平均出生児数			13.2	13.0	13.9	13.8	10.3
死産児を有する母体数			0	0	0	0	3
出生率（%）[j]			94.04	87.73	91.95	91.67	69.82
出生 0 日生存率（%）[k]			99.36	96.90	99.32	98.52	75.00**
出生 4 日後生存率（%）[l]			97.64	98.29	97.79	84.03	79.92**
離乳率[m]			98.75	95.00	100.00	94.12	100.00

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]			0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	127.5
F1 出生児（離乳前）							
性比（雄/全出生児）			0.49	0.55	0.47	0.54	0.50
体重（%）[n]	出生時	雄	6.82 g	−0.6	+0.3	−5.3	−11.3**
		雌	6.47 g	−1.4	−1.4	−4.8	−15.3**
	離乳時	雄	56.48 g	+3.1	+3.8	−4.5	−27.2**
		雌	54.60 g	+2.5	+1.5	−3.7	−26.4**
外形異常を有する出生児（%）			0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
一般状態			–	–	–	–	–
身体発育分化 [o]							
耳介展開	雄（%）	生後 4 日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）	生後 4 日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
切歯萌出	雄（%）	生後 11 日	64.6	96.3$$	78.5	81.6	61.1
		生後 13 日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）	生後 11 日	68.8	92.5$	78.9	86.4	69.6
		生後 13 日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
眼瞼開裂	雄（%）	生後 14 日	65.0	72.1	93.0*	95.3*	63.9
		生後 16 日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）	生後 14 日	70.0	74.0	97.4*	92.2	71.9
		生後 16 日	98.8	100.0	100.0	100.0	100.0
		生後 17 日	100.0	NA	NA	NA	NA
感覚機能 [p]							
正向反射	雄（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
背地走性	雄	生後 5 日	1.30	1.35	1.42	1.09	1.29
		生後 10 日	3.68	3.53	3.66	3.69	3.57
		生後 15 日	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]			0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	127.5
背地走性	雌	生後 5 日	1.18	1.38	1.21	1.26	1.36
		生後 10 日	3.68	3.65	3.82	3.81	3.46
		生後 15 日	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
瞳孔反射	雄（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
プレイヤー反射	雄（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
痛覚反応	雄（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	雌（%）		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
離乳時剖検			–	–	–	–	–
F1 雄（離乳後）							
評価動物数			40	40	38	32	28
一般状態			–	–	–	–	–
体重 [q]			452.4 g	+0.2	−1.0	−1.9	−8.8*
行動・学習検査							
評価動物数			20	20	19	16	14
オープンフィールド試験 [r]			–	–	–	–	–
水迷路 [s]			–	–	–	–	–
剖検			–	–	–	–	–
生殖機能検査							
評価動物数			20	20	19	16	14
包皮の分離 [t]			–	–	–	–	–
交尾動物数			20	19	18	16	14
交尾率（%）			100.0	95.0	94.7	100.0	100.0
受胎動物			19	16	18	12	12
受胎率（%）			95.0	84.2	100.0	75.0	85.7

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	127.5
剖検	–	–	–	–	–
F1 雌（離乳後）					
評価動物数	40	39	38	32	27
一般状態	–	–	–	–	–
体重 [u]	280.1 g	−0.6	−2.1	−1.2	−6.7
行動・学習検査					
評価動物数	20	19	19	16	13
オープンフィールド試験 [r]	–	–	–	–	–
水迷路 [s]	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–
生殖機能検査					
評価動物数	20	20	19	16	14
膣開口 [v]	–	–	–	–	–
平均交配所要日数	4.4	3.7	4.2	2.7	2.8
交尾動物数	20	19	18	16	14
交尾率（%）	100.0	95.0	94.7	100.0	100.0
妊娠動物数	19	16	18	12	12
受胎率（%）	95.0	84.2	100.0	75.0	85.7
一般状態	–	–	–	–	–
体重 [w]	396.1	+0.8	−2.2	−2.5	−6.3
剖検	–	–	–	–	–
平均黄体数	14.6	15.3	15.6	15.1	15.5
平均着床数	13.4	14.6	15.3*	14.3	15.3
平均着床率（%）	90.7	92.2	98.2	94.8	98.9
平均着床前死亡率（%）	9.3	7.8	1.8	5.3	1.1

（続く）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（陰性対照 [b]）	0（プラセボ [c]）	12.75	63.75	127.5
平均着床後死亡率（%）	9.9	9.9	6.7	10.0	6.6
平均生存胚数	12.2	13.9	14.3*	12.8	14.3

−：特記すべき所見なし，NA：該当なし

*P < 0.05, **p < 0.01（陰性対照群に対する有意差は実測値に基づく，Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Miller の検定）

$p < 0.05，$$p < 0.01（F 検定の後，Student あるいは Welch の t 検定）

[a]: OPC-61815 としての投与量（トルバプタンとして 0，0，10，50，100 mg/kg/日），[b]: 生理食塩液，[c]: 0% OPC-61815 製剤

[d]: 妊娠ラットのトキシコキネティクス試験（資料番号 4.2.3.5.2-05，報告書番号 034760）における妊娠 17 日（最終投与日）のデータを引用した。

[e]: 妊娠 23 日の分娩中に死亡した。

[f]: 妊娠 20 日及び分娩後 21 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；127.5 mg/kg/日：体重減少が妊娠 8 日（−4.2%*）；体重増加が分娩後 4，7，10，14 及び 17 日（+4.8%*～+8.6%**）。

[g]: 妊娠 0～20 日及び分娩後 0～21 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；63.75 mg/kg/日：体重増加量減少が妊娠 7～12 日（−38.5%**）；127.5 mg/kg/日：体重増加量減少が妊娠 7～12 日（−34.6%*）；体重増加量増加が分娩後 14～21 日（+107.4%**）。

[h]: 妊娠 18～19 日及び分娩後 20～21 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；0 mg/kg/日（プラセボ）：摂餌量減少が妊娠 7～8 日，12～13 日及び 16～17 日（−6.6%$～−9.4%$$）；12.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 7～8 日（−20.9%**）；63.75 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 7～8 日及び 8～9 日（−23.7%**～−50.6%**）；127.5 mg/kg/日：摂餌量減少が妊娠 7～8 日，8～9 日，10～11 日及び 12～13 日（−13.6%**～−67.2%**）。

[i]:（出生児分娩母体数/妊娠動物数）× 100

[j]:（出生日の生存児数/着床痕数）× 100

[k]:（出生日の生存児数/出生日の出産児数）× 100

[l]:（生後 4 日の淘汰前の生存児数/出生日の生存児数）× 100

[m]:（生後 21 日の生存児数/生後 4 日の淘汰後の生存児数）× 100

[n]: 陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。表に示さなかった有意差は次の通り；63.75 mg/kg/日：体重減少が生後 17 日（雄で−9.0%*，雌で−8.3%*）；127.5 mg/kg/日：体重減少が生後 4，7，10，14 及び 17 日（雄で−14.0%*～−27.6%**，雌で−15.2%**～−27.2%**）。

[o]: 耳介展開は生後 4 日，切歯萌出は生後 11 及び 13 日，眼瞼開裂は生後 14，16 及び 17 日に検査を実施した。陽性率の平均値（%）で表す。

[p]: 正向反射は生後 1 日，背地走性は生後 5，10 及び 15 日，瞳孔反射，プレイヤー反射及び痛覚反射は生後 20 日に検査を実施した。背地走性はグレードスコアの平均値，その他は陽性率の平均値（%）で表す。

[q]: 生後 70 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。F1 出生児のうち生殖機能検査用の動物に関するデータ。表に示さなかった有意差は次の通り；127.5 mg/kg/日：体重減少が生後 28，35 及び 56 日（−10.0%*～−18.5%*）。行動検査用の F1 出生児についても 127.5 mg/kg/日で有意な体重減少が生後 28，35，42，49，56，63 及び 70 日に認められた（−13.8%**～−22.4%**）。

[r]: オープンフィールド試験を生後 4～5 週に実施した。

[s]: Biel 型水迷路を生後 6～7 週に実施した。

[t]: 包皮分離は生後 45～69 日に検査を実施した。
[u]: 生後 70 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。F1 出生児のうち生殖機能検査用の動物に関するデータ。表に示さなかった有意差は次の通り；127.5 mg/kg/日：体重減少が生後 28，35，42 及び 49 日（−10.2%**～−20.2%**）。行動検査用の F1 出生児についても 127.5 mg/kg/日で有意な体重減少が生後 28，35，42，49，56，63 及び 70 日に認められた（−9.7%*～−19.7%**）。
[v]: 膣開口は生後 35 及び 40 日に検査を実施した。
[w]: 妊娠 15 日。陰性対照群は平均値，その他の群は対照群との差を%で示した。統計学的有意差検定は実測値に基づく。

2.6.7.14　幼若動物を用いた試験

OPC-61815 は，幼若動物を用いた試験を実施していない。

2.6.7.15　局所刺激性試験

被験物質：OPC-61815

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
血管刺激性試験							
ウサギ/NZW	静脈内：後耳介静脈に 0.05 mL 注入し，3 分間貯留（注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液）	3 日間	0%（生理食塩液及び 0% OPC-61815 製剤），0.6375%，2.55%（トルバプタンとして 0.5%，2%）	雄 5	府川らの方法に準じて実施した。 肉眼的観察では，2.55%で投与 2 日目に充血が，最終投与翌日に硬結が認められた。生理食塩液投与でも，最終投与翌日に充血が認められた。 病理組織学的検査では，2.55%で軽度の血栓が認められた。また，極軽度あるいは軽度な血管周囲の出血，水腫，線維増殖及び炎症性細胞浸潤が認められたが，これら所見は生理食塩液，0%及び 0.6375%投与でも認められる変化であった。したがって，OPC-61815 は 0.6375%まで血管刺激性を示さなかった。	020704	4.2.3.6-01

2.6.7.16　その他の毒性試験

2.6.7.16.1　その他の毒性試験　　重要な試験（1）

被験物質：OPC-61815

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
①光安全性試験：BALB/3T3 細胞を用いた光毒性試験							
BALB/3T3 細胞	in vitro （DMSO に溶解）	1 時間処理後，50 分間光照射又は非照射	用量設定試験 光照射，非照射ともに 0（DMSO），0.013，0.064，0.32，1.6，8.0，40，200，1000 µg/mL 本試験 光照射，非照射ともに 0（DMSO），7.8，16，31，63，130，250，500，1000 µg/mL	各濃度 4 ウェル	用量設定試験 最高濃度である 1000 µg/mL での細胞生存率は UVA 非照射及び照射下で 105.1%及び 108.8%であった。 本試験 最高濃度である 1000 µg/mL での細胞生存率は UVA 非照射及び照射下で 95.6%及び 101.0%であった。IC_{50} 及び Photo Irritation Factor を算出できず，光毒性の判定はできなかったが，最高濃度である 1000 µg/mL まで細胞毒性は認められなかったことから，本試験条件では OPC-61815 に光毒性はないと考えられた。	025082	4.2.3.6-02
②ヒト血液を用いた溶血性試験							
ヒト血液	*In vitro* 被験物質と血液を容積比 10：1 で混和 （注射用水及び 0% OPC-61815 製剤/溶液）	30 分	OPC-61815：0.6375%，1.275%，2.55%（トルバプタンとして 0.5%，1%，2%） 陰性対照：生理食塩液 陽性対照：注射用水	試料 5/群（健康成人男性 5 名から採血）	2.55%まで溶血は認められなかった。	020702	4.2.3.7.7-01