MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6 毒性試験の概要文

持田製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文....4
2.6.6.1 まとめ....4
2.6.6.2 単回投与毒性試験....4
2.6.6.3 反復投与毒性試験....4
2.6.6.4 遺伝毒性試験....4
2.6.6.5 がん原性試験....4
2.6.6.6 生殖発生毒性試験....4
2.6.6.7 局所刺激性試験....4
2.6.6.8 その他の毒性試験....4
2.6.6.8.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験....4
2.6.6.8.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験....6
2.6.6.8.3 哺乳類の培養細胞を用いた EPA-E 不純物の染色体異常試験....7
2.6.6.9 考察および結論....7
2.6.6.9.1 不純物....7
2.6.6.9.2 トキシコキネティクス....7
2.6.6.10 参考文献....8

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
ALP	Alkaline phosphatase activity	アルカリホスファターゼ活性
ALT	Alanine aminotransferase activity	アラニンアミノトランスフェラーゼ活性
AST	Aspartate aminotransferase activity	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
EPA	Icosapentaenoic acid	イコサペント酸
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
EPA-E ARS	EPA-E added relative substances	類縁物質高含量含有 EPA-E
GLP	Good laboratory practice	安全性に関する非臨床試験の実施の基準
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

MND-2119 を用いた新たな毒性試験は実施していない。MND-2119 製剤不純物の DNA 反応性（変異原性）評価については 2.3.P.5.5 項に記載した。なお、既存製剤承認後に GLP 基準下での追加評価として、類縁物質高含量含有 EPA-E（以下、EPA-E ARS）を用いた 4 週間反復投与毒性試験、復帰突然変異試験および染色体異常試験を実施した。

雌雄の Sprague-Dawley ラットに EPA-E ARS および EPA-E を 1 日 1 回 4 週間経口投与した結果、EPA-E ARS 投与群に認められた毒性変化は同用量の EPA-E 投与群と同等であり、雌雄の無毒性量は EPA-E ARS 投与群および EPA-E 投与群のいずれも 1.0 g/kg/日であった。EPA-E ARS および EPA-E を用いて復帰突然変異試験および染色体異常試験を実施した結果、EPA-E ARS に変異原性はなく、EPA-E との違いも認められなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験

（資料番号4.2.3.7.6.1、2.6.7.16.1項）

EPA-E ARSまたはEPA-Eを雌雄のSprague-Dawleyラットに1日1回4週間経口投与し（投与量：0、0.3、1.0、6.0 g/kg/日、雌雄各10例/群）、毒性変化を比較した。被験物質は希釈せずに投与し、投与容量は各被験物質の比重と純度に基づいて調整した。主な検査および評価項目として、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、

剖検、器官重量、病理組織学的検査を実施した。また、サテライト群でTK試験も併せて実施した（雌雄各4例/群）。

本試験において死亡例および瀕死期屠殺例は認められなかった。一般状態観察では、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雌雄で被毛の黄褐色化および肛門からの油状物質の漏出が認められ、雄では摂餌量の減少に伴う体重増加量の減少ならびに摂水量の増加も認められた。

尿検査では、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雌雄において尿中タンパク質陽性例が認められ、血液生化学的検査でBUNの軽度な増加も認められた。EPA-E ARSおよびEPA-Eの0.3および1.0 g/kg/日投与群においても尿中タンパク質陽性を示す個体が認められたが、これらの投与群では腎機能の指標であるBUNやクレアチニンに変化はなく、腎臓の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連した変化は認められなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。また、EPA-E ARSおよびEPA-Eのいずれの投与群においても、尿中ケトン体陽性を示す個体が認められたが、脂肪酸であるEPA-Eを大量に投与されたことによって、その代謝物としてケトン体が生成された可能性が考えられることから[1)]、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。

血液学的検査では、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雌雄で白血球数、リンパ球数、好中球数および好塩基球数の増加、雌で単球数の増加が認められた。同用量では肛門からの油状物質の漏出が認められ、病理組織学的検査で表皮の肥厚が観察されていることから、先に実施したEPA-Eの亜急性毒性試験[2)]と同様、漏出した被験物質による二次的な変化と考えられた。EPA-E ARSの6.0 g/kg/日投与群の雌雄およびEPA-Eの1.0 g/kg/日以上の投与群の雄で網赤血球比率の減少が認められたが、赤血球パラメータに変化がないことから、毒性学的意義がない変化と判断した。また、トロンビン時間の延長がEPA-E ARSの6.0 g/kg/日投与群の雄で認められたが、他の凝固系パラメータに変化はなく、同用量のEPA-E投与群との間にも差はなかった。

血液生化学的検査では、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雌雄でALP、ALTおよびASTの増加が認められた。ALPの増加についてはEPA-E ARSの0.3および1.0 g/kg/日投与群の雄でも認められたが、試験施設の背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義の乏しい変化と判断した。一方、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雌雄で認められたALPの増加は背景データの上限あるいはそれ以上であったことから毒性所見と判断したが、大量の脂質を吸収すると小腸性ALPアイソザイムが増加することが報告されていることから[3)]、先に実施されたEPA-Eの亜急性毒性試験[2)]と同様、脂肪酸である被験物質の大量投与による影響と考えられた。ASTの増加はEPA-E ARSの1.0 g/kg/日投与群の雄、ALTの増加はEPA-E ARSおよびEPA-Eの0.3および1.0 g/kg/日投与群の雌雄でも認められたが、病理組織学的検査では肝細胞の壊死などの退行性変化は認められず、試験施設の背景データの範囲内であったことから、これらの変化は毒性学的意義の乏しい変化と判断した。一方、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雌雄で認められたALTの増加は試験施設の背景データの範囲を超えていたため、毒性所見と判断した。しかしながら、血中および肝臓中のASTおよびALTは脂肪酸代謝

（β酸化）の亢進によって増加することが報告されていることから[4]、ASTおよびALTの増加は肝細胞で大量の脂質（被験物質）の代謝が行われたことに起因すると推察された。総コレステロールおよびリン脂質の減少がEPA-E ARSおよびEPA-Eの全投与群、中性脂肪の減少がEPA-Eの1.0 g/kg/日投与群の雄ならびにEPA-ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雄で認められたが、これらの変化は高脂血症治療薬としてのEPA-Eの薬理作用によるものと考えられたため、毒性学的意義はないと判断した。また、EPA-E ARSとEPA-E投与群の比較では、EPA-E ARS投与群の変化がやや強い項目があったが、投与量をEPA-E濃度で設定したため、EPA-E含量が相対的に低いEPA-E ARS投与群の投与容量がEPA-E投与群の約1.3倍であった影響と考えられた。

病理組織学的検査では、極く軽度の膵臓のチモーゲン顆粒の減少がEPA-E ARSの6.0 g/kg/日投与群の雌雄およびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群の雄で認められた。チモーゲン顆粒減少の機序は明らかではなかったが、腺房細胞の壊死等の退行性変化は認められず、チモーゲン顆粒自体の性状は対照群と同様であったことから、膵臓への影響は最小限と考えられた。膵臓以外にもいくつかの臓器において極く軽度または軽度な所見がEPA-E ARSおよびEPA-Eの1.0もしくは6.0 g/kg/日投与群で認められたが、脂肪酸である被験物質の大量投与（小葉辺縁部肝細胞の微細脂肪滴増加および肝臓重量の増加）、被験物質の薬理作用である脂質低下（副腎皮質束状帯、ハーダー腺腺房細胞および胸部大動脈周囲褐色脂肪の空胞減少）、もしくは肛門からの油状物質（被験物質）の漏出（表皮の肥厚）による二次的変化と考えられた。

TK試験では、増加率は投与量比より低かったものの、EPA-E ARSおよびEPA-E投与群の雌雄で投与用量の増加に伴い血漿中EPAのC_{max}および$AUC_{0\text{-}24h}$が増加した。また、反復投与の結果、EPA-E ARSおよびEPA-E投与群の雌雄いずれも$AUC_{0\text{-}24h}$が軽度に増加した。群間の比較では、6.0 g/kg/日投与群の雌を除いたいずれの用量においてもEPA-E ARS投与群とEPA-E投与群の間に顕著な差はなかった。

以上の結果から、EPA-E ARSおよびEPA-Eの6.0 g/kg/日投与群では、摂餌量の減少による体重増加の抑制、摂水量の増加、肝臓および腎臓機能への影響、ならびに膵臓へのわずかな影響が観察された。しかしながら、これらの変化は、EPA-E ARS投与群とEPA-E投与群の間で大きな違いはなく、EPA-E不純物の毒性学的懸念は認められなかった。また、1.0 g/kg/日以下の投与群では、EPA-E ARSおよびEPA-Eのいずれも毒性所見は観察されなかった。したがって、本試験におけるEPA-E ARSおよびEPA-Eの無毒性量は、雌雄いずれも1.0 g/kg/日と推定され、EPA-Eに含まれる不純物が毒性学的影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.6.6.8.2 細菌を用いたEPA-E不純物の復帰突然変異試験

（資料番号4.2.3.7.6.2、2.6.7.16.2項）

菌株はヒスチジン要求性突然変異を持つネズミチフス菌株としてTA1535、TA1537、TA98およびTA100、トリプトファン要求性突然変異を持つ大腸菌株としてWP2*uvrA*を用い、プレインキュベーション法で代謝活性化によらない場合および代謝活性化による場合の復帰突然変異試験を用量設定試験と本試験2回で実施した。

用量設定試験の結果より、代謝活性化によらない場合、EPA-E ARSは9.77～5000 μg/プレー

トの範囲で計10用量（2倍公比）、EPA-Eは39.1～5000 μg/プレートの範囲で計8用量（2倍公比）を設定し、溶媒および陽性対照群を設けた。また、代謝活性化による場合、EPA-E ARSおよびEPA-Eはいずれも2.44～5000 μg/プレートの範囲で計12用量（2倍公比）を設定し、溶媒および陽性対照群を設けた。

1回目および2回目のいずれの試験においても、代謝活性化の有無にかかわらず、EPA-E ARS群およびEPA-E群では溶媒群と比較して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照群では各菌株において復帰変異コロニー数の増加が認められた。したがって、EPA-E ARSに変異原性はなく、EPA-Eとも違いは認められなかった。

2.6.6.8.3 哺乳類の培養細胞を用いたEPA-E不純物の染色体異常試験

（資料番号4.2.3.7.6.3、2.6.7.16.3項）

チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いて、代謝活性化によらない場合および代謝活性化による場合の染色体異常試験を実施した。EPA-E ARSおよびEPA-Eは5.17～41.4 μg/mLの範囲で計4用量（2倍公比）を設定し、溶媒および陽性対照群を設けた。

各被験物質のいずれの用量においても構造染色体異常の指標であるギャップを除いた構造的染色体異常の発生率（TA値）は5%未満であったため、EPA-E ARSおよびEPA-Eの構造的染色体異常の誘導性は陰性と判断した。また、各被験物質のいずれの用量においても倍数体染色体異常の発生率も5%未満であったため、EPA-E ARSおよびEPA-Eの倍数体染色体異常の誘導性は陰性と判断した。したがって、EPA-E ARSに染色体異常誘発性はなく、EPA-Eとも違いは認められなかった。

2.6.6.9 考察および結論

2.6.6.9.1 不純物

EPA-E不純物の一般毒性および変異原性はEPA-Eと同様であったことから、EPA-E原薬に含まれる不純物が毒性学的影響を示す可能性は低いと考えられた。

MND-2119製剤中の変異原性不純物評価の結果、潜在的発がんリスクを低減するためのDNA反応性不純物の管理について、新たな対応は不要であると判断した（2.3.P.5.5項）。

2.6.6.9.2 トキシコキネティクス

EPA-E不純物のラット4週間反復投与毒性試験およびMND-2119の第I相単回・反復投与試験（試験番号MND2119N12）における血漿中EPA曝露量を2.6.7.3.1項に示した。

ラット4週間反復投与毒性試験における最高用量の血漿中EPA曝露量はMND-2119の臨床最高用量（4 g/日）を11日間反復投与した際の曝露量を超えており、EPA-E ARSにはEPA-Eの数倍の類縁物質が含有されていることから（2.6.7.4項）、EPA-E不純物の毒性評価は妥当であったと判断した。

2.6.6.10 参考文献

1) Ganong WF. Review of Medical Physiology, Twenty-Second Edition. McGraw-Hill Companies, Singapore. 2005; 298-311.

＜資料番号4.3.5.1＞

2) 渋谷靖義, 黒川美佐男, 井上憲一, 浜田悦昌, 矢島権八. 5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid ethyl ester（EPA-E）の毒性研究（第2報）ラットにおける亜急性毒性試験. 医薬品研究. 1989;20:808-25.

＜資料番号4.3.5.2＞

3) Langman MJS, Leuthold E, Robson EB, Harris J, Luffman JE, Harris H. Influence of diet on the "intestinal" component of serum alkaline phosphatase in people of different ABO blood groups and secretor status. Nature. 1966;212:41-3.

＜資料番号4.3.5.3＞

4) Kobayashi A, Suzuki Y, Kuno H, Sugai S, Sakakibara H, Shimoi K. Effects of fenofibrate on plasma and hepatic transaminase activities and hepatic transaminase gene expression in rats. J Toxicol Sci. 2009;34:377-87.

＜資料番号4.3.5.4＞

MND-2119

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験の概要表

持田製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験の概要表 4
2.6.7.1 毒性試験 一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表 6
2.6.7.3.1 血漿中 EPA 曝露量 6
2.6.7.4 毒性試験 被験物質ロット一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 8
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 8
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 8
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 8
2.6.7.10 がん原性試験 8
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 8
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験 8
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 9
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験 9
2.6.7.15 局所刺激性試験 9
2.6.7.16 その他の毒性試験 10
2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験 10
2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験 18
2.6.7.16.3 哺乳類の培養細胞を用いた EPA-E 不純物の染色体異常試験 30

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
ALP	Alkaline phosphatase activity	アルカリホスファターゼ活性
ALT	Alanine aminotransferase activity	アラニンアミノトランスフェラーゼ活性
AST	Aspartate aminotransferase activity	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CoA	Certificate of analysis	試験成績書（分析証明書）
EPA-E	Ethyl icosapentate	イコサペント酸エチル
EPA-E ARS	EPA-E added relative substances	類縁物質高含量含有 EPA-E
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLP	Good laboratory practice	安全性に関する非臨床試験の実施の基準
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験 一覧表

被験物質：EPA-E、EPA-E ARS

試験の種類	動物種・系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
その他の毒性試験								
不純物ラット4週間反復投与毒性試験	Sprague-Dawley ラット	経口	28日間	EPA-E および EPA-E ARS： 0、0.3、1.0、6.0 g/kg/日	適	[redacted]研究所	[redacted]7476	4.2.3.7.6.1
不純物 Ames 試験	*Salmonella typhimurium*： TA1535、TA1537、TA98、TA100 *Escherichia coli*：WP2*uvrA*	*In vitro*	48時間	EPA-E および EPA-E ARS： S9 Mix -；9.77～5000 µg/プレート S9 Mix +；2.44～5000 µg/プレート	適	[redacted]研究所	[redacted]1319	4.2.3.7.6.2
不純物染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	*In vitro*	6または24時間	EPA-E および EPA-E ARS： 5.17、10.3、20.7、41.4 µg/mL	適	[redacted]研究所	[redacted]G094	4.2.3.7.6.3

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

被験物質：EPA-E、EPA-E ARS

試験の種類	動物種	例数	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	資料番号
不純物ラット 4 週間反復投与毒性試験	Sprague-Dawley ラット	雄 4 例/群 [a] 雌 4 例/群 [a]	経口	EPA-E および EPA-E ARS：0.3、1、6 g/kg/日	適	[redacted]7476	4.2.3.7.6.1

a：1 例は事故が生じたときの予備として設定し、残りの 3 例を分析した。

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

2.6.7.3.1 血漿中 EPA 曝露量

動物種	被験物質	投与量	Day	性別	C_{max} （μg/mL）	曝露量比	AUC（μg·h/mL）	曝露量比
ヒト[a]	MND-2119	4 g/日	11	男性	451 ± 146[b]	1.0	5707 ± 1552	1.0
ラット[c]	EPA-E ARS	0.3 g/kg/日	27	雄	305 ± 28	0.7	3500 ± 480	0.6
				雌	247 ± 113	0.5	2720 ± 790	0.5
		1.0 g/kg/日	27	雄	748 ± 243	1.7	7270 ± 2550	1.3
				雌	273 ± 60	0.6	3180 ± 560	0.6
		6.0 g/kg/日	27	雄	1290 ± 610	2.9	9110 ± 590	1.6
				雌	1910 ± 690	4.2	10300 ± 1700	1.8
	EPA-E	0.3 g/kg/日	27	雄	391 ± 100	0.9	3840 ± 660	0.7
				雌	289 ± 18	0.6	3280 ± 200	0.6
		1.0 g/kg/日	27	雄	481 ± 214	1.1	4900 ± 1370	0.9
				雌	449 ± 294	1.0	4480 ± 1760	0.8
		6.0 g/kg/日	27	雄	1500 ± 400	3.3	12000 ± 2500	2.1
				雌	718 ± 18	1.6	6690 ± 610	1.2
イヌ[d]	EPA-E	3.0 g/kg	1	雄	919 ± 453	2.0	4871 ± 1810	-[e]

C_{max}およびAUCは平均値 ± 標準偏差
曝露量比はヒト血漿中EPA曝露量に対する比
a：第I相単回・反復投与試験（試験番号MND2119N12）における血漿中EPA曝露量（2.7.1.2.2.2.2項）
b：定常状態における最高血漿中EPA濃度（$C_{ss,max}$）
c：EPA-E不純物のラット4週間反復投与毒性試験における血漿中EPA曝露量（2.6.7.16.1項）
d：EPA-Eのイヌ安全性薬理試験における血漿中EPA曝露量（2.6.3.4.1項）
e：ヒトおよびラットはAUC_{0-24h}であるが、イヌはAUC_{0-8h}のため比較せず。

2.6.7.4 毒性試験 被験物質ロット一覧

使用したロット（製剤）

被験物質：EPA-E、EPA-E ARS

特定された不純物			原薬の工程管理値（%）[a]		測定値（%）[b]		試験番号	試験の種類
Peak No.	CoA 記載推定構造	CTD 記載推定構造	EPA-E		EPA-E	EPA-E ARS		
			CoA	製品仕様書	[redacted]	[redacted]		
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]7476	不純物ラット 4 週間反復投与毒性試験
2							[redacted]1319	
3							[redacted]G094	不純物 Ames 試験
4								不純物染色体異常試験
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
Total	20 成分合計		-	-	[redacted]	[redacted]		
	総計（EPA-E 以外）		[redacted]	[redacted]				
EPA-E 定量			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

CoA：Certification of Analysis、UK：Unknown

a：毒性試験用被験物質のための[redacted]法による管理値であり、[redacted]法による承認書の規格値ではない（詳細は 2.3.P.5.5 項参照）。

b：CoA 記載データ

c：ロット番号

2.6.7.5 単回投与毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.10 がん原性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施していない。

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

新たな試験は実施していない。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.15 局所刺激性試験

新たな試験は実施していない。

2.6.7.16 その他の毒性試験

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験

被験物質：EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats

動物種／系統： Sprague-Dawley ラット　**投与期間：** 28 日間　**試験番号：** [redacted]7476
週齢（入荷時）： 5 週齢　**投与経路：** 経口投与　**GLP 適用：** 適
初回投与日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　**溶媒／投与形態：** 対照群：蒸留水、薬物投与群：希釈せず　**資料番号：** 4.2.3.7.6.1
特記事項： なし　**無毒性量：** 1 g/kg/日

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
投与容量（mL/kg）	8.64		0.43		1.44		8.64		0.34		1.13		6.75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
特記すべき所見														
死亡および瀕死期屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（% change）[a]														
SD 1	245 g	182 g	0.00	-0.55	-0.41	-0.55	0.41	-0.55	0.41	0.00	-0.41	-1.10	0.00	0.00
SD 4	270 g	191 g	-1.11	-1.57	-0.74	-1.57	-1.85	-3.14	-0.37	-1.05	-1.11	-2.09	-0.74	0.00
SD 7	298 g	202 g	-2.01	-2.97	-1.34	-3.47	-3.36	-4.95	-1.34	-2.97	-2.01	-1.98	-1.68	-1.49
SD 10	326 g	209 g	-3.37	-1.91	-1.53	-1.44	-4.29	-2.87	-1.23	-1.44	-2.15	-1.91	-2.15	0.00
SD 14	357 g	220 g	-4.48	-2.27	-1.96	-0.45	-6.16	-3.64	-1.12	-1.82	-1.96	-0.91	-3.08	0.91
SD 17	379 g	232 g	-5.54	-2.16	-1.85	-1.72	-8.44*	-4.74	-1.85	-4.74	-2.90	-3.02	-5.01	0.00
SD 21	406 g	241 g	-6.40	-2.07	-1.97	-1.24	-10.10*	-4.98	-2.22	-4.15	-3.45	-2.90	-6.65	0.83
SD 24	421 g	248 g	-6.41	-2.42	-1.43	-0.81	-10.69*	-5.65	-2.38	-3.63	-3.56	-1.21	-8.55*	1.61
SD 28	445 g	255 g	-7.42	-3.14	-1.80	-0.39	-12.13**	-6.67	-2.92	-4.31	-4.04	-1.57	-9.89*	2.75

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.　vs. 対照群（Dunnett の検定または Steel の検定）
SD：試験日
a：対照群は群の平均値（g）を示し、薬物投与群は対照群に対する変化量（%）で示す。統計解析は変化量ではなく、実測値を用いて行った。

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
摂餌量（% change）[a]														
SD 1	28 g	19 g	0.00	-5.26	-3.57	0.00	0.00	0.00	0.00	5.26	-3.57	-10.53	0.00	5.26
SD 7	30 g	21 g	-3.33	-4.76*	-3.33	-4.76*	-10.00**	-14.29**	-3.33	-4.76	-3.33	-9.52	-3.33	-4.76
SD 14	32 g	21 g	-6.25	-4.76	-6.25	-4.76	-15.63** $	-9.52* $	0.00	-4.76	-3.13	-4.76	-6.25	0.00
SD 21	32 g	22 g	-6.25	-4.55	-3.13	-4.55	-18.75**	-9.09*	-3.13	-9.09	-3.13	-4.55	-12.50*	-4.55
SD 28	31 g	22 g	-3.23	-9.09	0.00	-4.55	-12.90*	-9.09	-3.23	-4.55	-3.23	-4.55	-12.90**	0.00
摂水量（g/ラット/日）[b]	39 ± 9	35 ± 9	38 ± 7	34 ±15	37 ± 6	32 ± 14	53 ± 7**	42 ± 11	36 ± 6	31 ± 7	37 ± 8	34 ± 10	48 ± 7*	38 ± 12
一般状態[c]														
被毛の黄褐色化	0	0	0	0	0	0	138	137	0	0	0	0	123	128
肛門からの油状物質の漏出	0	0	0	0	0	0	19	16	0	0	0	0	17	14
眼科学的検査	EPA-E および EPA-E ARS 投与に関連した所見は認められなかった。													

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. vs. 対照群（Dunnett の検定または Steel の検定）
$ $p \leq 0.05$, $$ $p \leq 0.01$. vs. 同用量の EPA-E 投与群（Student の t 検定または Aspin-Welch の t 検定）
SD：試験日
a：対照群は群の平均値（g）を示し、薬物投与群は対照群に対する変化量（%）で示す。統計解析は変化量ではなく、実測値を用いて行った。
b：平均値 ± 標準偏差
c：28 日間の累積発生数

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物の 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿検査														
尿量（mL/24 h）[a]	15.0 ± 6.2	8.8 ± 4.6	9.9 ± 4.5*	6.4 ± 3.2	9.4 ± 4.5*	4.4 ± 2.9*	8.2 ± 2.8**	6.3 ± 3.8	10.0 ± 3.3*	7.0 ± 2.7	10.4 ± 4.2	7.1 ± 3.5	9.3 ± 3.6*	7.4 ± 5.9
タンパク質[b, c]														
-	1	9	0	5	0	2	0	3	1	4	1	4	0	3
+/-	5	0	5	1	0	2	1	2	3	2	3	2	0	0
1+	4	1	4	3	4	6	3	3	5	3	4	4	2	5
2+	0	0	1	1	6	0	6	2	1	1	2	0	8	2
3+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ケトン体[b, d]														
-	6	9	0	5	0	3	0	2	0	6	2	8	1	3
+/-	1	1	5	3	1	3	1	3	6	3	1	2	0	5
1+	3	0	5	2	9	4	6	5	4	1	7	0	7	2
2+	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
3+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. vs. 対照群（Dunnett の検定または Steel の検定）
a：平均値 ± 標準偏差
b：例数
c：-; 陰性, +/-; 15 mg/dL, 1+; 30 mg/dL, 2+; 100 mg/dL, 3+; ≥300 mg/dL.
d：-; 陰性, +/-; 5 mg/dL, 2+; 40 mg/dL, 3+; 80 mg/dL.

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
血液学的検査 [a]														
赤血球数（10^4/μL）	819 ± 37	805 ± 30	838 ± 43	807 ± 51	806 ± 48	783 ± 27	798 ± 21	779 ± 37	817 ± 36	811 ± 31	803 ± 34	804 ± 45	804 ± 34	766 ± 26^{*b}
網状赤血球比率（%）	3.4 ± 0.5	2.5 ± 0.4	2.7 ± 0.4$^{** \$}$	2.2 ± 0.5	3.0 ± 0.6	2.4 ± 0.6	2.7 ± 0.5**	1.9 ± 0.6$^{* \$}$	3.2 ± 0.5	2.4 ± 0.6	2.8 ± 0.5*	2.4 ± 0.6	2.4 ± 0.6**	2.4 ± 0.4
血小板数（10^4/μL）	125.6 ± 15.1	128.2 ± 15.0	106.7 ± 12.3*	124.5 ± 12.2	115.5 ± 12.6	122.6 ± 9.0	107.2 ± 17.7^{*b}	113.4 ± 9.7^{*b}	108.9 ± 10.6^{**b}	122.3 ± 12.7	111.0 ± 10.5^{*b}	124.2 ± 6.8	99.5 ± 8.8^{**b}	105.7 ± 12.6^{**b}
白血球数（10^2/μL）	83.5 ± 19.1	44.3 ± 12.5	76.0 ± 12.5	55.8 ± 19.2	95.5 ± 24.7	58.0 ± 9.9	115.6 ± 36.4*	80.3 ± 26.1**	90.4 ± 22.8	55.3 ± 21.2	82.7 ± 19.7	61.1 ± 17.0	101.7 ± 19.0	89.9 ± 27.3**
リンパ球数（10^2/μL）	65.8 ± 16.2	33.1 ± 9.3	59.1 ± 11.9	44.1 ± 16.7	71.0 ± 14.3	46.2 ± 8.4	90.2 ± 31.9*	63.9 ± 22.8**	72.7 ± 17.0	44.2 ± 18.6	65.5 ± 16.8	48.7 ± 14.9	78.1 ± 15.4	71.4 ± 24.2**
好中球数（10^2/μL）	15.1 ± 7.5	9.6 ± 4.2	14.2 ± 5.4	9.8 ± 3.2	20.8 ± 11.4	9.6 ± 2.6	21.5 ± 8.6	13.8 ± 6.3	14.5 ± 5.6	9.1 ± 3.3	14.2 ± 4.6	10.5 ± 4.6	20.1 ± 5.9	15.3 ± 4.7*
好塩基球数（10^2/μL）	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.5 ± 0.3*	0.3 ± 0.1**	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.2*	0.3 ± 0.1**
単球数（10^2/μL）	1.3 ± 0.3	0.7 ± 0.2	1.5 ± 0.7	1.0 ± 0.4	2.0 ± 0.8	1.3 ± 0.7	2.0 ± 0.6	1.5 ± 0.8*	1.6 ± 0.7	1.0 ± 0.4	1.4 ± 0.5	0.9 ± 0.3	2.1 ± 0.5**	1.7 ± 0.6**
プロトロンビン時間（秒）	12.6 ± 0.9	11.2 ± 0.6	14.2 ± 1.2**	11.2 ± 0.9	13.2 ± 2.0	11.1 ± 0.4	15.0 ± 2.8*	11.4 ± 0.9	13.4 ± 1.9	11.7 ± 0.8	12.8 ± 0.9	11.5 ± 0.4	13.8 ± 1.8	11.6 ± 0.9

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. vs. 対照群（Dunnett の検定または Steel の検定）
$ $p \leq 0.05$, $$ $p \leq 0.01$. vs. 同用量の EPA-E 投与群（Student の t 検定または Aspin-Welch の t 検定）
a：平均値 ± 標準偏差
b：試験施設の背景データ（[redacted]）の範囲内であり、毒性学的意義のない変化。

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
血液生化学的検査 [a]														
AST（IU/L）	56 ± 6	58 ± 4	69 ± 4** $$ b	58 ± 4	66 ± 4** b	59 ± 7	74 ± 7** b	78 ± 13** $ b	62 ± 4	58 ± 5	65 ± 5** b	62 ± 4	77 ± 7** b	67 ± 6** b
ALT（IU/L）	27 ± 5	21 ± 3	35 ± 3** b	27 ± 4* b	39 ± 5** b	29 ± 6** b	54 ± 8**	49 ± 10** $	33 ± 3* b	25 ± 3* b	35 ± 3** b	32 ± 4** b	51 ± 8**	40 ± 10**
ALP（IU/L）	548 ± 119	330 ± 63	755 ± 94** $$ b	340 ± 91	697 ± 112* b	387 ± 85	1371 ± 690**	681 ± 177**	621 ± 77	366 ± 46	622 ± 98	433 ± 106	1241 ± 713** b	681 ± 412**
総コレステロール（mg/dL）	72 ± 13	68 ± 10	48 ± 4** $c	49 ± 9** $ c	49 ± 13** c	48 ± 14** c	26 ± 5** c	23 ± 5** c	54 ± 7** c	57 ± 5* c	44 ± 12** c	45 ± 12** c	30 ± 5** c	25 ± 6** c
中性脂肪（mg/dL）	58 ± 25	14 ± 5	32 ± 10**	12 ± 5	42 ± 14	14 ± 9	23 ± 10** c	14 ± 9	42 ± 18	11 ± 4	35 ± 19* c	11 ± 5	25 ± 12** c	13 ± 5
リン脂質（mg/dL）	110 ± 17	115 ± 12	79 ± 5** $$ c	92 ± 12** $ c	80 ± 15** c	87 ± 20** c	45 ± 8** c	47 ± 6** c	89 ± 7* c	103 ± 9	73 ± 16** c	83 ± 15** c	48 ± 6** c	49 ± 10** c
総ビリルビン（mg/dL）	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.1* b	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.1
BUN（mg/dL）	13 ± 2	15 ± 1	12 ± 1	15 ± 2	12 ± 1	16 ± 1	18 ± 4**	18 ± 3** $$	12 ± 2	15 ± 2	11 ± 1	14 ± 2	16 ± 2**	14 ± 1
Ca（mg/dL）	10.5 ± 0.4	10.0 ± 0.2	10.3 ± 0.4	10.0 ± 0.2	10.4 ± 0.3	10.2 ± 0.3	10.0 ± 0.4* b	9.7 ± 0.3	10.4 ± 0.3	10.0 ± 0.3	10.3 ± 0.3	10.0 ± 0.1	10.3 ± 0.4	10.0 ± 0.3
総タンパク質（g/dL）	6.1 ± 0.1	6.1 ± 0.3	6.0 ± 0.2	6.3 ± 0.3	6.0 ± 0.2	6.1 ± 0.2	5.8 ± 0.3* b	5.9 ± 0.2	6.0 ± 0.2	6.2 ± 0.3	6.1 ± 0.2	6.1 ± 0.2	6.0 ± 0.3	6.0 ± 0.4

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. vs. 対照群（Dunnett の検定または Steel の検定）
$ $p \leq 0.05$, $$ $p \leq 0.01$. vs. 同用量の EPA-E 投与群（Student の t 検定または Aspin-Welch の t 検定）
a：平均値 ± 標準偏差
b：試験施設の背景データ（[redacted]）の範囲内
c：被験物質の薬理作用（脂質低下作用）による変化

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物の 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
器官重量 [a]														
実重量														
肝臓（g）	11.85 ± 2.00	6.29 ± 0.62	10.16 ± 1.28	6.26 ± 0.39	11.63 ± 1.55	6.81 ± 0.79	12.87 ± 1.42	8.24 ± 0.58** $	11.03 ± 1.24	6.28 ± 0.66	11.06 ± 0.98	6.52 ± 0.79	11.18 ± 1.09	7.41 ± 0.96**
比重量														
脳（g%）	0.51 ± 0.03	0.81 ± 0.08	0.54 ± 0.05	0.83 ± 0.05	0.51 ± 0.04	0.81 ± 0.07	0.57 ± 0.06*	0.87 ± 0.07	0.52 ± 0.04	0.85 ± 0.08	0.53 ± 0.04	0.82 ± 0.06	0.55 ± 0.03	0.79 ± 0.04
心臓（g%）	0.33 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.05	0.36 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.38 ± 0.01** $$	0.34 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.32 ± 0.03	0.36 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.02
肺（g%）	0.34 ± 0.02	0.43 ± 0.03	0.35 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.44 ± 0.03	0.37 ± 0.03*	0.47 ± 0.02**	0.33 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.44 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.44 ± 0.04
肝臓（g%）	2.88 ± 0.25	2.66 ± 0.12	2.65 ± 0.14*	2.72 ± 0.10	2.86 ± 0.15	2.86 ± 0.14*	3.56 ± 0.15** $$	3.77 ± 0.23** $$	2.75 ± 0.14	2.75 ± 0.15	2.78 ± 0.10	2.77 ± 0.20	3.00 ± 0.18	3.04 ± 0.21**
腎臓（g%）	0.73 ± 0.05	0.75 ± 0.05	0.74 ± 0.05	0.76 ± 0.04	0.74 ± 0.03	0.77 ± 0.04	0.81 ± 0.06**	0.85 ± 0.08** $$	0.71 ± 0.06	0.77 ± 0.05	0.73 ± 0.04	0.78 ± 0.04	0.77 ± 0.05	0.76 ± 0.04

* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$. vs. 対照群（Dunnett の検定または Steel の検定）

$ $p \leq 0.05$, $$ $p \leq 0.01$. vs. 同用量の EPA-E 投与群（Student の t 検定または Aspin-Welch の t 検定）

a：平均値 ± 標準偏差

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

	対照		EPA-E ARS						EPA-E					
投与量（g/kg/日）	**0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**		**0.3**		**1.0**		**6.0**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
病理組織学的検査														
副腎														
束状帯の空胞の減少														
極く軽度	0	0	0	NT	0	NT	7	0	0	NT	0	NT	2	0
ハーダー腺														
腺房細胞の空胞の減少														
極く軽度	0	0	0	0	0	0	2	6	0	0	0	0	1	0
肝臓														
小葉辺縁部の肝細胞の微細空胞の増加														
極く軽度	0	0	0	0	0	4	5	4	0	0	0	3	9	6
軽度	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0	0	0	1	1
オイルレッド O 染色														
陽性	1/1	NT	NT	NT	NT	NT	1/1	NT	NT	NT	NT	NT	1/1	NT
膵臓														
チモーゲン顆粒の減少														
極く軽度	0	0	1	0	0	2	9	10	0	0	0	0	5	2
皮膚（鼠径部）														
表皮の肥厚														
極く軽度	0	0	0	NT	0	NT	3	0	0	NT	0	NT	1	0
軽度	0	0	0	NT	0	NT	2	0	0	NT	0	NT	2	0
胸部大動脈														
胸部大動脈周囲の褐色脂肪組織の空胞の減少														
極く軽度	0	0	0	NT	0	NT	0	0	0	NT	0	NT	3	0

NA：Not applicable、NT：Not tested

（続く）

2.6.7.16.1 EPA-E 不純物のラット 4 週間反復投与毒性試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A 4-Week Repeated Oral Dose Toxicity Study of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E in Rats **試験番号：**[redacted]7476

被験物質		**EPA-E ARS**			**EPA-E**		
投与量（g/kg/日）		**0.3**	**1.0**	**6.0**	**0.3**	**1.0**	**6.0**
TK パラメータ							
雄	**例数**	3	3	3	3	3	3
	C_{max}（ng/mL）[a]						
	1 日目	247 ± 86	571 ± 139	677 ± 151	358 ± 38	560 ± 155	626 ± 257
	27 日目	305 ± 28	748 ± 243	1290 ± 610	391 ± 100	481 ± 214	1500 ± 400
	T_{max}（h）[a]						
	1 日目	1.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	3.3 ± 1.2	1.0 ± 0.0	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.0
	27 日目	1.3 ± 0.6	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	1.3 ± 0.6	1.7 ± 0.6	2.7 ± 1.2
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）[a]						
	1 日目	1950 ± 360	3950 ± 490	7350 ± 1090	1910 ± 90	3750 ± 410	7720 ± 4700
	27 日目	3500 ± 480	7270 ± 2550	9110 ± 590	3840 ± 660	4900 ± 1370	12000 ± 2500
雌	**例数**	3	3	3	3	3	3
	C_{max}（ng/mL）[a]						
	1 日目	170 ± 29	188 ± 30	418 ± 200	213 ± 94	205 ± 123	279 ± 34
	27 日目	247 ± 113	273 ± 60	1910 ± 690	289 ± 18	449 ± 294	718 ± 18
	T_{max}（h）[a]						
	1 日目	2.0 ± 0.0	1.3 ± 0.6	3.3 ± 1.2	1.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0	2.0 ± 0.0
	27 日目	1.7 ± 0.6	1.3 ± 0.6	2.0 ± 0.0	1.3 ± 0.6	1.7 ± 0.6	2.0 ± 0.0
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng･h/mL）[a]						
	1 日目	1630 ± 140	2020 ± 330	5140 ± 1890	1490 ± 90	2000 ± 610	3700 ± 370
	27 日目	2720 ± 790	3180 ± 560	10300 ± 1700	3280 ± 200	4480 ± 1760	6690 ± 610

a：平均値 ± 標準偏差

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験

試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E　**被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS

試験の種類：	細菌を用いる復帰突然変異試験	**プレート数：**	2 もしくは 3	**試験番号：**	[redacted]1319
菌株：	*Salmonella typhimurium*：TA98, TA100, TA1535, TA1537 *E. coli*：WP2*uvrA*	**独立して実施した試験数：**	3	**GLP 適用：**	適
代謝活性化系：	ラット S9 Mix	**分析細胞数/培養：**	―	**資料番号：**	4.2.3.7.6.2
溶媒：	被験物質：DMSO 陽性対照：DMSO もしくは蒸留水	**遺伝毒性：**	なし		
		細胞毒性：	なし		
処理：	プレインキュベーション法、48 時間	**試験開始日：**	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日		

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
用量設定試験							
代謝活性化なし	DMSO	0	115, 98 (107)	11, 8 (10)	25, 22 (24)	16, 13 (15)	10, 6 (8)
	EPA-E ARS	19.5	109, 103 (106)	10, 5 (8)	16, 21 (19)	12, 18 (15)	11, 10 (11)
		78.1	168, 168 (168)	7, 7 (7)	16, 22 (19)	21, 20 (20)	11, 6 (9)
		313	206, 206 (206)	13, 9 (11)	16, 22 (19)	35, 18 (27)*	12, 6 (9)*
		1250#	215, 169 (192)	14, 11 (13)*	21, 22 (22)	18, 17 (18)*	10, 9 (10)*
		5000#	200, 182 (191)*	15, 14 (13)*	24, 21 (23)	11, 10 (11)*	10, 5 (8)*
	AF-2[b]	0.01	557, 603 (580)	NT	91, 75 (83)	NT	NT
		0.1	NT	NT	NT	356, 391 (374)	NT
	SAZ[b]	0.5	NT	273, 266 (270)	NT	NT	NT
	ICR-191[b]	1.0	NT	NT	NT	NT	2049, 1838 (1944)

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、SAZ：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)aminopropylamino]acridine·2HCL、DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested

a：2 プレートの個別値と（平均値）

b：代謝活性化なしの場合の陽性対照

#：被験物質の沈殿

*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
用量設定試験（続き）							
代謝活性化あり	DMSO	0	115, 107 (111)	11, 11 (11)	15, 15 (15)	30, 24 (27)	12, 11 (12)
	EPA-E ARS	19.5	119, 114 (117)	14, 7 (11)	19, 18 (19)	33, 29 (31)	8, 8 (8)
		78.1	128, 121 (125)	11, 9 (10)*	28, 23 (26)	48, 33 (41)	9, 8 (9)
		313	81, 72 (77)	10, 7 (9)*	22, 18 (20)	20, 20 (20)	11, 10 (11)*
		1250	103, 88 (96)	10, 9 (10)*	27, 25 (26)	21, 19 (20)	10, 8 (9)*
		5000[#]	126, 97 (112)*	7, 2 (5)*	21, 19 (20)	28, 23 (26)	5, 5 (5)*
	2AA[b]	2.0	NT	359, 312 (336)	NT	NT	NT
		10.0	NT	NT	789, 861 (825)	NT	NT
	B[α]P[b]	5.0	771, 882 (827)	NT	NT	326, 316 (321)	70, 80 (75)

2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene、DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested
a：2 プレートの個別値と（平均値）
代謝活性化ありの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
用量設定試験（続き）							
代謝活性化なし	DMSO	0	115, 98 (107)	11, 8 (10)	25, 22 (24)	16, 13 (15)	10, 6 (8)
	EPA-E	19.5	127, 105 (116)	6, 6 (6)	19, 12 (16)	16, 14 (15)	11, 7 (9)
		78.1	150, 137 (144)	6, 5 (6)	19, 14 (17)	18, 15 (17)	12, 5 (9)
		313	180, 169 (175)	15, 8 (12)	18, 16 (17)	23, 14 (19)	10, 9 (10)
		1250#	170, 152 (161)	11, 11 (11)*	20, 18 (19)	30, 29 (30)*	8, 6 (7)*
		5000#	150, 145 (148)*	7, 7 (7)*	20, 17 (19)	26, 20 (23)*	7, 5 (6)*
	AF-2[b]	0.01	557, 603 (580)	NT	91, 75 (83)	NT	NT
		0.1	NT	NT	NT	356, 391 (374)	NT
	SAZ[b]	0.5	NT	273, 266 (270)	NT	NT	NT
	ICR-191[b]	1.0	NT	NT	NT	NT	2049, 1838 (1944)

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、SAZ：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)aminopropylamino]acridine·2HCL、DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested
a：2 プレートの個別値と（平均値）
b：代謝活性化なしの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
用量設定試験（続き）							
代謝活性化あり	DMSO	0	115, 107 (111)	11, 11 (11)	15, 15 (15)	30, 24 (27)	12, 11 (12)
	EPA-E	19.5	118, 115 (117)	14, 10 (12)	17, 12 (15)	25, 24 (25)	10, 8 (9)
		78.1	100, 89 (95)	6, 5 (6)*	27, 22 (25)	18, 17 (18)	7, 5 (6)
		313	80, 79 (80)	4, 2 (3)*	19, 14 (17)	21, 15 (18)	11, 7 (9)*
		1250	75, 74 (75)	9, 4 (7)*	20, 19 (20)	25, 23 (24)	5, 4 (5)*
		5000#	84, 78 (81)*	9, 5 (7)*	21, 21 (21)	26, 25 (26)	4, 3 (4)*
	2AA[b]	2.0	NT	359, 312 (336)	NT	NT	NT
		10.0	NT	NT	789, 861 (825)	NT	NT
	B[α]P[b]	5.0	771, 882 (827)	NT	NT	326, 316 (321)	70, 80 (75)

2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene、DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested
a：2 プレートの個別値と（平均値）
b：代謝活性化ありの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 1 回目							
代謝活性化なし	DMSO	0	100 ± 2.6	8 ± 0.6	20 ± 2.5	16 ± 3.6	6 ± 0.0
	EPA-E ARS	9.77	NT	NT	NT	17 ± 0.6	5 ± 0.6
		19.5	NT	NT	NT	11 ± 0.6	5 ± 1.0
		39.1	NT	7 ± 0.6	NT	16 ± 1.7	5 ± 0.6
		78.1	NT	7 ± 1.2	NT	16 ± 1.7	5 ± 0.6
		156	128 ± 6.5	8 ± 0.6	NT	22 ± 2.6*	5 ± 1.2*
		313	154 ± 7.4	11 ± 1.5	19 ±1.5	29 ± 2.3*	7 ± 1.5*
		625	161 ± 2.5	9 ± 1.2*	20 ± 2.9	NT	NT
		1250#	163 ± 4.9	4 ± 0.6*	17 ± 2.9	NT	NT
		2500#	171 ± 13.6	NT	16 ± 0.6	NT	NT
		5000#	161 ± 6.0*	NT	15 ± 0.6	NT	NT

DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested

a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差

#：被験物質の沈殿

*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 1 回目（続き）							
代謝活性化なし	EPA-E	39.1	NT	8 ± 2.9	NT	14 ± 4.0	6 ± 2.5
		78.1	NT	11 ± 1.5	NT	20 ± 3.6	6 ± 0.6
		156	136 ± 5.1	7 ± 2.5	NT	23 ± 3.1	9 ± 1.2
		313	127 ± 6.1	12 ± 3.6	17 ± 4.0	22 ± 2.6	4 ± 1.5
		625[#]	138 ± 1.5	11 ± 3.5	17 ± 5.5	21 ± 6.0*	6 ± 3.1*
		1250[#]	135 ± 9.5	10 ± 1.7*	23 ± 1.7	17 ± 4.2*	5 ± 2.9*
		2500[#]	116 ± 5.5	NT	20 ± 7.0	NT	NT
		5000[#]	123 ± 6.4*	NT	18 ± 2.6	NT	NT
	AF-2[b]	0.01	650 ± 47.9	NT	66 ± 9.1	NT	NT
		0.1	NT	NT	NT	497 ± 22.5	NT
	SAZ[b]	0.5	NT	250 ± 44.9	NT	NT	NT
	ICR-191[b]	1.0	NT	NT	NT	NT	1937 ± 109.8

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、SAZ：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)aminopropylamino]acridine·2HCL、NT：Not tested
a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差
b：代謝活性化なしの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 1 回目（続き）							
代謝活性化あり	DMSO	0	105 ± 3.1	10 ± 2.1	20 ± 2.5	22 ± 2.1	7 ± 1.2
	EPA-E ARS	2.44	NT	9 ± 1.0	NT	NT	NT
		4.88	NT	6 ± 0.6	NT	NT	NT
		9.77	NT	7 ± 0.6	NT	NT	7 ± 0.6
		19.5	NT	8 ± 0.6	NT	NT	6 ± 1.0
		39.1	NT	8 ± 0.6	NT	NT	6 ± 1.2
		78.1	NT	6 ± 0.6*	NT	NT	5 ± 0.6
		156	83 ± 7.1	NT	NT	NT	4 ± 0.6*
		313	76 ± 7.2	NT	18 ± 1.5	16 ± 0.6	4 ± 0.0*
		625	77 ± 2.3	NT	14 ± 2.1	19 ± 3.2	NT
		1250	76 ± 6.0	NT	21 ± 1.0	19 ± 2.5	NT
		2500#	97 ± 11.6	NT	18 ± 2.0	21 ± 2.1	NT
		5000#	108 ± 2.6*	NT	18 ± 1.5	22 ± 2.1	NT

DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested

a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差

#：被験物質の沈殿

*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
本試験 1 回目（続き）							
代謝活性化あり	EPA-E	2.44	NT	8 ± 0.6	NT	NT	NT
		4.88	NT	9 ± 2.5	NT	NT	NT
		9.77	NT	8 ± 1.0	NT	NT	8 ± 2.5
		19.5	NT	8 ± 1.0	NT	NT	6 ± 1.5
		39.1	NT	7 ± 0.6	NT	NT	6 ±1.0
		78.1	NT	4 ± 1.0*	NT	NT	5 ± 0.6
		156	89 ± 1.0	NT	NT	NT	4 ± 1.7*
		313	85 ± 4.0	NT	17 ± 0.6	16 ± 3.1	3 ± 1.0*
		625	81 ± 8.0	NT	17 ± 2.3	16 ± 1.7	NT
		1250	87 ± 1.7	NT	16 ± 3.0	19 ±1.5	NT
		2500#	81 ± 10.7	NT	13 ± 2.3	19 ± 5.0	NT
		5000#	83 ± 5.2*	NT	16 ± 5.8	17 ± 4.4	NT
	2AA[b]	2.0	NT	333 ± 34.7	NT	NT	NT
		10.0	NT	NT	960 ± 100.0	NT	NT
	B[α]P[b]	5.0	933 ± 70.1	NT	NT	395 ± 16.3	107 ± 11.4

2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene、NT：Not tested
a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差
b：代謝活性化ありの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 2 回目							
代謝活性化なし	DMSO	0	101 ± 7.6	9 ± 1.5	20 ± 1.0	14 ± 0.6	10 ± 1.0
	EPA-E ARS	9.77	NT	NT	NT	15 ± 3.0	8 ± 2.5
		19.5	NT	NT	NT	14 ± 2.5	5 ± 3.1
		39.1	NT	9 ± 1.5	NT	20 ± 4.2	9 ± 2.6
		78.1	NT	8 ± 2.9	NT	15 ± 1.2	7 ± 1.0
		156	107 ± 20.0	10 ± 3.5	NT	14 ± 2.5*	9 ± 0.6*
		313	134 ± 0.0	10 ± 1.5	26 ± 5.2	22 ± 3.1*	12 ± 2.3*
		625	144 ± 1.0	11 ± 2.1*	22 ± 5.8	NT	NT
		1250#	136 ± 14.0	11 ± 1.0*	23 ± 2.6	NT	NT
		2500#	137 ± 22.5	NT	25 ± 3.8	NT	NT
		5000#	152 ± 7.4*	NT	20 ± 6.1	NT	NT

DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested

a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差

b：代謝活性化なしの場合の陽性対照

#：被験物質の沈殿

*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 2 回目（続き）							
代謝活性化なし	EPA-E	39.1	NT	11 ± 3.2	NT	17 ± 0.6	7 ± 1.0
		78.1	NT	9 ± 2.0	NT	20 ± 1.7	7 ± 1.5
		156	138 ± 11.5	6 ± 1.5	NT	18 ± 3.8	6 ± 1.5
		313	147 ± 11.3	7 ± 1.5	20 ± 2.0	23 ± 2.3	4 ± 1.5
		625#	154 ± 10.8	7 ± 0.6	22 ± 2.1	22 ± 2.3*	7 ± 0.6*
		1250#	148 ± 9.5	7 ± 0.6*	26 ± 3.0	15 ± 1.0*	5 ± 1.5*
		2500#	152 ± 11.5	NT	24 ± 3.6	NT	NT
		5000#	159 ± 11.6*	NT	22 ± 2.5	NT	NT
	AF-2[b]	0.01	580 ± 27.9	NT	76 ± 7.6	NT	NT
		0.1	NT	NT	NT	319 ± 16.0	NT
	SAZ[b]	0.5	NT	289 ± 56.7	NT	NT	NT
	ICR-191[b]	1.0	NT	NT	NT	NT	1749 ± 303.9

AF-2：2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、SAZ：Sodium azide、ICR-191：2-Methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)aminopropylamino]acridine·2HCL、NT：Not tested
a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差
b：代謝活性化なしの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 2 回目（続き）							
代謝活性化あり	DMSO	0	110 ± 10.1	8 ± 1.5	22 ± 6.4	30 ± 2.5	11 ± 1.2
	EPA-E ARS	2.44	NT	9 ± 2.6	NT	NT	NT
		4.88	NT	7 ± 1.0	NT	NT	NT
		9.77	NT	7 ± 2.5	NT	NT	9 ± 2.5
		19.5	NT	8 ± 2.1	NT	NT	6 ± 1.5
		39.1	NT	9 ±3.2	NT	NT	8 ± 3.1
		78.1	NT	7 ± 2.1*	NT	NT	8 ± 2.1
		156	66 ± 5.0	NT	NT	NT	9 ± 1.7*
		313	61 ± 1.0	NT	20 ± 5.0	19 ± 3.2	10 ± 4.0*
		625	67 ± 5.1	NT	16 ± 3.0	19 ± 3.5	NT
		1250	77 ± 11.1	NT	19 ± 1.5	19 ± 4.0	NT
		2500[#]	92 ± 1.0	NT	25 ± 5.5	16 ± 1.7	NT
		5000[#]	97 ± 7.2*	NT	28 ± 4.9	19 ± 3.2	NT

DMSO：Dimethyl sulfoxide、NT：Not tested
a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

（続く）

2.6.7.16.2 細菌を用いた EPA-E 不純物の復帰突然変異試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Bacterial Reverse Mutation Test of Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]1319

代謝活性化の有無	被験物質	用量段階（μg/プレート）	突然変異したコロニー数（復帰コロニー数/プレート）[a]				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
本試験 2 回目（続き）							
代謝活性化あり	EPA-E	2.44	NT	8 ± 0.6	NT	NT	NT
		4.88	NT	6 ± 2.1	NT	NT	NT
		9.77	NT	5 ± 1.5	NT	NT	8 ± 1.5
		19.5	NT	7 ± 2.5	NT	NT	6 ± 0.6
		39.1	NT	6 ± 1.0	NT	NT	8 ± 2.1
		78.1	NT	4 ± 1.0*	NT	NT	5 ± 2.5
		156	94 ± 12.9	NT	NT	NT	3 ± 0.6*
		313	84 ± 1.5	NT	24 ± 2.9	22 ± 2.9	3 ± 0.0*
		625	89 ± 12.9	NT	23 ± 2.9	26 ± 1.2	NT
		1250	100 ± 4.7	NT	23 ± 1.5	25 ± 3.8	NT
		2500[#]	96 ± 9.5	NT	25 ± 1.2	25 ± 3.5	NT
		5000[#]	102 ± 7.2*	NT	22 ± 2.1	23 ± 1.5	NT
	2AA[b]	2.0	NT	302 ± 16.7	NT	NT	NT
		10.0	NT	NT	936 ± 56.2	NT	NT
	B[α]P[b]	5.0	1092 ± 74.1	NT	NT	316 ± 20.5	89 ± 2.6

2AA：2-Aminoanthracene、B[α]P：Benzo[α]pyrene、NT：Not tested
a：3 プレートの平均値 ± 標準偏差
b：代謝活性化ありの場合の陽性対照
#：被験物質の沈殿
*：発育阻害

2.6.7.16.3 哺乳類の培養細胞を用いた EPA-E 不純物の染色体異常試験

被験物質：EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A Chromosome Aberration Test in Cultured Chinese Hamster Cells Treated with Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E

試験の種類： 染色体異常試験
試験系： チャイニーズハムスター肺線維芽細胞
代謝活性化系： ラット S9 Mix
溶媒： 被験物質：DMSO
陽性対照：生理食塩液
処理： 代謝活性化有無の条件下で 6 または 24 時間処理

独立して実施した試験数： 1
プレート数： 2
分析細胞数／培養： 200／20000 細胞
遺伝毒性： なし
細胞毒性： なし
試験開始日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験番号： [redacted]G094
GLP 適用： 適
資料番号： 4.2.3.7.6.3

【6 時間処理】

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/mL）	染色体構造異常を有する細胞の出現頻度（%）									RPD（%）	倍数体出現頻度（%）			
			ctb	cte	csb	cse	other	TA（%）	g	TAG（%）	判定 [a]		Polyploid Cells	other	Total（%）	判定 [a]
代謝活性化なし	NC	0	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	EPA-E	5.17	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	95	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-
		10.3	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-	97	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-
		20.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	89	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		41.4	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	89	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	EPA-E ARS	5.17	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	76	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		10.3	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	79	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		20.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	82	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		41.4	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	79	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-

ctb：染色分体切断、cte：染色分体交換、csb：染色体切断、cse：染色体交換、other：その他の染色体構造異常（断片化を含む）、TA：ギャップを含まない染色体異常を有する細胞の総数、g：染色分体もしくは染色体のギャップ、TAG：ギャップを含む染色体異常を有する細胞の総数、RPD：相対的集団倍加; RPD（%）は陰性対照群に対する各被験物質群の細胞集団倍加の割合、NC：陰性対照（DMSO：Dimethyl sulfoxide）
a：-; 陰性、+; 陽性

（続く）

2.6.7.16.3 哺乳類の培養細胞を用いた EPA-E 不純物の染色体異常試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS
試験名：A Chromosome Aberration Test in Cultured Chinese Hamster Cells Treated with Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]G094

【6 時間処理】

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/mL）	染色体構造異常を有する細胞の出現頻度（%）									RPD（%）	倍数体出現頻度（%）			
			ctb	cte	csb	cse	other	TA（%）	g	TAG（%）	判定 [a]		Polyploid Cells	other	Total（%）	判定 [a]
代謝活性化あり	NC	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	100	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-
	EPA-E	5.17	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	81	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		10.3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	78	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		20.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	-	91	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		41.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	EPA-E ARS	5.17	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-	88	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		10.3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	84	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		20.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	112	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	-
		41.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	69	3 (1.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	-
	PC	14	17 (8.5)	133 (66.5)	0 (0.0)	4 (2.0)	0 (0.0)	137 (68.5)	0 (0.0)	137 (68.5)	+	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

ctb：染色分体切断、cte：染色分体交換、csb：染色体切断、cse：染色体交換、other：その他の染色体構造異常（断片化を含む）、TA：ギャップを含まない染色体異常を有する細胞の総数、g：染色分体もしくは染色体のギャップ、TAG：ギャップを含む染色体異常を有する細胞の総数、RPD：相対的集団倍加; RPD（%）は陰性対照群に対する各被験物質群の細胞集団倍加の割合、NC：陰性対照（DMSO：Dimethyl sulfoxide）、PC：陽性対照（Cyclophosphamide, 14 μg/mL）
a：-; 陰性、+; 陽性

（続く）

2.6.7.16.3 哺乳類の培養細胞を用いた EPA-E 不純物の染色体異常試験（続き） **被験物質：**EPA-E、EPA-E ARS

試験名：A Chromosome Aberration Test in Cultured Chinese Hamster Cells Treated with Ethyl Icosapentate (EPA-E) Added Relative Substances and EPA-E **試験番号：**[redacted]G094

【24 時間処理】

代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/mL）	染色体構造異常を有する細胞の出現頻度（%）									RPD（%）	倍数体出現頻度（%）			
			ctb	cte	csb	cse	other	TA（%）	g	TAG（%）	判定 [a]		Polyploid Cells	other	Total（%）	判定 [a]
代謝活性化なし	NC	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	100	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	EPA-E	5.17	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	85	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		10.3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	102	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-
		20.7	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	88	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
		41.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	90	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
	EPA-E ARS	5.17	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	-	98	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-
		10.3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	90	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	-
		20.7	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	88	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	-
		41.4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	50	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

ctb：染色分体切断、cte：染色分体交換、csb：染色体切断、cse：染色体交換、other：その他の染色体構造異常（断片化を含む）、TA：ギャップを含まない染色体異常を有する細胞の総数、g：染色分体もしくは染色体のギャップ、TAG：ギャップを含む染色体異常を有する細胞の総数、RPD：相対的集団倍加; RPD（%）は陰性対照群に対する各被験物質群の細胞集団倍加の割合、NC：陰性対照（DMSO：Dimethyl sulfoxide）

a：-; 陰性、+; 陽性