ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.6 毒性試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験 7
2.6.6.2.2 イヌにおける単回経口投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.3.1 ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験 8
2.6.6.3.2 ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 10
2.6.6.3.3 イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験 11
2.6.6.3.4 イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 12
2.6.6.3.5 イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 13
2.6.6.4 遺伝毒性試験 15
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 15
2.6.6.4.2 哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験 15
2.6.6.4.3 ラットを用いる小核試験 16
2.6.6.5 がん原性試験 16
2.6.6.5.1 ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験 16
2.6.6.5.2 Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性試験用量設定） 19
2.6.6.5.3 Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験 20
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 21
2.6.6.6.1 ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 21
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 22
2.6.6.6.3 ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 25
2.6.6.7 局所刺激性試験 26
2.6.6.8 その他の毒性試験 26
2.6.6.8.1 依存性試験 26
2.6.6.8.2 代謝物の毒性試験 27
2.6.6.8.3 不純物の毒性試験 28
2.6.6.8.4 光安全性試験 28
2.6.6.9 考察及び結論 28
2.6.6.9.1 単回投与毒性 28
2.6.6.9.2 反復投与毒性 28
2.6.6.9.3 遺伝毒性 29
2.6.6.9.4 がん原性 29
2.6.6.9.5 生殖発生毒性 31

2.6.6.9.6 依存性 32
2.6.6.9.7 光安全性 32
2.6.6.9.8 結論 33
2.6.6.10 図表 33
2.6.6.11 参考文献 33

表

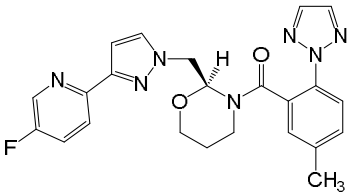
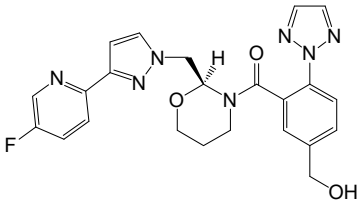
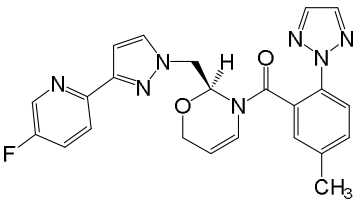
表 2.6.6-1 毒性試験の一覧 6
表 2.6.6-2 ラット単回経口投与毒性試験における血漿中未変化体曝露 7
表 2.6.6-3 ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における 血漿中未変化体曝露 9
表 2.6.6-4 ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における 血漿中 M1 曝露 9
表 2.6.6-5 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中未変化体曝露 10
表 2.6.6-6 ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中 M1 曝露 11
表 2.6.6-7 イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における 血漿中未変化体曝露 12
表 2.6.6-8 イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における 血漿中 M1 曝露 12
表 2.6.6-9 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中未変化体曝露 13
表 2.6.6-10 イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中 M1 曝露 13
表 2.6.6-11 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中未変化体曝露 14
表 2.6.6-12 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中 M1 曝露 14
表 2.6.6-13 イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中 M3 曝露 15
表 2.6.6-14 ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における 膵臓の膵島細胞過形成、腺腫及び腺癌発生頻度 18
表 2.6.6-15 試験実施施設及び既報における雄性 SD ラットの膵島細胞腺腫及び腺癌発生率 18
表 2.6.6-16 ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における血漿中未変化体曝露 18
表 2.6.6-17 ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における血漿中 M1 曝露 19

表 2.6.6-18 ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における血漿中 M3 曝露 19
表 2.6.6-19 Tg rasH2 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中未変化体曝露 20
表 2.6.6-20 Tg rasH2 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中 M1 曝露 20
表 2.6.6-21 Tg rasH2 マウス 26 週間反復経口投与がん原性試験における血漿中未変化体曝露 21
表 2.6.6-22 ラットの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中未変化体曝露 23
表 2.6.6-23 ラットの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中 M1 曝露 23
表 2.6.6-24 ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中未変化体曝露 24
表 2.6.6-25 ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中 M1 曝露 25
表 2.6.6-26 反復投与毒性試験（無毒性量）と最大臨床推奨用量における 血漿中未変化体曝露の比較 29
表 2.6.6-27 がん原性試験と最大臨床推奨用量における血漿中非結合型未変化体曝露の比較 31

略号一覧

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	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}24h_unbound}$	$AUC_{0\text{-}24h}$ of unbound form	非結合型の $AUC_{0\text{-}24h}$
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$	$AUC_{0\text{-}\infty}$ of unbound form	非結合型の $AUC_{0\text{-}\infty}$
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺由来
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
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に関する省令
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
0.5 w/v% MC	0.5 w/v% methylcellulose 400 solution	0.5 w/v%メチルセルロース 400 水溶液
MNIME	micronucleated immature erythrocyte	小核を有する幼若赤血球
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SBEβCD	sulfobutyl ether β-cyclodextrin	—
SD	Sprague Dawley	—
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tg rasH2	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	—

化学構造式一覧

略号	一般名	化学構造式	由来
—	ボルノレキサント水和物		原薬
M1 （水酸化体）	—		代謝物
M3 （脱水素体）	—		代謝物

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ボルノレキサント水和物について実施した毒性試験を表 2.6.6-1 に示す。2.6.6 項では、ボルノレキサント（無水物）としての濃度及び投与量で表記した。

表 2.6.6-1　毒性試験の一覧

試験の種類及び試験期間	動物種	投与方法	投与量 a),b)	GLP	資料番号
単回投与毒性試験	ラット	経口	2000 mg/kg	非適用	4.2.3.1-1（参考）
	イヌ	経口	25、123、300 mg/kg	非適用	4.2.3.1-2（参考）
反復投与毒性試験					
7 日間	ラット	経口	0、100、300、1000	非適用	4.2.3.2-1（参考）
1 カ月間	ラット	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.2-2
26 週間	ラット	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.2-3
7 日間	イヌ	経口	0、10、60、300	非適用	4.2.3.2-4（参考）
1 カ月間	イヌ	経口	0、60、300、1000	適用	4.2.3.2-5
13 週間	イヌ	経口	0、60、300、1000	適用	4.2.3.2-6
39 週間	イヌ	経口	0、60、300、1000	適用	4.2.3.2-7
遺伝毒性試験					
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*	*in vitro*	0、39.1～5000 μg/plate	適用	4.2.3.3.1-1
in vitro 小核	CHL 細胞	*in vitro*	短時間処理： 0、56～448 μg/mL 長期間処理： 0、12.5～350 μg/mL	適用	4.2.3.3.1-2
in vivo 小核	ラット	経口	0、100、300、1000	非適用	4.2.3.2-1（参考）
in vivo 小核	ラット	経口	0、500、1000、2000	適用	4.2.3.3.2-1
がん原性試験					
24 カ月間	ラット	経口	雄：0、300、1000、1500 雌：0、30、100、300	適用	4.2.3.4.1-1
用量設定（7 日間）	マウス	経口	0、500、1500	非適用	4.2.3.4.2-1（参考）
用量設定（4 週間）	Tg rasH2 マウス	経口	0、100、500、1500	適用	4.2.3.4.2-2（参考）
26 週間	Tg rasH2 マウス	経口	0、100、500、1500	適用	4.2.3.4.2-3

表 2.6.6-1　毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び試験期間	動物種	投与方法	投与量 a),b)	GLP	資料番号
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	ラット	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生に関する試験	ラット	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.5.2-1
	ラット	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.5.2-2
	ウサギ	経口	0、100、300、1000	非適用	4.2.3.5.2-3（参考）
	ウサギ	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.5.2-4
	ウサギ	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット	経口	0、100、300、1000	適用	4.2.3.5.3-1
その他の試験					
依存性試験	ラット	静脈内	累積投与量： 0.1、0.3、1、2、3 mg/kg 単回投与：3 mg/kg 単回投与（TK）： 0.1、0.3、1 mg/kg	非適用	4.2.3.7.4-1（参考）
	ラット	静脈内 自己投与	0.003、0.01、0.03、 0.1、0.3 mg/kg/infusion	適用	4.2.3.7.4-2
ROS assay	－	*in chemico*	200 µmol/L	適用	4.2.3.7.7-1

a) “mg/kg/日”以外の場合は表中に単位を記載
b) 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の下線は無毒性量を示す。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラットにおける単回経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.1-1（参考）、4.2.3.3.2-1

ボルノレキサント水和物の単回経口投与毒性試験及び小核試験（2.6.6.4.3 項）の初回投与結果からラットにおける急性毒性を評価した。単回経口投与毒性試験では、ボルノレキサント水和物を 2000 mg/kg の用量で雌性 SD ラット（6 週齢、2 例）に単回経口投与し、ラット小核試験では 2000 mg/kg を雌雄 SD ラットに経口投与した結果、いずれもボルノレキサント水和物投与に関連した死亡は認められなかった。

以上のことから、ボルノレキサント水和物をラットに単回経口投与したときの概略の致死量は、雌雄いずれも 2000 mg/kg を超える量と考えられた。

以下に、単回経口投与毒性試験における未変化体の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-2）。

表 2.6.6-2　ラット単回経口投与毒性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）
2000	18100	200000

平均値、n=2

2.6.6.2.2 イヌにおける単回経口投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-5

ボルノレキサント水和物のイヌにおける急性毒性は、単回経口投与毒性試験（資料番号 4.2.3.1-2（参考））より高用量を投与した 1 カ月間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.3 項）の初回投与結果から評価した。ボルノレキサント水和物を 1000 mg/kg の用量で雌雄イヌに投与した結果、ボルノレキサント水和物投与に関連した死亡は認められなかった。

以上のことから、ボルノレキサント水和物をイヌに単回経口投与したときの概略の致死量は、雌雄いずれも 1000 mg/kg を超える量と考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-2

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で雌雄 SD ラット（0 及び 1000 mg/kg/日：15 例/性/群、100 及び 300 mg/kg/日：10 例/性/群）に 1 カ月間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 1000 mg/kg/日の雌雄各 5 例について、投与期間終了後に 1 カ月間の回復期間を設けた。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、TK サテライト動物から採血を行い、血漿中未変化体及び M1 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与量は、ラットにおける 7 日間反復経口投与毒性試験［資料番号 4.2.3.2-1（参考）］の結果に基づき設定した。すなわち、1000 mg/kg/日までボルノレキサント水和物投与による毒性変化が認められなかったことから、本試験では、ガイドラインの限界量とされる 1000 mg/kg/日を高用量として、以下、300 及び 100 mg/kg/日を設定した。

投与期間及び回復期間を通して、雌雄ともにボルノレキサント水和物投与に関連した死亡は認められなかった。なお、300 mg/kg/日の雄 1 例が投与 21 日の投与前に死亡発見されたが、一般状態、剖検及び病理組織学的検査に著変が認められていないこと、高用量の 1000 mg/kg/日において死亡が認められていないことから、ボルノレキサント水和物投与に関連しない死亡と判断した。

摂餌量では、1000 mg/kg/日の雌で投与 2 日目に有意な摂餌量の減少が認められたが、投与期間の初期にのみ認められた変化であり、かつ、体重に著変は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液学的検査では、1000 mg/kg/日の雄で投与期間終了時にプロトロンビン時間の有意な延長が認められたが、肝臓に関連する病理組織学的変化がないこと、一般状態、剖検及び病理組織学的検査において出血傾向を示す変化がいずれの臓器にも認められないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

一般状態、体重、摂水量、眼科学的検査、尿検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

1 カ月の回復期間後、投与期間中に認められたボルノレキサント水和物投与に関連した変化は全て回復した。

以上のことから、ラットの 1 カ月間反復経口投与における無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日と判断した。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-3、表 2.6.6-4）。

表 2.6.6-3　ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	535 ± 156	4000 ± 1630	2950 ± 257	21600 ± 10600
	最終投与日	318 ± 129	2220 ± 471	1870 ± 862	12500 ± 4370
300	初回投与日	1060 ± 575	7740 ± 2120	6890 ± 3450	47700 ± 6050
	最終投与日	791 ± 770	4700 ± 1310	5260 ± 5420	27500 ± 8660
1000	初回投与日	2440 ± 1180	13100 ± 2400	16900 ± 8000	101000 ± 57400
	最終投与日	832 ± 113	4830 ± 719	8870 ± 1490	46300 ± 13400

平均値±標準偏差、n=3

表 2.6.6-4　ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	623 ± 107	3490 ± 1820	3560 ± 551	23900 ± 15900
	最終投与日	557 ± 82.7	2520 ± 757	2770 ± 1030	16200 ± 5820
300	初回投与日	1320 ± 596	5820 ± 435	9050 ± 4470	46200 ± 11600
	最終投与日	1230 ± 987	3750 ± 337	7270 ± 7390	27200 ± 3980
1000	初回投与日	2190 ± 789	11400 ± 3170	16000 ± 6560	103000 ± 53400
	最終投与日	1110 ± 264	5410 ± 1090	10100 ± 2910	57400 ± 10600

平均値±標準偏差、n=3

2.6.6.3.2　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-3

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で雌雄 SD ラット（0 及び 1000 mg/kg/日：15 例/性/群、100 及び 300 mg/kg/日：10 例/性/群）に 26 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 1000 mg/kg/日の雌雄各 5 例について、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けた。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、TK サテライト動物から採血を行い、血漿中未変化体及び M1 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与期間及び回復期間を通して雌雄ともに死亡は認められなかった。

体重では、1000 mg/kg/日の雄で投与 35 日から投与期間終了時まで対照群と比べて有意な高値が認められた。

摂餌量では、1000 mg/kg/日の雄で投与 21 日以降、投与期間終了時まで散発的に対照群と比べて有意な高値が認められた。

一般状態、摂水量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

4 週間の回復期間においても、体重及び摂餌量はいずれも対照群と比較して高値を示した。体重及び摂餌量の高値は、投与期間及び回復期間後の病理組織学的検査や他の関連する検査で著変が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

以上のことから、ラットの 26 週間反復経口投与における無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日と判断した。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-5、表 2.6.6-6）。

表 2.6.6-5　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	341 ± 53	1920 ± 530	2680 ± 400	14500 ± 3000
	投与 13 週	232 ± 51	1400 ± 210	2380 ± 340	10400 ± 5000
	投与 26 週	180 ± 58	996 ± 319	2020 ± 250	10400 ± 3400
300	初回投与日	483 ± 149	2480 ± 900	4640 ± 1040	19000 ± 5200
	投与 13 週	276 ± 119	1520 ± 560	3220 ± 1810	9840 ± 6720
	投与 26 週	307 ± 84	1830 ± 550	3240 ± 460	11600 ± 6300
1000	初回投与日	310 ± 133	3320 ± 390	2690 ± 1480	26400 ± 4000
	投与 13 週	464 ± 131	2910 ± 500	5790 ± 2270	22300 ± 4500
	投与 26 週	342 ± 147	2660 ± 280	4290 ± 2540	25300 ± 2800

平均値±標準偏差、n=3

表 2.6.6-6　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	321 ± 56	1460 ± 40	2590 ± 790	13100 ± 2900
	投与 13 週	358 ± 26	1330 ± 140	3000 ± 320	12700 ± 6100
	投与 26 週	240 ± 11	1040 ± 200	2260 ± 900	13400 ± 3400
300	初回投与日	434 ± 115	2870 ± 350	4020 ± 640	27700 ± 4100
	投与 13 週	398 ± 152	2200 ± 330	3950 ± 2080	18000 ± 7500
	投与 26 週	386 ± 121	2300 ± 670	3160 ± 340	19100 ± 6100
1000	初回投与日	330 ± 145	3610 ± 1560	2840 ± 1800	33000 ± 13600
	投与 13 週	566 ± 24	3270 ± 1330	5840 ± 1340	30400 ± 15100
	投与 26 週	422 ± 31	2850 ± 600	4110 ± 1580	28300 ± 9400

平均値±標準偏差、n=3

2.6.6.3.3　イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-5

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、60、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で雌雄イヌ（0 及び 1000 mg/kg/日：5 例/性/群、60 及び 300 mg/kg/日：3 例/性/群）に 1 カ月間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 1000 mg/kg/日の雌雄各 2 例について、投与期間終了後に 1 カ月間の回復期間を設けた。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、血漿中未変化体及び M1 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与量は、イヌにおける 7 日間反復経口投与毒性試験［資料番号 4.2.3.2-4（参考）］の結果に基づき設定した。すなわち、300 mg/kg/日までボルノレキサント水和物投与による毒性変化が認められなかったことから、本試験では、ガイドラインの限界量とされる 1000 mg/kg/日を高用量として、以下、300 及び 60 mg/kg/日を設定した。

投与期間及び回復期間を通して雌雄ともに死亡は認められなかった。

一般状態では、60 mg/kg/日以上の雌雄全例で薬理作用と考えられる傾眠が認められた。1000 mg/kg/日の雌雄で、未吸収の投与検体と考えられる白色物を含む正常便が認められた。

血液生化学的検査では、1000 mg/kg/日の雄で AST 及びアルブミンの低下、ALP の上昇が認められたが、他の関連するパラメータや病理組織学的検査で著変は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学検査において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

1 カ月間の回復期間後、投与期間中に認められたボルノレキサント水和物に関連した変化は全て回復した。白色物を含む正常便が回復 1 日まで認められたが、回復 2 日以降は消失した。

以上のことから、イヌの 1 カ月間反復経口投与における無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日と判断した。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-7、表 2.6.6-8）。

表 2.6.6-7　イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	12800 ± 529	9190 ± 5880	61400 ± 8210	40100 ± 22400
	最終投与日	14000 ± 2470	9760 ± 6670	80200 ± 8320	43100 ± 23000
300	初回投与日	15700 ± 1860	16200 ± 5620	81800 ± 12400	69400 ± 14900
	最終投与日	17500 ± 1130	16000 ± 2550	110000 ± 41500	106000 ± 74000
1000	初回投与日	22500 ± 10300	22500 ± 6110	217000 ± 105000	139000 ± 40600
	最終投与日	31100 ± 15000	21400 ± 7450	373000 ± 265000	172000 ± 77900

平均値±標準偏差、n=3 又は 5

表 2.6.6-8　イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	3070 ± 674	2230 ± 1580	30100 ± 11700	18200 ± 15800
	最終投与日	3020 ± 403	2210 ± 1980	30100 ± 3800	17200 ± 12100
300	初回投与日	4670 ± 2030	3840 ± 878	34800 ± 11500	28300 ± 4120
	最終投与日	3680 ± 356	3670 ± 588	39600 ± 10300	44300 ± 25900
1000	初回投与日	8920 ± 6490	7850 ± 3400	96000 ± 66800	79400 ± 53800
	最終投与日	7510 ± 4570	5770 ± 1520	102000 ± 74700	63400 ± 26000

平均値±標準偏差、n=3 又は 5

2.6.6.3.4　イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-6

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、60、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で雌雄イヌ（0 及び 1000 mg/kg/日：5 例/性/群、60 及び 300 mg/kg/日：3 例/性/群）に 13 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 1000 mg/kg/日の雌雄各 2 例について、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けた。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、血漿中未変化体及び M1 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与期間及び回復期間を通して雌雄ともに死亡は認められなかった。

一般状態では、60 mg/kg/日以上の雌雄全例で薬理作用と考えられる傾眠が認められた。300 mg/kg/日以上の雌雄で、未吸収の投与検体と考えられる白色物を含む正常便が認められた。

体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

4 週間の回復期間後、投与期間中に認められたボルノレキサント水和物投与に関連した変化は全て回復した。白色物を含む正常便が回復 1 日まで認められたが、回復 2 日以降は消失した。

以上のことから、イヌの 13 週間反復経口投与における無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日と判断した。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-9、表 2.6.6-10）。

表 2.6.6-9　イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における
血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	3570 ± 1250	3070 ± 190	19800 ± 4700	18000 ± 1500
	最終投与日	6690 ± 1880	4110 ± 1370	37300 ± 2400	27800 ± 9500
300	初回投与日	5840 ± 650	8080 ± 2820	34000 ± 8100	62000 ± 10500
	最終投与日	9500 ± 1460	8990 ± 4340	58500 ± 18400	105000 ± 109000
1000	初回投与日	7500 ± 1690	9000 ± 2870	40500 ± 10900	45900 ± 13500
	最終投与日	9460 ± 2740	11800 ± 5100	60100 ± 27200	71200 ± 34800

平均値±標準偏差、n=3 又は 5

表 2.6.6-10　イヌ 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における
血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	1010 ± 350	830 ± 126	11400 ± 5200	7530 ± 3560
	最終投与日	2310 ± 460	1000 ± 250	26400 ± 5000	12100 ± 6000
300	初回投与日	1440 ± 360	2260 ± 670	15100 ± 5300	28700 ± 4300
	最終投与日	2520 ± 910	3490 ± 2500	26000 ± 11000	49300 ± 45800
1000	初回投与日	2560 ± 1130	2860 ± 760	19300 ± 6600	21900 ± 5100
	最終投与日	2550 ± 910	3450 ± 1720	24400 ± 10600	35000 ± 20800

平均値±標準偏差、n=3 又は 5

2.6.6.3.5　イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-7

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、60、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で雌雄イヌ（0 及び 1000 mg/kg/日：5 例/性/群、60 mg/kg/日：3 例/性/群、300 mg/kg/日：3 又は 4 例/性/群）に 39 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。0 及び 1000 mg/kg/日の雌雄各 2 例について、投与期間終了後に 4 週間の回復期間を設けた。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与期間及び回復期間を通して、雌雄ともにボルノレキサント水和物投与に関連した死亡は認められなかった。なお、300 mg/kg/日の雄 1 例が投与 20 日の投与前に死亡発見され、剖検において血様胸水及び縦隔・心嚢膜の暗赤色化が認められた。病理組織学的検査では、縦隔において細菌塊が認められ、また、縦隔及び心嚢膜（線維性心膜）にマクロファージ浸潤及び出血が認められた。死因は縦隔病変に伴う過剰な血様胸水の貯留と考えられ、投与操作時に食道あるいは気管を偶発的に損傷したことで炎症が惹起され、死亡に至ったと考えられた。300 mg/kg/日の他の動物及び高用量の 1000 mg/kg/日において同様の肉眼的及び病理組織学的所見は認められておらず、用量反応性のない変化であったことから、ボルノレキサント水和物投与に関連しない死亡と判断した。

一般状態では、60 mg/kg/日以上の雌雄全例で薬理作用と考えられる傾眠が認められた。300 mg/kg/日以上の雌雄全例で、未吸収の投与検体と考えられる白色物を含む正常便が認められた。

体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、心電図検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

4 週間の回復期間後、投与期間中に認められたボルノレキサント水和物投与に関連した変化は全て回復した。白色物を含む正常便が回復 1 日まで認められたが、回復 2 日以降は消失した。

以上のことから、イヌの 39 週間反復経口投与における無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日と判断した。

以下に、未変化体、M1 及び M3 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-11、表 2.6.6-12、表 2.6.6-13）。

表 2.6.6-11　イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	5550 ± 670	5580 ± 3230	33200 ± 3600	45700 ± 34400
	最終投与日	8260 ± 1140	8140 ± 4500	49000 ± 4200	60700 ± 42700
300	初回投与日	8000 ± 4570 a)	7620 ± 1150	36300 ± 24700 a)	57200 ± 17000
	最終投与日	7930 ± 2600	10500 ± 3000	43200 ± 15900	90100 ± 42800
1000	初回投与日	7700 ± 1840	10500 ± 2700	65600 ± 23100	59200 ± 14700
	最終投与日	19100 ± 7700	11700 ± 2800	158000 ± 83000	94800 ± 28500

平均値±標準偏差、n=3 又は 5
a) 途中死亡動物を除く 3 例より平均値を算出

表 2.6.6-12　イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	1650 ± 170	1240 ± 410	15200 ± 1500	16700 ± 10800
	最終投与日	2500 ± 730	2140 ± 1040	29200 ± 9300	25800 ± 14500
300	初回投与日	2780 ± 1450 a)	1430 ± 130	18800 ± 14200 a)	18400 ± 1700
	最終投与日	3150 ± 1820	2160 ± 670	29000 ± 18600	28500 ± 9200
1000	初回投与日	2650 ± 1760	4150 ± 2650	29100 ± 23000	30600 ± 12900
	最終投与日	5100 ± 2010	3710 ± 1100	59300 ± 26200	44100 ± 14200

平均値±標準偏差、n=3 又は 5
a) 途中死亡動物を除く 3 例より平均値を算出

表 2.6.6-13　イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中 M3 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
60	初回投与日	406 ± 59	311 ± 104	4660 ± 680	4310 ± 2460
	最終投与日	372 ± 75	439 ± 260	4740 ± 550	5830 ± 3850
300	初回投与日	308 ± 61 a)	480 ± 215	2780 ± 1480 a)	6640 ± 3330
	最終投与日	366 ± 142	675 ± 361	4570 ± 1550	10500 ± 6200
1000	初回投与日	582 ± 154	483 ± 142	9020 ± 4030	5900 ± 1550
	最終投与日	1450 ± 1110	691 ± 386	23300 ± 18400	10200 ± 5300

平均値±標準偏差、n=3 又は 5
a) 途中死亡動物を除く 3 例より平均値を算出

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　細菌を用いる復帰突然変異試験

資料番号 4.2.3.3.1-1

ボルノレキサント水和物の遺伝子突然変異誘発性の有無を評価するため、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌 WP2*uvrA* の 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の非存在下及び存在下で細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験の結果から、全ての試験菌株において本試験のボルノレキサント用量を 0（溶媒：DMSO）、39.1、78.1、156、313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate に設定した。

その結果、代謝活性化系の有無にかかわらず全ての試験菌株において、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

以上のことから、ボルノレキサント水和物は細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用はないと判断した。

2.6.6.4.2　哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験

資料番号 4.2.3.3.1-2

ボルノレキサント水和物の小核誘発性の有無を評価するため、CHL 細胞を用いて、小核試験を実施した。試験は短時間処理法並びに長時間処理法で行い、短時間処理法では代謝活性化系の非存在下及び存在下の 6 時間処理後、20 時間の回復培養の処理条件で実施し、長時間処理法では代謝活性化系の非存在下の 26 時間処理条件で実施した。用量設定試験の結果から本試験のボルノレキサント処理濃度を、短時間処理においては代謝活性化系の有無にかかわらず 0（溶媒：DMSO）、56、112、224 及び 448 µg/mL、長時間処理においては 0、12.5、25、50、75、100、150、200、250、300 及び 350 µg/mL に設定した。

短時間処理において、代謝活性化系存在下の 448 µg/mL 処理で陰性対照の試験施設背景範囲上限を超える小核を有する細胞の出現頻度の増加が認められ、陰性対照群と比べ有意な増加であった。しかし、用量相関性に関する統計学的解析において有意差は認められなかったことから、本試験結果は陽性及び陰性のいずれの判定基準も満たさなかった。そのため、小核誘発性を確認す

るため、同条件（短時間処理、代謝活性化系存在下、同処理濃度）の確認試験を実施した。その結果、小核を有する細胞の出現頻度は最高処理濃度まで施設背景範囲内であった。代謝活性化系非存在下の短時間処理及び長時間処理における小核出現頻度はいずれも施設背景範囲内であった。

以上のことから、ボルノレキサント水和物は CHL 細胞に対して小核誘発作用はないと判断した。

2.6.6.4.3 ラットを用いる小核試験

資料番号 4.2.3.3.2-1

ボルノレキサント水和物の生体における染色体異常誘発性の有無を評価するため、ラットの骨髄細胞を用いた小核試験を実施した。ボルノレキサント水和物を 0（陰性対照：0.5 w/v% MC）、500、1000 及び 2000 mg/kg/日の用量で雌雄 SD ラット（6 例/性/群）に 24 時間間隔で 2 回経口投与した。骨髄塗抹標本は 2 回目投与の 18 時間から 24 時間後に作製した。

いずれのボルノレキサント水和物投与群においても、陰性対照群と比較し MNIME の出現頻度に、統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中における幼若赤血球の割合に、統計学的に有意な差は認められなかった。

以上のことから、ボルノレキサント水和物はラット骨髄細胞において小核誘発作用を示さず、生体において染色体異常誘発作用はないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

資料番号 4.2.3.4.1-1

ボルノレキサント水和物を雌雄 SD ラット（60 例/性/群）に 24 カ月間（104 週間）反復経口投与し、その発がん性を評価した。投与量は、雄は 0（対照：0.5 w/v% MC）、300、1000 及び 1500 mg/kg/日、雌は 0、30、100 及び 300 mg/kg/日とした。検査項目は、生存率、一般状態、触診による腫瘤観察、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査とした。また、TK サテライト動物から初回投与日及び投与 26 週に採血を行い、血漿中未変化体、M1 及び M3 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与量は、ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）の結果及び[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言を踏まえ、設定した。すなわち、ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h_unbound}$ と最大臨床推奨用量（10 mg）における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$ を考慮し、雄は高用量をガイドラインの限界量とされる 1500 mg/kg/日とし、以下、1000 及び 300 mg/kg/日とした。雌は高用量を最大臨床推奨用量における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$ の 25 倍の曝露を十分に超えると考えられる 300 mg/kg/日とし、以下、100 及び 30 mg/kg/日とした。

計画剖検時（投与 105 週）における生存率は、それぞれ、雄の対照群、300、1000 及び 1500 mg/kg/日群において 51.7、36.7、46.7 及び 50.0%、雌の対照群、30、100 及び 300 mg/kg/日群において 28.3、28.3、33.3 及び 31.7%であり、各ボルノレキサント水和物投与群の生存率は、雌雄ともに、対照群との差は認められなかった。

体重及び摂餌量については、1500 mg/kg/日の雄で体重の高値、100 及び 300 mg/kg/日の雌で体重及び摂餌量の低値が認められた。

一般状態及び血液学的検査では、ボルノレキサント水和物投与による影響は認められなかった。

病理検査において、剖検時に 1500 mg/kg/日の雄で膵臓の結節の発生例数の増加が認められ、病理組織学的検査において、膵島細胞腺腫の発生例数の増加が認められた。膵島細胞腺腫の発生率は統計学的に有意な増加であり、腫瘍発生率（膵島細胞腺腫と膵島細胞腺癌の合算）も統計学的に有意な増加であったが、膵島細胞腺癌については統計学的に有意な増加は認められなかった（表 2.6.6-14）。いずれのボルノレキサント水和物投与群においても前がん病変である膵島細胞の過形成の増加は認められず、膵島細胞腺癌の発生率の増加も伴わず、さらに、1500 mg/kg/日の雄よりも高い血漿中未変化体曝露を示した 100 及び 300 mg/kg/日の雌において膵島細胞の増殖性病変の増加は認められなかった。1500 mg/kg/日の雄で認められた膵島細胞腺腫の発生率（41%）は、試験実施施設の直近 5 年間（当該試験評価時点）の施設背景データ（16～25%）よりも高かったが、同施設におけるより長期間の施設背景データ（12～40%）及び文献[1]で報告されている発生率の範囲（8.00～40.00%）の上限と概ね同程度であった（表 2.6.6-14 及び表 2.6.6-15）。当該変化は、2.6.6.9.4 項に示すとおり、ボルノレキサント水和物投与に関連した変化ではないと考えられた。なお、300 mg/kg/日の雄で腫瘍発生率の統計学的に有意な差が認められたが、当該発生率（28%）は試験実施施設の直近 5 年間の施設背景データ（20～27%）と概ね同程度であり、用量との関連がない変化であった（表 2.6.6-15）。

以上のことから、ボルノレキサント水和物をラットの雄に 1500 mg/kg/日及び雌に 300 mg/kg/日まで 24 カ月間反復経口投与した結果、発がん性は認められなかった。

表 2.6.6-14　ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における
膵臓の膵島細胞過形成、腺腫及び腺癌発生頻度

性別	雄					雌				
用量（mg/kg/日）	0	300	1000	1500	傾向検定	0	30	100	300	傾向検定
評価例数	60	60	60	59		60	60	60	60	
膵島細胞 過形成	0	0	1	2	NT	0	2	2	0	NT
膵島細胞 腺腫	8 (13%)	14 (23%)	14 (23%)	24# (41%)	p<0.005	3 (5%)	3 (5%)	6 (10%)	4 (7%)	NS
膵島細胞 腺癌	1 (2%)	3 (5%)	2 (3%)	3 (5%)	NS	1 (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	NS
膵島細胞 腺腫＋腺癌	9 (15%)	17# (28%)	16 (27%)	26# (44%)	p<0.005	4 (7%)	4 (7%)	6 (10%)	4 (7%)	NS

括弧内は発生率、NT：実施せず、NS：有意差なし
統計学的解析：Peto 検定　（傾向検定及び対比較）
［対比較（対照群と各ボルノレキサント水和物投与群）：# p<0.01］

表 2.6.6-15　試験実施施設及び既報における雄性 SD ラットの膵島細胞腺腫及び腺癌発生率

参照	試験実施施設　背景データ		文献 a)
	直近 5 年間（2018～2022 年）	2010~2023 年	
	n = 476	n = 1893	
膵島細胞　腺腫	21.5% (16～25%)	25.5% (12～40%)	24.95% (8.00～40.00%)
膵島細胞　腺癌	2.7% (2～5%)	5.9% (0～22%)	4.23% (0.00～24.17%)
膵島細胞　腺腫＋腺癌	23.4% (20～27%)		

数値は発生率、カッコ内は発生率の範囲
a)　文献[1]より抜粋（期間：104 週間）

以下に、未変化体、M1 及び M3 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-16、表 2.6.6-17、表 2.6.6-18）。

表 2.6.6-16　ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
30	初回投与日		1740 ± 690		10800 ± 1900
	投与 26 週		1390 ± 440		8380 ± 2570
100	初回投与日		2890 ± 350		18900 ± 1300
	投与 26 週		2060 ± 740		18500 ± 12600
300	初回投与日	859 ± 86	5440 ± 1270	7180 ± 1460	40100 ± 8300
	投与 26 週	578 ± 292	1860 ± 250	7750 ± 3640	19000 ± 1800
1000	初回投与日	1110 ± 750		10400 ± 8100	
	投与 26 週	424 ± 358		4710 ± 3920	
1500	初回投与日	2750 ± 1450		26500 ± 10100	
	投与 26 週	1180 ± 450		14800 ± 5200	

平均値±標準偏差、n=3

表 2.6.6-17　ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
30	初回投与日		1290 ± 260		8630 ± 690
	投与 26 週		1270 ± 230		8920 ± 940
100	初回投与日		4000 ± 1050		30500 ± 11700
	投与 26 週		2860 ± 900		29100 ± 12100
300	初回投与日	698 ± 83	4580 ± 830	5800 ± 1220	36200 ± 9300
	投与 26 週	615 ± 136	2270 ± 720	7240 ± 2480	24900 ± 5400
1000	初回投与日	772 ± 362		6970 ± 4450	
	投与 26 週	397 ± 268		4250 ± 2610	
1500	初回投与日	1760 ± 830		18500 ± 6800	
	投与 26 週	948 ± 323		11900 ± 3800	

平均値±標準偏差、n=3

表 2.6.6-18　ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験における血漿中 M3 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
30	初回投与日		252 ± 118		1960 ± 800
	投与 26 週		334 ± 41		2780 ± 1080
100	初回投与日		309 ± 78		3050 ± 830
	投与 26 週		531 ± 321		5710 ± 4360
300	初回投与日	324 ± 58	512 ± 104	2980 ± 850	5390 ± 2230
	投与 26 週	185 ± 52	493 ± 114	2510 ± 730	6100 ± 1400
1000	初回投与日	389 ± 283		3830 ± 3140	
	投与 26 週	156 ± 100		1800 ± 1080	
1500	初回投与日	841 ± 342		10300 ± 3500	
	投与 26 週	314 ± 93		4470 ± 1190	

平均値±標準偏差、n=3

2.6.6.5.2　Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性試験用量設定）

資料番号 4.2.3.4.2-2（参考）

Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験の用量設定のため、ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、500 及び 1500 mg/kg/日の用量で雌雄 Tg rasH2 マウス（10 例/性/群）に 4 週間反復経口投与し、その毒性を評価した。検査項目は、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査とした。また、TK サテライト動物からスパースサンプリングにより採血を行い、血漿中未変化体及び M1 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与量は、C57BL/6J マウスにおける 7 日間反復経口投与毒性試験［資料番号 4.2.3.4.2-1（参考）］の結果に基づき設定した。すなわち、1500 mg/kg/日までボルノレキサント水和物投与による毒性変化が認められなかったことから、本試験では、ガイドラインの限界量とされる 1500 mg/kg/日を高用量として、以下、500 及び 100 mg/kg/日を設定した。

いずれの用量においても死亡は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-19、表 2.6.6-20）。

表 2.6.6-19　Tg rasH2 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	267	355	1360	2170
	投与 4 週	336	539	1160	4000
500	初回投与日	792	1780	4300	9540
	投与 4 週	765	1240	4950	7630
1500	初回投与日	1490	2150	10400	18900
	投与 4 週	1080	2050	6800	13300

平均値、n=3/採血時点

表 2.6.6-20　Tg rasH2 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	149	219	701	1280
	投与 4 週	201	309	631	2090
500	初回投与日	383	749	2030	4620
	投与 4 週	399	445	2250	3410
1500	初回投与日	653	968	4190	7580
	投与 4 週	518	964	2870	5360

平均値、n=3/採血時点

2.6.6.5.3　Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験

資料番号 4.2.3.4.2-3

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、500 及び 1500 mg/kg/日の用量で雌雄 Tg rasH2 マウス（25 例/性/群）に 26 週間反復経口投与し、その発がん性を評価した。検査項目は、生存率、一般状態、触診による腫瘤観察、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査とした。また、TK サテライト動物からスパースサンプリングにより採血を行い、血漿中未変化体濃度を測定し、全身曝露を評価した。陽性対照群（15 例/性）には、*N*-Methyl-*N*-nitrosourea を 75 mg/kg の用量で投与初日に単回腹腔内投与した。

投与量は、Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.5.2 項）の結果及び[redacted]相談（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言を踏まえ、高用量をガイドラインの限界量とされる 1500 mg/kg/日とし、以下、500 及び 100 mg/kg/日を設定した。

雌雄ともに生存率に影響は認められなかった。対照群、100、500 及び 1500 mg/kg/日群の計画剖検時（投与 26 週）の生存率は、それぞれ雄で 100.0、96.0、100.0 及び 100.0%、雌で 96.0、92.0、96.0 及び 96.0%であった。

体重では、500 及び 1500 mg/kg/日において、雄でそれぞれ投与 35 日及び 112 日以降、雌でそれぞれ投与 70 日及び 21 日以降に体重の有意な高値が認められた。また、摂餌量では 100 mg/kg/日以上の雌で摂餌量の高値が散発的に認められた。いずれも一過性かつ軽微な変化であり、毒性学的意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査では、陽性対照群において、雌雄全例で前胃に扁平上皮腫瘍（乳頭腫/癌腫）、雄 10 例及び雌 12 例に悪性リンパ腫が認められ、当該試験が発がん性物質に対して十分な感度を有することが確認された。ボルノレキサント水和物を投与した全ての群において対照群と同等の腫瘍発生率であり、ボルノレキサント水和物投与に起因した腫瘍性病変は認められなかった。

一般状態、触診による腫瘤観察、血液学的検査及び剖検において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

血漿中未変化体曝露は用量の増加に伴い増加し、反復投与により曝露が減少する傾向がみられた。また、雌の曝露は雄と比較しわずかに高い傾向がみられた。

以上のことから、Tg rasH2 マウスに 1500 mg/kg/日を 26 週間投与した結果、発がん性は認められなかった。

以下に、未変化体の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-21）。

表 2.6.6-21　Tg rasH2 マウス 26 週間反復経口投与がん原性試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	採血時期	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
100	初回投与日	928	1600	3890	4460
	投与 26 週	658	1100	2270	4960
500	初回投与日	2200	2900	9490	12600
	投与 26 週	1500	1950	7370	12400
1500	初回投与日	4220	6840	19800	36000
	投与 26 週	1920	3000	7780	20600

平均値、n=3/採血時点

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1　ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号 4.2.3.5.1-1

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で雌雄 SD ラット（20 例/性/群）に、交配前 2 週間及び交配期間中、さらに雄は剖検前日まで、雌は妊娠 7 日まで反復経口投与し、受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響を評価した。検査項目は、雌雄の一般状態、体重、摂餌量、剖検、交尾率、受胎率及び交配期間、雌の性周期観察とし、雌については、妊娠 14 日の中期帝王切開における黄体数、着床数、生存及び死亡胚数とした。

雄の一般状態、体重、摂餌量及び剖検において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

雌では、摂餌量の有意な低値が 300 mg/kg/日で投与 2 日に、1000 mg/kg/日で投与 2 日及び妊娠 1 日に認められたが、体重に影響を及ぼさない一過性の変化であったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。雌の一般状態、体重及び剖検において、ボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

生殖能検査では、黄体数、雌の性周期、交配期間、交尾率及び受胎率にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

初期胚発生では、着床数、着床率、着床前死亡率、着床後死亡率及び生存胚数にボルノレキサント水和物投与に起因した変化は認められなかった。

以上のことから、親動物の一般毒性、生殖機能及び初期胚発生のいずれに対しても無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

(1) ラット予備試験

資料番号 4.2.3.5.2-1

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠雌性 SD ラット（8 例/群）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 7～17 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に反復経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を評価した。検査項目は、母動物の一般状態、体重、摂餌量、妊娠 20 日の帝王切開における剖検、黄体数及び着床数、胎児の生死判定、性比判定、胎児体重、胎盤検査及び胎児の外表、内臓及び骨格検査とした。また、TK サテライト動物から、妊娠 7 日（初回投与日）及び妊娠 17 日（投与終了日）に採血し、母動物の血漿中未変化体及び M1 濃度を測定した。

母動物では、一般状態、体重、摂餌量、剖検、黄体数及び着床数にボルノレキサント水和物投与に関連した変化は認められなかった。300 mg/kg/日で妊娠 7～8 日の体重増加量の有意な低値が認められたが、用量と関連のない変化であることからボルノレキサント水和物投与に関連のない変化と考えられた。

胚・胎児では、生存胎児数、着床後死亡率、体重、性比、胎盤検査、外表、内臓及び骨格検査においてボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

血漿中未変化体及び M1 の曝露は、用量の増加に伴って増加し、300 及び 1000 mg/kg/日では反復投与により減少傾向が認められたが、100 mg/kg/日では明らかな変化はみられなかった。

以上のことから、1000 mg/kg/日まで母動物及び胚・胎児ともにボルノレキサント水和物投与による影響は認められなかった。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-22、表 2.6.6-23）。

表 2.6.6-22　ラットの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
	妊娠 7 日（初回）	妊娠 17 日（最終）	妊娠 7 日（初回）	妊娠 17 日（最終）
100	3570 ± 1010	2540 ± 600	19300 ± 6300	17400 ± 2700
300	6650 ± 1170	3860 ± 1010	42800 ± 5700	25800 ± 1500
1000	11100 ± 2400	7240 ± 430	94700 ± 38600	70400 ± 9700

平均値±標準偏差、n=3

表 2.6.6-23　ラットの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
	妊娠 7 日（初回）	妊娠 17 日（最終）	妊娠 7 日（初回）	妊娠 17 日（最終）
100	3860 ± 540	3470 ± 1040	25700 ± 3500	28300 ± 7100
300	6090 ± 1390	3740 ± 670	50200 ± 10200	31900 ± 3800
1000	12000 ± 3200	7210 ± 160	121000 ± 52000	74200 ± 900

平均値±標準偏差、n=3

(2)　ラット本試験

資料番号 4.2.3.5.2-2

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠雌性 SD ラット（21～22 例/群）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 7～17 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に反復経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を評価した。検査項目は、母動物の一般状態、体重、摂餌量、妊娠 20 日の帝王切開における剖検、黄体数及び着床数、胎児の生死判定、性比判定、胎児体重、胎盤検査及び胎児の外表、内臓及び骨格検査とした。

母動物では、いずれの用量でも死亡は認められず、一般状態、体重、剖検、黄体数及び着床数にボルノレキサント水和物投与に関連した変化は認められなかった。300 mg/kg/日以上で妊娠 8 日に摂餌量の有意な低値が認められたが、一過性の変化であり、体重に影響を及ぼさない軽微な変化であることから、毒性学的意義のない変化と判断した。

胚・胎児では、生存胎児数、着床後死亡率、体重、性比、胎盤検査、外表、内臓及び骨格検査においてボルノレキサント水和物投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、母動物の一般毒性、生殖機能及び胚・胎児の発生のいずれに対しても無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。

(3)　ウサギ予備試験

資料番号 4.2.3.5.2-4

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠雌性ニュージーランド白色種ウサギ（6～7 例/群）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 6～18 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に反復経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を評価した。検査項目は、母動物の一般状態、体重、摂餌量、妊娠 29 日の帝王切

開における剖検、黄体数及び着床数、胎児の生死判定、性比判定、胎児体重、胎盤検査及び胎児の外表、内臓及び骨格検査とした。また、母動物の各群の 4 例（測定は各 3 例）より、妊娠 6 日（初回投与日）及び妊娠 18 日（投与終了日）に採血し、母動物の血漿中未変化体及び M1 濃度を測定した。

投与量は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する用量設定試験［資料番号 4.2.3.5.2-3（参考）］の結果に基づき設定した。すなわち、1000 mg/kg/日までボルノレキサント水和物投与による明らかな変化が認められなかったことから、本試験では、1000 mg/kg/日を高用量として、以下、300 及び 100 mg/kg/日を設定した。

母動物では、いずれの用量でも死亡は認められなかった。100、300 及び 1000 mg/kg/日の各 1 例に流産が認められた。1000 mg/kg/日では、投与期間を通した有意な摂餌量の低値に加えて、体重増加抑制傾向が認められた。300 mg/kg/日では摂餌量に統計学的な有意差は認められなかったが、個体別の摂餌量では流産例を含む数例で顕著な低値が認められた。また、300 mg/kg/日以上で摂餌量減少に伴う排糞量減少が認められた。300 及び 1000 mg/kg/日の流産例では著しい摂餌量の低値を示しており、栄養不良による二次的な流産が発生したと考えられた。一方で 100 mg/kg/日の流産は摂餌量減少を伴っておらず、300 mg/kg/日以上において摂餌量減少を伴わない流産は認められていないことから、用量と関連のない変化であり、自然発生的な流産と考えられた。剖検、黄体数及び着床数にはボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

胚・胎児では、1000 mg/kg/日で胎児体重及び骨化数（仙尾椎骨及び中手骨）の低値傾向が認められた。生存胎児数、性比、着床後死亡率、胎盤及び胎児形態（外表、内臓及び骨格）にはボルノレキサント水和物投与に関連した変化は認められなかった。また、100 及び 300 mg/kg/日ではボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

血漿中未変化体の曝露は、用量の増加に伴って増加した。血漿中 M1 の曝露は、初回投与時では用量の増加に伴って増加したが、最終投与時では 300 及び 1000 mg/kg/日の間で用量に伴う増加は認められなかった。1000 mg/kg/日では、血漿中未変化体及び M1 の曝露は反復投与により減少傾向が認められたが、100 及び 300 mg/kg/日では明らかな変化はみられなかった。

以上のことから、300 mg/kg/日以上の母動物で摂餌量減少に伴う二次的な流産、1000 mg/kg/日では摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められ、胎児では、1000 mg/kg/日で胎児体重及び骨化数の低値が認められた。母動物では 100 mg/kg/日、胎児では 100 及び 300 mg/kg/日にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

以下に、未変化体及び M1 の血漿中曝露を示す（表 2.6.6-24、表 2.6.6-25）。

表 2.6.6-24　ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中未変化体曝露

投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）	
	妊娠 6 日（初回）	妊娠 18 日（最終）	妊娠 6 日（初回）	妊娠 18 日（最終）
100	477 ± 167	432 ± 143	3040 ± 1570	3190 ± 700
300	816 ± 282	1070 ± 80	5880 ± 2220	12600 ± 4000
1000	2460 ± 420	1240 ± 170	29300 ± 5600	18600 ± 2000

平均値±標準偏差、n=3

表 2.6.6-25　ウサギの胚・胎児発生に関する予備試験における血漿中 M1 曝露

投与量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-24h}（h*ng/mL）	
	妊娠 6 日（初回）	妊娠 18 日（最終）	妊娠 6 日（初回）	妊娠 18 日（最終）
100	1340 ± 140	882 ± 135	9120 ± 1390	6970 ± 260
300	1980 ± 450	1020 ± 60	15200 ± 3400	13800 ± 4700
1000	2550 ± 340	928 ± 128	27800 ± 4200	15100 ± 3600

平均値±標準偏差、n=3

(4)　ウサギ本試験

資料番号 4.2.3.5.2-5

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠雌性ニュージーランド白色種ウサギ（19～22 例/群）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 7～19 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に反復経口投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を評価した。検査項目は、母動物の一般状態、体重、摂餌量、妊娠 29 日の帝王切開における剖検、黄体数及び着床数、胎児の生死判定、性比判定、胎児体重、胎盤検査及び胎児の外表、内臓及び骨格検査とした。

母動物では、いずれの用量でも死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、剖検、黄体数及び着床数にボルノレキサント水和物投与による影響は認められなかった。その他、100 mg/kg/日の 3 例及び 1000 mg/kg/日の 1 例で流産が認められたが、発生頻度と用量に関連のない変化であり、試験施設における背景値範囲内［0～4 例/群（異常な摂餌量減少の後に発生した流産数：0～3 例/群、正常な摂餌量を示した後の流産数：0～2 例/群）］の発生頻度であった。100 mg/kg/日の流産例 3 例中 1 例及び 1000 mg/kg/日の流産例 1 例では投与期間中に無摂餌を含む著しい摂餌量の低値が認められ、偶発的な摂餌減少に起因した母動物の栄養不良による二次的な変化と考えられた。その他、100 mg/kg/日の流産例 2 例では摂餌量の変化は認められず、ボルノレキサント水和物投与に関係しない自然発生的な流産と考えられた。

胚・胎児では、生存胎児数、性比、着床後死亡率、胎児体重、胎盤及び胎児形態（外表、内臓及び骨格）、骨化進行度にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

以上のことから、母動物の一般毒性、生殖機能及び胚・胎児の発生のいずれに対しても無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.3　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号 4.2.3.5.3-1

ボルノレキサント水和物を 0（対照：0.5 w/v% MC）、100、300 及び 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠雌性 SD ラット（20 例/群）の着床期から離乳までの期間（妊娠 7 日～授乳 20 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に反復経口投与し、妊娠及び授乳期の雌動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響を評価した。検査項目は、母動物の一般状態、体重、摂餌量、分娩観察、剖検及び着床数、出生児の生存率、一般状態、体重、身体的発達（発達指標及び反射）、性成熟、そ

の他の機能検査（オープンフィールド検査及び複式水 T 迷路検査）、生殖機能検査及び剖検とした。

母動物では、いずれの用量でも死亡は認められず、一般状態、体重及び剖検にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。300 mg/kg/日以上で妊娠 8 日に摂餌量の有意な低値が認められたが、一過性の変化であり、体重に影響を及ぼさない軽微な変化であったため、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、妊娠期間、出産率、分娩状態及び哺育状態にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。

出生児において、離乳前では、出生児数、性比、死産児数、出生率、外表異常、出生後 4 日生存率、離乳率、一般状態、体重、身体的発達（発達指標及び反射）及び剖検にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。離乳後では、雌雄ともに一般状態、体重、剖検、性成熟、オープンフィールド検査及び複式水 T 迷路検査にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。また、生殖機能では、交尾率、交配期間、受胎率、黄体数、着床数、着床率、着床前死亡率、着床後死亡率及び生存胚数にボルノレキサント水和物投与の影響は認められなかった。1000 mg/kg/日で、妊娠期間中（妊娠 0～14 日）の体重増加量に有意な増加が認められたが、各体重測定日の値には影響が認められていないことから毒性学的意義のない変化と考えられた。

以上のことから、母動物の一般毒性、生殖機能及び出生児のいずれに対しても無毒性量は 1000 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.7 局所刺激性試験

臨床投与経路が経口であるため、局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 依存性試験

2.6.6.8.1.1 ラットにおける静脈内投与用量設定試験

資料番号 4.2.3.7.4-1（参考）

ラットの静脈内自己投与試験の用量設定に必要な情報を入手するため、ボルノレキサント水和物を静脈内投与したときの一般状態を観察するとともに血漿中未変化体濃度を測定した。投与媒体は、ボルノレキサント水和物の溶解性及び試験実施施設における静脈内自己投与試験での使用実績を考慮して 1 v/v% DMSO/0.1 mol/L HCl/20% SBEβCD 溶液を用いた。

ボルノレキサント水和物を 0.1、0.2、0.7、1 及び 1 mg/kg の用量で雄性 SD ラット（3 例）に 10 分間隔で低い用量から累積投与（累積投与量：0.1、0.3、1、2 及び 3 mg/kg）して、一般状態を観察した。累積投与量として 3 mg/kg まで一般状態に影響は認められなかった。また、ボルノレキサント水和物の 3 mg/kg を単回投与したが、一般状態に影響は認められなかった。

ボルノレキサント水和物の 0.1、0.3 及び 1 mg/kg を単回投与して、血漿中未変化体濃度を測定した。0.1、0.3 及び 1 mg/kg を単回投与したときの血漿中未変化体の C_{max} は、それぞれ 107、502 及び 1320 ng/mL であった。

2.6.6.8.1.2 ラットにおける静脈内自己投与試験

資料番号 4.2.3.7.4-2

ボルノレキサント水和物の強化効果の有無を評価するため、ラットにおける自己投与試験を実施した。ボルノレキサント水和物を 0.003、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/infusion の用量で雄性 SD ラット（7 例）に、高用量から順に 1 用量につき 4 日間ずつ自己投与させて、摂取回数（レバー押し行動）を評価した。最高用量は、1 回摂取により、最大臨床推奨用量（10 mg）の血漿中未変化体の C_{max} 及びラットにおける薬効発現時の血漿中未変化体の C_{max} を上回る曝露が見込まれ、かつ、自己投与が頻回に認められたとしても強い毒性が発現しないと考えられる 0.3 mg/kg/infusion とした。自己投与は、外科的に埋め込んだ静脈カテーテルより、10 回レバーを押すと静脈内に薬液が 1 回摂取（1 mL/kg/infusion、約 0.08 mL/秒）される条件を設定した。

ラットはあらかじめ、陽性対照物質であるケタミン塩酸塩（3 mg/kg/infusion）により自己投与を獲得させ、次に陰性対照物質である媒体（1 v/v%DMSO/0.1 mol/L HCl/20%SBEβCD 溶液）に切り替え、連続 3 日間、20 回以下/日の摂取となることを確認した後、ボルノレキサント水和物を自己投与させた。ボルノレキサント水和物の各用量及び陰性対照の 4 日間の自己投与期間のうち最終 3 日間を判定対象とし、個体ごとの 1 日平均摂取回数及び個体ごとの各日の 1 日摂取回数を測定した。判定基準は、ボルノレキサント水和物のいずれかの用量における 1 日平均摂取回数が陰性対照より多いこと（個体ごとに比較）、かつ該当個体において陰性対照摂取時の 3 日間のうち最大を示した 1 日摂取回数を、ボルノレキサント水和物の 1 日摂取回数が 3 日間連続して超える個体が認められた場合に、ボルノレキサント水和物の強化効果ありとした。

ボルノレキサント水和物の全ての用量において、判定基準を超える摂取回数の増加を示す個体は認められなかった。また、自己投与期間中、レバー押しに影響を与えるような一般状態の変化は認められなかった。

以上のことから、静脈内自己投与法にてボルノレキサント水和物に強化効果は認められず、本薬の臨床使用において精神依存が形成される可能性は低いと判断した。

2.6.6.8.2 代謝物の毒性試験

健康成人を対象としたマスバランス試験（206 試験）において、[^{14}C]TS-142 を単回経口投与したとき、総曝露量に対して 10%以上となる代謝物は認められなかった（2.7.6.4.2.2 項）ことから、代謝物の毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.3　不純物の毒性試験

資料番号 4.2.3.7.6-1（参考）、4.2.3.7.6-2（参考）、4.2.3.7.6-3（参考）、4.2.3.7.6-4（参考）

ボルノレキサント水和物の原薬における潜在的不純物の変異原性を評価するため、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌 WP2*uvrA* の 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の非存在下及び存在下で細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。ボルノレキサント水和物の　不純物Ａ*　及び　不純物Ｂ*　及び　不純物Ｃ*　及び　不純物Ｄ*　の 4 化合物の内、ボルノレキサント水和物の　不純物Ａ*　において遺伝子突然変異誘発作用が認められ、他の 3 化合物では遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった。 不純物Ａ*　は 2.3.S.3.2 項に示す方法で管理する。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.8.4　光安全性試験

資料番号 4.2.3.7.7-1

ボルノレキサント水和物は、紫外可視光吸収スペクトルの評価において吸収が認められたため、ROS assay により、人工太陽光照射時（1 時間）の活性酸素種［superoxide anion（SA）及び singlet oxygen（SO）］の産生を反応性の指標とし、光毒性ポテンシャルの有無を評価した。ボルノレキサント水和物の評価は 200 µmol/L の濃度で実施し、媒体には DMSO、陽性対照物質にはキニーネ塩酸塩二水和物（200 µmol/L）、陰性対照物質にはスリソベンゾン水和物（200 µmol/L）を用いた。

その結果、ボルノレキサント水和物は陰性と判定されたことから、光毒性を有さないと考えられた。

2.6.6.9　考察及び結論

2.6.6.9.1　単回投与毒性

概略の致死量はラットでは雌雄ともに 2000 mg/kg を超える量、イヌでは雌雄ともに 1000 mg/kg を超える量と考えられた。

2.6.6.9.2　反復投与毒性

ラットでは、ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1000 mg/kg/日の用量まで 1 カ月間及び 26 週間反復経口投与したが、いずれの試験においてもボルノレキサント水和物投与に関連した毒性学的意義のある変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日であった。26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量（10 mg）を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 6～35 倍であった。なお、ラットの 1 カ月間反復経口投与毒性試験では、300 mg/kg/日の雄 1 例が投与 21 日の投与前に死亡発見されたが、一般状態、剖検及び病理組織学的検査に著変は認められず、26 週間反復経口投与毒性試験を含めて、より高用量の 1000 mg/kg/日においても死亡が認められなかったことから、ボルノレキサント水和物投与に関連しない偶発的な死亡と判断した。

イヌでは、ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1000 mg/kg/日の投与量まで 1 カ月間、13 週間及び 39 週間反復経口経口投与したが、いずれの試験においてもボルノレキサント水和物投与に関連した毒性学的意義のある変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに 1000 mg/kg/日であった。39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 132～219 倍であった。なお、イヌの 39 週間反復経口投与毒性試験では、300 mg/kg/日の雄 1 例が投与 20 日の投与前に死亡発見されたが、剖検及び病理組織学的検査の結果、投与時に食道あるいは気管を損傷した可能性が考えられたことから、ボルノレキサント水和物投与に関連しない死亡と判断した。

以上、ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1000 mg/kg/日の投与量までラット及びイヌに反復経口投与した結果、臨床曝露と十分に乖離した曝露条件下において毒性変化は認められなかった。

表 2.6.6-26　反復投与毒性試験（無毒性量）と最大臨床推奨用量における血漿中未変化体曝露の比較

動物種	投与期間	無毒性量（mg/kg/日）	C_{max}（ng/mL） a)		$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL） a)		臨床曝露との比較 b)	
			雄	雌	雄	雌	C_{max}	$AUC_{0\text{-}24h}$
ラット	1 カ月	1000	832	4830	8870	46300	3～17	12～64
	26 週	1000	342	2660	4290	25300	1～10	6～35
イヌ	1 カ月	1000	31100	21400	373000	172000	77～111	239～518
	13 週	1000	9460	11800	60100	71200	34～42	83～99
	39 週	1000	19100	11700	158000	94800	42～68	132～219
ヒト	単回 c)	10 mg	279		720 d)			

a) 平均値、反復投与時（ラット及びイヌ）
b) 動物／ヒト比
c) 最終製剤薬物動態試験（304 試験、絶食条件、2.7.6.1 項）
d) $AUC_{0\text{-}\infty}$

2.6.6.9.3　遺伝毒性

ボルノレキサント水和物は、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験及びラットを用いる小核試験において、遺伝毒性を示さなかった。なお、ラットを用いる小核試験（最高用量：2000 mg/kg/日）において、血漿中未変化体濃度は測定していないが、ラット単回経口投与毒性試験（2.6.6.2.1 項）及び反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1 及び 2.6.6.3.2 項）で、それぞれ雌性ラットにおける 2000 mg/kg 及び雌雄ラットにおける 1000 mg/kg/日の全身曝露を確認しており、当該試験においても骨髄への十分な曝露がなされ、小核誘発作用の有無は適正に評価されたと判断した。

2.6.6.9.4　がん原性

ラットでは、雄はボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1500 mg/kg/日の用量まで、雌はヒトへ最大臨床推奨用量（10 mg）を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$

$_{unbound}$の 25 倍を超えると考えられた 300 mg/kg/日の用量まで 24 カ月間反復経口投与した結果、1500 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌の血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h_unbound}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$ の 33 倍及び 42 倍であった（表 2.6.6-27）。

ラットにおいて、1500 mg/kg/日の雄で腫瘍性病変として膵臓の膵島細胞腺腫の発生率の増加が認められた。膵島細胞腺腫はラットの加齢性変化として高頻度に認められる腫瘍であり、雄では雌に比べて発生率が高いこと[1]、薬物投与によりラットの膵島細胞腺腫が誘発される場合は、前がん病変である膵島細胞の過形成の増加を伴っており[2,3]、雌雄いずれも認められること[3]が報告されている。1500 mg/kg/日の雄における膵島細胞腺腫の発生率は直近 5 年間の試験実施施設背景データを超えていたものの、より長期間における施設背景データ及び文献[1]で報告されている発生率の範囲と概ね同程度であった（表 2.6.6-14、表 2.6.6-15）。1500 mg/kg/日の雄より高い血漿中未変化体曝露を示した 100 及び 300 mg/kg/日の雌において膵島細胞の増殖性病変の増加は認められず、さらに、1500 mg/kg/日の雄では前がん病変である膵島細胞の過形成の増加は認められず、膵島細胞腺癌の発生率の増加も伴っていなかった。また、ラットの 26 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2 項）、イヌの 39 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.5 項）及び Tg rasH2 マウスのがん原性試験（2.6.6.5.3 項）においても、膵島細胞への影響を示唆する血中グルコース及び脂質パラメータの変化、並びに病理組織学的変化は認められなかった。これらのことから、1500 mg/kg/日の雄のみで認められた膵島細胞腺腫の発生率の増加は、ボルノレキサント水和物投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、以下の理由からも、ヒトにおいてボルノレキサント水和物に関連した膵島細胞腫瘍が発生する可能性は極めて低いと考えられる。ラットの膵島細胞は高血糖状態などの非遺伝学的要因により増殖が亢進するため、加齢性に腫瘍が発生する[4]。一方で、ヒトの膵島細胞は増殖能及び増殖刺激に対する反応性がラットと異なり著しく低く[5,6]、DNA や染色体の変化といった遺伝学的要因が膵島細胞腫瘍を引き起こすと考えられている[7]。このように、ラットとヒトでは膵島細胞腫瘍の発生機序が異なっており、非遺伝学的要因によって発生するラットの膵島細胞腫瘍はヒトへの外挿性は乏しいことが知られている[8]。ボルノレキサント水和物は遺伝毒性を有さないことから（2.6.6.4 項）、ラットのがん原性試験の雄で発生率の増加が認められた膵島細胞腺腫は、ヒトにおいて発生する可能性は極めて低いと考えられる。さらに、1500 mg/kg/日の雄における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h_unbound}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$ の 33 倍高かった。医薬品のがん原性試験に関するガイドライン［ICH S1B（R1）］では「医薬品が臨床曝露量の 25 倍以上の用量でのみげっ歯類にがん原性陽性を示しても、それはヒトに対しても同様な発がんリスクを示唆するものではないことが ICH において既に同意されている。」と述べられており、ラットの膵島細胞腺腫の発生率の増加が臨床曝露量の 25 倍以上となる用量のみで認められた点からも、当該所見はヒトに対する発がんリスクを示唆するものではないと考えられる。

Tg rasH2 マウスにおいて、ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1500 mg/kg/日の用量まで 26 週間反復経口投与した結果、ボルノレキサント水和物投与に起因し

た腫瘍性病変の誘発は認められなかった。1500 mg/kg/日の雄及び雌における血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h_unbound}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$ の 14 倍及び 37 倍であった。

以上のことから、ヒトの臨床用量における曝露で臓器並びに組織にがんが発現する可能性は極めて低いと考えられた。

表 2.6.6-27　がん原性試験と最大臨床推奨用量における血漿中非結合型未変化体曝露の比較

動物種	投与期間	投与量（mg/kg/日）	$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）[a]		$AUC_{0\text{-}24h_unbound}$（h*ng/mL）[a),b]		臨床曝露（非結合型）との比較[c]	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	24 カ月	30		8380		737		19
		100		18500		1630		41
		300	7750	19000	682	1670	17	42
		1000	4710		414		10	
		1500	14800		1300		33	
Tg rasH2 マウス	26 週間	100	2270	4960	163	357	4	9
		500	7370	12400	531	893	13	23
		1500	7780	20600	560	1480	14	37
ヒト	単回[d]	10 mg	720[e]		39.6[e]			

a) 平均値、最終 TK 測定時（ラット及び Tg rasH2 マウス：26 週時点）
b) 蛋白結合率　［マウス血漿：92.8%、ラット血漿：91.2%、ヒト血漿：94.5%（評価濃度 2 μg/mL、2.6.4.4.2 項）］より算出（有効数字 3 桁で表示）
c) 動物／ヒト比
d) 最終製剤薬物動態試験（304 試験、絶食条件、2.7.6.1 項）
e) $AUC_{0\text{-}\infty}$ 又は $AUC_{0\text{-}\infty_unbound}$

2.6.6.9.5　生殖発生毒性

ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量である 1000 mg/kg/日の用量までラットに投与したが、親動物の一般毒性及び生殖機能、受胎能、初期胚発生、胚・胎児発生、又は出生児に対して毒性学的意義のある変化は認められなかった。妊娠ラットに、ボルノレキサント水和物の 1000 mg/kg/日を反復経口投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量（10 mg）を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 98 倍であった。

ウサギでは、胚・胎児発生に関する本試験において、ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1000 mg/kg/日の用量まで投与したが、親動物の一般毒性及び生殖機能、並びに胚・胎児発生に対して毒性学的意義のある変化は認められなかった。妊娠ウサギに、ボルノレキサント水和物の 1000 mg/kg/日を反復経口投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、ヒトへ最大臨床推奨用量を投与したときの血漿中未変化体の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の 26 倍であった。

なお、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、予備試験で 100、300 及び 1000 mg/kg/日の各 1 例、本試験で 100 mg/kg/日の 3 例及び 1000 mg/kg/日の 1 例で流産が認められた。予備試験では 1000 mg/kg/日で有意な摂餌量の低値が認められ、300 mg/kg/日以上で著しい摂餌量の低値を示した母動物では栄養不良による二次的な流産が認められ、当該試験の結果からはボルノレキサント水和物と摂餌量低値に伴う流産との関連が否定できなかった。しかしながら、同用量で実施した

本試験では摂餌量に有意な変化は認められず、ボルノレキサント水和物はウサギの摂餌量に影響を与えなかった。妊娠ウサギにおける摂餌量低下に起因した流産は、自然発生として認められることが試験施設の背景データからも確認されている。予備試験で認められた摂餌量低値を伴う流産については、自然発生として認められる発生頻度と考えられたため、ボルノレキサント水和物投与に関連しない偶発的な変化であったと判断した。本試験で認められた流産についても、発生頻度に用量との関連が認められていないことから、ボルノレキサント水和物投与に関連しない偶発的な摂餌量低下による流産あるいは自然発生的な流産と考えられた。したがって、ボルノレキサント水和物投与による妊娠維持への影響はないと考えられた。また、同予備試験において、1000 mg/kg/日の用量で胎児体重及び骨化数（仙尾椎骨及び中手骨）の低値傾向が認められたが、いずれも本試験では認められなかったこと、ラットで同様の変化が認められていないことから、ボルノレキサント水和物投与による胎児成長への影響はないと考えられた。

以上、ボルノレキサント水和物をガイドライン上の限界量とされる 1000 mg/kg/日の用量までラット及びウサギに反復経口投与した結果、最大臨床推奨用量における曝露と十分に乖離した曝露条件下において生殖発生機能に与える影響は認められなかった。

2.6.6.9.6 依存性

ラットにおける自己投与試験では、1 回の摂取により、ボルノレキサント水和物が 0.003、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg/infusion の用量で投与される条件において、レバー押し行動（自己摂取）に対する強化効果の有無を評価した。その結果、いずれの用量においても摂取回数の増加を示す個体は認められず、ボルノレキサント水和物は強化効果を示さなかった。最高用量である 0.3 mg/kg/infusion を 1 回摂取したときの血漿中未変化体の C_{max} は 502 ng/mL であり、ヒトへ最大臨床推奨用量（10 mg）を投与したときの血漿中未変化体の C_{max}（279 ng/mL、2.7.6.1 項）の約 2 倍に相当し、かつ、ラットにおける薬効発現時の血漿中未変化体の C_{max}（19.1 ng/mL、2.6.4.3.2.1(2)項）を上回る曝露量であったことから、当該試験においてボルノレキサント水和物の強化効果の有無は適切な曝露条件のもとで評価されたと考えられた。

また、ラットにおける中枢神経系への影響（2.6.2.4.1.1 項）、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験の一般状態において、精神依存性を示唆する所見は認められなかった。また、反復投与毒性試験の回復期間において、退薬症状を示唆する一般状態及び体重の変化は認められなかった。反復投与毒性試験において、ラット及びイヌのいずれも TK 測定においてボルノレキサント水和物の蓄積性を示唆する変化は認められなかった。

以上、ボルノレキサント水和物はラットにおける自己投与試験において強化効果を示さず、安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において依存性に関連した知見を認めないことから、本薬が臨床使用において依存性及び薬物乱用のリスクを有する可能性は低いと考えられた。

2.6.6.9.7 光安全性

ボルノレキサント水和物の光毒性ポテンシャルを ROS assay により評価した結果、陰性と判定されたことから、光毒性を有さないと考えられた。

2.6.6.9.8 結論

ボルノレキサント水和物は単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、依存性試験及び光安全性試験のいずれの試験においても毒性学的意義のある変化を認めず、非臨床安全性評価において良好な安全性プロファイルを示した。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.6.11 参考文献

[1] 岩田聖, 前川昭彦, 土谷稔, 原田孝則. 各論Ⅱ　第2章　ラットの背景病変. In: 日本毒性病理学会, editors. 新毒性病理組織学. 初版. 東京都: 西村書店; 2017年. p. 705-724.

[2] Imazawa T, Nishikawa A, Shibutani M, Ogasawara H, Furukawa F, Ikeda T, et al. Induction of pancreatic islet cell tumors in rats by repeated intravenous administration of 4-hydroxyaminoquinoline 1-oxide. Toxicol Pathol. 2001; 29(3): 320-7.

[3] Zwicker GM, Eyster RC. Chronic effects of corticosteroid oral treatment in rats on blood glucose and serum insulin levels, pancreatic islet morphology, and immunostaining characteristics. Toxicol Pathol. 1993; 21(5): 502-8.

[4] Dillberger JE. Age-related pancreatic islet changes in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol. 1994; 22(1): 48-55.

[5] Kulkarni RN, Mizrachi EB, Ocana AG, Stewart AF. Human β-cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map. Diabetes. 2012; 61(9): 2205-13.

[6] Linnemann AK, Baan M, Davis DB. Pancreatic β-cell proliferation in obesity. Adv Nutr. 2014; 5(3): 278-88.

[7] Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. Chin J Cancer. 2013; 32(6): 312-24.

[8] Rosol TJ, Brändli-Baiocco A, Hoenerhoff MJ, Vahle JL. Endocrine system. In: Haschek WM, Rousseaux CG, Wallig MA, Bolon B, editors. HASCHEK AND ROUSSEAUX'S HANDBOOK OF TOXICOLOGIC PATHOLOGY Volume Ⅳ: Toxicologic Pathology of Organ Systems. 4th ed. MA, United States: Academic Press; 2024. p. 596-606.

ボルズィ錠 2.5mg
ボルズィ錠 5mg
ボルズィ錠 10mg

CTD 第 2 部

2.6.7 毒性試験概要表

大正製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 12
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧 22
2.6.7.5 単回投与毒性試験 24
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 25
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 27
2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験 44
2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験 49
2.6.7.10 がん原性試験 50
2.6.7.11 生殖毒性発生試験：重要な試験以外の試験 59
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 60
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 62
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験 74
2.6.7.15 局所刺激性試験 78
2.6.7.16 その他の毒性試験 79

略号一覧

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）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	AUC from time 0 to 24 hours	投与後 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC extrapolated to infinity	無限大（∞）時間までの AUC
AUCτ	AUC during a dosing interval (τ)	投与後 0 時間から投与間隔時間までの AUC
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
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に関する省令
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IME	immature erythrocyte	幼若赤血球
0.5w/v% MC	0.5w/v% methylcellulose 400 solution	0.5w/v%メチルセルロース 400 水溶液
MNIME	micronucleated immature erythrocyte	小核を有する幼若赤血球
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SBEβCD	sulfobutyl ether β-cyclodextrin	—
SD	Sprague Dawley	—
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tg rasH2	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	—
UVB	ultraviolet B	紫外線 B

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a),b),c)]	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	単回	2000 mg/kg	非適用	大正製薬	T10075	4.2.3.1-1（参考）
	イヌ /ビーグル	経口/ 0.5w/v% MC	単回	25、123、300 mg/kg	非適用	大正製薬	T30132	4.2.3.1-2（参考）
反復投与毒性試験	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	7日間	0、100、300、1000	非適用	大正製薬	T20181	4.2.3.2-1（参考）
	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	1カ月間	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]108	4.2.3.2-2
	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	26週間	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]8534	4.2.3.2-3
	イヌ /ビーグル	経口/ 0.5w/v% MC	7日間	0、10、60、300	非適用	[redacted]	[redacted]146	4.2.3.2-4（参考）
	イヌ /ビーグル	経口/ 0.5w/v% MC	1カ月間	0、60、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]109	4.2.3.2-5
	イヌ /ビーグル	経口/ 0.5w/v% MC	13週間	0、60、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]8535	4.2.3.2-6
	イヌ /ビーグル	経口/ 0.5w/v% MC	39週間	0、60、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]8751	4.2.3.2-7

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a),b),c)]	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
遺伝毒性試験	*Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*	*in vitro*	－	代謝活性化系非存在下： 0、39.1～5000 µg/plate 代謝活性化系存在下： 0、39.1～5000 µg/plate	適用	[redacted] d)	[redacted]0444	4.2.3.3.1-1
	チャイニーズハムスター肺由来細胞	*in vitro*	－	短時間処理： 代謝活性化系非存在下： 0、56～448 µg/mL 代謝活性化系存在下： 0、56～448 µg/mL 長時間処理： 0、12.5～350 µg/mL	適用	[redacted] d)	[redacted]0445	4.2.3.3.1-2
	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	7日間	0、100、300、1000	非適用	大正製薬	T20181	4.2.3.2-1（参考）
	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	2日間	0、500、1000、2000	適用	[redacted]	[redacted]113	4.2.3.3.2-1
がん原性試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	24カ月間	雄 0、300、1000、1500 雌 0、30、100、300	適用	[redacted]	[redacted]8815	4.2.3.4.1-1
	マウス/C57BL/6J	経口/0.5w/v% MC	7日間	0、500、1500	非適用	大正製薬	T20198	4.2.3.4.2-1（参考）
	マウス/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	経口/0.5w/v% MC	4週間	0、100、500、1500	適用	[redacted]	[redacted]8634	4.2.3.4.2-2（参考）
	マウス/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	経口/0.5w/v% MC	26週間	0、100、500、1500	適用	[redacted]	[redacted]8816	4.2.3.4.2-3

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a),b),c)]	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
生殖発生毒性試験	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	雄：交配前2週間～剖検前日 雌：交配前2週間～妊娠7日	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]1259	4.2.3.5.1-1
	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	妊娠7～17日	0、100、300、1000	適用	大正製薬	T40064	4.2.3.5.2-1
	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	妊娠7～17日	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]1258	4.2.3.5.2-2
	ウサギ /Kbl:NZW	経口/ 0.5w/v% MC	13日間	0、100、300、1000	非適用	[redacted]	[redacted]555	4.2.3.5.2-3（参考）
	ウサギ /Kbl:NZW	経口/ 0.5w/v% MC	妊娠6～18日	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]556	4.2.3.5.2-4
	ウサギ /Kbl:NZW	経口/ 0.5w/v% MC	妊娠7～19日	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]154	4.2.3.5.2-5
	ラット /Crl:CD(SD)	経口/ 0.5w/v% MC	妊娠7日～授乳20日	0、100、300、1000	適用	[redacted]	[redacted]1290	4.2.3.5.3-1

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a),b),c)]	GLP適用	実施施設	試験番号	資料番号
その他の毒性試験								
依存性試験	ラット /Crl:CD(SD)	静脈内（1 v/v% DMSO/ 0.1 mol/L HCl/ 20%SBEβCD 溶液）	1 日	累積投与（10 分間隔）：0.1、0.2、0.7、1、1 mg/kg（累積投与量：0.1、0.3、1、2、3 mg/kg） 単回投与：3 mg/kg 単回投与（TK）：0.1、0.3、1 mg/kg	非適用	[redacted]	[redacted]127	4.2.3.7.4-1（参考）
	ラット /Crl:CD(SD)	静脈内（1 v/v% DMSO/ 0.1 mol/L HCl/ 20%SBEβCD 溶液）	4 日間/各用量	0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg/infusion（自己投与、高用量から順に投与）	適用	[redacted]	[redacted]128	4.2.3.7.4-2
光安全性試験	－	*in chemico*（ROS assay）	－	200 µmol/L	適用	大正製薬	T72210	4.2.3.7.7-1

a) “mg/kg/日”以外の場合は表中に単位を記載
b) ボルノレキサント（無水物）としての濃度及び投与量で表記
c) 反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の下線は無毒性量を示す。
d) [redacted]

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：不純物Ａ＊

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	濃度（μg / plate）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
不純物の毒性試験	*Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*	*in vitro*	－	代謝活性化系非存在下： 0、156～5000 代謝活性化系存在下： 0、156～5000 （TA100：39.1～5000）	非適用 （安衛法 GLP）	大正製薬	T60263	4.2.3.7.6-1 （参考）

被験物質：不純物Ｂ＊

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	濃度（μg / plate）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
不純物の毒性試験	*Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*	*in vitro*	－	代謝活性化系非存在下： 0、156～5000 代謝活性化系存在下： 0、156～5000	非適用 （安衛法 GLP）	[redacted]	[redacted]0042	4.2.3.7.6-2 （参考）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：不純物Ｃ＊

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	濃度（μg / plate）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
不純物の毒性試験	*Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*	*in vitro*	－	代謝活性化系非存在下： 0、156～5000 （TA100、TA1535、TA1537：39.1～1250） 代謝活性化系存在下： 0、156～5000	非適用 （安衛法 GLP）	[redacted]	[redacted]0043	4.2.3.7.6-3 （参考）

被験物質：不純物Ｄ＊

試験の種類	動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	濃度（μg / plate）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
不純物の毒性試験	*Salmonella typhimurium* *Escherichia coli*	*in vitro*	－	代謝活性化系非存在下： 0、156～5000 （TA1537：9.77～313） （TA100、TA1535：39.1～1250） 代謝活性化系存在下： 0、156～5000	非適用 （安衛法 GLP）	[redacted]	[redacted]0044	4.2.3.7.6-4 （参考）

＊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：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	試験系	投与方法/媒体	投与量（mg/kg/日）[a),b)]	GLP適用	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験						
単回投与試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	2000 mg/kg	非適用	T10075	4.2.3.1-1（参考）
単回投与試験	イヌ/ビーグル	経口/0.5w/v% MC	25、123、300 mg/kg	非適用	T30132	4.2.3.1-2（参考）
反復投与毒性試験						
7日間反復投与毒性試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	0、100、300、1000	非適用	T20181	4.2.3.2-1（参考）
1カ月間反復投与毒性試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	0、100、300、1000	適用	[redacted]108	4.2.3.2-2
26週間反復投与毒性試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	0、100、300、1000	適用	[redacted]8534	4.2.3.2-3
7日間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	経口/0.5w/v% MC	0、10、60、300	非適用	[redacted]146	4.2.3.2-4（参考）
1カ月間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	経口/0.5w/v% MC	0、60、300、1000	適用	[redacted]109	4.2.3.2-5
13週間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	経口/0.5w/v% MC	0、60、300、1000	適用	[redacted]8535	4.2.3.2-6
39週間反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	経口/0.5w/v% MC	0、60、300、1000	適用	[redacted]8751	4.2.3.2-7
長期がん原性試験						
24カ月間がん原性試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	雄 0、300、1000、1500 雌 0、30、100、300	適用	[redacted]8815	4.2.3.4.1-1
短期発がん性試験（用量設定試験を含む）						
7日間反復投与毒性試験	マウス/C57BL/6J	経口/0.5w/v% MC	0、500、1500	非適用	T20198	4.2.3.4.2-1（参考）
4週間反復投与毒性試験	マウス/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	経口/0.5w/v% MC	0、100、500、1500	適用	[redacted]8634	4.2.3.4.2-2（参考）
26週間がん原性試験	マウス/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic	経口/0.5w/v% MC	0、100、500、1500	適用	[redacted]8816	4.2.3.4.2-3
生殖発生毒性試験						
胚・胎児発生に関する予備試験	ラット/Crl:CD(SD)	経口/0.5w/v% MC	0、100、300、1000	適用	T40064	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生に関する予備試験	ウサギ/Kbl:NZW	経口/0.5w/v% MC	0、100、300、1000	適用	[redacted]556	4.2.3.5.2-4

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

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類	試験系	投与方法/ 媒体	投与量（mg/kg/日）[a),b)]	GLP 適用	試験番号	資料番号
その他の毒性試験						
依存性試験	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内 （1 v/v%DMSO/ 0.1 mol/L HCl/ 20%SBEβCD 溶液）	0.1、0.3、1 mg/kg	非適用	[redacted]127	4.2.3.7.4-1 （参考）

a) “mg/kg/日”以外の場合は表中に単位を記載
b) ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）

被験物質：ボルノレキサント水和物

血漿中未変化体の AUC（h*ng/mL）								
1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
10					16000 [j]	18100 [j]		
25					37500 [i]	20100 [i]		
30				8380 ± 2570 [h]				
60					20800 [j] 80200 ± 8320 [k] 37300 ± 2400 [l] 49000 ± 4200 [m]	30200 [j] 43100 ± 23000 [k] 27800 ± 9500 [l] 60700 ± 42700 [m]		
100	1160 [b] 2270 [c]	4000 [b] 4960 [c]	4390 ± 1310 [e] 1870 ± 862 [f] 2020 ± 250 [g]	24600 ± 7830 [e] 12500 ± 4370 [f] 10400 ± 3400 [g] 18500 ± 12600 [h] 17400 ± 2700 [n]			3190 ± 700 [o]	
123					55500 [i]	28800 [i]		10 mg/日投与 720 ± 237 [p]
300			3530 ± 2890 [e] 5260 ± 5420 [f] 3240 ± 460 [g] 7750 ± 3640 [h]	64200 ± 29000 [e] 27500 ± 8660 [f] 11600 ± 6300 [g] 19000 ± 1800 [h] 25800 ± 1500 [n]	40500 [i] 53800 [j] 110000 ± 41500 [k] 58500 ± 18400 [l] 43200 ± 15900 [m]	43500 [i] 38700 [j] 106000 ± 74000 [k] 105000 ± 109000 [l] 90100 ± 42800 [m]	12600 ± 4000 [o]	
500	49200 [a] 4950 [b] 7370 [c]	32500 [a] 7630 [b] 12400 [c]						
1000			12600 ± 4190 [e] 8870 ± 1490 [f] 4290 ± 2540 [g] 4710 ± 3920 [h]	101000 ± 46500 [e] 46300 ± 13400 [f] 25300 ± 2800 [g] 70400 ± 9700 [n]	373000 ± 265000 [k] 60100 ± 27200 [l] 158000 ± 83000 [m]	172000 ± 77900 [k] 71200 ± 34800 [l] 94800 ± 28500 [m]	18600 ± 2000 [o]	
1500	15600 [a] 6800 [b] 7780 [c]	36700 [a] 13300 [b] 20600 [c]	14800 ± 5200 [h]					

2.6.7.3.1　トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

血漿中未変化体の AUC（h*ng/mL）								
1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
2000				200000 [d)]				

2.6.7.3.1 トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

血漿中 M1 の AUC（h*ng/mL）								
1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
10								10 mg/日投与 103 ± 30.9 [q)]
25								
30				8920 ± 940 [h)]				
60					30100 ± 3800 [k)] 26400 ± 5000 [l)] 29200 ± 9300 [m)]	17200 ± 12100 [k)] 12100 ± 6000 [l)] 25800 ± 14500 [m)]		
100	631 [b)]	2090 [b)]	2770 ± 1030 [f)] 2260 ± 900 [g)]	16200 ± 5820 [f)] 13400 ± 3400 [g)] 29100 ± 12100 [h)] 28300 ± 7100 [n)]			6970 ± 260 [o)]	
123								
300			7270 ± 7390 [f)] 3160 ± 340 [g)] 7240 ± 2480 [h)]	27200 ± 3980 [f)] 19100 ± 6100 [g)] 24900 ± 5400 [h)] 31900 ± 3800 [n)]	39600 ± 10300 [k)] 26000 ± 11000 [l)] 29000 ± 18600 [m)]	44300 ± 25900 [k)] 49300 ± 45800 [l)] 28500 ± 9200 [m)]	13800 ± 4700 [o)]	
500	10500 [a)] 2250 [b)]	12300 [a)] 3410 [b)]						
1000			10100 ± 2910 [f)] 4110 ± 1580 [g)] 4250 ± 2610 [h)]	57400 ± 10600 [f)] 28300 ± 9400 [g)] 74200 ± 900 [n)]	102000 ± 74700 [k)] 24400 ± 10600 [l)] 59300 ± 26200 [m)]	63400 ± 26000 [k)] 35000 ± 20800 [l)] 44100 ± 14200 [m)]	15100 ± 3600 [o)]	
1500	7820 [a)] 2870 [b)]	17700 [a)] 5360 [b)]	11900 ± 3800 [h)]					
2000								

2.6.7.3.1　トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

血漿中 M3 の AUC（h*ng/mL）								
1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
10								10 mg/日投与 344 ± 97.0 [p]
25								
30				2780 ± 1080 [h]				
60					4740 ± 550 [m]	5830 ± 3850 [m]		
100				5710 ± 4360 [h]				
123								
300			2510 ± 730 [h]	6100 ± 1400 [h]	4570 ± 1550 [m]	10500 ± 6200 [m]		
500								
1000			1800 ± 1080 [h]		23300 ± 18400 [m]	10200 ± 5300 [m]		
1500			4470 ± 1190 [h]					
2000								

ボルノレキサント（無水物）としての投与量を表記
AUC はマウス、ラット、イヌ及びウサギについては $AUC_{0\text{-}24h}$、ヒトについては $AUC_{0\text{-}\infty}$（未変化体及び M3）及び AUC_{τ}（M1）を記載
平均値±標準偏差、引用した資料に標準偏差の記載のないものは平均値（マウス、ラット単回及びイヌ 7 日間試験）又は個体値（イヌ単回試験）
空欄は測定データなし

a) マウスにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（試験番号　T20198、2.6.7.10.2 項）最終投与日
b) Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号　[redacted]8634、2.6.7.10.3 項）　投与 4 週（投与最終週）
c) Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験（試験番号　[redacted]8816、2.6.7.10.4 項）　投与 26 週（投与最終週）
d) ラットにおける単回経口投与毒性試験（試験番号　T10075、2.6.7.5 項）単回投与日
e) ラットにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（試験番号　T20181、2.6.7.6 項）最終投与日
f) ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（試験番号　[redacted]108、2.6.7.7.1 項）　最終投与日
g) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号　[redacted]8534、2.6.7.7.2 項）　投与 26 週（投与最終週）
h) ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験（試験番号　[redacted]8815、2.6.7.10.1 項）投与 26 週
i) イヌにおける単回経口投与毒性試験（試験番号　T30132、2.6.7.5 項）　単回投与日
j) イヌにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（試験番号　[redacted]146、2.6.7.6 項）　最終投与日
k) イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（試験番号　[redacted]109、2.6.7.7.3 項）　最終投与日
l) イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号　[redacted]8535、2.6.7.7.4 項）　最終投与日
m) イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号　[redacted]8751、2.6.7.7.5 項）　最終投与日

2.6.7.3.1　トキシコキネティクス試験成績の一覧（AUC）（続き）

n) ラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験（試験番号　T40064、2.6.7.13.1 項）　妊娠 17 日（最終投与日）
o) ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験（試験番号　[redacted]556、2.6.7.13.3 項）　妊娠 18 日（最終投与日）
p) ヒト、10 mg（最終製剤薬物動態試験、304 試験、絶食条件、2.7.6.1 項）　単回
q) ヒト、10 mg（第 I 相反復投与試験、102 試験、就寝前投与、2.7.6.3 項）　7 日目

2.6.7.3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）

被験物質：ボルノレキサント水和物

血漿中未変化体の C_{max}（ng/mL）								
1日投与量	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.1			107 ± 72 [p]					
0.3			502 ± 51 [p]					
1			1320 ± 40 [p]					
10					4930 [j]	4030 [j]		
25					6340 [i]	3170 [i]		
30				1390 ± 440 [h]				
60					3660 [j] 14000 ± 2470 [k] 6990 ± 1880 [l] 8260 ± 1140 [m]	6160 [j] 9760 ± 6670 [k] 4110 ± 1370 [l] 8140 ± 4500 [m]		
100	336 [b] 658 [c]	539 [b] 1100 [c]	817 ± 376 [e] 318 ± 129 [f] 180 ± 58 [g]	4820 ± 1680 [e] 2220 ± 471 [f] 996 ± 319 [g] 2060 ± 740 [h] 2540 ± 600 [n]			432 ± 143 [o]	10 mg/日投与 279 ± 96.7 [q]
123					5020 [i]	4650 [i]		
300			390 ± 238 [e] 791 ± 770 [f] 307 ± 84 [g] 578 ± 292 [h]	6560 ± 1440 [e] 4700 ± 1310 [f] 1830 ± 550 [g] 1860 ± 250 [h] 3860 ± 1010 [n]	5870 [i] 9390 [j] 17500 ± 1130 [k] 9500 ± 1460 [l] 7930 ± 2600 [m]	9980 [i] 11200 [j] 16000 ± 2550 [k] 8990 ± 4340 [l] 10500 ± 3000 [m]	1070 ± 80 [o]	
500	9060 [a] 765 [b] 1500 [c]	10300 [a] 1240 [b] 1950 [c]						
1000			1230 ± 507 [e] 832 ± 113 [f] 342 ± 147 [g] 424 ± 358 [h]	8270 ± 2160 [e] 4830 ± 719 [f] 2660 ± 280 [g] 7240 ± 430 [n]	31100 ± 15000 [k] 9460 ± 2740 [l] 19100 ± 7700 [m]	21400 ± 7450 [k] 11800 ± 5100 [l] 11700 ± 2800 [m]	1240 ± 170 [o]	

2.6.7.3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

血漿中未変化体の C_{max}（ng/mL）								
1 日投与量 (mg/kg)	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
1500	3860 [a)] 1080 [b)] 1920 [c)]	9110 [a)] 2050 [b)] 3000 [c)]	1180 ± 450 [h)]					
2000				18100 [d)]				

2.6.7.3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

血漿中 M1 の C_{max}（ng/mL）								
1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.1								10 mg/日投与 13.5 ± 1.72 [r)]
0.3								
1								
10								
25								
30				1270 ± 230 [h)]				
60					3020 ± 403 [k)] 2310 ± 460 [l)] 2500 ± 730 [m)]	2210 ± 1980 [k)] 1000 ± 250 [l)] 2140 ± 1040 [m)]		
100	201 [b)]	309 [b)]	557 ± 82.7 [f)] 240 ± 11 [g)]	2520 ± 757 [f)] 1040 ± 200 [g)] 2860 ± 900 [h)] 3470 ± 1040 [n)]			882 ± 135 [o)]	
123								
300			1230 ± 987 [f)] 386 ± 121 [g)] 615 ± 136 [h)]	3750 ± 337 [f)] 2300 ± 670 [g)] 2270 ± 720 [h)] 3740 ± 670 [n)]	3680 ± 356 [k)] 2520 ± 910 [l)] 3150 ± 1820 [m)]	3670 ± 588 [k)] 3490 ± 2500 [l)] 2160 ± 670 [m)]	1020 ± 60 [o)]	
500	1310 [a)] 399 [b)]	2550 [a)] 445 [b)]						
1000			1110 ± 264 [f)] 422 ± 31 [g)] 397 ± 268 [h)]	5410 ± 1090 [f)] 2850 ± 600 [g)] 7210 ± 160 [n)]	7510 ± 4570 [k)] 2550 ± 910 [l)] 5100 ± 2010 [m)]	5770 ± 1520 [k)] 3450 ± 1720 [l)] 3710 ± 1100 [m)]	928 ± 128 [o)]	
1500	1620 [a)] 518 [b)]	2990 [a)] 964 [b)]	948 ± 323 [h)]					
2000								

2.6.7.3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

血漿中 M3 の C_{max}（ng/mL）								
1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌	
0.1								10 mg/日投与 52.9 ± 14.3 q)
0.3								
1								
10								
25								
30				334 ± 41 h)				
60					372 ± 75 m)	439 ± 260 m)		
100				531 ± 321 h)				
123								
300			185 ± 52 h)	493 ± 114 h)	366 ± 142 m)	675 ± 361 m)		
500								
1000			156 ± 100 h)		1450 ± 1110 m)	691 ± 386 m)		
1500			314 ± 93 h)					
2000								

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
平均値±標準偏差、引用した資料に標準偏差の記載のないものは平均値（マウス、ラット単回及びイヌ 7 日間試験）又は個体値（イヌ単回試験）
空欄は測定データなし

a) マウスにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（試験番号　T20198、2.6.7.10.2 項）最終投与日
b) Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（試験番号　[redacted]8634、2.6.7.10.3 項）　投与 4 週（投与最終週）
c) Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験（試験番号　[redacted]8816、2.6.7.10.4 項）　投与 26 週（投与最終週）
d) ラットにおける単回経口投与毒性試験（試験番号　T10075、2.6.7.5 項）単回投与日
e) ラットにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（試験番号　T20181、2.6.7.6 項）最終投与日
f) ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（試験番号　[redacted]108、2.6.7.7.1 項）　最終投与日
g) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号　[redacted]8534、2.6.7.7.2 項）　投与 26 週（投与最終週）
h) ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験（試験番号　[redacted]8815、2.6.7.10.1 項）投与 26 週
i) イヌにおける単回経口投与毒性試験（試験番号　T30132、2.6.7.5 項）　単回投与日
j) イヌにおける 7 日間反復経口投与毒性試験（試験番号　[redacted]146、2.6.7.6 項）　最終投与日
k) イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（試験番号　[redacted]109、2.6.7.7.3 項）　最終投与日
l) イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号　[redacted]8535、2.6.7.7.4 項）　最終投与日

2.6.7.3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（C_{max}）（続き）

m) イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（試験番号 [redacted]8751、2.6.7.7.5 項）　最終投与日
n) ラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験（試験番号 T40064、2.6.7.13.1 項）　妊娠 17 日（最終投与日）
o) ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験（試験番号 [redacted]556、2.6.7.13.3 項）　妊娠 18 日（最終投与日）
p) ラットにおける静脈内による自己投与用量設定試験（試験番号 [redacted]127、2.6.7.16.1 項）　単回投与日
q) ヒト、10 mg（最終製剤薬物動態試験、304 試験、絶食条件、2.7.6.1 項）　単回
r) ヒト、10 mg（第 I 相反復投与試験、102 試験、就寝前投与、2.7.6.3 項）　7 日目

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧

被験物質：ボルノレキサント水和物

ロット番号	含量（%）	規格設定された類縁物質（%）		試験番号	試験の種類
		個々	総量		
申請規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]				T10075	ラットにおける単回経口投与毒性試験
				T30132	イヌにおける単回経口投与毒性試験
				T20181	ラットにおける 7 日間反復経口投与毒性試験
[redacted]				[redacted]146	イヌにおける 7 日間反復経口投与毒性試験
[redacted]				[redacted]08	ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
				[redacted]09	イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験
				T20198	マウスにおける 7 日間反復経口投与毒性試験
				[redacted]555	ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験
				T40064	ラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験
				[redacted]556	ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する予備試験
				[redacted]0444	細菌を用いる復帰突然変異試験
				[redacted]0445	哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験
				[redacted]113	ラットを用いる小核試験
				T72210	ROS assay
[redacted]				[redacted]8535	イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験
				[redacted]8634	Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験
				[redacted]127	ラットにおける静脈内による自己投与用量設定試験
				[redacted]128	ラットにおける静脈内による自己投与試験
[redacted]				[redacted]8534	ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験
[redacted]				[redacted]8751	イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験
				[redacted]8816	Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験
				[redacted]8815	ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験
				[redacted]1259	ラットにおける経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
				[redacted]1258	ラットにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験
				[redacted]154	ウサギにおける経口投与による胚・胎児発生に関する試験
[redacted]				[redacted]8815	ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）一覧（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

ロット番号	含量（%）	規格設定された類縁物質（%）		試験番号	試験の種類
		個々	総量		
申請規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]8815	ラットにおける 24 カ月間反復経口投与がん原性試験
				[redacted]1290	ラットにおける経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

類縁物質（%）の個々：最大の類縁物質の量を記載
NA：該当データなし

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

<table>
<tr><th>動物種/
系統</th><th>投与方法
（媒体）</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の
動物数</th><th>概略の致死量
（mg/kg）</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>ラット
/Crl:CD(SD)</td><td>経口
（0.5w/v%
MC）</td><td>2000</td><td>雌 2</td><td>＞2000</td><td>被験物質投与の影響は認められなかった。

＜血漿中未変化体曝露＞
<table><tr><th>投与量
(mg/kg)</th><th>C_{max}
(ng/mL)</th><th>AUC_{0-24h}
(h*ng/mL)</th></tr><tr><td>2000</td><td>18100</td><td>200000</td></tr></table></td><td>T10075</td><td>4.2.3.1-1
（参考）</td></tr>
<tr><td>イヌ
/ビーグル</td><td>経口
（0.5w/v%
MC）</td><td>25、123、
300</td><td>雄 1
雌 1</td><td>＞300</td><td>死亡例及び瀕死剖検例なし
≧25 mg/kg：傾眠（雌雄）
≧123 mg/kg：検体様物混入便（雌）

＜血漿中未変化体曝露＞
C_{max} 及び AUC_{0-24h} は雄において用量に応じた増加は認められなかったが、雌では用量の増加に伴い、曝露の増加が認められた。明らかな性差は認められなかった。
<table><tr><th>性</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>C_{max}
(ng/mL)</th><th>AUC_{0-24h}
(h*ng/mL)</th></tr><tr><td rowspan="3">雄</td><td>25</td><td>6340</td><td>37500</td></tr><tr><td>123</td><td>5020</td><td>55500</td></tr><tr><td>300</td><td>5870</td><td>40500</td></tr><tr><td rowspan="3">雌</td><td>25</td><td>3170</td><td>20100</td></tr><tr><td>123</td><td>4650</td><td>28800</td></tr><tr><td>300</td><td>9980</td><td>43500</td></tr></table></td><td>T30132</td><td>4.2.3.1-2
（参考）</td></tr>
</table>

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は、ラットは平均値、イヌは個体値を記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

<table>
<tr><th>動物種/
系統</th><th>投与方法
（媒体）</th><th>投与
期間</th><th>投与量
（mg/kg/
日）</th><th>性別及び
一群の
動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>ラット
/Crl:CD(SD)</td><td>経口
（0.5w/v
％ MC）</td><td>7 日間</td><td>0、100、
300、1000</td><td>雄 4
雌 4</td><td>被験物質投与の影響は認められなかった。
剖検日に骨髄を用いた小核試験を実施し、小核誘発作用は認められなかった。

＜血漿中未変化体曝露＞
C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、雌では用量の増加に伴い、曝露の増加が認められたが、雄では 100 及び 300 mg/kg/日の間で増加は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、反復投与により減少する傾向が認められ、いずれの投与量においても雄よりも雌で高値を示した。
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量
(mg/kg/
日)</th><th colspan="2">C_{max}
(ng/mL)</th><th colspan="2">$AUC_{0\text{-}24h}$
(h*ng/mL)</th></tr>
<tr><th>初回</th><th>最終</th><th>初回</th><th>最終</th></tr>
<tr><td rowspan="3">雄</td><td>100</td><td>870</td><td>817</td><td>5910</td><td>4390</td></tr>
<tr><td>300</td><td>673</td><td>390</td><td>5990</td><td>3530</td></tr>
<tr><td>1000</td><td>1940</td><td>1230</td><td>22500</td><td>12600</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>100</td><td>5870</td><td>4820</td><td>32700</td><td>24600</td></tr>
<tr><td>300</td><td>8700</td><td>6560</td><td>96800</td><td>64200</td></tr>
<tr><td>1000</td><td>17000</td><td>8270</td><td>160000</td><td>101000</td></tr>
</table>
</td><td>T20181</td><td>4.2.3.2-1
（参考）</td></tr>
</table>

投与量はボルノレキサント（無水物）
血漿中曝露は平均値を記載

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物

<table>
<tr><th>動物種/
系統</th><th>投与方法
（媒体）</th><th>投与
期間</th><th>投与量
（mg/kg/
日）</th><th>性別及び
一群の
動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>イヌ
/ビーグル</td><td>経口
（0.5w/v
％ MC）</td><td>7 日間</td><td>0、10、
60、300</td><td>雄 2
雌 2</td><td>死亡例は認められなかった。
≧10 mg/kg/日：傾眠（雌雄）
300 mg/kg/日：白色物を含む正常便（雌雄）

体重、摂餌量、摂水量、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、器官重量、病理組織学的検査に被験物質投与による影響は認められなかった。

＜血漿中未変化体曝露＞
C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は用量の増加に伴って、用量比以下の増加が認められた。反復投与及び性差の影響は認められなかった。
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量
(mg/kg/
日)</th><th colspan="2">C_{max}
(ng/mL)</th><th colspan="2">$AUC_{0\text{-}24h}$
(h*ng/mL)</th></tr>
<tr><th>初回</th><th>最終</th><th>初回</th><th>最終</th></tr>
<tr><td rowspan="3">雄</td><td>10</td><td>4950</td><td>4930</td><td>15500</td><td>16000</td></tr>
<tr><td>60</td><td>3340</td><td>3660</td><td>16100</td><td>20800</td></tr>
<tr><td>300</td><td>12300</td><td>9390</td><td>45100</td><td>53800</td></tr>
<tr><td rowspan="3">雌</td><td>10</td><td>3900</td><td>4030</td><td>17300</td><td>18100</td></tr>
<tr><td>60</td><td>7480</td><td>6160</td><td>29500</td><td>30200</td></tr>
<tr><td>300</td><td>6330</td><td>11200</td><td>29400</td><td>38700</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]146</td><td>4.2.3.2-4
（参考）</td></tr>
</table>

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値を記載

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: One-month oral toxicity study in rats with a 1-month recovery period

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　投与期間：30 日間　　試験番号：[redacted]108

投与開始週齢：6 週齢　　回復期間：30 日間　　資料番号：4.2.3.2-2

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：0.5w/v% MC/懸濁液

特記事項： 血漿中薬物濃度測定のためサテライト群を設けた。

無毒性量： 1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**100**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**
TK：例数	3	3	3	3	3	3	3	3
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	535 ± 156	4000 ± 1630	1060 ± 575	7740 ± 2120	2440 ± 1180	13100 ± 2400
投与 30 日	NC	NC	318 ± 129	2220 ± 471	791 ± 770	4700 ± 1310	832 ± 113	4830 ± 719
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	2950 ± 257	21600 ± 10600	6890 ± 3450	47700 ± 6050	16900 ± 8000	101000 ± 57400
投与 30 日	NC	NC	1870 ± 862	12500 ± 4370	5260 ± 5420	27500 ± 8660	8870 ± 1490	46300 ± 13400

2.6.7.7.1　ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**100**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	623 ± 107	3490 ± 1820	1320 ± 596	5820 ± 435	2190 ± 789	11400 ± 3170
投与 30 日	NC	NC	557 ± 82.7	2520 ± 757	1230 ± 987	3750 ± 337	1110 ± 264	5410 ± 1090
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	3560 ± 551	23900 ± 15900	9050 ± 4470	46200 ± 11600	16000 ± 6560	103000 ± 53400
投与 30 日	NC	NC	2770 ± 1030	16200 ± 5820	7270 ± 7390	27200 ± 3980	10100 ± 2910	57400 ± 10600
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	1[a)]	0	0	0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量（g/日） 2 日	−	19.1	−	17.2	−	18.2	−	15.8**
摂水量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査 プロトロンビン時間（秒）	15.0	−	17.0	−	16.4	−	20.1**	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/（死亡例のみ実施[a)]）	/	−	−

2.6.7.7.1　ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		100		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：15（5）	雌：15（5）	雄：10（0）	雌：10（0）	雄：10（0）	雌：10（0）	雄：15（5）	雌：15（5）
1 カ月間回復期間								
動物数	5	5	0	0	0	0	5	5
一般状態	−	−	/	/	/	/	−	−
体重	−	−	/	/	/	/	−	−
摂餌量	−	−	/	/	/	/	−	−
摂水量	−	−	/	/	/	/	−	−
眼科学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
尿検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液生化学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
器官重量	−	−	/	/	/	/	−	−
剖検	−	−	/	/	/	/	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値±標準偏差　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
NC：算出せず　　－：特記すべき所見なし　　/：実施せず
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定（$^{**}p<0.01$）
a) 投与 21 日の投与前に死亡しているのが発見された。一般状態、剖検及び病理組織学的検査に著変が認められていないこと、高用量の 1000 mg/kg/日において死亡が認められていないことから、ボルノレキサント水和物投与に関連した死亡ではないと考えられた。

2.6.7.7.2　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: 26-week oral toxicity study in rats with a recovery period of 4 weeks

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　投与期間：26 週間　　試験番号：[redacted]8534

投与開始週齢：6 週齢　　回復期間：4 週間　　資料番号：4.2.3.2-3

初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：0.5w/v%　MC/懸濁液

特記事項：血漿中薬物濃度測定のために各 4 例（測定は各 3 例）からなるサテライト群を設けた。

無毒性量：　1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**100**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**
TK：例数	3	3	3	3	3	3	3	3
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	341 ± 53	1920 ± 530	483 ± 149	2480 ± 900	310 ± 133	3320 ± 390
投与 13 週	NC	NC	232 ± 51	1400 ± 210	276 ± 119	1520 ± 560	464 ± 131	2910 ± 500
投与 26 週	NC	NC	180 ± 58	996 ± 319	307 ± 84	1830 ± 550	342 ± 147	2660 ± 280
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	2680 ± 400	14500 ± 3000	4640 ± 1040	19000 ± 5200	2690 ± 1480	26400 ± 4000
投与 13 週	NC	NC	2380 ± 340	10400 ± 5000	3220 ± 1810	9840 ± 6720	5790 ± 2270	22300 ± 4500
投与 26 週	NC	NC	2020 ± 250	10400 ± 3400	3240 ± 460	11600 ± 6300	4290 ± 2540	25300 ± 2800

2.6.7.7.2　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		100		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：15（5）	雌：15（5）	雄：10（0）	雌：10（0）	雄：10（0）	雌：10（0）	雄：15（5）	雌：15（5）
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	321 ± 56	1460 ± 40	434 ± 115	2870 ± 350	330 ± 145	3610 ± 1560
投与 13 週	NC	NC	358 ± 26	1330 ± 140	398 ± 152	2200 ± 330	566 ± 24	3270 ± 1330
投与 26 週	NC	NC	240 ± 11	1040 ± 200	386 ± 121	2300 ± 670	422 ± 31	2850 ± 600
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	2590 ± 790	13100 ± 2900	4020 ± 640	27700 ± 4100	2840 ± 1800	33000 ± 13600
投与 13 週	NC	NC	3000 ± 320	12700 ± 6100	3950 ± 2080	18000 ± 7500	5840 ± 1340	30400 ± 15100
投与 26 週	NC	NC	2260 ± 900	13400 ± 3400	3160 ± 340	19100 ± 6100	4110 ± 1580	28300 ± 9400

2.6.7.7.2　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**100**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：10（0）**	**雌：10（0）**	**雄：15（5）**	**雌：15（5）**
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
体重（g）　35 日	450	−	431	−	445	−	474*	−
56 日	516	−	495	−	510	−	556**	−
91 日	594	−	564	−	578	−	640*	−
119 日	639	−	600	−	620	−	688*	−
147 日	672	−	633	−	652	−	728*	−
182 日	705	−	660	−	679	−	766*	−
摂餌量（g/日）21 日	28	−	27	−	28	−	30**	−
28 日	28	−	27	−	28	−	31**	−
56 日	28	−	27	−	28	−	31**	−
77 日	28	−	26	−	27	−	31*	−
126 日	28	−	27	−	28	−	31*	−
147 日	28	−	27	−	28	−	31*	−
182 日	28	−	26	−	27	−	30	−
摂水量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−

2.6.7.7.2　ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		100		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：15（5）	雌：15（5）	雄：10（0）	雌：10（0）	雄：10（0）	雌：10（0）	雄：15（5）	雌：15（5）
4 週間回復期間								
動物数	5	5	0	0	0	0	5	5
一般状態	−	−	/	/	/	/	−	−
体重（g）　1 日	702	−	/	/	/	/	797	−
7 日	710	−	/	/	/	/	805	−
14 日	716	−	/	/	/	/	807	−
21 日	719	−	/	/	/	/	813	−
28 日	727	−	/	/	/	/	819	−
摂餌量（g/日）　7 日	30	−	/	/	/	/	32	−
14 日	29	−	/	/	/	/	31	−
21 日	29	−	/	/	/	/	32	−
28 日	29	−	/	/	/	/	31	−
摂水量	−	−	/	/	/	/	−	−
眼科学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
尿検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液生化学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
器官重量	−	−	/	/	/	/	−	−
剖検	−	−	/	/	/	/	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値±標準偏差　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
NC：算出せず　　ー：特記すべき所見なし　　/：実施せず
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定（$^{*}p \leqq 0.05$、$^{**}p \leqq 0.01$）

2.6.7.7.3　イヌにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: One-month oral toxicity study in dogs with 1-month recovery period

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：30 日間　　試験番号：[redacted]109

投与開始月齢：8～9 カ月齢　　回復期間：30 日間　　資料番号：4.2.3.2-5

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：　0.5w/v%　MC/懸濁液

特記事項：　なし

無毒性量：　1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0**		**60**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**	**雄：3（0）**	**雌：3（0）**	**雄：3（0）**	**雌：3（0）**	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**
TK：例数	5	5	3	3	3	3	5	5
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	12800 ± 529	9190 ± 5880	15700 ± 1860	16200 ± 5620	22500 ± 10300	22500 ± 6110
投与 30 日	NC	NC	14000 ± 2470	9760 ± 6670	17500 ± 1130	16000 ± 2550	31100 ± 15000	21400 ± 7450
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	61400 ± 8210	40100 ± 22400	81800 ± 12400	69400 ± 14900	217000 ± 105000	139000 ± 40600
投与 30 日	NC	NC	80200 ± 8320	43100 ± 23000	110000 ± 41500	106000 ± 74000	373000 ± 265000	172000 ± 77900
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	3070 ± 674	2230 ± 1580	4670 ± 2030	3840 ± 878	8920 ± 6490	7850 ± 3400
投与 30 日	NC	NC	3020 ± 403	2210 ± 1980	3680 ± 356	3670 ± 588	7510 ± 4570	5770 ± 1520

2.6.7.7.3　イヌにおける１カ月間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0		60		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：5（2）	雌：5（2）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：5（2）	雌：5（2）
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	30100 ± 11700	18200 ± 15800	34800 ± 11500	28300 ± 4120	96000 ± 66800	79400 ± 53800
投与 30 日	NC	NC	30100 ± 3800	17200 ± 12100	39600 ± 10300	44300 ± 25900	102000 ± 74700	63400 ± 26000
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
傾眠	0	0	3	3	3	3	5	5
白色物を含む正常便	0	0	0	0	0	0	5	5
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
摂水量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
心電図検査	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査								
AST（U/L）	33	−	29	−	29	−	25*	−
ALP（U/L）	222	−	368	−	363	−	569*	−
アルブミン（g/dL）	2.72	−	2.64	−	2.60	−	2.53*	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−

2.6.7.7.3　イヌにおける１カ月間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0		60		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：5（2）	雌：5（2）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：5（2）	雌：5（2）
1 カ月間回復期間								
動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
一般状態 白色物を含む 正常便	0	0	/	/	/	/	2 a)	2 a)
体重	−	−	/	/	/	/	−	−
摂餌量	−	−	/	/	/	/	−	−
摂水量	−	−	/	/	/	/	−	−
眼科学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
心電図検査	−	−	/	/	/	/	−	−
尿検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液生化学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
器官重量	−	−	/	/	/	/	−	−
剖検	−	−	/	/	/	/	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値±標準偏差　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
NC：算出せず　　－：特記すべき所見なし　　/：実施せず
a) 回復 1 日目のみ
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定（*：$p<0.05$）

2.6.7.7.4　イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: 13-week oral toxicity study in dogs with a recovery period of 4 weeks

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]8535

投与開始月齢：8 カ月齢　　回復期間：4 週間　　資料番号：4.2.3.2-6

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：　0.5w/v%　MC/懸濁液

特記事項：　なし

無毒性量：　1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0**		**60**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**	**雄：3（0）**	**雌：3（0）**	**雄：3（0）**	**雌：3（0）**	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**
TK：例数	5	5	3	3	3	3	5	5
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	3570 ± 1250	3070 ± 190	5840 ± 650	8080 ± 2820	7500 ± 1690	9000 ± 2870
投与 91 日	NC	NC	6690 ± 1880	4110 ± 1370	9500 ± 1460	8990 ± 4340	9460 ± 2740	11800 ± 5100
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	19800 ± 4700	18000 ± 1500	34000 ± 8100	62000 ± 10500	40500 ± 10900	45900 ± 13500
投与 91 日	NC	NC	37300 ± 2400	27800 ± 9500	58500 ± 18400	105000 ± 109000	60100 ± 27200	71200 ± 34800
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	1010 ± 350	830 ± 126	1440 ± 360	2260 ± 670	2560 ± 1130	2860 ± 760
投与 91 日	NC	NC	2310 ± 460	1000 ± 250	2520 ± 910	3490 ± 2500	2550 ± 910	3450 ± 1720

2.6.7.7.4　イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0		60		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：5（2）	雌：5（2）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：5（2）	雌：5（2）
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	11400 ± 5200	7530 ± 3560	15100 ± 5300	28700 ± 4300	19300 ± 6600	21900 ± 5100
投与 91 日	NC	NC	26400 ± 5000	12100 ± 6000	26000 ± 11000	49300 ± 45800	24400 ± 10600	35000 ± 20800
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
傾眠	0	0	3	3	3	3	5	5
白色物を含む	0	0	0	0	1	2	5	5
正常便								
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
摂水量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
心電図検査	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−

2.6.7.7.4　イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0		60		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：5（2）	雌：5（2）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：5（2）	雌：5（2）
4 週間回復期間								
動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
一般状態 白色物を含む 正常便	0	0	/	/	/	/	1 a)	1 a)
体重	−	−	/	/	/	/	−	−
摂餌量	−	−	/	/	/	/	−	−
摂水量	−	−	/	/	/	/	−	−
眼科学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
心電図検査	−	−	/	/	/	/	−	−
尿検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液生化学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
器官重量	−	−	/	/	/	/	−	−
剖検	−	−	/	/	/	/	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値±標準偏差　　特記すべき所見の数字は発現例数
NC：算出せず　　－：特記すべき所見なし　　/：実施せず
a) 回復 1 日目のみ

2.6.7.7.5　イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: 39-week oral toxicity study in dogs with a recovery period of 4 weeks

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：39 週間　　試験番号：[redacted]8751

投与開始月齢：8 カ月齢 及び 11 カ月齢（追加動物）[a)]　　回復期間：4 週間　　資料番号：4.2.3.2-7

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：　0.5w/v%　MC/懸濁液

特記事項：　300 mg/kg/日の雄 1 例が投与 20 日に死亡したため、群分け時に試験群に割り振られなかった動物 1 例を同群に割り当てた。
当該動物は計画群の動物より約 3 カ月遅れて投与を開始し評価した。

無毒性量：　1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）	**0**		**60**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**	**雄：3（0）**	**雌：3（0）**	**雄：4 [b)]（0）**	**雌：3（0）**	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**
TK：例数	5	5	3	3	3 [c)]	3	5	5
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	5550 ± 670	5580 ± 3230	8000 ± 4570	7620 ± 1150	7700 ± 1840	10500 ± 2700
投与 39 週	NC	NC	8260 ± 1140	8140 ± 4500	7930 ± 2600	10500 ± 3000	19100 ± 7700	11700 ± 2800
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	33200 ± 3600	45700 ± 34400	36300 ± 24700	57200 ± 17000	65600 ± 23100	59200 ± 14700
投与 39 週	NC	NC	49000 ± 4200	60700 ± 42700	43200 ± 15900	90100 ± 42800	158000 ± 83000	94800 ± 28500

2.6.7.7.5　イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0		60		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：5（2）	雌：5（2）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：4 [b)]（0）	雌：3（0）	雄：5（2）	雌：5（2）
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	1650 ± 170	1240 ± 410	2780 ± 1450	1430 ± 130	2650 ± 1760	4150 ± 2650
投与 39 週	NC	NC	2500 ± 730	2140 ± 1040	3150 ± 1820	2160 ± 670	5100 ± 2010	3710 ± 1100
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	15200 ± 1500	16700 ± 10800	18800 ± 14200	18400 ± 1700	29100 ± 23000	30600 ± 12900
投与 39 週	NC	NC	29200 ± 9300	25800 ± 14500	29000 ± 18600	28500 ± 9200	59300 ± 26200	44100 ± 14200
M3								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	406 ± 59	311 ± 104	308 ± 61	480 ± 215	582 ± 154	483 ± 142
投与 39 週	NC	NC	372 ± 75	439 ± 260	366 ± 142	675 ± 361	1450 ± 1110	691 ± 386
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	4660 ± 680	4310 ± 2460	2780 ± 1480	6640 ± 3330	9020 ± 4030	5900 ± 1550
投与 39 週	NC	NC	4740 ± 550	5830 ± 3850	4570 ± 1550	10500 ± 6200	23300 ± 18400	10200 ± 5300

2.6.7.7.5　イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	**0**		**60**		**300**		**1000**	
動物数（休薬例数）	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**	**雄：3（0）**	**雌：3（0）**	**雄：4 [b]（0）**	**雌：3（0）**	**雄：5（2）**	**雌：5（2）**
特記すべき所見								
死亡及び瀕死動物数	0	0	0	0	1 [d]	0	0	0
一般状態 傾眠 白色物を含む 正常便	 0 0	 0 0	 3 0	 3 0	 3 4	 3 3	 5 5	 5 5
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
摂水量	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–

2.6.7.7.5　イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0		60		300		1000	
動物数（休薬例数）	雄：5（2）	雌：5（2）	雄：3（0）	雌：3（0）	雄：4 [b)]（0）	雌：3（0）	雄：5（2）	雌：5（2）
4 週間回復期間								
動物数	2	2	0	0	0	0	2	2
一般状態 白色物を含む 正常便	0	0	/	/	/	/	2 [e)]	2 [e)]
体重	−	−	/	/	/	/	−	−
摂餌量	−	−	/	/	/	/	−	−
摂水量	−	−	/	/	/	/	−	−
眼科学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
心電図検査	−	−	/	/	/	/	−	−
尿検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
血液生化学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−
器官重量	−	−	/	/	/	/	−	−
剖検	−	−	/	/	/	/	−	−
病理組織学的検査	−	−	/	/	/	/	−	−

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値±標準偏差　　特記すべき所見の数字は発現例数
NC：算出せず　　−：特記すべき所見なし　　/：実施せず
a) 追加動物の投与開始時月齢
b) 追加動物を含む
c) 途中死亡動物を除く 3 例より平均値を算出。死亡例の初回投与日の血中濃度推移は同群他動物と同程度であった。
d) 投与 19 日に嘔吐、自発運動の低下及び腹臥位が認められ、投与 20 日に死亡発見された。死亡動物について病理組織学的検査を実施し、縦隔において細菌塊が認められ、また、縦隔及び心嚢膜（線維性心膜）にマクロファージ浸潤及び出血が認められたことから、死因は縦隔病変に伴う過剰な血様胸水の貯留と考えられた。本死亡はボルノレキサント水和物投与による影響ではないと判断した。
e) 回復 1 日目のみ

2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: bacterial reverse mutation study

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]0444

菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*　　培養プレート数：2　　資料番号：4.2.3.3.1-1

代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9　　GLP 適用：適用

陽性対照：AF-2、9-AA、2-AA、NaN_3　　処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月

溶媒：DMSO（被験物質、AF-2、9-AA、2-AA）、蒸留水（NaN_3）

処理：プレインキュベーション法（37℃、20 分間）

細胞毒性：代謝活性化系非存在下：TA100 及び TA1535 株の 1250 μg/plate 以上の処理濃度で生育阻害が認められた。

代謝活性化系存在下：TA100 及び TA1535 株の 2500 μg/plate 以上、TA98 及び TA1537 株の 5000 μg/plate の処理濃度で生育阻害が認められた。

遺伝毒性： なし

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化系	被験物質	用量 (µg/plate)	用量設定試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
代謝活性化系：非存在下	DMSO	0	103	8	37	18	14
	ボルノレキサント水和物 [a)]	5	99	8	41	18	10
		15	108	9	40	18	11
		50	98	11	39	18	12
		150	102	9	31	18	14
		500	107	10	33	18	13
		1500 [b)]	83 [c)]	6 [c)]	29	15	9
		5000 [b)]	90 [c)]	9 [c)]	24	11	8
	AF-2	0.01	487	/	172	/	/
		0.1	/	/	/	607	/
	NaN_3	0.5	/	485	/	/	/
	9-AA	80	/	/	/	/	455
代謝活性化系：存在下	DMSO	0	128	10	44	24	22
	ボルノレキサント水和物 [a)]	5	124	12	39	22	21
		15	114	10	38	22	23
		50	126	10	38	25	24
		150	121	9	40	25	23
		500	108	13	36	23	22
		1500	110	9	39	26	23
		5000 [b)]	94 [c)]	7 [c)]	39	14 [c)]	10 [c)]
	2-AA	0.5	/	/	/	250	/
		1	742	/	/	/	/
		2	/	234	/	/	168
		10	/	/	1164	/	/

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化系	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	**TA1535**	**WP2*uvrA***	**TA98**	**TA1537**
代謝活性化系：非存在下	DMSO	0	125	10	29	18	12
	ボルノレキサント水和物 a)	39.1	130	9	27	16	15
		78.1	112	10	26	17	16
		156	118	9	30	19	16
		313	114	8	27	17	15
		625	118	10	33	18	16
		1250 b)	93 c)	7 c)	29	14	17
		2500 b)	99 c)	8 c)	27	14	11
		5000 b)	96 c)	4 c)	21	15	14
	AF-2	0.01	567	/	156	/	/
		0.1	/	/	/	588	/
	NaN_3	0.5	/	436	/	/	/
	9-AA	80	/	/	/	/	380
代謝活性化系：存在下	DMSO	0	125	9	32	22	20
	ボルノレキサント水和物 a)	39.1	129	11	37	23	21
		78.1	124	10	40	23	21
		156	114	11	39	23	20
		313	140	10	33	20	17
		625	139	9	32	24	19
		1250	115	9	36	24	19
		2500	113 c)	5 c)	35	20	18
		5000 b)	119 c)	5 c)	33	21 c)	12 c)
	2-AA	0.5	/	/	/	228	/
		1	837	/	/	/	/
		2	/	232	/	/	145
		10	/	/	1037	/	/

2-AA = 2-Aminoanthracene、9-AA = 9-Aminoacridine hydrochloride monohydrate、AF-2 = 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
NaN_3 = Sodium azide
/：実施せず
a) ボルノレキサント（無水物）としての濃度
b) 析出あり
c) 生育阻害あり

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: *in vitro* micronucleus assay using cultured mammalian cells

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類：哺乳類培養細胞を用いる小核試験　　試験番号：[redacted]0445

独立して実施した試験数：1（細胞生育阻害）、2（短時間処理）、1（長時間処理）　　資料番号：4.2.3.3.1-2

細胞：チャイニーズハムスター肺由来細胞　　培養プレート数：2　　GLP 適用：適用

代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9　　処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月～[redacted] 月

陽性対照：MMC、CP、COL　　溶媒：DMSO（被験物質）、生理食塩液（MMC、CP、COL）

処理：短時間処理：代謝活性化系非存在下、又は存在下における 6 時間処理後、20 時間の回復培養

（処理濃度：56、112、224、448 µg/mL；観察標本濃度：112、224、448 µg/mL）

長時間処理：代謝活性化系非存在下における 26 時間処理

（処理濃度：12.5、25、50、75、100、150、200、250、300、350 µg/mL；観察標本濃度：50、100、150、200 µg/mL）

分析細胞数/培養プレート：1000

細胞毒性：短時間処理：448 µg/mL まで細胞毒性は認められなかった。

長時間処理：250 µg/mL 以上で細胞毒性が認められた。

遺伝毒性：　なし

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる *in vitro* 小核試験（続き）

処理時間／代謝活性化系	被験物質	処理濃度（μg/mL）	小核発現頻度（%）	相対的細胞集団倍加（%）
6 時間／非存在下（本試験）	DMSO	0	1.40	100.0
	ボルノレキサント水和物 a)	112	1.05	98.0
		224	1.35	91.2
		448 b)	1.75	78.0
	MMC	0.05	12.40 *	/
6 時間／存在下（本試験）	DMSO	0	1.05	100.0
	ボルノレキサント水和物 a)	112	1.45	91.8
		224	1.55	88.8
		448 b)	2.20 *	62.9
	CP	5	8.35 *	/
6 時間／存在下（確認試験）	DMSO	0	0.75	100.0
	ボルノレキサント水和物 a)	112	1.20	95.7
		224	1.80	95.4
		448 b)	1.60	80.9
	CP	5	7.40 *	/
26 時間／非存在下（本試験）	DMSO	0	1.65	100.0
	ボルノレキサント水和物 a)	50	2.10	85.3
		100	1.90	73.5
		150	1.60	65.3
		200	1.35	53.5
	COL	0.06	9.80 *	/
		0.07	15.05 *	/

CP＝Cyclophosphamide monohydrate、COL＝Colchicine、MMC＝Mitomycin C　　/：実施せず

a)　ボルノレキサント（無水物）としての濃度

b)　析出あり

統計学的処理：Fisher's exact probability test（*：$p < 0.05$；片側）

2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 ラットを用いる小核試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: micronucleus test in rats

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　　試験番号：[redacted]113

処理計画/計測時間：ボルノレキサント水和物：2 日間（1 回/日、約 24 時間間隔）/最終投与後 18-24 時間　　資料番号：4.2.3.3.2-1

陽性対照（CP）：単回投与/投与後 24-25 時間　　GLP 適用：適用

動物種/系統：ラット/ Crl:CD(SD)　　投与方法：経口投与、10 mL/kg　　投与開始年月：20[redacted] 年[redacted] 月

週齢：8 週齢　　媒体/投与形態：0.5w/v% MC/懸濁液

評価した細胞：MNIME、IME、ME　　分析細胞数/動物：小核評価：IME 2000、IME 割合：赤血球 1000

特記事項：なし

毒性/細胞毒性：なし

遺伝毒性：なし

曝露証明：ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験の TK データ参照（2.6.7.7.1 項）

被験物質	投与量（mg/kg/日）	動物数	MNIMEs（%）	IMEs（%）
媒体	0	雄 6	0.13 ± 0.08	47.5 ± 5.5
ボルノレキサント水和物 a)	500	雄 6	0.12 ± 0.15	49.4 ± 9.5
	1000	雄 6	0.15 ± 0.13	48.9 ± 13.5
	2000	雄 6	0.17 ± 0.19	55.5 ± 10.8
CP	15	雄 6	2.33 ± 0.59 **	52.0 ± 4.3
媒体	0	雌 6	0.14 ± 0.06	56.5 ± 4.1
ボルノレキサント水和物 a)	500	雌 6	0.13 ± 0.10	54.0 ± 6.2
	1000	雌 6	0.10 ± 0.06	54.5 ± 11.1
	2000	雌 6	0.11 ± 0.06	48.6 ± 8.3
CP	15	雌 6	1.24 ± 0.37 **	45.9 ± 6.4 ##

CP＝Cyclophosphamide monohydrate、MNIME＝小核を有する幼若赤血球、IME＝幼若赤血球、ME＝成熟赤血球
a) ボルノレキサント（無水物）としての濃度
MNIMEs 及び IMEs は平均値±標準偏差
統計学的処理：Fisher's exact test（**：p<0.01）、Student's t test（##：p<0.01）

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　長期がん原性試験：ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Twenty-four-month oral carcinogenicity study in rats

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　投与期間：24 カ月間（104 週間）　　試験番号：[redacted]8815

投与開始週齢：6 週齢　　資料番号：4.2.3.4.1-1

初回投与年月日：雄 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：　0.5w/v%　MC/懸濁液

高用量の設定根拠：がん原性試験ガイドラインを参照し、ラット 26 週間反復投与毒性試験（2.6.7.7.2 項）とヒト最大臨床推奨用量（10 mg）における血漿中非結合型未変化体曝露を考慮して、雄は限界量とされる 1500 mg/kg/日とし、雌はヒトの曝露の 25 倍を超えると考えられる 300 mg/kg/日とした。

特記事項：　血漿中薬物濃度測定のために各 4 例（測定は各 3 例）からなるサテライト群を設けた。

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**30**	**100**	**300**		**1000**	**1500**
動物数	**雄：60**	**雌：60**	**雌：60**	**雌：60**	**雄：60**	**雌：60**	**雄：60**	**雄：60**
TK：例数	3	3	3	3	3	3	3	3
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	1740 ± 690	2890 ± 350	859 ± 86	5440 ± 1270	1110 ± 750	2750 ± 1450
投与 26 週	NC	NC	1390 ± 440	2060 ± 740	578 ± 292	1860 ± 250	424 ± 358	1180 ± 450
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	10800 ± 1900	18900 ± 1300	7180 ± 1460	40100 ± 8300	10400 ± 8100	26500 ± 10100
投与 26 週	NC	NC	8380 ± 2570	18500 ± 12600	7750 ± 3640	19000 ± 1800	4710 ± 3920	14800 ± 5200

2.6.7.10.1　長期がん原性試験：ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30	100	300		1000	1500
動物数	雄：60	雌：60	雌：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雄：60
TK：例数	3	3	3	3	3	3	3	3
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	1290 ± 260	4000 ± 1050	698 ± 83	4580 ± 830	772 ± 362	1760 ± 830
投与 26 週	NC	NC	1270 ± 230	2860 ± 900	615 ± 136	2270 ± 720	397 ± 268	948 ± 323
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	8630 ± 690	30500 ± 11700	5800 ± 1220	36200 ± 9300	6970 ± 4450	18500 ± 6800
投与 26 週	NC	NC	8920 ± 940	29100 ± 12100	7240 ± 2480	24900 ± 5400	4250 ± 2610	11900 ± 3800
M3								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	252 ± 118	309 ± 78	324 ± 58	512 ± 104	389 ± 283	841 ± 342
投与 26 週	NC	NC	334 ± 41	531 ± 321	185 ± 52	493 ± 114	156 ± 100	314 ± 93
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	1960 ± 800	3050 ± 830	2980 ± 850	5390 ± 2230	3830 ± 3140	10300 ± 3500
投与 26 週	NC	NC	2780 ± 1080	5710 ± 4360	2510 ± 730	6100 ± 1400	1800 ± 1080	4470 ± 1190

2.6.7.10.1　長期がん原性試験：ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30	100	300		1000	1500
動物数	雄：60	雌：60	雌：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雄：60
特記すべき所見								
開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡／瀕死動物数	29	43	43	40	38	41	32	30
終了時動物数	31	17	17	20	22	19	28	30
生存率（%）	51.7	28.3	28.3	33.3	36.7	31.7	46.7	50.0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
触知可能な腫瘤	−	−	−	−	−	−	−	−
体重（g）　14 日	−	211	207	203*	−	205	−	−
21 日	−	232	225	223*	−	221**	−	−
84 日	−	317	306	303*	−	304*	−	−
126 日	−	346	336	334	−	329*	−	−
308 日	761	−	−	−	789	−	786	803*
588 日	855	−	−	−	907	−	909	931*
728 日	840	−	−	−	844	−	872	915
摂餌量（g/日）　7 日	−	18	18	17**	−	17**	−	−
49 日	−	21	20*	20**	−	19**	−	−
91 日	−	20	19	19**	−	18**	−	−
182 日	−	19	18*	18*	−	18*	−	−
280 日	−	21	20**	19**	−	19**	−	−
364 日	−	21	20	19**	−	19**	−	−
476 日	−	22	20*	19**	−	19**	−	−
532 日	−	22	21	19**	−	20*	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検								
膵臓								
結節	10	−	−	−	17	−	19	25

2.6.7.10.1　長期がん原性試験：ラット 24 カ月間反復経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30	100	300		1000	1500
動物数	雄：60	雌：60	雌：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雄：60
病理組織学的検査								
非腫瘍性変化	−	−	−	−	−	−	−	−
腫瘍性変化								
膵臓・膵島細胞 a)								
腺腫（良性）	8†	−	−	−	14†	−	14†	24†#
腺癌（悪性）	1	−	−	−	3	−	2	3
腺腫＋腺癌（良性＋悪性）	9†	−	−	−	17†#	−	16†	26†#

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値±標準偏差　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
−：特記すべき所見なし
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法（*：p≦0.05、**：p≦0.01）　Peto 検定（傾向検定：†：p<0.005、群間比較：#：p<0.01）
a) 1500 mg/kg/日の雄の評価動物数は 59 例（1 例（死亡発見例）は組織の自己融解のため評価不能）

2.6.7.10.2　短期がん原性試験：重要な試験以外の試験

<table>
<tr><th>動物種/系統</th><th>投与方法（媒体）</th><th>投与期間</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>性別及び一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th><th>資料番号</th></tr>
<tr><td>マウス
/C57BL/6J</td><td>経口
（0.5w/v
％ MC）</td><td>7 日間</td><td>0、
500、
1500</td><td>0 mg/kg：
雄 5
雌 5

500、
1500
mg/kg：
雄 8
雌 8</td><td>≧500 mg/kg/日：胸腺重量（相対及び絶対）の増加（雌）
一般状態観察、体重、摂餌量、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査に被験物質投与による影響は認められなかった。

＜血漿中曝露＞
・未変化体
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量
(mg/kg/日)</th><th colspan="2">C_{max}
(ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{0-24h}
(h*ng/mL)</th></tr>
<tr><th>初回</th><th>最終</th><th>初回</th><th>最終</th></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>500</td><td>8040</td><td>9060</td><td>31000</td><td>49200</td></tr>
<tr><td>1500</td><td>11600</td><td>3860</td><td>40900</td><td>15600</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雌</td><td>500</td><td>7380</td><td>10300</td><td>30100</td><td>32500</td></tr>
<tr><td>1500</td><td>18700</td><td>9110</td><td>85800</td><td>36700</td></tr>
</table>
・M1
<table>
<tr><th rowspan="2">性</th><th rowspan="2">投与量
(mg/kg/日)</th><th colspan="2">C_{max}
(ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{0-24h}
(h*ng/mL)</th></tr>
<tr><th>初回</th><th>最終</th><th>初回</th><th>最終</th></tr>
<tr><td rowspan="2">雄</td><td>500</td><td>1840</td><td>1310</td><td>11000</td><td>10500</td></tr>
<tr><td>1500</td><td>4120</td><td>1620</td><td>21800</td><td>7820</td></tr>
<tr><td rowspan="2">雌</td><td>500</td><td>2290</td><td>2550</td><td>13300</td><td>12300</td></tr>
<tr><td>1500</td><td>6230</td><td>2990</td><td>33700</td><td>17700</td></tr>
</table>
</td><td>T20198</td><td>4.2.3.4.2-1
（参考）</td></tr>
</table>

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は各時点の平均濃度から算出

2.6.7.10.3　短期がん原性試験：Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性試験用量設定）

報告書の題名：ORN0829 hydrate: 4-week range-finding oral toxicity study in Tg rasH2 mice

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：マウス/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic　　投与期間：4 週間　　試験番号：[redacted]8634

投与開始週齢：8 週齢　　資料番号：4.2.3.4.2-2（参考）

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：0.5w/v%　MC/懸濁液

高用量の設定根拠：がん原性試験ガイドラインの限界量

特記事項：血漿中薬物濃度測定のためサテライト群を設けた。

2.6.7.10.3　短期がん原性試験：Tg rasH2 マウスにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（がん原性予備試験）（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		100		500		1500	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
TK：例数	0	0	23 a)	23 a)	23 a)	23 a)	23 a)	23 a)
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	/	/	267	355	792	1780	1490	2150
投与 4 週	/	/	336	539	765	1240	1080	2050
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	/	/	1360	2170	4300	9540	10400	18900
投与 4 週	/	/	1160	4000	4950	7630	6800	13300
M1								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	/	/	149	219	383	749	653	968
投与 4 週	/	/	201	309	399	445	518	964
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	/	/	701	1280	2030	4620	4190	7580
投与 4 週	/	/	631	2090	2250	3410	2870	5360
特記すべき所見								
死亡／瀕死動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査	–	–	/	/	/	/	–	–

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は各時点の平均濃度から算出　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
–：特記すべき所見なし　　/：実施せず
a) 各検査日において、各時点で 3 例ずつ順に採血した。

2.6.7.10.4　短期がん原性試験：Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Twenty-six-week oral carcinogenicity study in Tg rasH2 mice

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統：マウス/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic　　投与期間：26 週間　　試験番号：[redacted]8816

投与開始週齢：8 週齢　　資料番号：4.2.3.4.2-3

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

溶媒/投与形態：　0.5w/v%　MC/懸濁液

高用量の設定根拠：がん原性試験ガイドラインの限界量

特記事項：　血漿中薬物濃度測定のためサテライト群を設けた。陽性対照群（15 例/性）には、*N*-Methyl-*N*-nitrosourea（75 mg/kg）を投与初日に単回腹腔内投与した。陽性対照群では、雌雄全例で前胃に扁平上皮腫瘍（乳頭腫/癌腫）、雄 10 例及び雌 12 例に悪性リンパ腫が認められ、当該試験が発がん性物質に対して十分な感度を有することが確認された。

投与量（mg/kg/日）	**0（対照）**		**100**		**500**		**1500**	
動物数	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**	**雄：25**	**雌：25**
TK：例数	4	4	23 [a)]	23 [a)]	23 [a)]	23 [a)]	23 [a)]	23 [a)]
未変化体								
C_{max}（ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	928	1600	2200	2900	4220	6840
投与 26 週	NC	NC	658	1100	1500	1950	1920	3000
$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）								
初回投与日	NC	NC	3890	4460	9490	12600	19800	36000
投与 26 週	NC	NC	2270	4960	7370	12400	7780	20600

2.6.7.10.4　短期がん原性試験：Tg rasH2 マウスにおける 26 週間反復経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		100		500		1500	
動物数	雄：25	雌：25	雄：25	雌：25	雄：25	雌：25	雄：25	雌：25
特記すべき所見								
開始時動物数	25	25	25	25	25	25	25	25
死亡／瀕死動物数	0	1 b)	1 c)	2 b),d)	0	1 c)	0	1 e)
計画剖検数	25	24	24	23	25	24	25	24
生存率（%）	100.0	96.0	96.0	92.0	100.0	96.0	100.0	96.0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
触知可能な腫瘤	−	−	−	−	−	−	−	−
体重（g）　21 日	−	20.2	−	20.1	−	20.6	−	21.0*
35 日	25.2	21.2	25.1	21.2	26.0*	21.8	25.8	21.9
70 日	26.6	22.5	26.5	22.7	27.4	23.5*	27.2	23.6**
112 日	27.2	23.2	27.5	23.5	28.7**	24.0*	28.4*	24.2**
147 日	27.9	23.5	28.0	23.9	29.1*	24.5*	28.9	24.9**
182 日	28.1	24.1	28.6	24.3	29.7**	24.8	29.1	25.0*
摂餌量（g/日）　21 日	−	3.5	−	3.8**	−	3.9**	−	3.9**
28 日	−	3.7	−	4.1**	−	4.0**	−	4.0*
98 日	−	4.0	−	4.3*	−	4.2	−	4.3*
126 日	−	3.9	−	4.3**	−	4.2*	−	4.2*
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は各時点の平均濃度から算出　　特記すべき所見の数字は測定値（平均値）又は発現例数
−：特記すべき所見なし　　NC：算出せず
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法（*：p≦0.05、**：p≦0.01）
a) 各検査日において、各時点で 3 例ずつ順に採血した。対照群は投与後 1 時間のみ採血した。
［死因］b) 肺腫瘍、c) 不明、d) 出血、e) 血管腫瘍

2.6.7.11 生殖毒性発生試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	資料番号
ウサギ /Kbl:NZW	経口（0.5w/v% MC）	13 日間	0、100、300、1000	雌 3（非妊娠動物）	1000 mg/kg/日まで明らかな変化は認められなかった。	[redacted]555	4.2.3.5.2-3（参考）

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記

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

2.6.7.12.1　ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Study for effects on fertility and early embryonic development to implantation by oral administration in rats

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験計画 ICH S5(R3)準拠：適　　投与期間：雄；交配前 2 週間から剖検前日まで（42 日間）　　試験番号：[redacted]1259

雌：交配前 2 週間から妊娠 7 日まで（23～35 日間）　　資料番号：4.2.3.5.1-1

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　GLP 適用：適用

投与開始時年齢：雄：11 週齢、雌：10 週齢　　帝王切開日：妊娠 14 日

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口

溶媒/投与形態：0.5w/v% MC/懸濁液

特記事項：トキシコキネティクス成績なし

無毒性量：　親動物（F_0）；一般毒性　1000 mg/kg/日　　生殖機能　1000 mg/kg/日

初期胚発生；1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
雄（F_0）	評価動物数	20	20	20	20
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	一般状態	－	－	－	－
	体重	－	－	－	－
	体重増加量	－	－	－	－
	摂餌量	－	－	－	－
	剖検	－	－	－	－
	交配期間（日）[a]	3.1 ± 2.6	2.3 ± 1.4	2.4 ± 1.0	3.1 ± 1.8
	交尾率（%）[b]	100.0	100.0	95.0	90.0
	受胎率（%）[c]	95.0	100.0	94.7	94.4

2.6.7.12.1　ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
雌（F_0）	評価動物数	20	20	20	20
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	一般状態	－	－	－	－
	体重	－	－	－	－
	体重増加量	－	－	－	－
	摂餌量（g/日）				
	投与 2 日	16	15	12**	14**
	妊娠 1 日	22	21	20	19*
	剖検	－	－	－	－
	性周期（日）	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.4 ± 0.4
	発情回数	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.4 ± 0.6
	交配期間（日） a)	3.1 ± 2.6	2.3 ± 1.4	2.4 ± 1.0	3.1 ± 1.8
	交尾率（%） b)	100.0	100.0	95.0	90.0
	受胎率（%） c)	95.0	100.0	94.7	94.4
	黄体数	16.9 ± 1.8	17.2 ± 2.5	16.9 ± 2.5	17.5 ± 1.8
初期胚（F_1）	評価母動物数	19	20	18	17
	着床数	15.3 ± 3.4	16.0 ± 1.4	16.0 ± 1.6	16.1 ± 2.2
	着床前死亡率（%） d)	10.4 ± 15.2	6.4 ± 8.0	4.7 ± 8.4	7.9 ± 10.2
	着床率（%） e)	89.6 ± 15.1	93.7 ± 8.0	95.3 ± 8.4	92.2 ± 10.2
	死亡胚数	0.7 ± 0.9	1.2 ± 1.5	1.1 ± 1.0	1.2 ± 1.4
	着床後死亡率（%） f)	5.1 ± 6.5	7.5 ± 10.5	6.8 ± 6.4	8.4 ± 10.4
	生存胚数	14.5 ± 3.5	14.8 ± 2.3	14.9 ± 2.0	14.8 ± 3.0

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
表中の数字は測定値（平均値、又は平均値±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし
統計学的処理：：Bartlett 法+ Dunnett 法（*：$p<0.05$、**：$p<0.01$）
a)　300 mg/kg/日の 1 例及び 1000 mg/kg/日の 2 例で交配が認められなかったため、それぞれ 19 例及び 18 例で評価した。
b)　［交尾成立雌（雄）動物数/同居雌（雄）動物数］×100
c)　［妊娠動物数（又は妊娠させた雄）/交尾成立動物数］×100
d)　［（黄体数－着床数）/黄体数］×100
e)　（着床数/黄体数）×100
f)　（死亡胚数/着床数）×100

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する予備試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Preliminary study for effects on embryo-fetal development by oral administration in rats

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験計画 ICH S5(R2)準拠：適　　投与期間：妊娠 7 日から 17 日（11 日間）　　試験番号：T40064

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-1

投与開始時年齢：11 週齢　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口

溶媒/投与形態：0.5w/v%　MC/懸濁液

特記事項：　用量設定として実施。血漿中薬物濃度測定のために各 4 例（測定は各 3 例）からなるサテライト群を設けた。

無毒性量：　用量設定試験のため算出せず

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	TK：例数	3	3	3	3
	未変化体				
	C_{max}（ng/mL）				
	妊娠 7 日	NC	3570 ± 1010	6650 ± 1170	11100 ± 2400
	妊娠 17 日	NC	2540 ± 600	3860 ± 1010	7240 ± 430
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）				
	妊娠 7 日	NC	19300 ± 6300	42800 ± 5700	94700 ± 38600
	妊娠 17 日	NC	17400 ± 2700	25800 ± 1500	70400 ± 9700
	M1				
	C_{max}（ng/mL）				
	妊娠 7 日	NC	3860 ± 540	6090 ± 1390	12000 ± 3200
	妊娠 17 日	NC	3470 ± 1040	3740 ± 670	7210 ± 160
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）				
	妊娠 7 日	NC	25700 ± 3500	50200 ± 10200	121000 ± 52000
	妊娠 17 日	NC	28300 ± 7100	31900 ± 3800	74200 ± 900

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する予備試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	妊娠動物数	8	8	8	8
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	一般状態	－	－	－	－
	体重	－	－	－	－
	体重増加量（g） 妊娠 7～8 日	4.6	4.6	−0.3*	2.1
	摂餌量	－	－	－	－
	剖検	－	－	－	－
	黄体数	15.1 ± 2.3	15.8 ± 1.8	14.5 ± 0.9	15.6 ± 3.1
	着床数	13.5 ± 3.0	14.5 ± 1.3	14.0 ± 1.1	13.6 ± 1.3
	着床前死亡率（%）[a]	10.48 ± 17.39	7.61 ± 5.73	3.41 ± 5.29	11.09 ± 10.91
	着床率（%）[b]	89.53 ± 17.39	92.40 ± 5.73	96.60 ± 5.28	88.91 ± 10.91
胎児（F_1）	評価母動物数	8	8	8	8
	生存胎児数	12.9 ± 2.6	14.0 ± 0.8	13.3 ± 1.3	12.8 ± 1.5
	着床後死亡率（%）[c]	3.99 ± 7.44	3.04 ± 6.33	5.06 ± 9.28	6.35 ± 7.11
	性比（雄／雄＋雌）（%）	54.4	60.7	61.3	44.1
	体重（g） 雄 雌	 3.886 ± 0.123 3.676 ± 0.154	 3.999 ± 0.244 3.735 ± 0.152	 4.016 ± 0.144 3.819 ± 0.162	 3.968 ± 0.305 3.708 ± 0.333
	胎盤検査（出現率、%）	0.00	0.89	0.00	0.00
	胎盤付着物（%）	0.00	0.89 ± 2.51	0.00	0.00
	外表異常（%）	0.00	0.00	0.00	0.00
	内臓異常総出現頻度（%）	1.79	0.00	0.00	2.09
	心室中隔欠損（%）	1.79 ± 5.06	0.00	0.00	2.09 ± 5.90
	内臓変異総出現頻度（%）	8.94	14.30	5.66	1.79
	胸腺頚部残留[d]（%）	7.15 ± 15.29	12.51 ± 14.17	3.88 ± 7.20	1.79 ± 5.06
	腎盂拡張（%）	0.00	3.58 ± 10.11	0.00	0.00
	左臍帯動脈[e]（%）	0.00	0.00	1.79 ± 5.06	0.00
	骨格異常総出現頻度（%）	0.00	0.00	0.00	1.79
	肋骨分離（%）	0.00	0.00	0.00	1.79 ± 5.06
	頚椎弓癒合（%）	0.00	0.00	0.00	1.79 ± 5.06

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する予備試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
胎児（F_1）	評価母動物数	8	8	8	8
	骨格変異総出現率（%）	24.85	12.81	16.61	12.86
	短小過剰肋骨 f)（%）	10.86 ± 15.16	5.36 ± 7.40	10.24 ± 12.42	9.29 ± 14.71
	胸椎体二分骨化（%）	8.04 ± 12.40	0.00	2.50 ± 7.07	3.58 ± 10.11
	胸椎体ダンベル状骨化（%）	5.95 ± 12.13	7.45 ± 8.00	3.88 ± 7.20	1.79 ± 5.06
	骨化進行度				
	胸骨分節	5.38 ± 0.51	5.43 ± 0.44	5.68 ± 0.41	5.11 ± 0.68
	仙尾椎骨	7.86 ± 0.47	7.65 ± 0.50	7.98 ± 0.19	7.83 ± 0.62

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
表中の数字は測定値（平均値、又は平均値±標準偏差）又は発現例数　　NC：算出せず　　－：特記すべき所見なし
統計学的処理：：Bartlett 法+ Dunnett 法（*：$p<0.05$）
a) ［（黄体数－着床数）/黄体数］×100
b) （着床数/黄体数）×100
c) （死亡胚・胎児数/着床数）×100
d) 胸腺索と同一所見
e) 臍動脈転換と同一所見
f) 胸腰部短小過剰肋骨と同一所見

2.6.7.13.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Study for effects on embryo-fetal development by oral administration in rats

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験計画 ICH S5(R3)準拠：適　　投与期間：妊娠 7 日から 17 日（11 日間）　　試験番号：[redacted]1258

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-2

投与開始時年齢：11～12 週齢　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口

溶媒/投与形態：0.5w/v% MC/懸濁液

特記事項：　トキシコキネティクス成績なし

無毒性量：　母動物（F_0）；一般毒性　1000 mg/kg/日　　生殖機能　1000 mg/kg/日

胎児（F_1）；1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	妊娠動物数	21	21	21	22
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	一般状態	―	―	―	―
	体重	―	―	―	―
	体重増加量	―	―	―	―
	摂餌量（g/日） 妊娠 8 日	25	23	22**	22**
	剖検	―	―	―	―
	黄体数	16.0 ± 1.5	16.4 ± 1.9	16.1 ± 2.4	15.7 ± 2.0
	着床数	15.2 ± 2.0	15.6 ± 1.7	15.6 ± 2.3	14.6 ± 3.7
	着床前死亡率（%）[a]	5.2 ± 7.0	4.3 ± 7.7	3.3 ± 6.3	8.1 ± 19.5
	着床率（%）[b]	94.8 ± 7.0	95.7 ± 7.7	96.7 ± 6.3	92.0 ± 19.5
胎児（F_1）	評価母動物数	21	21	21	22 [d]
	生存胎児数	14.6 ± 1.9	14.9 ± 2.0	14.8 ± 2.3	13.9 ± 3.4
	着床後死亡率（%）[c]	3.7 ± 5.2	5.0 ± 5.2	4.9 ± 4.7	4.5 ± 5.3
	性比（雄／雄＋雌）（%）	49.5	51.3	47.9	47.1

2.6.7.13.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
胎児（F_1）	評価母動物数	21	21	21	22 [d)]
	体重（g）				
	雄	4.33 ± 0.28	4.26 ± 0.18	4.21 ± 0.19	4.18 ± 0.26
	雌	4.10 ± 0.26	4.05 ± 0.18	4.00 ± 0.18	3.95 ± 0.25
	胎盤検査（出現率、%）	0.0	0.0	0.0	0.0
	外表異常（%）	0.0	0.0	0.0	0.0
	内臓異常総出現頻度（%）	1.1	3.1	0.7	0.6
	心室中隔欠損（%）	0.6 ± 2.7	3.1 ± 8.4	0.7 ± 3.1	0.6 ± 2.7
	内臓変異総出現率（%）	4.2	2.8	9.2	3.6
	臍動脈転換（%）	1.6 ± 5.0	0.7 ± 3.1	0.0	0.7 ± 3.1
	尿管蛇行（%）	1.4 ± 6.2	0.0	2.6 ± 9.1	0.7 ± 3.1
	尿管拡張（%）	1.4 ± 4.3	0.7 ± 3.1	3.2 ± 6.9	0.7 ± 3.1
	胸腺索（%）	0.6 ± 2.7	1.5 ± 4.7	4.4 ± 8.9	1.6 ± 7.3
	骨格異常総出現頻度（%）	0.0	0.0	0.7	0.0
	肋骨癒合（%）	0.0	0.0	0.7 ± 3.1	0.0
	胸椎半椎（%）	0.0	0.0	0.7 ± 3.1	0.0
	骨格変異総出現頻度（%）	6.3	6.2	14.6	12.3
	頚椎弓分離骨化部位（%）	0.0	0.7 ± 3.1	0.0	0.0
	頚部短小過剰肋骨（%）	0.0	0.0	0.0	1.9 ± 6.5
	胸腰部短小過剰肋骨（%）	4.5 ± 6.7	3.9 ± 7.8	12.1 ± 16.0	9.4 ± 16.6
	波状肋骨（%）	0.7 ± 3.1	0.0 ± 0.0	0.0	0.0
	胸椎体二分骨化（%）	1.9 ± 4.8	0.6 ± 2.7	2.6 ± 5.6	0.0
	腰椎の仙椎化（%）	0.0	0.0	0.8 ± 3.6	0.5 ± 2.4
	13 肋骨短小（%）	0.0	1.1 ± 4.8	0.6 ± 2.7	0.6 ± 2.7

2.6.7.13.2　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
胎児（F_1）	評価母動物数	21	21	21	22 [d)]
	骨化進行度				
	胸骨分節	5.92 ± 0.16	5.93 ± 0.19	5.95 ± 0.07	5.95 ± 0.08
	仙尾椎骨	8.46 ± 0.54	8.57 ± 0.34	8.47 ± 0.39	8.35 ± 0.40
	中手骨（右）	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
	中手骨（左）	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00
	中足骨（右）	4.96 ± 0.12	4.93 ± 0.09	4.95 ± 0.10	4.93 ± 0.12
	中足骨（左）	4.96 ± 0.11	4.94 ± 0.08	4.96 ± 0.10	4.90 ± 0.22

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
表中の数字は測定値（平均値、又は平均値±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし
統計学的処理：：Bartlett 法+ Dunnett 法（**：p<0.01）
a) ［（黄体数－着床数）/黄体数］×100
b) （着床数/黄体数）×100
c) （死亡胚・胎児数/着床数）×100
d) 胎児体重（雄）及び内臓検査に関する評価母動物数は 21 例

2.6.7.13.3　ウサギにおける胚・胎児発生に関する予備試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Preliminary study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral administration

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験計画 ICH S5(R2)準拠：適　　投与期間：妊娠 6 日から 18 日（13 日間）　　試験番号：[redacted]556

動物種/系統：ウサギ/Kbl:NZW　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-4

投与開始時年齢：18～19 週齢　　帝王切開日：妊娠 29 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口

溶媒/投与形態：0.5w/v%　MC/懸濁液

特記事項：　用量設定として実施。血漿中薬物濃度測定のため、各群 4 例（測定は各 3 例）から採血を実施。

無毒性量：　用量設定試験のため算出せず

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	TK：例数	3	3	3	3
	未変化体				
	C_{max}（ng/mL）				
	妊娠 6 日	NC	477 ± 167	816 ± 282	2460 ± 420
	妊娠 18 日	NC	432 ± 143	1070 ± 80	1240 ± 170
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）				
	妊娠 6 日	NC	3040 ± 1570	5880 ± 2220	29300 ± 5600
	妊娠 18 日	NC	3190 ± 700	12600 ± 4000	18600 ± 2000
	M1				
	C_{max}（ng/mL）				
	妊娠 6 日	NC	1340 ± 140	1980 ± 450	2550 ± 340
	妊娠 18 日	NC	882 ± 135	1020 ± 60	928 ± 128
	$AUC_{0\text{-}24h}$（h*ng/mL）				
	妊娠 6 日	NC	9120 ± 1390	15200 ± 3400	27800 ± 4200
	妊娠 18 日	NC	6970 ± 260	13800 ± 4700	15100 ± 3600

2.6.7.13.3　ウサギにおける胚・胎児発生に関する予備試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	妊娠動物数	7	6	7	6
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	流産	0	1（妊娠 23 日）[a)]	1（妊娠 24 日）[b)]	1（妊娠 25 日）[b)]
	一般状態				
	排糞量少量	1	0	2	3
	体重	—	—	—	—
	体重増加量（kg）				
	妊娠 6～7 日	−0.014	−0.035	−0.005	−0.054
	妊娠 6～19 日	0.130	0.245	0.169	−0.092
	摂餌量（g/日）				
	妊娠 7 日	148	163	161	108*
	妊娠 8 日	167	159	161	99**
	妊娠 9 日	154	163	165	94**
	妊娠 10 日	153	170	172	107*
	妊娠 12 日	153	153	163	105*
	妊娠 13 日	137	143	134	84*
	妊娠 17 日	136	155	143	66*
	妊娠 18 日	151	159	151	71#
	妊娠 19 日	146	159	130	67*
	剖検	—	—	—	—
	黄体数	10.9 ± 1.6	11.4 ± 1.5	11.3 ± 1.8	9.6 ± 1.5
	着床数	8.7 ± 3.8	8.0 ± 4.2	10.2 ± 1.9	8.6 ± 1.5
	着床前死亡率（%）[c)]	22.7 ± 30.8	31.5 ± 32.6	9.9 ± 12.9	9.3 ± 15.8
胎児（F_1）	評価母動物数	7	5	6	5
	生存胎児数	7.9 ± 3.5	8.0 ± 4.2	9.3 ± 2.2	8.2 ± 1.6
	着床後死亡率（%）[d)]	8.4 ± 10.7	0.0 ± 0.0	8.6 ± 10.4	4.4 ± 9.9
	性比（雄／雄＋雌）	0.54 ± 0.24	0.51 ± 0.12	0.48 ± 0.14	0.61 ± 0.17
	体重（g）				
	雄	39.5 ± 7.0	39.3 ± 5.2	38.9 ± 5.4	37.3 ± 3.0
	雌	37.7 ± 3.0[e)]	41.3 ± 7.2	37.4 ± 5.7	36.1 ± 4.1
	胎盤検査	—	—	—	—

2.6.7.13.3　ウサギにおける胚・胎児発生に関する予備試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
胎児（F_1）	評価母動物数	7	5	6	5
	外表異常総出現頻度（%）	0.0	0.0	0.0	2.0
	臍ヘルニア（%）	0.0	0.0	0.0	2.0
	内臓異常総出現頻度（%）	0.0	0.0	4.2	0.0
	胸腺索（%）	0.0	0.0	2.1	0.0
	奇静脈転換（%）	0.0	0.0	2.1	0.0
	骨格異常総出現頻度（%）	9.6	0.0	1.7	0.0
	胸骨分節癒合（%）	6.5	0.0	1.7	0.0
	骨格変異総出現頻度（%）	65.1	63.2	76.7	82.6
	胸骨分節配列異常（%）	0.0	0.0	1.7	0.0
	頚部短小過剰肋骨（%）	2.0	0.0	1.7	5.7
	胸腰部完全過剰肋骨（%）	55.1	32.1	65.3	74.8
	胸腰部短小過剰肋骨（%）	20.8	36.4	24.1	9.7
	腰椎増加（%）	7.2	1.7	17.1	22.6
	骨化所見総出現頻度（%）	2.0	0.0	0.0	0.0
	骨化進行度				
	仙尾椎骨	19.4 ± 0.5	19.6 ± 0.5	19.5 ± 0.5	18.9 ± 0.2
	胸骨分節	5.7 ± 0.4	5.8 ± 0.2	5.6 ± 0.3	5.6 ± 0.5
	中手骨	9.9 ± 0.1	9.7 ± 0.4	9.9 ± 0.2	9.6 ± 0.7
	基節骨（前肢）	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.1
	中節骨（前肢）	8.0 ± 0.0	7.9 ± 0.2	7.8 ± 0.6	8.0 ± 0.0
	末節骨（前肢）	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0
	中足骨	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
	基節骨（後肢）	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
	中節骨（後肢）	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
	末節骨（後肢）	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
表中の数字は測定値（平均値、又は平均値±標準偏差）又は発現例数　　NC：算出せず　　－：特記すべき所見なし
統計学的処理：Bartlett 法+ Dunnett 法（*：$p<0.05$、**：$p<0.01$）、Bartlett 法+Steel 法（$^{\#}$：$p<0.05$）
a)　流産前日まで摂餌量に変化なし
b)　妊娠 15 日から流産当日までほぼ無摂餌状態であった。
c)　［（黄体数－着床数）/黄体数］×100
d)　（総死亡胎児数/着床数）×100
e)　母動物の 1 例で胎児が雄のみであったため、評価母動物数は 6 例

2.6.7.13.4　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Study for effects on embryo-fetal development by oral administration in rabbits

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験計画 ICH S5(R3)準拠：適　　投与期間：妊娠 7 日から 19 日（13 日間）　　試験番号：[redacted]154

動物種/系統：ウサギ/Kbl:NZW　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-5

投与開始時年齢：19 週齢　　帝王切開日：妊娠 29 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経口

溶媒/投与形態：0.5w/v% MC/懸濁液

特記事項：　トキシコキネティクス成績なし

無毒性量：　母動物（F_0）；一般毒性　1000 mg/kg/日　　生殖機能　1000 mg/kg/日

胎児（F_1）；1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	妊娠動物数	22	20	21	19
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	流産	1（妊娠 25 日）	3（妊娠 21、22、26 日）[a)]	0	1（妊娠 20 日）[b)]
	一般状態	－	－	－	－
	体重	－	－	－	－
	体重増加量	－	－	－	－
	摂餌量	－	－	－	－
	剖検	－	－	－	－
	黄体数	10.1 ± 1.4	10.4 ± 2.3	9.6 ± 2.3	9.8 ± 1.8
	着床数	8.6 ± 2.4	9.1 ± 2.7	8.1 ± 2.9	8.2 ± 2.7
	着床前死亡率（%）[c)]	15.4 ± 18.6	13.3 ± 20.8	17.5 ± 16.7	16.7 ± 22.8

2.6.7.13.4　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
胎児（F_1）	評価母動物数	21	17 [d]	21 [e]	18 [f]
	生存胎児数	8.1 ± 2.4	8.4 ± 2.7	7.2 ± 3.2	7.7 ± 3.2
	着床後死亡率（%）[g]	6.3 ± 9.7	12.5 ± 23.7	15.6 ± 26.4	10.6 ± 25.8
	性比（雄／雄＋雌）	0.47 ± 0.19	0.47 ± 0.16	0.53 ± 0.23	0.42 ± 0.17
	体重（g）				
	雄	38.5 ± 7.4	38.7 ± 4.6	38.7 ± 6.4	40.5 ± 5.5
	雌	37.3 ± 6.0	38.5 ± 4.7	35.2 ± 4.7	38.5 ± 5.5
	胎盤検査	—	—	—	—
	外表異常総出現頻度（%）	1.4	1.6	0.0	0.0
	尾／小型（%）	0.0	1.6	0.0	0.0
	内臓異常総出現頻度（%）	2.3	0.0	3.0	1.4
	心室中隔欠損（%）	0.0	0.0	0.0	1.4
	奇静脈転換（%）	0.0	0.0	2.5	0.0
	横隔膜ヘルニア（%）	0.0	0.0	0.5	0.0
	骨格異常総出現頻度（%）	7.0	4.3	4.8	3.6
	胸骨分節癒合（%）	5.1	0.0	1.8	3.6
	肋骨欠損（%）	0.0	0.0	2.5	0.0
	肋骨癒合（%）	0.7	2.0	3.0	0.0
	肋骨短小（%）	0.0	0.7	0.0	1.2
	胸椎弓欠損（%）	0.0	0.0	0.5	0.0
	胸椎弓癒合（%）	0.0	0.7	0.0	0.0
	胸椎体癒合（%）	0.0	0.0	2.5	0.0
	胸椎体小型化（%）	0.0	0.7	0.0	0.0
	胸椎体半椎（%）	0.0	1.3	2.5	0.0
	尾椎体癒合（%）	0.0	1.6	0.0	0.0
	骨格変異総出現頻度（%）	62.7	63.4	67.8	73.8
	胸骨分節配列異常（%）	0.0	0.0	1.6	1.2
	頚部短小過剰肋骨（%）	0.7	0.0	0.8	1.8
	胸腰部完全過剰肋骨（%）	46.6	50.6	53.1	55.8
	胸腰部短小過剰肋骨（%）	25.1	18.6	25.0	25.2
	腰椎減少（%）	0.6	0.0	0.0	0.7
	腰椎増加（%）	9.8	20.7	15.2	12.4
	仙椎弓配列異常（%）	3.8	0.7	4.6	1.2

2.6.7.13.4　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
胎児（F_1）	評価母動物数	21	17 [d]	21 [e]	18 [f]
	骨化所見総出現頻度（%）	1.2	3.3	2.9	0.7
	鼻骨分離骨化部位（%）	0.0	0.5	0.0	0.0
	頭頂骨分離骨化部位（%）	0.0	0.6	0.0	0.7
	胸骨分節二分骨化（%）	0.6	2.2	2.9	0.0
	腰椎体二分骨化（%）	0.6	0.0	0.0	0.0
	骨化進行度				
	仙尾椎骨	19.6 ± 0.3	19.4 ± 0.4	19.5 ± 0.4	19.5 ± 0.3
	胸骨分節	5.7 ± 0.3	5.8 ± 0.2	5.7 ± 0.4	5.7 ± 0.4
	中手骨	9.6 ± 0.5	9.9 ± 0.2	9.9 ± 0.3	9.9 ± 0.3
	基節骨（前肢）	10.0 ± 0.1	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0
	中節骨（前肢）	7.8 ± 0.4	8.0 ± 0.2	7.8 ± 0.3	7.9 ± 0.2
	末節骨（前肢）	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0
	中足骨	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
	基節骨（後肢）	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0
	中節骨（後肢）	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.1	8.0 ± 0.0
	末節骨（後肢）	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
表中の数字は測定値（平均値、又は平均値±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし
a) 2/3 例では流産前日まで摂餌量に変化なし。1/3 例では妊娠 12～19 日にほぼ無摂餌状態であった。
b) 妊娠 8 日から無摂餌状態であった。
c) ［（黄体数－着床数）/黄体数］×100
d) 胎児検査（外表・内臓・骨格検査）、胎児体重（雌雄）及び性比に関する評価母動物数は 16 例
e) 胎児検査（外表・内臓・骨格検査）及び性比に関する評価母動物数は 20 例、胎児体重（雌雄）に関する評価母動物数は 19 例
f) 胎児検査（外表・内臓・骨格検査）、胎児体重（雌）及び性比に関する評価母動物数は 17 例、胎児体重（雄）に関する評価母動物数は 16 例
g) （総死亡胎児数/着床数）×100

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験

2.6.7.14.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名：ORN0829 hydrate: Study for effects on pre- and post-natal development, including maternal function by oral administration in rats

被験物質：ボルノレキサント水和物

試験計画 ICH S5(R3)準拠：適　　投与期間：妊娠 7 日～授乳 20 日　　試験番号：[redacted]1290

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.3-1

投与開始時年齢：11～12 週齢　　投与方法：経口　　GLP 適用：適用

投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　溶媒/投与形態： 0.5w/v% MC/懸濁液

特記事項：トキシコキネティクス成績なし

無毒性量： 母動物（F_0）；一般毒性　1000 mg/kg/日　　生殖機能　1000 mg/kg/日

出生児（F_1）；1000 mg/kg/日

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
母動物（F_0）	妊娠動物数	20	20	20	20
	死亡／瀕死動物数	0	0	0	0
	一般状態	－	－	－	－
	体重	－	－	－	－
	体重増加量	－	－	－	－
	摂餌量（g/日） 妊娠 8 日	24	23	22*	21**
	剖検	－	－	－	－
	妊娠期間	21.8 ± 0.3	21.9 ± 0.3	21.9 ± 0.3	21.9 ± 0.3
	着床数	14.9 ± 1.7	15.1 ± 2.1	15.5 ± 1.4	15.8 ± 2.0
	出産率（%）a)	100.0	100.0	100.0	100.0
	分娩状態	－	－	－	－
	哺育行動	－	－	－	－

2.6.7.14.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
出生児（F_1）	評価母動物数	20	20	20	20
離乳前	出生児数	14.1 ± 1.8	14.4 ± 2.3	14.7 ± 1.8	14.7 ± 2.2
	出生時生存児数	14.0 ± 1.9	14.4 ± 2.3	14.7 ± 1.9	14.6 ± 2.2
	性比（雄／雄＋雌）（%）	47.7	52.3	54.3	48.6
	死産児数	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2
	出生率（%）[b]	93.7 ± 6.3	95.1 ± 5.2	94.7 ± 7.2	92.5 ± 6.0
	外表異常	―	―	―	―
	一般状態	―	―	―	―
	生後 4 日生存率（%）[c]	97.1 ± 4.3	99.4 ± 1.7[$]	99.4 ± 2.0[$]	99.3 ± 2.2
	離乳率（%）[d]	100.0 ± 0.0	98.8 ± 3.8	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
	出生児体重	―	―	―	―
	身体的発達（発達指標）	―	―	―	―
	身体的発達（反射）	―	―	―	―
	剖検（離乳時）	―	―	―	―
出生児（F_1 雄）	評価動物数	40	40	40	39
離乳後	死亡動物数	0	0	0	0
	一般状態	―	―	―	―
	体重	―	―	―	―
	陰茎亀頭包皮分離	―	―	―	―
	行動及びその他の機能検査				
	評価動物数	20	20	20	19
	オープンフィールド検査	―	―	―	―
	複式水 T 迷路検査	―	―	―	―
	剖検	―	―	―	―
	生殖機能検査				
	評価動物数	20	20	20	20
	同居動物数	20	20	20	20
	交尾成立動物数	18	19	19	20
	交配期間（日）	3.4 ± 2.1	3.3 ± 1.8	3.4 ± 3.1	2.6 ± 1.1
	交尾率（%）[e]	90.0	95.0	95.0	100.0
	受胎率（%）[f]	94.4	84.2	100.0	90.0
	剖検	―	―	―	―

2.6.7.14.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
出生児（F_1 雌）	評価動物数	40	40	40	40
離乳後	死亡動物数	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重	—	—	—	—
	膣開口	—	—	—	—
	行動及びその他の機能検査				
	評価動物数	20	20	20	20
	オープンフィールド検査	—	—	—	—
	複式水 T 迷路検査	—	—	—	—
	剖検	—	—	—	—
	生殖機能検査				
	評価動物数	20	20	20	20
	同居動物数	20	20	20	20
	交尾成立動物数	18	19	19	20
	交配期間（日）	3.4 ± 2.1	3.3 ± 1.8	3.4 ± 3.1	2.6 ± 1.1
	交尾率（%）[e]	90.0	95.0	95.0	100.0
	受胎率（%）[f]	94.4	84.2	100.0	90.0

2.6.7.14.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	100	300	1000
出生児（F_1 雌）離乳後	評価動物数	20	20	20	20
	妊娠動物数	17	16	19	18
	体重（妊娠期間）	―	―	―	―
	体重増加量（g） 妊娠 0～14 日	70 ± 12	78 ± 12	71 ± 12	82 ± 12*
	剖検	―	―	―	―
	黄体数	16.2 ± 1.4	16.0 ± 4.0	16.4 ± 2.0	17.1 ± 1.6
	着床数	15.8 ± 1.6	15.1 ± 4.3	15.5 ± 3.8	16.6 ± 1.6
	着床前死亡率（%）g)	2.6 ± 3.9	7.6 ± 11.7	7.0 ± 20.5	2.9 ± 3.6
	着床率（%）h)	97.5 ± 3.9	92.4 ± 11.7	93.0 ± 20.5	97.1 ± 3.6
	死亡胚数	0.9 ± 2.2	0.9 ± 1.0	0.8 ± 1.1	0.8 ± 0.9
	着床後死亡率（%）i)	6.1 ± 14.4	5.6 ± 6.0	5.1 ± 7.2	5.1 ± 5.3
	生存胚数	14.9 ± 2.8	14.2 ± 4.2	14.7 ± 4.0	15.8 ± 1.9

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
表中の数字は測定値（平均値、又は平均値±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし
統計学的処理：：Bartlett 法+ Dunnett 法（*：p<0.05、**：p<0.01）　Wilcoxon 順位和検定（$：p<0.05）
a)（生存児出産雌動物数/妊娠雌動物数）×100
b)（出生時生存児数/着床痕数）×100
c)（生後 4 日生存児数/出生時生存児数）×100
d)（生後 21 日生存児数/生後 4 日調整後の児数）×100
e)（交尾動物数/同居動物数）×100
f)［妊娠した雌（雌を妊娠させた雄）の数/交尾した雌（雄）の数］×100
g)［（黄体数－着床数）/黄体数］×100
h)（着床数/黄体数）×100
i)（死亡胚数/着床数）×100

2.6.7.15 局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.16 その他の毒性試験

2.6.7.16.1 依存性試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

動物種/系統	投与方法（媒体）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	資料番号
用量設定試験							
ラット /Crl:CD(SD)	静脈内投与（1 v/v% DMSO /0.1 mol/L HCl/20% SBEβCD 溶液）	1 日間	累積投与（10 分間隔）：0.1、0.2、0.7、1、1（累積投与量：0.1、0.3、1、2、3） 単回投与：3 単回投与（TK 評価）：0.1、0.3、1	累積投与：雄 3 単回投与：雄 3 単回投与（TK 評価）：雄 3	累積投与：一般状態に著変なし 単回投与：一般状態に著変なし ＜血漿中未変化体曝露＞ 投与量 (mg/kg) / 平均 C_{max} (ng/mL) 0.1 / 107 0.3 / 502 1 / 1320 採血時点：投与後 5、30 分、1、4 時間	[redacted]127	4.2.3.7.4-1（参考）
自己投与試験							
ラット /Crl:CD(SD)	静脈内投与（1 v/v% DMSO /0.1 mol/L HCl/20% SBEβCD 溶液）	4 日間/各用量	0.003、0.01、0.03、0.1、0.3 mg/kg/infusion（高用量から順に投与）	雄 7	ケタミン塩酸塩で自己投与を訓練したラットにおいて、ボルノレキサント水和物は自己投与を増加させず、強化効果は認められなかった。	[redacted]128	4.2.3.7.4-2

ボルノレキサント（無水物）としての投与量で表記
血漿中曝露は平均値を記載

2.6.7.16.2　不純物の毒性試験

被験物質：ボルノレキサント水和物の不純物A*

試験の種類	動物種/系統	投与方法	試験成績		試験番号	資料番号
			濃度（μg / plate）	結果		
細菌を用いる復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA100、TA1535、TA98、TA1537）*Escherichia coli*（WP2*uvrA*）	*in vitro*（プレインキュベーション法）	代謝活性化系非存在下：0、156～5000 代謝活性化系存在下：0、156～5000（TA100：39.1～5000）	TA100 の代謝活性化系存在下において、濃度依存性を伴う復帰変異コロニー数の増加が認められた。	T60263	4.2.3.7.6-1（参考）

被験物質：ボルノレキサント水和物の不純物B*

試験の種類	動物種/系統	投与方法	試験成績		試験番号	資料番号
			濃度（μg /plate）	結果		
細菌を用いる復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA100、TA1535、TA98、TA1537）*Escherichia coli*（WP2*uvrA*）	*in vitro*（プレインキュベーション法）	代謝活性化系非存在下：0、156～5000 代謝活性化系存在下：0、156～5000	代謝活性化系の存在下及び非存在下で、いずれの菌においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	[redacted]0042	4.2.3.7.6-2（参考）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.16.2　不純物の毒性試験（続き）

被験物質：ボルノレキサント水和物の不純物Ｃ＊

試験の種類	動物種/系統	投与方法	試験成績		試験番号	資料番号
			濃度（μg /plate）	結果		
細菌を用いる復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA100、TA1535、TA98、TA1537）*Escherichia coli*（WP2*uvrA*）	*in vitro*（プレインキュベーション法）	代謝活性化系非存在下：0、156～5000（TA100、TA1535、TA1537：39.1～1250 a)） 代謝活性化系存在下：0、156～5000	代謝活性化系の存在下及び非存在下で、いずれの菌においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	[redacted]0043	4.2.3.7.6-3（参考）

a) 用量設定試験において 1250 μg/plate から生育阻害が認められた。

被験物質：ボルノレキサント水和物の不純物Ｄ＊

試験の種類	動物種/系統	投与方法	試験成績		試験番号	資料番号
			濃度（μg /plate）	結果		
細菌を用いる復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA100、TA1535、TA98、TA1537）*Escherichia coli*（WP2*uvrA*）	*in vitro*（プレインキュベーション法）	代謝活性化系非存在下：0、156～5000（TA1537：9.77～313 b)）（TA100、TA1535：39.1～1250 c)） 代謝活性化系存在下：0、156～5000	代謝活性化系の存在下及び非存在下で、いずれの菌においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。	[redacted]0044	4.2.3.7.6-4（参考）

b) 用量設定試験において 313 μg/plate から生育阻害が認められた。
c) 用量設定試験において 1250 μg/plate から生育阻害が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.16.3　光安全性試験

被験物質：ボルノレキサント水和物

<table>
<tr><th rowspan="2">試験の種類</th><th rowspan="2">試験系</th><th colspan="2">試験成績</th><th rowspan="2">試験番号</th><th rowspan="2">資料番号</th></tr>
<tr><th>濃度／用量</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>光反応性</td><td>ROS assay</td><td>200 µmol/L

陽性対照：
キニーネ塩酸塩二水和物
陰性対照：
スリソベンゾン水和物</td><td>ボルノレキサント水和物は光毒性を有さないと考えられた。
人工太陽光照射：1 時間
（UVB 照射量：照射前 0.56772 J/cm^2；照射後 0.56412 J/cm^2）

<table>
<tr><th>試験物質</th><th>SO</th><th>SA</th><th>判定</th></tr>
<tr><td>ボルノレキサント
水和物</td><td>−4</td><td>1</td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>陽性対照</td><td>354</td><td>250</td><td>陽性</td></tr>
<tr><td>陰性対照</td><td>7</td><td>−3</td><td>陰性</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>判定基準</th><th>SO 及び SA の範囲</th></tr>
<tr><td>陰性</td><td>SO 25 未満かつ SA 20 未満</td></tr>
<tr><td>弱陽性</td><td>SO 25 未満かつ
SA 20 以上、SA 70 未満</td></tr>
<tr><td>陽性</td><td>SO 25 以上、または SA 70 以上</td></tr>
</table>
SO = singlet oxygen、SA = superoxide anion</td><td>T72210</td><td>4.2.3.7.7-1</td></tr>
</table>