目次

2.6.6 毒性試験の概要文 2
2.6.6.1 まとめ 2
2.6.6.2 単回投与毒性試験 2
2.6.6.3 反復投与毒性試験 2
2.6.6.4 遺伝毒性試験 2
2.6.6.5 がん原性試験 2
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 2
2.6.6.7 局所刺激性試験 2
2.6.6.8 その他の毒性試験 3
2.6.6.8.1 不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験 3
2.6.6.9 考察及び結論 3

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ファビピラビルの包括的な毒性試験プログラムについては，本薬初回承認申請時に提出した。本概要文には，新たに実施した毒性試験 (表 2.6.6.1-1) を示した。

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に関する省令」［平成 9 年 (1997 年) 3 月 26 日，厚生省令第 21 号，一部改正：平成 20 年 (2008 年) 6 月 13 日，厚生労働省令第 114 号］を遵守して実施した。また，OECD Guideline for the Testing of Chemicals 488 (28 July 2011: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays) に準拠して実施した。

表 2.6.6.1-1. 毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路	動物種	被験物質	GLP	評価/参考
その他の毒性試験 不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験	経口	マウス	不純物A*	適	評価

2.6.6.2 単回投与毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験

添付資料 4.2.3.7.6.1

Muta™ マウス (9 週齢) に，原薬に含まれる不純物 A*　　の 0 (媒体対照: 0.5%メチルセルロース水溶液)，12.5，25 及び 50 mg/kg を 1 日 1 回，28 日間強制経口投与した。陽性対照として，*N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU) の 100 mg/kg を 1 日 1 回，2 日間腹腔内投与した。対照群及び 不純物A*群は最終投与後 3 日，ENU 群は最終投与後 10 日に肝臓，腺胃及び骨髄 (大腿骨) を摘出し，*in vivo* での遺伝子突然変異誘発性を検討した。

その結果，不純物A* の全用量において，肝臓，腺胃及び骨髄 (大腿骨) での遺伝子突然変異頻度の増加はみられなかった。一方 ENU では，いずれの器官においても，対照群と比較して統計学的に有意な遺伝子突然変異頻度の増加がみられた。【2.6.7.11.1 参照】

2.6.6.9　考察及び結論

原薬に含まれる不純物　A*　　は細菌を用いる復帰突然変異試験で陽性であったことから，遺伝子改変動物である Muta™ マウスを用いて，*in vivo* 遺伝子突然変異試験を実施した。その結果，最大耐量の 50 mg/kg まで，肝臓，腺胃及び骨髄 (大腿骨) での遺伝子突然変異頻度の増加はみられなかったことから，不純物A*は *in vivo* において遺伝子突然変異誘発能はないと判断した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 追加毒性試験 : 一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス : 追加毒性試験におけるトキシコキネティクス試験の一覧表 3
2.6.7.3 トキシコキネティクス : 追加毒性試験におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧表 4
2.6.7.4 追加毒性試験 : 被験物質（バッチ毎）一覧 5
2.6.7.5 単回投与毒性試験 6
2.6.7.6 反復投与毒性試験 6
2.6.7.7 遺伝毒性試験 7
2.6.7.8 がん原性試験 7
2.6.7.9 生殖発生毒性試験 8
2.6.7.10 局所刺激性試験 8
2.6.7.11 その他の毒性試験 9
2.6.7.11.1 不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験 9

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 追加毒性試験 : 一覧表

被験物質 : ファビピラビル

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
その他の毒性試験 不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験	Muta™ マウス	強制経口	28 日間	不純物A*: 0, 12.5, 25, 50	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.6.1

*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 ： 追加毒性試験におけるトキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.3 トキシコキネティクス : 追加毒性試験におけるトキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質 : ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.4 追加毒性試験 : 被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質 : ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.6 反復投与毒性試験

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.7　遺伝毒性試験

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.8　がん原性試験

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.9　生殖発生毒性試験

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.10 局所刺激性試験

被験物質 ： ファビピラビル

該当資料なし。

2.6.7.11 その他の毒性試験

2.6.7.11.1　不純物の *in vivo* 遺伝子突然変異試験

報告書の題名：Gene Mutation Assay of 不純物A* in Muta Mouse
試験の種類：遺伝子突然変異試験
動物種/系統：Muta™マウス
試験開始週齢：9 週齢
評価した器官：肝臓，腺胃，骨髄 (大腿骨)
投与期間：28 日間
計測時間 (器官摘出)：最終投与後 3 日
投与方法：強制経口　G
溶媒/投与形態：0.5%メチルセルロース (MC) 水溶液/懸濁液
被験物質：不純物A*
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：Section 4.2.3.7.6.1
適用：適 LP
投与年月：20[redacted] 年 [redacted] 月

特記事項：なし
毒性/細胞毒性：　50 mg/kg の腎臓 (3 例) に白色域，並びに膀胱内 (1 例) に結石あるいは黄色内容物がみられた。一般状態，体重，摂餌量及び器官重量に異常はなかった。
遺伝毒性：なし
曝露証明：なし

被験物質	投与量 (mg/kg)	投与経路	投与回数	性別・動物数	遺伝子突然変異頻度 ($\times 10^{-6}$) (平均 ± 標準偏差)		
					肝臓	腺胃	骨髄
0.5%MC	10 mL/kg	経口	28	雄 6	52.3 ± 10.2	48.1 ± 6.7	43.9 ± 14.0
不純物A*	12.5	経口	28	雄 6	52.0 ± 8.1	51.8 ± 18.6	44.2 ± 14.3
	25			雄 6	59.8 ± 14.7	42.0 ± 11.3	36.1 ± 7.6
	50			雄 6	47.4 ± 8.2	45.4 ± 12.1	45.1 ± 11.8
ENU	100	腹腔内	2	雄 6	524.6 ± 101.1*	142.8 ± 30.5*	688.5 ± 81.7*

ENU: *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (1 日 1 回，2 日間腹腔内投与し，最終投与後 10 日に器官摘出)
*: $p \leq 0.05$ (Aspin-Welch 検定)

*新薬承認情報提供時に置き換え