クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床概要

2.6.6 毒性試験の概要文

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
A/G	albumin/globulin ratio（アルブミン／グロブリン比）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ASA	active systemic anaphylaxis（能動的全身性アナフィラキシー）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
BAL4815	isavuconazole, active moiety（イサブコナゾール、活性本体）
BUN	blood urea nitrogen（血液尿素窒素）
CCDS	company core data sheet（企業中核データシート）
CHL 細胞	Chinese hamster lung fibroblasts（チャイニーズハムスター肺線維芽細胞）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DMSO	dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
EMA	European medicines agency（欧州医薬品庁）
FDA	food and drug administration（米国食品医薬品局）
GLP	good laboratory practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
IC_{50}	50%阻害濃度
ICH	international council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
ICH-M7 ガイドライン	潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン（平成 27 年 11 月 10 日付、薬生審査発 1110 第 3 号）
LLNA	local lymph node assay（局所リンパ節増殖試験）
LTL-TTC	less than lifetime TTC（一生涯よりも短い期間の曝露に関する毒性学的懸念の閾値）
MCH	mean corpuscular hemoglobin（平均赤血球ヘモグロビン量）
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration（平均赤血球ヘモグロビン濃度）
MCV	mean corpuscular volume（平均赤血球容積）
$P450_{14DM}$	cytochrome P450 dependent lanosterol-14 alpha-demethylase（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14α-脱メチル化酵素）
PBS	phosphate-buffered saline（リン酸緩衝生理食塩水）
PCA	passive cutaneous anaphylaxis（受動的皮膚アナフィラキシー）
PIF	photo irritation factor（光刺激係数）
SD	Sprague-Dawley（ラットの系統名）
SI 値	stimulation index 値（細胞増殖活性値）
SmPC	summary of product characteristics（欧州連合における添付文書）

（続く）

略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
TK[a)]	toxicokinetics（トキシコキネティクス）
TTC	threshold of toxicological concern（毒性学的懸念の閾値）
WHO	world health organization（世界保健機関）
バジリア社	Basilea Pharmaceutica International Ltd.
臨床曝露量	ヒトにイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量（イサブコナゾールとして200 mg）を反復投与した際のイサブコナゾールの曝露量

a) マウスリンフォーマ TK 試験を除く

目次

1. まとめ....7
2. 単回投与毒性試験....13
2.1 ラット単回投与毒性試験....13
2.2 サル単回投与毒性試験....14
3. 反復投与毒性試験....15
3.1 マウス経口投与....15
3.1.1 マウス 2 週間反復経口投与毒性予備試験....15
3.1.2 マウス 13 週間反復経口投与毒性予備試験....15
3.2 ラット経口投与....16
3.2.1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（橋渡し試験）....16
3.2.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験....17
3.2.3 イサブコナゾールのラット 4 週間反復経口投与毒性試験....17
3.2.4 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験....18
3.2.5 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験....18
3.3 サル経口投与....19
3.3.1 イサブコナゾールのサル 2 週間反復経口投与毒性試験....19
3.3.2 サル 4 週間反復経口投与毒性試験....20
3.3.3 サル 13 週間反復経口投与毒性試験....20
3.3.4 サル 39 週間反復経口投与毒性試験....21
3.4 ラット静脈内投与....22
3.4.1 ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験....22
3.4.2 ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）....22
3.4.3 ラット 2 週間反復静脈内持続投与（24 時間／日）毒性試験....23
3.4.4 不活性分解生成物 BAL8728 のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験....23
3.4.5 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験....24
3.5 サル静脈内投与....24
3.5.1 サル 2 週間反復静脈内持続投与毒性予備試験....24
3.5.2 サル 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験....25
3.5.3 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験....26
4. 遺伝毒性試験....27
4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験....27
4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験の追加試験....27
4.3 イサブコナゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験....28
4.4 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験....28
4.5 ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験....29
4.6 イサブコナゾールのほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験....29
4.7 ラット小核試験....30
5. がん原性試験....30
5.1 マウス 2 週間用量設定試験....30
5.2 マウス 13 週間用量設定試験....31
5.3 マウス 2 年間がん原性試験....32
5.4 ラット 2 週間用量設定試験....33
5.5 ラット 13 週間用量設定試験....34
5.6 ラット 2 年間がん原性試験....35
6. 生殖発生毒性試験....36

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 37
6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 37
6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 37
6.2.1 妊娠ラット忍容性試験（皮下投与） 37
6.2.2 ラット胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験 38
6.2.3 ラット胚・胎児発生に関する試験 38
6.2.4 不活性分解生成物 BAL8728 のラット胚・胎児発生に関する試験 39
6.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 39
6.3.1 非妊娠ウサギ忍容性試験（皮下投与） 39
6.3.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験 40
6.3.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 40
6.4 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 41
6.4.1 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 41
7. 新生児を用いた試験 42
7.1 幼若ラット 2 週間用量設定試験 42
7.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 42
8. 局所刺激性試験 43
8.1 ウサギ局所刺激性試験 43
9. その他の毒性試験 44
9.1 抗原性試験 44
9.1.1 モルモット抗原性試験 44
9.1.2 マウス局所リンパ節増殖試験 44
9.2 不純物の毒性試験 45
9.2.1 [redacted] のマウス単回経口投与毒性試験 45
9.2.2 不純物M* の細菌を用いた復帰突然変異試験 46
9.2.3 不純物M* 、[redacted] および [redacted] の細菌を用いた復帰突然変異試験 46
9.2.4 不純物M* のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験 47
9.2.5 [redacted] のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験 47
9.2.6 [redacted] 、不純物J* 、BAL19715、不純物E* および 不純物H* の細菌を用いた復帰突然変異試験 47
9.2.7 BAL19715 の細菌を用いた復帰突然変異試験 48
9.2.8 BAL19715 のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験 48
9.2.9 不純物N* のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験 49
9.2.10 不純物J* のマウス小核試験 49
9.2.11 不純物J* のラット不定期 DNA 合成試験 49
9.3 その他の試験 50
9.3.1 *In vitro* 光毒性試験 50
9.3.2 *In vitro* 溶血性試験 50
10. 考察および結論 51
10.1 単回投与毒性 51
10.2 反復投与毒性 51
10.3 がん原性 56
10.4 生殖発生毒性 59
10.5 不純物の毒性 61
10.5.1 一般毒性学的な安全性について 61
10.5.2 変異原性不純物について 65
10.6 代謝物の毒性 68
10.6.1 アセトアルデヒド 68

10.6.2 BAL1040 (M4) 68
10.7 結論 70
11. 参考文献 70

1. まとめ

イサブコナゾニウム硫酸塩は、真菌のエルゴステロール生合成に不可欠な CYP 依存性ラノステロール-14α-脱メチル化酵素 ($P450_{14DM}$) に阻害作用を示すアゾール系抗真菌薬である。イサブコナゾニウムは、血漿エステラーゼによって活性本体であるイサブコナゾール (BAL4815) および不活性分解生成物である BAL8728 に迅速かつ完全に加水分解されるプロドラッグである。イサブコナゾニウムは、患者に経口または静脈内投与のいずれかの方法で投与される薬剤であることから、毒性試験も経口または静脈内投与で実施した。

イサブコナゾニウムは当初、F. Hoffmann-La Roche Ltd.により開発名 Ro 09-8557 として開発された。その後、Basilea Pharmaceutica International Ltd.（以下、バジリア社）が同化合物を取得し、BAL8557 に改名した。イサブコナゾニウム硫酸塩は、海外では、バジリア社およびその導出先である Astellas Pharma Inc.によって共同開発され、米国では 2015 年 3 月、欧州では同年 10 月に承認された。本邦では、2016 年に旭化成ファーマ株式会社が独占的開発権および販売権を取得し、開発コード番号として AK1820 を付与した。最初の原薬はイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩であった。イサブコナゾールの単位投与量 200 mg はイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 361 mg に相当した。塩化物塩酸塩の分解生成物である BAL19715 の生成を避けるため、20[redacted]年に現在のイサブコナゾニウム硫酸塩へと変更した。イサブコナゾールの単位投与量 200 mg はイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg に相当した。

主要な毒性試験は GLP を遵守して実施した。ラットおよびサルの代謝プロファイルは、*in vitro* におけるヒトの代謝プロファイルと同程度であったことから、一般毒性試験で用いる動物種としてラットおよびサルを選択した。毒性試験では、イサブコナゾニウム（塩化物塩酸塩または硫酸塩）、イサブコナゾールおよび BAL8728 の安全性を評価した。イサブコナゾニウムの単回投与毒性試験は、ラットおよびサルを用いて経口および静脈内投与で実施した。イサブコナゾニウムの反復経口投与毒性試験はマウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）およびサル（最長 39 週間）を用いて、反復静脈内投与毒性試験はラット（最長 6 週間）およびサル（最長 6 週間）を用いて、それぞれ実施した。イサブコナゾニウム、イサブコナゾールあるいは BAL8728 の遺伝毒性を、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験あるいはラット骨髄小核試験で評価した。イサブコナゾニウムのがん原性はマウスおよびラット、生殖発生毒性はラットおよびウサギを用いて、それぞれ評価した。イサブコナゾニウムの幼若ラットを用いた反復投与毒性試験（最長 13 週間）を実施した。その他、ウサギを用いた局所刺激性試験（眼および皮膚）、モルモットを用いた抗原性試験（ASA および PCA 反応）、マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA)、不純物の毒性試験ならびに *in vitro* の光毒性試験および溶血性試験を実施した。

毒性試験プログラムを表 1-1 に示した。

表 1-1 毒性試験プログラム (1)

試験の種類および期間	投与方法	試験系	GLP
単回投与毒性試験	経口、静脈内	ラット、サル	適
反復投与毒性試験			
2 週間（予備）	経口	マウス、サル	非適
2 週間（予備）	静脈内持続（2 時間）	サル	非適
2 週間（橋渡し）	経口、静脈内持続（2 時間）	ラット	適
2 週間	静脈内持続（2 時間）	ラット、サル	適
2 週間	静脈内持続（24 時間）	ラット	適
2 週間（イサブコナゾール）	経口	サル	非適
2 週間 (BAL8728)	静脈内ボーラス	ラット	適
4 週間	経口	ラット、サル	適
4 週間（イサブコナゾール）	経口	ラット	適
6 週間	静脈内持続（2 または 4 時間）	ラット、サル	適
13 週間（予備）	経口	マウス	適
13 週間	経口	ラット、サル	適
26 週間	経口	ラット	適
39 週間	経口	サル	適
遺伝毒性試験			
復帰突然変異	*in vitro*	ネズミチフス菌	適
復帰突然変異（追加）	*in vitro*	ネズミチフス菌	非適
復帰突然変異（イサブコナゾール）	*in vitro*	ネズミチフス菌	非適
遺伝子突然変異	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞	適
小核	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞	非適
小核（イサブコナゾール）	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞	非適
小核	静脈内	ラット	適
がん原性試験			
2 週間用量設定	経口	マウス、ラット	非適
13 週間用量設定	経口	マウス、ラット	適
2 年間がん原性	経口	マウス、ラット	適
生殖発生毒性試験			
受胎能および初期胚発生	経口	ラット	適
胚・胎児発生忍容性	皮下	ラット、ウサギ	非適
胚・胎児発生用量設定	経口	ラット、ウサギ	非適
胚・胎児発生	経口	ラット、ウサギ	適
胚・胎児発生 (BAL8728)	静脈内	ラット	非適
出生前後発生・母体機能	経口	ラット	非適

表 1-1 毒性試験プログラム (2)

試験の種類および期間	投与方法	試験系	GLP
新生児を用いた試験			
2 週間用量設定	経口	ラット（4 日齢）	非適
13 週間	経口	ラット（4 日齢）	適
局所刺激性試験	点眼／皮内	ウサギ	適
その他の毒性試験			
抗原性試験			
ASA、PCA 反応	感作：皮膚、誘発：静脈内	モルモット	適
皮膚感作性 (LLNA)	耳介塗布	マウス	適
不純物の毒性試験			
単回投与毒性	経口	マウス	非適
復帰突然変異	*in vitro*	ネズミチフス菌、大腸菌	適
復帰突然変異	*in vitro*	ネズミチフス菌	非適
小核	*in vitro*	マウスリンパ腫細胞、CHL 細胞	非適
小核	経口、静脈内	マウス	適
不定期 DNA 合成	経口、静脈内	ラット	適
その他の試験			
光毒性	*in vitro*	マウス 3T3 線維芽細胞	非適
溶血性	*in vitro*	ヒト血液	適

ラット単回投与毒性試験（9766-TX-0001 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 1000 mg/kg（イサブコナゾールとして 554 mg/kg）の経口投与、10 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5 mg/kg）の静脈内投与（1 mL/min の速度）および 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 22 mg/kg）の静脈内投与（0.1 mL/min の速度）により死亡が認められた。一般状態の変化として、経口投与では自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行、跳躍、呼吸困難、チアノーゼ、低体温および流涙が、静脈内投与では自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行、振戦、跳躍および呼吸困難がそれぞれ認められた。

サル単回投与毒性試験（9766-TX-0002 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 2000 mg/kg（イサブコナゾールとして 1108 mg/kg）の経口投与、64 mg/kg（イサブコナゾールとして 35 mg/kg）の静脈内ボーラス投与および 120 mg/kg（イサブコナゾールとして 66 mg/kg）の静脈内持続投与（2 時間）により死亡が認められた。一般状態の変化として、経口投与では嘔吐、流涎、赤面、筋力低下、腹臥位、座位、半眼、閉眼、自発運動の低下および呼吸困難が、静脈内投与では赤面、筋力低下、腹臥位、座位、側臥位、半眼、自発運動の低下、呼吸困難および無呼吸がそれぞれ認められた。

マウス 13 週間反復経口投与毒性予備試験（9766-TX-0005 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）以上の投与群の雌雄で肝臓重量増加および肝細胞肥大が認められた。

ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0015 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群の雌雄で肝臓重量増加、肝細胞肥大および甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められた。

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0016 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群の雌雄で流涎、肝臓および甲状腺重量の増加、肝細胞肥大ならびに甲状腺濾胞上皮細胞の肥大／過形成が、雄で甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成（前がん病変）がそれぞれ認められた。30 mg/kg（イサブコナゾールとして 16 mg/kg）投与群の雌雄で流涎、雄で肝臓重量増加および肝細胞肥大がそれぞれ認められた。

サル 4 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0017 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 50 mg/kg）投与群で死亡が認められた。

サル 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0018 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 21 mg/kg）投与群の雌雄で肝臓および副腎重量の増加、肝細胞肥大ならびに副腎の皮質肥大が認められた。

サル 39 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0019 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 21 mg/kg）投与群の雌雄で肝臓重量増加、雄で副腎重量増加および副腎皮質細胞の肥大を伴う空胞化が認められた。

ラットおよびサルの 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（9766-TX-0009 試験および 9766-TX-0012 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 21 mg/kg）投与群で投与部位の重度の刺激性がみられ、4 週間を越える忍容性は認められなかった。ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 40/30 mg/kg（イサブコナゾールとして 21/16 mg/kg）投与群で死亡が認められた。

イサブコナゾールのラット 4 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0020 試験）およびサル 2 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0021 試験）では、イサブコナゾニウムの反復経口投与毒性試験と同質の毒性が認められた。BAL8728 のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（9766-TX-0022 試験）では 50 mg/kg まで毒性変化は認められなかった。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0023 試験）において陰性、ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）（9766-TX0027 試験）において細胞毒性が認められる濃度で突然変異頻度のわずかな増加を示した。ラットを用いた骨髄小核試験（9766-TX-0030 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の静脈内投与による最大耐量であった 25 mg/kg（イサブコナゾールとして 14 mg/kg）投与群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。

イサブコナゾールは、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0031 試験）およびほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験（9766-TX-0032 試験）において陰性を示した。

イサブコナゾニウム硫酸塩を用いたマウス 2 年間がん原性試験（9766-TX-0073 試験）では、肝臓で肝細胞腺腫（雌雄）、肝細胞癌（雌雄）、肝芽細胞腫（雄）および血管腫（雌）の発生頻度の増加が認められたことから、イサブコナゾニウムはマウス（雌雄）の肝臓に対して発がん性を有すると判断された。肝臓に対する非発がん量は、雄で 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.4 mg/kg/日）未満、雌で 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）と判断された。

イサブコナゾニウム硫酸塩を用いたラット 2 年間がん原性試験（9766-TX-0072 試験）では、肝細胞腺腫（雄）、肝細胞癌（雄）、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫（雌雄）、皮膚線維腫（雄）および子宮内膜腺癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたことから、イサブコナゾニウムはラットの肝臓（雄）、甲状腺（雌雄）、皮膚（雄）および子宮に対して発がん性を有すると判断された。肝臓に対する非発がん量は雄で 60 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 32 mg/kg/日）、

甲状腺に対する非発がん量は雄で 20 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 11 mg/kg/日）、雌で 45 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 24 mg/kg/日）、皮膚に対する非発がん量は雄で 60 mg/kg/日、子宮に対する非発がん量は雌で 45 mg/kg/日と判断された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（9766-TX-0049 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群の雌雄において肝臓重量増加、母動物において妊娠期間中の体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。雌雄動物の生殖能力および初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。

ラット胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0052 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 150 mg/kg（イサブコナゾールとして 83 mg/kg）投与群において母動物の一過性の体重増加抑制および摂餌量の減少ならびに肝臓重量増加が認められた。妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死および胎児重量）ならびに胎児の外表および内臓検査では被験物質投与の影響は認められなかった。胎児の骨格検査では、6 mg/kg（イサブコナゾールとして 3.3 mg/kg）以上の投与群において頸部痕跡肋骨、30 mg/kg（イサブコナゾールとして 17 mg/kg）以上の投与群において頬骨弓癒合および短小過剰肋骨、150 mg/kg 投与群において第 4 腰椎弓の過剰化骨および完全過剰肋骨の発生率の増加がそれぞれ認められた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0055 試験）では、母動物、妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死および胎児重量）および胎児の外表検査においてイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩投与の影響は認められなかった。胎児の内臓検査では 45 mg/kg（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）投与群において大動脈弓過剰起始、骨格検査では 45 mg/kg 投与群において頸部痕跡肋骨の発生率の増加がそれぞれ認められた。

BAL8728 の静脈内投与によるラット胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0057 試験）では、50 mg/kg まで母動物および胎児に毒性変化は認められなかった。

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（9766-TX-0056 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群の母動物において妊娠期間中に一過性の体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。妊娠期間、分娩、出生率、死産児数および生存出生児数に被験物質投与の影響は認められなかった。90 mg/kg 投与群において F1 出生児の生後 4 日生存率の減少が認められた。生存した出生児の成長、発達および生殖能力への影響は認められなかった。

幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0066 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群の雌雄で肝臓および甲状腺重量の増加、肝細胞肥大ならびに甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雌で赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少ならびに活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がそれぞれ認められた。30 mg/kg（イサブコナゾニウムとして 16 mg/kg）投与群の雌雄で肝臓重量増加および肝細胞肥大が認められた。

ウサギ局所刺激性試験（9766-TX-0058 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩をウサギに点眼あるいは皮内投与した結果、眼および皮膚刺激性に対する無毒性量は 1 mg/mL と判断された。

モルモット抗原性試験（9766-TX-0059 試験）において、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は ASA および PCA 反応を示さなかった。マウス局所リンパ節増殖試験（9766-TX-0062 試験）において、イサブコナゾニウム硫酸塩は皮膚感作性を示した。

マウス単回経口投与毒性試験（9766-TX-0003 試験）における [redacted] の概略の致死量は 450 mg/kg であった。 不純物M* は、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0064 試験および 9766-TX-0033 試験）およびほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験（9766-TX-0034 試験）において陰性であった。[redacted] は、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0036 試験）およびほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験（9766-TX-0037 試験）において陽性を示したが、原薬中の含有量は TTC 未満で管理されている。[redacted] は、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0035 試験）において陽性を示したが、原薬中の含有量は TTC 未満で管理されている。[redacted]、BAL19715、 不純物E* および 不純物H* は、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0038 試験、9766-TX-0044 試験、9766-TX-0046 試験および 9766-TX-0047 試験）で陰性であった。BAL19715 および 不純物N* は、ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験（9766-TX-0045 試験および 9766-TX-0048 試験）において陰性であった。 不純物J* は、細菌を用いた復帰突然変異試験（9766-TX-0039 試験）において陽性を示したが、マウス用いた骨髄小核試験（9766-TX-0040 試験および 9766-TX-0041 試験）およびラットを用いた不定期 DNA 合成試験（9766-TX-0042 試験および 9766-TX-0043 試験）において陰性であったことから、*in vivo* では遺伝毒性がないことが示唆された。

In vitro 光毒性試験（9766-TX-0061 試験）においてイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は光毒性を示さなかった。*In vitro* 溶血性試験（9766-TX-0060 試験）においてイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は 1 mg/mL 以上の濃度で溶血性を示した。

以上の毒性試験結果を総括した。

ラットおよびサルにイサブコナゾニウムを静脈内投与したときの急性毒性は投与速度に大きく依存した。ラットおよびサル反復投与毒性試験でみられた肝臓の所見は、肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化であり、臨床使用時に重篤な肝毒性が発現する可能性は低いと判断された。ラット反復投与毒性試験でみられた甲状腺の所見は、肝臓における適応反応の二次的変化によるげっ歯類に特異的な変化であり、ヒトへの外挿性はないと判断された。サル反復投与毒性試験において、ステロイド合成に関与する CYP に対するイサブコナゾニウムの干渉作用に関連すると考えられる副腎重量の増加、副腎の皮質肥大、副腎皮質細胞の空胞化などがみられたものの、萎縮や壊死は認められなかったことから、臨床使用において重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。ラットおよびサル反復静脈内持続投与毒性試験でみられた投与部位の重度の刺激性は、技術的困難を伴うカテーテル等を用いた実験動物の末梢静脈への反復投与に起因するものと考えられた。イサブコナゾニウムおよびイサブコナゾールは遺伝毒性を有さなかった。マウスおよびラットがん原性試験でみられた肝臓腫瘍ならびにラットがん原性試験でみられた甲状腺腫瘍は、肝薬物代謝酵素誘導に起因する変化であり、ヒトにおける催腫瘍性を示唆するものではなかった。雄ラットにおいて良性の皮膚線維腫の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められたが、雄ラットよりも高い曝露量を示した雌ラットおよびマウスにおいては皮膚線維腫の発生頻度の増加は認められなかったことから、ヒトにおいて悪性の皮膚腫瘍が発生する可能性は低いと考えられた。雌ラットにおいて子宮内膜腺癌の統計学的に有意な増加が認められたが、イサブコナゾニウム硫酸塩は遺伝毒性物質ではないことから、イサブコナゾニウム硫酸塩を臨床推奨用量・用法に従って投与した場合の発がんリスクは小さいと考えられた。

ラットおよびウサギの生殖発生毒性試験において、それぞれ臨床曝露量を下回る曝露量で胎児に骨格異常が認められたことから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては治

療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与可能と考えられた。幼若ラット反復投与毒性試験では、成熟ラットと同様の毒性所見が認められた。ウサギ局所刺激性試験、モルモット抗原性試験、マウス局所リンパ節増殖試験、不純物の毒性試験、光毒性試験および溶血性試験において、臨床推奨用法・用量での臨床使用時に重篤な副作用が発現する可能性を示唆する結果は得られなかった。

2. 単回投与毒性試験

2.1 ラット単回投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.1-1］

ラットを用いた経口あるいは静脈内投与による単回投与毒性試験を実施し、イサブコナゾニウムの急性毒性を評価した（9766-TX-0001 試験）。

1 群雌雄各 5 匹の SD ラット（5 週齢）に、溶媒（蒸留水）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 500、1000 および 2000 mg/kg（イサブコナゾールとして 277、554 および 1108 mg/kg）を 20 mL/kg の容量で単回経口投与した。また、1 群雌雄各 5 匹の SD ラット（5 週齢）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 5、10 および 20 mg/kg（イサブコナゾールとして 2.8、5.5 および 11 mg/kg）を 5 mL/kg の容量、1 mL/min の速度で単回静脈内投与あるいは 10、20 および 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、11 および 22 mg/kg）を 5 mL/kg の容量、0.1 mL/min の速度で単回静脈内投与した。経口、静脈内投与のいずれにおいても 14 日間観察した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定ならびに剖検を実施した。

経口投与では、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例および雌全例ならびに 2000 mg/kg 投与群の雌雄全例が投与後 4 日までに死亡した。一般状態の観察では、すべての投与群で投与後 3 日までに自発運動の低下および腹臥位が認められた。死亡例では、それらに加えてよろめき歩行、跳躍、呼吸困難、チアノーゼ、低体温および流涙が認められた。1000 および 2000 mg/kg 投与群の雌雄で体重減少または増加抑制および摂餌量の減少が認められた。500 mg/kg 投与群の雌雄では投与後 1 日に体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。死亡例の剖検では、肺のうっ血、胃の出血および下部消化管の黄色内容物が認められた。生存例の剖検では異常は認められなかった。

静脈内投与 (1 mL/min) では、10 mg/kg 投与群の雄 2 例および雌 3 例ならびに 20 mg/kg 投与群の雌雄全例が、投与後約 15 分以内に死亡した。すべての投与群で投与後 30 分までに自発運動の低下、腹臥位、振戦および呼吸困難が認められた。生存例の体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められなかった。死亡例および生存例の剖検において異常は認められなかった。

静脈内投与 (0.1 mL/min) では、40 mg/kg 投与群の雄 1 例が投与日に死亡した。40 mg/kg 投与群の雌雄で投与後 15 分までに自発運動の低下、腹臥位、よろめき歩行、振戦、跳躍および呼吸困難が認められた。体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められなかった。死亡例の剖検では異常は認められなかった。生存例の剖検では、40 mg/kg 投与群において投与部位（尾部）の痂皮が雌雄で、投与部位の黒色および尾の消失が雌で認められた。10 および 20 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験における概略の致死量は、経口投与では 1000 mg/kg（イサブコナゾールとし 554 mg/kg）、1 mL/min の速度での静脈内投与では 10 mg/kg（イサブコナゾールとして

5.5 mg/kg)、0.1 mL/minの速度での静脈内投与では40 mg/kg(イサブコナゾールとして22 mg/kg)と判断された。

2.2 サル単回投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.1-2］

サルを用いた経口あるいは静脈内投与による単回投与毒性試験を実施し、イサブコナゾニウムの急性毒性を評価した（9766-TX-0002 試験）。

各投与方法につき 2 匹の雄性カニクイザル（4～6 歳齢）を用いた。投与量漸増法によりイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 500、1000 および 2000 mg/kg（イサブコナゾールとして 277、554 および 1108 mg/kg）を単回経口投与、4、8、16、32 および 64 mg/kg（イサブコナゾールとして 2.2、4.4、9、18 および 35 mg/kg）を単回静脈内ボーラス投与ならびに 90 および 120 mg/kg（イサブコナゾールとして 50 および 66 mg/kg）を単回静脈内持続投与（2 時間）した。初回投与 7 日後に 2 回目の投与を行い、それ以降は 2 週間ごとに投与した。経口投与では蒸留水で 200 mg/mL の濃度の投与液を、静脈内ボーラス投与および静脈内持続投与（2 時間）では生理食塩水で4または7.2 mg/mLの濃度の投与液 (pH 3.5) を調製した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的および血液化学的検査（死亡例は死亡直後に採血）ならびに死亡例の器官重量測定および剖検を実施した。

経口投与では、2000 mg/kg 投与群で投与後 15 分に 1 例が死亡した。一般状態の観察において 500 mg/kg 投与群で嘔吐、1000 mg/kg 投与群で嘔吐および流涎が投与後 4 時間以内に認められた。2000 mg/kg 投与群では、流涎、赤面、筋力低下、腹臥位、半眼、自発運動の低下、座位、閉眼および呼吸困難が認められた。体重に被験物質投与の影響は認められなかった。500 mg/kg 以上の投与群で摂餌量の一過性の減少が認められた。血液学的検査において 2000 mg/kg 投与群の死亡例で赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの高値が認められた。血液化学的検査において 2000 mg/kg 投与群の死亡例で AST、グルコース、ナトリウムおよびクロールの高値が認められた。死亡例の器官重量測定および剖検において毒性変化は認められなかった。

静脈内ボーラス投与では、64 mg/kg 投与群で投与後 5 分に 2 例が死亡した。一般状態の観察において 4 mg/kg 投与群で投与後 10 分間にわたり半眼および赤面が、8 mg/kg 投与群で投与後 15 分間にわたり赤面、筋力低下および腹臥位が認められた。16 および 32 mg/kg 投与群では、投与後 2 時間にわたり赤面、筋力低下、腹臥位、側臥位、呼吸困難、無呼吸、半眼、自発運動の低下および座位が認められた。64 mg/kg 投与群では、筋力低下、側臥位、赤面および呼吸困難が認められた。体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められなかった。血液学的検査において 64 mg/kg 投与群の死亡例で好中球比の低値およびリンパ球比の高値が認められた。血液化学的検査において 32 mg/kg 投与群の 1 例で ALT および AST の高値ならびに総蛋白の低値が、64 mg/kg 投与群の死亡例のうち 1 例で総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールの低値、他の 1 例で AST、クレアチニン、無機リンおよびカリウムの高値ならびに総蛋白、アルブミンおよびカルシウムの低値が認められた。死亡例の器官重量測定および剖検において毒性変化は認められなかった。

静脈内持続投与（2 時間）では、120 mg/kg 投与群で投与開始後 2 時間に 1 例が死亡した。一般状態の観察において 90 mg/kg 投与群で投与開始後 60～150 分に半眼および自発運動の低下が認められた。120 mg/kg 投与群では、投与開始後 1 時間以降に半眼、自発運動の低下、腹臥位、筋力低下および嘔吐が認められた。体重に被験物質投与の影響は認められなかった。

90 mg/kg 以上の投与群で摂餌量の一過性の減少が認められた。血液学的検査において 120 mg/kg 投与群の死亡例で白血球数の高値ならびに赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの低値が認められた。血液化学的検査において 120 mg/kg 投与群の死亡例でグルコースおよび無機リンの高値ならびに総蛋白、アルブミン、総コレステロールおよびカルシウムの低値が認められた。死亡例の器官重量測定および剖検において毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験における概略の致死量は、経口投与では 2000 mg/kg（イサブコナゾールとし 1108 mg/kg）、静脈内ボーラス投与では 64 mg/kg（イサブコナゾールとして 35 mg/kg）、静脈内持続投与（2 時間）では 120 mg/kg（イサブコナゾールとして 66 mg/kg）と判断された。

3. 反復投与毒性試験

以下の試験では投与初日を投与 1 日として起算した。

3.1 マウス経口投与

3.1.1 マウス 2 週間反復経口投与毒性予備試験

添付資料番号：［4.2.3.2-1］参

本試験（9766-TX-0004 試験）では、イサブコナゾニウムをマウスに 2 週間反復経口投与したときの忍容性を評価し、マウス 13 週間反復経口投与毒性予備試験（9766-TX-0005 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 5 匹の CD-1 マウス（8 週齢）に、溶媒（精製水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 30、90 および 180 mg/kg（イサブコナゾールとして 16、48 および 97 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重測定、器官重量測定、剖検ならびに TK 試験（投与最終日）を実施した。

90 mg/kg 投与群の雌 1 例が投与 7 日に死亡した。しかし、180 mg/kg 投与群では死亡が認められなかったことから、被験物質の毒性に起因する変化ではないと判断した。

一般状態の観察、体重および剖検において毒性変化は認められなかった。90 mg/kg 投与群の雌および 180 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加が認められた。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾニウムの曝露は定量下限未満であった。

以上の結果より、イサブコナゾニウム硫酸塩の 30、90 および 180 mg/kg をマウスに 2 週間反復経口投与した際の忍容性は良好と判断された。したがって、マウス 13 週間反復経口投与毒性予備試験（9766-TX-0005 試験）の投与量は 30、90 および 300 mg/kg（イサブコナゾールとして 16、48 および 161 mg/kg）に設定した。

3.1.2 マウス 13 週間反復経口投与毒性予備試験

添付資料番号：［4.2.3.2-2］参

イサブコナゾニウムをマウスに 13 週間反復経口投与したときの毒性を予備的に評価した（9766-TX-0005 試験）。

1 群雌雄各 10 匹の CD-1 マウス（8 週齢）に、溶媒（精製水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 30、90 および 300 mg/kg（イサブコナゾールとして 16、48 および 161 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重お

よび摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 日および 13 週に TK 試験を実施した。

300 mg/kg 投与群では、TK サテライト群の雄 1 例が投与 2 週に死亡した。一般状態の観察では、雌雄とも数例の動物で呼吸困難や一般状態の悪化が認められた。しかしながら、後日実施したマウス 13 週間用量設定試験（5.2 項）の結果を踏まえると、これらの変化の発現には、被験物質の毒性だけではなく、実験手技の不手際も関与していると考えられた。300 mg/kg 投与群の雌雄で血中総コレステロールの減少、肝臓重量増加、肝臓の大型化、肝細胞肥大（小葉中心性）および肝細胞空胞化が、雄で体重増加抑制、雌で血中 ALT の増加がそれぞれ認められた。

90 mg/kg 投与群では、毒性試験群の雄 1 例が投与 3 週の投与直後、雌 1 例が投与 12 週に死亡した。また、TK サテライト群の雄 1 例が投与 12 週に切迫屠殺に供された。一般状態の観察では呼吸困難や一般状態の悪化が認められた。これらの変化の発現には、300 mg/kg 投与群と同様、被験物質の毒性だけではなく、実験手技の不手際も関与していると考えられた。90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加および肝細胞肥大（小葉中心性）が認められた。

30 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾニウムの曝露は、ほとんどの時点で定量下限未満であった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は雌雄ともに 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）と判断された。

3.2 ラット経口投与

3.2.1 ラット 2 週間反復経口投与毒性試験（橋渡し試験）

添付資料番号：［4.2.3.2-3］

本試験の実施に先立ちラット 4 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0013 試験）が実施された。本試験では、新規に合成されたイサブコナゾニウムをラットに 2 週間反復経口投与したときの毒性を検討し、9766-TX-0013 試験結果と比較した（9766-TX-0014 試験）。

1 群雌雄各 6 匹の Wistar ラット（6 週齢）に、溶媒（蒸留水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：CV02076004）の 30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 17 および 50 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与初日および 2 週）を実施した。

死亡例は認められなかった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

一般状態の観察では 90 mg/kg 投与群の雌雄で毛並みの悪化が認められた。器官重量測定では 90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加が認められた。剖検では 30 mg/kg 投与群の雄および 90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓の大型化がみられ、その病理組織学的検査ではグリコーゲン沈着の減少を伴う肝細胞肥大（小葉中心性）が認められた。

TK 試験ではイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露が確認された。イサブコナゾールの曝露は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。イサブコナゾニウムの曝露は定量下限未満であった。

以上の結果より、新規に合成されたイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の毒性（肝臓の所見）は、これまでのロットと同質と判断された。

3.2.2 ラット 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-4］

イサブコナゾニウムをラットに4週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0013 試験）。

1 群雌雄各 16 匹の SD ラット（5 週齢）に、溶媒（蒸留水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：MTS2111）の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 50 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、投与期間終了後に 1 群雌雄各 6 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、精子検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与初日ならびに 2 および 4 週に TK 試料を採取した。TK 測定は別試験として実施し、別に報告した（9766-ME-0009 試験）。

被験物質投与群において死亡例は認められなかった。

一般状態の観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、精子検査および剖検において毒性変化は認められなかった。

器官重量測定において 90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓および甲状腺重量の増加が認められた。病理組織学的検査において 90 mg/kg 投与群の雌雄で肝細胞肥大（小葉中心性）および甲状腺の小型濾胞増加（濾胞上皮細胞肥大）が認められた。以上の所見は、4 週間の休薬により回復した。

以上の結果より、本試験における無毒性量は肝臓および甲状腺の所見を指標として 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 17 mg/kg/日）と判断された。

3.2.3 イサブコナゾールのラット 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-5］

イサブコナゾールをラットに 4 週間反復経口投与したときの毒性を評価した（9766-TX-0020 試験）。

1 群雌雄各 10 匹の SD ラット（7 週齢）に溶媒（0.5%カルボキシメチルセルロース溶液）またはイサブコナゾールの 10、30 および 90 mg/kg を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与初日、2 週および 4 週に TK 試料を採取した。TK 測定は別試験として実施し、別に報告した（9766-ME-0008 試験）。

被験物質の毒性に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態の観察、体重、摂餌量、血液学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓および甲状腺重量の増加、肝細胞肥大（びまん性）ならびに副腎皮質細胞の脂肪滴増加（空胞化）が、雌で血中 A/G の減少、副腎重量増加および副腎の皮質肥厚がそれぞれ認められた。

30 mg/kg 投与群の雌雄で甲状腺重量増加および副腎皮質細胞の脂肪滴増加（空胞化）が、雄で肝細胞肥大（小葉中心帯～中間帯）、雌で肝臓重量増加がそれぞれ認められた。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるイサブコナゾールの無毒性量は肝臓および副腎の所見を指標として 10 mg/kg/日と判断した。

3.2.4 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-6］

イサブコナゾニウムをラットに 13 週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0015 試験）。

1 群雌雄各 10 または 16 匹の SD ラット（6 週齢）に、溶媒（精製水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）を 5 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、投与期間終了後に対照群（溶媒）および 90 mg/kg 投与群の雌雄各 6 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与初日ならびに投与 4 および 13 週に TK 試験を実施した。

被験物質の毒性に起因する死亡例は認められなかった。

一般状態の観察、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加、肝細胞肥大（小葉中心性）および甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雄で体重増加抑制（投与 4～8 週）、摂餌量の減少傾向（投与 7～13 週）および甲状腺重量増加、雌で甲状腺の大型化がそれぞれ認められた。

90 mg/kg 投与群の雌雄で休薬期間中に体重増加抑制がみられたが、投与開始時から休薬期間終了時までの体重増加量は対照群と同程度であった。摂餌量、肝臓および甲状腺の変化は 4 週間の休薬により回復した。

30 および 10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾールの曝露は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。イサブコナゾニウムの曝露は定量下限未満であった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓および甲状腺の所見を指標として 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）と判断された。

3.2.5 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-7］

イサブコナゾニウムをラットに 26 週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0016 試験）。

1 群雌雄各 14 または 20 匹の SD ラット（6 週齢）に、溶媒（精製水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）を 5 mL/kg の容量で 1 日 1 回 26 週間反復経口投与し、投与期間終了後に対照群（溶媒）および 90 mg/kg 投与群の雌雄各 6 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および

摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 13 および 26 週に TK 試験を実施した。

被験物質の毒性に起因する死亡例は認められなかった。

体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

90 mg/kg 投与群の雌雄で流涎、肝臓および甲状腺重量の増加、肝臓の大型化、肝細胞肥大（小葉中心性）ならびに甲状腺の濾胞上皮細胞肥大／過形成が、雄で甲状腺の大型化および限局性濾胞上皮細胞過形成（前がん病変）がそれぞれ認められた。

以上の所見は、甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成（前がん病変）を除き、4 週間の休薬により回復した。

30 mg/kg 投与群の雌雄で流涎、雄で肝臓重量増加および肝細胞肥大（小葉中心性）がそれぞれ認められた。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾールの曝露は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。イサブコナゾニウムの曝露はほとんど定量下限未満であった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓の所見を指標として 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.4 mg/kg/日）と判断された。

3.3 サル経口投与

3.3.1 イサブコナゾールのサル 2 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-8］参

イサブコナゾールをサルに 2 週間反復経口投与したときの毒性を評価した（9766-TX-0021 試験）。

1 群雌雄各 1 匹のカニクイザル（4～6 歳齢）に、溶媒（0.5%カルボキシメチルセルロース溶液）またはイサブコナゾールの 10、30 および 90 mg/kg を 2 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試料採取（投与 1、8 および 14 日）を実施した。TK 測定は別試験として実施し、別に報告した（9766-ME-0016 試験）。

死亡例は認められなかった。

血液学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

90 mg/kg 投与群の雌雄で軟便、便の減少／無便、摂餌量の減少、肝臓重量増加ならびに肝臓の大型化および小葉構造明瞭化が、雄で嘔吐、体重減少、血中総コレステロール減少、血中の中性脂肪増加傾向および肝細胞肥大がそれぞれ認められた。

10 および 30 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった

以上の結果から、本試験の無毒性量は嘔吐、軟便、脂質代謝の変化および肝臓の所見を指標として 30 mg/kg/日と判断された。

3.3.2 サル 4 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-9］

イサブコナゾニウムをサルに4週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0017 試験）。

1 群雌雄各 4 匹のカニクイザル（3～6 歳齢）に、溶媒（蒸留水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 50 mg/kg）を 2 mL/kg の容量で 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、投与期間終了後に 1 群雌雄各 1 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試料採取（投与初日および 4 週）を実施した。TK 測定は別試験として実施した（9766-ME-0014 試験）。

眼科学的検査において毒性変化は認められなかった。

90 mg/kg 投与群の雌 2 例が投与 16 あるいは 25 日に死亡した。これら死亡動物では、嘔吐、流涎、下痢、自発運動の低下、削痩、体重および摂餌量の減少、心電図 P 波消失（1 例）、血中の BUN、クレアチニン、中性脂肪およびカリウムの増加、血中の総コレステロール、グルコースおよびクロールの減少、肝臓および副腎重量の増加、肝臓の小葉構造明瞭化、副腎の大型化、肝細胞脂肪化ならびに副腎の皮質肥厚（束状帯）が認められた。また、一般状態悪化に伴う日和見感染に起因すると考えられる腎臓の尿細管の病理組織学的変化ならびに結腸および食道の壊死性変化が認められた。

90 mg/kg 投与群の生存例では、雌雄で嘔吐、流涎、軟便／下痢、削痩、体重および摂餌量の減少、貧血、血中の中性脂肪増加および総コレステロール減少、肝臓および副腎重量の増加、肝臓の大型化および小葉構造明瞭化、肝細胞肥大、肝細胞脂肪化ならびに副腎の皮質肥厚（束状帯）が、雄で自発運動の低下、心電図 P 波消失（著しい一般状態の悪化がみられた 1 例）、血中グルコースの減少および尿蛋白の増加（著しい一般状態の悪化がみられた 1 例）、雌で副腎の大型化がそれぞれ認められた。

30 mg/kg 投与群の雌雄で貧血および肝細胞肥大が、雄で流涎および軟便／下痢、雌で肝臓重量増加がそれぞれ認められた。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

生存例では、すべての変化が 4 週間の休薬により回復した。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓の所見を指標として 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.5 mg/kg/日）と判断された。

3.3.3 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-10］

イサブコナゾニウムをサルに 13 週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0018 試験）。

1 群雌雄各 3 または 4 匹のカニクイザル（2 歳齢以上）に、溶媒（精製水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、20 および 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、11 および 21 mg/kg）を 5 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、投与期間終了後に対照群（溶媒）および 40 mg/kg 投与群の雌雄各 1 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体

重測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与初日および 13 週）を実施した。

死亡例は認められなかった。

心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査および剖検において毒性変化は認められなかった。一般状態の観察では、40 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例で反芻の増加が、20 および 40 mg/kg 投与群の雄各 1 例で嘔吐、40 mg/kg 投与群の雄 1 例で流涎が認められた。これらの所見は、被験物質の直接的な毒性作用ではなく、苦みに起因するものと考えられた。

40 mg/kg 投与群の雌雄で体重増加抑制、肝臓および副腎重量の増加、肝細胞肥大ならびに副腎の皮質肥大（束状帯）が認められた。以上の所見は、副腎重量の変化を除いて 4 週間の休薬により回復した。

10 および 20 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。イサブコナゾールの曝露に性差は認められなかった。BAL8728 の曝露はわずかに認められた程度であり、イサブコナゾニウムの曝露は定量下限未満であった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓および副腎の所見を指標として 20 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 11 mg/kg/日）と判断された。

3.3.4 サル 39 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-11］

イサブコナゾニウムをサルに 39 週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0019 試験）。

1 群雌雄各 4 または 6 匹のカニクイザル（2 歳齢以上）に、溶媒（精製水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、20 および 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、11 および 21 mg/kg）を 5 mL/kg の容量で 1 日 1 回 39 週間反復経口投与し、投与期間終了後に対照群（溶媒）および 40 mg/kg 投与群の雌雄各 2 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与 12 または 13 週ならびに投与 38 または 39 週）を実施した。

40 mg/kg 投与群の雄 1 例が、長期にわたる脱水および赤色排出物を伴う重度の下痢を呈し、最終的に低体温となったため投与 164 日に切迫屠殺に供された。その病理組織学的検査では、副腎の皮質細胞空胞化（束状帯、多巣性）および死戦期の変化が認められた。また、40 mg/kg 投与群の雌 1 例が、被験物質投与とは関連のない皮下血腫を伴う肘の骨折のため投与 64 日に切迫屠殺に供された。

心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査および剖検において毒性変化は認められなかった。一般状態の観察では、被験物質投与群において流涎が散見されたが、被験物質の直接的な毒性作用ではなく、苦みに起因するものと考えられた。

40 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加が、雄で副腎および心臓重量の増加ならびに副腎皮質細胞の肥大を伴う空胞化（束状帯、限局性から多巣性）、雌で一過性の体重増加抑制がそれぞれ認められた。以上の所見は、4 週間の休薬により回復した。

10 および 20 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。イサブコナゾールの曝露に性差は認められなかった。イサブコナゾニウムおよび BAL8728 の曝露はほとんど認められなかった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓および副腎の所見を指標として 20 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 11 mg/kg/日）と判断された。

3.4 ラット静脈内投与

3.4.1 ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-12］

イサブコナゾニウムをラットに 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）したときの毒性を評価した（9766-TX-0006 試験）。

1 群雌雄各 10 匹の SD ラット（7 週齢）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：MTS2111）の 10、30 および 60 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 33 mg/kg）を 1 日 1 回 2 週間、大腿静脈から大静脈へ留置したカテーテルを介して静脈内持続投与（2 時間／日、流量：12.5 mL/kg/hr）した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、精子検査、器官重量測定、剖検および病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与初日、1 週および 2 週に TK 試料を採取した。TK 測定は別試験として実施し、別に報告した（9766-ME-0015 試験）。

死亡例は認められなかった。

一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、精子検査および病理組織学的検査において毒性変化は認められなかった。

60 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加が、雌で肝臓の大型化がそれぞれ認められた。

30 mg/kg 投与群の雌で肝臓重量増加および肝臓の大型化が認められた。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓の所見を指標として 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.5 mg/kg/日）と判断された。

3.4.2 ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）

添付資料番号：［4.2.3.2-13］

新規に合成されたイサブコナゾニウムをラットに 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）したときの毒性を検討し、9766-TX-0006 試験結果と比較した（9766-TX-0007 試験）。

1 群雌雄各 6 匹の Wistar ラット（雄 8 週齢、雌 12 週齢）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：CV02076004）の 10 および 60/30 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5 および 33/17 mg/kg）を 1 日 1 回 2 週間、尾静脈内へ持続投与（2 時間／日、流量：12.5 mL/kg/hr）した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与初日および 2 週）を実施した。

60 mg/kg を投与した雄 1 例および雌 2 例が、投与 1 日の投与中に死亡したため、投与 2 日以降は投与量を 30 mg/kg に減量した。死因は不明であった。

一般状態の観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検および病理組織学的検査において毒性変化は認められなかった。

60/30 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加が認められた。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

TK 試験ではイサブコナゾールの曝露が確認された。イサブコナゾールの曝露は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓の所見を指標として 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.5 mg/kg/日）と判断された。また、新規に合成されたイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の毒性は、これまでのロットと同質と考えられた。

3.4.3 ラット 2 週間反復静脈内持続投与（24 時間／日）毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-14］

イサブコナゾニウムをラットに 2 週間反復静脈内持続投与（24 時間／日）したときの毒性を評価した（9766-TX-0008 試験）。

1 群雌雄各 3 または 5 匹の Wistar ラット（雄 12 週齢、雌 22 週齢）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 60 mg/kg（イサブコナゾールとして 32 mg/kg）を 2 週間、頚静脈内へ持続投与（24 時間／日、流量：2 mL/kg/hr）した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与開始後 24 時間および投与最終日）を実施した。

60 mg/kg 投与群の雌 2 例が空気塞栓により死亡した。また、60 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、および対照群（溶媒）の雌 2 例がカテーテルの損傷により試験から除外された。

一般状態の観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量、剖検および病理組織学的検査において毒性変化は認められなかった。投与部位の肉眼所見および病理組織学的所見は、静脈内持続投与で通常認められる程度の変化であった。

TK 試験ではイサブコナゾールの曝露が確認された。イサブコナゾールの曝露は、雄に比べて雌で高い傾向が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は 60 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 32 mg/kg/日）と判断された。

3.4.4 不活性分解生成物 BAL8728 のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-15］

不活性分解生成物である BAL8728 をラットに 2 週間反復静脈内ボーラス投与したときの毒性を評価した（9766-TX-0022 試験）。

1 群雌雄各 6 匹の SD ラット（5 週齢）に、溶媒（生理食塩水）または BAL8728 の 12.5、25 および 50 mg/kg を 2 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間、尾静脈内へボーラス投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。

死亡例は認められなかった。

一般状態の観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量および剖検において毒性変化は認められなかった。25 mg/kg 投与群の雌および 50 mg/kg 投与群の雌雄で、投与部位の静脈周囲に肉芽組織が認められた。

以上の結果より、本試験における BAL8728 の無毒性量は、投与部位に所見が認められたもののその他に毒性変化は認められなかったことから 50 mg/kg/日と判断された。

3.4.5 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-16］

イサブコナゾニウムをラットに 6 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0009 試験）。

1 群雌雄各 13 匹の Wistar ラット（9 週齢）に、溶媒（生理食塩水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、20 および 40/30 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、11 および 21/16 mg/kg）を 1 日 1 回 2 週間（雌雄各 4 匹）または 6 週間（雌雄各 9 匹）、尾静脈内へ持続投与（2 時間／日、流量：10 mL/kg/hr）した。対照群（溶媒）および 40/30 mg/kg 投与群については投与 24～28 日の投与時間を 4 時間／日（流量：5 mL/kg/hr）とした。6 週間投与群では 1 群雌雄各 3 匹を TK 動物として設定すると共に、投与期間終了後に 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与初日、投与 2 週ならびに投与 4 または 6 週）を実施した。

40 mg/kg を投与した雄 2 例および雌 3 例が投与 4 日までに死亡したため、投与 5 日以降は投与量を 30 mg/kg に減量した。その後、投与 23 日に雌 2 例が死亡した。死因は不明であった。

一般状態の観察では、投与部位（尾部）の腫脹が 20 mg/kg 以上の投与群の雌雄で、投与部位（尾部）の壊死が 40/30 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。40/30 mg/kg 投与群は投与部位（尾部）の壊死が認められたため、投与期間を 4 週間に短縮した。投与部位（尾部）所見は、4 週間の休薬により回復した。

体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および剖検において毒性変化は認められなかった。

40/30 mg/kg 投与群の雄で肝臓重量増加が投与 2 週にみられたが、投与期間終了後および回復期間終了後では認められなかった。

病理組織学的検査では、40/30 mg/kg 投与群で投与部位（尾部）の出血、血管炎／血管周囲炎、血栓および血管壊死がみられたが、対照群においても同様な所見が認められた。

TK 試験では､投与量の増加に応じたイサブコナゾニウム､イサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は投与部位の局所刺激性を指標として 20 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 11 mg/kg/日）と判断された。

3.5 サル静脈内投与

3.5.1 サル 2 週間反復静脈内持続投与毒性予備試験

添付資料番号：［4.2.3.2-17］参

本試験（9766-TX-0010 試験）では、イサブコナゾニウムをサルに 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）したときの忍容性を評価し、サル 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（9766-TX-00011 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 1 匹のカニクイザル（5～7 歳齢）に、溶媒（生理食塩水）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 10、30 および 60 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 33 mg/kg）を 1 日 1 回 2 週間、大腿静脈から大静脈へ留置したカテーテルを介して静脈内持続投与（2 時間／日、流量：6.25 mL/kg/hr）した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試料採取（投与 1、8 および 14 日）を実施した。

死亡例は認められなかった。

60 mg/kg 投与群の雌雄で嘔吐、摂餌量の減少、肝臓重量増加、肝臓の大型化および投与部位の静脈血栓が、雄で半眼、体重減少、骨髄細胞数の減少、血中総コレステロールの減少および副腎皮質細胞の脂肪滴増加（空胞化）が認められた。30 mg/kg 投与群の雄で肝臓重量増加、肝臓の大型化、雌で体重および摂餌量の減少が認められた。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 10、30 および 60 mg/kg をサルに 2 週間反復静脈内持続投与した際の忍容性が認められたと判断された。したがって、サル 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（9766-TX-0011 試験）の投与量を 10、30 および 60 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 33 mg/kg）と設定した。

3.5.2 サル 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-18］

イサブコナゾニウムをサルに 2 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0011 試験）。

1 群雌雄各 4 匹のカニクイザル（4～6 歳齢）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）またはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 10、30 および 60 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 33 mg/kg）を 1 日 1 回 2 週間、大腿静脈から大静脈へ留置したカテーテルを介して静脈内持続投与（2 時間／日、流量：6.25 mL/kg/hr）した。投与期間終了後に 1 群雌雄各 1 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試料採取（投与 1、8 および 14 日）を実施した。TK 測定は別試験として実施し、別に報告した（9766-ME-0007 試験）。

死亡例は認められなかった。

心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

60 mg/kg 投与群の雌雄で嘔吐、半眼、軟便／下痢、摂餌量の減少、肝臓および副腎重量の増加、胸腺重量減少、肝臓の大型化、肝細胞肥大、副腎皮質細胞の脂肪滴増加（空胞化）ならびに胸腺の萎縮が、雄で自発運動の低下、体重減少、中性脂肪、血中の BUN、クレアチニンおよびカリウムの増加、血中の総コレステロールおよびナトリウムの減少、腎臓重量増加、肝臓の小葉構造明瞭化、副腎の大型化ならびに肝細胞脂肪化（小葉中心性）、雌で子宮重量減少がそれぞれ認められた。30 mg/kg 投与群の雄で血中の中性脂肪増加、肝臓重量増加および肝臓の大型化、雌で血中総コレステロールの減少および副腎重量増加がそれぞれ認められた。

以上の所見は 4 週間の休薬により回復した。

10 mg/kg 投与群では毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は肝臓および副腎の所見を指標として 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.5 mg/kg/日）と判断された。

3.5.3 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.2-19］

イサブコナゾニウムをサルに 6 週間反復静脈内持続投与（2 時間／日）したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0012 試験）。

1 群雌雄各 3 または 4 匹のカニクイザル（2 歳齢以上）に、溶媒（生理食塩水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、20 および 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、11 および 21 mg/kg）を 1 日 1 回 6 週間、橈側皮静脈、伏在静脈あるいはその他の静脈へ留置したカテーテルを介して静脈内持続投与（2 時間／日、流量：5 mL/kg/hr）した。対照群（溶媒）ならびに 20 および 40 mg/kg 投与群は、投与部位の刺激性により投与 3 または 4 週に持続投与時間を 4 時間／日に変更した。40 mg/kg 投与群は投与部位の重度の刺激性のため、投与期間を 4 週間に短縮した。投与期間終了後に、対照群および 40 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定、剖検、病理組織学的検査ならびに TK 試験（投与初日、投与 2 週ならびに投与 4 または 6 週）を実施した。

死亡例は認められなかった。

一般状態の観察では、10、20 および 40 mg/kg 投与群において投与部位の軽度、中等度および重度の刺激性がそれぞれ認められた（すべての投与群で投与部位の硬結がみられ、さらに、一部の動物では硬結に伴い投与部位および四肢の腫脹が認められた）。全身に対する影響は認められなかった。

体重、心電図検査、眼科学的検査、血液化学的検査および尿検査において毒性変化は認められなかった。

血液学的検査では、40 mg/kg 投与群の雌雄で白血球数、好中球数および血小板数の増加傾向、20 mg/kg 投与群の雄で白血球数の増加傾向がそれぞれ認められた。これらの変化は投与部位の局所刺激性に起因する二次的な変化と考えられた。

器官重量測定では、40 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加、20 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量の増加傾向がそれぞれ認められた。

剖検では、すべての投与群において投与部位の血腫、浮腫、硬結などが認められた。また、肝臓の大型化が 40 mg/kg 投与群の雄 1 例、20 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。

病理組織学的検査では、対照群を含むすべての投与群において投与部位の局所刺激性を示唆する所見（血管周囲／皮下組織の線維化、炎症、出血および浮腫、静脈の内膜肥厚、血管壁の壊死、炎症および血栓形成など）がみられた。用量依存性は明確ではなかった。また、軽度な肝細胞肥大（びまん性）が 40 mg/kg 投与群の雄 2 例、軽微な肝細胞肥大（びまん性）が 40 mg/kg 投与群の雌 3 例、20 mg/kg 投与群の雌 3 例、10 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に認められた。

4 週間の休薬により、投与部位の病理組織学的変化については回復傾向、その他の所見については回復が認められた。

TK 試験では、投与量の増加に伴うイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾールの曝露に性差は認められなかった。イサブコナゾニウムの曝露は、わずかに認められた程度であった。

以上の結果、10 mg/kg 投与群の一般状態の観察で認められた投与部位の刺激性および病理組織学的検査で認められた肝細胞肥大（びまん性）については、それぞれ軽度および軽微な変化であったことから、毒性変化ではないと考えられた。一方、20 mg/kg 投与群の一般状態の観察で認められた投与部位の中等度の刺激性ならびに 40 mg/kg 投与群の一般状態の観察で認められた投与部位の重度の刺激性および病理組織学的検査で認められた軽度な肝細胞肥大（びまん性）は毒性変化と考えられた。したがって、本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.4 mg/kg/日）と判断された。

4. 遺伝毒性試験

4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.3.1-1］

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施し、イサブコナゾニウムの復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0023 試験）。

ネズミチフス菌の 5 菌株（TA1535、TA97、TA98、TA100 および TA102）に、溶媒（蒸留水）に溶解したイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：JO-10179）を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で復帰突然変異誘発能を評価した。TA100 を用いた用量設定試験の結果に基づき、プレート法およびプレインキュベーション法の用量範囲はそれぞれ 10～1000 µg/plate および 5～500 µg/plate に設定した。TA98、TA100 および TA102 については、プレインキュベーション法の代謝活性化系の非存在下で生育阻害が強く認められたことから、低用量（0.316～31.6 µg/plate）の追加評価を行った。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は、5 菌株いずれにおいても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。溶媒対照の復帰変異コロニー数は、背景値および公表データの範囲内であった。各陽性対照は、使用した菌株の感受性を検証するのに十分な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、イサブコナゾニウムは本試験系で検出可能な復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。

4.2 細菌を用いた復帰突然変異試験の追加試験

添付資料番号：［4.2.3.3.1-2］参、［4.2.3.3.1-3］参、［4.2.3.3.1-4］参

細菌を用いた復帰突然変異試験（マイクロサスペンジョン法による Ames 試験あるいは Ames II^{TM} 試験）を実施し、バッチ番号の異なるイサブコナゾニウムの復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0024 試験、9766-TX-0025 試験および 9766-TX-0026 試験）。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：CV02039001）については、ネズミチフス菌の 5 菌株（TA1535、TA97、TA98、TA100 および TA102）を用いて、マイクロサスペンジョン法による Ames 試験（1.58～500 µg/plate）を行った。イサブコナゾニウム硫酸塩の計 3 バッチ（バッチ番号：17CH03.NJ00001、17CH03.NJ00002 および 17CH03SD.HQ00004）については、ネズミチフス菌の TA98 および TAMix（TA7001～TA7006 の等モル混合物）または TA98、TA100 および TAMix を用いて、Ames II^{TM} 試験（4.9～5000 µg/mL）を行った。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩および硫酸塩はいずれのバッチにおいても、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

以上の結果より、原薬をイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩からイサブコナゾニウム硫酸塩に変更しても、本試験系で検出可能な復帰突然変異誘発能は認められないと判断された。

4.3 イサブコナゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.3.1-5］参

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames II^{TM} 試験）を実施し、イサブコナゾールの復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0031 試験）。

ネズミチフス菌の TA98 および TAMix（TA7001～TA7006 の等モル混合物）に、溶媒 (DMSO) に溶解したイサブコナゾールを添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で Ames II^{TM} 試験（4.9～5000 µg/mL）を行った。

イサブコナゾールは、代謝活性化系の存在下および非存在下で 312.5 µg/mL 以上の濃度で沈殿した。また、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。

以上の結果より、イサブコナゾールは本試験系で検出可能な復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。

4.4 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.3.1-6］

ほ乳類の培養細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験を実施し、イサブコナゾニウムの遺伝子突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0027 試験）。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y *tk*$^{+/-}$株に、溶媒（蒸留水）に溶解したイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：JO-10179）を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で遺伝子突然変異誘発能を評価した。用量設定試験の細胞毒性の結果に基づき、代謝活性化系非存在下における短時間処理法および連続処理法におけるイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の用量範囲はそれぞれ 36.4～140 µg/mL および 5～40 µg/mL、代謝活性化系存在下における短時間処理法の用量範囲は 36.4～140 µg/mL に設定した (n=2)。

代謝活性化系非存在下の短時間処理法では、評価可能であった最高用量の 100 µg/mL（相対生存率は 10 および 6%）において突然変異頻度のわずかな増加が認められたが、細胞毒性に起因する変化と考えられた。36.4、51 および 71.4 µg/mL では突然変異頻度の増加は認められなかった。連続処理法では突然変異頻度の増加は認められなかった。代謝活性化系存在下の短時間処理法では、評価可能であった最高用量の 100 µg/mL（相対生存率は 1 回目：48 および 38%、2 回目：21 および 29%）において突然変異頻度のわずかな増加が認められたが、細胞毒性に起因する変化と考えられた。36.4、51 および 71.4 µg/mL では突然変異頻度の増加は認められなかった。

以上の結果より、イサブコナゾニウムは本試験系で検出可能な遺伝子突然変異誘発能を有さないと判断された。

4.5 ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

添付資料番号：［4.2.3.3.1-7］参、［4.2.3.3.1-8］参

ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、バッチ番号の異なるイサブコナゾニウムの染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0028 試験および 9766-TX-0029 試験）。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：CV02039001）およびイサブコナゾニウム硫酸塩（バッチ番号：17CH03.NJ00001 および 17CH03.NJ00002）の計 3 バッチのイサブコナゾニウムを使用した。マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$株に、溶媒 (DMSO) に溶解したイサブコナゾニウムを添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* 小核試験を行った。用量設定試験の細胞毒性の結果に基づき、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：CV02039001）の用量範囲は、代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 88.7～280.9 μg/mL および 2.8～50.0 μg/mL、イサブコナゾニウム硫酸塩（バッチ番号：17CH03.NJ00001）の用量範囲は、代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 61.0～250.0 μg/mL および 23.8～97.7 μg/mL、イサブコナゾニウム硫酸塩（バッチ番号：17CH03.NJ00002）の用量範囲は、代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 38.1～250.0 μg/mL および 8.9～88.7 μg/mL に設定した。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号：CV02039001）については、代謝活性化系存在下では 257.1 および 280.9 μg/mL 処理群（細胞生存率はそれぞれ 30 および 21.3%）において小核を有する細胞の増加が認められたが、細胞毒性に起因する変化と考えられた。代謝活性化系非存在下では小核を有する細胞の増加は認められなかった。イサブコナゾニウム硫酸塩（バッチ番号：17CH03.NJ00001）については、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても、小核を有する細胞の増加は認められなかった。イサブコナゾニウム硫酸塩（バッチ番号：17CH03.NJ00002）については、代謝活性化系存在下では 250 μg/mL（細胞生存率は 44.4%）で小核を有する細胞のわずかな増加（溶媒対照の 2.5 倍）が認められたが、細胞毒性に起因する変化と考えられた。代謝活性化系非存在下では小核を有する細胞の増加は認められなかった。

以上の結果より、イサブコナゾニウムは本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

4.6 イサブコナゾールのほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

添付資料番号：［4.2.3.3.1-9］参

ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、イサブコナゾールの染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0032 試験）。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$株に、溶媒 (DMSO) に溶解したイサブコナゾールを添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* 小核試験を行った。細胞毒性試験の結果に基づき、イサブコナゾールの用量範囲は、代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 28.0～157.8 μg/mL および 8.9～50.0 μg/mL に設定した。

イサブコナゾールは、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても、小核を有する細胞の増加を示さなかった。

以上の結果より、イサブコナゾールは本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

4.7 ラット小核試験

添付資料番号：［4.2.3.3.2-1］

ラットを用いた骨髄小核試験を実施し、イサブコナゾニウムの染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0030 試験）。

1 群雌雄各 6 匹の Wistar ラット（6～10 週齢）に、溶媒（生理食塩水）あるいはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（バッチ番号 : MTS 2/20）の 6.25、12.5 および 25 mg/kg（イサブコナゾールとして 3.5、7 および 14 mg/kg）を 5 mL/kg の容量および 0.1 mL/min の速度で単回静脈内投与した。用量設定試験において 40 mg/kg で死亡が認められたことから、最大耐量と考えられた 25 mg/kg を最高用量に設定した。投与後 24 および 48 時間（最高用量のみ）に骨髄を採取し、骨髄塗抹標本を作製した。1 群雌雄各 5 匹について、1 匹当たり少なくとも 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球の出現頻度を算出した。別途 TK サテライト群を設置し、投与日に TK 試験を実施した。

25 mg/kg 投与群の雌雄で、自発運動の低下、毛並みの悪化、閉眼および腹臥位が認められ、25 mg/kg は最大耐量であることが示唆された。溶媒対照群と比較して、すべての投与群において小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加は認められなかった。TK 試験では、イサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露が認められた。

以上の結果より、イサブコナゾニウムは本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

5. がん原性試験

5.1 マウス 2 週間用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.4.1-1］参

本試験（9766-TX-0069 試験）では、イサブコナゾニウムをマウスに 2 週間反復経口投与したときの忍容性を評価し、マウス 13 週間用量設定試験（9766-TX-0071 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 10 匹の B6C3F1 マウス（6 週齢）に、溶媒（蒸留水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 100、300、600 および 1000 mg/kg（イサブコナゾールとして 54、161、322 および 537 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検および病理組織学的検査を実施した。

600 および 1000 mg/kg 投与群で死亡例が認められた。1000 mg/kg 投与群の雌雄全例が投与 3 日までに、600 mg/kg 投与群の雄 7 例、雌 5 例が投与 3 または 4 日までに、それぞれ死亡または切迫屠殺に供された。これら動物の一般状態の観察では、歩行異常、自発運動の低下、呼吸緩徐、腹臥位／側臥位および／または低体温が認められた。600 mg/kg 投与群の死亡／切迫屠殺例の剖検では前胃の白色巣が雄 2 例、雌 1 例にみられ、その病理組織学的検査では前胃の炎症性細胞浸潤、びらん／潰瘍あるいは扁平上皮過形成（びまん性）が認められた。

600 mg/kg 投与群の生存例では、雌雄で摂餌量の減少、前胃の白色巣ならびに前胃の炎症性細胞浸潤、びらん／潰瘍および扁平上皮過形成（限局性またはびまん性）が、雄で体重の低値がそれぞれ認められた。

300 mg/kg 投与群の雌雄で血中の総コレステロール、ALP、グルコースおよびグロブリンの増加、血中のアルブミンおよび A/G の減少、肝臓重量増加、前胃の隆起巣ならびに前胃の炎症

性細胞浸潤および扁平上皮過形成（限局性またはびまん性）が、雄で前胃のびらん／潰瘍、雌で血中の ALT および中性脂肪の増加ならびに総蛋白およびカルシウムの減少がそれぞれ認められた。

100 mg/kg 投与群の雌雄で血中のアルブミンおよび A/G の減少ならびに肝臓重量増加が、雄で血中グロブリンの増加、雌で血中の ALP およびグルコースの増加ならびにカルシウムの減少がそれぞれ認められた。

以上の結果より、300 mg/kg では忍容性が認められたが、600 および 1000 mg/kg では最大耐量を上回ったと判断された。したがって、マウス 13 週間用量設定試験（9766-TX-0071 試験）の最高用量を 450 mg/kg（イサブコナゾールとして 242 mg/kg）に設定した。

5.2 マウス 13 週間用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.4.1-2］

本試験（9766-TX-0071 試験）では、イサブコナゾニウムをマウスに 13 週間反復経口投与したときの忍容性を評価し、マウス 2 年間がん原性試験（9766-TX-0073 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 10 匹の B6C3F1 マウス（6 週齢）に、溶媒（蒸留水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 100、300 および 450 mg/kg（イサブコナゾールとして 54、161 および 242 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量測定ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 日ならびに投与 7 および 13 週に TK 試験を実施した。

450 mg/kg 投与群の雄 1 例が投与 4 日に死亡した。この 1 例では、投与 2 日以降に歩行異常がみられ、病理組織学的検査において前胃および腺胃のびらん／潰瘍、前胃の扁平上皮過形成（びまん性）、肝細胞肥大（小葉中心性）、肝細胞空胞化、副腎皮質細胞の肥大（びまん性）ならびに胸腺の萎縮が認められた。

450 mg/kg 投与群の雌雄で血中 ALT の増加、血中の総蛋白、アルブミンおよび総コレステロールの減少、肝臓重量増加、唾液腺重量減少、肝臓の大型化、前胃の隆起巣、肝細胞肥大（小葉中心性）、肝細胞空胞化、肝細胞壊死（限局性）、前胃の扁平上皮過形成（限局性）、副腎皮質細胞の肥大（びまん性）ならびに顎下腺の顆粒管顆粒減少が、雄で血小板数の増加、血中 ALP の増加ならびに前胃のびらん／潰瘍および扁平上皮過形成（びまん性）、雌でリンパ球数の増加、血中のカリウムおよびグロブリンの減少ならびに肝臓の小肉芽腫がそれぞれ認められた。

300 mg/kg 投与群の雌雄で血中 ALT の増加、血中の総蛋白およびアルブミンの減少、肝臓重量増加、唾液腺重量減少、肝細胞肥大（小葉中心性）、肝細胞空胞化ならびに副腎皮質細胞の肥大（びまん性）が、雄で体重の低値（対照群に比べ 9%低値）、血小板数およびリンパ球数の増加、血中 ALP の増加ならびに肝細胞壊死（限局性）、雌で血中のカリウム、グロブリンおよび総コレステロールの減少、肝臓の大型化、肝臓の小肉芽腫ならびに顎下腺の顆粒管顆粒の減少がそれぞれ認められた。

100 mg/kg 投与群の雌雄で血中 ALT の増加、血中の総蛋白およびアルブミンの減少、肝臓重量増加、肝細胞肥大（小葉中心性）ならびに副腎皮質細胞の肥大（びまん性）が、雄で肝細胞空胞化、雌で唾液腺重量減少がそれぞれ認められた。

TK 試験では、イサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露が認められた。投与 7～13 週において 300 mg/kg 以上の投与群でイサブコナゾールの曝露の飽和が認められた。さらに、投与 1 日と比較して投与 7 および 13 週では曝露が低下した。BAL8728 については、投与 1 日では雌の 450 mg/kg 投与群を除き投与量の増加に応じた曝露の増加が認められたが、投与 7 および 13 週では用量相関が認められなかった。さらに、投与 1 日と比較して投与 7 および 13 週では曝露が低下した。イサブコナゾニウムの曝露は、450 mg/kg 投与群において投与 1 日にわずかに認められたが、投与 7 および 13 週では定量下限未満であった。

以上の結果より、雄では 300 mg/kg 投与群において体重の低値（溶媒対照群に比べ 9%低値）がみられたこと、雌では 300 mg/kg 投与群においてイサブコナゾールの曝露の飽和がみられたことから、マウス 2 年間がん原性試験（9766-TX-0073 試験）の最高用量は雄では 100 mg/kg、雌では 300 mg/kg（イサブコナゾールとして雄は 54 mg/kg、雌は 161 mg/kg）に設定した。

5.3 マウス 2 年間がん原性試験

添付資料番号：［4.2.3.4.1-3］

マウスを用いた 2 年間がん原性試験を実施し、イサブコナゾニウムのがん原性を評価した（9766-TX-0073 試験）。

1 群雌雄各 54 匹の B6C3F1 マウス（6 週齢）に、雄では溶媒（蒸留水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 100 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 54 mg/kg）、雌では溶媒またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 30、100 および 300/200 mg/kg（イサブコナゾールとして 16、54 および 161/107 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 年間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、腫瘍の触診、体重および摂餌量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 日および 26 週に TK 試験を実施した。また、無処置群を設け、死亡および一般状態の観察、腫瘍の触診、体重および摂餌量測定ならびに剖検を実施した。

300 mg/kg を投与した雌で高い死亡率が認められたため、投与 81 週より投与量を 200 mg/kg に減量した。300/200 mg/kg 投与群の雌は、投与 89 週までに生存動物が 15 匹に減少したため、投与 89 週で剖検を行った。死亡例では腎臓の逆行性腎症、腎乳頭壊死および腎盂拡張が認められ、これらが死因と推定された。雄では生存率に被験物質投与の影響は認められなかった。

一般状態の観察および腫瘍の触診において、被験物質投与の影響は認められなかった。

100 mg/kg 投与群の雄で投与 4～60 週に、30、100 および 300/200 mg/kg 投与群の雌で投与 6 週より体重の低値が認められた。100 mg/kg 投与群の雄で投与 9～14 および 48～78 週に、雌で投与 8～20 および 52 週に、300/200 mg/kg 投与群の雌で投与 1、8～22 および 58～60 週に摂餌量の減少が認められた。

被験物質投与に起因する腫瘍が肝臓に認められた。10 mg/kg 以上の投与群の雄および 100 mg/kg 以上の投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。100 mg/kg 投与群の雄および 300/200 mg/kg 投与群の雌で肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が認められた。100 mg/kg 投与群の雄で肝芽細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められた。100 mg/kg 以上の投与群の雌の肝臓で血管腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

被験物質投薬に起因する非腫瘍性病変が、心臓、腎臓、肝臓、胸骨、大腿骨、卵巣、胸腺、脾臓およびリンパ節（顎下および腸間膜）に認められた。心臓では、300/200 mg/kg 投与群の雌で心筋の細胞浸潤／線維化ならびに 100 mg/kg 投与群の雄および 100 mg/kg 以上の投与群の雌

で心筋細胞の変性／壊死の発生頻度の増加が、それぞれ認められた。腎臓では、300/200 mg/kg 投与群の雌で腎盂拡張、腎乳頭壊死および逆行性腎症の発生頻度の増加が認められた。肝臓では、30 mg/kg 以上の投与群の雌雄で肝細胞空胞化および肝細胞肥大、30 mg/kg 以上の投与群の雌で血管拡張、30 mg/kg 以上の投与群の雄ならびに 100 mg/kg 以上の投与群の雌で好酸性変異肝細胞巣、100 mg/kg 以上の投与群の雌で好塩基性変異肝細胞巣の発生頻度の増加が、それぞれ認められた。また、100 mg/kg 投与群の雄 2 例で肝芽細胞の過形成が認められた。胸骨および大腿骨では、300/200 mg/kg 投与群の雌で骨線維化病変の発生頻度の増加が認められた。卵巣では、100 mg/kg 以上の投与群の雌で萎縮、間質細胞過形成および動脈炎の発生頻度の増加が認められた。また、300/200 mg/kg 投与群の雌で胸腺、脾臓の白脾髄ならびに顎下および腸間膜リンパ節の萎縮の発生頻度の増加あるいは程度の増強が認められた。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。投与 26 週のイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露量は投与 1 日と比較して低下した。

以上の結果より、肝臓で肝細胞腺腫（雌雄）、肝細胞癌（雌雄）、肝芽細胞腫（雄）および血管腫（雌）の発生頻度の増加が認められたことから、イサブコナゾニウムはマウス（雌雄）の肝臓に対して発がん性を有すると判断された。肝臓に対する非発がん量は、雄で 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.4 mg/kg/日）未満、雌で 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）と判断された。

5.4 ラット 2 週間用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.4.1-4］参

本試験（9766-TX-0068 試験）では、イサブコナゾニウムをラットに 2 週間反復経口投与したときの忍容性を評価し、ラット 13 週間用量設定試験（9766-TX-0070 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 6 匹の Wistar ラット（6 週齢）に、溶媒（蒸留水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 100、300、600 および 1000 mg/kg（イサブコナゾールとして 54、161、322 および 537 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検および病理組織学的検査を実施した。

1000 mg/kg 投与群の雌 1 例が投与 6 日に自発運動の低下を示し、投与 7 日に死亡した。この動物の剖検では脾臓の小型化がみられ、その病理組織学的検査では脾臓の萎縮が認められたが、死因は不明であった。1000 mg/kg 投与群については、投与 10 日に残りの雌雄生存例を剖検に供した。1000 mg/kg 投与群の雌雄で前胃の炎症性細胞浸潤、びらん／潰瘍および扁平上皮過形成（限局性）ならびに胸腺の小型化が、雄で自発運動の低下、体重および摂餌量の減少、肝臓の壊死（限局性）、肺の暗赤色巣および出血、脾臓の小型化および萎縮ならびに副腎の大型化、雌で子宮および卵巣の小型化ならびに子宮の未成熟がそれぞれ認められた。

600 mg/kg 投与群の雌雄で血小板数の増加、肝臓の大型化および肝細胞肥大（小葉中心性）が、雄で体重の低値、摂餌量の減少、血中総蛋白の増加、精嚢重量減少、胸腺の小型化、精嚢の小型化、前立腺の小型化、胸腺の萎縮および精嚢の管腔内分泌物減少、雌でヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少、網状赤血球比の増加、血中の中性脂肪、ナトリウムおよび無機リ

ンの増加、血中のクロールおよびアルブミンの減少、副腎重量増加、前胃の隆起巣、前胃の扁平上皮過形成（限局性）ならびに肝細胞空胞化（小葉周辺帯）がそれぞれ認められた。

300 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加が、雄で血中カリウムの減少、雌で血小板数の増加、血中のグロブリンの増加および A/G の減少ならびに甲状腺重量増加がそれぞれ認められた。

100 mg/kg 投与群の雌雄では毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、600 mg/kg では忍容性が認められたが、1000 mg/kg では最大耐量を上回ったと判断された。したがって、ラット 13 週間用量設定試験（9766-TX-0070 試験）の最高用量は 600 mg/kg（イサブコナゾールとして 322 mg/kg）に設定した。

5.5 ラット 13 週間用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.4.1-5］

本試験（9766-TX-0070 試験）では、イサブコナゾニウムをラットに 13 週間反復経口投与したときの忍容性を評価し、ラット 2 年間がん原性試験（9766-TX-0072 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 10 匹の Wistar ラット（6 週齢）に、溶媒（蒸留水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 100、300 および 600 mg/kg（イサブコナゾールとして 54、161 および 322 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 日ならびに投与 7 および 13 週に TK 試験を実施した。

600 mg/kg 投与群の雌 3 例が死亡した（投与 54、63 および 84 日）。このうちの 1 例では死亡前に深呼吸、腹臥位／側臥位および体重減少が認められた。他の 2 例の死因は不明であった。600 mg/kg 投与群の生存例の雌雄で摂餌量の増加、ヘモグロビン、MCV および MCH の減少、網状赤血球比の増加、血中の BUN および無機リンの増加、血中クロールの減少、肝臓、甲状腺、副腎、腎臓および心臓重量の増加、唾液腺および胸腺重量の減少、肝臓の大型化、肝細胞肥大（小葉中心性）、肝細胞壊死（限局性）、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、副腎皮質細胞の空胞化（束状帯および網状帯）、腎臓の遠位尿細管拡張、心臓の心筋空胞化、顎下腺の顆粒管顆粒減少、脾臓の髄外造血、肺の肺胞マクロファージ集簇ならびにハーダー腺の腺房細胞変性および壊死が、雄でヘマトクリットおよび MCHC の減少、血小板数の増加、プロトロンビン時間およびフィブリノーゲンの減少、血中の総蛋白、アルブミンおよびグロブリンの増加、血中の中性脂肪およびグルコースの減少、下垂体重量増加、下垂体前葉の肥大ならびに腎臓の好塩基性尿細管および尿細管硝子滴、雌で血中の ALP および中性脂肪の増加、血中のカリウムおよびアルブミンの減少、卵巣重量増加、肝細胞空胞化（小葉周辺帯）、肝細胞多核化、副腎皮質萎縮（球状帯）、腎臓の遠位尿細管上皮細胞肥大、心臓の心筋変性、卵巣の間質細胞空胞化および黄体数増加ならびに十二指腸の粘膜再生およびびらんがそれぞれ認められた。

300 mg/kg 投与群の雌雄で摂餌量の増加、血中のグロブリンの増加およびクロールの減少、肝臓、甲状腺、副腎、腎臓および心臓重量の増加、肝臓の大型化、肝細胞肥大（小葉中心性）、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、副腎皮質細胞の空胞化（束状帯および網状帯）、脾臓の髄外造血ならびに肺の肺胞マクロファージ集簇が、雄で血小板数の増加、プロトロンビン時間の減少、血中の総蛋白およびアルブミンの増加、腎臓の好塩基性尿細管および尿細管硝子滴ならびに顎下腺の顆粒管顆粒減少、雌でヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少、血中の中性脂肪の増加

およびカリウムの減少、腎臓の遠位尿細管上皮細胞肥大、心臓の心筋空胞化ならびに卵巣の間質細胞空胞化がそれぞれ認められた。

100 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加、肝細胞肥大（小葉中心性）および甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雄で血中の総蛋白およびアルブミンの増加ならびに甲状腺重量増加、雌でヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少、血中のクロールおよびカリウムの減少ならびに卵巣の間質細胞空胞化がそれぞれ認められた。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。100 および 300 mg/kg 投与群では投与期間を通じて曝露量が同程度であったが、600 mg/kg 投与群では反復投与により雄で曝露量が減少、雌で増加する傾向が認められた。投与 7 および 13 週では雄と比較して雌で曝露量が高かった。BAL8728 は、投与 13 週の 600 mg/kg 投与群の雄を除き、投与量の増加に応じた曝露の増加が認められた。イサブコナゾニウムの曝露は定量下限未満であった。

以上の結果より、300 mg/kg では忍容性が認められたが、600 mg/kg では最大耐量を上回ったと判断された。600 mg/kg 投与群で雌 3 例が死亡したことを考慮すると、300 mg/kg は 2 年間がん原性試験の雌の最高用量としては過量と判断された。したがって、ラット 2 年間がん原性試験（9766-TX-0072 試験）の最高用量は雄では 300 mg/kg、雌では 200 mg/kg（イサブコナゾールとして雄は 161 mg/kg、雌は 107 mg/kg）に設定した。

5.6 ラット 2 年間がん原性試験

添付資料番号：［4.2.3.4.1-6］

ラットを用いた 2 年間がん原性試験を実施し、イサブコナゾニウムのがん原性を評価した（9766-TX-0072 試験）。

1 群雌雄各 54 匹の Wistar ラット（6 週齢）に、雄では溶媒（蒸留水、pH 4.0）またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 20、60 および 300 mg/kg（イサブコナゾールとして 11、32 および 161 mg/kg）、雌では溶媒またはイサブコナゾニウム硫酸塩の 15、45 および 200 mg/kg（イサブコナゾールとして 8、24 および 107 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 年間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、腫瘍の触診、体重および摂餌量測定、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 日および 26 週に TK 試験を実施した。また、無処置群を設け、死亡および一般状態の観察、腫瘍の触診、体重および摂餌量測定ならびに剖検を実施した。

生存率に被験物質投与の影響は認められなかった。

一般状態の観察および腫瘍の触診において、被験物質投与の影響は認められなかった。

300 mg/kg 投与群の雄で投与 22 週より体重の低値が認められた。45 mg/kg 投与群の雌で投与 82 週より体重の低値または低値傾向が、200 mg/kg 投与群の雌で投与 32 週より体重の低値が認められた。300 mg/kg 投与群の雄および 200 mg/kg 投与群の雌で散発的に摂餌量の減少が認められた。

被験物質投与に起因する腫瘍が皮膚（皮下組織を含む）、肝臓、甲状腺および子宮に認められた。皮膚では、300 mg/kg 投与群の雄で良性の線維腫の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。なお、対照群を含む各群で皮膚（皮下組織を含む）、腹腔あるいは体幹に線維肉腫の発生が散見されたが、皮膚および全身組織における線維肉腫の発生頻度のいずれにも統計学的に有意な増加はなかった。肝臓では、300 mg/kg 投与群の雄で肝細胞腺腫および肝細胞癌

の発生頻度の有意な増加が認められた。甲状腺では、60 mg/kg 以上の投与群の雄および200 mg/kg 投与群の雌で濾胞上皮細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。子宮では、200 mg/kg 投与群の雌で子宮内膜腺癌の発生頻度の有意な増加が認められた。なお、45 mg/kg 投与群の雌で子宮内膜腺腫が 2 例、子宮内膜腺癌が 1 例みられたが、その発生頻度について統計学的有意差は認められないこと、本試験で用いた系統のラットにおいて子宮内膜腺腫および子宮内膜腺癌は自然発生すること (Taylor I et al, 2020) から、45 mg/kg 投与群でみられた子宮の腫瘍はイサブコナゾニウム硫酸塩投与の影響ではないと考えられた。

被験物質投与に起因する非腫瘍性病変が腎臓、気管、気管支、肺、肝臓、顎下腺、甲状腺および副腎に認められた。腎臓では、45 mg/kg 以上の投与群の雌で慢性進行性腎症の発生頻度の増加および程度の増強が認められた。気管、気管支および肺では、300 mg/kg 投与群の雄で粘膜の壊死がそれぞれ 6、4 および 1 例（いずれも死亡／切迫屠殺例）に認められた。肺では300 mg/kg 投与群の雄および 45 mg/kg 以上の投与群の雌で肺胞マクロファージ集簇の発生頻度の増加および程度の増強がそれぞれ認められた。肝臓では、60 mg/kg 以上の投与群の雄および45 mg/kg 以上の投与群の雌で肝細胞肥大（小葉中心性）の発生頻度の増加および程度の増強、60 mg/kg 以上の投与群の雄で好酸性変異肝細胞巣および混合型変異肝細胞巣の発生頻度の増加および程度の増強、300 mg/kg 投与群の雄および 200 mg/kg 投与群の雌で多核肝細胞、300 mg/kg 投与群の雄で嚢胞変性の発生頻度の増加、200 mg/kg 投与群の雌で胆管嚢胞の発生頻度の増加および程度の増強がそれぞれ認められた。顎下腺では、300 mg/kg 投与群の雄および200 mg/kg 投与群の雌で顆粒管顆粒減少の発生頻度の増加および程度の増強が認められた。甲状腺では、60 mg/kg 以上の投与群の雄ならびに 200 mg/kg 投与群の雌で濾胞上皮細胞肥大の発生頻度の増加あるいは程度の増強、300 mg/kg 投与群の雄および 200 mg/kg 投与群の雌で濾胞上皮細胞過形成の増加および程度の増強がそれぞれ認められた。副腎では、60 mg/kg 以上の投与群の雄で皮質細胞の空胞化（束状帯および網状帯）の発生頻度の増加および程度の増強、300 mg/kg 投与群の雄で血管拡張の発生頻度の増加、200 mg/kg 投与群の雌で皮質空胞化（限局性）の発生頻度の増加がそれぞれ認められた。

TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。

以上の結果より、肝細胞腺腫（雄）、肝細胞癌（雄）、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫（雌雄）、皮膚線維腫（雄）および子宮内膜腺癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたことから、イサブコナゾニウムはラットの肝臓（雄）、甲状腺（雌雄）、皮膚（雄）および子宮に対して発がん性を有すると判断された。肝臓に対する非発がん量は雄で 60 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 32 mg/kg/日）、甲状腺に対する非発がん量は雄で 20 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 11 mg/kg/日）、雌で 45 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 24 mg/kg/日）、皮膚に対する非発がん量は雄で 60 mg/kg/日、子宮に対する非発がん量は雌で 45 mg/kg/日と判断された。

6. 生殖発生毒性試験

以下の試験では、投与開始日を投与 1 日、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩日を分娩後 0 日として起算した。出生児については出生日（分娩日）を生後 0 日として起算した。

6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

6.1.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号：［4.2.3.5.1-1］

イサブコナゾニウムのラットを用いた経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を実施し、親動物の一般毒性学的および生殖に及ぼす影響ならびに次世代の発生に及ぼす影響について検討した（9766-TX-0049 試験）。

1 群雌雄各 22 匹の Wistar ラット（雄 9 週齢以上、雌 11 週齢以上）に溶媒（精製水、pH 3.5）あるいはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回経口投与した。投与期間については、雄は交配前 4 週間および交配期間中～剖検前日まで、雌は交配前 2 週間、交配期間中および妊娠 6 日までとした。同じ用量群の雌雄ラットを 1：1 で最長 14 日間交配（同居）させた。交配開始から 14 日以内に交尾が確認できなかった場合には同じ用量群の交尾歴のある別の雄に交換し、さらに最長 14 日間交配させた。一般状態の観察、体重および摂餌量測定を実施した。妊娠 14 日に雌を帝王切開し、その後雄を剖検し、肝臓重量測定ならびに黄体数および子宮内着床状況（着床数、生存・死亡胚数）の観察を行った。また、雄は毒性試験群の動物を用いて、雌は別途 TK サテライト群を設置し、雄は投与 1 日および 3 週、雌は投与 1 および 12 日ならびに妊娠 6 日に TK 試験を実施した。

死亡および一般状態の変化は認められなかった。雄では体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められなかった。雌では 90 mg/kg 投与群において妊娠期間中の体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。剖検では異常は認められなかった。器官重量測定において肝臓重量増加が 90 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。交尾成立までに要した日数、雄の授胎率および雌の受胎率に被験物質投与の影響は認められなかった。黄体数、着床数および生存・死亡胚数／率に被験物質投与の影響は認められなかった。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾールの曝露は雄に比べて雌では高い傾向が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、雌雄動物に及ぼす一般毒性学的影響に対しては雌雄の肝臓重量ならびに母動物の体重および摂餌量に影響がみられない 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）、生殖能力および初期胚発生に対しては 90 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 48 mg/kg/日）と考えられた。

6.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験

6.2.1 妊娠ラット忍容性試験（皮下投与）

添付資料番号：［4.2.3.5.2-1］参

イサブコナゾニウムを妊娠ラットに皮下投与した際の忍容性を検討した（9766-TX-0050 試験）。

1 群 2～5 匹の妊娠 Wistar ラット（11 週齢以上）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）あるいはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 6、30、60、90 および 150 mg/kg（イサブコナゾールとして 3.3、17、33、50 および 83 mg/kg）を 6 mL/kg の容量で妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復皮下投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。母動物の一般状態観察、体重および摂餌量測定、剖検、器官重量測定（肝臓および副腎）、妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死、胎児重

量など）ならびに胎児の外表検査を行った。また、6 mg/kg 投与群の投与最終日に TK 試験を実施した。

30 mg/kg 以上の投与群では、投与部位に重度の局所刺激性が認められたことから投与を中止し、評価から除外した。6 mg/kg 投与群では被験物質投与の影響は認められなかった。6 mg/kg 投与群の TK 試験では、イサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露が認められた。

以上、30 mg/kg（イサブコナゾールとして 17 mg/kg）以上の投与群において投与部位に重度の局所刺激性が認められたことから、皮下投与によるラット胚・胎児発生に関する試験の実施は不適当と判断された。

6.2.2 ラット胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.5.2-2］参

本試験（9766-TX-0051 試験）では、イサブコナゾニウムを妊娠ラットに経口投与したときの胚・胎児発生に対する影響を予備的に評価し、ラット胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0052 試験）の投与量を設定した。

1 群 7 匹の妊娠 Wistar ラット（8～10 週齢）に、溶媒（蒸留水）あるいはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 6、30 および 150 mg/kg（イサブコナゾールとして 3.3、17 および 83 mg/kg）を妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。母動物の一般状態の観察、体重および摂餌量測定、剖検、器官重量測定（肝臓、甲状腺および副腎）、妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死、胎児重量など）ならびに胎児の外表、内臓および骨格検査を行った。別途 TK サテライト群を設置し、妊娠 6 および 16 日に TK 試験を実施した。

死亡例は認められなかった。母動物の一般状態、体重、摂餌量および剖検において毒性変化は認められなかった。器官重量測定では、150 mg/kg 投与群において肝臓および副腎重量の増加が認められた。妊娠末期の観察ならびに胎児の外表および内臓検査では被験物質投与の影響は認められなかった。胎児の骨格検査では、6 mg/kg 以上の投与群で仙椎弓の位置異常や過剰肋骨が散見された。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。

以上の結果より、ラット胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0052 試験）の最高用量を 150 mg/kg（イサブコナゾールとして 83 mg/kg）と設定した。

6.2.3 ラット胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号：［4.2.3.5.2-3］

イサブコナゾニウムのラットを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験を実施し、母動物および胚・胎児に及ぼす影響について検討した（9766-TX-0052 試験）。

1 群 22 匹の妊娠 Wistar ラット（10 週齢以上）に、溶媒（精製水、pH 3.5）あるいはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 6、30 および 150 mg/kg（イサブコナゾールとして 3.3、17 および 83 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。母動物の一般状態の観察、体重および摂餌量測定、剖検、器官重量測定および病理組織学的検査（肝臓および副腎）、妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死、胎児重量など）ならびに胎児の外表、内臓および骨格検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、妊娠 6 および 17 日に TK 試験を実施した。

死亡および一般状態の変化は認められなかった。母動物の観察では、150 mg/kg 投与群において一過性の体重増加抑制および摂餌量減少ならびに肝臓重量増加が認められた。肝臓および副腎の病理組織学的検査において、特記すべき変化は認められなかった。妊娠末期の観察ならびに胎児の外表および内臓検査では被験物質投与の影響は認められなかった。胎児の骨格検査では、6 mg/kg 以上の投与群で頸部痕跡肋骨（骨格異常）、30 mg/kg 以上の投与群で頬骨弓癒合（骨格異常）および短小過剰肋骨（骨格変異）、150 mg/kg 群において第 4 腰椎弓の過剰化骨（骨格異常）および完全過剰肋骨（骨格変異）の発生率の増加がそれぞれ認められた。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物に及ぼす一般毒性学的影響に対しては体重、摂餌量および肝臓重量への影響がみられない 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 17 mg/kg/日）、次世代の発生に対しては胎児骨格への影響がみられたため 6 mg/kg/日未満（イサブコナゾールとして 3.3 mg/kg/日未満）と判断された。

6.2.4 不活性分解生成物 BAL8728 のラット胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号：［4.2.3.5.2-4］参

不活性分解生成物 BAL8728 を妊娠ラットに静脈内投与したときの母動物および胚・胎児に及ぼす影響について検討した（9766-TX-0057 試験）。

1 群 7 匹の妊娠 Wistar ラット（11 週齢以上）に、溶媒（生理食塩水）あるいは BAL8728 の 50 mg/kg を 2 mL/kg の容量で妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠 21 日に帝王切開した。母動物の一般状態の観察、体重および摂餌量測定、剖検、妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死、胎児重量など）ならびに胎児の外表、内臓および骨格検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、妊娠 6 および 17 日に TK 試験を実施した。

BAL8728 の 50 mg/kg 投与群で妊娠 17 日に 1 例が死亡したが、被験物質の毒性に起因する変化ではないと判断した。50 mg/kg 投与群において、母動物の体重増加抑制および摂餌量の減少がみられたものの、わずかな変化であることから毒性として重視すべき所見ではないと考えられた。妊娠末期の観察ならびに胎児の外表、内臓および骨格検査では被験物質投与の影響は認められなかった。TK 試験では BAL8728 の曝露が認められた。

以上の結果より、本試験における BAL8728 の無毒性量は、母動物に及ぼす一般毒性学的影響および次世代の発生に対して 50 mg/kg/日と判断された。

6.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

6.3.1 非妊娠ウサギ忍容性試験（皮下投与）

添付資料番号：［4.2.3.5.2-5］参

イサブコナゾニウムを非妊娠ウサギに皮下投与した際の忍容性を検討した（9766-TX-0053 試験）。

1 群 2 匹の Himalayan ウサギ（17 週齢以上）に、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 45 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 25 および 50 mg/kg）を 2 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 日間反復皮下投与した。溶媒は生理食塩水 (pH 3.5) を用いた。対照群は設置しなかった。一

般状態の観察、体重および摂餌量測定、剖検ならびに TK 試験（投与 1 および 13 日）を実施した。

90 mg/kg 投与群では 2 例が死亡した（投与 3 および 8 日）。45 mg/kg 投与群では、1 例で体重減少がみられ、剖検では投与部位の局所刺激性が認められた。投与 1 日の TK 試験では投与量の増加に応じたイサブコナゾニウム、イサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。投与 13 日の TK 試験（45 mg/kg 投与群）では、イサブコナゾニウムおよび BAL8728 の曝露は投与 1 日と同程度であったが、イサブコナゾールの曝露は投与 1 日よりも増加した。

以上の結果より、45 mg/kg（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）投与群において投与部位の局所刺激性が認められたことから、皮下投与によるウサギ胚・胎児発生に関する試験の実施は不適当と判断された。

6.3.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.5.2-6］参

本試験（9766-TX-0054 試験）では、イサブコナゾニウムを妊娠ウサギに経口投与したときの胚・胎児発生に対する影響を予備的に評価し、ウサギ胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0055 試験）の投与量を設定した。

1 群 5 匹の妊娠 Himalayan ウサギ（16 週齢以上）に、溶媒（精製水、pH 3.5）あるいはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 10、30 および 60 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、17 および 33 mg/kg）を 4 mL/kg の容量で妊娠 6～18 日に 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。母動物の一般状態の観察、体重および摂餌量測定、剖検、器官重量測定および病理組織学的検査（肝臓および副腎）、妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死、胎児重量など）、胎児の外表および内臓検査ならびに TK 試験（妊娠 6 および 18 日）を実施した。

母動物の観察では 60 mg/kg 投与群において体重増加抑制および摂餌量の減少がみられ、1 例が流産（妊娠 23 日：流産後に切迫屠殺）した。60 mg/kg 投与群の生存例の病理組織学的検査では肝細胞肥大（小葉中心性）および肝細胞空胞化が認められた。10 および 30 mg/kg 投与群の母動物に毒性変化は認められなかった。妊娠末期の観察では、すべての投与群において胚・胎児死亡率の増加傾向が認められた。胎児の外表および内臓に異常は認められなかった。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。

以上、30 mg/kg 投与群では母動物に毒性変化がみられず、60 mg/kg 投与群において母動物の体重増加抑制、摂餌量の減少および流産が認められたことから、ウサギ胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0055 試験）の最高用量を 45 mg/kg（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）と設定した。

6.3.3 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号：［4.2.3.5.2-7］

イサブコナゾニウムのウサギを用いた経口投与による胚・胎児発生に関する試験を実施し、母動物および胚・胎児に及ぼす影響について検討した（9766-TX-0055 試験）。

1 群 20 匹の妊娠 Himalayan ウサギ（16 週齢以上）に、溶媒（精製水、pH 3.5）あるいはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 10、20 および 45 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5、11 および 25 mg/kg）を 4 mL/kg の容量で妊娠 6～18 日に 1 日 1 回反復経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開した。一般状態の観察、体重および摂餌量測定、剖検、器官重量測定（肝臓および副腎）、

妊娠末期の観察（黄体数、着床数、胚・胎児の生死、胎児重量など）、胎児の外表、内臓および骨格検査ならびに TK 試験（妊娠 6 および 18 日）を実施した。

被験物質の毒性に起因する死亡例は認められなかった。母動物の一般状態、体重、摂餌量、剖検および器官重量に毒性変化は認められなかった。妊娠末期の観察および胎児の外表検査において被験物質投与の影響は認められなかった。胎児の内臓検査では 45 mg/kg 投与群において大動脈弓過剰起始（内臓変異）の発生率の増加、骨格検査では 45 mg/kg 投与群において頸部痕跡肋骨（骨格異常）の発生率の増加が認められた。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールの曝露の増加が認められた。イサブコナゾニウムおよび BAL8728 の曝露は、ほとんどの時点で定量下限未満であった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物に及ぼす一般毒性学的影響に対しては 45 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 25 mg/kg/日）、次世代の発生に対しては胎児の内臓および骨格への影響がみられない 20 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 11 mg/kg/日）と判断された。

6.4 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

6.4.1 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

添付資料番号：［4.2.3.5.3-1］

イサブコナゾニウムのラットを用いた経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施し、母動物および出生児に及ぼす影響について検討した（9766-TX-0056 試験）。

1 群 22 匹の妊娠 Wistar ラット（11 週齢以上）に、溶媒（精製水、pH 3.5）あるいはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与した。母動物については、体重および摂餌量測定ならびに一般状態、分娩状況および分娩後の哺育状況の観察を行い、離乳（分娩後 21 日）後に剖検した。出生児については、一般状態／生死の確認、体重測定、外表分化の観察（耳介の開展、毛生、歯芽萌出、眼瞼開裂、精巣下降、陰茎亀頭−包皮分離および膣開口）、機能検査（正向反射、Photo-phobotaxis、瞳孔反射、聴覚、握力、自発運動、断崖回避および背地走性）、水迷路検査、生殖能力検査および剖検を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、妊娠 6 日および分娩後 20 日に TK 試験を実施した。また、分娩後 16 日の投与 4 時間後に血漿中および乳汁中イサブコナゾール濃度を測定した。

すべての投与群において母動物の死亡や一般状態の異常はみられなかったが、90 mg/kg 投与群の母動物において妊娠期間中に一過性の体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。妊娠期間、分娩、出生率、死産児数および出生児数に被験物質投与の影響は認められなかった。90 mg/kg 群において F1 出生児の生後 4 日生存率の減少（溶媒対照群 99.3%に対し、90 mg/kg 投与群で 83.3%）が認められた。生後 0〜4 日に死亡した出生児では胃内にミルクがみられない例が多かった。生存した出生児の体重、外表分化の観察、機能検査、離乳率、水迷路検査および生殖能力検査において被験物質投与の影響は認められなかった。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。乳汁中濃度測定では、投与量の増加に応じたイサブコナゾール濃度の増加が認められた。

以上の結果より、本試験における無毒性量は、母動物に及ぼす一般毒性学的影響に対しては体重および摂餌量に影響がみられない 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）、

母動物の生殖に及ぼす影響に対しては哺育（生後 4 日生存率）への影響がみられない 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）、次世代に対しては生後 4 日生存率への影響がみられない 30 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 16 mg/kg/日）と判断された。

7. 新生児を用いた試験

海外においては小児適用のための開発プログラムが進められているため、新生児を用いた試験が実施された。投与開始日を投与 1 日として起算した。

7.1 幼若ラット 2 週間用量設定試験

添付資料番号：［4.2.3.5.4-1］参

本試験（9766-TX-0065 試験）では、イサブコナゾニウムを幼若ラットに 2 週間反復経口投与したときの毒性を評価し、幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0066 試験）の投与量を設定した。

1 群雌雄各 5 匹の SD ラット（4 日齢）に、溶媒（蒸留水、pH 4.0）あるいはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した。死亡および一般状態の観察、体重測定、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量測定、剖検および病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 および 14 日に TK 試験を実施した。

被験物質の毒性に起因する死亡は認められなかった。一般状態の観察、体重および血液学的検査において毒性変化は認められなかった。90 mg/kg 投与群の雌雄で血中総コレステロールの減少、肝臓重量増加および甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雌で血中の中性脂肪減少および肝細胞肥大（小葉中心性）がそれぞれ認められた。30 mg/kg 投与群の雌雄で血中総コレステロールの減少および肝臓重量増加が認められた。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよびBAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾニウムの曝露はわずかであった。

以上の結果より、10、30 および 90 mg/kg のイサブコナゾニウム硫酸塩を幼若ラットに 2 週間反復経口投与した際の忍容性は良好と判断された。したがって、幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0066 試験）の投与量は 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）に設定した。

7.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.5.4-2］

イサブコナゾニウムを幼若ラットに 13 週間反復経口投与したときの毒性およびその回復性を評価した（9766-TX-0066 試験）。

1 群雌雄各 27 匹の SD ラット（4 日齢）に、溶媒（蒸留水、pH 4.0）あるいはイサブコナゾニウム硫酸塩の 10、30 および 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.4、16 および 48 mg/kg）を 10 mL/kg の容量で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与し、投与期間終了後に 1 群雌雄各 10 匹を 4 週間休薬させた。死亡および一般状態の観察、体重および摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測、剖検ならびに病理組織学的検査を実施した。別途 TK サテライト群を設置し、投与 1 日、6 日（90 mg/kg 投与群のみ）および 13 週に TK 試験を実施した。

被験物質の毒性に起因する死亡は認められなかった。90 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓および甲状腺重量の増加、肝細胞肥大（小葉中心性）ならびに甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雌で赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少ならびに活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がそれぞれ認められた。30 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量増加および肝細胞肥大（小葉中心性）が認められた。以上の所見は、4 週間の休薬により完全に回復もしくは回復傾向が認められた。10 mg/kg 投与群では雌雄とも毒性変化は認められなかった。TK 試験では、投与量の増加に応じたイサブコナゾールおよび BAL8728 の曝露の増加が認められた。イサブコナゾニウムの曝露は、投与 1 日にわずかに認められたが、投与 13 週では認められなかった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は 10 mg/kg/日（イサブコナゾールとして 5.4 mg/kg/日）と判断された。幼若ラットでは、成熟ラットと同様の毒性所見が認められた。

8. 局所刺激性試験

8.1 ウサギ局所刺激性試験

添付資料番号：［4.2.3.6-1］

イサブコナゾニウムをウサギに点眼あるいは皮内投与し、眼および皮膚に対する刺激性を評価した（9766-TX-0058 試験）。

眼刺激性試験では、1 群 3 匹の雄性日本白色種ウサギ（約 13 ヵ月齢）（使用動物数は全 9 匹；左右で異なる濃度の溶液を点眼）に、溶媒（生理食塩水）あるいは 0.5、1、5 および 10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 0.1 mL の容量で点眼投与した。陽性対照として 0.75%酢酸を同様に点眼投与した。投与後 1、2、4 および 6 時間、それ以降は投与 7 日まで毎日、ドレーズ法により眼反応を観察した。

皮膚刺激性試験では、初期血管反応を評価するため、1 群 3 匹の雄性日本白色種ウサギ（約 13 ヵ月齢）（使用動物数は全 3 匹）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）あるいは 0.1、0.5、1、5 および 10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 0.1 mL の容量で腹部皮膚に皮内投与した。陽性対照として、10 µg/mL の濃度のヒスタミンを同様に皮内投与した。その後、5%エバンスブルー溶液を 60 mg/kg の用量で静脈内投与し、皮膚を採取して血管透過性を定量的に評価した（皮膚刺激性試験の初期血管反応評価）。さらに、1 群 3 匹の雄性日本白色種ウサギ（約 13 ヵ月齢）（使用動物数は全 3 匹）に、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）あるいは 0.1、0.5、1、5 および 10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 0.1 mL の容量で腹部皮膚に皮内投与した。投与後 0.5、1、2、4 および 6 時間、それ以降は投与 7 日まで毎日、ドレーズ法により皮膚反応を観察した（皮膚刺激性試験の 7 日間肉眼観察法）。

眼刺激性試験では、0.5、1、5 および 10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩による最高平均スコアは、それぞれ 0、0、2.7 および 6 点であった。溶媒および 0.75%酢酸による最高平均スコアは、0 および 7.7 点であった。以上の結果より、5 mg/mL 以上の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の点眼により眼刺激性が認められたと判断された。

皮膚刺激性試験の初期血管反応評価では、0.1、0.5、1、5 および 10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩による血管外への色素漏出量は、それぞれ 4.7、6.0、6.7、13.8 および 21.5 µg/site であった。溶媒およびヒスタミンによる血管外への色素漏出量は 2.9 および 23.9 µg/site であった。以上の結果より、0.1、0.5 および 1 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の皮内投与により血管透過性のわずかな増加、5 mg/mL 以上の濃度で明らかな増加が認められたと判断された。皮膚刺激性試験の 7 日間肉眼観察法では、0（溶媒）、0.1、0.5、

1、5 および 10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩による最高平均スコアは、それぞれ 0、0、0、0、2.0 および 3.0 点であった。以上の結果より、10 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の皮内投与により弱い皮膚刺激性が認められたと判断された。

したがって、本試験における眼および皮膚刺激性に対する無毒性量は 1 mg/mL と判断された。

9. その他の毒性試験

9.1 抗原性試験

9.1.1 モルモット抗原性試験

添付資料番号：［4.2.3.7.1-1］

モルモットを用いた ASA 反応および PCA 反応試験により、イサブコナゾニウムの抗原性を評価した（9766-TX-0059 試験）。

1 群 10 匹の雄性 Hartley モルモット（6 週齢）に、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 30 mg およびフロイントアジュバント（完全または不完全）、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩・モルモット血清アルブミン混合物 3 mg およびフロイントアジュバント（完全または不完全）ならびに陽性対照としてペニシリン G 30 mg およびフロイントアジュバント（完全または不完全）を 2 週間間隔で 3 回、背部に皮内投与し感作させた。最終感作の 6 日後に感作動物から血清を採取し PCA 反応試験に使用した。

ASA 反応試験では、最終感作の 8 日後にイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 1 mg、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩・卵白アルブミン混合物 2 mg（イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩と卵白アルブミンをそれぞれ 1 mg ずつ）あるいはペニシリン G・卵白アルブミン混合物 2 mg（ペニシリン G と卵白アルブミンをそれぞれ 1 mg ずつ）を静脈内投与し、動物の症状を観察した。

PCA 反応試験では、無処置動物に感作動物より採取した血清を皮内投与した。投与 2 日後にイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 1 mg および 3%エバンスブルー、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩・卵白アルブミン混合物 2 mg（イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩と卵白アルブミンをそれぞれ 1 mg ずつ）および 3%エバンスブルー、あるいはペニシリン G・卵白アルブミン混合物 2 mg（ペニシリン G と卵白アルブミンをそれぞれ 1 mg ずつ）および 3%エバンスブルーを静脈内投与した。注射部位周囲の血管外への色素漏出範囲の直径を測定し、5 mm 以上の場合に陽性とした。

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩による ASA 反応および PCA 反応は認められなかった。ペニシリン G で感作した陽性対照群では重度の ASA 反応（肺の腫脹を伴う死亡例）および PCA 反応が認められた。

以上の結果より、イサブコナゾニウムは本試験条件下において抗原性を示さないと判断された。

9.1.2 マウス局所リンパ節増殖試験

添付資料番号：［4.2.3.7.1-2］参

マウスを用いた局所リンパ節増殖試験を実施し、イサブコナゾニウムの皮膚感作性を評価した（9766-TX-0062 試験）。

アセトン／オリーブ油（3+1、v/v）および注射用水からなる溶媒（1:1、v/v）に、イサブコナゾニウム硫酸塩の計 3 バッチ（バッチ番号：06A13501-01A、05E13501-01A および

06E13501-01A）を添加し、種々の濃度の溶液を調製した。1 群 5 匹の雌性 CBA マウス（6～12 週齢）に、溶媒あるいはイサブコナゾニウム硫酸塩溶液を 25 μL の容量で 1 日 1 回 3 日間、耳介に塗布した。初回塗布の 5 日後に、マウスに ^{3}H-メチルチミジンを静脈内投与し、投与後 5 時間に耳介リンパ節を採取した。細胞浮遊液を調製し、投与群の放射活性を溶媒対照群の放射活性で除して SI 値を算出した。SI 値が 3.0 を超えた場合に陽性と判定した。

結果を表 9-1 に示した。いずれのバッチにおいても SI 値が 3.0 を上回ったことから、イサブコナゾニウムは皮膚感作性物質と判断された。

表 9-1 マウス局所リンパ節増殖試験結果のまとめ

No.	被験物質	バッチ番号	濃度 (mg/mL)	SI 値
1	イサブコナゾニウム硫酸塩	06A13501-01A	35.8	7.9（陽性）
			17.9	4.6（陽性）
			9.0	5.3（陽性）
2	イサブコナゾニウム硫酸塩	05E13501-01A	37.3	4.5（陽性）
			18.7	2.4
			9.3	1.2
3	イサブコナゾニウム硫酸塩	06E13501-01A	37.3	4.2（陽性）
			18.7	2.5
			9.3	1.2
4	ボリコナゾール	6038409	7.1	0.7
			3.6	0.9
			1.8	0.8
5	イサブコナゾニウム硫酸塩	05E13501-01A	12.9	3.2（陽性）
			6.4	1.6
	ボリコナゾール	6038409	7.1	1.6

9.2 不純物の毒性試験

9.2.1 [redacted] のマウス単回経口投与毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-1］参

出発物質 [redacted] をマウスに単回経口投与したときの急性毒性を評価した（9766-TX-0003 試験）。

1 群 1～5 匹の雌性 NMRI マウス（7 週齢以上）に、[redacted] の 300、450、675 あるいは 1010 mg/kg を 10 mL/kg の容量で増減法により単回経口投与し、48 時間観察した。溶媒は N-メチルピロリドン、界面活性剤 (Solutol HS15) および 5%グルコースの混液（20:20:60、v/v/v）を用いた。死亡例は死亡発見後、生存例は観察期間終了後に剖検した。

300、450 および 675 mg/kg を各 1 匹に投与したところ異常は認められなかった。そこで、1010 mg/kg を 1 匹に投与したところ、光、音およびハンドリングに対して過敏になり、続いて強直性または間代性痙攣を呈したため、投与後約 4 時間で切迫屠殺に供した。次に、675 mg/kg を 4 匹に投与したところ、3 例で強直性または間代性痙攣を呈したため投与後約 3 時間で切迫屠殺に供し、残りの 1 例は投与後約 4 時間に死亡した。次に 450 mg/kg を 4 匹に投与したとこ

ろ、3 例で強直性または間代性痙攣を呈したため切迫屠殺に供し（投与後約 1.5～5 時間）、残りの 1 例は投与後約 5 時間に死亡した。次に 300 mg/kg を 4 匹に投与したところ異常は認められなかった。剖検では特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験における [redacted] の概略の致死量は 450 mg/kg と判断された。

9.2.2 不純物M* の細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-2］

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施し、 不純物M* （[redacted] の原材料）の復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0064 試験）。

ネズミチフス菌の 4 菌株（TA1535、TA1537、TA98 および TA100）および大腸菌の 1 菌株 (WP2*uvrA*) に、溶媒 (DMSO) に溶解した 不純物M* を 100～5000 µg/plate の用量で添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で復帰突然変異誘発能を評価した。

不純物M* は、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

以上の結果より、 不純物M* は本試験系で検出可能な復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。

9.2.3 不純物M* 、[redacted] および [redacted] の細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-3］参、［4.2.3.7.6-5］参、［4.2.3.7.6-4］参

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames II^{TM} 試験）を実施し、 不純物M* （[redacted] の原材料）、出発物質 [redacted] および中間体 [redacted] の復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0033 試験、9766-TX-0036 試験および 9766-TX-0035 試験）。

不純物M* および [redacted] についてはネズミチフス菌の TA98 および TAMix（TA7001～TA7006 の等モル混合物）を、[redacted] についてはネズミチフス菌の TA98、TA100 および TAMix を使用した。溶媒 (DMSO) に溶解した被験物質を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で復帰突然変異誘発能を評価した。不純物M*、[redacted] および [redacted] の用量範囲は、それぞれ 4.9～5000、1.0～5000 および 4.9～5000 µg/mL に設定した。

不純物M* は、TA98 および TAMix において代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数を増加させなかった。

[redacted] は、TAMix では代謝活性化系の有無にかかわらず復帰変異コロニー数を増加させなかったが、TA98 では代謝活性化系存在下において復帰変異コロニー数を増加させた。

[redacted] は、TAMix の代謝活性化系の存在下および非存在下、TA98 の代謝活性化系の存在下ならびに TA100 の代謝活性化系の非存在下において、復帰変異コロニー数を増加させた。

以上の結果より、不純物M* は復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。一方、[redacted] および [redacted] は復帰突然変異誘発能を有すると判断された。なお、原薬中の [redacted] および [redacted] の含有量は、TTC 未満で管理されている。

9.2.4 不純物M* のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-6］参

ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、 不純物M* （[redacted] の原材料）の染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0034 試験）。

V79-4 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞に、溶媒 (DMSO) に溶解した 不純物M* を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* 小核試験を行った。用量範囲は、代謝活性化系存在下では 157.8～500 μg/mL、代謝活性化系非存在下では 28.0～500 μg/mL に設定した。

不純物M* は、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても小核を有する細胞を増加させなかった。

以上の結果より、 不純物M* は本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

9.2.5 [redacted] のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-7］参

ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、出発物質 [redacted] の染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0037 試験）。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$株に、溶媒（DMSO または 75%エタノール）に溶解した [redacted] を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* 小核試験を行った。[redacted] が DMSO 中で酸化される可能性が疑われたため、75%エタノールを用いた評価も実施した。DMSO 使用時の用量範囲は、代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 0.6～6.3 μg/mL および 0.04～0.6 μg/mL、75%エタノール使用時の用量範囲は、代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 1.0～17.7 μg/mL および 0.03～0.6 μg/mL に設定した。

[redacted] は、いずれの溶媒を使用した場合も、代謝活性化系存在下および非存在下において、小核を有する細胞を有意に増加させた。

以上の結果より、[redacted] は染色体異常誘発能を有すると判断された。なお、原薬中の [redacted] の含有量は、TTC 未満で管理されている。

9.2.6 [redacted]、 不純物J* 、BAL19715、 不純物E* および 不純物H* の細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-8］参、［4.2.3.7.6-9］参、［4.2.3.7.6-10］参、［4.2.3.7.6-11］参、［4.2.3.7.6-12］参

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames II™ 試験）を実施し、出発物質 [redacted] ならびに 不純物J* 、BAL19715、 不純物E* および 不純物H* の復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0038 試験、9766-TX-0039 試験、9766-TX-0044 試験、9766-TX-0046 試験および 9766-TX-0047 試験）。

BAL19715 ではネズミチフス菌の TA98 および TAMix（TA7001～TA7006 の等モル混合物）を、[redacted]、 不純物J* 、 不純物E* および 不純物H* ではネズミチフス菌の TA98、TA100 および TAMix を使用した。溶媒（エタノールまたは DMSO）に溶解した被験物質を、[redacted]、BAL19715、 不純物E* および 不純物H* については 4.9～5000 μg/mL、 不純物J* については

3.58～3649.1 µg/mL の用量で添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で復帰突然変異誘発能を評価した。

BAL19715 は、代謝活性化系の有無にかかわらず、TA98 および TAMix において復帰変異コロニー数を増加させなかった。

[redacted]、不純物E* および 不純物H* は、代謝活性化系の有無にかかわらず、TA98、TA100 および TAMix において復帰変異コロニー数を増加させなかった。

不純物J* は、代謝活性化系の有無にかかわらず、TA98 では復帰変異コロニー数を増加させなかったが、TA100 では代謝活性化系非存在下、TAMix では代謝活性化系存在下および非存在下において復帰変異コロニー数を増加させた。また、TA100 では代謝活性化系存在下において復帰変異コロニー数の増加傾向が認められた。

以上の結果より、[redacted]、BAL19715、 不純物E* および 不純物H* は本試験系で検出可能な復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。一方、 不純物J* は復帰突然変異誘発能を有すると判断された。

9.2.7 BAL19715 の細菌を用いた復帰突然変異試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-13］

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）を実施し、不純物 BAL19715 の復帰突然変異誘発能を評価した（9766-TX-0067 試験）。

ネズミチフス菌の 5 菌株（TA1535、TA1537、TA98、TA100 および TA102）に、溶媒 (DMSO) に溶解した BAL19715 を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で復帰突然変異誘発能を評価した。プレート法およびプレインキュベーション法の用量範囲はそれぞれ 3.16～2500 µg/plate および 0.316～1000 µg/plate に設定した。

BAL19715 は、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

以上の結果より、BAL19715 は本試験系で検出可能な復帰突然変異誘発能を有さないと判断された。

9.2.8 BAL19715 のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-14］参

ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、不純物 BAL19715 の染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0045 試験）。

マウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$株に、溶媒 (DMSO) に溶解した BAL19715 を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* 小核試験を行った。細胞毒性試験の結果に基づき、用量範囲は代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 6.70～20.0 µg/mL および 2.3～5.1 µg/mL に設定した。

BAL19715 は、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても小核を有する細胞を増加させなかった。

以上の結果より、BAL19715 は本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

9.2.9 不純物N* のほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-15］参

ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験を実施し、 不純物N* の染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0048 試験）。

V79-4 チャイニーズハムスター肺線維芽細胞およびマウスリンパ腫細胞 L5178Y $tk^{+/-}$株に、溶媒 (DMSO) に溶解した 不純物N* を添加し、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* 小核試験を行った。細胞毒性試験の結果に基づき、用量範囲は V79-4 細胞の代謝活性化系存在下および非存在下でそれぞれ 49.4～280 µg/mL および 49.4～500 µg/mL、マウスリンパ腫細胞の代謝活性化系存在下および非存在下で 88.2～500 µg/mL に設定した。

不純物N* は、代謝活性化系存在下および非存在下のいずれにおいても小核を有する細胞を増加させなかった。

以上の結果より、 不純物N* は本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

9.2.10 不純物J* のマウス小核試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-16］、［4.2.3.7.6-17］

マウスを用いた骨髄小核試験を実施し、 不純物J* の染色体異常誘発能を評価した（9766-TX-0040 試験および 9766-TX-0041 試験）。

1 群雌雄各 5 匹の ICR (CD-1) マウス（5～8 週齢）に、溶媒（5%グルコース）あるいは 不純物J* の 1、5 および 25 mg/kg を単回静脈内もしくは経口投与した。投与容量について、静脈内投与は 5 mL/kg、経口投与は 10 mL/kg とした。投与後 24 時間（すべての群）および 48 時間（溶媒対照群および高用量群）に骨髄を採取し、骨髄塗抹標本を作製した。1 匹当たり 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球の出現頻度を算出した。別途、TK サテライト群を設置し、投与日に TK 試験（投与後 5 分および 30 分）を実施した。

静脈内投与では、死亡および一般状態の変化は認められなかった。25 mg/kg 投与群では、溶媒対照群と比較して正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合が減少し、骨髄での細胞毒性が認められた。すべての投与群において、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

経口投与では、死亡および一般状態の変化は認められなかった。5 mg/kg 投与群では、溶媒対照群と比較して正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合が減少したものの、用量相関性がなかったことから、毒性学的意義は低いと判断した。すべての投与群において、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球の増加は認められなかった。

TK 試験では、 不純物J* は血漿中エステラーゼにより速やかに代謝されるため、全身曝露は認められなかった。

以上の結果より、 不純物J* は本試験系で検出可能な染色体異常誘発能を有さないと判断された。

9.2.11 不純物J* のラット不定期 DNA 合成試験

添付資料番号：［4.2.3.7.6-18］、［4.2.3.7.6-19］

ラットを用いた不定期 DNA 合成試験を実施し、 不純物J* の DNA 損傷誘発能を評価した（9766-TX-0042 試験および 9766-TX-0043 試験）。

1 群 4 匹の雄性 Wistar ラット（6～9 週齢）に、溶媒（5%グルコース）あるいは 不純物J* の 1 および 25 mg/kg を単回静脈内もしくは経口投与した。投与容量について、静脈内投与は 5 mL/kg、経口投与は 10 mL/kg とした。静脈内および経口投与のいずれにおいても、試験 1 では投与後約 16 時間、試験 2 では投与後約 3 時間で動物を安楽死させ、コラゲナーゼ液で灌流した肝臓を採取した。採取した肝臓から新鮮分離肝細胞液を作製し、^{3}H-チミジンで肝細胞を標識した。その後、肝細胞をスライドに固定し、自動画像解析システムを用いて評価した。核内への ^{3}H-チミジン取り込みの指標であるネット核グレイン数および DNA 修復細胞の出現頻度を算出した。別途、TK サテライト群を設置し、投与日に TK 試験（投与後 5 分および 30 分）を実施した。

静脈内および経口投与のいずれにおいても、死亡および一般状態の変化は認められなかった。不純物J* は、静脈内および経口投与における投与後 16 時間および 3 時間のいずれの時点においても、ネット核グレイン数および DNA 修復細胞の出現頻度を増加させなかった。

TK 試験では、 不純物J* は血漿中エステラーゼにより速やかに代謝されるため、静脈内および経口投与で 25 mg/kg 投与群のそれぞれ 1/2 例で投与後 5 分に全身曝露が認められたが、投与後 30 分では検出下限未満であった。

以上の結果より、 不純物J* は本試験系で検出可能な DNA 損傷誘発能を有さないと判断された。

9.3 その他の試験

9.3.1 *In vitro* 光毒性試験

添付資料番号：［4.2.3.7.7-1］参

Balb/c 3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験を実施し、イサブコナゾニウムの光毒性を評価した（9766-TX-0061 試験）。

Balb/c 3T3 細胞に、溶媒 (PBS/3%DMSO) に溶解したイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を 0.49～300 µg/mL の濃度で添加した。紫外線照射および非照射条件下において、細胞のニュートラルレッド色素の取り込みにより細胞生存率を測定し、それぞれの IC_{50} から PIF を算出した。PIF が 5 を超えた場合に陽性と判定した。

紫外線照射および非照射下における IC_{50} は、それぞれ 257.1 および 314.4 µg/mL であり、PIF は 1.2（陰性）であった。

以上の結果より、本試験条件下においてイサブコナゾニウムは光細胞毒性を有さないと判断された。

9.3.2 *In vitro* 溶血性試験

添付資料番号：［4.2.3.7.7-2］

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験を実施し、イサブコナゾニウムの溶血性を評価した（9766-TX-0060 試験）。

健康成人男性 5 名の血液を使用した。肉眼観察法では、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）あるいは種々の濃度（0.05、0.1、0.5、1、5 および 10 mg/mL）のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩溶液 1 mL に対して、ヘパリン処理した全血 (n=5) を 0.1 mL 添加した。混合液を 37°C で 30 分間インキュベートし、2800 rpm で 2 分間遠心分離して得た上清を肉眼的に観察した。評価基準は、

生理食塩水（陰性対照）と比較して、溶血なし、軽微：非常に弱い溶血、軽度：弱い溶血（淡赤色、透明）、中等度：溶血（赤色、透明）、重度：溶血（赤色、泥状）および極度：溶血（変色）とした。分光光度法では、溶媒（生理食塩水、pH 3.5）あるいは種々の濃度（0.1、0.5、1、2.5 および 5 mg/mL）のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩溶液 1 mL に対して、ヘマトクリット値を 20%とした赤血球懸濁液 (n=5) を 0.1 mL 添加した。混合液を 37°C で 30 分間インキュベートし、2800 rpm で 2 分間遠心分離して、上清の吸光度 (550 nm) を測定することにより溶血度を算出した。陰性対照として生理食塩水、陽性対照として蒸留水を用いた。

肉眼観察法では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は 1 mg/mL の濃度で軽度から中等度、5 および 10 mg/mL の濃度で重度の溶血が認められた。分光光度法では、0.1、0.5、1、2.5 および 5 mg/mL の濃度のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の溶血度は、それぞれ 0.0、0.8、2.9、29.5 および 79.8%であった（蒸留水の溶血度は 100%）。

以上の結果より、本試験条件下においてイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩は 1 mg/mL 以上の濃度で溶血性を示すと判断された。しかしながら、本試験における非溶血濃度 0.5 mg/mL（イサブコナゾールとして 0.28 mg/mL）は、AK1820-101 試験（2.7.2.6.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康男性に 16 日間反復静脈内投与した際のイサブコナゾールの C_{max} (10969.7 ng/mL) の 26 倍に相当した。さらに、静脈内投与による毒性試験において溶血は認められなかった。以上のことから、イサブコナゾニウムの静脈内投与による溶血リスクは小さいと考えられた。

10. 考察および結論

10.1 単回投与毒性

イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩をラットに静脈内投与したときの概略の致死量は、投与速度が 1 mL/min のときは 10 mg/kg（イサブコナゾールとして 5.5 mg/kg）、0.1 mL/min のときは 40 mg/kg（イサブコナゾールとして 22 mg/kg）であった。サルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 64 mg/kg（イサブコナゾールとして 35 mg/kg）を静脈内ボーラス投与したとき 2/2 例が死亡したが、90 mg/kg（イサブコナゾールとして 50 mg/kg）を静脈内持続投与（2 時間）したときに死亡は認められなかった。すなわち、ラット、サル共にイサブコナゾニウムを静脈内投与したときの急性毒性は投与速度に大きく依存すると考えられた。

10.2 反復投与毒性

反復投与毒性試験では、肝臓、甲状腺および副腎の毒性所見ならびに静脈内投与による投与部位の局所刺激性が認められた。反復投与毒性試験で認められた変化は、概して投与量に依存し、休薬により回復性が認められた。これらの所見および TK 試験における曝露量について以下に考察した。

[1] 肝臓

イサブコナゾニウムのマウス（9766-TX-0004 試験および 9766-TX-0005 試験）、ラット（9766-TX-0006 試験、9766-TX0009 試験、9766-TX-0013 試験、9766-TX-0015 試験および 9776-TX-0016 試験）およびサル（9766TX-0011 試験、9766-TX-0012 試験、9766-TX-0017 試験、9766-TX-0018 試験および 9766-TX-0019 試験）反復投与毒性試験において、肝臓重

量増加あるいは肝細胞肥大が認められた。投与期間を延長しても、これらの所見の重篤度に変化は認められなかった。

アゾール系抗真菌薬は、肝臓の薬物代謝酵素誘導に起因する肝臓重量増加および肝細胞肥大を誘発することが報告されている (Greaves P, 2012)、(Suzuki S et al, 2000)、（ファイザー株式会社, 2020a）、（ヤンセンファーマ株式会社, 2017）、（ファイザー株式会社, 2020b）。イサブコナゾニウムも、ラットおよびサルへの 2 週間静脈内投与により肝臓の薬物代謝酵素誘導を惹起した［2.6.4.5.7］。したがって、イサブコナゾニウムの反復投与毒性試験でみられた肝臓重量増加および肝細胞肥大は、肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられた。ラットおよびサルにおいて、イサブコナゾニウムは肝臓重量を増加させたが、肝逸脱酵素の増加は認められなかった。このことは、イサブコナゾニウムによる肝臓重量の増加は肝障害とは関連しないことを示唆している。また、休薬期間を設定した試験では、肝臓の所見は休薬により回復した（9766-TX0015 試験、9766-TX-0016 試験、9766-TX-0018 試験および 9766-TX-0019 試験）。以上のことから、イサブコナゾニウム硫酸塩がヒトにおいて重篤な肝障害を起こす可能性は低いと考えられた。

[2] 甲状腺

イサブコナゾニウムのラット反復経口投与毒性試験では、亜急性毒性試験において甲状腺の重量増加および濾胞上皮細胞肥大（9766-TX-0013 試験および 9766-TX-0015 試験）が、慢性毒性試験においては、さらに濾胞上皮細胞肥大／過形成および限局性濾胞上皮細胞過形成（前がん病変）が認められた（9766-TX-0016 試験）。一方、イサブコナゾニウムのサル反復投与毒性試験では甲状腺の変化は認められなかった（9766-TX-0011 試験、9766-TX-0012 試験、9766-TX-0017 試験、9766-TX-0018 試験および 9766-TX-0019 試験）。さらに、イサブコナゾールのサル反復投与毒性試験でも甲状腺の変化は認められなかった（9766-TX-0021 試験）。

前述した様に、イサブコナゾニウムは肝臓の薬物代謝酵素を誘導する。ラットは薬物代謝酵素を誘導する薬剤に長期間曝露されると、甲状腺が慢性的に刺激される。この慢性的な刺激は、甲状腺の重量増加および濾胞上皮細胞肥大を誘発する。この変化は、サイロキシン結合グロブリンを持たないげっ歯類に特有のものである (Wu KM et al, 2006)、(Klaunig JE, 2013)。サルを用いた 39 週間までの反復投与毒性試験で甲状腺の変化が認められなかったことは、イサブコナゾニウムによる甲状腺の所見がげっ歯類特有のものであることを支持している。したがって、イサブコナゾニウムの反復投与毒性試験で認められた甲状腺の変化は、ヒトへの外挿性がないことから、臨床使用時のリスクはないと考えられた。

[3] 副腎

イサブコナゾニウムのサル反復投与毒性試験において、副腎重量の増加（9766-TX-0011 試験、9766-TX-0017 試験、9766TX-0018 試験および 9766-TX-0019 試験）、副腎の皮質肥大（9766-TX-0017 試験および 9766-TX-0018 試験）、副腎皮質細胞の空胞化（9766-TX-0010 試験および 9766-TX-0011 試験）および副腎皮質細胞の肥大を伴う空胞化（9766-TX-0019 試験）が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬により回復した（9766TX-0018 試験および 9766-TX-0019 試験）。これらの所見は、他のアゾール系抗真菌薬においても報告されており、副腎におけるステロイド合成に関与する CYP に対するイサブコナゾニウムの干渉

作用に関係しているものと考えられた（ヤンセンファーマ株式会社, 2017）、（MSD 株式会社, 2020）、(Van Cauteren H et al, 1991)、(Harvey PW et al, 2010)、(You L, 2004)。イサブコナゾニウムのサル反復投与毒性試験において、副腎重量の増加、副腎の皮質肥大、副腎皮質細胞の空胞化などが認められたものの、萎縮や壊死は認められなかった。したがって、イサブコナゾニウム硫酸塩がヒトにおいて重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

[4] 投与部位の刺激性

ラットおよびサル反復静脈内投与毒性試験（9766-TX-0006 試験、9766-TX-0007 試験、9766-TX-0008 試験、9766-TX-0009 試験、9766-TX-0010 試験、9766-TX-0011 試験および 9766-TX-0012 試験）において、投与部位の血管および血管周囲の刺激性ならびに炎症が認められた。これらの変化は、投与量または投与期間を制限するものであった（9766-TX-0009 試験および 9766-TX-0012 試験）。これらの所見は、技術的困難を伴うカテーテル等を用いた実験動物の末梢静脈への反復投与に起因するものと考えられた。

[5] 曝露量

イサブコナゾニウム硫酸塩は、血漿エステラーゼによって活性本体であるイサブコナゾールおよび不活性分解生成物 BAL8728 に迅速かつ完全に加水分解されるプロドラッグである。ラットとサルでは、血漿中にイサブコナゾニウムはほとんどまたは全く認められなかったものの、イサブコナゾールと BAL8728 は認められた。イサブコナゾールの曝露量はラットおよびサルにおいて投与量に応じて増加したが、BAL8728 の曝露量はラットのみで投与量に応じて増加した（9766-TX-0016 試験および 9766-TX-0019 試験）。イサブコナゾニウムを用いた毒性試験では、イサブコナゾールおよび BAL8728 の両方の毒性が評価されたが、それぞれの寄与を明らかにするためにイサブコナゾールまたは BAL8728 単独の毒性試験を実施した。その結果、ラットおよびサルにおけるイサブコナゾールの毒性はイサブコナゾニウムの毒性と同様であった（9766-TX-0020 試験および 9766-TX-0021 試験）が、ラットにおける BAL8728 の毒性は、投与した最高用量まで認められなかった（9766-TX-0022 試験）。以上の結果から、イサブコナゾニウムの毒性は、生体内で速やかに加水分解されて生じたイサブコナゾールに起因すると考えられた。イサブコナゾールの非結合型の曝露量が毒性発現に寄与していると考えられることから、CCDS や SmPC と同様にイサブコナゾールの非結合型の曝露量を考察に用いた。イサブコナゾールの血漿蛋白結合率および非結合型分率を表 10-1 に示した。

表 10-1 イサブコナゾールの血漿蛋白結合率および非結合型分率

動物種	血漿蛋白結合率 (%)				血漿蛋白非結合型分率 (%)
	イサブコナゾールの濃度			平均	
	0.2 µg/mL	2 µg/mL	20 µg/mL		
マウス	99.1	99.0	98.7	98.9	1.1
Wistar ラット	97.7	97.9	97.3	97.6	2.4
SD ラット	97.8	97.8	97.3	97.6	2.4
ウサギ	98.0	97.5	97.3	97.6	2.4
カニクイザル	99.0	99.0	99.0	99.0	1.0
ヒト	99.2	99.4	99.3	99.3	0.7

9766-ME-1011 試験［4.2.2.3-6］の Table 18 を改変

毒性所見がみられた際のイサブコナゾールの曝露量（最終投与週）とヒトにイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量（イサブコナゾールとして 200 mg）を反復投与した際のイサブコナゾールの曝露量（以下、臨床曝露量）の比を、肝臓については表 10-2、甲状腺については表 10-3、副腎については表 10-4 に示した。また、無毒性量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-5 に示した。

表 10-2 肝臓所見発現時のイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	最小毒性量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 [d]
				Total	非結合型	
ラット	肝臓重量増加 [a]	雄	30	12600	302	0.4 倍
		雌	90	59400	1430	1.7 倍
	肝細胞肥大 [a]	雄	90	37100	890	1.0 倍
		雌	90	59400	1430	1.7 倍
サル	肝臓重量増加、肝細胞肥大 [b]	雄	40	94600	946	1.1 倍
		雌	40	89900	899	1.1 倍
	肝臓重量増加 [c]	雄	40	87800	878	1.0 倍
		雌	40	98100	981	1.2 倍

a) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0016 試験）
b) サル 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0018 試験）
c) サル 39 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0019 試験）
d) 各毒性試験の最終投与週のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

表 10-3 甲状腺所見発現時のイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	最小毒性量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 [b)]
				Total	非結合型	
ラット	甲状腺重量増加、濾胞上皮細胞の肥大／過形成 [a)]	雄	90	37100	890	1.0 倍
		雌	90	59400	1430	1.7 倍
	限局性濾胞上皮細胞過形成（前がん病変）[a)]	雄	90	37100	890	1.0 倍

a) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0016 試験）
b) 毒性試験の最終投与週のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

表 10-4 副腎所見発現時のイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	最小毒性量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 [c)]
				Total	非結合型	
サル	副腎重量増加、副腎皮質肥大 [a)]	雄	40	94600	946	1.1 倍
		雌	40	89900	899	1.1 倍
	副腎重量増加、副腎皮質細胞の肥大を伴う空胞化 [b)]	雄	40	87800	878	1.0 倍

a) サル 13 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0018 試験）
b) サル 39 週間反復経口投与毒性試験（9766-TX-0019 試験）
c) 各毒性試験の最終投与週のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

表 10-5 無毒性量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	試験番号 試験の種類	性別	無毒性量 (mg/kg/日)	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
				Total	非結合型	
ラット	9766-TX-0015 13 週間経口投与	雄	30	10500	252	0.3 倍
		雌	30	21900	526	0.6 倍
	9766-TX-0016 26 週間経口投与	雄	10	2770	66.5	0.1 倍
		雌	10	11500	276	0.3 倍
サル	9766-TX-0012 6 週間静脈内投与	雄	10	13600	136	0.2 倍
		雌	10	13600	136	0.2 倍
	9766-TX-0018 13 週間経口投与	雄	20	24300	243	0.3 倍
		雌	20	24100	241	0.3 倍
	9766-TX-0019 39 週間経口投与	雄	20	36000	360	0.4 倍
		雌	20	30400	304	0.4 倍

a) 各毒性試験の最終投与週のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

10.3 がん原性

マウス 2 年間がん原性試験（9766-TX-0073 試験）では肝臓、ラット 2 年間がん原性試験（9766-TX-0072 試験）では、肝臓、甲状腺、皮膚および子宮に腫瘍が発生した。これらの腫瘍について以下に考察した。

[1] 肝臓

マウスおよびラットにおいて肝細胞腫瘍（腺腫／癌）の発生頻度の増加が認められた。これらの腫瘍は、げっ歯類にボリコナゾール（ファイザー株式会社, 2020b）などのアゾール系抗真菌薬を投与した場合にも認められる。イサブコナゾニウムは、ラットおよびサルを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験において、主に CYP2b を誘導した［2.6.4.5.7］。肝薬物代謝酵素を誘導する薬剤は、げっ歯類への長期投与により肝臓重量増加、肝細胞の肥大および増殖を経て肝臓腫瘍を発生させることが報告されている (Hall AP et al, 2012)。したがって、イサブコナゾニウムで認められたマウスおよびラットの肝細胞腫瘍は、他のアゾール系抗菌薬と同様に肝薬物代謝酵素誘導に起因するクラスエフェクトと考えられた (Nesnow S, 2016)。また、マウスでは雄で肝芽細胞腫の発生頻度の増加が認められた。肝芽細胞腫は、その発生部位および発生頻度を考慮すると肝細胞腫瘍に伴って認められたものと考えられた (Bhusari S et al, 2015)。また、雌で肝臓血管腫の発生頻度の増加が認められたが、肝臓以外の全身臓器での血管腫の発生頻度の増加は認められなかった。前述のとおり、イサブコナゾニウムが誘導する主な薬物代謝酵素分子種は CYP2b であり、フェノバルビタール型の酵素誘導である。フェノバルビタールによるげっ歯類の肝発がんはヒトへの外挿性が低いとされており (Greaves P, 2012)、(Holsapple MP et al, 2006)、ヒトにおいてフェノバルビタールやフェニトイン（フェノバルビタール型酵素誘導剤）などの慢性投与と肝臓腫瘍の発生に因果関係がないとする疫学調査も存在する (Lamminpää A et al, 2002)。以上の

ことから、イサブコナゾニウム硫酸塩の投与により、ヒトで肝臓腫瘍が発生するリスクはないと考えられた。

肝臓に対する非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-6 に示した。

表 10-6 肝臓：非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	非発がん量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
				Total	非結合型	
マウス	肝細胞腺腫	雄	10 未満	6049 未満	66.54 未満	0.1 倍未満
		雌	30	25890	284.8	0.3 倍
	肝細胞癌	雄	30	17250	189.8	0.2 倍
		雌	100	76560	842.2	1.0 倍
	肝芽細胞腫	雄	30	17250	189.8	0.2 倍
	肝臓血管腫	雌	30	25890	284.8	0.3 倍
ラット	肝細胞腺腫／癌	雄	60	30080	721.9	0.8 倍
		雌	200	135000	3240	3.8 倍

a) マウスおよびラットがん原性試験の投与 26 週におけるイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

[2] 甲状腺

ラットでは、雄の 60 mg/kg 以上の投与群および雌の 200 mg/kg 投与群で甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。ラットでは肝臓の薬物代謝酵素誘導に起因して、甲状腺ホルモンの代謝が促進され、下垂体より甲状腺刺激ホルモン分泌が亢進し、甲状腺の慢性的な刺激が生じた結果、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大および過形成を経て、腫瘍が誘発されることが知られている（山口修司, 2013）。これらの変化は、血液中の甲状腺ホルモン値を維持するサイロキシン結合グロブリンのないラットに特有の変化であり（Wu KM et al, 2006）、（Klauning JE, 2013）、サイロキシン結合グロブリンを有するヒトへの外挿性はない。イサブコナゾニウムのラット反復経口投与毒性試験において、肝臓の薬物代謝酵素誘導に起因する甲状腺の重量増加および濾胞上皮細胞肥大が認められた（9766-TX-0013 試験、9766-TX-0015 試験および 9766-TX-0016 試験）。一方、イサブコナゾニウムのサル反復投与毒性試験では甲状腺の変化は認められなかった（9766-TX-0011 試験、9766-TX-0012 試験、9766-TX-0017 試験、9766-TX-0018 試験および 9766-TX-0019 試験）。さらに、イサブコナゾールのサル反復投与毒性試験でも甲状腺の変化は認められなかった（9766-TX-0021 試験）。このことは、イサブコナゾニウムによる甲状腺の変化がラットに特有の変化であることを示している。以上のことから、イサブコナゾニウム硫酸塩の投与により、ヒトで甲状腺腫瘍が発生するリスクはないと考えられた。

甲状腺に対する非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-7 に示した。

表 10-7 甲状腺：非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	非発がん量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
				Total	非結合型	
ラット	濾胞上皮細胞腺腫	雄	20	9446	226.7	0.3 倍
		雌	45	50230	1206	1.4 倍

a) ラットがん原性試験の投与 26 週におけるイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

[3] 皮膚

ラットでは、雄の 300 mg/kg 投与群（臨床曝露量の 2.6 倍）において、皮膚線維腫（良性）の発生頻度の統計学的に有意な増加が認められた。一方、雄ラットよりも高い曝露量を示した雌ラット（臨床曝露量の 3.8 倍）およびマウスにおいては線維腫の発生頻度の増加は認められなかった。したがって、ヒトにおいて悪性の皮膚腫瘍が発生する可能性は低いと考えられた。

皮膚に対する非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-8 に示した。

表 10-8 皮膚：非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	非発がん量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
				Total	非結合型	
ラット	皮膚線維腫	雄	60	30080	721.9	0.8 倍
		雌	200	135000	3240	3.8 倍

a) ラットがん原性試験の投与 26 週におけるイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

[4] 子宮

ラットでは、雌の 200 mg/kg 投与群（臨床曝露量の 3.8 倍）において、子宮内膜腺癌が 5 例 (9.3%) みられ、統計学的解析では傾向検定および対比較検定共に有意差が認められた。一方、マウスにおいて子宮腫瘍は認められず、また、サル 39 週間経口投与毒性試験では、最高用量（臨床曝露量の 1.2 倍）で子宮の病理組織学的所見は認められなかった。上述した子宮内膜腺癌の発生頻度の統計学的に有意な増加は、試験施設における少数の背景データを基に、子宮内膜腺癌を稀な腫瘍と定義して統計解析した結果である。本試験で用いた系統のラットにおいて、子宮内膜腺癌は 0～10.0%（平均 1.71%）の頻度で自然発生することが文献報告されていること (Taylor I et al, 2020) を考慮し、子宮内膜腺癌を一般的な腫瘍とみなして統計解析したところ統計学的有意差は認められなかった。また、子宮腺の限局性過形成および子宮内膜腺腫についても、イサブコナゾニウム硫酸塩投与による明らかな増加はなかった。この様に、自然発生頻度の上限 (10.0%) 未満の発生頻度で、かつ、限局性過形成および子宮内膜腺腫（前がん病変）の明らかな増加を伴わない子宮内膜腺癌の発生頻度増加の統計学的有意差は、イサブコナゾニウム硫酸塩投与の影響ではない偶発的有意差である可能性も考えられた。アゾール系抗真菌薬は、CYP に対する干渉作用により、

特にラットにおいてホルモンバランスに影響を及ぼすことが知られている (Zarn JA et al, 2003)、(Warillow AG et al, 2013)、(Munkboel CH et al, 2019)、(Sun G et al, 2006) ものの、子宮内膜のびまん性過形成などの性ホルモン異常を示唆する変化は認められなかったことから、子宮内膜腺癌の発生頻度増加がイサブコナゾニウム硫酸塩投与による性ホルモンに対する影響の結果である可能性も乏しいと考えられた。イサブコナゾニウム硫酸塩は遺伝毒性物質ではない。したがって、イサブコナゾニウム硫酸塩を臨床推奨用量・用法に従って投与した場合の発がんリスクは小さいと考えられた。

子宮に対する非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-9 に示した。

表 10-9 子宮：非発がん量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	所見	性別	非発がん量 (mg/kg/日)	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
				Total	非結合型	
ラット	子宮内膜腺癌	雌	45	50230	1206	1.4 倍

a) ラットがん原性試験の投与 26 週におけるイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験 (2.7.2.2.5.2) でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

10.4 生殖発生毒性

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（9766-TX-0049 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群の雌雄において肝臓重量増加、母動物において妊娠期間中の体重増加抑制および摂餌量の減少がみられたが、雌雄動物の生殖能力および初期胚発生に及ぼす影響は認められなかった。雌雄ラットの生殖能力および初期胚発生に対する無毒性量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-10 に示した。

表 10-10 生殖能力および初期胚発生に対する無毒性量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種、性	無毒性量 (mg/kg/日)	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
		Total	非結合型	非結合型
ラット　雄 b)	90	21600	518	0.6 倍
ラット　雌 c)	90	41300	991	1.2 倍

a) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)
b) 投与 3 週
c) 妊娠 6 日

ラット胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0052 試験）の胎児の骨格検査では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 6 mg/kg（イサブコナゾールとして 3.3 mg/kg）以上の投与群において頸部痕跡肋骨（骨格異常）、30 mg/kg（イサブコナゾールとして 17 mg/kg）以上の投与群にお

いて頬骨弓癒合（骨格異常）および短小過剰肋骨（骨格変異）、150 mg/kg（イサブコナゾールとして 83 mg/kg）投与群において第 4 腰椎弓の過剰化骨（骨格異常）および完全過剰肋骨（骨格変異）の発生率の増加がそれぞれ認められた。また、ウサギ胚・胎児発生に関する試験（9766-TX-0055 試験）では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の 45 mg/kg（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）投与群の胎児の内臓および骨格検査において、大動脈弓過剰起始（内臓変異）および頸部痕跡肋骨（骨格異常）の発生率の増加がそれぞれ認められた。胎児骨格異常発生率の増加がみられた際のイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-11 に示した。ラットおよびウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量を下回る曝露量で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた。催奇形性は他のアゾール系抗真菌薬においても報告されている（ヤンセンファーマ株式会社, 2017）、（ファイザー株式会社, 2020b）、（MSD 株式会社, 2020）。アゾール構造は、胚の発生において重要な役割を果たすほ乳類のいくつかの CYP と相互作用することが知られており、この相互作用がアゾール系抗真菌薬の催奇形性と関連している可能性が考えられた (Marotta F et al, 2010)。

表 10-11 胎児の骨格異常発生率の増加がみられた際のイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	最小毒性量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
		Total	非結合型	非結合型
ラット b)	6	3790	91.0	0.1 倍
ウサギ c)	45	6950	167	0.2 倍

a) ラットまたはウサギ胚・胎児発生に関する試験のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)
b) 妊娠 17 日
c) 妊娠 6 日

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（9766-TX-0056 試験）では、イサブコナゾニウム硫酸塩の 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg）投与群において、妊娠期間、分娩、出生率、死産児数および生存出生児数に被験物質投与の影響はみられなかったものの、F1 出生児の生後 4 日生存率の減少が認められた。生存した出生児の成長、発達および生殖能力への影響は認められなかった。次世代に対する無毒性量および最小毒性量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比を表 10-12 に示した。臨床曝露量の 1.7 倍で周産期死亡（生後 4 日生存率の減少）が認められた。出生児生存率の減少は他のアゾール系抗真菌薬においても報告されている（ファイザー株式会社, 2020b）、（MSD 株式会社, 2020）。

表 10-12 次世代に対する無毒性量および最小毒性量におけるイサブコナゾールの曝露量と臨床曝露量の比

動物種	投与量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)		曝露量比 a)
		Total	非結合型	非結合型
ラット	無毒性量：30	13000	312	0.4 倍
	最小毒性量：90	59600	1430	1.7 倍

a) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の最終投与日（分娩後 20 日）のイサブコナゾール（非結合型）の AUC／9766-CL-0017 試験（2.7.2.2.5.2）でイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を健康成人に 13 日間反復経口投与した際のイサブコナゾール（非結合型）の AUC (850 ng·hr/mL)

以上のことから、イサブコナゾニウム硫酸塩はヒトにおいても胚・胎児発生に有害な影響を及ぼすおそれがあると考えられた。

10.5 不純物の毒性

10.5.1 一般毒性学的な安全性について

不純物は ICH-Q3A(R2) および Q3B(R2) ガイドラインに定められた閾値に従い構造決定および安全性を確認した。安全性試験で用いられた原薬中に存在する不純物は、その存在レベルまで安全性を確認されたものと評価できる。申請規格値上限の不純物を含有したイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量 (372.6 mg) を投与した場合の各不純物のヒトでの曝露量を表 10-13 に示した。各不純物のラットおよびサルの曝露量（投与量）について、経口投与毒性試験は表 10-14、静脈内投与毒性試験は表 10-15 に示した。なお、安全性が確認された不純物の投与量の算出に際し、無毒性量の設定根拠がヒトへの外挿性に乏しい変化であった試験については、無毒性量ではなく最小毒性量を用いた。

表 10-13 申請規格値上限の不純物を含有したイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量 (372.6 mg) を投与した場合の各不純物のヒト (60 kg) での曝露量

	不純物	申請規格上限値(%)	ヒト曝露量 (mg)	ヒト曝露量 (mg/kg)
1	不純物A*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	不純物B*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	BAL8728	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	不純物J*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	不純物C*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	不純物D*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	不純物E1*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	不純物E2+不純物E3*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	不純物F+不純物E4*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	不純物G*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	不純物H*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	不純物I*	[redacted]	[redacted]	[redacted]

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 10-14 反復経口投与毒性試験における不純物の曝露量

	不純物	毒性試験バッチ中の含有率 (%)	最小毒性量または無毒性量 (mg/kg)		安全が確認された不純物曝露量 (mg/kg) [c)]		ヒト曝露量 (mg/kg) [d)]
			ラット	サル	ラット	サル	
1	不純物A*	[redacted]	30 [a)]	20 [b)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	不純物B*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	BAL8728	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	不純物J*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	不純物C*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	不純物D*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	不純物E1*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	不純物E2+ 不純物E3*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	不純物F+ 不純物E4*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	不純物G*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	不純物H*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	不純物I*	[redacted] [e)]	–	30	[redacted]	[redacted]	
		[redacted] [f)]	10	–	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	

イサブコナゾニウム硫酸塩の Batch No. 17CH03SD.HQ00002.02 が使用された

a) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験の最小毒性量
b) サル 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量
c) 最小毒性量または無毒性量における各不純物の動物への曝露量
d) 申請規格値上限の不純物を含有したイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg を投与した場合の各不純物のヒトでの曝露量（ヒト体重を 60 kg として算出）
e) 不純物I* のサル 2 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量は 30 mg/kg）
f) 不純物I* のラット 4 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量は 10 mg/kg）

表 10-15 反復静脈内投与毒性試験における不純物の曝露量

	不純物	毒性試験バッチ中の含有率 (%)	最小毒性量または無毒性量 (mg/kg)		安全が確認された不純物曝露量 (mg/kg) [c)]		ヒト曝露量 (mg/kg) [d)]
			ラット	サル	ラット	サル	
1	不純物A*	[redacted]	30[a)]	20[b)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	不純物B*	[redacted]	–	–	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	BAL8728	[redacted] [e)]	50	–	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	
4	不純物J*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	不純物C*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
6	不純物D*	[redacted]	–	–	[redacted]	[redacted]	[redacted]
7	不純物E1*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
8	不純物E2+不純物E3*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
9	不純物F+不純物E4*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10	不純物G*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
11	不純物H*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]
12	不純物I*	[redacted]	30	20	[redacted]	[redacted]	[redacted]

イサブコナゾニウム硫酸塩の Batch No. 17CH03.NJ00001 が使用された

a) ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験の最小毒性量
b) サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験の最小毒性量
c) 最小毒性量または無毒性量における各不純物の動物への曝露量
d) 申請規格値上限の不純物を含有したイサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg を投与した場合の各不純物のヒトでの曝露量（ヒト体重を 60 kg として算出）
e) 不活性分解生成物 BAL8728 のラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験（無毒性量は 50 mg/kg）

[1] 不純物A*、不純物J*、 不純物E1* 、 不純物F+不純物E4* 、 不純物G*、 不純物H* および 不純物I*

原薬中の管理値について、経口または静脈内経路における当該不純物のヒトへの曝露量が、ラット 26 週間および／またはサル 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量または最小毒性量、ならびにラットおよび／またはサル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験の最小毒性量における当該不純物の曝露量未満となるように管理上限値が設定されていることから、ヒトへの安全性は担保可能と考えられた。

[2] BAL8728

経口経路における BAL8728 の安全性について、以下のとおり考察した。申請規格値上限の不純物を含有したイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量をヒトに投与した場合、ヒトでの BAL8728 曝露量は [redacted] mg/kg となる。ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

（9766-TX-0015 試験）で用いたイサブコナゾニウム硫酸塩 (Batch No. 17CH03.NJ00001) に BAL8728 は[redacted]%含まれており、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験で用いたイサブコナゾニウム硫酸塩に含まれていた BAL8728 ([redacted]%) より多かったことから、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験の成績を用いて考察した。その結果、ラット 13 週間反復経口投与毒性試験において無毒性量 (30 mg/kg) を投与したときの BAL8728 曝露量 ([redacted] mg/kg) はヒト BAL8728 曝露量 ([redacted] mg/kg) を上回ることから、ヒトへの安全性は担保可能と考えられた。

静脈内経路における BAL8728 の安全性評価について、以下のとおり考察した。ラットおよびサルの 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験で最小毒性量を静脈内投与したときの BAL8728 曝露量 ([redacted] および[redacted] mg/kg）はヒト BAL8728 曝露量 ([redacted] mg/kg) を上回ることから、ヒトへの安全性は担保可能と考えられた。

[3] 不純物C*

ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験において最小毒性量の 30 mg/kg を投与したときの 不純物C* 曝露量 ([redacted] mg/kg) はヒト 不純物C* 曝露量 ([redacted] mg/kg) を上回ることから、ヒトへの安全性は担保可能と考えられた。

[4] 不純物E2+不純物E3*

サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（イサブコナゾニウム硫酸塩の投与量：0、10、20 および 40 mg/kg）では、20 mg/kg 群で投与部位の刺激性、40 mg/kg 群で投与部位の刺激性および肝細胞肥大が認められたことから無毒性量は 10 mg/kg と判断された。ヒトではサルに比べて投与部位の静脈が太く、確保しやすいこと（投与が容易）を考慮すると、本試験でみられた局所刺激性は臨床使用時とは異なる状況で発現したものと考えられた。肝臓の所見は肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化と考えられた。以上のとおり、サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験において臨床使用時に問題となる変化は認められなかったことから、40 mg/kg は不純物の安全性評価に用いることが可能と判断した。

サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験において 40 mg/kg を投与したときの 不純物E2+不純物E3* 曝露量 ([redacted] mg/kg) はヒト 不純物E2+不純物E3* 曝露量 ([redacted] mg/kg) を上回ることから、ヒトへの安全性は担保可能と考えられた。

[5] 不純物B*

ラットおよびサルに無毒性量または最小毒性量を経口投与したときの 不純物B* 曝露量 ([redacted] および[redacted] mg/kg）はヒト 不純物B* 曝露量 ([redacted] mg/kg) を上回ることから、ヒトへの経口投与時の安全性は担保可能と考えられた。なお、静脈内投与毒性試験で用いたバッチ中に 不純物B* は[redacted]、申請規格の上限値は[redacted]%と設定されたことから、安全性上の懸念はないと考えられた。

[6] 不純物D*

ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（9766-TX-0006 試験）、ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）（9766-TX-0007 試験）およびラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（9766-TX-0009 試験）の各試験でみられた全身毒性は同質であり、ま

た、投与期間を 2 週間から 6 週間に延長しても無毒性量が低下することはなかった。したがって、ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）の成績から静脈内経路による 不純物D* の安全性を評価可能と判断した。ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）では、30 mg/kg 群で肝臓重量増加が認められたことから無毒性量は 10 mg/kg と判断された。しかし、肝臓の所見は肝薬物代謝酵素誘導に伴う適応性変化であり、臨床使用時に問題となる変化ではないことから、最小毒性量の 30 mg/kg を不純物の安全性評価に用いることが可能と判断した。

ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）で用いたイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 (Batch No. CV02076004) に 不純物D* は[redacted]%含まれていた。ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験（橋渡し試験）において 30 mg/kg を投与したときの 不純物D* 曝露量 ([redacted] mg/kg) はヒト 不純物D* 曝露量 ([redacted] mg/kg) を上回ることから、ヒトへの安全性は担保可能と考えられた。

10.5.2 変異原性不純物について

イサブコナゾニウム硫酸塩は、本邦では新有効成分含有医薬品に該当するため、「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン」（平成 27 年 11 月 10 日付、薬生審査発 1110 第 3 号、以下、ICH-M7 ガイドライン）を考慮する必要がある。しかし、主要な評価資料である海外第 III 相試験（9766-CL-0103 試験および 9766-CL-0104 試験）は、ICH-M7 ガイドライン公開前より被験者組み入れを開始していることから、イサブコナゾニウム硫酸塩の国内申請にあたっては“ICH-M7 ガイドラインを適用しなくて差し支えない”とする経過措置に該当した。

イサブコナゾニウム硫酸塩の原薬中の不純物は ICH-Q3A(R2) および Q3B(R2) ガイドラインに定められた閾値に従い構造決定および安全性が確認されている。イサブコナゾニウム硫酸塩の変異原性不純物に関しては、バジリア社が EMA のガイドライン (Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, 2006) および FDA のドラフトガイダンス (Draft Guidance for Industry: Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches, December 2008) に準拠した評価および管理を実施している。

イサブコナゾニウム硫酸塩の原料、出発物質、試薬、溶媒、中間体、分解物および潜在的な不純物の計[redacted]物質について、DEREK Nexus v2.0.0 を用いた *in silico* 解析を実施した。解析の結果、変異原性の警告構造を持つと分類された[redacted]個の不純物について、イサブコナゾニウム硫酸塩の製造工程内での存在量と、製造工程におけるパージファクターを求めた ([redacted] et al, 20[redacted])。並行して、これらの不純物に対し細菌を用いた復帰突然変異試験やその他の遺伝毒性試験を実施した。

ICH-M7 ガイドラインに従った個々の不純物に対する LTL-TTC は、イサブコナゾニウム硫酸塩の想定最大投与期間を 12 ヵ月と考え、20 µg/日と設定した。イサブコナゾニウム硫酸塩に起因する 1 日摂取量が LTL-TTC を超える 不純物J* 、アセトアルデヒドおよび 2-ブテナールの安全性について以下に説明した。これらの 3 物質を除いた、変異原性の警告構造を持つ不純物はすべて、細菌を用いた復帰突然変異試験などにて変異原性が否定されているか、または工程内での存在量の低さや十分なパージファクターが証明されており、原薬中の含有量は TTC（生涯の曝露を想定した 1.5 µg/日）の 30%以下で適切に管理されている。

[1] 不純物J*

不純物J* は、DEREK Nexus v2.0.0 を用いた *in silico* 解析において変異原性陽性となる警告構造（[redacted]）を有し、また、Ames II™ 試験で陽性と判定された（9766-TX-0039 試験）。イサブコナゾニウム硫酸塩中の 不純物J* の含有率は出荷規格により [redacted] ppm 以下に管理されていることから、臨床使用における 不純物J* の想定 1 日最大曝露量は負荷投与時に [redacted] µg、維持投与時に [redacted] µg であり、LTL-TTC を上回る。

GLP 適用下において 不純物J* のマウス骨髄小核試験（9766-TX-0040 試験および 9766-TX-0041 試験）およびラット不定期 DNA 合成試験（9766-TX-0042 試験および 9766-TX-0043 試験）を、経口投与と静脈内投与の 2 種類の投与経路でそれぞれ実施した結果、いずれの試験も陰性であった（最大投与量の 25 mg/kg はイサブコナゾニウム硫酸塩の負荷投与時の想定 1 日最大曝露量の約 [redacted] 倍に相当）。 不純物J* の血漿中安定性は、*in vivo* 遺伝毒性試験における TK 測定と、ヒト血漿中安定性試験により検証されている。マウスあるいはラットへ 不純物J* の 25 mg/kg を投与したときの半減期は 2 分未満で、投与 5 分以内には血漿中濃度が検出限界未満 (<10 ng/mL) となった。ヒトのヘパリン血漿および EDTA 血漿においては、 不純物J* は 37°C 条件下で 20 分以内に検出限界未満となった ([redacted] et al, 20[redacted]) ことから、生体内では速やかに代謝され、ほとんど曝露されないと考えられる。

以上のことから、不純物J* による遺伝毒性リスクは低く、十分許容できると判断した。

[2] アセトアルデヒド

アセトアルデヒドはイサブコナゾニウム硫酸塩の加水分解により、等モル量生成する。したがって、負荷投与時には理論上 69 mg、維持投与時には理論上 23 mg のアセトアルデヒドが体内で生成する ([redacted] et al, 20[redacted])。出発物質 [redacted] 中に不純物として含まれるアセトアルデヒドは [redacted]%以下になるよう管理されており、原薬の製造工程において除去される。また、保管中にイサブコナゾニウム硫酸塩の加水分解によって生じるアセトアルデヒドは、投与時に体内で生成する量の [redacted]%未満である。以上から、アセトアルデヒドの想定 1 日最大曝露量は負荷投与時に 69 mg、維持投与時に 23 mg であり、LTL-TTC を上回る。

アセトアルデヒドは多くの医薬品に添加剤として含まれているだけでなく、プロドラッグとして市販されている医薬品の中には、活性体へと分解される際に等モル量のアセトアルデヒドを生成するものがある。例えば、降圧剤の Candesartan Cilexetil（本邦における販売名：ブロプレス®）、抗菌剤の Cefpodoxime Proxetil（本邦における販売名：バナン®）や Cefuroxime Axetil（本邦における販売名：オラセフ®）などである ([redacted] et al, 20[redacted])。本邦における通常の臨床使用において、これらの医薬品はそれぞれ、1 日当たり 0.86 mg、31.6 mg、129 mg のアセトアルデヒドを体内で生成すると試算される。なお、欧州で承認された用法・用量においては、これらの医薬品はそれぞれ、2.3 mg、63.2 mg、86 mg のアセトアルデヒドを体内で生成すると試算されている ([redacted] et al, 20[redacted])。したがって、医薬品に由来するアセトアルデヒドの 1 日曝露量としては最大 129 mg まで許容されうると考えられた。

人体は食品や飲料から常にアセトアルデヒドの曝露を受けている。特に、柑橘類や、発酵によってつくられるビール、ワイン、ヨーグルトにはアセトアルデヒドが多く含まれて

いる。平均して、1 日にリンゴジュースを 250 mL、ヨーグルトを一皿、牛乳を 250 mL、コーヒーを 4 杯、ワインを 2 杯 (500 mL) 飲むとすると、食品および飲料に由来するアセトアルデヒドの推定 1 日経口摂取量は、一生涯にわたって 50 mg/日を超えると推定される ([redacted] et al, 20[redacted])。

イサブコナゾニウム硫酸塩の負荷投与時のアセトアルデヒドの想定最大 1 日曝露量は 69 mg である。この値は、既承認薬であるバナン®やオラセフ®に起因するアセトアルデヒド曝露量と同程度（それぞれ 31.6 mg/日、129 mg/日）である。また、イサブコナゾニウム硫酸塩の維持投与時のアセトアルデヒドの 1 日曝露量は 23 mg であり、上記の食品および飲料に由来する推定 1 日経口摂取量 (50 mg) を下回る。

以上のことから、イサブコナゾニウム硫酸塩の代謝物であるアセトアルデヒドの曝露は、既承認薬からの曝露量や食品および飲料からの一生涯にわたる日常的な曝露量と同程度ないしそれ以下であることを考慮すると、毒性学的な影響は少なく、十分許容できると判断した。なお、原薬や製剤中に含まれうる不純物としてのアセトアルデヒド量は代謝物に由来する量の[redacted]%未満であるため、不純物としての管理は不要である。

[3] 2-ブテナール

2-ブテナールはイサブコナゾニウム硫酸塩の加水分解により生じたアセトアルデヒドがアルドール縮合することで生成する。2-ブテナールは DEREK Nexus v2.0.0 を用いた *in silico* 解析において変異原性陽性と判定された。2-ブテナールの量は規格により、原薬中で[redacted] ppm 以下、カプセル製剤および凍結乾燥製剤では[redacted] ppm 以下に管理されている。したがって、2 ブテナールの想定最大 1 日曝露量は、規格の上限が[redacted] ppm であることから、負荷投与時は[redacted] µg、維持投与時は[redacted] µg となり、LTL-TTC を上回る。

2-ブテナールのリスク評価は WHO により詳細に実施されている (Kielhorn J et al, 2008)。2-ブテナールは、脂質過酸化により内因性に生じる物質であり、食品やアルコール飲料に含まれている。また、2-ブテナールは大気中にも存在しており、その原因は石油、石炭などの化石燃料の燃焼やたばこの煙である。500 g の果物や野菜、200 g の魚、200 g の肉を 1 日摂取した場合、食事からの 2-ブテナールの 1 日曝露量は 150 µg で、この数値は 2-ブテナールの一生涯の許容 1 日摂取量に相当すると考えた ([redacted] et al, 20[redacted])。

ICH-M7 ガイドラインにおいて、1 年までの投与期間における許容 1 日摂取量は 20 µg、一生涯の許容 1 日摂取量は 1.5 µg と定められている。これに従い、以下の式によって 2-ブテナールの 1 年までの投与期間における許容 1 日摂取量が 2000 µg と求められる ([redacted] et al, 20[redacted])。

$$\text{一生涯より短い期間の許容摂取量（µg/日）} = \text{許容 1 日摂取量（µg/日）} \times \frac{\text{変異原性データのない不純物の一生涯より短い期間の許容摂取量（µg/日）}}{\text{変異原性データのない不純物の一生涯の許容摂取量（µg/日）}}$$

許容 1 日摂取量である 2000 µg は、イサブコナゾニウム硫酸塩を負荷投与時の 2-ブテナールの想定最大 1 日曝露量である [redacted] µg よりも約 [redacted] 倍高い数値であり、維持投与時の 2-ブテナールの想定最大 1 日曝露量である [redacted] µg よりも約 [redacted] 倍高い数値である。

したがって、イサブコナゾニウム硫酸塩の投与に由来する 2-ブテナールの曝露は、生涯にわたる食品や飲料、大気からの曝露よりも低く、十分許容できると判断した。

10.6 代謝物の毒性

10.6.1 アセトアルデヒド

イサブコナゾニウム硫酸塩の負荷投与時と維持投与時における理論上のアセトアルデヒド 1 日最大曝露量は、69 mg と 23 mg と算出されている。体重 60 kg 換算では、それぞれ 1.15 mg/kg、0.38 mg/kg となる。ラットを用いたがん原性用量設定試験を含む反復経口投与毒性試験、がん原性試験および胚・胎児発生毒性試験における代謝物としてのアセトアルデヒドの最大曝露量理論値を表 10-16 に示す。いずれもヒトにおける負荷投与時と維持投与時における理論上のアセトアルデヒド 1 日最大曝露量（1.15 または 0.38 mg/kg）を上回った。

表 10-16 ラットを用いたがん原性用量設定試験を含む反復経口投与毒性試験、がん原性試験および胚・胎児発生毒性試験における理論上のアセトアルデヒド最大曝露量

試験	投与期間	最大投与量（mg/kg/日）	イサブコナゾール相当（mg/kg/日）	代謝物としてのアセトアルデヒドの最大曝露量（mg/kg/日）理論値
反復経口投与毒性試験	13 週間	90	48	4.83
	26 週間			
がん原性用量設定試験	2 週間	1000	537	54.07
	13 週間	600	322	32.42
がん原性試験	104 週間	300	161	16.21
胚・胎児発生毒性試験 a)	妊娠 6～17 日	150	83	8.36

a) 被験物質にはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を使用

以上、ラットを用いた各試験におけるアセトアルデヒド曝露量は、ヒトにおける理論上の曝露量を上回ると考えられることから、アセトアルデヒドの毒性の特徴付けは十分になされているものと考えられた。

10.6.2 BAL1040 (M4)

ヒトに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩の 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を静脈内持続投与した際の M4 の全身曝露量（AUC_{last}）は 11.4 µg eq.·h/g であった（CTD 2.6.4 表 5.6-2）。ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を投与した際の血漿中 M4 曝露量を表 10-17 に示す。なお、M4 はヒト特異的代謝物ではない。

表 10-17 ラットにおける M4 の全身曝露量 (AUC_{last})

被験物質	（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩		
投与経路	静脈内持続		経口
投与量	60 mg/kg		5 mg/kg
性別	雄	雌	雄
AUC_{last} (μg eq.·h/mL) [a)]	18.7	16.1	1.45

いずれも 1 日目の値

CTD 2.6.4 の表 5.6-2 を改変

ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 60 mg/kg（ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験の最高用量と同一）を静脈内持続投与したときの M4 の全身曝露量（雄：18.7 μg eq.·h/mL、雌：16.1 μg eq.·h/mL）は、ヒトにイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量である 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を静脈内持続投与したときの M4 の全身曝露量 (11.4 μg eq.·h/g) を上回った。さらに、本薬投与後の血漿中イサブコナゾール濃度は線形である（CTD 2.6.4.3.5 および 2.6.4.3.6 項）ことから、代謝物の曝露にも線形性があると考えられた。ラットに 5 mg/kg を経口投与したときの M4 の全身曝露量を用い、ラットを用いたがん原性用量設定試験を含む反復経口投与毒性試験、がん原性試験および胚・胎児発生毒性試験における M4 の最大全身曝露量を推定した。いずれもヒトに最大推奨臨床用量である 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を静脈内持続投与したときの M4 の全身曝露量 (11.4 μg eq.·h/g) を上回った（表 10-18）。

表 10-18 ラットを用いたがん原性用量設定試験を含む反復経口投与毒性試験、がん原性試験および胚・胎児発生毒性試験における M4 の最大曝露量 (AUC_{last})

試験	投与期間	最大投与量（mg/kg/日）	M4 最大曝露量 AUC_{last} (μg eq.·h/mL) の推定値
反復経口投与毒性試験	13 週間	90	26.1
	26 週間		
がん原性用量設定試験	2 週間	1000	290
	13 週間	600	174
がん原性試験	104 週間	300	87
胚・胎児発生毒性試験 [a)]	妊娠 6～17 日	150	43.5

a) 被験物質にはイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を使用

以上、ラットを用いた各試験における M4 曝露量は、ヒトでみられた曝露量を上回ったことから、M4 の毒性の特徴付けは十分になされているものと考えられた。

10.7 結論

今回提出する試験結果から、臨床推奨用法・用量での臨床使用において重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。なお、ラットおよびウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量を下回る曝露量で胎児に骨格異常（催奇形性）が認められたことから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与可能と考えられた。

11. 参考文献

Bhusari S, Pandiri AR, Nagai H, Wang Y, Foley J, Hong HL, et al. Genomic profiling reveals unique molecular alterations in hepatoblastomas and adjacent hepatocellular carcinomas in B6C3F1 mice. Toxicol Pathol. 2015;43:1114-26.

[redacted]. PGI / GTI List and form project BA1005. 社内報告書 BAR004401（バジリア社）. 20[redacted].

Greaves P. Liver and Pancreas, Liver, Enzyme inducers. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies interpretation and relevance in drug safety evaluation. 4th ed. London, UK, Waltham, MA, USA and San Diego, CA, USA: Academic Press; 2012. p. 446-8.

Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, Harada T, Kaufmann W, Knippel A, et al. Liver hypertrophy: A review of adaptive (adverse and non-adverse) changes - Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. Toxicol Pathol. 2012;40:971-94.

Harvey PW, Sutcliffe C. Adrenocortical hypertrophy: Establishing cause and toxicological significance. J Appl Toxicol. 2010;30:617-26.

[redacted]. Stability of [redacted] in human plasma. 社内報告書 BAS02761（バジリア社）. 20[redacted].

Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SH, Boobis AR, Klauning JE, Pastoor T, et al. Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk. Toxicol Sci. 2006;89:51-6.

Kielhorn J, Mangelsdorf I, Ziegler-Skylakakis K. 2-BUTENAL. In: Sheffer M editor. Concise International Chemical Assessment Document 74. Geneva: WHO Press; 2008.

Klaunig JE. Chemical Carcinogenesis. In: Klaassen CD editor. Cassarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. p. 412-3.

Lamminpää A, Pukkala E, Teppo L, Neuvonen PJ. Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: A long-term follow-up of 28,000 patients. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58:137-41.

Marotta F, Tiboni GM. Molecular aspects of azoles-induced teratogenesis. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010;6(4):461-82.

MSD 株式会社. ノクサフィル（ポサコナゾール）の医薬品インタビューフォーム. 2020 年 1 月作成（第 1 版）. 2020.

Munkboel CH, Rasmussen TB, Elgaard C, Olesen MK, Kretschmann AC, Styrishave B. The classic azole antifungal drugs are highly potent endocrine disruptors in vitro inhibiting steroidogenic CYP enzymes at concentrations lower than therapeutic C_{max}. Toxicology. 2019;425:152247.

Nesnow S. Conazoles and Cancer: A review. In: Waters MD, Thomas RS, eds. Toxicogenomics in predictive carcinogenicity. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2016. p. 280-351.

[redacted], [redacted]. Discussion of acceptable levels of acetaldehyde in pharmaceutical products based on published literature and their presence in food and the environment. 社内報告書 BAP01749（バジリア社）. 20[redacted].

[redacted], [redacted]. Expert report: Determination of a specification level for 2-Butenal in isavuconazonium sulfate (BAL8557-002). 社内報告書（バジリア社）. 20[redacted].

Sun G, Thai S, Lambert GR, Wolf DC, Tully DB, Goetz AK, et al. Fluconazole-induced hepatic cytochrome P450 gene expression and enzymatic activities in rats and mice. Toxicology Letters. 2006;164:44-53.

Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y, Yasuhara H, Satoh T. Effect of imidazole antimycotics on liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: Comparison of in vitro and ex vivo studies. Eur J Drug Metab Pharmacokinetic. 2000;25(2):121-6.

Taylor I, Mowat V. Comparison of longevity and common tumor profiles between Sprague-Dawley and Han Wistar rats. J Toxicol Pathol. 2020;33:189-96.

Van Cauteren H, Lampo A, Vandenberghe J, Vanparys P, Coussement W, Niemegeers CJE, et al. 新トリアゾール系抗真菌剤、イトラコナゾールの毒性研究. 基礎と臨床 1991; 25 (2): 381-6.

Warrilow AG, Parker JE, Kelly DE, Kelly SL. Azole affinity of sterol 14α-demethylase (CYP51) enzymes from Candida Albicans and Homo Sapiens. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1352-60.

Wu KM, Farrelly JG. Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance; Inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA. Am J Ther. 2006;13:141-4.

You L. Steroid hormone biotransformation and xenobiotic induction of hepatic steroid metabolizing enzymes. Chemico-Biological Interactions. 2004;147:233-46.

Zarn JA, Brüschweiler BJ, Schlatter JR. Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14α-demethylase and aromatase. Environmental Health Perspectives. 2003;111(3);255-61.

ファイザー株式会社. ジフルカン（フルコナゾール）の医薬品インタビューフォーム. 2020 年 9 月改訂（第 21 版）. 2020a.

ファイザー株式会社. ブイフェンド（ボリコナゾール）の医薬品インタビューフォーム. 2020 年 11 月改訂（第 20 版）. 2020b.

ヤンセンファーマ株式会社. イトリゾール（イトラコナゾール）の医薬品インタビューフォーム. 2017 年 7 月改訂（第 19 版）. 2017.

山口修司. 甲状腺. In：高橋道人、福島昭治（編）. 伊東毒性病理学. 東京：丸善出版；2013. p. 384-91.

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床概要

2.6.7 毒性試験概要表

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
A/G	albumin/globulin（アルブミン／グロブリン比）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
APTT	activated partial thromboplastin time（活性化部分トロンボプラスチン時間）
ASP9766	BAL8557 に対してアステラス製薬が付与した内部コード番号
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{inf}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing extrapolated to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to the time of the last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-12}	area under the plasma concentration versus time curve from time of dosing to 12 hours（投与後 0 時間から投与後 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dosing to 24 hours（投与後 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BAL4815	isavuconazole, active moiety（イサブコナゾール、活性本体）
BAL8557	isavuconazonium chloride or sulfate, prodrug（イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩またはイサブコナゾニウム硫酸塩、プロドラッグ）
BAL8728	不活性分解生成物
Basilea	Basilea Pharmaceutica International Ltd.（Basilea 社）
BLQ	below limit of quantification（定量下限未満）
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CMC	carboxylmethyl cellulose（カルボキシメチルセルロース）
DMSO	dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
DNA	deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸）
ECG	Electrocardiography（心電図）
EFD	embryo-fetal developmental toxicity study（胚・胎児発生に関する試験）
FEED	fertility and early embryonic development study（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験）
GD	gestation day（妊娠日齢）

（続く）

略号一覧（続き）

略号	省略していない表現
GLP	Good laboratory practice（医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
ICH	international council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
iv	intravenous administration（静脈内投与）
LD	lactation day（分娩後日齢）
LLNA	local lymph node assay（局所リンパ節増殖性試験）
MCH	mean corpuscular hemoglobin（平均赤血球ヘモグロビン量）
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration（平均赤血球ヘモグロビン濃度）
MCV	mean corpuscular volume（平均赤血球容積）
Nippon Roche	Nippon Roche Research Center（日本ロシュ株式会社 研究所）
NOAEL	no observed adverse effect level（無毒性量）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
PPND	pre- and postnatal developmental toxicity study（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]	[redacted]（[redacted]）
[redacted]	[redacted]（[redacted]）
Ro 09-8557	BAL8557 と命名される前にロシュ社が用いていた化合物名称
Roche	F. Hoffmann-La Roche Ltd（ロシュ社）
SD	Sprague-Dawley（ラットの系統名）
UDS	unscheduled DNA synthesis（不定期 DNA 合成試験）

目次

1. 毒性試験：一覧表 6
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 18
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 22
3.1 静脈内持続投与 22
3.2 経口投与 25
4. 毒性試験：使用ロット 28
4.1 イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 28
4.2 イサブコナゾニウム硫酸塩 30
5. 単回投与毒性試験 32
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 35
7. 反復投与毒性試験：重要な試験 41
7.1 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験 41
7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 46
7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 51
7.4 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験 54
7.5 サル 13 週間反復経口投与毒性試験 59
7.6 サル 39 週間反復経口投与毒性試験 62
8. *In vitro* 遺伝毒性試験 66
8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 66
8.2 細菌を用いた復帰突然変異試験の追加試験 70
8.3 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 71
8.4 ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験 76
9. *In vivo* 遺伝毒性試験 77
9.1 ラット小核試験 77
10. がん原性試験 79
10.1 マウス 2 週間用量設定試験 79
10.2 マウス 13 週間用量設定試験 82
10.3 マウス 2 年間がん原性試験 87
10.4 ラット 2 週間用量設定試験 95
10.5 ラット 13 週間用量設定試験 101
10.6 ラット 2 年間がん原性試験 108
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 116
12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 118
12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 118
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 123
13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験 123
13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 126
14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 129
14.1 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 129
15. 新生児を用いた試験 135
15.1 幼若ラット 2 週間用量設定試験 135
15.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 138

16. 局所刺激性試験 143
17. その他の毒性試験 144
17.1 抗原性試験 144
17.2 不純物の毒性試験 145
17.3 その他の試験 152

1. 毒性試験：一覧表

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Single-Dose Toxicity								
Single dose	Rat/SD	chloride	Oral gavage iv	Single dose	Oral: 0, 500, 1000, 2000 (0, 277, 554, 1108 as isavuconazole) iv, 1 mL/min: 0, 5, 10, 20 (0, 2.8, 5.5, 11 as isavuconazole) iv, 0.1 mL/min: 10, 20, 40 (5.5, 11, 22 as isavuconazole)	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0001 ［4.2.3.1-1］
Single dose	Cynomolgus monkey	chloride	Oral gavage iv bolus iv infusion (2 h)	Single dose	Oral: 500, 1000, 2000 (277, 554, 1108 as isavuconazole) iv bolus: 4, 8, 16, 32, 64 (2.2, 4.4, 9, 18, 35 as isavuconazole) iv infusion: 90, 120 (50, 66 as isavuconazole)	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0002 ［4.2.3.1-2］
Repeat-Dose Toxicity								
Repeat dose	Mouse/CD-1	sulfate	Oral gavage	2 weeks	0, 30, 90, 180 (0, 16, 48, 97 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0004 ［4.2.3.2-1］参
Repeat dose	Mouse/CD-1	sulfate	Oral gavage	13 weeks	0, 30, 90, 300 (0, 16, 48, 161 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0005 ［4.2.3.2-2］参

Table continued on next page

Unless otherwise specified, for Repeated-Dose Toxicity, the NOAEL is underlined.

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity (continued)								
Repeat dose	Rat/Wistar	chloride	Oral gavage	2 weeks	0, 30, 90 (0, 17, 50 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0014 ［4.2.3.2-3］
Repeat dose	Rat/SD	chloride	iv infusion (2 h)	2 weeks	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0006 ［4.2.3.2-12］
Repeat dose	Rat/Wistar	chloride	iv infusion (2 h)	2 weeks	0, 10, 60/30 [a] (0, 5.5, 33/17 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0007 ［4.2.3.2-13］
Repeat dose	Rat/Wistar	sulfate	iv infusion (24 h)	2 weeks	0, 60 (0, 32 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0008 ［4.2.3.2-14］
Repeat dose	Rat/SD	chloride	Oral gavage	4 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.5, 17, 50 as isavuconazole)	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0013 ［4.2.3.2-4］
Repeat dose	Rat/Wistar	sulfate	iv infusion (2 or 4 h)	6 weeks	0, 10, 20, 40/30 [b] (0, 5.4, 11, 21/16 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0009 ［4.2.3.2-16］
Repeat dose	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	13 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0015 ［4.2.3.2-6］
Repeat dose	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	26 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0016 ［4.2.3.2-7］

Table continued on next page

Unless otherwise specified, for Repeated-Dose Toxicity, the NOAEL is underlined.

a) Dose level was reduced from 60 mg/kg to 30 mg/kg from Day 2 onwards due to deaths.

b) Dose level was reduced from 40 mg/kg to 30 mg/kg from Day 5 onwards due to deaths.

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity (continued)								
Repeat dose	Cynomolgus monkey	chloride	iv infusion (2 h)	2 weeks	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	No	Nippon Roche	9766-TX-0010 ［4.2.3.2-17］参
Repeat dose	Cynomolgus monkey	chloride	iv infusion (2 h)	2 weeks	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0011 ［4.2.3.2-18］
Repeat dose	Cynomolgus monkey	chloride	Oral gavage	4 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.5, 17, 50 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0017 ［4.2.3.2-9］
Repeat dose	Cynomolgus monkey	sulfate	iv infusion (2 or 4 h)	4 or 6 weeks	0, 10, 20, 40 (0, 5.4, 11, 21 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0012 ［4.2.3.2-19］
Repeat dose	Cynomolgus monkey	sulfate	Oral gavage	13 weeks	0, 10, 20, 40 (0, 5.4, 11, 21 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0018 ［4.2.3.2-10］
Repeat dose	Cynomolgus monkey	sulfate	Oral gavage	39 weeks	0, 10, 20, 40 (0, 5.4, 11, 21 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0019 ［4.2.3.2-11］

Table continued on next page

Unless otherwise specified, for Repeated-Dose Toxicity, the NOAEL is underlined.

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity, Standard Test Battery								
Ames	*S. typhimurium*	chloride	*in vitro*	NA	0, 0.316 to 1000 µg/plate	Yes	Roche	9766-TX-0023 ［4.2.3.3.1-1］
Mouse lymphoma	Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	chloride	*in vitro*	NA	0, 5 to 140 µg/mL	Yes	Roche	9766-TX-0027 ［4.2.3.3.1-6］
in vivo Micronucleus	Rat/Wistar	chloride	iv, 0.1 mL/min	Single dose	0, 6.25, 12.5, 25 (0, 3.5, 7, 14 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0030 ［4.2.3.3.2-1］
Genotoxicity, Batch controls								
Ames (Additional)	*S. typhimurium*	chloride	*in vitro*	NA	0, 1.58 to 500 µg/plate	No	Basilea	9766-TX-0024 ［4.2.3.3.1-2］参
Ames II™	*S. typhimurium*	sulfate	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0025 ［4.2.3.3.1-3］参
Ames II™	*S. typhimurium*	sulfate	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0026 ［4.2.3.3.1-4］参
in vitro Micronucleus	Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	chloride	*in vitro*	NA	0, 2.8 to 280.9 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0028 ［4.2.3.3.1-7］参
in vitro Micronucleus	Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	sulfate	*in vitro*	NA	0, 8.9 to 250 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0029 ［4.2.3.3.1-8］参

Table continued on next page

NA: not applicable

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Carcinogenicity								
Dose-range finding	Mouse/ B6C3F1	sulfate	Oral gavage	2 weeks	0, 100, 300, 600, 1000 (0, 54, 161, 322, 537 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0069 ［4.2.3.4.1-1］参
Dose-range finding	Mouse/ B6C3F1	sulfate	Oral gavage	13 weeks	0, 100, 300, 450 (0, 54, 161, 242 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0071 ［4.2.3.4.1-2］
Carcinogenicity	Mouse/ B6C3F1	sulfate	Oral gavage	2 years	M: 0, 10, 30, 100 (0, 5.4, 16, 54 as isavuconazole) F: 0, 30, 100, 300/200 a) (0, 16, 54, 161/107 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0073 ［4.2.3.4.1-3］
Dose-range finding	Rat/ Wistar	sulfate	Oral gavage	2 weeks	0, 100, 300, 600, 1000 (0, 54, 161, 322, 537 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0068 ［4.2.3.4.1-4］参
Dose-range finding	Rat/ Wistar	sulfate	Oral gavage	13 weeks	0, 100, 300, 600 (0, 54, 161, 322 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0070 ［4.2.3.4.1-5］
Carcinogenicity	Rat/ Wistar	sulfate	Oral gavage	2 years	M: 0, 20, 60, 300 (0, 11, 32, 161 as isavuconazole) F: 0, 15, 45, 200 (0, 8, 24,107 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0072 ［4.2.3.4.1-6］

Table continued on next page

a) Dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 onwards due to increased mortality.

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity								
FEED	Rat/Wistar	sulfate	Oral gavage	M: 4 weeks prior to mating F: 2 weeks prior to mating through GD 6	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0049 ［4.2.3.5.1-1］
EFD, tolerability	Rat/Wistar	chloride	Subcutaneous	GD 6 to GD 17	0, 6, 30, 60, 90, 150 (0, 3.3, 17, 33, 50, 83 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0050 ［4.2.3.5.2-1］参
EFD, dose-range	Rat/Wistar	chloride	Oral gavage	GD 6 to GD 17	0, 6, 30, 150 (0, 3.3, 17, 83 as isavuconazole)	No	Roche	9766-TX-0051 ［4.2.3.5.2-2］参
EFD	Rat/Wistar	chloride	Oral gavage	GD 6 to GD 17	0, 6, 30, 150 (0, 3.3, 17, 83 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0052 ［4.2.3.5.2-3］
EFD, tolerability	Rabbit/ Himalayan	chloride	Subcutaneous	13 days	45, 90 (25, 50 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0053 ［4.2.3.5.2-5］参
EFD, dose-range	Rabbit/ Himalayan	chloride	Oral gavage	GD 6 to GD 18	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0054 ［4.2.3.5.2-6］参
EFD	Rabbit/ Himalayan	chloride	Oral gavage	GD 6 to GD 18	0, 10, 20, 45 (0, 5.5, 11, 25 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0055 ［4.2.3.5.2-7］
PPND	Rat/Wistar	sulfate	Oral gavage	GD 6 to LD 20	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0056 ［4.2.3.5.3-1］

Table continued on next page

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Juvenile Toxicity								
Dose-range finding	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	2 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	No	[redacted]	9766-TX-0065 ［4.2.3.5.4-1］参
Repeat dose	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	13 weeks	0, <u>10</u>, 30, 90 (0, <u>5.4</u>, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	[redacted]	9766-TX-0066 ［4.2.3.5.4-2］
Local Tolerance								
Local irritation	Rabbit/JW	chloride	Ocular and intradermal	Single dose	Ocular: 0.5 to 10 mg/mL Intradermal: 0.1 to 10 mg/mL	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0058 ［4.2.3.6-1］
Other Toxicity								
Antigenicity	Guinea pig/Hartley	chloride	Intradermal and iv	Immunization: 3 x with 2-wk intervals Challenge: single dose	Immunization: 3, 30 mg/animal Challenge: 1 mg/animal	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0059 ［4.2.3.7.1-1］
LLNA	Mouse/CBA	sulfate	dermal	3 days	0, 6.4 to 37.3 mg/mL	Yes	[redacted]	9766-TX-0062 ［4.2.3.7.1-2］参
Phototoxicity	3T3 fibroblasts	chloride	*in vitro*	NA	0.49 to 300 μg/mL	No	Roche	9766-TX-0061 ［4.2.3.7.7-1］参
Hemolysis	Human blood	chloride	*in vitro*	NA	0, 0.05 to 10 mg/mL	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0060 ［4.2.3.7.7-2］

Unless otherwise specified, for Repeated-Dose Toxicity, the NOAEL is underlined.
NA: not applicable

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity							
Repeat dose	Rat/SD	Oral gavage	4 weeks	0, <u>10</u>, 30, 90	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0020 ［4.2.3.2-5］
Repeat dose	Cynomolgus monkey	Oral gavage	2 weeks	0, 10, <u>30</u>, 90	No	Nippon Roche	9766-TX-0021 ［4.2.3.2-8］参
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0031 ［4.2.3.3.1-5］参
in vitro Micronucleus	Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	*in vitro*	NA	0, 8.9 to 157.8 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0032 ［4.2.3.3.1-9］参

NA: not applicable
Unless otherwise specified, for Repeated-Dose Toxicity, the NOAEL is underlined.

Test Article: Cleavage product (BAL8728)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity							
Repeat dose	Rat/SD	iv bolus	2 weeks	0, 12.5, 25, <u>50</u>	Yes	Nippon Roche	9766-TX-0022 ［4.2.3.2-15］
Reproductive and Developmental Toxicity							
EFD	Rat/Wistar	iv bolus	GD 6 to GD 17	0, 50	No	[redacted]	9766-TX-0057 ［4.2.3.5.2-4］参

Unless otherwise specified, for Repeated-Dose Toxicity, the NOAEL is underlined.

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Raw material of [redacted] (不純物M*)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames	*S. typhimurium* *E. coli*	*in vitro*	NA	0, 100 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	9766-TX-0064 ［4.2.3.7.6-2］
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0033 ［4.2.3.7.6-3］参
in vitro Micronucleus	V79-4 Chinese hamster lung fibroblast	*in vitro*	NA	0, 28 to 500 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0034 ［4.2.3.7.6-6］参

NA: not applicable

Test Article: Intermediate ([redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0035 ［4.2.3.7.6-4］参

NA: not applicable

Test Article: Starting material ([redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Single-Dose Toxicity							
Single dose	Mouse/NMRI	Oral gavage	Single dose	300, 450, 675, 1010	No	Basilea	9766-TX-0003 ［4.2.3.7.6-1］参

＊新薬承認情報提供時に置き換え

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Starting material ([redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 1.0 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0036 ［4.2.3.7.6-5］参
in vitro Micronucleus	Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	*in vitro*	NA	0, 0.03 to 17.7 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0037 ［4.2.3.7.6-7］参

NA: not applicable

Test Article: Starting material ([redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0038 ［4.2.3.7.6-8］参

NA: not applicable

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: 不純物J*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 3.58 to 3649.1 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0039 ［4.2.3.7.6-9］参
in vivo Micronucleus	Mouse/CD-1	iv bolus	Single dose	0, 1, 5, 25	Yes	[redacted]	9766-TX-0040 ［4.2.3.7.6-16］
in vivo Micronucleus	Mouse/CD-1	Oral gavage	Single dose	0, 1, 5, 25	Yes	[redacted]	9766-TX-0041 ［4.2.3.7.6-17］
UDS	Rat/Wistar	iv bolus	Single dose	0, 1, 25	Yes	[redacted]	9766-TX-0042 ［4.2.3.7.6-18］
UDS	Rat/Wistar	Oral gavage	Single dose	0, 1, 25	Yes	[redacted]	9766-TX-0043 ［4.2.3.7.6-19］

NA: not applicable

Test Article: Impurity (BAL19715)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0044 ［4.2.3.7.6-10］参
Ames	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 0.316 to 2500 µg/plate	Yes	[redacted]	9766-TX-0067 ［4.2.3.7.6-13］
in vitro Micronucleus	Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	*in vitro*	NA	0, 2.3 to 20 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0045 ［4.2.3.7.6-14］参

NA: not applicable

＊新薬承認情報提供時に置き換え

1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: 不純物E*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0046 ［4.2.3.7.6-11］参

NA: not applicable

Test Article: 不純物H*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
Ames II™	*S. typhimurium*	*in vitro*	NA	0, 4.9 to 5000 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0047 ［4.2.3.7.6-12］参

NA: not applicable

Test Article: 不純物N*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Testing Facility	Study No. Location in CTD
Genotoxicity							
in vitro Micronucleus	V79-4 Chinese hamster lung fibroblast Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	*in vitro*	NA	0, 49.4 to 500 µg/mL	No	Basilea	9766-TX-0048 ［4.2.3.7.6-15］参

NA: not applicable

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

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Test System	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No. Location in CTD
2-Week study	Mouse/CD-1	sulfate	Oral gavage	0, 30, 90, 180 (0, 16, 48, 97 as isavuconazole)	No	9766-TX-0004 ［4.2.3.2-1］参
13-Week study	Mouse/CD-1	sulfate	Oral gavage	0, 30, 90, 300 (0, 16, 48, 161 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0005 ［4.2.3.2-2］参
2-Week study, 2-hour infusion	Rat/SD	chloride	iv infusion	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0006 ［4.2.3.2-12］
					Yes	9766-ME-0015 c) ［4.2.2.2-5］
2-Week study, 2-hour infusion	Rat/Wistar	chloride	iv infusion	0, 10, 60/30 a) (0, 5.5, 33/17 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0007 ［4.2.3.2-13］
2-Week study, 24-hour infusion	Rat/Wistar	sulfate	iv infusion	0, 60 (0, 32 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0008 ［4.2.3.2-14］
6-Week study, 2- or 4-hour infusion	Rat/Wistar	sulfate	iv infusion	0, 10, 20, 40/30 b) (0, 5.4, 11, 21/16 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0009 ［4.2.3.2-16］
2-Week study, 2-hour infusion	Cynomolgus monkey	chloride	iv infusion	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0011 ［4.2.3.2-18］
					Yes	9766-ME-0007 c) ［4.2.2.2-7］

Table continued on next page

a) Dose level was reduced from 60 mg/kg to 30 mg/kg from Day 2 onwards due to deaths.
b) Dose level was reduced from 40 mg/kg to 30 mg/kg from Day 5 onwards due to deaths.
c) Bioanalysis was conducted as a separate study.

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（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Test System	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No. Location in CTD
6-Week study, 2- or 4-hour infusion	Cynomolgus monkey	sulfate	iv infusion	0, 10, 20, 40 (0, 5.4, 11, 21 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0012 ［4.2.3.2-19］
4-Week study	Rat/SD	chloride	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.5, 17, 50 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0013 ［4.2.3.2-4］
					Yes	9766-ME-0009 a) ［4.2.2.2-6］
2-Week Study	Rat/Wistar	chloride	Oral gavage	0, 30, 90 (0, 17, 50 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0014 ［4.2.3.2-3］
13-Week study	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0015 ［4.2.3.2-6］
26-Week study	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0016 ［4.2.3.2-7］
4-Week study	Cynomolgus monkey	chloride	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.5, 17, 50 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0017 ［4.2.3.2-9］
					Yes	9766-ME-0014 a) ［4.2.2.2-8］
13-Week study	Cynomolgus monkey	sulfate	Oral gavage	0, 10, 20, 40 (0, 5.4, 11, 21 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0018 ［4.2.3.2-10］
39-Week study	Cynomolgus monkey	sulfate	Oral gavage	0, 10, 20, 40 (0, 5.4, 11, 21 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0019 ［4.2.3.2-11］

Table continued on next page

a) Bioanalysis was conducted as a separate study.

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（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Test System	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No. Location in CTD
in vivo Micronucleus	Rat/Wistar	chloride	iv, 0.1 mL/min	0, 6.25, 12.5, 25 (0, 3.5, 7, 14 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0030 ［4.2.3.3.2-1］
13-Week dose-range finding	Mouse/ B6C3F1	sulfate	Oral gavage	0, 100, 300, 450 (0, 54, 161, 242 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0071 ［4.2.3.4.1-2］
Carcinogenicity	Mouse/ B6C3F1	sulfate	Oral gavage	M: 0, 10, 30, 100 (0, 5.4, 16, 54 as isavuconazole) F: 0, 30, 100, 300/200 [a)] (0, 16, 54, 161/107 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0073 ［4.2.3.4.1-3］
13-Week dose-range finding	Rat/Wistar	sulfate	Oral gavage	0, 100, 300, 600 (0, 54, 161, 322 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0070 ［4.2.3.4.1-5］
Carcinogenicity	Rat/Wistar	sulfate	Oral gavage	M: 0, 20, 60, 300 (0, 11, 32, 161 as isavuconazole) F: 0, 15, 45, 200 (0, 8, 24,107 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0072 ［4.2.3.4.1-6］
FEED	Rat/Wistar	sulfate	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0049 ［4.2.3.5.1-1］
EFD dose-range finding	Rat/Wistar	chloride	Oral gavage	0, 6, 30, 150 (0, 3.3, 17, 83 as isavuconazole)	No	9766-TX-0051 ［4.2.3.5.2-2］参
EFD	Rat/Wistar	chloride	Oral gavage	0, 6, 30, 150 (0, 3.3, 17, 83 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0052 ［4.2.3.5.2-3］

Table continued on next page

a) Dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 onwards due to increased mortality.

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（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Test System	Salt Form of the Test Article	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP Compliance	Study No. Location in CTD
EFD dose-range finding	Rabbit/ Himalayan	chloride	Oral gavage	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	No	9766-TX-0054 ［4.2.3.5.2-6］参
EFD	Rabbit/ Himalayan	chloride	Oral gavage	0, 10, 20, 45 (0, 5.5, 11, 25 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0055 ［4.2.3.5.2-7］
PPND	Rat/Wistar	sulfate	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0056 ［4.2.3.5.3-1］
2-Week juvenile animal dose-range finding	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	No	9766-TX-0065 ［4.2.3.5.4-1］参
13-Week juvenile animal study	Rat/SD	sulfate	Oral gavage	0, 10, 30, 90 (0, 5.4, 16, 48 as isavuconazole)	Yes	9766-TX-0066 ［4.2.3.5.4-2］

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

3.1 静脈内持続投与

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Isavuconazonium Steady-State AUC (μg·hr/mL)								
Daily dose (mg/kg as isavuconazole)	Mouse		Rat [a)]		Cynomolgus Monkey		Rabbit	Human
	M	F	M	F	M	F	F	M
5.5	---	---	0.192	0.204	---	---	---	---
17	---	---	1.52	1.19	---	---	---	---
33	---	---	3.21	2.63	---	---	---	---

---: No data or not calculated because most of the samples were below the limit of quantification

a) 2-week study: 9766-TX-0006 (9766-ME-0015), AUC_{0-24}

3.1 静脈内持続投与（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Isavuconazole (BAL4815) Steady-State AUC (μg·hr/mL)								
Daily dose (mg/kg as isavuconazole)	Mouse		Rat [a)]		Cynomolgus Monkey [b)]		Rabbit	Human [c)]
	M	F	M	F	M	F	F	M
2	---	---	---	---	---	---	---	44.0
4	---	---	---	---	---	---	---	135
5.4	---	---	---	---	13.6	13.6	---	---
5.5	---	---	4.34	9.06	---	---	---	---
8	---	---	---	---	---	---	---	236
11	---	---	---	---	31.1	56.1	---	---
17	---	---	24.8	28.6	---	---	---	---
21	---	---	---	---	89.0	77.1	---	---
33	---	---	43.4	51.7	---	---	---	---

2, 4 and 8 mg/kg of isavuconazole correspond to 100, 200 and 400 mg/man of isavuconazole, respectively (50 kg/man).

---: No data or not calculated because most of the samples were below the limit of quantification

a) 2-week study: 9766-TX-0006 (9766-ME-0015), AUC_{inf}

b) 6-week study: 9766-TX-0012, AUC_{last}

c) Single dose study: AK1820-101, AUC_{inf} （2.7.2.2.2.1）

3.1 静脈内持続投与（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Cleavage product (BAL8728) Steady-State AUC (μg·hr/mL)								
Daily dose (mg/kg as isavuconazole)	Mouse		Rat [a)]		Cynomolgus Monkey [b)]		Rabbit	Human
	M	F	M	F	M	F	F	M
5.4	---	---	---	---	0.888	0.913	---	---
5.5	---	---	0.667	0.884	---	---	---	---
11	---	---	---	---	3.91	12.1	---	---
17	---	---	3.43	3.32	---	---	---	---
21	---	---	---	---	7.93	4.04	---	---
33	---	---	7.56	6.23	---	---	---	---

---: No data or not calculated because most of the samples were below the limit of quantification

a) 2-week study: 9766-TX-0006 (9766-ME-0015), AUC_{inf}

b) 6-week study: 9766-TX-0012, AUC_{last}

3.2 経口投与

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Isavuconazole (BAL4815) Steady-State AUC (μg·hr/mL)								
Daily dose (mg/kg as isavuconazole)	Mouse [a), b)]		Rat [c), d)]		Cynomolgus Monkey [e)]		Rabbit [f)]	Human [g), h)]
	M	F	M	F	M	F	F	Healthy adult
2	---	---	---	---	---	---	---	46.8 [g)]
4	---	---	---	---	---	---	---	111 [g)], 121 [h)]
5.4	6.05 [b)]	---	2.77 [c)]	11.5 [c)]	18.2	12.0	---	---
5.5	---	---	---	---	---	---	0.585	---
8	---	---	---	16.9 [d)]	---	---	---	211 [g)]
11	---	---	9.45 [d)]	---	36.0	30.4	2.28	---
12	---	---	---	---	---	---	---	353 [h)]
16	10.3 [a)], 17.3 [b)]	13.6 [a)], 25.9 [b)]	12.6 [c)]	35.4 [c)]	---	---	---	---
21	---	---	---	---	87.8	98.1	---	---

Table continued on next page

2, 4, 8 and 12 mg/kg of isavuconazole correspond to 100, 200, 400 and 600 mg/man of isavuconazole, respectively (50 kg/man).

---: No data or not calculated because most of the samples were below the limit of quantification

a) 13-week study: 9766-TX-0005, $AUC_{0\text{-}24}$

b) Carcinogenicity study (Week 26): 9766-TX-0073, $AUC_{0\text{-}24}$

c) 26-week study: 9766-TX-0016, $AUC_{0\text{-}24}$

d) Carcinogenicity study (Week 26): 9766-TX-0072, $AUC_{0\text{-}24}$

e) 39-week study: 9766-TX-0019, $AUC_{0\text{-}24}$

f) EFD study: 9766-TX-0055, $AUC_{0\text{-}24}$

g) Single dose study: AK1820-101, AUC_{inf}（2.7.2.2.2.1）

h) 13-day study: 9766-CL-0017, $AUC_{0\text{-}24}$（2.7.2.2.5.2）

3.2 経口投与（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

(continued)

Isavuconazole (BAL4815) Steady-State AUC (μg·hr/mL)								
Daily dose (mg/kg as isavuconazole)	Mouse [a), b)]		Rat [c), d)]		Cynomolgus Monkey		Rabbit [e)]	Human
	M	F	M	F	M	F	F	Healthy adult
24	---	---	---	50.2 [d)]	---	---	---	---
25	---	---	---	---	---	---	6.95 [f)]	---
32	---	---	30.1 [d)]	---	---	---	---	---
48	35.7 [a)]	50.4 [a)]	37.1 [c)]	59.4 [c)]	---	---	---	---
54	49.8 [b)]	76.6 [b)]	---	---	---	---	---	---
107	---	---	---	135 [d)]	---	---	---	---
161	151 [a)]	111 [a)], 149 [b)]	91.5 [d)]	---	---	---	---	---

---: No data or not calculated because most of the samples were below the limit of quantification

a) 13-week study: 9766-TX-0005, AUC_{0-24}
b) Carcinogenicity study (Week 26): 9766-TX-0073, AUC_{0-24}
c) 26-week study: 9766-TX-0016, AUC_{0-24}
d) Carcinogenicity study (Week 26): 9766-TX-0072, AUC_{0-24}
e) EFD study: 9766-TX-0055, AUC_{0-24}
f) After a single dose

3.2 経口投与（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Cleavage product (BAL8728) Steady-State AUC (μg·hr/mL)								
Daily dose (mg/kg as isavuconazole)	Mouse [a), b)]		Rat [c), d)]		Cynomolgus Monkey		Rabbit	Human
	M	F	M	F	M	F	F	Healthy adult
5.4	0.011 [b)]	---	1.21 [c)]	0.747 [c)]	---	---	---	---
8	---	---	---	2.28 [d)]	---	---	---	---
11	---	---	7.87 [d)]	---	---	---	---	---
16	0.082 [a)], 0.018 [b)]	0.077 [a)], 0.021 [b)]	3.45 [c)]	2.13 [c)]	---	---	---	---
24	---	---	---	5.96 [d)]	---	---	---	---
32	---	---	15.6 [d)]	---	---	---	---	---
48	0.157 [a)]	0.155 [a)]	17.3 [c)]	5.80 [c)]	---	---	---	---
54	0.048 [b)]	0.037 [b)]	---	---	---	---	---	---
107	---	---	---	17.9 [d)]	---	---	---	---
161	0.225 [a)]	0.185 [a)], 0.167 [b)]	40.5 [d)]	---	---	---	---	---

---: No data or not calculated because most of the samples were below the limit of quantification

a) 13-week study: 9766-TX-0005, AUC_{0-24}

b) Carcinogenicity study (Week 26): 9766-TX-0073, AUC_{0-24}

c) 26-week study: 9766-TX-0016, AUC_{0-24}

d) Carcinogenicity study (Week 26): 9766-TX-0072, AUC_{0-24}

4. 毒性試験：使用ロット

4.1 イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%) 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Study No.	Type of Study
JO-10179	[redacted]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9766-TX-0001	Single-Dose Study in Rats
														9766-TX-0023	Ames Test
														9766-TX-0027	Mouse Lymphoma TK Test
														9766-TX-0058	Local Irritation Study in Rabbits
														9766-TX-0060	Hemolysis Test
														9766-TX-0061	Phototoxicity Test
MTS2111	[redacted]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9766-TX-0002	Single-Dose Study in Cynomolgus Monkeys
														9766-TX-0006	2-Week iv Study in Rats
														9766-TX-0011	2-Week iv Study in Cynomolgus Monkeys
														9766-TX-0013	4-Week Oral Study in Rats
														9766-TX-0059	Antigenicity Study in Guinea Pigs
														9766-TX-0051	EFD Dose-range Finding in Rats
MH990721	[redacted]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9766-TX-0010	2-Week iv Pilot Study in Cynomolgus Monkeys
MTS2113	[redacted]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9766-TX-0017	4-Week Oral Study in Cynomolgus Monkeys
MTS 2/20	[redacted]	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	9766-TX-0030	Micronucleus Test in Rats

Table continued on next page

Specified impurities 1: 不純物A*, 2: 不純物B*, 3: BAL8728, 4: 不純物J*, 5: 不純物C*, 6: 不純物D*, 7: 不純物E1*, 8: 不純物E2+不純物E3*, 9: 不純物F+不純物E4*, 10: 不純物G*, 11: 不純物H*, 12: 不純物I*

n.d.: not determined

4.1 イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Batch No.	Purity (%)	Specified Impurities (%) 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Study No.	Type of Study
CV02076004	[redacted] [redacted] a)	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	9766-TX-0007	2-Week iv Bridging Study in Rats
														9766-TX-0014	2-Week Oral Bridging Study in Rats
CV02039001	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d	n.d.	n.d.	n.d.	9766-TX-0024	Additional Ames Test
														9766-TX-0028	*In Vitro* Micronucleus Test
CV2096006	[redacted] [redacted] a)	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	9766-TX-0050	EFD Tolerability in Rats
														9766-TX-0053	EFD Tolerability in Rabbits
														9766-TX-0054	EFD Dose-range Finding in Rabbits
17CH02.NJ 00002	[redacted] [redacted] a)	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d. [redacted] a)	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	n.d.	n.d. [redacted] a)	9766-TX-0052	EFD in Rats
														9766-TX-0055	EFD in Rabbits

Specified impurities 1: 不純物A*, 2: 不純物B*, 3: BAL8728, 4: 不純物J*, 5: 不純物C*, 6: 不純物D*, 7: 不純物E1*, 8: 不純物E2+不純物E3*, 9: 不純物F+不純物E4*, 10: 不純物G*, 11: 不純物H*, 12: 不純物I*

n.d.: not determined

a) retest data (BAR004641)

4.2 イサブコナゾニウム硫酸塩

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Batch No.	Assay (%)	Specified Impurities (%) 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Study No.	Type of Study
Specification	[redacted] to [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted] ppm)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
17CH03.NJ 00001	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0008	2-Week iv (24 hrs/day) Study in Rats
														9766-TX-0009	6-Week iv Study in Rats
														9766-TX-0012	6-Week iv Study in Cynomolgus Monkeys
														9766-TX-0015	13-Week Oral Study in Rats
														9766-TX-0018	13-Week Oral Study in Cynomolgus Monkeys
														9766-TX-0025	Ames II™
														9766-TX-0029	*In Vitro* Micronucleus Test
														9766-TX-0049	FEED in Rats
17CH03SD. HQ00002.02	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0004	2-Week Oral Preliminary Study in Mice
														9766-TX-0005	13-Week Oral Preliminary Study in Mice
														9766-TX-0016	26-Week Oral Study in Rats
														9766-TX-0019	39-Week Oral Study in Cynomolgus Monkeys
														9766-TX-0056	PPND in Rats
17CH03SD. HQ00004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0026	Ames II™

Table continued on next page

Specified impurities 1: 不純物A*, 2: 不純物B*, 3: BAL8728, 4: 不純物J*, 5: 不純物C*, 6: 不純物D*, 7: 不純物E1*, 8: 不純物E2+不純物E3*, 9: 不純物F+不純物E4*, 10: 不純物G*, 11: 不純物H*, 12: 不純物I*

n.d.: not determined

4.2 イサブコナゾニウム硫酸塩（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Batch No.	Assay (%)	Specified Impurities (%) 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Study No.	Type of Study
Specification	[redacted] to [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] ([redacted] ppm)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
17CH03SD.HQ00031	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0065	2-Week Oral Study in Juvenile Rats
														9766-TX-0066	13-Week Oral Study in Juvenile Rats
														9766-TX-0069	2-Week Dose-range Study in Mice
														9766-TX-0068	2-Week Dose-range Study in Rats
17CH03SD.HQ00041	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0071	13-Week Dose-range Study in Mice
17CH03SD.HQ00051	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0071	13-Week Dose-range Study in Mice
														9766-TX-0070	13-Week Dose-range Study in Rats
17CH43SD.HQ00001	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0073	2-Year Carcinogenicity Study in Mice
														9766-TX-0072	2-Year Carcinogenicity Study in Rats
17CH03.NJ00002	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	9766-TX-0025	Ames II™
														9766-TX-0029	*In Vitro* Micronucleus Test

Specified impurities 1: 不純物A* , 2: 不純物B* , 3: BAL8728, 4: 不純物J* , 5: 不純物C* , 6: 不純物D* , 7: 不純物E1* , 8: 不純物E2+不純物E3* , 9: 不純物F+不純物E4* , 10: 不純物G* , 11: 不純物H* , 12: 不純物I*

n.d.: not determined

＊新薬承認情報提供時に置き換え

5. 単回投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/SD	Oral gavage Distilled water	0, 500, 1000, 2000 (0, 277, 554, 1108 as isavuconazole)	5M, 5F	500	1000	Deaths of 2M and all F at 1000 mg/kg and all M and all F at 2000 mg/kg by Day 4. Staggering gait, jumping, labored respiration, cyanosis, hypothermia and lacrimation in addition to decreased body weight prior to death. Pulmonary congestion, gastric hemorrhage and yellowish content inside the lower alimentary tract in macroscopic observation. Decreased spontaneous activity and prone position until Day 3 in all treatment groups. No macroscopic findings in surviving animals.	9766-TX-0001 ［4.2.3.1-1］
	iv (1 mL/min) pH 3.5 adjusted physiological saline	0, 5, 10, 20 (0, 2.8, 5.5, 11 as isavuconazole)	5M, 5F	5	10	Deaths of 2M and 3F at 10 mg/kg and all M and all F at 20 mg/kg within 15 min after dosing. Decreased spontaneous activity, prone position, tremor and labored respiration until 30 min after dosing in all treatment groups. No changes in body weights or macroscopic examination in surviving animals.	

Table continued on next page

5. 単回投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/SD	iv (0.1 mL/min) pH 3.5 adjusted physiological saline	10, 20, 40[a)] (5.5, 11, 22 [a)] as isavuconazole)	5M, 5F	20	40	40 mg/kg: A death of 1M on the day of administration, decreased spontaneous activity, prone position, staggering gait, tremor, jumping and labored respiration until 15 min after the completion of infusion, no macroscopic findings other than lesion of injection sites. No body weight changes in any treatment group.	9766-TX-0001 ［4.2.3.1-1］
Cynomolgus monkey	Oral gavage Distilled water	500, 1000, 2000 (277, 554, 1108 as isavuconazole)	2M	1000	2000	500 and 1000 mg/kg: Vomiting ≥1000 mg/kg: Salivation 2000 mg/kg: A death of 1M 15 min after dosing, red face, loss of strength, prone position or sitting, incomplete eyelid opening or closed eyes, decreased spontaneous activity and dyspnea	9766-TX-0002 ［4.2.3.1-2］

Table continued on next page

a) Administration speed could not be controlled accurately (approx. 0.05 to 0.1 mL/min).

5. 単回投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Cynomolgus monkey	iv bolus pH 3.5 adjusted physiological saline	4, 8, 16, 32, 64 (2.2, 4.4, 9, 18, 35 as isavuconazole)	2M	32	64	≥4 mg/kg: Incomplete eyelid opening, red face ≥8 mg/kg: Prone position, loss of strength ≥16 mg/kg: Decreased spontaneous activity, dyspnea and apnea 32 mg/kg: Elevation of ALT and AST on Days 2 and 6. 64 mg/kg: Deaths of 2M 5 min after dosing, dyspnea immediately after dosing	9766-TX-0002 ［4.2.3.1-2］
	2-hour iv infusion pH 3.5 adjusted physiological saline	90, 120 (50, 66 as isavuconazole)	2M	90	120	≥90 mg/kg: Incomplete eyelid opening and decreased spontaneous activity 120 mg/kg: Prone position, loss of strength, vomiting; death of 1M 2 h after dosing	

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Mouse/ CD-1	sulfate	Oral gavage pH 4 adjusted purified water	2 weeks	0, 30, 90, 180 (0, 16, 48, 97 as isavuconazole)	5M, 5F	30	90 mg/kg (F) and 180 mg/kg (M/F): Increased liver weight	9766-TX-0004 ［4.2.3.2-1］参
Mouse/ CD-1	sulfate	Oral gavage pH 4 adjusted purified water	13 weeks	0, 30, 90, 300 (0, 16, 48, 161 as isavuconazole)	10M, 10F	30	≥90 mg/kg: Isolated deaths, signs of respiratory distress and/or impaired clinical condition, hypertrophy of hepatocytes, increased liver weight 300 mg/kg: Reduced body weight gain in M, elevated ALT activity in F, low cholesterol levels, vacuolation of hepatocytes in M/F	9766-TX-0005 ［4.2.3.2-2］参
Rat/ Wistar	chloride	Oral gavage pH 3.5 adjusted distilled water	2 weeks	0, 30, 90 (0, 17, 50 as isavuconazole)	6M, 6F	–	≥30 mg/kg: Enlarged liver, minimal to moderate centrilobular hepatocellular hypertrophy, reduced centrilobular glycogen deposition; 90 mg/kg: Ruffled fur, increased liver weight;	9766-TX-0014 ［4.2.3.2-3］
Rat/SD	chloride	2 h iv infusion pH3.5 adjusted saline	2 weeks	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	10M, 10F	10	≥30 mg/kg: Enlargement of the liver and increased liver weights in F 60 mg/kg: Increased liver weight in M	9766-TX-0006 ［4.2.3.2-12］

Table continued on next page

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/ Wistar	chloride	2 h iv infusion pH 3.5 adjusted saline	2 weeks	0, 10, 60/30 (0, 5.5, 33/17 as isavuconazole)	6M, 6F	10	60 mg/kg: Deaths of 1M and 2F on Day 1 and reduction of the dose to 30 mg/kg on Day 2 60/30 mg/kg: Increase in liver weights	9766-TX-0007 ［4.2.3.2-13］
Rat/ Wistar	sulfate	24 h iv infusion pH 3.5 adjusted saline	2 weeks	0, 60 (0, 32 as isavuconazole)	0 mg/kg: 3M, 3F 60 mg/kg: 5M, 5F	60	60 mg/kg: Well tolerated; premature deaths and sacrifices were related to accidental air embolism or damaged catheters; injection site lesions were considered to represent those recorded in continuous infusion studies	9766-TX-0008 ［4.2.3.2-14］
Rat/SD	chloride	Oral gavage pH 3.5 adjusted distilled water	4 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.5, 17, 50 as isavuconazole)	16M, 16F	30	90 mg/kg: Increased liver and thyroid weights, centrilobular hepatocyte hypertrophy, increased small thyroid follicles	9766-TX-0013 ［4.2.3.2-4］
Cynomolgus monkey	chloride	2 h iv infusion physiological saline	2 weeks	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	1M, 1F	10	≥30 mg/kg: Decreased body weight and food intake, increased liver weight 60 mg/kg: Incomplete eyelid opening, vomiting, thrombus formation at infusion site	9766-TX-0010 ［4.2.3.2-17］参

Table continued on next page

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Cynomolgus monkey	chloride	2 h iv infusion pH 3.5 adjusted saline	2 weeks	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	4M, 4F	10	60 mg/kg: Vomiting, incomplete eyelid opening, loose passage, diarrhea, decreased motor activity, slightly decreased body weight, decreased food consumption, decreased total cholesterol, increased triglyceride, increases in blood urea nitrogen, creatinine, and potassium (1M), decreased sodium (1M), increases in liver and adrenal weights, decrease in thymus and uterus weights, increased kidney weights (1M), enlarged liver (3M/2F), clear lobe of the liver (1M), enlarged adrenal (1M), slight hypertrophy of hepatocytes (1M/1F), centrilobular hepatocyte fatty change (1M), increased lipid droplets in the cortical zona fasciculata (1M/1F), thymus atrophy (1M/2F) 30 mg/kg: increased triglyceride (M), decreased total cholesterol (F), increased liver weight (1M), increased adrenal weight (1F), enlarged liver (1M)	9766-TX-0011 ［4.2.3.2-18］

Table continued on next page

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Salt Form of the Test Article	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Cynomolgus monkey	chloride	Oral gavage pH 3.5 adjusted water for injection	4 weeks	0, 10, 30, 90 (0, 5.5, 17, 50 as isavuconazole)	4M, 4F	10	90 mg/kg: Deaths of 2F (Days 16 and 25) after deteriorated health condition, vomiting, salivation, soft stool/diarrhea, decreased spontaneous activity, decreases in food consumption and body weight, emaciation, disappearance of P-wave in ECG (1M), slight anemia, decreased total cholesterol, increased triglyceride, accentuated lobular pattern of liver with enlargement and increased weight, enlarged adrenals with increased weight, hypertrophy and fatty change in the hepatocytes, thickening of zona fasciculata in the adrenal 30 mg/kg: Salivation, soft stool/diarrhea, slight anemia (1M/1F), hepatocyte hypertrophy with increased liver weight	9766-TX-0017 ［4.2.3.2-9］

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/ Formulation	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/SD	Oral gavage 0.5% CMC suspension	4 weeks	0, 10, 30, 90	10M, 10F	10	90 mg/kg: F: Decreased A/G, increased adrenal weight, thickening of adrenal cortex; M/F: increased liver and thyroid weights, hypertrophy of hepatocytes (diffuse), increased lipid droplets in the adrenal cortex 30 mg/kg: Increased liver weight (F), hypertrophy of centrilobular/mid-lobular hepatocytes (M), increased thyroid weight and increased lipid droplets in the adrenal cortex (M/F)	9766-TX-0020 ［4.2.3.2-5］
Cynomolgus monkey	Oral gavage 0.5% CMC suspension	2 weeks	0, 10, 30, 90	1M, 1F	30	90 mg/kg: M/F: Loose passage, decreased food intake accompanied by few feces or no feces, increased liver weight, enlargement and clear lobule of the liver; M: Vomiting, decreased body weight, decreased total cholesterol, tendency of increased triglyceride, hypertrophy of hepatocytes	9766-TX-0021 ［4.2.3.2-8］参

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Cleavage product (BAL8728)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/Formulation	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/SD	iv bolus physiological saline	2 weeks	0, 12.5, 25, 50	6M, 6F	50	25 mg/kg (F) and 50 mg/kg (M/F): Granulation tissue around vein of the injection site (tail)	9766-TX-0022 ［4.2.3.2-15］

7. 反復投与毒性試験：重要な試験

7.1 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: 6-Week Intravenous (Infusion) Toxicity Study in the Rat with a 4-Week Recovery		Study No.: 9766-TX-0009
Species/Strain: Rat/Wistar	Duration of Dosing: 6 Weeks (4 Weeks for the high dose) [a)]	Location: ［4.2.3.2-16］
Initial Age: approximately 8 Weeks	Duration of Post-dose: 4 Weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: 2-hour intravenous infusion [b)]	
Special Features: Interim sacrifice after 2 weeks	Vehicle/Formulation: Physiological saline adjusted to pH 4	
NOAEL: 20 mg/kg/day (11 mg/kg/day as isavuconazole)		
Table continued on next page		

10, 20, 30 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11, 16 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

a) The high dose group was terminated prematurely after 4 weeks of treatment due to marked local intolerance at the injection site (tail).

b) Control and high dose group animals were treated over 4 hours/day from Days 24 to 28.

7.1 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		20		40/30 [a)]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics: C_{2h} or C_{4h} (µg/mL) [b)]									
Isavuconazonium	Day 1	NC	NC	0.0274	0.0342	0.0488	0.0731	0.122	0.176
	Day 14	NC	NC	0.134	0.0959	0.253	0.190	0.345	0.230
	Day 42	NC	NC	0.0224	0.0331	0.0675	0.0596	NS	NS
Isavuconazole (BAL4815)	Day 1	NC	NC	0.380	0.509	0.718	1.08	2.15	1.58
	Day 14	NC	NC	0.698	0.888	1.29	1.68	2.03	1.76
	Day 28	NC	NC	NA	NA	NA	NA	2.73	NA
	Day 42	NC	NC	0.644	1.06	1.18	1.44	NS	NS
Cleavage product (BAL8728)	Day 1	NC	NC	0.364	0.306	0.858	0.655	1.89	1.17
	Day 14	NC	NC	0.512	0.328	1.04	0.847	1.42	1.16
	Day 28	NC	NC	NA	NA	NA	NA	1.90	NA
	Day 42	NC	NC	0.451	0.349	0.993	0.695	NS	NS

Table continued on next page

10, 20, 30 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11, 16 and 21 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable; NC: not calculated; NS: no sample

a) Dose level was reduced from 40 to 30 mg/kg/day from Day 5 onwards due to deaths; The high dose group was terminated after 4 weeks of treatment due to local intolerance.

b) Control and high dose group animals were treated over 4 hours/day from Days 24 to 28.

7.1 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40/30[a)]	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	13	13	13	13	13	13	13	13
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund Day 1 to 4	0	0	0	0	0	0	2	3
Day 23	0	0	0	0	0	0	0	2
Clinical Signs								
Infusion site (tail) Swelling	0	0	0	0	9	9	8	7
Necrosis	0	0	0	0	0	0	1	4
Body Weight	---	---	---	---	---	---	---	---
Food Consumption	---	---	---	---	---	---	---	---
Ophthalmology	---	---	---	---	---	---	---	---
Hematology	---	---	---	---	---	---	---	---
Plasma Biochemistry	---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis	---	---	---	---	---	---	---	---

Table continued on next page

10, 20, 30 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11, 16 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control

a) Dose level was reduced from 40 to 30 mg/kg/day from Day 5 onwards due to deaths; The high dose group was terminated after 4 weeks of treatment due to local intolerance

7.1 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		20		40/30[a)]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Organ Weights									
Liver (g)	Week 2	6.64	5.12	6.80	5.14	6.92	5.21	8.61*	5.20
	Week 4 or 6	10.83	7.11	9.69	6.73	9.45*	7.51	8.82	6.66
Liver (g/100 g body weight)	Week 2	2.65	2.88	2.61	2.95	2.64	3.20**	3.16	3.07
	Week 4 or 6	3.29	3.42	3.04*	3.37	3.05*	3.76*	3.08	3.50
Gross Pathology		---	---	---	---	---	---	---	---
Histopathology									
Died or sacrificed moribund									
Number of animals examined		0	0	0	0	0	0	2	5
Infusion site (tail)	Hemorrhage	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
	Vasculitis/Peri-vasculitis	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2
Interim sacrifice (Week 2)									
Number of animals examined		4	4	4	4	4	4	3	3
Infusion site (tail)	Hemorrhage	3	2	NE	NE	NE	NE	2	0
	Vasculitis/Peri-vasculitis	4	4	NE	NE	NE	NE	2	3
	Thrombosis	1	1	NE	NE	NE	NE	0	1

Table continued on next page

10, 20, 30 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11, 16 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable; NE: not examined

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) Dose level was reduced from 40 to 30 mg/kg/day from Day 5 onwards due to deaths; The high dose group was terminated after 4 weeks of treatment due to local intolerance

7.1 ラット 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40/30[a)]	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (continued)								
Terminal sacrifice (Week 4 or 6)								
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	5
Infusion site (tail) Hemorrhage	1	4	NE	NE	NE	NE	1	2
Vasculitis/Peri-vasculitis	5	6	NE	NE	NE	NE	6	4
Thrombosis	0	2	NE	NE	NE	NE	0	1
Vascular necrosis	0	1	NE	NE	NE	NE	1	1
Recovery								
Number of Animals	3	3	3	3	3	3	2	0
Clinical Signs Infusion site (tail)	---	---	---	---	Reversible with in the recovery period			NA
Organ Weights (Week 8 or 10)								
Liver (g)	11.5	6.97	12.5	6.66	13.2	7.81	9.14	NA
Liver (g/100 g body weight)	3.05	3.07	3.22	2.97	3.19	3.20	2.42	NA
Histopathology (Week 8 or 10)								
Infusion site (tail) Hemorrhage	0	0	NE	NE	NE	NE	0	NA
Vasculitis/Peri-vasculitis	1	2	NE	NE	NE	NE	0	NA
Thrombosis	1	1	NE	NE	NE	NE	0	NA
Vascular necrosis	0	0	NE	NE	NE	NE	0	NA

10, 20, 30 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11, 16 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable; NE: not examined

a) Dose level was reduced from 40 to 30 mg/kg/day from Day 5 onwards due to deaths; The high dose group was terminated after 4 weeks of treatment due to local intolerance

7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: 13-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Rats followed by a 4-Week Treatment-Free Period		Study No.: 9766-TX-0015
Species/Strain: Rat/SD	Duration of Dosing: 13 Weeks	Location:［4.2.3.2-6］
Initial Age: 6 Weeks	Duration of Post-dose: 4 Weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 4	
NOAEL: 30 mg/kg/day (16 mg/kg/day as isavuconazole)		
Table continued on next page		

7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		30		90	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics									
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	0.245	0.465	0.762	2.00	5.17	5.70
	Week 4	NC	NC	0.314	0.762	1.61	2.16	3.81	7.24
	Week 13	NC	NC	0.398	0.939	1.81	2.62	3.58	8.38
AUC_{last} (µg·hr/mL)	Day 1	NC	NC	1.99	5.59	7.08	21.2	48.8	80.1
	Week 4	NC	NC	2.34	6.56	7.87	19.9	25.5	53.9
	Week 13	NC	NC	2.92	8.36	10.5	21.9	25.2	56.9
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	0.169	0.202	0.541	0.711	1.93	3.12
	Week 4	NC	NC	0.196	0.266	1.03	1.05	1.78	1.81
	Week 13	NC	NC	0.491	0.311	1.54	0.645	2.34	2.63
AUC_{last} (µg·hr/mL)	Day 1	NC	NC	0.626	0.643	1.70	2.37	7.00	9.68
	Week 4	NC	NC	0.772	0.575	2.81	1.94	6.57	6.19
	Week 13	NC	NC	1.45	0.624	4.18	1.46	10.7	7.94

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		30		90	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals		16	16	10	10	10	10	16	16
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	1[a)]	0	0
Clinical Signs		---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight Gain (g)	Week 1 to 4	158	61	157	64	157	67	150	70
	Week 4 to 8	109	45	110	45	98	41	96*	42
	Week 8 to 14	68	26	76	24	71	25	64	22
	Week 1 to 14	336	131	342	132	326	134	310	133
Food Consumption (g/animal/day)									
	Week 1 to 6	28.3	19.6	28.5	20.6	28.6	19.7	28.0	21.0
	Week 7 to 13	28.4	19.4	28.4	20.7	27.4	19.6	26.6	21.4
Ophthalmology		---	---	NE	NE	NE	NE	---	---
Hematology		---	---	---	---	---	---	---	---
Plasma Biochemistry		---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis		---	---	---	---	---	---	---	---

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NE: not examined

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

a) Treatment-unrelated

7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Organ Weights								
Liver (g)	14.1	7.72	14.0	7.72	14.0	8.30	15.7*	10.4##
(g/100 g body weight)	2.69	2.85	2.72	2.78	2.83	3.03	3.26**	3.78##
Thyroid (mg)	24.5	18.1	24.6	18.0	26.4	18.6	28.1	21.5
(mg/100 g body weight)	4.70	6.71	4.79	6.47	5.37	6.83	5.84**	7.77
Gross Pathology								
Thyroid enlargement	0	0	0	0	0	0	0	1
Histopathology								
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Centrilobular hepatocyte hypertrophy	0	0	0	0	0	0	8	10
Thyroid								
Follicular cell hypertrophy (moderate or marked)	0	0	0	0	0	0	4	6

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

#p<0.05, ##p<0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

7.2 ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Recovery								
Number of Animals	6	6	0	0	0	0	6	6
Body Weight Gain (g)								
Week 14 to 18	41	23	NA	NA	NA	NA	21*	12*
Week 1 to 18	359	157	NA	NA	NA	NA	338	140
Food Consumption	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Organ Weights	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Gross Pathology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Histopathology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: 26-Week Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in Rats followed by a 4-Week Treatment-Free Period									Study No.: 9766-TX-0016
Species/Strain: Rat/SD			Duration of Dosing: 26 Weeks						Location: ［4.2.3.2-7］
Initial Age: 6 Weeks			Duration of Post-dose: 4 Weeks						GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]			Method of Administration: Oral gavage						
Special Features: None			Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 4						
NOAEL: 10 mg/kg/day (5.4 mg/kg/day as isavuconazole)									
Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		30		90	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics									
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (µg/mL)	Week 13	NC	NC	0.746	1.13	2.10	2.72	4.83	6.60
	Week 26	NC	NC	0.497	1.30	1.78	7.89	5.04	5.43
AUC_{0-24} (µg·hr/mL)	Week 13	NC	NC	3.33	8.73	15.2	38.3	32.7	64.9
	Week 26	NC	NC	2.77	11.5	12.6	35.4	37.1	59.4
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (µg/mL)	Week 13	NC	NC	0.427	0.311	1.11	0.844	2.50	1.89
	Week 26	NC	NC	0.426	0.485	1.02	0.745	4.08	2.58
AUC_{0-24} (µg·hr/mL)	Week 13	NC	NC	1.17	0.469	3.46	2.06	13.1	7.15
	Week 26	NC	NC	1.21	0.747	3.45	2.13	17.3	5.80
Table continued on next page									

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	20	20	14	14	14	14	20	20
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	1[a)]	0	0	0	0	0	1[a)]	0
Clinical Signs Ptyalism	0	0	0	0	10	11	20	20
Body Weight	---	---	---	---	---	---	---	---
Food Consumption	---	---	---	---	---	---	---	---
Ophthalmology	---	---	NE	NE	NE	NE	---	---
Hematology	---	---	---	---	---	---	---	---
Plasma Biochemistry	---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis	---	---	---	---	---	---	---	---
Organ Weights								
Liver (g)	13.1	7.79	13.5	7.87	13.9	7.78	16.4##	10.2##
(g/100 g body weight)	2.32	2.56	2.35	2.48	2.55**	2.57	2.99**	3.34##
Thyroid (mg)	26.8	22.1	29.3	23.3	27.9	22.0	34.4##	27.8**
(mg/100 g body weight)	4.76	7.29	5.17	7.37	5.14	7.27	6.29##	9.22**

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NE: not examined

**p<0.01 Dunnett's test statistically significant difference from control group

##p<0.01 Dunn's test statistically significant difference from control group

a) Died due to dosing accidents

7.3 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Gross Pathology								
Liver enlargement	0	0	0	0	0	0	3	1
Thyroid enlargement	0	0	1	0	0	0	3	0
Histopathology								
Number of animals examined	14[a)]	14	14	14	14	14	14[a)]	14
Liver								
Centrilobular hepatocyte hypertrophy	0	0	0	0	6	0	12	11
Thyroid								
Follicular cell hypertrophy/hyperplasia	0	1	0	0	0	0	12	10
Follicular cell focal hyperplasia	0	0	0	0	0	0	1	0
Recovery								
Number of Animals	6	6	0	0	0	0	6	6
Clinical Signs	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Organ Weights	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Gross Pathology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Histopathology								
Thyroid								
Follicular cell focal hyperplasia	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable

a) One dead animal is included.

7.4 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: 6-Week Toxicity Study by Daily 2-Hour Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Treatment-Free Period		Study No.: 9766-TX-0012
Species/Strain: Cynomolgus Monkey	Duration of Dosing: 6 Weeks (4 Weeks for the high dose) [a)]	Location: ［4.2.3.2-19］
Initial Age: 24 Months at least	Duration of Post-dose: 4 Weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: 2 h (4 h) intravenous infusion [b)]	
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Physiological saline adjusted to pH 4	
NOAEL: 10 mg/kg/day (5.4 mg/kg/day as isavuconazole)		
Table continued on next page		

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

a) High dose group (40 mg/kg) terminated after 4 weeks due to local intolerance

b) Duration of infusion extended to 4 hours (20 mg/kg: week 4 (M), week 5 (F); 0, 40 mg/kg: week 3 (M), week 4 (F)

7.4 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		20		40[a)]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics									
Isavuconazonium									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	0.580	0.579	0.610	0.650	0.619	0.810
	Day 41 (Day 29) [a)]	NC	NC	0.352	BLQ	0.535	BLQ	(0.822)	(0.547)
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	1.85	1.80	3.36	3.99	7.48	7.28
	Day 14	NC	NC	2.07	2.17	4.06	4.32	7.04	8.06
	Day 41 (Day 29) [a)]	NC	NC	2.61	2.15	4.46	15.3	(11.8)	(7.26)
AUC_{last} (µg·hr/mL)	Day 1	NC	NC	13.9	13.3	37.6	34.3	80.7	84.8
	Day 14	NC	NC	15.0	15.5	36.0	40.6	81.5	83.4
	Day 41 (Day 29) [a)]	NC	NC	13.6	13.6	31.1	56.1	(89.0)	(77.1)
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	0.420	0.317	0.692	0.847	1.64	2.00
	Day 14	NC	NC	0.427	0.431	0.800	1.02	0.899	2.01
	Day 41 (Day 29) [a)]	NC	NC	0.433	0.442	0.866	5.11	(2.43)	(0.984)
AUC_{last} (µg·hr/mL)	Day 1	NC	NC	0.861	0.659	1.43	1.76	3.44	4.15
	Day 14	NC	NC	0.867	0.883	1.64	2.10	4.46	4.15
	Day 41 (Day 29) [a)]	NC	NC	0.888	0.913	3.91	12.1	(7.93)	(4.04)

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification, 0.005 µg/mL; NC: not calculated

a) High dose group (40 mg/kg) terminated after 4 weeks due to local intolerance

7.4 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		20		40[a)]	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals		4	4	3	3	3	3	4	4
Noteworthy Findings									
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Signs									
Local irritation at infusion sites		---	---	+	+	++	++	+++	+++
Body Weight		---	---	---	---	---	---	---	---
Electrocardiography		---	---	---	---	---	---	---	---
Ophthalmology		---	---	---	---	---	---	---	---
Hematology									
White blood cells (10^9/L)	Pre	9.53	10.24	9.63	8.90	9.81	7.03	10.56	9.60
	End	7.77	10.35	9.43	11.59	12.95	8.97	13.45	16.52
Neutrophils (10^9/L)	Pre	4.50	4.17	4.68	3.44	4.84	2.84	3.94	4.04
	End	3.15	3.45	4.34	3.21	7.32	4.23	6.99	7.85
Platelets (10^9/L)	Pre	248	234	376*	320	273	282	354	314
	End	307	419	377	439	383	324	513	659
Plasma Biochemistry		---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis		---	---	---	---	---	---	---	---

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no changes from control;

±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: marked

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

a) High dose group (40 mg/kg) terminated after 4 weeks due to local intolerance

7.4 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40[a)]	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Organ Weights								
Liver (g)	56.3	54.6	58.3	64.2	66.3	72.9	75.9	72.8
(g/100 g body weight)	1.98	2.13	2.21	2.41	2.40	2.60	2.76**	2.89**
Gross Pathology								
Liver								
Enlarged	0	0	0	0	0	1	1	0
Histopathology								
Number of animals examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Liver								
Hepatocyte hypertrophy, diffuse								
minimal	0	0	1	1	0	3	0	3
mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Infusion sites								
Local irritation	+	+	++	++	++	++	++	++

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: marked

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

a) High dose group (40 mg/kg) terminated after 4 weeks due to local intolerance

7.4 サル 6 週間反復静脈内持続投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Recovery								
Number of Animals	1	1	0	0	0	0	1	1
Clinical Signs	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Hematology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Organ Weights	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Gross Pathology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Histopathology								
Infusion sites								
Local irritation	±	±	NA	NA	NA	NA	+	+

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable

±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: marked

7.5 サル 13 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: 13-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Treatment-Free Period		Study No.: 9766-TX-0018
Species/Strain: Cynomolgus Monkey	Duration of Dosing: 13 Weeks	Location: ［4.2.3.2-10］
Initial Age: 24 Months at least	Duration of Post-dose: 4 Weeks	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 4.0	

NOAEL: 20 mg/kg/day (11 mg/kg/day as isavuconazole)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		20		40	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics									
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	1.27	1.83	2.63	3.72	6.98	6.89
	Week 13	NC	NC	1.16	1.38	3.07	2.17	7.36	7.57
AUC_{last} (µg·hr/mL)	Day 1	NC	NC	11.4	15.0	26.1	30.4	89.0	82.7
	Week 13	NC	NC	13.0	10.1	24.3	24.1	94.6	89.9
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (µg/mL)	Day 1	NC	NC	0.0038	BLQ	BLQ	BLQ	0.0058	0.0092
	Week 13	NC	NC	0.0031	BLQ	BLQ	BLQ	0.0022	0.0053

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification, 0.005 µg/mL; NC: not calculated

7.5 サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	4	4	3	3	3	3	4	4
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical Signs								
Increased regurgitation (3 to 7 occasions)	0	0	0	0	0	0	1	1
Vomiting	0	0	0	0	1	0	1	0
Ptyalism	0	0	0	0	0	0	1	0
Body Weight (kg) Week −1	2.8	2.3	2.8	2.1	2.9	2.2	2.6	2.1
Week 13	3.1	2.6	3.2	2.5	3.2	2.6	2.7	2.3
Electrocardiography	---	---	---	---	---	---	---	---
Ophthalmology	---	---	---	---	---	---	---	---
Hematology	---	---	---	---	---	---	---	---
Plasma Biochemistry	---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis	---	---	---	---	---	---	---	---
Organ Weights								
Liver (g)	75.0	50.4	67.8	49.0	72.1	60.1	82.2	65.1
(g/100 g body weight)	2.34	2.03	2.24	2.05	2.28	2.47	3.03	2.76
Adrenal (g)	0.621	0.648	0.724	0.584	0.682	0.709	0.774	0.747
(g/100 g body weight)	0.0200	0.0261	0.0237	0.0245	0.0216	0.0291	0.0285	0.0317
Table continued on next page								

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control

7.5 サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Gross Pathology	---	---	---	---	---	---	---	---
Histopathology								
Number of animals examined	3	3	3	3	3	3	3	3
Liver								
Hepatocyte hypertrophy	0	0	0	0	0	0	3	3
Adrenal								
Hypertrophy of zona fasciculata	0	0	0	0	0	0	3	3
Recovery								
Number of Animals	1	1	0	0	0	0	1	1
Clinical Signs	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Body Weight	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Organ Weights								
Adrenal (g)	0.504	0.580	NA	NA	NA	NA	0.554	0.705
(g/100 g body weight)	0.0168	0.0210	NA	NA	NA	NA	0.0202	0.0291
Histopathology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable

7.6 サル 39 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: 39-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Treatment-Free Period							Study No.: 9766-TX-0019	
Species/Strain: Cynomolgus Monkey	Duration of Dosing: 39 Weeks						Location: ［4.2.3.2-11］	
Initial Age: 24 Months at least	Duration of Post-dose: 4 Weeks						GLP Compliance: Yes	
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage							
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 4.0							
NOAEL: 20 mg/kg/day (11 mg/kg/day as isavuconazole)								
Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics								
Isavuconazole (BAL4815)								
C_{max} (μg/mL) Week 12/13	NC	NC	0.994	1.63	3.48	3.91	7.07	7.39
Week 38/39	NC	NC	1.52	1.53	2.84	2.58	6.70	7.93
AUC_{0-24} (μg·hr/mL) Week 12/13	NC	NC	10.8	13.7	33.1	45.6	100	81.0
Week 38/39	NC	NC	18.2	12.0	36.0	30.4	87.8	98.1
Cleavage product (BAL8728)								
C_{max} (μg/mL)	NC	NC	< 0.0105	< 0.0105	< 0.0105	< 0.0105	< 0.0105	< 0.0105

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

7.6 サル 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	6	6	4	4	4	4	6	6
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1 [a)]	1 [b)]
Clinical Signs								
Diarrhea (hemorrhagic)	0	0	0	0	0	0	1 [c)]	0
Ptyalism	0	1	2	1	2	2	5	4
Body Weight Gain (kg)								
Day 1 to 78	0.0	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.0	0.1
Day 78 to 176	0.2	0.3	0.1	0.0	0.2	0.0	0.3	0.2
Day 176 to 273	0.5	0.5	0.2	0.3	0.4	0.3	0.4	0.2*
Day 1 to 273	0.7	1.0	0.5	0.5	0.8	0.6	0.7	0.5
Electrocardiography	---	---	---	---	---	---	---	---
Ophthalmology	---	---	---	---	---	---	---	---

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

a) Premature termination on day 164 due to diarrhea, hypoactivity and dehydration which continued from day 99 occurred in a male. Histopathology of the male revealed hypertrophy/hyperplasia, decreased vacuolation, and multifocal enlarged vacuolated cells of zona fasciculata in the adrenals, dilatation of distal tubules (with protein casts, sloughed cells, and oxalate crystals inside the lumen), lymphoid atrophy of the mandibular and mesenteric lymph nodes and spleen, multifocal erosion and crypt abscesses in the rectum mucosa, and cortical atrophy of the thymus.

b) Premature termination on day 64 due to treatment-unrelated bone fracture

c) Found in the prematurely terminated animal

7.6 サル 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Hematology	---	---	---	---	---	---	---	---
Plasma Biochemistry	---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis	---	---	---	---	---	---	---	---
Organ Weights								
Liver (g)	85.5	82.4	94.2	79.9	95.0	91.7	121	108
(g/100 g body weight)	1.98	2.02	2.45	2.32	2.33	2.51	2.65*	3.02**
Adrenal (g)	0.717	0.622	0.767	0.863	0.748	0.664	1.03	0.759
(g/100 g body weight)	0.0168	0.0156	0.0208	0.0251	0.0188	0.0181	0.0226	0.0214
Heart (g)	15.1	13.9	14.7	12.5	15.1	12.7	21.6	13.6
(g/100 g body weight)	0.353	0.343	0.387	0.363	0.368	0.348	0.470*	0.378
Gross Pathology	---	---	---	---	---	---	---	---
Histopathology								
Number of animals examined	4	4	4	4	4	4	4 a)	4 a)
Adrenal								
Enlarged vacuolated cells of zona fasciculata	0	0	1	1	1	0	4	1

Table continued on next page

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control

*p<0.05, **p<0.01 Dunn test statistically significant difference from control group

a) Including one prematurely terminated animal

7.6 サル 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		20		40	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Recovery								
Number of Animals	2	2	0	0	0	0	2	2
Clinical Signs	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Body Weight	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Organ Weights	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---
Histopathology	---	---	NA	NA	NA	NA	---	---

10, 20 and 40 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 11 and 21 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, or no change from control; NA: not applicable

8. *In vitro* 遺伝毒性試験

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Report Title: Mutagenicity Evaluation of Ro 09-8557/001 in the Ames Test		Study No.: 9766-TX-0023
Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 3	Location: ［4.2.3.3.1-1］
Strains: *S. typhimurium*	No. of Replicate Cultures: 3	GLP Compliance: Yes
Metabolizing System: Phenobarbital/5, 6 benzoflavone-induced rat liver S9	No. of Cells Analyzed/Culture: Approximately 10^8 cells/plate	
Vehicle for Test Article: Deionized Water	Vehicle for Positive Controls: Deionized water (Mitomycin C), DMSO (other positive controls)	
Treatment: Plate incorporation method for Assay #1 (incubation for 2 days) Preincubation method for Assays #2 and #3 (preincubation for 30 minutes, incubation for 2 days)		
Date of Treatment: [redacted] 19[redacted]		
Special Features: Batch No. JO-10179 was used		
Cytotoxic Effects: 10 µg/plate		
Genotoxic Effects: No		
Table continued on next page		

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Assay #1 (Plate incorporation method)							
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts				
			TA1535	TA97	TA98	TA100	TA102
Without Activation	Isavuconazonium chloride	0	11	286	12	189	387
		10	12	296	10	198	380
		31.6	14	307	14	202	428
		100	11	302	12	232	377
		316	13	299	16	189	311
		1000	BGR	305	BGR	BGR	BGR
	2-nitrofluorene	0.5	NA	NA	211	NA	NA
	ICR 191	1	NA	756	NA	NA	NA
	sodium azide	1	1183	NA	NA	684	NA
	Mitomycin C	0.4	NA	NA	NA	NA	1214
	2-aminoanthracene	4	9	284	20	206	389
With Activation	Isavuconazonium chloride	0	7	330	16	207	319
		10	9	325	14	217	339
		31.6	8	320	16	208	349
		100	6	340	17	199	335
		316	10	318	23	213	279
		1000	11	371	23	154	BGR
	2-aminoanthracene	4	207	1525	2255	3905	606

Table continued on next page

BGR: background growth reduced; NA: not applicable

Solution volume: 0.1 mL/plate for isavuconazonium chloride, 0.05 mL/plate for positive controls

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Assay #2 (Preincubation method)							
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts				
			TA1535	TA97	TA98	TA100	TA102
Without Activation	Isavuconazonium chloride	0	13	240	16	149	360
		5	14	241	13	159	344
		15.8	15	264	14	160	BGR
		50	11	254	BGR	BGR	BGR
		158	BGR	BGR	BGR	BGR	BGR
		500	BGR	BGR	BGR	BGR	BGR
	2-nitrofluorene	0.5	NA	NA	261	NA	NA
	ICR 191	1	NA	2857	NA	NA	NA
	sodium azide	1	1021	NA	NA	552	NA
	Mitomycin C	0.4	NA	NA	NA	NA	1005
	2-aminoanthracene	4	20	260	20	176	330
With Activation	Isavuconazonium chloride	0	8	308	16	192	402
		5	6	345	17	177	434
		15.8	7	326	23	182	432
		50	10	347	17	181	437
		158	7	357	18	207	350
		500	BGR	BGR	BGR	BGR	BGR
	2-aminoanthracene	4	256	1827	2234	3721	706

Table continued on next page

BGR: background growth reduced; NA: not applicable

Solution volume: 0.1 mL/plate for isavuconazonium chloride, 0.05 mL/plate for positive controls

8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Assay #3 (Preincubation method)							
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Revertant Colony Counts				
			TA1535	TA97	TA98	TA100	TA102
Without Activation	Isavuconazonium chloride	0	NA	NA	15	162	322
		0.316	NA	NA	12	185	332
		1	NA	NA	12	186	323
		3.16	NA	NA	13	171	330
		10	NA	NA	16	196	BGR
		31.6	NA	NA	9	184	BGR
	Mitomycin C	0.4	NA	NA	NA	NA	1039
	sodium azide	1	NA	NA	NA	598	NA
	2-nitrofluorene	0.5	NA	NA	305	NA	NA

BGR: background growth reduced; NA: not applicable

Solution volume: 0.1 mL/plate for isavuconazonium chloride, 0.05 mL/plate for positive controls

8.2 細菌を用いた復帰突然変異試験の追加試験

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Batch ID	Salt Form of the Test Article	Assay Protocol	Strain *S. typhimurium*	Doses	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
CV02039001	chloride	Ames microsuspension assay	TA1535, TA97, TA98, TA100, TA102	Both S9+ and S9−: 0, 1.58, 5, 15.8, 50, 158, 500 µg/plate	No mutagenic potential	9766-TX-0024 ［4.2.3.3.1-2］参
17CH03. NJ00001	sulfate	AmesII™	TA98, TAMix [a)]	Both S9+ and S9−: 0, 4.9, 19.5, 78.1, 312.5, 1250, 5000 µg/mL	No mutagenic potential	9766-TX-0025 ［4.2.3.3.1-3］参
17CH03. NJ00002	sulfate					
17CH03SD. HQ00004	sulfate	AmesII™	TA98, TA100, TAMix [a)]	Both S9+ and S9−: 0, 4.9, 19.5, 78.1, 312.5, 1250, 5000 µg/mL	No mutagenic potential	9766-TX-0026 ［4.2.3.3.1-4］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

Test Article: Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Batch ID	Assay Protocol	Strain *S. typhimurium*	Doses	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
16H01.NJ0002	AmesII™	TA98, TAMix [a)]	Both S9+ and S9−: 0, 4.9, 19.5, 78.1, 312.5, 1250, 5000 µg/mL	No mutagenic potential	9766-TX-0031 ［4.2.3.3.1-5］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

8.3 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Report Title: Ro 09-8557/001: Mouse Lymphoma Cell Mutation Test (ML/TK)		Study No.: 9766-TX-0027
Test for Induction of: Trifluorothymidine-resistant mutation in mammalian cells	No. of Independent Assays: 2	Location: ［4.2.3.3.1-6］
Strains: Mouse Lymphoma L5178Y $tk^{+/-}$ cells	No. of Replicate Cultures: 2	GLP Compliance: Yes
Metabolizing System: Phenobarbital/5,6 benzoflavone-induced rat liver S9, 2%	No. of Cells Analyzed/Culture: 0.77 to 1.54 × 10^6 cells	
Vehicle for Test Article: Distilled water	Vehicle for Positive Controls: DMSO	
Treatment: 3 or 24 h followed by 2 days phenotypic expression	Date of Treatment: [redacted] 19[redacted]	
Special Features: Batch No. JO-10179 was used		
Cytotoxic Effects: without activation: 30 µg/mL, with activation: 100 µg/mL		
Genotoxic Effects: Slightly increased frequency of TK-mutants at cytotoxic doses (6 to 10% survival for S9−, 21 to 48% survival for S9+)		
Table continued on next page		

8.3 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Treatment period of 3 h (Assay ID: 514M99/2)							
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	ADRS (%)	Mutant Frequencies (Mutants per 10^6 viable cells)			Proportion small/large colonies
				small	large	total	
Without Activation Treatment time: 3h	Isavuconazonium chloride	0	95	61	132	190	0.46
		36.4	104	74	190	280	0.39
		36.4	100	48	164	217	0.29
		51	84	88	203	295	0.43
		51	94	86	162	244	0.53
		71.4	64	94	163	263	0.58
		71.4	70	121	164	286	0.74
		100	10	204	241	457*	0.85
		100	6	321	325	649*	0.99
		140	0	†	†	†	†
		140	0	†	†	†	†
	4-nitroquinoline 1-oxide	0	105	50	174	229	0.29
		0.1	90	318	396	756	0.80

Table continued on next page

ADRS: Adapted relative survival

†Relative survival after treatment below 10%

*p≤0.05 Dunnett test statistically significant difference from control group

8.3 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Treatment period of 24 h (Assay ID: 514M99/4)							
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	ADRS (%)	Mutant Frequencies (Mutants per 10^6 viable cells)			Proportion small/large colonies
				small	large	total	
Without Activation Treatment time: 24h	Isavuconazonium chloride	0	94	48	237	287	0.20
		5	90	54	151	210	0.36
		5	102	48	209	250	0.23
		10	85	44	236	286	0.19
		10	76	52	225	282	0.23
		20	32	84	191	270	0.44
		20	33	48	250	292	0.19
		30	8	53	166	218	0.32
		30	5	86	231	305	0.37
		40	1	†	†	†	†
		40	1	†	†	†	†
	Methylmethan-sulfonate	0	106	45	213	251	0.21
		5	56	760	958	2196	0.79

Table continued on next page

ADRS: Adapted relative survival

†Relative survival after treatment below 10%

8.3 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Treatment period of 3 h (Assay ID: 514M99/3)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	ADRS (%)	Mutant Frequencies (Mutants per 10^6 viable cells)			Proportion small/large colonies
				small	large	total	
With Activation Treatment time: 3h	Isavuconazonium chloride	0	93	41	102	138	0.40
		36.4	108	46	140	186	0.33
		36.4	105	65	142	208	0.46
		51	98	54	192	237	0.28
		51	116	42	169	212	0.25
		71.4	87	50	137	177	0.36
		71.4	85	27	133	158	0.20
		100	48	129	238	371*	0.54
		100	38	109	175	276*	0.62
		140	7	†	†	†	†
		140	6	†	†	†	†
	Benzo(a)pyrene	0	108	34	167	200	0.20
		1	70	330	459	854	0.72
		2	24	750	877	1718	0.86

Table continued on next page

ADRS: Adapted relative survival

†Relative survival after treatment below 10%

*$p \leq 0.05$ Dunnett test statistically significant difference from control group

8.3 ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Treatment period of 3 h (Assay ID: 514M99/5)							
Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/mL)	ADRS (%)	Mutant Frequencies (Mutants per 10^6 viable cells)			Proportion small/large colonies
				small	large	total	
With Activation Treatment time: 3h	Isavuconazonium chloride	0	103	61	272	343	0.22
		36.4	91	95	334	434	0.28
		36.4	93	72	250	325	0.29
		71.4	55	99	302	425	0.33
		71.4	63	79	238	319	0.33
		100	21	186	396	613*	0.47
		100	29	148	413	602*	0.36
		120	5	†	†	†	†
		120	7	†	†	†	†
		140	2	†	†	†	†
		140	3	†	†	†	†
	Benzo(a)pyrene	0	97	56	292	338	0.19
		1	55	463	772	1346	0.60
		2	17	750	1033	2163	0.73

ADRS: Adapted relative survival

†Relative survival after treatment below 10%

*$p \leq 0.05$ Dunnett test statistically significant difference from control group

8.4 ほ乳類の培養細胞を用いた *in vitro* 小核試験

Test Article: Isavuconazonium chloride or sulfate (BAL8557, prodrug)

Batch ID	Salt Form of the Test Article	Assay Protocol	Strain, Cells	Doses (µg/mL)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
CV020 39001	chloride	*in vitro* micro-nucleus test	L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells	S9+: 0, 88.7, 138.8, 157.8, 161.9, 188.9, 220.4, 257.1, 280.9 S9−: 0, 2.8, 5, 8.9, 15.8, 28, 50	Increases in micronucleated cell frequencies at cytotoxic concentrations (257.1 and 280.9 µg/mL, survival rates: 30 % and 21.3%, respectively) in presence of metabolic activation No increase in micronucleated cell frequencies in absence of metabolic activation	9766-TX-0028 ［4.2.3.3.1-7］参
17CH03. NJ00001	sulfate	*in vitro* micro-nucleus test	L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells	S9+: 0, 61.0, 97.7, 156.3, 250 S9−: 0, 23.8, 38.1, 61.0, 97.7	No increase in micronucleated cell frequencies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0029 ［4.2.3.3.1-8］参
17CH03. NJ00002				S9+: 0, 38.1, 61.0, 97.7, 156.3, 250 S9−: 0, 8.9, 15.8, 28.0, 50.0, 88.7	Marginal increase (2.5-fold) in micronucleated cell frequencies in presence of metabolic activation at cytotoxic concentration (250 µg/mL, survival rate 44.4%) No increase in micronucleated cell frequencies in absence of metabolic activation	

Test Article: Isavuconazole (BAL4815, active moiety)

Batch ID	Assay Protocol	Strain, Cells	Doses (µg/mL)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
16H01815. NJ00002	*in vitro* micro-nucleus test	L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells	S9+: 0, 28.0, 50.0, 88.7, 157.8 S9−: 0, 8.9, 15.8, 28.0, 50.0	No increase in micronucleated cell frequencies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0032 ［4.2.3.3.1-9］参

9. *In vivo* 遺伝毒性試験

9.1 ラット小核試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Report Title: Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat with BAL8557 (Water-Soluble Azole)							Study No.: 9766-TX-0030	
Test for Induction of: Bone-marrow micronuclei		Treatment Schedule: Single					Location:［4.2.3.3.2-1］	
Species/Strain: Rat/Wistar		Sampling Time: 24 h and 48 h after dosing					GLP Compliance: Yes	
Age: 6 to 10 Weeks		Method of Administration: Intravenous slow bolus injection (0.1 mL/min)						
Cells Evaluated: Polychromatic erythrocytes		Vehicle/Formulation: Physiological saline						
No. of Cells Analyzed/Animal: at least 2000		Date of Dosing: [redacted], 20[redacted]						
Special Features: Batch No. MTS 2/20 was used								
Toxic/Cytotoxic Effects: Clinical signs at 25 mg/kg								
Genotoxic Effects: None								
Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		6.25		12.5		25	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics								
Isavuconazole (BAL4815)								
C_{5min} (µg/mL)	NC	NC	0.118	0.353	0.923	1.45	1.15	0.202
C_{2h} (µg/mL)	NC	NC	0.286	0.407	0.482	0.734	0.796	1.12
Cleavage product (BAL8728)								
C_{5min} (µg/mL)	NC	NC	0.062	0.240	0.755	0.758	0.589	0.090
C_{2h} (µg/mL)	NC	NC	0.175	0.251	0.323	0.590	0.919	0.712
Table continued on next page								

6.25, 12.5 and 25 mg of isavuconazonium chloride correspond to 3.5, 7 and 14 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

9.1 ラット小核試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Test Article	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Hours Post Treatment	PCE/NCE	Mean % PCEs with Micronuclei
Vehicle	0	5M, 5F	24	2000/1834	0.095
Isavuconazonium chloride	6.25	5M, 5F	24	2000/1782	0.095
	12.5	5M, 5F	24	2000/1884	0.085
	25	5M, 5F	24	2000/1644	0.120
		5M, 5F	48	2000/1664	0.060
Cyclophosphamide	30	5M, 5F	24	2000/3174	1.155*

6.25, 12.5 and 25 mg of isavuconazonium chloride correspond to 3.5, 7 and 14 mg of isavuconazole, respectively.

NCE: normochromatic erythrocyte; PCE: polychromatic erythrocyte

*$p \leq 0.05$ Mann-Whitney test statistically significant difference from control group

10. がん原性試験

10.1 マウス 2 週間用量設定試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A 2-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Mice in Support of a Murine Carcinogenicity Study		Study No.: 9766-TX-0069
Species/Strain: Mouse/B6C3F1	Duration of Dosing: 2 Weeks	Location: ［4.2.3.4.1-1］参
Initial Age: 6 Weeks	Duration of Post-dose: None	GLP Compliance: No
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4		
Special Features: At 600 mg/kg/day, surviving animals were necropsied on Day 4 of administration because all animals at 1000 mg/kg/day and many animals at 600 mg/kg/day were died.		

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	7	5	10	10
Clinical Signs (Dead or Moribund Animals)										
Abnormal gait	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	3	7	10
Decrease, spontaneous movement	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	2	1	9
Bradypnea	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1	0	2
Prone/lateral position	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2	0	2
Hypothermia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0	0	1
Clinical Signs (Survivors)	---	---	---	---	---	---	---	---	NA	NA

Table continued on next page

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; NA: not applicable

10.1 マウス 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		100		300		600		1000	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Body Weight (g)	Day 4	26.2	20.6	26.3	20.6	26.3	21.1	23.9**	21.4	NA	NA
Food Consumption	Day 4	3.6	3.3	3.5	3.1	3.2**	2.9*	2.0	2.3**	NA	NA
Hematology		---	---	---	---	---	---	NA	NA	NA	NA
Blood Chemistry											
ALT (IU/L)		22	19	23	20	29	24**	NA	NA	NA	NA
ALP (IU/L)		350	535	384	579*	409**	593**	NA	NA	NA	NA
Total cholesterol (mg/dL)		102	87	104	93	111*	105**	NA	NA	NA	NA
Triglyceride (mg/dL)		121	78	137	100	135	107##	NA	NA	NA	NA
Glucose (mg/dL)		218	202	227	225*	237*	235**	NA	NA	NA	NA
Calcium (mg/dL)		10.0	10.0	9.9	9.8**	9.9	9.8*	NA	NA	NA	NA
Total protein (g/dL)		5.0	4.9	4.9	4.8	4.8	4.6**	NA	NA	NA	NA
Albumin (g/dL)		3.2	3.6	3.1*	3.3**	2.9**	3.1**	NA	NA	NA	NA
Globulin (g/dL)		1.7	1.3	1.9*	1.4	1.9*	1.5**	NA	NA	NA	NA
A/G		1.9	2.7	1.6**	2.4**	1.6**	2.0**	NA	NA	NA	NA
Organ Weights											
Liver (g)		1.48	1.15	1.69**	1.35##	2.04**	1.72##	NA	NA	NA	NA
(g/100 g body weight)		5.18	5.10	6.00**	6.06**	7.18**	7.64**	NA	NA	NA	NA

Table continued on next page

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from control group

10.1 マウス 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Gross Pathology (Dead or Moribund Animals)										
Number of animals examined	0	0	0	0	0	0	7	5	10	10
Focus, white, forestomach	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(2)	(1)	(0)	(0)
Gross Pathology (Survivors)										
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	3	5	0	0
Focus, white, forestomach	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	(4)	NA	NA
Focus, raised, forestomach	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(6)	(0)	(0)	NA	NA
Histopathology (Dead or Moribund Animals)										
Number of animals examined	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
Stomach										
Cell infiltration, forestomach, inflammatory	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±(1)	±(1)	NA	NA
Erosion/ulcer, forestomach	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±(1), +(1)	(0)	NA	NA
Hyperplasia, squamous, diffuse	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±(2)	+(1)	NA	NA
Histopathology (Survivors)										
Number of animals examined	0	0	0	0	2	6	3	4	0	0
Stomach										
Cell infiltration, forestomach, inflammatory	NA	NA	NA	NA	±(1)	±(3)	+(1), ++(2)	±(1), +(3)	NA	NA
Erosion/ulcer, forestomach	NA	NA	NA	NA	+(1)	(0)	+(1), ++(2)	+(3), ++(1)	NA	NA
Granuloma, foreign body	NA	NA	NA	NA	(0)	±(2)	±(1)	(0)	NA	NA
Hyperplasia, squamous, diffuse	NA	NA	NA	NA	±(1)	±(3), +(2)	+(1), ++(2)	+(2), ++(2)	NA	NA
Hyperplasia, squamous, focal	NA	NA	NA	NA	±(1), +(1)	±(3), +(1)	(0)	++(1)	NA	NA

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

10.2 マウス 13 週間用量設定試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A Thirteen-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Support of a Mouse Carcinogenicity Study									Study No.: 9766-TX-0071
Species/Strain: Mouse/B6C3F1			Duration of Dosing: 13 Weeks						Location: ［4.2.3.4.1-2］
Initial Age: 6 Weeks			Duration of Post-dose: None						GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]			Method of Administration: Oral gavage						
Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4									
Special Features: None									
Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		100		300		450	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics									
Isavuconazonium									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	2.881	7.367
	Week 7	NC	NC	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Week 13	NC	NC	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.881	11.05
	Week 7	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Week 13	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Table continued on next page									

100, 300 and 450 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 242 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification; NC: not calculated

10.2 マウス 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		100		300		450	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics (continued)									
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	12420	12340	19950	20160	28560	32090
	Week 7	NC	NC	7981	6847	14220	10610	14890	14590
	Week 13	NC	NC	10820	7626	15230	14000	17550	15650
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	NC	156800	165000	299100	302700	594100	405100
	Week 7	NC	NC	69860	79330	148600	154300	214200	179600
	Week 13	NC	NC	78860	85140	173200	156100	188300	164800
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	338.1	303.8	432.4	843.8	1010	578.3
	Week 7	NC	NC	43.89	76.63	49.90	36.47	35.99	37.30
	Week 13	NC	NC	43.67	30.14	40.22	45.05	50.58	35.66
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	NC	490.7	496.8	880.4	1156	1997	1228
	Week 7	NC	NC	109.5	134.3	217.7	164.4	111.7	218.7
	Week 13	NC	NC	115.8	62.86	217.7	194.5	191.8	166.6

Table continued on next page

100, 300 and 450 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 242 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

10.2 マウス 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		450	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1 [a)]	0
Clinical Signs (Survivors)	---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight (g, %) [b)]								
Day 77	35.2	28.4	−4	−1	−8*	−4	−7	−4
Day 84	35.1	28.3	−1	+1	−6	−4	−4	−2
Day 91	35.8	28.7	−2	+2	−9**	−4	−7	−3
Food Consumption (g/animal/day)								
Day 7	4.3	3.8	4.1	4.0	3.8**	3.5	3.4**	3.3
Day 91	4.4	4.0	4.2	3.9	4.0	3.6*	4.1	3.7
Hematology								
Platelet count (10E4/μL)	110.1	103.6	124.7	118.5	135.8[#]	120.6	135.2[#]	120.5
Lymphocyte count (10E2/μL)	15.1	22.8	17.0	23.6	23.8[##]	31.6	22.0	32.3*

Table continued on next page

100, 300 and 450 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 242 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from control group

a) One animal died on Day 4. Abnormal gait was observed on Day 2 onward. At necropsy, white focus and dark red focus were observed in forestomach and glandular stomach, respectively, and histopathology revealed erosion/ulcer in forestomach (++) and glandular stomach (±), diffused squamous cell hyperplasia in forestomach (+), centrilobular hepatocyte hypertrophy (±) and hepatocyte vacuolation (±) in the liver, diffused cortical cell hypertrophy (+) in the adrenal, thymic atrophy (+).

b) For control, group means shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

10.2 マウス 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		450	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Blood Chemistry								
ALT (IU/L)	22	20	28#	24#	31##	27##	43##	43##
ALP (IU/L)	210	324	199	319	236*	329	245**	321
Total cholesterol (mg/dL)	113	98	109	87	101	68**	83**	54**
Potassium (mmol/L)	4.2	3.9	4.1	3.8	4.0	3.5**	4.0	3.6*
Total protein (g/dL)	5.4	5.4	5.1**	5.0**	5.0**	4.9**	4.9**	4.9**
Albumin (g/dL)	3.3	3.5	3.0**	3.2**	2.8**	3.1**	2.8**	3.1**
Globulin (g/dL)	2.2	2.0	2.2	1.8	2.2	1.7*	2.1	1.7*
Organ Weight [a)]								
Salivary gland (mg)	214.7	132.3	−4	−10**	−11**	−15**	−19**	−18**
Liver (g)	1.63	1.38	+20**	+30**	+48**	+71**	+81**	+106**
Gross Pathology (Survivors)								
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Liver								
Large	0	0	0	0	0	3	4	10
Stomach								
Focus, raised, forestomach	0	0	0	0	0	0	1	1

Table continued on next page

100, 300 and 450 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 242 mg of isavuconazole, respectively.

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from control group

a) For control, group means shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

10.2 マウス 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		450	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (Survivors)								
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	9	10
Submandibular glands								
Decreased granule, granular duct	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(1)	±(2)	±(5)
Stomach								
Erosion/ulcer, forestomach	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	±(1)	(0)
Hyperplasia, squamous, diffuse	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	+(1)	(0)
Hyperplasia, squamous, focal	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	±(1)	±(1)
Liver								
Vacuolation, hepatocytic	(0)	(0)	±(3)	(0)	±(7)	±(1), +(8), ++(1)	±(4), +(5)	+(8), ++(2)
Microgranuloma	±(2)	±(1)	(0)	(0)	(0)	±(3)	(0)	±(6), +(1)
Necrosis, hepatocytic, focal	(0)	(0)	(0)	(0)	±(1)	(0)	±(2), +(1)	±(2), +(1)
Hypertrophy, hepatocellular, centrilobular	(0)	(0)	±(3), +(7)	±(8), +(2)	+(7), ++(3)	+(8), ++(2)	+(3), ++(6)	+(2), ++(7), +++(1)
Adrenals								
Hypertrophy, cortical cell, diffuse	(0)	(0)	±(2)	±(2)	±(5)	±(2)	±(5)	±(5)

100, 300 and 450 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 242 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NE: not examined

10.3 マウス 2 年間がん原性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A 2-year oral gavage carcinogenicity study of Isavuconazonium sulfate (BAL8557) in mice		Study No.: 9766-TX-0073
Species/Strain: Mouse/B6C3F1	Duration of Dosing: 104 Weeks	Location: ［4.2.3.4.1-3］
Initial Age: 6 Weeks	Duration of Post-dose: None	GLP Compliance: Yes
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4		
Special Features: For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.		

Daily Dose (mg/kg)		0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics											
Isavuconazole (BAL4815)											
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	NC	NC	1025	3399	3494	11520	9149	25990
	Week 26	NA	NA	NC	NC	678.3	2957	2353	5811	5346	10090
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	Day 1	NA	NA	NC	NC	12310	42380	47140	167900	147900	278600
	Week 26	NA	NA	NC	NC	6049	25890	17250	76560	49800	149100
Cleavage product (BAL8728)											
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	NC	NC	17.23	30.06	34.53	121.2	190.9	475.0
	Week 26	NA	NA	NC	NC	8.414	9.743	13.92	14.31	14.75	29.07
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	Day 1	NA	NA	NC	NC	28.92	71.77	81.74	232.5	331.5	856.7
	Week 26	NA	NA	NC	NC	11.22	20.93	18.29	36.88	47.82	167.3

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable; NC: not calculated

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
Died or sacrificed moribund	15	23	14	19	21	12	12	23	20	39 [a)]
Terminal sacrifice	39	31	40	35	33	42	42	31	34	15 [a)]
Survival Rate (%)										
Week 89	83.3	90.7	88.9	90.7	81.5	92.6	88.9	83.3	77.8	27.8†
Week 105	72.2	57.4	74.1	64.8	61.1	77.8	77.8	57.4	63.0	NA
Clinical Signs	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Palpable Masses	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight (g)										
Week 26	44.9	39.5	44.4	37.6	44.1	35.5#	43.5	34.1##	40.8**	30.5##
Week 52	50.9	55.3	50.0	50.2	49.3	46.6**	49.1	42.8**	47.4##	35.5**
Week 78	50.0	61.2	50.1	58.0	49.8	52.4##	50.5	48.6##	49.4	32.2##
Week 88	49.4	60.4	49.1	56.9	48.2	51.5**	50.2	47.4**	48.2	32.1**
Week 104	46.7	54.7	45.6	53.4	46.0	47.6**	47.4	42.8**	44.9	NA

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from the vehicle control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from the vehicle control group

†p≤0.05, log-rank test statistically significant difference from the vehicle control group

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Food Consumption (g/day) Week 13	4.7	4.3	4.5	3.9	4.2*	3.9	4.2**	3.8	4.2**	3.7**
Week 52	4.5	4.2	4.4	4.0	4.3	3.8	4.3	3.7*	4.2##	4.0
Week 82	4.4	4.1	4.3	3.9	4.2	3.9	4.2	3.9	4.2	4.5**
Week 104	4.1	4.8	4.2	4.4	4.2	4.4	4.0	4.7	4.6*	NA
Gross Pathology										
Liver										
Nodule	23	23	26	15	35	26	38	41	48	39
single	11	14	15	11	20	9	16	12	9	11
multiple	12	9	11	4	15	17	22	29	39	28
Focus, dark red	4	7	5	4	8	17	11	25	12	22
Focus, white	5	5	8	2	6	5	19	8	8	11
Focus, raised	0	1	1	2	1	0	1	2	3	9
Focus, depressed	0	0	0	0	0	2	0	4	0	6
Kidney										
Discoloration, pale	0	1	1	0	0	2	0	2	0	6
Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
Irregular surface	0	0	1	0	0	1	0	0	0	21

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable
*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from the vehicle control group
#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from the vehicle control group

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Tumors and proliferative findings										
Number of animals examined	0	0	54	54	54	54	54	54	54	54
Liver										
Adenoma, hepatocyte	NA	NA	(16)##	(8)##	(25)**	(20)	(31)**	(35)**	(44)**	(44)**
Carcinoma, hepatocyte	NA	NA	(10)##	(4)##	(12)	(4)	(9)	(10)	(21)**	(15)**
Adenoma + Carcinoma, hepatocyte	NA	NA	(23)##	(12)##	(32)**	(23)	(35)	(38)**	(48)**	(44)**
Focus of cellular alteration, basophilic	NA	NA	±(2), +(1)	+(2)	±(2), +(5), ++(1)	+(2), ++(2)	±(3), +(2)	±(5), +(5), ++(1)	±(3), +(2), ++(2)	±(9), +(4), ++(1)
Focus of cellular alteration, eosinophilic	NA	NA	+(2), ++(1)	±(4), +(4), ++(3)	±(2), ++(2)	±(3), +(4), ++(10)	±(6), +(7), ++(1)	±(3), +(16), ++(17)	±(8), +(10), ++(3)	±(3), +(23), ++(17)
Hemangioma	NA	NA	(4)	(0)##	(3)	(2)	(2)	(7)**	(2)	(10)**
Hepatoblastoma	NA	NA	(1)#	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(11)*	(0)
Hyperplasia, hepatoblast	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable
*p≤0.05, **p≤0.01 Peto's test (pairwise comparison) statistically significant difference from the vehicle control group
#p≤0.025, ##p≤0.005 Peto's test (trend test) statistically significant positive trend

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors										
Number of animals examined	0	0	54	54	54	54	54	54	54	54
Heart										
Infiltrate/fibrosis, myocardium	NA	NA	(0)	+(1)	(0)	±(1)	(0)	±(2)	(0)	±(14), +(1)
Degeneration/necrosis, cardiomyocyte	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2), ++(1)	±(1)	±(7), +(10), ++(1)
Kidneys										
Dilatation, pelvis	NA	NA	±(2), +(1)	±(2), +(1)	(0)	±(2)	(0)	±(1), +(2)	(0)	±(4), +(12)
Necrosis, papilla	NA	NA	++(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	+(1)	±(12), +(17), ++(7), +++(2)
Nephropathy, retrograde	NA	NA	±(3)	+(1)	(0)	(0)	+(1)	(0)	±(1), +(1)	±(3), +(13), ++(19), +++(12)

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors (continued)										
Liver										
Angiectasis	NA	NA	±(1)	±(2), +(1)	±(1), +(1)	±(6), +(8)	(0)	±(7), +(20), ++(2)	+(2)	±(1), +(29), ++(4)
Vacuolation, hepatocyte	NA	NA	±(1)	±(1), +(1), +++(1)	±(1)	±(15), +(7), ++(1), +++(1)	±(22)	±(9), +(25), ++(1)	±(11), +(10)	±(6), +(4), ++(1)
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	NA	NA	(0)	(0)	(0)	+(3)	±(7), +(2)	±(2), +(11)	±(9), +(2)	±(9), +(8)
Femurs (including knee joint)										
Fibro-osseous lesion	NA	NA	±(4), +(1)	±(17), +(3), ++(1)	±(1)	±(18), +(3)	±(1), +(1)	±(18), +(6)	±(1)	±(22), +(18), ++(3)

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors (continued)										
Sternum										
Fibro-osseous lesion	NA	NA	(0)	±(17), +(19), ++(1)	(0)	±(27), +(13)	±(2)	±(14), +(23), ++(3)	(0)	±(5), +(24), ++(21)
Ovary										
Atrophy	NA	NA	NA	++(16), +++(5)	NA	++(25), +++(7)	NA	++(16), +++(33)	NA	++(15), +++(35)
Hyperplasia, interstitial cell	NA	NA	NA	±(3)	NA	±(1)	NA	±(15), +(2)	NA	±(11), +(3), ++(1)
Arteritis	NA	NA	NA	(0)	NA	±(1)	NA	+(1)	NA	±(4), +(2), ++(2), +++(1)

Table continued on next page

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.3 マウス 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		10	30		100		300/200 [a)]
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors (continued)										
Thymus										
Atrophy	NA	NA	±(14), +(18), ++(4), +++(12)	±(19), +(15), ++(8), +++(5)	±(14), +(18), ++(8), +++(11)	±(21), +(16), ++(5), +++(6)	±(18), +(16), ++(9), +++(6)	±(14), +(14), ++(9), +++(12)	±(17), +(11), ++(10), +++(9)	±(5), +(10), ++(14), +++(23)
Spleen										
Atrophy, white pulp	NA	NA	±(5)	±(2)	±(1), +(2)	±(1), +(2)	(0)	+(3)	±(1), +(1)	±(8), +(10)
Submandibular lymph nodes										
Atrophy	NA	NA	±(6), +(2)	±(7), +(2)	±(7)	±(3), +(1)	±(2)	±(3)	±(6), +(1)	±(16), +(2)
Mesenteric lymph nodes										
Atrophy	NA	NA	±(7)	±(1), +(2)	±(6), +(1)	±(2)	±(2), +(1)	±(2)	±(4), +(1)	±(9), +(7)

10, 30, 100, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16, 54, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

a) For the high dose females, the dose level was reduced from 300 mg/kg to 200 mg/kg from Week 81 of administration for increased mortality. Furthermore, this group was prematurely necropsied in Week 89 because the number of surviving females declined to 15.

10.4 ラット 2 週間用量設定試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A 2-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Rats in Support of a Rat Carcinogenicity Study										Study No.: 9766-TX-0068
Species/Strain: Rat/Wistar	Duration of Dosing: 2 Weeks									Location: ［4.2.3.4.1-4］参
Initial Age: 6 Weeks	Duration of Post-dose: None									GLP Compliance: No
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage									
Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4										
Special Features: At 1000 mg/kg/day, surviving animals were necropsied on Day 10 of administration because one female was died on Day 7 of administration. The 1000 mg/kg/day group was excluded statistical analysis because the start of administration was delayed from other groups.										
Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Clinical Signs (Dead Animal)										
Decrease, spontaneous movement	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Clinical Signs (Survivors)										
Decrease, spontaneous movement	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Body Weight (g) Day 4	185	148	183	142	178	141	166**	140	202	155
Day 7	205	154	202	152	198	153	182**	137**	193	164
Day 10	227	168	224	159	221	161	202**	158	NA	NA
Day 14	253	182	251	171	246	174	221*	171	NA	NA
Table continued on next page										

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable
*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

10.4 ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000 a)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Food Consumption (g/animal/day) Day 4	20	15	19	15	19	14	15**	12	16	12
Hematology										
Hemoglobin (g/dL)	14.6	14.5	14.7	14.3	14.4	14.2	14.3	13.7**	15.3	15.2
Hematocrit (%)	42.7	41.9	43.2	41.7	42.8	41.0	42.1	40.3*	45.4	44.7
Reticulocyte ratio (%)	4.9	3.6	5.0	3.2	5.4	4.0	5.1	4.9**	1.9	2.3
Platelet count (10E4/μL)	112.8	110.6	114.3	117.2	123.2	135.1**	133.8*	126.4*	118.7	147.1
Blood Chemistry										
Triglyceride (mg/dL)	62	29	55	34	53	72	33*	79*	19	29
Sodium (mmol/L)	143	142	144	142	145	142	144	144*	141	145
Potassium (mmol/L)	3.8	3.2	3.5	3.4	3.4*	3.0	3.3**	3.1	3.2	3.2
Chloride (mmol/L)	104	107	104	107	104	107	102	104**	99	99
Inorganic phosphorus (mg/dL)	7.7	6.2	7.9	6.2	7.9	6.2	7.7	7.2*	8.6	8.9
Total protein (g/dL)	6.0	6.2	6.1	6.1	6.2	6.2	6.3**	6.3	5.2	5.3
Albumin (g/dL)	3.3	3.6	3.3	3.4	3.3	3.4	3.3	3.3**	2.8	2.9
Globulin (g/dL)	2.7	2.6	2.8	2.7	2.9	2.9*	2.9**	3.0**	2.4	2.4
A/G	1.2	1.4	1.2	1.3	1.2	1.2**	1.1	1.1**	1.2	1.2

Table continued on next page

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) At 1000 mg/kg, surviving animals were necropsied on Day 10 because one female was died on Day 7. The 1000 mg/kg group was excluded statistical analysis.

10.4 ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000 a)	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Organ Weight										
Thyroid (mg)	19.9	15.7	19.6	15.6	23.0	21.0*	24.7	22.2**	15.7	17.6
(mg/100 g body weight)	8.4	9.2	8.3	9.6	10.0	13.0**	11.9**	13.8**	8.5	11.8
Liver (g)	7.31	5.13	7.83	5.92	9.65**	7.98**	10.90**	10.92**	15.43	12.43
(g/100 g body weight)	3.07	3.03	3.33	3.66**	4.19**	4.92**	5.31**	6.76**	8.40	8.40
Kidney (g)	1.80	1.29	1.79	1.39	1.85	1.44*	1.66	1.42	1.68	1.44
(g/100 g body weight)	0.76	0.76	0.76	0.86**	0.80	0.89**	0.81	0.88**	0.92	0.97
Adrenal (mg)	62	69	66	72	62	73	61	88*	66	91
(mg/100 g body weight)	26	41	28	45	27	45	30	55**	36	62
Prostate (g)	0.44	NA	0.43	NA	0.36	NA	0.31*	NA	0.21	NA
(g/100 g body weight)	0.19	NA	0.19	NA	0.16	NA	0.15	NA	0.11	NA
Seminal vesicle (g)	0.28	NA	0.31	NA	0.27	NA	0.13**	NA	0.10	NA
(g/100 g body weight)	0.12	NA	0.13	NA	0.11	NA	0.06*	NA	0.05	NA

Table continued on next page

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.

NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) At 1000 mg/kg, surviving animals were necropsied on Day 10 because one female was died on Day 7. The 1000 mg/kg group was excluded statistical analysis.

10.4 ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000 [a)]	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Gross Pathology (Dead Animal)										
Spleen: Small	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Gross Pathology (Survivors)										
Stomach: Focus, raised, forestomach	0	0	0	0	0	0	0	1	6	4
Liver: Large	0	0	0	0	0	0	5	6	6	5
Focus, white	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Lungs (bronchus): Focus, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Thymus: Small	0	0	0	0	0	0	1	0	4	2
Spleen: Small	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Adrenals: Large	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Prostate: Small	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	5	NA
Seminal vesicle: Small	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	5	NA
Uterus: Small	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Ovaries: Small	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1

Table continued on next page

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable

a) At 1000 mg/kg, surviving animals were necropsied on Day 10 because one female was died on Day 7.

10.4 ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000 [a)]	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (Dead Animal)										
Spleen										
Atrophy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(1)
Histopathology (Survivors)										
Number of animals examined							6	6	6	5
Stomach										
Erosion/ulcer, forestomach	NE	(0)	NE	NE	NE	NE	NE	(0)	±(1), +(1)	+(4)
Cell infiltration, forestomach, inflammatory	NE	(0)	NE	NE	NE	NE	NE	(0)	±(2), +(4)	+(4)
Hyperplasia, squamous, focal	NE	(0)	NE	NE	NE	NE	NE	±(1)	+(5)	+(1), ++(3)
Hyperplasia, squamous, diffuse	NE	(0)	NE	NE	NE	NE	NE	(0)	+(1)	(0)
Liver										
Hypertrophy, hepatocytic, centrilobular	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+(5)	+(4), ++(2)	++(6)	+(1), ++(4)
Vacuolation, hepatocytic, periportal	NE	NE	NE	NE	NE	NE	(0)	±(2)	±(2)	±(2)
Necrosis, focal	NE	NE	NE	NE	NE	NE	(0)	(0)	±(2), +(2)	(0)

Table continued on next page

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.

Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NE: not examined; NA: not applicable

a) At 1000 mg/kg, surviving animals were necropsied on Day 10 because one female was died on Day 7.

10.4 ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600		1000 [a)]	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (Survivors) (continued)										
Lung										
Hemorrhage, focal	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	±(2)	NE
Thymus										
Atrophy	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+(1)	NE	±(3), ++(1)	±(2)
Spleen										
Atrophy	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	±(1)	NE
Seminal vesicles										
Reduced secretion, luminal	NE	NA	NE	NA	NE	NA	+(2)	NA	+(5)	NA
Uterus										
Immature	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	NE	NA	+(1)

100, 300, 600 and 1000 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161, 322 and 537 mg of isavuconazole, respectively.

Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NE: not examined; NA: not applicable

a) At 1000 mg/kg, surviving animals were necropsied on Day 10 because one female was died on Day 7.

10.5 ラット 13 週間用量設定試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A Thirteen-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Support of a Rat Carcinogenicity Study							Study No.: 9766-TX-0070	
Species/Strain: Rat/Wistar	Duration of Dosing: 13 Weeks						Location: ［4.2.3.4.1-5］	
Initial Age: 6 Weeks	Duration of Post-dose: None						GLP Compliance: Yes	
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage							
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4							
Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics								
Isavuconazole (BAL4815)								
C_{max} (ng/mL) Day 1	NC	NC	3971	5621	8155	9060	10570	10710
Week 7	NC	NC	3950	7501	9061	10580	12770	17870
Week 13	NC	NC	5343	7055	8024	12130	10590	19410
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) Day 1	NC	NC	50250	75270	133800	164300	212400	203200
Week 7	NC	NC	43480	82530	109900	162100	177500	298900
Week 13	NC	NC	51710	79460	103400	163100	144500	295500
Table continued on next page								

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

10.5 ラット 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		100		300		600	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics (continued)									
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	3438	4299	6061	8133	7089	12360
	Week 7	NC	NC	4015	3406	4497	4430	6977	6302
	Week 13	NC	NC	5135	4260	5003	4688	6138	6581
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	NC	14820	15370	32200	34360	53500	58210
	Week 7	NC	NC	18880	11510	34220	19990	49970	36460
	Week 13	NC	NC	22890	16150	43780	26300	43010	37830

Table continued on next page

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

10.5 ラット 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	3 [a)]
Clinical Signs (Survivors)	---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight (g, %) [b)] Day 91	431	266	+3	−2	+6	−1	+6	−3
Food Consumption (g/animal/day)								
Day 63	21	16	21	16	23*	17	25**	18
Day 70	21	16	22	16	23	17	26**	19*
Day 77	21	16	22	15	22	17	24**	17
Day 84	21	16	21	15	22	17	24**	18
Day 91	20	16	22	16	22*	17	25**	19*

Table continued on next page

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) A total of 3 deaths occurred on Day 54, 63 and 84. One of them showed deep respiration for 7 days prior to death and prone/lateral position just prior to death. At necropsy, small thymus and small spleen was observed in 1 animal, dark red discoloration of the lung and large liver were observed in 2 animals, and large adrenals were observed in 3 animals. Histopathology revealed myocardial degeneration (+ in 1 animal) and myocardial vacuolation (± in 1 animal and + in 1 animal) in the heart, atrophy (++ in 1 animal) in the thymus, atrophy of the white pulp (± in 1 animal) in the spleen, vacuolation of periportal hepatocytes (± in 1 animal), focal necrosis of the hepatocytes (± in 2 animals), microgranuloma (± in 2 animals), multinucleated hepatocytes (+ in 1 animal) and hypertrophy of centrilobular hepatocytes (+ in 3 animals) in the liver, hyaline urinary cast (± in 1 animal) in the kidney, hypertrophy of the follicular cells (± in 3 animals) in the thyroid glands, atrophy of the zona glomerulosa (± in 1 animal), vacuolation of the cortical cells in the zona fasciculata/zona reticularis (± in 1 animal and + in 2 animals) in the adrenals, vacuolation of the interstitial cells (++ in 3 animals) and increased number of the corpora lutea (± in 3 animals) in the ovaries, atrophy (± in 2 animals) of the uterus, atrophy of the epithelium (+ in 1 animal) in the vagina, and muscular degeneration (± in 1 animal) in the femoral skeletal muscle.

b) For control, group means shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

10.5 ラット 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Hematology								
Hemoglobin (g/dL)	15.5	15.4	15.7	14.7*	15.2	14.5**	14.5**	14.8*
Hematocrit (%)	43.7	43.3	44.3	41.3**	42.9	41.3**	41.9*	42.2
MCV (fL)	51.7	54.9	52.4	53.8	50.7	53.0	48.6**	51.2**
MCH (pg)	18.3	19.6	18.6	19.2	18.0	18.7	16.8**	18.0**
MCHC (g/dL)	35.4	35.7	35.5	35.7	35.4	35.2	34.6*	35.1
Reticulocyte ratio (%)	2.0	2.3	2.0	2.5	2.2	2.7	2.5**	3.0*
Platelet count (10E4/μL)	85.4	100.8	86.0	100.3	98.9*	101.8	110.0**	100.1
Prothrombin time (s)	12.6	12.1	12.0	11.7	11.6**	11.6	11.8*	11.5
Fibrinogen (mg/dL)	240	184	226	178	230	178	202**	164
Blood Chemistry								
ALP (IU/L)	285	110	215*	98	228	117	255	212**
Triglyceride (mg/dL)	96	29	109	39	64	69**	39**	79**
Glucose (mg/dL)	140	104	140	111	133	111	102**	97
Blood urea nitrogen (mg/dL)	18	18	19	16#	20	19	26**	29#
Potassium (mmol/L)	3.7	3.5	3.7	3.1**	3.7	2.8**	3.8	2.9**
Chloride (mmol/L)	108	110	107	108#	105**	105##	103**	98##
Inorganic phosphorus (mg/dL)	5.0	4.2	5.1	4.4	5.0	4.6	6.5**	6.1**
Total protein (g/dL)	6.3	7.0	6.6**	7.2	6.8**	7.6	6.8**	6.4

Table continued on next page

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from control group

10.5 ラット 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Blood Chemistry (continued)								
Albumin (g/dL)	3.3	4.0	3.4**	3.9	3.5**	4.0	3.5**	3.3**
Globulin (g/dL)	3.0	3.1	3.2	3.3	3.3**	3.6**	3.3**	3.2
Organ Weight [a)]								
Pituitary (mg)	9.5	15.2	−1	+1	+1	+4	+16**	−1
Thyroid (mg)	19.2	18.9	+28*	−2	+58**	+32**	+91**	+62**
Salivary gland (mg)	668	478	−4	−7	−11	−7	−18**	−17**
Thymus (mg)	376	350	+1	−17*	−9	−15	−22*	−27**
Heart (g)	0.98	0.74	+7	+1	+16**	+12*	+24**	+32**
Liver (g)	9.44	5.98	+29**	+41**	+81**	+130**	+163**	+224**
Kidney (g)	2.21	1.47	+2	0	+14**	+20**	+24**	+45**
Adrenal (mg)	62	73	+3	+4	+19*	+26**	+31**	+71**
Ovary (mg)	NA	90.4	NA	−1	NA	+27	NA	+67**
Gross Pathology (Survivors)								
Liver: Large	(0)	(0)	(0)	(0)	+(7)	+(10)	+(3), ++(7)	+(1), ++(6)
Lungs: Focus, white	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
Adrenals: Large	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(5)
Ovaries: Large	NA	(0)	NA	(0)	NA	(1)	NA	(5)

Table continued on next page

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.

Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) For control, group means shown. For treated groups, percent differences from control are shown.

10.5 ラット 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (Survivors)								
Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	7
Heart								
Degeneration, myocardial	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(1)
Vacuolation, myocardial	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2)	±(4)	±(3), +(3)
Spleen								
Hematopoiesis, extramedullary	(0)	±(3)	(0)	±(1)	±(1)	±(6)	±(2)	±(5)
Lungs								
Aggregation, alveolar macrophage	±(3)	±(4)	±(2)	±(3)	±(4), +(3)	±(7)	±(4), +(2)	±(2), +(5)
Submandibular glands								
Decreased granule, granular duct	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2), +(1)	(0)	+(10)	±(1), +(1)
Duodenum								
Regeneration, mucosal	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	(0)	±(1)
Erosion	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	(0)	+(2)
Liver								
Vacuolation, hepatocytic, periportal	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(1)
Necrosis, hepatocytic, focal	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(3), +(2)	±(1)
Multinucleated hepatocyte	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2)
Hypertrophy, hepatocellular centrilobular	(0)	(0)	±(5)	±(5)	±(4), +(6)	+(10)	+(1), ++(9)	++(7)

Table continued on next page

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.

Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NE: not examined

10.5 ラット 13 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		100		300		600	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology (Survivors) (continued)								
Kidneys								
Dilatation, tubular, distal	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2)	±(5)
Basophilia, tubular	±(1)	±(1)	±(1)	±(1)	±(4)	±(1)	±(4)	±(1)
Accumulation, hyaline droplet, tubular cell	±(1)	(0)	±(3)	(0)	±(9)	(0)	±(8)	(0)
Hypertrophy, tubular cell, distal	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(1)	(0)	±(5), +(1)
Pituitary								
Hypertrophy, pars distalis	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	±(8)	(0)
Thyroid								
Hypertrophy, follicular cell	(0)	(0)	±(1)	±(5)	±(9), +(1)	±(7), +(3)	±(1), +(9)	±(2), +(5)
Adrenals								
Atrophy, zona glomerulosa	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(3)
Vacuolation, cortical cell, zona fasciculata / zona reticularis	±(1)	(0)	±(2)	(0)	±(8), +(1)	±(2)	±(3), +(7)	±(3), +(4)
Ovaries								
Vacuolation, interstitial cell	NA	(0)	NA	±(4)	NA	±(5), +(5)	NA	±(1), ++(6)
Increased number, corpora lutea	NA	(0)	NA	(0)	NA	(0)	NA	±(4)
Harderian glands								
Degeneration/necrosis, acinar cell	(0)	(0)	NE	NE	(0)	(0)	±(2), +(1)	±(1)

100, 300 and 600 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 54, 161 and 322 mg of isavuconazole, respectively.

Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NE: not examined; NA: not applicable

10.6 ラット 2 年間がん原性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A 2-year oral gavage carcinogenicity study of isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in rats									Study No.: 9766-TX-0072	
Species/Strain: Rat/Wistar			Duration of Dosing: 104 Weeks						Location: ［4.2.3.4.1-6］	
Initial Age: 6 Weeks			Duration of Post-dose: None						GLP Compliance: Yes	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			Method of Administration: Oral gavage							
Special Features: None			Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4							
Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics										
Isavuconazole (BAL4815)										
C_{max} (ng/mL) Day 1	NA	NA	NC	NC	580.4	827.7	2508	2934	8958	9403
Week 26	NA	NA	NC	NC	1326	1760	3740	6265	7616	10500
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) Day 1	NA	NA	NC	NC	5395	9129	24850	37360	140300	153600
Week 26	NA	NA	NC	NC	9446	16870	30080	50230	91480	135000
Cleavage product (BAL8728)										
C_{max} (ng/mL) Day 1	NA	NA	NC	NC	574.2	554.4	2006	1682	4131	7575
Week 26	NA	NA	NC	NC	1451	775.8	3433	1819	5479	4109
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) Day 1	NA	NA	NC	NC	2888	1980	8493	5081	32000	24530
Week 26	NA	NA	NC	NC	7874	2282	15580	5961	40530	17920

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable; NC: not calculated

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	54	54	54	54	54	54	54	54	54	54
Died or sacrificed moribund	14	26	12	18	16	19	17	17	20	22
Terminal sacrifice	40	28	42	36	38	35	37	37	34	32
Survival Rate (%)	74.1	51.9	77.8	66.7	70.4	64.8	68.5	68.5	63.0	59.3
Clinical Signs	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Palpable Masses	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight (g)										
Week 22	514	294	517	291	507	292	523	289	493*	286
Week 32	558	319	566	313	550	312	569	305	529**	296*
Week 82	711	440	722	432	677*	418	713	404*	582**	345**
Week 104	654	445	720	447	676	421	688	413	558##	341**
Food Consumption (g/animal/day)										
Week 7	25	19	24	19	24	19	24	19	24	18*
Week 12	23	18	23	18	23	18	23	18	23	17**
Week 72	24	19	24	20	24	18	24	19	23*	19
Week 88	23	18	25	19	22##	19	24	18	22##	18
Week 90	23	19	24	19	24	19	24	19	23*	19

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from the vehicle control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Steel test statistically significant difference from the vehicle control group

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Gross Pathology										
Skin (including subcutis)										
Nodule, subcutis	7	25	6	23	3	28	7	20	15	11
Liver										
Nodule	1	3	1	1	1	3	2	0	18	2
Focus, white	2	3	2	1	0	0	1	0	15	2
Large	0	0	0	0	0	0	1	0	8	9
Cyst	1	4	9	1	4	4	7	3	11	10
Thyroid										
Nodule	0	2	3	1	2	1	1	1	7	2
Uterus										
Nodule	NA	4	NA	1	NA	2	NA	4	NA	9
Lungs										
Focus, white	14	12	14	4	14	9	17	17	31	27

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Tumors and proliferative findings										
Number of animals examined	0	0	54	54	54	54	54	54	54	54
Skin (including subcutis)										
Fibroma	NA	NA	(3)##	(0)	(1)	(1)	(2)	(0)	(12)**	(1)
Fibrosarcoma	NA	NA	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(3)	(0)
Fibroma + Fibrosarcoma	NA	NA	(3)##	(1)	(2)	(1)	(3)	(0)	(14)**	(1)
Liver										
Adenoma, hepatocyte	NA	NA	(0)##	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(22)**	(1)
Carcinoma, hepatocyte	NA	NA	(0)#	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)*	(0)
Adenoma + Carcinoma, hepatocyte	NA	NA	(0)##	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)	(22)**	(1)
Focus of cellular alteration, eosinophilic	NA	NA	±(3)	(0)	±(3)	(0)	±(8), +(1)	+(1)	±(21), +(12), ++(3)	±(2), +(2)
Focus of cellular alteration, mixed cell	NA	NA	+(1)	(0)	±(1), +(1)	+(2)	±(3), +(6)	(0)	+(9), ++(4), +++(2)	+(2)

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable
*p≤0.05, **p≤0.01 Peto's test (pairwise comparison) statistically significant difference from the vehicle control group
#p≤0.025, ##p≤0.005 Peto's test (trend test) statistically significant positive trend

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Tumors and proliferative findings (continued)										
Thyroid										
Adenoma, follicular cell	NA	NA	(0) ##	(0) ##	(1)	(0)	(7)**	(3)	(23)**	(13)**
Carcinoma, follicular cell	NA	NA	(0)	(1)	(0)	(1)	(1)	(1)	(2)	(1)
Adenoma + Carcinoma, follicular cell	NA	NA	(0) ##	(1) ##	(1)	(1)	(7)**	(4)	(25)**	(13)**
Hyperplasia, follicular cell	NA	NA	±(1)	±(2)	++(1)	+(1)	±(2), +(1)	±(2), +(1)	±(5), +(4), ++(3)	±(7), +(4), ++(5)
Uterus										
Adenoma, endometrium	NA	NA	NA	(0)	NA	(0)	NA	(2)	NA	(0)
Adenocarcinoma, endometrium	NA	NA	NA	(0) #	NA	(0)	NA	(1)	NA	(5)*
Adenoma + Carcinoma, endometrium	NA	NA	NA	(0) ##	NA	(0)	NA	(2)	NA	(5)
Hyperplasia, glandular, focal	NA	NA	NA	±(1)	NA	+(1)	NA	(0)	NA	±(1), +(1), ++(2)
Adenoma + Carcinoma, endometrium + Hyperplasia, glandular, focal	NA	NA	NA	(1)	NA	(1)	NA	(2)	NA	(9)

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable
*p≤0.05, **p≤0.01 Peto's test (pairwise comparison) statistically significant difference from the vehicle control group
#p≤0.025, ##p≤0.005 Peto's test (trend test) statistically significant positive trend

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors										
Kidneys										
Chronic progressive nephropathy	NA	NA	±(19), +(18), ++(4), +++(3)	±(23), +(2)	±(22), +(16), ++(8)	±(26), +(3), ++(1), +++(1)	±(22), +(11), ++(10), +++(4)	±(25), +(14), ++(1), +++(1)	±(18), +(20), ++(8), +++(1)	±(26), +(17), ++(2), +++(1)
Trachea										
Necrosis, mucosa	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	+++(6)	(0)
Bronchus										
Necrosis, mucosa	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	+(1), ++(1), +++(2)	(0)
Lungs										
Aggregation, alveolar macrophage	NA	NA	±(15), +(11)	±(14), +(10)	±(21), +(11)	±(14), +(12)	±(19), +(13)	±(15), +(21)	±(14), +(31), ++(1)	±(12), +(31)
Necrosis, bronchus, mucosa	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	+(1)	(0)

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors (continued)										
Liver										
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	NA	NA	(0)	(0)	(0)	±(1)	±(9), +(3)	±(6), +(2)	±(7), +(40), ++(3)	±(26), +(10)
Multinucleated hepatocyte	NA	NA	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2)	±(12), +(4)
Degeneration, cystic	NA	NA	±(4), +(1)	±(1)	±(3), +(2)	±(2)	±(7), +(1)	±(1)	±(17), +(8)	±(3), +(1)
Cyst, bile duct	NA	NA	±(3), +(4), ++(1)	±(1), +(1)	+(2)	±(1), +(1), ++(2)	±(1), +(1), ++(2)	±(2), +(1)	±(1), ++(1)	±(2), +(7), ++(1)
Submandibular glands										
Decreased granule, granular duct	NA	NA	±(1)	±(1)	±(1)	±(2), +(2)	±(2)	±(2), +(1)	±(4), +(50)	±(18), +(3)

Table continued on next page

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

10.6 ラット 2 年間がん原性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (Non-treated)		0 (Vehicle control)		20	15	60	45	300	200
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology: Non-Tumors (continued)										
Thyroid										
Hypertrophy, follicular cell	NA	NA	(0)	±(1)	(0)	(0)	±(5)	±(1)	±(18), +(5), ++(1)	±(14), +(1)
Colloid alteration	NA	NA	±(17)	±(3)	±(22), +(2)	±(4)	±(22), +(14), ++(1)	±(28)	±(5), +(22), ++(22)	±(6), +(22), ++(23)
Adrenals										
Vacuolation, cortical cell, zona fasciculata/zona reticularis	NA	NA	±(4)	(0)	±(7)	±(2)	±(9), +(2)	±(2)	±(23), +(8)	±(2), +(2)
Angiectasis	NA	NA	±(2), +(1)	±(28), +(12)	±(3)	±(28), +(13), ++(1)	±(6)	±(37), +(8)	±(10), +(1)	±(24), +(11), ++(1)
Vacuolation, cortex, increased, focal	NA	NA	±(21), +(3)	±(7), +(1)	±(21), +(4)	±(9), +(2)	±(18), +(2)	±(12)	±(17), +(4)	±(16), +(2)

15, 20, 45, 60, 200 and 300 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 8, 11, 24, 32, 107 and 161 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: slight; +: mild; ++: moderate; +++: severe; NA: not applicable

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/Formulation	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/Wistar	Subcutaneous Physiological saline (adjusted to pH 3.5)	GD 6 to GD 17	0, 6, 30, 60, 90, 150 (0, 3.3, 17, 33, 50, 83 as isavuconazole)	2 to 5 copulated females	Effects on Dams ≥30 mg/kg: All sacrificed due to intolerance of the injection site, judging that the route is inappropriate Effects on Embryo-fetal Development 6 mg/kg: None	9766-TX-0050 ［4.2.3.5.2-1］参
Rat/Wistar	Oral gavage Distilled water	GD 6 to GD 17	0, 6, 30, 150 (0, 3.3, 17, 83 as isavuconazole)	7 copulated females	Effects on Dams 150 mg/kg: Increases in the liver and adrenal weights Effects on Embryo-fetal Development All treatment groups: Mal-positioned sacral arches and supernumerary ribs	9766-TX-0051 ［4.2.3.5.2-2］参
Rabbit/ Himalayan	Subcutaneous Physiological saline (adjusted to pH 3.5)	13 days	45, 90 (25, 50 as isavuconazole)	2 non-pregnant females	45 mg/kg: Local irritation at the injection site, body weight loss 90 mg/kg: Deaths on Days 3 or 8	9766-TX-0053 ［4.2.3.5.2-5］参
Rabbit/ Himalayan	Oral gavage Purified water (adjusted to pH 3.5)	GD 6 to GD 18	0, 10, 30, 60 (0, 5.5, 17, 33 as isavuconazole)	5 copulated females	Effects on Dams 60 mg/kg: Decreases in body weight gain and food intake, hepatocyte hypertrophy and vacuolation; abortion (1F) Effects on Embryo-fetal Development All treatment groups: Post-implantation loss was tended to increase	9766-TX-0054 ［4.2.3.5.2-6］参

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Cleavage product (BAL8728)

Species/ Strain	Method of Administration Vehicle/Formulation	Dosing Period	Doses (mg/kg)	No. per Group	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Rat/Wistar	iv bolus Physiological saline	GD 6 to GD 17	0, 50	7 copulated females	Effects on Dams 50 mg/kg: Reduced food intake and body weight gain (minimal) Effects on Embryo-fetal Development 50 mg/kg: None	9766-TX-0057 ［4.2.3.5.2-4］参

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in the Rat					Study No.: 9766-TX-0049
Study Design: Consistent with ICH Safety Guidance S5 (R2), Section 4.1.1		Duration of Dosing: M: 4 weeks prior to mating until the day before necropsy, F: 2 weeks prior to mating through GD 6			Location:［4.2.3.5.1-1］
Species/Strain: Rat/Wistar		Day of Mating: GD 0			GLP Compliance: Yes
Initial Age: M: minimum 9 Weeks. F: minimum 11 Weeks		Day of Cesarean Section: GD 14			
Date of First Dose: M: [redacted] 20[redacted], F: [redacted] 20[redacted]		Method of Administration: Oral gavage			
Special Features: None		Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 3.5			
NOAEL: F0 males and females for general toxicity: 30 mg/kg/day (16 mg/kg/day as isavuconazole), Fertility and early embryonic development: 90 mg/kg/day (48 mg/kg/day as isavuconazole)					
Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
Males	Toxicokinetics				
	Isavuconazole (BAL4815)				
	C_{max} (ng/mL) Day 1	NC	314	993	6091
	Week 3	NC	324	1297	2675
	AUC_{0-12} (ng·hr/mL) Day 1	NC	2410	8100	46200
	Week 3	NC	2440	9270	21600
	Cleavage product (BAL8728)				
	C_{max} (ng·hr/mL) Day 1	NC	319	923	2625
	Week 3	NC	294	942	2447
	AUC_{0-12} (ng·hr/mL) Day 1	NC	2230	5670	18600
	Week 3	NC	2190	4650	11800

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification; NC: not calculated

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
Males	No. Evaluated	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Body Weight Gain (g/animal)				
	Pre-pairing Period (4 weeks)	92	87	86	91
	Pairing Period (17 days)	36	35	34	36
	After Pairing Period (12 days)	19	19	21	19
	Food Consumption (g/animal/day)				
	Pre-pairing Period (4 weeks)	24.8	24.5	24.4	24.5
	After Pairing Period (2 weeks)	24.3	24.0	23.6	23.7
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Organ Weights				
	Liver (g)	16.3	15.8	16.4	19.0**
	(g/100g body weight)	3.82	3.74	3.90	4.45**
	Mean No. Days Prior to Mating	3.4	3.5	3.6	3.6
	No. of Males that Mated	22	21	22	22
	No. of Fertile Males	22	20	20	22

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)			0 (control)	10	30	90
Females	Toxicokinetics					
	Isavuconazole (BAL4815)					
	C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	983	2806	5634
		Day 12	NC	949	2153	5495
		GD 6	NC	645	1882	4507
	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	6810	18400	53700
		Day 12	NC	7230	19400	48100
		GD 6	NC	5790	17400	41300
	Cleavage product (BAL8728)					
	C_{max} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	899	2657	3996
		Day 12	NC	569	1369	2750
		GD 6	NC	464	1201	2357
	AUC_{0-12} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	1900	6990	12800
		Day 12	NC	1620	4610	8670
		GD 6	NC	1560	3930	8260

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification; NC: not calculated

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
Females	No. Evaluated	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Body Weight Gain (g/animal)				
	Pre-pairing Period (2 weeks)	19	18	16	17
	Gestation Period (2 weeks)	53	52	50	43
	Food Consumption (g/animal/day)				
	Pre-pairing Period (2 weeks)	16.7	17.0	16.9	16.5
	Gestation Period (2 weeks)	21.6	21.4	21.2	20.3
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Organ Weights				
	Liver (g)	12.0	12.0	12.1	12.1
	(g/100g body weight)	4.3	4.3	4.4	4.6*
	Mean No. Days Prior to Mating	3.4	3.5	3.6	3.6

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

12.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
Females	No. of Females Sperm-Positive	22	21	22	22
	No. of Pregnant Females	22	20	20 a)	22
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Mean No. Corpora Lutea/dam	14.5	14.0	13.7	13.6
	Pre-implantation Loss (% of Corpora Lutea)	1.3	3.2	3.1	4.7# b)
F1 Litters	Mean No. Implantations/dam	14.3	13.5	13.3	13.0
	Post-implantation Loss (% of Implantations)	6.7	7.0	5.1	6.6
	Mean No. Live Conceptuses/dam	13.3	12.6	12.6	12.1

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
#p≤0.05 Fisher exact test statistically significant difference from control group

a) As the mating had not been detected, the pregnancy of one dam was recognized too late. This animal was excluded from calculations.
b) A minimally higher incidence of pre-implantation loss was statistically significant. As the difference was minimal and similar values were reached in the lower groups, and the values were within the range of historical reference data, they were considered to reflect the range of normal biological variability.

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat					Study No.: 9766-TX-0052
Study Design: Consistent with ICH Safety Guidance S5 (R2), Section 4.1.3			Duration of Dosing: GD 6 to GD 17		Location:［4.2.3.5.2-3］
Species/Strain: Rat/Wistar			Day of Mating: GD 0		GLP Compliance: Yes
Initial Age: at least 10 Weeks			Day of Cesarean Section: GD 21		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			Method of Administration: Oral gavage		
Special Features: None			Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 3.5		
NOAEL: F0 dams: 30 mg/kg/day (17 mg/kg/day as isavuconazole), Next generation: <6 mg/kg/day (3.3 mg/kg/day as isavuconazole)					
Daily Dose (mg/kg)			0 (control)	6	30	150
Dams	Toxicokinetics					
	Isavuconazole (BAL4815)					
	C_{max} (ng/mL)	GD 6	NC	233	1540	6640
		GD 17	NC	398	1730	6240
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	GD 6	NC	3180	19400	101000
		GD 17	NC	3790	20800	86700
	Cleavage product (BAL8728)					
	C_{max} (ng·hr/mL)	GD 6	NC	196	958	7000
		GD 17	NC	306	1570	4560
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	GD 6	NC	712	3635	30500
		GD 17	NC	1220	6460	17000
Table continued on next page						

6, 30 and 150 mg of isavuconazonium chloride correspond to 3.3, 17 and 83 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	6	30	150
Dams	No. of Pregnant	21	20	22	20
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Body Weight Gain (%)				
	GD 6 (Baseline data)	0	0	0	0
	GD 7	1	1	2	0**
	GD 8	3	3	3	1**
	GD 9	4	4	4	3**
	Food Consumption (g/animal/day)				
	GD 6-12	22.3	22.8	22.1	20.5**
	GD 12-18	23.4	24.0	23.6	22.8
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Organ Weights				
	Liver (g)	12.3	12.6	12.6	14.2**
	(g/100g body weight)	3.72	3.75	3.90	4.24**
	Adrenals (g)	0.0900	0.0913	0.0860	0.0938
	(g/100g body weight)	0.027	0.027	0.027	0.028
	Histopathology (Liver and Adrenals)	---	NA	NA	---
	Mean No. Corpora Lutea	14.3	15.1	14.1	14.9

Table continued on next page

6, 30 and 150 mg of isavuconazonium chloride correspond to 3.3, 17 and 83 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

13.1 ラット胚・胎児発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	6	30	150
Litters	No. Litters Evaluated	21	20	22	20
	Mean No. Implantations/dam	13.3	14.0	12.0	13.3
	Post-implantation Loss (% of Implantations)	6.5	7.9	7.2	4.1
	Mean No. Live Fetuses/dam	12.4	12.9	11.1	12.8
	Mean Fetal Body Weights (g) Male	5.0	5.0	5.2	5.1
	Female	4.7	4.8	4.9*	5.0**
	Male Ratios (%)	55.2	39.9##	50.4	45.9#
	No. of Fetuses Examined (Visceral/Skeletal)	142/119	135/123	128/116	132/123
	Fetal External Observations	---	---	---	---
	Fetal Visceral Observations	---	---	---	---
	Fetal Skeletal Observations				
	Abnormal findings (%) a)				
	Zygomatic arch fusion (process of maxilla to jugal)	3	2	6	12
	Rudimentary cervical rib (uni/bilateral)	4	7	14	62
	Lumber vertebral arch 4, additional ossification	0	0	0	3
	Variations (%)				
	Supernumerary ribs b)	0	1	3	15##
	Rudimentary supernumerary ribs, left c)	28	41#	63##	81##
	Rudimentary supernumerary ribs, right c)	26	44##	57##	79##

6, 30 and 150 mg of isavuconazonium chloride correspond to 3.3, 17 and 83 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings; NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Fisher exact test statistically significant difference from control group

a) Statistical analysis was not conducted

b) Historical controls at the test facility: up to 4%

c) Historical controls at the test facility: up to 36%, The increased incidence in 30 and 150 mg/kg groups was considered to be a test article-related effect.

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Himalayan Rabbit					Study No.: 9766-TX-0055
Study Design: Consistent with ICH Safety Guidance S5 (R2), Section 4.1.3		Duration of Dosing: GD 6 to GD 18			Location: ［4.2.3.5.2-7］
Species/Strain: Rabbit/Himalayan		Day of Mating: GD 0			GLP Compliance: Yes
Initial Age: at least 16 Weeks		Day of Cesarean Section: GD 28			
Date of First Dose: [redacted], 20[redacted]		Method of Administration: Oral gavage			
Special Features: None		Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 3.5			
NOAEL: F0 dams: 45 mg/kg/day (25 mg/kg/day as isavuconazole), Next generation: 20 mg/kg/day (11 mg/kg/day as isavuconazole)					
Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	20	45
Dams	Toxicokinetics				
	Isavuconazole (BAL4815)				
	C_{max} (ng/mL) GD 6	NC	94.1	134	444
	GD 18	NC	55.0	168	NA [a)]
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL) GD 6	NC	992	1980	6950
	GD 18	NC	585	2280	NA [a)]

Table continued on next page

10, 20 and 45 mg of isavuconazonium chloride correspond to 5.5, 11 and 25 mg of isavuconazole, respectively.
NA: not applicable; NC: not calculated

a) Due to incorrect labeling blood samples, no toxicokinetics parameters could be derived from the plasma concentrations of rabbits in the 45 mg/kg dose group on GD 18

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	20	45
Dams	No. of Pregnant	20	19	18	20
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1 [a)]
	No. Killed Due to Abortion	1	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Body Weight Gain	---	---	---	---
	Food Consumption	---	---	---	---
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Organ Weights				
	Liver (g)	64.9	58.1	59.9	63.8
	(g/100g body weight)	2.30	2.09	2.17	2.27
	Adrenals (g)	0.215	0.204	0.200	0.217
	(g/100g body weight)	0.008	0.007	0.007	0.008
	Mean No. Corpora Lutea	7.7	7.9	7.8	8.2

Table continued on next page

10, 20 and 45 mg of isavuconazonium chloride correspond to 5.5, 11 and 25 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification; NC: not calculated

a) Treatment-unrelated

13.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	20	45
Litters	No. Litters Evaluated	19	19	18	19
	Mean No. Implantations/dam	6.7	7.2	7.3	7.2
	Post-implantation Loss (% of Implantations)	7.8	2.2#	9.2	8.0
	Mean No. Live Fetuses/dam	6.2	7.0	6.6	6.6
	Mean Fetal Body Weights (g) Male	33.1	32.4	32.0	31.1* c)
	Female	33.5	31.7	31.3	32.1
	Male Ratios (%)	39.8	51.1#	39.5	45.2
	No. of Fetuses Examined	118	133	119	126
	Fetal External Observations	---	---	---	---
	Fetal Visceral Observations				
	Abnormal findings	---	---	---	---
	Variations (%)				
	Additional artery arising from aortic arch a)	7	2	7	16
	Fetal Skeletal Observations				
	Abnormal findings (%)				
	Rudimentary cervical rib (uni/bilateral) a), b)	12	20	15	27
	Variations	---	---	---	---

10, 20 and 45 mg of isavuconazonium chloride correspond to 5.5, 11 and 25 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

#p≤0.05, ##p≤0.01 Fisher exact test statistically significant difference from control group

a) Statistical analysis was not conducted

b) Due to unusually high incidence in control animals (historical control <1%) considered as biologically relevant in high dose group only

c) The difference was attributable to unusually high fetal weights noted in the vehicle control. Fetal weight in 10, 20 and 45 mg/kg groups were well in the range of historical control data, while fetal weights of the vehicle control were above this range.

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

14.1 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

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: BAL8557: Study for Effects on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in the Han Wistar Rat		Study No.: 9766-TX-0056
Study Design: Consistent with ICH Safety Guidance S5 (R2), Section 4.1.2	Duration of Dosing: GD 6 to LD 20	Location:［4.2.3.5.3-1］
Species/Strain: Rat/Wistar	Day of Mating: GD 0	GLP Compliance: Yes
Initial Age: at least 11 Weeks	Method of Administration: Oral gavage	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Vehicle/Formulation: Purified water adjusted to pH 3.5	
Special Features: Analysis of drug levels in breast milk	Litters Culled / Not Culled: Culled	
NOAEL: F0 dams: 30 mg/kg/day (16 mg/kg/day as isavuconazole), Next generation: 30 mg/kg/day (16 mg/kg/day as isavuconazole)		
Table continued on next page		

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)			0 (control)	10	30	90
F0 Dams	Toxicokinetics					
	Isavuconazole (BAL4815)					
	C_{max} (ng/mL)	GD 6	BLQ	541	1760	6820
		LD 16	BLQ	554	1830	4060
		LD 20	BLQ	536	1670	6810
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	GD 6	NC	4970	16300	63000
		LD 20	NC	4370	13000	59600
	Cleavage product (BAL8728)					
	C_{max} (ng/mL)	GD 6	BLQ	374	930	1830
		LD 16	BLQ	117	261	702
		LD 20	BLQ	338	1110	2510
	AUC_{last} (ng·hr/mL)	GD 6	NC	1580	3870	12000
		LD 20	NC	862	3590	9410
	Isavuconazole (BAL4815) in Milk (ng/mL)	LD 16	12.1	1700	9030	29000
	Milk/Plasma Ratio of Isavuconazole (BAL4815)	LD 16 [a)]	NC	3.1	5.3	9.1

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
NC: not calculated

a) Plasma and milk samples were collected at 4 hours after dosing on LD 16

14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
F0 Dams	No. Pregnant	22	20	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	No. Aborted or Premature Delivery	0	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Body Weight Gain (%)				
	Gestation period				
	GD 6 (Baseline data)	0	0	0	0
	GD 7	1	1	1	0*
	GD 8	3	3	2	2
	GD 9	5	4	4	4*
	Lactation period	---	---	---	---
	Food Consumption				
	Gestation period	---	---	---	Slightly reduced
	Lactation period	---	---	---	---
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Mean Duration on Gestation (Days)	21.2	21.4	21.5	21.5
	Abnormal Parturition	0	0	0	0
	Gestation Index (%) [a)]	100	100	100	100
	Mean No. of Implantation Sites/dam	13.5	13.6	13.5	14.5

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*p≤0.05 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) (No. females with living pups / No. pregnant female) x 100

14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)			0 (control)	10	30	90
F1 Litters (Pre-weaning)	No. Litters Evaluated		22	20	22	22
	Mean No. Liveborn Pups/dam		12.4	12.4	12.5	12.8
	Mean No. Stillborn Pups/dam		0.05	0.00	0.182	0.591
	No. of Litters with Stillborn Pups		1	0	1	2
	Pup Sex Ratios at LD 0 (% males)		50	43#	45	52
	Birth Index (%) a)		91.6	91.2	92.9	88.4
	Viability Index on LD 4(%) b)		99.3	99.2	99.6	83.3##
	Weaning Index (%) c)		100	96.8# d)	99.4	98.7
	No. of Total Litter Losses		0	0	0	1
	Pup Clinical Signs During Lactation Period		---	---	---	---
	Pup Body Weights (g)					
	Male / Female	LD 0	6.1 / 5.7	6.4 / 5.9	6.0 / 5.7	5.9 / 5.7
		LD 21	49.7 / 47.8	48.9 / 47.1	50.9 / 48.6	47.9 / 45.8
	Developmental Indices e)		---	---	---	---
	Behavioral Tests f)		---	---	---	---
	Pup Necropsy Observation		---	---	---	---

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

#p≤0.05, ##p≤0.01 Fisher exact test statistically significant difference from control group

a) (No. liveborn pups / No. implantation sites) x 100

b) (No. alive pups on LD 4 / No. liveborn pups) x 100

c) (No. alive pups on LD 21 / No. alive pups on LD4) x 100

d) Isolated incidence (1 litter only)

e) Pinna unfolding, Incisor eruption, Onset of coat development and Eye opening

f) Righting reflex, Photo-phobotaxis, Pupillary reflex, Hearing ability, Palmar grasp ability, Activity test, Cliff avoidance and Negative geotaxis

14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
F1 Males (Post-weaning)	No. Evaluated Postweaning	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Body Weights	---	---	---	---
	Food Consumption	---	---	---	---
	Testes Descent	---	---	---	---
	Mean Age of Preputial Separation (days) [a)]	25.9	26.7*	26.7*	27.1*
	Water Maze Test	---	---	---	---
	No. of Males that Mated	22	22	22	22
	No. of Fertile Males	22	22	22	22

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*p≤0.05 Steel test statistically significant difference from control group

a) Since the increase was minimal and the incidence remained well within the range of the historical control data, it was not considered to be toxicologically relevant.

14.1 ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)	10	30	90
F1 Females (Post-weaning)	No. Evaluated Postweaning	22	22	22	22
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	Clinical Signs	---	---	---	---
	Necropsy Observations	---	---	---	---
	Pre-mating Body Weights	---	---	---	---
	Pre-mating Food Consumption	---	---	---	---
	Mean Age of Vaginal Opening (days) [a)]	32.8	32.7	32.6	32.3
	Water Maze Test	---	---	---	---
	No. of Females Sperm-Positive	22	22	22	22
	No. of Pregnant Females	22	22	21	22
	Gestation Body Weights	---	---	---	---
	Gestation Food Consumption	---	---	---	---
	Mean No. Corpora Lutea/dam	14.0	14.6	14.4	14.0
	Pre-implantation Loss (% of Corpora Lutea)	12.4	11.5	12.5	17.3
F2 Litters	Mean No. Implantations/dam	12.2	12.9	12.6	11.5
	Post-implantation Loss (% of Implantations)	4.5	6.3	4.9	4.3
	Mean No. Live Conceptuses/dam	11.7	12.1	12.0	11.0

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

15. 新生児を用いた試験

15.1 幼若ラット 2 週間用量設定試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A two-week repeated dose oral range-finding toxicity study of ASP9766 sulfate (BAL8557) in juvenile rats		Study No.: 9766-TX-0065
Species/Strain: Rat/SD	Duration of Dosing: 2 Weeks	Location: ［4.2.3.5.4-1］参
Initial Age: 4 days	Duration of Post-dose: None	GLP Compliance: No
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage	
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4	
Table continued on next page		

15.1 幼若ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		30		90	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics									
Isavuconazonium									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	3.867	5.207	26.95	33.52	538.8	435.0
	Day 14	NA	NA	BLQ	BLQ	2.289	4.137	11.10	4.172
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NA	NA	6.576	5.207	65.66	81.25	1731	1501
	Day 14	NA	NA	NC	NC	2.289	4.137	11.10	4.172
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	187.1	193.7	1295	1214	5916	5780
	Day 14	NA	NA	531.5	518.4	1241	1385	2571	2709
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NA	NA	2464	3035	18110	16150	102100	87780
	Day 14	NA	NA	6322	5729	15120	14570	37920	36430
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	90.54	101.9	662.3	584.9	2464	2806
	Day 14	NA	NA	163.1	95.26	421.4	357.4	777.4	497.8
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NA	NA	656.7	794.2	4589	4769	22900	22230
	Day 14	NA	NA	428.8	315.2	1112	956.9	2389	2219

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

BLQ: below the limit of quantification; NA: not applicable; NC: not calculated

15.1 幼若ラット 2 週間用量設定試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1[a)]
Clinical Sign	---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight	---	---	---	---	---	---	---	---
Hematology	---	---	---	---	---	---	---	---
Blood chemistry								
Total cholesterol (mg/dL)	207	198	184	175	158**	147**	146**	148*
Triglyceride (mg/dL)	200	205	208	222	221	150	170	128*
Organ Weight								
Liver (g)	1.34	1.26	1.44	1.52	1.59	1.67**	1.79*	1.77**
(g/100 g body weight)	3.20	3.27	3.36	3.52	3.56*	3.84**	3.97**	4.10**
Gross Pathology	---	---	---	---	---	---	---	---
Histopathology								
Liver								
Hypertrophy, hepatocytic, centrilobular	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(3)
Thyroid								
Hypertrophy, follicular cell	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	±(1)	±(1)

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe; ---: no noteworthy findings

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) Died on Day 10; unrelated to treatment of the test article

15.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Report Title: A 13-week repeated dose oral toxicity study of BAL8557 in juvenile rats followed by a 4-week recovery period							Study No.: 9766-TX-0066	
Species/Strain: Rat/SD	Duration of Dosing: 13 Weeks						Location:［4.2.3.5.4-2］	
Initial Age: 4 days	Duration of Post-dose: 4 Weeks						GLP Compliance: Yes	
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	Method of Administration: Oral gavage							
Special Features: None	Vehicle/Formulation: Water for injection adjusted to pH 4							
NOAEL: 10 mg/kg/day (5.4 mg/kg/day as isavuconazole)								
Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics								
Isavuconazonium								
C_{max} (ng/mL) Day 1	NC	NC	2.465	3.910	28.70	36.60	169.3	197.8
Day 6	NC	NC	NA	NA	NA	NA	34.10	41.42
Week 13	NC	NC	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) Day 1	NC	NC	2.465	3.910	88.77	101.3	670.7	640.5
Day 6	NC	NC	NA	NA	NA	NA	70.47	94.28
Week 13	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Table continued on next page								

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
BLQ: below the limit of quantification; NA: not applicable; NC: not calculated

15.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)		0 (control)		10		30		90	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics (continued)									
Isavuconazole (BAL4815)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	459.6	451.9	1837	1775	7850	8784
	Day 6	NC	NC	NA	NA	NA	NA	3160	3248
	Week 13	NC	NC	652.4	1306	2110	3004	3956	5675
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	NC	5552	5557	24700	26010	122300	125500
	Day 6	NC	NC	NA	NA	NA	NA	46450	49020
	Week 13	NC	NC	5963	12580	19560	32300	44230	54110
Cleavage product (BAL8728)									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	153.1	213.0	971.0	907.3	2781	2699
	Day 6	NC	NC	NA	NA	NA	NA	1386	1001
	Week 13	NC	NC	571.7	371.6	1608	1301	3399	2214
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	Day 1	NC	NC	1073	1633	5723	6504	29770	17680
	Day 6	NC	NC	NA	NA	NA	NA	6011	4737
	Week 13	NC	NC	2900	946.4	7709	3396	19460	7542

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

NA: not applicable; NC: not calculated

15.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals	27	27	27	27	27	27	27	27
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1[a)]
Clinical Sign (Died Animal)								
Decreased spontaneous movement	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Clinical Sign (Survivors)	---	---	---	---	---	---	---	---
Body Weight	---	---	---	---	---	---	---	---
Food Consumption	---	---	---	---	---	---	---	---
Hematology								
Red blood cells (10^4/μL)	883	815	870	818	864	800	866	783**
Hemoglobin (g/dL)	16.0	15.2	15.8	15.1	15.6	15.0	15.8	14.5**
Hematocrit (%)	46.1	43.3	45.5	43.1	45.1	42.8	45.6	41.3**
APTT (s)	19.8	13.1	18.8	13.6	18.8	13.9	20.1	15.8**
Blood chemistry	---	---	---	---	---	---	---	---
Urinalysis	---	---	---	---	---	---	---	---
Table continued on next page								

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings, NA: not applicable

*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

a) One female (recovery group) died on Day 14; unrelated to treatment of the test article

15.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Organ Weight								
Liver (g)	13.10	7.39	14.03	7.35	14.50	8.29	17.15**	9.91**
(g/100 g body weight)	2.64	2.50	2.71	2.56	2.80*	2.81**	3.19**	3.33**
Thyroid (mg)	23.4	17.7	22.9	17.8	23.5	18.9	27.7**	20.7
(mg/100 g body weight)	4.8	6.0	4.5	6.2	4.6	6.4	5.2	7.1*
Gross Pathology (Died Animal)								
Lungs: Focus, dark red	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	(1)
Gross Pathology (Survivors)	---	---	---	---	---	---	---	---
Histopathology (Died Animal)								
Lungs								
Hemorrhage	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±(1)
Histopathology (Survivors)								
Number of animals examined	17	17	17	17	17	17	17	17
Liver								
Hypertrophy, hepatocytic, centrilobular	(0)	(0)	(0)	(0)	±(2)	±(2)	±(7), +(2)	±(11)
Thyroid								
Hypertrophy, follicular cell	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	+(2)	±(8), +(3)

Table continued on next page

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.
Number of animals with the finding are shown in the parentheses; ±: minimal; +: mild; ++: moderate; +++: severe
---: no noteworthy findings, NA: not applicable
*p≤0.05, **p≤0.01 Dunnett test statistically significant difference from control group

15.2 幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Daily Dose (mg/kg)	0 (control)		10		30		90	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Recovery								
Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	9
Clinical Sign	---	---	---	---	---	---	---	---
Hematology								
Red blood cells ($10^4/\mu L$)	888	835	855	815	879	816	867	803*
Organ Weight	---	---	---	---	---	---	---	---
Gross Pathology	---	---	---	---	---	---	---	---
Histopathology	---	---	---	---	---	---	---	---

10, 30 and 90 mg of isavuconazonium sulfate correspond to 5.4, 16 and 48 mg of isavuconazole, respectively.

---: no noteworthy findings

*$p \leq 0.05$, **$p \leq 0.01$ Dunnett test statistically significant difference from control group

16. 局所刺激性試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration	Doses	Gender and No.	Noteworthy Findings	NOAEL	Study No. Location in CTD
Rabbit/ Japanese white	Intraconjunctival (Eye irritation: Draize method)	0, 0.5, 1, 5, 10 mg/mL	9 males in total (left and right eyes used for different concentrations)	Minimal eye irritation at 5 mg/mL and above and the positive control (0.75% acetic acid)	1 mg/mL	9766-TX-0058 ［4.2.3.6-1］
	Intradermal (Skin irritation: early vascular response)	0, 0 (pH 3.5), 0.1, 0.5, 1, 5, 10 mg/mL	3 males in total	Slight increases in vascular permeability at 0.1 mg/mL and above and the significant increases at 5 and 10 mg/mL		
	Intradermal (Skin irritation: 7-day gross observation)	0, 0 (pH 3.5), 0.1, 0.5, 1, 5, 10 mg/mL	3 males in total	Slight skin irritation at 10 mg/mL in the gross observation		

17. その他の毒性試験

17.1 抗原性試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Guinea Pig/ Hartley	Immunization: intradermal Challenge: iv	Immunization: 3 times with a 2-week interval Challenge: 8 days post immunization	Immunization: 3, 30 mg/animal Challenge: 1 mg/animal	10M	No active system anaphylaxis (ASA) or passive cutaneous anaphylaxis (PCA) reactions	9766-TX-0059 ［4.2.3.7.1-1］

Test Article: Isavuconazonium sulfate (BAL8557, prodrug)

Species/ Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Mouse/CBA	Topical on the ear	Once daily for 3 days	0, 6.4 to 37.3 mg/mL	5F	Judged as a skin sensitizer (stimulating index: > 3)	9766-TX-0062 ［4.2.3.7.1-2］参

17.2 不純物の毒性試験

Test Article: Starting material ([redacted])

Type of Study Species/Strain	Method of Administration Vehicle/Formulation	Doses (mg/kg)	Gender and No. per group	Observed Maximum Non-Lethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Single-Dose Toxicity Mouse/NMRI	Oral gavage, single dose 20% N-methylpyrrolidone, 20% Solutol HS15, 60% Glucose (5%)	300, 450, 675, 1010	300 to 675: 5F 1010: 1F	300	450	1010 mg/kg: Increased sensitivity to environmental influences ≥ 450 mg/kg: Tonic/chronic convulsions	9766-TX-0003 ［4.2.3.7.6-1］参

17.2.不純物の毒性試験（続き）

Test Article: Raw material of [redacted] (不純物M*)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames	*S. typhimurium*: TA1535, TA1537, TA98, TA100 *E. coli*: WP2*uvrA*	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 100 to 5000 µg/plate	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0064 ［4.2.3.7.6-2］
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 4.9 to 5000 µg/mL	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0033 ［4.2.3.7.6-3］参
in vitro micronucleus	V79-4 Chinese hamster lung fibroblast	*in vitro*	S9+: 0, 157.8 to 500 µg/mL S9−: 0, 28 to 500 µg/mL	No increase in micronucleated cell frequencies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0034 ［4.2.3.7.6-6］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

17.2. 不純物の毒性試験（続き）

Test Article: Starting material ([redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 1.0 to 5000 µg/mL	For TA98 in presence of metabolic activation, an increase in the number of revertant colonies was noted at 62.5 µg/mL (highest non-toxic dose)	9766-TX-0036 ［4.2.3.7.6-5］参
in vitro micronucleus	L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells	*in vitro*	Vehicle DMSO: S9+: 0, 0.6 to 6.3 µg/mL S9−: 0, 0.04 to 0.6 µg/mL Vehicle ethanol 75%: S9+: 0, 1.0 to 17.7 µg/mL S9−: 0, 0.03 to 0.6 µg/mL	Concentration-dependent increase in micronucleated cell frequencies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0037 ［4.2.3.7.6-7］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

Test Article: Starting material ([redacted], [redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TA100, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 4.9 to 5000 µg/mL	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0038 ［4.2.3.7.6-8］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

17.2. 不純物の毒性試験（続き）

Test Article: Intermediate ([redacted])

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TA100, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 4.9 to 5000 µg/mL	Compound-related increase in the number of revertant colonies in absence and presence of metabolic activation	9766-TX-0035 ［4.2.3.7.6-4］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

17.2. 不純物の毒性試験（続き）

Test Article: 不純物J*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TA100, TAMix [a)]	*in vitro*	NA	S9+ and S9−: 0, 3.58 to 3649.1 µg/mL	NA	Increase in the number of revertant colonies in absence and presence of metabolic activation	9766-TX-0039 ［4.2.3.7.6-9］参
in vivo micronucleus	Mouse/CD-1	iv bolus	Single (24 h and 48 h bone marrow collection)	0, 1, 5, 25	5M, 5F	No increase in the incidence of micronucleated polychromatic erythrocytes	9766-TX-0040 ［4.2.3.7.6-16］
		Oral gavage	Single (24 h and 48 h bone marrow collection)	0, 1, 5, 25	5M, 5F	No increase in the incidence of micronucleated polychromatic erythrocytes	9766-TX-0041 ［4.2.3.7.6-17］
UDS	Rat/Wistar	iv bolus	Single (3 h and 16 h hepatocyte collection)	3h: 0, 1, 25 16 h: 0, 0.5 [b)], 25	4M	No increase in the incidence of unscheduled DNA synthesis	9766-TX-0042 ［4.2.3.7.6-18］
		Oral gavage	Single (3 h and 16 h hepatocyte collection)	0, 1, 25	4M	No increase in the incidence of unscheduled DNA synthesis	9766-TX-0043 ［4.2.3.7.6-19］

NA: not applicable

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

b) Animals accidentally dosed at 0.5 mg/kg instead of 1 mg/kg

17.2. 不純物の毒性試験（続き）

Test Article: Impurity (BAL19715)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 4.9 to 5000 µg/mL	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0044 ［4.2.3.7.6-10］参
Ames	*S. typhimurium*: TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 3.16 to 2500 µg/plate (Experiment I: Plate incorporation method) 0, 0.316 to 1000 µg/plate (Experiment II: Preincubation method)	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0067 ［4.2.3.7.6-13］
in vitro micronucleus	L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells	*in vitro*	S9+: 0, 6.7 to 20 µg/mL S9−: 0, 2.3 to 5.1 µg/mL	No increase in micronucleated cell frequencies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0045 ［4.2.3.7.6-14］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

Test Article: 不純物E*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TA100, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 4.9 to 5000 µg/mL	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0046 ［4.2.3.7.6-11］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

＊新薬承認情報提供時に置き換え

17.2. 不純物の毒性試験（続き）

Test Article: 不純物H*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Ames II™	*S. typhimurium*: TA98, TA100, TAMix [a)]	*in vitro*	S9+ and S9−: 0, 4.9 to 5000 µg/mL	No increase in the number of revertant colonies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0047 ［4.2.3.7.6-12］参

a) An equimolar mixture of strains TA7001 to TA7006

Test Article: 不純物N*

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Concentrations	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
in vitro micronucleus	V79-4 Chinese hamster lung fibroblast	*in vitro*	S9+: 0, 49.4 to 280 µg/mL S9−: 0, 49.4 to 500 µg/mL	No increase in micronucleated cell frequencies in absence or presence of metabolic activation	9766-TX-0048 ［4.2.3.7.6-15］参
	L5178Y $tk^{+/-}$ mouse lymphoma cells		S9+ and S9−: 0, 88.2 to 500 µg/mL		

17.3 その他の試験

Test Article: Isavuconazonium chloride (BAL8557, prodrug)

Type of Study	Species and Strain	Method of Administration	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Study No. Location in CTD
Phototoxicity (Neutral Red uptake assay)	Mouse 3T3 fibroblast	*in vitro*	NA	0.49 to 300 µg/mL	NA	Negative	9766-TX-0061 ［4.2.3.7.7-1］参
Hemolysis	Human blood	*in vitro*	Incubation for 30 minutes at 37°C	0, 0 (pH 3.5), 0.05 to 10 mg/mL	5M	No hemolysis at up to 0.5 mg/mL and hemolysis at ≥1 mg/mL	9766-TX-0060 ［4.2.3.7.7-2］

NA: not applicable