目次

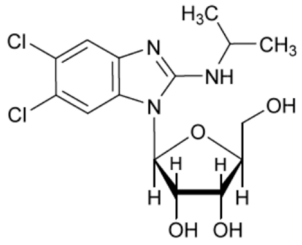
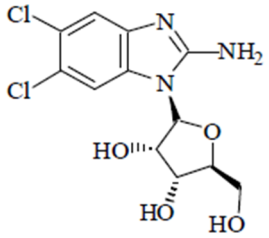
略号一覧表 3
2.6.6 毒性試験の概要文 5
2.6.6.1 まとめ 5
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.2.1 マウス 7
2.6.6.2.2 ラット 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 9
2.6.6.3.1 マウス 11
2.6.6.3.2 ラット 12
2.6.6.3.3 サル 16
2.6.6.4 遺伝毒性試験 21
2.6.6.4.1 In vitro 試験 22
2.6.6.4.2 In vivo 試験 24
2.6.6.4.3 遺伝毒性試験の結論 24
2.6.6.5 がん原性試験 24
2.6.6.5.1 CD-1 マウスを用いたがん原性試験 25
2.6.6.5.2 Han Wistar ラットを用いたがん原性試験 26
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 27
2.6.6.6.1 ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験 28
2.6.6.6.2 New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験 30
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 31
2.6.6.6.4 幼若動物を用いた毒性試験 32
2.6.6.7 局所刺激性試験 37
2.6.6.7.1 皮膚毒性 37
2.6.6.7.2 眼毒性 37
2.6.6.8 その他の毒性試験 38
2.6.6.8.1 Sprague-Dawley ラットを用いた免疫毒性試験 38
2.6.6.8.2 不純物の毒性試験 38
2.6.6.8.3 光毒性試験 39
2.6.6.9 考察及び結論 39
2.6.6.9.1 死亡及び用量制限毒性 40
2.6.6.9.2 標的臓器毒性 40
2.6.6.9.3 遺伝毒性 41
2.6.6.9.4 がん原性 42
2.6.6.9.5 生殖発生毒性 42
2.6.6.9.6 幼若動物毒性 42
2.6.6.9.7 結論 43
2.6.6.10 図表 44

2.6.6.11 参考文献一覧 47

表

表 2.6.6.2-1 単回投与毒性試験 7
表 2.6.6.3-1 反復投与毒性試験 10
表 2.6.6.3-2 CD-1 マウス 13 週間毒性試験の Week 13 における TK の要約 12
表 2.6.6.3-3 Sprague-Dawley ラット 28 日間用量設定毒性試験の Day 25/26 における TK の要約 13
表 2.6.6.3-4 Sprague-Dawley ラット 30 日間毒性試験の Day 30 における TK の要約 14
表 2.6.6.3-5 Han Wistar ラット 26 週間毒性試験の Day 170 における TK の要約 16
表 2.6.6.3-6 カニクイザル 28 日間用量設定毒性試験の Day 23 における TK の要約（雌雄平均値） 17
表 2.6.6.3-7 カニクイザル 30 日間毒性試験の Day 27 における TK の要約(雌雄平均値) 18
表 2.6.6.3-8 カニクイザル 26 週間毒性試験の Week 26 における TK の要約（雌雄平均値） 19
表 2.6.6.3-9 カニクイザル 52 週間毒性試験の Week 52 における TK の要約（雌雄平均値） 21
表 2.6.6.4-1 遺伝毒性試験 22
表 2.6.6.5-1 がん原性試験 25
表 2.6.6.5-2 CD-1 マウスがん原性試験の Week 26 における TK の要約 26
表 2.6.6.5-3 Han Wistar ラットがん原性試験の Week 52 における TK の要約 27
表 2.6.6.6-1 生殖発生毒性試験 28
表 2.6.6.6-2 Han Wistar ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生毒性試験の GD 17 における TK の要約 30
表 2.6.6.6-3 New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の GD 8 及び 20 における TK の要約 31
表 2.6.6.6-4 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験の TK の要約 34
表 2.6.6.6-5 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）の TK の要約 35
表 2.6.6.6-6 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）の用量調節 35
表 2.6.6.6-7 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）の TK の要約 36
表 2.6.6.10-1 TAK-620 のヒトでの有効曝露量に対する毒性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量の比 44
表 2.6.6.10-2 VP 44469 のヒトでの曝露量に対する毒性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量の比 46

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
TAK-620	マリバビル		原薬
VP 44469	－		主要代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 to time t	投与後 0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_τ	area under the concentration-time curve during a dosing interval	1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	area under the concentration-time curve during a dosing interval, at steady state	定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
C_{max}	maximum observed concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed concentration during a dosing interval, at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CMV	human cytomegalovirus	ヒトサイトメガロウイルス
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GD	Gestation Day	妊娠日
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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LOAEL	lowest-observed-adverse-effect level	最小毒性量
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
PND	Postnatal Day	生後日数
ppm	parts per million	－
TD_{50}	afforded median toxic dose	50%毒性量
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tk	thymidine kinase	チミジンキナーゼ
UV	ultraviolet	紫外線
w/v	weight per volume	重量／容量
w/w	weight per weight	重量／重量

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

マリバビル（TAK-620、旧称：SRD006471、SHP620、VP41263、1263W94、BW1263W94、GR257406X、以下、TAK-620）は、強力かつ選択的で経口投与可能なベンゾイミダゾールリボシドの抗ウイルス薬であり、ヒトサイトメガロウイルス（CMV）に対して新規作用機序を有する。

医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン M3（R2）又は各毒性試験実施時の規制ガイドラインに従い、TAK-620 の臨床開発及び製品化を裏付けるための非臨床安全性試験として、マウス及びラットを用いた単回投与毒性試験、マウス、ラット及びサルを用いたそれぞれ最長 13、26 及び 52 週間の反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、マウス及びラットを用いた 2 年間のがん原性試験、ラット及び／又はウサギを用いた受胎能、胚・胎児発生並びに出生前・出生後の生殖発生毒性試験、ラットを用いた幼若動物毒性試験、ラット、ウサギ及び／又はモルモットを用いた局所刺激性（眼及び皮膚）試験、ラットを用いた免疫毒性試験並びに in vitro 光毒性試験を実施した。また、ICH ガイドライン M7（R1）に基づく原薬不純物の遺伝毒性評価も実施した。TAK-620 の臨床での使用を裏付ける主要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下で実施した。一部の GLP 下で実施した単回投与、反復投与及び遺伝毒性試験並びに一部の非 GLP 下で実施した毒性試験では、TAK-620 のロット分析データ（純度及び／又は不純物分析結果）は得られていない（表 2.6.7.4-2）。しかし、これらの試験には、使用した TAK-620 の用量／濃度を示すデータが含まれており、さらに、反復投与毒性試験及びラット小核試験では、トキシコキネティクス（TK）又は血漿中薬物濃度データから、TAK-620 の曝露量が十分であることが示されている。さらに、報告書内の信頼性保証に関する陳述書は、試験が GLP 要件に従って実施されたことを保証するものである。したがって、これらの試験では、TAK-620 の非臨床安全性は適切に評価されていると考える。

GLP 下で実施した in vivo 試験では、臨床投与経路である経口投与により TAK-620 を投与した。毒性試験に使用した動物種は、CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット又は Han Wistar ラット、New Zealand White ウサギ及びカニクイザルであった。これらの動物種は通常、医薬品の毒性評価に使用されている。また、TAK-620 の主要代謝物である脱プロピル体の VP 44469 は、げっ歯類、サル及びヒトで生成される。さらに、Dunkin-Hartley 系アルビノモルモットを局所刺激性の評価に用いた。

実施した試験の一覧を 2.6.7.1 に示す。これらの試験で得られたデータから、以下のことが示された。

GLP 下で実施したラット（26 週間）及びサル（52 週間）の反復経口投与毒性試験で認められた主な所見は、便性状の変化（軟便／粘液便／下痢）、脱水（サルのみ）、消化管における粘膜過形成などの病理組織学的変化及び赤血球系パラメータの低値であり、これらはいずれも回復性又はその傾向を示した。サルにおける無毒性量（NOAEL）は確立されず、検討した最低用量である 100 mg/kg/日未満であった。ラットを用いた 26 週間試験の NOAEL は 25 mg/kg/日であった。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）に関して、ラットにおける NOAEL 及び最小毒性量（LOAEL）での AUC は、ヒト治療用量での AUC を下回ったが、サルの 100 mg/kg/日で、非結合型濃度に基づく AUC はヒト治療用量におけるそれよりもわずかに（約

2 倍）高かった。さらに、主な毒性所見は投与中止により回復性を示すか、臨床的にモニタリングが可能なものであった。

TAK-620 は、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）で変異原性を示さず、in vivo のラット骨髄小核試験で、1,200 mg/kg の極めて高い用量まで単回経口投与すると毒性を示したが、染色体異常誘発性を示さなかった。マウスリンフォーマチミジンキナーゼ（*Tk*）試験で、TAK-620 は代謝活性化系の非存在下で弱い染色体異常誘発性を示したが、Ames 試験及び in vivo ラット小核試験の結果が陰性であったことを考慮すると、試験データの重み付けから、TAK-620 に遺伝毒性はないと判断された。

ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、TAK-620 に発がん性は認められなかった。マウスを用いた 2 年間のがん原性試験では、最高用量である 150 mg/kg/日群の雄において、複数組織での血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度に増加が認められた。この発現頻度増加は 75 mg/kg/日以下の群では認められず、75 mg/kg/日での非結合型濃度に基づく AUC は、臨床での非結合型濃度に基づく AUC の約 2 倍高かった。CMV 感染の治療のため、TAK-620 は最長 24 週間の臨床試験で評価されており、上述の 104 週間投与した雄マウスにおける血管肉腫等の発現頻度増加は、臨床試験と投与期間が異なる状況で認められている。また、この雄マウスにおける血管肉腫の発現頻度（12.9%）は CD-1 マウスで報告された背景データの範囲（12%）をわずかに超えるものであり、104 週間投与したときの雌マウス及び雌雄ラットでは影響がなかったこと、遺伝毒性試験で陰性であったこと、さらにマウスに比べてヒトにおける自然発生性の血管肉腫の発現頻度は極めて低く（<0.001%）、血管肉腫の発現様式に種差があると報告されていること[1]を考慮すると、この雄マウスにおける血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度増加は、ヒトでのリスクに対して明確な外挿性を示すものではない。

ラットにおける受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験において、100 mg/kg/日以上で精子直線速度の低下、生存胎児数の減少、早期吸収胚数及び着床後胚死亡の増加が認められた。しかし、最高用量 400 mg/kg/日群においても受胎能及び生殖能に TAK-620 の影響は認められず、同じく胎児の骨格、外表及び内臓観察においても異常及び変異は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、最高用量 100 mg/kg/日群において胚・胎児の生存並びに胎児の骨格、外表及び内臓に異常及び変異は認められず、TAK-620 はラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかったと結論づけられた。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験では、150 mg/kg/日以上の群で、母動物によるケア不良のために出生児の生存率の低下及び身体的発達指標の遅延を伴う体重増加抑制が認められた。しかし、これらの出生児のその後の受胎能及び交尾行動並びに妊娠維持能及び生存児出産能は、TAK-620 の影響を受けなかった。GLP 下で実施した幼若ラットを用いた 2 つの毒性試験において、TAK-620 を生後日数（PND）7～34 まで投与したとき、成熟動物では観察されていない新たな毒性はみられず、各試験の最高用量が NOAEL と考えられた。

TAK-620 の製造工程における実際の不純物及び潜在的不純物について、ICH ガイドライン M7(R1)に従って変異原性を評価し、クラス 1(変異原性発がん物質)に分類された *不純物G（別名 [redacted]）は、許容 1 日摂取量以下で管理されている。

TAK-620 はニュートラルレッド取込み光毒性試験において、最高濃度 100 µg/mL まで光毒性を示さなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

TAK-620（57 mg）をウサギに投与したとき、眼に刺激性を示したが、TAK-620 をラット（2,000 mg/kg）、ウサギ（500 mg）又はモルモット（1% w/v）の皮膚に局所適用したとき、刺激性を示さなかった。また、TAK-620 を最高用量 100 mg/kg/日でラットに投与したとき、免疫毒性を示さなかった。

ヒトに TAK-620 400 mg を 1 日 2 回（BID）投与したときの TAK-620 及び VP 44469 の曝露量に対する各毒性試験の NOAEL／LOAEL における TAK-620 及び VP 44469 の曝露量の比を表 2.6.6.10-1 及び表 2.6.6.10-2 に示す。ラット及びサルにおいて、TAK-620 の曝露量は VP 44469 よりも高かった。

結論として、TAK-620 の非臨床毒性プロファイルは、既存の抗 CMV 薬に難治性の臓器移植（造血幹細胞移植も含む）後の CMV 感染症に対する治療薬としての TAK-620 の経口投与による臨床での使用を裏付けるものと考えられる。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

CD-1 マウス及び Sprague-Dawley ラットを用いて GLP 下で実施した単回経口及び静脈内投与毒性試験で TAK-620 の急性毒性及び忍容性を評価した（表 2.6.6.2-1）。

表 2.6.6.2-1　単回投与毒性試験

試験の種類	投与経路	動物数	投与量（mg/kg）	GLP	添付資料番号
CD-1 マウス					
マウスを用いた単回経口投与毒性試験	強制経口	雌雄各 5 匹／群	250、500、1,000	適用	4.2.3.1-1
マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験	静脈内	雌雄各 5 匹／群(a)	25、37.5、43.75、50（雄） 37.5、43.75、50、62.5（雌）	適用	4.2.3.1-2
Sprague-Dawley ラット					
ラットを用いた単回経口投与毒性試験	強制経口	雌雄各 5 匹／群	1,000、1,500、2,000	適用	4.2.3.1-3
ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験	静脈内	雌雄各 5 匹／群(b)	75、100、150、175、200（雄） 50、75、87.5、100（雌）	適用	4.2.3.1-4

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
(a) 25 mg/kg 群の雄（1 匹／群）を除く。
(b) 150 及び 175 mg/kg 群の雄（1 匹／群）を除く。

2.6.6.2.1 マウス

2.6.6.2.1.1 CD-1 マウスを用いた単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-1（評価）

CD-1 マウス（雌雄各 5 匹／群）に、クエン酸及び塩酸含有媒体で調製した TAK-620 を、250、500 又は 1,000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した（2.6.7.5）。投与後 14 日間、マウスを観察した。

投与日又は投与 1 日後に、TAK-620 に関連した死亡が、500 mg/kg 群の雄 2 匹及び雌 2 匹並びに 1,000 mg/kg 群の雄 5 匹及び雌 4 匹に認められた。別の雌 2 匹（500 mg/kg 群 1 匹及び 1,000 mg/kg 群 1 匹）の死亡は投与過誤によるものと考えられた。一般状態所見として、活動

性低下が 500 mg/kg 以上の群の全動物に認められた。また、虚脱が 500 mg/kg 群の雌雄各 1 匹及び 1,000 mg/kg 群の全動物に認められた。さらに、痙攣が 1,000 mg/kg 群の雄 3 匹及び雌 2 匹で、また異常発声、あえぎ呼吸及び失調性歩行が 1,000 mg/kg 群の一部のマウスで投与日に散見された。

死亡動物又は 14 日間の観察期間終了時に剖検した動物に、投与に関連した肉眼所見は認められなかった。

2.6.6.2.1.2 CD-1 マウスを用いた単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-2（評価）

CD-1 マウス（雌雄各 5 匹／群）に、クエン酸及び水酸化ナトリウム含有媒体で調製した TAK-620 を、雄は 37.5、43.75 又は 50 mg/kg、雌は 37.5、43.75、50 又は 62.5 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（2.6.7.5）。また、別の雄 1 匹に TAK-620 の 25 mg/kg を単回静脈内投与した。投与後 14 日間、マウスを観察した。

投与日に 37.5 mg/kg 以上の群で死亡が認められた（37.5 mg/kg 群の雄 3 匹、43.75 mg/kg 群の雄 2 匹及び雌 1 匹、50 mg/kg 群の雄 5 匹及び雌 1 匹並びに 62.5 mg/kg 群の雌 5 匹）。一般状態所見として、37.5 mg/kg 以上の群で間代性痙攣、失調性歩行及びあえぎ呼吸が認められ、努力性呼吸、虚脱、横臥位、活動性低下及び眼瞼下垂も散見された。投与後 2 時間以内及びその後 14 日間の観察期間を通じて、生存動物はいずれも正常であった。死亡動物又は 14 日間の観察期間終了時に剖検した動物に、投与に関連した肉眼所見は認められなかった。

2.6.6.2.2 ラット

2.6.6.2.2.1 Sprague-Dawley ラットを用いた単回経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-3（評価）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 5 匹／群）にクエン酸及び塩酸含有媒体で調製した TAK-620 を、1,000、1,500 又は 2,000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した（2.6.7.5）。投与後 14 日間、ラットを観察した。

投与日又は投与 1 日後に 1,000 mg/kg 群の雄 1 匹及び 1,500 mg/kg 以上の群の全動物が死亡した。死亡前の一般状態所見として、流涎及び活動性低下がほとんどの動物で、虚脱が 1,000 mg/kg 群の雄 1 匹、1,500 mg/kg 群の雄 5 匹及び雌 4 匹並びに 2,000 mg/kg 群の全動物で認められた。1,500 mg/kg 以上の群では、努力性呼吸、振戦及び軟便も散見された。死亡動物の剖検では、白色又は透明な粘稠性物質及び／又は黄色の塊状内容物が胃及び腸管内に認められた。また、肺のスポンジ状変化が 2,000 mg/kg 群の全動物及び 1,500 mg/kg 群の雄 2 匹で認められた。肺での黄色又は褐色の領域が 2,000 mg/kg 群の 10 匹中 3 匹及び 1,500 mg/kg 群の雄 1 匹に認められ、心臓では出血及び右心房肥大が 1,500 mg/kg 群の 10 匹中 5 匹に認められた。

1,000 mg/kg 群の生存動物でみられた投与に関連した一般状態所見は、投与日に認められた流涎、活動性低下及び肛門性器部の被毛の汚れのみであり、14 日間の観察期間終了時に剖検した動物に肉眼所見は認められなかった。

2.6.6.2.2.2 Sprague-Dawley ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.1-4（評価）

Sprague-Dawley ラット（雌雄各 5 匹／群）に、クエン酸及び塩酸含有媒体で調製した TAK-620 を、雄は 75、100 又は 200 mg/kg、雌は 50、75、87.5 又は 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（2.6.7.5）。また、別の雄 2 匹（1 匹／群）に、TAK-620 を 150 又は 175 mg/kg の用量で単回静脈内投与した。投与後 14 日間、ラットを観察した。

TAK-620 を静脈内投与したとき、87.5 mg/kg 以上のすべての群で投与 2 日後までに死亡が認められた（87.5 mg/kg 群の雌 1 匹、100 mg/kg 群の雄 2 匹及び雌 5 匹並びに雄の 150 mg/kg 以上の群の全動物）。死亡及び生存動物の投与日における一般状態所見として、失調性歩行が 200 mg/kg 群の雄 3 匹を除く全動物で、虚脱及び／又は努力性呼吸が 75 mg/kg 以上の群で、活動性低下が 100 mg/kg 以下の群で、あえぎ呼吸及び間代性痙攣が 200 mg/kg 群で、並びに浅呼吸及び強直性痙攣が 75、87.5 及び 100 mg/kg 群で認められた。

剖検所見は早期死亡動物でのみ認められ、主要な所見として、大腸の赤色／褐色／緑色内容物及び胃の淡赤色内容物が 100 mg/kg 群で、暗赤色肺及び肺のスポンジ状変化が 100 mg/kg 以上の群で、また両側の腎臓のうっ血及び膵臓の軽度出血が 100 mg/kg 群の雄 1 匹で認められた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

GLP 下で実施した反復経口投与毒性試験において、CD-1 マウスで 13 週間、Sprague-Dawley ラット又は Han Wistar ラットで 26 週間及びカニクイザルで 52 週間の最長投与期間を設定し、TAK-620 の全身毒性を評価した。これらの試験の実施前に、マウスでは 14 日間、ラット及びサルでは 28 日間の用量設定毒性試験を非 GLP 下で実施した。

用量設定毒性試験では、クエン酸緩衝液を媒体として使用したマウスの試験を除き、TAK-620 を 0.5%メチルセルロース液で調製した。しかし、全身曝露量にばらつきがあったことから、その後の GLP 下で実施した試験では TAK-620 をクエン酸緩衝液（クエン酸一水和物、水酸化ナトリウム及び／又は塩酸）を媒体として調製した。

ラットの反復投与毒性試験では Sprague-Dawley ラット及び Han Wistar ラットを用いた。ラットの系統間で全身曝露量及び主要標的臓器所見が類似していたため、2 系統のラットを使用したことは全体的な安全性評価に影響を及ぼさないと判断した。反復投与毒性試験において評価したパラメータは、一般状態所見（毒性学的及び薬理学的徴候）、体重、摂餌量、TK、臨床病理所見（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、剖検所見、器官重量及び病理組織学的所見であった。ラット及びサルでは眼科学的検査、サルでは心電図検査も実施した。

用量設定毒性試験を含むすべての反復投与毒性試験の概要を表 2.6.6.3-1 に示す。ヒトに TAK-620 400 mg BID を投与したときの TAK-620 及び主要代謝物 VP 44469 の曝露量に対する各毒性試験の NOAEL／LOAEL における TAK-620 及び VP 44469 の曝露量の比を表 2.6.6.10-1 及び表 2.6.6.10-2 に示す。全身曝露量のデータが得られている非臨床試験において、ラット及びサルの TAK-620 の曝露量は VP 44469 よりも高かった。

表 2.6.6.3-1　反復投与毒性試験

試験の種類	投与経路	動物数	投与量（mg/kg/日）	GLP	添付資料番号
マウス					
CD-1 マウスを用いた 14 日間経口投与用量設定毒性試験	強制経口	雌雄各 4 匹／群	Week 1：0、250、350、500 Week 2：0、500、700、1,000	非適用	4.2.3.2-1
CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験及び 12 週間回復性試験	強制経口	雌雄各 10 匹／群（主試験） 雌雄各 6 匹／群（回復性試験） 雌雄各 8 又は 48 匹／群（TK 試験）	0、50、150、300、500	適用	4.2.3.2-2
ラット					
Sprague-Dawley ラットを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験	強制経口	雌雄各 4 匹／群（主試験、TK も実施）	0、100、200、400	非適用	4.2.3.2-3
Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験及び 17 日間回復性試験	強制経口	雌雄各 10 匹／群（主試験） 雌雄 5 匹／群（対照群及び高用量群）（回復性試験） 雌雄各 12 匹／群（TK 試験）	0、100、200、400	適用	4.2.3.2-4
Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験	強制経口	雌雄各 16 匹／群（主試験） 雌雄各 8 匹／群（対照群及び高用量群）（回復性試験） 主試験群の雌雄各 2 匹／群／採血時点により TK 実施	0、25、100、400	適用	4.2.3.2-5
サル					
カニクイザルを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験及び 39 日間回復性試験	強制経口	雌雄各 2 匹／群（うち雌雄各 1 匹／群を回復性試験に使用）	0、20、60、180（0、10、30、90 BID）	非適用	4.2.3.2-6
カニクイザルを用いた 30 日間経口投与毒性試験及び 14 日間回復性試験	強制経口	雌雄各 3 匹／群（主試験） 雌雄各 2 匹／群（対照群及び高用量群）（回復性試験）	0、20、60、180（0、10、30、90 BID）	適用	4.2.3.2-7
カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験	強制経口	雌雄各 4 匹／群（主試験） 雌雄各 2 匹／群（対照群及び高用量群）（回復性試験）	Week 1～3：0、50、100、200（0、25、50、100 BID） Week 4～26：0、100、200、400（0、50、100、200 BID）	適用	4.2.3.2-8
カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験及び 4 週間又は 8 週間の回復性試験	強制経口	雌雄各 4 匹／群（主試験） 雌雄各 2 匹（対照群及び高用量群）並びに雄 1 匹及び雌 2 匹／群（中用量群）（回復性試験）	0、100、200、400（0、50、100、200 BID） 高用量群は 10 週間の投与後に 4 週間休薬、その後、Week 14 に 300（150 BID）まで減量	適用	4.2.3.2-9

BID：1 日 2 回、GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、TK：トキシコキネティクス

2.6.6.3.1 マウス

2.6.6.3.1.1 CD-1 マウスを用いた 14 日間経口投与用量設定毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-1（参考）

本試験は非 GLP 下で実施した。CD-1 マウス（雌雄各 4 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.6±0.3）で調製した TAK-620 を、0（対照）、250、350 又は 500 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、7 日間強制経口投与した。しかし、TAK-620 に関連した一般状態所見が認められなかったため、続く 7 日間（Day 8～14）では各用量を 2 倍にして投与した（500、700 及び 1,000 mg/kg/日）。以下、用量は 500、700 及び 1,000 mg/kg/日として示す（2.6.7.6）。

Day 8 の 1,000 mg/kg/日の 1 回目の投与後、雌 1 匹が死亡した状態で発見され、雄 2 匹が瀕死状態となり剖検されたため、この群では投与を中止した。また、700 mg/kg/日群の雌 1 匹及び雄 1 匹が、それぞれ Day 9 及び 14 に死亡した。500 mg/kg/日群では死亡は認められなかった。死亡したマウスにおける一般状態所見は、呼吸不整、失調性歩行、活動性低下、半眼、体表温低下、被毛粗剛及び横臥位であった。これらの症状は、700 mg/kg/日群の雌 1 匹でも Day 15 の計画剖検時に認められた。その他の一般状態所見として、呼吸音、呼吸不整、透明な口腔分泌物及び被毛粗剛が 500 mg/kg/日群の雄 1 匹及び雌 1 匹で Day 10 以降に認められた。試験期間中に雌雄とも体重に顕著な変化は認められなかった。この試験では、病理組織学的検査は実施しなかった。

Week 2 に 700 mg/kg/日以上の群で死亡が認められたことから、500 mg/kg/日を最大耐量とした。被験物質に関連した一般状態所見は、Week 1 に 500 mg/kg/日を投与した動物では認められなかったが、Week 1 の 250 mg/kg/日を Week 2 に 500 mg/kg/日に変更した群では Week 2 に認められた。

2.6.6.3.1.2 CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-2（評価）

本試験は GLP 下で実施した。CD-1 マウスに、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.6±0.3）で調製した TAK-620 を、0（対照）、50、150、300 又は 500 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、13 週間強制経口投与した（2.6.7.7）。主試験群は雌雄各 10 匹／群とし、12 週間の回復性評価用に別途雌雄各 6 匹／群を設けた。TK 試験群として、対照群に雌雄各 8 匹並びに 50、150、300 及び 500 mg/kg/日群にそれぞれ雌雄各 48 匹／群を設け、Day 1 及び Week 13（500 mg/kg/日群では Day1 及び 17）の TK を評価した。この試験は、がん原性試験の用量設定試験として実施した（2.6.6.5.1）。

500 mg/kg/日群では、死亡が主試験群の雄 6 匹（Day 6～15）及び雌 9 匹（Day 3～72）並びに TK 試験群の雄 9 匹（Day 2～17）及び雌 7 匹（Day 9～16）で認められたため、回復性評価用に残した雌雄各 6 匹を除き、この群の動物を計画よりも早期に剖検した。この雌雄各 6 匹については、他群の回復群と同時期に剖検した。300 mg/kg/日群では 6 匹が死亡し、その内訳は主試験群の雌 1 匹（Day 83）並びに TK 試験群の雄 4 匹及び雌 1 匹（Day 21～74）であった。死亡動物又は瀕死のために剖検した動物で認められた一般状態所見として、糞量減少、呼吸不整、呼吸音、努力性呼吸、透明な口腔分泌物、被毛粗剛及び頭部振戦が認められ、500 mg/kg/日群では活動性低下も認められた。300 又は 500 mg/kg/日群の生存動物では、円背

位、糞量減少、半眼、呼吸不整、透明な口腔分泌物及び被毛粗剛が認められた。投与期間中の 50 及び 150 mg/kg/日群、並びに回復期間中のいずれの用量においても、被験物質に関連した一般状態所見は認められなかった。投与及び回復期間中、いずれの群においても、体重、摂餌量及び飲水量に被験物質に関連した影響は認められなかった。

臨床病理パラメータでは、300 mg/kg/日以上の群で血小板数及び網状赤血球数（絶対値）の軽度高値、500 mg/kg/日群の雄でアルカリホスファターゼの軽微高値、300 mg/kg/日以上の群の雄で総ビリルビンの軽微高値が認められた。血液学的検査及び血液生化学的検査の所見は、いずれも回復期間中に回復した。

器官重量及び病理組織学的検査では、300 mg/kg/日群の雌雄で肝相対重量の増加が認められ、300 mg/kg/日群の雄及び 500 mg/kg/日群の雌雄では軽微～中等度の小葉中心性肝細胞肥大を伴っていた。300 mg/kg/日群の雌では脾臓相対重量の増加も認められ、脾臓造血のわずかな増加を伴っていた。器官重量の変化はいずれも回復期間中に回復した。消化管における病理組織学的所見として、500 mg/kg/日群の雄 1 匹及び雌 2 匹で盲腸及び結腸における軽微～重度のびらん／潰瘍、粘膜過形成、浮腫及び炎症が認められた。このうち雄では前胃にも軽微なびらん／潰瘍が認められ、雌 1 匹では十二指腸の軽度なびまん性粘膜過形成及び腺胃の軽微なびらん／潰瘍も認められた。300 mg/kg/日以下の群では、消化管に被験物質に関連した所見は認められなかった。すべての所見は回復期間中に回復した。

TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量（AUC_{24}）はほぼ用量に比例して増加し、明らかな性差及び蓄積はなかった。TAK-620 の曝露量は、ほぼすべての時点で VP 44469 の曝露量よりも高かった（2.6.4.3.3.1.1）。Week 13 の TK 結果を表 2.6.6.3-2 に要約する。

結論として、TAK-620 を CD-1 マウスに経口投与したとき、300 mg/kg/日以上の用量で毒性と判断される一般状態所見及び死亡が認められた。無影響量は 150 mg/kg/日であり、この用量における雌雄平均の TAK-620 の最高血漿中濃度（C_{max}）は 19.8 µg/mL、AUC_{24} は 102.1 h*µg/mL であった（表 2.6.6.3-2）。

表 2.6.6.3-2　CD-1 マウス 13 週間毒性試験の Week 13 における TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	50	150 (a)	300	50	150 (a)	300
分析対象物質	TAK-620					
C_{max}（µg/mL）	7.45	19.7 (a)	26.7	6.93	19.9 (a)	28.9
AUC_{24}（h*µg/mL）	34.1	99.2 (a)	279	27.9	105 (a)	407
分析対象物質	VP 44469					
C_{max}（µg/mL）	4.79	11.6 (a)	19.0	2.79	6.94 (a)	9.66
AUC_{24}（h*µg/mL）	35.0	143 (a)	230	13.8	39.4 (a)	145

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a)　無影響量での曝露量

2.6.6.3.2 ラット

2.6.6.3.2.1 Sprague-Dawley ラットを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-3（参考）

本試験は用量設定試験として非 GLP 下で実施した。Sprague-Dawley ラット（雌雄各 4 匹／群、TK も実施）に、0.5%メチルセルロース液で調製した TAK-620 を、0（対照）、100、200

又は 400 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg として、1 日 1 回、28 日間強制経口投与した（2.6.7.6）。

被験物質に起因した一般状態所見として、すべての用量で流涎が認められ、Day 1 に発現後、試験期間を通じて持続した。また、軟便が 400 mg/kg/日群の雄 2 匹に認められた。体重、血液生化学的パラメータ、器官重量及び剖検所見に被験物質に関連した影響は認められなかった。ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の低値を特徴とする軽微な貧血が 400 mg/kg/日群で認められた。病理組織学的検査では、400 mg/kg/日群の雄 4 匹中 3 匹及びすべての雌で、軽微～中等度の盲腸の細胞成熟停止がみられ、これは杯細胞数の増加、陰窩上皮細胞の成熟低下及び盲腸粘膜細胞の有糸分裂像の増加を特徴としていた。

Day 25/26 の TAK-620 の曝露量は雌の方が雄よりも約 2 倍高く、反復投与による蓄積が認められた（2.6.4.3.3.2.1）。Day 25/26 の TK 結果を表 2.6.6.3-3 に要約する。

結論として、最高用量の 400 mg/kg/日での TAK-620 に関連した影響は、軽微な貧血及び盲腸の病理組織学的所見のみであった。

表 2.6.6.3-3　Sprague-Dawley ラット 28 日間用量設定毒性試験の Day 25/26 における TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	100	200 (a)	400	100	200 (a)	400
C_{max}（μg/mL）(b)	4.10	7.49 (a)	9.37	7.26	15.24 (a)	17.34
AUC_{24}（h*μg/mL）(b)	53.80	97.82 (a)	128.30	100.46	204.30 (a)	238.91

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
Day 25 の投与後 0 及び 2 時間並びに Day 26 の投与後 6 時間に血漿検体を採取した。
(a) 無毒性量での曝露量
(b) 本報告書では、C_{max}及びAUC_{24}はそれぞれ μM 及び h*μM の単位で報告されていたが、TAK-620 の分子量（376.24 g/mol）を用いて、本表中の単位に変換した。

2.6.6.3.2.2 Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-4（評価）

本試験は GLP 下で実施した。Sprague-Dawley ラット（雌雄各 10 匹／群）に、水酸化ナトリウム（0.1 N、対照群）又は塩酸（0.1 N、TAK-620 群）を加えたクエン酸緩衝液で調製した TAK-620 を、0（対照）、100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、34 日間又は 35 日間強制経口投与した（2.6.7.7）。対照群及び 400 mg/kg/日群には雌雄各 5 匹／群を追加し、投与期間終了後に 17 日間の回復期間設けて回復性を評価し、さらに別の雌雄各 12 匹／群で Day 3 及び 30 の TK を評価した。

被験物質に関連した死亡は認められなかった。100 mg/kg/日群の雌 1 匹、200 mg/kg/日群の雄 2 匹及び 400 mg/kg/日群の雄 1 匹の死亡は、いずれも投与過誤によるものであった。TAK-620 各群で投与期間中に認められた主な一般状態所見は、流涎及び便性状の変化であった。これらの症状は投与開始後 3 日以内に発現し、投与期間中持続したが、回復期間の Day 2 までに消失した。また、肛門性器部の汚れが 200 mg/kg/日群の雌 3 匹及び 400 mg/kg/日群の雌 4 匹で Day 19 から認められたが、発現頻度は試験期間中に減少し、回復期間の Day 14 までに消失した。体重、摂餌量、尿検査及び眼科学的検査に被験物質に関連すると考えられる変化は認められなかった。血液学的検査では、総白血球数、単球数及び網状赤血球数の高値

が、主に 200 及び 400 mg/kg/日群の雌雄に認められた。これらの発現頻度は用量依存的であったが、値は概ね試験施設の背景データの範囲内であった。また、好中球数の高値が 400 mg/kg/日群の雌雄及び 100 mg/kg/日群の雌 1 匹で認められた。400 mg/kg/日群の雌 1 匹における好中球及び単球の変化を除き、ほとんどの血液学的変化は回復期間中に消失した。血液生化学的検査では、総ビリルビンの高値（最大 76%）が 200 及び 400 mg/kg/日群の雌で認められたが、回復期間中に消失した。

器官重量では、副腎重量の増加が TAK-620 各群の雌雄で認められた。雌では、脾臓重量の増加が TAK-620 各群で、また肝重量の軽度な増加が 200 及び 400 mg/kg/日群で認められた。脾臓重量の増加は脾臓における赤血球増生に起因する可能性がある。400 mg/kg/日群の雌 5 匹中 3 匹の肝重量増加を除き、これらの変化は回復期間終了までに消失した。

剖検時の肉眼所見として、粘液性変色内容物を伴う盲腸の軽微～中等度の膨満が TAK-620 各群の一部の動物で認められ、十二指腸及び結腸の中等度の膨満も認められた。病理組織学的検査では、雌雄の盲腸、結腸及び十二指腸、並びに雌の脾臓及び肝臓に所見が認められた。盲腸の粘膜過形成（軽微～軽度）、結腸の粘膜過形成（軽微）及び十二指腸の絨毛過形成が TAK-620 各群で認められ、結腸では粘膜細胞数の減少も認められた。また、中等度の脾臓の赤血球増生が 400 mg/kg/日群の雌で認められ、これは同群の雌の肝臓でみられた軽微な赤血球増生と関連した可能性がある。すべての病理組織学的所見は回復期間終了時に完全に消失した。

全身曝露量の増加はすべての用量範囲でほぼ用量比例性を示し、雌の曝露量は雄よりも高く、反復投与による蓄積が認められた（2.6.4.3.3.2.2）。Day 30 の TK 結果を表 2.6.6.3-4 に要約する。

結論として、毒性と考えられる消化管粘膜過形成が 100 mg/kg/日以上の用量で認められたことから、この試験で NOAEL は確立されなかった。LOAEL は 100 mg/kg/日であり、この用量での雄及び雌における TAK-620 の C_{max} はそれぞれ 3.62 及び 7.50 µg/mL、AUC_{24} はそれぞれ 54.3 及び 106.3 h*µg/mL に達した。

表 2.6.6.3-4　Sprague-Dawley ラット 30 日間毒性試験の Day 30 における TK の要約

性		雄			雌	
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	100 (a)	200	400	100 (a)	200	400
C_{max}（µg/mL）	3.62 (a)	8.05	9.73	7.50 (a)	17.01	21.55
AUC_{24}（h*µg/mL）	54.3 (a)	103.5	156.6	106.3 (a)	200.2	348.5

注：投与後 0（投与前）、2、5 及び 8 時間に血漿検体を採取した。AUC_{24} は各時点の平均血漿中濃度から線形台形法により算出した。投与後 0 及び 24 時間の検体には、投与前の検体を用いた。
AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a)　最小毒性量での曝露量

2.6.6.3.2.3 Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-5（評価）

本試験は GLP 下で実施した。Han Wistar ラット（雌雄各 16 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.2～3.5）で調製した TAK-620 を、0（対照）、25、100 又は 400 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、183～185 日間強制経口投与した（2.6.7.7）。対照

群及び高用量群に追加した雌雄各 8 匹／群で、投与期間終了後に 28 日間の回復期間を設けて回復性を評価した。さらに主試験群から採血 1 時点あたり雌雄各 2 匹／群を用い、Day 1、35、91 及び 170 の TK を評価した。

400 mg/kg/日群の雄 1 匹及び雌 4 匹が死亡又は瀕死状態のため剖検されたが、死因は特定されなかった。25 mg/kg/日群の雌 1 匹は、TAK-620 に関連しない脊椎又は骨盤損傷の疑いにより剖検された。投与期間中、TAK-620 各群に認められた主な一般状態所見は流涎であり、概ね投与後に発現し、その頻度は用量依存的に増加した。また、軟便／粘液便及び肛門性器部の汚れが 100 mg/kg/日以上の群で認められ、400 mg/kg/日群での発現頻度は高かった。これらの一般状態所見は回復期間中に消失した。摂餌量の減少を伴わない統計学的に有意な体重増加量の減少（15%～35%）が 100 mg/kg/日以上の群で認められた。これは回復性を示した血清総タンパク及びトリグリセリドの低値を伴っており、消化管障害による二次的な影響であった可能性がある。いずれも回復性を示した飲水量の増加及び統計学的に有意な尿量の増加（尿の比重、クレアチニン及び電解質濃度の低下を伴う）が 100 mg/kg/日以上の群で認められた。先に実施したラット 30 日間試験（2.6.6.3.2.2）では、尿量に被験物質の影響は認められなかったことから、本試験で認められた尿量の増加は、飲水量の増加による二次的な影響であった可能性がある。また、血清尿素窒素及びクレアチニンの低値が 100 mg/kg/日以上の群で認められており、尿量の増加と一致した。血清電解質濃度は変化しなかったことから、腎機能に対する被験物質の影響はないことが示された。病理組織学的検査では、腎皮質の尿細管における色素沈着が対照群及び TAK-620 群で観察され、400 mg/kg/日群の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌で発現頻度及び重症度が高かった。色素沈着の発現頻度及び重症度は回復期間終了時も高かったが、腎機能への影響は認められなかった。主に 100 mg/kg/日以上の群で認められた臨床病理パラメータの変化〔白血球数（主に好中球及びリンパ球）、血小板数、総ビリルビン（赤血球のターンオーバーと一致）、アルブミン／グロブリン比、リン及びアラニントランスアミナーゼの高値、並びに好酸球数、赤血球数、アルカリホスファターゼ、トリグリセリド、総タンパク、カルシウム、アルブミン及びグロブリンの低値を含む〕は統計学的に有意であったが、軽度で経時的な増悪はなく、回復性を示したため、臨床的な意義はないと判断された。

病理組織学的所見として、小腸（十二指腸、回腸及び空腸）における軽微～軽度の粘膜過形成が 400 mg/kg/日群の雌雄に認められた。この所見は回復性を示した。大腸では、軽微～中等度の粘膜過形成が、100 mg/kg/日以上の群の雌及び 25 mg/kg/日以上の群の雄の盲腸、100 mg/kg/日以上の群の雌雄の結腸、並びに 400 mg/kg/日群の雌雄の直腸で認められ、雌では各部位における粘膜リンパ球浸潤の発現頻度が用量依存的に増加した。25 mg/kg/日群の雄で盲腸にのみ認められた粘膜過形成の発現頻度は低く（16 例中 2 例）、その程度も軽微又は軽度であった。高用量群の回復群では、これらの消化管所見は回復期間終了時までに部分的に回復したが、完全には回復しなかった。肝臓では、回復性を示した肝細胞の細胞質変化が 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 400 mg/kg/日群の雌で認められ、これは 400 mg/kg/日群の雌の肝重量増加と関連していた。この所見は代謝酵素の誘導を反映している可能性があると考えられ、肝酵素活性の解析では TAK-620 が雄及び雌においてチトクローム P450（CYP）1A 活性及び CYP2B 活性の弱～中等度の誘導物質であり、雌では CYP3A 活性の誘導物質であることが示唆されている。400 mg/kg/日群の雌で副腎重量がわずかに増加し、400 mg/kg/日群の雌

雄で胸腺重量が減少したが、関連する病理組織学的所見は認められず、これらの変化はストレスに対する非特異的な反応と考えられた。

TAK-620 の全身曝露量は概ね用量の増加に比例しており、反復投与による蓄積が認められた。TAK-620 及び VP 44469 の曝露量は雄より雌の方が高く、TAK-620 の曝露量の方が VP 44469 の曝露量よりも高かった（2.6.4.3.3.2.3）。Day 170 の TK 結果を表 2.6.6.3-5 に要約する。

消化管で認められた病理組織学的所見に基づき、Han Wistar ラットに TAK-620 を 26 週間経口投与した場合の NOAEL は 25 mg/kg/日と考えられた。この用量を投与した雄及び雌における TAK-620 の C_{max} はそれぞれ 1.28 及び 4.39 µg/mL、AUC_{24} はそれぞれ 12.98 及び 26.75 h*µg/mL であった。

表 2.6.6.3-5　Han Wistar ラット 26 週間毒性試験の Day 170 における TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	25 (a)	100	400	25 (a)	100	400
分析対象物質	TAK-620					
C_{max}（µg/mL）	1.28 (a)	4.49	13.64	4.39 (a)	7.62	25.07
AUC_{24}（h*µg/mL）	12.98 (a)	57.10	170.54	26.75 (a)	152.67	331.39
分析対象物質	VP 44469					
C_{max}（µg/mL）	0.05 (a)	0.33	1.16	0.24 (a)	1.20	6.20
AUC_{24}（h*µg/mL）	ND	2.00	18.97	2.98 (a)	19.28	107.31

本試験では血清中薬物濃度を測定した。
AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、h：時間、ND：定量可能な検体数が不十分であったため算出せず、TK：トキシコキネティクス
(a) 無毒性量での曝露量

2.6.6.3.3 サル

2.6.6.3.3.1 カニクイザルを用いた 28 日間経口投与用量設定毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-6（参考）

本試験は用量設定試験として非 GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 2 匹／群）に、0.5%メチルセルロース液で調製した TAK-620 を、0（対照）、10、30 又は 90 mg/kg の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、経鼻胃管を用いて 28 日間、約 6 時間間隔で BID 投与した（総投与量は 0、20、60 又は 180 mg/kg/日）（2.6.7.6）。BID 投与は臨床での投与レジメンを反映している。対照群には 0.5%メチルセルロース液を 10 mL/kg で BID 投与した。投与期間終了後、雌雄各 1 匹／群を Day 29 に剖検し、残りの動物で 39 日間の回復期間を設けて回復性を評価した。

試験期間中に死亡は認められなかった。TAK-620 の投与中又は投与直後に嘔吐が散見されたが、これは被験物質の好ましくない味によるものと考えられた。180 mg/kg/日群の雄 1 匹のみで、投与期間中に体重が減少したが、回復期間中に回復した。

摂餌量、眼科学的検査、心電図、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に被験物質に関連した影響は認められなかった。

180 mg/kg/日群では、被験物質に起因すると考えられるヘモグロビン、ヘマトクリット及び総赤血球数の低値並びに網状赤血球数の高値が認められたが、回復性が認められた。高用量群の回復性評価動物 2 匹では、網状赤血球数の高値が回復期間中にも認められたが、回復期間終了時までにほぼ投与開始前の値にまで回復した。

TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量を Day 3 及び 23 に測定した。Day 3 及び 23 で、60 mg/kg/日までの用量では用量に比例した TAK-620 の曝露量の増加がみられたが、60～180 mg/kg/日までの用量では用量比を下回っており、AUC は Day 23 でわずかに減少した。VP 44469 の AUC は、TAK-620 の AUC の約 10%であった。TAK-620 及び VP 44469 の濃度が、180 mg/kg/日群で雌の方が低かったことを除いて、曝露量に一貫した性差は認められなかった（2.6.4.3.3.4.1）。Day 23 の TK 結果を表 2.6.6.3-6 に要約する。

結論として、カニクイザルに TAK-620 を 28 日間経口投与したとき、180 mg/kg/日の用量で赤血球系パラメータの変化が認められたが、その他には被験物質に関連する明らかな影響は認められなかった。

表 2.6.6.3-6　カニクイザル 28 日間用量設定毒性試験の Day 23 における TK の要約（雌雄平均値）

	TAK-620			VP 44469		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	20	60	180	20	60	180
C_{max}（μg/mL）	2.7	9.9	12.2	0.2	0.7	1.3
AUC_8（h*μg/mL）	10.2	33.6	50.3	0.5	2.7	5.9
[AUC_{24}] (a)	[20.4]	[67.2]	[100.6]	[1.0]	[5.4]	[11.8]

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_8：投与後 0 から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a)　推定 AUC_{24} は、2×AUC_8 として計算した。

2.6.6.3.3.2 カニクイザルを用いた 30 日間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-7（評価）

本試験は GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 3 匹／群）に、クエン酸／水酸化ナトリウム（TAK-620 の 20 又は 60 mg/kg/日群）又はクエン酸／塩酸（同 180 mg/kg/日群）で調製した TAK-620 を、0（対照）、10、30 又は 90 mg/kg の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、約 6 時間間隔の BID 投与（総投与量は 0、20、60 又は 180 mg/kg/日）により、30 日間強制経口投与（又は経鼻胃管を用いて投与）した（2.6.7.7）。対照群にはクエン酸／水酸化ナトリウム混液を 10 mL/kg で BID 投与した。また、対照群及び 180 mg/kg/日群に追加した雌雄各 2 匹／群で、投与期間終了後に 14 日間の回復期間を設けて回復性を評価した。

試験期間中に死亡は認められず、体重、眼科学的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査に被験物質に関連した影響は認められなかった。副腎の絶対及び相対重量の用量依存的な減少がみられたが、統計学的に有意ではなく、関連する病理組織学的所見も認められなかった。

TAK-620 の全身曝露量を Day 2 及び 27 に測定した。TAK-620 の AUC はほぼ用量に比例して増加し、Day 27 の AUC は 20 及び 60 mg/kg/日群では Day 2 よりも高かったが、180 mg/kg/日群では Day 2 と同程度であった。曝露量に明らかな性差は認められなかった（2.6.4.3.3.4.2）。Day 27 の TK 結果を表 2.6.6.3-7 に要約する。

TAK-620 をカニクイザルに 30 日間経口投与したとき、180 mg/kg/日まで毒性所見は認められなかったため、NOAEL は 180 mg/kg/日と判断した。この用量での TAK-620 の C_{max} 及び AUC_8（雌雄平均値）はそれぞれ 6.65 μg/mL 及び 29.2 h*μg/mL であった。

表 2.6.6.3-7　カニクイザル 30 日間毒性試験の Day 27 における TK の要約（雌雄平均値）

	TAK-620		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	20	60	180 (a)
C_{max}（μg/mL）	0.8	2.4	6.6 (a)
AUC_8（h*μg/mL）	4.5	12.3	29.2 (a)
[AUC_{24}](b)	[9.0]	[24.6]	[58.4] (a)

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_8：投与後 0 から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a) 無毒性量での曝露量
(b) 推定 AUC_{24} は、2×AUC_8 として計算した。

2.6.6.3.3.3 カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-8（評価）

本試験は GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 4 匹／群）に、クエン酸緩衝液（約 pH 2.4）で調製した TAK-620 を 26 週間強制経口投与した。最初の 3 週間は、TAK-620 を 0（対照）、25、50 又は 100 mg/kg の用量で、投与液量 10 mL/kg として、BID 投与した（総投与量は 0、50、100 又は 200 mg/kg/日）。しかし、予想された全身曝露量を下回ったため、Week 4 の時点で各用量を 2 倍にし、残りの試験期間は、TAK-620 を、0（対照）、50、100 又は 200 mg/kg の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、約 6 時間間隔で BID 投与した（総投与量は 0、100、200 又は 400 mg/kg/日、総投与液量は 20 mL/kg/日、以下変更後の投与量を記載）（2.6.7.7）。対照群にはクエン酸緩衝液を 10 mL/kg で BID 投与した。また、対照群及び 400 mg/kg/日群に追加した雌雄各 2 匹／群で、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けて回復性を評価した。

試験期間中に被験物質に関連した死亡は認められなかった。Week 8 に 100 mg/kg/日群の雄 1 匹が死亡発見され、剖検所見として暗色域及び変色を伴うスポンジ状の肺が認められたことから、死因は投与過誤及び／又は逆流した投与液の誤嚥によるものと考えられた。

一般状態所見として、軟便／液状便が 400 mg/kg/日群の全動物で Week 4 から、重症度は低かったが同じ所見が 200 mg/kg/日群で概ね投与 2 又は 3 ヵ月目から認められた。便の異常は投与期間を通して両群で持続し、200 mg/kg/日群の雌 1 匹及び 400 mg/kg/日群の雌雄各 2 匹が便の異常に関連した衰弱、脱水、活動性低下及び削痩を呈した。状態悪化のため、これらの動物に対しては、一般状態が回復するまで概ね 7～14 日間投与を中止し、これを繰り返したため、動物当たり計 11～30 日間の投薬期間中における休薬日が生じた。

体重減少が 200 及び 400 mg/kg/日群の動物で散見されたが、これは便の異常を伴うもので、休薬により回復した。軽度の摂餌量減少が 400 mg/kg/日群で認められた。

眼科学的検査及び心電図検査に被験物質に関連する影響は認められなかった。

被験物質に関連し、回復性が認められた血液学的検査所見として、赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット）の低値が、200 mg/kg/日群の雌及び 400 mg/kg/日群の雌雄で Week 6、13 及び 26 にみられた。これらは、400 mg/kg/日群の雌で Week 6 及び 26 に、同群の雄で Week 26 にみられ、同じく回復性が認められた網状赤血球数の高値と相関していた。網状赤血球数の高値は、200 mg/kg/日群のすべての雌でもみられた。尿検査では、尿中ナトリウムの低値（79%～98%）が、200 mg/kg/日以上の群の雄で Week 6、13 及び 27（Day

183）に、100 mg/kg/日以上の群の雌で Week 13 及び 27 にみられたが、回復性が認められた。血液生化学的パラメータには被験物質に関連した影響は認められなかった。

器官重量では、400 mg/kg/日群の雄及び 200 mg/kg/日以上の群の雌で、体重に対する肝相対重量が投与期間終了時に増加したが、回復性が認められた。投与期間及び回復期間終了時の剖検のいずれにおいても、被験物質に関連した剖検所見は認められなかった。

病理組織学的検査では、軽微～軽度の粘膜過形成が、100 mg/kg/日以上の群の盲腸及び結腸、並びに 200 mg/kg/日以上の群の直腸に認められたが、回復性を評価した 400 mg/kg/日群の雌 1 匹で直腸に軽微な粘膜過形成が引き続きみられたことを除き、回復期間終了までに回復した。

TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量を Day 1 並びに Week 4、12 及び 25/26 に測定した。TAK-620 及び VP 44469 の C_{max} 及び AUC の平均値はいずれもほぼ用量に比例して増加し、蓄積及び性差は認められなかった。TAK-620 の曝露量は VP 44469 の曝露量よりも高かった（2.6.4.3.3.4.3）。Week 26 の TK 結果を表 2.6.6.3-8 に要約する。

結論として、100 mg/kg/日以上の用量で大腸における粘膜過形成の病理組織学的所見が認められたため、本試験では NOAEL は確立されなかった。LOAEL は 100 mg/kg/日であり、この用量で TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{24}（雌雄平均値）はそれぞれ 2.97 µg/mL 及び 41.07 h*µg/mL であった。

表 2.6.6.3-8　カニクイザル 26 週間毒性試験の Week 26 における TK の要約（雌雄平均値）

	TAK-620			VP 44469		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）(a)	50/100(b)	100/200	200/400	50/100(b)	100/200	200/400
C_{max}（µg/mL）	2.97(b)	6.92	11.56	0.54(b)	1.06	1.67
AUC_{24}（h*µg/mL）	41.07(b)	88.86	125.63	6.78(b)	13.06	18.25

本試験では血清中薬物濃度を測定した。
AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a) 投与量は、最初の 3 週間は 50、100 又は 200 mg/kg/日、残りの試験期間は 100、200 又は 400 mg/kg/日とした。
(b) 最小毒性量での曝露量

2.6.6.3.3.4 カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.2-9（評価）

本試験は GLP 下で実施した。カニクイザル（雌雄各 4 匹／群）に、クエン酸緩衝液で調製した TAK-620 を、0（対照）、50、100 又は 200 mg/kg の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、約 6 時間間隔の BID（総投与量 0、100、200 又は 400 mg/kg/日）により、52 週間強制経口投与した（2.6.7.7）。対照群には、クエン酸、水酸化ナトリウム及び脱イオン水を含有する媒体を 10 mL/kg で BID 投与した。なお、最初の 10 週間の投与期間中に 400 mg/kg/日群の動物に持続性の下痢が認められたため、この群では 10 週間の投与後に投与を 4 週間中断し、Week 14 から 300 mg/kg/日（150 mg/kg を BID 投与）に減量して投与を再開した（400/300 mg/kg/日群）。回復性評価のため、対照群及び 400/300 mg/kg/日群には雌雄各 2 匹／群の回復性試験用動物を追加し、また 200 mg/kg/日群には主試験群から雄 1 匹及び雌 2 匹を回復性試験に組み入れ、400/300 mg/kg/日群では Week 36 の投与中止後 4 週間、対照群及び 200 mg/kg/日群では投与期間終了後 8 週間の回復期間を設けた。

下痢及び顕著な体重減少のため、400/300 mg/kg/日群の雄 2 匹及び 200 mg/kg/日群の雄 1 匹を Week 28 までに切迫剖検した。下痢及び軟便は試験期間を通して認められ、その発現頻度及び重症度は用量依存的であった。一部の動物では下痢が持続し、活動性低下、食欲不振、脱水、円背位及び／又は直腸脱も認められたため、高用量群における 4 週間の投与中断以外にも、高用量群を含む TAK-620 の各群で一部の動物に対する投与を一時的に中断した（概して 2 週間まで）。400/300 mg/kg/日群では、重度の下痢の持続及び脱水が認められたため、Week 36 に投与を中止し、主試験群の生存動物を剖検した。回復期間中、下痢及び軟便は回復したか、断続的にのみ認められた。

400/300 mg/kg/日群の雄 2 匹の顕著な体重減少、200 mg/kg/日群の雄 1 匹の顕著な体重減少及び 100 mg/kg/日群の雄 1 匹における投与最終月の体重減少を除き、試験期間中、他の TAK-620 群の各動物の体重は、対照群と同様に維持されたか又はわずかに増加した。

本試験で、被験物質に関連した眼科学的所見及び心電図所見は認められなかった。

血液学的検査では 200 mg/kg/日以上の群で網状赤血球数の高値を伴う赤血球数及びヘマトクリットの低値が、血液生化学検査では 200 mg/kg/日以上の群でトリグリセリドの高値が、尿検査では 400/300 mg/kg/日群で尿量の減少が認められたが、これらのわずかな変動は、頻回の下痢及び脱水が消化管の状態に影響を及ぼしたことに起因する体重減少及び栄養状態変化による二次的なものと考えられた。400/300 mg/kg/日群で認められたアルカリホスファターゼ活性の低下は統計学的に有意であったが、臨床的な意義はないと判断した。

剖検所見として、大腸内の液状内容物が 200 及び 400/300 mg/kg/日群のすべての雄、100 mg/kg/日群の雄 1 匹、400/300 mg/kg/日群のすべての雌並びに 200 mg/kg/日群の雌 1 匹でみられた。液状内容物に相関する病理組織学的所見は認められなかった。この剖検所見は大腸における粘膜過形成がみられた雄で認められる傾向があったが、同じ関連は雌では認められなかった。

器官重量（絶対及び相対値）には被験物質に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg/日以上の群で認められた肝相対重量の増加は、関連する臨床病理所見及び病理組織学的所見が認められなかったことから、被験物質に関連したものではないと考えられた。

病理組織学的所見は、消化管、特に大腸に限定して認められた。盲腸、結腸及び直腸における軽微な粘膜過形成が TAK-620 の各群でみられたが、400/300 mg/kg/日群の雌 1 匹における盲腸及び結腸の軽微な粘膜過形成を除き、回復期間終了までに回復した。

TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量を Day 1 並びに Week 4、12、26 及び 52 に測定した。ただし、400/300 mg/kg/日群では投与の中断のため、また、この群の主試験群動物を Week 36 に剖検したため、Week 12 及び 52 の TK 用検体は入手できなかった。代替として、Week 14 の 300 mg/kg/日群の投与再開時及び Week 36 の投与中止前に TK 用検体を採取した。400/300 mg/kg/日群の TAK-620 の C_{max} の平均値から 100 及び 200 mg/kg/日群に比べて曝露量が増加したことが示されたが、用量比例性は Week 26 にのみ認められた。TAK-620 の AUC は、用量全体で用量比を下回る増加を示した。曝露量は投与期間を通して同一用量内で比較的一致していたが、個体間変動が大きかった。100 及び 200 mg/kg/日群の雄の VP 44469 の AUC は、Day 1 並びに Week 26 及び 52 ではほぼ用量に比例して増加したが、Week 4 では用量を下回って増加した。200 mg/kg/日以下の群の雌の VP 44469 の AUC は用量に伴って増加し、Week 4 及び 52 では用量比例性を示した。400/300 mg/kg/日群の雌雄の VP 44469 の AUC

は概して用量比を下回って増加した。VP 44469 の AUC 及び C_{max} はいずれも雌で雄よりも統計学的に有意に高値となる傾向を示した。VP 44469 の曝露量は、TAK-620 の約 14%～18%であった（2.6.4.3.3.4.4）。Week 52（高用量群では Week 36）の TK 結果を表 2.6.6.3-9 に要約する。

カニクイザルに TAK-620 を 100 mg/kg/日以上の用量で 52 週間経口投与したとき、200 mg/kg/日以上の群で死亡が認められた他、100 mg/kg/日以上の群で下痢、軟便及び脱水の発現頻度が増加し、大腸の粘膜過形成も認められたことから、本試験では NOAEL は確立されなかった。LOAEL は 100 mg/kg/日であり、この用量での TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{24}（雌雄平均値）はそれぞれ 4.5 µg/mL 及び 65.0 h*µg/mL であった。

表 2.6.6.3-9　カニクイザル 52 週間毒性試験の Week 52 における TK の要約（雌雄平均値）

	TAK-620			VP 44469		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	100 (a)	200	400/300 (b)	100 (a)	200	400/300 (b)
C_{max}（µg/mL）	4.52 (a)	9.34	7.92 (c)	0.66 (a)	1.41	1.39 (c)
AUC_{24}（h*µg/mL）	64.99 (a)	108.37	95.03 (c)	9.41 (a)	18.14	17.52 (c)

本試験では血清中薬物濃度を測定した。
AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a) 最小毒性量での曝露量
(b) 10 週間の投与後に 400 mg/kg/日の投与を 4 週間中断し、300 mg/kg/日で投与を再開した。
(c) 忍容性が良好でなかったため、300 mg/kg/日の投与は Week 36 に中止された。この群では Week 52 ではなく Week 36 に TK を実施した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

GLP 下で実施した一連の in vitro 及び in vivo 試験において、TAK-620 の遺伝毒性を評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）で遺伝子突然変異誘発性（変異原性）を、また 3 つのマウスリンフォーマ *Tk* 試験で遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常誘発性を評価し、ラットを用いた in vivo 骨髄小核試験で染色体の構造異常及び数的異常の誘発性を評価した。TAK-620 は Ames 試験で陰性であったが、L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験では、代謝活性化系非存在下で弱い染色体異常誘発性が確認された。In vivo ラット骨髄小核試験で TAK-620 を致死量に極めて近い 1,200 mg/kg まで単回経口投与すると毒性を示したものの、TAK-620 は染色体異常誘発性を示さなかった。一連の試験で得られた全体のエビデンス及び 2 名の外部専門家による独立した評価[2][3]に基づき、TAK-620 に遺伝毒性はないと判断された。

遺伝毒性試験の概要を表 2.6.6.4-1 に示す。

表 2.6.6.4-1　遺伝毒性試験

試験の種類	試験系又は種／系統（数）	S9	投与経路／処理方法	濃度又は用量	GLP	添付資料番号
In Vitro 試験						
細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）	ネズミチフス菌（*Salmonella typhimurium*）（TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株）	±	In vitro プレート法又はプレインキュベーション法	6.5、20.5、65、205.5、650 µg/プレート	適用	4.2.3.3.1-1
マウスリンフォーマ *Tk* 試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	±	In vitro 軟寒天培地アッセイ／S9 非存在下又は S9 存在下で 4 時間	10～200 µg/mL（-S9） 20～200 µg/mL（+S9）	適用	4.2.3.3.1-2
		-	In vitro マイクロタイターアッセイ／S9 非存在下で 3 時間	50～500 µg/mL（Test 1） 50～200 µg/mL（Test 2）	適用	4.2.3.3.1-3
		±	In vitro マイクロタイターアッセイ／S9 非存在下で 24 時間又は S9 存在下で 3 時間	5～150 µg/mL（-S9） 5～200 µg/mL（+S9）	適用	4.2.3.3.1-4
			In Vivo 試験			
骨髄小核試験	ラット／Han Wistar 雌雄各 5 匹／群／時点）（遺伝毒性評価） 雌雄各 3 匹／群（対照群及び高用量群）（血漿中薬物濃度測定）	NA	強制経口／単回	0、400、800、1,200 mg/kg	適用	4.2.3.3.2-1

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、NA：該当せず、S9：ラット肝代謝活性化系（雄性 Sprague-Dawley ラット由来）、*Tk*：チミジンキナーゼ

2.6.6.4.1 In vitro 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）

：添付資料番号 4.2.3.3.1-1（評価）

ネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 を用いる Ames 試験において、6.5、20.5、65、205.5 及び 650 µg/プレートの濃度でプレート法及びプレインキュベーション法を用いて、代謝活性化系（ラット肝 S9）の存在下及び非存在下で TAK-620 の in vitro 変異原性を評価した。本試験は GLP 下で実施した（2.6.7.8）。プレート法では、最高 650 µg/プレートまで処理して変異原性は認められなかった（予備試験では 667 µg/プレート以上で細胞毒性が認められた）。また、プレインキュベーション法では 205.5 µg/プレートまで処理して変異原性は認められなかった（S9 存在下及び非存在下において、650 µg/プレートでは細胞毒性が認められた）。

2.6.6.4.1.2 L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験

：添付資料番号 4.2.3.3.1-2～4（評価）

L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験を GLP 下で 3 試験実施し、TAK-620 の変異原性を評価した。

代謝活性化系（ラット肝 S9）の存在下又は非存在下で、4 時間インキュベーションした軟寒天平板培養法による試験で、TAK-620 の変異原性を評価した（1 回目試験）（4.2.3.3.1-2、

2.6.7.8）。S9 の存在下及び非存在下ともに、30 μg/mL 以上の濃度で重度の細胞毒性が認められた。S9 非存在下では、30～200 μg/mL の濃度で、相対浮遊細胞増殖率の低下を特徴とする用量依存的な細胞毒性が認められた。S9 非存在下では、100 及び 200 μg/mL の濃度で観察された突然変異頻度のわずかな増加（それぞれ約 1.5 倍及び 2.2 倍）は、陽性判定基準を満たさなかったため、判定不能と考えられた。S9 存在下では、20～200 μg/mL の濃度範囲で突然変異頻度の増加が認められた。しかし、これらの値は小さく（2 倍未満）、明確な用量依存関係のある細胞毒性を示したため、S9 存在下では、TAK-620 は変異原性を示さないと判断された。

1 回目試験では、S9 非存在下での結果が判定不能であったことから、2 回目試験を実施した（4.2.3.3.1-3、2.6.7.8）。S9 の非存在下で、37°C で 3 時間、L5178Y 細胞を TAK-620 とインキュベートし、マイクロタイター法を用いて、細胞毒性及び変異原性を評価した。Test 1 では、TAK-620 を 500 μg/mL の濃度まで処理した。統計学的に有意なわずかな突然変異頻度の増加が 200 μg/mL のみで認められたが、200 μg/mL を超える濃度で生存細胞は認められず、生存率は 100 μg/mL での 71%から 200 μg/mL での 6%まで急激に低下した。そのため、Test 2 では、TAK-620 を 50～200 μg/mL の狭い濃度範囲で処理したところ、100～200 μg/mL の濃度で用量依存的な細胞毒性が認められ、125、150 及び 175 μg/mL では統計学的に有意な突然変異頻度の増加が認められた。処理溶液の浸透圧及び pH は、TAK-620 の影響を受けなかった。結論として、代謝活性化系の非存在下において、L5178Y 細胞の *Tk* 遺伝子座で TAK-620 は弱い変異原性を示した。

3 回目試験では、S9 の存在下及び非存在下で、マイクロタイター法を用いて TAK-620 の変異原性を評価した（4.2.3.3.1-4、2.6.7.8）。インキュベーション時間は、S9 非存在下で 24 時間、S9 存在下で 3 時間とした。予備試験で評価濃度範囲を選択し、主試験では S9 非存在下及び存在下でそれぞれ 2 回、計 4 回の Test を実施した（S9 非存在下：5～150 μg/mL 、S9 存在下：5 ～200 μg/mL）。S9 非存在下の Test 1 及び Test 2 において、最高濃度 150 μg/mL では生存細胞が認められず、50 及び 75 μg/mL でも相対生存率が 10%未満に低下した。Test 1 では 15 μg/mL 以上の濃度で、Test 2 では 20 μg/mL 以上の濃度で統計学的に有意な突然変異頻度の増加が認められた。Test 1 及び Test 2 で用量反応性に差が認められたが、Test 1 及び Test 2 とも 50 μg/mL で細胞毒性を示して相対生存率が 7%～9%まで低下し、50 μg/mL での突然変異頻度は対照値の 2～4 倍の範囲であった。S9 存在下の 2 つの Test に一貫性は認められなかった。Test 1 では、5～150 μg/mL の濃度で細胞毒性が認められ、150 μg/mL での相対生存率は 25%であった。75、100 及び 150 μg/mL では突然変異頻度がわずかに増加したが（最大約 2 倍）、細胞毒性に対する明確な用量反応性も関係性もなかった。Test 2 では、5～200 μg/mL の濃度で細胞毒性が認められ、相対生存率は 150 μg/mL で 6%、200 μg/mL で 0%であった。100 μg/mL では薬剤添加後の相対生存率が 36%であったが、その後の浮遊細胞増殖率は低く、さらなる培養及び突然変異頻度の評価はできなかった。評価した最高濃度（75 μg/mL）まで、突然変異頻度の大幅な増加は認められず、75 μg/mL での相対生存率は 42%であった。

以上の 3 回の試験の結論として、マウスリンフォーマ *Tk* 試験において、TAK-620 は S9 非存在下で弱い変異原性を示し、S9 存在下での結果は判定不能であった。また、3 回目の試験のデータから、代謝活性化系の非存在下で主に小さなコロニーの突然変異頻度の増加が認められたため、TAK-620 の弱い染色体異常誘発性が示された。

2.6.6.4.2 In vivo 試験

2.6.6.4.2.1 In vivo ラット骨髄小核試験

：**添付資料番号 4.2.3.3.2-1（評価）**

雌雄 Han Wistar ラット（雌雄各 5 匹／群／時点）に TAK-620 を、0（対照）、400、800、1,200 mg/kg の用量で単回経口投与し、投与 24 及び 48 時間後の骨髄を用いて遺伝毒性を評価した（2.6.7.9）。対照群及び 1,200 mg/kg 群には別途雌雄各 3 匹／群を設け、血漿中薬物濃度を測定した。骨髄は血流が豊富な組織であり、1,200 mg/kg 群の投与 4 時間後における血漿中薬物濃度は、雄で 6.45～12.06 µg/mL、雌で 10.89～13.28 µg/mL であったことから、標的細胞が TAK-620 に曝露されたことが確認された。ラットに最高 1,200 mg/kg の用量で TAK-620 を単回経口投与したとき、小核多染性赤血球の顕著な増加がみられなかったことから、TAK-620 は染色体異常誘発性を有さないことが示された。

2.6.6.4.3 遺伝毒性試験の結論

遺伝毒性試験のデータを総合的に判断すると、TAK-620 は in vivo において意味のある遺伝毒性を示さないと考えられた。十分に認知されバリデートされた試験系である Ames 試験の結果から、遺伝子突然変異エンドポイントについて TAK-620 は陰性であった。L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験で認められた、主に小さなコロニーの突然変異頻度の増加という反応から、点突然変異ではなく染色体異常誘発性及び染色体損傷作用を反映する弱い作用が示唆された。3 回の試験で突然変異頻度の上昇に再現性は認められなかったものの、統計学的に有意な突然変異頻度の増加が認められた最低濃度は、S9 非存在下及び存在下でそれぞれ 15 及び 75 µg/mL であったことから、TAK-620 は肝代謝酵素によって代謝されていることが示唆され、代謝活性を有する細胞又は in vivo では染色体異常誘発性及び染色体損傷作用を示さない可能性が示された。ラット骨髄小核試験は、これらの作用を in vivo で検出するための適切な評価系である。ラット骨髄小核試験において、TAK-620 は極めて高く、かつ致死量付近の用量で陰性であったことから、マウスリンフォーマ *Tk* 試験の弱い反応で示唆された遺伝毒性リスクは in vivo に外挿性のない反応と考えられた。

2.6.6.5 がん原性試験

CD-1 マウス及び Han Wistar ラットを用いた 2 つの試験を GLP 下で実施し、TAK-620 のがん原性を評価した。試験のデザイン及び実施は、試験実施当時の国際規制ガイドラインに準拠した。ラットを用いた 2 年間のがん原性試験で、TAK-620 の発がん性は確認されなかった。マウスを用いた 2 年間のがん原性試験では、評価した最高用量である 150 mg/kg/日群の雄でのみ、複数の組織における血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度に増加が認められた。

がん原性試験の概要を表 2.6.6.5-1 に示す。発がん性の所見が認められなかった用量での TAK-620 及びその主要代謝物 VP 44469 の全身曝露量の概要を表 2.6.6.10-1 及び表 2.6.6.10-2 に示す。

表 2.6.6.5-1　がん原性試験

試験の種類	投与経路	動物数	用量（mg/kg/日）	GLP	添付資料番号
マウス					
CD-1 マウスを用いた 2 年間がん原性試験	強制経口	雌雄各 60 匹／群（主試験） 雌雄各 16 匹又は 96 匹／群（TK 試験）	0、25、75、150	適用	4.2.3.4.1-1
ラット					
Han Wistar ラットを用いた 2 年間がん原性試験	強制経口	雌雄各 60 匹／群（主試験） 雌雄各 4 匹又は 12 匹／群（TK 試験）	0、10、30、100	適用	4.2.3.4.1-2

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、TK：トキシコキネティクス

2.6.6.5.1 CD-1 マウスを用いたがん原性試験

：**添付資料番号 4.2.3.4.1-1（評価）**

CD-1 マウスを用いた 2 年間試験を GLP 下で実施し、TAK-620 のがん原性を評価した（2.6.7.10）。CD-1 マウス（雌雄各 60 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.6±0.3）で調製した TAK-620 を、0（対照）、25、75 又は 150 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回 104 週間強制経口投与した。対照群に追加した雌雄各 16 匹及び TAK-620 群に追加した雌雄各 96 匹／群で、Day 1 並びに Week 4 及び 26 に TK を実施した。なお、75 及び 150 mg/kg/日の主試験群では、投与開始後 45 週の間に予想を上回る死亡例が認められたことから、Week 54 より同用量の TK 試験群の生存例についても、がん原性評価用動物とした。

150 mg/kg/日群では、雌雄ともに被験物質に関連した死亡率の増加が認められたが、病理組織学的検査では死亡原因は明らかとはならなかった。TAK-620 群では被験物質に関連した一般状態所見又は体重、体重変化量、摂餌量及び飲水量の変化は認められなかった。

TAK-620 の投与による白血病誘発性のエビデンスはなかった。150 mg/kg/日群の雄では、複数の組織で血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度が増加し、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度増加は傾向検定で有意であった。血管肉腫の発現頻度（12.9%）はこの系統のマウスについて報告された背景データの値（12%）をわずかに超えるのみであり、これら血管腫瘍の形態も、本試験の対照群で観察されたものと類似していた。また、雌では血管腫瘍の発現頻度の増加は認められなかったが、この雄のみで観察された血管腫瘍の発現頻度の増加は、被験物質に関連した作用と考えられた。TAK-620 群の雌では、子宮の腺腫、腺癌及び腺腫／腺癌の発現頻度がわずかに増加した。特に 150 mg/kg/日群でみられた発現頻度の増加については被験物質起因性の判定が困難であったが、発現頻度（腺癌で 4%）が背景データ（4.29%）の範囲内であったことから、被験物質に関連する可能性は低いと考えられた。75 及び 150 mg/kg/日群の雄でみられた細気管支肺胞腺腫、細気管支肺胞腺癌及び細気管支肺胞腺腫／腺癌の発現頻度の増加は、細気管支肺胞腺癌の発現頻度（11.5%～11.7%）が背景データ（1.43%～26%）の範囲内であり、雌では同様の発現頻度増加が認められなかったことから、被験物質との関連はないと考えられた。

被験物質に関連する可能性が高い非腫瘍性所見として、75 及び 150 mg/kg/日群の雄に小葉中心性肝細胞肥大、150 mg/kg/日群の雌雄及び 75 mg/kg/日群の雄に脾髄外造血の増加が認められた。小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加は、肝臓における被験物質の代謝が一因と考えられた。雄の小葉中心性肝細胞肥大及び脾臓の造血亢進は、いずれも毒性ではないと判断された。

TAK-620 及び VP 44469 の全身曝露量の用量依存的な増加が雌雄ともに観察され、VP 44469 の血漿中濃度は、TAK-620 よりも低かった。全体的な VP 44469：TAK-620 の曝露量比は雌で 0.367～0.524、雄で 0.667～0.838 であった（2.6.4.3.3.1.2）。Week 26 の曝露量の TK 結果を表 2.6.6.5-2 に要約する。

結論として、CD-1 マウスに TAK-620 を 25、75 及び 150 mg/kg/日の用量で 104 週間投与したとき、150 mg/kg/日群の雄のみに、血管腫、血管肉腫、血管腫／血管肉腫の発現頻度の増加が認められた。150 mg/kg/日群の Week 26 における雄及び雌の TAK-620 の C_{max} はそれぞれ 15.7 及び 21.5 µg/mL、AUC_{24} はそれぞれ 149 及び 165 h*µg/mL であった。75 mg/kg/日群では被験物質に起因した腫瘍性の変化は認められず、この用量群の Week 26 における雄及び雌の TAK-620 の C_{max} はそれぞれ 8.75 及び 10.1 µg/mL、AUC_{24} はそれぞれ 90.0 及び 63.5 h*µg/mL であった。

表 2.6.6.5-2　CD-1 マウスがん原性試験の Week 26 における TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	25	75 (a)	150	25	75 (a)	150
分析対象物質	TAK-620					
C_{max}（µg/mL）	4.31	8.75 (a)	15.7	4.82	10.1 (a)	21.5
AUC_{24}（h*µg/mL）	19.6	90.0 (a)	149	17.7	63.5 (a)	165
分析対象物質	VP 44469					
C_{max}（µg/mL）	1.66	5.12 (a)	10.2	1.98	4.18 (a)	9.83
AUC_{24}（h*µg/mL）	14.3	67.9 (a)	118	7.32	24.3 (a)	61.3

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a)　発がん性の所見が認められなかった用量での曝露量

2.6.6.5.2 Han Wistar ラットを用いたがん原性試験

：添付資料番号 4.2.3.4.1-2（評価）

Han Wistar ラットを用いた 2 年間試験を GLP 下で実施し、TAK-620 のがん原性を評価した（2.6.7.10）。Han Wistar ラット（雌雄各 60 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液で調製した TAK-620（pH 2.6±0.3）を、0（対照）、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で、投与液量 10 mL/kg とし、1 日 1 回 104 週間強制経口投与した。対照群に追加した雌雄各 4 匹及び TAK-620 群に追加した雌雄各 12 匹／群で、Day 1 並びに Week 4、26 及び 52 に TK を実施した。

TAK-620 群で、対照群と比較して死亡率に顕著な差はなかった。

異常呼吸、透明な口腔分泌物及び液状又は無形便の発現頻度は TAK-620 群で高かったが、これらの所見は一過性、低頻度、又は関連する病理組織学的所見が認められない変化であったことから、毒性ではないと判断された。体重の低値（3.1%～12.2%）及び体重増加量の減少（14.3%～20.7%）が 100 mg/kg/日群の雌雄で、飲水量の増加が 100 mg/kg/日群の雌雄（6.4%～46.5%）及び 30 mg/kg/日群の雌（9.0%～48.5%）で認められた。関連する病理組織学的所見が認められなかったこと及び死亡率に差が認められなかったことから、これらの変化は毒性ではないと考えられた。

TAK-620 は、白血病誘発性のエビデンス及びその他の臨床病理学的影響を示さず、被験物質に関連した剖検所見及び病理組織学的所見も認められなかった。本試験で発生した腫瘍性変化の発現頻度に被験物質の影響は認められなかった。

TAK-620 の C_{max} 及び AUC_{24} は、雌雄ともに概ね用量比を上回る増加を示したが、雌の方が雄よりも高く、反復投与による蓄積が認められた〔Week 4 で 0.9～1.9、Week 26 で 1.2～2.5、及び Week 52 で 1.4～3.1（2.6.4.3.3.2.4）〕。VP 44469 の全身曝露量は、10 mg/kg/日群の雌雄及び 30 mg/kg/日群の雄では、ほとんどの検体採取時点で定量下限未満であった。Week 52 の TK 結果を表 2.6.6.5-3 に要約する。

結論として、100 mg/kg/日までの用量で 104 週間投与した Han Wistar ラットにおいて、TAK-620 は腫瘍性変化を発生させなかった。この用量を投与した雄及び雌の Week 52 における TAK-620 の C_{max} はそれぞれ 4.88 及び 10.2 µg/mL、AUC_{24} はそれぞれ 50.1 及び 92.6 h*µg/mL であった。

表 2.6.6.5-3　Han Wistar ラットがん原性試験の Week 52 における TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	10	30	100 (a)	10	30	100 (a)
分析対象物質	TAK-620					
C_{max}（µg/mL）	0.550	2.15	4.88 (a)	1.15	4.31	10.2 (a)
AUC_{24}（h*µg/mL）	1.93	13.0	50.1 (a)	6.02	29.9	92.6 (a)
分析対象物質	VP 44469					
C_{max}（µg/mL）	ND	0.082	0.343 (a)	0.036	0.280	0.917 (a)
AUC_{last}（h*µg/mL）(b)	ND	ND	2.38 (a)	ND	1.57	10.0 (a)

AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、ND：定量可能な検体数が不十分であったため算出せず、TK：トキシコキネティクス
(a) 発がん性の所見が認められなかった用量での曝露量
(b) VP 44469 については、定量下限未満の時点が多く、AUC_{24} を算出できなかったため、AUC_{last} を報告する。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

TAK-620 の生殖発生毒性を複数の GLP 下で実施した試験で評価した。すなわち、Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験、New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験並びに Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験である。GLP 下で実施した幼若 Sprague-Dawley ラットの 2 つの毒性試験でも発生毒性を評価した。これらの試験の前に、用量設定試験又は予備試験を非 GLP 下で実施した。

用量設定試験を含め、すべての生殖発生毒性試験の概要を表 2.6.6.6-1 に示す。TK を実施した試験における NOAEL での TAK-620 の全身曝露量の要約を表 2.6.6.10-1 に示す。

ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験において、TAK-620 の投与により精子の直線速度の低下がみられたが、雄の受胎能への影響はなかった。妊娠ラットでは 100 mg/kg/日以上で生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加及び着床後胚死亡の増加が認められたが、最高用量 400 mg/kg/日まで胎児の形態への影響はなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、最高用量 100 mg/kg/日まで胚・胎児の成長及び発生への影響は認められなかった。妊娠ラット及び妊娠ウサギへの TAK-620 投与では、いずれの用量でも催奇形性は認められなかった。幼若ラットでは、成熟動物では認められていない新たな毒性は認められず、2 つの本試験における NOAEL は各試験の最高用量と考えられた。

表 2.6.6.6-1 生殖発生毒性試験

試験の種類	投与経路	動物数	用量（mg/kg/日）	GLP	添付資料番号
ラット					
妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定試験	強制経口	雌 7 匹／群	0、100、200、400	非適用	4.2.3.5.1-1
Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚･胎児発生毒性を組み合わせた試験	強制経口	雌雄各 24 匹／群（主試験） 雌 4 匹／群（TK 試験）	0、100、200、400	適用	4.2.3.5.1-2
Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験	強制経口	雌 24 匹／群	0、50、150、400	適用	4.2.3.5.3-1
ウサギ					
非妊娠 New Zealand White ウサギを用いた用量設定試験	強制経口	雌 2 又は 3 匹／群	0、100、200、400	非適用	4.2.3.5.2-1
妊娠 New Zealand White ウサギを用いた予備試験	強制経口	雌 6 匹／群	0、100、200、400	非適用	4.2.3.5.2-2
New Zealand White ウサギを用いた胚･胎児発生毒性試験	強制経口	雌 22 匹／群	0、25、50、100	適用	4.2.3.5.2-3
幼若ラットを用いた毒性試験					
幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験	強制経口	雌雄各 6 匹／群（主試験） 雌雄各 6 匹／群〔回復性試験（対照群及び高用量群）〕 雌雄各 6 匹、36 匹又は 38 匹／群（TK 試験）	0、50、100、200	非適用	4.2.3.5.4-1
幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）	強制経口	雌雄各 10 匹／群（主試験） 雌雄各 10 匹／群〔回復性試験（対照群及び高用量群）〕 雌雄各 6 匹、36 匹又は 37 匹／群（TK 試験）	0、25、50、100	適用	4.2.3.5.4-2
幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）(a)	強制経口	雌雄各 10 匹／群（主試験） 雌雄各 10 匹又は 11 匹／群（回復性試験） 雌雄各 6 匹又は 54 匹／群（TK 試験）	0、 雄：17-200 雌：17-150 雄：25-300 雌：25-225	適用	4.2.3.5.4-3

GLP：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準、TK：トキシコキネティクス
(a) 投与期間中の血漿中薬物曝露量を一定にするため、用量を漸増した。

2.6.6.6.1 ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験

ラットでは TAK-620 の独立した胚・胎児発生毒性試験は実施しなかった。用量設定試験を非 GLP 下で実施した後、受胎能と胚･胎児発生毒性を組み合わせた試験を GLP 下で実施し、TAK-620 の胚・胎児発生毒性を評価した。

2.6.6.6.1.1 妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-1（参考）

非 GLP 下で実施した胚・胎児発生に関する用量設定試験で、妊娠 Sprague-Dawley ラット（7 匹／群）に、クエン酸緩衝液を用いて調製した TAK-620 を、0（対照）、100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で、妊娠日（GD）6～GD 17 まで 1 日 1 回強制経口投与した（2.6.7.11）。

試験期間中、被験物質に関連した死亡は認められなかった。流涎が TAK-620 各群に認められ、また軟便及び失調性歩行が 400 mg/kg/日群にのみ認められた。母動物の体重増加量のわずかな減少が、主に投与期（GD 6～GD 17）に TAK-620 各群に認められた。しかし、母動物に剖検所見は認められなかった。

200 mg/kg/日以上の群では、生存胎児数のわずかな減少が認められ、早期吸収胚数及び着床後胚死亡数が増加した。しかし、後期吸収胚数、死亡胎児数、黄体数及び胎児体重に被験物質の影響はなかった。

2.6.6.6.1.2 Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験

：添付資料番号 4.2.3.5.1-2（評価）

GLP 下で実施した受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験で、雌雄 Han Wistar ラット（雌雄各 24 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.3～3.0）で調製した TAK-620 を、0（対照）、100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回強制経口投与した（2.6.7.12）。雄には交配前 29 日間、交配期間中及び計画剖検までの計 10 週間投与し、雌には交配前 15 日間、交配期間中及び GD 17 まで投与した。また、雌の各群に追加した 4 匹／群で GD17 の TK を評価し、さらに主試験群の雄 4 匹／群と合わせて試験期間中の血清中薬物濃度をモニターした。

試験期間中に死亡／安楽死が対照群を含む各群で 5 件認められ、これらは剖検で投与過誤が判明したもの、又は異常が認められなかったものであったことから、投与に関連しないと考えられた。流涎及び軟便が TAK-620 各群で観察された。親動物の毒性として、200 及び 400 mg/kg/日群で、雌雄における交配前期間の体重増加量の減少、妊娠中の雌における体重増加量の減少及び雌雄における摂餌量の一過性の減少が認められた。雄では、精子直線速度の低下が TAK-620 各群で認められ、精巣絶対重量のわずかな減少が 400 mg/kg/日群で認められたが、いずれの用量でも受胎能及び生殖能に対する TAK-620 の影響はなかった。子宮内の胚・胎児生存率は TAK-620 各群で低下し、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の平均値はそれぞれ 13.7%～18.1%及び 6.7%～9.0%であり、対照群の平均値（それぞれ 6.8%及び 3.7%）よりも高かったが、いずれの用量でも胎児の骨格、外表及び内臓に被験物質に関連した異常及び変異は認められなかった。

TAK-620 の全身曝露量を GD 17 に測定した（表 2.6.6.6-2）。TAK-620 の曝露量（AUC）は、100～200 mg/kg/日の範囲では用量に比例して、200～400 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した。初回投与後 1.5 時間における雌の血清中薬物濃度は雄の約 3 倍であった（2.6.4.3.3.2.5）。

表 2.6.6.6-2　Han Wistar ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生毒性試験の GD 17 における TK の要約

性		雌	
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	100 (a)	200	400
C_{max}（μg/mL）	9.57 (a)	15.27	23.04
AUC_{24}（h*μg/mL）	126.74 (a)	233.11	280.01

出典：4.2.3.5.1-2
本試験では血清中薬物濃度を測定した。
AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、GD：妊娠日、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a) 母動物の一般毒性無毒性量での曝露量

胎児奇形は認められなかったが、すべての用量で、雌の着床前及び着床後胚死亡率が増加し、雄の精子の直線速度が低下したため、本試験における生殖発生毒性の評価項目について NOAEL は確立されなかった。体重増加量及び摂餌量が 200 及び 400 mg/kg/日群で減少したため、母動物の一般毒性の NOAEL は 100 mg/kg/日であり、この用量での C_{max} 及び AUC_{24} はそれぞれ 9.57 μg/mL 及び 126.74 h*μg/mL であった。

2.6.6.6.2 New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験

2.6.6.6.2.1 非妊娠 New Zealand White ウサギを用いた用量設定試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.2-1（参考）**

非 GLP 下で実施した用量設定試験で、非妊娠 New Zealand White ウサギ（対照群及び 100 mg/kg/日群に雌 3 匹並びに 200 及び 400 mg/kg/日群に雌 2 匹）に、クエン酸緩衝液を用いて調製した TAK-620 を、0（対照）、100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、10 日間連続して強制経口投与した（2.6.7.11）。

被験物質に関連した死亡はなかった。対照群の雌 1 匹及び 100 mg/kg/日群の雌 1 匹が投与過誤により死亡した。生存期間中の被験物質に関連した所見は、400 mg/kg/日群の雌における体重減少のみであった。剖検では、400 mg/kg/日群の 1 匹で肝臓全葉の退色が認められたが、肝臓の病理組織学的検査は実施しなかった。

2.6.6.6.2.2 妊娠 New Zealand White ウサギを用いた予備試験

：**添付資料番号 4.2.3.5.2-2（参考）**

非 GLP 下で予備試験として実施した胚・胎児発生毒性試験では、妊娠 New Zealand White ウサギ（6 匹／群）に、クエン酸緩衝液で調製した TAK-620 を、0（対照）、100、200 又は 400 mg/kg/日の用量で投与液量を 10 mL/kg とし、GD 8～GD 20 まで 1 日 1 回強制経口投与した（2.6.7.11）。

400 mg/kg/日群では、6 匹すべてが死亡又は安楽死となった。100 mg/kg/日群の 1 匹で死亡が確認されたが、死因は不明であった。便性状の変化（軟便又は無便）及びケージ内に赤色物質が観察された。わずかな体重減少が 100 及び 200 mg/kg/日群で投与期間中（GD 8～GD 20）に、200 mg/kg/日群で投与後期間に認められた。摂餌量の減少が 200 mg/kg/日群の投与及び投与後期間において認められた。剖検では肝臓の蒼白化及び消化管の膨満が TAK-620 各群で、また胎児体重及び胎盤重量の軽微な低値が 200 mg/kg/日群で認められた。200 mg/kg/日の用量

で母動物及び胎児に対する毒性が認められ、400 mg/kg/日の用量では死亡が認められたことから、200 mg/kg/日以上の用量は New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性の本試験では用いなかった。

2.6.6.6.2.3 New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.2-3（評価）

GLP 下で本試験として実施した胚・胎児発生毒性試験では、New Zealand White ウサギ（22 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.2～2.7）で調製した TAK-620 を、0（対照）、25、50 又は 100 mg/kg/日の用量で、投与液量を 2.5 mL/kg とし、1 日 1 回 GD 8～GD 20 まで強制経口投与した（2.6.7.13）。

100 mg/kg/日群では、1 匹が GD 13 に安楽死となり、1 匹が GD 14 に死亡したが、いずれも投与過誤によるものであった。いずれの用量においても、一般状態、摂餌量、体重及び子宮検査項目に被験物質に関連した影響は認められず、胎児の骨格、外表及び内臓にも被験物質に関連した異常及び変異は認められなかった。

TAK-620 の全身曝露量を GD 8 及び GD 20 に測定した。C_{max} は 25～50 mg/kg/日で用量に比例して、50～100 mg/kg/日では用量比を上回って増加した（2.6.4.3.3.3.1 及び表 2.6.6.6-3）。

表 2.6.6.6-3　New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験の GD 8 及び 20 における TK の要約

妊娠日	GD 8			GD 20		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	25	50	100 (a)	25	50	100 (a)
C_{max}（μg/mL）	4.36	6.99	23.87 (a)	5.43	9.23	23.05 (a)
AUC_{24}（h*μg/mL）(b)	11.54	20.23	87.88 (a)	38.16	36.89	114.16 (a)

出典：4.2.3.5.2-3
本試験では血清中薬物濃度を測定した。
AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血清中濃度、GD：妊娠日、h：時間、TK：トキシコキネティクス
(a) 無毒性量での曝露量
(b) 投与後 24 時間の検体の濃度が 0 時間検体の濃度と同じと仮定し、AUC_{24} を外挿した。

被験物質に関連した影響が認められなかったことから、New Zealand White ウサギにおける母体毒性及び胚・胎児発生毒性に対する NOAEL は、いずれも評価した最高用量の 100 mg/kg/日と考えられた。この用量での雌における GD 20 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値はそれぞれ 23.05 μg/mL 及び 114.16 h*μg/mL であった。

2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.6.6.3.1 Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験

：添付資料番号 4.2.3.5.3-1（評価）

出生前及び出生後の発生に関する試験を GLP 下で実施した。妊娠 Han Wistar ラット（雌 24 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.2～2.9）を含有する媒体で調製した TAK-620 を、0（対照）、50、150 又は 400 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、GD 7～PND 21 まで強制経口投与した（2.6.7.14）。

F0 世代では、被験物質に関連した死亡が 400 mg/kg/日群の雌 2 匹に認められた。150 mg/kg/日群の雌 1 匹も長期化した分娩後に瀕死状態となり、安楽死となった。F0 世代において 150 mg/kg/日以上の群で認められた被験物質に関連した一般状態所見は、投与後の流涎、被毛の汚れ、喘鳴及び舌舐めずりであった。また、軟便が 400 mg/kg/日群で認められた。妊娠中の摂餌量及び体重増加量の減少が 150 mg/kg/日以上の群で、授乳中の体重増加量の減少が 400 mg/kg/日群で PND 8 まで認められた。

妊娠期間、分娩時間、出産率及び剖検において、TAK-620 に関連した影響は認められなかった。150 mg/kg/日群では母体毒性による全胎児死亡がみられ、150 mg/kg/日以上の群では母動物によるケア不良のために、PND 8 までに同腹児の全出生児が死亡した母動物数が用量依存的に増加した。

F1 世代では、性比、出生率、運動協調性、聴覚、検眼鏡検査、学習及び記憶、自発活動、性周期、交尾前間隔、交尾率及び受胎率、妊娠期間並びに出産率に TAK-620 の影響は認められず、PND 8 から離乳までの生存率に対する影響もなかった。主に 400 mg/kg/日群で、耳介開展（150 mg/kg/日でも認められた）、眼瞼開裂及び包皮分離の遅延など、いくつかの身体的発達指標の遅延が認められ、出生児の体重増加の抑制と関連した。50 mg/kg/日群では、授乳中の発達指標に対する影響はなかった。F1 出生児の剖検では、親動物の投与に関連した所見は認められなかった。

F2 世代では、出生児数、性比、生存児数及び PND 4 までの生存率に TAK-620 の影響は認められなかった。

F0 世代の PND 12 でのみ 1 時点で血清中薬物濃度を評価した。PND 12 における投与後 30 分の TAK-620 の血清中濃度は、50、150 及び 400 mg/kg/日の用量で、それぞれ 4.74、6.08 及び 17.01 μg/mL であった。

結論として、ラットに TAK-620 を GD 7～PND 21 まで投与したとき、150 mg/kg/日以上の用量で母体毒性が認められ、その結果、F1 世代の全胎児死亡及び PND 8 までの同腹児全死亡が認められた。400 mg/kg/日群の F1 出生児で授乳期間中に体重増加の抑制が、また 150 mg/kg/日以上の群では F1 世代の身体的発達指標の遅延が認められた。NOAEL は、F0 及び F1 世代で 50 mg/kg/日、F2 世代で 400 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた毒性試験

小児集団（0～18 歳）における TAK-620 の臨床開発の可能性を裏付けるため、幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。非 GLP 下で用量設定毒性試験を、また GLP 下で本試験（1 回目試験）を実施したところ、生後日齢増加に伴う血漿中 TAK-620 濃度の低下が認められた。このことから、投与期間を通して一定した曝露量を確保するために、TAK-620 の用量を漸増しながら進める本試験（2 回目試験）を GLP 下で実施した。3 試験すべてで、幼若ラットに TAK-620 を PND 7～34 まで強制経口投与し、投与期間終了後 2 週間（用量設定毒性試験）又は 4 週間（本試験）の回復期間を設けた。幼若ラットにおいて新たな毒性は認められず、幼若ラットを用いた 2 つの本試験のそれぞれの最高用量が各試験の NOAEL と判断された。

2.6.6.6.4.1 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験

：添付資料番号 4.2.3.5.4-1（参考）

非GLP下で実施した幼若ラットを用いた用量設定毒性試験では、Sprague-Dawleyラット（雌雄6匹／群）に、25 mMクエン酸（pH 2）で調製したTAK-620を、0（対照）、50、100又は200 mg/kg/日の用量で、投与液量を10 mL/kgとし、1日1回、PND 7～34まで強制経口投与した。対照群及び高用量群に追加した雌雄各6匹／群で、投与期間終了後に2週間の回復期間を設けて回復性を評価した。さらに、対照群に追加した雌雄各6匹及びTAK-620群に追加した雌雄各36又は38匹／群で、PND 7及び34にTKを実施した（2.6.7.15）。

200 mg/kg/日の主試験群では、雄1匹（PND 10）及び雌2匹（それぞれPND 13及び20）が死亡し、雄1匹（PND 11）は瀕死状態のため切迫剖検となり、雄1匹（PND 11）が投与期間中に行方不明となっていることが確認された。200 mg/kg/日群のTK試験群の雄4匹（PND 9に3匹、PND 21に1匹）も死亡した。このうち、主試験群の雌2匹及びTK試験群の雄1匹の死亡は投与過誤に起因するものであったが、残りの動物の死因は特定できなかったため、被験物質との関連は不明であった。100 mg/kg/日群のTK試験群の雄1匹も、PND 11に瀕死状態となったため切迫剖検された。この雄では削痩及び体表温低下が認められ、PND 7～11まで重度（29.1%）の体重減少がみられたが、瀕死状態及び被験物質との関連は不明であった。残るすべての動物は計画剖検日まで生存した。

体重増加量の減少が200 mg/kg/日群の雄では投与期間を通して、同群の雌ではPND 7～17に認められたが、摂餌量の減少を伴わなかった。投与期間における200 mg/kg/日群の体重は、対照群と比較して雄で22.0%、雌で10.8%の低値を示した。回復期間における200 mg/kg/日群の雌雄の体重増加量及び摂餌量並びに同群の雌の体重は対照群と同程度であった。回復期間開始時（PND 35）の200 mg/kg/日群の雄の体重は対照群より13.3%の低値であったが、PND 48の体重は対照群より7.0%の低値と部分的に回復していた。50又は100 mg/kg/日群では、体重、体重増加量及び摂餌量に対する影響は認められなかった。

用量依存的な網状赤血球数の軽微な増加と平均赤血球容積及びヘモグロビン分布幅の増加がPND 35の100及び200 mg/kg/日群で認められた。赤血球数、ヘモグロビン又はヘマトクリットには変化がなかったため、網状赤血球数増加の原因は不明であった。回復期間終了時、これらの血液学的パラメータの変化は回復していた。

被験物質に関連した剖検所見、病理組織学的所見及び器官重量への影響はいずれの用量でも認められなかった。

TAK-620の全身曝露量をPND 7及び34に測定した（表 2.6.6.6-4）。TAK-620の曝露量は生後日齢増加に伴って減少し、PND 34と比較してPND 7ではAUC_{24}が6.9～12倍、C_{max}が2.6～5.6倍高かった。PND 7及び34の雌雄の全身曝露量は、50～200 mg/kg/日の用量範囲で用量比を下回る増加を示し、PND 7では雌雄間で同程度であったが、PND 34では雌より雄の方がわずかに低かった。反復投与による蓄積は認められなかった（2.6.4.3.3.2.7）。

200 mg/kg/日での体重増加量の減少及び体重の低値に基づき、100 mg/kg/日を幼若ラットを用いた本試験（1回目試験）の高用量として選択した。

表 2.6.6.6-4　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験の TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	50	100	200	50	100	200
生後 7 日						
C_{max}（μg/mL）	14.2	20.5	32.3	17.8	23.8	30.0
AUC_{24}（h*μg/mL）	256.0	353.0	576.0	283.0	419.0	533.0
生後 34 日						
C_{max}（μg/mL）	2.5	5.1	6.9	5.2	7.5	11.7
AUC_{24}（h*μg/mL）	21.5	34.6	46.8	30.2	58.1	77.4

出典：4.2.3.5.4-1

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス

2.6.6.6.4.2 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）

：添付資料番号 4.2.3.5.4-2（評価）

GLP 下で実施した幼若ラットを用いた本試験（1 回目試験）では、Sprague-Dawley ラット（雌雄各 10 匹／群）に、25 mM クエン酸（pH 2）で調製した TAK-620 を、0（対照）、25、50 又は 100 mg/kg/日の用量で、投与液量を 10 mL/kg とし、1 日 1 回、PND 7～34 まで強制経口投与した。対照群及び高用量群に追加した雌雄各 10 匹／群で、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けて回復性を評価した。さらに、対照群に追加した雌雄各 6 匹、TAK-620 群に追加した雌雄各 36 又は 37 匹／群で、PND 7 及び 34 に TK を実施した（2.6.7.15）。

試験期間中、TAK-620 群全体で 10 匹の死亡又は早期剖検例が発生した（主試験群：100 mg/kg/日群の 3 匹、TK 試験群：25、50 及び 100 mg/kg/日群のそれぞれ 1、2 及び 4 匹）。しかし、これらは TAK-620 の投与に関連しないと考えられた。このうち 5 匹は挿管／投与過誤によるものであり、雄 1 匹は回復期間中（PND 46）に瀕死状態となったため切迫剖検となり、病理組織学的検査の結果、尿路結石症と判断された。残りの 4 匹（主試験群：100 mg/kg/日群の 1 匹、TK 試験群：50 及び 100 mg/kg/日群のそれぞれ 2 及び 1 匹）の死因は特定できなかったが、これらの動物では一般状態に異常所見はみられず、剖検所見も認められなかったため、死亡は偶発的なものであり、被験物質に関連したものではないと考えられた。

一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査には、いずれの用量においても被験物質に関連した影響は認められなかった。

用量設定毒性試験の場合と同様に、PND 7 の TAK-620 の全身曝露量（AUC_{24}）は PND 34 よりも 5～19 倍高かった。PND 7 の全身曝露量は 25～50 mg/kg/日の用量範囲で用量依存的に増加したが、50 及び 100 mg/kg/日では同程度であった。一方、PND 34 の全身曝露量はすべての投与群で用量に比例して増加した。TAK-620 の全身曝露量は PND 7 では雌雄で同程度であったが、PND 34 では雌の方が雄よりも 1.5～1.9 倍高かった（2.6.4.3.3.2.8）。TK の結果を表 2.6.6.6-5 に要約する。

いずれの用量でも被験物質に関連した影響が認められなかったことから、幼若ラットにおける NOAEL は最高用量の 100 mg/kg/日と考えられた。

表 2.6.6.6-5 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）の TK の要約

性	雄			雌		
TAK-620 の投与量（mg/kg/日）	25	50	100 (a)	25	50	100 (a)
生後 7 日						
C_{max}（μg/mL）	9.7	20.9	22.8 (a)	8.8	22.6	24.4 (a)
AUC_{24}（h*μg/mL）	176.0	358.0	392.0 (a)	169.0	386.0	386.0 (a)
生後 34 日						
C_{max}（μg/mL）	2.0	2.7	4.8 (a)	2.8	4.7	5.7 (a)
AUC_{24}（h*μg/mL）	9.3	21.7	55.3 (a)	17.8	37.2	80.9 (a)

出典：4.2.3.5.4-2

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス

(a) 無毒性量での曝露量

2.6.6.6.4.3 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）

：添付資料番号 4.2.3.5.4-3（評価）

幼若ラットにおける TAK-620 の薬物動態は生後日齢に依存して変化するため、投与期間中に用量を漸増する、幼若ラットを用いた本試験（2 回目試験）を GLP 下で実施した。この試験では TAK-620 の用量を漸増することで低及び高用量群の動物における投与期間中の血漿中薬物曝露量を一定にし、ヒト小児の予測非結合型薬物曝露量に対する、ラットの非結合型薬物曝露量が低及び高用量群でそれぞれ2倍及び3倍になると考えられる投与量を設定した。Sprague-Dawley ラット（雌雄各 10 匹／群）に、25 mM クエン酸（pH 2）で調製した TAK-620 を 10 mL/kg の投与液量で 1 日 1 回、PND 7～34 まで強制経口投与した（2.6.7.15）。雌雄ともに初回用量を低及び高用量群でそれぞれ 17 及び 25 mg/kg/日とし、雄では 200 及び 300 mg/kg/日、雌では 150 及び 225 mg/kg/日の最終用量まで予定したスケジュール（表 2.6.6.6-6）に従って増量した。対照群及び TAK-620 群に追加した雌雄 10 匹又は 11 匹／群で、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けて回復性を評価した。さらに、対照群に追加した雌雄各 6 匹及び TAK-620 群に追加した雌雄各 54 匹／群で、PND 7、21 及び 34 に TK を実施した。用量の表記は「初回用量－最終用量 mg/kg/日」とする。

表 2.6.6.6-6 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）の用量調節

	雄		雌	
生後日数	用量（mg/kg/日） 2 倍マージン （第 2 群／低）	用量（mg/kg/日） 3 倍マージン （第 3 群／高）	用量（mg/kg/日） 2 倍マージン （第 2 群／低）	用量（mg/kg/日） 3 倍マージン （第 3 群／高）
7～14	17	25	17	25
15～22	20-60	30-90	20-60	30-90
23～30	80-180	120-270	80-150	120-225
31～34	200	300	150	225

出典：4.2.3.5.4-3

投与期間中、PND 9～31 までに、対照群、17-200 mg/kg/日（低用量）群及び 25-300 mg/kg/日（高用量）群の雄それぞれ 3、5 及び 4 匹、並びに対照群、17-150 mg/kg/日（低用量）群及び 25-225 mg/kg/日（高用量）群の雌それぞれ 2、3 及び 6 匹が死亡又は瀕死状態のため切迫剖検となった。TAK-620 群の途中死亡の多くは PND 9～14 に発生しており、この期間の投与量は、雄及び雌のいずれにおいても、低及び高用量群でそれぞれ 17 及び 25 mg/kg/日であっ

た。17-200 mg/kg/日群の雄 1 匹では、切迫剖検の 2 日前に平衡障害及び頭位傾斜が認められ、瀕死状態のため PND 16 に切迫剖検された。病理組織学的検査を実施したが、これらの途中死亡動物の死因は特定できなかった。本試験では対照群を含むすべての群で死亡及び瀕死状態が認められ、雌雄を合算した途中死亡の発現頻度はすべての群で同程度（主試験群及び TK 試験群で、対照群、低用量群及び高用量群での発現頻度は、それぞれ 10.9%、6.0%及び 7.3%）であることから、死亡及び瀕死状態は被験物質に関連しないと考えられた。途中死亡は 25-300 mg/kg/日群の雄 1 匹及び 25-225 mg/kg/日群の雌 1 匹でも認められたが、それぞれ投与過誤及び外傷によるものであった。

TK 試験群では、25-300 mg/kg/日群の雄 1 匹並びに 17-150 mg/kg/日及び 25–225 mg/kg/日群の雌各 1 匹が PND 13 又は PND 14 に死亡した。このうち、雄の死亡は投与過誤によるものであったが、いずれの雌にも明らかな一般状態及び剖検所見はなかった。

一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、器官重量、剖検及び病理組織学的検査には、いずれの用量においても被験物質関連の影響は認められなかった。

被験物質に関連した影響として、網状赤血球数の軽微～軽度の高値が雄〔17-200 mg/kg/日群（28.2%）、25-300 mg/kg/日群（45.7%）〕及び雌〔25-225 mg/kg/日群（69.7%）〕に、平均赤血球容積の軽度高値が雄〔17-200 mg/kg/日群（7.3%）、25-300 mg/kg/日群（6.3%）〕に、ヘモグロビン分布幅の高値が雄〔25-300 mg/kg/日群（17.1%）〕及び雌〔25-225 mg/kg/日群（31.5%）〕に認められた。赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットには変化はみられなかった。4 週間の回復期間後、投与期間に認められた血液学的検査値の変化は完全に消失した。

PND 34 における TAK-620 の全身曝露量は PND 7 と比較して同程度かそれよりも低く、また雌雄間でも概ね同程度であった（2.6.4.3.3.2.9）。TK の結果を表 2.6.6.6-7 に要約する。

これらの結果に基づき、TAK-620 の NOAEL は雄及び雌のそれぞれの最高用量である 25-300 mg/kg/日（最終用量における C_{max} は 10.6 µg/mL、AUC_{24} は 101.0 h*µg/mL）及び 25-225 mg/kg/日（最終用量における C_{max} は 12.8 µg/mL、AUC_{24} は 92.9 h*µg/mL）であった。

表 2.6.6.6-7　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）の TK の要約

性	生後日数	用量（mg/kg/日）	C_{max}（µg/mL）	AUC_{24}（h*µg/mL）
雄	7	17	4.4	75.4
		25	10.3	175.0
	21	50	10.8	120.0
		75	14.4	188.0
	34	200	6.6	48.5
		300 (a)	10.6 (a)	101.0 (a)
雌	7	17	5.1	84.1
		25	11.6	189.0
	21	50	10.6	131.0
		75	12.3	171.0
	34	150	8.3	85.1
		225 (a)	12.8 (a)	92.9 (a)

出典：4.2.3.5.4-3

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、h：時間、TK：トキシコキネティクス

(a)　無毒性量での曝露量

2.6.6.7 局所刺激性試験

TAK-620 の局所刺激性をラット、ウサギ及びモルモットを用いて評価した。

2.6.6.7.1 皮膚毒性

2.6.6.7.1.1 Han Wistar ラットを用いた急性皮膚刺激性試験

：添付資料番号 4.2.3.6-1（評価）

Han Wistar ラット（雌雄各 5 匹）の背部皮膚に 2,000 mg/kg の用量で 24 時間、半密閉下で単回局所塗布したときの TAK-620 の急性皮膚刺激性を評価した（2.6.7.16）。試験中に死亡又は健康障害の徴候は認められなかった。皮膚反応としては、皮膚表面における散在性の小さな痂皮が雄 2 匹の塗布部位で投与後 24 時間に認められたのみであった。TAK-620 はラットにおいて皮膚刺激性物質とはみなされなかった。

2.6.6.7.1.2 Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験

：添付資料番号 4.2.3.6-2（評価）

雌のアルビノ Dunkin-Hartley モルモット（対照群で 10 匹及び TAK-620 群で 20 匹）を用いて、Magnusson and Kligman の maximization 法により、TAK-620 の皮膚感作性を評価した（2.6.7.16）。本試験では、TAK-620 を皮内注射による感作には 1% w/v、貼付適用による感作には 50% w/w、貼付適用による惹起には 25% w/w 及び 50% w/w で投与／適用し、紅斑及び浮腫の程度を評価した。その結果、TAK-620 は皮膚感作性物質とはみなされなかった。

2.6.6.7.1.3 New Zealand White ウサギを用いた皮膚刺激性試験

：添付資料番号 4.2.3.6-3（評価）

雄の New Zealand White ウサギ（3 匹）に TAK-620 を単回局所塗布し、急性皮膚刺激性を評価した（2.6.7.16）。毛刈りした無傷の皮膚に、蒸留水 0.5 mL で湿らせた TAK-620（500 mg）を塗布し、2.5 cm×2.5 cm のガーゼパッチを 4 時間貼付した。その後の投与部位の観察結果に基づき、TAK-620 はウサギにおいて皮膚刺激物質とはみなされなかった。

2.6.6.7.2 眼毒性

2.6.6.7.2.1 New Zealand White ウサギを用いた眼刺激性試験

：添付資料番号 4.2.3.6-4（評価）

New Zealand White ウサギの非洗浄眼に TAK-620 を単回適用して、眼刺激性を評価した。TAK-620 10 mg 又は 0.1 mL（57 mg）のいずれかをウサギ（雄 1 匹／群）の右眼の結膜嚢に投与した。左眼には投与しなかった。投与後、Draize のスコアに従って眼の損傷／刺激性の徴候を評価した（2.6.7.16）。

0.1 mL（57 mg）を単回適用したとき、Draize 分類基準に従って最大平均スコアは 39 となり、回復性を示さなかったため、TAK-620 は眼に対する腐食性物質と分類された。投与した眼の角膜、虹彩及び結膜に中等度の反応があり、角膜のびまん性混濁及び血管新生、虹彩の炎症、結膜の発赤、浮腫及び分泌物、瞬膜の点状出血及び蒼白部分、並びに眼周囲の脱毛が認められた。角膜のびまん性混濁及び血管新生は Day 21 にも認められたことから、回復性を示さない影響と考えられた。

10 mg の投与により、最大平均スコアは 12 となった。初期にわずかな局所疼痛反応が認められ、結膜への中等度の作用も認められたが、72 時間後の観察時には回復していた。

結論として、ウサギにおいて、TAK-620 は 10 mg の用量で軽度の眼刺激性物質、また 57 mg の用量で眼腐食性物質と考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 Sprague-Dawley ラットを用いた免疫毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.7.2-1（参考）**

急性免疫毒性試験では、Sprague-Dawley ラット（雌 12 匹／群）に、0.04 M クエン酸緩衝液（pH 2.1）を含有する媒体で調製した TAK-620 を、0（対照）、5、15 又は 50 mg/kg の用量で、投与液量を 0.5、1.5 又は 5 mL/kg とし、7 日間強制経口 BID 投与（総投与量は 0、10、30 又は 100 mg/kg/日）したときの免疫グロブリン抗体産生反応の機能的評価を実施した（2.6.7.17）。

100 mg/kg/日までの用量において、脾臓におけるヒツジ赤血球に対する免疫グロブリン抗体産生反応に変化が認められなかったことから、TAK-620 は Sprague-Dawley ラットの免疫系に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

また、ラットで最長 26 週間及びサルで最長 52 週間の反復投与毒性試験では免疫毒性を示唆する影響は認められなかった。

以上から、TAK-620 は免疫毒性を示さないと考えられる。

2.6.6.8.2 不純物の毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.7.6-1、-7～11（参考）、4.2.3.7.6-2～6、-12（評価）**

TAK-620 の製造工程における不純物及び潜在的不純物について、文献データ及び in silico スクリーニングソフトウェア（専門的経験に基づくルールベースの方法及び統計ベースの方法）を用い、ICH ガイドライン M7（R1）に従って、変異原性を評価した（4.2.3.7.6-1、-7～11、2.6.7.17）。また、この in silico 評価の結果なども考慮して、6 つの不純物について Ames 試験を実施した結果、すべて陰性であった（4.2.3.7.6-2～6、-12、2.6.7.17）。

2.6.6.8.2.1 クラス 1 不純物

上記の in silico ソフトウェアで評価した不純物のうち、 *不純物G のみが ICH ガイドライン M7（R1）に従いクラス 1 に分類された。

*不純物G （別名 [redacted]）は、原薬出発物質 [redacted] 中の不純物であり、哺乳類細胞及び細菌を用いた複数の遺伝毒性試験で陽性を示した既知の変異原性発がん物質である。さらに、この構造は雌雄のマウス及びラットにおいて発がん性が陽性であることが示されている。ICH ガイドライン M7（R1）に従い、化合物固有の許容摂取量を算出した。この許容摂取量は、雄及び雌の B6C3F1 マウス及び Fischer 344 ラットを用いた 2 年間の混餌がん原性試験に基づいて算出した。この試験の 50%毒性量（TD_{50}）は、マウスで 1,340 mg/kg/日、ラットで 214 mg/kg/日であった。ICH ガイドライン M7（R1）の注記 4 に従い、TD_{50} を 50,000 で除して 10 万分の 1 の確率（すなわち、許容される生涯リスクレベル）への線形外挿が可能である。この点に関して、最も感度の高い許容量算出の起点は、ラット

*新薬承認情報提供時に置き換え

の膀胱及び胃の腫瘍形成について測定した TD_{50} 値（214 mg/kg/日）である。 *不純物G の対応する化合物固有の許容摂取量は、ICH ガイドライン M7（R1）に概説した計算方法によれば、4.28 µg/kg/日である。

一方で、カリフォルニア州環境保護庁は、同じがん原性試験の結果から、 *不純物G が意味のあるリスクを示さないレベルを 40 µg/日と報告した。これは標準体重を 70 kg とした場合に 0.57 µg/kg/日となるため、上記の 4.28 µg/kg/日より保守的な許容摂取量を表していると考えられる。結論として、40 µg/日は最も保守的な許容 1 日摂取量と考えられ、ICH ガイドライン M7（R1）の注記 4 と一致して推奨される。40 µg/日は、TAK-620 の最大 1 日用量 800 mg に基づくと *不純物G の 50 ppm に相当する。

2.6.6.8.3 光毒性試験

：**添付資料番号 4.2.3.7.7-1（評価）**

TAK-620 の紫外線（UV）吸収スペクトルは、アセトニトリルに溶解した場合は 309 nm（ε=11900）に、水溶液中では 296 nm（ε=11400）に極大を示した（2.3.S.3.1）。この UV 吸光度評価及びラットのメラニン含有組織（眼、ブドウ膜及び皮膚）内に TAK-620 が分布すること（2.6.4.4.1.2.2）に基づき、また ICH ガイドライン S10 に従い、TAK-620 の in vitro 光毒性試験を実施した。

GLP 下、マウスの線維芽細胞株（BALB/c 3T3）を用いたニュートラルレッド取込み試験で TAK-620 の光毒性を評価した（2.6.7.17）。この試験では、UV 照射下及び非照射下で、TAK-620 に曝露した BALB/c 3T3 細胞のニュートラルレッドの取込みを対照（溶媒）と比較することにより、TAK-620 又は陽性対照物質（プロメタジン）の細胞毒性を定量的に評価した。TAK-620 の評価濃度は、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2 及び 100 µg/mL とした。UV 照射の有無にかかわらず、50%阻害濃度を算出できなかったことから、本試験で TAK-620 は細胞毒性も光毒性も示さないと考えられた。TAK-620 が光毒性を示す可能性は低いと考えられる。

2.6.6.9 考察及び結論

TAK-620 の非臨床安全性プロファイルを非 GLP 及び／又は GLP 下で実施した in vitro 試験並びに CD-1 マウス、Sprague-Dawley ラット又は Han Wistar ラット、Dunkin-Hartley モルモット、New Zealand White ウサギ及びカニクイザルを用いた in vivo 試験で評価した。TAK-620 の単回投与毒性試験ではマウス及びラットにおける急性毒性を評価し、反復投与毒性試験ではマウス、ラット及びサルにおける毒性の用量反応性、標的臓器毒性及び変化の回復性、並びに曝露と毒性の関係を評価した。遺伝毒性は in vitro 及び in vivo 試験で検討し、がん原性はマウス及びラットを用いた 2 年間の試験で評価した。生殖発生毒性は、ラット及び／又はウサギを用いた受胎能、胚・胎児発生及び出生前・出生後の発生に関する試験並びに幼若ラットを用いた毒性試験において評価した。主要な in vivo 毒性試験はいずれも臨床投与経路である経口投与で実施した。反復投与及び生殖発生毒性試験では、試験により Sprague-Dawley ラット又は Han Wistar ラットを用いた。ラットを用いた反復投与毒性試験における全身曝露量及び主要な標的臓器所見は、両系統間で類似していたことから、2 系統のラットを使用したことは安全性の解釈に影響を及ぼさないと考えられた。

*新薬承認情報提供時に置き換え

ラットを用いた分布試験で、TAK-620 のメラニン親和性が示されたことから、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた局所刺激性（眼及び皮膚）試験及び in vitro 光毒性試験を実施した。さらに、ICH ガイドライン M7（R1）に従って詳細な不純物評価を行い、潜在的不純物を適切なレベルに管理した。

毒性試験の NOAEL 又は LOAEL での投与における TAK-620 及びその一次代謝物（VP 44469）の安全域／曝露比を、400 mg を BID 投与した患者での TAK-620 の臨床曝露量〔$C_{max,ss}$=20.1 µg/mL 及び $AUC_{\tau,ss}$=142 h*µg/mL〕（5.3.3.5-2）及び 400 mg を BID 投与した健康被験者での VP 44469 の臨床曝露量〔Day 3 の C_{max}=1.55 µg/mL 及び AUC_{τ}=13.1 h*µg/mL〕（5.3.3.4-5）と比較して算出した。これらの値を表 2.6.6.10-1 及び表 2.6.6.10-2 に示す。

2.6.6.9.1 死亡及び用量制限毒性

単回経口投与毒性試験で、マウスでは 500 mg/kg 以上、ラットでは 1,000 mg/kg 以上の用量で死亡が認められた。マウスにおける一般状態所見は、500 mg/kg 以上の群における活動性低下及び虚脱、1,000 mg/kg 群の一部のマウスにおける痙攣、異常発声、あえぎ呼吸及び失調性歩行であった。ラットにおける一般状態所見は、流涎、活動性低下、努力性呼吸、振戦、虚脱及び軟便であった。

反復投与毒性試験では、マウス 13 週間試験の 300 mg/kg/日以上の群で雄 19 匹及び雌 18 匹の死亡が、またラット 26 週間試験の 400 mg/kg/日群で雄 1 匹及び雌 4 匹の死亡が認められた。サル 52 週間試験では、400/300 mg/kg/日群の雄 2 匹及び 200 mg/kg/日群の雄 1 匹が瀕死状態のため切迫剖検となった。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における用量制限毒性は消化管への影響であった。

2.6.6.9.2 標的臓器毒性

マウスで最長 13 週間、ラットで最長 26 週間及びサルで最長 52 週間の反復投与毒性試験における主な毒性の標的は、消化器系（便性状の変化及び／又は消化管粘膜過形成などの病理組織学的所見）及び血液系（赤血球系パラメータの低値及び／又は脾臓重量の増加）であった。

これらの所見により、サル 52 週間試験における NOAEL は確立することができず、検討した最低用量 100 mg/kg/日が LOAEL であった。ラット 26 週間試験における NOAEL は低用量の 25 mg/kg/日と考えられた。ラットにおける NOAEL 及び LOAEL は、治療用量での曝露量（AUC）を下回る AUC で認められたが、サルの 100 mg/kg/日における非結合型濃度に基づく AUC には、臨床におけるそれと比較して、わずかなマージン（約 2 倍）が存在した（表 2.6.6.10-1）。また、主な毒性は投与中止により回復性を示すか、臨床的にモニタリングが可能であった。したがって、非臨床の観点から、TAK-620 はヒトに対して安全であると考えられる。

2.6.6.9.2.1 消化管への影響

複数の動物種でみられた消化管の病理組織学的所見として、大腸（盲腸、結腸及び直腸）及び／又は十二指腸の粘膜過形成があり、ラットでのみ回腸及び空腸にも同所見がみられた。

一般状態所見として、ラット及びサルで便性状の変化（軟便／粘液便／液状便／下痢）があり、サルでは脱水も認められた。消化管への影響は回復性を示した。

マウスを用いた 13 週間試験において、最高用量の 500 mg/kg/日群の雄 1 匹及び雌 2 匹のみで観察された TAK-620 に関連した消化管の病理組織学的所見として、盲腸及び結腸における軽微～重度のびらん／潰瘍、粘膜過形成、浮腫及び炎症が認められた。このうち、雄では前胃にも軽微なびらん／潰瘍が認められ、雌 1 匹では十二指腸の軽度なびまん性粘膜過形成及び腺胃の軽微なびらん／潰瘍も認められた。

ラットを用いた 26 週間試験では、TAK-620 に関連した病理組織学的所見として、小腸（十二指腸、回腸及び空腸）における軽微～軽度の粘膜過形成が 400 mg/kg/日群の雌雄に認められた。この所見は回復性を示した。大腸では、軽微～中等度の粘膜過形成が、100 mg/kg/日以上の群の雌及び 25 mg/kg/日以上の群の雄の盲腸、100 mg/kg/日以上の群の雌雄の結腸、並びに 400 mg/kg/日群の雌雄の直腸で認められ、雌では各部位における粘膜リンパ球浸潤の発現頻度が用量依存的に増加した。これらは回復期間終了時までに部分的に回復したが、完全には回復しなかった。消化管への影響に関連した一般状態所見として、軟便／粘液便の発現頻度の用量依存的な増加が認められたが、いずれも回復期間中に消失した。

サルを用いた 26 週間試験では、200 mg/kg/日以上の群で観察された液状便に関連して、全身状態の悪化、脱水及び活動性低下が認められ、一部の動物では 11～30 日間の投薬期間中における休薬日が生じた。サルを用いた 52 週間試験の最高用量 400 mg/kg/日群では、持続的な下痢のため、10 週間投与後に 4 週間休薬し、その後 300 mg/kg/日に減量して投与を再開した。しかし、重度の下痢の持続及び脱水のため、400/300 mg/kg/日群への投与は Week 36 に中止された。サルにおける病理組織学的所見は、消化管、特に大腸に限定して認められ、盲腸、結腸及び直腸における軽微な粘膜過形成が 100 mg/kg/日以上の群で認められたが、400/300 mg/kg/日群の雌 1 匹における盲腸及び結腸の軽微な粘膜過形成を除き、投与後の回復期間中に回復した。

2.6.6.9.2.2 血液学的検査パラメータへの影響

マウスを用いた 13 週間試験において、TAK-620 に関連した血液学的変化として、300 mg/kg/日以上の用量で、軽度の血小板数及び網状赤血球絶対数の高値がみられたが、回復期間中に回復した。脾臓造血のわずかな増加を伴う脾臓相対重量の増加が 300 mg/kg/日群の雌で認められ、被験物質に関連する変化と判断された。ラットを用いた 26 週間試験において、主に 100 mg/kg/日以上の群で軽度な赤血球系パラメータの低値がみられたが、経時的に増悪せず、回復性を示したため、臨床的な意義はないと判断された。サルを用いた 26 及び 52 週間試験では、200 mg/kg/日以上の群で、TAK-620 に関連した網状赤血球数の高値を伴う赤血球系パラメータの用量依存的減少が認められた。サルにおけるこれらの影響は摂餌量の変化及び脱水を伴う状態悪化に関連した二次的なものであった可能性がある。いずれの動物種においても血液学的変化は回復性を示し、臨床的にモニタリングも可能であった。

2.6.6.9.3 遺伝毒性

細菌を用いた Ames 試験で TAK-620 は変異原性を示さなかったが、マウスリンフォーマ *Tk* 試験では代謝活性化系の非存在下で染色体異常誘発性を示した。しかし、ラット骨髄小核試

験では、1,200 mg/kg の極めて高い用量を経口投与した場合においても、TAK-620 は染色体異常誘発性を示さなかった。一連の in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験から得られたデータの重み付けから、TAK-620 に遺伝毒性はないことが示された。

2.6.6.9.4 がん原性

ラット 2 年間のがん原性試験では、最高用量 100 mg/kg/日まで TAK-620 に発がん性は認められなかった。しかし、CD-1 マウスを用いた 2 年間のがん原性試験では、150 mg/kg/日群（高用量群）の雄のみで、複数の組織に血管腫、血管肉腫及び血管腫／血管肉腫の発現頻度に増加がみられ、血管肉腫の発現頻度（12.9%）は、同じ系統のマウスの背景データにおける発現頻度（12%）をわずかに上回った。この発現頻度の増加は 75 mg/kg/日以下の群では認められず、75 mg/kg/日での非結合型濃度に基づく AUC は臨床での非結合型濃度に基づく AUC の約 2 倍高かった（表 2.6.6.10-1）。雄マウスにおける血管腫／血管肉腫の発現頻度増加は、104 週間投与したときに認められたが、上述のとおり、背景データをわずかに上回る発現頻度増加であり、臨床試験（最長 24 週間まで）と投与期間が異なる状況で認められていること、104 週間投与した雌マウス及び雌雄ラットに影響がなかったこと、遺伝毒性試験で陰性であったこと、さらにマウスに比べてヒトにおける自然発生性の血管肉腫の発現頻度は極めて低く（<0.001%）、血管肉腫の発現様式に種差があると報告されていること[1]から、ヒトでのリスクに対して明確な外挿性を示すものではないと判断する。

2.6.6.9.5 生殖発生毒性

ラットにおける受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験において、100 mg/kg/日以上で精子直線速度の低下、生存胎児数の減少、早期吸収胚数及び着床後胚死亡の増加が認められた。しかし、最高用量 400 mg/kg/日群においても受胎能及び生殖能に TAK-620 の影響は認められず、同じく胎児の骨格、外表及び内臓観察においても異常及び変異は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、最高用量 100 mg/kg/日において胚・胎児の生存並びに胎児の骨格、外表及び内臓に異常及び変異は認められず、TAK-620 はラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかったと結論する。ラットを用いた出生前及び出生後の発生毒性試験では、150 mg/kg/日以上の群で、母動物によるケア不良のために出生児の生存率の低下及び身体的発達指標の遅延を伴う体重増加抑制が認められた。しかし、これらの出生児のその後の受胎能及び交尾行動並びに妊娠維持能及び生存児出産能は、TAK-620 の影響を受けなかった。

2.6.6.9.6 幼若動物毒性

幼若ラットを用いた毒性試験で、TAK-620 を PND 7～34 まで投与したとき、成熟動物では観察されていない新たな毒性はみられなかった。幼若ラットを用いた 2 回の本試験の NOAEL は各試験の最高用量と考えられた。すなわち、1 回目の固定用量試験の NOAEL は 100 mg/kg/日、2 回目の用量漸増試験では雄の NOAEL は 300 mg/kg/日（25 mg/kg/日から用量漸増）、雌の NOAEL は 225 mg/kg/日（25 mg/kg/日から用量漸増）であった。

2.6.6.9.7 結論

TAK-620 の非臨床毒性プロファイルは、既存の抗 CMV 薬に難治性の臓器移植（造血幹細胞移植も含む）後の CMV 感染症に対する治療薬としての TAK-620 の経口投与による臨床での使用を裏付けるものと考えられる。

2.6.6.10 図表

表 2.6.6.10-1　TAK-620 のヒトでの有効曝露量に対する毒性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量の比

添付資料番号	試験の説明(a)	NOAEL/LOAEL（mg/kg/日）	総血漿中濃度		遊離型／非結合型血漿中濃度(b)		総血漿中濃度		遊離型／非結合型血漿中濃度	
			C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（h*μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（h*μg/mL）	C_{max} のマージン(c)	AUC_{24} のマージン(c)	C_{max} のマージン	AUC_{24} のマージン
マウス										
4.2.3.2-2	13 週間試験、マウス（雄）	150	19.7	99.2	3.01	15.18	0.98	0.35	7.50	2.67
	13 週間試験、マウス（雌）		19.9	105	3.04	16.07	0.99	0.37	7.57	2.83
4.2.3.4.1-1	2 年間がん原性試験、マウス（雄）	75(d)	8.75	90.0	1.34	13.77	0.44	0.32	3.33	2.42
	2 年間がん原性試験、マウス（雌）		10.1	63.5	1.55	9.72	0.50	0.22	3.84	1.71
ラット										
4.2.3.2-3	28 日間試験、ラット（雄）	200	7.49	97.82	0.89	11.64	0.37	0.34	2.22	2.05
	28 日間試験、ラット（雌）		15.24	204.30	1.81	24.31	0.76	0.72	4.51	4.28
4.2.3.2-4	30 日間試験、ラット（雄）	100(e)	3.62	54.3(f)	0.43	6.46	0.18	0.19	1.07	1.14
	30 日間試験、ラット（雌）		7.50	106.3(f)	0.89	12.65	0.37	0.37	2.22	2.23
4.2.3.2-5	26 週間試験、ラット（雄）	25	1.28	12.98	0.15	1.54	0.06	0.05	0.38	0.27
	26 週間試験、ラット（雌）		4.39	26.75	0.52	3.18	0.22	0.09	1.30	0.56
4.2.3.5.1-2	受胎能及び胚･胎児発生試験､ラット(雌)	100	9.57	126.74	1.14	15.08	0.48	0.45	2.83	2.66
4.2.3.5.4-1	幼若ラット、DRF 試験（PND 7）	100	22.2	386.0	2.64	45.93	1.10	1.36	6.57	8.09
	幼若ラット、DRF 試験（PND 34）		6.3	46.4	0.75	5.52	0.31	0.16	1.86	0.97
4.2.3.5.4-2	幼若ラット、本試験（1 回目試験）（PND 7）	100	23.6	389.0	2.81	46.29	1.17	1.37	6.99	8.15
	幼若ラット、本試験（1 回目試験）（PND 34）		5.3	68.1	0.63	8.10	0.26	0.24	1.57	1.43
4.2.3.5.4-3	幼若ラット、本試験（2 回目試験）（PND 7）(g)	25	11.0	182.0	1.31	21.66	0.55	0.64	3.26	3.81
	幼若ラット、本試験（2 回目試験）（PND 34）(g)	300/225	11.7	97.0	1.39	11.54	0.58	0.34	3.46	2.03
4.2.3.4.1-2	2 年間がん原性試験、ラット（雄）	100(d)	4.88	50.1	0.58	5.96	0.24	0.18	1.44	1.05
	2 年間がん原性試験、ラット（雌）		10.2	92.6	1.21	11.02	0.51	0.33	3.02	1.94
ウサギ										
4.2.3.5.2-3	胚・胎児発生試験、ウサギ（雌）	100	23.05	114.16	2.38	11.78	1.15	0.40	5.92	2.07

表 2.6.6.10-1　TAK-620 のヒトでの有効曝露量に対する毒性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量の比（続き）

添付資料番号	試験の説明(a)	NOAEL/LOAEL（mg/kg/日）	総血漿中濃度		遊離型／非結合型血漿中濃度(b)		総血漿中濃度		遊離型／非結合型血漿中濃度	
			C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（h*μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（h*μg/mL）	C_{max} のマージン(c)	AUC_{24} のマージン(c)	C_{max} のマージン	AUC_{24} のマージン
サル										
4.2.3.2-6	28 日間 DRF 試験、サル	180	12.2	100.6(h)	1.96	16.20	0.61	0.35	4.89	2.85
4.2.3.2-7	30 日間試験、サル	180	6.6	58.4(i)	1.06	9.40	0.33	0.21	2.64	1.66
4.2.3.2-8	26 週間試験、サル	50/100(e)(j)	2.97	41.07	0.48	6.61	0.15	0.14	1.19	1.16
4.2.3.2-9	52 週間試験、サル	100(e)	4.52	64.99	0.73	10.46	0.22	0.23	1.81	1.84

注：曝露量の比は、TAK-620 の総血漿中濃度に基づく曝露量及び遊離型／非結合型血漿中濃度に基づく曝露量について求めた。ただし、ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験、サルを用いた 26 週間経口投与毒性試験、サルを用いた 52 週間経口投与毒性試験、ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験及びウサギを用いた胚・胎児発生試験では血清中濃度を測定した。

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_8：投与後 0 から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{\tau,ss}$：定常状態における 1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、CMV：ヒトサイトメガロウイルス、DRF：用量設定、h：時間、LOAEL：最小毒性量、NOAEL：無毒性量、PK：薬物動態、PND：生後日数

(a) 特に記載がない限り、曝露量の比は雌雄を合算した曝露量を用いて算出する。

(b) TAK-620 の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒト血漿中でそれぞれ 84.7%、88.1%、89.68%、83.9%及び 98%（非結合型分率はそれぞれ 15.3%、11.9%、10.32%、16.1%及び 2%）である（ウサギ以外：4.2.2.3-6、ウサギ：4.2.2.3-4）。

(c) マージンの値は、母集団 PK 解析報告書（5.3.3.5-2）から、CMV に感染した臓器移植患者に TAK-620 400 mg を BID 投与したときの定常状態での曝露量〔$C_{max,ss}$=20.1 μg/mL 及び $AUC_{\tau,ss}$=142 h*μg/mL〕に基づき算出した。AUC_{24} の推定値は $2\times AUC_{\tau,ss}$＝284 h*μg/mL として算出した。

(d) 発がん性の所見が認められなかった用量及び曝露量

(e) これらの試験では、NOAEL を求めることができなかったため、用量及び曝露量は LOAEL に基づく。

(f) 投与後 0（投与前）、2、5 及び 8 時間に血漿検体を採取した。AUC_{24} は各時点の平均血漿中濃度から線形台形法により算出した。投与後 0 及び 24 時間の検体には、投与前の検体を用いた。

(g) 投与期間を通して血漿中薬物曝露量を一定に保つため、TAK-620 の用量漸増を行った。PND 7 の高用量は雌雄ともに 25 mg/kg/日であった。PND 34 の高用量は、雄で 300 mg/kg/日、雌で 225 mg/kg/日であった。

(h) 4.2.3.2-6：TAK-620 90 mg/kg を BID 投与したときの AUC_8=50.3 h*μg/mL であった。したがって、推定 AUC_{24} は $2\times AUC_8$=100.6 h*μg/mL と算出した。

(i) 4.2.3.2-7：TAK-620 90 mg/kg を BID 投与したときの AUC_8=29.2 h*μg/mL であった。したがって、推定 AUC_{24} は $2\times AUC_8$=58.4 h*μg/mL と算出した。

(j) 4.2.3.2-8：TAK-620 の用量を、最初の 3 週間は 50 mg/kg/日、残りの試験期間は 100 mg/kg/日とした。

表 2.6.6.10-2　VP 44469 のヒトでの曝露量に対する毒性試験における NOAEL/LOAEL での曝露量の比

添付資料番号	試験の説明(a)	NOAEL/LOAEL（mg/kg/日）	総血漿中濃度		遊離型／非結合型血漿中濃度(b)		総血漿中濃度		遊離型／非結合型血漿中濃度	
			C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（h*μg/mL）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{24}（h*μg/mL）	C_{max} のマージン(c)	AUC_{24} のマージン(c)	C_{max} のマージン	AUC_{24} のマージン
マウス										
4.2.3.2-2	13 週間試験、マウス（雄）	150	11.6	143	2.77	34.18	7.48	5.46	17.89	13.04
	13 週間試験、マウス（雌）		6.94	39.4	1.66	9.42	4.48	1.50	10.70	3.59
4.2.3.4.1-1	2 年間がん原性試験、マウス（雄）	75(d)	5.12	67.9	1.22	16.23	3.30	2.59	7.89	6.19
	2 年間がん原性試験、マウス（雌）		4.18	24.3	1.00	5.81	2.70	0.93	6.45	2.22
ラット										
4.2.3.2-5	26 週間試験、ラット（雄）	25	0.05	ND	0.01	ND	0.03	ND	0.09	ND
	26 週間試験、ラット（雌）		0.24	2.98	0.07	0.85	0.15	0.11	0.44	0.33
4.2.3.4.1-2	2 年間がん原性試験、ラット（雄）	100(d)	0.343	2.38(e)	0.10	0.68	0.22	0.09	0.63	0.26
	2 年間がん原性試験、ラット（雌）		0.917	10.0(e)	0.26	2.86	0.59	0.38	1.69	1.09
サル										
4.2.3.2-6	28 日間 DRF 試験、サル	180	1.3	11.8(f)	0.28	2.56	0.84	0.45	1.82	0.98
4.2.3.2-8	26 週間試験、サル	50/100(g)(h)	0.54	6.78	0.12	1.47	0.35	0.26	0.76	0.56
4.2.3.2-9	52 週間試験、サル	100(g)	0.66	9.41	0.14	2.04	0.43	0.36	0.92	0.78

注：曝露量の比は、VP 44469 の総血漿中濃度に基づく曝露量及び遊離型／非結合型濃度に基づく曝露量について求めた。ただし、ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験、サルを用いた 26 週間経口投与毒性試験及びサルを用いた 52 週間経口投与毒性試験では血清中濃度を測定した。

AUC_{24}：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_8：投与後 0 から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_{last}：投与後 0 時間から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC_τ：1 投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積、BID：1 日 2 回、C_{max}：最高血漿中濃度、DRF：用量設定、h：時間、LOAEL：最小毒性量、ND：定量可能な検体数が不十分であったため算出せず、NOAEL：無毒性量

(a) 特に記載がない限り、曝露量の比は雌雄を合算した曝露量を用いて算出する。

(b) VP 44469 の血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、サル及びヒト血漿中でそれぞれ 76.1%、71.4%、78.3%及び 90%（非結合型分率 23.9%、28.6%、21.7%及び 10%）である（ヒト以外：4.2.2.3-4、ヒト：表 2.6.4.9-2）。

(c) マージンの値は、健康被験者に TAK-620 400 mg を BID 投与したときの曝露量〔Day 3 における C_{max}=1.55 μg/mL 及び AUC_τ=13.1 h*μg/mL〕に基づき算出する。AUC_{24} の推定値は 2×AUC_τ＝26.2 h*μg/mL として算出した（5.3.3.4-5）。

(d) 発がん性の所見が認められなかった用量及び曝露量

(e) 4.2.3.4.1-2：AUC_{24} は曝露量が極めて低く算出できなかったことから、AUC_{last} を報告する。

(f) 4.2.3.2-6：TAK-620 90 mg/kg を BID 投与したときの VP 44469 の AUC_8=5.9 h*μg/mL であった。したがって、推定 AUC_{24} は 2×AUC_8=11.8 h*μg/mL と算出した。

(g) これらの試験では、NOAEL を求めることができなかったため、用量及び曝露量は LOAEL に基づく。

(h) 4.2.3.2-8：TAK-620 の用量を、最初の 3 週間は 50 mg/kg/日、残りの試験期間は 100 mg/kg/日とした。

2.6.6.11 参考文献一覧

[1] Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerrer NG, Dellarco VL, Pegg DG, et al. Hemangiosarcoma in rodents: mode-of-action evaluation and human relevance. Toxicol Sci. 2009;111(1):4-18.

[2] Kier LD. Genotoxicity profile of 1263W94. Expert report ([redacted]). 20[redacted].

[3] Zeiger E. Assessment of the need to perform additional genetic toxicology studies on product 1263W94. Expert report ([redacted]). 20[redacted].

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表....3
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表.... 14
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 17
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧.... 27
2.6.7.5 単回投与毒性試験.... 30
2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験 32
2.6.7.7 反復投与毒性試験.... 33
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 72
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 81
2.6.7.10 がん原性試験 83
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：用量設定／予備試験 99
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 105
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験.... 111
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 114
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 120
2.6.7.16 局所刺激性試験 137
2.6.7.17 その他の毒性試験 139

表

表 2.6.7.1-1 毒性試験：一覧表....3
表 2.6.7.2-1 トキシコキネティクス試験：一覧表（測定対象：TAK-620） 14
表 2.6.7.2-2 トキシコキネティクス試験：一覧表（測定対象：VP 44469） 16
表 2.6.7.3-1 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620） 17
表 2.6.7.3-2 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：VP 44469） 23
表 2.6.7.4-1 原薬中の規格設定された不純物の要約.... 27
表 2.6.7.4-2 原薬中の TAK-620 純度及び／又は不純物分析結果が不明な試験一覧.... 29
表 2.6.7.5-1 単回投与毒性試験.... 30
表 2.6.7.6-1 反復投与毒性試験：用量設定試験 32
表 2.6.7.7-1 CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験 33
表 2.6.7.7-2 Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験 41
表 2.6.7.7-3 Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験 46
表 2.6.7.7-4 カニクイザルを用いた 30 日間経口投与毒性試験.... 58
表 2.6.7.7-5 カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験.... 60
表 2.6.7.7-6 カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験.... 64
表 2.6.7.8-1 細菌を用いる復帰突然変異試験 72

表 2.6.7.8-2 L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験（1 回目試験） 75
表 2.6.7.8-3 L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験（2 回目試験） 77
表 2.6.7.8-4 L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験（3 回目試験） 79
表 2.6.7.9-1 In vivo ラット骨髄小核試験 81
表 2.6.7.10-1 CD-1 マウスを用いたがん原性試験 83
表 2.6.7.10-2 Han Wistar ラットを用いたがん原性試験 91
表 2.6.7.11-1 妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定試験 99
表 2.6.7.11-2 非妊娠 New Zealand White ウサギを用いた用量設定試験 101
表 2.6.7.11-3 妊娠 New Zealand White ウサギを用いた予備試験 102
表 2.6.7.12-1 Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験 105
表 2.6.7.13-1 New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験 111
表 2.6.7.14-1 Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験 114
表 2.6.7.15-1 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験 120
表 2.6.7.15-2 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験） 125
表 2.6.7.15-3 幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験） 133
表 2.6.7.16-1 局所刺激性試験 137
表 2.6.7.17-1 Sprague-Dawley ラットを用いた免疫毒性試験 139
表 2.6.7.17-2 Derek Nexus 及び Leadscope を用いた不純物の in silico 毒性試験 141
表 2.6.7.17-3 細菌を用いる復帰突然変異試験： 不純物A* 146
表 2.6.7.17-4 細菌を用いる復帰突然変異試験： 不純物B* 148
表 2.6.7.17-5 細菌を用いる復帰突然変異試験： 不純物C* 150
表 2.6.7.17-6 細菌を用いる復帰突然変異試験： 不純物D* 152
表 2.6.7.17-7 細菌を用いる復帰突然変異試験： 不純物E* 154
表 2.6.7.17-8 マウスの胚性線維芽細胞株（BALB/c 3T3）を用いた光毒性試験 156
表 2.6.7.17-9 In silico ソフトウェアを用いた不純物の毒性試験 157
表 2.6.7.17-10 細菌を用いる復帰突然変異試験： [redacted]（ 不純物F* ） 161

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Single-dose Toxicity								
Acute oral toxicity study in mice	Crl:CD-1 (ICR)BR VAF/Plus mice	Oral gavage/ 2.625 g citric acid; 28.8 mL 1 N HCl; QS with distilled water to 250 mL	Single dose	250, 500, 1000 mg/kg	GLP	[redacted], US	4.2.3.1-1	評価
Acute intravenous toxicity study in mice	Crl:CD-1 (ICR)BR VAF/Plus mice	Intravenous/ 0.841 g citric monohydrate; 6.8 mL 1 N sodium hydroxide; QS with 0.9% sterile saline to 100 mL	Single dose	M: 25, 37.5, 43.75, 50 mg/kg F: 37.5, 43.75, 50, 62.5 mg/kg	GLP	[redacted], US	4.2.3.1-2	評価
Acute oral toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 2.625 g citric acid; 28.8 mL 1 N HCl; QS with distilled water to 250 mL	Single dose	1000, 1500, 2000 mg/kg	GLP	[redacted], US	4.2.3.1-3	評価
Acute intravenous toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Intravenous/ 0.841 g citric monohydrate; 32.9 mL 0.1 N HCl; QS with 0.9% sterile saline to 100 mL	Single dose	M: 75, 100, 150, 175, 200 mg/kg F: 50, 75, 87.5, 100 mg/kg	GLP	[redacted], US	4.2.3.1-4	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Repeat-dose Toxicity								
14-day oral dose range-finding toxicity study in mice	CD-1 [Crl:CD1 (ICR)] mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	Once daily for 14 days	0, 250/500, 350/700, 500/1000 mg/kg/day	Non-GLP	, US	4.2.3.2-1	参考
13-week oral toxicity study in mice	CD-1 [Crl:CD1 (ICR)] mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	Once daily for up to 93 days	0, 50, 150, 300, 500 mg/kg/day	GLP	, US	4.2.3.2-2	評価
28-day oral dose range-finding toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 0.5% methylcellulose	Once daily for 28 days	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	Non-GLP	, US	4.2.3.2-3	参考
30-day oral toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ Citrate buffer solution: citric acid (monohydrate), sodium hydroxide (0.1 N) for the control or hydrochloric acid (0.1 N) for the drug vehicle, and distilled water	Once daily for 34 or 35 days	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	GLP	, US	4.2.3.2-4	評価
26-week oral toxicity study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.2-3.5)	Once daily for 183-185 days	0, 25, 100, 400 mg/kg/day	GLP	, US	4.2.3.2-5	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
28-day oral dose range-finding toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ 0.5% methylcellulose	Twice daily for 28 days	0, 20, 60, 180 mg/kg/day	Non-GLP	[redacted], US	4.2.3.2-6	参考
30-day oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Nasal gastric or oral intubation/ Citric acid monohydrate mixed with distilled water and sodium hydroxide (mixed with deionized water) or hydrochloric acid	Twice daily for 30 days	0, 20, 60, 180 mg/kg/day	GLP	[redacted], US	4.2.3.2-7	評価
26-week oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ Citrate buffer (pH=circa 2.4)	Twice daily for 26 weeks	Weeks 1-3: 0, 50, 100, 200 mg/kg/day Weeks 4-26: 0, 100, 200, 400 mg/kg/day	GLP	[redacted] Canada	4.2.3.2-8	評価
52-week oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ Sodium citrate buffer (pH=2.2-2.9)	Twice daily for 52 weeks (32 weeks for high-dose group)	0, 100, 200, 400/300 mg/kg/day	GLP	[redacted], US	4.2.3.2-9	評価
Genotoxicity – In vitro								
Bacterial reverse mutation assay (Ames test)	*Salmonella typhimurium* (Strains TA1535, TA1537, TA98, TA100, TA102)	Plate incorporation/ Methanol and water for test article	NA	6.5, 20.5, 65, 205.5, 650 µg/plate	GLP	[redacted], UK	4.2.3.3.1-1	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Mouse lymphoma mutagenesis study（1 回目）	Cultured L5178Y/*tk*$^{+/-}$ 3.7.2C mouse lymphoma cells	Soft agar plate assay/ DMSO for test article	NA	Preliminary assay: 10 to 5000 µg/mL Definitive assays: 10 to 200 µg/mL (-S9), 20 to 200 µg/mL (+S9)	GLP	[redacted], US	4.2.3.3.1-2	評価
Mammalian cell mutation test at the thymidine kinase locus in mouse lymphoma L5178Y cells（2 回目）	Mouse lymphoma L5178Y *tk*$^{+/-}$ 3.7.2C cells	Microtiter assay/ DMSO for test article	NA	First mutation test: 50 to 500 µg/mL (-S9) Second mutation test: 50 to 200 µg/mL (-S9)	GLP	[redacted] UK	4.2.3.3.1-3	評価
Mammalian cell mutation test at the thymidine kinase locus in mouse lymphoma L5178Y cells（3 回目）	Mouse lymphoma L5178Y *tk*$^{+/-}$ 3.7.2C cells	Microtiter assay/ DMSO for test article	NA	5 to 150 µg/mL (-S9) 5 to 200 µg/mL (+S9)	GLP	[redacted], England	4.2.3.3.1-4	評価
Genotoxicity – In vivo								
Activity in a bone marrow micronucleus test following oral administration to male and female rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.55)	Single dose	0, 400, 800, 1200 mg/kg	GLP	[redacted] UK	4.2.3.3.2-1	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Carcinogenicity								
104-week oral carcinogenicity and toxicokinetic study in mice	Crl:CD1 (ICR) mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	104 weeks	0, 25, 75, 150 mg/kg/day	GLP	[redacted], US	4.2.3.4.1-1	評価
104-week oral carcinogenicity and toxicokinetic study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	104 weeks	0, 10, 30, 100 mg/kg/day	GLP	[redacted], US	4.2.3.4.1-2	評価
Reproductive and Developmental Toxicity- Fertility and Early Embryonic Development								
Oral dose range-finding study in pregnant rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ Citrate buffer	Days 6 to 17 of gestation (12 days)	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	Non-GLP	[redacted], US	4.2.3.5.1-1	参考
Oral fertility and embryo-fetal development study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.3-3.0)	Males: 29 consecutive days prior to and during mating until termination after 10 weeks of treatment. Females: 15 consecutive days prior to pairing, throughout pairing and to Day 17 of gestation	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	GLP	[redacted], UK	4.2.3.5.1-2	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Reproductive and Developmental Toxicity- Embryo-Fetal Development								
Oral dose range-finding study in rabbits	New Zealand White rabbits	Oral gavage/ Citrate buffer	10 consecutive days	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	Non-GLP	[redacted], US	4.2.3.5.2-1	参考
Preliminary study to access the effects of oral administration on pregnant rabbits	New Zealand White rabbits	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=3)	Day 8 to 20 of gestation	0, 100, 200, 400 mg/kg/day	Non-GLP	[redacted], US	4.2.3.5.2-2	参考
Oral embryo-fetal development study in rabbits	New Zealand White rabbits	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.2-2.7)	Day 8 to 20 of gestation	0, 25, 50, 100 mg/kg/day	GLP	[redacted], UK	4.2.3.5.2-3	評価
Reproductive and Developmental Toxicity- Prenatal and Postnatal Development								
Oral pre- and post-natal study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.2-2.9)	Day 7 of pregnancy to Day 21 postpartum	0, 50, 150, 400 mg/kg/day	GLP	[redacted], UK	4.2.3.5.3-1	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Studies in Juvenile Animals								
Oral dose range-finding juvenile toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 25 mM citric acid (pH=2.5±0.3)	PND 7 to 34	0, 50, 100, 200 mg/kg/day	Non-GLP	[redacted], US	4.2.3.5.4-1	参考
Oral juvenile toxicity study in rats （1 回目）	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 25 mM citric acid (pH=2.5±0.3)	PND 7 to 34	0, 25, 50, 100 mg/kg/day	GLP	[redacted], US	4.2.3.5.4-2	評価
Oral juvenile toxicity study in rats （2 回目）	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 25 mM citric acid (pH=2.5±0.3)	PND 7 to 34	0, M: 17-200, 25-300 F: 17-150, 25-225 mg/kg/day (ascending dose)	GLP	[redacted], US	4.2.3.5.4-3	評価
Local Tolerance								
Acute dermal toxicity in rats	Han Wistar rats	Dermal (semi-occlusively)	Single dose	2000 mg/kg	GLP	[redacted], UK	4.2.3.6-1	評価

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Skin sensitization study in guinea pigs	Albino Dunkin-Hartley guinea pigs	Intradermal and topical	Single dose on Day 0, Day 7, and Day 21	Intradermal induction: 1% w/v in arachis oil BP; 1% w/v in a mixture of Freund's Complete Adjuvant plus distilled water (1:1) Topical induction: 50% w/w in arachis oil BP Topical challenge: 25% and 50% w/w in arachis oil BP	GLP	[redacted], UK	4.2.3.6-2	評価
Acute dermal irritation in rabbits	New Zealand White rabbits	Semi-occluded application/ 0.5 mL distilled water	4 hours	500 mg/animal	GLP	[redacted], UK	4.2.3.6-3	評価
Acute eye irritation study in rabbits	New Zealand White rabbits	Application in right eye/ Not specified	Single application	10 mg 0.1 mL (57 mg)	GLP	[redacted], UK	4.2.3.6-4	評価
Other Toxicity Studies- Immunotoxicity								
7-day immunotoxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.10±0.05)	Twice daily for 7 days	0, 10, 30, 100 mg/kg/day	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.2-1	参考

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Other Toxicity Studies- Impurities								
Toxicological analysis of 33 structures related to maribavir	The Derek Nexus System (Derek KB 2014 1.0 and Derek KB 2015 2.0) Leadscope Model Applier (Versions 2.0.3 and 2.0.4)	In silico	NA	NA	Non-GLP	[redacted], UK	4.2.3.7.6-1	参考
Bacterial reverse mutation assay: 不純物A*	*Salmonella typhimurium* (Strains TA98, TA100, TA1535, TA1537); *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Plate incorporation/ Vehicle for test article: DMSO Vehicle for positive controls: DMSO, except sterile water for sodium azide	NA	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg per plate Mutagenicity assay: 33.3, 100, 333, 1000, 3333, 5000 µg per plate	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.6-2	評価
Bacterial reverse mutation assay: 不純物B*	*Salmonella typhimurium* (Strains TA98, TA100, TA1535, TA1537); *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Plate incorporation/ Vehicle for test article: DMSO Vehicle for positive controls: DMSO, except sterile water for sodium azide	NA	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg per plate Mutagenicity assay: 33.3, 100, 333, 1000, 3333, 5000 µg per plate	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.6-3	評価
Bacterial reverse mutation assay: 不純物C*	*Salmonella typhimurium* (Strains TA98, TA100, TA1535, TA1537); *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Plate incorporation/ Vehicle for test article: DMSO Vehicle for positive controls: DMSO, except sterile water for sodium azide	NA	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg per plate Mutagenicity assay: 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg per plate	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.6-4	評価

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
Bacterial reverse mutation assay: 不純物D*	*Salmonella typhimurium* (Strains TA98, TA100, TA1535, TA1537); *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Plate incorporation/ Vehicle for test article: DMSO Vehicle for positive controls: DMSO, except sterile water for sodium azide	NA	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg per plate Mutagenicity assay: 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg per plate	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.6-5	評価
Bacterial reverse mutation assay: 不純物E*	*Salmonella typhimurium* (Strains TA98, TA100, TA1535, TA1537); E. *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Plate incorporation/ Vehicle for test article: DMSO Vehicle for positive controls: DMSO, except sterile water for sodium azide	NA	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg per plate Mutagenicity assay: 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg per plate	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.6-6	評価
In Silico Mutagenicity Assessment of TAK-620 Potential Impurities [redacted] and [redacted]	Derek Nexus (Version 6.3.0) Sarah Nexus (Version 3.3.0) Case Ultra (Version 1.9.0.4)	In silico	NA	NA	Non-GLP	Takeda Pharmaceutical Company Limited 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139, US	4.2.3.7.6-7	参考
Mutagenicity evaluation of impurities in SHP620	Nexus (Version 2.1) Leadscope (Version 3.4)	In silico	NA	NA	Non-GLP	Shire Industriestrasse 67, 1221 Vienna, Austria	4.2.3.7.6-8	参考
In Silico Mutagenicity Assessment of TAK-620 Potential Impurity [redacted]	Derek Nexus (Version 6.3.0) Sarah Nexus (Version 3.3.0) Case Ultra (Version 1.9.0.4)	In silico	NA	NA	Non-GLP	Takeda Pharmaceutical Company Limited 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139, US	4.2.3.7.6-9	参考

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.1-1　毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与期間	投与量	GLP 適用 [a]	実施施設	添付資料番号	区分
In Silico Mutagenicity Assessment of TAK-620 Potential Impurities [redacted], [redacted] and	Derek Nexus (Version 6.0.1) Case Ultra (Version 1.7.0.5)	In silico	NA	NA	Non-GLP	Takeda Pharmaceutical Company Limited 40 Landsdowne Street Cambridge, MA 02139, US	4.2.3.7.6-10	参考
Toxicological analysis of five structures related to Maribavir using Derek Nexus and Leadscope	The Derek Nexus System (Derek KB 2015 2.0) Leadscope Model Applier (Version 2.1.2)	In silico	NA	NA	Non-GLP	[redacted], UK	4.2.3.7.6-11	参考
Bacterial Reverse Mutation Assay: 不純物F*	*Salmonella typhimurium* (Strains TA98, TA100, TA1535, TA1537); *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	Plate incorporation/ Vehicle for test article: DMSO Vehicle for positive controls: DMSO, except sterile water for sodium azide	NA	Preliminary toxicity assay: 6.67, 10.0, 33.3, 66.7, 100, 333, 667, 1000, 3333, 5000 µg per plate Mutagenicity assay: 10, 33.3, 100, 333, 1000, 3333 µg per plate	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.6-12	評価
Other Toxicity Studies – Other								
Neutral red uptake phototoxicity assay in BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	Plate/ Dulbecco's phosphate buffered saline with Ca^{2+} and Mg^{2+} with 1% DMSO	90 minutes	Range-finding assay:0.03, 0.100, 0.32, 1.00, 3.17, 10.02, 31.65, 100 µg/mL Definitive assays:1.78, 3.16, 5.62, 10.0, 17.8, 31.6, 56.2, 100 µg/mL	GLP	[redacted], US	4.2.3.7.7-1	評価

BP=British Pharmacopeia; DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; HCl=hydrochloric acid; NA=not applicable; PND=postnatal day; QS=quantum satis, UK=United Kingdom; US=United Sates

[a] Indicates study includes a GLP compliance statement.

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

表 2.6.7.2-1　トキシコキネティクス試験：一覧表（測定対象：TAK-620）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与量（mg/kg/day）	GLP 適用 [a]	添付資料番号	区分
Repeat-dose Toxicity						
13-week oral toxicity study in mice	CD-1 [Crl:CD1 (ICR)] mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	0, 50, 150, 300, 500	GLP	4.2.3.2-2	評価
28-day oral dose range-finding toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 0.5% methylcellulose	0, 100, 200, 400	Non-GLP	4.2.3.2-3	参考
30-day oral toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ Citrate buffer solution: citric acid (monohydrate), sodium hydroxide (0.1 N) for the control or hydrochloric acid (0.1 N) for the drug vehicle, and distilled water	0, 100, 200, 400	GLP	4.2.3.2-4	評価
26-week oral toxicity study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.2-3.5)	0, 25, 100, 400	GLP	4.2.3.2-5	評価
28-day oral dose range-finding toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ 0.5% methylcellulose	0, 20, 60, 180	Non-GLP	4.2.3.2-6	参考
30-day oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Nasal gastric or oral intubation/ Citric acid monohydrate mixed with distilled water and sodium hydroxide (mixed with deionized water) or hydrochloric acid	0, 20, 60, 180	GLP	4.2.3.2-7	評価
26-week oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ Citrate buffer (pH=circa 2.4)	Weeks 1-3: 0, 50, 100, 200 Weeks 4-26: 0, 100, 200, 400	GLP	4.2.3.2-8	評価
52-week oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ Sodium citrate buffer (pH=2.2-2.9)	0, 100, 200, 400/300	GLP	4.2.3.2-9	評価

表 2.6.7.2-1　トキシコキネティクス試験：一覧表（測定対象：TAK-620）（続き）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与量（mg/kg/day）	GLP 適用 [a]	添付資料番号	区分
Carcinogenicity						
104-week oral carcinogenicity and toxicokinetic study in mice	Crl:CD1 (ICR) mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	0, 25, 75, 150	GLP	4.2.3.4.1-1	評価
104-week oral carcinogenicity and toxicokinetic study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	0, 10, 30, 100	GLP	4.2.3.4.1-2	評価
Reproductive and Developmental Toxicity- Fertility and Early Embryonic Development						
Oral fertility and embryo-fetal development study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.3-3.0)	0, 100, 200, 400	GLP	4.2.3.5.1-2	評価
Reproductive and Developmental Toxicity- Embryo-Fetal Development						
Oral embryo-fetal development study in rabbits	New Zealand White rabbits	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.2-2.7)	0, 25, 50, 100	GLP	4.2.3.5.2-3	評価
Studies in Juvenile Animals						
Oral dose range-finding juvenile toxicity study in rats	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 25 mM citric acid (pH=2.5±0.3)	0, 50, 100, 200	Non-GLP	4.2.3.5.4-1	参考
Oral juvenile toxicity study in rats （1 回目）	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 25 mM citric acid (pH=2.5±0.3)	0, 25, 50, 100	GLP	4.2.3.5.4-2	評価
Oral juvenile toxicity study in rats （2 回目）	Sprague-Dawley rats	Oral gavage/ 25 mM citric acid (pH=2.5±0.3)	0, M: 17-200, 25-300 F: 17-150, 25-225 (ascending dose)	GLP	4.2.3.5.4-3	評価

GLP=Good Laboratory Practice

[a] Indicates study includes a GLP compliance statement.

表 2.6.7.2-2　トキシコキネティクス試験：一覧表（測定対象：VP 44469）

Test Article: Maribavir

試験の種類	動物種／系統	投与方法／媒体	投与量（mg/kg/day）	GLP 適用 [a]	添付資料番号	区分
Repeat-dose Toxicity						
13-week oral toxicity study in mice	Crl:CD1 (ICR) mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	0, 50, 150, 300, 500	GLP	4.2.3.2-2	評価
26-week oral toxicity study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M; pH=2.2-3.5)	0, 25, 100, 400	GLP	4.2.3.2-5	評価
28-day oral dose range-finding toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ 0.5% methylcellulose	0, 20, 60, 180	Non-GLP	4.2.3.2-6	参考
26-week oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ Citrate buffer (pH=circa 2.4)	Weeks 1-3: 0, 50, 100, 200 Weeks 4-26: 0, 100, 200, 400	GLP	4.2.3.2-8	評価
52-week oral toxicity study in monkeys	Cynomolgus monkeys	Oral gavage/ Sodium citrate buffer (pH=2.2-2.9)	0, 100, 200, 400/300	GLP	4.2.3.2-9	評価
Carcinogenicity						
104-week oral carcinogenicity and toxicokinetic study in mice	Crl:CD1 (ICR) mice	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	0, 25, 75, 150	GLP	4.2.3.4.1-1	評価
104-week oral carcinogenicity and toxicokinetic study in rats	Han Wistar rats	Oral gavage/ Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	0, 10, 30, 100	GLP	4.2.3.4.1-2	評価

GLP=Good Laboratory Practice

[a] Indicates study includes a GLP compliance statement.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Repeat-dose Toxicity										
Mouse	4.2.3.2-2	Oral gavage	1	50	10.0	6.87	40.5	31.0	1.0	1.0
				150	17.5	11.9	189	79.5	1.0	1.0
				300	22.5	16.1	221	233	1.0	2.0
				500	31.3	21.6	361	365	2.0	2.0
			17	50	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				150	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				300	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				500	53.3	48.3	509	489	1.0	2.0
			Week 13	50	7.45	6.93	34.1	27.9	2.0	1.0
				150	19.7	19.9	99.2	105	1.0	1.0
				300	26.7	28.9	279	407	1.0	8.0
				500	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rat	4.2.3.2-3	Oral gavage	3 (2-hours postdose)	100	0.60	2.32	NA	NA	NA	NA
				200	3.12	5.71	NA	NA	NA	NA
				400	7.40	11.82	NA	NA	NA	NA
			25/26	100	4.10	7.26	53.80	100.46	6	6
				200	7.49	15.24	97.82	204.30	6	6
				400	9.37	17.34	128.30	238.91	6	2
Rat	4.2.3.2-4[a]	Oral gavage	3	100	3.59	5.00	43.8	69.3	2	8
				200	3.99	7.91	62.5	115.2	2	2
				400	8.42	12.44	156.3	189.6	8	2
			30	100	3.62	7.50	54.3	106.3	2	2
				200	8.05	17.01	103.5	200.2	2	2
				400	9.73	21.55	156.6	348.5	2	2

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Rat	4.2.3.2-5[b]	Oral gavage	1	25	1.02	2.44	6.37	12.78	1	1
				100	2.81	6.56	41.94	88.60	2	4
				400	4.12	12.34	276.45	466.30	4	8
			35	25	0.95	4.28	7.28	25.33	1	1
				100	3.90	7.45	57.23	106.83	4	2
				400	10.75	23.26	137.41	238.16	1	1
			91	25	1.18	3.21	13.12	17.86	1	2
				100	6.27	8.59	85.12	82.91	8	2
				400	19.23	22.45	258.84	258.50	8	2
			170	25	1.28	4.39	12.98	26.75	1	1
				100	4.49	7.62	57.10	152.67	1	8
				400	13.64	25.07	170.54	331.39	1	1
Monkey	4.2.3.2-6[c,d]	Oral gavage	3	20	4.3	5.7	12.7	14.1	1.0	1.0
				60	8.9	8.2	41.7	39.5	3.0	2.5
				180	22.1	9.8	107.9	49.6	3.0	1.5
			23	20	2.0	3.4	7.2	13.2	1.0	1.0
				60	7.0	12.8	32.5	34.8	1.5	1.0
				180	18.1	6.4	71.2	29.4	2.0	2.0
Monkey	4.2.3.2-7[d]	Oral gavage (or nasal-gastric intubation)	2	20	0.9	0.5	3.6	2.5	1.0	1.0
				60	2.6	1.7	8.7	6.8	1.0	1.0
				180	7.3	7.8	32.1	30.3	1.6	1.2
			27	20	0.9	0.7	4.6	4.3	1.0	1.0
				60	2.6	2.2	12.8	11.9	1.0	1.0
				180	6.9	6.4	30.6	27.8	1.0	1.0

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Monkey	4.2.3.2-8[b]	Oral gavage	1[e]	50	1.11	2.13	30.16	24.99	ND	ND
				100	2.87	2.02	68.50	45.07	ND	ND
				200	5.83	8.64	101.55	110.50	ND	ND
			Week 4	100	1.96	3.60	32.96	51.20	ND	ND
				200	6.02	4.96	72.63	61.69	ND	ND
				400	13.12	13.56	170.84	158.59	ND	ND
			Week 12	100	1.76	2.88	NC	NC	ND	ND
				200	4.69	7.63	NC	NC	ND	ND
				400	7.80	11.33	NC	NC	ND	ND
			Week 25/26[f]	100	2.63	3.31	39.54	42.59	ND	ND
				200	7.84	6.01	95.34	82.38	ND	ND
				400	12.90	10.22	145.25	106.00	ND	ND

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Monkey	4.2.3.2-9[b]	Oral gavage	1	100	8.54	8.39	113.19	106.91	ND	ND
				200	19.00	15.68	158.84	143.21	ND	ND
				400	20.83	28.76	239.30	308.97	ND	ND
			Week 4	100	4.48	3.45	82.51	61.70	ND	ND
				200	8.74	10.90	113.85	132.47	ND	ND
				400	13.59	9.75	151.92	135.32	ND	ND
			Week 12	100	3.83	3.10	71.73	62.73	ND	ND
				200	5.74	7.26	96.21	93.21	ND	ND
				400	NA[g]	NA[g]	NA[g]	NA[g]	ND	ND
			Week 14[h]	100	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				200	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				300	11.03[i]	13.69[i]	131.18[i]	153.46[i]	ND	ND
			Week 26	100	3.96	3.04	70.95	58.99	ND	ND
				200	8.55	6.85	120.60	94.65	ND	ND
				300	10.69	9.43	129.25	124.03	ND	ND
			Week 36	100	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				200	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				300	6.98[j]	8.86[j]	83.97[j]	106.09[j]	ND	ND
			Week 52	100	5.70	3.35	72.88	57.09	ND	ND
				200	9.07	9.61	108.96	107.78	ND	ND
				300	NA[k]	NA[k]	NA[k]	NA[k]	ND	ND
Carcinogenicity										
Mouse	4.2.3.4.1-1	Oral gavage	1	25	3.82	4.35	18.7	12.0	1.00	1.00
				75	10.1	10.3	74.8	52.5	2.00	2.00
				150	13.9	14.0	162	149	1.00	2.00
			Week 4	25	3.72	3.84	16.5	11.7	1.00	1.00
				75	11.6	11.3	72.2	45.0	1.00	1.00
				150	14.1	20.6	160	114	4.00	1.00
			Week 26	25	4.31	4.82	19.6	17.7	1.00	1.00
				75	8.75	10.1	90.0	63.5	2.00	1.00
				150	15.7	21.5	149	165	1.00	2.00

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Rat	4.2.3.4.1-2	Oral gavage	1	10	0.447	0.696	1.25	2.62	1.0	1.0
				30	1.20	1.96	6.90	14.7	1.0	2.0
				100	2.39	4.25	25.6	39.9	4.0	2.0
			Week 4	10	0.332	0.919	1.23	4.07	1.0	1.0
				30	1.05	2.32	7.99	16.8	2.0	2.0
				100	3.55	6.46	38.6	74.6	4.0	1.0
			Week 26	10	0.452	0.925	1.94	4.53	1.0	1.0
				30	1.59	3.86	9.70	24.3	1.0	1.0
				100	4.10	13.8	44.2	98.4	2.0	1.0
			Week 52	10	0.550	1.15	1.93	6.02	2.0	1.0
				30	2.15	4.31	13.0	29.9	1.0	2.0
				100	4.88	10.2	50.1	92.6	1.0	2.0
Reproductive and Developmental Toxicity- Fertility and Early Embryonic Development										
Rat	4.2.3.5.1-2	Oral gavage	17 (gestation)	100	NA	9.57	NA	126.74	NA	1
				200	NA	15.27	NA	233.11	NA	1
				400	NA	23.04	NA	280.01	NA	1
Reproductive and Developmental Toxicity- Embryo-Fetal Development										
Rabbit	4.2.3.5.2-3	Oral gavage	8 (gestation)	25	NA	4.36	NA	11.54	NA	1
				50	NA	6.99	NA	20.23	NA	1
				100	NA	23.87	NA	87.88	NA	1
			20 (gestation)	25	NA	5.43	NA	38.16	NA	1
				50	NA	9.23	NA	36.89	NA	1
				100	NA	23.05	NA	114.16	NA	1
Studies in Juvenile Animals										
Rat	4.2.3.5.4-1	Oral gavage	7 (postnatal)	50	14.2	17.8	256.0	283.0	2	6
				100	20.5	23.8	353.0	419.0	2	6
				200	32.3	30.0	576.0	533.0	6	6
			34 (postnatal)	50	2.5	5.2	21.5	30.2	0.5	0.5
				100	5.1	7.5	34.6	58.1	0.5	0.5
				200	6.9	11.7	46.8	77.4	0.5	0.5

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：TAK-620）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Rat	4.2.3.5.4-2	Oral gavage	7 (postnatal)	25	9.7	8.8	176.0	169.0	6	2
				50	20.9	22.6	358.0	386.0	2	6
				100	22.8	24.4	392.0	386.0	2	2
			34 (postnatal)	25	2.0	2.8	9.3	17.8	0.5	0.5
				50	2.7	4.7	21.7	37.2	1	0.5
				100	4.8	5.7	55.3	80.9	0.5	1
Rat	4.2.3.5.4-3	Oral gavage	7 (postnatal)	17	4.4	5.1	75.4	84.1	0.5	6
				25	10.3	11.6	175.0	189.0	6	6
			21 (postnatal)	50	10.8	10.6	120.0	131.0	1	2
				75	14.4	12.3	188.0	171.0	6	1
			34 (postnatal)	雄 200／雌 150	6.6	8.3	48.5	85.1	0.5	0.5
				雄 300／雌 225	10.6	12.8	101.0	92.9	0.5	0.5

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; AUC_8=area under the concentration-time curve from time 0 to time 8; AUC_∞=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; h=hour; NA=not applicable; NC=not calculated; ND=not determined; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Reported AUC values are AUC_{24}. Plasma samples were collected 0 (prior to dose), 2, 5, and 8 hours postdose. The plasma AUC_{24} was calculated from the average concentration at each time, using the linear trapezoid method. The predose sample was used for the time 0 sample, as well as for the 24-hour sample postdose.

[b] Reported AUC values are AUC_∞ for Day 1 and AUC_{24} for other dose days.

[c] Doses administered in 2 equal portions each day for 28 days.

[d] Reported AUC values are AUC_8.

[e] Dose levels for Day 1 through Week 3 were as follows: 50 mg/kg/day, 100 mg/kg/day, and 200 mg/kg/day.

[f] Animals 351, 403, and 456 were excluded from Week 26 mean due to interruption of dosing immediately prior to the toxicokinetic sample collection interval.

[g] No sample. Animals in the 400 mg/kg/day dose group removed from dosing during Week 10.

[h] Animals returned to dosing at 300 mg/kg/day after a 4-week recovery period.

[i] High-dose animals only were assayed at Week 14 due to start of dosing at 300 mg/kg/day.

[j] High-dose animals only were assayed at Week 36 prior to removal of the group from the study.

[k] High-dose animals were previously removed from the study.

表 2.6.7.3-2　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：VP 44469）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Repeat-dose Toxicity										
Mouse	4.2.3.2-2	Oral gavage	1	50	5.55	4.30	31.1	21.0	4.0	2.0
				150	9.36	6.43	128	39.4	4.0	4.0
				300	9.50	7.83	142	90.8	4.0	2.0
				500	15.2	9.43	242	161	2.0	2.0
			17	50	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				150	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				300	NA	NA	NA	NA	NA	NA
				500	30.9	20.9	431	237	4.0	1.0
			Week 13	50	4.79	2.79	35.0	13.8	2.0	2.0
				150	11.6	6.94	143	39.4	2.0	1.0
				300	19.0	9.66	230	145	4.0	8.0
				500	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rat	4.2.3.2-5[a]	Oral gavage	1	25	NQ	0.04	ND	ND	NQ	1
				100	0.09	0.28	ND	3.55	2	4
				400	0.20	0.74	3.86	14.83	24	24
			35	25	NQ	0.22	ND	ND	NQ	2
				100	NQ	0.71	ND	3.96	NQ	2
				400	1.18	3.31	5.84	51.31	2	8
			91	25	NQ	0.23	ND	ND	NQ	2
				100	0.34	1.02	ND	9.14	8	2
				400	4.88	3.07	56.00	34.66	8	4
			170	25	0.05	0.24	ND	2.98	8	2
				100	0.33	1.20	2.00	19.28	2	24
				400	1.16	6.20	18.97	107.31	2	8
Monkey	4.2.3.2-6[b,c]	Oral gavage	3	20	0.5	0.4	1.7	1.3	1.0	1.0
				60	1.6	1.0	6.4	4.9	3.0	3.0
				180	2.2	1.1	12.0	6.5	4.0	5.0
			23	20	0.2	0.2	0.5	0.6	1.0	1.0
				60	0.6	0.9	2.4	3.0	0.0	1.0
				180	1.8	0.8	8.4	3.4	2.0	1.0

表 2.6.7.3-2　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：VP 44469）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Monkey	4.2.3.2-8[a]	Oral gavage	1[d]	50	IDP	IDP	IDP	IDP	ND	ND
				100	IDP	IDP	IDP	IDP	ND	ND
				200	0.67	1.10	10.92	12.10	ND	ND
			Week 4	100	0.24	0.51	4.17	6.89	ND	ND
				200	0.74	0.75	9.50	10.33	ND	ND
				400	1.23	1.89	17.87	22.97	ND	ND
			Week 12	100	0.15	0.29	NC	NC	ND	ND
				200	0.60	0.96	NC	NC	ND	ND
				400	1.00	1.51	NC	NC	ND	ND
			Week 25/26[e]	100	0.55	0.53	6.49	7.08	ND	ND
				200	1.15	0.97	13.10	13.02	ND	ND
				400	1.63	1.70	18.83	17.68	ND	ND

表 2.6.7.3-2　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：VP 44469）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Monkey	4.2.3.2-9[a]	Oral gavage	1	100	0.88	1.23	13.82	18.86	ND	ND
				200	1.74	2.00	22.73	19.54	ND	ND
				400	2.64	3.37	33.81	42.65	ND	ND
			Week 4	100	0.42	0.63	8.05	10.34	ND	ND
				200	1.12	1.64	12.24	20.64	ND	ND
				400	1.58	1.54	18.67	21.91	ND	ND
			Week 12[f]	100	0.52	0.60	12.05	17.27	ND	ND
				200	0.88	1.07	IDP	18.62	ND	ND
				400	NA[g]	NA[g]	NA[g]	NA[g]	ND	ND
			Week 14[h]	100	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				200	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				300	1.60[i]	2.12[i]	23.57[i]	31.19[i]	ND	ND
			Week 26	100	0.46	0.50	8.93	9.95	ND	ND
				200	1.16	0.99	17.49	13.78	ND	ND
				300	1.65	1.55	20.58	21.42	ND	ND
			Week 36	100	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				200	NA	NA	NA	NA	ND	ND
				300	1.19[j]	1.59[j]	14.50[j]	20.54[j]	ND	ND
			Week 52	100	0.73	0.59	8.79	10.02	ND	ND
				200	1.25	1.57	16.64	19.64	ND	ND
				300	NA[k]	NA[k]	NA[k]	NA[k]	ND	ND
Carcinogenicity										
Mouse	4.2.3.4.1-1	Oral gavage	1	25	1.77	2.16	14.9	6.29	2.00	1.00
				75	8.28	5.20	58.5	24.7	2.00	2.00
				150	7.58	7.17	108	54.7	4.00	2.00
			Week 4	25	2.36	1.71	13.0	5.71	2.00	1.00
				75	5.43	6.97	60.5	23.3	1.00	2.00
				150	11.6	8.74	109	43.4	4.00	1.00
			Week 26	25	1.66	1.98	14.3	7.32	2.00	1.00
				75	5.12	4.18	67.9	24.3	4.00	2.00
				150	10.2	9.83	118	61.3	2.00	2.00

表 2.6.7.3-2　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（測定対象：VP 44469）（続き）

Test Article: Maribavir

動物種	添付資料番号	投与経路／方法	採取時期 (Day)	投与量 (mg/kg/day)	C_{max} (μg/mL)		AUC_{24} (h*μg/mL)		T_{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
Rat	4.2.3.4.1-2	Oral gavage	1[l]	10	IDP	IDP	IDP	IDP	IDP	IDP
				30	IDP	0.094	IDP	0.360	IDP	1.0
				100	0.115	0.266	0.212	1.67	4.0	2.0
			Week 4[l]	10	IDP	IDP	IDP	IDP	IDP	IDP
				30	IDP	0.145	IDP	0.328	IDP	4.0
				100	0.292	0.542	1.79	3.91	2.0	4.0
			Week 26[l]	10	IDP	IDP	IDP	IDP	IDP	IDP
				30	0.088	0.192	IDP	0.562	1.0	4.0
				100	0.352	0.583	2.07	3.92	2.0	2.0
			Week 52[l]	10	IDP	0.036	IDP	IDP	IDP	4.0
				30	0.082	0.280	IDP	1.57	1.0	1.0
				100	0.343	0.917	2.38	10.0	1.0	2.0

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; AUC_8=area under the concentration-time curve from time 0 to time 8; AUC_∞=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; h=hour; IDP=insufficient data points; NA=not applicable; ND=not determined; NQ=no quantifiable levels detected; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Reported AUC values are AUC_∞ for Day 1 and AUC_{24} for other dose days

[b] Doses administered in 2 equal portions each day for 28 days.

[c] Reported AUC values are AUC_8.

[d] Dose levels for Day 1 through Week 3 were as follows: 50 mg/kg/day, 100 mg/kg/day, and 200 mg/kg/day.

[e] Animals 351, 403, and 456 were excluded from Week 26 mean due to interruption of dosing immediately prior to the toxicokinetic sample collection interval.

[f] n =1 for Week 12 AUC data. All other intervals contain an n of at least 3.

[g] No sample. Animals in the 400 mg/kg/day dose group removed from dosing during Week 10.

[h] Animals returned to dosing at 300 mg/kg/day after 4-week recovery period.

[i] High-dose animals only were assayed at Week 14 due to start of dosing at 300 mg/kg/day.

[j] High-dose animals only were assayed at Week 36 prior to removal of the group from the study

[k] High-dose animals were previously removed from the study.

[l] AUC_{last} values are reported because AUC_{24} values were not determined due to very low exposures.

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

表 2.6.7.4-1　原薬中の規格設定された不純物の要約

Test Article: Maribavir

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物		添付資料番号	試験の種類
		化合物	% Impurity		
[redacted]	100.5 [a]	VP 20047	ND (<0.05)	4.2.3.2-2	Repeat-dose 13-week oral toxicity study in CD-1 mice
		VP 20061	ND (<0.05)	4.2.3.4.1-1	104-week oral carcinogenicity study in CD-1 mice
		Unspecified	ND (<0.05)	4.2.3.4.1-2	104-week oral carcinogenicity study in Han Wistar rats
	98.7	Dicyclohexylurea (378C58)	0.9	4.2.3.5.3-1 4.2.3.5.2-3	Oral pre- and post-natal study in Han Wistar rats Oral embryo-fetal development study in New Zealand White rabbits
		3021W94	0.3		
		GI264736X	0.2	4.2.3.2-9	Repeat-dose 52-week oral toxicity study in cynomolgus monkeys
	100.6	C-025511	<0.05	4.2.3.5.4-1	Oral dose range-finding juvenile toxicity study in Sprague-Dawley rats
		C-018403	<0.05		
		C-018400	<0.05		
		Biggest unknown impurity	<0.05		
	100.3	C-025511	<0.05	4.2.3.5.4-2	Oral juvenile toxicity study in Sprague-Dawley rats（1 回目試験）
		C-018403	<0.05		
		C-018400	<0.05	4.2.3.5.4-3	Oral juvenile toxicity study in Sprague-Dawley rats（2 回目試験）
		Biggest unknown impurity	<0.05		
	95.9	3012W94	0.2	4.2.3.5.1-2	Oral fertility and embryo-fetal development study in Han Wistar rats
		Principal other impurity	0.2		
		Dicyclohexylurea (378C58)	1.4		
	96.9	3012W94	0.6	4.2.3.6-1 4.2.3.6-2	Acute dermal toxicity study in Han Wistar rats Skin sensitization study in albino Dunkin-Hartley guinea pigs
		GI264736X	0.2	4.2.3.6-3 4.2.3.6-4	Acute dermal irritation study in New Zealand White rabbits Acute eye irritation study in New Zealand White rabbits
		2606W94	0.1	4.2.3.2-9	Repeat-dose 52-week oral toxicity study in cynomolgus monkeys
	99.4	2606W94	0.3	4.2.3.3.1-4	Mammalian cell mutation test in mouse lymphoma cells（3 回目試験）

表 2.6.7.4-1　原薬中の規格設定された不純物の要約（続き）

Test Article: Maribavir

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物		添付資料番号	試験の種類
		化合物	% Impurity		
[redacted]	99.9	VP 20047	ND (<0.05)	4.2.3.2-1	Repeat-dose 14-day oral dose range-finding toxicity study in CD-1 mice
		VP 20061	ND (<0.05)		
		Unspecified	ND (<0.05)		
	101.5	VP 20047	<0.05	4.2.3.7.2-1	Oral 7-day immunotoxicity study in Sprague-Dawley rats
		VP 20052	<0.05		
		VP 20061	<0.05		
		VP 20062	<0.05		
	99.8	C-025511	<0.05	4.2.3.7.7-1	Neutral red uptake phototoxicity assay in BALB/c 3T3 mouse fibroblasts
		C-018403	<0.05		
		C-018400	<0.05		
		Biggest unknown impurity	<0.05		

表 2.6.7.4-2　原薬中の TAK-620 純度及び／又は不純物分析結果が不明な試験一覧

Test Article: Maribavir

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物		添付資料番号	試験の種類
		化合物	% Impurity		
[redacted]	92.4	3012W94	2.6	4.2.3.3.2-1	Micronucleus test following oral administration in Han Wistar rats
		2606W94	3.0		
		Unspecified RRT 0.74	<0.1	4.2.3.5.2-2	Preliminary study to access the effects of oral administration on pregnant New Zealand White rabbits
		Unspecified RRT 1.27	0.3		
	96.5			4.2.3.1-2	Single-dose acute intravenous toxicity study in CD-1 mice
				4.2.3.1-4	Single-dose acute intravenous toxicity study in Sprague-Dawley rats
	99.4			4.2.3.3.1-2	Mammalian cell mutation test in mouse lymphoma cells (1 回目試験)
				4.2.3.2-6	Repeat-dose 28-day oral dose range-finding toxicity study in cynomolgus monkeys
				4.2.3.3.1-3	Mammalian cell mutation test in mouse lymphoma cells (2 回目試験)
				4.2.3.3.1-1	Ames test
				4.2.3.5.1-1	Oral dose range-finding study in pregnant Sprague-Dawley rats
				4.2.3.2-3	Repeat-dose 28-day oral dose range-finding study in Sprague-Dawley rats
				4.2.3.5.2-1	Oral dose range-finding study in New Zealand white rabbits
	98.6			4.2.3.1-1	Single-dose acute oral toxicity study in CD-1 mice
				4.2.3.1-3	Single-dose acute oral toxicity study in Sprague-Dawley rats
				4.2.3.2-4	Repeat-dose 30-day oral toxicity study in Sprague-Dawley rats
				4.2.3.2-7	Repeat-dose 30-day oral toxicity study in cynomolgus monkeys
	98.4			4.2.3.2-5	Repeat-dose 26-week oral toxicity study in Han Wistar rats
				4.2.3.2-8	Repeat-dose 26-week oral toxicity study in cynomolgus monkeys

[a] It is uncertain what batch of maribavir was used in this study, as the text within the main body of the report and the plasma concentration report cite different batch numbers.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

表 2.6.7.5-1　単回投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System/ Strain	Method of Administration	Vehicle/ Formulation	Dose (mg/kg)	Number and Sex/ Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Median Lethal Dose (mg/kg)	添付資料番号
Mouse / Crl:CD-1 (ICR)BR VAF/Plus	Oral gavage	2.625 g citric acid; 28.8 mL 1 N HCl; QS with distilled water to 250 mL	250, 500, 1000	5M, 5F/group	250 (M and F)	M=518 F=500	4.2.3.1-1
Noteworthy Findings: There were no clinical signs of toxicity or deaths in mice given 250 mg/kg. All deaths in the 500 (2M, 3F) and 1000 (5M, 5F) mg/kg groups occurred on the day of dosing or postdose Day 1. Two females (1 at 500 mg/kg and 1 at 1000 mg/kg) was found at necropsy to be an accidental death. Treatment-related clinical signs of toxicity noted prior to death in the 500 and 1000 mg/kg dose groups included prostration and decreased activity. Additionally, the 1000 mg/kg group exhibited convulsions, gasping, vocalization, and ataxia. In animals that survived, treatment-related clinical signs of toxicity were limited to decreased activity noted on the day of dosing. All mice were not remarkable on postdose Day 1. No treatment-related effects on body weight or gross pathology findings were noted.							
Mouse / Crl:CD-1 (ICR)BR VAF/Plus	Intravenous	0.841 g citric monohydrate; 6.8 mL 1 N sodium hydroxide; QS with 0.9% sterile saline to 100 mL	M: 25, 37.5, 43.75, 50 F: 37.5, 43.75, 50, 62.5	5M, 5F/group, with exception of 25 mg/kg group (1M)	M=25 F=37.5	M=39.3 F=51.9	4.2.3.1-2
Noteworthy Findings: There were no clinical signs of toxicity or death in the 1M given 25 mg/kg. All deaths occurred within 11 minutes after dosing and were preceded by clonic convulsions (3M,0F at 37.5 mg/kg; 2M,1F at 43.75 mg/kg; 5M,1F at 50 mg/kg; and 5F at 62.5 mg/kg). Clinical signs noted across dose groups included: clonic convulsions, ataxia, gasping, and/or labored breathing, ptosis, decreased activity, prostration and lateral recumbency. The onset of clinical signs was immediate to approximately 21 minutes after dosing with complete recovery in surviving mice within 2 hours after dosing and were not remarkable throughout the 14-day postdose period. No test article-related effects on body weight or gross pathology findings were noted.							

表 2.6.7.5-1　単回投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Test System/ Strain	**Method of Administration**	**Vehicle/ Formulation**	**Dose (mg/kg)**	**Number and Sex/ Group**	**Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)**	**Median Lethal Dose (mg/kg)**	**添付資料番号**
Rat / Sprague-Dawley	Oral gavage	2.625 g citric acid; 28.8 mL 1 N HCl; QS with distilled water to 250 mL	1000, 1500, 2000	5M, 5F/group	M=<1000 F=1000	M=1092 F=1250	4.2.3.1-3
Noteworthy Findings: All deaths occurred on the day of dosing or Postdose Day 1 (1M at 1000 mg/kg; all mice in 1500 and 2000 mg/kg dose groups). Treatment-related clinical signs of toxicity noted prior to death included: salivation, decreased activity, labored breathing, tremors, prostration, and soft feces. In all animals that died, white or clear viscous material and/or yellow clumped contents were noted in the stomach and intestines, respectively. Spongy lungs were noted in all 2000 mg/kg animals and 2M at 1500 mg/kg. Hemorrhaged and enlarged hearts (right atria) were noted in 3M, 2F at 1500 mg/kg. In animals that survived, treatment-related clinical signs of toxicity were limited to salivation, decreased activity and, anal-genital stains noted on the day of dosing and were not remarkable throughout the 14-day postdose period. No treatment-related effects on body weight were noted.							
Rat / Sprague-Dawley	Intravenous	0.841 g citric monohydrate; 32.9 mL 0.1 N HCl; QS with 0.9% sterile saline to 100 mL	M: 75, 100, 150, 175, 200 F: 50, 75, 87.5, 100	5M, 5F/group with exception of 150 and 175 mg/kg groups (1M/group)	75 (M and F)	M=100.9 F=88.8	4.2.3.1-4
Noteworthy Findings: Delayed deaths occurred up to postdose Day 2 (1F at 87.5 mg/kg; 2M and 5F at 100 mg/kg; and all animals in the 150, 175, and 200 mg/kg dose groups). Clonic convulsion (onset immediate; 3M), gasping (4M), and prostration (4M) were noted in males given 200 mg/kg. Ataxia (2M) and labored breathing (1M) were also noted in males given 200 mg/kg. Ataxia was noted in all animals at doses ≤200 mg/kg and decreased activity was noted in the majority of animals at doses ≤100 mg/kg. Additional signs noted in animals were: clonic convulsion, gasping, and tetantic spasms with an onset of immediate to approximately 1-13 minutes after dosing. Treatment-related gross pathology findings were limited to the animals that died and included dark red and predominantly spongy lungs that failed to collapse (5M at ≥100 mg/kg), dark red lungs (1M at 200 mg/kg), red/brown/green material in the large intestine and slightly red material in the stomach (1M, 2F at 100 mg/kg), bilateral kidney congestion and a slightly hemorrhagic pancreas (1M at 100 mg/kg), and enlarged adrenals (1F at 100 mg/kg). No treatment-related effects on body weight were noted.							

F=female; HCl=hydrochloric acid; M=male; QS=quantum satis

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験

表 2.6.7.6-1　反復投与毒性試験：用量設定試験

Test Article: Maribavir

Test System	Method of Administration	Vehicle/ Formulation	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day)	Number and Sex/Group	Maximum Tolerated Dose	添付資料番号
CD-1 [Crl:CD1 (ICR)] mice	Oral gavage	Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	14 days	0, 250/500, 350/700, 500/1000	4/sex/group	500 mg/kg/day	4.2.3.2-1
Noteworthy Findings: Mice were dosed during the first week with 250, 350, or 500 mg/kg/day. Clinical signs seen during Week 1 of dosing were limited to single incidents of irregular respiration and rough haircoat for males given 350 and 500 mg/kg/day, respectively. For the second week (Day 8 through Day 14), the doses were doubled to 500, 750 and 1000 mg/kg/day. Two males were sacrificed and 1 female was found dead after receiving 1 dose of 1000 mg/kg. These mice exhibited irregular respiration, ataxia, hypoactivity, squinted eyes, cold to the touch, rough haircoat, and recumbency on Day 8 of the dosing phase. Two females given 350/700 mg/kg/day exhibited similar signs starting on Days 9 and 12 of the dosing phase, respectively and were found dead on Day 9 and sacrificed as scheduled on Day 15, respectively. One male given 350/700 mg/kg/day was found dead on Day 14 of the dosing phase. Audible or irregular respiration, clear oral discharge, and rough haircoat were noted for 1 male and 1 female given 250/500 mg/kg/day after nearly 10 days of dosing. These observations were considered test article-related. No significant changes in body weight were observed in either sex. No histopathological examination was conducted on animals in this study. Based on mortality in animals given 700 mg/kg/day (1 male and 1 female) or 1000 mg/kg/day (2 males and 1 female), 500 mg/kg/day was the maximum tolerated dose based on gross tolerance.							
Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage	0.5% methylcellulose	28 days	0, 100, 200, 400	4/sex/group	400 mg/kg/day	4.2.3.2-3
Noteworthy Findings: Salivation after dosing was noted in all maribavir-treated animals, beginning as early as Dose Day 1, and continued throughout dosing. One episode of soft feces was noted in 2M at 400 mg/kg/day. Signs of toxicity were limited to the high dose (400 mg/kg/day) and consisted of soft feces (2 of 4 males), minimal anemia (males and females) which was characterized by decreased hemoglobin and hematocrit and red blood cell counts, and minimal to moderate cell maturation arrest in the cecum (3 of 4 males and all females) which was characterized by increased numbers of goblet cells, decreased maturation of epithelial cells in crypts and increased numbers of mitotic figures in cecal mucosa. Maribavir exposures on Day 25/26 were approximately 2-fold higher in females than in males, with some evidence of accumulation on repeated dosing. Toxicokinetic results are provided in 表 2.6.7.3-1.							
Cynomolgus monkeys	Oral gavage	0.5% methylcellulose	28 days	0, 20, 60, 180	2/sex/group	180 mg/kg/day	4.2.3.2-6
Noteworthy Findings: Very occasional emesis during or immediately after dosing was attributed to unpalatability of the test suspension. No consistent differences were observed between males and females except at the highest dose, at which levels of parent compound and its metabolites appeared to be lower in females. Concentrations of maribavir in vitreous humor were below 1% of corresponding plasma levels. Brain concentrations ranged from approximately 4% to 20% of plasma levels. In 1 high-dose female with an unusually low plasma concentration, the level in brain was 69% of the corresponding plasma level. However, the brain concentration in this female was >4-fold lower than the corresponding male at 180 mg/kg, measured as 0.59 µg/mL and 2.62 µg/mL, respectively. Cerebrospinal fluid levels were consistently less than those in brain. Concentrations of maribavir in brain, cerebrospinal fluid, and vitreous humor generally paralleled those in plasma. Toxicokinetic results are provided in 表 2.6.7.3-1 (maribavir) and 表 2.6.7.3-2 (VP 44469).							

2.6.7.7 反復投与毒性試験

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: CD-1 [Crl:CD1 (ICR)] mice	**Dose:** 0, 50, 150, 300, 500 mg/kg/day	**添付資料番号:** 4.2.3.2-2
Initial Age: 6 to 7 weeks	**Duration of Dosing:** Up to 93 days	**GLP Compliance:** GLP
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Duration of Recovery:** At least 12 weeks	**Dose Volume:** 10 mL/kg
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water (pH=2.6±0.3)	
No-Observed-Adverse-Effect Level: 150 mg/kg/day		
Special Features:		

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Number of Animals (Recovery)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Number of Animals (Toxicokinetics)	8	8	48	48	48	48	48	48	48	48
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	4	2	15	16
Toxicokinetics-Maribavir[b]										
AUC_{24} (h*µg/mL)										
Day 1	NA	NA	40.5	31.0	189	79.5	221	233	361	365
Day 17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	509	489
Week 13	NA	NA	34.1	27.9	99.2	105	279	407	NA	NA
C_{max} (µg/mL)										
Day 1	NA	NA	10.0	6.87	17.5	11.9	22.5	16.1	31.3	21.6
Day 17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	53.3	48.3
Week 13	NA	NA	7.45	6.93	19.7	19.9	26.7	28.9	NA	NA

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Number of Animals (Toxicokinetics)	8	8	48	48	48	48	48	48	48	48
Toxicokinetics-VP 44469[b]										
AUC_{24} (h*µg/mL)										
Day 1	NA	NA	31.1	21.0	128	39.4	142	90.8	242	161
Day 17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	431	237
Week 13	NA	NA	35.0	13.8	143	39.4	230	145	NA	NA
C_{max} (µg/mL)										
Day 1	NA	NA	5.55	4.30	9.36	6.43	9.50	7.83	15.2	9.43
Day 17	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30.9	20.9
Week 13	NA	NA	4.79	2.79	11.6	6.94	19.0	9.66	NA	NA
Noteworthy Findings: Noteworthy findings are those that are considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.										
Dosing Phase										
Body Weights (%)[c]										
Day 1	29.7 g	23.7 g	-1.3	0.0	-1.0	0.8	-1.3	0.0	-3.0	-1.3
Day 92	40.6 g	32.5 g	-1.5	-5.5	-2.0	1.8	-3.2	-0.3	NA	NA
Body Weight Gain (g)										
Dosing Day 1-8	1.9	1.8	1.9	1.3	1.7	1.2	2.8	1.8	2.4	2.7
Dosing Day 43-50	0.0	0.1	-0.1	-0.4	0.4	0.1	-0.3	-0.1	NA	0.1
Dosing Day 85-92	0.6	0.5	0.5	0.2	0.8	1.2	0.9	0.3	NA	NA
Dosing Day 1-92	10.9	8.7	10.7	7.0	10.4	9.2	10.1	8.5	NA	NA

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Body Weight Gain (% change)										
Dosing Day 1-92	36.6	37.0	36.7	29.7	35.5	38.9	35.0	36.0	NA	NA
Food Consumption (%)[c]										
Dosing Day 1-7	42.0 g	36.7 g	-1.7	-3.3	-2.6	-6.5	-2.1	0.5	-9.8*	-7.4
Dosing Day 43-49	41.0 g	42.2 g	2.9	2.1	13.2*	-1.2	3.4	-8.1	NA	-0.9
Dosing Day 85-91	40.0 g	41.5 g	0.3	-4.1	6.0	-3.6	1.8	-10.4	NA	NA
Water Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations (number of mice with observation)										
Appearance – Hunched	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4
Appearance – Thin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Appearance – Head Tremors	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Behavior – Ataxic	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Behavior – Hypoactive	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5
Discharge – Clear oral	0	0	0	0	1	0	1	1	0	8
Excretion(s) – Few feces	0	0	0	0	1	0	5	2	5	3
Excretion(s) – No feces	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Excretion(s) – Nonformed feces	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Eye(s) – Clear discharge, yellow in color, right eye	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye(s) – Closed, eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Eye(s) – Squinted, eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Eye(s) – Squinted, left eye	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
Eye(s) – Squinted, right eye	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Respiration – Audible	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Respiration – Irregular	0	0	1	0	1	0	2	1	4	7
Respiration – Labored	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Skin and pelage – Blue skin, tail	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin and pelage – Cold to touch	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin and pelage – Cold to touch, entire body	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
Skin and pelage – Pale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Skin and pelage – Pale, ears	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Skin and pelage – Pale, entire body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Skin and pelage – Rough haircoat	0	1	0	0	3	0	6	5	9	7
Skin and pelage – Scaly skin, ventral neck	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and pelage – Sore scab, dorsal neck	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and pelage – Sore/scab, midline ventral abdomen	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and pelage – Sore/scab, right ear	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
Skin and pelage – Yellow haircoat, perineal area	0	0	1	0	1	0	2	0	2	0

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Hematology- Day 94[d]										
Mean corpuscular volume (fl)	48.5	50.7	50.0	51.8	51.2*	51.5	52.1*	53.2*	52.2	54.2
Mean corpuscular hemoglobin (pg)	15.3	16.3	15.6	16.3	16.3*	16.5	16.6*	17.0	17.0	17.4
Absolute reticulocytes (E3/µL)	265.2	296.3	274.5	270.3	299.2	305.7	318.9*	417.8*	330.5	526.9
Percent reticulocytes (%)	3.0	3.4	3.2	3.0	3.6*	3.6	3.9*	4.8*	3.9	5.9
Platelet count (E3/µL)	1137	809	1027	984	1101	1004	1320	1128	1754	1698
Percent neutrophils (%)	16.3	16.8	13.8	18.2	15.0	16.3	21.7	25.5*	22.6	36.2
Percent lymphocytes (%)	78.0	76.2	79.1	75.5	80.0	78.5	69.0*	67.6*	71.6	56.0
Percent eosinophils (%)	2.7	3.5	3.9	2.6	2.2	1.9	5.1*	3.6	3.2	4.0
Clinical Chemistry- Day 94[d]										
Total bilirubin (mg/dL)	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3*	0.1	0.4	0.5
Alkaline phosphatase (U/L)	42	70	62	55	55	74	52	79	82	NA
Organ-to-Body Weight Ratios[d]										
Liver/gall bladder	5.6093	5.6693	5.4413	5.5769	5.9785	5.8151	6.4867*	6.2513*	6.4829	6.3959
Spleen	0.2585	0.4202	0.3031	0.4210	0.3193	0.4524	0.3245	0.4992*	0.2869	0.5281
Adrenal	0.0222	0.0539	0.0258	0.0481	0.0228	0.0550	0.0397*	0.0469	0.0199	0.0504
Epididymis	0.3594	NA	0.3581	NA	0.3844	NA	0.4512*	NA	0.2838	NA
Organ-to-Brain Weight Ratios[d]										
Spleen	18.1848	23.3755	20.8052	22.4243	22.6737	25.8570	22.0776	27.5162*	18.2773	28.2937
Adrenal	1.5451	3.0289	1.7599	2.5389	1.6073	3.1576	2.6789*	2.5728	1.2655	2.6984
Epididymis	25.0998	NA	24.5567	NA	27.3592	NA	30.5348*	NA	18.0226	NA
Macroscopic Findings	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Microscopic Observations (number with observation/number examined)										
Spleen – hematopoiesis	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/9	10/10	10/10	10/10
Liver – centrilobular hepatocellular hypertrophy	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	4/10	0/10	1/10	5/10
Nonglandular Stomach – erosion/ulceration	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Nonglandular Stomach – mucosal hyperplasia	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10
Glandular Stomach – erosion/ulceration	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9
Duodenum – diffuse mucosal hyperplasia	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/9	1/8
Cecum – diffuse mucosal hyperplasia	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9
Cecum – erosion/ulceration	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	0/9
Cecum – edema	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/9	1/9
Cecum – inflammation	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/9	1/9
Colon – diffuse mucosal hyperplasia	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
Colon – erosion/ulceration	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
Colon – edema	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
Colon – inflammation	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Recovery Phase										
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**150**		**300**		**500[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Recovery)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Hematology- Recovery Day 86[d]										
Absolute eosinophils (E3/µL)	0.10	0.03	0.06	0.05	0.06	0.12	0.06	0.10*	0.07	0.11
Percent monocytes (%)	4.5	2.6	3.6	2.8	2.3*	3.2	2.3*	2.4	3.7	2.1
Clinical Chemistry- Recovery Day 86[d]										
Total protein (g/dL)	5.0	5.2	5.4*	5.0	5.3	5.0	5.2	5.2	5.2	5.0
Alanine aminotransferase (U/L)	44	33	114	38	40	44	27*	31	53	38
Potassium (mmol/L)	5.2	5.7	5.1	5.3	6.1*	4.9	5.3	5.0	5.2	4.9
Microscopic Observations (number with observation/number examined)										
Spleen – hematopoiesis	6/6	5/5	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
Liver – chronic inflammation	3/6	4/5	1/6	5/6	4/6	5/6	1/6	4/6	3/6	1/6
Liver – hepatocellular decreased vacuolization	0/6	1/5	1/6	1/6	1/6	2/6	0/6	1/6	0/6	3/6
Liver –hepatocellular focal necrosis	1/6	1/5	1/6	0/6	1/6	1/6	0/6	1/6	1/6	2/6
Liver –periportal mononuclear cell infiltrate	1/6	1/5	2/6	2/6	3/6	1/6	1/6	1/6	0/6	1/6
Liver – megakaryocytosis	0/6	1/5	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6	0/6	1/6
Liver – hematopoiesis	0/6	0/5	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	2/6	0/6	1/6
Glandular Stomach – mucosal hyperplasia	3/6	2/5	5/6	3/6	2/6	2/6	2/6	3/6	4/6	3/6
Duodenum – amyloid deposition	0/6	0/5	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6
Jejunum – amyloid deposition	0/6	0/5	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/6	0/6	0/6
Ileum – amyloid deposition	0/6	0/5	0/6	1/6	1/6	0/6	0/6	2/6	0/6	0/6

表 2.6.7.7-1　CD-1 マウスを用いた 13 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Noteworthy Findings:
At 500 mg/kg/day, adverse clinical signs included high mortality, few feces, irregular, audible, and/or labored respiration, clear oral discharge, rough haircoat, hypoactivity, and tremors of the head. At 300 mg/kg/day, mortality and adverse clinical signs (few feces, irregular respiration, clear oral discharge, rough haircoat) were observed.
Hematology findings at 300 and 500 mg/kg/day included slight increases in reticulocytes and platelets. Clinical chemistry findings for males at 500 mg/kg/day included slightly increased alkaline phosphatase and total bilirubin. At 300 mg/kg/day, total bilirubin was slightly increased.
Significant increases in organ-to-body weight percentages for the liver of males and females given 300 mg/kg/day were considered treatment-related.
Microscopic findings in the liver included centrilobular hypertrophy in males at 300 mg/kg/day and 1 female at 500 mg/kg/day. Significant increases in organ-to-body and organ-to-brain weight percentages for the spleen of females given 300 mg/kg/day may also have been treatment-related due to marginally increased severity of splenic hematopoiesis in this group. In the gastrointestinal tract, a low incidence of lesions was observed in 1 male and 2 females at 500 mg/kg/day (erosion/ulceration, edema, inflammation, and mucosal hyperplasia in the cecum, and/or colon).

*=$p \leq 0.05$

-=no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable

[a] Males that received 500 mg/kg/day were dosed for 15 days. Following treatment, the first 6 surviving males went on for approximately 23 weeks without treatment (animals were sacrificed concurrently with the other recovery animals). The remaining males were sacrificed and necropsied following the 15 days of treatment. Females that received 500 mg/kg/day were dosed for 71 days until only 7 females survived. Six females then began a recovery phase and were sacrificed and necropsied with the other recovery animals. One female was sacrificed and necropsied following the 71 days of treatment.

[b] For control group, plasma samples 4 hours postdose were analyzed and no measurable levels of maribavir or VP 4469 were found in any of the samples.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] 500 mg/kg group was excluded from statistical analysis.

表 2.6.7.7-2　Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Sprague-Dawley Rats	**Dose:** 0, 100, 200, 400 mg/kg/day	**添付資料番号:** 4.2.3.2-4
Initial Age: Approximately 46 days	**Duration of Dosing:** 34 or 35 days	**GLP Compliance:** GLP
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Duration of Recovery:** 17 days	**Dose Volume:** 10 mL/kg
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer solution: citric acid (monohydrate), sodium hydroxide (0.1 N) for the control or hydrochloric acid (0.1 N) for the drug vehicle and distilled water	
No-Observed-Adverse-Effect Level: Not identified. Lowest-observed-adverse-effect level was 100 mg/kg/day.		

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	5	5	0	0	0	0	5	5
Number of Animals (Toxicokinetics)	0	0	12	12	12	12	12	12
Died or Sacrificed	0	0	0	1[a]	2[a]	0	1[a]	0
Toxicokinetics-maribavir								
AUC_{24} (h*µg/mL)[b]								
Day 3	NA	NA	43.8	69.3	62.5	115.2	156.3	189.6
Day 30	NA	NA	54.3	106.3	103.5	200.2	156.6	348.5
C_{max} (µg/mL)								
Day 3	NA	NA	3.59	5.00	3.99	7.91	8.42	12.44
Day 30	NA	NA	3.62	7.50	8.05	17.01	9.73	21.55
T_{max} (h)								
Day 3	NA	NA	2	8	2	2	8	2
Day 30	NA	NA	2	2	2	2	2	2
CL/F (L/kg/h)								
Day 3	NA	NA	2.283	1.442	3.197	1.736	2.560	2.109
Day 30	NA	NA	1.841	0.940	1.933	0.999	2.555	1.148

表 2.6.7.7-2　Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	5	5	0	0	0	0	5	5
Noteworthy Findings Noteworthy findings are those that are considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.								
Body Weights (%)[c]								
Day 1	151 g	132 g	1.2	-3.1	-2.1	0.9	3.0	-1.0
Day 29	295 g	223 g	4.6	-6.9	-0.8	-1.9	-1.1	-6.3
Recovery Day 15	340 g	253 g	NA	NA	NA	NA	5.3	-1.5
Food consumption (%)[c]								
Week 1	25.1 g/rat/day	22.2 g/rat/day	6.7	-1.2	1.0	0.9	0.4	-3.6
Week 4	23.0 g/rat/day	19.7 g/rat/day	14.7	-3.5	12.9	-1.2	12.3	-0.8
Recovery Week 2	23.1 g/rat/day	21.1 g/rat/day	NA	NA	NA	NA	41.7	-35.5
Clinical Observations (number of rats with observation)								
Salivation	0	0	10	10	10	10	15	15
Altered feces (mucoid and/or soft and/or watery and/or white and/or yellow)	0	0	10	8	10	10	15	15
Yellow and/or brown staining of anogenital area	0	0	0	0	0	3	0	4
Ophthalmic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.6.7.7-2　Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	5	5	0	0	0	0	5	5
Hematology (% increase from control group mean at the end of the dosing period, unless otherwise noted, reversible)[c]								
Total white blood cells	10.104 ×1000/cmm	6.552 ×1000/cmm	1	30	15	40	24	53
Absolute neutrophil count	803.6 cells/cmm (Day 15)	816.5 cells/cmm	29 (Day 15)	104[d]	38 (Day 15)	50	67 (Day 15)	95[e]
Absolute lymphocyte count	8424.0 cells/cmm	5423.5 cells/cmm	-2	19	14	38	20	47
Absolute monocyte count	239.7 cells/cmm (Day 31) 180.4 cells/cmm (Day 15)	137.2 cells/cmm	8	39	31 (Day 15)	76	53	112[e]
Reticulocyte (%)	2.258	2.086 (Day 31) 4.237 (Day 15)	40	23	32	58	40	79 (Day 15)
Clinical Chemistry (% increase from control group mean at the end of the dosing period, reversible)[c]								
Total bilirubin	-	0.17 mg/ 100mL	-	-	-	76	-	71
Absolute and Relative Organ Weights (% increase from control group mean at the end of the dosing period, reversible)[c]								
Absolute adrenal weights (mg)	43.900	50.900	-	-	-	17	15	26
Relative adrenal weights (%×1000)	16.167	25.191	-	13	12	20	20	38
Absolute liver weights (g)	-	6.000	-	-	-	13	-	11
Relative liver weights (%)	-	2.958	-	-	-	17	-	22[f]
Absolute spleen weights (g)	0.691	0.581	12	11	-	27	-	21
Relative spleen weights (%)	-	0.286	-	19	-	31	-	34

表 2.6.7.7-2　Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	5	5	0	0	0	0	5	5
Gross Pathology (number of rats affected at the end of the dosing period, reversible)								
Cecum – Minimal to moderate distended and/or discolored contents (green or yellow, mucoid or watery, or air-filled)	-	-	6	4	6	6	6	9
Colon – Moderate distended and/or discolored content (green)	-	-	-	1	1	-	1	2
Duodenum – Moderate distended or thickened and/or discolored content (yellow mucoid or air-filled)	-	-	-	-	-	2	1	5
Histopathology (number of rats affected at the end of the dosing period, reversible)								
Cecum – diffuse mucosal hyperplasia								
Very slight	-	-	5	8	8	9	5	-
Slight	-	-	-	-	-	-	5	10
Colon – Very slight diffuse mucosal hyperplasia	-	-	9	9	9	9	9	9
Colon – Very slight decrease in number of mucosal cells	-	-	1	2	3	2	5	6
Duodenum – Very slight diffuse villous hyperplasia	-	-	3	2	5	2	7	10
Spleen – erythropoiesis								
Very slight	5	4	1	2	-	3	3	1
Slight	3	4	7	8	7	5	5	3
Moderate	2	1	2	-	2	2	2	6

表 2.6.7.7-2　Sprague-Dawley ラットを用いた 30 日間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	5	5	0	0	0	0	5	5
Liver – Very slight erythropoietic foci	1	2	3	2	-	2	3	7
Trachea – Very slight diffuse epithelial degeneration	-	-	-	-	-	1	2	-

- = no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; CL/F=apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration; C_{max}=maximum observed concentration; cmm=cubic milliliter; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] All deaths were attributed to mis-dosing.

[b] Plasma samples were collected 0 (prior to dose), 2, 5, and 8 hours postdose. The plasma AUC_{24} was calculated from the average concentration at each time, using the linear trapezoid method. The predose sample was used for the time 0 sample, as well as for the 24-hour sample postdose.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[d] One female outlier (Animal 95-4481; 5138 cells/cmm) elevated the mean.

[e] The absolute neutrophil and absolute monocyte counts remained elevated for 1 high-dose female (Animal 95-4498) at the end of recovery.

[f] Liver weights (3 of 5 recovery rats) remained slightly increased at the end of recovery. However, the weights were in the range seen for the control rats at the end of the dosing period.

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Han Wistar Rat	**Dose:** 0, 25, 100, 400 mg/kg/day	**添付資料番号:** 4.2.3.2-5
Initial Age: Approximately 8 weeks	**Duration of Dosing:** 183-185 days	**GLP Compliance:** GLP
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Duration of Recovery:** 28 days	**Dose Volume:** 10 mL/kg
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer (0.04 M, pH=2.2-3.5)	
No-Observed-Adverse-Effect Level: 25 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main [including toxicokinetic animals]+ Recovery)	24	24	16	16	16	16	24	24
Number of Animals (Recovery)	8	8	0	0	0	0	8	8
Died or Sacrificed	0	0	0	1[a]	0	0	1[b]	4[b]
Toxicokinetics- Maribavir[c]								
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Day 1 (AUC_{∞})	NA	NA	6.37	12.78	41.94	88.60	276.45	466.30
Day 35	NA	NA	7.28	25.33	57.23	106.83	137.41	238.16
Day 91	NA	NA	13.12	17.86	85.12	82.91	258.84	258.50
Day 170	NA	NA	12.98	26.75	57.10	152.67	170.54	331.39
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	NA	NA	1.02	2.44	2.81	6.56	4.12	12.34
Day 35	NA	NA	0.95	4.28	3.90	7.45	10.75	23.26
Day 91	NA	NA	1.18	3.21	6.27	8.59	19.23	22.45
Day 170	NA	NA	1.28	4.39	4.49	7.62	13.64	25.07

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicokinetics- VP 44469[c]								
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Day 1	NA	NA	ND	ND	ND	3.55	3.86	14.83
Day 35	NA	NA	ND	ND	ND	3.96	5.84	51.31
Day 91	NA	NA	ND	ND	ND	9.14	56.00	34.66
Day 170	NA	NA	ND	2.98	2.00	19.28	18.97	107.31
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	NA	NA	NQ	0.04	0.09	0.28	0.20	0.74
Day 35	NA	NA	NQ	0.22	NQ	0.71	1.18	3.31
Day 91	NA	NA	NQ	0.23	0.34	1.02	4.88	3.07
Day 170	NA	NA	0.05	0.24	0.33	1.20	1.16	6.20
Noteworthy Findings: Noteworthy findings are those that are considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.								
Body Weights (%)[d]								
Day 1	240 g	166 g	-2.8	1.4	-2.4	-0.1	-2.4	-3.2
Day 183	518 g	273 g	-5.1	-1.0	-12.4**	-7.6**	-19.7**	-7.5**
Recovery Day 28	555 g	285 g	NA	NA	NA	NA	-16.7*	-6.5
Body Weight Gain (g)								
Days 1-183	277.71	107.08	257.85	101.56	219.14**	86.51**	181.59**	90.79**
Body Weight Gain (%)[d]								
Days 1-183	277.71 g	107.08 g	-7.2	-5.2	-21.1**	-19.2**	-34.6**	-15.2**

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Food Consumption (%)[d]								
Week 1	23.3 g/rat/day	16.5 g/rat/day	-3.9	-1.2	-3.5	-3.9	-6.6	-7.9
Week 26	25.6 g/rat/day	17.5 g/rat/day	-7.4	-1.9	-6.9	-3.5	-3.9	10.8
Recovery Week 4	25.8 g/rat/day	18.1 g/rat/day	NA	NA	NA	NA	-2.2	0.8
Water Consumption (%)[d]								
Week 26	7.17 g	8.89 g	1.1	1.7	171.1	130.1	604.5**	487.3**
Recovery Week 4	4.59 g	7.14 g	NA	NA	NA	NA	35.1	19.0
Clinical Observations	Soft/mucoid feces and anogenital staining were observed for males and females given 100 or 400 mg/kg/day, with much higher incidence in the 400 mg/kg/day rats. Salivation was observed in all maribavir-treated groups, usually following dosing and the incidence increased with dose. All maribavir-related observations had resolved by the end of the recovery period.							
Hematology								
White blood cell count ($\times 10^3$/cmm)								
Day 178/179	6.970	4.145	6.791	4.254	7.188	5.113*	7.460	5.896**
Recovery	7.235	3.914	NA	NA	NA	NA	5.984	3.061
Lymphocyte count (cells/cmm)								
Day 178/179	5577.4	3086.6	5308.6	3219.7	5845.4	3661.3*	5661.6	4216.7**
Recovery	5821.3	2939.5	NA	NA	NA	NA	4758.6	2357.5
Neutrophil count (cells/cmm)								
Day 178/179	966.2	792.0	1066.9	773.0	1034.5	1154.4	1467.6**	1330.0**
Recovery	916.1	711.8	NA	NA	NA	NA	849.4	508.4

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Eosinophil count (cells/cmm)								
Day 178/179	163.9	91.7	164.0	92.7	121.1**	84.9	94.1**	92.0
Recovery	137.0	90.5	NA	NA	NA	NA	98.8*	55.8
Red blood cell count ($\times 10^6$/cmm)								
Day 178/ 179	8.247	7.363	8.049*	7.373	7.854**	6.771**	7.854**	6.840**
Recovery	8.265	7.495	NA	NA	NA	NA	8.139	7.194
Hematocrit (%)								
Day 178/179	43.55	42.18	43.63	42.45	43.54	40.37*	43.04	40.98*
Recovery	44.00	42.46	NA	NA	NA	NA	44.75	41.86
Hemoglobin (g/dL)								
Day 178/179	14.37	13.82	14.35	14.04	14.44	13.35	14.15	13.47*
Recovery	14.35	13.75	NA	NA	NA	NA	14.66	13.88
Mean Corpuscular Hemoglobin (pg)								
Day 178/179	17.43	18.78	17.84	19.07	18.39**	19.78**	18.01**	19.68**
Recovery	17.38	18.34	NA	NA	NA	NA	18.04*	19.31**
Mean Corpuscular Volume (cu-microns)								
Day 178/179	52.81	57.33	54.26*	57.63	55.45**	59.96**	54.79**	59.95**
Recovery	53.23	56.66	NA	NA	NA	NA	55.00	58.21*
Red cell distribution width (%)								
Day 178/179	13.62	12.23	13.51	11.96	13.73	13.56	13.82	12.92**
Recovery	12.70	11.34	NA	NA	NA	NA	12.18	10.96
Reticulocyte count ($\times 10^6$/μL)								
Day 178/179	0.23339	0.22847	0.23092	0.25122	0.25249	0.28376	0.25336	0.32373**
Recovery	0.20770	0.17111	NA	NA	NA	NA	0.18223	0.13990*

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Platelets ($\times 10^3$/cmm)								
Day 178/179	784.92	759.41	802.50	797.47	787.38	812.13	877.96**	915.15**
Recovery	746.13	680.38	NA	NA	NA	NA	668.00	679.13
Clinical Chemistry								
Total protein (g/100 mL)								
Day 178/179	6.93	7.17	6.82*	7.21	6.68**	6.74**	6.22**	6.49**
Recovery	6.95	7.43	NA	NA	NA	NA	6.89	7.29
Albumin (g/100 mL)								
Day 178/179	4.70	5.39	4.67	5.52	4.64	5.02**	4.39**	4.92**
Recovery	4.68	5.55	NA	NA	NA	NA	4.81	5.51
Globulin (g/100 mL)								
Day 178/179	2.24	1.78	2.15	1.69	2.04**	1.73	1.83**	1.57**
Recovery	2.28	1.88	NA	NA	NA	NA	2.08*	1.78
Albumin/globulin ratio								
Day 178/179	2.115	3.072	2.187	3.297	2.292*	2.977	2.427**	3.198
Recovery	2.081	2.986	NA	NA	NA	NA	2.323*	3.134
Calcium (mg/100 mL)								
Day 178/179	10.34	10.25	10.21	10.38	10.14*	10.04	9.83**	9.71**
Recovery	10.69	10.58	NA	NA	NA	NA	10.60	10.59
Triglycerides (mg/100 mL)								
Day 178/179	145.1	102.0	142.1	110.2	119.3*	90.3	104.2**	83.0
Recovery	214.4	99.6	NA	NA	NA	NA	194.0	73.9*
Alanine transaminase (IU/L)								
Day 178/179	35.5	31.8	34.8	29.8	37.4	31.3	37.7	38.9**
Recovery	35.0	43.6	NA	NA	NA	NA	37.5	34.0*

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Alkaline phosphatase (IU/L)								
Day 178/179	105.3	43.5	90.3*	44.0	72.9**	46.3	84.5**	44.9
Recovery	95.3	58.6	NA	NA	NA	NA	84.6	34.0**
Total bilirubin (mg/100 mL)								
Day 178/179	0.12	0.17	0.13	0.19	0.13	0.19	0.16**	0.24**
Recovery	0.13	0.13	NA	NA	NA	NA	0.13	0.10
Blood urea nitrogen (mg/100 mL)								
Day 178/179	16.25	16.27	16.08	15.87	16.13	14.69*	14.14**	14.12**
Recovery	15.69	16.68	NA	NA	NA	NA	15.66	17.63
Creatinine (mg/100 mL)								
Day 178/179	0.397	0.465	0.404	0.450	0.332**	0.406**	0.315**	0.400**
Recovery	0.505	0.459	NA	NA	NA	NA	0.406	0.476
Phosphorus (mg/100 mL)								
Day 178/179	5.23	4.61	5.11	4.58	5.05	5.11*	5.87*	5.89**
Recovery	5.23	3.81	NA	NA	NA	NA	5.70	3.65
Urinalysis								
Urine quantity (mL)								
Day 177/178	12.75	10.10	10.50	8.65	19.50*	16.60	39.50**	43.70**
Recovery	8.31	7.63	NA	NA	NA	NA	9.00	9.20
Specific gravity								
Day 177/178	1.0227	1.0204	1.0213	1.0190	1.0118**	1.0116*	1.0061**	1.0058**
Recovery	1.0303	1.0326	NA	NA	NA	NA	1.0296	1.0219
Urine chloride (mEq/L)								
Day 177/178	45.27	47.52	50.20	41.75	31.60*	27.00*	19.15**	22.34**
Recovery	47.19	52.90	NA	NA	NA	NA	48.39	41.10

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Urine potassium (mEq/L)								
Day 177/178	102.19	90.14	98.28	71.94	42.23**	32.20**	9.24**	12.05**
Recovery	127.49	90.36	NA	NA	NA	NA	112.25	68.84
Urine sodium (mEq/L)								
Day 177/178	33.52	36.89	30.44	27.88	19.81*	15.46**	3.01**	3.82**
Recovery	33.38	45.30	NA	NA	NA	NA	39.45	29.61
Urine creatinine (mg/100 mL)								
Day 177/178	97.40	74.57	94.62	73.03	54.97**	44.15	29.57**	19.89**
Recovery	134.46	85.99	NA	NA	NA	NA	124.63	80.03
Organ Weights (%)[c]								
Adrenal glands (mg)								
Terminal necropsy	61.394	77.219	0	-1	-5	-5	10	16
Recovery necropsy	63.938	71.350	NA	NA	NA	NA	-3	15
Liver (g)								
Terminal necropsy	14.753	7.922	-3	0	-2	6	-6	29
Recovery necropsy	16.575	8.369	NA	NA	NA	NA	-16	2
Spleen (g)								
Terminal necropsy	0.948	0.648	7	8	3	16	0	20
Recovery necropsy	0.939	0.606	NA	NA	NA	NA	-3	4
Thymus (g)								
Terminal necropsy	0.545	0.360	-10	-4	-6	-9	-32	-28
Recovery necropsy	0.548	0.345	NA	NA	NA	NA	-18	6

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Macroscopic Observations								
Unscheduled necropsy								
Number examined	0	0	0	1	0	0	1	4
Cecum								
Thickened with prominent vessels	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	1
Jejunum								
Reddened	NA	NA	NA	0	NA	NA	1	1
Lumen contents mucoid	NA	NA	NA	0	NA	NA	1	0
Duodenum								
Reddened	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	2
Edematous	NA	NA	NA	0	NA	NA	1	0
Distended	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	1
Small intestine								
Distended, contains thick dark material	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	1
Terminal necropsy								
Number examined	16	16	16	15	16	16	15	12
Duodenum – thickened, white filmy mucosal surface	0	0	0	0	0	0	1	0
Large intestine – soft contents	0	0	0	0	0	0	1	0

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Microscopic Observations								
Unscheduled necropsy								
Number examined	0	0	0	1	0	0	1	4
Duodenum – mucosal hyperplasia								
Minimal	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	3
Cecum – mucosal hyperplasia								
Minimal	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	1
Slight/mild	NA	NA	NA	0	NA	NA	1	2
Moderate	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	1
Colon – mucosal hyperplasia								
Slight/mild	NA	NA	NA	0	NA	NA	1	3
Moderate	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	1
Rectum – mucosal hyperplasia								
Slight/mild	NA	NA	NA	0	NA	NA	1	2
Moderate	NA	NA	NA	0	NA	NA	0	2
Terminal necropsy								
Number examined	16	16	16	15	16	16	15	12
Duodenum – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	6
Slight/mild	0	0	0	0	0	0	6	3
Ileum – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	4
Slight/mild	0	0	0	0	0	0	4	1

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		25		100		400	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Jejunum – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	3	4
Slight/mild	0	0	0	0	0	0	3	2
Cecum – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	1	0	8	7	1	0
Slight/mild	0	0	1	0	7	5	7	10
Moderate	0	0	0	0	1	0	7	1
Cecum – mucosal lymphocyte infiltrate								
Minimal	12	7	14	8	11	7	11	8
Slight/mild	3	1	0	0	2	8	1	1
Colon – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	6	7	1	0
Slight/mild	0	0	0	0	4	0	12	9
Moderate	0	0	0	0	1	1	2	3
Colon – mucosal lymphocyte infiltrate								
Minimal	12	5	10	9	9	12	11	9
Slight/mild	0	0	0	0	0	2	1	1
Rectum[e] – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	0	0	0	0	1	1
Slight/mild	0	0	0	0	0	0	6	9
Moderate	0	0	0	0	0	0	8	2
Rectum[e] – mucosal lymphocyte infiltrate								
Minimal	3	4	4	6	8	6	4	7
Slight/mild	1	0	0	0	0	1	0	0

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**100**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Kidney – brown pigment deposition, cortical tubular epithelium								
Minimal	5	7	8	11	9	9	8	0
Slight/mild	0	0	0	0	0	3	7	4
Moderate	0	0	0	0	0	2	0	8
Liver – cytoplasmatic alteration, centrilobular hepatocytes								
Minimal	0	0	0	0	6	0	2	7
Slight/mild	0	0	0	0	4	0	11	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	1
Recovery necropsy								
Number examined	8	8	0	0	0	0	8	8
Duodenum – mucosal hyperplasia	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Ileum – mucosal hyperplasia	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Jejunum – mucosal hyperplasia	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Cecum – mucosal hyperplasia								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	2	3
Slight/mild	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Cecum – mucosal lymphocyte infiltrate								
Minimal	2	1	NA	NA	NA	NA	5	3
Slight/mild	1	1	NA	NA	NA	NA	2	4
Colon – mucosal hyperplasia	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Colon- mucosal lymphocyte infiltrate								
Minimal	2	6	NA	NA	NA	NA	3	5
Slight/mild	0	0	NA	NA	NA	NA	4	0
Rectum – mucosal lymphocyte infiltrate								
Minimal	0	1	NA	NA	NA	NA	1	3

表 2.6.7.7-3　Han Wistar ラットを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		25		100		400	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Kidney – brown pigment deposition in cortical tubular epithelium								
Minimal	4	4	NA	NA	NA	NA	5	1
Slight/mild	0	0	NA	NA	NA	NA	3	1
Moderate	0	0	NA	NA	NA	NA	0	6
Liver – cytoplasmatic alteration, centrilobular hepatocytes	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Hepatic enzyme content and activity[f]								
Cytochrome P450	1.00	1.00	1.06	0.88	1.04	0.93	1.07	1.34*
REDC	1.00	1.00	0.99	1.07	1.23*	1.16	1.17	1.44*
EROD	1.00	1.00	1.24	1.24	2.52*	3.57*	7.97*	11.0*
PROD	1.00	1.00	1.17	1.32	2.11*	6.20*	4.76*	12.9*
6βT	1.00	1.00	1.30	1.03	1.17	1.21	0.72	2.58*

*=p<0.05; **=p<0.01

6βT=testosterone 6β-hydroxylase, probe substrate assay; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; cmm=cubic milliliter; EROD=ethoxyresorufin O-deethylase, probe substrate assay; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; ND=not determined; NQ=no quantifiable levels detected; PROD=pentoxyresorufin O-dealkylase, probe substrate assay; REDC=cytochrome P450 reductase

[a] Euthanized on Day 182 due to suspected spinal cord compression or pelvic injury. No treatment-related or potentially fatal lesions. Spinal/pelvic injury not confirmed.

[b] Found dead or euthanized during study. No cause of death determined but a treatment-related cause could not be discounted.

[c] Representative samples from control were analyzed and no maribavir or VP 44469 were detected in any control samples.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] N=15 for males given 100 mg/kg/day.

[f] Enzyme content and activity relative to control. Group mean/control group mean.

表 2.6.7.7-4　カニクイザルを用いた 30 日間経口投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Cynomolgus monkeys	**Dose:** 0, 20, 60, 180 mg/kg/day (0, 10, 30, 90 mg/kg/dose BID)	**添付資料番号:** 4.2.3.2-7
Initial Age: 2 to 5 years	**Duration of Dosing:** 30 days	**GLP Compliance:** GLP
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Duration of Recovery:** 2 weeks	**Dose Volume:** 10 mL/kg/dose BID
Method of Administration: Nasal gastric or oral intubation	**Vehicle/Formulation:** Citric acid monohydrate mixed with distilled water and sodium hydroxide (0, 20 and 60 mg/kg) or hydrochloric acid (180 mg/kg)	
No-Observed-Adverse-Effect Level: 180 mg/kg/day		

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**20**		**60**		**180**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	5	5	3	3	3	3	5	5
Number of Animals (Recovery)	2	2	0	0	0	0	2	2
Number of Animals (Toxicokinetics from Main + Recovery)	0	0	3	3	3	3	5	5
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0
Toxicokinetics								
AUC_8 (h*µg/mL)[a]								
Day 2	NA	NA	3.6	2.5	8.7	6.8	32.1	30.3
Day 27	NA	NA	4.6	4.3	12.8	11.9	30.6	27.8
C_{max} (µg/mL)[a]								
Day 2	NA	NA	0.9	0.5	2.6	1.7	7.3	7.8
Day 27	NA	NA	0.9	0.7	2.6	2.2	6.9	6.4
T_{max} (h)[a]								
Day 2	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.6	1.2
Day 27	NA	NA	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

表 2.6.7.7-4　カニクイザルを用いた 30 日間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		20		60		180	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	5	5	3	3	3	3	5	5
Number of Animals (Recovery)	2	2	0	0	0	0	2	2
Noteworthy Findings: Noteworthy findings are those that are considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.								
Body Weights (%)[b]								
Day 1	2.7 kg	2.2 kg	-7.4	0.0	-11.1	0.0	-3.7	9.1
Day 29	2.8 kg	2.3 kg	-7.1	0.0	-7.1	0.0	-3.6	4.3
Day 43 (Recovery)	3.2 kg	2.7 kg	NA	NA	NA	NA	-3.1	3.7
Body Weight Change (kg)								
Day 1-29	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0
Day 29-43	0.0	0.2	NA	NA	NA	NA	0.1	0.0
Organ Weights								
Absolute adrenal (g)	0.53	0.52	0.48	0.44	0.48	0.42	0.40	0.39
Relative adrenal (%)	0.020	0.024	0.018	0.019	0.018	0.019	0.016	0.018
Mortality	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

-=no noteworthy findings; AUC_8=area under the concentration-time curve from time 0 to time 8; BID=twice daily; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

Note: Food consumption data were not reported.

[a] Parameters calculated from concentrations determined after first daily dose on Day 2 and Day 27.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

表 2.6.7.7-5　カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Cynomolgus monkeys	**Dose**[a, b]**:** 0, 50, 100, 200 mg/kg/day (Weeks 1-3), 0, 100, 200, 400 mg/kg/day (Weeks 4-26)	**添付資料番号:** 4.2.3.2-8
Initial Age: Approximately 2 to 3 years	**Duration of Dosing:** 26 weeks	**GLP Compliance:** GLP
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Duration of Recovery:** 4 weeks	**Dose Volume**: 20 mL/kg/day divided in 2 equal portions of 10 mL/kg/dose administered 6 hours apart
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer	
No-Observed-Adverse-Effect Level: Not identified. The lowest-observed-adverse-effect level was 100 mg/kg/day.		

Daily Dose (mg/kg/day) Weeks 1-3 **Weeks 4-26**	**0 (control)** **0 (control)**		**50** **100**		**100** **200**		**200** **400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	4	4	4	4	4	4	4	4
Number of Animals (Recovery)	2	2	0	0	0	0	2	2
Number of Animals (Toxicokinetics from Main + Recovery)	0	0	4	4	4	4	6	6
Died or Sacrificed	0	0	1[c]	0	0	0	0	0
Toxicokinetics- Maribavir								
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Day 1 (AUC_{∞})	NA	NA	30.16	24.99	68.50	45.07	101.55	110.50
Week 4	NA	NA	32.96	51.20	72.63	61.69	170.84	158.59
Week 12	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Week 25/26	NA	NA	39.54	42.59	95.34	82.38	145.25	106.00
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	NA	NA	1.11	2.13	2.87	2.02	5.83	8.64
Week 4	NA	NA	1.96	3.60	6.02	4.96	13.12	13.56
Week 12	NA	NA	1.76	2.88	4.69	7.63	7.80	11.33
Week 25/26	NA	NA	2.63	3.31	7.84	6.01	12.90	10.22

表 2.6.7.7-5　カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day) Weeks 1-3 **Weeks 4-26**	**0 (control)** **0 (control)**		**50** **100**		**100** **200**		**200** **400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Toxicokinetics)	0	0	4	4	4	4	6	6
Toxicokinetics- VP 44469								
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Day 1 (AUC_{∞})	NA	NA	IDP	IDP	IDP	IDP	10.92	12.10
Week 4	NA	NA	4.17	6.89	9.50	10.33	17.87	22.97
Week 12	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Week 25/26	NA	NA	6.49	7.08	13.10	13.02	18.83	17.68
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	NA	NA	IDP	IDP	IDP	IDP	0.67	1.10
Week 4	NA	NA	0.24	0.51	0.74	0.75	1.23	1.89
Week 12	NA	NA	0.15	0.29	0.60	0.96	1.00	1.51
Week 25/26	NA	NA	0.55	0.53	1.15	0.97	1.63	1.70
Noteworthy Findings: Noteworthy findings are those that are considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.								
Body Weights (%)[d]								
Week 1	2.6 kg	2.3 kg	-11.7	-3.5	3.9	-4.3	-2.7	3.0
Week 27	3.5 kg	3.0 kg	-23.1	-9.1	2.3	-3.0	-15.9	-9.8
Week 30 (Recovery)	3.6 kg	3.3 kg	NA	NA	NA	NA	-12.7	-15.4

表 2.6.7.7-5　カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day) Weeks 1-3 **Weeks 4-26**	**0 (control)** **0 (control)**		**50** **100**		**100** **200**		**200** **400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	4	4	4	4	4	4	4	4
Number of Animals (Recovery)	2	2	0	0	0	0	2	2
Body Weight Gains (kg)								
Weeks 1-2	-0.07	0.05	-0.05	-0.07*	-0.10	0.02	0.05	-0.22**
Weeks 13-14	0.10	0.05	0.07	0.05	0.10	0.00	-0.03	0.00
Weeks 26-27	0.12	0.02	0.13	0.10	0.13	0.05	0.05	0.05
Weeks 29-30 (Recovery)	0.05	0.10	NA	NA	NA	NA	0.05	0.05
Food Consumption (visual estimation)	Slight reduction in food intake noted sporadically for individual animals at 400 mg/kg/day from Week 8 or 9.							
Clinical Observations	In some animals at ≥200 mg/kg/day, due to deterioration in their condition after Week 4, dosing of these animals (usually 1-2 monkeys at any 1 time) was occasionally discontinued until they recovered, generally within 7 to 14 days. Slight reflux of the dosing material was observed sporadically in all study groups, including control with incidence generally decreasing over the course of the study.							
Feces – soft	1/6	0/6	0/4	2/4	4/4	4/4	6/6	6/6
Feces – soft, with mucoid material	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	0/4	1/6	0/6
Feces – liquid	0/6	0/6	0/4	2/4	1/4	4/4	6/6	6/6
Feces – liquid, with mucoid material, yellow	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	1/4	0/6	0/6
Feces – yellow/black/red	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	1/4	2/6	1/6
Weak condition	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	1/4	1/6	0/6
Dehydration	0/6	0/6	0/4	2/4	0/4	2/4	6/6	6/6
Decreased activity	0/6	0/6	0/4	0/4	0/4	1/4	2/6	4/6
Thin body condition	1/6	0/6	0/4	0/4	0/4	1/4	5/6	5/6

表 2.6.7.7-5　カニクイザルを用いた 26 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day) Weeks 1-3 Weeks 4-26	0 (control) 0 (control)		50 100		100 200		200 400	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Hematology[d] – Week 26								
Red blood cell count ($\times 10^6$)	4.82	4.82	-2	0	-6	-11**	-8	-14**
Hemoglobin (g/dL)	11.7	11.7	-6	-3	-6	-4	-7	-9**
Hematocrit (%)	35.8	36.0	-5	-4	-7	-6	-8	-13**
Reticulocyte count (%)	1.5	1.4	+40	-14	+20	+121	+80	+200**
Urinalysis[d] – Week 27								
Sodium (mEq/L)	51.7	53.9	-31	-65	-79**	-98*	-88**	-97**
Organ Weights[d]								
Liver to body weight ratio (g/kg)	18.762	19.290	+10	+10	+16	+20*	+29**	+32**
Microscopic Findings[e] – End of Treatment								
Number of animals examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Cecum: mucosal hyperplasia – slight to mild	0	0	3	4	4	4	4	4
Colon: mucosal hyperplasia – slight to mild	0	0	1	1	4	4	4	4
Rectum: mucosal hyperplasia – slight to mild	0	0	0	0	1	2	4	4
Microscopic Findings[e] – End of Recovery								
Number of animals examined	2	2	0	0	0	0	2	2
Rectum: mucosal hyperplasia – slight	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1

*=p<0.05; **=p<0.01

AUC_∞=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; IDP=insufficient data points; M=male; NA=not applicable; NC=AUC not calculated at Week 12 interval-samples taken for confirmation of C_{max}/T_{max} only; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Animals were dosed twice a day, the daily dose divided into 2 equal portions. given approximately 6 hours apart.

[b] For the first 3 weeks of study, maribavir-treated animals received doses of 50, 100, or 200 mg/kg/day. Because systemic concentrations of maribavir were lower than expected, the doses were doubled starting at Week 4 in order to more fully assess potential toxicity.

[c] There were no deaths attributed to maribavir. One male in the 100 mg/kg/day group (Animal No. 201) was found dead during Week 8. Following histopathological evaluation, the cause of death was considered to be gavage error and/or reflux and aspiration of the dosing solution.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[e] For all groups, including controls, incidence of findings is shown.

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Cynomolgus monkey	**Dose[a]:** 0, 100, 200, 400/300 mg/kg/day (0, 50, 100, 200/150 mg/kg/dose BID)	**添付資料番号:** 4.2.3.2-9
Initial Age: Approximately 2 years	**Duration of Dosing:** 52 weeks (32 weeks for high-dose group)	**GLP Compliance:** GLP
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Duration of Recovery:** 8 weeks (4 weeks for high-dose group)	**Dose Volume:** 10 mL/kg/dose BID
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Sodium citrate buffer	
No-Observed-Adverse-Effect Level: Not identified. Lowest-observed-adverse-effect level was 100 mg/kg/day.		

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Number of Animals (Recovery)	2	2	0	0	1	2	2	2
Number of Animals (Toxicokinetics from Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Died or Sacrificed	0	0	0	0	1	0[b]	2[b]	0
Toxicokinetics- Maribavir								
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Day 1 (AUC_{∞})	BLQ	BLQ	113.19	106.91	158.84	143.21	239.30	308.97
Week 4	BLQ	BLQ	82.51	61.70	113.85	132.47	151.92	135.32
Week 12	BLQ	BLQ	71.73	62.73	96.21	93.21	NS[c]	NS[c]
Week 14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	131.18[d]	153.46[d]
Week 26	BLQ	BLQ	70.95	58.99	120.60	94.65	129.25	124.03
Week 36	NA	NA	NA	NA	NA	NA	83.97[e]	106.09[e]
Week 52	BLQ	BLQ	72.88	57.09	108.96	107.78	NS[f]	NS[f]

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	BLQ	BLQ	8.54	8.39	19.00	15.68	20.83	28.76
Week 4	BLQ	BLQ	4.48	3.45	8.74	10.90	13.59	9.75
Week 12	BLQ	BLQ	3.83	3.10	5.74	7.26	NS[c]	NS[c]
Week 14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	11.03[d]	13.69[d]
Week 26	BLQ	BLQ	3.96	3.04	8.55	6.85	10.69	9.43
Week 36	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6.98[e]	8.86[e]
Week 52	BLQ	BLQ	5.70	3.35	9.07	9.61	NS[f]	NS[f]
Toxicokinetics- VP 44469								
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Day 1 (AUC_{∞})	NA	NA	13.82	18.86	22.73	19.54	33.81	42.65
Week 4	NA	NA	8.05	10.34	12.24	20.64	18.67	21.91
Week 12	NA	NA	12.05	17.27	IDP	18.62	NS[c]	NS[c]
Week 14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23.57[d]	31.19[d]
Week 26	NA	NA	8.93	9.95	17.49	13.78	20.58	21.42
Week 36	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14.50[e]	20.54[e]
Week 52	NA	NA	8.79	10.02	16.64	19.64	NS[f]	NS[f]
C_{max} (µg/mL)								
Day 1	NA	NA	0.88	1.23	1.74	2.00	2.64	3.37
Week 4	NA	NA	0.42	0.63	1.12	1.64	1.58	1.54
Week 12	NA	NA	0.52	0.60	0.88	1.07	NS[c]	NS[c]
Week 14	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.60[d]	2.12[d]
Week 26	NA	NA	0.46	0.50	1.16	0.99	1.65	1.55
Week 36	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.19[e]	1.59[e]
Week 52	NA	NA	0.73	0.59	1.25	1.57	NS[f]	NS[f]

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Noteworthy Findings Noteworthy findings are those considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.								
Body Weights (%)[g]								
Week 1	2.7 kg	2.4 kg	-3.7	-4.2	-3.7	0.0	0.0	0.0
Week 24	3.1 kg	2.8 kg	-6.5	-7.1	-9.7	0.0	-19.4*	-10.7
Week 27	3.0 kg	2.7 kg	-6.7	-7.4	-10.0	-3.7	-23.3*	-11.1
Week 32	3.2 kg	2.9 kg	-9.4	-6.9	-9.4	0.0	-25.0*	-10.3
Week 52	3.5 kg	3.0 kg	-11.4	-3.3	-14.3	-3.3	NA[f]	NA[f]
Week 60 (Recovery)[i]	4.0 kg	3.1 kg	NA	NA	-7.5	6.5	NA[f]	NA[f]
Clinical Observations	Diarrhea and soft stool were noted for most animals at 400/300 mg/kg/day and at a lesser severity and incidence at 100 and 200 mg/kg/day. Several animals exhibited dehydration, reduced activity, inappetence, hunched posture and/or prolapsed rectum (associated with diarrhea). Dosing of these animals were occasionally suspended until they recovered, generally within 7 to 14 days. An occasional incidence of red material in feces occurred at 200 and 400/300 mg/kg/day. During recovery periods, diarrhea and soft stool were seen intermittently.							

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Hematology								
Erythrocytes ($\times 10^6/cm^3$)								
Month 1	5.85	6.12	5.72	5.77	5.59	5.63	5.60	5.51**
Month 6	6.34	6.37	6.12	5.66	6.12	6.22	6.27	5.47*
Month 12	6.36	6.27	5.78	6.03	6.69	6.15	NA[f]	NA[f]
Hematocrit (%)								
Month 1	37.2	38.5	35.8	36.6	34.5	35.4*	35.2	34.7**
Month 6	39.0	38.7	36.6	35.5	36.4	38.2	38.0	34.3*
Month 9	40.2	39.4	36.5	38.4	38.4	36.2*	39.1[h]	37.4[h]
Month 12	40.5	39.4	35.8	38.5	41.4	38.1	NA[f]	NA[f]
Reticulocytes (/100 RBC)								
Month 3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.6	0.7*	0.4	0.4
Month 6	0.3	0.3	0.7	0.4	0.4	0.8	1.4	1.2**
Month 12	0.6	0.5	3.4	0.9	0.5	0.9	NA[f]	NA[f]
Segmented neutrophils ($\times 10^3/cm^3$)								
Month 1	2.5	3.7	2.9	2.6	6.3*	4.1	5.0*	5.6
Month 3	1.9	3.5	5.9**	2.4	2.7	3.8	5.1**	2.3
Month 6	1.5	2.1	2.7	2.0	4.3	2.9	6.9**	3.3
Month 9	2.1	2.6	5.8*	2.6	4.8	3.9	3.2[h]	2.6[h]
Month 12	2.2	3.0	4.8	2.8	7.2*	4.4	NA[f]	NA[f]
Recovery[i]	2.3	2.8	NA	NA	2.7	2.1	2.8	6.3

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Lymphocytes ($\times 10^3/cm^3$)								
Month 1	10.7	8.9	9.8	7.4	6.9	7.0	9.7	5.6[*]
Month 12	9.9	7.8	9.3	8.7	7.9	6.0	NA[f]	NA[f]
Leukocytes ($\times 10^3/cm^3$)								
Recovery[i]	12.5	10.0	NA	NA	7.1	6.9	9.1	13.1
Clinical Chemistry								
Alkaline phosphatase (U/L)								
Pretest	859	765	779	840	669	741	697	761
Month 1	804	901	647	774	636	774	537[*]	575[*]
Month 3	937	968	742	795	794	787	539[**]	742
Month 6	843	770	633	763	704	783	478[*]	645
Month 12	752	561	498	594	508	495	NA[f]	NA[f]
Recovery[i]	869	622	NA	NA	505	396	624	638
Triglycerides (mg/dL)								
Month 1	65	76	69	86	102[*]	110	80	93
Month 6	40	40	45	52	64	59	66	62[*]
Month 9	56	66	75	88	93	101[*]	38[h]	52[h]
Month 12	54	75	86	84	106[*]	112	NA[f]	NA[f]
Recovery[i]	38	43	NA	NA	73	53	48	71

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Sodium (mEq/L)								
Month 6	148	146	148	149	142	147	140	148
Month 9	151	148	153	152[**]	150	150	140[h]	144[h]
Chloride (mEq/L)								
Month 6	113	111	112	111	105	112	106	113
Month 9	114	113	115	114	114	115	109[h]	113[h]
Urinalysis								
Urine Volume (mL)								
Month 6	113	133	136	89	177	78	92	128
Month 9	105	144	180	111	182	123	66[h]	102[h]
Sodium (mg/16 hr)[j]								
Month 6	107	92	55	78	103	34	95	69
Month 9	50[k]	61	57[k]	39	66[k]	29	16[h,k]	30[h]
Chloride (mg/16 hr)[j]								
Month 6	227	179	216	197	228	178	166	207
Month 9	117	138	231	189	162	120	81[h]	167[h]
Potassium (mg/16 hr)[j]								
Month 1	239.8	226.6	195.4	207.7	160.3	145.8	118.8	142.7
Month 3	266.7	275.8	191.3	191.7	185.5	210.5	204.0	184.5
Month 6	214.3	243.1	191.5	209.9	226.3	136.7	126.5	140.8
Month 9	171.5	244.8	177.3	212.8	107.5	54.0	79.7[h]	112.9[h]
Month 12	327.7	281.9	226.8	226.2	192.5	97.7	NA[f]	NA[f]

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400/300[a]**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Organ Weights, Terminal								
Liver Absolute (g)	70.21	71.42	79.32	61.66	86.49	75.63	81.99	74.98
Liver relative to body weight (%)	2.04	2.34	2.51	2.14	3.13*	2.75*	2.88**	2.84**
Macroscopic Findings – Terminal								
Number of animals examined	4	4	4	4	2	2	2	4
Cecum, liquid contents								
Trace	0	0	1	0	1	0	0	0
Mild	0	0	0	0	1	1	0	0
Colon, liquid contents								
Trace	0	0	0	0	0	0	0	1
Mild	0	0	0	0	0	0	2	3
Microscopic Findings – Terminal								
Number of animals examined	4	4	4	4	2	2	2	4
Cecum, hyperplasia, epithelial								
Trace	0	0	1	1	1	2	2	1
Colon, hyperplasia, epithelial								
Trace	0	0	1	1	1	1	2	1
Rectum, hyperplasia, epithelial								
Trace	0	0	1	0	1	1	2	0

表 2.6.7.7-6　カニクイザルを用いた 52 週間経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg/day)	0 (control)		100		200		400/300[a]	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main + Recovery)	6	6	4	4	4	4	6	6
Microscopic Findings, Recovery[i]								
Cecum, hyperplasia, epithelial								
Trace	0	0	0	0	0	0	0	1
Colon, hyperplasia, epithelial								
Trace	0	0	0	0	0	0	0	1

*=p<0.05; **=p<0.01

-=no noteworthy findings; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; BID=twice daily; BLQ=below the limit of quantification; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; IDP=insufficient data point; M=male; NA=not applicable; NS=no sample; RBC=red blood cell

Note: Group means are shown for body weights, hematology, clinical chemistry, urinalysis, and organ weights.

Food consumption was not measured.

[a] Dosing at 400 mg/kg/day was suspended during Week 10. After a 4-week suspension, dosing resumed at 300 mg/kg/day.

[b] Value does not include 1 animal that died or 1 that was euthanized in extremis, both of which were subsequently replaced.

[c] High-dose animals were not assayed due to temporary suspension of dosing.

[d] High-dose animals only were assayed at Week 14 due to start of dosing at 300 mg/kg/day.

[e] High-dose animals only were assayed at Week 36 prior to removal of the group from the study.

[f] High-dose animals were previously removed from the study.

[g] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[h] Values were obtained at Month 8 and were not analyzed statistically.

[i] An 8-week recovery was used for controls and 200 mg/kg/day animals following Week 52 of treatment. A 4-week recovery was used for the 400/300 mg/kg/day animals following Week 36 of treatment.

[j] No statistical analysis was performed.

[k] Value exceeded the linear limit.

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

表 2.6.7.8-1　細菌を用いる復帰突然変異試験

Test Article: Maribavir

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.3.1-1
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100, and TA102)	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: phenobarbitone/β-naphthoflavone-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** Not reported	
Vehicle for Test Article: Methanol:Water (1:1)	**Vehicle for Positive Controls:** Not reported	
Treatment: Plate incorporation and preincubation	**Experimental Work Commenced:** [redacted] through [redacted] 19[redacted]	
Cytotoxic Effects: Toxicity of the test compound towards the tester strains in the absence and presence of S9, was seen in the pre-incubation modification only, manifested as a reduction in the background bacterial lawn at 650 µg/plate.		
Genotoxic Effects: Maribavir was found to be nonmutagenic with tester strains TA1535, TA1537, TA98, TA100, and TA102 in the absence and presence of S9 at concentrations up to and including that of 650 µg/plate in the Ames test and 205 µg/plate in the pre-incubation modification.		

Plate Incorporation Test

Revertant Colony Counts (Mean) Without S9

Test Article	Concentration (µg/plate)	TA1535	TA1537	TA98	TA100	TA102
Methanol:Water	0	17	16	48	161	341
Maribavir	6.5	16	20	46	155	429
	20.5	19	18	44	157	376
	65	18	18	55	158	359
	205.5	21	18	46	165	337
	650	22	18	54	150	322
$NaNO_2$	500	92	NA	NA	NA	NA
2AA	0.5/0.2/5[a]	15	18	45	138	323
HYC	10	NA	56	NA	NA	NA
4-Nitro-*o*-phenylenediamine	1.25	NA	NA	183	NA	NA
AZA	0.025	NA	NA	NA	797	NA
Mitomycin C	0.1	NA	NA	NA	NA	731

表 2.6.7.8-1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

Test Article: Maribavir

Plate Incorporation Test						
Revertant Colony Counts (Mean) With S9						
Test Article	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**TA102**
Methanol:Water	0	21	15	52	152	418
Maribavir	6.5	20	15	56	151	398
	20.5	20	16	49	163	410
	65	23	13	55	159	423
	205.5	23	21	53	170	394
	650	12	16	42	162	361
$NaNO_2$	500	89	NA	NA	NA	NA
2AA	0.5/0.2/5[a]	156	77	116	728	960
HYC	10	NA	42	NA	NA	NA
4-Nitro-*o*-phenylenediamine	1.25	NA	NA	383	NA	NA
AZA	0.025	NA	NA	NA	753	NA
Mitomycin C	0.1	NA	NA	NA	NA	737

表 2.6.7.8-1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

Test Article: Maribavir

Pre-incubation Modification						
Revertant Colony Counts (Mean) Without S9						
Test Article	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**TA102**
Methanol:Water	0	19	20	53	149	299
Maribavir	6.5	18	16	49	149	305
	20.5	19	15	57	146	316
	65	21	15	51	138	356
	205.5	20	20	54	143	301
	650	18	4	19	96	64
$NaNO_2$	500	85	NA	NA	NA	NA
2AA	0.5/0.2/5[a]	15	16	35	118	221
HYC	10	NA	154	NA	NA	NA
4-Nitro-*o*-phenylenediamine	1.25	NA	NA	233	NA	NA
AZA	0.025	NA	NA	NA	706	NA
Mitomycin C	0.1	NA	NA	NA	NA	736
Pre-incubation Modification						
Revertant Colony Counts (Mean) With S9						
Test Article	**Concentration (µg/plate)**	**TA1535**	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**TA102**
Methanol:Water	0	13	16	50	149	326
Maribavir	6.5	19	15	39	165	322
	20.5	16	14	44	156	269
	65	15	20	42	145	338
	205.5	19	12	41	157	321
	650	12	9	32	104	205
$NaNO_2$	500	79	NA	NA	NA	NA
2AA	0.5/0.2/5[a]	89	93	137	616	1027
HYC	10	NA	96	NA	NA	NA
4-Nitro-*o*-phenylenediamine	1.25	NA	NA	236	NA	NA
AZA	0.025	NA	NA	NA	754	NA
Mitomycin C	0.1	NA	NA	NA	NA	889

2AA=2-aminoanthracene; AZA=azaserine; GLP=Good Laboratory Practice; HYC=hycanthone; $NaNO_2$=sodium nitrite; NA=not applicable

[a] TA1535, TA1537, and TA98: 0.5 µg/plate, TA100: 0.2 µg/plate, TA102: 5 µg/plate

表 2.6.7.8-2　L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験（1 回目試験）

Test Article: Maribavir

Test for Induction of: Mutations at the heterozygous thymidine kinase locus	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.3.1-2
Cells: Cultured L5178Y/*tk*$^{+/-}$ 3.7.2 C mouse lymphoma cells	**Number of Replicate Cultures:** 2	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9-mix	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 0.3×10^6 cells/mL	
Vehicle for Test Article: Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**Vehicle for Positive Controls:** Not reported	
Treatment: Plate incorporation	**Experimental Work Commenced:** [redacted] 19[redacted]	
Cytotoxic Effects: The maximum observed concentration that could be tested both in the absence and presence of exogenous mammalian metabolic activation was 200 µg/mL due to the cytotoxic effects of the compound.		
Genotoxic Effects: Maribavir is not mutagenic in the presence of metabolic activation. However, in the absence of metabolic activation, the test results are considered equivocal; neither the positive nor the negative evaluation criteria was met.		

Without S9

Test Article	Concentration (µg/mL)	Relative Total Growth (%)	Total Mutant Frequency (× 10^{-6})
DMSO	0	95	75
Maribavir	10	91	82
	20	90	88
	30	134	63
	50	NA[a]	NA[a]
	75	87	87
	100	47	110
	200	17	163
MMS	10	38	293

表 2.6.7.8-2　L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk 試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

With S9			
Test Article	**Concentration (μg/mL)**	**Relative Total Growth (%)**	**Mutant Frequency (× 10^{-6})**
DMSO	0	111	67
	0	89	89
Maribavir	10	NA[b]	NA[b]
	20	125	101
	30	158	117
	50	110	127
	75	90	127
	100	145	129
	200	21	117
3-MCA	5.0	89	267

3-MCA=3-methylcholanthrene; DMSO=Dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; MMS=methyl methanesulfonate; NA=not applicable; *Tk*= thymidine kinase; VC=viable count

[a] Culture not cloned; flask was broken.

[b] VC plates were contaminated.

表 2.6.7.8-3　L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験（2 回目試験）

Test Article: Maribavir

Test for Induction of: Mammalian cell mutation	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.3.1-3
Cells: L5178Y mammalian cells	**Number of Replicate Cultures:** 2 for each dose and control group	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: None	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 2×10^3 cells/well	
Vehicle for Test Article: Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**Vehicle for Positive Controls**: Sterile water for irrigation	
Treatment: Plate incorporation	**Experimental Work Commenced:** [redacted] 19[redacted]	

Cytotoxic Effects: In the absence of rat liver S9-mix, in the first test, no cells survived above concentration of 200 µg/mL and relative survival rate was reduced to 70% and 6% at 100 and 200 µg/mL concentration, respectively. In the second test, relative survival rate was more gradual at 46%, 17%, 6%, and 0.9% at the concentration of 125, 150, 175, and 200 µg/mL, respectively.

Genotoxic Effects: Maribavir was weakly mutagenic in the mouse lymphoma test system in the absence of an in vitro metabolic activation system (rat liver S9-mix).

Without S9

Test 1

Test Article	Concentration (µg/mL)	Relative Survival (%)	Relative Total Growth	Mutant Frequency ($\times 10^{-6}$)
DMSO		100.00	1.00	156.94
Maribavir	50	83.77	0.88	132.83
	75	81.67	0.95	142.50
	100	70.75	0.78	177.95
	125	NT	NA	NA
	150	NT	NA	NA
	175	NT	NA	NA
	200	6.40	0.14	**395.57**
MMS	10	84.31	0.89	664.18

表 2.6.7.8-3　L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk 試験（2 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Test 2				
Test Article	**Concentration (µg/mL)**	**Relative Survival (%)s**	**Relative Total Growth**	**Mutant Frequency (× 10^{-6})**
DMSO		100.00	1.00	197.93
Maribavir	50	79.11	1.12	184.06
	75	NT	NA	NA
	100	55.95	0.96	232.95
	125	45.89	0.73	**380.15**
	150	17.38	0.34	**525.41**
	175	6.21	0.10	**514.41**
	200	0.89	NA	NP
MMS	10	81.50	0.55	1454.80

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; MMS=methyl methanesulfonate; NP=not plated; NT=not tested; *Tk*= thymidine kinase; NA=not applicable

Note: Statistically significant results ($p<0.05$) are highlighted in **bold**.

表 2.6.7.8-4　L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ *Tk* 試験（3 回目試験）

Test Article: Maribavir

Test for Induction of: Mammalian cell mutation	**Number of Independent Assays:** 2	**添付資料番号:** 4.2.3.3.1-4
Cells: L5178Y mammalian cells	**Number of Replicate Cultures:** 2	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 2×10^3 cells/well	
Vehicle for Test Article: Dimethyl sulfoxide (DMSO)	**Vehicle for Positive Controls:** Dimethyl sulfoxide (DMSO)	
Treatment: Plate incorporation	**Experimental Work Commenced:** [redacted] 19[redacted]	
Cytotoxic Effects: In the absence of rat liver S9-mix, no cells survived in the treatment at the maximum observed concentration of 150 µg/mL and relative survival data was reduced to less than 10% at the concentration of 50 and 75 µg/mL. In the presence of rat liver S9-mix, relative survival data was reduced to less than 10% at the concentration of 150 and 200 µg/mL and poor cellular growth occurred throughout the expression period at the concentration of 100 µg/mL.		
Genotoxic Effects: Maribavir demonstrated mutagenic potential in the mouse lymphoma test system in the absence of an in vitro metabolic activation system (rat liver S9-mix), and no conclusive evidence of mutagenic potential was observed in the presence of S9-mix.		

Without S9

Test 1

Test Article	Concentration (µg/mL)	Mutant Frequency (× 10^{-6})	Number of Small Colonies	Proportion of Small Colonies (%)
DMSO	0	213	105	42.3
Maribavir	5	226	63	39.4
	10	313	70	46.7
	15	**354**	83	49.1
	20	**400**	109	51.7
	25	**511**	115	50.7
	50	**421**	98	48.0
	75	**555**	132	63.8
MMS	2.5	1278	173	50.7

表 2.6.7.8-4　L5178Y 細胞を用いるマウスリンフォーマ Tk 試験（3 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Test 2				
Test Article	**Concentration (µg/mL)**	**Mutant Frequency (× 10^{-6})**	**Number of Small Colonies**	**Proportion of Small Colonies (%)**
DMSO	0	228	116	35.4
Maribavir	5	293	72	38.3
	10	233	73	38.4
	15	246	84	45.4
	20	**657**	128	47.8
	25	**685**	145	48.8
	50	**903**	141	48.0
MMS	2.5	1141	123	34.6
With S9				
Test 1				
Test Article	**Concentration (µg/mL)**	**Mutant Frequency (× 10^{-6})**	**Number of Small Colonies**	**Proportion of Small Colonies (%)**
DMSO	0	203	152	45.6
Maribavir	20	151	44	31.2
	25	186	61	46.2
	50	176	55	39.6
	75	**397**	64	30.2
	100	302	79	43.4
	150	**336**	70	42.9
20-MC	2.5	1206	121	35.0
Test 2				
Test Article	**Concentration (µg/mL)**	**Mutant Frequency (× 10^{-6})**	**Number of Small Colonies**	**Proportion of Small Colonies (%)**
DMSO	0	279	81	23.0
Maribavir	5	153	30	21.3
	10	251	55	26.8
	25	230	56	33.1
	52	298	44	22.7
	75	187	55	27.9
20-MC	2.5	658	88	26.3

20-MC=20-methylcholanthrene; DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; MMS=methyl methanesulfonate; *Tk*= thymidine kinase

Note: Statistically significant results ($p<0.01$) are highlighted in bold.

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

表 2.6.7.9-1　In vivo ラット骨髄小核試験

Test Article: Maribavir

Test for Induction of: Bone marrow micronuclei	**Treatment Schedule:** Single oral dose at 400, 800, or 1200 mg/kg body weight	**添付資料番号:** 4.2.3.3.2-1
Test System: Male and female Han Wistar rats	**Sampling Time:** 4, 24, and 48 hours after dosing	**GLP Compliance:** GLP
Age: 8 to 9 weeks old at start of the study	**Cells Evaluated:** Polychromatic erythrocytes	**Number of Cells Evaluated per Animal:** 1000
Experimental Work Commenced: [redacted] 19[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Citric acid, sterile water for irrigation, and 1 N hydrochloric acid
Special Features: None		
Toxic/Cytotoxic Effects: There was no cytotoxic or cytostatic effect on erythroblast proliferation.		
Genotoxic Effects: Maribavir was not clastogenic in an in vivo rat bone marrow micronucleus test at 24 and 48 hours after oral administration to male and female Han Wistar rats at doses of 400, 800, and 1200 mg/kg body weight.		
Evidence of Exposure: Analysis of plasma samples taken from rats dosed 1200 mg/kg demonstrated detectable circulating levels of test material 4 hours after dosing (male rats: 6.45-12.06 µg/mL, female rats: 10.89-13.28 µg/mL) which confirmed exposure.		

Sex	Treatment	Dose (mg/kg)	Number of Rats/Timepoint	Mean Proportion of PCE/1000 cells		Mean Number of Micronucleated PCE[a]	
				24 hr	48 hr	24 hr	48 hr
Male	Vehicle control	0 (10 mL/kg)	5	0.45	0.43	0.2 (0.01)	0.6 (0.03)
	Maribavir	400	5	0.47	0.41	1.6 (0.08)	0.4 (0.02)
		800	5	0.49	0.38	1.2 (0.06)	1.4 (0.07)
		1200	5	0.45	0.42	1.2 (0.06)	0.4 (0.02)
	Cyclophosphamide[b]	20	5	0.34	NT	25.6 (1.28)	NT
Female	Vehicle control	0 (10 mL/kg)	5	0.48	0.35	2.6 (0.13)	3.8 (0.19)
	Maribavir	400	5	0.42	0.39	2.0 (0.10)	3.6 (0.18)
		800	5	0.41	0.36	3.8 (0.19)	2.0 (0.10)
		1200	5	0.46	0.28	1.4 (0.07)	2.6 (0.13)
	Cyclophosphamide[b]	20	5	0.36	NT	32.4 (1.62)	NT

表 2.6.7.9-1　In vivo ラット骨髄小核試験（続き）

Test Article: Maribavir

Plasma concentrations

Animals: 3 additional rats/sex/group for 0 and 1200 mg/kg groups
Treatment Schedule: Single oral dose
Sampling Time: 4 hours after doing

Evidence of Exposure: The concentration of maribavir in the plasma of males averaged 9.28 ± 2.80 µg/mL (mean ± standard deviation, n=3). The concentration of maribavir in the plasmas of females averaged 12.34 ± 1.27 µg/mL. The overall average concentration of maribavir in the plasma was 10.81 ± 2.57 µg/mL. Maribavir was not detected in plasma of control animals.

Sex	Animal #	Concentration (µg/mL)	Mean Concentration (µg/mL)	Standard Deviation
Male	131	12.06	9.28	2.80
	132	6.45	NA	NA
	133	9.33	NA	NA
Female	136	10.89	12.34	1.27
	137	13.28	NA	NA
	138	12.85	NA	NA
Overall	NA	NA	10.81	2.57

GLP=Good Laboratory Practice; MPCE=micronucleated polychromatic erythrocytes; NA=not applicable; NT=not tested; PCE=polychromatic erythrocytes

[a] In 2000 PCE (percentage MPCE).

[b] No statistical analysis.

2.6.7.10 がん原性試験

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Male and female Crl:CD1 (ICR) mice	**Duration of Dosing:** 104 weeks	**添付資料番号:** 4.2.3.4.1-1
Initial Age: 40 to 47 days old	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance**: GLP
Date of First Dose: [redacted] (males) and [redacted] (females) [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water	**Treatment of Controls:** Citrate buffer (0.04 M) with pH adjusted to 2.6±0.3
Basis for High Dose Selection: The high dose of 150 mg/kg/day was considered to be the maximum tolerated dose based on mortality at the higher doses of 300 and 500 mg/kg/day observed in a 13-week toxicity and toxicokinetic study in CD-1 mice.		
Special Features: None		

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Group 1)**		**0 (Group 2)**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	60	60	60	60	60	60	79[a]	81[a]	77[a]	75[a]
Found Dead	6	10	11	10	12	5	13	12	12	16
Moribund Sacrifices	17	22	20	19	14	30	29	32	31	30
Accidental Death	0	0	0	0	0	0	1	0	0	6
Mortality (%)	38	53	52	48	43	58	54	54	56	69
No. of Animals at Start of Week 105	37	28	29	31	34	25	36	37	34	23
Survival (%)	62	47	48	52	57	42	46	46	44	31
Number of Animals (Toxicokinetics)[b]	16	16	0	0	96	96	96	96	96	96

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Toxicokinetics- Maribavir[b]								
	Dose (mg/kg/day)	**C_{max} (µg/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (h*µg/mL)**	**AUC_{24} (h*µg/mL)**	**AUC_{∞} (h*µg/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**Rc[c]**
Day 1								
Males	**25**	3.82	1.00	14.6	18.7	16.3	2.35	NA
	75	10.1	2.00	47.2	74.8	67.3	4.04	NA
	150	13.9	1.00	76.8	162	ND	ND	NA
Females	**25**	4.35	1.00	9.10	12.0	13.3	2.02	NA
	75	10.3	2.00	52.5	52.5	ND	ND	NA
	150	14.0	2.00	149	149	149	2.61	NA
Week 4								
Males	**25**	3.72	1.00	13.7	16.5	14.6	1.89	0.882
	75	11.6	1.00	46.9	72.2	70.6	5.19	0.965
	150	14.1	4.00	160	160	160	2.15	0.988
Females	**25**	3.84	1.00	11.5	11.7	11.6	0.880	0.975
	75	11.3	1.00	41.9	45.0	42.6	1.24	0.857
	150	20.6	1.00	92.4	114	102	2.33	0.765
Week 26								
Males	**25**	4.31	1.00	15.9	19.6	17.3	2.11	1.05
	75	8.75	2.00	51.3	90.0	101	7.15	1.20
	150	15.7	1.00	82.3	149	198	9.65	0.920
Females	**25**	4.82	1.00	16.2	17.7	16.5	1.35	1.48
	75	10.1	1.00	55.6	63.5	58.0	1.70	1.21
	150	21.5	2.00	165	165	166	2.56	1.11

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Toxicokinetics- VP 44469[b]									
	Dose (mg/kg/day)	**C_{max} (µg/mL)**	**T_{max} (h)**	**AUC_{last} (h*µg/mL)**	**AUC_{24} (h*µg/mL)**	**AUC_{∞} (h*µg/mL)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**Rc[c]**	**AUC_{24} Ratio to maribavir**
Day 1									
Males	**25**	1.77	2.00	10.6	14.9	13.1	3.23	NA	0.797
	75	8.28	2.00	37.7	58.5	51.3	3.62	NA	0.782
	150	7.58	4.00	108	108	109	2.91	NA	0.667
Females	**25**	2.16	1.00	4.78	6.29	7.05	2.08	NA	0.524
	75	5.20	2.00	24.7	24.7	ND	ND	NA	0.470
	150	7.17	2.00	54.7	54.7	55.1	3.23	NA	0.367
Week 4									
Males	**25**	2.36	2.00	10.5	13.0	11.4	2.01	0.872	0.788
	75	5.43	1.00	35.0	60.5	ND	ND	1.03	0.838
	150	11.6	4.00	109	109	109	2.71	1.01	0.681
Females	**25**	1.71	1.00	4.35	5.71	6.53	2.23	0.908	0.488
	75	6.97	2.00	21.8	23.3	22.1	1.13	0.943	0.518
	150	8.74	1.00	36.5	43.4	39.0	2.01	0.793	0.381
Week 26									
Males	**25**	1.66	2.00	9.95	14.3	12.7	3.49	0.960	0.730
	75	5.12	4.00	34.2	67.9	ND	ND	1.16	0.754
	150	10.2	2.00	118	118	119	2.81	1.09	0.792
Females	**25**	1.98	1.00	7.10	7.32	7.14	0.980	1.16	0.414
	75	4.18	2.00	21.7	24.3	22.4	1.54	0.984	0.383
	150	9.83	2.00	61.3	61.3	61.4	2.81	1.12	0.372

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	60	60	60	60	60	60	79[a]	81[a]	77[a]	75[a]
Body Weight (g)										
Dosing Day 1	31.5	24.7	31.6	24.7	31.5	24.5	31.5	24.6	31.3	24.4
Dosing Day 176	44.8	33.6	44.4	33.6	44.1	33.3	42.9	33.5	44.6	34.0
Dosing Day 344	45.9	35.1	45.9	35.4	45.2	34.6	44.5	34.9	45.6	35.4
Dosing Day 540	45.5	37.4	45.5	37.5	44.5	36.9	44.5	37.6	44.0	36.3
Dosing Day 729	44.7	39.9	44.3	37.4	43.7	37.7	44.0	37.6	43.0	36.1
Body Weight Gain (g)										
Dosing Day 1-8	2.0	1.2	1.4[e]	1.3	1.6	1.6[d]	1.5	0.9	1.9[f]	1.7[d]
Dosing Day 176-204	0.3	0.3	1.0[e]	0.6	0.4[f]	0.2	0.5[f]	0.4	-0.0[d,f]	0.1
Dosing Day 344-372	0.2	0.1	0.5	0.1	0.4	-0.1	-0.1[d]	0.4	-0.0	0.1
Dosing Day 1-372	14.6	10.7	14.8	10.8	14.0	10.2	13.0	10.8	14.3	10.9
Dosing Day 624-652	-0.4	-0.2	-0.8	-0.5	0.1[d]	-1.0	0.6[d]	-0.6	0.0	0.3
Dosing Day 372-729	-0.8	5.2	-1.9	3.1	-1.1	3.7	-1.0	3.2	-1.8	2.7
Food Consumption (g/animal/period)										
Dosing Day 1-7	39.3	34.4	39.1	34.1	39.0	32.8[d]	38.9	32.6[d]	40.1	31.9[d]
Dosing Day 169-175	38.3	35.0	39.6	34.4	38.5	32.9[d]	37.7	34.3	39.3	35.0
Dosing Day 365-371	39.9	36.5	40.0	35.7	38.8	35.2	39.4	37.3	38.6	37.0
Dosing Day 617-623	44.2	38.7	43.7	38.2	41.3[d]	36.4[d]	41.3[d]	36.9	40.3[d]	38.4
Dosing Day 722-728	40.8	39.2	40.1	38.5	40.3	39.4	43.6	40.8	41.1	39.3
Water Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	60	60	60	60	60	60	79[a]	81[a]	77[a]	75[a]
Noteworthy Findings: Noteworthy findings are those that are considered biologically significant. Data that are statistically significant but not biologically significant may be excluded from this table.										
Clinical Observations (number of mice with observation)[g]										
Hunched appearance	-	14/60	-	11/60	-	21/60	-	16/60	-	27/60
Thin	-	6/60	-	6/60	-	10/60	-	12/60	-	14/60
Audible respiration	1/60	-	5/60	-	2/60	-	5/60	-	12/60	-
Hypoactive	-	6/60	-	7/60	-	11/60	-	5/60	-	14/60
Few feces	18/60	15/60	21/60	18/60	17/60	27/60	25/60	28/60	29/60	31/60
Hematology										
White Blood Cells ($\times 10^3/\mu L$)	2.30	3.14	3.00	3.18	2.08	4.45	1.81	10.75	2.89	3.09
Red Blood Cells ($\times 10^6/\mu L$)	7.89	7.31	8.51	7.49	7.81	7.20	8.01	6.63	7.64	5.83*
Lymphocytes ($\times 10^3/\mu L$)	1.26	1.99	1.18	1.72	1.14	1.74	0.97	9.48	1.54	1.69
Clinical Chemistry										
Total Protein (g/dL)	5.3	5.1	5.4	5.4	5.2	4.8	5.2	4.5*	5.0	4.5*
Albumin (g/dL)	3.3	3.3	3.3	3.6	3.2	3.1	3.2	3.0*	3.1	3.2
Globulin (g/dL)	2.0	1.8	2.1	1.8	2.0	1.7	2.0	1.5	1.9	1.4*
Nonneoplastic Findings (number with observation/number examined)										
Liver										
Hypertrophy, Centrilobular	12/60	6/60	11/60	1/60	12/60	3/60	32/78	4/81	30/77	6/74
Spleen										
Hematopoiesis, Increased	25/60	34/60	28/60	32/60	27/60	32/60	54/78	49/81	53/77	54/74

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	60	60	60	60	60	60	79[a]	81[a]	77[a]	75[a]
Neoplastic Findings (number with observation/number examined)										
Multiple Sites-Vascular Neoplasms										
Hemangioma	1/60	2/60	0/60	1/60	0/60	1/60	0/78	3/81	4/77	0/74
Hemangiosarcoma	3/60	1/60	1/60	7/60	4/60	2/60	5/78	1/81	10/77	5/74
Combined Hemangioma/ Hemangiosarcoma	4/60	3/60	1/60	8/60	4/60	3/60	5/78	4/81	14/77	5/74
Lymphoma	7/60	13/60	7/60	12/60	7/60	17/60	4/78	11/81	2/77	4/74
Leiomyoma	NA	3/60	NA	1/60	NA	2/60	NA	0/81	NA	2/74
Leiomyosarcoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	1/81	NA	0/74
Leiomyoma/leiomyosarcoma	NA	3/60	NA	1/60	NA	3/60	NA	1/81	NA	2/74
Adrenal Cortex										
Adenoma	2/60	1/59	3/58	1/60	6/59	2/60	5/78	2/81	7/77	1/74
Carcinoma	0/60	0/59	1/58	0/60	0/59	0/60	1/78	1/81	0/77	0/74
Adenoma/carcinoma	2/60	1/59	4/58	1/60	6/59	2/60	5/78	3/81	7/77	1/74
Adrenal Medulla										
Pheochromocytoma	NA	1/58	NA	2/60	NA	2/60	NA	0/81	NA	1/74
Uterus										
Glandular Neoplasms										
Adenoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/81	NA	0/74
Adenocarcinoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	1/81	NA	3/74
Combined Adenoma/ Adenocarcinoma	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	2/81	NA	3/74
Endometrial stromal polyp	NA	4/60	NA	3/60	NA	2/60	NA	6/81	NA	6/74

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**25**		**75**		**150**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	60	60	60	60	60	60	79[a]	81[a]	77[a]	75[a]
Endometrial stromal sarcoma	NA	1/60	NA	2/60	NA	1/60	NA	0/81	NA	2/74
Endometrial stromal polyp/sarcoma	NA	5/60	NA	5/60	NA	3/60	NA	6/81	NA	8/74
Liver										
Hepatoblastoma	0/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	2/78	NA	1/77	NA
Hepatocellular adenoma	12/60	0/60	5/60	3/60	7/60	0/60	4/78	2/81	6/77	0/74
Hepatocellular carcinoma	4/60	0/60	3/60	1/60	5/60	0/60	11/78	2/81	5/77	0/74
Hepatocellular adenoma/carcinoma	15/60	0/60	7/60	4/60	12/60	0/60	13/78	4/81	11/77	0/74
Lungs										
Pulmonary Neoplasms										
Bronchiolar Alveolar Adenoma	12/60	5/60	13/60	8/60	11/60	5/60	20/78	13/81	12/77	3/74
Bronchiolar Alveolar adenocarcinoma	2/60	4/60	3/60	3/60	2/60	3/60	9/78	5/81	9/77	2/74
Combined Bronchiolar Alveolar Adenoma/Adenocarcinoma	13/60	9/60	16/60	11/60	13/60	8/60	26/78	17/81	19/77	5/74
Ovary										
Adenoma	NA	6/60	NA	0/60	NA	3/60	NA	2/79	NA	5/74
Luteoma	NA	2/60	NA	2/60	NA	0/60	NA	1/79	NA	0/74

表 2.6.7.10-1　CD-1 マウスを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	0		0		25		75		150	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	60	60	60	60	60	60	79[a]	81[a]	77[a]	75[a]
Pituitary Gland										
Adenoma	1/59	1/59	1/59	4/60	0/59	3/59	3/77	4/81	2/74	0/74
Skin										
Sarcoma	0/60	NA	0/58	NA	2/59	NA	0/78	NA	0/77	NA
Testis										
Interstitial cell adenoma	2/60	NA	4/60	NA	6/60	NA	4/77	NA	5/76	NA

Conclusions: Oral administration of maribavir to Crl:CD1 (ICR) mice for 104 weeks at 25, 75, and 150 mg/kg/day to evaluate the carcinogenic potential, resulted in a test article-related significant mortality in both sexes for animals given 150 mg/kg/day, but no effect on leukemogenic potential. An elevation in the incidence of hemangioma, hemangiosarcoma and combined hemangioma/hemangiosarcoma was noted in males given 150 mg/kg/day. Although trend positive, the incidence of hemangiosarcoma in the 150 mg/kg/day male group (12.9%) only marginally exceeded the high end value (12%) reported for historical control values for mice of this stain. In general, the gross lesions correlated with the corresponding neoplastic microscopic findings. Nonneoplastic, but not adverse, findings included centrilobular hypertrophy of the liver in male groups given 75 or 150 mg/kg/day and increased hematopoiesis of the spleen in mice of both sexes given 150 mg/kg/day and in males given 75 mg/kg/day. In addition, maribavir did not affect the clinical signs, body weight, or food consumption. The highest dose level of 150 mg /kg/day corresponds to a maribavir C_{max} of 15.7 and 21.5 µg/mL and AUC_{last} of 82.3 and 165 h*µg/mL for males and females, respectively, at Week 26.

*=p≤0.05

-=no noteworthy findings; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; ND=not determined (r^2<0.85); Rc=accumulation factor; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Includes toxicokinetic animals treated as carcinogenicity animals beginning Week 54. Sixty males and females were assigned to each of the 75 and 150 mg/kg/day groups; however, during the first 45 weeks of the study, a higher than expected mortality rate occurred. To ensure sufficient survival for animals in the 75 and 150 mg/kg/day dose groups, the remaining toxicokinetic animals (19 males and 21 females at 75 mg/kg/day and 17 males and 15 females at 150 mg/kg/day) were maintained through the 2-year dosing phase and treated as carcinogenicity animals. This resulted in increased animal numbers/group.

[b] Toxicokinetic sampling scheduled for Week 52 was not conducted. Surviving animals in the 0 and 25 mg/kg/day groups were sacrificed. Beginning Week 54, the remaining toxicokinetic animals in the 75 and 150 mg/kg/day groups were treated as carcinogenicity (main study) animals.

[c] Accumulation factor (Rc) = Week 4 or Week 26 AUC_{24} / Day 1 AUC_{24}

[d] Statistically significant from Groups 1 and 2 combined at p≤0.05.

[e] Statistically significant from Group 1 alone at p≤0.05.

[f] Statistically significant from Group 2 alone at p≤0.05.

[g] Toxicokinetic animals reassigned as carcinogenicity animals at 75 and 150 mg/kg/day are not included.

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Male and female Han Wistar [Crl:WI(Han)] rats	**Duration of Dosing:** 104 weeks	**添付資料番号:** 4.2.3.4.1-2
Initial Age: 42 to 49 days old	**Method of Administration:** Oral gavage	**GLP Compliance**: GLP
Date of First Dose: [redacted] (males) and [redacted] (females) [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer (0.04 M) in reverse osmosis water	**Treatment of Controls:** Citrate buffer (0.04 M) with pH adjusted to 2.6±0.3
Basis for High-Dose Selection:: The high dose of 100 mg/kg/day was selected as a dose at or above the maximum tolerated dose (MTD) based on a decrease in body weight gain of -20% and -11% for male and female rats, respectively over a period of 3 months. Test article-related mortality was observed at the high dose of 400 mg/kg/day in the 26-week study.		
Special Features: None		

Daily Dose (mg/kg)	**0 (Group 1)**		**0 (Group 2)**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals at Start	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Found Dead	3	3	1	3	3	0	3	2	2	2
Moribund Sacrifices	17	25	12	23	19	26	14	22	21	21
Accidental Death	1	0	3	2	0	0	2	0	3	2
Mortality (%)	35	46.7	26.7	46.7	36.7	43.3	31.7	40	43.3	41.7
No. of Animals at start of Week 105	39	32	44	32	38	34	41	36	34	35
Survival (%)	65	53.3	73.3	53.3	63.3	56.7	68.3	60	56.7	58.3
Number of Toxicokinetic Animals	4	4	-	-	12	12	12	12	12	12

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Toxicokinetics- Maribavir										
	Dose (mg/kg/day)	**C_{max} (µg/mL)**	**T_{max} (h)**	**$t_{1/2}$ (h)**	**T_{last} (h)**	**AUC_{last} (h*µg/mL)**	**AUC_{24} (h*µg/mL)**	**AUC_{∞} (h*µg/mL)**	**AUC_{last}/Dose**	**Rc**
Day 1										
Males	**10**	0.447	1.0	2.0	4.0	0.952	1.25	1.39	0.10	NA
	30	1.20	1.0	3.1	8.0	5.17	6.90	6.13	0.17	NA
	100	2.39	4.0	6.4	24.0	25.6	25.6	27.9	0.26	NA
Females	**10**	0.696	1.0	1.5	8.0	2.41	2.62	2.47	0.24	NA
	30	1.96	2.0	3.7	8.0	9.68	14.7	13.1	0.32	NA
	100	4.25	2.0	4.9	24.0	39.9	39.9	41.3	0.40	NA
Week 4 (Day 27)										
Males	**10**	0.332	1.0	ND	4.0	0.853	1.23	ND	0.09	0.9
	30	1.05	2.0	3.2	8.0	5.61	7.99	6.98	0.19	1.1
	100	3.55	4.0	3.9	24.0	38.6	38.6	39.2	0.39	1.5
Females	**10**	0.919	1.0	2.1	8.0	3.36	4.07	3.63	0.34	1.4
	30	2.32	2.0	2.8	8.0	12.2	16.8	14.6	0.41	1.3
	100	6.46	1.0	3.8	24.0	74.5	74.6	75.6	0.75	1.9
Week 26 (Day 181)										
Males	**10**	0.452	1.0	1.9	8.0	1.66	1.94	1.76	0.17	1.7
	30	1.59	1.0	6.0	8.0	6.14	9.70	9.98	0.20	1.2
	100	4.10	2.0	4.6	24.0	44.2	44.2	45.3	0.44	1.7
Females	**10**	0.925	1.0	2.4	8.0	3.62	4.53	4.02	0.36	1.5
	30	3.86	1.0	3.9	8.0	16.5	24.3	22.0	0.55	1.7
	100	13.8	1.0	4.0	24.0	98.4	98.4	99.8	0.98	2.5

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h*µg/mL)	AUC_{24} (h*µg/mL)	AUC_{∞} (h*µg/mL)	AUC_{last}/Dose	Rc
Week 52 (Day 363)										
Males	**10**	0.550	2.0	ND	4.0	1.49	1.93	ND	0.15	1.6
	30	2.15	1.0	ND	8.0	7.43	13.0	ND	0.25	1.4
	100	4.88	1.0	4.9	24.0	50.1	50.1	51.7	0.50	2.0
Females	**10**	1.15	1.0	2.6	8.0	4.53	6.02	5.23	0.45	1.9
	30	4.31	2.0	7.7	24.0	29.9	29.9	33.5	1.00	3.1
	100	10.2	2.0	8.0	24.0	92.6	92.6	104	0.93	2.3

Toxicokinetics- VP 44469

	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h*µg/mL)	AUC_{∞} (h*µg/mL)	Rc
Day 1								
Males	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
	30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
	100	0.115	4.0	ND	4.0	0.212	ND	NA
Females	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NA
	30	0.094	1.0	ND	8.0	0.360	ND	NA
	100	0.266	2.0	ND	8.0	1.67	ND	NA
Week 4 (Day 27)								
Males	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	100	0.292	2.0	ND	8.0	1.79	ND	8.4
Females	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	0.145	4.0	ND	4.0	0.328	ND	0.9
	100	0.542	4.0	ND	8.0	3.91	ND	2.3

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	C_{max} (µg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	T_{last} (h)	AUC_{last} (h*µg/mL)	AUC_{∞} (h*µg/mL)	Rc
Week 26 (Day 181)								
Males	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	0.088	1.0	ND	ND	ND	ND	ND
	100	0.352	2.0	ND	8.0	2.07	ND	9.8
Females	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	0.192	4.0	ND	4.0	0.562	ND	1.6
	100	0.583	2.0	ND	8.0	3.92	ND	2.3
Week 52 (Day 363)								
Males	**10**	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	30	0.082	1.0	ND	ND	ND	ND	ND
	100	0.343	1.0	ND	8.0	2.38	ND	11.2
Females	**10**	0.036	4.0	ND	ND	ND	ND	ND
	30	0.280	1.0	ND	8.0	1.57	ND	4.4
	100	0.917	2.0	ND	24.0	10.0	ND	6.0

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number Evaluated	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Body Weight (g)										
Dosing Day 1	174	139	173	140	173	140	174	141	174	140
Dosing Day 365	547	299	541	295	530	304	535	295	492[a]	276[a]
Dosing Day 729	597	382	575	355[b]	572	365	578	362	532[a]	330[a,b]
Body Weight Gain (g)										
Dosing Day 1-8	44	18	44	21[b]	43	20	43	20[b]	42	20
Dosing Day 365-372	3	3	4	2	2	1	4	2	3	0
Dosing Day 722-729	-4	-1	-3	-4	-3	1	-4	-2	-1	-1
Dosing Day 1-729	426	241	406	214[b]	398	226	406	224	356[a]	191[a,b]
Food Consumption (g/animal/period)										
Dosing Day 1-7	164	121	162	123	159	125	162	125	161	123
Dosing Day 365-371	167	130	166	126	163	130	168	132	164	123
Dosing Day 722-728	178	143	174	144	166	150	173	150	172	143
Water Consumption (g/animal/period)										
Dosing Day 5/6 (M/F)	36	27	38	26	38	34	36	39[a]	45	25
Dosing Day 176/177 (M/F)	24	25	23	23	27	24	28	29	32	32[a]
Dosing Day 726/727 (M/F)	34	41	32	36	36	44	30	42	40	31
Clinical Observations (number of rats with observation)										
Respiration (audible, irregular, or labored)	5	4	4	5	5	9	10	4	13	11
Nonformed feces	1	0	2	1	2	0	4	4	58	44
Liquid feces	0	0	0	1	1	2	1	3	12	8
Clear oral discharge	3	0	4	4	2	2	5	4	27	58
Yellow or brown haircoat (perineal area)	5	2	1	4	6	7	2	6	22	42
Rough haircoat	18	19	13	19	13	21	14	26	17	31
Thin	12	19	10	12	12	22	10	23	21	26
Hypoactive	2	9	4	5	5	11	3	3	7	4

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number Evaluated	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Neoplastic Lesions (B: Primary, benign neoplasm; M: Primary, malignant neoplasm; N: Metastatic neoplasm)										
Brain										
B-granular cell tumor	0/60	0/60	0/60	0/60	2/60	1/60	1/60	1/60	0/60	0/60
Pituitary										
B-Adenoma	19/60	38/60	18/60	37/60	19/60	41/60	13/60	37/60	25/60	32/60
B-Adenoma, pars intermedia	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
B-Adenoma, nervosa	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
M-Carcinoma	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60
Thyroid										
B-adenoma, c-cells	7/60	6/60	4/60	1/60	9/60	3/60	5/60	6/60	10/59	5/60
M-carcinoma, c-cells	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	2/60	1/59	1/60
B-adenoma, follicular cell	3/60	1/60	5/60	1/60	2/60	7/60	4/60	2/60	4/59	3/60
M-carcinoma, follicular cell	1/60	0/60	2/60	0/60	0/60	1/60	0/60	1/60	1/59	0/60
Pancreas										
B-adenoma, Islet cell	3/60	0/60	2/60	1/60	1/59	1/60	2/60	0/60	2/60	0/60
M-carcinoma, Islet cell	0/60	0/60	1/60	0/60	0/59	3/60	0/60	0/60	0/60	0/60

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number Evaluated	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Liver										
B-adenoma, hepatocellular	1/60	1/60	0/60	0/60	1/60	1/60	2/60	3/60	2/60	4/60
M-carcinoma, hepatocellular	0/60	0/60	0/60	1/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
Thymus										
B-thymoma	1/56	1/57	1/59	1/59	0/57	3/57	1/55	2/60	0/55	0/60
M-malignant thymoma	0/56	1/57	1/59	1/59	1/57	1/57	0/55	1/60	2/55	2/60
Skin										
B-fibroma	0/60	0/60	1/60	0/60	1/59	0/60	3/60	0/60	0/60	0/60
M-fibrosarcoma	0/60	0/60	0/60	0/60	3/59	0/60	0/60	2/60	1/60	1/60
Mammary										
B-fibroadenoma	NA	3/59	NA	6/59	NA	10/60	NA	6/59	NA	4/60
M-carcinoma	NA	4/59	NA	3/59	NA	4/60	NA	6/59	NA	3/60
Uterus										
B-polyp, endometrial stromal	NA	0/60	NA	7/60	NA	5/60	NA	6/60	NA	5/60
M-sarcoma, endometrial stromal	NA	2/60	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	1/60
M-carcinoma	NA	1/60	NA	5/60	NA	3/60	NA	3/60	NA	0/60
Cervix										
B-polyp, endometrial stromal	NA	2/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	1/60
M-sarcoma, endometrial stromal	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60
N-carcinoma	NA	0/60	NA	1/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60

表 2.6.7.10-2　Han Wistar ラットを用いたがん原性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Daily Dose (mg/kg)	**0**		**0**		**10**		**30**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number Evaluated	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Vagina										
B-polyp, stromal	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	0/60	NA	2/60
Testis										
B-interstitial cell tumor	0/60	NA	0/60	NA	3/60	NA	3/60	NA	4/60	NA
Body										
B-hemangioma	2/60	1/60	4/60	1/60	4/60	2/60	3/60	1/60	5/60	1/60
M-histiocytic sarcoma	0/60	2/60	0/60	1/60	2/60	0/60	1/60	0/60	0/60	1/60
M-hemangiosarcoma	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	2/60

Conclusions: Maribavir was administered via oral gavage to Han Wistar rats for 104 weeks at 10, 30, and 100 mg/kg/day. Dose levels up to 30 mg/kg/day were well-tolerated. The 100 mg/kg/day dose level resulted in a higher incidence of abnormal respiration, clear oral discharge, liquid or nonformed feces, lower body weight and body weight gain, and higher water consumption. However, none of these effects were considered adverse given the similar survival rates in all groups and the absence of any microscopic correlates. Therefore, 100 mg/kg/day was the maximum tolerated dose. No test article-related neoplasms were observed at any dose level. Maribavir mean C_{max} and AUC_{last} increased with increasing dose in both male and female rats and on all sampling days. Over the range studied, the increases in AUC_{last} were greater than proportional to the increases in dose. At Week 52 of the dosing phase, the dose of 100 mg/kg/day corresponded to an AUC_{last} value of 92.6 h*μg /mL in females and 50.1 h*μg /mL in males.

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time 0 to time of the last quantifiable concentration; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; AUC_{∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; ND=not determined; Rc=accumulation factor; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{last}=time of last observed quantifiable concentration; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Statistically significant from Groups 1 and 2 combined at $p \leq 0.05$.

[b] Statistically significant from Group 1 alone at $p \leq 0.05$.

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：用量設定／予備試験

表 2.6.7.11-1　妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定試験

Test Article: Maribavir

Test System: Sprague-Dawley rat	**Duration of Dosing:** Days 6 to 17 of gestation		**添付資料番号:** 4.2.3.5.1-1	
Initial Age: Not reported	**Day of Mating:** Day 0		**Dose Volume:** 10 mL/kg	
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Day of Necropsy:** Day 20 of gestation		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer		**Design Similar to ICH 4.1.3?** Yes	
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**100**	**200**	**400**
Maternal Evaluations				
Number Pregnant	7	7	7	7
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
Number with Early Resorptions	2	2	5	6
Number with Late Resorptions	0	0	0	0
Clinical Observations				
Salivation[a]	0/7	7/7	7/7	7/7
Ataxia[b]	0/7	0/7	0/7	1/7
Soft feces	0/7	0/7	0/7	2/7
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weights (%)[c]				
Day 0	257 g	0.3	0.1	1.1
Day 20	415 g	-0.6	-2.7	-8.7

表 2.6.7.11-1　妊娠 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定試験（続き）

Test Article: Maribavir

Maternal Evaluations				
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**100**	**200**	**400**
Body Weight Changes During Gestation (g)[d]				
Day 0-6	25.2	30.8	29.9	25.2
Day 6-9	13.1	9.4	1.8	1.1
Day 9-12	19.1	14.0	15.8	12.1
Day 12-15	18.2	19.5	18.1	18.4
Day 15-17	26.1	25.6	24.1	12.6
Day 17-18	15.9	18.3	16.4	16.9
Day 18-20	40.6	36.9	40.5	32.9
Day 6-17	76.4	68.5	59.8	44.1
Day 0-20	158.1	154.5	146.6	119.1
Mean Number Corpora Lutea	21.3	20.1	19.6	22.1
Mean Number Implantation Sites	17.3	16.9	16.6	15.9
Litters				
Number Litters Evaluated	7	7	7	7
Total Number Live Fetuses	119	116	111	105
Mean Number Resorptions (Early)	0.3	0.3	0.7	0.9
Mean Number Resorptions (Late)	0.0	0.0	0.0	0.0
Number of Litters with Dead Fetuses	0.0	0.0	0.0	0.0
Mean Postimplantation Loss	0.3	0.3	0.7	0.9
Fetal Body Weight (g)	3.4	3.4	3.4	3.3

-=no noteworthy findings; GLP=Good Laboratory Practice; ICH=The International Council for Harmonisation

[a] Duration of salivation ranged from 5 to 15 minutes for all occurrences.

[b] Duration of ataxia ranged from 5 to 20 minutes for all occurrences.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[d] Mean differences calculated from individual differences.

表 2.6.7.11-2　非妊娠 New Zealand White ウサギを用いた用量設定試験

Test Article: Maribavir

Test System: New Zealand White rabbit	**Duration of Dosing:** 10 consecutive days		**添付資料番号:** 4.2.3.5.2-1	
Initial Age: Not reported	**Dose Volume:** 10 mL/kg		**GLP Compliance:** Non-GLP	
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Method of Administration:** Oral gavage		**Vehicle/Formulation:** Citrate buffer	
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**100**	**200**	**400**
Number of Animals	3	3	2	2
Number Died or Euthanized Moribund	1	1	0	0
Clinical Observations	No treatment-related signs	No treatment-related signs	No treatment-related signs	No treatment-related signs
Necropsy Observations	1 rabbit: Dark red fluid in the thoracic cavity, cream-like foam in trachea, cause of death likely due to dosing accident	1 rabbit: Dark red and spongy lungs, cause of death likely due to dosing accident	-	1 rabbit: Pale areas on all liver lobes
Body Weights (%)[a]				
Day 1	3833.3 g	5.2	-2.2	1.7
Day 10	3800.0 g	5.3	-2.6	-3.9
Body Weight Changes During Gestation (g)[b]				
Day 1-3	-66.6	-100.0	-200.0	-50.0
Day 3-6	-16.7	100.0	150.0	-100.0
Day 6-9	50.0	16.7	-100.0	-50.0
Day 9-10	0.0	-50.0	100.0	-50.0
Day 1-10	-33.3	-33.3	-50.0	-250.0

- = no noteworthy findings; GLP=Good Laboratory Practice; ICH=International Council for Harmonisation

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

[b] Mean differences calculated from individual differences.

表 2.6.7.11-3　妊娠 New Zealand White ウサギを用いた予備試験

Test Article: Maribavir

Test System: New Zealand White rabbit	**Duration of Dosing:** Day 8 to 20 of gestation		**添付資料番号:** 4.2.3.5.2-2	
Initial Age: At least 76 weeks	**Day of Mating:** Day 1 of gestation		**Dose Volume:** 10 mL/kg	
Method of Administration: Oral gavage	**Day of Cesarean Section:** Day 30 of gestation		**GLP Compliance:** Non-GLP	
No Toxic Effect Level: **F0 females:** <100 mg/kg/day **Fetuses:** 100 mg/kg/day	**Vehicle/Formulation:** 0.04 M Citrate buffer		**Design Similar to ICH 4.1.3?** Yes	
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**100**	**200**	**400[a]**
Maternal Evaluations				
Number of Animals on Study	6	6	6	6
Number Pregnant	5	4	6	5
Number Died or Euthanized Moribund	0	1	0	6
Number Aborted or With Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Body Weights (%)[b]				
Day 1	3953 g	-2.8	4.6	NA
Day 30	4328 g	-8.1	-8.8	NA
Body Weight Gain During Gestation (g)				
Day 1-8	190.6	227.3	287.0	NA
Day 8-20	138.0	-99.0	-273.7	NA
Day 20-30	46.6	4.3	-203.7	NA
Day 1-30	375.2	132.7	-190.3	NA

表 2.6.7.11-3　妊娠 New Zealand White ウサギを用いた予備試験（続き）

Test Article: Maribavir

Maternal Evaluations				
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**100**	**200**	**400[a]**
Mean Food Consumption During Gestation (g/day)				
Day 2-8	169.5	173.9	187.8	NA
Day 8-20	170.5	119.5	89.7	NA
Day 20-30	141.0	73.5	6.8	NA
Day 2-30	152.4	114.7	81.1	NA
Mean Number Corpora Lutea	10.4	11.3	12.0	NA
Mean Number Implantations	4.4	4.7	6.7	NA
Clinical Observations				
Loose feces	0/6	1/6	2/6	0/6
No feces	0/6	0/6	6/6	0/6
Red material in cage	0/6	0/6	0/6	2/6
Necropsy Observations (number with observation)	-	1 death: normal Animals that survived (5): pale liver and GI tract filled with dark fluid (1)	Animals that survived (6): pale liver (all), distended GI tract (4), GI tract filled with fluid (dark/pale green) (5) and enlarged gall bladder and pale heart (1)	1 death: lungs dark red and spongy and red material in trachea (dosing accident) 1 death: normal 4 remaining deaths (treatment-related): pale liver (3), distended GI tract (all), spleen enlarged (1) and spleen dark (2)
Litters				
Number Litters Evaluated	5	3	6	NA
Total Number Live Fetuses	20	14	37	NA
Mean Number Live Fetuses	4.0	4.7	6.2	NA
Mean Number Resorptions (Early)	0.4	0	0.3	NA
Mean Number Resorptions (Late)	0	0	0.2	NA

表 2.6.7.11-3　妊娠 New Zealand White ウサギを用いた予備試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	100	200	400[a]
Pre-implantation Loss (%)	57.7	58.8	44.4	NA
Postimplantation Loss (%)	9.1	0.0	7.5	NA
Mean Fetal Body Weight (g)	44.3	37.8	30.5	NA

- = no noteworthy findings; GI=gastrointestinal; GLP=Good Laboratory Practice; ICH=International Council for Harmonisation; NA=not applicable

[a] All animals at 400 mg/kg/day died or were euthanized prior to Day 18 of gestation.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

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

表 2.6.7.12-1　Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験

Test Article: Maribavir

Test System: Han Wistar Rat	**Duration of Dosing:** 29 days prior to mating, through mating, until necropsy (between Days 70 and 72) (males); 15 days prior to mating, during mating, to Day 17 of gestation (females)				**添付資料番号:** 4.2.3.5.1-2			
Initial Age: 8 to 10 weeks	**Day of Gestation:** Day 1 (day of observation of a sperm positive vaginal smear)				**Dose Volume:** 10 mL/kg			
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted]	**Day of Cesarean Section:** Day 21 of gestation				**GLP Compliance:** GLP			
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:** Solutions equivalent to 10, 20, or 40 mg/mL in a 0.04 M citrate buffer, pH adjusted to pH 2.3-3.0				**Design Similar to ICH 4.1.1?** Yes			
NOAEL for F0 Females: 100 mg/kg								
NOAEL for F0 Males: Could not be established								
NOEL for Fetal (Developmental) Toxicity: Could not be established								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**100**		**200**		**400**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of animals (Main study)	24	24	24	24	24	24	24	24
Number of animals (Toxicokinetics)[a]	0	4	0	4	0	4	0	4
Died or Sacrificed[b]	0	1	1[c]	1	1	0	0	1
Toxicokinetics- Maribavir								
C_{max} (µg/mL)								
Gestation Day 17	NA	NA	NA	9.57	NA	15.27	NA	23.04
AUC_{24} (h*µg/mL)								
Gestation Day 17	NA	NA	NA	126.74	NA	233.11	NA	280.01
Plasma concentrations (µg/mL) at 1.5 hours after the first day dosing - Maribavir								
	0	0	2.31	7.72	3.00	8.41	3.29	12.83

表 2.6.7.12-1　Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	100	200	400
		Males		
Number Evaluated	24	24	24	24
Number of Males that Mated	24	24	24	23
Number of Fertile Males	20	21	21	20
Unscheduled Deaths	0	1	1	0
Clinical Observations	-	Salivation	Salivation	Salivation
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weights (%)[d]				
Day 1	352 g	0.6	-1.1	1.1
Day 70	417 g	-1.2	-5.3*	-6.0*
Body Weight Change (g)				
Days 1-4	2	1	-2**	-4***
Days 10-13	6	6	6	3**
Days 55-58	2	-1	2	1
Days 1-70	65	58	48***	37***
Food Consumption (%)[d]				
Days 1-4	28.6 g/animal	-9.8	-13.3**	-18.5**
Days 16-19	25.2 g/animal	-3.2	-3.6	0.8
Days 28-29	23.1 g/animal	4.8	6.1	9.5
Days 52-55	22.3 g/animal	12.6**	9.4**	13.9**
Absolute Testis Weight (%)[d]	3.67 g	-0.8	-3.8	-6.8*
Seminology- Mean Straight Line Velocity (µm/sec)	31.8	26.2*	21.7**	25.9**

表 2.6.7.12-1　Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	100	200	400
		Females		
Number Evaluated	24	24	24	24
Number of Females that Mated	24	24	24	24
Number of Pregnant Females	21	21	20	22
Unscheduled Deaths	1	1	0	1
Clinical Observations	-	Salivation	Salivation	Salivation
Necropsy Observations	-	-	-	-
Premating Body Weights (%)[d]				
Day 1	235 g	-3.8	-4.7	-3.0
Day 13	242 g	-3.3	-5.0*	-4.1*
Premating Body Weight Gain (g) – Days 4-7	6	4	2*	0**
Gestation Body Weights (%)[d]				
Days 1	246 g	-4.5*	-5.7**	-5.7*
Day 21	330 g	-4.5*	-6.4*	-5.5*
Gestation Body Weight Gain (g) – Days 15-18	23	20	16***	17***
Premating Food Consumption (%)[d]				
Days 1-4	19.8 g/animal	-6.6*	-13.1***	-17.2***
Days 4-7	19.1 g/animal	-10.5**	-13.6***	-17.8***
Days 13-15	17.9 g/animal	-7.8	-4.5	-8.4
Gestation Food Consumption (%)[d]				
Days 1-4	19.2 g/animal	-8.9	-5.2	-9.9*
Days 19-21	20.3 g/animal	6.4	20.2***	23.2***
Mean Number of Estrous Periods	3.3	3.3	2.8	3.2
Mean Number Days Taken to Mate	2.0	2.8	2.5	2.8

表 2.6.7.12-1　Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	100	200	400
Females				
Number of Females with Sperm / Vaginal Plug	24	24	24	24
Number Aborted or with Total Resorption of Litter	1	1	0	0
Mean Number Corpora Lutea	13.2	11.8	11.8	12.2
Mean Number Implantations	12.3	9.8**	10.0**	10.5**
Mean % Preimplantation Loss	6.8	18.1	16.1	13.7
Mean Number Live Conceptuses	11.8	9.3**	9.3**	9.6**
Mean Number Resorptions (Early)	0.45	0.45	0.70	0.86
Mean Number Dead Conceptuses	0.0	0.05	0.0	0.0
Mean % Postimplantation Loss	3.7	6.7	9.0	7.8
Summary of Female Reproductive Performance: Unaffected by treatment.				
Litters				
Number of fetuses (litters) examined				
External and Visceral	236 (20)	186 (20)	185 (20)	212 (22)
Skeletal	124 (20)	98 (20)	99 (20)	113 (22)
Number of fetuses (litters) affected	8 (3)	4 (2)	0 (0)	5 (3)
Number of fetuses (litters) with major external / visceral abnormalities	8 (3)	4 (2)	0 (0)	5 (3)
Number of fetuses (litters) with major skeletal abnormalities	8 (3)	1 (1)	0 (0)	3 (1)
Fetal Weight (g)	3.57	3.79	3.49	3.60
Placental Weight (g)	0.48	0.53	0.53	0.53
Noteworthy Findings: No test-article related skeletal or visceral abnormalities or variants were observed.				

表 2.6.7.12-1　Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	100	200	400
Litters				
Major Abnormalities: number of fetuses (litters) affected				
Eye - unilateral anophthalmia	0	1 (1)	0	0
Cleft palate	7 (3)	1 (1)	0	3 (1)
Thorax - situs inversus	0	0	0	1 (1)
Persistent truncus arteriosus	1 (1)	1 (1)	0	0
Atria - enlarged	0	1 (1)	0	0
Lungs - one or more lobes: reduced in size	0	1 (1)	0	1 (1)
Right lung - single lobe	2 (2)	0	0	0
Abdomen - situs inversus	0	0	0	1 (1)
Testes - undescended	0	1 (1)	0	0
Body - short	4 (1)	0	0	0
Anus - imperforate	1 (1)	0	0	0
Tail - short	5 (2)	2 (1)	0	0
Tail - curly	3 (2)	2 (1)	0	0
Forelimb - ectrodactyly	1 (1)	0	0	0
Hindlimb - malrotated	3 (2)	0	0	0
Cervical vertebrae - kyphosis	1 (1)	0	0	0
Thoracic vertebrae - kyphosis	1 (1)	0	0	0
Number of thoracic vertebrae: 11	0	0	0	3 (1)
Lumbar vertebrae - kyphosis	1 (1)	0	0	3 (1)
Rib - multiple abnormalities	5 (2)	1 (1)	0	0
Sternebrae - major fusion	5 (2)	1 (1)	0	0

表 2.6.7.12-1　Han Wistar ラットを用いた受胎能と胚・胎児発生毒性を組み合わせた試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	100	200	400
		Litters		
Minor Skeletal Abnormalities: mean % (number of fetuses) affected				
Squamosal - incomplete ossification	10.5 (13)	7.3 (7)	26.6 (20)	12.1 (13)
Lumbar vertebra: 1 or more neural arch: incomplete ossification	1.7 (2)	0 (0)	2.1 (2)	4.1 (4)
2nd sternebra – incomplete ossification	5.5 (7)	3.3 (3)	11.4 (10)	7.9 (9)
Radius - uni or bilateral: bowed	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	2.7 (3)
Ulna - uni or bilateral: bowed	1.4 (2)	0 (0)	0 (0)	2.7 (3)
Skeletal Variants: mean % (number of fetuses) affected				
Interparietals - incomplete ossification	41.1 (50)	31.5 (32)	65.8** (59)	49.1 (57)
Occipitals - incomplete ossification	32.9 (39)	20.3 (20)	48.0 (43)	41.7 (48)
Hyoid – incomplete ossification	2.3 (3)	0.8 (1)	7.5 (9)	5.8 (7)

*=p<0.05; **=p<0.01; ***=p<0.001

-=no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; ICH=International Council for Harmonisation; NA=not applicable; NOAEL=no-observed-adverse-effect level

[a] Four males/group in the main study group were also used to determine serum concentrations of maribavir.

[b] Not treatment-related.

[c] Male replaced on study.

[d] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

表 2.6.7.13-1　New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: New Zealand White rabbit	**Duration of Dosing:** Day 8 to 20 of gestation		**添付資料番号:** 4.2.3.5.2-3	
Initial Age: at least 18 weeks	**Day of Mating:** Day 1 of gestation		**Dose Volume:** 2.5 mL/kg	
Date of First Dose: [redacted] 19[redacted] (Animal study commenced)	**Day of Cesarean Section:** Day 30 of gestation		**GLP Compliance:** GLP	
Method of Administration: Oral gavage	**Vehicle/Formulation:**0.04 M Citrate buffer (nominal pH range 2.2 to 2.7)		**Design Similar to ICH 4.1.3?** Yes	
Basis for High Dose Selection: Findings of an earlier study in the pregnant rabbit	**No-Observed-Effect Level:** **F0 females:** 100 mg/kg/day **F1 litters:** 100 mg/kg/day			
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**25**	**50**	**100**
Number of animals (Main study)	22	22	22	22
Number of animals (Toxicokinetics from Main study)	4	4	4	4
Toxicokinetics (Maternal Evaluation)				
C_{max} (µg/mL)				
Gestation Day 8	NA	4.36	6.99	23.87
Gestation Day 20	NA	5.43	9.23	23.05
AUC_{24} (h*µg/mL)				
Gestation Day 8	NA	11.54	20.23	87.88
Gestation Day 20	NA	38.16	36.89	114.16
T_{max} (h)				
Gestation Day 8	NA	1	1	1
Gestation Day 20	NA	1	1	1

表 2.6.7.13-1　New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	25	50	100
Maternal Evaluations				
Number of Mated Females	22	22	22	22
Number Pregnant	19	18	16	17
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	2[a]
Number Aborted or With Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Mean Number Corpora Lutea	11.7	11.1	11.3	10.4
Mean Number Implantations	10.6	10.1	9.8	9.1
Pre-implantation Loss (%)	9.9	9.5	13.3	11.9
Postimplantation Loss (%)	7.5	12.2	10.3	7.7
Mean Number Live Fetuses	9.8	8.8	8.8	8.4
Mean Number Resorptions (Early)	0.2	0.8	0.8	0.5
Mean Number Dead Fetuses per Litter	0.6	0.4	0.3	0.2
Clinical Observations	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weights (%)[b]				
Day 1	3472.4 g	0.8	-1.1	-3.3
Day 30	3917.7 g	-0.1	-1.6	-4.0
Body Weight Gain (g)				
Day 1-8	28.6	49.4	44.0	30.9
Day 8-21	245.8	181.8	198.2	167.8
Day 21-30	170.8	181.8	179.7	201.8
Food Consumption (%)[b]				
Day 2-8	184.746 g/animal/day	3.8	2.0	3.6
Day 8-21	186.113 g/animal/day	3.9	2.2	-5.5
Day 22-30	151.535 g/animal/day	7.3	2.3	4.2

表 2.6.7.13-1　New Zealand White ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (control)	25	50	100
Litters				
Number of Fetuses (litters) Examined	186 (19)	159 (18)	140 (16)	143 (17)
Fetal Body Weight (g)	38.48	39.73	40.00	40.57
Placental Weight (g)	5.27	4.99	4.99	5.07
Fetal Sex Ratios (% Male Fetuses)	45.2	57.9	47.9	49.0
Fetal Major Abnormalities (% of Fetuses)	3.8	5.0	2.9	3.5
Fetal Major Abnormalities (% of Litters)	31.6	33.3	25.0	17.6
Major Abnormalities: number of fetuses (% of litters) affected				
Jugal and zygoma fused (slight/extreme/unilateral/bilateral)	2 (10.5)	3 (11.1)	2 (12.5)	4 (11.8)
Retroesophageal subclavian artery	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (12.5)	1 (5.9)
Noteworthy Findings: No test-article related skeletal or visceral abnormalities or variants were observed.				

-=no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour(s); ICH=International Council for Harmonisation; NA=not applicable; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Dosing accident

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

表 2.6.7.14-1　Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験

Test Article: Maribavir

Test System: Rat/Han Wistar	**Duration of Dosing:** Day 7 of pregnancy to Day 21 postpartum		**添付資料番号:** 4.2.3.5.3-1	
Age of Animals: 8 to 10 weeks	**Day of Weaning:** Day 22 postpartum		**Method of Administration:** Oral gavage	
Date of Animal Study Start: [redacted] 19[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 0.04 M citrate buffer		**GLP Compliance:** GLP	
No Toxic Effect Level: **F0 females:** 50 mg/kg/day **F1 litters:** 50 mg/kg/day **F2 litters:** 400 mg/kg/day			**Design Similar to ICH 4.1.2?** Yes	
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**	**50**	**150**	**400**
F0 Females	24	24	24	24
Toxicokinetic animals from F0 Females	3	3	3	3
Toxicokinetics- Maribavir				
Mean Serum Concentration (µg/mL)				
0.5 hours postdose on Day 12 Postpartum	0.05	4.74	6.08	17.01
Maternal Evaluation				
Number mated	24	24	24	24
Number pregnant	21	23	22	23
Number delivered (Day 21 postpartum)	21	23	20	22
Number with all litter dead in utero	0	0	1	0
Number aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Died or sacrificed moribund	0	0	1[a]	2[b]
Mean duration of gestation (days)	22.4	22.5	22.5	22.4
Mean duration of parturition (hours)	1.7	1.7	1.7	2.4
Mean number of pups born	10.5	9.9	9.8	8.9*
Mean number of implantation scars (total)	10.9	10.3	9.5*	9.4*

表 2.6.7.14-1　Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	0 (control)	50	150	400
F0 Females	**Clinical Observations (Pregnancy Period)-% incidence[c]**				
	Lip licking	-	-	34.0	97.7
	Postdose salivation	-	-	-	95.8
	Loose feces	-	-	-	83.9
	Difficulty in dosing	-	-	26.1	64.5
	Necropsy Observations				
		-	-	1 killed *in extremis* following prolonged parturition	2 deaths (no clear cause); test material likely involved
	Mean Body Weights (g [%])[d] – During Pregnancy				
	Day 4	210 g	205 (-2.4)	207 (-1.4)	212 (1.0)
	Day 21	311 g	305 (-1.9)	296 (-4.8)*	289 (-7.1)**
	Mean Body Weights (g [%])[d] – During Lactation				
	Day 2	226 g	229 (1.3)	221 (-2.2)	224 (-0.9)
	Day 22	279 g	275 (-1.4)	275 (-1.4)	277 (-0.7)
	Mean Body Weight Gain (g)				
	During pregnancy (Days 7-21)	101	99	89**	77***
	During lactation (Days 5-8)	15	14	14	10*
	During lactation (Days 2-22)	53	46	51	49
	Mean Food Consumption (%)[e] – During Pregnancy				
	Days 7-10	21 g/animal	0.0	-4.8*	-14.3***
	Days 10-14	24 g/animal	-4.2	-12.5**	-16.7***
	Days 17-21	26 g/animal	-3.8	-7.7*	-7.7*

表 2.6.7.14-1　Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	**0**		**50**		**150**		**400**	
	Number of Litters Evaluated	21		23		20		22	
F1 Litters (Preweaning)	**Mean Number Pups Born**	10.5		9.9		9.8		8.9*	
	Number Pups Born	221		228		195		197	
	Born	221		228		195		197	
	Missing (presumed cannibalized)	4		1		10		18	
	Found dead/killed prematurely	7		8		46		67	
	Retained for rearing	48		48		48		48	
	Number of Total Litter Losses	0		0		4		7	
	Body Weights (%)[e]	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	Day 2	5.8 g	5.6 g	5.2	1.8	1.7	0.0	-5.2	-7.1
	Day 8	12.2 g	12.0 g	9.0	6.7	4.1	2.5	-12.3*	-13.3*
	Day 28	63.8 g	60.0 g	1.7	-1.3	-1.1	0.2	-15.5**	-9.8
	Body Weight Gains (g)								
	Days 2-28	58.0	54.4	58.8	53.4	57.1	54.2	48.5	48.8
	Pup Sex Ratios (% males)	47.4		46.5		42.0		44.5	
	Pup Clinical Observations	-		-		Increase in incidence of observations associated with lack of maternal care (scattered pups, hypothermic, unfed)		Increase in incidence of observations associated with lack of maternal care (scattered pups, hypothermic, unfed)	
	Pup Physical and Reflex Development	-		-		Delay in onset of developmental milestones of pinna detachment (64.8%) at Day 5		Delay in onset of developmental milestones of pinna detachment (61.4%) at Day 5 and eyes open (33.2%) at Day 16	
	Pup Necropsy Observations	-		-		Findings associated with lack of maternal care (no milk in stomach, bite damage, autolysis)		Findings associated with lack of maternal care (no milk in stomach, bite damage, autolysis)	

表 2.6.7.14-1　Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	**0**	**50**	**150**	**400**
	Number Evaluated Post-weaning	24	24	24	24
F1 Males (post-weaning)	**Number Died or Sacrificed Moribund**	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Body Weights (%)[e]				
	Week 1	95 g	3.2	2.1	-8.4*
	Week 12	333 g	2.7	0.6	-3.0
	Body Weight Gains (g)				
	Days 1-8	41	42	41	40
	Days 71-78	7	7	8	6
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Organ Weights				
	Testes – Absolute (g)	3.43	3.49	3.52	3.23*
	Body Weight: Testes (%)	1.04	1.01	1.05	1.00
	Preputial Separation (Day)	46.4	46.1	46.8	48.3***
	Rotarod	-	-	-	-
	Preyer Reflex	-	-	-	-
	Ophthalmology	-	-	-	-
	Learning and Memory	-	-	-	-
	Spontaneous Activity and Arousal	-	-	-	-
	Number of Males that Mated	24	24	24	24
	Number of Fertile Males	20	22	23	23

表 2.6.7.14-1　Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	**0**	**50**	**150**	**400**
	Number Evaluated Post-weaning	24	24	24	24
F1 Females (post-weaning)	**Number Died or Sacrificed Moribund**	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Premating Body Weights (%)[e]				
	Week 1	87 g	1.1	-1.1	-5.7
	Week 9	206 g	-5.3	-2.9	-5.3
	Body Weights (%)[e] – During Pregnancy				
	Day 1	204 g	-1.0	-2.9	-4.4
	Day 15	250 g	-1.2	-3.2	-4.8*
	Day 21	296 g	-2.7	-4.7*	-5.4*
	Body Weights (%)[e] – During Lactation				
	Day 2	219 g	-1.8	-7.3*	-5.9*
	Day 4	231 g	-1.3	-6.5*	-5.6*
	Gestation Body Weight Gain (Day 1-8) (g)	19	18	18	18
	Gestation Body Weight Gain (Day 8-15) (g)	28	27	25	24*
	Gestation Body Weight Gain (Day 15-21) (g)	46	41*	41*	42*
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Mean Age of Vaginal Perforation (days)	35.6	35.0	37.0	36.0
	Rotarod	-	-	-	-
	Preyer Reflex	-	-	-	-
	Ophthalmology	-	-	-	-
	Learning and Memory	-	-	-	-

表 2.6.7.14-1　Han Wistar ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（続き）

Test Article: Maribavir

	Dose (mg/kg/day)	0		50		150		400	
F1 Females (post-weaning)	**Spontaneous Activity and Arousal**	-		-		-		-	
	Mean Number of Estrous Cycles	2.7		2.8		2.8		2.6	
	Mean Number of Taken to Mate	2.0		2.5		3.0		2.3	
	Number of Females That Mated	24		24		24		24	
	Number of Fertile Females	20		22		23		23	
	Number Littered	20		22		23		23	
	Mean Duration of Gestation (Days)	22.7		22.5		22.5		22.5	
	Mean Number of Implantation Scars	10.9		10.4		10.8		10.5	
F_2 Litters	**Body Weights (%)[e]**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	Day 2	6.0 g	5.7 g	-5.0	-3.5	-8.3	-10.5	-1.7	-1.8
	Day 4	7.7 g	7.4 g	-2.6	-2.7	-9.1	-12.2	0.0	-1.4
	Clinical Observations	-		-		-		-	
	Necropsy Observations	-		-		-		-	
	Total Number of Litters	21		23		21		22	
	Number of Pups								
	Born	206		210		242		225	
	Found Dead/Killed Prematurely	19		14		32		19	
	Missing (presumed cannibalized)	1		1		4		1	
	Killed post-weaning	186		195		206		205	
	% Males	45.1		53.5		51.0		55.7	

*=p<0.05; **=p<0.01; ***=p<0.001

- = no noteworthy findings; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; ICH=International Council for Harmonisation; M=male

[a] One female (Number 61) receiving 150 mg/kg/day, was killed in extremis having exhibited prolonged parturition (in excess of 5 hours) and hypoactivity. No change in maternal condition was observed at necropsy.

[b] Two females (Numbers 83 and 92) receiving 400 mg/kg/day were found dead on Day 10 of pregnancy and Day 2 postpartum, respectively, having exhibited no adverse clinical signs prior to death.

[c] Calculated as ([Total number days observation noted × Number of animals involved] / [Total number of animals × Total number of days dosing]) × 100

[d] For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

表 2.6.7.15-1　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Rat / Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** PND 7–34	**添付資料番号:** 4.2.3.5.4-1
Initial Age: 7 days	**Duration of Recovery:** 2 weeks	**Method of Administration:** Oral gavage
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 25 mM citric acid, pH 2/Solution	**GLP Compliance:** Non-GLP

No-Observed-Adverse-Effect Level: 100 mg/kg/day was selected as the high dose for the first definitive study

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	6	6	6	6	6	6	6	6
Number of Animals (Recovery)	6	6	0	0	0	0	6	6
Number of Animals (Toxicokinetics)	6	6	36	36	36	36	38	36
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	3[a]	2
Toxicokinetics[b]								
Postnatal Day 7								
AUC_{24} (h*µg/mL)	NA	NA	256.0	283.0	353.0	419.0	576.0	533.0
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	14.2	17.8	20.5	23.8	32.3	30.0
T_{max} (h)	NA	NA	2	6	2	6	6	6
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Postnatal Day 34								
AUC_{24} (h*µg/mL)	NA	NA	21.5	30.2	34.6	58.1	46.8	77.4
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	2.5	5.2	5.1	7.5	6.9	11.7
T_{max} (h)	NA	NA	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	3.5	4.3	3.4	3.4	4.7	4.8

表 2.6.7.15-1　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Body Weights, g (%)[c]								
Postnatal Day 9	23.1	22.1	23.6 (2.2)	21.8 (-1.4)	23.6 (2.2)	21.0 (-5.0)	20.0 (-13.4)**	21.0 (-5.0)
Postnatal Day 11	28.7	27.6	30.2 (5.2)	27.4 (-0.7)	29.7 (3.5)	26.3 (-4.7)	22.4 (-22.0)**	24.8 (-10.1)
Postnatal Day 34	160.8	137.7	167.0 (3.9)	136.2 (-1.1)	171.1 (6.4)	140.0 (1.7)	148.3 (-7.8)	135.3 (-1.7)
Body Weight Change (g)								
Postnatal Day 8-9	2.7	2.6	2.6	2.6	2.8	2.1	0.3**	1.8
Postnatal Day 9-10	3.0	2.4	3.0	2.6	2.2	2.4	0.9**	2.5
Postnatal Day 10-11	2.6	3.1	3.6	2.9	3.9	2.8	1.7	1.4*
Postnatal Day 15-16	2.9	2.4	3.2	2.5	2.6	2.4	2.1*	1.9
Postnatal Day 7-34	142.9	120.5	148.6	119.2	153.0	123.3	130.9	118.1
Food Consumption, g/animal/day (%)[c]								
Postnatal Days 21-34	13.6	12.1	14.9 (9.6)	12.3 (1.7)	15.2 (11.8)	13.0 (7.4)	13.5 (-0.7)	12.9 (6.6)
Clinical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology: Postnatal Day 35								
Reticulocytes (thous/mL)	794.9	719.7	839.2	703.1	941.7	834.2	1123.6**	984.4
Reticulocytes (%)	12.6	10.6	12.9	10.4	15.1	13.1*	17.7**	16.1
Mean corpuscular volume (fL)	65.4	64.1	67.5	64.9	69.2	67.0	71.0	69.4
Hemoglobin distribution width (g/dL)	2.11	2.04	2.14	2.04	2.30	2.27	2.55*	2.46
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Adjusted Organ Weights (g)								
Spleen (g/100 g final body weight)	0.350	0.317	0.375	0.312	0.375	0.356	0.389	0.392*
Brain (g)	1.8234	1.7313	1.8342	1.7033	1.8027	1.6847	1.7527*	1.6736
Kidney (g/100 g final body weight)	1.064	1.072	1.083	1.090	1.089	1.112	1.009*	1.094

表 2.6.7.15-1　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Macroscopic Findings								
Found Dead or Euthanized Moribund or in Extremis								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	0	0	0	0	0	0	2	2
Kidney								
Dilated Pelvis	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1
Lungs								
Area (Dark red)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1
Not fully collapsed	NA	NA	NA	NA	NA	NA	-	1
No significant changes observed – all examined tissues	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1
Scheduled Necropsy								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	6	6	6	6	6	6	5	5
Esophagus								
Content, foamy	0	-	1	-	0	-	0	-
Kidney								
Dilated pelvis	0	-	1	-	0	-	1	-
Liver								
Area(s), white	0	0	0	0	1	0	0	1
Lungs								
Discoloration, dark red	0	-	1	-	0	-	0	-
Not fully collapsed	1	3	3	0	3	2	3	1

表 2.6.7.15-1　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	6	6	6	6	6	6	5	5
Seminal Vesicles								
Area (Dark red)	0	-	1	-	0	-	0	-
Stomach								
Area (Dark red)	0	-	1	-	0	-	0	-
Trachea								
Content, foamy	2	3	3	1	2	1	2	1
Uterus								
Content, clear fluid	-	0	-	0	-	2	-	1
No significant changes observed – all examined tissues	4	3	1	5	3	3	2	2
Recovery Evaluation								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Evaluated	6	6	0	0	0	0	4	5
Number of Died or Euthanized in Extremis	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
Clinical Observations	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Body Weights, g (%)[c]								
Postnatal Day 35	165	140	NA	NA	NA	NA	143 (-13.3)	140 (0.0)
Postnatal Day 48	286	205	NA	NA	NA	NA	266 (-7.0)	204 (-0.5)
Body Weight Change (g)								
Postnatal Day 35-48	122	64	NA	NA	NA	NA	123	64
Food Consumption	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

表 2.6.7.15-1　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた用量設定毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		50		100		200	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Hematology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Serum Chemistry	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ Weights	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Histopathology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

*=p<0.05, **=p<0.01

- = no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; NC=not calculable due to inadequate terminal elimination phase; PND=Postnatal Day; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Includes 1 male that was missing and presumed to have been cannibalized.

[b] For control group, plasma samples 24 hours postdose were analyzed and the plasma drug concentrations were confirmed to be not quantifiable (below the limit of quantification).

[c] For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）

Test Article: Maribavir

Test System: Rat/ Sprague-Dawley			**Duration of Dosing:** PND 7–34			**添付資料番号:** 4.2.3.5.4-2		
Initial Age: 7 days			**Duration of Recovery:** 4 weeks			**Method of Administration:** Oral gavage		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]			**Vehicle/Formulation:** 25 mM citric acid, pH 2			**GLP Compliance:** GLP		
No-Observed-Adverse-Effect Level: 100 mg/kg/day								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	10	10	0	0	0	0	10	10
Number of Animals (Toxicokinetics)	6	6	36	37	36	36	37	37
Died or Sacrificed	0	0	0	0	0	0	1[a]	2[b]
Toxicokinetics[c]								
Postnatal Day 7								
AUC_{24} (h*µg/mL)	NA	NA	176.0	169.0	358.0	386.0	392.0	386.0
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	9.7	8.8	20.9	22.6	22.8	24.4
T_{max} (h)	NA	NA	6	2	2	6	2	2
T_{last} (h)	NA	NA	24	24	24	24	24	24
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Postnatal Day 34								
AUC_{24} (h*µg/mL)	NA	NA	9.3	17.8	21.7	37.2	55.3	80.9
C_{max} (µg/mL)	NA	NA	2.0	2.8	2.7	4.7	4.8	5.7
T_{max} (h)	NA	NA	0.5	0.5	1	0.5	0.5	1
T_{last} (h)	NA	NA	24	24	24	24	24	24
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	4.19	3.33	3.06	3.62	3.30	3.72

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Body Weights, g (%)[d]								
Postnatal Day 34	161.3	135.9	162.2 (0.6)	134.6 (-1.0)	161.8 (0.3)	136.2 (0.2)	162.5 (0.7)	134.7 (-0.9)
Body Weight Change (g)								
Postnatal Day 7-34	141.9	117.6	143.3	116.8	143.0	118.1	143.1	116.2
Food Consumption, g/animal/day (%)[d]								
Postnatal Days 21-34	15	13	15 (0.0)	13 (0.0)	15 (0.0)	13 (0.0)	15 (0.0)	14 (7.7)
Clinical Signs	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Necropsy Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Adjusted Organ Weights (g)								
Testes (g/100 g final body weight)	0.906	NA	0.858	NA	0.850	NA	0.822**	NA
Found Dead or Euthanized Moribund or in Extremis (Macroscopic and Microscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	0	0	0	0	0	0	1[a]	2[b]
Kidney								
Dilated pelvis (mild/marked)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	2
Acute pyelonephritis (marked)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Heart								
Cardiomyocyte degeneration (mild)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Found Dead or Euthanized Moribund or in Extremis (Macroscopic and Microscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	0	0	0	0	0	0	1[a]	2[b]
Lungs								
Foreign body, plant material	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Not fully collapsed	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Discoloration, dark red	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1
Ileum								
Area(s), dark red	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Jejunum								
Area(s), dark red	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Sternal bone marrow								
Increased immature myeloid progenitors (moderate)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Prostate								
Neutrophilic inflammation (severe)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Thymus								
Apoptosis (mild)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Testes								
Immaturity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA
Ovaries								
Immaturity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2
Ureters								
Dilation (moderate)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Neutrophilic inflammation (mild)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Distended	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Found Dead or Euthanized Moribund or in Extremis (Macroscopic and Microscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals	0	0	0	0	0	0	1[a]	2[b]
Urinary Bladder								
Neutrophilic inflammation (moderate)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Distended	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Calculus	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Adrenal Cortex								
Necrotizing inflammation	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	0
Scheduled Necropsy (Macroscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	10	10	8
Diaphragm								
Hernia	0	0	1	0	0	0	0	0
Jejunum								
Diverticulum	1	0	0	0	0	0	0	0
Kidneys								
Dilated pelvis	0	1	1	0	0	0	2	1
Cyst(s)	0	2	1	0	0	0	0	0
Lungs								
Not fully collapsed	1	0	2	0	0	0	0	0
Discoloration, dark red	0	0	2	0	0	1	0	0
Area(s), dark red	0	0	0	1	0	0	0	0

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Scheduled Necropsy (Macroscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	10	10	10	10	10	8
Pituitary								
Cyst(s)	0	0	0	0	0	0	1	0
Thymus								
Misshapen	0	0	0	0	0	0	0	1
Ureters								
Distended	0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus								
Contents, clear fluid	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
No significant changes observed – all examined tissues	8	7	5	9	10	9	7	7
Scheduled Necropsy (Microscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	5	1	0	1	10	8
Heart								
Hemorrhage (minimal)	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Kidney								
Dilated pelvis minimal/mild	0	1	0	NA	NA	NA	3	0
moderate	0	1	0	NA	NA	NA	0	0
marked	0	0	1	NA	NA	NA	0	1
Dilated tubule (minimal/mild)	0	2	1	NA	NA	NA	0	1
Basophilia, tubule (minimal)	2	0	0	NA	NA	NA	0	1
Infiltrate, mononuclear cell (minimal)	1	1	0	NA	NA	NA	1	1

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Scheduled Necropsy (Microscopic Findings)								
Dose (mg/kg/day)	**0 (control)**		**25**		**50**		**100**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	5	1	0	1	10	8
Liver								
Hepatocellular vacuolation (minimal)	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Lungs								
Hemorrhage minimal	2	0	0	NA	NA	1	0	0
mild	0	1	2	1	NA	NA	0	0
moderate	0	0	1	NA	NA	NA	0	0
Salivary Glands (Mandibular)								
Hemorrhage (moderate)	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Testes								
Immaturity	8	NA	NA	NA	NA	NA	10	NA
Thymus								
Hemorrhage (minimal)	1	1	NA	NA	NA	NA	1	0
Thyroid Glands								
Ultimobranchial cyst	1	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Lymph Nodes								
Axillary: sinus erythrocytosis (minimal)	0	1	NA	NA	NA	NA	2	0
Mandibular: sinus erythrocytosis (minimal)	0	2	NA	NA	NA	NA	2	0
Uterus								
Luminal dilation (mild)	NA	0	NA	1	NA	NA	NA	0

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Recovery Evaluation								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	0	0	0	0	10	10
Died or Euthanized in Extremis	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Clinical Observations	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Body Weights, g (%)[d]								
Postnatal Day 62	428.0	257.0	NA	NA	NA	NA	434.0 (1.4)	258.0 (0.4)
Body Weight Change (g)								
Postnatal Day 35-62	252.0	115.0	NA	NA	NA	NA	256.0	119.0
Food Consumption	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Hematology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Coagulation	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Serum Chemistry	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Necropsy Observations	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Organ Weights	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Histopathology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Macroscopic Findings								
Parathyroid								
Enlarged	1/10	0/10	NA	NA	NA	NA	0/9	0/10
Spleen								
Raised area	1/10	0/10	NA	NA	NA	NA	0/9	0/10
Pale	0/10	1/10	NA	NA	NA	NA	0/9	0/10
Kidneys								
Dilated pelvis	0/10	1/10	NA	NA	NA	NA	0/9	0/10

表 2.6.7.15-2　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（1 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Recovery Evaluation								
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	0	0	0	0	10	10
Uterus								
Contents, clear fluid	NA	1/10	NA	NA	NA	NA	NA	0/10
No significant changes observed – all examined tissues	8	7	NA	NA	NA	NA	9	10

Dunnett's Test **p<0.01

- = no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; NC=not calculable due to inadequate terminal elimination phase; PND=Postnatal Day; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{last}=time of last observed quantifiable concentration; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Male Number 8127-02 in the 100 mg/kg/day group was euthanized in extremis during the recovery period on PND 46 due to adverse clinical observations including prostrate posture, pale and cool body, labored respiration, gasping, and increased respiration rate on the day of euthanasia.

[b] Female Numbers 8077-10 and 8080-10 in the 100 mg/kg/day group were found dead on PND 22 and 25, respectively.

[c] For control group, plasma samples 24 hours postdose were analyzed and the plasma drug concentrations were confirmed to be not quantifiable (below the limit of quantification).

[d] For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

表 2.6.7.15-3　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）

Test Article: Maribavir

Test System: Rat/ Sprague-Dawley	**Duration of Dosing:** PND 7–34			**添付資料番号:** 4.2.3.5.4-3		
Initial Age: 7 days	**Duration of Recovery:** 4 weeks			**Method of Administration:** Oral gavage		
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:** 25 mM citric acid, pH 2			**GLP Compliance:** GLP		
No-Observed-Adverse-Effect Level: 25-225 mg/kg/day in females and 25-300 mg/kg/day in males						
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (control)**		**M: 17-200, F:17-150**		**M: 25-300, F: 25-225**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals (Main)	10	10	10	10	10	10
Number of Animals (Recovery)	10	10	11	11	11	11
Number of Animals (Toxicokinetics)	6	6	54	54	54	54
Died or Sacrificed	3	2	5	3	4	6
Toxicokinetics:						
Postnatal Days 7, 21, 34 (Males)						
Day	**7**		**21**		**34**	
Dose (mg/kg/day)	**17**	**25**	**50**	**75**	**200**	**300**
AUC_{24} (h*µg/mL)	75.4	175.0	120.0	188.0	48.5	101.0
C_{max} (µg/mL)	4.4	10.3	10.8	14.4	6.6	10.6
T_{max} (h)	0.5	6	1	6	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	NR	NC	2.69	NC	4.29	3.88
Postnatal Days 7, 21, 34 (Females)						
Day	**7**		**21**		**34**	
Dose (mg/kg/day)	**17**	**25**	**50**	**75**	**150**	**225**
AUC_{24} (h*µg/mL)	84.1	189.0	131.0	171.0	85.1	92.9
C_{max} (µg/mL)	5.1	11.6	10.6	12.3	8.3	12.8
T_{max} (h)	6	6	2	1	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	NC	NC	NC	2.90	3.47	4.10

表 2.6.7.15-3　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (control)**		**M: 17-200, F:17-150**		**M: 25-300, F: 25-225**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Body Weights (%)[b]						
Postnatal Day 7	16.4 g	16.2 g	-0.6	-1.9	3.0	0.6
Postnatal Day 34	152.3 g	135.6 g	2.0	0.1	-1.0	-0.1
Postnatal Day 35	162 g	147 g	-2.5	-6.8	-4.9	-8.2
Postnatal Day 61	403 g	264 g	-1.0	-3.0	-2.0	-0.8
Food Consumption (%)[b]						
Postnatal Days 21-34	13 g/animal	12 g/animal	7.7	0	0	0
Postnatal Days 35-61	26 g/animal	19 g/animal	0	0	0	0
Clinical Signs	-	-	-	-	-	-
Hematology (Postnatal Day 35)						
Reticulocytes (thous/mL)	771.2	667.3	988.3*	795.3	1123.9**	1132.4**
Mean corpuscular volume (fL)	65.5	-	70.3*	-	69.6	-
Hemoglobin distribution width (g/dL)	2.28	2.19	2.46	2.41	2.67*	2.88**
Serum Chemistry	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-
Adjusted Organ Weights (g)	-	-	-	-	-	-

表 2.6.7.15-3　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Macroscopic Findings						
Found Dead or Euthanized Moribund or in Extremis						
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (control)**		**M: 17-200, F:17-150**		**M: 25-300, F: 25-225**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	3	2	5	3	4	6
Bone						
Fractured	-	0	-	0	-	1
Cause of death						
Intubation error	-	1	-	0	-	0
Esophagus						
Perforation	-	1	-	0	-	0
Ileum						
Diverticulum	0	-	0	-	1	-
Lungs						
Discoloration, dark red	0	-	0	-	1	-
Not fully collapsed	-	0	-	0	-	1
Seminal Vesicles						
Misshapen	0	NA	0	NA	1	NA
Discoloration, yellow	0	NA	0	NA	1	NA
No significant changes observed – all examined tissues	3	1	5	3	2	4

表 2.6.7.15-3　幼若 Sprague-Dawley ラットを用いた毒性試験（2 回目試験）（続き）

Test Article: Maribavir

Microscopic Findings						
Scheduled Necropsy						
Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (control)**		**M: 17-200, F:17-150**		**M: 25-300, F: 25-225**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of Animals Examined	10	10	1	1	10	10
Lungs						
Accumulation minimal	0	1	1	NA	2	2
mild	0	0	NA	NA	1	0
Hemorrhage (minimal)	2	1	0	NA	4	0
Macrophages, Alveolar (minimal)	2	0	0	NA	0	0
Uterus						
Dilation – luminal minimal	NA	0	NA	NA	NA	2
mild	NA	0	NA	NA	NA	2
moderate	NA	0	NA	NA	NA	1

*=p<0.05; **=p<0.01

- = no noteworthy findings; AUC_{24}=area under the concentration-time curve from time 0 to time 24; C_{max}=maximum observed concentration; F=female; GLP=Good Laboratory Practice; h=hour; M=male; NA=not applicable; NC=not calculable due to inadequate terminal elimination phase; NR=not reportable due to AUC extrapolated from time t to infinity as a percentage of total AUC<20% and/or R^2 <0.80; PND=Postnatal Day; $t_{1/2}$=terminal half-life; T_{max}=time to reach maximum observed concentration

[a] Doses were adjusted to maintain a steady exposure margin for animals in the low and high dose groups from initial doses of 17 and 25 mg/kg/day for all animals to final doses of 200 and 300 mg/kg/day for males and 150 and 225 mg/kg/day for females, respectively.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.16 局所刺激性試験

表 2.6.7.16-1　局所刺激性試験

Test Article: Maribavir

Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose	Number and Sex per Group	Noteworthy Findings	添付資料番号
Rat/ Han Wistar	Dermal	Single topical application/ Applied semi-occlusively for 24 h	2000 mg/kg	5 males/group and 5 females/group	The acute dermal median lethal dose (LD_{50}) of maribavir in the Han Wistar rat was greater than 2000 mg/kg. There were no deaths or signs of ill-health when maribavir was applied semi-occlusively to the intact dorsal skin of rats for 24 h followed by a 14-day observation period. The only skin reaction was small superficial scattered scabs at the treatment sites of 2 males 24 h after treatment.	4.2.3.6-1
Guinea pig/ Albino Dunkin-Hartley	Intradermal and topical	Intradermal: Single dose induction Topical application: Single application/24 h for challenge and 48 h for induction	Intradermal induction: 1% w/v in arachis oil BP; 1% w/v in a mixture of Freund's Complete Adjuvant plus distilled water (1:1) Topical induction: 50% w/w in arachis oil BP Topical challenge: 25% and 50% w/w in arachis oil BP	20 females/ group (test) and 10 females/ group (control)	Maribavir produced a 0% sensitization rate (0/20 animals sensitized) and was classified as a non-sensitizer to guinea-pig skin.	4.2.3.6-2
Rabbit/ New Zealand white	Dermal	Single topical semi-occluded application for 4 h	500 mg/animal	3 males	Maribavir produced a primary irritation index of 0.0 and was classified as nonirritant to rabbit skin according to the Draize classification. No corrosive effects were noted.	4.2.3.6-3

表 2.6.7.16-1　局所刺激性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Test System	Method of Administration	Duration of Dosing	Dose	Number and Sex per Group	Noteworthy Findings	添付資料番号
Rabbit/ New Zealand white	Ocular contact	Single application	10 and 57 mg/right eye	1 male/group	A single application of 0.1 mL (57 mg) maribavir to the nonirrigated eye of 1 rabbit produced a maximum overall mean score of 39 according to the Draize classification scheme and was classified as corrosive due to the irreversible effects. An application of 10 mg maribavir produced a maximum total score of 12 in a single rabbit. The treated eye appeared normal at the 72-h observation.	4.2.3.6-4

BP=British Pharmacopeia; h=hour; w/v=weight per volume; w/w=weight per weight

2.6.7.17 その他の毒性試験

表 2.6.7.17-1　Sprague-Dawley ラットを用いた免疫毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: Female Rat/ Sprague-Dawley	**Dose:** 10, 30, 100 mg/kg/day (0, 5, 15 50 mg/kg/dose BID) maribavir 50 mg/kg/day cyclophosphamide (CPS)	**添付資料番号:** 4.2.3.7.2-1
Test Article: maribavir, cyclophosphamide (+ control)	**Duration of Dosing:** 7 days (Date of First Dose: [redacted] 20[redacted])	**GLP Compliance:** GLP
Vehicle: 0.04 M citrate buffer in reverse osmosis water	**Method of Administration:** Oral gavage	
Special Features: Cyclophosphamide (positive control) was dosed via intraperitoneal injection Study Days 4-7. All rats were administered sheep red blood cells via intravenous injection on Study Day 4.		

Dose (mg/kg/day)[a]	**0 (Vehicle)**	**50 (CPS)**	**10 (maribavir)**	**30 (maribavir)**	**100 (maribavir)**
Clinical Observations					
Maximum possible incidence	96/12	96/12	96/12	96/12	96/12
Mortality	0	0	0	0	0
Excess salivation: slight	0/0	0/0	0/0	0/0	4/2
Soft or liquid feces	0/0	0/0	0/0	0/0	2/2
Mucoid feces	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
Injection site: red substance	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0
Body Weights, g (%)[b]					
Day 1	228 g	228 (0.1)	229 (0.4)	227 (-0.2)	228 (0.2)
Day 8	245 g	216 (-11.8)**	245 (0.0)	242 (-1.3)	243 (-0.7)
Food Consumption (%)[c]					
Days 1–8	17.6 g/day	-24.4**[d]	-1.1	-3.4	-1.7
Necropsy Observations (n)[a]					
Rats examined	12	12	12	12	12
Mortality	0	0	0	0	0
Appeared normal	11	0**	11	12	11
Thymus: large	1	0	0	0	0
Thymus: numerous red areas	0	0	0	0	1
Stomach: mucosal surface, cardiac region, black area	0	1	0	0	0

表 2.6.7.17-1　Sprague-Dawley ラットを用いた免疫毒性試験（続き）

Test Article: Maribavir

Dose (mg/kg/day)[a]	0 (Vehicle)	50 (CPS)	10 (maribavir)	30 (maribavir)	100 (maribavir)
Kidney: right, pitted area	0	0	1	0	0
Spleen					
Small	0	12**	0	0	0
Absolute Weight (mg)	568	246**	573	564	671**
% Body Weight	0.23	0.12**	0.24	0.23	0.28**
Cells ($\times 10^7$)	56.54	12.83**	61.53	60.23	68.21
IgM AFC / 10^6 Cells	485	65**	582	1467**	1074**
IgM AFC / Spleen ($\times 10^3$)	292	5**	349	909**	749**
Thymus					
Absolute Weight (mg)	548	112**	498	499	527
% Body Weight	0.22	0.05**	0.20	0.21	0.22

**=p≤0.01

AFC=antibody-forming cell; BID=twice daily; CPS=cyclophosphamide (positive control test article); GLP=Good Laboratory Practice; IgM=immunoglobulin M

[a] Dosage occurred twice daily on Days 1 to 7 of study for the vehicle- and maribavir-treated groups. The CPS group received 4 daily doses of CPS on Days 4 to 7 of study.

[b] For all groups, means are shown. For test article-treated groups, percent differences from control are shown in parentheses. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] Excludes values that were incorrectly recorded.

表 2.6.7.17-2　Derek Nexus 及び Leadscope を用いた不純物の in silico 毒性試験

Test System: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, bacterium, dog, guinea pig, hamster, human, mammal, monkey, mouse, primate, rabbit, rat, and rodent		**添付資料番号:** 4.2.3.7.6-1	
Structure	**Derek Analysis**	**Leadscope Analysis**	
			Genetic Toxicity Suite
Class 1 Compounds			
不純物G*	· 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro. · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity**. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	6/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	2/16
Class 2 Compounds			
不純物D*	· 583 Benzimidazole. Mutagenicity in vitro†. · No alert triggered for carcinogenicity or chromosome damage.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	4/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	8/16
Class 3 Compounds			
[redacted]	· 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro. · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	3/16
		Negative prediction calls	10/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	0/16
不純物E*	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro. · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	5/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	3/16
不純物C*	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro. · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	4/16
		Negative prediction calls	9/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	1/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro (PLAUSIBLE) and in vivo (EQUIVOCAL). · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	5/16
		Negative prediction calls	7/16
		Indeterminate prediction calls	1/16
		Not in domain	3/16

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-2　Derek Nexus 及び Leadscope を用いた不純物の in silico 毒性試験（続き）

Test System: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, bacterium, dog, guinea pig, hamster, human, mammal, monkey, mouse, primate, rabbit, rat, and rodent		添付資料番号: 4.2.3.7.6-1	
Structure	**Derek Analysis**	**Leadscope Analysis**	
			Genetic Toxicity Suite
Class 5 Compounds			
不純物F*	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity‡. · 583 Benzimidazole. Mutagenicity in vitro. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	7/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	5/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	0/16
		Negative prediction calls	1/16
		Indeterminate prediction calls	1/16
		Not in domain	14/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	0/16
		Negative prediction calls	4/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	10/16
SRD006471 (Maribavir, API)	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	1/16
		Negative prediction calls	8/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	5/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	6/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	3/16
[redacted]	· No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains misclassified; however, deemed INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	0/16
		Negative prediction calls	2/16
		Indeterminate prediction calls	0/16
		Not in domain	14/16

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-2　Derek Nexus 及び Leadscope を用いた不純物の in silico 毒性試験（続き）

Test System: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, bacterium, dog, guinea pig, hamster, human, mammal, monkey, mouse, primate, rabbit, rat, and rodent		添付資料番号: 4.2.3.7.6-1	
Structure	**Derek Analysis**	**Leadscope Analysis**	
			Genetic Toxicity Suite
[redacted]	· No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains misclassified; however, deemed INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	4/16
		Negative prediction calls	3/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	7/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	6/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	3/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · 583 Benzimidazole. Mutagenicity in vitro. · 718 2-Thio-benzimidazole or –benzothiazole. Chromosome damage in vitro§.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	6/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	6/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	0/16
		Negative prediction calls	1/16
		Indeterminate prediction calls	1/16
		Not in domain	14/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro. · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	6/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	2/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	6/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	3/16
[redacted]	· 350 Carbodiimide. Chromosome damage in vivo. · No alert triggered for carcinogenicity or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	7/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	5/16

表 2.6.7.17-2　Derek Nexus 及び Leadscope を用いた不純物の in silico 毒性試験（続き）

Test System: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, bacterium, dog, guinea pig, hamster, human, mammal, monkey, mouse, primate, rabbit, rat, and rodent		添付資料番号: 4.2.3.7.6-1	
Structure	**Derek Analysis**	**Leadscope Analysis**	
			Genetic Toxicity Suite
[redacted]	· 304 Isocyanate or isothiocyanate. Chromosome damage and mutagenicity in vitro. · No alert triggered for carcinogenicity.	Positive prediction calls	3/16
		Negative prediction calls	4/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	7/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	11/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	0/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	11/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	0/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	4/16
		Negative prediction calls	10/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	0/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	11/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	0/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	4/16
		Negative prediction calls	10/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	0/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains misclassified features; however, INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	6/16
		Negative prediction calls	5/16
		Indeterminate prediction calls	4/16
		Not in domain	1/16

表 2.6.7.17-2　Derek Nexus 及び Leadscope を用いた不純物の in silico 毒性試験（続き）

Test System: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, bacterium, dog, guinea pig, hamster, human, mammal, monkey, mouse, primate, rabbit, rat, and rodent		添付資料番号: 4.2.3.7.6-1	
Structure	**Derek Analysis**	**Leadscope Analysis**	
			Genetic Toxicity Suite
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	4/16
		Negative prediction calls	10/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	0/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	3/16
		Negative prediction calls	9/16
		Indeterminate prediction calls	2/16
		Not in domain	2/16
[redacted]	· No alert triggered for carcinogenicity, chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	4/16
		Negative prediction calls	10/16
		Indeterminate prediction calls	1/16
		Not in domain	1/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	1/16
		Negative prediction calls	7/16
		Indeterminate prediction calls	1/16
		Not in domain	7/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	2/16
		Negative prediction calls	6/16
		Indeterminate prediction calls	1/16
		Not in domain	7/16
[redacted]	· 116 Polyhalogenated aromatic. Carcinogenicity†. · 352 Aromatic amine or amide. Mutagenicity in vitro (PLAUSIBLE) and in vivo (EQUIVOCAL). · 587 Aromatic amine or amide. Carcinogenicity. · No alert triggered for chromosome damage.	Positive prediction calls	3/16
		Negative prediction calls	7/16
		Indeterminate prediction calls	3/16
		Not in domain	3/16
[redacted]	· No alert triggered for chromosome damage, genotoxicity, or mutagenicity. · Contains no misclassified or unclassified features – INACTIVE for mutagenicity.	Positive prediction calls	0/16
		Negative prediction calls	1/16
		Indeterminate prediction calls	0/16
		Not in domain	15/16

†=Alert EQUIVOCAL in all bacterial species; ‡=Alert EQUIVOCAL in humans; §=Alert EQUIVOCAL in all mammalian species examined; **=Exact example match: [redacted];
API=active pharmaceutical ingredient

表 2.6.7.17-3　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物A*

Test Article: 不純物A*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.7.6-2
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 2.7 to 4.9 × 10^8 cells per plate	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	
Treatment: Plate incorporation	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]	

Cytotoxic Effects: No definitive background lawn toxicity was observed; however, toxicity as reduction in revertant count was observed at 5000 µg per plate with tester strain WP2 *uvr*A in the absence of S9 activation.

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	17 ± 3	79 ± 8	14 ± 2	9 ± 2	21 ± 8
	不純物A*	33.3	17 ± 2	75 ± 2	12 ± 6	6 ± 4	22 ± 3
		100	18 ± 1	71 ± 10	11 ± 3	9 ± 5	22 ± 7
		300	19 ± 4	74 ± 3	10 ± 1	8 ± 1	22 ± 8
		1000	18 ± 1	85 ± 12	13 ± 3	9 ± 5	15 ± 6
		3333	20 ± 6	78 ± 13	14 ± 4	7 ± 5	14 ± 2
		5000	18 ± 8	72 ± 14	15 ± 3	6 ± 1	6 ± 5
	2-nitrofluorene	1.00	71 ± 5	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	1.00	NA	779 ± 76	658 ± 181	NA	NA
	9-aminoacridine	75.0	NA	NA	NA	657 ± 247	NA
	Methyl methanesulfonate	1000	NA	NA	NA	NA	255 ± 22

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-3　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物A*　（続き）

Test Article: 不純物A*

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	28 ± 5	84 ± 12	14 ± 1	10 ± 4	23 ± 8
	不純物A*	33.3	31 ± 7	80 ± 13	11 ± 2	8 ± 5	23 ± 2
		100	31 ± 8	85 ± 13	11 ± 1	8 ± 4	24 ± 3
		300	26 ± 4	95 ± 15	11 ± 2	10 ± 3	21 ± 5
		1000	29 ± 7	77 ± 4	12 ± 1	9 ± 5	18 ± 4
		3333	25 ± 1	90 ± 3	10 ± 2	8 ± 1	18 ± 4
		5000	26 ± 4	77 ± 11	8 ± 3	8 ± 4	13 ± 11
	2-aminoanthracene	1.00	261 ± 63	NA	141 ± 40	NA	NA
	2-aminoanthracene	2.00	NA	1263 ± 586	NA	56 ± 6	NA
	2-aminoanthracene	15.0	NA	NA	NA	NA	228 ± 49

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; SD=standard deviation

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-4　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物B*

Test Article: 不純物B*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:**4.2.3.7.6-3
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 1.7 to 4.9 × 10^8 cells per plate	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	
Treatment: Plate incorporation	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]	
Cytotoxic Effects: Toxicity, as a reduction in revertant count was observed at 5000 µg per plate with few conditions.		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level or Concentration (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvr*A**
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	16 ± 4	88 ± 5	14 ± 1	10 ± 3	25 ± 2
	不純物B*	33.3	17 ± 2	78 ± 11	13 ± 1	10 ± 4	25 ± 2
		100	14 ± 5	93 ± 3	15 ± 3	10 ± 2	23 ± 1
		333	17 ± 6	83 ± 12	12 ± 3	10 ± 1	33 ± 3
		1000	13 ± 1	82 ± 2	17 ± 4	9 ± 3	21 ± 1
		3333 (P)	14 ± 3	67 ± 5	13 ± 4	8 ± 1	14 ± 3
		5000 (P)	12 ± 2	70 ± 9	14 ± 2	4 ± 3	8 ± 2
	2-nitrofluorene	1.00	117 ± 7	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	1.00	NA	855 ± 23	684 ± 22	NA	NA
	9-aminoacridine	75.0	NA	NA	NA	530 ± 244	NA
	Methyl methanesulfonate	1000	NA	NA	NA	NA	579 ± 46

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-4　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物B*　（続き）

Test Article:　不純物B*

Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level or Concentration (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvr*A**
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	25 ± 10	82 ± 11	12 ± 3	10 ± 2	31 ± 1
	不純物B*	33.3	28 ± 5	75 ± 5	10 ± 2	11 ± 3	29 ± 3
		100	29 ± 4	74 ± 9	11 ± 1	12 ± 1	30 ± 2
		333	28 ± 6	73 ± 4	10 ± 2	9 ± 3	25 ± 7
		1000	23 ± 7	76 ± 12	11 ± 2	9 ± 3	22 ± 2
		3333 (P)	23 ± 4	68 ± 7	9 ± 3	10 ± 1	18 ± 3
		5000 (P)	22 ± 1	66 ± 6	8 ± 5	8 ± 3	12 ± 3
	2-aminoanthracene	1.00	258 ± 24	NA	107 ± 32	NA	NA
	2-aminoanthracene	2.00	NA	1008 ± 52	NA	108 ± 50	NA
	2-aminoanthracene	15.0	NA	NA	NA	NA	471 ± 113

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; P=precipitate; SD=standard deviation

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-5　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物C*

Test Article: 不純物C*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.7.6-4
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 0.9 to 2.2 × 10^8 cells per plate	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	
Treatment: Plate incorporation	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]	
Cytotoxic Effects: None		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	18 ± 3	85 ± 5	14 ± 3	7 ± 2	25 ± 4
	不純物C*	15.0	26 ± 2	95 ± 3	10 ± 4	9 ± 3	23 ± 5
		50.0	15 ± 6	83 ± 2	14 ± 5	4 ± 3	25 ± 5
		150	13 ± 3	75 ± 2	12 ± 2	8 ± 1	23 ± 3
		500	14 ± 6	84 ± 6	19 ± 3	8 ± 4	22 ± 6
		1500 (P)	12 ± 3	84 ± 6	19 ± 2	7 ± 1	16 ± 2
		5000 (P)	14 ± 3	82 ± 2	11 ± 5	6 ± 4	18 ± 6
	2-nitrofluorene	1.00	291 ± 22	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	1.00	NA	465 ± 51	93 ± 62	NA	NA
	9-aminoacridine	75.0	NA	NA	NA	180 ± 2	NA
	Methyl methanesulfonate	1000	NA	NA	NA	NA	206 ± 21

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-5　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物C*　（続き）

Test Article:　不純物C*

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	23 ± 4	92 ± 3	16 ± 2	8 ± 1	31 ± 7
	不純物C*	15.0	25 ± 6	88 ± 9	14 ± 1	11 ± 3	21 ± 2
		50.0	24 ± 4	87 ± 4	12 ± 3	4 ± 2	28 ± 6
		150	17 ± 5	88 ± 7	11 ± 5	7 ± 2	24 ± 4
		500	26 ± 4	88 ± 2	14 ± 7	6 ± 2	22 ± 8
		1500 (P)	25 ± 4	87 ± 13	18 ± 3	6 ± 3	28 ± 2
		5000 (P)	25 ± 5	87 ± 5	15 ± 4	6 ± 2	31 ± 8
	2-aminoanthracene	1.00	319 ± 58	NA	118 ± 64	NA	NA
	2-aminoanthracene	2.00	NA	561 ± 25	NA	102 ± 2	NA
	2-aminoanthracene	15.0	NA	NA	NA	NA	228 ± 41

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; P=precipitate; SD=standard deviation

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-6　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物D*

Test Article: 不純物D*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.7.6-5
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 1.4 to 3.4 × 10^8 cells per plate	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	
Treatment: Plate incorporation	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]	
Cytotoxic Effects: Toxicity was observed beginning at 1500 or at 5000 µg per plate with most conditions.		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level or Concentration (µg/plate)**	**Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvr*A**
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	11 ± 2	84 ± 2	11 ± 2	8 ± 4	29 ± 7
	不純物D*	15.0	12 ± 1	94 ± 13	10 ± 6	6 ± 3	32 ± 2
		50.0	13 ± 4	100 ± 13	13 ± 3	9 ± 3	22 ± 8
		150	18 ± 4	97 ± 17	11 ± 6	5 ± 3	24 ± 3
		500	15 ± 4	92 ± 3	11 ± 2	5 ± 2	19 ± 10
		1500	17 ± 3	74 ± 1	9 ± 6	5 ± 2	5 ± 1
		5000	0 ± 0	0 ± 0	3 ± 3	0 ± 0	1 ± 0
	2-nitrofluorene	1.00	166 ± 80	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	1.00	NA	549 ± 70	459 ± 30	NA	NA
	9-aminoacridine	75.0	NA	NA	NA	162 ± 81	NA
	Methyl methanesulfonate	1000	NA	NA	NA	NA	331 ± 49

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-6　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物D*　（続き）

Test Article: 不純物D*

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	19 ± 8	88 ± 11	8 ± 3	8 ± 3	35 ± 8
	不純物D*	15.0	23 ± 0	90 ± 2	13 ± 3	12 ± 3	32 ± 10
		50.0	25 ± 2	104 ± 10	10 ± 2	7 ± 3	26 ± 4
		150	26 ± 1	90 ± 5	9 ± 4	7 ± 3	24 ± 1
		500	24 ± 2	111 ± 9	10 ± 6	12 ± 5	20 ± 3
		1500	22 ± 1	115 ± 8	13 ± 0	10 ± 3	11 ± 5
		5000	25 ± 3	0 ± 0	3 ± 2	8 ± 4	2 ± 0
	2-aminoanthracene	1.00	245 ± 27	NA	186 ± 60	NA	NA
	2-aminoanthracene	2.00	NA	531 ± 55	NA	129 ± 112	NA
	2-aminoanthracene	15.0	NA	NA	NA	NA	303 ± 64

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; SD=standard deviation

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-7　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物E*

Test Article: 不純物E*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.7.6-6
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 0.9 to 2.2 × 10^8 cells per plate	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	
Treatment: Plate incorporation	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]	

Cytotoxic Effects: Toxicity was observed at 5000 µg per plate with all conditions in the absence of S9 activation and at 5000 µg per plate with tester strain TA100 in the presence of S9 activation

Genotoxic Effects: None

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	14 ± 3	83 ± 2	11 ± 2	14 ± 2	25 ± 8
	不純物E*	15.0	11 ± 4	82 ± 8	13 ± 4	18 ± 5	21 ± 4
		50.0	12 ± 3	76 ± 2	11 ± 2	13 ± 5	17 ± 4
		150	15 ± 3	78 ± 7	8 ± 5	15 ± 1	29 ± 7
		500	15 ± 1	61 ± 14	12 ± 8	13 ± 3	20 ± 5
		1500	13 ± 4	60 ± 10	7 ± 2	12 ± 2	15 ± 7
		5000	5 ± 4	0 ± 0	2 ± 1	3 ± 1	6 ± 4
	2-nitrofluorene	1.00	102 ± 11	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	1.00	NA	692 ± 21	522 ± 92	NA	NA
	9-aminoacridine	75.0	NA	NA	NA	424 ± 40	NA
	Methyl methanesulfonate	1000	NA	NA	NA	NA	200 ± 9

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-7　細菌を用いる復帰突然変異試験：　不純物E*　（続き）

Test Article: 不純物E*

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	18 ± 4	84 ± 19	8 ± 3	8 ± 3	16 ± 2
	不純物E*	15.0	22 ± 6	85 ± 3	11 ± 6	13 ± 2	22 ± 8
		50.0	19 ± 3	80 ± 9	10 ± 4	11 ± 4	18 ± 5
		150	20 ± 5	80 ± 9	9 ± 2	17 ± 1	20 ± 7
		500	15 ± 2	91 ± 9	9 ± 2	11 ± 7	22 ± 3
		1500	19 ± 3	77 ± 8	5 ± 3	12 ± 3	17 ± 1
		5000	11 ± 1	0 ± 0	5 ± 3	7 ± 4	8 ± 6
	2-aminoanthracene	1.00	277 ± 9	NA	110 ± 22	NA	NA
	2-aminoanthracene	2.00	NA	697 ± 56	NA	56 ± 19	NA
	2-aminoanthracene	15.0	NA	NA	NA	NA	185 ± 16

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; SD=standard deviation

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-8　マウスの胚性線維芽細胞株（BALB/c 3T3）を用いた光毒性試験

Test Article: Maribavir

Test System: BALB/c 3T3 mouse fibroblasts	**Number of Independent Assays:** 2		添付資料番号: 4.2.3.7.7-1
Date of Treatment: [redacted] 20[redacted] (range-finding assay); [redacted] 20[redacted] (definitive assay)	GLP Compliance: GLP		
Test Article:	**Maribavir**		**Promethazine Hydrochloride (Lot Number: [redacted])**
Vehicle:	**Dulbecco's Phosphate Buffered Saline with Ca^{2+} and Mg^{2+} with 1% Dimethyl Sulfoxide, (DPBS/DMSO)**		
	Maribavir (Assay 1)	**Maribavir (Assay 2)**	**Promethazine**
Concentrations (µg/mL)	1.78 - 100		0.1 - 178
IC_{50} (µg/mL) -UVR	Not achieved	Not achieved	34.302
IC_{50} (µg/mL) +UVR	Not achieved	Not achieved	2.187
PIF[a]	*1[b]	*1[b]	15.683
MPE[c]	0.053	0.003	0.334
Phototoxic Potential	No	No	Yes
UVR Survival (%)[d]	77	91	85
OD_{540}[e]	0.830	0.895	0.812
Conclusion: Maribavir (Batch CA15-0951) did not elicit any phototoxic response under the conditions of this study.			

Ca^{2+}=calcium ion; GLP=Good Laboratory Practice; IC_{50}=50% inhibitory concentration; Mg^{2+}=magnesium ion; MPE=mean photo effect; OD_{540}=optical density using 540 nm filter; PIF=photo-irritation-factor; +UVR=phototoxicity with UVR exposure; -UVR=cytotoxicity without UVR exposure; UVR=ultraviolet radiation

a. Criteria PIF ≤5, no phototoxicity; PIF >5, phototoxicity.

b. Both IC_{50}(-UVR) and IC_{50}(+UVR) could not be calculated (test article did not show cytotoxicity or phototoxicity), this indicates a lack of phototoxic potential. In this, a formal PIF=*1 is used to characterize the result.

c. Criteria: MPE ≤0.15, no phototoxicity; MPE >0.15, phototoxicity.

d. UVR survival (%) criterion: >80%.

e. OD_{540} criterion ≥0.400.

表 2.6.7.17-9　In silico ソフトウェアを用いた不純物の毒性試験

Compound name or ID	Compound Type	Ames test results	DEREK Nexus Prediction	Case Ultra/Leadscope/ Sarah Prediction	Expert Judgment	Hazard class per ICHM7 classification	添付資料番号
[redacted]	出発物質	NA	Inactive	Negative GT1_BMUT: Inconclusive GT_EXPERT: Negative	Expert review of the alerts and available data for structural analogs found the closest analog has a similarity of 1.000 and is negative, which supported an overall prediction of negative.	5	4.2.3.7.6-7
	試薬	陰性 [a]	Equivocal: Alert#350 (Carbodiimide)	Negative GT1_BMUT: Known Negative GT_EXPERT: Known Negative	NA	5	4.2.3.7.6-7
	試薬	NA	Inactive	Negative in both Sarah and Leadscope	NA	5	4.2.3.7.6-8
	試薬	NA	Inactive	Out of Domain in Sarah while Negative in Leadscope	NA	5	4.2.3.7.6-8
	中間体	NA	Inactive	Negative GT1_BMUT: Negative GT_EXPERT: Negative	NA	5	4.2.3.7.6-9
	中間体	NA	Inactive	Equivocal in Sarah; Positive in Leadscope	Equivocal or positive predictions for mutagenicity in at least one statistically-based system, primarily due to the presence of a 2-aminobenzimidazole group (“Hypothesis H-900” in Sarah or “Scaffold 1972” in Leadscope). However, maribavir was shown to be non-mutagenic in Salmonella typhimurium mutagenicity (Ames) tests with or without metabolic activation in all strains examined, therefore class 4 was assigned.	4	4.2.3.7.6-8

表 2.6.7.17-9　In silico ソフトウェアを用いた不純物の毒性試験（続き）

Compound name or ID	Compound Type	Ames test results	DEREK Nexus Prediction	Case Ultra/Leadscope/ Sarah Prediction	Expert Judgment	Hazard class per ICHM7 classification	添付資料番号
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Gave six positive prediction calls in the Leadscope genetic toxicity suite	The major positive contributing features' training sets contain structures, such as epoxides, which are not found in this structure. Furthermore, it can legitimately be expected that the bulky side groups would hinder any action upon the amino groups. A number of the training sets contain nucleotide-like structures, genotoxicity arising from such structure is generally the result of perturbation of DNA-synthesis.	5	4.2.3.7.6-1
[redacted]	不純物	NA	Plausible (Alert354: Aromatic amine or amide)	Negative GT1_BMUT: Negative GT_EXPERT: Negative	DEREK alert 354 identified in the query compound can be dismissed by expert judgement as the ethyl group is considered protective of the reactive unsubstituted amine and removal of ethyl group would be required for mutagenic activity	5	4.2.3.7.6-10
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Negative GT1_BMUT: Inconclusive GT_EXPERT: Negative	NA	5	4.2.3.7.6-10
[redacted]	潜在不純物	NA	Plausible (Alert354: Aromatic amine or amide)	Negative GT1_BMUT: Negative GT_EXPERT: Negative	Same argument with [redacted]	5	4.2.3.7.6-10
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Negative in both Sarah and Leadscope	NA	5	4.2.3.7.6-8

表 2.6.7.17-9　In silico ソフトウェアを用いた不純物の毒性試験（続き）

Compound name or ID	Compound Type	Ames test results	DEREK Nexus Prediction	Case Ultra/Leadscope/ Sarah Prediction	Expert Judgment	Hazard class per ICHM7 classification	添付資料番号
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Equivocal in Sarah; Negative in Leadscope	Equivocal or positive predictions for mutagenicity in at least one statistically-based system, primarily due to the presence of a 2-aminobenzimidazole group (“Hypothesis H-900” in Sarah or “Scaffold 1972” in Leadscope). However, maribavir was shown to be non-mutagenic in Salmonella typhimurium mutagenicity (Ames) tests with or without metabolic activation in all strains examined, therefore class 4 was assigned.	4	4.2.3.7.6-8
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Equivocal in Sarah; Negative in Leadscope		4	4.2.3.7.6-8
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Equivocal in Sarah; Positive in Leadscope		4	4.2.3.7.6-8
[redacted]	Stage II anomer	NA	Inactive	Negative in Sarah; Positive in Leadscope		4	4.2.3.7.6-8
不純物A*	潜在不純物	陰性	Plausible (Alert352: Aromatic amine or amide)	Positive in Leadscope	NA	3	4.2.3.7.6-11
不純物B*	潜在不純物	陰性	Plausible (Alert352: Aromatic amine or amide)	Positive in Leadscope	NA	5	4.2.3.7.6-11

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-9　In silico ソフトウェアを用いた不純物の毒性試験（続き）

Compound name or ID	Compound Type	Ames test results	DEREK Nexus Prediction	Case Ultra/Leadscope/ Sarah Prediction	Expert Judgment	Hazard class per ICHM7 classification	添付資料番号
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Positive in both Sarah and Leadscope	Positive in both statistical systems, due to the presence of a “oxolane, 2-hydroxy-” group (Leadscope) or “H-1046” (Sarah). Noteworthily, D-ribose, the constituent of ribonucleic acid (RNA) and a stereoisomer of L-arabinose, is also positive in both statistical systems. L-arabinose is a naturally occurring pentose and is widely distributed as a component of complex non-starch polysaccharides in plant cell walls. Although no in vitro data on mutagenicity of L-arabinose are available, subcutaneous injections of 25% solutions of arabinose given twice a week into the region of the nape of the neck to rats and mice (in groups of 60 animals) for periods up to 2 years did not result in tumor formation. Therefore, [redacted] can be considered non-carcinogenic (Class 5).	5	4.2.3.7.6-8
[redacted]	不純物	NA	Inactive	Negative in both Sarah and Leadscope	NA	5	4.2.3.7.6-8
[redacted]	潜在不純物	NA	Inactive	Negative in both Sarah and Leadscope	NA	5	4.2.3.7.6-8

NA: Not applicable

[a] https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/test_article/693-13-0

表 2.6.7.17-10　細菌を用いる復帰突然変異試験：[redacted]（ 不純物F* ）

Test Article: 不純物F*

Test for Induction of: Reverse mutation in bacterial cells	**Number of Independent Assays:** 1	**添付資料番号:** 4.2.3.7.6-12
Species/Strains: *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537; *Escherichia coli* WP2 *uvr*A	**Number of Replicate Cultures:** 3	**GLP Compliance:** GLP
Metabolizing System: Aroclor-induced rat liver S9	**Number of Cells Analyzed/Culture:** 1.9 to 6.0 × 10^8 cells per plate	
Vehicle for Test Article: DMSO	**Vehicle for Positive Controls:** DMSO, except sterile water for sodium azide	
Treatment: Plate incorporation	**Date of Treatment:** [redacted] 20[redacted]	
Cytotoxic Effects: Toxicity, as a reduction in revertant count was observed beginning at 1000 or at 3333 µg per plate.		
Genotoxic Effects: None		

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
Without Activation	DMSO	50.0 µL/plate	12 ± 1	102 ± 16	11 ± 2	7 ± 2	29 ± 2
	不純物F*	10.0	11 ± 3	112 ± 18	9 ± 2	9 ± 2	29 ± 10
		33.3	12 ± 3	108 ± 12	11 ± 3	8 ± 2	22 ± 5
		100	12 ± 2	97 ± 13	12 ± 3	10 ± 3	25 ± 3
		333	11 ± 5	88 ± 6	10 ± 4	7 ± 3	19 ± 2
		1000	7 ± 2	17 ± 20	2 ± 2	7 ± 2	3 ± 2
		3333 (P)	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 2	0 ± 1
	2-nitrofluorene	1.0	64 ± 14	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	1.0	NA	709 ± 33	743 ± 9	NA	NA
	9-aminoacridine	75	NA	NA	NA	421 ± 95	NA
	Methyl methanesulfonate	1000	NA	NA	NA	NA	321 ± 33

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.7.17-10　細菌を用いる復帰突然変異試験：[redacted]（ 不純物F* ）（続き）

Test Article: 不純物F*

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level or Concentration (µg/plate)	Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
With Activation	DMSO	50.0 µL/plate	23 ± 2	92 ± 11	9 ± 1	10 ± 4	26 ± 4
	不純物F*	10.0	22 ± 1	126 ± 7	12 ± 2	12 ± 3	28 ± 4
		33.3	20 ± 2	112 ± 11	10 ± 1	12 ± 1	28 ± 5
		100	20 ± 6	112 ± 17	9 ± 4	10 ± 4	23 ± 5
		333	16 ± 3	91 ± 35	8 ± 3	11 ± 7	19 ± 2
		1000	9 ± 3	31 ± 8	2 ± 3	2 ± 1	3 ± 2
		3333 (P)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
	2-aminoanthracene	1.0	185 ± 10	NA	57 ± 5	NA	NA
	2-aminoanthracene	2.0	NA	332 ± 13	NA	54 ± 20	NA
	2-aminoanthracene	15	NA	NA	NA	NA	290 ± 23

DMSO=dimethyl sulfoxide; GLP=Good Laboratory Practice; NA=not applicable; P=precipitate; SD=standard deviation

*新薬承認情報提供時に置き換え