目次

2.6.6　毒性試験の概要文 3
2.6.6.1　まとめ 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験 8
2.6.6.3　反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 8
2.6.6.4　遺伝毒性試験 16
2.6.6.5　がん原性試験 17
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 17
2.6.6.7　局所刺激性試験 21
2.6.6.8　その他の毒性試験 22
2.6.6.9　考察及び結論 25
2.6.6.10　図表 30
2.6.6.11　参考文献 30

Confidential

表 2.6.6-1. 非臨床概要毒性試験で用いた略語一覧

略語又は用語	略さない表現又は定義
STN1012600 点眼液	有効成分としてセペタプロストを含有する点眼液
ONO-AG-367	セペタプロストの活性代謝物
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists（アメリカ産業衛生専門家会議）
AI	Acceptable Intake（許容摂取量）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニン・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）
C_0	Initial concentration extrapolated in the time point of zero（初期濃度）
Cl	Chlorine（塩素）
C_{max}	Maximum concentration（最高濃度）
CPDB	Carcinogenic Potency Database
EP3 受容体	Prostaglandin E_2 receptor EP3 subtype（プロスタグランジン E_2 受容体 EP3 サブタイプ）
FOB	Functional observational battery（機能観察総合評価）
FP 受容体	Prostaglandin $F_{2\alpha}$ receptor（プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 受容体）
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）
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
IARC	International Agency for Research on Cancer（国際がん研究機関）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
IP	Inorganic phosphorus（無機リン）
Na	Sodium（ナトリウム）
PAPS	Prostaglandin Associated Periorbitopathy Syndrome（プロスタグランジン関連眼周囲症）
SD ラット	Sparague Dawley ラット
TK	Toxicokinetics（トキシコキネティクス）
TTC	Threshold of toxicological concern（毒性学的懸念の閾値）
(Q)SAR	(Quantitative) Structure Activity Relationship（（定量的）構造活性相関）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

STN1012600 点眼液はセペタプロストを有効成分として含有し、FP 及び EP3 受容体に対して選択的に結合して高いアゴニスト活性を示す FP 及び EP3 受容体作動薬である。反復投与毒性試験としては、臨床投与経路での毒性を評価するために、カニクイザルを用いた 4 週間、13 週間、39 週間反復点眼投与試験及びラットを用いた 4 週間反復点眼投与試験を実施した。また、全身毒性を評価するために、ラットを用いた 4 週間、13 週間、26 週間反復静脈内投与試験及びカニクイザルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験を実施した。遺伝毒性試験としては、ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した。生殖発生毒性試験としては、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚の発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。局所刺激性試験としては、臨床投与経路である眼局所への刺激性を評価するために、ウサギを用いて 1 日頻回点眼投与及び 4 週間反復点眼投与による眼刺激性試験を実施した。その他の毒性試験としてはモルモットを用いた皮膚感作性試験を実施した。実施した毒性試験プログラムを表 2.6.6.1-1 に示す。すべての毒性試験は GLP を遵守して実施された。

Confidential

表 2.6.6.1-1. 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
反復投与毒性		
4 週間	点眼	カニクイザル
13 週間	点眼	カニクイザル
39 週間	点眼	カニクイザル
4 週間	点眼	ラット
4 週間	静脈内	ラット
13 週間	静脈内	ラット
26 週間	静脈内	ラット
4 週間	静脈内	カニクイザル
遺伝毒性		
復帰突然変異試験	*in vitro*	ネズミチフス菌、大腸菌
染色体異常試験	*in vitro*	ヒトリンパ球細胞
小核試験	腹腔内	ラット
生殖発生毒性試験		
受胎能及び初期胚発生に関する試験	静脈内	ラット
胚・胎児発生への影響に関する試験	静脈内	ラット、ウサギ
出生前後の発生並びに母体の機能に関する試験	静脈内	ラット
局所刺激試験		
1 日頻回点眼試験	点眼	ウサギ
4 週間反復点眼試験	点眼	ウサギ
その他の毒性試験		
皮膚感作性試験	皮内及び経皮	モルモット

単回投与毒性試験：

独立した単回投与毒性試験は実施せず、ラット及びサルを用いた反復静脈内投与試験の初回投与時の観察結果より、急性毒性を評価した。ラットを用いた 4 週間反復静脈内投与試験の初回投与後の観察において、セペタプロストは 100 μg/kg まで死亡あるいは切迫剖検例は認められなかったが、100 μg/kg で投与後ほぼ全例に耳介蒼白が認められ、うち数例は一過性の自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大を示した。サルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験の初回投与後の観察において、200 μg/kg まで死亡あるいは切迫剖検例は認められなかったが、20 μg/kg 以上の群で流涎、嘔吐及び泥状便、軟便あるいは水様便といった糞便性状の異常が観察され、中枢抑制を示す動作緩慢、運動失調、接触反応の低下等が投与直後から観察された。また、200 μg/kg で投与直後に瞳孔径の散大及び縮小が認められた。

Confidential

反復投与毒性試験：

臨床投与経路である点眼投与時の毒性を評価するために、サルを用いた 4 週間、13 週間及び 39 週間反復点眼試験及びラットを用いた 4 週間反復点眼試験を実施した。

サルを用いた 4 週間反復点眼試験では、0.0003%、0.001%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を点眼投与し、眼局所及び全身への毒性を評価した。結果として、0.001%以上の点眼液を点眼した数例で一過性の散瞳又は縮瞳が認められた。また、0.005%以上の点眼群では一過性の眼球結膜の出血、眼球結膜又は眼瞼結膜の充血が観察された。無毒性量は 0.0003%と考えられた。さらに、瞳孔径への影響を評価するために追加でサルを用いた 4 週間反復点眼試験が実施され、評価に用いた 0.002%及び 0.003%群の両方で投与初日の投与直後に一過性の散瞳が認められた。

サルを用いた 13 週間反復点眼試験では、0.001%、0.003%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を点眼投与し、眼局所及び全身への毒性を評価した。結果として、投与初期に 0.01%群で一過性の結膜充血が観察された以外に異常は認められなかった。結膜充血については、少数例で短期間に認められた変化であったことから毒性学的意義はないと考え、無毒性量は 0.01%と考えられた。

サルを用いた 39 週間反復点眼試験では、0.003%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を点眼投与し、眼局所及び全身への毒性を評価した。結果として、0.003%以上の点眼群で瞳孔径への影響、0.005%群で虹彩色素沈着、0.005%以上の点眼群で上眼瞼の深化が認められた。これらの変化は、FP 受容体作動薬のクラスエフェクトとして知られており、外観的な変化に留まり機能的な変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と考え、無毒性量は 0.01%と考えられた。

ラットを用いた 4 週間反復点眼試験では、0.001%、0.003%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を点眼投与し、眼局所及び全身への毒性を評価した。結果として、虹彩血管収縮が 0.001%以上の点眼群で認められた。さらに 0.01%群の雄 1 例では網膜血管収縮、網膜萎縮及び網膜赤色点（斑）が認められ、剖検検査でも網膜赤色点（斑）が、病理組織学的検査では網膜出血及び網膜ひだ／ロゼットを伴った網膜萎縮が認められた。虹彩血管の収縮については、器質的変化を伴わず虹彩の機能にも影響がなかったため毒性学的意義のない変化と考え、無毒性量は 0.003%と考えられた。

全身への毒性作用をより詳細に評価するために、ラットを用いた 4 週間、13 週間及び 26 週間反復静脈内投与試験、及びサルを用いた 4 週間反復静脈内投与試験を実施した。

ラットを用いた 4 週間静脈内投与試験では、0、1、10 及び 100 μg/kg の用量でセペタプロストを静脈内投与し、全身への毒性を評価した。結果として、100 μg/kg 群で投与後ほぼ全例に耳介蒼白が認められ、うち数例は一過性の自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大を示した。眼科検査では 10 μg/kg 群の 1 例で網膜赤色点（斑）が認められた。尿検査においては、10 μg/kg 以上の投与群で尿中 Na 濃度及び尿中 Cl 濃度あるいは総排泄量の低値が認められた。血液学的検査においては、10 μg/kg 以上の投与群で血小板数の低値が認められ、100 μg/kg 群でヘマトクリット値の

低値、ヘモグロビン量の低値、網赤血球百分率の高値及びプロトロンビン時間の短縮が認められた。剖検検査では、1 μg/kg 群の 2 例及び 100 μg/kg 群の 1 例に眼球の赤色点（斑）が認められ、病理組織学的検査の結果、硝子体出血であった。病理組織学的検査では他に 100 μg/kg で脾臓の髄外造血が認められた。この試験では無毒性量は求められなかった。無毒性量を求めるために 0.03、0.1 及び 0.3 μg/kg の用量で 4 週間静脈内投与試験を追加実施した結果、被験物質投与に関連した変化は認められず、無毒性量は 0.3 μg/kg と考えられた。また、眼底出血所見の回復性を検討するために 100 μg/kg の用量で 1 日 2 回静脈内投与を 4 週間実施したが、眼底出血所見は認められなかったことから、回復性は検討できなかった。

ラットを用いた 13 週間静脈内投与試験では、0、0.1、0.3、1 及び 10 μg/kg の用量でセペタプロストを静脈内投与し、全身への毒性を評価した。結果として、病理組織学的検査において 10 μg/kg 群で大腿骨髄及び胸骨髄の限局的な骨髄細胞減少、及び脾臓での髄外造血が認められた。これらの所見は 4 週間の休薬で回復性が見られた。無毒性量は 1 μg/kg と考えられた。

ラットを用いた 26 週間静脈内投与試験では、0、0.4、2 及び 10 μg/kg の用量でセペタプロストを静脈内投与し、全身への毒性を評価した。結果として、血液学的検査において 10 μg/kg 群で網赤血球数の高値及び血小板数の低値が認められた。器官重量測定においては、脾臓重量の高値が 2 μg/kg 以上の投与群で認められた。病理組織学的検査においては、2 μg/kg 以上の投与群の雄、10 μg/kg 群の雌で大腿骨髄及び胸骨髄に局所的な細胞密度の低下が認められた。また、10 μg/kg 群の雄で大腿骨及び胸骨の骨梁の増加が認められ、10 μg/kg 群の雌雄で脾臓での髄外造血の増加が認められた。骨髄の細胞密度の低下は 4 週間休薬後の動物でも認められたが、その他の所見は回復した。無毒性量は雄で 0.4 μg/kg、雌で 2 μg/kg と考えられた。

サルを用いた 4 週間静脈内投与試験では、0、2、20 及び 200 μg/kg の用量でセペタプロストを静脈内投与し、全身への毒性を評価した。結果として、一般状態観察において 20 μg/kg 以上の群で、投与初期より流涎、嘔吐及び泥状便、軟便あるいは水様便といった糞便性状の異常が観察され、さらに運動性の低下が観察された。20 μg/kg 以上の投与群では体重減少及び体重の低値も認められた。血液生化学的検査においては、200 μg/kg 群で IP、Cl 及び総コレステロールの低値、尿検査では 200 μg/kg 群で Na 及び Cl の低値が認められた。剖検では、200 μg/kg 群の雌全例の胸腺が小さかった。器官重量では、胸腺重量の低値が雄では 20 μg/kg 以上の群、雌では 200 μg/kg 群で認められた。また、200 μg/kg 群の雌では副腎重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、20 μg/kg 群の雌で皮下組織の脂肪細胞の萎縮性変化、胸腺の萎縮が認められた。200 μg/kg 群では、脂肪細胞の萎縮性変化が心臓、骨髄及び皮下組織にみられ、胸腺及び脾臓の萎縮も観察された。これらの所見は、4 週間の休薬で回復性が認められた。無毒性量は 2 μg/kg と考えられた。

遺伝毒性試験：

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験において、セペタプロストに遺伝毒性は認められなかった。

生殖発生毒性試験：

ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験、及びラットにおける出生前後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施した。

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験では、セペタプロストを 0、3、10 及び 30 μg/kg の用量で静脈内投与した。結果として、親動物の一般毒性として、30 μg/kg 群の雄 2 匹で死亡が認められた。生殖機能への影響に関しては、発情頻度、発情期の間隔、器官重量、交尾率、受胎率、交配所要日数、黄体数、着床数、着床率及び着床前死亡率に投与に関連する異常は認められなかった。初期胚発生への影響についても、生存胎児数、着床後死亡数、胎児生存率及び着床後死亡率に投与に関連する異常は認められなかった。一般毒性に対する無毒性量は雄で 10 μg/kg、雌で 30 μg/kg と考えられた。また、親動物の生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 30 μg/kg と考えられた。

ラット胚・胎児試験では、セペタプロストを 0、1、3 及び 10 μg/kg の用量で静脈内投与した。結果として、10 μg/kg 群で、基剤群と比較した時、死亡胚胎児数の高値、着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児生存率の低値、胎児体重の低値、高頻度の骨格異常及び変異、及び骨化数の低値が認められた。母動物に対する無毒性量は 10 μg/kg、胚・胎児に対する無毒性量は 3 μg/kg と考えられた。

ウサギ胚・胎児試験では、セペタプロストを 0、0.02、0.04 及び 0.1 μg/kg の用量で静脈内投与した。母動物への影響として、0.04 μg/kg 以上の投与群において、流産及び外陰部出血が認められた。0.1 μg/kg 群の母動物のうち 6 匹では、卵巣中の黄体が退縮していたため、黄体数を計測できなかった。0.04 μg/kg 以上の群においては、投与期間中の体重増加の抑制が認められ、妊娠期間の後期に軽度の摂餌量低下が認められた。胚・胎児への影響として、0.1 μg/kg 群では全胚死亡や高頻度の着床後胚死亡に伴い胎児生存率及び生存胎児数の低値が認められた。さらに、胎児体重の低値も認められた。母動物に対する無毒性量は 0.02 μg/kg、胚・胎児に対する無毒性量は 0.04 μg/kg と考えられた。

ラットにおける出生前後の発生並びに母体の機能に関する試験では、セペタプロストを 0、0.3、1 及び 3 μg/kg の用量で静脈内投与し、妊娠、授乳母動物、胎児及び出生児の発達への影響について評価した。結果として F_0 母動物及び F_1 出生児において、投与に関連する変化は認められず、無毒性量は 3 μg/kg と考えられた。

局所刺激性試験：

ウサギを用いた 1 日 10 回点眼による眼刺激性試験及び 1 日 2 回 4 週間反復点眼による眼刺激性試験を実施した。

ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験では、0.0003%、0.001%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液及びその基剤を 1 日 10 回点眼投与し、眼刺激性を評価した。結果として、0.0003%群から瞬

目回数の増加あるいは結膜充血が認められた。STN1012600 点眼液で認められた所見の種類や程度はキサラタン®点眼液 0.005%と比べて明らかな差は認められなかった。

ウサギ 4 週間反復点眼眼刺激性試験では、0.0003%、0.001%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液及びその基剤を 1 日 2 回 4 週間反復点眼し、眼刺激性を評価した。その結果、0.0003%群以上の点眼群で点眼初期から一過性の結膜充血が認められた。結膜充血は点眼液濃度に関わらず同程度の反応で、翌日の点眼までに消失する変化であった。また、投与日を経るごとに発現例数が減少した。

その他の毒性試験：

皮膚感作性試験としてモルモットを用いた Maximization Test を実施した。その結果、STN1012600 点眼液には皮膚感作性はないと判断した。

光安全性に関する初期評価として、290～700 nm の間の波長での光吸収性を評価した結果、セペタプロストは当該波長帯に吸収性を示さなかった。したがって、セペタプロストに光毒性懸念はないと判断した。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

セペタプロストの急性全身毒性に関する情報は、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験における初回投与時の一般状態で評価できるため、独立した単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 サル 4 週間反復点眼試験 (1)

添付資料 4.2.3.2-1

1 群あたり雌雄各 3 匹のカニクイザルの左眼に、30 μL/eye の 0.0003%、0.001%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を 6 時間間隔で 1 日 2 回 28 日間反復点眼投与した。また、比較対照として 1 群 3 匹の雌雄のカニクイザルに生理食塩液、0.015%及び 0.085%ラタノプロスト点眼液及びその基剤を同様に点眼投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（瞳孔径測定、前眼部検査、レーザーフレアセルフォトメトリー、スペキュラーマイクロスコープ、中間透光体及び眼底検査）、体温測定、血圧測定、心電図検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定、骨髄検査及び病理組織学的検査を実施した。さらに、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。また、生理食塩液群、STN1012600 基剤群及び 0.01%投与群については雌雄各 2 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。

一般状態観察及び眼科学的検査において、0.001%以上の点眼群の数例で散瞳が、0.005%以上の点眼群の数例で縮瞳が観察された。散瞳は投与初期にみられ、縮瞳は投与中期以降に発現例数が増加する傾向が認められた。しかしながら、散瞳あるいは縮瞳が認められた個体の対光反射に影響はみられず、散瞳及び縮瞳はいずれも翌日の投与前には回復した。さらに、0.005%以上の点眼群では投与2もしくは3日目から、眼球結膜の出血、眼球結膜又は眼瞼結膜の充血が観察された。これらの所見はいずれも投与中期には回復し、病理組織学的検査において眼及びその周辺器官に投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。一方、比較対照物質であるラタノプロスト点眼液の0.015%以上の点眼群でも、散瞳、縮瞳及び眼球結膜又は眼瞼結膜の出血及び充血がほぼ同時期に観察された。その他の観察及び検査においてはSTN1012600点眼液の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。休薬後の動物においてはいずれの観察及び検査においても異常は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロストは0.005%及び0.01%群で定量された。C_{max}及びAUCは投与量の増加に伴った増加が認められ、雄に比べて雌で高い傾向を示した。血漿中ONO-AG-367のC_{max}及びAUCは、投与量の増加に伴った増加が認められた。また、投与1日と投与28日のAUCに明らかな変動は認められず、反復投与による影響はなかった。投与期間を通じて明らかな雌雄差は認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄ともに0.0003%と考えられた。

2.6.6.3.2 サル4週間反復点眼試験 (2)

添付資料 4.2.3.2-2

瞳孔径及び結膜への影響を評価するための追加検討として、1群あたり雌雄各3匹のカニクイザルの左眼に、30 μL/eyeの0.002%及び0.003% STN1012600点眼液あるいはその基剤を6時間間隔で1日2回28日間反復点眼投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（瞳孔径測定及び前眼部検査）、剖検及び病理組織学的検査（眼球及び眼瞼）を実施した。さらに、セペタプロスト及びONO-AG-367の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。

一般状態観察及び眼科学的検査において、いずれのSTN1012600点眼液群においても、投与初日の初回点眼2時間後に散瞳が観察され、点眼4時間後には回復した。投与2日目以降は、点眼投与に起因する瞳孔径の変動や眼球結膜の変化は認められなかった。その他の観察及び検査において、セペタプロスト点眼液の投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロスト濃度はほとんどの個体で定量下限未満であった。血漿中ONO-AG-367のC_{max}及びAUCは、雄で投与量の増加に伴った増加が認められたが、雌では同程度であった。また、投与1日と28日のAUCに明らかな変動は認められず反復投与による影響はなかった。

以上の結果から、当試験条件下においては、雌雄ともに 0.002%及び 0.003%で散瞳が認められ、無毒性量は決定できなかった。結膜への影響は認められなかった。

2.6.6.3.3 サル 13 週間反復点眼試験

添付資料 4.2.3.2-3

1 群あたり雌雄各 3 匹のカニクイザルの左眼に、30 μL/eye の 0.001%、0.003%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を 6 時間間隔で 1 日 2 回 13 週間反復点眼投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（肉眼及び細隙灯顕微鏡検査、角膜上皮障害性観察、眼底検査、眼圧測定、網膜電位図検査、レーザーフレアセルフォトメトリー、瞳孔径測定及び虹彩色素観察）、心電図検査、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。また、基剤群及び 0.01%投与群については、雌雄各 2 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの動物においても投与期間中に死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。

一般状態観察において、結膜充血が 0.01%群の雌 2 例に投与初期に観察されたが、2 週間以内に消失した。この変化は眼科学的検査においても限局性の眼球結膜充血として認められたが、一過性の局所性の変化であり、病理組織学的検査においても関連した変化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。

その他の観察及び検査において、被験物質の投与に関連した異常は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロストはほぼ全例で定量下限未満であった。投与 1 及び 91 日における血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与による明らかな変動も認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄ともに 0.01%と考えられた。

2.6.6.3.4 サル 39 週間反復点眼試験

添付資料 4.2.3.2-4

1 群あたり雌雄各 3 匹のカニクイザルの左眼に、30 μL/eye の 0.003%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を 6 時間間隔で 1 日 2 回 39 週間反復点眼投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（肉眼及び細隙灯顕微鏡検査、瞳孔径測定、虹彩色素観察、角膜上皮障害性観察、水晶体及び眼底検査、眼圧測定、網膜電位図検査）、心電図検査、血圧測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するた

めに血漿中薬物濃度測定を実施した。また、基剤群及び 0.01%投与群については雌雄各 2 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの動物においても投与期間中の死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。

一般状態観察及び眼科学的検査において、上眼瞼溝の深化が投与期間後期に 0.005%群の雄の 1 例、0.01%群の雄の 2 例及び雌の全例で認められた。この変化は、休薬後の動物でも 0.01%群の雄 1 例と雌の全例（2 例）で継続して認められた。また、0.005%群の雌の 1 例で虹彩色素沈着が認められた。さらに、散瞳が 0.005%以上の群の雌雄で認められ、縮瞳が 0.003%群の雌、0.005%群の雌及び 0.01%群の雄で認められた。瞳孔径への影響は一過性の変化だった。これらの投与に関連すると考えられるすべての変化は、FP 受容体作動薬のクラスエフェクトとして知られており、外観的な変化に留まり機能的な変化を伴わないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

その他の観察及び検査において、被験物質の投与に関連した異常は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロストは全例で定量下限付近もしくは定量下限未満であった。投与 1 及び 273 日における血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与による明らかな変動も認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄ともに 0.01%と考えられた。

2.6.6.3.5　　ラット 4 週間反復点眼試験

添付資料 4.2.3.2-5

1 群あたり雌雄各 10 匹の SD ラットの右眼に、10 μL/eye の 0.001%、0.003%及び 0.01% STN1012600 点眼液あるいはその基剤を 1 日 1 回 4 週間反復点眼投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡及び倒像鏡検査）、剖検及び病理組織学的検査を実施した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。

一般状態及び体重においては、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査においては、虹彩血管収縮が 0.001%群の雄 3 例及び雌 5 例に、0.003%及び 0.01%群の雌雄全例に認められた。さらに 0.01%群の雄 1 例では網膜血管収縮、虹彩褪色、網膜萎縮、網膜赤色点（斑）が認められ、剖検検査でも網膜に赤色点（斑）が、病理組織学的検査では網膜出血及び網膜ひだ／ロゼットを伴った網膜萎縮が認められた。虹彩血管の収縮については、セペタプロストの薬理作用に基づく変化と考えられ、病理組織学的検査において虹彩に器質的な変化はなく、眼科学的検査で瞳孔反射にも影響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。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与における明らかな変動も認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は 0.003%と考えられた。

2.6.6.3.6 ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (1)

添付資料 4.2.3.2-6

1 群あたり雌雄各 10 匹の SD ラットに、セペタプロストを 0、1、10 及び 100 μg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡及び倒像鏡検査）、尿検査、血液学的検査、免疫細胞フェノタイプ解析、血液生化学検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために各群雌雄各 4 匹の TK サテライト群を設定し、血漿中薬物濃度測定を実施した。また、すべての群について各群雌雄各 6 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。体重、摂餌量及び免疫フェノタイプ解析においては、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

一般状態観察においては、100 μg/kg 群で投与後ほぼ全例に耳介蒼白が認められ、うち数例は一過性の自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大を示した。

眼科学的検査においては 10 μg/kg 群の雄の 1 例で網膜赤色点（斑）が認められた。

尿検査においては、10 μg/kg 以上の投与群の雌及び 100 μg/kg 群の雄において尿中 Na 及び Cl 濃度あるいは総排泄量の低値が認められた。血液学的検査においては、10 μg/kg 以上の投与群の雌及び 100 μg/kg 群の雄で血小板数の低値、100 μg/kg 群の雌でヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低値、及び 100 μg/kg 群の雄で網赤血球百分率の高値が認められた。また、100 μg/kg 群の雄でプロトロンビン時間の短縮が認められた。

血液生化学検査においては、100 μg/kg 群の雌で ALT 及び γ-GTP のごく軽度の高値が認められた。器官重量測定では 100 μg/kg 群の雌で腎臓相対重量の軽度の高値が認められた。

剖検検査では、1 μg/kg 群の雌雄各 1 例及び 100 μg/kg 群の雄 1 例に眼球の赤色点（斑）が認められた。これらの変化は、病理組織学的検査の結果、硝子体出血であった。うち 1 例は網膜の褐色色素沈着を伴っていたことから、網膜血管からの出血である可能性が考えられた。眼科学的検査で認められた網膜赤色点（斑）は網膜血管の拡張であった。病理組織学的検査では他に 100 μg/kg 群の雌雄で脾臓の髄外造血が認められた。回復性について、眼の変化については発生頻度が低く回復性を判断できなかったが、その他の変化はいずれも 4 週間の休薬により回復した。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与における明らかな変動も認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は求められなかった。

2.6.6.3.7 ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (2)

添付資料 4.2.3.2-7

1 群あたり雌雄各 10 匹の SD ラットに、セペタプロストを 0、0.03、0.1 及び 0.3 μg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡及び倒像鏡検査）、剖検及び病理組織学的検査を実施した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために TK サテライト群を設定し血漿中薬物濃度測定を実施した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。また、一般状態観察、体重、眼科学的検査、剖検及び病理組織学的検査のいずれの観察及び検査においても被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与における明らかな変動も認められなかった。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄ともに 0.3 μg/kg と考えられた。

2.6.6.3.8 ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (3)

添付資料 4.2.3.2-8

ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (1) （2.6.6.3.6 項）でみられた眼底出血所見の回復性を検討するために、雌雄各 20 匹の SD ラットに、セペタプロストを 100 μg/kg の用量で 1 日 2 回 4 週間反復静脈内投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡及び倒像鏡検査）及び剖検を実施した。

その結果、雄の 2 例が、自発運動減少、正向反射消失、呼吸緩徐、呼吸深大、呼吸困難及び耳介蒼白を呈した後に死亡した。剖検では、肝臓の暗赤色化が認められた。

一般状態観察においては、雌雄の全例で投与後に耳介蒼白が認められ、うち数例は自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大を示した。雄の 2 例では投与前においても自発運動減少及び呼吸緩徐が散見された。眼科学的検査及び眼球の剖検では、何ら異常は認められなかった。

以上の結果から、眼底出血所見が認められず、回復性の検討はできなかった。

2.6.6.3.9　　ラット 13 週間反復静脈内投与試験

添付資料 4.2.3.2-9

1 群あたり雌雄各 10 匹の SD ラットに、セペタプロストを 0、0.1、0.3、1 及び 10 μg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（細隙灯顕微鏡及び倒像鏡検査）、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために TK サテライト群を設定し、血漿中薬物濃度測定を実施した。また、0 及び 10 μg/kg 投与群については、雌雄各 5 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。また、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検及び器官重量測定においても被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査において、大腿骨髄の骨端部及び胸骨髄の骨幹部に限局的な骨髄細胞減少が 10 μg/kg 群の雌雄で観察された。脾臓では、髄外造血が 10 μg/kg 群の雌雄に認められた。これらの所見は、休薬後に回復性がみられた。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。投与初日では C_{max} 及び AUC に明らかな雌雄差は認められなかったが、91 日目では雌に比べて雄で僅かに高かった。また、反復投与により C_{max} 及び AUC の僅かな増加が認められた。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雌雄ともに 1 μg/kg と考えられた。

2.6.6.3.10　　ラット 26 週間反復静脈内投与試験

添付資料 4.2.3.2-10

1 群あたり雌雄各 12 匹の SD ラットに、セペタプロストを 0、0.4、2 及び 10 μg/kg の用量で 1 日 1 回 26 週間反復静脈内投与した。観察及び検査として、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査（肉眼及び倒像鏡検査）、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために TK サテライト群を設定し、血漿中薬物濃度測定を実施した。また、0 及び 10 μg/kg 投与群については雌雄各 6 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。また、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液生化学検査及び剖検においても被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査においては、網赤血球数の高値が 10 μg/kg 群の雄で、血小板数の低値が 10 μg/kg 群の雌雄で認められた。

器官重量測定においては、脾臓重量の高値が 2 μg/kg 以上の投与群の雄で認められた。

病理組織学的検査においては、大腿骨及び胸骨の骨髄で局所的な細胞密度の低下が、2 μg/kg 以上の投与群の雄及び 10 μg/kg 群の雌で認められた。また、大腿骨及び胸骨の骨梁の増加が、10 μg/kg 群の雄で認められた。他に脾臓では、髄外造血の増加が 10 μg/kg 群の雌雄で認められた。骨髄の細胞密度の低下は 4 週間休薬後の動物でも認められたが、その他の所見は回復した。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。投与初日では C_{max} 及び AUC に明らかな雌雄差は認められなかったが、26 週の反復投与後では、雌より雄の方が高い傾向がみられた。また、反復投与により C_{max} 及び AUC の増加が認められた。

以上の結果から、当試験における無毒性量は雄で 0.4 μg/kg、雌で 2 μg/kg と考えられた。

2.6.6.3.11　　サル 4 週間反復静脈内投与試験

添付資料 4.2.3.2-11

1 群あたり雌雄各 3 匹のカニクイザルに、生理食塩液又はセペタプロストを 0、2、20 及び 200 μg/kg の用量で 1 日 1 回 4 週間反復静脈内投与した。また、投与初日に機能観察総合評価法（functional observational battery：FOB 法）を用いて評価し、被験物質の中枢神経系への影響を検討した。また、生理食塩液又は 0 及び 200 μg/kg 投与群については雌雄各 2 匹の投与期間終了後に 4 週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。さらに、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。

その結果、いずれの動物にも死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった。

一般状態観察では、20 μg/kg 以上の投与群の雌雄で、投与初期より流涎、嘔吐及び泥状便、軟便あるいは水様便といった糞便性状の異常が観察され、さらに運動性の低下が観察された。20 及び 200 μg/kg 群の雌雄では体重減少が認められ、媒体対照群と比較して 20 μg/kg 群の雄と 200 μg/kg 群の雌雄では投与 28 日まで体重が低値であった。また、200 μg/kg 群の雌 1 例には摂餌量の減少が 1 日観察された。

血液生化学的検査においては、200 μg/kg 群の雌雄で IP の低値、Cl 又は総コレステロールの低値、尿検査では 200 μg/kg 群の雌雄で Na 及び Cl の低値が認められた。

剖検では、200 μg/kg 群の雌全例の胸腺が小さかった。器官重量では、胸腺重量の低値が雄では 20 μg/kg 以上の投与群で認められ、雌では 200 μg/kg 群で低値傾向が認められた。また、200 μg/kg 群の雌では副腎重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、200 μg/kg 群で脂肪細胞の萎縮性変化が心臓、骨髄、皮下組織にみられ、胸腺及び脾臓の萎縮も観察された。また、20 μg/kg 群の雌においても皮下組織の脂肪細胞の萎縮性変化、胸腺の萎縮が認められた。これらの被験物質投与による所見は、4 週間の休薬後の動物では認められなかった。

FOB 法による評価では、200 μg/kg 群において、消化器系症状に加え、中枢抑制を示す種々の所見（動作緩慢、運動失調、接触反応の低下等）が投与直後から観察された。また、200 μg/kg 群の雄雌では、投与直後の瞳孔径の散大及び縮小が認められた。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロスト濃度及び血漿中 ONO-AG-367 濃度は投与量に応じて増加し、明らかな雌雄差は認められなかった。また、反復投与による明らかな変動も認められなかった。

以上の結果より、当試験条件下における無毒性量は雌雄ともに 2 μg/kg と考えられた。また、20 μg/kg まで中枢神経系への影響はないと考えられた。

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

添付資料 4.2.3.3.1-1

ネズミチフス菌株の TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 並びに大腸菌株 WP2*uvrA* の 5 菌株を使用した。試験は非代謝活性化条件及び代謝活性化条件下でプレインキュベーション法により実施した。用量検討試験をセペタプロスト濃度として 1.22～5000 μg/plate で実施し、本試験は明らかな生育阻害が認められる用量もしくは 5000 μg/plate を最高用量として、非代謝活性化条件では TA100、TA1535 及び TA1537 で 1.22～78.1 μg/plate、TA98 で 2.44～313 μg/plate、WP2*uvrA* で 78.1～5000 μg/plate、代謝活性化条件下では、TA100、TA1535 及び TA1537 で 4.88～313 μg/plate、TA98 で 9.77～5000 μg/plate、WP2*uvrA* で 39.1～2500 μg/plate で試験を実施した。

本試験 1 回目及び 2 回目のいずれの試験菌株においても、代謝活性化条件の有無にかかわらず、被験物質処理群における復帰変異コロニー数は、陰性（溶媒）対照値の 2 倍未満であった。

以上の結果から、セペタプロストは本試験条件下において変異原性を有さないと結論した。

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験

添付資料 4.2.3.3.1-2

ヒトリンパ球細胞を用いて評価した。まず初めに、細胞増殖抑制検討を実施し、短時間処理法（非代謝活性化条件下及び代謝活性化条件下）及び連続処理法 24 時間処理の 50%細胞増殖抑制用量を評価した。その結果に基づいて、染色体異常試験では、短時間処理法非代謝活性化条件下ではセペタプロスト濃度として 20～140 μg/mL、代謝活性化条件下では 60～180 μg/mL、連続処理法 24 時間処理では、10～120 μg/mL で評価を実施した。

その結果、いずれの処理条件のいずれの被験物質処理群においても、染色体異常を持つ細胞の出現頻度は、陰性対照群と比較して有意な増加を示さなかった。

以上の結果から、セペタプロストは本試験条件下においてヒトリンパ球細胞に対する染色体異常誘発性を有さないと結論した。

2.6.6.4.3 ラットを用いる小核試験

添付資料 4.2.3.3.2-1

ラットの骨髄細胞における小核誘発を指標としてセペタプロストの染色体異常誘発性の有無を検討した。1 群あたり 5～8 匹の雄性 SD ラットに、セペタプロストを 0、1、3 及び 10 mg/kg の用量で 24 時間間隔 3 回腹腔内投与した。各群 5 匹より 2000 個／匹の幼若赤血球を数えて、小核をもつ幼若赤血球の出現頻度を求めた。また、赤血球 1000 個あたりの幼若赤血球の割合を調べて、骨髄造血機能の指標とした。

その結果、被験物質群ではいずれも陰性対照群と比較して有意な小核をもつ幼若赤血球の増加は認められなかった。

トキシコキネティクス評価では、最高用量の 10 mg/kg について、血漿中 ONO-AG-367 濃度を測定し、全身曝露を確認できた。

以上の結果から、セペタプロストは本試験条件下において陰性と判定され、*in vivo* における染色体異常誘発性を有さないと結論した。

2.6.6.5 がん原性試験

下記に記載した根拠により STN1012600 点眼液にがん原性に関する懸念はないと考えられたため、がん原性試験を実施しなかった。

- 同種同効薬であるラタノプロスト、ビマトプロスト、トラボプロスト及びタフルプロストで実施されたがん原性試験はいずれも陰性を示しており、臨床での発がん性懸念も報告されていない。
- 39 週間までの反復投与毒性試験において、過形成や肥大などの前がん病変がみられなかった。
- 実施された遺伝毒性試験の結果はすべて陰性であり、遺伝毒性懸念は認められなかった。
- 本剤の製造販売時の投与量（0.002%、1 日 1 回両眼点眼、25.4 μL/眼）より、1 日当たりの投与量を算出すると 1.0 μg/person/日となる。これは、ICH M7 に記載されている変異原性不純物の許容摂取量である TTC（1.5 μg/person/日）未満であることから発がん性リスクは無視できる。
- 非臨床動態試験で、未変化体又は代謝物の血液中及び臓器特異的な滞留等の知見は認められなかった。

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初期胚発生に関する試験

添付資料 4.2.3.5.1-1

1 群あたり雌雄各 20 匹の SD ラットに、セペタプロストを 0、3、10 及び 30 μg/kg の用量で、雄には交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで、雌には交配前 2 週間、交配期間及び着床日まで連日静脈内投与し、雌については妊娠 15 日に帝王切開して、受胎能及び初期胚発生への影響を検討した。

その結果、親動物の一般毒性として、30 μg/kg 群の雄 2 匹で死亡が認められた。その他の親動物の一般毒性に関する観察及び検査に異常は認められなかった。また、生殖機能への影響として、発情頻度、発情期の間隔、器官重量、交尾率、受胎率、交配所要日数、黄体数、着床数、着床率及び着床前死亡率に、投与に関連する異常は認められなかった。初期胚発生への影響として、生存胎児数、着床後死亡数、胎児生存率及び着床後死亡率に、投与に関連する異常は認められなかった。

以上の結果から、当試験における一般毒性に対する無毒性量は雄で 10 μg/kg、雌で 30 μg/kg と考えられた。また、親動物の生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 30 μg/kg と考えられた。

2.6.6.6.2　　ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験

添付資料 4.2.3.5.2-1

各群 8 例の妊娠 SD ラットを用い、セペタプロストを 0、0.1、1、10 及び 100 μg/kg の用量で、妊娠 7～17 日に 1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠 20 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために TK サテライト群を設定し、血漿中薬物濃度測定を実施した。

母動物に及ぼす影響として、100 μg/kg 群で耳介蒼白、自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大が投与直後のみに認められ、投与期間中に膣口出血を示す例もあった。また、100 μg/kg 群では、妊娠 15 日以降の体重及び妊娠 14 日以降の摂餌量の低値が認められ、投与期間以降の体重増加量及び総摂餌量も低値を示した。剖検では、いずれの投与群でも被験物質投与の影響は認められなかった。

胚・胎児に及ぼす影響として、帝王切開時の観察において、100 μg/kg 群の全母動物に全胚児吸収が認められ、10 μg/kg 群では死亡胚・胎児数の高値及び胚・胎児死亡率の高値傾向、生存胎児数及び胎児体重の低値傾向が認められた。また、100 μg/kg 群で黄体数が高値を示した。内臓観察において、10 μg/kg 群で内臓変異が認められた。骨格観察においても、10 μg/kg 群で骨格異常及び骨格変異が認められ、更に骨化遅延も認められた。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。反復投与による明らかな変動は認められなかった。

以上の結果より、当試験における母動物に対する無毒性量は 10 μg/kg、胚・胎児に対する無毒性量は 1 μg/kg と考えられた。

2.6.6.6.3　　ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2-2

各群 18～20 例の妊娠 SD ラットを用い、セペタプロストを 0、1、3 及び 10 μg/kg の用量で、妊娠 6～17 日に 1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠 20 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。さらに、ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために TK サテライト群を設定し、血漿中薬物濃度測定を実施した。

母動物に及ぼす影響として、死亡例は認められなかった。一般状態、体重、摂餌量、剖検検査、黄体数、着床数、着床率及び着床前胚死亡率に投与に関連する異常は認められなかった。

胚・胎児に及ぼす影響として、10 μg/kg 群で、基剤群と比較した時、死亡胚胎児数の高値、着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児生存率の低値、胎児体重の低値、高頻度の骨格異常及び変異、及び骨化数の低値が認められた。1 及び 3 μg/kg 群では、投与に関連した異常は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。反復投与による明らかな変動は認められなかった。

以上の結果より、当試験における母動物に対する無毒性量は 10 μg/kg、胚・胎児に対する無毒性量は 3 μg/kg と考えられた。

2.6.6.6.4　　ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験

添付資料 4.2.3.5.2-3

各群 6 例の妊娠ウサギを用い、セペタプロストを 0、0.02、0.2、2 及び 20 μg/kg の用量で、妊娠 6～18 日に 1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠 29 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。さらに、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。

母動物に及ぼす影響として、0.2 μg/kg 以上の群で用量依存的かつ高頻度の不妊の発生、0.2 μg/kg 群の 1 例の流産、膣出血と考えられる赤色水様物、排便少量、体重及び摂餌量の低値が認められ、帝王切開例はいずれも全胚吸収であった。また、卵巣の病理組織学的検査では、妊娠黄体の消失及び白体の萎縮が認められ、黄体機能への影響、すなわち妊娠維持への障害性が示唆された。2 μg/kg 以上の投与群では一般状態として常同行動（過剰にケージなどを舐める）、20 μg/kg 群ではさらに、呼吸深大、よろめき歩行及び常同行動（過剰に口をもぐもぐさせる）が認められた。0.02 μg/kg 群では、母動物及び胎児に対して被験物質投与に起因すると考えられる毒性は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロスト濃度は 0.2 μg/kg 以上の投与群で定量され、C_0 及び AUC は投与量に応じて増加した。反復投与による明らかな変動は認められなかった。血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。反復投与による明らかな変動は認められなかった。

以上の結果より、当試験における母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 0.02 μg/kg と考えられた。

2.6.6.6.5 ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

添付資料 4.2.3.5.2-4

各群 18～19 例の妊娠ウサギを用い、セペタプロストを 0、0.02、0.04 及び 0.1 μg/kg の用量で、妊娠 6～18 日に 1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠 28 日に帝王切開して胚・胎児発生への影響を検討した。さらに、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の全身的曝露を評価するために血漿中薬物濃度測定を実施した。

母動物への影響として、いずれの群においても死亡例は認められなかった。0.1 及び 0.04 μg/kg 群においてそれぞれ 9/18 例及び 4/19 例の流産が認められた。外陰部出血が、0.1 μg/kg 群の 13 例、0.04 μg/kg の 2 例で認められた。0.1 μg/kg 群のこれらの母動物のうち 6 例では、卵巣中の黄体が退縮していたため、黄体数を計測できなかった。0.1 及び 0.04 μg/kg の両方の群では、投与期間中に体重増加の抑制が認められ、妊娠期間の後期に軽度の摂餌量低下が認められた。

胚・胎児への影響として、0.1 μg/kg 群では 8/9 例で認められた全胚死亡や高頻度の着床後胚死亡に伴い、胎児生存率及び生存胎児数の低値が認められた。さらに、胎児体重の低値も認められた。0.04 及び 0.02 μg/kg 群では投与に関連した変化は認められなかった。

トキシコキネティクス評価において、血漿中セペタプロストの C_0 及び AUC は投与量に応じて増加した。血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} 及び AUC は投与量に応じて増加した。セペタプロスト及び ONO-AG-367 ともに、反復投与による明らかな変動は認められなかった。

以上の結果より、当試験における母動物に対する無毒性量は 0.02 μg/kg、胚・胎児に対する無毒性量は 0.04 μg/kg と考えられた。

2.6.6.6.6 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

添付資料 4.2.3.5.3-1

各群 19～20 例の妊娠 SD ラットを用い、セペタプロストを 0、0.3、1 及び 3 μg/kg の用量で、妊娠 6 日目から分娩後 20 日目まで、1 日 1 回反復静脈内投与し、妊娠、授乳母動物、胎児及び出生児の発達への影響について評価した。

F_0 母動物への影響として、いずれの群においても死亡例は認められなかった。一般状態観察、哺乳行動、体重、摂餌量、妊娠期間、出産率、着床痕数、剖検所見に投与に関連する変化は認められなかった。

F_1 出生児への影響として、いずれの投与群においても、出生時の外表所見、出生数、生存出生児数、出生率、出生時生存率、性比、生後 4 日目生存児数、生後 4 日目生存率、離乳時生存児数、離乳率、一般状態、体重、身体的発達、機能的発達、剖検所見、外性器の形態学的分化、行

動、学習、交尾能力、リッターデータ及び胚児に投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果より、当試験における F_0 母動物、F_1 出生児の出生前後の発達に対する無毒性量は 3 μg/kg と考えられた。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験

添付資料 4.2.3.6-1

1 群あたり 5 匹の雄性ニュージーランド白色ウサギの左眼に、30 μL/eye の 0.0003%、0.001%、0.005%及び 0.01% STN1012600 点眼液及びその基剤を 1 日 10 回点眼投与し、眼刺激性を評価した。また、比較対照として、キサラタン®点眼液 0.005%も同様に評価した。

その結果、瞬目回数測定においては、STN1012600 点眼液点眼群で、基剤と比較して瞬目回数の増加傾向が認められたが、セペタプロスト濃度に応じた増加は認められなかった。キサラタン®点眼液 0.005%でも STN1012600 点眼液と同程度の瞬目回数の増加が認められた。前眼部の観察においてはSTN1012600 点眼液の点眼によって結膜充血が認められた。結膜充血は 0.0003%及び 0.001%群では点眼終了 24 時間後に、0.005%及び 0.01%群では点眼 72 時間後に消失した。キサラタン®点眼液 0.005%点眼群でも STN1012600 点眼液と同程度の結膜充血が認められ、点眼終了 48 時間後に消失した。その他の角膜、前房及び虹彩に異常は認められなかった。

以上の結果より、STN1012600 点眼液は 0.0003%から瞬目回数の増加や結膜充血が認められた。STN1012600 点眼液で認められた所見の種類や程度はキサラタン®点眼液 0.005%と比べて明らかな差は認められなかったが、STN1012600 点眼液の 0.005%及び 0.01%では、刺激反応がより持続する傾向が認められた。

2.6.6.7.2 ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験（処方比較）

添付資料 4.2.3.6-2

1 群あたり 5 匹の雄性ニュージーランド白色ウサギの左眼に、3 処方の 0.0003%及び 0.003% STN1012600 点眼液及びそれぞれの基剤を 30 μL/eye で 1 日 10 回点眼投与し、眼刺激性を評価した。3 処方の内訳は、処方 A（申請製剤と同一処方）、処方 B、プロトタイプ処方（臨床試験 ONO-9054IOU001 にて用いられた STN1012600 点眼液と同一処方）であった。また、比較対照としてキサラタン®点眼液 0.005%も同様に評価した。

その結果、点眼終了後 1 及び 3 時間の検査において、各処方の 0.0003%点眼群の 4～5 例で結膜充血が認められた。点眼終了後 5 時間の検査では処方 A 及び B の各 1 例のみで結膜充血が認められた。点眼終了後 24 時間の検査ではいずれの変化も消失した。0.003%点眼群では、いずれの処方においても瞬目回数が 0.0003%群と比較してわずかに増加した。点眼終了後 1 及び 3 時間

の検査では、各処方の3～5例で結膜充血が認められた。処方Aの1例では軽度の虹彩充血も認められた。点眼終了後5時間の検査では、いずれの処方においても結膜充血が認められる個体がいたが、点眼終了後24時間の検査ではいずれの変化も消失した。キサラタン®点眼液0.005%点眼群でも同様に結膜充血が認められ、点眼終了後5時間までに消失した。その他、体重及び剖検において被験物質の影響は認められなかった。

以上より、いずれの処方においても眼刺激性に大きな差は認められなかった。

2.6.6.7.3 ウサギ4週間反復点眼眼刺激性試験

添付資料 4.2.3.6-3

1群あたり5匹の雄性ニュージーランド白色ウサギの左眼に、30 μL/eyeの0.0003%、0.001%、0.005%及び0.01% STN1012600点眼液を6時間間隔で1日2回28日間反復点眼投与し、眼刺激性を評価した。眼科検査として、前眼部の観察、中間透光体及び眼底の検査を実施した。また、陰性対照、基剤対照及び比較対照として、生理食塩液、基剤及びキサラタン®点眼液0.005%も同様に評価した。基剤群、0.01%投与群及び陰性対照群については2匹の投与期間終了後に2週間休薬する動物を設定し、回復性を検討した。

その結果、すべての濃度のSTN1012600点眼液点眼群で点眼終了後1時間に結膜充血が認められ、翌日の点眼までには消失した。結膜充血は投与1日目には、すべてのSTN1012600点眼液点眼動物で認められたが、0.0003%群では投与3日目に、0.001%及び0.005%群では投与7日目に消失した。0.01%群では投与28日目でも認められた。キサラタン®点眼液0.005%点眼群でも同様に結膜充血が認められた。その他に被験物質の点眼に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果より、STN1012600点眼液は0.0003%より結膜充血を示したが、点眼液濃度に関わらず同程度の反応で、翌日の点眼までに消失する変化であった。また、投与日を経るごとに発現例数が減少した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 皮膚感作性試験

添付資料 4.2.3.7.1-1

雄性モルモット10匹を用いて、STN1012600点眼液 (0.01%)の皮膚感作性についてMaximization Test法により評価した。

その結果、基剤対照群及びSTN1012600点眼液群ともに、基剤及びSTN1012600点眼液で惹起した部位に、惹起後24及び48時間の観察において、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果より、STN1012600点眼液には皮膚感作性はないと判断した。

2.6.6.8.2 光安全性

光安全性評価の初期評価として、本剤の有効成分であるセペタプロストの紫外線-可視光における吸収スペクトルの検討を行った結果、太陽光の波長内（290～700 nm）に光の吸収帯が存在しないことが確認されたため、本剤が光毒性の懸念を呈することがないと判断した。

2.6.6.8.3 不純物の変異原性に関する評価

添付資料 4.2.3.7.6-1

STN1012600 点眼液及びセペタプロストに不純物として含まれる可能性のある化合物について ICH M7 に基づく評価を実施した。評価においては、文献及びデータベース調査を実施し、信用しうるがん原性又は遺伝毒性に関する情報があれば、それに基づきクラス分類を実施した。がん原性又は遺伝毒性に関する情報がない化合物については、コンピューターで細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する(Q)SAR 法による評価を実施した。コンピューターによる(Q)SAR 予測では、一つ目は専門的経験に基づくルールベースの方法として[redacted]、二つ目は統計ベースの方法として[redacted]を使用した。それらの二つの結果をもとに総合的に判断し、クラス分類した。

その結果を、表 2.6.6.8.3-1 に示した。

表 2.6.6.8.3-1. 原薬及び製剤中の潜在的な不純物の変異原性評価

名称	文献及びデータベース検索	[redacted]	[redacted]	変異原性評価クラス分類
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	変異原性試験で陰性の報告あり	NA	NA	クラス[redacted]
[redacted]	変異原性試験で陽性の報告あり。IARCでグループ[redacted]、ACGIHで[redacted]に分類されている	NA	NA	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]

Confidential

名称	文献及びデータベース検索	[redacted]	[redacted]	変異原性評価クラス分類
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	変異原性試験で陰性の報告あり	NA	NA	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	NA	NA	クラス[redacted]
[redacted]	－	NA	NA	クラス[redacted]
[redacted]	－	NA	NA	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	クラス[redacted]

－: がん原性及び変異原性に関する報告なし、NA: 適用外

[redacted]は、変異原性試験で陽性が報告されており、かつ IARC でグループ[redacted]、ACGIH で[redacted]に分類されていることからクラス[redacted]に分類した。また、アメリカ National Cancer Institute

及び National Toxicology Program 並びに公表論文により報告された慢性・発がん性試験のデータベースである CPDB に[redacted]の[redacted] mg/kg/day が報告されていた事から、この値を用いて AI を[redacted] =[redacted] mg/day =[redacted] μg/day（ヒトの体重を[redacted]kg とした）に設定した。

[redacted] 及び[redacted] は、文献で変異原性試験の結果が陰性と報告されていたことからクラス 5 に分類した。[redacted]、[redacted] 及び[redacted] については、[redacted]であることから、クラス[redacted] に分類した。

その他の化合物については、がん原性又は遺伝毒性に関する情報がなかったため、(Q)SAR 法による評価を実施した。[redacted] 及び[redacted] は、[redacted]ため、クラス[redacted] と判定した。[redacted] は[redacted] で[redacted] と分類される理由となった[redacted] が[redacted]と判断できたため、クラス[redacted] と判定した。[redacted] は[redacted] で[redacted] と判定されたが、検出されたすべての警告構造は[redacted]と判断できたため、クラス[redacted] と判定した。[redacted] 及び[redacted] は[redacted]を含み、[redacted]ため、クラス[redacted] と判定とした。その他の化合物については、二つのソフトウェアで警告構造がないことが示されたためクラス[redacted] と判定した。

2.6.6.9 考察及び結論

(1) 眼局所

STN1012600 点眼液の臨床投与経路である点眼投与による毒性評価として、ラット、ウサギ及びサルを用いた反復点眼投与試験を実施した。その結果、ラット 4 週間反復点眼試験で虹彩血管の収縮、網膜出血及び網膜ひだ/ロゼットを伴った網膜萎縮、ウサギ 4 週間反復点眼眼刺激性試験で結膜充血、サルを用いた 4 週間、13 週間及び 39 週間反復点眼試験では結膜充血、瞳孔径への影響、虹彩色素沈着及び上眼瞼の深化が認められた。それぞれの所見について以下に考察した。

結膜充血

サル 4 週間反復点眼試験の 0.005%以上の点眼群、サル 13 週間反復点眼試験の 0.01%点眼群及びウサギ 4 週間反復点眼眼刺激性試験の 0.0003%以上の点眼群において、それぞれ一過性の結膜充血が認められた。結膜充血はいずれの試験においても投与期間の初期に認められ、投与が進むにつれて消失した。これらの試験で認められた結膜充血は、一過性の反応であり、投与期間延長による増悪がみられない事、炎症性所見を伴わない事、病理組織学的検査において器質的変化が認められない事から、刺激性に由来するものではないと考えた。また、サル及びウサギ 4 週間反復点眼試験で比較対照として評価したラタノプロスト点眼液でも同程度の所見が認められた。結膜充血は他の FP 受容体作動薬でもみられる典型的なクラスエフェクトであり、FP 受容体を介さない局所的な一酸化窒素の放出による血管拡張作用やニューロペプチドの関与によるものと考えられている[1]。セペタプロストが結膜充血を起こすメカニズムの検討は実施されていないが、所

見の推移などの特徴から他の FP 受容体作動薬と同様の作用であると考えられた。よって、結膜充血は薬理作用に由来する一過性の軽微な反応である事から毒性学的意義は低く、臨床使用上の大きな懸念にならないものの他の FP 受容体作動薬と同様に注意が必要と考えられる。

瞳孔径への影響

サル 4 週間反復点眼試験の 0.001%以上の点眼群及びサル 39 週間反復点眼試験の 0.003%以上の点眼群で、縮瞳や散瞳などの瞳孔径への影響が認められた。瞳孔径への影響は、ほとんどの個体で翌日の点眼までに回復する一過性の反応で、点眼期間中の一定期間のみ認められたが、点眼期間を通じて認められる個体もいた。瞳孔径への影響の発現頻度とその程度に、点眼液濃度への依存性は認められなかった。また、対光反射検査での縮瞳反応への影響は認められず、安全性薬理試験として実施した縮瞳した状態での眼屈折率測定（2.6.2.4.10 項）でも影響が認められなかったことから視機能への影響はないと考えられた。瞳孔径への影響は、サル 4 週間反復点眼試験で比較対照として評価したラタノプロスト点眼液でも認められているが、臨床ではこれに関連すると考えられる副作用は報告されていない。したがって、同作用が臨床で発現する可能性は低いと考えた。以上より、同作用の発現機序は不明であるものの、ヒトへの外挿性が低く、一過性の軽微な変化に留まっている事から、臨床使用上の大きな懸念にならないと考えた。

上眼瞼の深化及び虹彩色素沈着

サル 39 週間反復点眼試験の投与期間後期に、0.005%点眼群で虹彩色素沈着が、0.005%以上の点眼群で上眼瞼の深化が認められた。これらの所見は、FP 受容体作動薬が持つ典型的なクラスエフェクトとして知られており、臨床でも主な副作用としてみられる[2]。STN1012600 点眼液でも、上眼瞼の深化が PAPS として臨床試験で確認された。これらの反応は、外観的な変化に留まり機能的な変化を伴わない事から毒性学的意義は大きくないと考えられるものの、臨床使用時にはこれらの所見が発現する可能性を考慮する必要があると考えた。

虹彩血管の収縮

ラット 4 週間反復点眼試験で虹彩血管の収縮が認められた。セペタプロストの活性代謝物である ONO-AG-367 は FP 及び EP3 受容体作動薬であるが、プロスタグランジン E2 の EP3 受容体を介した作用として血管平滑筋の収縮が報告されている[3]ことから、虹彩血管の収縮については ONO-AG-367 の薬理作用を介した反応である可能性が考えられた。しかしながら、病理組織学的検査において虹彩に器質的な変化が生じておらず、瞳孔反射検査にも影響が認められなかったことから毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。また、サルやウサギ等の点眼試験では認められていないことから、比較的眼球の小さなラット特有の変化であると考えられた。以上より、虹彩血管の収縮はヒトへの外挿性が乏しく、臨床使用上の懸念にならないと考えた。

ラットにおける眼底所見

ラット 4 週間反復点眼試験の 0.01%点眼群の雄の 1/10 例で網膜出血及び網膜ひだ/ロゼットを伴った網膜萎縮が、ラット 4 週間反復静脈内投与試験の 1 μg/kg 群の雌雄各 1/10 例及び 100 μg/kg 群の雄 1/10 例で硝子体出血がみられた。しかしながら、眼底出血所見の回復性を検討するために 100 μg/kg 群の用量で 1 日 2 回 4 週間反復静脈内投与した試験では、眼底に異常は認められな

かった。これらの眼底所見に用量依存性及び再現性が認められないこと、また本ラットの系統では自然発生性の変化として低頻度でみられる事が報告されている[4] [5] [6] [7] [8]ことからヒトへの外挿性が低い偶発的な自然発生性の変化であり、臨床使用上の懸念にならないと考えた。

(2) 全身への影響

STN1012600 点眼液の濃度は極めて低いことから、臨床投与経路である点眼投与で、全身毒性を評価するための充分な全身曝露を得ることが難しい。実際、サルとラット用いた反復点眼投与毒性試験では全身性の所見は認められなかった。そこで、全身への影響を評価するためにラット及びサルを用いた静脈内投与試験を実施した。ラットでは 4 週間、13 週間及び 26 週間反復投与試験を実施し、サルでは 4 週間反復投与試験を実施した。

セペタプロストを高用量で全身曝露させたときの急性反応として、ラットでは 100 μg/kg の用量で耳介蒼白が認められ、一過性の自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大を示す個体も認められた。100 μg/kg 群の 1 日 2 回投与では死亡例も認められた。サルにおいては、20 μg/kg 以上の用量で流涎、嘔吐及び泥状便、軟便あるいは水様便といった糞便性状の異常が観察され、さらに運動性の低下が観察された。

血液学的検査における変化として、ラット 4 週間反復投与試験の 10 μg/kg 以上の用量で血小板数の低値が、100 μg/kg 群でヘマトクリット値及びヘモグロビン量の低値、網赤血球百分率の高値、プロトロンビン時間の短縮が認められた。ラット 13 週間反復投与試験では特段の変化は認められず、26 週間反復投与試験では、10 μg/kg 群で網赤血球数の高値及び血小板数の低値が認められた。網赤血球数の高値及び血小板数の低値は他の FP 受容体作動薬の非臨床試験でも認められている反応である[9]。

血液生化学的検査における変化としては、サル 4 週間反復投与試験の高用量である 200 μg/kg 群でのみ IP の低値、Cl 及び総コレステロールの低値が認められた。尿検査では、ラット 4 週間反復投与試験の 10 μg/kg 及び 100 μg/kg 群で尿中 Na 及び Cl 濃度あるいは総排泄量の低値が認められた。サル 4 週間反復投与試験の 200 μg/kg 群で尿中 Na 及び Cl 濃度の低値が認められた。しかしながら、安全性薬理試験としてラットにおける尿量・尿中電解質排泄に対する作用の検討（2.6.2.4.8 項）では、セペタプロストは 10 μg/kg 以上で有意な尿量の増加、尿 pH の低下及び尿中電解質総排泄量（Na、K 及び Cl）の増加が認められている。この相反する結果については採尿タイミングの違い等に基づくものと考えられるが、原因は不明である。ただし、腎臓に病理組織学的検査で異常が認められていないことや、サルの高用量を除いて血中電解質への影響がみられていないことより、生体の恒常性維持機能は保たれていると考えられることから、これらの尿中電解質への影響は毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

病理組織学的検査における変化としては、脾臓の髄外造血がラット 4 週間反復投与試験の 100 μg/kg 群で、ラット 13 週間反復投与試験の 10 μg/kg 群で、ラット 26 週間反復投与試験の 10 μg/kg 群で認められた。また、骨髄への影響として、ラット 13 週間反復投与試験の 10 μg/kg 群で大腿骨髄及び胸骨髄に限局的な骨髄細胞減少が、ラット 26 週間反復投与試験の 2 μg/kg 以上

Confidential

の群で大腿骨髄及び胸骨髄に限局的な骨髄細胞減少が、骨への影響として 10 μg/kg 群で大腿骨及び胸骨の骨梁の増加が認められた。他にも、サル 4 週間反復投与試験の 20 μg/kg 群では皮下組織の脂肪細胞の萎縮性変化及び胸腺の萎縮が認められ、200 μg/kg 群ではさらに脂肪細胞の萎縮性変化が心臓及び骨髄にもみられ、脾臓の萎縮も観察された。骨、骨髄への影響及び脾臓での髄外造血の増加は類薬の非臨床試験でも認められている反応で[9]、FP 受容体作動薬のクラスエフェクトであると考えられた。サルの高用量で認められた皮下組織、心臓及び骨髄の脂肪細胞の萎縮性変化については、投与期間初期における嘔吐、泥状便、軟便などにより栄養低下があり、二次的に脂肪組織から脂質が動員された可能性が考えられた。胸腺の萎縮や副腎重量の高値は二次的なストレス変化と考えられた。

それぞれの反復投与試験の無毒性量と、その時の血漿中 ONO-AG-367 濃度を比較して表 2.6.6.9-1 にまとめた。その結果、それぞれの毒性試験の無毒性量時のセペタプロストの活性代謝物である ONO-AG-367 の C_{max} と AUC は、0.002% STN1012600 点眼液をヒトに点眼した時と比較して、それぞれ約 40 倍以上及び約 20 倍以上の安全域を確認できた。

表 2.6.6.9-1. 第 I 相臨床試験でのヒト血漿中 ONO-AG-367 濃度と毒性試験における無毒性量時の曝露量の比較

	第 I 相臨床試験 101260007LT	ラット 4 週間反復静脈内投与試験	ラット 13 週間反復静脈内投与試験	ラット 26 週間反復静脈内投与試験	サル 4 週間反復静脈内投与試験
	0.002% STN1012600 点眼液 1 日 1 回	無毒性量: 0.3 μg/kg	無毒性量: 1 μg/kg	無毒性量（雄）: 0.4 μg/kg	無毒性量: 2 μg/kg
ONO-AG-367 C_{max} (pg/mL)	13.8	762	1570	639	1250
安全域		55	114	46	91
AUC_{last} (h·pg/mL)	8.42	165	364	174	821
安全域		20	43	21	98

以上より、セペタプロストを静脈内投与すると薬理活性に基づくと考えられる様々な作用が確認できたが、それらはすべて既存の FP 受容体作動薬の非臨床試験でも認められている反応であった。また、それぞれの作用に安全域が確認できたことから、臨床でこれらの作用が発現する可能性は低く、臨床使用上の懸念はないと考えられた。

(3) 生殖発生毒性

ラット胚・胎児試験では 10 μg/kg 投与群で、基剤群と比較した時、死亡胚胎児数の高値、着床後胚死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児生存率の低値、胎児体重の低値、高頻度の骨格異常及び変異、及び骨化数の低値が認められた。ウサギ胚・胎児試験では、母動物への影響として、0.04 μg/kg 以上の群において、流産及び外陰部出血が認められ、0.1 μg/kg 群では黄体退行が認められた。胚・胎児への影響としては 0.1 μg/kg 群で全胚死亡や高頻度の着床後胚死亡に伴う胎児生存率及び生存胎児数の低値が認められた。さらに、胎児体重の低値が認められた。このように

Confidential

ラットやウサギの胚・胎児毒性試験で、黄体退行に加えて妊娠維持への影響、胎児生存率及び生存胎児数の減少が認められたが、これらはFP受容体作動薬の非臨床試験でよく認められる反応[9]であり、典型的なクラスエフェクトであると考えられる。

生殖発生毒性試験における無毒性量と、その時の血漿中ONO-AG-367濃度を比較して表2.6.6.9-2にまとめた。

表 2.6.6.9-2. 第I相臨床試験でのヒト血漿中ONO-AG-367濃度と毒性試験における無毒性量時の曝露量の比較

	第I相臨床試験 101260007LT	ラット胚胎児試験		ウサギ胚胎児試験	
	0.002% STN1012600 点眼液 1日1回	無毒性量（母動物）：10 μg/kg	無毒性量（胚胎児）：3 μg/kg	無毒性量（母動物）：0.02 μg/kg	無毒性量（胚・胎児）：0.04 μg/kg
ONO-AG-367 C_{max} (pg/mL)	13.8	8890	3250	29.2	54.8
安全域		644	236	2.1	4.0
AUC_{last} (h·pg/mL)	8.42	2540	764	11.0	18.7
安全域		302	91	1.3	2.2

その結果、ラットでは十分な安全域を確認できたものの、ウサギではほとんど曝露量の乖離が認められなかった。しかしながら、ウサギにおいてはプロスタグランジンに対して種特異的に高い感受性を示すことが知られており[10]、タフルプロストのウサギ胚・胎児毒性試験でも、ラットと比較して極めて低用量から同様の所見が認められている[9]。したがって、セペタプロストは妊娠女性及び妊娠している可能性のある女性への使用には十分注意する必要があると考えられるものの、他のFP受容体作動薬と比較して、臨床使用上の懸念が上回ることはないと考えられた。

(4) 結論

STN1012600点眼液及びその有効成分であるセペタプロストは毒性試験プログラムを通じて、FP受容体アゴニスト活性に由来すると考えられる所見やプロスグランジン骨格に由来すると考えられる所見を示した。セペタプロストの活性代謝物であるONO-AG-367はFP及びEP3受容体選択的な作動薬であることから、EP3受容体に関連すると考えられる所見も認められたがその毒性学的意義は乏しく、既存のFP受容体作動薬の持つ毒性プロファイルから逸脱した特徴は認められなかった。これは既存のFP受容体作動薬の毒性試験で、十分な高用量まで評価されており、その中でFP受容体を介したEP3受容体による作用まで併せて評価できていたためと考えられた。以上より、STN1012600点眼液は臨床使用に際して、安全性上の大きな懸念はないものと考えられた。

Confidential

2.6.6.10 図表

図表は各項の本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

(1) Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2003;19(1):23-35.

(2) 緑内障診療ガイドライン（第 5 版）. 日本眼科学会雑誌. 2022;126(2):85-177.

(3) van Rodijnen WF, Korstjens IJ, Legerstee N, ter Wee PM, Tangelder GJ. Direct vasoconstrictor effect of prostaglandin E_2 on renal interlobular arteries: role of the EP3 receptor. Am J Physiol Renal Physiol. 2007;292:1094-101.

(4) Hubert MF, Gillet JP, Durand-Cavagna G. Spontaneous retinal changes in Sprague Dawley rats. Lab Anim Sci. 1994;44(6):561-7.

(5) Shibuya K, Satou K, Sugimoto K, Saitoh T, Ihara M, Itabashi M, et al. Background data on spontaneous ophthalmic lesions in Crj:CD(SD)IGS rats. Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats.1999; 60-2.

(6) Morimura T. Spontaneous hemorrhagic findings in fundus of Sprague-Dawley and Fischer rats. Anim. Eye Res. 2008;27:31-7.

(7) Clinton JM and Lang PL. Spontaneous ophthalmic lesions in the Crl:CD®BR rat. White paper compiled by Charles River Laboratories February 1991.

(8) 日本毒性病理学会. 新毒性病理組織学. 第 1 版. 東京: 西村書店; 2017. P.564-70.

(9) 参天製薬株式会社. 2.4 非臨床に関する概括評価. タフルプロスト点眼液 0.0015% 申請資料概要. p.18-29.

(10) Szczech GM, Purmalis BP, Harris SB. Preclinical safety evaluation of 15[S]15-methyl prostaglandin $F_{2\alpha}$,: Reproduction and teratology. Adv Prostaglandin and Thromboxane Res. 1978;4:157-79.

目次

2.6.7 毒性試験 2
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 2
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 6
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 7
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 13
2.6.7.5 単回投与毒性試験 15
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 15
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 16
2.6.7.8 遺伝毒性試験 45
2.6.7.9 がん原性試験 53
2.6.7.10 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験） 胚・胎児発生試験（用量設定） 54
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 55
2.6.7.12 局所刺激性試験 68
2.6.7.13 その他の毒性試験 69

Confidential

2.6.7 毒性試験

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
反復投与毒性試験	カニクイザル	点眼	4 週間	0.0003%、0.001%、0.005%、0.01%を 30 µL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1
	カニクイザル	点眼	4 週間	0.002%、0.003%を 30 µL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2
	カニクイザル	点眼	13 週間	0.001%、0.003%、0.005%、0.01%を 30 µL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3
	カニクイザル	点眼	39 週間	0.003%、0.005%、0.01%を 30 µL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4
	ラット/Crl: CD (SD)	点眼	4 週間	0.001%、0.003%、0.01%を 10 µL の容量で片眼に 1 日 1 回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-5
	ラット/Crl: CD (SD)	静脈内	4 週間	1、10、100 µg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-6
	ラット/Crl: CD (SD)	静脈内	4 週間	0.03、0.1、0.3 µg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7
	ラット/Crl: CD (SD)	静脈内	4 週間	200 µg/kg/日 (100 µg/kg × 2/日)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-8
	ラット/Crl: CD (SD)	静脈内	13 週間	0.1、0.3、1、10 µg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9
	ラット/Crl: CD (SD)	静脈内	26 週間	0.4、2、10 µg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10
	カニクイザル	静脈内	4 週間	2、20、200 µg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-11

a) 点眼投与した試験では点眼液のセペタプロスト濃度を示し、その他の試験ではセペタプロスト量として示した。

Confidential

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	該当せず	予備試験 1.22～5000 µg/plate 本試験 -S9 mix: 1.22～78.1 µg/plate (TA100, TA1535, TA1537)、2.44～313 µg/plate (TA98)、78.1～5000 µg/plate (WP2*uvrA*) +S9 mix: 4.88～313 µg/plate (TA100, TA1535, TA1537)、9.77～5000 µg/plate (TA98)、39.1～2500 µg/plate (WP2*uvrA*)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-1
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	*in vitro*	該当せず	短時間処理法 -S9 mix: 20～140 µg/mL +S9 mix: 60～180 µg/mL 連続処理法 10～120 µg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-2
小核試験	ラット/Crl: CD (SD)	腹腔内	3 日間	1、3、10 mg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-1

a) 点眼投与した試験では点眼液のセペタプロスト濃度を示し、その他の試験ではセペタプロスト量として示した。

Confidential

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
生殖発生毒性試験								
受胎能及び初期胚発生試験	ラット/Crl:CD (SD)	静脈内	雄: 交配4週間前から交配期間を経て剖検前日まで 雌: 交配2週間前から交配期間を経て着床日まで	3、10、30 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	ラット/Crl:CD (SD)	静脈内	妊娠7～17日目	0.1、1、10、100 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-1
	ラット/Crl:CD (SD)	静脈内	妊娠6～17日目	1、3、10 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-2
	ウサギ/Kbl:NZW	静脈内	妊娠6～18日目	0.02、0.2、2、20 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-3
	ウサギ/Kbl:NZW	静脈内	妊娠6～18日目	0.02、0.04、0.1 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-4
出生前後試験	ラット/Crl:CD (SD)	静脈内	妊娠6日目～分娩20日目	0.3、1、3 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-1

a) 点眼投与した試験では点眼液のセペタプロスト濃度を示し、その他の試験ではセペタプロスト量として示した。

Confidential

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 a)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
局所刺激性試験								
眼刺激性試験	ウサギ/Kbl:NZW	点眼	1日	0.0003%、0.001%、0.005%、0.01%を30 μLの容量で片眼に1日10回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-1
	ウサギ/Kbl:NZW	点眼	1日	0.0003%、0.003%（3処方）を30 μLの容量で片眼に1日10回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-2
	ウサギ/Kbl:NZW	点眼	4週間	0.0003%、0.001%、0.005%、0.01%を30 μLの容量で片眼に1日2回点眼	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-3
その他の毒性試験								
皮膚感作性試験	モルモット/Slc:Hartley	皮内及び経皮	該当せず	0.01%b)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.1-1

a) 点眼投与した試験では点眼液のセペタプロスト濃度を示し、その他の試験ではセペタプロスト量として示した、b) 点眼液を被験物質として投与したため、点眼液濃度を示した。

Confidential

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

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	記載箇所
4 週間反復投与	カニクイザル	点眼	0.0003%、0.001%、0.005% 、0.01%を 30 μL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	4.2.3.2-1
4 週間反復投与	カニクイザル	点眼	0.002%、0.003%を 30 μL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	4.2.3.2-2
13 週間反復投与	カニクイザル	点眼	0.001%、0.003%、0.005%、0.01%を 30 μL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	4.2.3.2-3
39 週間反復投与	カニクイザル	点眼	0.003%、0.005%、0.01%を 30 μL の容量で片眼に 1 日 2 回点眼	適	[redacted]	4.2.3.2-4
4 週間反復投与	ラット/ Crl:CD (SD)	点眼	0.001%、0.003%、0.01%を 10 μL の容量で片眼に 1 日 1 回点眼	適	[redacted]	4.2.3.2-5
4 週間反復投与	ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	1、10、100 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2-6
4 週間反復投与	ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	0.03、0.1、0.3 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2-7
13 週間反復投与	ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	0.1、0.3、1、10 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2-9
26 週間反復投与	ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	0.4、2、10 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2-10
4 週間反復投与	カニクイザル	静脈内	2、20、200 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.2-11
小核試験	ラット/ Crl:CD (SD)	腹腔内	1、3、10 mg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.3.2-1
胚・胎児発生試験	ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	0.1、1、10、100 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.5.2-1
胚・胎児発生試験	ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	1、3、10 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.5.2-2
胚・胎児発生試験	ウサギ/ Kbl:NZW	静脈内	0.02、0.2、2、20 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.5.2-3
胚・胎児発生試験	ウサギ/ Kbl:NZW	静脈内	0.02、0.04、0.1 μg/kg/日	適	[redacted]	4.2.3.5.2-4

Confidential

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

点眼投与による定常状態での血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} (pg/mL)

一日投与量	ラット		サル	
	雄	雌	雄	雌
0.1 μg/kg/日 b)	-	-	23.0	39.9
0.2 μg/kg/日 b)	-	-	122	144
0.2 μg/kg/日 d)	-	-	92.9	74.6
0.3 μg/kg/日 a)	755	646	-	-
0.4 μg/kg/日 c)	-	-	146	298
0.6 μg/kg/日 c)	-	-	390	375
0.6 μg/kg/日 d)	-	-	205	361
0.6 μg/kg/日 e)	-	-	412	519
0.9 μg/kg/日 a)	1770	3000	-	-
1.0 μg/kg/日 b)	-	-	461	654
1.0 μg/kg/日 d)	-	-	397	511
1.0 μg/kg/日 e)	-	-	595	858
2.0 μg/kg/日 b)	-	-	1150	1210
2.0 μg/kg/日 d)	-	-	963	1360
2.0 μg/kg/日 e)	-	-	1400	1480
2.9 μg/kg/日 a)	4700	4260	-	-

a) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、b) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、c) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、d) 試験番号[redacted] における投与 13 週目の値、e) 試験番号[redacted] における投与 39 週目の値

Confidential

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（続き）

静脈内投与による定常状態での血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} (pg/mL)

一日投与量	ラット		サル		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.02 μg/kg/日 g)	-	-	-	-	-	24.4
0.02 μg/kg/日 h)	-	-	-	-	-	26.5
0.03 μg/kg/日 b)	68.0	70.6	-	-	-	-
0.04 μg/kg/日 h)	-	-	-	-	-	52.0
0.1 μg/kg/日 b)	252	279	-	-	-	-
0.1 μg/kg/日 c)	231	222	-	-	-	-
0.1 μg/kg/日 e)	-	110	-	-	-	-
0.1 μg/kg/日 h)	-	-	-	-	-	139
0.2 μg/kg/日 g)	-	-	-	-	-	207
0.3 μg/kg/日 b)	839	847	-	-	-	-
0.3 μg/kg/日 c)	512	528	-	-	-	-
0.4 μg/kg/日 d)	725	774	-	-	-	-
1 μg/kg/日 a)	1210	891	-	-	-	-
1 μg/kg/日 c)	2400	1760	-	-	-	-
1 μg/kg/日 e)	-	1000	-	-	-	-
1 μg/kg/日 f)	-	1170	-	-	-	-

a) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、b) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、c) 試験番号[redacted] における投与 13 週目の値、d) 試験番号[redacted] における投与 26 週目の値、e) 試験番号[redacted] における妊娠 17 日目の値、f) 試験番号[redacted] における妊娠 17 日目の値、g) 試験番号[redacted] における妊娠 18 日目の値、h) 試験番号[redacted] における妊娠 18 日目の値

Confidential

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（続き）

静脈内投与による定常状態での血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} (pg/mL)（続き）

一日投与量	ラット		サル		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2 μg/kg/日 d)	4150	3330	-	-	-	-
2 μg/kg/日 g)	-	-	-	-	-	2780
2 μg/kg/日 i)	-	-	1260	1130	-	-
3 μg/kg/日 f)	-	3050	-	-	-	-
10 μg/kg/日 a)	11200	8280	-	-	-	-
10 μg/kg/日 c)	21500	16400	-	-	-	-
10 μg/kg/日 d)	21400	19300	-	-	-	-
10 μg/kg/日 e)	-	8760	-	-	-	-
10 μg/kg/日 f)	-	9510	-	-	-	-
20 μg/kg/日 i)	-	-	13000	11300	-	-
100 μg/kg/日 a)	101000	78300	-	-	-	-
100 μg/kg/日 e)	-	96300	-	-	-	-
200 μg/kg/日 i)	-	-	96700	83300	-	-

a) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、b) 試験番号[redacted] における投与 4 週目の値、c) 試験番号[redacted] における投与 13 週目の値、d) 試験番号[redacted] における投与 26 週目の値、e) 試験番号[redacted] における妊娠 17 日目の値、f) 試験番号[redacted] における妊娠 17 日目の値、g) 試験番号[redacted] における妊娠 18 日目の値、h) 試験番号[redacted] における妊娠 18 日目の値、i) 試験番号[redacted] における妊娠 28 日目の値

腹腔内投与による血漿中 ONO-AG-367 の C_{max} (pg/mL)

一日投与量	ラット	
	雄	雌
10,000 μg/kg a)	1560000	-

a) 試験番号[redacted] における投与初日の値

Confidential

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（続き）

点眼投与による定常状態での血漿中 ONO-AG-367 の AUC (pg･h/mL)

一日投与量	ラット		サル	
	雄	雌	雄	雌
0.1 μg/kg/日 b)	-	-	10.8	16.1
0.2 μg/kg/日 b)	-	-	45.5	54.7
0.2 μg/kg/日 d)	-	-	38.0	27.9
0.3 μg/kg/日 a)	224	229	-	-
0.4 μg/kg/日 c)	-	-	97.8	131
0.6 μg/kg/日 c)	-	-	162	153
0.6 μg/kg/日 d)	-	-	102	137
0.6 μg/kg/日 e)	-	-	203	218
0.9 μg/kg/日 a)	642	813	-	-
1.0 μg/kg/日 b)	-	-	209	257
1.0 μg/kg/日 d)	-	-	179	230
1.0 μg/kg/日 e)	-	-	331	338
2.0 μg/kg/日 b)	-	-	522	523
2.0 μg/kg/日 d)	-	-	482	525
2.0 μg/kg/日 e)	-	-	673	627
2.9 μg/kg/日 a)	2240	2550	-	-

a) 試験番号 [redacted] における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}6h}$、b) 試験番号 [redacted] における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}6h}$、c) 試験番号 [redacted] における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}6h}$、d) 試験番号 [redacted] における投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}6h}$、e) 試験番号 [redacted] における投与 39 週目の $AUC_{0\text{-}6h}$

Confidential

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（続き）

静脈内投与による定常状態での血漿中 ONO-AG-367 の AUC (pg･h/mL)

一日投与量	ラット		サル		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.02 μg/kg/日 g)	-	-	-	-	-	7.95
0.02 μg/kg/日 h)	-	-	-	-	-	9.53
0.03 μg/kg/日 b)	19.6	13.8	-	-	-	-
0.04 μg/kg/日 h)	-	-	-	-	-	17.8
0.1 μg/kg/日 b)	62.1	57.8	-	-	-	-
0.1 μg/kg/日 c)	63.4	38.6	-	-	-	-
0.1 μg/kg/日 e)	-	39.3	-	-	-	-
0.1 μg/kg/日 h)	-	-	-	-	-	48.9
0.2 μg/kg/日 g)	-	-	-	-	-	65.2
0.3 μg/kg/日 b)	182	183	-	-	-	-
0.3 μg/kg/日 c)	153	114	-	-	-	-
0.4 μg/kg/日 d)	227	131	-	-	-	-
1 μg/kg/日 a)	429	319	-	-	-	-
1 μg/kg/日 c)	619	336	-	-	-	-
1 μg/kg/日 e)	-	350	-	-	-	-
1 μg/kg/日 f)	-	235	-	-	-	-

a) 試験番号[redacted]における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}24h}$、b) 試験番号[redacted]における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}2h}$、c) 試験番号[redacted]における投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}4h}$、d) 試験番号[redacted]における投与 26 週目の $AUC_{0\text{-}4h}$、e) 試験番号[redacted]における妊娠 17 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$、f) 試験番号[redacted]における妊娠 17 日目の $AUC_{0\text{-}4h}$、g) 試験番号[redacted]における妊娠 18 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$、h) 試験番号[redacted]における妊娠 18 日目の $AUC_{0\text{-}4h}$

Confidential

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（続き）

静脈内投与による定常状態での血漿中 ONO-AG-367 の AUC (pg･h/mL)（続き）

一日投与量	ラット		サル		ウサギ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2 μg/kg/日 d)	1130	691	-	-	-	-
2 μg/kg/日 g)	-	-	-	-	-	816
2 μg/kg/日 i)	-	-	832	745	-	-
3 μg/kg/日 f)	-	736	-	-	-	-
10 μg/kg/日 a)	4460	3060	-	-	-	-
10 μg/kg/日 c)	6040	3650	-	-	-	-
10 μg/kg/日 d)	5860	4130	-	-	-	-
10 μg/kg/日 e)	-	3490	-	-	-	-
10 μg/kg/日 f)	-	2380	-	-	-	-
20 μg/kg/日 i)	-	-	9560	7690	-	-
100 μg/kg/日 a)	40200	29700	-	-	-	-
100 μg/kg/日 e)	-	42000	-	-	-	-
200 μg/kg/日 i)	-	-	70700	72800	-	-

a) 試験番号[redacted]における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}24h}$、b) 試験番号[redacted]における投与 4 週目の $AUC_{0\text{-}2h}$、c) 試験番号[redacted]における投与 13 週目の $AUC_{0\text{-}4h}$、d) 試験番号[redacted]における投与 26 週目の $AUC_{0\text{-}4h}$、e) 試験番号[redacted]における妊娠 17 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$、f) 試験番号[redacted]における妊娠 17 日目の $AUC_{0\text{-}4h}$、g) 試験番号[redacted]における妊娠 18 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$、h) 試験番号[redacted]における妊娠 18 日目の $AUC_{0\text{-}4h}$、i) 試験番号[redacted]における妊娠 28 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$

腹腔内投与による血漿中 ONO-AG-367 の AUC (pg･h/mL)

一日投与量	ラット	
	雄	雌
10,000 μg/kg a)	1150000	-

a) 試験番号[redacted]における投与初日の $AUC_{0\text{-}24h}$

Confidential

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧

2.6.7.4.1 原薬

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物 (%)				試験番号	試験の種類
		OS24100	OS23900	OS24040	OS24000		
HD1001	99.5	NA	NA	NA	NA	[redacted]	ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (1)
							ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (2)
							ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (3)
							サル 4 週間反復静脈内投与試験
							細菌の復帰突然変異試験
							ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
							ラット小核試験
							ラット胚・胎児発生試験（用量設定）
							ウサギ胚・胎児発生試験（用量設定）
	95.7	2.27	0.55	0.26	NA		ラット 13 週間反復静脈内投与試験
	97.6	2.20	0.51	0.23	NA		ラット 26 週間反復静脈内投与試験
							ラット受胎能及び初期胚発生試験
							ラット胚・胎児発生試験
							ウサギ胚・胎児発生試験
	93.7	2.18	0.48	0.27	0.52		ラット出生前後試験

NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.4.2　　製剤（点眼液）

製剤濃度	ロット番号	規格設定された不純物 (%)		試験番号	試験の種類
		OS23004	OS24100		
0.0003%	M092-3mL	NA	NA	[redacted]	サル 4 週間反復点眼投与試験 (1)
					ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験
					ウサギ 4 週間間反復点眼眼刺激性試験
	M1Z1-2, M1Z2-2, M1Z3-2	NA	NA		ウサギ眼刺激性試験（処方検討）
0.001%	M093-3mL	NA	NA		ラット 4 週間反復点眼投与試験
					サル 4 週間反復点眼投与試験 (1)
					ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験
					ウサギ 4 週間反復点眼眼刺激性試験
	160002-02	BLQ	2.47		サル 13 週間反復点眼投与試験
0.002%	M112	NA	NA		サル 4 週間反復点眼投与試験 (2)
0.003%	M094-3mL	NA	NA		ラット 4 週間反復点眼投与試験
					サル 4 週間反復点眼投与試験 (2)
	M1Z1-3, M1Z2-3, M1Z3-3	NA	NA		ウサギ眼刺激性試験（処方検討）
	160002-03	BLQ	2.40		サル 13 週間反復点眼投与試験
	180001-02	BLQ	2.08		サル 39 週間反復点眼投与試験
0.005%	M095-3mL	NA	NA		サル 4 週間反復点眼投与試験 (1)
					ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験
					ウサギ 4 週間反復点眼眼刺激性試験
	160002-04	BLQ	2.24		サル 13 週間反復点眼投与試験
	180001-03	BLQ	2.11		サル 39 週間反復点眼投与試験
0.01%	M096-3mL	NA	NA		ラット 4 週間反復点眼投与試験
					サル 4 週間反復点眼投与試験 (1)
					ウサギ 1 日 10 回点眼眼刺激性試験
					ウサギ 4 週間反復点眼眼刺激性試験
					モルモット皮膚感作性試験
	160002-05	BLQ	2.23		サル 13 週間反復点眼投与試験
	180001-04	BLQ	2.15		サル 39 週間反復点眼投与試験

BLQ: <0.1%、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.5　　単回投与毒性試験

該当資料無し

2.6.7.6　　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料無し

Confidential

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 サル 4 週間反復点眼試験 (1)

報告書の題名: ONO-9054 のカニクイザルにおける 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
動物種/系統: カニクイザル
試験開始年齢: 3 歳
初回投与年月日: 雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項: 30 μL/眼で 1 日 2 回点眼した。
無毒性量: 0.0003%
投与期間: 4 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 左眼への点眼投与
溶媒/投与形態: 基剤/溶液
被験物質: STN1012600 点眼液
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-1
GLP 適用: 適

投与液		点眼液基剤		0.0003%STN1012600 点眼液		0.001%STN1012600 点眼液		0.005%STN1012600 点眼液		0.01%STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
トキシコキネティクス[a]:											
セペタプロスト											
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	0	0	0	0	6.90	50.3	23.0	87.4
	第 4 週	NC	NC	0	0	0	0	0	4.77	4.42	33.9
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0	2.82	3.00	23.4
	第 4 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	7.34	6.09	19.6
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	0	0	0	0	3.43	24.0	14.7	94.1
ONO-AG-367											
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	32.0	49.1	129	152	569	744	1370	1510
	第 4 週	NC	NC	23.0	39.9	122	144	461	654	1150	1210
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	14.3	16.2	50.2	57.4	230	311	481	595
	第 4 週	NC	NC	10.8	16.1	45.5	54.7	209	257	522	523
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	30.2	37.4	105	142	507	743	1190	1420

NC: 算出せず
a) 投与初日の 1 回目点眼後 5、15 分、1、2 及び 6 時間（2 回目点眼直前）、2 回目点眼後 5、15 分、1、2 及び 18 時間、第 4 週点眼の 1 回目点眼後 5、15、1、2、6（2 回目点眼直前）及び 24 時間に大腿静脈から採血し、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.1　サル 4 週間反復点眼試験 (1)（試験番号[redacted]）（続き）

投与液	点眼液基剤		0.0003%STN1012600 点眼液		0.001%STN1012600 点眼液		0.005%STN1012600 点眼液		0.01%STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特筆すべき所見（投与期間）										
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察										
散瞳	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1
縮瞳	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
球結膜　出血	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1
体重	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査										
瞳孔径測定										
散瞳	0	0	0	0	1	1	0	1	2	1
縮瞳	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3
前眼部刺激症状観察										
球結膜　出血	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1
球結膜・眼瞼結膜　充血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
細隙灯顕微鏡検査（角膜及び前眼部）	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
レーザーフレアセルメーター	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
スペキュラーマイクロスコープ	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
中間透光体及び眼底検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.7.1　　サル 4 週間反復点眼試験 (1)（試験番号 [redacted] ）（続き）

投与液	点眼液基剤		0.0003%STN1012600 点眼液		0.001%STN1012600 点眼液		0.005%STN1012600 点眼液		0.01%STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特筆すべき所見（投与期間）										
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
特筆すべき所見（休薬期間）										
一般状態観察	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
体重	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
摂餌量	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
眼科学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
体温測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血圧測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
心電図検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
骨髄検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.1　サル４週間反復点眼試験 (1)（試験番号[redacted]）（続き）

投与液	生理食塩液		ラタノプロスト点眼液基剤		0.015% ラタノプロスト点眼液		0.085% ラタノプロスト点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
特筆すべき所見（投与期間）								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察								
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	1
球結膜　出血	0	0	0	0	0	0	1	0
体重	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査								
瞳孔径測定								
散瞳	0	0	0	0	0	0	0	1
縮瞳	0	0	0	0	0	1	1	0
前眼部刺激症状観察								
球結膜　出血	0	0	0	0	0	0	1	0
球結膜・眼瞼結膜　充血	0	0	0	0	0	1	0	2
細隙灯顕微鏡検査（角膜及び前眼部）	—	—	—	—	—	—	—	—
レーザーフレアセルメーター	—	—	—	—	—	—	—	—
スペキュラーマイクロスコープ	—	—	—	—	—	—	—	—
中間透光体及び眼底検査	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血圧測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.1　　**サル 4 週間反復点眼試験 (1)（試験番号[redacted]）（続き）**

投与液	生理食塩液		ラタノプロスト点眼液基剤		0.015% ラタノプロスト点眼液		0.085% ラタノプロスト点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
特筆すべき所見（投与期間）								
器官重量測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
骨髄検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
特筆すべき所見（休薬期間）								
一般状態観察	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
体重	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
摂餌量	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
眼科学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
体温測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血圧測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
心電図検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
器官重量測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
骨髄検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA
病理組織学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.2 サル 4 週間反復点眼試験 (2)

報告書の題名: ONO-9054 のカニクイザルにおける 4 週間反復点眼投与毒性試験 (2)
動物種/系統: カニクイザル
試験開始年齢: 3 歳
初回投与年月日: 雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項: 30 μL/眼で 1 日 2 回点眼した。
無毒性量: 該当なし

投与期間: 4 週間
休薬期間: なし
投与方法: 左眼への点眼投与
溶媒/投与形態: 基剤/溶液

被験物質: STN1012600 点眼液
試験番号:[redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-2
GLP 適用: 適

投与液		点眼液基剤		0.002% STN1012600 点眼液		0.003% STN1012600 点眼液	
動物数		雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
トキシコキネティクス [a]:							
セペタプロスト							
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	4.83	0	0	6.90
	第 4 週	NC	NC	0	0	0	3.53
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	0	NC	NC	0
	第 4 週	NC	NC	NC	NC	NC	4.86
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	2.80	0	0	3.97
ONO-AG-367							
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	192	302	398	313
	第 4 週	NC	NC	146	298	390	375
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	96.0	116	163	115
	第 4 週	NC	NC	97.8	131	162	153
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	212	257	360	236

NC: 算出せず
a) 投与初日の 1 回目点眼後 5、15 分、1、2 及び 6 時間（2 回目点眼直前）、2 回目点眼後 5、15 分、1、2 及び 18 時間、第 4 週点眼の 1 回目点眼後 5、15 分、1、2、6（2 回目点眼直前）及び 24 時間に大腿静脈から採血し、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.2 サル 4 週間反復点眼試験 (2)（試験番号[redacted]）（続き）

投与液	点眼液基剤		0.002%STN1012600 点眼液		0.003%STN1012600 点眼液	
動物数	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3
特筆すべき所見						
死亡動物数	0	0	0	0	0	0
一般状態観察						
散瞳	0	0	1	0	0	2
体重	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査						
瞳孔径測定						
散瞳	0	0	1	0	0	2
前眼部刺激症状観察	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.7.3 サル 13 週間反復点眼試験

報告書の題名: A 13-Week Ocular Toxicity Study of DE-126 Ophthalmic Solution in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period

動物種/系統: カニクイザル
試験開始年齢: 3～6 歳
初回投与年月日: 雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項: 30 μL/眼で 1 日 2 回点眼した。
無毒性量: 0.01%

投与期間: 13 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 左眼への点眼投与
溶媒/投与形態: 基剤/溶液

被験物質: STN1012600 点眼液
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-3
GLP 適用: 適

投与液		点眼液基剤		0.001% STN1012600 点眼液		0.003% STN1012600 点眼液		0.005% STN1012600 点眼液		0.01% STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
トキシコキネティクス[a]: セペタプロスト											
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	0	0	0	0	0	18.9	16.6	0
	第 13 週	NC	NC	0	0	0	0	0	0	6.67	4.90
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	4.61	2.14	NC
	第 13 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	9.17	1.84
$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	8.51	8.51	NC
	第 13 週	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	8.02	1.51
ONO-AG-367											
C_{max}(pg/mL)	第 1 日	NC	NC	107	101	269	352	456	407	980	1150
	第 13 週	NC	NC	92.9	74.6	205	361	397	511	963	1360
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	39.1	39.8	118	124	176	186	495	425
	第 13 週	NC	NC	38.0	27.9	102	137	179	230	482	525
$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	61.8	55.9	160	212	274	291	694	702
	第 13 週	NC	NC	53.8	50.1	141	212	281	374	751	766

NC: 算出せず
a) 投与初日及び 13 週点眼の点眼前（投与初日を除く）、1 回目点眼後 5、15 分、1、6 時間（2 回目点眼直前）、2 回目点眼後 5、15 分、1 及び 18 時間（1 回目点眼後約 24 時間）に大腿静脈から採血し、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.3　サル 13 週間反復点眼試験（試験番号 [redacted] ）（続き）

投与液	点眼液基剤		0.001% STN1012600 点眼液		0.003% STN1012600 点眼液		0.005% STN1012600 点眼液		0.01% STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特記すべき所見（投与期間）										
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察										
結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
体重	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査										
瞳孔径測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
虹彩色調観察	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肉眼及び細隙灯顕微鏡検査										
球結膜充血（一部）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
角膜上皮障害性観察	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼底検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
網膜電位図検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
前房内蛋白測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.7.3 **サル 13 週間反復点眼試験（試験番号[redacted]）（続き）**

投与濃度	点眼液基剤		0.001% STN1012600 点眼液		0.003% STN1012600 点眼液		0.005% STN1012600 点眼液		0.01% STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特記すべき所見（休薬期間）										
死亡動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
一般状態観察	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
体重	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
摂餌量	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
眼科学的検査										
瞳孔径測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
虹彩色素観察	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
肉眼及び細隙灯顕微鏡検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
角膜上皮障害性観察	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
眼底検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
眼圧測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
網膜電位図検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
前房内蛋白測定	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
心電図	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血圧	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.4 サル 39 週間反復点眼試験

報告書の題名: A 39-Week Ocular Toxicity Study of DE-126 Ophthalmic Solution in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Recovery Period

動物種/系統: カニクイザル
試験開始年齢: 雄 2～3 歳、雌 2～4 歳
初回投与年月日: 雄 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
雌 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項: 30 μL/眼で 1 日 2 回点眼した。
無毒性量: 0.01%

投与期間: 39 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 左眼への点眼投与
溶媒/投与形態: 基剤/溶液

被験物質: STN1012600 点眼液
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-4
GLP 適用: 適

投与液		点眼液基剤		0.003% STN1012600 点眼液		0.005% STN1012600 点眼液		0.01% STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
トキシコキネティクス [a]: セペタプロスト									
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	3.57	0	16.3	7.40	21.7	14.9
	第 39 週	NC	NC	0	0	4.97	0	15.5	8.14
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	0	0	8.00	0	7.98	5.48
	第 39 週	NC	NC	0	0	1.96	0	8.52	3.87
$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	1.64	0	5.08	4.15	11.9	7.68
	第 39 週	NC	NC	0	0	2.75	0	5.79	3.53
ONO-AG-367									
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	585	540	879	776	1940	1300
	第 39 週	NC	NC	412	519	595	858	1400	1480
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	207	246	403	389	732	623
	第 39 週	NC	NC	203	218	331	338	673	627
$AUC_{6\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	309	364	529	548	1090	890
	第 39 週	NC	NC	236	301	422	466	870	778

NC: 算出せず
a) 投与初日及び 39 週点眼の点眼前（投与初日を除く）、1 回目点眼後 5、15 分、1、6 時間（2 回目点眼直前）、2 回目点眼後 5、15 分、1 及び 18 時間（1 回目点眼後約 24 時間）に大腿静脈から採血し、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.4 サル 39 週間反復点眼試験（試験番号 [redacted] ）（続き）

投与液	点眼液基剤		0.003% STN1012600 点眼液		0.005% STN1012600 点眼液		0.01% STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特記すべき所見（投与期間）								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察								
瞳孔径: 左眼 > 右眼	0	0	0	0	2	1	1	3
瞳孔径: 左眼 < 右眼	0	0	0	2	0	1	1	0
体重	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査								
肉眼的検査								
瞳孔径: 左眼 < 右眼	0	0	0	2	0	0	1	0
上眼瞼溝深化	0	0	0	0	1	0	2	5
虹彩全体の色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
瞳孔径測定	—	—	—	—	—	—	—	—
虹彩色調観察								
虹彩全体の色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
細隙灯顕微鏡検査	—	—	—	—	—	—	—	—
水晶体及び眼底検査	—	—	—	—	—	—	—	—
眼圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—
網膜電位図検査	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—

—: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.7.4 サル 39 週間反復点眼試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与液	点眼液基剤		0.003% STN1012600 点眼液		0.005% STN1012600 点眼液		0.01% STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特記すべき所見（休薬期間）								
死亡動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
一般状態観察	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
体重	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
摂餌量	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
眼科学的検査								
肉眼的検査								
上眼瞼溝深化	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
瞳孔径測定	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
虹彩色調観察	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
細隙灯顕微鏡検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
水晶体及び眼底検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
眼圧測定	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
網膜電位図検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
心電図	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血圧	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.5 ラット 4 週間反復点眼試験

報告書の題名: ONO-9054 のラットにおける点眼投与による 4 週間反復投与毒性試験
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: 雄[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
雌[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項: 10 μL/眼で 1 日 1 回点眼した。
無毒性量: 0.003%

投与期間: 4 週間
休薬期間: なし
投与方法: 右眼への点眼投与
溶媒/投与形態: 基剤/溶液

被験物質: STN1012600 点眼液
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-5
GLP 適用: 適

投与液		点眼液基剤		0.001%STN1012600 点眼液		0.003%STN1012600 点眼液		0.01%STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価）		雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
トキシコキネティクス [a]:									
ONO-AG-367									
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	452	851	2140	3180	5260	5910
	第 4 週	NC	NC	755	646	1770	3000	4700	4260
$AUC_{0\text{-}6h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	160	250	724	887	2290	3040
	第 4 週	NC	NC	224	229	642	813	2240	2550
特筆すべき所見									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査									
虹彩血管収縮		0	0	3	5	10	10	10	10
虹彩褪色		0	0	0	0	0	0	1	0
網膜血管収縮		0	0	0	0	0	0	1	0
網膜赤色点（斑）		0	0	0	0	0	0	1	0
網膜萎縮		0	0	0	0	0	0	1	0

NC: 算出せず、—: 特記すべき所見なし
a) 投与初日及び 4 週点眼の点眼前（投与初日を除く）、点眼後 1、5、15 分、1 及び 6 時間にサテライト動物（各群 4 匹）の頸静脈から採血し、ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.5　　ラット 4 週間反復点眼試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与濃度	点眼液基剤		0.001%STN1012600 点眼液		0.003%STN1012600 点眼液		0.01%STN1012600 点眼液	
動物数（毒性評価）	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
特筆すべき所見								
剖検								
眼球　赤色点（斑）（右眼）	0	0	0	0	0	0	1	0
眼球　赤色点（斑）（左眼）	1	0	0	0	0	0	0	0
病理組織学的検査								
硝子体出血 軽度（左眼）	1	0	0	0	0	0	0	0
網膜出血 軽度（右眼）	0	0	0	0	0	0	1	0
網膜萎縮 中等度（右眼）	0	0	0	0	0	0	1	0

Confidential

2.6.7.7.6 ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (1)

報告書の題名: ONO-9054 のラットにおける静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: 雄 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
雌 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間: 4 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 静脈内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液
被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-6
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 1 μg/kg/日未満

投与量		0 μg/kg/日		1 μg/kg/日		10 μg/kg/日		100 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6
トキシコキネティクス[a]: ONO-AG-367									
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	943	954	7000	8100	90400	101000
	第 4 週	NC	NC	1210	891	11200	8280	101000	78300
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	304	322	2370	2510	34300	35100
	第 4 週	NC	NC	429	319	4460	3060	40200	29700
特記すべき所見（投与期間）									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察									
自発運動の減少		0	0	0	0	0	0	16	9
呼吸緩徐		0	0	0	0	0	0	15	13
呼吸深大		0	0	0	0	0	0	16	12
耳介蒼白		0	0	0	0	0	0	16	16
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査									
網膜赤色点（斑）		0	0	0	0	1	0	0	0

NC: 算出せず、—: 特記すべき所見なし
a) 投与初日及び 4 週の投与後 5、15 分、1、2、4、6 及び 24 時間にサテライト動物（各群 4 匹）の頸静脈から採血し、ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.6　　ラット 4 週間反復投与試験 (1)（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日		1 μg/kg/日		10 μg/kg/日		100 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6
特記すべき所見（投与期間）								
尿検査								
Na 濃度 (mEq/L)	42	—	37	—	27	—	22*	—
Na 総排泄量 (mg)	—	7.1	—	5.6	—	4.5**	—	3.4***
Na/K 濃度比	0.282	0.431	0.271	0.378	0.214	0.299*	0.187*	0.222***
Cl 濃度 (mEq/L)	59.9	45.8	58.9	47.3	49.0	34.4	30.2*	22.8*
Cl 総排泄量 (mg)	15.65	13.41	17.55	10.08	13.59	7.89**	9.14*	4.39***
血液学的検査								
ヘマトクリット (%)	—	44.1	—	44.1	—	43.6	—	42.6*
ヘモグロビン (g/dL)	—	15.4	—	15.4	—	15.1	—	14.9**
血小板 (10^3/μL)	1030	1092	1017	1095	958	926**	944*	892***
網赤血球百分率 (%)	2.0	—	2.1	—	2.0	—	2.4*	—
プロトロンビン時間（秒）	31.5	—	33.0	—	29.4	—	23.7*	—
免疫細胞フェノタイプ解析	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査								
ALT (IU/L)	—	20	—	21	—	25	—	26*
γ-GTP (IU/L)	—	0.7	—	0.4	—	1.0	—	1.4*
器官重量								
腎臓　相対値 (g/100g)	—	0.73	—	0.77	—	0.76	—	0.79*
剖検								
眼球　赤色点（斑）	0	0	1	1	0	0	1	0
病理組織学的検査								
脾臓								
髄外造血　軽度	0	0	0	0	0	0	3	2
眼球								
硝子体出血　軽度	0	0	1	1	0	0	1	0
網膜　褐色色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
網膜血管　拡張　軽度	0	0	0	0	1	0	0	0

—: 特記すべき所見なし、*, **, ***: P≤0.05, P≤0.01, P≤0.001（Dunnett 型検定: 対照群との比較）

Confidential

2.6.7.7.6 ラット 4 週間反復投与試験 (1)（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日		1 μg/kg/日		10 μg/kg/日		100 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6	雄:10+6	雌:10+6
特記すべき所見（回復期間）								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察	−	−	−	−	−	−	−	−
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
免疫細胞フェノタイプ解析	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−

−: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.7.7 ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (2)

報告書の題名: ONO-9054 のラットにおける静脈内投与による 4 週間反復投与毒性試験 (2)
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: 雄[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
雌[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間: 4 週間
休薬期間: なし
投与方法: 静脈内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液
被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-7
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 0.3 μg/kg/日

投与量		0 μg/kg/日		0.03 μg/kg/日		0.1 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日	
動物数（毒性評価）		雄:10	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10	雄:10	雌:10
トキシコキネティクス [a]: ONO-AG-367									
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	66.0	41.6	218	174	635	725
	第 4 週	NC	NC	68.0	70.6	252	279	839	847
$AUC_{0\text{-}2h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	13.7	9.87	47.6	43.4	140	156
	第 4 週	NC	NC	19.6	13.8	62.1	57.8	182	183
特記すべき所見（投与期間）									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

NC: 算出せず、—: 特記すべき所見なし
a) 投与第初日及び 4 週の投与後 1、5、15 分、1、2、4 及び 6 時間にサテライト動物（各群 4 匹）の頸静脈から採血し、ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.8　　ラット 4 週間反復静脈内投与試験 (3)

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	動物数	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内投与	4 週間	100 μg/kg/日、1 日 2 回	雌雄各 20 匹	雄で 2 例の死亡例が認められた。実験 20 日の投与直後に自発運動減少、正向反射消失、呼吸緩徐、呼吸深大、呼吸困難及び耳介蒼白を呈した後に死亡した。剖検では肝臓の暗赤色化が認められた。一般状態観察においては、雌雄の全例で投与後に耳介蒼白が認められ、うち数例は自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大を示した。雄の 2 例では投与前においても自発運動減少及び呼吸緩徐が散見された。眼科学的検査及び眼球の剖検において、異常所見は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.2-8

Confidential

2.6.7.7.9 ラット 13 週間反復投与試験

報告書の題名: A 13-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of DE-126 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: 雄[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
雌[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間: 13 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 静脈内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液
被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-9
GLP 適用: 適
特記事項: 投与容量について、0.1 μg/kg/日投与群は 1.7 mL/kg、それ以外の群は 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 1.0 μg/kg/日

投与量		0 μg/kg/日		0.1 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1.0 μg/kg/日		10 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄: 10+5	雌: 10+5	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄:10	雌:10	雄: 10+5	雌: 10+5
トキシコキネティクス[a]: ONO-AG-367											
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	116	128	274	278	1050	1050	11100	10700
	第 13 週	NC	NC	231	222	512	528	2400	1760	21500	16400
$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	31.3	25.2	73.3	64.4	271	231	2720	2390
	第 13 週	NC	NC	63.4	38.6	153	114	619	336	6040	3650
特記すべき所見（投与期間）											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
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		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

NC: 算出せず、—: 特記すべき所見なし
a) 投与初日及び 13 週の投与後 1、5、15 分、1、2 及び 4 時間にサテライト動物（各群 8 匹）の頸静脈から採血し、ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.9　　ラット 13 週間反復投与試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日		0.1 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1.0 μg/kg/日		10 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 10+5	雌: 10+5	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄:10	雌:10	雄: 10+5	雌: 10+5
特記すべき所見（投与期間）										
病理組織学的検査										
骨髄（大腿骨）										
細胞密度の低下、局所										
軽微	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	5	2
軽度	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	2	0
骨髄（胸骨）										
細胞密度の低下、局所										
軽微	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	3	7
軽度	0	0	NE	NE	NE	NE	0	0	7	0
脾臓										
髄外造血の増加										
軽微	0	1	NE	NE	NE	NE	0	1	4	5
特記すべき所見（休薬期間）										
死亡動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
一般状態観察	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
体重	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
摂餌量	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
眼科学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量	—	—	NA	NA	NA	NA	NA	NA	—	—

—: 特記すべき所見なし、NE: 実施せず、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.9 ラット 13 週間反復投与試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日		0.1 μg/kg/日		0.3 μg/kg/日		1.0 μg/kg/日		10 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 10+5	雌: 10+5	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄:10	雌:10	雄: 10+5	雌: 10+5
特記すべき所見（休薬期間）										
病理組織学的検査										
骨髄（大腿骨）										
細胞密度の低下、局所										
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
骨髄（胸骨）										
細胞密度の低下、局所										
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	2
脾臓										
髄外造血の増加										
軽微	2	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	1

NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.10 ラット 26 週間反復投与試験

報告書の題名: A 26-Week Repeated Intravenous Dose Toxicity Study of DE-126 in Rats Followed by a 4-Week Recovery Period
動物種/系統: ラット/ Crl:CD(SD)
試験開始年齢: 6 週齢
初回投与年月日: 雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 雄 0.4 μg/kg/日、雌 2 μg/kg/日

投与期間: 26 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 静脈内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液

被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-10
GLP 適用: 適

投与量		0 μg/kg/日		0.4 μg/kg/日		2 μg/kg/日		10 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄: 12+6	雌: 12+6	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12+6	雌: 12+6
トキシコキネティクス [a]:									
ONO-AG-367									
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	509	548	2650	2170	10800	10300
	第 13 週	NC	NC	683	781	4150	3180	17300	14400
	第 26 週	NC	NC	725	774	4150	3330	21400	19300
$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	99.4	95.0	484	384	2530	2190
	第 13 週	NC	NC	195	147	1000	580	4980	3330
	第 26 週	NC	NC	227	131	1130	691	5860	4130
特記すべき所見（投与期間）									
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査									
網赤血球数 (10^9/μL)		161.3	142.8	158.2	141.9	182.5	148.4	200.3**	161.4
血小板数 (10^4/μL)		113.3	103.6	109.8	109.6	110.6	101.3	92.3**	86.5*
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

NC: 算出せず、—: 特記すべき所見なし、*, **: P<0.05、P<0.01（Dunnett 型検定: 対照群との比較）
a) 投与初日、13 及び 26 週の投与前（投与初日を除く）、投与後 1、5、15 分、1、2 及び 4 時間にサテライト動物（各群 8 匹）の頸静脈から採血し、ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.10　　ラット 26 週間反復投与試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日		0.4 μg/kg/日		2 μg/kg/日		10 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 12+6	雌: 12+6	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12+6	雌: 12+6
特記すべき所見（投与期間）								
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量								
脾臓								
絶対値 (g)	0.8	—	0.76	—	0.95**	—	0.89	—
相対値 (g/100g)	0.14	—	0.13	—	0.16**	—	0.15*	—
病理組織学的検査								
骨髄（大腿骨）								
細胞密度の低下、局所								
軽微	0	0	0	0	7	0	0	11
軽度	0	0	0	0	0	0	12	1
骨髄（胸骨）								
細胞密度の低下、局所								
軽微	0	0	0	0	5	0	2	5
軽度	0	0	0	0	3	0	10	2
大腿骨（膝関節を含む）								
骨梁の増加								
軽微	0	0	0	NE	0	NE	3	0
軽度	0	0	0	NE	0	NE	1	0
胸骨								
骨梁の増加								
軽微	0	0	0	NE	0	NE	2	0
軽度	0	0	0	NE	0	NE	1	0
脾臓								
髄外造血の増加								
軽微	0	0	0	0	1	0	8	6

—: 特記すべき所見なし、NE: 実施せず

*, **: P<0.05、P<0.01（Dunnett 型検定: 対照群との比較）

Confidential

2.6.7.7.10　　ラット 26 週間反復投与試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日		0.4 μg/kg/日		2 μg/kg/日		10 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 12+6	雌: 12+6	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12+6	雌: 12+6
特記すべき所見（休薬期間）								
死亡動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
一般状態観察	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
体重	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
摂餌量	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
眼科学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査								
骨髄（大腿骨）								
細胞密度の低下、局所								
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	1	3
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	5	1
骨髄(胸骨)								
細胞密度の低下、局所								
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	1	2
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.7.11 サル 4 週間反復投与試験

報告書の題名: ONO-9054 のカニクイザルにおける 4 週間反復静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種/系統: カニクイザル
試験開始年齢: 3 歳
初回投与年月日: 雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日
雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項: 投与容量 2 mL/kg で投与した。
無毒性量: 2 μg/kg/日

投与期間: 4 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 静脈内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液

被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.2-11
GLP 適用: 適

投与液		生理食塩液		基剤		2 μg/kg/日		20 μg/kg/日		200 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）		雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
トキシコキネティクス a):											
セペタプロスト											
C_0 (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	752	777	6790	8830	70400	95400
	第 4 週	NC	NC	NC	NC	537	790	7140	6910	52300	51500
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	235	325	2620	2380	27000	31000
	第 4 週	NC	NC	NC	NC	187	299	3380	2460	26200	23400
ONO-AG-367											
C_{max} (pg/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	1200	1420	12600	13100	111000	144000
	第 4 週	NC	NC	NC	NC	1260	1130	13000	11300	96700	83300
$AUC_{0\text{-}24h}$ (pg·h/mL)	第 1 日	NC	NC	NC	NC	757	949	9320	7440	80800	101000
	第 4 週	NC	NC	NC	NC	832	745	9560	7690	70700	72800
特筆すべき所見（投与期間）											
死亡動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察											
流涎		0	0	0	0	0	0	3	3	5	5
嘔吐		0	0	0	0	0	0	3	2	5	4
運動性の低下		0	0	0	0	0	0	2	2	5	4
糞便異常		0	0	0	0	0	0	1	0	4	2
体重											
体重減少		0	0	0	0	0	0	3	3	5	5

NC: 算出せず
a) 投与初日及び 28 日の投与後 5、15 分、1、2、4、6 及び 24 時間に大腿静脈から採血し、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.7.11　サル 4 週間反復投与試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与液	生理食塩液		基剤		2 μg/kg/日		20 μg/kg/日		200 μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特筆すべき所見（投与期間）										
摂餌量										
摂餌量の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体温測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血圧測定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
FOB 評価 a)										
流涎	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
運動失調、運動性の低下、動作緩慢	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
接触反応の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
横臥位	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
瞳孔反応異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
瞳孔径異常	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
軟便	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査										
総コレステロール (mg/dL)	124	133	108	134	113	147	149	141	129	112*
無機リン (mg/dL)	4.78	4.70	4.76	4.58	5.01	3.63	4.39	3.36	3.64**	1.97**
Cl (mEq/L)	113.2	111.3	111.9	113.8	113.0	111.0	112.7	108.6	105.9**	108.3
尿検査										
Na (mEq/日)	5.61	4.17	9.72	5.54	7.82	4.11	5.12	2.74	3.90	2.00*
Cl (mEq/日)	6.22	6.07	8.04	5.77	7.35	4.25	6.87	3.49	4.99	3.05*
剖検										
胸腺　小	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3

a) FOB 評価は毒性評価の動物のみ実施した、—: 特記すべき所見なし、*, **: P<0.05, P<0.01（Dunnett 型検定: 基剤対照群との比較）

Confidential

2.6.7.7.11　サル４週間反復投与試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与液	生理食塩液		基剤		2 μg/kg/日		20μg/kg/日		200μg/kg/日	
動物数（毒性評価＋休薬）	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3+2	雌: 3+2	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 3+2	雌: 3+2
特筆すべき所見（投与期間）										
器官重量										
胸腺　絶対値 (g)	3.200	2.231	8.183	1.729	5.232	2.069	4.218*	2.747	2.800**	0.648
胸腺　相対値 (g%)	0.0822	0.0851	0.2302	0.0536	0.1471	0.0660	0.1199	0.0880	0.0828*	0.0238
副腎　相対値 (mg%)	10.83	16.50	12.43	13.01	11.18	15.16	12.92	15.59	18.18	20.48*
骨髄検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査										
胸腺萎縮	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2
脾臓萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓　脂肪細胞の委縮 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
骨髄　脂肪細胞の委縮 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
皮下組織　脂肪細胞	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
特筆すべき所見（休薬期間）										
死亡動物数	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
一般状態観察	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
体重	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
摂餌量	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
体温測定	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血圧測定	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
心電図検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液学的検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
血液生化学的検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
尿検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
剖検	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
器官重量	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
骨髄検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	NA	NA	NA	NA	—	—

—: 特記すべき所見なし、NA: 該当なし、*, **: P≤0.05, P≤0.01（Dunnett 型検定: 基剤対照群との比較）

Confidential

2.6.7.8 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: ONO-9054 の細菌を用いる復帰突然変異試験
試験の種類: 細菌を用いた復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数: 3　　被験物質: セペタプロスト
菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌　　プレート数: 用量設定試験: 1　　試験番号: [redacted]
本試験: 3
代謝活性化系: フェノバルビタール及び5, 6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9 mix　　分析細胞数: 全コロニー数を計測　　CTD 記載場所: 4.2.3.3.1-1
溶媒: DMSO　　GLP 適用: 適
処理: プレインキュベーション法で 48 時間　　処理年月: [redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月
細胞毒性:
用量設定試験: 非代謝活性化条件の TA100、TA1535、TA98 株及び TA1537 株で 78.1 μg/plate 以上、WP2*uvrA* 株で 5000 μg/plate に生育阻害。代謝活性化条件の TA100、TA1535、TA98 株及び TA1537 株で 313 μg/plate 以上、WP2*uvrA* 株で 1250 μg/plate 以上に生育阻害。
本試験: 非代謝活性化条件の TA100、TA1535、及び TA1537 株で 39.1 μg/plate 以上、TA98 株で 78.1 μg/plate 以上、WP2*uvrA* 株で 5000 μg/plate に生育阻害。代謝活性化条件の TA100、TA1535、及び TA1537 株で 156 μg/plate 以上、TA98 株で 313 μg/plate 以上、WP2*uvrA* 株で 1250 μg/plate 以上に生育阻害。
遺伝毒性: なし

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験 復帰変異コロニー数				
			TA100	TA1535	WP2 *uvrA*	TA98	TA1537
なし	DMSO	100 μL/plate	100	9	28	16	9
	セペタプロスト	1.22	99	7	24	22	9
		4.88	105	12	24	17	11
		19.5	100	8	24	24	11
		78.1	74**	0**	23	19**	5**
		313	84**	0**	24	14**	0**
		1250*	0**	0**	23	21**	0**
		5000*	0**	0**	23**	0**	0**
	AF-2	0.01	756	NE	181	NE	NE
		0.1	NE	NE	NE	753	NE
	NaN_3	0.5	NE	500	NE	NE	NE
	9-AA	80	NE	NE	NE	NE	365

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride hydrate
*: インキュベーション後に沈殿物が認められた、**: 生育阻害が認められた

Confidential

2.6.7.8.1　　細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号[redacted]）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	用量設定試験 復帰変異コロニー数				
			TA100	TA1535	WP2 *uvrA*	TA98	TA1537
あり	DMSO	100 μL/plate	106	11	32	25	19
	セペタプロスト	1.22	109	9	29	28	16
		4.88	107	9	30	31	16
		19.5	102	13	33	23	19
		78.1	83	9	37	26	17
		313	79**	6**	30	33**	15**
		1250	61**	8**	24**	34**	0**
		5000	70**	9**	42**	25**	0**
	2-AA	0.5	NE	NE	NE	236	NE
		1	1439	NE	NE	NE	NE
		2	NE	217	NE	NE	176
		10	NE	NE	1489	NE	NE

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、2-AA: 2-Aminoanthracene、**:生育阻害が認められた

Confidential

2.6.7.8.1　　細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号[redacted]）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験（1回目）復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2 *uvrA*	TA98	TA1537
なし	DMSO	100 μL/plate	103	9	24	19	12
	セペタプロスト	1.22	105	9	NE	NE	14
		2.44	116	9	NE	19	13
		4.88	113	10	NE	17	11
		9.77	107	11	NE	18	12
		19.5	113	11	NE	19	13
		39.1	99**	9**	NE	17	9**
		78.1	80**	0**	31	12**	5**
		156	NE	NE	30	15**	NE
		313	NE	NE	25	13**	NE
		625	NE	NE	28	NE	NE
		1250*	NE	NE	23	NE	NE
		2500*	NE	NE	24	NE	NE
		5000*	NE	NE	23**	NE	NE
	AF-2	0.01	696	NE	203	NE	NE
		0.1	NE	NE	NE	650	NE
	NaN_3	0.5	NE	550	NE	NE	NE
	9-AA	80	NE	NE	NE	NE	427

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride hydrate
*: インキュベーション後に沈殿物が認められた、**:生育阻害が認められた

Confidential

2.6.7.8.1　　細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号[redacted]）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験（1 回目）復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2 *uvrA*	TA98	TA1537
あり	DMSO	100 μL/plate	108	10	31	26	19
	セペタプロスト	4.88	114	11	NE	NE	18
		9.77	119	12	NE	24	18
		19.5	112	10	NE	25	18
		39.1	109	13	33	23	19
		78.1	111	10	32	27	19
		156	102**	10**	34	25	17**
		313	73**	5**	33	21**	13**
		625	NE	NE	31	22**	NE
		1250	NE	NE	29**	27**	NE
		2500	NE	NE	37**	25**	NE
		5000	NE	NE	NE	24**	NE
	2-AA	0.5	NE	NE	NE	266	NE
		1	1250	NE	NE	NE	NE
		2	NE	217	NE	NE	198
		10	NE	NE	1280	NE	NE

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、2-AA: 2-Aminoanthracene 、**:生育阻害が認められた

Confidential

2.6.7.8.1　　細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号[redacted]）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験（2 回目）復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2 *uvrA*	TA98	TA1537
なし	DMSO	100 μL/plate	105	11	23	19	13
	セペタプロスト	1.22	106	11	NE	NE	12
		2.44	102	9	NE	17	11
		4.88	109	12	NE	19	12
		9.77	105	12	NE	19	11
		19.5	114	10	NE	17	13
		39.1	96**	6**	NE	18	11**
		78.1	68**	0**	24	14**	7**
		156	NE	NE	24	16**	NE
		313	NE	NE	24	13**	NE
		625	NE	NE	25	NE	NE
		1250*	NE	NE	21	NE	NE
		2500*	NE	NE	21	NE	NE
		5000*	NE	NE	21**	NE	NE
	AF-2	0.01	885	NE	195	NE	NE
		0.1	NE	NE	NE	637	NE
	NaN_3	0.5	NE	557	NE	NE	NE
	9-AA	80	NE	NE	NE	NE	482

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide、NaN_3: Sodium azide、9-AA: 9-Aminoacridine hydrochloride hydrate
*: インキュベーション後に沈殿物が認められた、**:生育阻害が認められた

Confidential

2.6.7.8.1　　細菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号[redacted]）（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験（2回目）復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2 *uvrA*	TA98	TA1537
あり	DMSO	100 μL/plate	109	13	34	23	20
	セペタプロスト	4.88	113	12	NE	NE	20
		9.77	112	13	NE	22	20
		19.5	109	13	NE	24	18
		39.1	106	12	34	25	18
		78.1	120	13	36	23	20
		156	106**	10**	34	25	15**
		313	88**	7**	34	19**	10**
		625	NE	NE	35	21**	NE
		1250	NE	NE	30**	17**	NE
		2500	NE	NE	28**	19**	NE
		5000	NE	NE	NE	20**	NE
	2-AA	0.5	NE	NE	NE	267	NE
		1	1314	NE	NE	NE	NE
		2	NE	254	NE	NE	202
		10	NE	NE	1316	NE	NE

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、2-AA: 2-Aminoanthracene、**:生育阻害が認められた

Confidential

2.6.7.8.2 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名: ONO-9054 のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
試験の種類: 哺乳類細胞を用いる染色体異常試験
細胞: ヒト末梢血リンパ球細胞
代謝活性化系: フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボン誘導ラット肝 S9 mix
溶媒: DMSO　　陽性対照: マイトマイシン C（S9 mix 非存在下）、シクロフォスファミド・一水和物（S9 mix 存在下）
独立して実施した試験数: 1
培養本数: 2
分析細胞数/用量: 200
被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD 記載場所: 4.2.3.3.1-2
GLP 適用: 適
処理年月: [redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 年 [redacted] 月
処理: 直接法ではセペタプロスト濃度として 20～140 μg/mL、代謝活性化法 3 時間処理（21 時間回復）では 60～180 μg/mL、及び直接法 24 時間連続処理では 10～120 μg/mL で処理した
細胞毒性: IC_{50} は直接法 で 79.3 μg/mL，代謝活性法で 128.2 μg/mL，24 時間処理で 46.6 μg/mL
遺伝毒性: なし

処理条件	被験物質	濃度 (μg/mL)	相対分裂指数 (%)	構造的異常細胞の出現頻度 (%)	数的異常細胞数 (%)
直接法 3 時間+21 時間回復	DMSO	0	100.0	0	0
	セペタプロスト	40	96.8	0	0
		60	54.8	0	0
		80	45.2	0	0
	MMC	1.2	NE	14.0*	0
代謝活性化法 3 時間+21 時間回復	DMSO	0	100.0	0	0
	セペタプロスト	60	65.2	0	0
		100	71.7	0	0
		140	104.3	0	0
		180	50.0	0	0
	CP	8	NE	11.5*	0
直接法 24 時間	DMSO	0	100.0	0.5	0
	セペタプロスト	20	77.8	0	0
		40	59.3	0	0
		60	29.6	0	0
	MMC	0.7	NE	18.0*	0

NE: 実施せず、DMSO: Dimethyl sulfoxide、MMC: Mitomycin C、CP: Cyclophosphamide monohydrate
*: P≤0.05（Fisher の正確確率検定: 陰性対照群との比較）

Confidential

2.6.7.8.3 ラットを用いる小核試験

報告書の題名: ONO-9054 のラット小核試験
試験方法: ラットを用いた小核試験
動物種/系統: ラット/ Crl:CD (SD)
週齢: 7 週齢
評価した細胞: 幼弱赤血球

処理計画: 1 日 1 回 3 日間投与
計測時間: 投与後 24 時間
投与方法: 腹腔内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液

被験物質: セペタプロスト
試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-1
GLP 適用: 適
投与年月: [redacted] 年 [redacted] 月

分析細胞数/動物: 2000 個/匹
特記事項: 投与容量 10 mL/kg で投与した。
毒性/細胞毒性: 1 mg/kg/日以上で呼吸不整、3 mg/kg/日以上で自発運動の低下、10 mg/kg/日以上で軟便が認められ、死亡例（1 例）も発生した。
遺伝毒性: なし
曝露証明: 最高用量の 10 mg/kg について，血漿中の ONO-AG-367 濃度を測定した結果，C_{max} は 1560000 pg/mL，T_{max} は 0.25 h，$AUC_{0\text{-}24h}$ は 1150000 pg·h/mL であり、被験物質投与後のラットにおける全身的暴露が確認された。

被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数	IE%	MNIE%
陰性対照（基剤溶媒）	0	雄 5	60.8±2.7	0.12±0.13
セペタプロスト	1	雄 5	60.9±2.3	0.13±0.13
	3	雄 5	59.8±2.2	0.10±0.09
	10	雄 5	59.3±3.3	0.16±0.07
陽性対照 (CP)	10	雄 5	60.6±1.6	2.63±0.69**

CP: Cyclophosphamide monohydrate、IE%: Ratio of immature erythrocytes to total erythrocytes、 MNIE%: Incidence of micronucleated immature erythrocytes
**: P<0.01（Kastenbaum & Bowman 法: 陰性対照群との比較）

Confidential

2.6.7.9 がん原性試験

該当資料なし

Confidential

2.6.7.10 生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験）

胚・胎児発生試験（用量設定）

動物種／系統	投与方法	投与量	動物数	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
ラット/ Crl:CD (SD)	静脈内	0.1、1、10、100 μg/kg/日	8	100 μg/kg 投与群で投与直後に耳介蒼白、自発運動減少、呼吸緩徐あるいは呼吸深大が認められ、投与期間中に膣口出血を示す例もあった。また、100 μg/kg 投与群投与群では、体重及び摂餌量の低値、全胚児吸収及び黄体数の高値を示した。10 μg/kg 投与群では、死亡胚胎児数の高値及び胚胎児死亡率の高値傾向、生存胎児数及び胎児体重の低値傾向が認められた。内臓観察において、10 μg/kg 投与群で心室中隔膜性部欠損、左臍動脈遺残、腎盂拡張、尿管拡張及び尿管蛇行が認められた。骨格観察において、10 μg/kg 投与群で、種々の骨格異常、骨格変異及び骨化遅延も認められた。	[redacted]	4.2.3.5.2-1
ウサギ/ Kbl:NZW	静脈内	0.02、0.2、2、20 μg/kg/日	6	母動物の一般状態として 2 及び 20 μg/kg 群では常同行動、20 μg/kg 群では更に呼吸深大、よろめき歩行及び常同行動が認められた。0.2 μg/kg 以上の群で、用量依存的な不妊の発生、膣出血、排便少量、体重及び摂餌量の低値が認められた。0.2 μg/kg 群の 1 例の流産に加えて、0.2 μg/kg 以上の群はいずれも全胚吸収であった。また、卵巣の病理組織学的検査では、妊娠黄体の消失及び白体の萎縮が認められ、黄体機能への影響、すなわち妊娠維持への障害性が示唆された。0.02 μg/kg では母動物及び胎児に対して被験物質に起因すると考えられる毒性は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.5.2-3

Confidential

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

2.6.7.11.1 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: A Study for Effects of DE-126 on Fertility and Early Embryonic Development up to Implantation by Intravenous Administration in Rats

被験物質: セペタプロスト

試験番号: [redacted]

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.1-1

GLP 適用: 適

動物種/系統: ラット/Crl:CD (SD)

投与期間:
雄: 交配前 4 週間、交配期間及び剖検前日まで
雌: 交配前 2 週間、交配期間及び着床日まで

試験開始週齢: 雄 11 週齢、雌 12 週齢

初回投与年月日: 雄[redacted]年[redacted]月[redacted]日、雌[redacted]年[redacted]月[redacted]日

交尾成立日: 妊娠 0 日

帝王切開日: 妊娠 15 日

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。

投与方法: 静脈内投与

溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液

無毒性量
F_0 M: 10 μg/kg/日
F_0 F: 30 μg/kg/da 日
F_1 胎児: 30 μg/kg/日

投与量	0 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日	30 μg/kg/日
親動物♂:				
評価親動物数	20	20	20	20
死亡あるいは瀕死屠殺動物数	0	0	0	2
一般状態	—	—	—	—
体重 a)	494.5 g	496.2 (0.34)	497.3 (0.57)	487.6 (-1.40)
摂餌量 b)	23.0 g	24.4* (6.09)	24.3* (5.65)	24.2 (5.22)
剖検所見	—	—	—	—
器官重量 (mg)				
右精巣	1728.7	1744.8	1664.1	1685.9
左精巣	1710.1	1766.7	1678.0	1712.9
右精巣上体	633.6	628.2	621.3	631.0
左精巣上体	617.3	616.7	605.4	621.0

—: 特記すべき所見なし、*: P<0.05 (Dunnett 型検定: 対照群との比較)
a) 剖検当日 (投与 43 日目または 44 日目) 、b) 交配前日 (投与 25 日目から 28 日目)
対照群については、平均値のみを示した。投与群は、群平均に加え、対照群との差を%で示した。
統計的有意差の計算には実測値を用いた。

Confidential

2.6.7.11.1　　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（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日	30 μg/kg/日
親動物♂：				
相対器官重量（mg/100 g）				
右精巣	350.7	352.9	335.5	346.7
左精巣	346.8	357.0	338.2	352.1
右精巣上体	128.6	126.8	125.2	129.8
左精巣上体	125.2	124.7	121.9	127.7
交尾動物数	20	20	20	20
交尾率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
平均交配所要日数	2.1	2.9	3.4	3.0
授胎動物数	20	20	20	20
授胎率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
親動物♀：				
評価親動物数	20	20	20	20
死亡あるいは瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態	—	—	—	—
剖検所見	—	—	—	—
体重（交配前） (%)[a]	270.8	271.2 (0.15)	270.0 (-0.30)	271.5 (0.26)
体重（交配後） (%)[b]	348.7	349.1 (0.11)	352.8 (1.18)	355.7 (2.01)
摂餌量（交配前） (%)[c]	16.3	17.2 (5.52)	16.8 (3.07)	17.0 (4.29)
摂餌量（交配後） (%)[d]	22.9	24.2 (5.68)	24.7 (7.86)	24.6 (7.42)
発情頻度（回）	3.3	3.3	3.4	3.5
発情周期（日）	4.13	4.03	4.15	4.05

—: 特記すべき所見なし

a)　交配前日（投与 15 日目）、b) 剖検当日（妊娠 15 日目）、c) 交配前日（投与の 11 日目から 14 日目）、d) 剖検当日（妊娠 12 日目から 15 日目）

対照群については、平均値のみを示した。投与群は、群平均に加え、対照群との差を%で示した。

統計的有意差の計算には実測値を用いた。

Confidential

2.6.7.11.1　　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（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日	30 μg/kg/日
親動物♀：				
交尾動物数	20	20	20	20
交尾率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
平均交配所要日数	2.1	2.9	3.4	3.0
受胎動物数	20	20	20	20
受胎率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
平均黄体数	14.6	14.9	14.8	14.6
平均着床数	14.0	14.3	14.5	14.1
平均着床率 (%)	95.5	96.2	98.0	96.4
平均着床前死亡率 (%)	4.5	3.9	2.1	3.6
胎児：				
評価母動物数	20	20	20	20
生存胚数	266	261	263	260
平均生存胚数／腹	13.3	13.1	13.2	13.0
平均胚生存率 (%)	95.3	91.2	90.6	92.0
平均着床後胚死亡数	0.7	1.3	1.4	1.1
平均着床後胚死亡率 (%)	4.7	8.9	9.5	8.2

Confidential

2.6.7.11.2 ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

報告書の題名: A Study for Effects of DE-126 on Embryo-Fetal Development by Intravenous Administration in Rats
被験物質: セペタプロスト
投与期間: 妊娠 6 日～17 日
試験番号: [redacted]
動物種/系統: ラット/Crl:CD (SD)
交尾成立日: 妊娠 0 日
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-2
投与開始週齢: 12～14 週齢
帝王切開日: 妊娠 20 日
GLP 適用: 適
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与方法: 静脈内投与
特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液
無毒性量: 母動物: 10 μg/kg/日
胚・胎児: 3 μg/kg/日

投与量		0 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日
母動物					
トキシコキネティクス [a]: ONO-AG-367					
C_{max} (pg/mL)	妊娠 6 日	NC	1100	3450	8260
	妊娠 17 日	NC	1170	3050	9510
$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg・h/mL)	妊娠 6 日	NC	267	792	2700
	妊娠 17 日	NC	235	736	2380
妊娠動物数		20	19	19	18
死亡または瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
総胎児吸収数		0	0	0	0

NC: 算出せず

a) 妊娠 6 日目の投与 1、5、15 分、1、2 及び 4 時間後、及び妊娠 17 日の投与前、投与後 1、5、15 分、1、2 及び 4 時間後にサテライト動物（各群 8 匹）の頸静脈から採血し、ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した。

Confidential

2.6.7.11.2　　ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日
母動物				
一般状態	—	—	—	—
体重 (%)[b]	392.5 g	388.4 (-1.04)	385.8 (-1.71)	376.3* (-4.13)
摂餌量 (%)[c]	26.8 g	26.8 (0.00)	24.7* (-7.84)	24.3* (-9.33)
剖検所見	—	—	—	—
平均黄体数	15.7	15.5	15.1	15.2
平均着床数	15.2	15.1	14.6	15.0
平均着床率 (%)	97.1	97.5	96.9	98.9
平均着床前死亡率 (%)	3.0	2.6	3.2	1.1
胎児				
生存胎児のみられた動物数	20	19	19	18
生存胎児数	296	275	270	218
平均生存胎児数／腹	14.8	14.5	14.2	12.1*
平均胎児生存率 (%)	97.3	95.5	97.6	80.1**
平均胚数／死亡胎児数	0.4	0.6	0.4	2.9**
平均着床後胚死亡率 (%)	2.8	4.5	2.4	19.9**
平均胎児体重 (g) 雄	3.72	3.91	3.84	3.39**
雌	3.52	3.64	3.56	3.10**
平均胎盤重量 (g) 雄	0.49	0.51	0.51	0.55**
雌	0.47	0.50	0.51	0.51
性比（%雄）	0.482	0.549	0.545	0.477

—: 特記すべき所見なし、*, **: P<0.05, P<0.01（Dunnett 型検定: 対照群との比較）

b)　投与終了時（妊娠 17 日目）

c)　投与終了時（妊娠 17 から 18 日目）

対照群については、平均値のみを示した。投与群は、群平均に加え、対照群との差を%で示した。

統計的有意差の計算には実測値を用いた。

Confidential

2.6.7.11.2　　ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日
胎児				
胎盤異常 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00
胎児異常				
外表異常 (%)	0.00	0.00	0.00	2.22
カギ状尾：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.22)
短尾：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
内臓異常 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00
内臓変異 (%)	10.29	14.78	10.71	19.08
胸腺頸部残留：例数 (%)	4 (2.94)	2 (1.51)	2 (1.63)	1 (0.93)
腎盂拡張：例数 (%)	1 (0.72)	1 (0.75)	1 (0.88)	5 (4.19)
蛇行尿管：例数 (%)	5 (3.63)	11 (8.11)	7 (5.82)	10 (10.52)
尿管拡張：例数 (%)	8 (4.97)	11 (8.18)	7 (5.76)	8 (6.84)
骨格異常 (%)	0.00	0.00	0.00	7.24**
胸椎体半椎体：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.49)
腰椎弓欠損：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.85)
腰椎弓形態異常：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.39)
腰椎体欠損：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)
腰椎体半椎体：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)
腰椎体形態異常：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.93)
腰椎半椎：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.79)
仙椎弓形態異常：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.79)
仙椎弓半椎体：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.79)

**: P<0.01（Dunnett 型検定: 対照群との比較）、統計的有意差の計算には実測値を用いた。

Confidential

2.6.7.11.2　　ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日	10 μg/kg/日
胎児				
胎児異常				
骨格変異 (%)	12.49	13.98	16.62	36.14**
胸骨分節非対称：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.53)	5 (5.19**)
完全過剰肋骨：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.79)
短小過剰肋骨：例数 (%)	16 (9.90)	17 (12.57)	16 (11.30)	9 (7.22)
胸椎体ダンベル状骨化：例数 (%)	5 (3.15)	2 (1.41)	3 (2.51)	17 (16.97)
胸椎体分離：例数 (%)	1 (0.63)	0 (0.00)	7 (5.45)	25 (23.97**)
腰椎体ダンベル状骨化：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.79)
腰椎体分離：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	4 (2.88*)
腰椎過剰：例数 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (1.59)
骨化数				
胸骨分節：平均数	5.39	5.61	5.39	4.86**
仙尾椎：平均数	7.74	7.94	7.80	7.10**

*, **: P<0.05, P<0.01（Dunnett 型検定: 対照群との比較）、統計的有意差の計算には実測値を用いた。

Confidential

2.6.7.11.3 ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験

報告書の題名: A Study for Effects of DE-126 on Embryo-Fetal Development by Intravenous Administration in Rabbits

被験物質: セペタプロスト
投与期間: 妊娠 6 日～18 日
試験番号: [redacted]
交尾成立日: 妊娠 0 日
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-4
動物種/系統: ウサギ/ Kbl:NZW
帝王切開日: 妊娠 28 日
GLP 適用: 適
投与開始週齢: 20～22 週齢
投与方法: 静脈内投与
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液
特記事項: 投与容量 0.5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 母動物 0.02 μg/kg/日、胚・胎児: 0.04 μg/kg/日

投与量		0 μg/kg/日	0.02 μg/kg/日	0.04 μg/kg/日	0.1 μg/kg/日
母動物					
トキシコキネティクス [a]:					
セペタプロスト					
C_0 (pg/mL)	妊娠 6 日	NC	NC	79.0	193
	妊娠 18 日	NC	NC	NC	204
$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	妊娠 6 日	NC	NC	4.17	8.42
	妊娠 18 日	NC	NC	NC	8.27
ONO-AG-367					
C_{max} (pg/mL)	妊娠 6 日	NC	31.9	57.6	149
	妊娠 18 日	NC	26.5	52.0	139
$AUC_{0\text{-}4h}$ (pg·h/mL)	妊娠 6 日	NC	12.4	19.6	57.9
	妊娠 18 日	NC	9.53	17.8	48.9
妊娠動物数		19	19	19	18
死亡または瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
流産あるいは胚吸収母動物数		0	0	4	17

NC: 算出せず

a) 妊娠 6 日目の投与 1、5、15 分、1、2 及び 4 時間後、及び妊娠 18 日の投与前、投与後 1、5、15 分、1、2 及び 4 時間後に各群 5 匹の耳介静脈から採血し、セペタプロスト及び ONO-AG-367 の血漿中濃度を測定した

Confidential

2.6.7.11.3　ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号[redacted]）結果（続き）

投与量	0 μg/kg/日	0.02 μg/kg/日	0.04 μg/kg/日	0.1 μg/kg/日
母動物				
一般状態観察				
外陰部出血	0	0	2	13
流産	0	0	4	9
体重 (%)[a]	3.642 kg	3.652 (0.27)	3.622 (-0.55)	3.468* (-4.78)
摂餌量 (%)[b]	158.5 g	138.7 (-12.49)	91.7** (-42.15)	127.7 (-19.43)
剖検所見	—	—	—	—
平均黄体数	8.9	9.2	8.0	7.7 [c]
平均着床数	8.3	8.6	7.7	7.2
平均着床率 (%)	91.9	92.7	95.3	91.7 [c]
平均着床前死亡率 (%)	8.2	7.3	4.7	8.3 [c]
胎児				
評価母動物数	19	19	15	9
生存胎児数	149	152	97	3
平均生存胎児数/腹	7.8	8.0	6.5	0.3**
平均胎児生存率 (%)	95.1	94.0	84.8	4.8**
平均胚/胎児死亡数	0.5	0.6	1.3	6.9**
平均着床後死亡率 (%)	5.1	6.1	15.3	95.2**
平均胎児重量 (g) 雄	36.83	34.94	35.65	26.33*
雌	34.79	33.97	34.08	NA
平均胎盤重量 (g) 雄	5.59	4.99	5.60	4.87
雌	5.24	4.82	5.12	NA
平均性比 (%雄)	0.543	0.538	0.531	1.000*
胎盤異常 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00

a)　投与終了時（妊娠 18 日目）
b)　投与終了時（妊娠 18 から 19 日目）：対照群については、平均値のみを示した。投与群は、群平均に加え、対照群との差を%で示した。統計的有意差の計算には実測値を用いた。
c)　黄体数を数える事ができる動物 3 匹より算出した。
*, **: P<0.05, P<0.01（Dunnett 型検定: 対照群との比較）、NA: 該当なし

Confidential

2.6.7.11.3　ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（試験番号[redacted]）結果（続き）

投与量	0 μg/kg/日	0.02 μg/kg/日	0.04 μg/kg/日	0.1 μg/kg/日
胎児				
胎児異常				
外表異常 (%)	0.00	0.53	0.00	0.00
足の過屈曲	0 (0.00)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)
内臓異常 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00
内臓変異 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00
骨格異常 (%)	1.28	0.00	0.00	0.00
胸骨分節癒合	1 (0.75)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
肋骨癒合	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
骨格変異 (%)	62.32	68.37	75.71	100.00
胸骨分節糸状癒合 (%)	0 (0.00)	1 (0.75)	0 (0.00)	0 (0.00)
胸骨分節非対称 (%)	1 (0.53)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頸肋 (%)	0 (0.00)	1 (0.66)	2 (1.48)	0 (0.00)
完全過剰肋骨 (%)	77 (49.97)	73 (46.96)	61 (61.92)	3 (100.00)
ノブ状肋骨 (%)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (0.95)	0 (0.00)
短小過剰肋骨 (%)	25 (16.77)	49 (32.60)*	22 (20.73)	0 (0.00)
腰椎数過剰 (%)	12 (7.20)	17 (11.36)	18 (19.69)	1 (33.30)
骨化数				
胸骨分節：平均数	5.54	5.43	5.56	5.30
仙尾椎：平均数	19.29	19.48	19.21	19.30

*: P<0.05（Dunnett 型検定: 対照群との比較）

Confidential

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

報告書の題名: A Study for Effects of Sepetaprost on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function by Intravenous Administration in Rats

被験物質: セペタプロスト

動物種/系統: ラット/Crl:CD (SD)
投与開始週齢: 12～13 週齢
初回投与年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 妊娠 6 日～分娩後 20 日
交尾成立日: 妊娠 0 日
投与方法: 静脈内投与
溶媒/投与形態: 0.1 w/v%ポリソルベート 80 含有生理食塩液/溶液
同腹児調整/非調整:雌雄各 4 匹

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.3-1
GLP 適用: 適

特記事項: 投与容量 5 mL/kg で投与した。
無毒性量: 母動物の一般毒性及び生殖能 3 μg/kg/日、出生児の出生前及び出生後の発生 3 μg/kg/日

投与量	0 μg/kg/日	0.3 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日
F_0 雌				
妊娠動物数	20	19	20	19
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
胎児総吸収	0	0	0	0
総胎児死亡	1	0	0	1
一般状態観察				
妊娠期間	–	–	–	–
授乳期間				
出生仔のケージ内散乱	1	0	0	1
胎盤未食	1	0	0	0
剖検所見	–	–	–	–
妊娠期体重 a)	413.0 g	404.3 (-2.11)	412.9 (-0.02)	411.8 (-0.29)
授乳期体重 a)	342.8 g	333.2 (-2.80)	336.4 (-1.87)	346.3 (1.02)
妊娠期摂餌量 a)	24.9 g	24.1 (-3.21)	25.3 (1.61)	24.8 (-0.40)
授乳期摂餌量 a)	77.8 g	77.6 (-0.26)	76.6 (-1.54)	77.0 (-1.03)
平均妊娠期間	21.93	22.18	22.08	22.05
分娩異常	–	–	–	–
出産率	100.0	100.0	100.0	100.0

a) 妊娠期または授乳期に終了時、対照群は平均値のみ記載し、処置群は対照群に対しての増減率を併せて記載した、–: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.11.4　　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	0.3 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日
F_1 出生児（離乳前）				
評価母動物数	20	19	20	19
平均着床数	15.5	14.2	15.7	15.5
平均出生児数／腹	14.2	12.8	14.5	14.0
平均生存出生児数／腹	13.9	12.7	14.2	13.2
生後 4 日目生存率 (%)	90.12	98.95	95.48	83.83*
離乳時生存率 (%)	99.34	99.34	100.00	99.31
出生時体重変化 (g) 雄 a)	50.31	51.42	49.71	48.85
出生時体重変化 (g) 雌 a)	49.09	49.96	47.52	47.30
外表異常	−	−	−	−
出生時性比（雄対比）	0.47	0.49	0.48	0.50
出生時一般状態	−	−	−	−
身体発達	−	−	−	−
機能発達	−	−	−	−
離乳時剖検	−	−	−	−
F_1 雄（離乳後）				
評価動物数	36	37	40	36
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態観察	−	−	−	−
剖検所見				
精巣　肥大	0	0	1	0
精巣　軟	1	1	1	1
精巣上体　小	0	0	1	0
精巣上体　軟	0	1	0	0
体重変化	−	−	−	−
包皮分離	−	−	−	−
行動検査	−	−	−	−
学習検査	−	−	−	−

a) 誕生から離乳まで、−: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.11.4　　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（試験番号[redacted]）（続き）

投与量	0 μg/kg/日	0.3 μg/kg/日	1 μg/kg/日	3 μg/kg/日
F_1 雄（離乳後）				
交尾までの平均日数	3.4	2.5	3.9	3.8
交尾動物数（交尾率）	18 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	17 (94.4)
繁殖可能動物数（繁殖可能率）	17 (94.4)	18 (94.7)	18 (90.0)	15 (88.2)
F_1 雌（離乳後）				
評価動物数	36	38	40	35
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態観察	—	—	—	—
剖検所見	—	—	—	—
体重変化	—	—	—	—
膣開口	—	—	—	—
行動検査	—	—	—	—
学習検査	—	—	—	—
交尾までの平均日数	3.4	2.5	3.9	3.8
交尾動物数（交尾率）	18 (100.0)	19 (100.0)	20 (100.0)	17 (94.4)
繁殖可能動物数（繁殖可能率）	17 (94.4)	18 (94.7)	18 (90.0)	15 (88.2)
F_1 母動物				
妊娠動物数	17	18	18	15
体重 a)	365.5	367.5 (0.55)	373.4 (2.16)	366.1 (0.16)
平均黄体数	13.9	13.3	14.3	13.6
平均着床数	13.2	12.9	13.7	13.0
平均着床率 (%)	94.6	95.3	96.4	91.5
平均着床後胚死亡率 (%)	5.4	4.7	3.6	8.5
F_2 胎児				
評価出生児数	17	18	18	15
平均生存胚数／腹	12.1	12.3	13.1	12.1
平均胚生存率 (%)	91.5	95.9	95.3	93.6
平均着床後胚死亡数	1.1	0.6	0.6	0.9
平均着床後胚死亡率 (%)	8.5	4.1	4.7	6.4

a) 剖検時（妊娠 15 日目）、対照群は平均値のみ記載し、処置群は対照群に対しての増減率を併せて記載した。—: 特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.12 局所刺激性試験

動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量	動物数	特記すべき所見	試験番号	CTDにおける記載箇所
ウサギ/Kbl:NZW	点眼投与	1日	0.0003%、0.001%、0.005%、0.01%を30 μLの容量で片眼に1日10回点眼	各群雄5匹	すべての濃度のSTN1012600点眼液で、瞬目回数の増加傾向と結膜充血が認められた。STN1012600点眼液で認められた所見の種類や程度はキサラタン®点眼液0.005%と比べて明らかな差は認められなかったが、STN1012600点眼液の0.005%及び0.01%では、刺激反応がより持続する傾向が認められた。	[redacted]	4.2.3.6-1
ウサギ/Kbl:NZW	点眼投与	1日	0.0003%、0.003%（3処方）を30 μLの容量で片眼に1日10回点眼	各群雄5匹	0.0003%及び0.003%のSTN1012600点眼液及びSTN1012600点眼液と処方が異なる2種類のSTN1012600点眼液（プロトタイプ処方）の眼刺激性を比較した結果、STN1012600点眼液の処方間に大きな差異は認められなかった。	[redacted]	4.2.3.6-2
ウサギ/Kbl:NZW	点眼投与	4週間	0.0003%、0.001%、0.005%、0.01%を30 μLの容量で片眼に1日2回点眼	毒性評価: 各群雄5匹、回復性評価: 生理食塩液群、基剤群、高用量群: 各雄2匹	全ての濃度のSTN1012600点眼液で、結膜の充血が点眼開始日から認められたが、被験物質の濃度に関係なく同程度であり、翌日の1回点眼前には消失する変化であった。いずれの濃度においても反復投与による所見の増強は認められず、0.0003%、0.001%、0.005%群では投与7日目までに消失し、病理組織学的変化を伴わなかった。STN1012600点眼液で認められた結膜充血はキサラタン®点眼液0.005%と同程度であったが、0.01%群では長い期間観察された。	[redacted]	4.2.3.6-3

Confidential

2.6.7.13 その他の毒性試験

2.6.7.13.1 皮膚感作性試験

動物種／系統	投与方法	投与量	動物数	特記すべき所見	試験番号	CTD における記載箇所
モルモット/ Slc:Hartley	皮内及び経皮（Maximization test 法）	0.01% STN1012600 点眼液	10	0.01% STN1012600 点眼液で惹起した部位には、惹起後 24 及び 48 時間において皮膚反応は認められず、0.01% STN1012600 点眼液には皮膚感作性はないと判断された。	[redacted]	4.2.3.7.1-1

Confidential