2.6.6 毒性試験の概要文

KalVista Pharmaceuticals

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.2 単回投与毒性試験 15
2.6.6.3 反復投与毒性試験 15
2.6.6.4 遺伝毒性試験 36
2.6.6.5 がん原性試験 38
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 46
2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生 46
2.6.6.6.2 胚・胎児発生 47
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 54
2.6.6.6.4 幼若動物を使用した試験 55
2.6.6.7 局所刺激性試験 56
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施した場合） 56
2.6.6.8.1 光安全性試験 56
2.6.6.8.2 不純物 56
2.6.6.9 考察及び結論 59

表一覧

表 1: 毒性試験の一覧表 9
表 2: ラット 7 日間ブリッジング試験におけるセベトラルスタット（0.5% HPMC を溶媒として使用）のトキシコキネティクス 17
表 3: ラット 28 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 18
表 4: ラット 13 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 20
表 5: ラット 26 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 22
表 6: イヌ 28 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 25
表 7: NHP 7 日間ブリッジング試験におけるセベトラルスタット（0.5% HPMC を溶媒として使用）のトキシコキネティクス 27
表 8: NHP 35 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 29
表 9: NHP 13 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 31
表 10: NHP 13 週間間欠投与毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 33
表 11: NHP 26 週間間欠投与毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 36
表 12: マウス 26 週間がん原性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 40
表 13: マウス 28 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 41
表 14: ラット 104 週間がん原性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 43
表 15: ラット 104 週間がん原性試験における腫瘍の概要 44
表 16: 雌ラット 13 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 45
表 17: ラット FEED 試験の投与 12 日におけるセベトラルスタットの反復投与トキシコキネティクス 47
表 18: 妊娠ラット EFD 用量設定試験の妊娠 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 48
表 19: セベトラルスタット 1,000 mg/kg/日群で認められたラット胎児の重度の異常 48
表 20: 妊娠ラット EFD 試験の妊娠 6 及び 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 49
表 21: セベトラルスタット 600 mg/kg/日群で認められたラット胎児の重度の異常 50
表 22: 妊娠ウサギ EFD 用量設定試験の妊娠 6 及び 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス 52

表 23: 妊娠ウサギ EFD 試験の妊娠 6 及び 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス.....53
表 24: セベトラルスタット投与群で認められたウサギ胎児の重度の異常 54

略語一覧

略語	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-last})}$; $AUC_{(0\text{-t})}$; AUC_{Tlast}	area under the concentration versus time curve from hour 0 to last measured concentration	最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECAC	Executive Carcinogenicity Assessment Committee	がん原性評価委員会
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
FD	fixed dose	固定用量
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FEED	fertility and early embryonic development	受胎能及び初期胚発生
GGT	gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸脱水素酵素
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
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HPGA	hypothalamic-pituitary-gonadal axis	視床下部-下垂体-性腺軸
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
ICH	International Council for Harmonization	医薬品規制調和国際会議
ISR	Incurred Sample Reanalysis	試料再分析
MEC	molar extinction coefficient	モル吸光係数
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NHP	non-human primates	非ヒト霊長類
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無影響量
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取り込み法
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応

略語	英語	日本語
PIF	photo irritation factor	光刺激係数
PKa	plasma kallikrein	血漿カリクレイン
PPND	pre- and post-natal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
PWG	pathology working group	病理ワーキンググループ
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
RSG	relative suspension growth	相対浮遊細胞増殖率
RTG	relative total growth	相対総増殖率
SA	superoxide anion	スーパーオキシドアニオン
SO	singlet oxygen	一重項酸素
TFT	5-trifluorothymidine	5-トリフルオロチミジン
T_{max}	time to maximum observed concentration	最高血中濃度到達時間
TPGS	D-α-tocopherol polyethylene glycol 1,000 succinate	D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

セベトラルスタット（KVD900 又は KV123900 とも呼ばれる）（以下、「本薬」という）は、成人及び 12 歳以上の青年における遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の経口治療薬として開発された、ヒト血漿カリクレイン（PKa）に対する新規低分子阻害薬である。ヒト PKa の強力で競合的な可逆的阻害薬であり、HAE 発作時に生じる浮腫のメディエーターであるブラジキニンの生成を減少させる。

本薬を用いた毒性試験の結果を本概要文に要約する。全てのピボタルな非臨床試験（医薬品規制調和国際会議［ICH］ガイドラインで各国規制当局へ提出する申請資料の妥当性を裏付けるために実施することが要求されている試験）は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に適合して実施し、経済協力開発機構（OECD）のデータの相互受入れプログラムの加盟国において、OECD の試験ガイドライン及び GLP の原則に従って実施した。全ての毒性試験の概要を表 1 に示す。

開発初期の毒性試験では、本薬の調製薬液の溶媒として 20% D-α-トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸エステル（TPGS）を使用した。その後、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）には TPGS よりも広範囲にわたる参照背景データ（特に長期非臨床試験データ）があることから、溶媒を HPMC に変更した。この溶媒の変更を裏付けるブリッジング試験を、ラット、ウサギ及び非ヒト霊長類（NHP）を用いて実施した。これらの試験結果は調製薬液の組成変更の妥当性を支持するものであったため、28 日間及び 35 日間反復投与毒性試験の後、ピボタルな生殖発生毒性試験の実施前に溶媒の変更を行った。

本薬の臨床開発の妥当性を裏付けるため、一連の *in vivo* 反復投与毒性試験をラット（Crl:WI(Han)）、イヌ（ビーグル）及び NHP（モーリシャス産のカニクイザル）を用いて実施した。ラットを使用した最長 13 週間の試験及び NHP を使用した全ての反復投与試験で、所見の可逆性を評価した。単回投与毒性は、最大耐量（MTD）を求める急性 3 日間投与試験（ICH M3 (R2)）で効果的に評価できたことから、独立した単回投与試験は実施しなかった。

非臨床毒性試験に使用するげっ歯類動物種としてラットが適切であることは、ラットとヒトとの PKa 配列に相同性（約 75%）があること、本薬による *in vitro* PKa 阻害においてラットとヒトで同等性がみられたこと、及び代謝物が定性的に類似したパターンであることを根拠として判断した。

当初は、本薬の潜在的毒性の評価に用いる非げっ歯類としてイヌを選択した。しかしながら、28 日間反復投与毒性試験において、本薬 100 mg/kg/日の投与により消化管に局所的な重度の忍容性欠如の所見が認められたため、その後の毒性試験にイヌを使用することは適切ではないと判断した。したがって、それ以降は本薬の毒性プロファイルを明らかにするために用いる非げっ歯類動物種として NHP を選択した。ヒトと NHP の PKa 配列の相同性は 90%以上であること、NHP PKa に対する本薬の *in vitro* 阻害作用（$IC_{50} \cong 5$ nmol/L）がイヌ PKa に対する作用（IC_{50} >8,000 nmol/L）よりも強いことからも、NHP を選択することの妥当性が裏付けられている。さらに、本薬の *in vitro* 代謝プロファイルはヒトと NHP で質的に類似していることも選択の根拠となった。

ラットを使用したピボタルな反復投与毒性試験では、本薬を最長 26 週間にわたって連日強制経口投与したところ、忍容性は良好であった。試験期間を問わず、各試験で一貫してさまざまな所見が認められたが、本薬の投与期間の延長に伴うパラメータの変化及び病理組織学的所見における重篤度及び発現頻度に明確な増加は認められなかった。体重変化は、試験及び性別によって変

動がみられた。いずれの試験でも 300 mg/kg/日以上の用量で体重増加量の軽微な減少が一貫してみられたが、雄のみであった。

ラット反復投与毒性試験では血液学的検査における変化（ヘモグロビンの減少、網状赤血球数、赤血球分布幅及び総白血球数の高値）が認められ、28 日間投与試験では脾臓の赤血球産生を伴っていた。いずれの試験でも肝臓、甲状腺、副腎、腎臓及び卵巣の病理組織学的所見がみられたが、300 mg/kg/日より低い用量では認められなかった。全ての病理組織学的所見は投与中止により回復した。いずれのラット試験においても、300 mg/kg/日投与で認められた所見は軽微であり、適応的なものであるか、細胞損傷や機能障害がなかったことから毒性とは判断しなかった。したがって、無毒性量（NOAEL）はいずれの投与期間（28 日、13 週間、26 週間）の試験でも、300 mg/kg/日と判断された。

本薬は NHP を使用したピボタルな反復投与毒性試験のうち、35 日間連日投与試験（最大用量 500 mg/kg/日）及び 13 週間連日投与試験でそれぞれ 100 mg/kg/日までの用量及び 50 mg/kg/日（高用量）までの用量で忍容性は良好であった。NHP に本薬 300 mg/kg/日以上を 35 日間投与した結果、肝臓への影響（血液生化学検査パラメータの増加及び肝細胞肥大、胆管過形成、炎症細胞浸潤などの病理組織学的所見）が認められた。100 mg/kg/日以下の用量では肝臓に病理組織学的所見は認められなかった。

NHP における 13 週間連日投与試験では、血液生化学的検査パラメータの一過性の変化及び肝臓の病理組織学的所見が複数認められたが、投与に関連するものではなく、対照群の一部にもみられるものであった。肝臓の病理組織学的所見としては、程度の差はあるものの単核細胞浸潤の増加が対照群にも投与群にも認められた。50 mg/kg/日（高用量）群の雌 1 例にクッパー細胞の肥大／過形成及び肝細胞色素沈着を伴う肝細胞の変性及び壊死が認められたほか、対照群の雄 1 例に肝細胞壊死が認められた。独立した病理ワーキンググループ（PWG）の評価により、各肝臓所見は毒性とみなす必要はないと結論付けられ、この試験の NOAEL は高用量の 50 mg/kg/日と判断された。

その後の NHP 試験は、間欠（週 2 回）強制経口投与投与により実施した。間欠投与の妥当性については米国食品医薬品局（FDA）の同意が得られており、この投与法は予定する臨床投与パターンでであるオンデマンド投与と一致する。

NHP における 13 週間間欠投与試験では、本薬の最大 300 mg/kg/回（週 2 回）投与によっても試験期間中の忍容性は良好で、毒性変化は誘発されなかった。対照群及び回復群を含め一部の動物で、肝酵素（グルタミン酸デヒドロゲナーゼ［GLDH］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］）の増加が認められた。精査の結果、いずれの変化も A 型肝炎ウイルス（HAV）感染によるものであり、本薬投与によるものではないと判断された。その後の 26 週間間欠投与試験においても、本薬 300 mg/kg/回までの忍容性は良好で、いずれのパラメータに対しても影響は認められなかった。NHP に週 2 回投与を 13 週間及び 26 週間行った際の本薬の NOAEL は 300 mg/kg/回と判断された。

遺伝毒性試験として、*in vitro* 細菌変異原性試験（Ames 試験）及び *in vitro* マウスリンフォーマ試験、並びにラットを使用した 28 日間反復投与試験の一部として *in vivo* 小核試験を実施した。その結果、本薬には *in vitro* でも *in vivo* でも遺伝毒性が認められなかった。

本薬のがん原性の評価は、まず野生型 CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic マウスを用いた 10 日間及び 28 日間の用量設定試験によりピボタルな試験の用量設定を行い、次に CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウスを用いたピボタルな 26 週間反復投与試験を実施した。その結果、26 週間投

与後に高用量の 200 mg/kg/日（雄）及び 300 mg/kg/日（雌）投与によっても腫瘍の誘発は認められなかった。高用量群のマウスの肝臓で、非腫瘍性の病理組織学的所見（肝細胞肥大、混合細胞炎症、単細胞壊死及び色素沈着）が若干認められた。

ピボタルな 104 週間がん原性試験では、本薬を 0、30、100、300 mg/kg/日の用量でラットに連日経口投与した。その結果、本薬に関連する悪性腫瘍発生率の増加は認められなかった。肝臓（雌）、下垂体（雄）、甲状腺（雄）、精巣及び卵巣の良性腫瘍の発生率の軽度な増加が認められ、本薬に関連すると考えられた。この試験では、良性腫瘍形成に関する無影響量（NOEL）は雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断された。

ラットで受胎能及び初期胚発生（FEED）試験を、ラットとウサギで胚・胎児発生（EFD）に関する用量設定試験及びピボタル試験を実施した。ラット FEED 試験では、本薬の忍容性は良好で、交尾行動、生殖能、精巣及び卵巣重量、精子パラメータの測定値に対する影響は認められず、NOEL は 600 mg/kg/日と判断された。ピボタルな EFD 試験では、胚・胎児発生に関する NOAEL はラット、ウサギとも 300 mg/kg/日と判断された。母体毒性に関する NOAEL は、ラットで 300 mg/kg/日、ウサギでは体重増加量の減少に基づき 100 mg/kg/日と判断された。ラット EFD 試験では、本薬の 600 mg/kg/日投与によっても妊娠パラメータへの影響は認められなかったが、母動物の体重増加抑制、並びに胎児の重度及び軽微な異常の発生率増加が認められ、本薬に関連するとみなされた。ウサギ EFD 試験では、全ての群で重度の胎児異常が認められたが、その特性、発生率及び群間分布は概ね試験実施施設の背景データ範囲内であり、本薬の影響を示すものでとは考えられなかった。胚・胎児作用に関する NOAEL は、ラット、ウサギとも 300 mg/kg/日と判断された。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）に関する試験において妊娠 6 日から授乳 20 日まで雌ラットに本薬を投与したところ、忍容性は良好で、F1 世代の出生児の生存率、成長、発達及び行動への影響は認められなかった。F1 世代の雄では対照群と比較して体重増加がわずかに少なかったが、これは軽微な影響と考えられ、発達及び生殖能への影響は認められなかった。出生前及び出生後の発生に関する本薬の NOAEL は 450 mg/kg/日と判断された。

幼若ラットを用いた予備的毒性試験では、生後 22 日から 42 日までの期間に本薬を最大 1,000 mg/kg/日の用量で連日強制経口投与したところ、忍容性は良好で、投与に関連する所見は認められなかった。

本薬の血漿トキシコキネティクスの特性を、ラット、イヌ及びNHPにおける反復投与毒性試験、ラット及び／又はウサギにおける EFD 試験及び FEED 試験、幼若ラットにおける予備的毒性試験、マウス及びラットにおけるがん原性試験（用量設定試験及びピボタル試験）において、バリデートされた特異的な生体試料中薬物濃度分析法を用いて調べた（モジュール 2.6.5.2）。全てのトキシコキネティクスパラメータは WinNonlin で算出した。トキシコキネティクスの詳細については、ピボタルな毒性試験（GLP 適用）の項でそれぞれ説明した。

本薬は自然光の波長範囲内（290～700 nm）の光を吸収し、303 nm で最大吸収を示した。本薬の光毒性を活性酸素種（ROS）アッセイで評価したが、この方法の溶解度の限界のため、結果は確実なものではなかった。しかしながら、3T3 細胞を使用した *in vitro* 光毒性試験では、本薬の影響は認められなかったことから、本薬に光毒性のリスクはないと考えられた。

要約すると、以上の包括的なデータパッケージは、本薬の非臨床安全性プロファイルの特徴を明確にしており、予定されている本薬の臨床での用法・用量及び効能・効果を支持するものである。

表 1:　毒性試験の一覧表

Type of Study and Duration GLP status	Species, Strain, No/Sex/Group	Route of Administration/Dose	Compound Administered	Report/Study Number
Single dose toxicity				
None conducted				
Repeat dose toxicity				
MTD toxicity study followed by a 7-day FD Phase Non-GLP	Rat, Crl:WI(Han) 4/M for MTD, 3M/3F for FD	Oral 25, 100, 250, 1,000 mg/kg/day in MTD phase Oral 0, 350, 1,000 mg/kg/day in FD phase	sebetralstat in 20% TPGS	8336506
7-day toxicity bridging study GLP	Rat, Crl:WI(Han) 5M/5F	Oral 100, 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	8391045
28-day toxicity study followed by a 4-week recovery period GLP	Rat, Crl:WI(Han) 10M/10F[a], 5M/5F[b]	Oral 0, 30, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	8348815
13-week toxicity study followed by a 4-week recovery period GLP	Rat, Crl:WI(Han) 10M/10F[a], 5M/5F[b]	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	8401650
26-week toxicity study GLP	Rat, Crl:WI(Han) 15M/15F	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	8418576
MTD toxicity study followed by a 7-day FD Non-GLP	Dog, Beagle 1M/1F for MTD, 1M/1F for FD	Oral 25, 100, 250, 1,000 mg/kg/day in MTD phase Oral 100, 1,000 mg/kg/day initially, followed by 0, 100, 200 or 300 mg/kg/day in FD phase	sebetralstat in 20% TPGS	8338854
28-day toxicity study followed by a 4-week recovery period GLP	Dog, Beagle 3M/3F[a], 2M/2F[b]	Oral 0, 25, 50, 100 mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	8348814
MTD toxicity study followed by a 7-day FD Non-GLP	NHP, cynomolgus 1M/1F for MTD, 1M/1F for FD	Oral 25, 100, 250, 500, 1,000 mg/kg/day in MTD phase Oral 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day in FD phase	sebetralstat in 20% TPGS	8359719

Type of Study and Duration GLP status	Species, Strain, No/Sex/Group	Route of Administration/Dose	Compound Administered	Report/Study Number
7-day Toxicity bridging study GLP	NHP, cynomolgus 3M/3F	Oral 50,100 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	8391044
35-day toxicity study followed by a 4-week treatment-free period GLP	NHP, cynomolgus 6M/6F (0 mg/kg), or 3M/3F[a], 2F/2M[b] (recovery: 500/300 mg/kg only)	Oral 0, 50, 100, 300, 500/300[c] mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	8365930
13-week toxicity study followed by a 4-week recovery phase GLP	NHP, cynomolgus 3F/3M[a], 2F/2M[b]	Oral 0, 10, 25, 50 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	8382423
13-week toxicity study followed by a 4-week recovery phase GLP	NHP, cynomolgus 3F/3M[a], 2F/2M[b] (recovery: 0, 200 and 300 mg/kg)	Oral twice weekly (Monday and Friday) 0, 50, 150, 200, 300 mg/kg	sebetralstat in 0.5% HPMC	8420897
26-week toxicity study followed by a 8-week recovery phase GLP	NHP, cynomolgus 4M/4F[a], 2M/2F[b]	Oral twice weekly (Monday and Friday) 0, 15, 50, 150, 300 mg/kg	sebetralstat in 0.5% HPMC	20286942
Genotoxicity				
In vitro – preliminary Ames test Non-GLP	-	Concentration range: 4.883 – 5,000 µg/mL	sebetralstat in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 5% final)	8336497
In vitro – Ames test GLP	-	Concentration range 5 – 5,000 µg/plate	sebetralstat in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 5% final)	8348812
In vitro – mouse lymphoma assay GLP	-	Concentration range 50 – 492 µg/mL	sebetralstat in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 1% final)	8348813

Type of Study and Duration GLP status	Species, Strain, No/Sex/Group	Route of Administration/Dose	Compound Administered	Report/Study Number
In vivo – rat micronucleus GLP	Rat, Crl:WI(Han) 10M/10F	Oral 0, 30, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	8348815
In vitro – Ames test GLP	-	Concentration range 50 – 5,000 µg/plate	PPP7584 in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 5% final)	JAM0094
In vitro – micronucleus test GLP	-	Concentration range 15 – 354 µg/mL	PPP7584 in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 1% final)	JAM0095
In vitro – Ames test GLP	-	Concentration range 50 – 5,000 µg/plate	PPP758 Desfluoro in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 5% final)	JAM0098
In vitro – micronucleus test GLP	-	Concentration range 15 – 474 µg/mL	PPP758 Desfluoro in DMSO and diluted in assay buffer (DMSO up to 1% final)	JAM0099
Carcinogenicity				
10-day and 28-day study GLP	Wild Type CbyB6F1/Tg (HRAS)2Jic Mice 5M/5F 10day 10M/10F 5M/5F[d] 28 day	10-day phase: Oral 0, 100, 300, 1,000, 1,500 mg/kg/day 28-day phase: Males oral 0, 300, 600, 1,000 mg/kg/day Females: oral 0, 300, 750, 1,500 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	20196412
26-week carcinogenicity study GLP	CbyB6F1/Tg (HRAS)2Jic Mice 25M/25F	Males: oral 0, 20, 65 and 200 mg/kg/day Females: oral 0, 30, 100 and 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	20235986
13-week study[e] GLP	Rat, Crl:WI(Han) 10F	Oral 0, 3, 10 or 30 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0043

Type of Study and Duration GLP status	Species, Strain, No/Sex/Group	Route of Administration/Dose	Compound Administered	Report/Study Number
104-week carcinogenicity study GLP	Rat, Crl:WI(Han) 50M/50F	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0025
Reproductive and developmental toxicology				
Fertility and early embryonic development				
Pivotal combined fertility and early embryonic development (Dosing 14 days before and during mating and then until Day 6 of gestation) GLP	Rat, Crl:WI(Han) 20M/20F	Oral 0, 100, 300, 600 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0012
Embryo-fetal development				
Embryo-fetal development range-finder study (dosing from Day 6 to Day 17 of gestation) GLP	Rat, Crl:WI(Han) 8F	Oral 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	JAM0005
Pivotal embryo-fetal development study (dosing from Day 6 to Day 17 of gestation) GLP	Rat, Crl:WI(Han) 20F	Oral 0, 100, 300, 600 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0013
Non-Pregnant rabbit 7-day tolerability study Non-GLP	Rabbit, New Zealand White 3F	Oral 0, 100, 300, 600, 500 mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	JAM0003
Non-Pregnant rabbit formulation bridging study (dosing for 7 days) Non-GLP	Rabbit, New Zealand White 3F	Oral 100, 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0011

Type of Study and Duration GLP status	Species, Strain, No/Sex/Group	Route of Administration/Dose	Compound Administered	Report/Study Number
Embryo-fetal development range-finder study (dosing from Day 6 to Day 18 of gestation) GLP	Rabbit, New Zealand White 8F	Oral 0, 100, 300, 400 mg/kg/day	sebetralstat in 20% TPGS	JAM0004
Pivotal embryo-fetal development study (dosing from Day 6 to Day 18 of gestation) GLP	Rabbit, New Zealand White 22F	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0014
Pivotal Pre- and Post-natal Development Study (dosing from Day 6 of gestation to Day 20 of lactation) GLP	Rat, Crl:WI(Han) 22F	Oral 0, 100, 200, 450 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0060
Juvenile studies				
Preliminary toxicity study in juvenile rats (dosing from Day 22 to 42 of age) Non-GLP	Rat, Crl:CD(SD) 6M/6F	Oral 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	sebetralstat in 0.5% HPMC	JAM0010
Other				
In vitro – Molar extinction coefficient of KV123900 Non-GLP	-	NA	sebetralstat in methanol	Memo C16-008 Molar extinction coefficient of KV123900
In vitro – Reactive Oxygen Species (ROS) photoreactivity of KV123900 Non-GLP	-	20, 200 µmol/L	sebetralstat in DMSO (max 2%)	CYP0603_R15
In vitro – Reactive Oxygen Species (ROS) photoreactivity of KV123900 Non-GLP	-	20, 50, 100, 200 µmol/L	sebetralstat in DMSO (max 2%)	CYP0603_R21

Type of Study and Duration GLP status	Species, Strain, No/Sex/Group	Route of Administration/Dose	Compound Administered	Report/Study Number
In vitro – Evaluation of *in vitro* Phototoxicity of KVD900 in 3T3 fibroblasts using the neutral red uptake assay GLP	-	Concentration range 0.0316–100 µg/mL	sebetralstat in 1% DMSO in culture medium	20276285

MTD: Maximum Tolerated Dose, FD: fixed dose, NA: not applicable
[a] main study
[b] recovery: control and high dose groups only unless otherwise stated
[c] 500 mg/kg/day was reduced to 300 mg/kg/day from Day 17
[d] for assessment of coagulation
[e] conducted at the request of FDA (ECAC) to facilitate dose level selection for female rats in the 104-week carcinogenicity study

2.6.6.2 単回投与毒性試験

単回経口投与による急性毒性試験は ICH M3(R2)ガイドラインに従うと不要であるため実施していなかった。急性毒性の可能性については、予備的な最大耐量（MTD）試験及び GLP 適用下に実施された反復投与毒性試験においてラット及び NHP を用いて評価した。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

ラット、イヌ及び NHP を用いて最長 26 週間の反復投与毒性試験を実施した。ピボタル試験は全て GLP 適用下で実施し、ICH M3 (R2)「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」で概説されている要件を満たした。ラットの 26 週間投与試験を除く全ての試験で高用量群に回復群を設けて毒性変化の可逆性を評価した（ICH M3 (R2) Q&A）。本薬のトキシコキネティクスの特徴は、ICH S3A「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス」の記載に従い、ピボタルな毒性試験で明らかにした。各試験のトキシコキネティクスパラメータをモジュール 2.6.7.3 に示す。

イヌでは、100 mg/kg/日以上の用量の本薬を投与したところ、消化管に本薬に対する局所的な忍容性欠如の所見が認められた。この所見に基づき、より高用量での本薬の毒性評価にイヌを使用することは困難と判断し、毒性評価に使用する非げっ歯類動物種として NHP（モーリシャス産のカニクイザル）を選択した。*In vitro* 薬理データ及び *in vitro* 代謝データが、本薬の非臨床試験に使用する動物種としてラット及び NHP が適切であることを裏付けている。

Crl:WI(Han) ラットを使用した反復投与毒性試験として、MTD フェーズに続き 7 日間の固定用量（FD）フェーズを設けた試験（GLP 非適用）、4 週間の回復期間を設けた 28 日間投与試験、4 週間の回復期間を設けた 13 週間投与試験及び 26 週間投与試験を実施した。また、背景情報が限られている 20% TPGS から 0.5% HPMC へ溶媒を変更する裏付けとして、ラット及び NHP を用いてブリッジング試験を実施した。

NHP を使用した反復投与毒性試験として、MTD フェーズに続き 7 日間の FD フェーズを設けた試験（GLP 非適用）、7 日間のブリッジング毒性試験、4 週間の回復期間を設けた 35 日間投与試験、4 週間の回復期間を設けた 13 週間投与試験（2 試験）、8 週間の回復期間を設けた 26 週間投与試験の計 6 試験を実施した。各投与時により高い用量を投与できるよう、後続の 13 週間及び 26 週間の反復投与試験では投与法を間欠（週 2 回）投与に変更した。

間欠投与の妥当性については FDA の同意が得られている。この投与法は、予定する臨床投与パターンであるオンデマンド投与と一致する。

各試験における所見の概要をトキシコキネティクスデータとともに以下に示す。血液学パラメータ及び血液生化学パラメータの変化は、ラット及びマウスでは対照群の値からの、NHP では投与前値からの倍数変化として示した。体重増加量又は絶対体重の変化は、ラット、マウス及びウサギでは対照群の値からの、NHP では投与前値からの変化率（%）として示した。

ラット試験

KV123900：ラットにおける MTD フェーズ及び 7 日間 FD フェーズからなる強制経口投与毒性試験（8336506 試験、モジュール 2.6.7.6）

この試験では、本薬の MTD を求め、その後 FD フェーズとして 7 日間反復投与を行った。

MTD を求めるために、6～9 週齢の雄の Crl:WI(Han) ラット（4 匹/群）に、20% TPGS 水溶液を溶媒として、本薬 25、100、250、1,000 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で用量漸増法により 1 日 1 回 3 日間又は 4 日間経口投与した。各用量において投与期間の終了時にラットを安楽殺し、次の用量にはラットを新たに購入して使用した。一般状態、体重、摂餌量の記録を行った。また、血液生化学的検査用の試料及び血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を各用量とも投与最終日に採取した。各用量とも投与終了時に、主要器官の重量測定を含む剖検を行い、肝臓、脾臓、胃、副腎、腎臓、肺、脳、心臓の病理組織学的検査を実施した。

続く 7 日間の FD フェーズでは、8～9 週齢のラット（雌雄各 3 匹/群）に、本薬 0、350 又は 1,000 mg/kg/日を連日経口投与した。これとは別のラット（雌雄各 6 匹/群）に、トキシコキネティクス評価を目的として本薬 350 及び 1,000 mg/kg/日を同一条件下で投与した。上記の MTD フェーズと同じパラメータについて観察・測定を行った。トキシコキネティクス測定は試験 1 及び 7 日に実施した。概要をモジュール 2.6.7.3 に示す。

MTD フェーズでは、1,000 mg/kg/日まで忍容性は良好であった。1,000 mg/kg/日群の雄で肝臓及び副腎の重量増加が認められたほか、1,000 mg/kg/日を 3 日間投与した雄の病理組織学的検査で肝臓の軽微な小葉中心性肝細胞肥大及び副腎の軽微／軽度な皮質肥大が認められた。

FD フェーズでは、投与開始後数日間、本薬 1,000 mg/kg/日群の雄で体重増加量の減少及び摂餌量の低値が認められた。血液学的変化として、雌で赤血球及び白血球パラメータの低値が認められた。雌雄とも肝臓及び副腎の重量増加が認められ、病理組織学的所見として軽微／軽度な小葉中心性肝細胞肥大及び副腎の軽微／軽度な皮質肥大がみられたことと関連していた。いずれの用量においても、雄で腎臓の軽微な硝子滴の減少がみられた。低用量（350 mg/kg/日）では、肝臓の軽微な小葉中心性肝細胞肥大及び腎臓の軽微な硝子滴の減少が雄で、副腎の皮質肥大が雌雄ともにみられた。

結論として、本薬を最大 1,000 mg/kg/日の用量で Crl:WI(Han) ラットに 7 日間連日投与したところ、忍容性は良好で、計画外の死亡例はなかった。肝臓、腎臓及び副腎に軽微／軽度な病理組織学的所見が認められた。これらの変化は雄ラットに特異的である（腎臓の硝子滴）か、適応的なものであるとみなされたことから、1,000 mg/kg/日はより長期間の試験の高用量として許容し得ると考えられた。1,000 mg/kg/日反復投与時の最高血中濃度（C_{max}）は 205,833 ng/mL、時間 0 から定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）は 2,794,984 h•ng/mL であった（雌雄合算値）。

KV123900：ラットにおける 7 日間強制経口投与ブリッジング毒性試験（8391045 試験、モジュール 2.6.7.6）

この試験の目的は、0.5% HPMC（20% TPGS の代替品）を溶媒とする本薬の潜在的毒性及びトキシコキネティクスプロファイルを求めることであった。HPMC には TPGS よりも広範囲にわたる参照背景データ（特に長期非臨床試験データ）があることから、溶媒を変更した。この溶媒変更は、13 週間毒性試験の前に、ピボタルな生殖発生毒性試験（EFD 試験を含む）の実施に先だって実施した。本薬を、100 又は 300 mg/kg/日の用量、投与容量 10 mL/kg で 7 日間強制経口投与した（雌雄各 5 匹/群）。これとは別のラット（雌雄各 6 匹/群）に、トキシコキネティクス評価のために投与を行った。毒性の評価は、死亡、一般状態、投与後の症状、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査に基づいて行った。試験 1 及び 7 日の投与前及び投与後 1、2、4、6、12、18、24 時間に、複合デザイン（雌雄各 3 匹/群/時点）を用いて血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 2 に示す。

本薬の吸収は概して迅速であり、投与後 1～4 時間で最高血中濃度到達時間（T_{max}）に達した。本薬の曝露量（AUC_{0-24}）は用量を問わず両日とも雄よりも雌の方が高かったが、その差は概して 2 倍を下回った。

試験 1 及び 7 日の本薬投与後、C_{max} は概ね用量に比例して増加し、AUC_{0-24} の増加は試験 1 日の雄ラットを除いて用量比をいくぶん上回った。7 日間の連日投与の後、300 mg/kg/日群の雄でのみ蓄積が認められた。

表 2:　ラット 7 日間ブリッジング試験におけるセベトラルスタット（0.5% HPMC を溶媒として使用）のトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} (h)	
			Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
Rat (8391045)	100	Male	21,900	23,300	124,000	145,000	4	2
		Female	40,800	43,200	229,000	253,000	1	4
	300	Male	40,100	109,000	291,000	802,000	4	1
		Female	96,400	102,000	1,280,000	1,240,000	4	4

一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量、臨床生化学パラメータ、臓器重量、剖検及び病理組織学的所見への影響は認められなかった。300 mg/kg/日群の雄及び 100 又は 300 mg/kg/日群の雌に口を擦る動作が認められた。この行動は本薬に関連するとみなされたが、生体にとっての異物を高用量強制経口投与された動物に共通して認められるものである。なお、この所見は、20% TPGS を溶媒として使用したラット 28 日間反復投与毒性試験（8348815 試験）でも認められた。

100 又は 300 mg/kg/日群の雄でコレステロールの高値が認められた。この所見は、20% TPGS を溶媒としてより高用量（300 mg/kg/日以上）を投与したラット 28 日反復投与毒性試験（8348815 試験）でも認められた。これらの所見は、この試験で得られた他の血液生化学パラメータ及び解剖学的病理検査の所見との関連性がないことから、毒性とみなす必要はないと考えられた。

結論として、0.5% HPMC 水溶液を溶媒とした本薬 100 又は 300 mg/kg/日をラットに 7 日間連日強制経口投与したところ、忍容性は良好で、毒性所見は認められなかった。NOAEL は 300 mg/kg/日と判断され、300 mg/kg/日における試験 7 日の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄平均値としてそれぞれ 102,000 ng/mL 及び 1,202,000 h•ng/mL であった。したがって、0.5% HPMC 水溶液は本薬の溶媒として適切であると判断され、ラットにおける 13 週間及び 26 週間の毒性試験、生殖発生毒性試験、並びにがん原性試験に使用した。

KV123900：ラットにおける 28 日間強制経口投与（小核評価を含む）及び 4 週間回復期間からなる毒性試験（8348815 試験、モジュール 2.6.7.7.A）

この試験では、本薬を Crl:WI(Han) ラットに 28 日間連日強制経口投与したときの毒性を評価した。4 週間の回復期間終了時に、被験物質による毒性の可逆性を評価した。試験 1 及び 28 日にトキシコキネティクスプロファイルを評価し、骨髄小核誘発能の評価も実施した。

6～7 週齢（投与開始時）の Crl:WI(Han) ラット（雌雄各 10 匹/群）に、20% TPGS を溶媒として、本薬 0、30、100、300、1,000 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で 1 日 1 回 28 日間経口投与した。0 及び 1,000 mg/kg/日には回復群（雌雄各 5 匹）を追加し、投与終了後 28 日間の休薬期間を設け、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価した。各群のトキシコキネティクスを複合デザイン（雌雄各 3 匹/群/時点）を用いて評価した。試験 1 及び 28 日の投与前及び投与後 1、2、4、

6、12、18、24 時間に、血漿トキシコキネティクスの評価用の血液試料を採取した。対照群については投与後 2 及び 24 時間に採血した。各群の一部のラットから骨髄を採取し、骨髄多染性赤血球における小核誘発能を評価した（モジュール 2.6.6.4）。

本薬の吸収は迅速であり、概して投与後 1 時間までに T_{max} に達した。本薬の曝露量は試験 1 日では全ての用量で、試験 28 日には 30 及び 100 mg/kg/日群で雄より雌の方が顕著に高かった。

試験 1 及び 28 日に本薬を投与した後の C_{max} は概ね用量に比例して増加し、曝露量（AUC_{0-24}）は試験 1 日には概ね用量に比例して増加したものの試験 28 日には用量比を上回って増加した。100、300 及び 1,000 mg/kg/日を 28 日間連日投与した雄では蓄積が認められた（AUC 比は約 3）。一方、30 mg/kg/日群の雄及び全ての用量群の雌では、蓄積の徴候は認められなかった。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 3 に示す。

この試験では Incurred Sample Reanalysis（ISR）を実施した。2 回の分析でそれぞれ 48 試料及び 45 試料の再分析を行った結果、ISR の合格基準を満たした。

表 3:　ラット 28 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} (h)	
			Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
Rat (8348815)	30	Male	4,140	8,560	11,600	13,800	1	1
		Female	7,040	8,530	36,900	34,700	1	1
	100	Male	10,900	32,600	52,700	131,000	2	1
		Female	33,100	51,100	234,000	255,000	2	1
	300	Male	47,200	161,000	344,000	900,000	2	1
		Female	50,500	130,000	630,000	829,000	2	2
	1,000	Male	36,200	203,000	718,000	2,250,000	6	1
		Female	107,000	235,000	1,650,000	2,610,000	24	1

毒性評価は、一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、器官重量、臨床病理検査、剖検、病理組織学的検査に基づいて実施した。

投与に関連する死亡、投与に伴う臨床的症状及び眼科学的検査所見は認められなかった。300 又は 1,000 mg/kg/日群の雄では体重増加量の減少が認められ、1,000 mg/kg/日群の雄ではこの減少が休薬 1 週まで持続した。一方、300 mg/kg/日群の雌では投与 1 週に、1,000 mg/kg/日群の雌では試験期間を通じて体重増加量の増加が認められ、その結果、投与期間終了時の体重は対照群と比較して有意に高かった（それぞれ、対照群の 133%及び 150%）。1,000 mg/kg/日群の雌では回復期間の体重増加量の軽度な減少が認められた。1,000 mg/kg/日群では投与期間中の摂餌量の軽度な増加が認められた（対照群の 113%）。1,000 mg/kg/日群の雌では回復期間中に摂餌量の軽度な減少が認められた。1,000 mg/kg/日群の雄及び 300 又は 1,000 mg/kg/日群の雌では尿量の増加を伴う摂水量の増加が認められた。

本薬を投与した全ての動物において、生体にとっての異物を高用量強制経口投与した動物に共通して認められる複数の所見（口を擦る動作、流涎など）が断続的に散見された。

投与 4 週の血液学的検査では、1,000 mg/kg/日群でヘモグロビン、赤血球数及び赤血球容積の低値（最大で対照群の 0.9 倍）、網状赤血球数、赤血球分布幅及び総白血球数の高値（最大で対照群の 2.8 倍）、並びにフィブリノーゲンの高値（対照群の 1.1 倍）が認められた。300 mg/kg/日群の雌では網状赤血球数及び総白血球数の軽度な増加が認められた（それぞれ対照群の 1.3 倍及び 1.2 倍）。投与 4 週の血液生化学的検査では、300 又は 1,000 mg/kg/日群でコレステロールの高値（最大で対照群の 2.3 倍）、1,000 mg/kg/日群でリン酸の高値（最大で対照群の 1.4 倍）が認められた。1,000 mg/kg/日群で総タンパク質（アルブミン及びグロブリン、最大の変化は対照群の 0.86 倍）、カリウム（対照群の 0.68 倍）及びカルシウム（対照群の 0.94 倍）の低値が認められ、300 mg/kg/日群でもカリウムの低値（対照群の 0.69 倍）が認められた。投与 4 週の尿検査では、100、300 又は 1,000 mg/kg/日群の雌雄で尿量の増加（最大で対照群の 1.5 倍）が認められ、30 mg/kg/日群の雄でも同様の所見がみられた。

1,000 mg/kg/日群で肝臓、甲状腺／副甲状腺（雌のみ）、副腎、腎臓、脾臓、卵巣、心臓の重量増加が認められた。また、300 mg/kg/日群の雄で副腎重量、雌で肝臓、腎臓、脾臓重量の増加が認められたほか、100 mg/kg/日群の雌で肝臓重量の増加が認められた。300 又は 1,000 mg/kg/日群の数例に副腎の蒼白化及び／又は大型化が認められた。また、1,000 mg/kg/日群の数例に脾臓の肥大が認められた。

複数の臓器に病理組織学的所見がみられた。100 又は 300 mg/kg/日群の雌及び 1,000 mg/kg/日群の雌雄で、肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。1,000 mg/kg/日群では門脈周囲肝細胞の空胞化及び肝細胞有糸分裂数の増加も認められた。

300 又は 1,000 mg/kg/日群で副腎に皮質肥大及び炎症細胞巣が認められた。1,000 mg/kg/日群の雌で卵巣に間質細胞の空胞化を伴う黄体肥大が認められ、膣粘液産生亢進（異常発情の徴候）がみられた。全体として、卵巣及び膣の変化は正常な発情周期の乱れ（周期停止）を示唆するものであった。

300 又は 1,000 mg/kg/日群の雄で腎尿細管の硝子滴減少及び乳腺の小葉萎縮が認められ、1,000 mg/kg/日群の雄で下顎腺の脱顆粒が認められた。300 及び 1,000 mg/kg/日群において腎尿細管の肥大、脾臓の赤血球産生亢進、下垂体前葉の空胞化が認められ、1,000 mg/kg/日群では甲状腺濾胞細胞の肥大が認められた。

回復期間の終了時、1,000 mg/kg/日群では肝臓、甲状腺／副甲状腺、腎臓及び心臓の重量増加が引き続き認められた。血液生化学的検査値は対照群と同等であった。本薬に関連する病理組織学的所見が肝臓、下垂体、腎臓、乳腺、唾液腺、脾臓、卵巣及び膣で認められたが、4 週間の回復期間の終了時には全ての所見に回復性が確認された。甲状腺及び副腎の変化については、回復期間終了時においても明らかに回復が継続していた。

本薬は 1,000 mg/kg/日まで、骨髄に小核を誘発しなかった。

結論として、本薬 30、100、300 又は 1,000 mg/kg/日を Crl:WI(Han) ラットに 28 日間連日強制経口投与したところ、全ての動物で忍容性は良好であった。300 又は 1,000 mg/kg/日投与により肝臓、甲状腺、副腎、下垂体、腎臓、乳腺、唾液腺、脾臓、卵巣及び膣に病理組織学的所見が認められたが、回復期間終了時には回復性が確認された。試験の担当病理学者は 1,000 mg/kg/日群のラットの肝臓、副腎及び雌の生殖器系に認められた所見を毒性変化とみなしたが、300 mg/kg/日における所見は細胞損傷や機能的障害を伴わなかったことから、毒性とみなす必要はないと考えられた。

NOAEL は 300 mg/kg/日と判断され、300 mg/kg/日における試験 28 日の曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は雌雄平均値としてそれぞれ 145,500 ng/mL 及び 864,500 h•ng/mL であった。

KV123900：ラットにおける 13 週間強制経口投与毒性試験（8401650 試験、モジュール 2.6.7.7.B）

この試験では、本薬を Crl:WI(Han) ラットに 13 週間連日強制経口投与したときの毒性を評価した。4 週間の回復試験を設け、遅発性の毒性及び／又は毒性の可逆性について評価を行った。また、被験物質のトキシコキネティクルプロファイルも調べた。

Crl:WI(Han) ラット（雌雄各 10 匹/群）に、0.5% HPMC 水溶液を溶媒として、本薬 0、30、100、300 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で 1 日 1 回 13 週間（91 日間）強制経口投与した。0 及び 300 mg/kg/日には回復群（雌雄各 5 匹）を追加し、投与終了後 4 週間の休薬期間を設け、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価した。

各群のトキシコキネティクスを複合デザイン（雌雄各 3 匹/群/時点）を用いて評価した。試験 1 及び 85 日の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、12、24 時間に、血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。対照群については投与後 2 及び 24 時間に採血した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 4 に示す。

本薬の吸収は概して迅速であり、投与後 0.5～4 時間で T_{max} に達した。本薬の曝露量は、試験 1 日では全ての用量で雄よりも雌の方が顕著に高かったが、試験 85 日では性差はほぼ 2 倍を下回ったほか、300 mg/kg/日では雌よりも雄の方が AUC が高かった。

雄の C_{max} は試験 1 日でも試験 85 日でも概ね用量に比例して増加したが、雌では増加が用量比を下回った。$AUC_{0\text{-}24}$ は、雌の試験 1 及び 85 日、並びに雄の試験 1 日では用量に比例して増加したが、雄の試験 85 日では増加が用量比を上回った。30 又は 300 mg/kg/日を 85 日間連日投与した雄では蓄積が認められた（AUC 比は約 3）。一方、100 mg/kg/日群の雄及び全投与群の雌では、顕著な（AUC 比が 2 倍を超える）蓄積は認められなかった。

表 4:　ラット 13 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0\text{-}24}$ (h•ng/mL)		T_{max} (h)	
			Day 1	Day 85	Day 1	Day 85	Day 1	Day 85
Rat (8401650)	30	Male	6,090	13,800	14,700	36,700	0.5	0.5
		Female	19,500	15,100	68,600	44,300	0.5	0.5
	100	Male	25,300	48,200	109,000	179,000	0.5	2
		Female	59,100	56,500	398,000	191,000	1	1
	300	Male	40,700	114,000	270,000	896,000	0.5	2
		Female	46,600	53,800	624,000	498,000	2	4

毒性評価は、一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量、眼科学的検査、器官重量、血液生化学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査に基づいて実施した。

本薬の忍容性は良好で、被験物質に関連する死亡は認められなかった。投与期間中に計 13 例の計画外の死亡が全群で生じたが、病理組織学的に調べたところいずれも実験操作に関連するもの（機械的な誤投与）であり、本薬投与に起因するものではないことが確認された。本薬に関連しない死亡が多数認められたことから、毒性評価動物とともにトキシコキネティクスを評価した動物についても詳細な剖検及び病理組織学的検査を実施し、情報を収集した。剖検及び病理組織学的検査所見の発現頻度、重症度及び特徴の面において、毒性評価動物とトキシコキネティクス評価動物は同等であったことから、両コホートを合わせて考察した。したがって、この試験の信頼性及び解釈への影響は生じなかった。一般状態及び投与後の症状、体重、剖検及び病理組織学的検査において、本薬に関連する影響が認められた。しかしながら、機能的障害や細胞損傷を伴わなかったことから、いずれの用量における所見も毒性とみなす必要はないと考えられた。以上より、13 週間のラットの試験における死亡は、実験操作（投与量の誤投与）の結果であり、ラット反復投与毒性試験の全体的な評価には影響しないと判断した。

投与期間中、本薬投与による症状（流涎、口を擦る動作、バタつき、立毛）が雌雄とも用量相関的に認められた。体重増加量の軽微な減少（対照群の約 89%）が、300 mg/kg/日群の雄、及び 300 mg/kg/日群の雌雄の回復期間の最初の 2 週間に認められた。摂餌量への影響は認められなかった。30 又は 100 mg/kg/日群の雌で投与期間終了時に認められた体重増加量の軽微な減少（対照群の約 83%）が、回復期間中は 300 mg/kg/日群の雌でも認められた。これらの群でみられた体重増加量の減少は統計的に有意なものもあったが、300 mg/kg/日群の雌の体重増加量は投与期間を通じて対照群と同等であり、体重への全体的な影響は認められなかった。

血液学的検査では、100 mg/kg/日群の雌及び 300 mg/kg/日群の雌雄で網状赤血球数の軽微な増加（最大で対照値の 1.3 倍）、300 mg/kg/日群の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の軽微な減少（最大で対照群の 0.97 倍）、及び赤血球分布幅の軽微な増加（最大で対照群の 1.05 倍）、100 又は 300 mg/kg/日群の雄で総白血球数の増加（最大で対照群の 1.4 倍）、100 又は 300 mg/kg/日群の雄でプロトロンビン時間（PT）の短縮（最大で対照群の 0.95 倍）が認められ、統計学的に有意な変化であった。血液生化学的検査では、300 mg/kg/日群の雌雄でコレステロールの軽微な高値（対照群の 1.4 倍）及びカリウムの低値（対照群の 0.89 倍）が認められ、30、100 又は 300 mg/kg/日群の雌で総タンパク質及びアルブミンの軽微な低値（最大で対照群の 0.9 倍）が認められた。回復期間終了時には、血液学的検査値にも血液生化学的検査値にも被験物質に関連する変化は認められなかった。100 又は 300 mg/kg/日群の雌雄で尿量の増加が認められた（最大で対照群の 2.0 倍）。

病理組織学的検査では、300 mg/kg/日群で副腎皮質の空胞化（雌雄）、卵巣間質細胞の空胞化（雌）、肝細胞の肥大（雌）、腎臓硝子滴蓄積の減少（雄）が認められた。100 mg/kg/日群の雄でも副腎皮質の空胞化が認められた。副腎及び肝臓の病理組織学的所見に関連する変化として、両組織での臓器重量の増加が雌雄でみられ、また剖検時の副腎の肉眼所見として大型化や蒼白化が認められたほか、コレステロールの軽度な高値と総タンパク質の低値が認められた。これらの所見は本薬投与に対する適応反応と考えられ、いずれも軽微であって細胞損傷や機能的障害を伴わなかったことから、毒性とみなす必要ははないと考えられた。

腎臓及び卵巣の所見は軽度であり、毒性とみなす必要はないと考えられた。甲状腺重量の増加が 300 mg/kg/日群の剖検で認められ、これと関連して、甲状腺の大型化が剖検所見としてみられたが、この所見は軽微であり、関連する病理組織学的所見もみられなかったため、毒性とみなす必要はないと考えられた。回復期間終了時にこれらの変化についての回復性が確認された。

結論として、本薬 30、100、300 mg/kg/日を Crl:WI (Han) ラットに 13 週間連日強制経口投与したところ、忍容性は良好で、本薬に関連する死亡は認められなかった。認められた変化はいずれも毒性とみなす必要はないと考えられたことから、この試験の条件下における NOAEL は

300 mg/kg/日と判断された。300 mg/kg/日における試験 85 日の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄平均値としてそれぞれ 83,900 ng/mL 及び 697,000 h•ng/mL であった。

KV123900：ラットにおける 26 週間強制経口投与毒性試験（8418576 試験、モジュール 2.6.7.7.C）

この試験では、本薬を Crl:WI(Han) ラットに 26 週間連日強制経口投与したときの毒性を評価した。被験物質のトキシコキネティクルプロファイルも調べた。

Crl:WI(Han) ラット（雌雄各 15 匹/群）に、0.5% HPMC 水溶液を溶媒として、本薬 0、30、100 又は 300 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で 1 日 1 回 26 週間以上経口投与した。複合デザイン（各群 3 匹/群/時点）を用いてトキシコキネティクス測定用の血液試料を採取するために、追加の群を設けた。試験 1 日及び試験 26 週の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、12、24 時間に、血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。対照群については投与後 1 及び 24 時間に採血した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 5 に示す。

本薬の吸収は概して迅速であり、投与後 0.5～4 時間で T_{max} に達した。本薬の曝露量は、試験 1 日では全ての用量で雄よりも雌の方が顕著に高かったが、試験 177 日では性差は 2 倍を下回った。

試験 1 日の C_{max} の増加は、30～300 mg/kg/日で用量比をいくぶん下回った。試験 177 日の C_{max} の増加は、30～100 mg/kg/日では用量比を上回ったが、100～300 mg/kg/日では用量比を下回った。試験 1 日でも試験 177 日でも AUC_{0-24} の増加は 30～100 mg/kg/日では用量比を上回り、100～300 mg/kg/日では用量に比例した。177 日間連日経口投与を行った後、全ての用量で C_{max} にも AUC_{0-24} にも蓄積が認められ、100 及び 300 mg/kg/日群の雄で最も顕著であった。

表 5:　ラット 26 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} (h)	
			Day 1	Day 177	Day 1	Day 177	Day 1	Day 177
Rat (8418576)	30	Male	4,050	10,100	9,240	24,800	1	0.5
		Female	10,400	16,400	27,000	48,300	0.5	0.5
	100	Male	11,100	78,600	50,600	427,000	0.5	2
		Female	29,600	78,700	182,000	386,000	0.5	2
	300	Male	23,400	94,200	168,000	942,000	4	4
		Female	54,400	106,000	547,000	1,030,000	0.5	1

毒性評価は、一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、器官重量、血液生化学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査に基づいて実施した。

Crl:WI(Han) ラットに、本薬 30、100 又は 300 mg/kg/日を 26 週間強制経口投与したところ、本薬の忍容性は良好で、本薬に関連する死亡は認められず、毒性学的に意義のある眼科学的所見は認められなかった。投与期を通して、全ての用量群で、軽度から中等度の流涎が断続的に認められ、口を擦る動作を伴うこともあった。

投与 4～13 週に、300 mg/kg/日群の雄で体重増加量の軽微な減少が認められ、その結果、300 mg/kg/日群の雄では 26 週間にわたり体重及び体重増加量が全体的に軽微に低下した（それぞれ対照群の 0.97 倍及び 0.90 倍）。投与 1～4 週に、300 mg/kg/日群の雌で体重増加量の軽微な増加

（対照群の 1.2 倍）が認められたが、その後は対照群と同等の推移を示した。これらの所見は軽微であり、毒性変化とみなす必要はないと考えられた。

投与 13 週に、300 mg/kg/日群の雌雄で網状赤血球数（絶対値及び相対値）の高値が認められた（最大で対照群の 1.2 倍）。投与 13 及び 26 週に、100 又は 300 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌で白血球数の高値（主にリンパ球数の増加による）が認められた（最大で対照群の 1.3 倍）。投与 13 及び 26 週に、300 mg/kg/日群の雌で赤血球分布幅及びフィブリノーゲンの増加が認められた（それぞれ対照群の 1.1 倍及び 1.3 倍）。これらの所見は、関連する病理組織学所見が認められなかったことから、毒性とみなす必要はないと考えられた。

300 mg/kg/日群の雌で腎尿細管細胞の肥大、小葉中心性の肝細胞肥大及び卵巣間質細胞の空胞化が認められた。小葉中心性の肝細胞肥大は 100 mg/kg/日群の雌の一部でも認められた。300 mg/kg/日群の雄で腎臓の硝子滴蓄積の発現頻度及び重症度の低下が認められた。腎臓の所見に伴う変化として、腎臓重量の増加、生存期間中の摂水量の増加が認められ、関連する臨床病理検査所見としてカリウムの低値（対照群の 0.9 倍）、グルコースの低値（対照群の 0.8 倍）、尿素の高値、無機リン酸の高値、尿量の増加（対照群の 2 倍）、尿比重の低値が認められ、時に尿 pH の低下又はリン酸結晶の増加も認められた。300 mg/kg/日群で認められた肝臓の病理組織学的所見は器官重量の増加を伴い、関連する臨床病理所見としてコレステロールの高値（対照群の 1.6 倍）、総タンパク質及びグロブリンの低値（最大で対照群の 0.94 倍）が認められた。

100 又は 300 mg/kg/日群の雌雄で、副腎のびまん性皮質空胞化の発現頻度及び重症度の増加が認められた。これに関連して、300 mg/kg/日群の雄で副腎重量が増加し、300 mg/kg/日群の雄の一部、及び 100 又は 300 mg/kg/日群の雌の一部で、剖検所見として副腎の大型化及び／又は外観の蒼白化が認められた。

100 又は 300 mg/kg/日群で甲状腺濾胞細胞の肥大の発現頻度及び重症度の増加が認められ、これに伴う所見として 30、100 又は 300 mg/kg/日群の雄で甲状腺重量の増加、30、100 又は 300 mg/kg/日群の雄の一部及び 100 又は 300 mg/kg/日群の雌の一部で、剖検所見として甲状腺の大型化が認められた。

卵巣、腎臓、副腎、肝臓及び甲状腺の病理組織学的所見はいずれも顕著な細胞損傷や機能的障害を伴っておらず、毒性とみなす必要はないと考えられた。肝臓、腎臓及び甲状腺の本薬に関連する所見は、適応的なものであるか、ストレスに関連するものである可能性が高いと考えられた。これらの所見の可逆性は 13 週間反復投与試験で確認されていることから、この試験で回復性の評価を行う必要はないと判断した（ICH M3 (R2) Q&A）。

結論として、本薬 30、100 又は 300 mg/kg/日を Crl:WI(Han) ラットに 26 週間連日強制経口投与したところ、忍容性は良好で、本薬に関連する死亡は認められなかった。上記の所見はいずれも毒性とみなす必要はないと考えられた。

この試験の条件下での NOAEL は 300 mg/kg/日と判断され、300 mg/kg/日における投与 26 週の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄平均値としてそれぞれ 96,400 ng/mL 及び 983,000 h•ng/mL であった。

イヌ試験

イヌは消化管で本薬に対する忍容性の欠如がみられたことから、ピボタルな毒性試験に用いる主要な非げっ歯類としては選択しなかった。

KV123900：イヌにおける MTD フェーズ及び 7 日間の FD フェーズからなる強制経口投与毒性試験（8338854 試験、モジュール 2.6.7.6）

この試験では、本薬の MTD を求め、その後 FD フェーズとして 7 日間反復投与を行った。

MTD を求めるために、31～80 週齢（投与開始時）のビーグル犬（雌雄各 1 匹）に、20% TPGS を溶媒として、本薬 25、100、250 及び 1,000 mg/kg/日を漸増法により 1 日 1 回 3 日間経口投与した。各用量増量の間には、3 日又は 4 日の休薬期間を設けた。一般状態（中枢神経系への影響の検査を含む）、体重、摂餌量の観察・測定を行い、血液生化学的検査及びトキシコキネティクス評価に使用する試料を、各用量増量後に、適切な時点で採取した。試験終了時に、主要器官の重量測定を含む剖検を行い、肝臓、脾臓、胃、副腎、腎臓、肺及び心臓の病理組織学的検査を実施した。

7 日間の FD フェーズでは、イヌ（雌雄各 1 匹/群）に、本薬 100 及び 1,000 mg/kg/日を経口投与した。その後、別の群（雌雄各 1 匹/群）に、本薬 0、100、200 又は 300 mg/kg/日を 7 日間投与した。上述の MTD フェーズと同じ検査項目について観察・測定を行った。これらの群について、試験 1 及び 7 日にトキシコキネティクスの評価を実施した。トキシコキネティクスデータの概要をモ ジュール 2.6.7.3 に示す。

本薬に関連する死亡は認められなかった。MTD フェーズでは全ての用量（最大 1,000 mg/kg/日）で忍容性は良好であったが、250 及び 1,000 mg/kg/日群で嘔吐が散見された。7 日間反復投与フェーズでは、全ての用量で嘔吐、摂餌量減少、行動抑制、嗜眠、一過性振戦（神経障害の徴候ではなく一般状態の悪化に関連）がさまざまな程度で認められたが、100 mg/kg/日群における所見は軽度と判断された。全ての用量で投与に関連する体重増加量の減少が認められたが、100 mg/kg/日群におけるこの影響は軽微であった。この試験のいずれのフェーズにおいても血液学的検査値及び血液生化学的検査値への影響はみられず、投与に関連する剖検所見又は病理組織学的所見は認められなかった。

結論として、この試験の FD フェーズの所見に基づくと、本薬 200 mg/kg/日はイヌの MTD を超えていた。100 mg/kg/日では病理組織学的変化及び標的臓器毒性が認められなかった点に加えて、投与後の症状及び忍容性を踏まえて、以降に実施する反復投与試験には 100 mg/kg/日の用量が適していると考えられた。100 mg/kg/日における反復投与フェーズの試験 7 日の C_{max} 及び AUC_{last} は、雌雄平均値としてそれぞれ 26,350 ng/mL 及び 120,738 h•ng/mL であった。

KV123900：イヌにおける 28 日間強制経口投与及び 4 週間回復期間からなる毒性試験（8348814 試験、モジュール 2.6.7.7.D）

29～32 週齢（投与開始時）のビーグル犬（雌雄各 3 匹/群）に、20% TPGS を溶媒とし。本薬 0、25、50 及び 100 mg/kg/日を 28 日間連日経口投与した。0 及び 100 mg/kg/日群に回復群（雌雄各 2 匹/群）を追加し、投与終了後 4 週間の休薬期間を設け、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価した。なお、高用量群の動物は本薬に対する忍容性が欠如していたことから、投与期試験 15 日以降は投与を行わなかった。100 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 1 例は一般状態の悪化がみられたため、それぞれ試験 16 日及び 14 日に早期安楽殺し、計画殺用の 100 mg/kg/日群の残りの動物は試験 17 日に安楽殺した。

回復試験に割り付けた高用量群のイヌについては試験を継続したが、試験 17 日に休薬を開始し、回復試験の対照群の動物と同日に安楽殺した。したがって、回復期間は 6 週間であった。毒性評価は、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、血圧、器官重量、血液生化学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査に基づいて実施した。投与初日と最終投与日の投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12、24 時間に、全ての動物から血漿トキシコキネティクス評価用の

血液試料を採取した。ただし、100 mg/kg/日群の早期に安楽殺した動物については、最終投与日の翌日に試料を 1 回のみ採取した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 6 に示す。

本薬の吸収は迅速であり、投与後 1～2 時間で T_{max} に達した。用量によっては曝露量に性差が認められ、試験 1 及び 28 日には 50 mg/kg/日群では雌よりも雄の方が曝露量が低かったが、試験 1 日の 25 及び 100 mg/kg/日群及び試験 28 日の 25 mg/kg/日群では曝露量は雌雄で同等であった。

試験 1 及び 28 日に本薬を投与した後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は概して用量に比例して増加したが、試験 1 日の AUC_{0-24} の増加は用量比を上回る傾向がみられた。25 及び 50 mg/kg/日を 28 日間連日投与した後、蓄積の徴候は認められなかった（AUC 比は 2 未満）。

この試験の 39 試料について ISR を実施した結果、ISR の合格基準を満たした。

表 6:　イヌ 28 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
Dog (8348814)	25	Male	3,350	3,550	7,300	8,480	1-1	1-1
		Female	3,090	3,150	5,450	7,290	1.08-1.08	1-1
	50	Male	4,870	5,150	12,300	15,300	1-1.08	1-1
		Female	7,590	9,380	20,900	30,300	1-1.08	1-1
	100	Male	12,100	- [a]	45,100	- [a]	1-1.12	- [a]
		Female	8,020	- [a]	46,600	- [a]	1.1-2	- [a]

[a] No data, due to early termination of animals

100 mg/kg/日群（1～3 匹/群）では雌雄ともに一般状態の悪化、一過性振戦（神経障害の徴候ではなく一般状態悪化に関連）、摂餌量及び体重の減少が認められたことから、約 2 週間の投与の後にこの群の安楽殺が必要となった。早期に安楽殺した動物では、雄で網状赤血球数の減少が認められたほか、雌雄で凝固時間延長（PT 時間の軽度な延長及び活性化部分トロンボプラスチン時間［aPTT］のより顕著な延長［最大で対照群の 1.3 倍］）が認められた。総白血球数の軽度な増加が認められ、特に雄で顕著であった（対照群の 1.3 倍）。これは、好中球数、リンパ球数及び単球数の増加によるものであった。血液生化学的検査では、尿素及びクレアチニンの軽度な増加が明らかになった（それぞれ対照群の 1.9 倍及び 1.5 倍）。尿検査パラメータには影響はみられなかった。回復期間終了時には、影響がみられたパラメータはいずれも投与前のレベルに戻っていた。

剖検では、100 mg/kg/日群の大多数で消化管に変化が認められた。具体的には、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）及び大腸（盲腸及び結腸）の赤化又は暗色化がみられた。病理組織学的には、これらの所見は死亡時に生じたと思われるうっ血又は出血部位と解釈され、投与との関連はないと考えられた。病理組織学的検査では、高用量群の動物の一般状態の悪化を説明する所見は認められず、被験物質に関連する他の変化もみられなかった。

25 又は 50 mg/kg/日群では、毒性学的に意義のある一般状態の変化、眼科学的検査所見、体重、体重増加量、摂餌量、心電図、血圧、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量における変化、又は剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。50 mg/kg/日群では網状赤血球数の軽度な減少、フィブリノーゲンの軽度な高値が認められた。

結論として、本薬 25 又は 50 mg/kg/日をイヌに 28 日間連日強制経口投与したとき忍容性は良好であったが、100 mg/kg/日投与により投与 3 週に一部の動物の早期安楽殺が必要となった。25 又は 50 mg/kg/日投与では毒性学的に意義のある変化は認められなかったため、NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。50 mg/kg/日を 28 日間投与したときの本薬の平均 C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄ではそれぞれ 5,150 ng/mL 及び 15,300 h•ng/mL、雌ではそれぞれ 9,380 ng/mL 及び 30,300 h•ng/mL であった。この試験では消化管の変化が認められたことから、高用量の本薬の毒性をさらに評価するための動物種として、イヌは適切ではないと考えられた。

NHP 試験

KV123900：NHP における MTD フェーズ及び 7 日間の FD フェーズからなる強制経口投与毒性試験（8359719 試験、モジュール 2.6.7.6）

この試験では、本薬の MTD を求め、その後 FD フェーズとして 7 日間反復投与を行った。この試験の全てのフェーズにおいて、104～197 週齢（投与開始時）の NHP を使用し、本薬を 20% TPGS で調製して経口投与した。

初めの MTD フェーズでは、雌雄各 1 匹に、本薬 25、100、250、500 及び 1,000 mg/kg/日（調製薬液による制限のため、1,000 mg/kg/日は 2 分割し 500 mg/kg を 6 時間間隔で投与）を投与容量 5 mL/kg で 1 日 1 回 3 日間投与し、漸増法により、MTD を求めた。各用量増量の間には、4～7 日間の休薬期間を設けた。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査について観察・測定を行った。血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を、各用量増量後に、適切な時点で全ての動物から採取した。試験終了時に、剖検及び主要臓器の計量を行い、肝臓、脾臓、胃、副腎、腎臓、肺、心臓の病理組織学的検査を実施した。

FD フェーズは 3 つのフェーズに分け、各フェーズで 7 日間連日投与した。第 1 フェーズ（FD1）では、2 群の NHP（雌雄各 1 匹/群）に 0 又は 1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）を投与した。第 2 フェーズ（FD2）では、FD1 で使用した対照群の動物に 300 mg/kg/日（150 mg/kg を 1 日 2 回）を投与し、第 3 フェーズ（FD3）では 2 群の無処置動物（雌雄各 1 匹/群）に 100 又は 300 mg/kg/日を投与した。MTD フェーズと同じ検査項目について観察・測定を行った。試験 1 及び 7 日にトキシコキネティクス評価を実施した。概要をモジュール 2.6.7.3 に示す。

この試験のいずれのフェーズにおいても死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量への顕著な影響もみられなかった。各 MTD サイクルの終了時に実施した血液生化学的検査では、毒性学的に意義のある変化はみられなかったが、1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）投与後に凝固時間の延長が認められた。この凝固時間の延長は、FD フェーズでも 1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）投与後に雌雄とも認められた（PT 及び aPTT 延長は、それぞれ最大 18.2 秒及び 35.6 秒）。また、FD フェーズでは、1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）及び 300 mg/kg/日（150 mg/kg を 1 日 2 回）の投与終了時に AST、ALT 及びビリルビンの高値が認められた（それぞれ最大で対照群の 3.0 倍、4.7 倍及び 10.3 倍）。100 mg/kg/日では毒性とみなす必要のない軽微な所見が複数検出された。

MTD フェーズの終了時には、病理組織学的所見は認められなかった。FD フェーズでは、病理組織学的検査により、肝臓が標的臓器であることが明らかになり、概して血液生化学パラメータの増加と関連していた。肝臓の病理組織標本で認められた所見は、肝細胞の空胞化（脂肪染色で陽性）、単細胞壊死、有糸分裂の増加、胆汁色素の存在であった。上記所見の一部又はすべてが 300 mg/kg/日以上の用量で認められ、また影響の程度は用量依存的であった。100 mg/kg/日では毒性変化は認められなかった。

結論として、MTD フェーズにおいて NHP に本薬を投与したとき忍容性は良好であったが、1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）では凝固時間延長が認められた。7 日間 FD フェーズでは、本薬 100 又は 300 mg/kg/日投与では、肝臓における用量依存性の影響がいくつか明らかになったものの、概して生存期間中の忍容性は良好であった。100 mg/kg/日における肝臓の所見は軽微であり、毒性とみなす必要はなかった。この 100 mg/kg/日における試験 7 日の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{last} は、雌雄平均値としてそれぞれ 12,800 ng/mL 及び 33,800 h•ng/mL であった。

KV123900：NHP における 7 日間強制経口投与によるブリッジング毒性試験（8391044 試験、モ ジュール 2.6.7.6）

この試験の目的は、それ以前の試験で使用していた溶媒（20% TPGS）の代替品を使用して投与を行い、本薬の毒性及びトキシコキネティクスを比較評価することであった。溶媒の変更は、35 日反復投与試験の実施後、13 週間毒性試験の実施前に実施した。

122～133 週齢（試験開始時）の NHP（雌雄各 3 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 50 又は 100 mg/kg/日を投与容量 5 mL/kg で 7 日間経口投与した。

試験 1 及び 7 日の投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12、18、24 時間に、全ての動物から血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 7 に示す。

本薬の吸収は概して迅速であり、投与後 1～2 時間で T_{max} に達した。本薬の曝露量は雌雄で同等であった。試験 1 日では本薬を投与後に C_{max} 及び AUC_{0-24} が用量に比例して増加したが、試験 7 日では増加が用量比を上回った。連日 7 日間投与した後、雌雄とも 50 mg/kg/日群よりも 100 mg/kg/日群の方がより高い蓄積がみられた。

表 7: NHP 7 日間ブリッジング試験におけるセベトラルスタット（0.5% HPMC を溶媒として使用）のトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			Day 1	Day 7	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
NHP (8391044)	50	Male	1,720	1,880	3,600	5,260	1-1	1-1
		Female	960	1,860	3,520	5,080	1-1	1-1
	100	Male	2,350	5,490	5,790	25,300	1-1	1-4
		Female	1,800	5,100	5,310	17,800	1-2	1-2

毒性評価は、死亡、一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量（目視でモニタリング）、臨床病理検査及び病理組織学的検査に基づいて行った。一般状態、投与後の症状、体重、摂餌量、血液学的検査、凝固パラメータ、器官重量、剖検所見に毒性学的に意義のある影響は認められなかった。投与期間終了時の血液生化学的検査の結果、全ての動物でトリグリセリドの増加が認められた（最大で対照群の 2～8 倍）。この変化は被験物質に関連するものと考えられたが、これに関連する重篤な解剖病理学的所見は認められなかったことから、これらの変化は毒性とみなす必要のない所見と考えられた。

100 mg/kg/日群の雌雄及び 50 mg/kg/日群の雌で、肝臓にごく軽微なびまん性の肝細胞空胞化が記録された。この所見と本薬投与との関連を否定することはできなかったが、肝機能の変化に伴う

血液生化学的検査値の変化は認められなかったことから、軽微な代謝の変化であって、直接的な肝毒性を示すものではないことを示唆しており、毒性とみなす必要はないと考えられた。

結論として、0.5% HPMC を溶媒として本薬 50 又は 100 mg/kg/日を NHP に 7 日間連日強制経口投与したところ、忍容性は良好で、毒性学的に意義のある所見はみられなかった。このため、この試験の条件下での NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。100 mg/kg/日における試験 7 日の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄平均値としてそれぞれ 5.300 ng/mL 及び 21,600 h•ng/mL であった。したがって、0.5% HPMC 水溶液は、それ以降の毒性試験に使用する本薬の溶媒として適切であると判断された。

KV123900：NHP における 35 日間強制経口投与及び 4 週間回復期間からなる毒性試験（8365930 試験、モジュール 2.6.7.7.E）

この試験では、本薬を NHP に 35 日間連日強制経口投与したときの毒性を評価した。4 週間の回復期間を設け、遅発性の毒性及び／又は毒性の可逆性について評価を行った。また、被験物質のトキシコキネティクルプロファイルも調べた。

ラットにおける 28 日間毒性試験（8348815 試験）では、病理組織学的検査により、発情周期への影響を含む生殖器官に対する種々の病理組織学的影響が明らかになった。これらの所見について、生殖系がラットよりもヒトに近い第 2 の動物種で評価するために、性成熟した NHP を 35 日間の毒性試験に選択した。

投与開始時に 6 歳（雄）又は 5～6 歳（雌）の性成熟した NHP（対照群は雌雄各 6 匹、投与群は雌雄各 3 匹）に、20% TPGS を溶媒として、本薬 0、50、100、300、500 mg/kg/日を投与容量 5 mL/kg で最長 35 日間連日経口投与した。500 mg/kg/日群では忍容性の欠如がみられたことから、試験 17 日以降 300 mg/kg/日に減量した。高用量群（500/300 mg/kg/日）に NHP（雌雄各 2 匹）を追加し、同様の方法で投与した後、さらに 4 週間、投与を行わずに試験を継続し、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価する計画とした。300 及び 500/300 mg/kg/日群については、一般状態の悪化がみられたことから、投与期間を 29 日間に短縮し、予定よりも 5～6 日早く剖検した。回復試験に割り付けた高用量群については試験を継続したが、休薬を試験 30 日に早期開始した。

トキシコキネティクス評価のため、試験 1 日の投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12、18、24 時間に、50、100、300、500 mg/kg/日群の各動物から血液試料を採取し、血漿を調製した。300 及び 500/300 mg/kg/日群の動物は早期に安楽殺したため、試験 35 日には、溶媒投与群及び 50、100 mg/kg/日の本薬投与群のみについて、投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12、24 時間に血液試料を採取した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 8 に示す。

本薬の吸収は迅速であり、100 mg/kg/日以下の群では投与後 1～2 時間までに T_{max} に達し、300 及び 500 mg/kg/日群では投与後 6 時間までに T_{max} に達した。試験 1 日、35 日とも曝露量に雌雄の差は認められなかった。

試験 1 及び 35 日に本薬を投与した後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量に比例して増加した。35 日間連日投与した後、50 及び 100 mg/kg 群の雌雄に蓄積の徴候は認められなかった（AUC 比は 0.929 及び 1.06）。

この試験の 62 試料について ISR を実施した結果、ISR の合格基準を満たした。

表 8:　NHP 35 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			Day 1	Day 35	Day 1	Day 35	Day 1	Day 35
NHP (8365930)	50	Male	1,760	2,310	7,120	8,700	1-2	1-2
		Female	2,540	3,280	7,070	7,610	1-2	1-1
	100	Male	6,010	7,720	28,700	29,800	1-4	2-2
		Female	3,870	6,740	16,800	21,600	1-2	1-4
	300	Male	11,500	- [a]	70,100	- [a]	1-6	- [a]
		Female	14,500	- [a]	73,600	- [a]	2-6	- [a]
	500/300[b]	Male	22,100	- [a]	113,000	- [a]	2-6	- [a]
		Female	12,000	- [a]	67,600	- [a]	2-4	- [a]

[a] No data, due to early termination of animals
[b] Dose reduced from 500 mg/kg/day to 300 mg/kg/day from Day 17

毒性評価は、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、血圧、器官重量、血液生化学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査に基づいて実施した。一般状態観察では、経血の程度を含めて月経の開始及び月経期間の観察・記録を行った（試験開始前に、20～50 日の間隔で連続 2 日以上の膣出血が 2 回以上あったことを確認することによって雌の性成熟を確認した）。病理組織学的検査で精子形成のステージングを調べたほか、肝臓の組織切片の評価にはフーシェ染色（胆汁染色）及びオイルレッド O 染色（脂肪染色）などの特殊染色を使用した。

試験期間中、動物 3 例を一般状態の悪化（ボディコンディションスコア低値、体重減少、脱水症状、皮膚の蒼白化など）により安楽殺した。500 mg/kg/日群の雄 1 例を試験 16 日に安楽殺したほか、500/300 mg/kg/日群の雌 1 例及び 300 mg/kg/日群の雄 1 例を瀕死状態のため試験 29 日に安楽殺した。上記動物の一般状態の悪化は、肝臓における毒性変化が一因と考えられた。

試験 16 及び 29 日に安楽殺した雄では、総ビリルビン、ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、GLDH の増加が認められた。安楽殺した 300 mg/kg/日群の雄では、肝酵素の増加とともに黄色～オレンジ色の皮膚変色が認められた。上記 3 例の剖検では、肝臓の大型化及び／又は変色、腎臓及び副腎の変色がみられた。その他の動物では、100 mg/kg/日以上の投与により嘔吐及び摂餌量減少、軟便及び／又は液状便が認められた。

100 又は 300 mg/kg/日群の雄及び 500/300 mg/kg/日群の雌雄で体重減少が認められた。この体重減少は 4 週間の回復期間の終了時に雌雄で回復傾向が認められた。50 又は 100 mg/kg/日群では、体重の変化や剖検所見は認められなかった。

500/300 又は 300 mg/kg/日群の雌雄で、試験 12 日以降、投与期終了時までの複数の検査時に、ALT の軽度の増加及び GLDH の軽度から中等度の増加が認められた（ALT 及び GLDH でそれぞれ投与前値の最大 5.6 倍及び 13.7 倍）。これらの変化は概して試験 26 日に最大となり、試験 30 日には（それ以前に比べて）減少した。また、300 mg/kg/日以上の群で、試験 12 日以降、AST の軽微な増加（投与前値の 3.2 倍）及び／又は GGT 増加（投与前値の 2 倍）が認められた。いずれも休薬 12 日までに可逆性が確認された。

100 mg/kg/日群における ALT 及び／又は GLDH の増加として、雄 1 例で試験 19 日に ALT の軽度の増加（投与前値の 3.1 倍）及び試験 19 日に GLDH の中等度の増加（投与前値の 11.6 倍）が認

められたほか、雌 1 例で試験 12 日に GLDH の軽度な増加（投与前値の 3.1 倍）が認められた。50 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で ALT 及び GLDH の一過性で軽微から軽度の増加（それぞれ投与前値の最大 2.6 倍及び 3.7 倍）が認められたが、投与期間終了前に投与前値及び／又は背景データの範囲内又はそれに近い値に回復した。

300 又は 500/300 mg/kg/日群の雌雄で、aPTT 及び PT の軽度から中等度の延長が認められた（それぞれ投与前値の 1.6 倍及び 1.3 倍）。100、300 又は 500/300 mg/kg/日群では試験 30 日に、被験物質に関連するその他の変化として、クレアチニン及び無機リン酸の増加、並びにアルブミン、コレステロール、トリグリセリド、グルコース、ナトリウム、クロライド及びカリウムの低下が認められた。300 mg/kg/日以上の群では、肝臓及び副腎重量の平均値が対照群より高かった。

本薬投与に関連する病理組織学的所見が 300 又は 500/300 mg/kg/日群の肝臓、腎臓、副腎及び胸腺で認められた。肝臓では、肝細胞の肥大、胆管の過形成、肝細胞の空胞化、肝細胞の単細胞壊死、炎症細胞の浸潤、色素沈着（色素は、胆汁を染色するフーシェ染色で陰性であったことから、ヘモシデリン及び／又はリポフスチンと考えられる）があった。300 又は 500/300 mg/kg/日群では他に、副腎皮質の肥大（雌雄）、腎臓の好塩基性尿細管（500/300 mg/kg/日群の雄 1 例）、及び胸腺の萎縮（雌雄）が認められたが、いずれも毒性とみなす必要のない所見と考えられた。50 又は 100 mg/kg/日群では、投与に関連する器官重量の変化や剖検又は病理組織学的所見は認められなかった。

精巣への影響はいずれの用量でも認められず、精子形成の詳細な評価においても影響はみられなかった。卵巣や膣への影響はいずれの用量でも認められなかった。

500/300 mg/kg/日群の雌 5 例中 2 例で不規則な月経周期（明らかに急性の月経開始が認められる。なお、急性とは、その個体の過去の出血パターンと比較して、突発的かつ不規則な出血の開始と定義される）が認められ、そのうち 1 例では出血期間が延長した。この所見に関連する病理組織学的所見は認められなかった。

眼科学的検査、心電図、血圧に投与に関連する影響は認められなかった。

500/300 mg/kg/日群では、28 日間の回復期間終了時に、器官重量、剖検所見、血液生化学学的検査値への影響は認められなかった。腎臓、副腎、胸腺で認められた本薬投与に関連する病理組織学的所見は全て、回復期間終了時までに回復した。回復期間終了時に、本薬投与群の肝臓で認められた唯一の病理組織学的所見は、軽度な色素沈着であった（色素は、胆汁を染色するフーシェ染色で陰性であったことから、ヘモシデリン及び／又はリポフスチンと考えられる）。他の肝臓の所見は全て回復していた。

結論として、本薬 300 mg/kg/日以上の用量では、臨床生化学検査の肝酵素パラメータが増加し（ALT 及び GLDH で最も顕著）、これと関連する肝臓の病理組織学的所見が認められた。50 及び 100 mg/kg/日の用量では肝臓の病理組織学的所見は認められなかった。

全体として、100 mg/kg/日までの用量では忍容性は良好であった。100 mg/kg/日では摂餌量減少、液状便／軟便及び体重減少などが認められたことから、NOAEL は 50 mg/kg/日と判断された。50 mg/kg/日における平均 C_{max} は雌と雄でそれぞれ 2,310 ng/mL 及び 3,280 ng/mL、平均 AUC_{0-24} はそれぞれ 8,700 h•ng/mL 及び 7,610 h•ng/mL であった。

KV123900：NHP における 13 週間連日強制経口投与及び 4 週間回復期間からなる毒性試験（8382423 試験、モジュール 2.6.7.7.F）

この試験では、本薬を NHP に 13 週間連日強制経口投与したときの毒性を評価した。4 週間の回復期間に、遅発性の毒性及び／又は毒性の可逆性について評価を行った。被験物質のトキシコキネティクルプロファイルも調べた。

試験開始時に 2～3 歳（雄）及び 4～5 歳（性成熟した雌）の NHP（雌雄各 3 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 0、10、25 又は 50 mg/kg/日を投与容量 5 mL/kg で 13 週間連日経口投与した。対照群（0 mg/kg/日）及び高用量群（50 mg/kg/日）に NHP（雌雄各 2 匹/群）を追加し、同様の方法で投与を行った後、4 週間の休薬期間を設け、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価した。

トキシコキネティクス評価のため、試験 1、22 及び 85 日の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間に、各動物から血液試料を採取し、血漿を調製した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 9 に示す。

本薬の吸収は迅速であり、10 及び 25 mg/kg/日群では投与後 2 時間までに T_{max} に達し、50 mg/kg/日群では投与後 6 時間までに T_{max} に達した。試験 1 日、22 日、85 日とも曝露量に顕著な性差は認められなかった。

試験 1、22 及び 85 日に本薬を投与した後の C_{max} 及び曝露量（AUC_{0-24}）は概して用量に比例して増加した。雌雄いずれも 85 日間連日投与した後に蓄積の徴候は認められなかった（AUC 比は 1.01～1.16）。

表 9:　NHP 13 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)			Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)			T_{max} range (h)		
			Day 1	Day 22	Day 85	Day 1	Day 22	Day 85	Day 1	Day 22	Day 85
NHP (8382423)	10	Male	648	566	395	1,100	1,010	968	0.5-0.5	0.5-1	0.5-1
		Female	742	780	1,090	1,290	1,350	1,550	0.5-0.5	0.5-0.5	0.5-1
	25	Male	1,120	1,470	836	2,690	3,800	2,610	1-2	1-1	1-1
		Female	1,190	1,430	931	2,980	2,810	2,620	0.5-1	0.5-1	0.5-1
	50	Male	1,220	1,520	2,160	6,020	6,130	7,390	0.5-6	1-2	0.5-2
		Female	1,220	1,670	2,080	6,270	5,400	6,630	0.5-4	1-2	1-1

一般毒性評価は、一般状態、糞便、体重、摂餌量、月経周期、眼底検査、心血管検査（拘束心電図及び血圧の評価）、器官重量、血液生化学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査に基づいて行った。肝臓の組織切片の一部については、フーシェ染色（胆汁染色）、オイルレッド O 染色（脂肪染色）などの特殊染色を使用して評価した。

本薬の忍容性は良好であった。生死、一般状態、糞便、体重、器官重量、摂餌量、月経周期、眼底検査、心電図、血圧、血液学的検査、血液凝固、尿検査パラメータには、本薬に関連する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、50 mg/kg/日群の 10 例中 5 例で、GLDH の軽度から中等度の増加が認められた（最大の増加は、1 例で認められた投与前値の 7.2 倍）。雄 2 例では ALT の増加も認められ（最大で投与前値の 4.4 倍）、雌 1 例では AST の軽度な増加（投与前値の 3.5 倍）及び ALT の中等度の増加（投与前値の 10.9 倍）が認められた。高用量群の他の 5 例における GLDH、AST 及び ALT は投与期間を通じて正常であった。25 mg/kg/日群の雌 1 例で GLDH の軽微な増加（投与前値の 2.0 倍）が、10 mg/kg/日群の雌 1 例で ALT の軽度な増加（投与前値の 2.9 倍）が認められた。4 週間の回復期間の終了時には、投与した全ての動物の血漿肝酵素値は正常であった。ビリルビン及びコレステロールには影響は認められなかった。

病理組織学的検査の後、試験実施施設の病理担当者は、肝臓における単核細胞浸潤の増加（軽微から軽度な浸潤、50 mg/kg/日群の雌 1 例のみ中等度の浸潤）及び肝細胞の変性及び壊死（50 mg/kg/日群の雌 1 例）を毒性とみなす必要のある所見と考え、この試験で NOAEL を求めることはできなかった。しかしながら、これらの所見の一部は対照群でも認められたことから、試験結果の解釈を混乱させた。

試験依頼者は試験実施施設の病理担当者が下した判断に対して異議を申し立てる合理的な根拠があると考え、独立した PWG を招集してデータのレビューを行った。

病理ワーキンググループによるレビュー（EPL PROJECT NO.：C77-002）

独立した PWG は、NHP を含む非臨床試験に用いた動物種における肝毒性の評価について広範な専門知識を有する 5 名の独立した病理学者で構成された。PWG には、試験実施施設による解釈に同意できるかどうか、試験結果について偏りのない評価を行うよう求められた。各 PWG メンバーは、投与群や以前の病理組織学的検査結果を知らされることなく、肝臓の組織切片のスライド全てを個別にレビューし、肝臓に関連する所見の発現頻度、重症度、用量依存性及び可逆性について報告した。また、PWG では NHP で認められた肝臓の病理組織学的所見と本薬投与との関連性についても議論された。

PWG は、ランダムに分布した細胞浸潤を肝臓で特定し、この単核細胞浸潤は、主にリンパ球及び形質細胞の混合からなるもので、組織や細胞の損傷はないとの判断を下した。50 mg/kg/日群の雌 1 例では、単核細胞浸潤は、軽度な肝細胞壊死、クッパー細胞肥大／過形成、及び肝細胞の色素沈着を伴っていた。回復試験の対照群の雄 1 例では軽微な肝細胞壊死が認められた。主に小葉中心の肝細胞に認められた軽微な色素沈着は、細胞質内の黄褐色顆粒の蓄積としてみられ、これはオイルレッド O 染色及びフーシェ染色で陰性であった。PWG はこれをリポフスチンを示唆するものと解釈した。この色素沈着は、全群にわたって同程度の分布、重症度（軽微）で認められ、PWG はこれを正常な背景所見と解釈した。

PWG は、投与期間終了後に雌でみられた肝臓所見は、単核細胞浸潤という一般的な背景所見の増悪を表していると解釈した。この影響は、投与期間終了時の雄、及び回復期間終了時の雌雄では認められなかった。

PWG は全会一致で、病変は軽度／軽微で用量依存性が認められないことから、この病理組織学的所見は毒性と判断する必要はなく、背景所見の増悪であると結論した。その結果、NOAEL は 50 mg/kg/日と確認された。

NOAEL の 50 mg/kg/日における曝露量の計算値は、試験 85 日の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-24} として、それぞれ 2,120 ng/mL 及び 7,010 h•ng/mL であった。

KV123900：NHP における 13 週間間欠強制経口投与及び 4 週間回復期間からなる毒性試験（8420897 試験、モジュール 2.6.7.7.G）

この試験では、本薬を NHP に 13 週間間欠的（週 2 回）に強制経口投与したときの毒性を評価した。各投与時により高用量を投与できるよう、投与法を間欠投与に変更した。この間欠投与法はオンデマンド投与レジメンと一致するものであった。4 週間の回復期間終了時に、遅発性の毒性及び／又は毒性の可逆性について評価を行った。被験物質のトキシコキネティクルプロファイルも調べた。

試験開始時に 25 月齢以上（雄）及び 40 月齢以上（性成熟した雌）の NHP（雌雄各 3 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 0、50、100、200、300 mg/kg/回を投与容量 5 mL/kg で 13 週間週 2 回（月曜と金曜）経口投与した。対照群（0 mg/kg/回）、中高用量群（200 mg/kg/回）及び高用量群（300 mg/kg/回）に NHP（雌雄各 2 匹/群）を追加し、同様の方法で投与を行った後、4 週間の休薬期間を設け、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価した。

トキシコキネティクス評価のため、試験 1 日及び試験 13 週（試験 85 日）の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間に、各動物から血液試料を採取し、血漿を調製した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 10 に示す。

本薬の吸収は迅速であり、50 及び 100 mg/kg 群では、通常、投与後 2 時間までに T_{max} に達したが、より高用量では T_{max} は概してこれよりも遅かった（投与後 6 時間以内）。

試験 1 及び 85 日に本薬を投与した後の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雄では概して用量に比例して増加したが、試験 1 日、85 日とも、300 mg/kg 群の雌の平均曝露量は 200 mg/kg 群の雌よりも低かった。週 2 回 13 週間投与した後、雌雄のいずれにも蓄積の徴候は認められなかった（AUC 比は 0.977～1.83）。

50 mg/kg 群の雌 1 例では試験 85 日に定量可能な濃度の本薬は検出されなかった。これは異常な状況とみなされ、この動物のデータは試験 85 日の血漿濃度データの記述統計及びトキシコキネティクス評価から除外した。

表 10:　NHP 13 週間間欠投与毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			Day 1	Day 85	Day 1	Day 85	Day 1	Day 85
NHP (8420897)	50	Male	635	1,430	5,340	4,520	0.5-2	0.5-2
		Female	1,510	1,350	5,570	6,250	1-2	2-2
	100	Male	2,040	4,520	7,760	15,500	2-2	2-2
		Female	3,820	2,440	13,500	8,090	1-2	1-4
	200	Male	2,200	5,820	11,900	26,400	1-4	1-6
		Female	4,960	6,590	26,400	24,200	1-4	1-4
	300	Male	9,470	7,290	30,300	38,400	1-2	2-6
		Female	2,960	2,700	11,100	15,300	1-2	1-4

一般毒性の評価は、一般状態、糞便、体重、器官重量、摂餌量、月経周期、眼科学的検査、心血管検査（拘束心電図及び血圧の評価）、血液生化学的検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査に基づいて行った。さらに、肝臓の組織切片の一部について、フーシェ染色（胆汁染色）及びオイルレッド O 染色（脂肪染色）などの特殊染色を使用して評価した。

本薬の忍容性は全ての用量で良好であった。死亡例はなく、糞便、体重、摂餌量、月経周期、眼科学的検査、心血管、血液学的検査、尿検査パラメータには、本薬に関連する影響は認められなかった。

病理組織学的検査後の病理担当者の報告によれば、炎症過程（門脈周囲及び肝実質への単核炎症細胞浸潤及びクッパー細胞の過形成／肥大）を特徴とする肝臓の変化が、軽度の変性病変（肝細胞の変性／単細胞壊死及び空胞化）、小葉構造の乱れ（肝細胞索の不規則な配列と類洞の拡張）、並びに種々の色素蓄積を伴ってみられ、これらの所見は総称して「炎症」として記載された。これらの所見は対照群でもみられ、明らかな用量依存性は認められなかった。

全ての供試動物の肝酵素、肝臓重量及び病理組織切片についての病理学的ピアレビューが、試験依頼者の顧問病理学者により実施された。肝酵素の増加の考え得る原因として特定の肝臓の病理組織所見を評価した。このレビューの結果、炎症という一般的な用語にまとめられていた個々の病理所見を個別に記録することにより、各病理所見が用量依存的である可能性と、各病理所見が肝酵素の増加と関連する可能性について、より明確に把握できるようにすることが推奨された。

試験病理担当者による追加レビューの結果、軽微から軽度の炎症細胞浸潤（主として単核細胞）が対照群を含む全ての群で複数の動物で確認され、軽微から軽度の肝細胞変性、軽微から軽度の肝細胞の空胞化、並びにマクロファージ及び／又は肝細胞における軽微から軽度の色素蓄積を伴うことが明らかになった。炎症細胞浸潤や肝細胞変性の発現頻度にも、重症度にも、本薬投与群と対照群との間に差は認められなかった。しかしながら、軽度な色素蓄積及び中等度の肝細胞空胞化は 50、100、200 又は 300 mg/kg/回群の各 1 例のみで認められ、対照群では認められなかった。この色素の特徴をさらに把握するために、フーシェ染色を用いて胆汁うっ滞の指標である胆汁の存在を調べたが、色素中に胆汁は認められなかった。試験病理担当者がピアレビュー病理学者とともに検討した結果、投与に関連する組織学的な変性変化の増加は認められなかったことから、色素も肝細胞の空胞化も毒性とみなす必要のある所見とは考えられなかった。

全体として、個々の病理学的所見の発現頻度と重症度に、本薬投与による用量依存性の増加を示す徴候はないと結論付けられた。

血液生化学的検査により、投与前値及び対照群の値と比較したときに、肝細胞酵素 ALT、GLDH 及び／又は AST の軽度から顕著な増加が、試験期間中の 1 時点以上で認められた。このような顕著な増加（背景値の最大 16 倍）は、対照群の雄 1 例（動物番号：P0001）及び雌 3 例（動物番号：P0501、P0502、P0505）、50 mg/kg/回群の雌 3 例（動物番号：P0601、P0602、P0603）、200 mg/kg/回群の雄 1 例（動物番号：P0301）及び雌 1 例（動物番号：P0803）で、投与前、投与期間中及び／又は回復期間中に認められた。肝細胞酵素活性の増加は概して一過性で、用量依存性はみられず、投与前にも一部の動物で認められ、対照群の個体や、1 例では 4 週間の回復期間中に増加が認められた。この酵素変化の異常な変動パターンによってデータの解釈が困難なものになった。

対照群も含めて肝酵素の増加が異常に高く、散発性で、用量依存性はみられなかったことから、本薬投与との関連性は疑わしいとされた。肝臓に関する専門知識を有する毒性学者の意見を仰いだ上で、データのレビューを行った後、本薬への曝露以外の要因がこの所見の原因である可能性があるとの結論に達した。肝指向性ウイルスが肝臓の炎症に関連することが知られていることか

ら、肝炎ウイルスの有無について調査を行った。試験終了時に採取した肝試料について、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法により肝炎ウイルス（A、B、C、E 型）の分析を行った。その結果、試験に使用した動物 42 例中 20 例で A 型肝炎ウイルスの存在が認められた。肝酵素の増加を示した 9 例のうち 5 例が組織採取時に HAV 陽性であり、その中には ALT が高い方から 4 例が含まれていた。全ての試料で B、C、E 型肝炎ウイルスは陰性であった。肝酵素の増加は肝ウイルス感染によるものであり、本薬投与の影響ではないと考えられた。

結論として、本薬 50、100、200、300 mg/kg の間欠（週 2 回）強制経口投与したところ、13 週間にわたって忍容性は良好であり、投与に関連する影響は認められなかった。NHP に週 2 回 13 週間投与した際の本薬の NOAEL は 300 mg/kg/回と判断された。

300 mg/kg 反復投与時の、投与 13 週における C_{max} は 5,000 ng/mL、平均 $AUC_{0\text{-}24h}$ は 26,800 h•ng/mL であった（雌雄平均値）。

KVD900：NHP における 26 週間間欠強制経口投与及び 8 週間回復期間からなる毒性試験（20286942 試験、モジュール 2.6.7.7.H）

この試験では、HAV ワクチンを接種した NHP に本薬を 26 週間間欠的に強制経口投与したときの毒性を評価した。8 週間の回復期間中に、遅延性の毒性及び／又は毒性の可逆性について評価を行った。被験物質のトキシコキネティクルプロファイルも調べた。

試験開始時に 2.23～2.61 歳（雄）及び 2.19～2.67 歳（雌）の NHP（雌雄各 4 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 0、15、50、150 又は 300 mg/kg/回を投与容量 5 mL/kg で週 2 回（試験 1、5、8、12、15 日等）26 週間経口投与した。対照群（0 mg/kg/回）、中高用量群（150 mg/kg/回）及び高用量群（300 mg/kg/回）には回復群（雌雄各 2 匹/群）を追加し、同様の方法で投与を行った後、投与終了後 8 週間の休薬期間を設け、投与期間中に認められた影響の可逆性又は推移を評価した。

トキシコキネティクス評価のため、試験 1 日、試験 13 週（試験 85 日）及び試験 26 週（試験 176 日）の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間に、各動物から血液試料を採取し、血漿を調製した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 11 に示す。

本薬の血漿曝露量に性差はみられなかった。本薬の週 2 回強制経口投与後、試験 1 日、85 日、176 日の平均 C_{max} の増加は用量比をわずかに下回り、最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積（AUC_{Tlast}）の平均値はほぼ用量に比例して増加した。本薬の反復投与後、C_{max} 及び AUC_{Tlast} に顕著な変化は認められなかった。

この試験の 144 試料について ISR を実施した結果、ISR の合格基準を満たした。

表 11:　NHP 26 週間間欠投与毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)			Mean AUC_{Tlast} (h•ng/mL)			T_{max} range (h)		
			Day 1	Day 85	Day 176	Day 1	Day 85	Day 176	Day 1	Day 85	Day 176
NHP (20286942)	15	Male	783	379	224	1,310	1,080	866	0.5-0.5	0.5-2	0.5-1
		Female	1,650	1,770	1,680	2,250	2,960	2,480	0.5-1	0.5-0.5	0.5-1
	50	Male	2,820	1,500	1,360	7,180	5,570	5,620	0.5-1	0.5-1	1-2
		Female	1,810	3,450	3,540	6,100	7,260	7,450	0.5-1	0.5-1	0.5-2
	150	Male	3,210	4,490	5,280	17,600	32,100	31,700	2-4	1-6	1-6
		Female	2,870	4,410	2,690	10,300	23,600	13,000	1-2	1-2	2-2
	300	Male	7,440	6,280	11,000	36,600	47,600	48,600	0.5-4	1-4	2-6
		Female	7,460	12,800	8,400	32,800	50,100	36,200	2-2	1-2	2-2

一般毒性評価は、生死（及び関連所見）、一般状態、体重、摂餌量（定性的）、眼科学的検査、定量的及び定性的心電図検査、臨床病理検査（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査）、剖検及び病理組織学的検査に基づいて評価を行った。この試験の投与期間を通じて、肝臓に関連する血清生化学パラメータを評価するために、採血ポイントを追加した。全ての動物について詳細な剖検を実施し、肉眼的異常が認められた全ての組織について異常を記録した。全ての動物について、器官重量測定及び病理組織学的検査を行った。

本薬は全ての用量で雌雄とも忍容性は良好であった。投与期間終了時にも 8 週間の回復期間終了後にも、体重、摂餌量、一般状態、眼科学的検査、定量的及び定性的心電図、臨床病理検査パラメータ（肝臓関連の血清生化学的検査のために追加採血ポイントを含む）、器官重量、剖検所見、病理組織学的所見について、被験物質関連の影響は認められなかった。特筆すべき点として、先に実施した NHP 試験で認められた単核細胞浸潤や肝細胞変性などの肝臓の病理組織学的所見は認められなかった。

試験期間中に、体重減少、脱水及び／又は液状便が認められたことから、動物 3 例（15 mg/kg/回群の雌雄各 1 例及び 150 mg/kg/回群の雌 1 例）を早期に安楽殺した。これらの動物でみられた所見は基礎的なストレスによるものと考えられ、本薬投与との関連はなかった。

結論として、本薬15、50、150又は300 mg/kg/回を間欠的（週2回）に強制経口投与したところ、26 週間にわたって忍容性は良好であり、先に実施した NHP 試験で認められた肝臓関連の所見を含め、投与に関連する影響はみられなかった。

NHP に週 2 回 26 週間投与した際の本薬の NOAEL は 300 mg/kg/回と判断され、300 mg/kg/回における試験 176 日の平均 C_{max} 及び AUC_{Tlast} は、雌雄平均値としてそれぞれ 9,710 ng/mL 及び 42,400 h•ng/mL であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

In vitro（細菌を用いる変異原性試験及びマウスリンフォーマ試験）及び *in vivo*（ラット小核試験）からなる一連の遺伝毒性試験を、特に記載しない限り、ICH S2 (R1)「医薬品の遺伝毒性試験及び

解釈に関するガイダンス」及び GLP に準拠して実施した。*In vitro* 試験に使用した S-9 は、Arochlor 1254 で誘発したラット肝のポストミトコンドリア分画である。全ての遺伝毒性試験データは、溶媒対照群及び背景データと比較した。詳細は各試験の報告書に示す。

試験結果は全て陰性であったことから、本薬に遺伝毒性はないことが確認された。

GLP 非適用のスクリーニング Ames 試験（8336497 試験、モジュール 2.6.7.8.A）

予備試験（GLP 非適用）を実施し、本薬がネズミチフス菌のヒスチジン要求株 5 種（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102）において突然変異を誘発する可能性について、マイクロサスペンション／プレインキュベーションプロトコールを用いて、S-9（ラット肝由来の代謝活性化系）の存在下及び非存在下で評価した。全ての試験菌株について、代謝活性化系の非存在下及び存在下で、ジメチルスルホキシド（DMSO）を溶媒として調製した 11 濃度（最大 5,000 µg/mL）で試験した。

全ての試験菌株を本薬で処理したところ、TA100 では 156.3 µg/mL 以上の濃度において S-9 非存在下で毒性が認められ、TA98 では 5,000 µg/mL において S-9 存在下で毒性が認められた。

TA98 を S-9 存在下で本薬 39.06～625 µg/mL の濃度範囲で処理したところ、復帰突然変異体数が溶媒で処理した溶媒対照群の 2 倍以上に増加した。この増加はこの菌株の評価基準に該当する 2 倍を超えていたが、増加が中間濃度で生じており、濃度依存的な反応であることを示す明確な証拠はなく、同等の条件下で行った 2 回目の実験では再現されなかった。したがって、この復帰突然変異体数の増加は、本薬がこの菌株で変異原性活性を示す明確な証拠とはならないと考えられた。

本薬は、S-9 の有無にかかわらず、最大 5,000 µg/mL の濃度で試験した場合、ネズミチフス菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA102 に突然変異を誘発しなかったと結論された。TA100 及び TA98 については、毒性発現濃度まで処理を行った。

KV123900：細菌復帰突然変異試験（8348812 試験、モジュール 2.6.7.8.B）

突然変異を誘発する可能性について、ネズミチフス菌のヒスチジン要求株 5 種（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102）を用いて、S-9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で、標準プレート法による 1 回の試験により評価した。本薬については 5、16、50、160、500、1,600、5,000 µg/プレートの濃度を 3 連で、溶媒対照（DMSO）については 5 連で試験した。代謝活性化の有無にかかわらず、適切な陽性対照を設けた。インキュベーション後、全てのプレートについてバックグラウンドローンに対する毒性の形跡を調べ、復帰突然変異体コロニーを計数した。

5,000 µg/プレートで析出物が認められた。復帰突然変異体コロニー数は、全ての株で溶媒対照処理と同等であり、陽性対照処理ではコロニー数の増加が認められた。S-9 の有無にかかわらず、全ての試験株を本薬で処理後、溶媒対照処理の 1.5 倍以上（TA102）、2 倍以上（TA98 及び TA100）及び 3 倍以上（TA1535 及び TA1537）の復帰突然変異体数の増加は認められなかった。したがって、代謝活性化系の有無にかかわらず、5,000 µg/プレート（最大推奨濃度）までの濃度で試験したとき、本薬はこの細菌アッセイ系では変異原性がないと結論付けられた。

KV123900：L5178Y マウスリンフォーマ細胞の *tk* 遺伝子座による *in vitro* 遺伝子変異試験（8348813 試験、モジュール 2.6.7.8.C）

本薬がマウスリンフォーマ細胞の *tk* 遺伝子座に突然変異（5-トリフルオロチミジン［TFT］耐性）に変異原性を誘発する可能性について、変動プロトコールを用いて試験した。このアッセイでは、

染色体異常も検出できる。細胞障害性濃度範囲を求める試験の後、S-9 代謝活性化系の存在下及び非存在下で突然変異試験を行った。被験物質は DMSO を溶媒として調製した。S-9 存在下では処理インキュベーション期間を 3 時間とし、S-9 非存在下では処理インキュベーション期間を 3 時間及び 24 時間とした。

細胞障害性濃度範囲を求める試験により、S-9 存在下及び非存在下で相対浮遊細胞増殖率（RSG）が 10%を超える濃度、すなわち変異試験の本試験に使用する濃度を決定した。処理時間 3 時間の変異試験は、S-9 非存在下及び存在下で 50～492 µg/mL の 7 濃度で試験を行った。処理 2 日後、生存率及び TFT 耐性を評価するために分析に使用した最高濃度は、S-9 非存在下では 450 µg/mL、S-9 存在下では 492 µg/mL で、それぞれの相対総増殖率（RTG）は 12%及び 87%であった。処理時間 24 時間の変異試験は、S-9 非存在下で 50～492 µg/mL の 10 濃度で試験を行った。処理 2 日後、生存率及び TFT 耐性を評価するために分析に使用した最高濃度は 450 µg/mL で、RTG は 14%であった。

S-9 非存在下及び存在下において行った溶媒対照及び陽性対照処理後の突然変異誘発率は、許容範囲であった。S-9 の非存在下では細胞障害性限界濃度（450 µg/mL。0.92 mmol/L に相当）まで 3 時間及び 24 時間処理し、S-9 の存在下では 1 mmol/L に相当するまでの濃度で 3 時間処理したところ、突然変異誘発率は増加せず、統計的に有意な線形傾向は認められなかった。したがって、使用したアッセイ条件下では、本薬は L5178Y マウスリンフォーマ細胞の *tk* 遺伝子座に突然変異及び染色体異常を誘発しないと結論された。

***In vivo* 小核試験（8348815 試験、モジュール 2.6.7.9）**

この試験は、ラット（雌雄各 5 匹/群）に、本薬 0、30、100、300、1,000 mg/kg/日を 28 日間投与して毒物学的プロファイルを評価するためのもので、ラット 28 日間経口反復投与毒性試験（モジュール 2.6.6.3）の一部として実施した。

試験 29 日（最終投与後 24 時間）の剖検時に対照群のラット及び本薬投与群のラットの骨髄を採取した。骨髄塗抹標本を作製し、顕微鏡下でスコア付けを行い、多染性赤血球中の小核の出現頻度を調べた。全ての群の多染性赤血球の割合（%）は溶媒対照群と同等で、試験実施施設の背景データの範囲内であり、本薬が骨髄毒性を誘発しないことが示された。

30、100 又は 300 mg/kg/日群の雌雄ラット及び 1,000 mg/kg/日群の雌ラットにおいて、多染性赤血球中の小核の出現頻度は溶媒対照群と同等で、施設の溶媒対照の背景データの範囲内であった。1,000 mg/kg/日群の雄ラットでは、溶媒対照群と比較して統計的に有意な（$P \leq 0.05$）多染性赤血球中の小核の出現頻度の増加が認められた。しかしながら、この反応は施設の背景データの範囲を超えていなかったことから、生物学的意義は乏しいと考えられた。

陽性対照群は設けなかった。先に実施した試験でシクロホスファミド 20 mg/kg を単回投与した動物から分離した骨髄プールを用いて、陽性対照スライドを作製した。この陽性対照スライドを染色し、試験スライドとともにコード化した。

本薬は、最大 1,000 mg/kg/日を 28 日間投与しても、雌雄ラットの骨髄で小核を誘発しなかったと結論された。

2.6.6.5 がん原性試験

ICH S1B「医薬品のがん原性試験に関するガイドライン」に従い、トランスジェニックマウス（CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic）における 26 週間経口投与試験及びラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験を実施し、本薬の潜在的ながん原性を評価した。これらのピボタルながん原性試験

における用量設定をサポートするために、マウスにおける 10 日間及び 28 日間反復投与試験、並びに雌ラットにおける 13 週間反復投与試験を実施した。これらの試験についても以下に要約する。

ピボタル試験の用量は、FDA（がん原性評価委員会［ECAC］）と協議の上、承認された。

トランスジェニックマウスにおける 26 週間投与試験での用量設定は、本薬を 28 日間投与した際、300 mg/kg/日群の雄で体重増加量の減少が、300 mg/kg/日以上の群の雌雄で肝臓への影響が認められたことに基づいており、これらの影響は長期間投与では忍容されないと予測された。これを踏まえ、雄及び雌の高用量としてそれぞれ 200 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日を選択した。低用量の 20 mg/kg/日（雄）及び 30 mg/kg/日（雌）は、用量間で AUC が適切に（3 倍）離れていると予測されることから選択したもので、26 週間の投与期間中に影響は生じないと予想された。中用量 65 mg/kg/日（雄）及び 100 mg/kg/日（雌）は、用量間で AUC が適切に（3 倍）離れていることに基づいた。

ラット 104 週間投与試験の用量設定のため、13 週間及び 26 週間の反復投与毒性試験を実施した。両試験において本薬の忍容性は良好であった。300 mg/kg/日投与により、雄で体重増加量の軽度な減少、肝臓、副腎、卵巣及び腎臓の病理学組織的変化が認められたが、これらの所見は毒性とみなす必要のないもので、104 週間の投与期間中は忍容されると予測された。そこで、ラットがん原性試験の高用量として 300 mg/kg/日を選択した。低用量の 30 mg/kg/日は、試験期間中は忍容されると予測されたため選択した。中用量の 100 mg/kg/日は、低用量と高用量のおおよその幾何平均である。体重変化に焦点を当てて検討するために実施した雌ラットのみを用いた追加の 13 週間投与試験では、影響は認められなかった。したがって、この試験の結果は用量設定には影響しなかった。

KVD900：CbyB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合性マウスにおける 26 週間強制経口投与によるがん原性試験（20235986 試験、モジュール 2.6.7.10.B）

CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic マウス（雌雄各 25 匹/群）に、0.5% HPMC 水溶液を溶媒として、雄には本薬 0、20、65、200 mg/kg/日を、雌には 0、30、100、300 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間投与した。さらに、トキシコキネティクスを評価するために、複合デザイン（雌雄各 3 匹/群/時点）を用いて非トランスジェニック（野生型）マウスを追加した。試験 1 及び 180 日の投与後 0.25、0.5、1、2、4、24 時間に血液試料を採取し、血漿を調製した（対照群については投与後 0.25 時間に採血した）。試験 180 日のトキシコキネティクスパラメータの概要を表 12 に示す。

本薬の吸収は迅速であり、投与後 0.25～1 時間で T_{max} に達した。用量補正後の本薬の C_{max} 及び最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-last})}$）は、概して雌雄間で同等であった。

試験 1 及び 180 日における $AUC_{(0\text{-last})}$ の増加は雌雄のマウスで用量比を上回り、試験 1 日における雄ラットの C_{max} の増加は用量範囲にわたって用量比をやや上回ったほか、試験 180 日における雄、並びに試験 1 及び 180 日における雌の C_{max} は用量にほぼ比例して増加した。いずれの用量でも、雌雄とも反復投与後の顕著な蓄積の徴候は認められなかった。

表 12:　マウス 26 週間がん原性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{(0\text{-last})}$ (h•ng/mL)		T_{max} (h)	
			Day 1	Day 180	Day 1	Day 180	Day 1	Day 180
Mouse (20235986)	20	Male	1,200	2,080	863	1,710	0.25	0.25
	30	Female	3,710	2,610	2,340	2,000	0.25	0.25
	65	Male	9,470	5,110	9,820	6,250	0.25	0.25
	100	Female	10,100	15,400	16,300	20,000	1	0.5
	200	Male	20,300	17,000	34,400	25,500	0.5	0.25
	300	Female	40,500	32,200	77,600	48,800	0.5	0.5

生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、剖検所見に、本薬に関連する影響は認められなかった。本薬投与に関連する腫瘍は雌雄いずれでも記録されなかった。陽性対照（N-ニトロソメチル尿素［NMU］）投与群では予想された腫瘍性変化（胃／食道におけるリンパ腫及び扁平上皮乳頭腫の発生率増加など）が雌雄ともに認められたため、本試験で使用した CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合体マウスモデルが適切であったことは確認された。

200 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日（高用量）群の雌の肝臓で本薬に関連する非腫瘍性の病理組織学的所見がみられ、これに関連して統計的に有意な肝臓重量の増加が認められた。高用量群の雌雄全ての動物で、細胞の大型化及び均質な好酸性細胞質を特徴とする軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、小葉中心性領域では、概して類洞マクロファージ内に軽微から軽度の黄褐色の色素蓄積（リポフスチンと考えられる）が認められ、軽微な肝細胞の単細胞壊死（主として好塩基性の核断片の存在が診断根拠となる）及び軽微で散在性の混合細胞炎症巣も認められた。

結論として、CbyB6F1/Tg rasH2 ヘミ接合マウスに、雄では本薬 20、65、200 mg/kg/日、雌では翻訳 30、100、300 mg/kg/日を 26 週間以上 1 日 1 回強制経口投与したところ、本薬投与に関連するがん原性は認められなかった。雄への 200 mg/kg/日投与、雌への 300 mg/kg/日投与によってみられた本薬に関連する器官への影響は、肝臓（肝臓重量の増加、軽微な小葉中心性の肝細胞肥大、単細胞壊死、混合細胞炎症）に限定された。試験 180 日の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-last})}$は、200 mg/kg/日群の雄ではそれぞれ 17,000 ng/mL 及び 25,500 h•ng/mL、300 mg/kg/日群の雌ではそれぞれ 32,200 ng/mL 及び 48,800 h•ng/mL であった。

KV123900：マウスにおける 10 日間及び 28 日間固定用量強制経口投与による毒性試験（20196412 試験、モジュール 2.6.7.10.A）

この試験は、ピボタル試験であるトランスジェニックマウスにおける 26 週間がん原性試験の用量設定試験として実施した。

10 日間投与

野生型（非トランスジェニック）CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic マウス（雌雄各 5 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 0、100、300、1,000、1,500 mg/kg/日を 1 日 1 回 10 日間経口投与した。

毒性評価は、一般状態、体重、体重増加量、剖検、器官重量に基づいて行った。病理組織学的検査は肝臓についてのみ行った。28 日間投与で用いるトキシコキネティクス評価用の採血時点選択の一助とするため、1,000 mg/kg 群の安楽殺時に本薬の血漿中濃度を測定した。

10 日間の試験期間中、死亡や一般状態の変化は認められなかった。雌では 1,500 mg/kg/日群においても平均体重及び平均体重増加量に変化は認められなかった。一方、1,000 及び 1,500 mg/kg/日群の雄では平均体重の減少が認められ、平均体重は対照群より低くなった（1,000 及び 1,500 mg/kg/日群においてそれぞれ-5%及び-7%：統計学的には非有意）。本薬に関連する剖検所見は認められず、本薬に関連する器官重量の変化としては 1,000 mg/kg/日以上の群で肝臓重量の増加（絶対重量及び相対重量）が認められた。肝臓の病理組織学的所見としては、300 mg/kg/日以上の群で雌雄に肝細胞肥大が認められ、1,000 mg/kg/日以上の群の雄で複数、1,500 mg/kg/日群の雌 1 例で単細胞壊死が認められた。

10 日間の試験期間中、1,000 mg/kg/日以上の群の雄で平均体重の減少が認められたことから、28 日間投与の用量として、雄では 300、600、1,000 mg/kg/日、雌では 300、750、1,500 mg/kg/日を選択した。

28 日間投与

野生型 CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic マウス（雌雄各 10 匹/群）に、0.5% HPMC 水溶液を溶媒として、雄には本薬 0、300、600、1,000 mg/kg/日を、雌には本薬 0、300、750、1,500 mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間投与した。凝固評価用に追加のマウス群（雌雄各 5 匹/群）を用いた。さらに、複合デザイン（雌雄各 3 匹/群/時点）を用いて別の群でトキシコキネティクスを評価した。試験 1 及び 28 日の投与後 0.25、0.5、1、2、4、24 時間に血液を採取し、血漿を調製した（対照群については投与後 0.25 時間に採血した）。28 日間の試験期で認められたトキシコキネティクスパラメータの概要を表 13 に示す。

本薬の吸収は迅速であり、投与後 0.25～1 時間で T_{max} に達した。用量補正後の本薬の AUC は、試験 1 日では全ての用量で雄よりも雌の方が高かったが、試験 28 日では性差は 2 倍を下回った。用量補正後の C_{max} については明確な性差は認められなかった。

試験 1 及び 28 日における最終定量可能時間までの血中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）の増加は雌雄とも用量比を上回った。試験 1 及び 28 日における C_{max} の増加は雌雄とも用量比を下回った。いずれの用量でも、雌雄とも反復投与後に顕著な蓄積の徴候は認められなかった。

この試験の 31 試料について ISR を実施した結果、ISR の合格基準を満たした。

表 13:　マウス 28 日間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)		T_{max} (h)	
			Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
Mouse (20196412)	300	Male	24,200	30,100	35,400	40,000	0.5	0.5
		Female	49,900	29,800	75,000	50,300	0.5	0.25
	600	Male	72,400	67,800	80,600	124,000	0.5	0.25
	750	Female	86,600	96,500	425,000	216,000	0.5	0.5
	1,000	Male	55,900	87,400	478,000	310,000	1	0.5
	1,500	Female	136,000	98,000	901,000	793,000	1	1

毒性評価は、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、臨床病理検査パラメータ（血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査）、剖検、器官重量、病理組織学的検査に基づいて実施した。

28 日間の試験期間中に死亡はみられず、雄では 1,000 mg/kg/日以下の群では本薬に関連する一般状態の変化は認められなかった。1,500 mg/kg/日群の雌では、試験 8～29 日に本薬に関連する臨床症状（脱水の疑い、呼吸の変化、円背位、被毛粗剛、冷触感、活動性低下）が認められた。

試験28日において、300、600及び1,000 mg/kg/日群の雄では平均体重が対照群よりそれぞれ5%、9%及び 19%低かった。300、750 及び 1,500 mg/kg/日群の雌では平均体重が対照群よりそれぞれ1%、6%及び13%低かった。

用量依存的な平均体重増加量の減少が、300 及び 600 mg/kg/日群の雄（それぞれ対照群の 40%及び 3%）及び 300 及び 750 mg/kg/日群の雌（それぞれ対照群の 85%及び 53%）で認められた。1,000 mg/kg/日群の雄及び 1,500 mg/kg/日群の雌で体重減少が認められた。摂餌量には大幅なばらつきがみられたが、これはこの系統のマウスでは頻繁に認められる現象である。したがって、体重増加量との関連を求めることはできなかった。

雌雄とも、血液学的パラメータ及び血液生化学パラメータに本薬に関連する変化が複数認められた。AST 及び ALT の増加は全ての群で認められ、用量依存性があり、1,000 mg/kg/日群の雄で変化が最大であった（それぞれ対照群の 13.2 倍及び 37 倍）。ALP、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、クレアチニン、コレステロール、血小板数の増加、及びグルコース、白血球数の減少も認められたが、変化は軽微であり、概して高用量群に限られていた。

本薬に関連する血液凝固パラメータの変化としては、軽度ながら統計学的に有意なフィブリノーゲンの増加が、600 又は 1,500 mg/kg/日群の雄（用量依存的、対照群の最大 1.3 倍）及び 1,500 mg/kg/日群の雌（対照群の 1.7 倍）で認められた。さらに、aPTT の延長が 1,500 mg/kg/日群の雌（対照群の 1.5 倍）で認められたが、対照群と比較して統計学的に有意ではなかった。

本薬に関連する病理学的所見は肝臓に限定されたが、全ての用量群で認められた。すなわち、剖検で肝臓の暗色化と肝臓重量の増加（絶対重量及び相対重量）がみられ、1,000 mg/kg/日群の雄及び 750 mg/kg/日以上の群の雌でより顕著であった。肝細胞肥大、肝細胞の単細胞壊死及び混合細胞炎症の病理組織学所見は、用量依存的に発現頻度及び重症度が増加した。これらの所見は、600 mg/kg/日以上の群で認められた肝臓への影響を示唆する血清酵素値の変化との関連がみられた。300 mg/kg/日群の雌雄で認められた肝酵素の変化は軽度で、統計的に有意ではなかったことから、毒性とみなす必要のない所見と考えられた。

これらの結果に基づき、NOAEL は雌雄とも 300 mg/kg/日と判断された。300 mg/kg/日における試験 28 日の C_{max} は雄で 30,100 ng/mL、雌で 29,800 ng/mL、$AUC_{(0-t)}$は雄で 40,000 h•ng/mL、雌で 50,300 h•ng/mL であった。

KVD900：Crl:WI(Han) ラットにおける 104 週間強制経口投与によるがん原性試験（JAM0025 試験、モジュール 2.6.7.10.D）

Crl:WI(Han) ラット（雌雄各 50 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 0、30、100、300 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で 104 週間連日強制経口投与した。これとは別のラット（雌雄各 3 匹/群）を用いてトキシコキネティクスの評価を行った。試験 1 及び 178 日の投与後 0.5、1、2、6、12、24 時間に、血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した（対照群については投与後 0.5 及び 24 時間に採血した）。

本薬の吸収は概して迅速であり、投与後ほぼ 0.5～2 時間で T_{max} に達した。本薬の曝露量は試験 1 日では全ての用量で雄よりも雌の方が顕著に高かったが、試験 178 日における性差は 2 倍を下回った。

試験 1 日、178 日とも、C_{max} の増加は 30～300 mg/kg/日で用量比を若干下回った。AUC_{0-24} の増加は概ね用量に比例した。

試験 178 日の 24 時間に対照群から採取した血漿試料で、検出可能な濃度の本薬が認められた。調査の結果、血液処理又は分析に起因するものであり、本薬投与には関連せず、したがって分析及び試験の信頼性に影響を及ぼすものではなかった。

トキシコキネティクスパラメータの概要を表 14 に示す。

表 14:　ラット 104 週間がん原性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			Day 1	Day 178	Day 1	Day 178	Day 1	Day 178
Rat (JAM0025)	30	Male	8,940	22,500	28,400	74,200	0.5-1.0	0.5-1.0
		Female	16,800	31,900	79,500	97,600	0.5-2.0	0.5-1.0
	100	Male	24,400	50,500	93,500	277,000	1.0-1.0	0.5-2.0
		Female	54,000	77,500	350,000	413,000	0.5-1.0	1.0-2.0
	300	Male	53,900	92,200	381,000	965,000	2.0-2.0	2.0-2.0
		Female	64,400	108,000	741,000	948,000	0.5-12.0	0.5-1.0

毒性評価は、一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量及び眼科学的検査に基づいて行った。表在性の腫脹の検出をするために、試験 28～52 週は 4 週ごとに、それ以降は毎週、触診を実施した。早期死亡例及び試験終了時の生存例については剖検及び病理組織学的評価を行った。

対照群と比較して、生存、一般状態、眼科学的検査に、本薬に関連する影響は認められなかった。対照群と比較して、300 mg/kg/日群の雌雄に軽度であるものの有意な体重増加量の減少が認められた。この傾向は、雄では試験 16 週まで認められたが、雌では試験 16 週以降に認められた。投与期間終了時までに、平均体重は対照群と比較して雄で 5%、雌で 10%低くなった。摂餌量は 100 又は 300 mg/kg/日群の雄で対照群と比較して多かった。

触診可能な腫瘤の発生率には、本薬投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。対照群と比較した場合、本薬投与群では下垂体、副腎、甲状腺及び精巣における肉眼的異常の発現頻度が高く、投与に関連すると考えられた。肉眼的異常としては、300 mg/kg/日群で認められた下垂体の有色の腫瘤又は結節、100 又は 300 mg/kg/日群の雄及び 300 mg/kg/日群の雌で認められた副腎の大型化の発現頻度の増加、300 mg/kg/日群の雄で認められた透明な嚢胞又は甲状腺の大型化、100 又は 300 mg/kg/日群の雄の精巣で認められた有色の腫瘤が認められた。

本薬に関連する悪性腫瘍の発生率の増加は認められなかった。以下の良性腫瘍の発生率は、統計的に有意な増加が認められ、投与に関連すると考えられた：300 mg/kg/日群で雌にのみ認められた肝細胞腺腫、300 mg/kg/日群で雄にのみ認められた下垂体腺腫、100 又は 300 mg/kg/日で認められた精巣の良性ライディッヒ細胞腫。300 mg/kg/日群の雄における甲状腺腫瘍の発生率の軽度な増加及び 300 mg/kg/日における卵巣の良性顆粒膜細胞腫の発生率の軽度な増加は、統計的に有意

ではなかった。300 mg/kg/日群の雌 1 例で卵巣の悪性顆粒膜細胞腫が認められたが、背景データの発生率の範囲内であった。腫瘍の概要を表 15 に示す。

表 15:　ラット 104 週間がん原性試験における腫瘍の概要

	Males				Females			
Group	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**
Dose Level sebetralstat (mg/kg/day)	**0**	**30**	**100**	**300**	**0**	**30**	**100**	**300**
Number of rats examined	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**	**50**
Organ/Tumor								
Liver: Adenoma, hepatocellular, benign	0	0	3	2	2	2	2	9**
Pituitary: Adenoma benign	11	16	12	24**	19	19	22	20
Testes: Leydig cell tumor, benign	1	1	4**	8**	-	-	-	-
Thyroid: Adenoma, follicular cell, benign	11	5	8	15	2	1	6	3
Ovaries: Granulosa cell tumor, benign	-	-	-	-	0	2	3	4
Ovaries: Granulosa cell tumor, malignant	-	-	-	-	0	0	0	1

Peto Method: statistically significant trend ExP<0.01**

本薬に関連する非腫瘍性の所見は、肝臓、下垂体（雄）、副腎、甲状腺、卵巣、子宮、唾液腺（雄）及び胃で認められた。肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加が 300 mg/kg/日群の雄及び 100 又は 300 mg/kg/日群の雌で認められた。下垂体では、前葉の限局性肥大及び空胞化の発現頻度及び／又は重症度の増加が全ての本薬投与群の雄で認められたが、雌では認められなかった。副腎では、皮質の嚢胞状変性の重症度増加、髄質／皮質の限局性炎症細胞浸潤の発現頻度増加、球状帯の限局性皮質肥大の発現頻度減少が 300 mg/kg/日群の雌雄で認められた。甲状腺では、限局性濾胞細胞の過形成の発現頻度増加が 300 mg/kg/日群の雄及び 100 又は 300 mg/kg/日群の雌で認められた。卵巣では、間質細胞過形成の発現頻度及び重症度の増加が 100 又は 300 mg/kg/日群の雌で認められた。子宮では、限局性腺過形成の発現頻度の増加が全ての本薬投与群の雌で認められた。唾液腺では、顆粒管分泌液の減少が 100 又は 300 mg/kg/日群の雄で認められ、胃では、腺拡張の発現頻度増加が 100 又は 300 mg/kg/日群の雌雄で認められた。

全体として、Crl:WI (Han) ラットに、生涯期間にわたって本薬 30、100 又は 300 mg/kg/日を 1 日 1 回強制経口投与した結果、生存率への影響は認められなかった。肝臓（雌）、下垂体（雄）、甲状腺（雄）、精巣及び卵巣の良性腫瘍の発生率の増加が投与に関連して認められた。この試験では、良性腫瘍発生に関する NOEL は雄で 30 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と考えられた。雄 30 mg/kg/日、雌 100 mg/kg/日における試験 178 日の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-24} は雄でそれぞれ 22,500 ng/mL 及び 74,200 h•ng/mL、雌でそれぞれ 77,500 ng/mL 及び 413,000 h•ng/mL であった。

KVD900：雌ラットにおける 13 週間強制経口投与による毒性試験（JAM0043 試験、モジュール 2.6.7.10.C）

この試験は、13 週間反復投与ラット試験（8401650 試験）で雌に認められた体重増加量の減少を調査し、104 週間ラットがん原性試験の雌ラットにおける用量設定の根拠を得るために、FDA（ECAC）の要請を受けて実施した。

雌 Crl:WI(Han) ラット（10 匹/群）に、0.5% HPMC を溶媒として、本薬 0、3、10、30 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で 13 週間連日強制経口投与した。各群にラット（3 匹/群）を追加してトキシコキネティクスを評価した。試験 1 日及び試験 13 週の投与後 0.5、1、2、6、12、24 時間に、血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した（対照群については投与後 0.5、24 時間に採血した）。トキシコキネティクスパラメータの平均値の概要を表 16 に示す。

本薬の吸収は概して迅速であり、投与後 0.5～2 時間で T_{max} に達した。試験 1 日及び試験 13 週の C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は用量比を上回った。反復投与後の蓄積はいずれの用量でも認められなかった。

表 16:　雌ラット 13 週間毒性試験におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} (h, range)	
			Day 1	Week 13	Day 1	Week 13	Day 1	Week 13
Rat (JAM0043)	3	Female	530	1,010	1,910	2,090	0.5-0.5	0.5-0.5
	10	Female	3,360	4,710	10,800	9,700	0.5-1.0	0.5-0.5
	30	Female	12,100	18,900	54,300	39,500	0.5-2.0	0.5-1.0

毒性評価は、一般状態及び投与後の症状、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査に基づいて行った。

本薬の忍容性は良好であり、本薬に関連する死亡は認められず、一般状態、投与後の症状への影響も認められなかった。試験期間中、いずれの時点においても体重増加量及び摂餌量への影響は認められなかった。

30 mg/kg/日群の雌で対照群と比較して PT の軽度な延長が認められ、全ての本薬投与群で対照群と比較してフィブリノーゲンの軽度な減少が認められた。10 又は 30 mg/kg/日群の雌で対照群と比較して血漿カリウムの軽度な増加が認められたが、値は全て背景データの範囲内であった。

30 mg/kg/日群の 2 例で、対照群と比較して GLDH が高かった。本薬投与後に臓器重量への影響は認められず、投与に関連する剖検所見又は病理組織学的所見も認められなかった。

結論として、本薬 0、3、10、30 mg/kg/日を雌ラットに 1 日 1 回 13 週間強制経口投与したところ、全ての用量で忍容性は良好であり、体重増加量への影響や本薬に関連する病理組織学的所見はみられなかった。したがって、NOAEL は 30 mg/kg/日と判断された。30 mg/kg/日における試験 13 週の平均 AUC_{0-24} は 39,500 h•ng/mL、平均 C_{max} は 18,900 ng/mL であった。この試験で、30 mg/kg/日以下の用量で本薬が雌ラットの体重変化を誘発する可能性について精査した結果、体重増加量への影響は認められなかったことから、104 週間投与試験に用いる用量の最終選択には影響しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

ICH S5 (R3)「医薬品の生殖発生毒性評価に係るガイドライン」に従い、ラット及びウサギを使用した一連の試験を実施した。

FEED 試験（GLP 適用）を雌雄のラットを用いて実施し、交配前 14 日間及び交配期間中、並びにその後妊娠 6 日まで本薬を投与した。

用量設定試験及びピボタルな EFD 試験（GLP 適用）をラット及びウサギを用いて実施した。本薬を、妊娠ラットには妊娠 6～17 日に、妊娠ウサギには妊娠 6～18 日に経口投与した。

PPND 試験をラットを用いて行った。妊娠 6 日から授乳 20 日まで本薬を投与した。F1 出生児については投与することなく、成長、発達及び生殖能を評価した。

非妊娠ウサギを用いて、7 日間の忍容性試験及び 7 日間の反復投与ブリッジング毒性試験（GLP 非適用）を実施した。後者の試験は、初期の毒性試験に使用していた 20% TPGS の代わりに 0.5% HPMC を溶媒として使用することの妥当性を確認するために実施した。溶媒の変更はピボタルな生殖発生毒性試験の実施前に行った。

ラットにおける幼若動物毒性試験の用量設定試験（GLP 非適用）を、生後 22～42 日の出生児に本薬を経口投与して実施した。

生殖発生毒性試験のデータについては対照群及び背景データと比較し、詳細を個々の試験報告書に記載した。

2.6.6.6.1 受胎能及び初期胚発生

KV123900：ラットにおける強制経口投与による FEED 試験（JAM0012 試験、モジュール 2.6.7.12.A）

Crl:WI(Han) ラット（雌雄各 20 匹/群）に、本薬 0（0.5% HPMC 溶媒対照）、100、300、600 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で 1 日 1 回強制経口投与した。雄には交配前 14 日間及び交配期間中に投与し、雌には交配前 14 日間及び交配期間中、加えて妊娠 6 日まで投与した。

一般状態、体重及び摂餌量を観察・測定した。また、発情周期を交配前投与期間から交配確認まで調べた。雄については、交配期間終了から約 2 週間後に剖検を実施した。精巣及び精巣上体については重量測定を行った。精巣 1 個を用いて均質化抵抗性精子細胞（homogenization resistant spermatids）の評価を行い、精巣上体 1 個を用いて精子（精子数、精子形態）の評価を行った。

妊娠 13 日に雌を安楽殺し、卵巣の重量測定により妊娠の経過を評価した。投与 12 日の投与後 1、2、4、8、12 時間に、血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した（雌雄各 3 匹/群）。対照群については、投与後 1 及び 12 時間に採取した試料のみを評価した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 17 に示す。

雄では、C_{max} は全用量範囲にわたって概して用量に比例して増加し、AUC_{0-24} は 100～300 mg/kg/日では用量比を上回って増加、300～600 mg/kg/日では用量に比例して増加した。雌では、C_{max} と AUC_{0-24} はいずれも用量に比例して増加した。300 及び 600 mg/kg/日では、本薬の曝露量に顕著な性差は認められなかった。

表 17:　ラット FEED 試験の投与 12 日におけるセベトラルスタットの反復投与トキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} range (h)
Rat (JAM0012)	100	Male	16,900	77,700	1-2
		Female	38,500	258,000	1-4
	300	Male	81,600	601,000	2-2
		Female	102,000	846,000	1-4
	600	Male	133,000	1,170,000	4-8
		Female	129,000	1,400,000	1-4

本薬の最大 600 mg/kg/日投与によっても忍容性は良好であった。雌雄いずれでも摂餌量や体重への影響は認められず、交尾行動及び受胎能への影響も認められなかった。精巣及び卵巣の重量は、投与群及び対照群で同程度であり、精子パラメータの測定値に本薬に起因する影響は認められなかった。

雄の受胎能、雌の受胎能及び初期胚発生に関する NOEL は 600 mg/kg/日と考えられた。600 mg/kg/日における投与 12 日の C_{max} は雄と雌でそれぞれ 133,000 ng/mL 及び 129,000 ng/mL、AUC_{0-24} は雄と雌でそれぞれ 1,170,000 h•ng/mL 及び 1,400,000 h•ng/mL であった。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生

ラット試験

KV123900：ラットにおける強制経口投与による EFD 用量設定試験（JAM0005 試験、モジュール 2.6.7.11）

性成熟した交配済の雌 Crl:WI(Han) ラット（8 匹/群）に、本薬 0（20% TPGS 溶媒対照）、100、300 又は 1,000 mg/kg/日を、投与容量 10 mL/kg で妊娠 6～17 日に 1 日 1 回強制経口投与した。

投与開始後、全ての動物の観察を連日行った。妊娠 5～18 日に体重を毎日測定し、その後妊娠 20 日に再度測定した。また、摂餌量を定期的に測定した。妊娠 20 日に動物を安楽殺して剖検し、内臓の肉眼的異常を調べた。妊娠の経過及び結果を評価し、死後の母動物重量、妊娠子宮重量、胎盤重量を測定した。子宮から胎児を取り出して重量を測定し、性別を判定後、外表及び内臓の異常を調べた。胎児の約半数の頭部を切断し、固定後に頭部検査を行った。非妊娠と思われる雌の子宮を硫化アンモニウムで染色して妊娠状態を判定した。妊娠 16 日の投与後 1、4、8、24 時間に、各群 7 匹（対照群 8 匹）から血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。対照群については、投与後 1 及び 24 時間に採取した試料のみを評価した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 18 に示す。

本薬 100～300 mg/kg/日では C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は用量比を下回ったが、300～1,000 mg/kg/日では概ね用量に比例して増加した。

この試験の 20 試料について ISR を実施した結果、ISR の合格基準を満たした。

表 18:　妊娠ラット EFD 用量設定試験の妊娠 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)	Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} range (h)
Rat (JAM0005)	100	Female	15,200	129,000	1-4
	300	Female	56,300	616,000	1-4
	1,000	Female	195,000	2,620,000	4-8

試験中に 1 例が死亡した（300 mg/kg/日群の雌）が、これは誤投与によるものであり、本薬投与の影響ではなかった。本薬に関連する一般状態の変化はみられなかった。

1,000 mg/kg/日群では、妊娠 6～9 日の初期に体重減少が認められた。妊娠 9 日以降は体重増加量が対照群と同等となったため、全体的な体重増加量の減少は軽度であった。投与開始当初の摂餌量は 300 及び 1,000 mg/kg/日群で対照群に比較して軽度な減少が認められたが、妊娠 6～20 日の全体的な摂餌量は 1,000 mg/kg/日群のみで対照群に比較して軽度な減少が認められた。1,000 mg/kg/日群の胎児重量は対照群より低かった。胎盤重量は全ての本薬投与群で対照群より重く、1,000 mg/kg/日群で最大の増加が認められた。

1,000 mg/kg/日群の 3 腹の胎児 5 例に重度の胎児異常が認められた。これを表 19 に示す。

表 19:　セベトラルスタット 1,000 mg/kg/日群で認められたラット胎児の重度の異常

Dam	Fetus	Abnormality
Dam 28	Fetus L4	Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete
	Fetus L5	Thoracic cavity, aortic arch: right sided Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete
	Fetus R1	Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete
Dam 29	Fetus R3	Neck, trachea: absent cartilage rings Thoracic cavity, descending aorta: constricted Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete
Dam 30	Fetus R4	Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete

1,000 mg/kg/日群では、胎児の変異及び軽度の異常の発生率に、対照群と比較して軽度な増加が認められた。

妊娠 Crl:WI(Han) ラットに、本薬 1,000 mg/kg/日を妊娠 6～17 日に 1 日 1 回強制経口投与したところ、母体毒性として、初期の体重及び体重増加量の減少が認められ、その結果として胎児重量の減少が認められた。妊娠パラメータへの影響は認められなかったが、高用量（1,000 mg/kg/日）で重度な胎児異常がみられた。100 又は 300 mg/kg/日では顕著な影響は認められなかった。300 mg/kg/日における妊娠 16 日の平均 C_{max} は 56,300 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 616,000 h•ng/mL であった。

重度な胎児異常は 1,000 mg/kg/日でのみ認められたことから、その後に実施するピボタルなラット EFD 試験の高用量として許容される用量は、300 mg/kg/日を超える用量であると結論付けられた。これにより、300 mg/kg/日を超える用量で、曝露量及び潜在的な胎児異常について、動物数を増やした検討が可能となると考えられた。

KV123900：ラットにおける強制経口投与による EFD 試験（JAM0013 試験、モジュール 2.6.7.13.A）

性成熟した交配済の雌Crl:WI(Han) ラット（20匹/群）に、本薬0（0.5% HPMC溶媒対照）、100、300 又は 600 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で妊娠 6～17 日に 1 日 1 回強制経口投与した。妊娠 6 及び 16 日（投与 1 及び 11 日）の投与後 1、2、4、8、24 時間に、各群 3 匹のラットから血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。対照群については、投与後 1 及び 24 時間に採取した試料のみを評価した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 20 に示す。300 及び 600 mg/kg/日群の各群 1 例が妊娠していないことが明らかになり、得られた結果を平均トキシコキネティクスパラメータの計算から除外した。

C_{max} の増加は、妊娠 6 日では用量比を下回り、妊娠 16 日では全用量範囲にわたり概ね用量に比例していた。AUC_{0-24} の増加は、妊娠 6 日の全投与群、妊娠 16 日の 100～300 mg/kg/日で概ね用量に比例したが、妊娠 16 日では 300 mg/kg/日以上の群では用量比を上回って増加した。高用量の 600 mg/kg/日では反復投与により血漿中の本薬に蓄積を示す徴候が認められた。

表 20: 妊娠ラット EFD 試験の妊娠 6 及び 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			GD6	GD16	GD6	GD16	GD6	GD16
Rat (JAM0013)	100	Female	26,800	18,400	236,000	192,000	1-4	1-4
	300	Female	53,500	43,200	703,000	510,000	1-8	1-4
	600	Female	62,800	147,000	1,060,000	2,050,000	8-8	1-8

GD: gestation day

投与開始後、全ての雌を連日観察し、体重を毎日測定し、摂餌量を定期的に測定した。妊娠20日に動物を安楽殺して剖検し、内臓の肉眼的異常を調べた。妊娠の経過及び結果を評価し、死後の母動物重量、妊娠子宮重量、胎盤重量を測定した。子宮から胎児を取り出して重量を測定し、性別を判定後、外表、内臓及び骨格の異常を調べた。胎児の約半数の頭部を切断し、固定後に頭部検査を行った。非妊娠と思われる雌の子宮を硫化アンモニウムで染色して妊娠状態を判定した。

600 mg/kg/日投与により、体重増加抑制及び摂餌量の減少等の母体毒性がみられた。これに伴って、早期及び後期の子宮内胎児死亡の数が対照群より多くなった結果、着床後損失率が増加し、1 腹あたりの平均生存胎児数の軽度な減少が認められた。600 mg/kg/日群の平均胎児重量は対照群より低かった。100 又は 300 mg/kg/日群では胎児重量への影響は認められなかった。

600 mg/kg/日群では、5 腹の胎児 11 例に重度の胎児異常が認められた（表 21）。また、対照群の胎児 1 例に重度の異常が認められた（胸椎における 1 つ以上の神経弓の重度融合）。

表 21:　セベトラルスタット 600 mg/kg/日群で認められたラット胎児の重度の異常

Dam	Fetus	Abnormality
Dam 61	Fetus L1	Oral cavity, palate: cleft Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete Skeleton, entire: generalized delay in ossification
	Fetus L2	Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete Skeleton, entire: generalized delay in ossification
	Fetus L4	Oral cavity, palate: cleft Body, entire: anasarca Skeleton, entire: generalized delay in ossification
	Fetus L5	Oral cavity, palate: cleft
	Fetus R4	Oral cavity, palate: cleft
	Fetus R6	Skeleton, entire: generalized delay in ossification
	Fetus R8	Oral cavity, palate: cleft
Dam 69	Fetus L3	Oral cavity, palate: cleft
Dam 71	Fetus R9	Head, eye – uni- or bilateral: anophthalmia Skull, orbital cavity – uni- or bilateral: reduced in size Vertebra, number of presacral vertebra: <=24 Thoracic vertebra, one or more neural arch: fused severe Rib, one or more: fused severe
Dam 74	Fetus L3	Thoracic cavity, aortic arch: valve irregularity
Dam 75	Fetus R1	Thoracic cavity, interventricular septum: incomplete

600 mg/kg/日投与により、背景データの範囲を超える頻度で軽度な異常が認められ、これまでに対照群では認められていなかった異常（長骨の軽度な湾曲、浮腫など）がみられた。300 mg/kg/日群でみられた軽度で変異の範囲の胎児異常の発生率は背景データの範囲内であり、出生後に影響は認められなかったことから、毒性とみなす必要はないと考えられた。100 mg/kg/日では異常所見は認められなかった。

結論として、母体毒性及び胎児毒性に関する NOAEL は、ともに 300 mg/kg/日と判断された。300 mg/kg/日における妊娠 16 日の平均 C_{max} は 43,200 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 510,000 h•ng/mL であった。

ウサギ試験

KV123900：非妊娠ウサギにおける反復強制経口投与による忍容性試験（JAM0003 試験、モ ジュール 2.6.7.11）

性成熟した雌ニュージーランドホワイト種ウサギ（3 匹/群）に、本薬 0（20% TPGS の溶媒対照）、100、300、600 又は 500 mg/kg/日を 1 日 1 回強制経口投与した。投与は、次の用量を投与する前に忍容性の評価を行うことができるよう、対照群及び低用量群（100 mg/kg/日）から開始して、段階的に行った。対照群への溶媒投与及び低用量群（100 mg/kg/日）への本薬投与の完了後、対照群については投与を行うことなく試験を継続し、第 4 群（600 mg/kg/日）の忍容性を評価後、第 5 群（500 mg/kg/日）に再割付けした。体重、摂餌量及び一般状態を連日測定・観察した。

投与容量を、溶媒対照、100 及び 300 mg/kg/日の用量では 5 mL/kg、600 及び 500 mg/kg/日の用量では 10 mL/kg とした。全ての用量について 7 日間の投与を行った。体重、摂餌量及び一般状態を連日測定・観察した。試験 1 及び 7 日に全ての動物から血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。トキシコキネティクスデータの概要をモジュール 2.6.7.3 に示す。全ての動物について剖検を実施した。

試験期間中に死亡は認められなかった。500 及び 600 mg/kg/日群で体重減少（最大 10%）が認められた。これに伴い、両用量では摂餌量の顕著な減少が認められた。100 又は 300 mg/kg/日群の体重増加は試験期間を通じて対照群と同等であった。

結論として、非妊娠のニュージーランドホワイト種ウサギに本薬 100、300、500 又は 600 mg/kg/日を 1 日 1 回強制経口したところ、概して忍容性は良好であった。500 及び 600 mg/kg/日において毒性徴候が認められ、投与時の若干の興奮、及び摂餌量減少に伴う体重の減少（両群とも最大 10%）がみられた。

試験した最大用量（600 mg/kg/日）における試験 7 日の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-24} は、それぞれ 156,000 ng/mL 及び 907,000 h•ng/mL であった。

KV123900：非妊娠ウサギにおける反復強制経口投与による処方ブリッジング試験（JAM0011 試験、モジュール 2.6.7.11）

この試験の目的は、0.5% HPMC を溶媒とした本薬の非妊娠ウサギにおける忍容性及びトキシコキネティクスを、以前の溶媒である 20% TPGS を使用した場合と比較して評価することであった。HPMC には TPGS よりも広範囲にわたる背景データがあることから、溶媒の変更を行った。

0.5% HPMC を溶媒として、本薬 100 及び 300 mg/kg/日を雌ウサギ（3 匹/群）に 7 日間投与した。忍容性及びトキシコキネティクスは、20% TPGS を溶媒として使用した以前の試験（JAM0003 試験及び JAM0004 試験）と同等であった。試験 1 及び 7 日の血漿トキシコキネティクスデータの概要をモジュール 2.6.7.3 に示す。これらのデータに基づいて、0.5% HPMC をピボタルな EFD 試験（JAM0014 試験）に使用する溶媒として選択した。0.5% HPMC を溶媒として 300 mg/kg/日を 7 日間投与した後の平均 C_{max} は 77,300 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 372,000 h•ng/mL であった。

KV123900：ウサギにおける強制経口投与による EFD 用量設定試験（JAM0004 試験、モジュール 2.6.7.11）

性成熟した交配済の雌ニュージーランドホワイト種ウサギ（8 匹/群）に、本薬 0（20% TPGS 溶媒対照）、100、300 又は 400 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で妊娠 6～18 日に 1 日 1 回強制経口投与した。

投与開始時後、全ての雌について連日観察を行い、体重及び摂餌量を定期的に測定した。妊娠 6 及び 16 日の投与後 1、4、8、24 時間に、各群 3 匹から血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。対照群については、投与後 1 及び 24 時間に採取した試料のみを評価した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 22 に示す。

単回投与後、100～300 mg/kg における C_{max} の増加は用量比を上回り、300～400 mg/kg においては C_{max} の増加は認められなかった。単回投与後の AUC_{0-24}、並びに反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は試験した全ての用量群で用量比を上回った。400 mg/kg/日では反復投与後の曝露量は単回投与後と同等であったが、100 及び 300 mg/kg/日では反復投与後の曝露量は単回投与後よりも低かった。

表 22: 妊娠ウサギ EFD 用量設定試験の妊娠 6 及び 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			GD6	GD16	GD6	GD16	GD6	GD16
Rabbit (JAM0004)	100	Female	16,700	3,900	45,800	11,700	1-1	1-1
	300	Female	75,300	42,300	405,000	154,000	1-4	1-1
	400	Female	72,800	74,000	545,000	572,000	1-1	1-4

GD: gestation day

妊娠 28 日に動物を安楽殺して剖検し、内臓の肉眼的異常を調べた。妊娠の経過及び結果を評価し、死後の母動物重量、妊娠子宮重量、胎盤重量を測定した。子宮から胎児を取り出して重量を測定し、性別を判定後、外表及び内臓の異常を調べた。各腹の胎児の半数について頭部を固定し、連続切片を作製して検査した。

400 mg/kg/日群の雌 2 例を早期に安楽殺した。1 例は妊娠 22 日の流産後に安楽殺し、1 例は長期の食欲不振及びそれに伴う体重減少、並びにケージ内の赤色液を主な特徴とする一般状態の悪化のため妊娠26 日に安楽殺した。剖検では、この雌の肝臓は蒼白で、肺に暗色の部分が認められた。

400 mg/kg/日群の摂餌量は対照群より大幅に少なく、一部の動物は重度の食欲不振であったため、投与期間中の摂餌量が対照群より 71%少なかった。それに伴い、投与期間中の体重が減少した。100 又は 300 mg/kg/日群の摂餌量は対照群より少なく、投与期間中の平均体重の増加量が減少した。投与休止後に一定の回復が認められ、300 mg/kg/日以下の群では妊娠 28 日までに体重が対照群と同等になり、400 mg/kg/日群では対照群との差が若干認められる程度になった。妊娠子宮重量で補正した最終体重は全ての群で同等であった。

妊娠 28 日には、本薬に関連すると考えられる母動物の肉眼的異常は認められなかった。400 mg/kg/日群の 1 例は妊娠していなかった。着床数、着床前及び着床後の胚損失の発生率、生存胎児数には、本薬の影響は認められなかった。400 mg/kg/日群では 1 腹あたりの全胎児重量及び胎児重量の平均値が対照群よりも低く、100 又は 300 mg/kg/日では影響は認められなかった。

重度の胎児異常が対照群の同腹児 2 例（骨盤腎）及び 100 mg/kg/日群の胎児 1 例（右側大動脈弓）で認められた。これらの孤発性の所見は、より高用量の群では認められなかったことから、本薬の影響とみなす必要はないと考えられた。軽度又は変異の範囲の胎児異常の発生率に対する本薬の影響は認められなかった。

全体として、妊娠ニュージーランドホワイト種ウサギに本薬 400 mg/kg/日を妊娠 6～18 日に 1 日 1 回強制投与したところ、母体毒性として体重減少及び摂餌量の顕著な減少が認められ、その結果、胎児重量の軽度な減少が認められた。いずれの用量においても妊娠パラメータ及び胚・胎児発生への影響は認められなかった。300 mg/kg/日では本薬の忍容性は良好であった。300 mg/kg/日における妊娠 16 日の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{0-24} は、それぞれ 42,300 ng/mL 及び 154,000 h•ng/mL であった。

KV123900：ウサギにおける強制経口投与による EFD 試験（JAM0014 試験、モジュール 2.6.7.13.B）

交配済の雌のニュージーランドホワイト種のウサギ（22 匹/群）に、本薬 0（0.5% HPMC 溶媒対照）、30、100 又は 300 mg/kg/日を投与容量 5 mL/kg で妊娠 6～18 日に 1 日 1 回強制経口投与した。

投与開始後、全ての雌を連日観察し、体重を毎日測定し、摂餌量を定期的に測定した。妊娠 6 及び 16 日（投与 1 及び 11 日）の投与後 0.5、1、4、8、24 時間に、各群 3 匹から血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。対照群については、投与後 1 及び 24 時間に採取した試料のみを評価した。トキシコキネティクスパラメータの概要を表 23 に示す。100 mg/kg/日群の動物 1 例は妊娠していないことが明らかになったため、トキシコキネティクスパラメータの平均値の計算からこの動物の結果を除外した。妊娠 6 日、16 日とも C_{max} は概ね用量に比例して増加した。妊娠 6 日、16 日とも、30～100 mg/kg/日における AUC_{0-24} は概ね用量に比例して増加したが、100～300 mg/kg/日では増加が用量比を上回った。全ての用量で、反復投与後の平均血漿 AUC_{0-24} は単回投与後の値と同等であるか、軽度に高かった。

この試験の 20 試料について ISR を実施した結果、ISR の合格基準を満たした。

表 23: 妊娠ウサギ EFD 試験の妊娠 6 及び 16 日におけるセベトラルスタットのトキシコキネティクス

Species (Study)	Dose (mg/kg/day)	Sex	Mean C_{max} (ng/mL)		Mean AUC_{0-24} (h•ng/mL)		T_{max} range (h)	
			GD6	GD16	GD6	GD16	GD6	GD16
Rabbit (JAM0014)	30	Female	4,400	7,590	11,300	16,100	0.5-1	0.5-0.5
	100	Female	10,900	25,200	37,600	51,200	0.5-1	0.5-0.5
	300	Female	59,700	62,300	308,000	359,000	1-4	0.5-4

妊娠 28 日に動物を安楽殺して剖検し、内臓の肉眼的異常について調べた。妊娠の経過及び結果を評価し、死後の母動物重量、妊娠子宮重量、胎盤重量を測定した。子宮から胎児を取り出して重量を測定し、性別を判定後、外表、内臓及び骨格の異常を調べた。胎児の約半数の頭部を切断し、固定後に頭部検査を行った。非妊娠と思われる雌の子宮を硫化アンモニウムで染色して妊娠状態を判定した。

300 mg/kg/日群では、対照群と比較して摂餌量及び体重の減少（妊娠 6 日から 9 日）、及び投与期間中の全体的な体重増加量の減少が認められた。30 又は 100 mg/kg/日群では摂餌量及び体重への影響は認められなかった。

剖検時では、30 mg/kg/日群の 1 例及び 100 mg/kg/日群の 2 例が妊娠していなかったことが明らかになった。30 mg/kg/日群の別の 1 例では完全吸収が認められた。したがって、妊娠 28 日に生存胎児を有していた母動物の数は、0、30、100 及び 300 mg/kg/日群のそれぞれ 22、20、20 及び 22 例であった。本薬の投与は子宮及び着床データに影響せず、胎盤重量及び胎児の性比に影響しなかった。

300 mg/kg/日群では、対照群と比較して胎児重量に軽度な減少がみられた。30 及び 100 mg/kg/日群では、胎児重量への影響は認められなかった。300 mg/kg/日群では、軽度な発達遅延（頭頂骨、胸骨分節及び中手骨の骨化不全又は未骨化）に関連する軽微な胎児異常を有する胎児数が対照群よりも軽度に多かった。

重度の胎児異常は 30 mg/kg/日群の 3 腹の胎児 3 例、100 mg/kg/日群の 2 腹の胎児 2 例、300 mg/kg/日群の 2 腹の胎児 2 例で認められた（表 24）。

表 24:　セベトラルスタット投与群で認められたウサギ胎児の重度の異常

Dose: 30 mg/kg/day		
Dam	**Fetus**	**Abnormality**
Dam 24	Fetus R1	Cervical vertebra: one or more centra: fused severe Cervical vertebra: one or more neural arch: fused severe
Dam 26	Fetus R4	Rib: one or more: fused severe
Dam 44	Fetus R1	Thoracic cavity: interventricular septum: incomplete
Dose: 100 mg/kg/day		
Dam 46	Fetus L4	Thoracic cavity: subclavian artery – uni- or bilateral: arising from pulmonary arch
Dam 65	Fetus R2	Abdominal cavity: liver – one or more lobe: diaphragmatic hernia
Dose: 300 mg/kg/day		
Dam 83	Fetus R2	Thoracic vertebra: additional neural arch – left: ossified* Thoracic vertebra: additional centra: ossified*
Dam 88	Fetus L3	Thoracic vertebra: one or more centra: hemicentrum absent* Thoracic vertebra: one or more neural arch: absent Thoracic vertebra: one or more neural arch: fused severe Rib: one or more: absent Rib: one or more: fused severe

しかしながら、上記の重度な胎児異常の特性、発生率及び群間分布はこの動物種／系統に関する試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、本薬投与の影響を示唆するものではないと考えられた。300 mg/kg/日群では、軽度な発生遅延（頭頂骨、胸骨分節及び中手骨の不完全な骨化又は非骨化）及びそれに伴う軽微な胎児異常を有する胎児数が対照群より軽度に高かったが、同様な胎児を有する腹数は対照群と同等であった。

本薬投与後の母体毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg/日と判断され、100 mg/kg/日における妊娠 16 日の平均 C_{max} は 25,200 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 51,200 h•ng/mL であった。胎児毒性に関する NOAEL は 300 mg/kg/日と判断され、300 mg/kg/日における妊娠 16 日の平均 C_{max} は 62,300 ng/mL、平均 AUC_{0-24} は 359,000 h•ng/mL であった。

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能

KVD900：Crl:WI(Han) ラットにおける強制経口投与による PPND 試験（JAM0060 試験、モ ジュール 2.6.7.14.A）

交配済の雌 Crl:WI(Han) ラット（22 匹/群）に、本薬 0（溶媒対照）、100、200、450 mg/kg/日を投与容量 10 mL/kg で妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与した。雌には分娩の後、離乳まで出生児を哺育させた。出生児の一般状態及びデータ（出産児数、出生児の性別、出生児体重など）のほか、母動物の一般状態、体重、摂餌量を観察・測定した。F1 出生児は無処置のまま飼育し、成長、発達、行動及び生殖能に及ぼす影響を評価した。

本薬に関連する死亡は認められなかった。450 mg/kg/日群の親世代の雌 1 例で、活動性低下、体表面冷感、努力性呼吸、部分閉眼などの臨床的症状を含む一般状態の悪化、及び体重減少が認められたことから、この個体を妊娠 14 日に安楽殺した。残りの雌ラットには同様の所見は認められなかったことから、この一般状態の悪化は本薬投与とは関連ないものと考えられた。他の妊娠母動物及び出生児には本薬投与に関連する臨床症状は認められなかった。450 mg/kg/日群の雌では、妊娠 6～20 日の体重増加量が対照群と比較して 8%少なかったが、差が軽微であったことから毒性とみなす必要のない所見と考えられた。授乳期間中の体重増加量、並びに妊娠期間中及び授乳期間中の摂餌量への影響は認められなかった。

本薬投与群では、対照群と比較して妊娠期間に用量依存的で軽度な延長が認められたが、その差は軽微であり、毒性とみなす必要のない所見と考えられた。着床後胚損失、出生児数、出生児生存率に本薬に関連する影響は認められなかった。出生児体重は 450 mg/kg/日群で軽度に低く、生後 21 日までの体重増加量も軽度に低かった。授乳 21 日の剖検において、450 mg/kg/日群の母動物 2 例で腎盂拡張が認められ、2 例の胃に異常な赤色化が認められた。他に剖検時に本薬投与に関連すると思われる所見は認められなかった。450 mg/kg/日群の雄 F1 出生児では体重増加量が対照群と比較して軽度に少なかったが、性成熟の遅れは認められなかった。雌 F1 出生児の体重増加は、交配前期間、妊娠期間とも対照群と同等であった。母動物への本薬投与によっても、F1 出生児の発達への影響は認められなかった。F1 出生児は予想された発達の指標を達成し、学習・記憶評価、自発運動量、生殖能への影響は認められなかった。

母動物への本薬投与による妊娠パラメータ（黄体数、着床数、生存胚数、着床前及び着床後の胚損失率）への影響は認められなかった。

妊娠 6 日から授乳 20 日まで、ラットに本薬を投与したところ、出生前及び出生後の発生に関する NOAEL は 450 mg/kg/日と判断された。100～600 mg/kg/日の用量範囲における妊娠雌ラットの反復投与トキシコキネティクスは、JAM0013 試験で評価した。この試験では、300～600 mg/kg/日では曝露量（AUC）の増加が用量比を上回った。供試動物数を削減するため、JAM0060 試験ではトキシコキネティクス評価用の採血は行わず、NOAEL（450 mg/kg/日）における曝露量は JAM0013 試験の 300 mg/kg/日で求められた曝露量（C_{max} 43,200 ng/mL、AUC_{0-24} 510,000 h•ng/mL）と同等以上であると推察された。

2.6.6.6.4 幼若動物を使用した試験

KV123900：幼若ラットにおける強制経口投与による用量設定試験（JAM0010 試験、モジュール 2.6.7.15.A）

幼若 Crl:CD(SD) ラットにおける予備的な試験を、2～11 歳の小児被験者への将来の投与計画をサポートするためのピボタルな試験の用量設定試験として実施した。幼若ラット（雌雄各 6 匹/群）に、本薬 0、100、300 又は 1,000 mg/kg/日を、生後 22 日から 42 日の期間に投与した。投与初日及び投与最終日に、複合デザイン（雌雄各 3 匹/群/時点）を用いて血漿トキシコキネティクス評価用の血液試料を採取した。トキシコキネティクスデータの概要をモジュール 2.6.7.3 に示す。毒性評価は、一般状態、体重、摂餌量、臓器重量、剖検及び病理組織学的評価（脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、胸腺）に基づいて行った。

試験期間中、本薬に関連する死亡や臨床症状は認められず、全ての用量で忍容性は良好であった。1,000 mg/kg/日群の雄で最大 19%の体重減少が認められたが、他に毒性学的に意義のある所見は認められなかったことから、この減少は毒性とみなす必要のない所見と考えられた。雌では脾臓における髄外造血の重症度及び発現頻度の増加が認められた。この所見は幼若動物ではばらつきがみられることから、毒性とみなす必要はないと考えられた。

生後 22 日から 42 日まで、最大 1,000 mg/kg/日の投与によっても、毒性変化は認められなかった。1,000 mg/kg/日における生後 42 日の C_{max} は雌と雄でそれぞれ 126,000 ng/mL 及び 155,000 ng/mL、AUC_{0-24} は雌と雄でそれぞれ 1,850,000 h•ng/mL 及び 1,940,000 h•ng/mL であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施していない。

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施した場合）

2.6.6.8.1 光安全性試験

ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドライン」に従って、段階的アプローチにより光安全性の評価を行った。

KVD900：UV 吸光度及びモル吸光係数の測定（Memo C16-008 Molar extinction coefficient of KV123900 試験、モジュール 2.6.7.17）

本薬は自然光の範囲（290～700 nm）内の光を吸収し、最大吸収は 303 nm において認められた。本薬をメタノールで 10 µmol/L に調製して試験したところ、303 nm でのモル吸光係数（MEC）が 1,000 L/mol/cm 超であることが確認された。

被験物質 5 種についての ROS 光反応性（CYP0603_R15 試験及び CYP0603-R21 試験、モジュール 2.6.7.17）

本薬の光反応性を、ICH S10 に従い、GLP 非適用 ROS アッセイ（2 試験）において、濃度 20～200 µmol/L（溶媒：10 mmol/L DMSO、溶媒対照群の設定はなし）で評価した。この ROS アッセイには 2 種類の ROS（スーパーオキシドアニオン［SA］及び一重項酸素［SO］）を使用した。

いずれの濃度でも光反応性は認められなかったが、沈殿がみられたことから、この結果は確定的なものではないと判断した。

ニュートラルレッド取り込み法を用いた KVD900 の 3T3 線維芽細胞における *in vitro* 光毒性の評価（20276285 試験、モジュール 2.6.7.17）

光毒性の可能性を評価するための *in vitro* 試験では、ニュートラルレッド取り込み法（NRU）を使用して、3T3 不死化マウス線維芽細胞株で本薬について検討した。さまざまな濃度の本薬（溶媒：1% DMSO、溶媒対照群及び培地中セベトラルスタット濃度：0.0316～100 µg/mL；最新の ICH S10 ガイドラインで要求される最大用量まで）とともに照射下（5 J/cm^2 UV-A を 19 分間）及び非照射下で細胞をインキュベートし、20～24 時間後に細胞毒性を評価した。

照射の有無にかかわらず影響が認められなかったことから、本薬の IC_{50} 値を求めることはできなかった。このため、Photo Irritation Factor（PIF）は算出できず、本薬はこの試験条件下では光毒性を示さないことが実証された。

2.6.6.8.2 不純物

原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A）、並びに変異原性不純物に関するガイドライン（ICH M7）及びこれに関する Q&A に従って、本薬の不純物に関する適格性評価を行った。この

評価の詳細をモジュール 3.2.S.3.2 に示す。ICH Q3A に従った適格性評価が必要とされている不純物は、PPP7584（別称 PPP7584 S）及び PPP758 デスフルオロ（別称 KVD900 デスフルオロ）の 2 化合物のみである。
また、PPP7584 は潜在的な分解物と考え、有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン ICH Q3B（R2）に従って本薬の不純物に関する適格性評価を行った。この評価の詳細をモジュール 3.2.P.5.6 に示す。
これら 2 種類の本薬の不純物（PPP7584 及び PPP758 デスフルオロ）について、*in vitro* 細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）及び *in vitro* 小核試験を実施した。これらの GLP 試験は、ICH S2 (R1)「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」に従って実施した。*In vitro* 試験に使用した S-9 は、フェノバルビタールナトリウム及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝のポストミトコンドリア画分である。その結果、全ての試験結果は陰性であった。各試験を以下に要約する。

KVD900：KVD900 の不純物 PPP7584 に関する *in vitro* 細菌復帰突然変異試験（Ames 試験）（JAM0094 試験、モジュール 2.6.7.8.D）

本薬の不純物 PPP7584 の変異原性の可能性を、ネズミチフス菌のヒスチジン要求株 4 種（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び大腸菌のトリプトファン要求株 1 種（WP2 *uvrA*）を用いて、S-9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で、用量設定試験に続く、標準プレート法による 1 回の試験により評価した。PPP7584 の 0、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/プレートの濃度について、S-9 存在下及び非存在下で、3 連で試験した。陰性対照（DMSO）については 3 連で試験し、適切な陽性対照も設けた。

全ての陰性及び陽性対照において、自然復帰突然変異体のコロニー数は試験実施施設の背景データから予測される範囲内であった。被験物質の析出物は認められなかった。TA1537 では、S-9 非存在下の 5,000 µg/プレートで、バックグラウンドローンの増殖が軽度に減少し、細胞毒性が示唆された。プレート法の条件下では、S-9 の有無にかかわらず、どの菌株でも、どの PPP7584 濃度でも、陰性対照群の値と比較して、あらかじめ設定した増加倍数を超える復帰突然変異数の増加は認められなかった。

結論として、PPP7584 は、細菌復帰突然変異試験において 5,000 µg/プレート（最大推奨濃度）までの濃度で、代謝活性化系の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

KVD900：KVD900 の不純物 PPP7584 に関する *in vitro* 小核試験（JAM0095 試験、モジュール 2.6.7.8.E）

本薬の不純物である PPP7584 が染色体や紡錘体に損傷を与える可能性、又は小核形成につながる形で細胞周期に干渉する可能性について、ヒト TK6 細胞で試験した。

用量設定試験後、PPP7584 の 0、15、50、150、354 µg/mL の濃度について、陰性対照（DMSO）又は陽性対照とともに、S-9 存在下及び非存在下で TK6 細胞を処理した。なお、陽性対照は、S-9 非存在下ではマイトマイシン C 及びノスカピン、S-9 存在下ではシクロホスファミドとした。

細胞は、S-9 存在下及び非存在下で 3 時間処理し、処理開始後の約 44 時間に採取し、S-9 非存在下で 27 時間（1.5～2 細胞周期）処理し、処理時間後直ちに採取し、フローサイトメトリー解析により小核形成について評価した。全ての陰性対照における小核出現頻度は背景データの範囲内であり、陽性対照は小核出現頻度を統計的に有意に増加させた。

試験した PPP7584 濃度では、S-9 存在下及び非存在下で 3 時間処理した細胞においても、S-9 非存在下で 27 時間処理した細胞においても、有意な細胞毒性は認められず、小核出現頻度に統計的

に有意な増加はみられなかった。また、統計的に有意な傾向もみられず、小核出現頻度は全て背景データの 95%信頼区間内であった。

結論として、PPP7584 は、この試験条件下では、S-9 の有無にかかわらず、染色体異常誘発性も異数性誘発性も示さなかった。

KVD900：KVD900 の不純物 PPP758 デスフルオロに関する *in vitro* 細菌復帰突然変異試験（Ames）（JAM0098 試験、モジュール 2.6.7.8.F）

本薬の不純物 PPP758 デスフルオロの変異原性の可能性を、ネズミチフス菌のヒスチジン要求株 4 種（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び大腸菌のトリプトファン要求株 1 種（WP2 *uvrA*）を用いて、S-9 代謝活性化系の非存在下及び存在下で、用量設定試験に続く、標準プレート法による 1 回の試験により評価した。PPP7584 S の 0、50、150、500、1,500 及び 5,000 µg/プレートの濃度について、S-9 の存在下及び非存在下で、3 連で試験した。陰性対照（DMSO）については 3 連で試験し、適切な陽性対照も設けた。

全ての陰性及び陽性対照において、自然復帰突然変異体のコロニー数は試験実施施設の背景データから予測される範囲内であった。被験物質の析出物は認められなかった。TA1537 では、S-9 非存在下の 5,000 µg/プレートで、バックグラウンドローンの増殖が軽度に減少する細胞毒性が示唆された。プレート法の条件下では、S-9 の有無にかかわらず、どの菌株でも、どの PPP758 デスフルオロ濃度でも、陰性対照群の値と比較して、あらかじめ設定した増加倍数を超える復帰突然変異数の増加は認められなかった。

結論として、PPP758 デスフルオロは、細菌復帰突然変異試験において 5,000 µg/プレート（最大推奨濃度）までの濃度で、S-9 の有無にかかわらず、変異原性を示さなかった。

KVD900：KVD900 の不純物 PPP758 デスフルオロに関する *in vitro* 小核試験（JAM0099 試験、モジュール 2.6.7.8.G）

本薬の不純物である PPP758 デスフルオロが *in vitro* で染色体や紡錘体に損傷を与える可能性、又は小核形成につながる形で細胞周期に干渉する可能性について、ヒト TK6 細胞で試験した。

用量設定試験後、PPP758 デスフルオロの種々の濃度、陰性対照（DMSO）又は適切な陽性対照とともに、S-9 存在下及び非存在下で TK6 細胞を処理した。細胞は、S-9 存在下及び非存在下で 0、15、50、150、474 µg/mL の濃度で 3 時間処理し、処理開始後約 44 時間に採取し、S-9 非存在下で 0、15、70、110、150 µg/mL の濃度で 27 時間（1.5～2 細胞周期）処理し、処理時間後直ちに採取し、フリーサイトメトリー解析により小核形成について評価した。全ての陰性対照における小核出現頻度は背景データの範囲内であり、陽性対照は小核出現頻度を統計的に有意に増加させた。

S-9 の存在下で 3 時間処理したとき、試験した PPP758 デスフルオロ濃度では、有意な細胞毒性は認められず、小核出現頻度に統計的に有意な増加はみられなかった。また、統計的に有意な傾向もみられず、小核出現頻度は全て背景データの 95%信頼区間内であった。

S-9 非存在下で 3 時間処理したとき、有意な細胞毒性は認められなかった。474 µg/mL では小核出現頻度に統計的に有意な増加が認められたが、小核出現頻度は全て背景データの 95%信頼区間内であった。

S-9 非存在下で 27 時間処理したとき、150 µg/mL では小核出現頻度に統計的に有意な増加が認められたが、小核出現頻度は全て背景データの 95%信頼区間内であった。

3 時間処理での 474 µg/mL 及び 27 時間処理での 150 µg/mL で認められた増加の程度は小さく、小核出現頻度の個々の値及び平均値は背景データの 95%信頼区間内であった。このため、これらの増加は生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

結論として、PPP758 デスフルオロは、この試験条件下では、S-9 の存在の有無にかかわらず、TK6 細胞に対して染色体異常誘発性も異数性誘発性も示さなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

本薬の製造販売承認申請をサポートするために、適切な動物種を使用して広範な毒物試験を実施した。これは、ラット及び NHP を使用した最長 26 週間の反復投与毒性試験パッケージで構成されている。当初、非げっ歯類として選択したイヌに本薬を投与したところ、消化管に重度の局所的な忍容性欠如の所見が認められたことから、非げっ歯類として NHP を選択した。本薬の遺伝毒性は、標準的な一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験のパッケージで評価した。がん原性はトランスジェニックマウスで評価したほか、ラットの長期（104 週間投与）試験で評価した。生殖発生毒性試験はラット及びウサギを使用して行った。また、光毒性試験も実施した。

20% TPGS から 0.5% HPMC への溶媒変更をサポートするために、ラット、ウサギ及び NHP におけるブリッジング試験を実施した。HPMC には TPGS よりも広範囲にわたる背景データ（特に長期非臨床試験について）があることからこの変更を行った。この調製方法の変更は、13 週間反復投与毒性試験及びピボタルな生殖毒性試験の前に実施した。

NHP における初期の試験は、連日投与により実施した。ピボタル試験である 13 週間及び 26 週間の反復投与試験は、間欠投与により実施した。この用法は各回の用量を増やすことができる上、臨床のオンデマンド投与レジメンと一致する。

ラットにおける反復投与毒性試験

ラットでは、本薬を最長 26 週間強制経口投与した際の忍容性は良好であった。試験では複数の所見が認められたが、その一部は試験間で共通しており、投与期間には左右されなかった。また、本薬の投与期間の延長によっても、変化が認められたパラメータ又は病理組織学的所見の重症度又は発現頻度の悪化はみられなかった。

体重変化は、試験間及び性別間で均一ではなかった。300 mg/kg/日以上の投与により、雄では一貫した体重増加量の軽度な減少が認められた。13 週間投与試験では、30 又は 100 mg/kg/日投与により、雌で投与期間終了時に対照群と比較して体重増加量の軽微な減少が認められたが、300 mg/kg/日投与では認められなかった。対照的に、28 日間投与及び 26 週間投与の試験では、300 mg/kg/日以下の投与により、雌で体重増加量に一過性の増加が認められた。これらの体重変化は摂餌量の変化を伴っておらず、全ての試験で認められたものの、体重への全体的な影響は無視できるものであり、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。104 週間がん原性試験の用量設定の根拠を得るために、雌で 13 週間投与試験を実施したが、この試験では 30 mg/kg/日投与によっても体重及び体重増加量に変化は認められなかった。300 mg/kg/日以上の投与により摂水量の増加が認められ、雌雄で認められた尿量の増加との関連がみられた。

全ての試験において、300mg/kg/日以上の用量で、ヘモグロビンの減少、網状赤血球数の高値、赤血球分布幅の高値、総白血球数の高値などの血液学的検査値の変化が認められたが、概して軽微であった。28 日間投与試験では、1,000 mg/kg/日投与でのみ赤血球数及び血中血球容積が対照群と比較して低値であった。28 日間投与及び 26 週間投与の試験では、300 mg/kg/日以上の投与に

よりフィブリノーゲンの増加が認められた。300 mg/kg/日におけるこれらの所見は全て軽微であり、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査では、コレステロール高値、カリウム、総タンパク質、アルブミン及びグロブリンの低値が各試験に共通してみられた。これらは肝臓及び腎臓でみられた変化との関連が認められたが、13 週間又は 26 週間の反復投与試験の NOAEL である 300 mg/kg/日では、毒性とみなす必要のない変化と考えられた。

全ての試験で、肝臓、甲状腺、副腎、腎臓、卵巣に病理組織学的所見が認められた。しかしながら、これらの所見は 300 mg/kg/日よりも低い用量ではみられず、13 週間又は 26 週間の反復投与試験で本薬をより長期間投与しても重症度の重篤化はみられなかった。これらの期間で認められた所見は、一般的に適応的なもの（例えば、肝臓及び甲状腺の肥大、Maronpot et al 2010、Hall et al 2012、Palazzi et al 2016）であるか、雄ラットに特異的な所見（腎臓の硝子滴減少、Borghoff et al 1990）と考えられた。28 日間投与試験でのみ、1,000 mg/kg/日投与により唾液腺、膣に、300 mg/kg/日投与により脾臓、乳腺、下垂体に病理組織学的所見が認められた。これらの所見は 13 週間及び 26 週間の反復投与試験ではいずれの用量においても再現されなかったことから、曝露量がきわめて高かったことの結果と思われる。300 mg/kg/日投与ではこのような所見は認められなかったことから、影響には明確な閾値があることが示唆された。

28 日間及び 13 週間のラット反復投与試験では、回復期間終了後に変化の回復性について検討した。28 日間及び 13 週間の反復投与試験（それぞれ 1,000 mg/kg/日及び 300 mg/kg/日を投与）の終了後に 4 週間の回復期間を設け、回復群を検査したところ、病理組織学的所見はいずれも休薬により可逆的であることが示された。28 日間及び 13 週間の反復投与試験で全ての所見が可逆的であると示されたことから、ラット 26 週間投与試験には回復群を設けなかった（ICH M3 (R2) Q&A）。

全てのラットの反復投与試験で、300 mg/kg/日投与により認められた所見は軽微であり、適応的なものであるか、細胞損傷や機能的障害がなかったことから毒性とみなす必要はないと判断された。したがって、全ての期間（28 日間、13 週間、26 週間）の試験において NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。

NHP における反復投与毒性試験

NHP を用いて最長 26 週間の反復投与試験を行った。本薬は、35 日連日投与試験では 50 及び 100 mg/kg/日における忍容性は良好で、13 週間連日投与試験では 50 mg/kg/日まで忍容性は良好であった。その後の 13 週間及び 26 週間の反復投与試験では、用法を間欠投与に変更し、各投与の際により高用量を投与できるようにした。この間欠投与法は臨床投与におけるオンデマンド投与レジメンとも一致した。これらの試験では、300 mg/kg/回の週 2 回までの投与で、13 週間及び 26 週間にわたって忍容性は良好であった。

35 日間連日投与試験では、300 mg/kg/日以上の投与により一般状態が悪化し、摂餌量の減少、体重の減少、軟便及び／又は液状便がみられたことから、上から 2 用量の動物を試験 29 日までに早期に安楽殺することが必要となった。中用量（100 mg/kg/日）及び低用量（50 mg/kg/日）については 35 日間期投与期間を完結した。13 週間連日投与試験では、50 mg/kg/日投与によっても上記のパラメータへの顕著な影響は認められなかった。35 日間連日投与試験の投与開始前及び投与期間中に、動物 2 例で月経周期が不規則であったことから、もし本薬による影響があるならより長期間の試験で確認されるであろうと考え、後続の 13 週間連日投与試験ではこの月経周期を調べた。13 週間連日投与試験には性成熟した雌を使用したことから、月経周期の不規則性が本薬に関連するものであるか、偶発的なものかを評価するのに十分な試験期間であった。その結果、13 週

間連日投与試験の試験期間中に月経周期の不規則性は認められなかったことから、35 日間連日投与試験でみられた所見は生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。月経周期の不規則性は体重減少、一般状態の悪化及び／又は試験操作手順に関連するストレスに起因するものと考えられた（Everds et al 2013）。13 週間間欠投与試験には、投与頻度を変更した際の試験デザインの一貫性を確保するために、性成熟した雌を使用した。13 週間間欠投与試験では本薬の忍容性が良好であることが確認されたことから、NHP を使用した 26 週間間欠投与試験ではより若齢の雌を使用することが適切であると考えられた。

35 日間連日投与試験では、300 mg/kg/日以上の投与により、肝酵素（ALT、GLDH、AST、GGT）の増加が認められ、肝臓の病理組織学的所見との関連がみられた。300 mg/kg/日以上の投与により、肝細胞肥大、肝細胞壊死、胆管過形成、肝細胞の空胞化、炎症細胞浸潤、肝臓の褐色色素沈着が認められた。これらの所見は、肝臓の褐色色素沈着を除き、休薬（4 週間）により可逆性が認められた。肝臓の褐色色素沈着については、休薬期間の延長により回復すると予測された（Thoolen et al 2010、David et al 2001）。100 mg/kg/日を投与した動物 2 例で肝酵素活性の一過性の増加がみられたが、関連する病理組織学的所見はみられなかった。

13 週間連日投与試験では、肝臓関連の血液生化学パラメータ（ALT、GLDH、AST）に一過性で一貫性のない変化が複数認められ、また、全ての用量群で、単核細胞浸潤を含む肝臓の病理組織学的所見が複数認められた。50 mg/kg/日群の雌 1 例でクッパー細胞の肥大／過形成及び肝細胞色素沈着を伴う肝細胞の変性及び壊死が認められたほか、対照群の雄 1 例で肝細胞壊死が認められた。試験実施施設の病理担当者は、NOAEL を求めることはできなかったと結論した。しかしながら、上記の病理組織学的所見は投与群だけでなく対照群でも認められ、重症度と発現頻度が均一でなかったことから、試験依頼者は試験実施施設の病理担当者の判断に対して疑問を呈する合理的な根拠があると考え、独立した PWG を招集した。PWG は、この所見は毒性とみなす必要はないとの見解で全会一致し、NOAEL は高用量の 50 mg/kg/日と確認された。

NHP の 13 週間間欠投与試験では、本薬は週 2 回投与され、300 mg/kg/回までの全ての用量で忍容性は良好であった。対照群でも本薬投与群でも、肝臓に病理組織学的所見（炎症細胞浸潤、軽度な肝細胞の変性及び空胞化、色素蓄積）が複数みられた。肝酵素（GLDH、ALT 及び／又は AST）の軽微な増加には一貫性がみられず、一部の投与開始前又は対照群の試料でも認められ、用量依存性もみられなかった。高頻度で不規則かつ用量依存性のない肝酵素の増加が対照群及び回復試験動物を含めて認められという異常なパターンを考慮すると、この所見が本薬の投与と関連する可能性は低いと考えられた。独立した肝毒性の専門家数名に相談した結果、本薬曝露以外の要因による可能性があるとの結論に達した。これらの一貫性のない肝酵素値について調査を行うために、各動物の肝臓試料について PCR 分析を実施した。PCR 分析の結果、供試動物のほぼ半数で A 型肝炎ウイルスの存在が明らかになった。感染した動物の一部では、GLDH、AST 及び／又は ALT の高値との関連がみられた。PCR 分析の結果、対照群及び本薬投与群で A 型肝炎が認められたことに基づき、肝酵素の増加は肝臓のウイルス感染に起因するものであり、本薬投与によるものではないと判断された。

NHP における 26 週間の間欠投与試験では、最大 300 mg/kg/回（週 2 回）の投与によっても、本薬に関連する一般状態の変化、血液生化学パラメータの変化、病理組織学的所見の発現頻度や重症度に変化は認められず、先に実施した試験でみられた肝臓への影響に関連する所見も認められなかった。

遺伝毒性試験

本薬は、標準的な一連の *in vitro* 試験（細菌変異原性試験及びマウスリンフォーマ試験）及び *in vivo* 試験（ラット小核試験）において、遺伝毒性作用を示さなかった。

がん原性試験

本薬はピボタル試験である CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic トランスジェニックマウスにおける 26 週間のがん原性試験において、試験したいずれの用量（雄で最大 200 mg/kg/日、雌で最大 300 mg/kg/日）でも腫瘍を誘発しなかった。高用量群のマウスの肝臓では非腫瘍性の変化が複数認められた。

Crl:WI(Han) ラットにおける 104 週間のがん原性試験では、悪性腫瘍の発生率の増加は認められなかった。軽微であるものの統計的に有意な良性腫瘍の増加が肝臓（雌）、下垂体（雄）、精巣で認められ、統計的に有意ではない良性腫瘍の増加が甲状腺（雄）及び卵巣で認められた。これらの所見は、肝臓、下垂体、卵巣、副腎及び甲状腺における非腫瘍性の所見とともに、肝臓における適応反応及び軽度のホルモンの乱れを示唆しており、視床下部-下垂体-性腺軸（HPGA）を乱す可能性はあるものの（Harvey and Sutcliffe 2010）、ヒトへの外挿性は乏しいと考えられる。

生殖発生毒性試験

ラットにおける FEED 試験では、本薬を最大 600 mg/kg/日の用量で交配前 14 日間及び交配期間中に投与し、雌についてはさらに妊娠 6 日まで投与したところ、いずれのパラメータについても影響は認められなかった。したがって、雄の受胎能、雌の受胎能、初期胚発生に関する NOEL は 600 mg/kg/日と判断された。

ラットのピボタル EFD 試験では、本薬を最大 600 mg/kg/日の用量で連日経口投与したところ、高用量（600 mg/kg/日）を妊娠 6 日から 17 日まで投与した妊娠ラットで投与初期に体重減少及び体重増加抑制等の母体毒性がみられ、その結果として胎児体重の減少が認められた。妊娠パラメータへの影響は認められなかったものの、600 mg/kg/日投与により、口蓋裂や心室中隔欠損などの重度及び軽微な異常の発生率が増加した。100 又は 300 mg/kg/日では母体及び胚・胎児での毒性変化は認められなかった。母体毒性及び胚・胎児発生に関する NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。

ウサギのピボタル EFD 試験では、本薬を最大 300 mg/kg/日の用量で妊娠 6～18 日に 1 日 1 回強制経口投与したところ、体重減少及び摂餌量の顕著な減少などの母体毒性がみられ、その結果として胎児重量の軽度な減少が認められた。妊娠パラメータへの影響は認められなかった。300 mg/kg/日投与により、胎児発生の軽度な遅延を示唆する複数の軽微な異常の発生率増加がみられたものの、病理担当者はこれを毒性とみなす必要のある所見とは判断しなかった。全ての用量で重度な胎児異常が認められたが、その特性、発生率及び群間の分布から、本薬による影響を示唆するものではなかった。この試験における母体毒性に関する NOAEL は 100 mg/kg/日、胚・胎児発生に関する NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。

ラットにおける PPND 試験では、本薬を最大 450 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から授乳 20 日まで母動物に投与したところ、出生児の生存率、成長、発達及び行動への影響は認められず、F1 世代の生殖能への影響も認められなかった。したがって、出生前及び出生後の発生への影響に関する NOAEL は 450 mg/kg/日と判断された。

光毒性試験

本薬は、自然光の波長範囲（290～700 nmol/L）内の光を吸収し、MEC は 1,000 L/mol/cm を超えていた。ICH S10 に従い、ROS アッセイにより本薬の評価を行った。20～200 µmol/L の濃度範囲で評価したところ、沈殿が認められたため、ROS アッセイで本薬の光反応性について確定的な結果を得ることはできなかった。光毒性の可能性をより詳細に検討するため、*in vitro* 3T3 NRU 線維芽

細胞試験を行ったところ、本薬には光毒性がないことが確認された。以上のように、本薬の光毒性の可能性を示す徴候は認められていない。

不純物に関する試験

本薬の2種の不純物（PPP7584及びPPP758デスフルオロ）について、原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A）及び変異原性不純物の *in vitro* 細菌復帰突然変異試験及び *in vitro* 小核試験に関するガイドライン（ICH M7）に従って、適格性評価を行った。試験は全て陰性であったことから、両不純物には遺伝毒性はないと判断した。

総合的な結論

本薬の毒性を、ラット及びNHPにおける最長26週間の反復投与毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験、一連の遺伝毒性試験、マウス及びラットにおけるがん原性試験、並びに光毒性試験を含む広範囲な毒性試験パッケージで評価した。この試験戦略及び試験デザインは、ICHガイダンスM3 (R2)、S1A～S1C、S2、S3A、S4、S5及びS10に基づくものである。ヒトの臨床用量600 mgにおける曝露に対するピボタル毒性試験における曝露の曝露量比をモジュール2.4、表1に示す。

最長26週間のラット反復投与試験を実施した。本薬は、最大1,000 mg/kg/日の用量で28日間投与したところ忍容性は良好であった。ラットにおける全ての期間の試験で認められた主な所見は、300 mg/kg/日以上の用量における肝臓、甲状腺、副腎、腎臓及び卵巣の病理組織学的所見であり、適応的なものであるか、毒性とみなす必要のないものとみなされ、休薬による可逆性が確認されたことからも、ヒトへの外挿性の乏しい変化と考えられた。ラット26週間投与試験のNOAELは300 mg/kg/日と判断され、300 mg/kg/日における投与26週のC_{max}及びAUC_{0-24}は、雌雄平均値としてそれぞれ96,400 ng/mL及び983,000 h•ng/mLであった。

35日間連日投与反復投与試験で高用量投与により、肝臓がNHPにおける主な標的器官として特定された。13週間及び26週間の反復投与試験で本薬を最大300 mg/kg/回の用量で週2回強制経口投与したところ、忍容性は良好であった。両試験では、本薬を投与した動物で認められた肝臓の所見が対照群と同等であり、毒性変化はみられなかったことから、NOAELは300 mg/kg/回と判断された。300 mg/kgの用量における投与26週の平均C_{max}は雌雄平均値として9,710 ng/mL、平均AUC_{Tlast}は42,400 h•ng/mLであった。

本薬は光毒性や遺伝毒性がみられず、トランスジェニックマウスにおいてがん原性もみられなかった。ラットにおける良性腫瘍の増加は、ヒトへの外挿性の乏しい変化と考えられた。。

ラットにおける受胎能及び初期胚発生、ラットにおける出生前及び出生後の発生、ウサギにおける胚・胎児発生には本薬に関連する影響は認められなかった。ウサギにおける胚・胎児発生に関する本薬のNOAELは300 mg/kg/日と判断され、300 mg/kg/日における妊娠16日の平均C_{max}は62,300 ng/mL、平均AUC_{0-24}は359,000 h•ng/mLであった。

ラットEFD試験では、高用量（600 mg/kg/日）において重度な胎児異常（口蓋裂、心室中隔欠損）が多数認められた。母体毒性でも胎児毒性でも、NOAELは300 mg/kg/日と判断された。300 mg/kg/日における妊娠16日の平均C_{max}は43,200 ng/mL、平均AUC_{0-24}は510,000 h•ng/mLであった。

ICH Q3A及びM7に従って適格性評価が求められた本薬の不純物はPPP7584及びPPP758デスフルオロの2化合物であるが、いずれも遺伝毒性は認められなかった。

以上のとおり、広範囲な非臨床毒性データパッケージにより、本薬の毒性プロファイルの特徴が詳細に明らかにされ、予定する効能・効果に対して妥当な安全性プロファイルが得られている。これらの結果は、本薬の製造販売承認申請の裏付けとなるものである。なお、非臨床毒性試験で得られた所見が、ヒトにおけるリスク・ベネフィット及び添付文書に及ぼす影響については、モジュール 2.4 に記載する。

2.6.7 毒性試験の概要表

KalVista Pharmaceuticals Ltd

目次

2.6.7 毒性試験の概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 9
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表 11
2.6.7.4 毒性試験：原薬一覧 19
2.6.7.5 単回投与毒性試験 25
2.6.7.6 反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験 25
2.6.7.7 反復投与毒性試験：ピボタルな試験 28
2.6.7.8 遺伝毒性試験：*In Vitro* 58
2.6.7.9 遺伝毒性試験：*In Vivo* 71
2.6.7.10 がん原性試験 72
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：ピボタルな試験以外の試験（GLP 非適用） 85
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ピボタル試験） 87
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（ピボタル試験） 89
2.6.7.14 生殖発生毒性：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（ピボタル試験） 93
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 95
2.6.7.16 局所刺激性試験 96
2.6.7.17 その他の毒性試験（光毒性試験） 96

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Type of Study	Species, Strain	Duration of Dosing	Route of Administration/ Dose[a]	Compound Administered	GLP Compliance	Testing Facility	Report/ Study Number	Location in eCTD (Module)
Single Dose Toxicity								
None conducted								
Repeat Dose Toxicity								
Maximum tolerated dose (MTD) followed by a 7-day fixed dose (FD) phase toxicity study	Rat, Crl:WI(Han)	3 days (MTD), 7 days (FD)	Oral 25, 100, 250, 1,000 mg/kg/day in MTD phase Oral 0, 350 and 1,000 mg/kg/day in FD phase	Sebetralstat in 20% TPGS	No	[redacted]	8336506	4.2.3.2-1
7-day toxicity bridging study	Rat, Crl:WI(Han)	7 days	Oral 100, 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	8391045	4.2.3.2-2
28-day toxicity study followed by a 4-week recovery period	Rat, Crl:WI(Han)	28 or 29 days	Oral 0, 30, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	Yes	[redacted]	8348815	4.2.3.2-3
13-week toxicity study followed by a 4-week recovery period	Rat, Crl:WI(Han)	13 weeks	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	8401650	4.2.3.2-4
26-week toxicity study	Rat, Crl:WI(Han)	26 weeks	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	8418576	4.2.3.2-5

Type of Study	Species, Strain	Duration of Dosing	Route of Administration/ Dose[a]	Compound Administered	GLP Compliance	Testing Facility	Report/ Study Number	Location in eCTD (Module)
MTD followed by a 7-day FD toxicity study	Dog, Beagle	3 days (MTD), 7 days (FD)	Oral 25, 100, 250, 1,000 mg/kg/day in MTD phase Oral 100 to 1,000 mg/kg/day initially, followed by 0, 100, 200, 300 mg/kg/day in FD phase	Sebetralstat in 20% TPGS	No	[redacted]	8338854	4.2.3.2-6
28-day toxicity study followed by a 4-week recovery period	Dog, Beagle	28 or 29 days	Oral 0, 25, 50, 100 mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	Yes	[redacted]	8348814	4.2.3.2-7
MTD followed by a 7-day FD toxicity study	NHP, cynomolgus monkey[b]	3 days (MTD), 7 days (FD)	Oral 25, 100, 250, 500, 1,000 mg/kg/day in MTD phase Oral 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day in FD phase	Sebetralstat in 20% TPGS	No	[redacted]	8359719	4.2.3.2-8
7-day toxicity bridging study	NHP, cynomolgus monkey	7 days	Oral 50, 100 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	8391044	4.2.3.2-9
35-day toxicity study followed by a 4-week recovery period	NHP, cynomolgus monkey	35 days	Oral 0, 50, 100, 300, 500/300[c] mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	Yes	[redacted]	8365930	4.2.3.2-10
13-week toxicity study with a 4-week recovery period	NHP, cynomolgus monkey	13 weeks	Oral 0, 10, 25, 50 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	8382423	4.2.3.2-11
13-week intermittent toxicity study with a 4-week recovery phase	NHP, cynomolgus monkey	13 weeks	Oral twice weekly 0, 50, 100, 200, 300 mg/kg/dose (Monday & Friday)	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	8420897	4.2.3.2-12

Type of Study	Species, Strain	Duration of Dosing	Route of Administration/ Dose[a]	Compound Administered	GLP Compliance	Testing Facility	Report/ Study Number	Location in eCTD (Module)
26-week intermittent toxicity study with an 8-week recovery period	NHP, cynomolgus monkey	26 weeks	Oral twice weekly 0, 15, 50, 150, 300 mg/kg/dose (Monday & Friday)	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	20286942	4.2.3.2-13
Genotoxicity								
In vitro - screening Ames test	-	-	Concentration range 4.883-5,000 µg/mL	Sebetralstat in DMSO (up to 5% final)	No	[redacted]	8336497	4.2.3.3.1-1
In vitro - Ames test	-	-	Concentration range 5-5,000 µg/plate	Sebetralstat in DMSO (up to 5% final)	Yes	[redacted]	8348812	4.2.3.3.1-2
In vitro - Mouse lymphoma assay	-	-	Concentration range 50-492 µg/mL	Sebetralstat in DMSO (up to 1% final)	Yes	[redacted]	8348813	4.2.3.3.1-3
In vivo – micronucleus	Rat, Crl:WI(Han)	28 or 29 days	Oral 0, 30, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	Yes	[redacted]	8348815	4.2.3.3.2-1
In vitro - Ames test	-	-	Concentration range 50-5,000 µg/plate	PPP7584 in DMSO (up to 5% final)	Yes	[redacted]	JAM0094	4.2.3.7.6-1
In vitro - human micronucleus	-	-	Concentration range 15-354 µg/mL	PPP7584 in DMSO (up to 1% final)	Yes	[redacted]	JAM0095	4.2.3.7.6-2
In vitro - Ames test	-	-	Concentration range 50-5,000 µg/plate	PPP758 Desfluoro in DMSO (up to 5% final)	Yes	[redacted]	JAM0098	4.2.3.7.6-3
In vitro – human micronucleus	-	-	Concentration range 15-474 µg/mL	PPP758 Desfluoro in DMSO (up to 1% final)	Yes	[redacted]	JAM0099	4.2.3.7.6-4

Type of Study	Species, Strain	Duration of Dosing	Route of Administration/ Dose[a]	Compound Administered	GLP Compliance	Testing Facility	Report/ Study Number	Location in eCTD (Module)
Carcinogenicity								
10-day and 28-day range finder toxicity study	Mouse, Wild Type CByB6F1/Tg (HRAS)2Jic	10 days and 28 days	10-day phase: oral 0, 100, 300, 1,000, 1,500 mg/kg/day 28-day phase: Males: oral 0, 300, 600, 1,000 mg/kg/day Females: oral 0, 300, 750, 1,500 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	20196412	4.2.3.4.1-1
26-week carcinogenicity study	Mouse, CByB6F1/Tg (HRAS)2Jic	26 weeks	Males: oral 0, 20, 65 and 200 mg/kg/day Females: oral 0, 30, 100 and 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	20235986	4.2.3.4.1-2
13-week toxicity study	Rat, Crl:WI(Han)	13 weeks	Oral 0, 3, 10, 30 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	JAM0043	4.2.3.4.1-3
104-week carcinogenicity study	Rat, Crl:WI(Han)	104 weeks	Males: oral 0, 30[d], 100 and 300 mg/kg/day Females: oral 0, 30, 100[d] and 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	JAM0025	4.2.3.4.1-4

Type of Study	Species, Strain	Duration of Dosing	Route of Administration/ Dose[a]	Compound Administered	GLP Compliance	Testing Facility	Report/ Study Number	Location in eCTD (Module)
Reproductive and Developmental Toxicology								
Fertility and Early Embryonic Development								
Combined fertility and early embryonic development study	Rat, Crl:WI(Han)	14 days and until GD6	Oral 0, 100, 300, 600[d] mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	JAM0012	4.2.3.5.1-1
Embryo-Fetal Development								
Embryo-fetal development range finder study	Rat, Crl:WI(Han)	From GD6 to GD17	Oral 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	Yes	[redacted]	JAM0005	4.2.3.5.2-1
Embryo-fetal development study	Rat, Crl:WI(Han)	From GD6 to GD17	Oral 0, 100, 300, 600 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	JAM0013	4.2.3.5.2-2
Non-pregnant 7-day tolerability study	Rabbit, New Zealand White	7 days	Oral 0, 100, 300, 500, 600 mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	No	[redacted]	JAM0003	4.2.3.5.1-2
Non-pregnant formulation bridging study	Rabbit, New Zealand White	7 days	Oral 100, 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	No	[redacted]	JAM0011	4.2.3.5.1-3
Embryo-fetal development range finder study	Rabbit, New Zealand White	From GD6 to GD18	Oral 0, 100, 300, 400 mg/kg/day	Sebetralstat in 20% TPGS	Yes	[redacted]	JAM0004	4.2.3.5.2-3
Embryo-fetal development study	Rabbit, New Zealand White	From GD6 to GD18	Oral 0, 30, 100, 300 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	JAM0014	4.2.3.5.2-4
Pivotal Pre- and Postnatal Development study	Rat, Crl:WI(Han)	From GD6 to Day 20 lactation	Oral 0, 100, 200 or 450 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	Yes	[redacted]	JAM0060	4.2.3.5.3-1
Juvenile Studies								
Dose range-finding juvenile toxicity study	Rat, Crl:CD, (Sprague Dawley)	From D22 to D42 of age	Oral 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day	Sebetralstat in 0.5% HPMC	No	[redacted]	JAM0010	4.2.3.5.4-1
Local Tolerance								
None conducted								

Type of Study	Species, Strain	Duration of Dosing	Route of Administration/ Dose[a]	Compound Administered	GLP Compliance	Testing Facility	Report/ Study Number	Location in eCTD (Module)
Phototoxicity								
In vitro - Molar extinction coefficient of sebetralstat by UV/VIS spectrometry	-	-	NA	Sebetralstat in methanol	No	[redacted]	Memo C16-008 Molar extinction coefficient of KV123900	4.2.3.7.7-1
In vitro - Reactive Oxygen Species photoreactivity of sebetralstat	-	-	20, 200 µmol/L	Sebetralstat in DMSO (max 2%)	No	[redacted]	CYP0603_R15	4.2.3.7.7-2
In vitro - Reactive Oxygen Species photosafety of sebetralstat	-	-	20, 50, 100, 200 µmol/L	Sebetralstat in DMSO (max 2%)	No	[redacted]	CYP0603_R21	4.2.3.7.7-3
In vitro - evaluation of phototoxicity of Sebetralstat in 3T3 fibroblasts using the neutral red uptake assay	-	-	Concentration range 31.6 – 100,000 ng/mL	Sebetralstat 1% DMSO in culture medium	Yes	[redacted]	20276285	4.2.3.7.7-4

NA: not applicable
[a] The highest NOAEL is underlined
[b] The NHP used throughout the toxicology program is the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*) of Mauritian origin
[c] 500 mg/kg was reduced to 300 mg/kg from day 17
[d] NOEL (No observed effect level)

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

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in eCTD (Module)
Safety Pharmacology Studies						
Cardiovascular safety pharmacology study	NHP, cynomolgus monkey[a]	Oral (gavage)	30, 100, 300	Yes	8362593	4.2.1.3
Repeat Dose Studies						
MTD followed by a 7-day FD phase toxicity study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	25,100, 250, 350, 1,000	No	8336506	4.2.3.2
7-day toxicity bridging study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	100, 300	Yes	8391045	4.2.3.2
28-day toxicity study/ 4-week recovery period	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	30, 100, 300, 1,000	Yes	8348815	4.2.3.2
13-week toxicity study/ 4-week recovery period	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	30, 100, 300	Yes	8401650	4.2.3.2
13-week toxicity study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	3,10, 30	Yes	JAM0043	4.2.3.4
26-week toxicity study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	30, 100, 300	Yes	8418576	4.2.3.2
MTD/7-day FD toxicity study	Dog, Beagle	Oral (gavage)	25,100, 200, 250, 300, 1,000	No	8338854	4.2.3.2
28-day toxicity study/4-week recovery period	Dog, Beagle	Oral (gavage)	25, 50, 100	Yes	8348814	4.2.3.2
MTD/7-day FD toxicity study	NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage)	25, 100, 150, 250, 300, 500	No	8359719	4.2.3.2
7-day toxicity bridging study	NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage)	50, 100	Yes	8391044	4.2.3.2
35-day toxicity study/4-week recovery period	NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage)	50,100, 300, 500/300[b]	Yes	8365930	4.2.3.2
13-week toxicity study/4-week recovery period	NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage)	10, 25, 50	Yes	8382423	4.2.3.2
13-week repeat-dose, intermittent dosing toxicity study with a 4-week recovery phase	NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage)	50, 100, 200, 300	Yes	8420897	4.2.3.2
26-week repeat-dose, intermittent dosing toxicity study/8-week recovery period (pivotal)	NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage)	15, 50, 150, 300	Yes	20286942	4.2.3.2

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg)	GLP Compliance	Study Number	Location in eCTD (Module)
Carcinogenicity studies						
10/28-day range finder toxicity study	Mouse, Wild Type CByB6F1/Tg (HRAS)2Jic	Oral (gavage)	(M) 300, 600, 1,000 (F) 300, 750, 1,500	Yes	20196412	4.2.3.4
26-week carcinogenicity study (pivotal)	Mouse, CByB6F1/Tg (HRAS)2Jic	Oral (gavage)	(M) 20, 65, 200 (F) 30, 100, 300	Yes	20235986	4.2.3.4
104-week carcinogenicity study (pivotal)	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	30, 100, 300	Yes	JAM0025	4.2.3.4
Reproductive and Developmental Toxicity Studies						
Embryo-fetal development range finder study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	100, 300, 1,000	Yes	JAM0005	4.2.3.5
Embryo-fetal development study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	100, 300, 600	Yes	JAM0013	4.2.3.5
Combined fertility and early embryonic development study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	100, 300, 600	Yes	JAM0012	4.2.3.5
Range-finding juvenile toxicity study	Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	100, 300, 1,000	No	JAM0010	4.2.3.5
Non-pregnant rabbit 7-day tolerability study	Rabbit, New Zealand White	Oral (gavage)	100, 300, 500, 600	No	JAM0003	4.2.3.5
Non-pregnant rabbit formulation bridging study	Rabbit, New Zealand White	Oral (gavage)	100, 300	No	JAM0011	4.2.3.5
Embryo-fetal development range finder study	Rabbit, New Zealand White	Oral (gavage)	100, 300, 400	Yes	JAM0004	4.2.3.5
Embryo-fetal development study	Rabbit, New Zealand White	Oral (gavage)	30, 100, 300	Yes	JAM0014	4.2.3.5

[a] cynomolgus monkeys in the cardiovascular study were of Asian origin, in the remainder of the studies were of Mauritian origin
[b] 500 mg/kg was reduced to 300 mg/kg from day 17

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表

トキシコキネティクスは反復投与毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び安全性薬理試験（GLP 適用及び非 GLP 非適用）について提示され、動物種別及び投与期間別に構成される。GLP 適用試験で得られたトキシコキネティクスデータの詳細はモジュール 2.6.6 に記載し、以下の順序を反映させている。

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
Mouse										
10/28-day repeat dose[a]	300	Day 1	24,200	35,400	0.5	49,900	75,000	0.5	20196412[b]	4.2.3.4
	600		72,400	80,600	0.5	-	-	-		
	750		-	-	-	86,600	425,000	0.5		
	1,000		55,900	478,000	1	-	-	-		
	1,500		-	-	-	136,000	901,000	1		
	300	Day 28	30,100	40,000	0.5	29,800	50,300	0.25		
	600		67,800	124,000	0.25	-	-	-		
	750		-	-	-	96,500	216,000	0.5		
	1,000		87,400	310,000	0.5	-	-	-		
	1,500		-	-	-	98,000	793,000	1		
26-week carcinogenicity study[a]	20	Day 1	1,200	863	0.25	-	-	-	20235986[b]	4.2.3.4
	30		-	-	-	3,710	2,340	0.25		
	65		9,470	9,820	0.25	-	-	-		
	100		-	-	-	10,100	16,300	1		
	200		20,300	34,400	0.5	-	-	-		
	300		-		-	40,500	77,600	0.5		
	20	Day 180	2,080	1,710	0.25	-	-	-		
	30		-	-	-	2,610	2,000	0.25		
	65		5,110	6,250	0.25	-	-	-		
	100		-	-	-	15,400	20,000	0.5		
	200		17,000	25,500	0.25	-	-	-		
	300		-	-	-	32,200	48,800	0.5		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
Rat										
MTD[a]	25	Day 3	2,250	15,188	2	-	-	-	8336506[b]	4.2.3.2
	100	Day 3	26,900	84,001	1	-	-	-		
	250	Day 4	56,550	522,249	2	-	-	-		
	1,000	Day 3	175,000	2,848,275	2	-	-	-		
7-day repeat fixed dose[a]	350	Day 1	54,000	537,812	2	110,267	1,125,693	1		
	1,000		97,767	2,141,583	24	138,833	2,642,117	24		
	350	Day 7	112,233	1,073,354	2	107,333	1,196,138	4		
	1,000		205,667	2,707,921	4	206,000	2,882,047	4		
7-day bridging study[a]	100	Day 1	21,900	124,000	4	40,800	229,000	1	8391045	4.2.3.2
	300		40,100	291,000	4	96,400	1,280,000	4		
	100	Day 7	23,300	145,000	2	43,200	253,000	4		
	300		109,000	802,000	1	102,000	1,240,000	4		
28-day repeat dose[a]	30	Day 1	4,140	11,600	1	7,040	36,900	1	8348815	4.2.3.2
	100		10,900	52,700	2	33,100	234,000	2		
	300		47,200	344,000	2	50,500	630,000	2		
	1,000		36,200	718,000	6	107,000	1,650,000	24		
	30	Day 28	8,560	13,800	1	8,530	34,700	1		
	100		32,600	131,000	1	51,100	255,000	1		
	300		161,000	900,000	1	130,000	829,000	2		
	1,000		203,000	2,250,000	1	235,000	2,610,000	1		
13-week repeat dose[a]	30	Day 1	6,090	14,700	0.5	19,500	68,600	0.5	8401650	4.2.3.2
	100		25,300	109,000	0.5	59,100	398,000	1		
	300		40,700	270,000	0.5	46,600	624,000	2		
	30	Day 85	13,800	36,700	0.5	15,100	44,300	0.5		
	100		48,200	179,000	2	56,500	191,000	1		
	300		114,000	896,000	2	53,800	498,000	4		
13-week repeat-dose, females[c]	3	Day 1	-	-	-	530 ± 303	1,910 ± 1,030	0.5-0.5	JAM0043	4.2.3.4
	10		-	-	-	3,360 ± 339	10,800 ± 73.8	0.5-1		
	30		-	-	-	12,100 ± 2,260	54,300 ± 10,800	0.5-2		
	3	Week 13	-	-	-	1,010 ± 941	2,090 ± 1,600	0.5-0.5		
	10		-	-	-	4,710 ± 3,190	9,700 ± 3,220	0.5-0.5		
	30		-	-	-	18,900 ± 7,680	39,500 ± 7,240	0.5-1		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
26-week repeat dose[a]	30	Day 1	4,050	9,240	1	10,400	27,000	0.5	8418576	4.2.2.4
	100		11,100	50,600	0.5	29,600	182,000	0.5		
	300		23,400	168,000	4	54,400	547,000	0.5		
	30	Week 26	10,100	24,800	0.5	16,400	48,300	0.5		
	100		78,600	427,000	2	78,700	386,000	2		
	300		94,200	942,000	4	106,000	1,030,000	1		
EFD dose range finder[c]	100	GD16	-	-	-	15,200 ± 4,560	129,000 ± 36,800	1-4	JAM0005	4.2.3.5
	300		-	-	-	56,300 ± 10,800	616,000 ± 200,000	1-4		
	1,000		-	-	-	195,000 ± 66,600	2,620,000 ± 865,000	4-8		
EFD pivotal[c]	100	GD6	-	-	-	26,800 ± 5,220	236,000 ± 65,200	1-4	JAM0013	4.2.3.5
	300		-	-	-	53,500	703,000	1-8		
	600		-	-	-	62,800	1,060,000	8-8		
	100	GD16	-	-	-	18,400 ± 8,450	192,000 ± 57,800	1-4		
	300		-	-	-	43,200	510,000	1-4		
	600		-	-	-	147,000	2,050,000	1-8		
Fertility and early embryonic development[c]	100	Day 12	16,900 ± 8,780	77,700 ± 23,400	1-2	38,500 ± 4,630	258,000 ± 52,600	1-4	JAM0012	4.2.3.5
	300		81,600 ± 11,300	601,000 ± 55,900	2-2	102,000 ± 27,600	846,000 ± 297,000	1-4		
	600		133,000 ± 27,200	1,170,000	4-8	129,000 ± 24,200	1,400,000	1-4		
21-day juvenile toxicity[a]	100	Day 22 of age (Day 1 of dosing)	19,100	80,100	1	14,500	67,300	1	JAM0010	4.2.3.5
	300		52,600	547,000	1	74,300	867,000	1		
	1,000		105,000	1,780,000	8	127,000	1,640,000	1		
	100	Day 42 of age (Day 21 of dosing)	7,730	80,500	1	17,500	200,000	1		
	300		57,000	819,000	8	77,300	672,000	1		
	1,000		126,000	1,850,000	8	155,000	1,940,000	4		
104-week carcinogenicity study	30	Day 1	8,940 ± 4,150	28,400 ± 10,100	0.5-1	16,800 ± 1,300	79,500 ± 15,200	0.5-2	JAM0025	4.2.3.4
	100		24,400 ± 4,960	93,500 ± 7,160	1-1	54,000 ± 14,900	350,000 ± 95,200	0.5-1		
	300		53,900 ± 14,300	381,000 ± 78,500	2-2	64,400 ± 7,740	741,000 ± 144,000	0.5-12		
	30	Day 178	22,500 ± 6,790	74,200 ± 30,400	0.5-1	31,900 ± 22,800	97,600 ± 52,500	0.5-1		
	100		50,500 ± 13,600	277,000 ± 71,200	0.5-2	77,500 ± 23,600	413,000 ± 113,000	1-2		
	300		92,200 ± 40,200	965,000 ± 445,000	2-2	108,000 ± 22,600	948,000 ± 246,000	0.5-1		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
Rabbit										
7-day non-pregnant dose range finder[c]	100	Day 1	-	-	-	12,500 ± 902	33,000 ± 8,560	0.5-2	JAM0003	4.2.3.5
	300		-	-	-	76,000 ± 39,400	226,000 ± 98,000	0.5-2		
	500		-	-	-	115,000 ± 13,700	431,000 ± 171,000	0.5-1		
	600		-	-	-	128,000 ± 31,500	805,000 ± 333,000	1-2		
	100	Day 7	-	-	-	10,400 ± 4,640	24,400 ± 3,180	0.5-2		
	300		-	-	-	81,500 ± 18,700	246,000 ± 28,800	1-1		
	500		-	-	-	158,000 ± 21,400	814,000 ± 227,000	0.5-2		
	600		-	-	-	156,000 ± 37,800	907,000 ± 413,000	1-2		
7-day non-pregnant bridging[c]	100	Day 1	-	-	-	29,200 ± 17,900	77,800 ± 45,400	1-1	JAM0011	4.2.3.5
	300		-	-	-	127,000 ± 28,900	432,000 ± 32,500	1-1		
	100	Day 7	-	-	-	35,000 ± 5,010	88,500 ± 18,100	1-1		
	300		-	-	-	77,300 ± 30,000	372,000 ± 56,500	1-1		
EFD dose range finder[c]	100	GD6	-	-	-	16,700 ± 5,700	45,800 ± 17,400	1-1	JAM0004	4.2.3.5
	300		-	-	-	75,300 ± 15,700	405,000 ± 53,900	1-4		
	400		-	-	-	72,800 ± 5,010	545,000 ± 110,000	1-1		
	100	GD16	-	-	-	3,900 ± 1,850	11,700 ± 5,170	1-1		
	300		-	-	-	42,300 ± 12,100	154,000 ± 30,100	1-1		
	400		-	-	-	74,000 ± 14,100	572,000 ± 105,000	1-4		
EFD pivotal[c]	30	GD6	-	-	-	4,400 ± 1,070	11,300 ± 3,900	0.5-1	JAM0014	4.2.3.5
	100		-	-	-	10,900	37,600	0.5-1		
	300		-	-	-	59,700 ± 16,900	308,000 ± 57,200	1-4		
	30	GD16	-	-	-	7,590 ± 4,170	16,100 ± 10,300	0.5-0.5		
	100		-	-	-	25,200	51,200	0.5-0.5		
	300		-	-	-	62,300 ± 21,900	359,000 ± 131,000	0.5-4		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
Dog										
			Male and female combined							
MTD[d]	25	Day 1	2,020	5,786	1-1	-	-	-		
	25	Day 3	2,405	6,976	1-1	-	-	-		
	100		20,600	71,700	1-1	-	-	-		
	250		72,750	564,149	2-2	-	-	-		
	1,000		82,300	678,824	1-4	-	-	-		
7-day repeat dose[d]	100	Day 1	17,950	43,215	1-1	-	-	-	8338854[b]	4.2.3.2
	100		28,650	86,839	1-1	-	-	-		
	200		17,250	114,084	1-2	-	-	-		
	300		36,900	133,048	1-2	-	-	-		
	1,000		44,450	225,563	1-2	-	-	-		
	100	Day 7	-	-	-	-	-	-		
	100		26,350	120,738	1-1	-	-	-		
	200		67,950	580,732	2-2	-	-	-		
	300		50,100	413,884	1-2	-	-	-		
	1,000		-	-	-	-	-	-		
28-day repeat dose[c]	25	Day 1	3,350 ± 1,130	7,300 ± 3,070	1-1	3,090 ± 2,470	5,450 ± 3,330	1.08-1.08	8348814	4.2.3.2
	50		4,870 ± 2,290	12,300 ± 6,180	1-1.08	7,590 ± 1,000	20,900 ± 5,390	1-1.08		
	100		12,100 ± 2,630	45,100 ± 21,500	1-1.12	8,020 ± 2,760	46,600 ± 25,600	1.1-2		
	25	Day 28	3,550 ± 1,800	8,480 ± 5,370	1-1	3,150 ± 1,210	7,290 ± 2,920	1-1		
	50		5,150 ± 2,870	15,300 ± 7,710	1-1	9,380 ± 996	30,300 ± 4,750	1-1		
	100		-	-	-	-	-	-		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
NHP										
Cardiovascular (*in vivo*)[c]	30	Day 1	795 ± 269	2,970 ± 474	2-2	-	-	-	8362593	4.2.1.3
	100		3,290 ± 912	21,800 ± 2,540	2-4	-	-	-		
	300		5,920 ± 6,810	30,700 ± 30,500	2-4	-	-	-		
			Male and female combined						8359719[b]	4.2.3.2
MTD[d]	25	Day 3	2,070	3,630	1-1	-	-	-		
	100		9,440	28,400	2-2	-	-	-		
	250		8,860	50,100	1-6	-	-	-		
	500		13,600	86,400	2-2	-	-	-		
	500 b.i.d[e]		13,400	140,000	8-8	-	-	-		
7-day repeat dose[d]	100	Day 1	8,980	29,200	1-2	-	-	-		
	150 b.i.d[e]		3,220	29,000	7-12	-	-	-		
	300		14,100	60,700	2-2	-	-	-		
	500 b.i.d[e]		14,600	150,000	7-8	-	-	-		
	100	Day 7	12,800	33,800	1-2	-	-	-		
	150 b.i.d[e]		5,060	39,900	7-8	-	-	-		
	300		34,200	148,000	2-2	-	-	-		
	500 b.i.d[e]		36,700	354,000	7-7	-	-	-		
7-day bridging[c]	50	Day 1	1,720 ± 984	3,600 ± 840	1-1	960 ± 403	3,520 ± 350	1-1	8391044	4.2.3.2
	100		2,350 ± 689	5,790 ± 2,140	1-1	1,800 ± 331	5,310 ± 1,880	1-2		
	50	Day 7	1,880 ± 794	5,260 ± 1,980	1-1	1,860 ± 1,680	5,080 ± 2,670	1-1		
	100		5,490 ± 1,380	25,300 ± 8,490	1-4	5,100 ± 2,700	17,800 ± 6,250	1-2		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
35-day repeat dose[c]	50	Day 1	1,760 ± 678	7,120 ± 2,520	1-2	2,540 ± 503	7,070 ± 1,240	1-2	8365930	4.2.3.2
	100		6,010 ± 1,020	28,700 ± 7,580	1-4	3,870 ± 2,650	16,800 ± 5,940	1-2		
	300		11,500 ± 4,810	70,100 ± 40,400	1-6	14,500 ± 1,690	73,600 ± 36,500	2-6		
	500		22,100 ± 13,100	113,000 ± 68,900	2-6	12,000 ± 1,760	67,600 ± 27,200	2-4		
	50	Week 5	2,310 ± 1,220	8,700 ± 4,380	1-2	3,280 ± 1,100	7,610 ± 2,090	1-1		
	100		7,720 ± 2,170	29,800 ± 3,100	2-2	6,740 ± 6,810	21,600 ± 18,500	1-4		
	300		-	-	-	-	-	-		
	500		-	-	-	-	-	-		
13-week repeat-dose, daily dosing[c]	10	Day 1	648 ± 448	1,100 ± 503	0.5-0.5	742 ± 696	1,290 ± 557	0.5-0.5	8382423	4.2.3.2
	25		1,120 ± 616	2,690 ± 1,150	1-2	1,190 ± 1,270	2,980 ± 1,070	0.5-1		
	50		1,220 ± 540	6,020 ± 1,310	0.5-6	1,220 ± 633	6,270 ± 1,830	0.5-4		
	10	Day 22	566 ± 301	1,010 ± 602	0.5-1	780 ± 384	1,350 ± 691	0.5-0.5		
	25		1,470 ± 1,600	3,800 ± 2,210	1-1	1,430 ± 755	2,810 ± 684	0.5-1		
	50		1,520 ± 831	6,130 ± 2,240	1-2	1,670 ± 1,310	5,400 ± 2,180	1-2		
	10	Day 85	395 ± 105	968 ± 261	0.5-1	1,090 ± 63.5	1,550 ± 511	0.5-1		
	25		836 ± 505	2,610 ± 1,040	1-1	931 ± 78.1	2,620 ± 257	0.5-1		
	50		2,160 ± 1,460	7,390 ± 3,410	0.5-2	2,080 ± 2,090	6,630 ± 3,160	1-1		
13-week repeat-dose, intermittent dosing (Monday and Friday)[c]	50	Day 1	635 ± 168	5,340 ± 294	0.5-2	1,510 ± 638	5,570 ± 739	1-2	8420897	4.2.3.2
	100		2,040 ± 676	7,760 ± 1,940	2-2	3,820 ± 4,040	13,500 ± 9,980	1-2		
	200		2,200 ± 699	11,900 ± 3120	1-4	4,960 ± 3,870	26,400 ± 31,500	1-4		
	300		9,470 ± 9,350	30,300 ± 20,600	1-2	2,960 ± 1,130	11,100 ± 3,540	1-2		
	50	Week 13	1,430 ± 438	4,520 ± 1,340	0.5-2	1,350	6,250	2-2		
	100		4,520 ± 4,710	15,500 ± 13,200	2-2	2,440 ± 1,940	8,090 ± 4,210	1-4		
	200		5,820 ± 3,070	26,400 ± 7,320	1-6	6,590 ± 6,210	24,200 ± 22,900	1-4		
	300		7,290 ± 1,770	38,400 ± 11,700	2-6	2,700 ± 1,290	15,300 ± 8,220	1-4		

Type of Study	Dose (mg/kg/day)	Time Point	Toxicokinetic Parameter						Study Number	Location in eCTD (Module)
			Male			Female				
			C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (h•ng/mL)	T_{max} (h)		
26-week repeat-dose, intermittent dosing (Monday and Friday)[c]	15	Day 1	783 ± 171	1,310 ± 308	0.5-0.5	1,650 ± 1,300	2,250 ± 1,080	0.5-1	20286942[b]	4.2.3.2
	50		2,820 ± 1,300	7,180 ± 3,650	0.5-1	1,810 ± 724	6,100 ± 1,770	0.5-1		
	150		3,210 ± 2,690	17,600 ± 15,000	2-4	2,870 ± 1,500	10,300 ± 3,540	1-2		
	300		7,440 ± 3,840	36,600 ± 18,400	0.5-4	7,460 ± 2,560	32,800 ± 17,200	2-2		
	15	Day 85	379 ± 334	1,080 ± 624	0.5-2	1,770 ± 486	2,960 ± 1,010	0.5-0.5		
	50		1,500 ± 351	5,570 ± 1,740	0.5-1	3,450 ± 2,330	7,260 ± 2,470	0.5-1		
	150		4,490 ± 3,100	32,100 ± 24,800	1-6	4,110 ± 2,700	23,600 ± 20,200	1-2		
	300		6,280 ± 2,670	47,600 ± 9,720	1-4	12,800 ± 11,000	50,100 ± 23,000	1-2		
	15	Day 176	224 ± 89.9	866 ± 333	0.5-1	1,680 ± 92.9	2,480 ± 441	0.5-1		
	50		1,360 ± 527	5,620 ± 1,790	1-2	3,540 ± 622	7,450 ± 3,450	0.5-2		
	150		5,280 ± 2,600	31,700 ± 11,500	1-6	2,690 ± 1,280	13,000 ± 2,880	2-2		
	300		11,000 ± 6,080	48,600 ± 16,800	2-6	8,400 ± 3,360	36,200 ± 21,500	2-2		

[a] Composite TK sampling profile
[b] For these studies AUC_{Tlast} (h•ng/mL) is quoted
[c] Results shown as mean ± SD; T_{max} as range
[d] Results shown as mean; T_{max} as range
[e] b.i.d. dose groups received their second dose at 6 hours after the first

2.6.7.4 毒性試験：原薬一覧

Batch Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities[b]	Study Number	Type of Study	Location in eCTD (Module)
Repeat Dose Studies (including supporting tolerability and toxicokinetic studies)					
386-68-F and 427-17	>95[c]	None specified	8336506	MTD followed by a 7-day FD toxicity study in rats	4.2.3.2
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8391045	7-day toxicity bridging study in rats	4.2.3.2
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8348815	28-day toxicity study followed by a 4-week recovery period (with micronucleus assessment) in rats	4.2.3.2
CS16-008A-1801	99.5	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w	8401650	13-week toxicity study followed by a 4-week recovery period in rats	4.2.3.2
CS16-008A-1801 CS16-008A-1604	99.5 99.7	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w PPP758 desfluoro 0.09% w/w PPP7584 0.03% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8418576	26-week toxicity study in rats	4.2.3.2

Batch Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities[b]	Study Number	Type of Study	Location in eCTD (Module)
409-13-2	>95[c]	None specified	8338854	MTD followed by a 7-day FD toxicity study in dogs	4.2.3.2
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8348814	28-day toxicity study followed by a 4-week recovery period in dogs	4.2.3.2
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8359719	MTD followed by a 7-day FD toxicity study in NHPs	4.2.3.2
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8391044	7-day toxicity bridging study in NHPs	4.2.3.2
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8365930	35-day toxicity study followed by a 4-week recovery period in NHPs	4.2.3.2
CS16-008A-1801	99.5	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w	8382423	13-week toxicity study with a 4-week recovery period in NHPs	4.2.3.2

Batch Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities[b]	Study Number	Type of Study	Location in eCTD (Module)
A1911A0140	99.8	PPP758 desfluoro 0.1% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w	8420897	13-week intermittent toxicity study with a 4-week recovery period in NHPs	4.2.3.2
A2005A0092	99.8	PPP758 desfluoro 0.11% w/w PPP7584 0.09% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w	20286942	26-week intermittent toxicity study with an 8-week recovery period in NHPs	4.2.3.2
Genotoxicity Studies					
386-68-F	>95[c]	None specified	8336497	*In vitro* bacterial reverse mutation assay using a microsuspension/pre-incubation modified assay	4.2.3.3.1
CS16-008A-1601	99.6	PPP758 desfluoro 0.10% w/w PPP758 desmethyl 1 0.04% w/w PPP7584 0.13% w/w PPP758 regioisomer 1 0.04% w/w	8348812	*In vitro* bacterial reverse mutation assay	4.2.3.3.1
CS16-008A-1601	99.6	PPP758 desfluoro 0.10% w/w PPP758 desmethyl 1 0.04% w/w PPP7584 0.13% w/w PPP758 regioisomer 1 0.04% w/w	8348813	*In vitro* L5178Y genetic mutation assay at the *tk* locus	4.2.3.3.1
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	8348815	*In vivo* bone marrow micronucleus assessment	4.2.3.3.2

Batch Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities[b]	Study Number	Type of Study	Location in eCTD (Module)
Carcinogenicity Studies					
CS16-008A-1801	99.6	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w	20196412	10-day and 28-day range finder toxicity study in wild type CByB6F1/Tg(HRAS)2Jic mice	4.2.3.4.1
A2005A0058	99.8	PPP758 desfluoro 0.19% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w	20235986	26-week carcinogenicity study in CbyB6F1/Tg rasH2 hemizygous mice	4.2.3.4.1
A1911A0140	99.8	PPP758 desfluoro 0.1% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w	JAM0043	13-week toxicity study in rats	4.2.3.4
A2005A0058 A1911A0140	99.8 99.8	PPP758 desfluoro 0.19% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w PPP758 desfluoro 0.1% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w	JAM0025	104-week carcinogenicity study in rats	4.2.3.4
Reproductive Toxicity Studies (including supporting tolerability and toxicokinetic studies)					
Fertility and Early Embryonic Development					
CS16-008A-1801	99.5	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w	JAM0012	Pivotal combined fertility and early embryonic development in rats	4.2.3.5
Embryo-Fetal Development					
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	JAM0005	Embryo-fetal development range finder study in rats (dosing from Day 6 to Day 17 of gestation)	4.2.3.5

Batch Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities[b]	Study Number	Type of Study	Location in eCTD (Module)
CS16-008A-1801	99.5	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w	JAM0013	Pivotal embryo-fetal development study in rats (dosing from Day 6 to Day 17 of gestation)	4.2.3.5
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	JAM0003	Non-pregnant rabbit 7-day tolerability study	4.2.3.5
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	JAM0011	Non-pregnant rabbit formulation bridging study	4.2.3.5
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	JAM0004	Embryo-fetal development range finder study in rabbits (dosing from Day 6 to Day 18 of gestation)	4.2.3.5
CS16-008A-1801	99.5	PPP758 desfluoro 0.07% w/w PPP7584 0.04% w/w PPP758 regioisomer 1 0.06% w/w	JAM0014	Pivotal embryo-fetal development study in rabbits (dosing from Day 6 to Day 18 of gestation)	4.2.3.5
A1911A0140	99.8	PPP758 desfluoro 0.1% w/w PPP758 regioisomer 1 0.03% w/w	JAM0060	Pivotal pre- and postnatal development study in rats	4.2.3.5

Batch Number	Purity (%)[a]	Specified Impurities[b]	Study Number	Type of Study	Location in eCTD (Module)
Juvenile Studies					
CS16-008A-1603	99.4	PPP758 desfluoro 0.15% w/w PPP758 desmethyl 1 0.06% w/w PPP7584 0.11% w/w PPP758 regioisomer 1 0.07% w/w	JAM0010	Dose range-finding toxicity study in juvenile rats	4.2.3.5

Reported results for CS16-008A-1601, CS16-008A-1603, CS16-008A-1801 are 2022 analysis of batches using current method to provide % w/w content by HPLC
[a] Results for purity are 100- sum of impurity content
[b] Named impurity content listed only when value ≥0.03% w/w
[c] Results for 386-68-F, 427-17 and 409-13-2 are by ^{1}H NMR

2.6.7.5 単回投与毒性試験

単回経口投与による急性毒性試験は ICH M3(R2)ガイドラインに従うと不要であるため実施していなかった。急性毒性の可能性については、予備的な最大耐量（MTD）試験及び GLP 適用下に実施された反復投与毒性試験においてラット及び NHP を用いて評価した。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：ピボタルな試験以外の試験

Species, strain	Method of Administration (vehicle/ formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Sex and No. per Group	NOAEL (mg/kg /day)	Noteworthy Findings	Study Number	Location in eCTD (Module)
Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage) Sebetralstat in 20% TPGS	MTD and up to 7 days FD	25, 100, 250, 1,000 mg/kg/day in MTD phase; 0, 350, 1,000 mg/kg/day in FD phase (7-days)	4M in the MTD phase; 3M and 3F in the FD phase	NA	最大 1,000 mg/kg/日の用量でセベトラルスタット（以下、「本薬」という）をラットに 1 日 1 回、7 日間投与した場合、忍容性は良好で、計画外の死亡は認められなかった。350 及び 1,000 mg/kg/日において、肝臓、腎臓及び副腎に微小な／わずかな顕微鏡的変化が認められた。このような変化は雄ラットに特異的であるか（腎臓のヒアリン液滴）、本来可逆的であるとみなされたため、1,000 mg/kg/日はより長期の試験で高用量として許容できると考えられた。	8336506	4.2.3.2
Rat Crl:WI(Han)	Oral (gavage) Sebetralstat in 0.5% HPMC	7 days	100, 300 mg/kg/day	5M and 5F toxicity Individual toxicokinetics	300	臨床所見又は投与後所見、体重、摂餌量、臨床生化学パラメータ、器官重量、肉眼的又は顕微鏡的所見に対する有害作用は認められなかった。口をこする動作が 300 mg/kg/日を投与した雄及び 100 又は 300 mg/kg/日を投与した雌で認められた（本薬投与に関連するとみなされたが、生体異物を強制経口投与された動物で一般に認められる所見である）。100 又は 300 mg/kg/日を投与した雄でコレステロール高値が認められた。これらの所見は、20% TPGS を溶媒としてより高い用量（300 mg/kg/日以上）を用いたラット 28 日反復投与毒性試験でも認められた（8348815 試験）。	8391045	4.2.3.2

Species, strain	Method of Administration (vehicle/ formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Sex and No. per Group	NOAEL (mg/kg /day)	Noteworthy Findings	Study Number	Location in eCTD (Module)
Dog, Beagle	Oral (gavage) Sebetralstat in 20% TPGS	MTD and up to 7 days FD	25, 100, 250, 1,000 mg/kg/day in MTD phase; 0, 100, 200, 300, 1,000 mg/kg/day in FD phase (7-days)	1M and 1F	NA	200 mg/kg/日以上の固定用量フェーズの所見として、一過性の振戦、嘔吐、行動抑制、嗜眠、体重減少、摂餌量減少が認められたことから、200 mg/kg/日以上の用量はイヌの最大耐量を超えるとみなされた。生化学的又は顕微鏡的な病的変化や器官毒性は認められなかったことから、投与後所見と忍容性に基づいて、100 mg/kg/日の用量は今後の反復投与試験に使用する用量として適しているとみなされた。	8338854	4.2.3.2
NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage) Sebetralstat in 20% TPGS	MTD and up to 7 days FD	25, 100, 250, 500, 1,000 mg/kg/day in MTD phase; 0, 100, 300, 1,000 mg/kg/day in FD phase (7-days)	1M and 1F	100	最大耐量フェーズでは本薬は良好な忍容性を示したが、1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）では凝固時間延長が認められた。7 日間固定用量フェーズでは、本薬は 150 mg/kg 1 日 2 回及び 300 mg/kg/日において一般に生存期間中良好な忍容性を示した。しかし、これらの用量での 1 日 1 回強制経口投与により肝毒性が生じた。本薬は 100 mg/kg/日の 7 日間投与で良好な忍容性を示したが、この用量で肝臓において肝酵素及びビリルビンの変化並びに肝細胞空胞化が認められた。100 mg/kg/日におけるこれらの肝臓所見のいずれも有害とはみなされなかった。固定用量フェーズでは、1,000 mg/kg/日（500 mg/kg を 1 日 2 回）において凝固時間延長が認められた。	8359719	4.2.3.2

Species, strain	Method of Administration (vehicle/ formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Sex and No. per Group	NOAEL (mg/kg /day)	Noteworthy Findings	Study Number	Location in eCTD (Module)
NHP, cynomolgus monkey	Oral (gavage) Sebetralstat in 0.5% HPMC	7 days	50, 100 mg/kg/day	3M and 3F	100	50 又は 100 mg/kg/日の本薬を非ヒト霊長類に 7 日間投与した場合、忍容性は良好で、有害所見は認められなかった。 全ての動物でトリグリセリド値上昇が認められたが、非有害事象とみなされた。 100 mg/kg/日を投与した後、雌雄の肝臓できわめて軽微な散発性の肝細胞空胞化が記録され（雄 3 匹中 1 匹、雌 3 匹中 2 匹）、50 mg/kg/日を投与した雌でもこの所見が認められた（3 匹中 1 匹）。これらの所見は非有害事象とみなされた。	8391044	4.2.3.2

NA: not applicable

2.6.7.7 反復投与毒性試験：ピボタルな試験

2.6.7.7.A		
Report title: KVD123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Duration of dosing:** 28 days	**Study No.** 8348815 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.2
Initial age: 6-7 weeks old	**Duration of post-dose:** 4 weeks	
Date of first dose: 19 October 2016	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 20% D α Tocopherol polyethylene glycol 1,000 succinate (TPGS) in purified water	**GLP compliant:** Yes
Special Features: Includes bone marrow micronucleus assessment		
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/day		

2.6.7.7.A KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348815)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**		**1,000**	
Number of animals: Toxicity (+Recovery)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	10(+5)	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Toxicokinetics C_{max} ng/mL										
Day 1	-	-	4,140	7,040	10,900	33,100	47,200	50,500	36,200	107,000
Day 28	-	-	8,560	8,530	32,600	51,100	161,000	130,000	203,000	235,000
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL										
Day 1	-	-	11,600	36,900	52,700	234,000	344,000	630,000	718,000	1,650,000
Day 28	-	-	13,800	34,700	131,000	255,000	900,000	829,000	2,250,000	2,610,000
Died or Sacrificed Moribund	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight change *g - D1-28 (M); D1-29 (F)*	119.0 ± 16.79 (132.9 ± 18.09)	50.0 ± 8.33 (61.6 ± 7.70)	115.1 ± 8.55	57.3 ± 8.46	128.3 ± 14.25	59.0 ± 4.33	105.1 ± 13.45	66.6 ± 9.22***	105.1 ± 23.14 (114.1 ± 19.97)	74.9 ± 12.12*** (86.4 ± 6.73) ***
Recovery D 1-28	183.8 ± 22.96	83.4 ± 18.75	-	-	-	-	-	-	158.6 ± 17.62	80.2 ± 9.98
Food consumption (mean, g/animal/day) *D1-28 (M); D1-29 (F)*	19.6 ± 0.90 (21.7)	14.4 ± 1.57 (16.7)	21.4 ± 0.27	14.4 ± 0.53	21.0 ± 1.03	14.8 ± 0.92	20.1 ± 0.36	14.7 ± 0.21	22.2 ± 1.39 (18.8)	16.3 ± 0.53 (14.3)
Water consumption (g/animal Day 20-29)	164.3	129.5	173.6	127.3	168.6	141.1	191.1	175.9	282.3	241.8
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related observations									

2.6.7.7.A KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348815)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**		**1,000**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity (+Recovery)	**10(+5)**	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Post-dose observations										
Mouth rubbing incidence	0	0	10	10	10	10	10	10	15	15
Salivation incidence	0	0	0	6	3	6	6	7	4	5
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related changes									
Hematology										
Hemoglobin g/dL Day 23/24	15.5 ± 0.69	15.4 ± 0.26	16.0 ± 0.49	16.1 ± 0.41***	15.8 ± 0.58	15.8 ± 0.35	16.1 ± 0.56	15.4 ± 0.28	14.2 ± 1.06***	13.5 ± 0.59***
Recovery Day 24	15.9 ± 0.50	15.5 ± 0.52	-	-	-	-	-	-	16.0 ± 0.49	15.8 ± 0.25
Red blood cells 10^{12}/L Day 23/24	8.37 ± 0.393	8.23 ± 0.341	8.55 ± 0.225	8.53 ± 0.310	8.48 ± 0.315	8.33 ± 0.236	8.66 ± 0.298	8.44 ± 0.268	7.75 ± 0.682**	7.38± 0.570***
Recovery Day 24	9.14 ± 0.226	8.87 ± 0.252	-	-	-	-	-	-	9.04 ± 0.463	8.61 ± 0.388
Packed cell volume % Day 23/24	49.3 ± 1.99	46.5 ± 1.35	50.0 ± 1.95	48.2 ± 1.28*	50.3 ± 1.76	47.2 ± 1.01	50.2 ± 1.70	46.8 ± 0.97	44.8 ± 2.76***	41.7 ± 1.62***
Recovery Day 24	48.6 ± 1.20	48.0 ± 1.38	-	-	-	-	-	-	49.7 ± 1.90	48.1 ± 1.38
Reticulocytes % Day 23/24	2.9 ± 0.51	2.7 ± 0.51	2.6 ± 0.38	2.8 ± 0.48	2.9 ± 0.24	2.9 ± 0.46	2.8 ± 0.34	3.4 ± 0.47**	5.6 ± 2.15*	8.5 ± 1.99***
Recovery Day 24	2.3 ± 0.19	2.4 ± 0.44	-	-	-	-	-	-	1.9 ± 0.45	1.4 ± 0.55*
Absolute reticulocytes 10^9/L Day 23/24	237.6 ± 40.17	220.4 ± 46.90	225.4 ± 32.79	235.3 ± 44.50	240.0 ± 23.57	240.7 ± 38.22	244.0 ± 26.13	288.8 ± 40.67**	421.1 ± 132.25**	622.6 ± 103.80***
Recovery Day 24	207.9 ± 16.63	212.2 ± 40.86	-	-	-	-	-	-	173.3 ± 34.64	118.2 ± 47.75*
Red cell distribution width % Day 23/24	10.9 ± 0.27	10.6 ± 0.58	11.3 ± 0.52	10.5 ± 0.63	11.2 ± 0.48	10.1 ± 0.25	11.3 ± 0.86	11.2 ± 0.54*	14.7 ± 2.14***	16.1 ± 1.38 ***
Recovery Day 24	11.6 ± 0.44	10.6 ± 0.59							11.0 ± 0.55	10.2 ± 0.62
Hb distribution width g/dL Day 23/24	2.03 ± 0.142	2.03 ± 0.101	2.19 ± 0.199	2.01 ± 0.119	2.04 ± 0.087	2.05 ± 0.139	2.25 ± 0.198**	2.25 ± 0.075***	3.16 ± 0.303***	3.50 ± 0.419***
Recovery Day 24	2.61 ± 0.146	1.97 ± 0.068	-	-	-	-	-	-	2.21 ± 0.211**	2.25 ± 0.192*
White blood cells 10^9/L Day 23/24	6.7 ± 1.77	6.1 ± 1.32	7.4 ± 1.26	5.5 ± 1.88	7.6 ± 1.87	6.8 ± 1.30	7.5 ± 2.23	7.4 ± 1.96	12.4 ± 3.34***	9.8 ± 1.97***
Recovery Day 24	7.4 ± 2.84	5.7± 0.57	-	-	-	-	-	-	6.0 ± 0.41	5.6 ± 1.79
Neutrophils 10^9/L Day 23/24	1.08 ± 0.216	0.90 ± 0.293	1.22 ± 0.309	0.85 ± 0.179	1.27 ± 0.362	1.00 ± 0.323	1.41 ± 0.389	1.08 ± 0.367	1.22 ± 0.379	1.29 ± 0.474
Recovery Day 24	1.27 ± 0.533	0.95 ± 0.314	-	-	-	-	-	-	0.91 ± 0.189	0.71 ± 0.234
Lymphocytes 10^9/L Day 23/24	5.34 ± 1.624	4.90 ± 1.170	5.84 ± 1.021	4.41 ± 1.721	6.02 ± 1.631	5.47 ± 1.088	5.78 ± 1.909	5.94 ± 1.578	10.71 ± 3.205***	8.11 ± 1.560***
Recovery Day 24	5.87 ± 2,397	4.54 ± 0.593	-	-	-	-	-	-	4.87 ± 0.415	4.63 ± 1.660
Fibrinogen g/L Day 23/24	1.38 ± 0.047	1.26 ± 0.081	1.42 ± 0.107	1.26 ± 0.119	1.36 ± 0.065	1.28 ± 0.082	1.36 ± 0.079	1.32 ± 0.060	1.52 ± 0.149*	1.38* ± 0.072
Recovery Day 24	1.26 ± 0.089	1.25 ± 0.046	-	-	-	-	-	-	1.43 ± 0.112*	1.34 ± 0.091

2.6.7.7.A KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348815)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**		**1,000**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity (+Recovery)	**10(+5)**	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Clinical chemistry										
Cholesterol mmol/L Day 23/24	1.5 ± 0.27	1.2 ± 0.26	1.6 ± 0.34	1.3 ± 0.22	1.8 ± 0.24	1.5 ± 0.42	2.0 ± 0.21**	1.9 ± 0.43***	2.8 ± 0.36***	2.7 ± 0.33***
Recovery Day 24	1.5 ± 0.38	1.2 ± 0.22	-	-	-	-	-	-	1.8 ± 0.27	1.6 ± 0.50
Total protein g/L Day 23/24	67 ± 1.2	69 ± 2.2	68 ± 1.4	68 ± 3.5	67 ± 2.0	67 ± 2.8	66 ± 2.4	66 ± 2.3*	59 ± 2.0***	59 ± 2.3***
Recovery Day 24	68 ± 2.6	74 ± 6.1	-	-	-	-	-	-	72 ± 3.0*	75 ± 1.7
Albumin g/L Day 23/24	46 ± 1.5	48 ± 2.2	47 ± 1.9	46 ± 3.0	46 ± 2.1	47 ± 2.3	47 ± 2.5	45 ± 1.5*	43 ± 1.4**	41 ± 2.2***
Recovery Day 24	44 ± 2.2	50 ± 5.0	-	-	-	-	-	-	45 ± 1.9	48 ± 1.8
Globulin g/L Day 23/24	21 ± 1.1	21 ± 2.2	21 ± 1.8	22 ± 2.0	21 ± 2.1	21 ± 1.5	20 ± 2.3	21 ± 1.6	17 ± 2.0***	19 ± 2.3
Recovery Day 24	24 ± 2.2	24 ± 1.1	-	-	-	-	-	-	27 ± 2.1	28 ± 1.8
Potassium mmol/L Day 23/24	4.2 ± 0.32	4.0 ± 0.37	4.2 ± 0.58	4.0 ± 0.27	4.3 ± 0.31	4.0 ± 0.46	3.3 ± 0.19***	3.2 ± 0.28***	2.9 ± 0.36***	2.7 ± 0.23***
Recovery Day 24	4.0 ± 0.21	3.8 ± 0.15	-	-	-	-	-	-	3.9 ± 0.13	3.6 ± 0.51
Calcium mmol/L Day 23/24	2.81 ± 0.044	2.64 ± 0.065	2.81 ± 0.035	2.59 ± 0.049	2.79 ± 0.036	2.64 ± 0.067	2.78 ± 0.059	2.58 ± 0.055	2.63 ± 0.048***	2.50 ± 0.098***
Recovery Day 24	2.69 ±0.014	2.76 ± 0.076	-	-	-	-	-	-	2.75 ± 0.044*	2.67 ± 0.049
Phosphate mmol/L Day 23/24	2.1 ± 0.16	1.7 ± 0.17	2.1 ± 0.29	1.6 ± 0.18	2.1 ± 0.23	1.8 ± 0.25	2.2 ± 0.20	1.9 ± 0.16	2.7 ± 0.28***	2.3 ± 0.21***
Recovery Day 24	2.1 ± 0.11	1.5 ± 0.27	-	-	-	-	-	-	2.0 ± 0.08	1.2 ± 0.19
Urinalysis										
Urine volume mL Day 23/24	12.3 ± 6.55	10.3 ± 4.66	16.9 ± 4.75	10.5 ± 6.17	16.2 ± 5.21	15.2 ± 6.73	19.2 ± 7.34	14.5 ± 6.21	19.5 ± 9.81	13.7 ± 4.45
Recovery Day 24	16.7 ± 4.48	15.2 ± 8.55	-	-	-	-	-	-	17.1 ± 7.64	12.0 ± 8.83
Organ weights (%) expressed as ratio difference compared to control										
Liver - body weight ratio(recovery animals)	-	-	0	+3	0	+11*	+3	+22***	+35*** (+18)	+75*** (+23)
% of brain weight	-	-	+1	+4	+3	+16***	-2	+32***	+31*** (+13)	+93*** (+12)
Thyroid/ parathyroid % of body weight	-	-	-2	-3	-14	+8	-1	+19	+19 (+35)	+44** (+56)
% of brain weight	-	-	0	-3	-11	+13	-5	+29	+15 (+30)	+58*** (+41)
Adrenal - % of body weight	-	-	+4	-2	+2	-1	+22**	+7	+44*** (-10)	+32*** (-5)
% of brain weight	-	-	+5	-2	+5	+4	+16*	+17	+40*** (-13)	+45*** (-14)
Kidney - % of body weight	-	-	+6	-1	+6	+5	+6	+17***	+29*** (+11)	+54*** (+23)
% of brain weight	-	-	+7	-1	+9	+9	0	+27***	+26*** (+7)	+69*** (+12)
Ovary - % of body weight	-	-	-	-8	-	-8	-	-2	-	+8 (+13)
% of brain weight	-	-	-	-7	-	-4	-	+6	-	+19* (+1)

2.6.7.7.A KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348815)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**		**1,000**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity (+Recovery)	**10(+5)**	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Spleen - % of body weight	-	-	+1	+10	+1	+13	+2	+30**	+45*** (+13)	+87*** (+15)
% of brain weight	-	-	+2	+11	+4	+18	-3	+41***	+42** (+8)	+106*** (+5)
Heart -body weight ratio	-	-	+2	-4	-1	-5	+2	-2	+13*** (+12)	+11*** (+19)
% of brain weight	-	-	+4	-3	+2	-1	-3	+6	+10* (+8)	+22*** (+7)
Macroscopic pathology										
Adrenals – large	0	0	0	0	0	0	0	1	1 (0)	3 (0)
Pale	0	0	0	0	0	0	5	2	6 (0)	3 (0)
Liver - dark	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0)	4 (1)
Large	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	5 (0)
Mottled	1	0	0	0	0	2	0	1	5 (0)	1 (0)
Pale	1	0	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0 (0)
Spleen – enlarged	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0)	1 (0)
Microscopic pathology	Only findings considered sebetralstat treatment-related are presented									
Liver – centrilobular hypertrophy	0	0	0	0	0	4	0	7	10 (0)	10 (0)
Periportal vacuolation	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (0)	10 (0)
Increased hepatocyte mitoses	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	3 (0)
Adrenal - cortical hypertrophy	0	0	0	0	0	0	10	8	10 (5)	10 (4)
Inflammatory cell foci	0	0	0	0	0	0	2	3	5 (0)	9 (0)
Thyroid – follicular cell hypertrophy	2	1	0	2	1	0	2	2	7 (2)	10 (1)
Pituitary – vacuolation	10	1	10	0	10	2	10	6	10（0）	8（0）
Ovaries – hypertrophy corpora lutea	-	0	-	0	-	0	-	0	-	10 (0)
Interstitial cell vacuolation	-	0	-	0	-	0	-	0	-	10 (0)
Vagina -mucification	-	0	-	0	-	0	-	0	-	6 (0)
Uterus – abnormal diestrus	-	0	-	0	-	0	-	0	-	6 (0)
Salivary glands – degranulation	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (0)	0 (0)
Kidney - loss of hyaline droplets	10 (5)	0	10	0	10	0	6	0	0 (5)	0 (0)
Hypertrophic tubules	0	0	0	0	0	0	0	5	9 (0)	9 (0)
Mammary gland - lobular atrophy	0	0	0	0	0	0	5	0	8 (0)	0 (0)
Spleen -hemopoiesis	2 (1)	3 (1)	2	3	3	8	2	7	7 (0)	10 (0)

Numbers in parentheses are for recovery animals Data are presented as mean ± standard deviation ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.7.B		
Report title: KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Duration of dosing:** 13 weeks (91 days)	**Study No.** 8401650 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.2
Initial age: 6-7 weeks old	**Duration of post-dose:** 4 weeks	
Date of first dose: 1 April 2019	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in purified water	**GLP compliance:** Yes
Special features: NA		
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/day		

2.6.7.7.B KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8401650)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals: Toxicity (+Recovery)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	10(+5)	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	6,090	19,500	25,300	59,100	40,700	46,600
Day 85	-	-	13,800	15,100	48,200	56,500	114,000	53,800
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL								
Day 1	-	-	14,700	68,600	109,000	398,000	270,000	624,000
Day 85	-	-	36,700	44,300	179,000	191,000	896,000	498,000
Died or Sacrificed Moribund[a]	0	2	2	2	1	3	3	1
Body weight change (g) D1-91	228.2 ± 47.56	101.5 ± 12.4	217.1 ± 28.01	84.3 ± 9.81*	235.3 ± 35.96	83.9 ± 10.34*	202.3 ± 32.12	98.7 ± 17.86
D29-57	58.1 ± 14.34	27.0 ± 5.42	54.3 ± 12.09	22.7 ± 4.17	63.3 ± 12.53	19.1 ± 3.7*	48.7 ± 10.62	21.7 ± 6.74*
D57-91	41.7 ± 11.74	17.7 ± 4.97	36.2 ± 6.10	13.1 ± 6.35	42.5 ± 7.95	9.7 ± 6.69	34.1 ± 10.46	14.5 ± 9.49
Recovery D1-28	11.2 ± 4.27	0.8 ± 3.04	-	-	-	-	6.6 ± 6.92	**-9.7 ± 7.45***
Food consumption (mean, g/animal/day) D1-91 (Recovery D1-28)	22.6 ± 1.44 (20.5 ± 0.88)	15.4 ± 0.73 (15.2 ± 0.24)	21.5 ± 3.00	14.7 ± 0.81	22.5 ± 0.95	15.3 ± 0.42	21.1 ± 1.18 (19.1 ± 1.72)	15.6 ± 1.90 (15.3 ± 1.13)

2.6.7.7.B KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8401650)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals: Toxicity (+Recovery)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	10(+5)	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Clinical observations								
Salivation (incidence in recovery phase)	0 (0)	0 (0)	1	0	3	3	6 (0)	6 (0)
Post-dose observations								
Mouth rubbing – incidence	0	0	9	10	9	8	14	15
Salivation - incidence	0	0	2	7	8	7	13	15
Paddling	0	0	0	2	1	3	8	6
Raised hair	0	0	0	0	2	0	8	0
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related changes							
Hematology								
Reticulocytes % Day 88	2.0 ± 0.18	2.6 ± 0.25	2.0 ± 0.29	2.7 ± 0.34	2.0 ± 0.35	3.1 ± 0.51	2.3 ± 0.35*	3.3 ± 0.56*
Recovery Day 25	2.9 ± 0.96	3.3 ± 1.56	-	-	-	-	2.4 ± 0.31	3.5 ± 2.22
Absolute reticulocytes 10^9/L Day 88	180.2 ± 17.22	206.2 ± 21.87	174. 8 ± 22.45	222.3 ± 32.07	190.1 ± 33.30	253.3 ± 32.40*	209.7 ± 27.80*	269.3 ± 43.49*
Recovery Day 25	259.6 ± 62.65	243.5 ± 88.33	-	-	-	-	200.1 ± 25.46	259.7 ± 142.25
Red cell distribution width % Day 88	13.9 ± 3.61	11.1 ± 0.44	12.7 ± 1.09	11.4 ± 0.54	12.1 ± 0.42	11.4 ± 0.43	12.5 ± 0.74	11.7 ± 0.32*
Recovery Day 25	12.6 ± 0.43	11.4 ± 0.53	-	-	-	-	12.2 ± 0.65	11.4 ± 1.16
Mean cell Hb g/dL Day 88	32.4 ± 0.73	32.5 ± 0.57	32.2 ± 0.55	32.4 ± 0.65	31.6 ± 0.37	31.6 ± 0.45*	32.1 ± 0.63	31.5 ± 0.55*
Recovery Day 25	32.8 ± 1.29	33.8 ± 1.11	-	-	-	-	32.6 ± 0.56	33.1 ± 1.76
White blood cells 10^9/L Day 88	5.2 ± 1.18	3.6 ± 0.53	6.2 ± 0.77	4.2 ± 1.83	6.6 ± 1.31*	3.6 ± 0.69	7.2 ± 1.22*	4.7 ± 1.12
Recovery Day 25	5.4 ± 1.00	3.0 ± 1.20	-	-	-	-	6.4 ± 1.15	3.5 ± 0.90
Neutrophils 10^9/L Day 88	0.83 ± 0.210	0.47 ± 0.111	0.74 ± 0.126	0.60 ± 0.283	0.79 ± 0.169	0.57 ± 0.181	0.89 ± 0.273	0.54 ± 0.165
Recovery Day 25	0.89 ± 0.402	0.38 ± 0.129	-	-	-	-	0.85 ± 0.026	0.35 ± 0.049
Lymphocytes 10^9/L Day 88	4.13 ± 1.253	2.93 ± 0.474	5.16 ± 0.735	3.45 ± 1.522	5.56 ± 1.212*	2.91 ± 0.681	6.01 ± 1.175*	3.99 ± 1.016
Recovery Day 25	4.24 ± 0.645	2.44 ± 1.085	-	-	-	-	5.33 ± 1.140	2.96 ± 0.842
Monocytes 10^9/L Day 88	0.06 ± 0.027	0.05 ± 0.011	0.05 ± 0.012	0.05 ± 0.032	0.08 ± 0.031	0.04 ± 0.009	0.09 ± 0.021*	0.05 ± 0.022
Recovery Day 25	0.09 ± 0.024	0.04 ± 0.014	-	-	-	-	0.06 ± 0.022	0.03 ± 0.013
Fibrinogen g/L Day 88	1.61 ± 0.093	1.22 ± 0.077	1.59 ± 0.075	1.15 ± 0.034	1.63 ± 0.098	1.24 ± 0.086	1.62 ± 0.072	1.24 ± 0.100
Recovery Day 25	1.56 ± 0.150	1.24 ± 0.145	-	-	-	-	1.67 ± 0.053	1.25 ± 0.161
Prothrombin time sec Day 88	25.2 ± 0.83	25.3 ± 0.81	24.5 ± 0.90	24.7 ± 1.67	24.0 ± 1.07*	26.0 ± 0.79	24.0 ± 1.01*	25.4 ± 0.73
Recovery Day 25	25.2 ± 1.45	24.0 ± 2.19	-	-	-	-	24.8 ± 2.32	24.5 ± 1.30
Clinical chemistry								
Cholesterol mmol/L Day 88	1.7 ± 0.47	1.6 ± 0.34	2.0 ± 0.28	1.5 ± 0.29	2.1 ± 0.40	1.7 ± 0.53	2.3 ± 0.29*	2.2 ± 0.55*
Recovery Day 25	1.9 ± 0.26	1.7 ± 0.25	-	-	-	-	1.9 ± 0.44	1.6 ± 0.37

2.6.7.7.B KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8401650)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals: Toxicity (+Recovery)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	10(+5)	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Total protein g/L	66 ± 2.7	73 ± 2.4	66 ± 2.2	68 ± 1.9*	66 ± 4.0	67 ± 3.0*	64 ± 2.3	66 ± 4.4*
Recovery Day 25	69 ± 3.0	72 ± 3.9	-	-	-	-	69 ± 1.3	72 ± 2.7
Albumin g/L Day 88	46 ± 2.4	55 ± 2.9	48 ± 1.5	51 ± 2.3*	47 ± 2.7	50 ± 3.5*	47 ± 1.8	50 ± 3.1*
Recovery Day 25	48 ± 0.9	56 ± 2.6	-	-	-	-	49 ± 1.7	55 ± 2.0
Globulin g/L Day 88	19 ± 1.3	18 ± 1.8	18 ± 1.7	17 ± 2.2	19 ± 2.1	17 ± 1.6	17 ± 1.8*	16 ± 2.3
Recovery Day 25	21 ± 2.5	16 ± 1.4	-	-	-	-	21 ± 1.5	17 ± 2.3
Sodium mmol/L Day 88	143 ± 1.2	142 ± 1.1	143 ± 1.3	142 ± 1.6	144 ± 1.1	142 ± 1.4	145 ± 1.3*	143 ± 1.1
Recovery Day 25	144 ± 1.3	141 ± 1.0	-	-	-	-	145 ± 1.3	142 ± 1.7
Potassium mmol/L Day 88	5.1 ± 0.34	4.5 ± 0.19	4.9 ± 0.31	4.5 ± 0.35	5.0 ± 0.42	4.4 ± 0.21	4.6 ± 0.36*	4.0 ± 0.32*
Recovery Day 25	4.7 ± 0.33	4.3 ± 0.13	-	-	-	-	4.8 ± 0.38	4.3 ± 0.41
Calcium mmol/L Day 88	2.60 ± 0.047	2.70 ± 0.063	2.63 ±0.049	2.62 ± 0.033*	2.63 ± 0.076	2.62 ± 0.054*	2.65 ± 0.069	2.64 ± 0.070
Recovery Day 25	2.57 ± 0.041	2.66 ± 0.037	-	-	-	-	2.61 ± 0.042	2.60 ± 0.019*
Phosphate mmol/L Day 88	1.6 ± 0.10	1.5 ± 0.19	1.7 ± 0.17	1.3 ± 0.16	1.7 ± 0.26	1.5 ± 0.26	2.0 ± 0.31*	1.6 ± 0.19
Recovery Day 25	1.7 ± 0.13	1.2 ± 0.19	-	-	-	-	1.7 ± 0.24	1.3 ± 0.23
Urinalysis								
Urine volume mL Day 89	16.6 ± 5.73	8.6 ± 5.80	18.2 ± 7.50	10.5 ± 5.10	22.9 ± 8.17	16.9 ± 9.62	23.9 ± 12.25	16.7 ± 7.72
Recovery Day 26	14.9 ± 4.07	10.7 ± 6.82	-	-	-	-	9.1 ± 3.27	10.3 ± 3.90
Organ weights (%) - expressed as % difference compared to control								
Liver - body weight ratio	-	-	2	1	8*	5	11* (0)	30* (13*)
Liver - brain weight ratio	-	-	-2	-8	11	-1	5 (-7)	19* (16*)
Thyroid/parathyroid - body weight ratio	-	-	4	12	3	4	25* (14)	7 (-5)
Thyroid/parathyroid - brain weight ratio	-	-	0	2	5	-2	18 (6)	-3 (-3)
Adrenal - body weight ratio	-	-	4	3	14	-1	59* (-5)	14 (5)
Adrenal brain weight ratio	-	-	-1	-6	17	-6	51* (-11)	4 (8)

2.6.7.7.B KV123900: 13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8401650)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals: Toxicity (+Recovery)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	10(+5)	**10(+5)**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10(+5)**	**10(+5)**
Macroscopic pathology[b]								
Adrenals – large	0/10 0/3 (0/5)	0/9 0/3 (0/4)	0/9 0/5	0/9 0/5	0/9 0/6	1/8 0/5	3/9 2/5 (0/4)	0/10 1/5 (0/5)
Adrenals – pale	0/10 0/3 (0/5)	0/9 0/3	0/9 0/5	0/9 0/5	0/9 0/6	0/8 1/5	5/9 5/5 (0/4)	6/10 3/5 (0/5)
Adrenals – small	0/10 0/3 (1/5)	0/9 0/3 (0/4)	3/9 0/5	0/9 0/5	0/9 1/6	0/8 0/5	0/9 0/5 (0/4)	0/10 0/5 (0/5)
Thyroid – enlarged	0/10 0/3 (1/5)	0/9 0/3 (0/4)	1/9 0/5	0/9 0/5	0/9 0/6	0/8 0/5	3/9 2/5 (0/4)	0/10 0/5 (0/5)
Microscopic pathology[b]	Only findings considered sebetralstat treatment-related are presented							
Liver – centrilobular hypertrophy – minimal	0/10 0/3 (0/5)	0/9 0/3 (0/4)	0/9 0/5	0/9 0/5	0/9 0/6	0/8 0/5	0/9 0/5 (0/4)	7/10 3/5 (0/5)
Adrenal – cortical vacuolation – minimal or slight	0/10 0/3 (0/5)	0/9 0/3 (0/4)	0/9 0/5	0/9 0/5	3/9 1/5	0/8 0/5	9/9 5/5 (1/4)	9/10 4/5 (0/5)
Ovaries – Interstitial cell vacuolation- minimal or slight	-	0/9 0/3 (0/4)	-	0/9 0/5	-	0/8 0/5	-	9/10 2/5 (1/5)
Kidney – accumulation of hyaline droplets – not present	0/10 0/3 (0/5)	9/9 3/3 (4/4)	0/9 0/5	9/9 5/5	0/9 0/6	8/8 5/5	0/9 0/5 (0/4)	10/10 5/5 (5/5)
- minimal or slight	6/10 0/3 (2/5)	0/9 0/3 (0/4)	6/19 2/5	0/9 0/5	7/9 4/6	0/8 0/5	9/9 5/5 (2/4)	0/10 0/5 (0/5)
moderate	4/10 3/3 (3/5)	0/9 0/3 (0/4)	3/9 3/5	0/10 0/5	2/9 2/6	0/8 0/5	0/9 0/5 (2/4)	0/10 0/5 (0/5)

NA: not applicable
Numbers in parentheses are for recovery animals
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] All unscheduled deaths during the dosing phase were procedural related or incidental and not related to administration of sebetralstat
[b] Toxicokinetic animals were also examined macroscopically and microscopically, and these figures are given separately to the main study animals
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.7.C		
Report title: KVD123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Duration of dosing:** 26 weeks	**Study No.** 8418576
		Location in eCTD: Module 4.2.3.2
Initial age: 6-7 weeks	**Duration of post-dose:** NA	
Date of first dose: 4 February 2020	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in purified water	**GLP compliance:** Yes
Special features: Hormone analysis animals also included (12/sex/group) but samples were not analyzed		
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/day		

2.6.7.7.C KVD123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat (Study No. 8418576)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	4,050	10,400	11,100	29,600	23,400	54,400
Day 177	-	-	10,100	16,400	78,600	78,700	94,200	106,000
AUC_{0-24} h•ng/mL								
Day 1	-	-	9,240	27,000	50,600	182,000	168,000	547,000
Day 177	-	-	24,800	48,300	427,000	386,000	942,000	1,030,000
			MF combined		**MF combined**		**MF combined**	
C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	6,120		20,300		37,300	
Day 177	-	-	13,200		78,700		96,400	
AUC_{0-24} h•ng/mL								
Day 1	-	-	18,100		116,000		358,000	
Day 177	-	-	36,600		407,000		983,000	
Died or Sacrificed Moribund	1 +1[a]	0	1	0	0	0	0	1[a]
Body weight g terminal	490.1 ± 24.50	264.5 ± 37.90	527.9 ± 58.99	269.8 ± 21.16	495.5 ± 49.50	259.7 ± 20.27	475.4 ± 45.41	273.2 ± 27.96
Body weight *(g - change D1-182)*	313.9 ± 23.18	125.8 ± 22.74	332.6 ± 50.08	126.3 ± 17.55	309.0 ± 45.30	119.2 ± 19.40	283.8 ± 45.97	130.2 ± 21.69
Day 1-29	138.6 ± 12.26	56.8 ± 7.70	139.0 ± 15.66	57.7 ± 5.54	135.0 ± 13.53	60.5 ± 11.75	131.1 ± 18.50	69.7 ± 9.53*
Day 29-57	62.6 ± 9.17	26.6 ± 5.90	67.7 ± 13.33	26.3 ± 4.93	61.0 ± 11.53	19.8 ± 6.14*	48.9 ± 11.27*	21.5 ± 10.09
Day 57-92	46.0 ± 7.71	17.6 ± 6.09	48.7 ± 10.50	15.4 ± 5.62	39.4 ± 10.17	17.7 ± 5.85	32.5 ± 10.83*	15.4 ± 5.17
Day 92-182	66.7 ± 9.80	24.7 ± 15.93	77.8 ± 24.87	27.0 ± 13.22	73.6 ± 19.71	21.2 ± 8.09	71.3 ± 14.53	23.5 ± 11.54
Food consumption	No differences in sebetralstat treated groups compared to controls							
Water consumption	22.4 ± 3.51	18.4 ± 2.39	22.7 ± 1.97	18.7 ± 1.17	22.1 ± 1.41	21.3 ± 1.04	24.0 ± 0.80	22.5 ± 2.32

2.6.7.7.C KVD123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat (Study No. 8418576)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
g/animal/day Day 1-180								
Clinical observations								
Salivation mild or moderate	0	0	0	0	9	10	8	7
Pale teeth	0	0	0	0	0	0	0	2
Post-dose observations								
Salivation – mild or moderate incidence	0	0	7	0	11	4	12	13
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related changes							
Hematology								
Reticulocytes % Week 13	2.2 ± 0.28	2.7 ± 0.36	2.5 ± 0.30	2.7 ± 0.20	2.4 ± 0.21	2.8 ± 0.43	2.7 ± 0.36*	3.3 ± 0.43*
Absolute reticulocytes 10^9/L Week 13	193.4 ± 20.50	209.6 ± 32.42	217.1 ± 28.41	212.5 ± 14.84	200.0 ± 16.56	211.9 ± 35.68	231.1 ± 29.99*	253.4 ± 31.70*
Red cell distribution width % Week 13	12.7 ± 0.45	11.2 ± 0.44	12.7 ± 0.42	11.1 ± 0.26	12.5 ± 0.41	11.3 ± 0.22	12.9 ± 0.59	12.2 ± 0.44*
Week 26	12.2 ± 0.32	11.0 ± 0.35	12.3 ± 0.47	10.9 ± 0.22	12.1 ± 0.36	11.0 ± 0.21	12.5 ± 0.52	11.8 ± 0.33*
White blood cells 10^9/L Week 13	6.0 ± 1.08	4.0 ± 0.82	5.9 ± 1.07	3.9 ± 0.72	6.5 ± 1.47	4.0 ± 0.51	6.9 ± 1.19	5.3 ± 1.35*
Week 26	4.6 ± 0.84	3.5 ± 0.63	5.2 ± 0.88	3.9 ± 0.66	6.1 ± 1.80*	3.8 ± 0.50	6.5 ± 0.98*	4.2 ± 0.84
Lymphocytes 10^9/L Week 13	4.73 ± 1.061	3.10 ± 0.744	4.58 ± 0.975	3.01 ± 0.652	5.16 ± 1.059	3.18 ± 0.484	5.45 ± 0.924	4.10 ± 1.289*
Week 26	3.71 ± 0.686	2.68 ± 0.357	4.05 ± 0.775	3.10 ± 0.578	4.80 ± 1.463	2.97 ± 0.466	5.18 ± 0.817*	3.26 ± 0.716
Monocytes 10^9/L Week 26	0.08 ± 0.041	0.07 ± 0.038	0.10 ± 0.028	0.06 ± 0.013	0.12 ± 0.035	0.06 ± 0.020	0.14 ± 0.056*	0.08 ± 0.020
Fibrinogen g/L Week 13	1.44 ± 0.060	1.07 ± 0.092	1.44 ± 0.075	1.15 ± 0.118	1.41 ± 0.079	1.16 ± 0.122	1.48 ± 0.049	1.34 ± 0.038*
Week 26	1.47 ± 0.061	1.16 ± 0.067	1.50 ± 0.050	1.21 ± 0.082	1.45 ± 0.060	1.22 ± 0.093	1.50 ± 0.077	1.32 ± 0.077*
Prothrombin time sec Day 86	24.7 ± 0.94	23.9 ± 1.25	23.5 ± 1.14*	24.6 ± 1.51	23.9 ± 1.03	24.4 ± 1.21	23.6 ± 0.89	23.7 ± 0.96

2.6.7.7.C KVD123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat (Study No. 8418576)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Clinical Chemistry								
Cholesterol mmol/L Day 86	1.9 ± 0.30	1.6 ± 0.46	2.1 ± 0.34	1.8 ± 0.42	2.2 ± 0.27	2.0 ± 0.72	2.4 ± 0.42*	2.6 ± 0.54*
Day 179	2.2 ± 0.39	1.9 ± 0.70	2.4 ± 0.43	1.9 ± 0.37	2.6 ± 0.27	2.2 ± 0.79	2.7 ± 0.49	2.9 ± 0.49*
Total protein g/L Day 86	67 ± 2.3	72 ± 2.5	68 ± 2.2	72 ± 3.4	65 ± 2.2	72 ± 4.4	63 ± 3.1*	68 ± 6.1
Albumin g/L Day 86	46 ±1.9	54 ± 2.9	47 ± 1.8	54 ± 4.3	47 ± 1.4	53 ± 3.7	46 ± 2.8	50 ± 3.9
Globulin g/L Day 86	20 ±1.7	19 ± 2.2	20 ± 1.5	18 ± 1.6	18 ± 1.5*	19 ± 1.5	18 ± 1.4*	18 ± 2.8
Day 179	21 ±1.7	17 ± 2.3	21 ± 2.0	17 ± 1.7	19 ± 2.0	18 ± 1.6	18 ± 1.7*	17 ± 1.6
Albumin:globulin ratio Day 86	2.3 ± 0.26	2.9 ± 0.55	2.4 ± 0.23	3.0 ± 0.43	2.7 ± 0.22*	2.8 ± 0.28	2.6 ± 0.26*	2.8 ± 0.36
Day 179	2.3 ± 0.21	3.4 ± 0.64	2.3 ± 0.27	3.3 ± 0.45	2.6 ± 0.29	3.2 ± 0.39	2.7 ± 0.27*	3.0 ± 0.29
Potassium mmol/L Day 86	5.1 ± 0.26	4.9 ± 0.27	5.0 ± 0.33	4.8 ± 0.31	5.0 ± 0.29	4.8 ± 0.39	4.6 ± 0.37*	4.6 ± 0.52
Day 179	5.2 ± 0.24	4.7 ± 0.28	5.1 ± 0.39	4.8 ± 0.24	5.0 ± 0.11	4.8 ± 0.40	4.7 ± 0.44*	4.2 ± 0.25*
Phosphate mmol/L Day 86	1.9 ± 0.13	1.4 ± 0.17	2.0 ± 0.14	1.7 ± 0.13*	2.1 ± 0.20*	1.7 ± 0.22*	2.2 ± 0.16*	1.9 ± 0.20*
Day 179	1.7 ± 0.09	1.4 ± 0.14	1.8 ± 0.21	1.7 ± 0.24*	1.8 ± 0.15	1.6 ± 0.26	2.0 ± 0.19*	1.8 ± 0.21*
Glucose mmol/L Day 86	5.6 ± 0.55	4.9 ± 0.93	5.4 ± 0.64	4.7 ± 0.68	5.3 ± 0.56	4.7 ± 0.44	4.7 ± 0.49*	5.0 ± 0.59
Creatinine µmol/L Day 86	27 ± 3.3	28 ± 2.5	24 ± 2.8	27 ± 4.3	23 ± 2.5	30 ± 6.3	25 ± 5.6	23 ± 4.0*
Urea mmol/L Day 86	4.9 ± 0.71	5.4 ± 0.60	4.6 ± 1.01	5.9 ± 0.82	4.7 ± 0.72	6.9 ± 0.70*	5.7 ± 1.02	5.6 ± 1.21
Day 179	5.3 ± 0.79	5.3 ± 0.82	4.9 ± 0.53	5.6 ± 0.57	5.5 ± 0.85	6.1 ± 0.76	6.3 ± 1.10*	5.9 ± 0.76
Urinalysis								
Urine volume mL Day 79	13.6 ± 3.80	11.0 ± 5.11	16.3 ± 7.89	11.8 ± 5.25	16.2 ± 5.39	15.0 ± 7.52	24.4 ± 8.61*	13.5 ± 9.40
Day 170	10.3 ± 4.60	8.1 ± 2.42	16.7 ± 6.44	9.6 ± 4.52	10.5 ± 5.01	14.9 ± 7.04*	14.7 ± 8.20	16.1 ± 9.83*
Specific gravity Day 79	1.018 ± 0.0043	1.016 ± 0.0058	1.017 ± 0.0059	1.017 ± 0.0060	1.016 ± 0.0052	1.014 ± 0.0044	1.012 ± 0.0038*	1.020 ± 0.0090
Day 170	1.025 ± 0.0092	1.018 ± 0.0050	1.017 ± 0.0063	1.019 ± 0.0061	1.024 ± 0.0105	1.014 ± 0.0046	1.015 ± 0.0052*	1.017 ± 0.0100

2.6.7.7.C KVD123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat (Study No. 8418576)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Organ Weights (%) expressed as % difference compared to control								
Liver – body weight ratio	-	-	-2	5	-4	17*	0	36*
brain weight ratio	-	-	5	7	-3	13	-4	37*
Kidney body weight ratio	-	-	-3	6	-1	11*	7	28*
brain weight ratio	-	-	4	8	-1	7	3	31*
Thyroid/parathyroid - % of body weight	-	-	13	-4	17	10	23*	5
Thyroid - % of brain weight	-	-	21	-2	19	7	17	7
Adrenal - % of body weight	-	-	-2	8	6	3	49*	9
% of brain weight	-	-	5	11	9	0	43*	12
Ovary - % of body weight	-	-	-	1	-	14	-	8
% of brain weight	-	-	-	4	-	12	-	12
Macroscopic Pathology								
Adrenals – large	0	0	0	0	0	2	1	2
Pale	1	0	1	0	1	2	8	7
Small	1	0	3	1	0	0	0	0
Thyroid – enlarged	1	0	5	0	5	1	5	1
Microscopic pathology	Only findings considered sebetralstat treatment-related are presented							
Liver – centrilobular hypertrophy – minimal or slight	0	0	0	0	0	6	0	12
Adrenal - cortical vacuolation – minimal	2	0	1	0	4	6	3	10
Slight	0	0	0	0	2	0	11	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	1	0
Thyroid follicular cell hypertrophy – minimal	2	1	3	1	7	3	5	6
Slight	0	0	0	0	2	0	5	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Ovaries – Interstitial cell vacuolation - minimal or slight	-	0	-	0	-	0	-	13
Kidney – accumulation of hyaline droplets -minimal or slight	14	0	15	0	15	0	1	0

2.6.7.7.C KVD123900: 26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat (Study No. 8418576)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**	**15**
Tubule hypertrophy – minimal or slight	0	0	0	0	0	0	0	14
Additional Examinations	-	-	-	-	-	-	-	-

NA: not applicable
Numbers in parentheses are for recovery animals
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] Two animals were removed from study due to convulsions – the incidence was consistent with findings typically noted in this strain of rat, at the CRO
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.7.D		
Report title: KVD123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Dog/Beagle	**Duration of dosing:** 28 days	**Study No.** 8348814
		Location in eCTD: Module 4.2.3.2
Initial age: 29-32 weeks	**Duration of post-dose:** 4 weeks (highest dose level 6-weeks recovery)	
Date of first dose: 9 November 2016	**Method of administration:** Daily oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 20% D α Tocopherol polyethylene glycol 1,000 succinate (TPGS) in water	**GLP compliant:** Yes
Special features: None		
No Observed Adverse-Effect Level: 50 mg/kg/day		

2.6.7.7.D: KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348814)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**25**		**50**		**100**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	3(+2)	**3(+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	3,350	3,090	4,870	7,590	12,100	8,020
Day 28	-	-	3,550	3,150	5,150	9,380	ND	ND
Toxicokinetics: $AUC_{0\text{-}24}$ h•ng/mL								
Day 1	-	-	7,300	5,450	12,300	20,900	45,100	46,600
Day 28	-	-	8,480	7,290	15,300	30,300	ND	ND
Noteworthy findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1 (D16)	1 (D14)
	Due to poor clinical condition, the remaining 100 mg/kg/day toxicity group animals were terminated on Day 17 Two males and two females were maintained off-dose for 6-weeks							
Body weight - change D1-15 (kg)	0.43 ± 0.213	0.35 ± 0.084	0.23 ± 0.140	0.27 ± 0.042	0.24 ± 0.052	0.29 ± 0.021	0.11 ± 0.659	0.04 ± 0.274
change D1-28 (kg)	0.71 ± 0.230	0.48 ± 0.139	0.54 ± 0.204	0.46 ± 0.047	0.43 ± 0.182	0.44 ± 0.042	ND	ND
Food consumption D1-16 g/animal/day	267.3 ± 21.14	225.9 ± 34.78	250.7 ± 29.74	220.1 ± 24.83	242.0 ± 9.91	227.3 ± 38.47	252.7 ± 40.45	240.0 ± 28.77
Clinical observations	At 100 mg/kg/day some animals had poor clinical condition, transient tremors (related to poor clinical condition), low food consumption and body weight loss							

2.6.7.7.D: KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348814)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**25**		**50**		**100**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	3(+2)	**3(+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Post-dose observations								
Emesis	1	0	0	0	0	1	4	3
Feces, liquid/soft	0	1	0	1	0	0	2	4
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related changes							
Electrocardiography	No sebetralstat treatment-related changes							
Hematology								
Reticulocytes % - pre-dose	1.1 ± 0.44	1.0 ± 0.32	1.4 ± 0.36	1.2 ± 0.10	1.1 ± 0.15	1.0 ± 0.30	1.2 ± 0.42	1.0 ± 0.49
Reticulocytes % - Day 28 or 16	1.0 ± 0.19	0.9 ± 0.34	1.1 ± 0.21	1.0 ± 0.36	0.8 ± 0.25	0.9 ± 0.38	0.9 ± 0.29	1.0 ± 0.57
Reticulocytes % - Recovery	0.9 ± 0.49	1.2 ± 0.07	-	-	-	-	1.1 ± 0.14	1.2 ± 0.28
Absolute Reticulocytes 10^9/L – pre-dose	68.4 ± 26.69	64.5 ± 17.40	94.2 ± 25.41	79.5 ± 5.55	71.1 ± 11.10	71.0 ± 22.25	76.1 ± 25.72	69.1 ± 30.74
Absolute Reticulocytes 10^9/L- Day 28 or 10	64.1 ± 10.64	60.0 ± 17.69	71.3 ± 13.34	63.3 ± 22.35	54.6 ± 17.45	59.0 ± 27.67	65.6± 21.98	71.8 ± 40.07
Absolute Reticulocytes 10^9/L -Recovery	54.1 ± 30.62	75.6 ± 0.00	-	-	-	-	74.1 ± 8.98	85.8 ± 23.62
WBC 10^9/L - pre-dose	10.9 ± 1.66	9.8 ± 3.31	12.4 ± 4.64	8.7 ± 1.45	10.0 ± 2.91	10.7 ± 0.76	9.3 ± 1.71	10.3 ± 2.37
WBC 10^9/L - Day 28 or 16	11.9 ± 1.41	10.3 ± 2.86	11.4 ± 2.20	9.0 ± 1.55	9.9 ± 2.38	11.4 ± 1.06	15.1 ± 3.07	12.5 ± 1.05
WBC 10^9/L - Recovery	9.8 ± 0.14	12.8 ± 2.05	-	-	-	-	10.1 ± 0.21	8.8 ± 0.64
Neutrophils 10^9/L - pre-dose	6.50 ± 1.394	5.31 ± 2.189	8.10 ± 3.623	4.98 ± 1.110	5.56 ± 1.476	5.89 ± 0.277	5.58 ± 1.282	6.19 ± 2.217
Neutrophils 10^9/L - Day 28 or 16	6.91 ± 0.878	6.02 ± 1.826	7.15 ± 2.277	5.85 ± 1.330	5.04 ± 1.042	6.40 ± 0.528	10.43 ± 3.746	7.14 ± 1.047
Neutrophils 10^9/L - Recovery	5.89 ± 0.021	8.33 ± 0.460	-	-	-	-	5.92 ± 0.926	5.04 ± 1.556
Platelets 10^9/L- pre-dose	268 ± 54.9	320 ± 61.1	328 ± 113.9	296 ± 33.8	295 ± 42.5	239 ± 73.3	285 ± 64.5	311 ± 50.0
Platelets 10^9/L- Day 28 or 16	268 ± 48.3	303 ± 65.7	322 ± 123.6	300 ± 63.7	300 ± 38.0	270 ± 76.6	390 ± 123.3	403 ± 53.9
Platelets 10^9/L- Recovery	225 ± 22.6	371 ± 50.2	-	-	-	-	276 ± 4.9	330 ± 16.3
Fibrinogen g/L - pre-dose	1.80 ± 0.210	1.68 ± 0.302	2.15 ± 0.479	1.71 ± 0.242	2.00 ± 0.386	1.78 ± 0.146	2.20 ± 0.232	1.91 ± 0.354
Fibrinogen g/L - Day 28 or 16	1.77 ± 0.246	1.90 ± 0.381	2.16 ± 0.501	1.82 ± 0.217	2.42 ± 0.040	2.16 ± 0.699	3.42 ± 0.976	2.05 ± 0.333
Fibrinogen g/L - Recovery	1.61 ± 0.049	2.08 ± 0.042	-	-	-	-	2.27 ± 0.078	1.78 ± 0.502
APTS sec - pre-dose	16.5 ± 1.15	18.0 ± 0.80	17.9 ± 1.31	18.6 ± 2.19	16.9 ± 0.82	18.7 ± 1.59	16.5 ± 1.06	16.9 ± 1.83
APTS sec - Day 28 or 16	17.0 ± 1.73	18.0 ± 0.69	19.2 ± 1.57	19.0 ± 0.91	17.7 ± 0.40	19.2 ± 0.74	21.7 ± 2.89	19.9 ± 1.82
APTS sec - Recovery	16.0 ± 1.91	17.9 ± 0.64	-	-	-	-	17.2 ± 0.42	19.1 ± 0.92
Clinical chemistry								
Urea mmol/L - pre-dose	4.1 ± 1.51	5.2 ± 1.30	5.5 ± 2.55	5.1 ± 0.51	4.0 ± 0.44	3.8 ± 0.44	4.9 ± 0.68	4.8 ± 0.43
Urea mmol/L - Day 28 or 16	4.4 ± 1.10	5.3 ± 1.19	5.7 ± 1.86	5.3 ± 1.06	4.7 ± 0.70	4.3 ± 0.42	8.5 ± 1.24	8.0 ± 0.83
Urea mmol/L - Recovery	4.6 ± 1.27	6.5 ± 1.41	-	-	-	-	4.8 ± 0.49	5.5 ± 1.27
Creatine µmol/L - pre-dose	48 ± 6.1	56 ± 5.5	50 ± 4.7	56 ± 1.7	52 ± 5.5	51 ± 4.0	53 ± 7.6	54 ± 4.8
Creatine µmol/L - Day 28 or 16	48 ± 5.3	54 ± 5.9	55 ± 3.2	57 ± 4.4	54 ± 4.7	55 ± 3.5	71 ± 13.8	79 ± 1.9
Creatine µmol/L - Recovery	51 ± 6.4	60 ± 7.8	-	-	-	-	55 ± 6.4	55 ± 0.7
Urinalysis	No sebetralstat treatment-related changes							
Organ weights (%)	All changes attributed to normal biological variation and not related to sebetralstat treatment							

2.6.7.7.D: KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog Followed by a 4 Week Recovery Period (Study No. 8348814)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**25**		**50**		**100**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	3(+2)	**3(+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Macroscopic pathology	No sebetralstat treatment-related macroscopic findings							
Microscopic pathology	No sebetralstat treatment-related histopathological findings							
Post-dose evaluation (Recovery): Body weight change (kg) Day 1-28	(0.49 ± 0.134)	(0.43 ± 0.099)	-	-	-	-	(1.16 ± 0.375)	(1.11 ± 0.078)
Day 1-40	-	-	-	-	-	-	(0.75 ± 0.318)	(0.69 ± 0.233)

ND: not determined
Numbers in parentheses are for recovery animals
Data are presented as mean ± standard deviation

2.6.7.7.E		
Report title: KVD123900: 35-Day Oral (gavage) Administration Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: NHP/Cynomolgus monkey (Mauritian origin)	**Duration of dosing:** 29 or 35 days	**Study No.** 8365930
		Location in eCTD: Module 4.2.3.2
Initial age: Sexually mature – 6 yr (M) or 5-6 yr (F)	**Duration of post-dose:** 4 weeks	
Date of first Dose: 22 June 2017	**Method of administration:** Daily oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 20% D- α-Tocopherol polyethylene glycol 1,000 succinate [TPGS] in water	**GLP compliant:** Yes
Special features: None		
No Observed Adverse-Effect Level: 50 mg/kg/day		

2.6.7.7.E: KV123900: 35-Day Oral (gavage) Administration Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8365930)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**300**		**500/300**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	6	**6**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL										
Day 1	-	-	1,760	2,540	6,010	3,870	11,500	14,500	22,100	12,000
Week 5	-	-	2,310	3,280	7,720	6,740	-	-	-	-
Toxicokinetics: AUC_{0-24} (h•ng/mL)										
Day 1	-	-	7,120	7,070	28,700	16,800	70,100	73,600	113,000	67,600
Week 5	-	-	8,700	7,610	29,800	21,600	-	-	-	-
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	1 on Day 29	0	1 on Day 16	1 on Day 29
Noteworthy findings										

Animals in groups 300 and 500/300 mg/kg/day groups did not thrive. The 500 mg/kg/day dose level was reduced to 300 mg/kg/day on Day 17. A second low dose group of 50 mg/kg/day was added. This necessitated two scheduled necropsies for control animals (n = 3/time) and no control animals were assigned to the recovery group. These two sets of control data are presented together. All animals dosed with 300 or 500/300 mg/kg/day were terminated on Day 30 with the exception of three moribund animals which were humanely killed (P0302: Day 16 1 x 500 mg/kg/day male; P0703: Day 29 1 x 300 mg/kg/day female; P0201: Day 29 1 x 500/300 mg/kg/day male). Data for the moribund animals are presented separately with the exception of those included in Day 26 clinical chemistry results

2.6.7.7.E: KV123900: 35-Day Oral (gavage) Administration Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8365930)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**300**		**500/300**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	6	**6**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Animals killed early: key findings										
Male P0302 (500 mg/kg/day), Day 16	Terminal body weight: 6.38 kg. Adrenal as % Body weight 0.0244; % Brain weight 1.9854. Liver as % Body weight 2.5135; % Brain weight 204.1964 Pathology: Adrenal, cortical hypertrophy. Liver, hepatocellular hypertrophy, hepatocyte vacuolation, individual hepatocyte necrosis, inflammatory cell infiltration and pigment deposition. Thymus, atrophy									
Female P0703 500/300 mg/kg/day, Day 29	Terminal body weight: 3.63 kg. Adrenal as % Body weight 0.0182; % Brain weight 1.0345. Liver as % Body weight 2.6078; % Brain weight 148.6204 Pathology: Liver, severe hepatocyte fat vacuolation and minimal hepatocellular hypertrophy. Kidney, cortical and medullary tubular basophilia, inflammatory cell infiltrate Thymus, atrophy									
Male P0201 300 mg/kg/day, Day 29	Terminal body weight 7.62kg. Adrenal as % Body weight 0.0285; % Brain weight 3.1673. Liver as % Body weight 2.7515; % Brain weight 305.5442 Pathology: Adrenal, cortical hypertrophy. Liver, bile duct hyperplasia, hepatocellular hypertrophy, hepatocyte fat vacuolation, individual hepatocyte necrosis, inflammatory cell infiltration, pigment deposition. Thymus, atrophy									
Body weight change Day 0-29 (kg) (recovery)	0.3 ± 0.31	0.0 ± 0.19	0.5 ± 0.21	0.0 ± 0.21	-0.4 ± 0.06*	0.1 ± 0.00	-0.8 ± 0.64**	-0.1 ± 0.06	-0.5 ± 0.24** (0.1 ± 0.07)	-0.4 ± 0.51 (-0.2 ± 0.71)
Food consumption – reduced, number of animals affected	3	0	3	0	3	0	3	0	5	3
Clinical observations										
Post-dose emesis	0	0	0	0	2	1	1	2	5	4
Soft/liquid feces	0	0	1	0	1	0	1	3	1	3
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related changes									
Electrocardiography and Cardiovascular investigations	No sebetralstat treatment-related changes									
Hematology[a]										
White blood cells 10^9/L pre-dose	16.80 ± 6.96	13.32 ± 3.99	12.05 ± 3.32	11.81 ± 2.70	17.18 ± 6.80	13.34 ± 1.86	15.07 ± 5.05	8.26 ± 1.47	10.61 ± 1.61	15.00 ± 2.22
White blood cells 10^9/L Day 30	11.32 ± 1.72	12.63 ± 3.68	10.80 ± 4.93	9.48 ± 0.73	11.51 ± 1.36	10.53 ± 1.56	17.18 ± 4.66	13.41 ± 5.90	17.86 ± 6.10	14.11 ± 0.85
White blood cells 10^9/L Day 44 or Recovery Day 26	9.42 ± 2.07	8.73 ± 4.47	-	-	-	-	-	-	10.40 ± 1.15	10.00 ± 3.04
PT pre-dose	15.6 ± 0.66	14.9 ± 0.93	16.0 ± 1.31	15.7 ± 0.40	15.7 ± 0.44	14.1 ± 0.51	15.9 ± 0.51	15.5 ± 1.69	15.2 ± 1.02	14.8 ± 0.88
PT Day 30 +	15.2 ± 1.29	14.8 ± 0.63	15.2 ± 0.71	15.1 ± 0.10	15.9 ± 0.53	14.4 ± 0.61	20.2 ± 7.42	17.3 ± 3.84	18.9 ± 4.51	19.7 ± 5.72

2.6.7.7.E: KV123900: 35-Day Oral (gavage) Administration Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8365930)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**300**		**500/300**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	6	**6**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
PT Day 44 or Recovery Day 26	15.9 ± 0.71	14.2 ± 0.49	-	-	-	-	-	-	13.6 ± 0.85	14.9 ± 0.07
APTTs pre-dose	21.2 ± 1.92	20.1 ± 0.89	20.8 ± 0.50	20.1 ± 0.95	19.7 ± 0.90	18.7 ± 0.40	20.7 ± 0.21	19.4 ± 1.33	19.6 ± 1.16	20.2 ± 1.10
APTTs Day 30	19.9 ± 0.87	20.0 ± 1.54	20.7 ± 2.54	20.5 ± 0.64	21.8 ± 0.95	19.0 ± 0.76	31.2 ± 11.17*	29.1 ± 6.33*	30.5 ± 6.58**	32.6 ± 13.04*
PT Day 44 or Recovery Day 26	19.4 ± 0.35	20.1 ± 0.49	-	-	-	-	-	-	20.5 ± 0.21	20.3 ± 1.41
Clinical chemistry[a]										
GLDH U/L pre-dose	18.55 ± 12.08	19.58 ± 10.20	16.80 ± 7.77	27.10 ± 27.67	16.27 ± 3.47	25.12 ± 9.63	19.63 ± 11.01	17.25 ± 1.27	13.79 ± 3.94	15.12 ± 7.40
GLDH U/L Day 26	19.01 ± 12.14	16.93 ± 6.10	35.68 ± 21.47	30.90 ± 27.58	55.34 ± 16.25*	46.54 ± 21.48	107.35 ± 57.36***	128.91 ± 42.35*	161.35 ± 65.94***	77.46 ± 85.72
Day 48 or Recovery Day 26	15.20 ± 4.14	18.28 ± 11.12	-	-	-	-	-	-	28.41 ± 9.57	15.35 ± 7.67
AST U/L pre-dose	82.99 ± 34.01	49.02 ± 12.36	44.13 ± 16.84	44.34 ± 8.67	75.43 ± 9.14	262.45 ± 312.33	63.37 ± 19.84	48.57 ± 6.81	66.09 ± 28.31	53.01 ± 15.32
AST U/L Day 26	35.27 ± 8.42	28.80 ± 5.19	28.11 ± 4.40	29.45 ± 12.34	41.69 ± 4.99	47.30 ± 11.69	113.19 ± 60.43***	54.28 ± 16.67	84.66 ± 34.02***	56.90 ± 42.27
Day 48 or Recovery Day 26	48.92 ± 17.76	37.82 ± 8.55	-	-	-	-	-	-	31.80 ± 9.69	27.07 ± 2.04
ALT U/L pre-dose	66.04 ± 23.73	49.48 ± 26.33	66.16 ± 17.73	62.40 ± 38.49	62.04 ± 15.57	118.70 ± 53.91	69.90 ± 8.77	50.29 ± 22.93	51.14 ± 15.40	43.52 ± 27.90
ALT U/L Day 26	50.96 ± 19.93	47.13 ± 15.35	96.40 ± 45.90	72.77 ± 55.01	106.03 ± 37.51	130.55 ± 14.29	273.95 ± 114.05 ***	182.03 ± 46.22	282.26 ± 148.35***	113.38 ± 91.33
Day 48 or Recovery Day 26	53.75 ± 15.92	37.55 ±2.69	-	-	-	-	-	-	56.63 ± 18.98	38.55 ± 17.47
GGT U/L pre-dose	137.88 ± 79.52	77.56 ± 13.96	126.90 ± 46.30	101.98 ± 17.48	92.92 ± 14.30	93.10 ± 18.38	118.63 ± 34.52	69.72 ± 12.21	116.53 ± 25.49	77.91 ± 15.81
GGT U/L Day 26	114.53 ± 15.39	76.33 ± 11.95	127.65 ± 45.70	80.65 ± 5.84	121.20 ± 30.18	110.48 ± 9.41	229.88 ± 81.91	103.84 ± 19.39	232.02 ± 112.33	103.11 ± 48.43
Day 48 or Recovery Day 26	99.46 ± 2.96	77.83 ± 6.98	-	-	-	-	-	-	103.82 ± 18.91	72.23 ± 17.37
Cholesterol mmol/L pre-dose	2.38 ± 0.42	2.88 ± 0.34	2.53 ± 0.44	3.22 ± 0.15	2.32 ± 0.22	2.40 ± 0.37	2.50 ± 0.08	2.55 ± 0.28	2.62 ± 0.32	3.00 ± 0.46
Cholesterol mmol/L Day 30	2.66 ± 0.48	2.81 ± 0.20	2.07 ± 0.23	2.45 ± 0.22	1.80 ± 0.18	2.41 ± 0.36	1.05 ± 0.93**	1.42 ± 0.52**	1.45 ± 0.43*	1.51 ± 0.75**
Day 44 or Recovery Day 26	2.22 ±0.54	2.65 ± 0.52	-	-	-	-	-	-	3.07 ± 0.27	2.81 ± 0.50
Urinalysis	No sebetralstat treatment-related changes									

2.6.7.7.E: KV123900: 35-Day Oral (gavage) Administration Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8365930)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**300**		**500/300**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	6	**6**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Organ weights (%)	-	-	-	-	-	-	2 at scheduled kill	3 at scheduled kill	2 at scheduled kill	2 at scheduled kill
Adrenal as % body weight (end of recovery)	0.0123 ± 0.003	0.0159 ± 0.002	0.0138 ± 0.001	0.0190 ± 0.001	0.0138 ± 0.001	0.0213 ± 0.005	0.0199 ± 0.010	0.0236 ± 0.003	0.0166 ± 0.004 (0.0123 ± 0.000)	0.0274 ± 0.006 (0.0202 ± 0.003)
as % brain weight (end of recovery)	1.200 ± 0.115	1.133 ± 0.113	1.391 ± 0.176	0.848 ± 0.080	1.348 ± 0.287	1.076 ± 0.293	1.790 ± 0.736	1.359 ± 0.134	1.667 ± 0.090 (1.195 ± 0.038)	1.524 ± 0.410 (1.157 ± 0.180)
Liver as % body weight (end of recovery)	1.677 ± 0.278	1.758 ± 0.263	1.734 ± 0.061	1.972 ± 0.077	2.024 ± 0.049*	2.259 ± 0.109*	3.080 ± 0.617	3.016 ± 0.374	2.832 ± 0.300 (1.786 ± 0.160)	3.175 ± 0.014 (2.147 ± 0.384)
as % brain weight (end of recovery)	165.730 ± 3.460	124.938 ± 10.985	174.256 ± 10.434	87.901 ± 1.990**	196.610 ± 26.136*	113.504 ± 8.555	287.786 ± 87.745	173.747 ± 17.855	287.801 ± 22.157 (174.033 ± 17.344)	175.312 ± 12.675 (123.104 ± 21.119)
Macroscopic Pathology										
Adrenal - discolored	0	0	0	0	0	0	1	1	1 (0)	1 (0)
Kidney – discolored	0	0	0	0	0	1	2	3	2 (0)	2 (0)
Liver – discolored	0	0	0	0	0	0	2	3	2 (0)	2 (0)
Liver – enlarged	0	0	0	0	0	0	2	2	1 (0)	1 (0)
Microscopic pathology										
Adrenal –cortical hypertrophy	0	0	0	0	0	0	2	1	2 (0)	1 (0)
Liver – hepatocyte hypertrophy	0	0	0	0	0	0	2	3	2 (0)	2(0)
Liver – hepatocyte vacuolation	0	0	0	0	0	0	1	1	2 (0)	0 (0)
Liver – hepatocyte necrosis	0	0	0	0	0	0	2	3	2 (0)	1 (0)
Liver – Inflammatory cell infiltrate	0	0	0	0	0	0	2	2	2 (0)	1 (0)
Liver – pigment	0	0	0	0	0	0	2	0	2 (2)	1 (0)
Liver – bile duct hyperplasia	0	0	0	0	0	0	1	0	0 (0)	0 (0)
Kidney – tubular basophilia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0)	0 (0)
Thymus – atrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0)	1 (0)

2.6.7.7.E: KV123900: 35-Day Oral (gavage) Administration Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8365930)										
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**300**		**500/300**	
Number of animals	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	6	**6**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3(+2)**	**3(+2)**
Additional Examinations										
Menstrual Cycle – irregularities	-	0	-	0	-	0	-	0	-	2

Numbers in parentheses are for recovery animals at the end of recovery period
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] no control animals for recovery for hematology and clinical chemistry
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.7.F		
Report title: KVD123900: 13-Week Oral (gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: NHP/cynomolgus monkey – Mauritian origin	**Duration of dosing:** 13 weeks	**Study No.** 8382423 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.2
Initial age: Males 2-3 years Females 4-5 years (sexually mature)	**Duration of post-dose:** 4 weeks	
Date of first dose: 4 April 2019	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: formulated as a suspension in 0.5% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water	**GLP compliance:** Yes
Special features: Study was subject to a Pathology Working Group review		
No Observed Adverse-Effect Level: 50 mg/kg/day		

2.6.7.7.F: KV123900: 13-Week Oral (gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8382423)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**25**		**50**	
Number of animals: Toxicity (+ Recovery)	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	3 (+2)	**3 (+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3 (+2)**	**3 (+2)**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	648	742	1,120	1,190	1,220	1,220
Day 22	-	-	566	780	1,470	1,430	1,520	1,670
Day 85	-	-	395	1,090	836	931	2,160	2,080
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL								
Day 1	-	-	1,100	1,290	2,690	2,980	6,020	6,270
Day 22	-	-	1,010	1,350	3,800	2,810	6,130	5,400
Day 85	-	-	968	1,550	2,610	2,620	7,390	6,630
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL			**MF combined**		**MF combined**		**MF combined**	
Day 1	-	-	695		1,160		1,220	
Day 22	-	-	673		1,450		1,600	
Day 85	-	-	741		884		2,120	
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL			**MF combined**		**MF combined**		**MF combined**	
Day 1	-	-	1,200		2,830		6,150	
Day 22	-	-	1,180		3,310		5,760	
Day 85	-	-	1,260		2,610		7,010	
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.7.F: KV123900: 13-Week Oral (gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8382423)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**25**		**50**	
Number of animals: Toxicity	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
(+ Recovery)	**3 (+2)**	**3 (+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3 (+2)**	**3 (+2)**
Body weight kg Day 1	3.6 ± 0.36	3.6 ± 0.43	3.6 ± 0.20	3.7 ± 0.15	3.4 ± 0.57	3.8 ± 0.00	3.7 ± 0.90	4.2 ± 0.73
Body weight gain kg Pre-dose Day 17 – Day 91	0.3 ± 0.09	0.3 ± 0.13	0.1 ± 0.06	0.2 ± 0.17	0.5 ± 0.15	0.3 ± 0.06	0.3 ± 0.25	0.2 ± 0.15
Body weight gain kg Day 91 – recovery Day 28	(0.1 ± 0.14)	(0.0 ± 0.0)	-	-	-	-	(0.2 ± 0.07)	(-0.1 ± 0.35)
Food consumption	No sebetralstat treatment-related effects							
Clinical observations								
Emesis	0	0	0	0	0	1	2	0
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related effects							
ECG	For both sexes administered 50 mg/kg/day, the corrected QT (QTcB) interval was slightly prolonged (<10%) on Day 89 of the dosing phase but was considered still within the normal range of variation and of no toxicological concern							
Hematology	No sebetralstat treatment-related differences in hematology or coagulation parameters							
Clinical chemistry								
GLDH U/L pre-treatment Day 15/16	17.06 ± 2.928	18.69 ± 8.349	22.85 ± 2.945	11.02 ± 2.711	13.94 ± 3.794	18.07 ± 9.702	20.20 ± 5.220	15.35 ± 2.758
Day 26/27	18.83 ± 5.466	13.09 ± 4.586	19.98 ± 1.327	18.32 ± 9.063	13.44 ± 1.671	15.56 ± 9.103	39.01 ± 33.130	29.18 ± 20.174
Day 50/51	18.29 ± 2.086	17.75 ± 1.744	18.71 ± 2.744	20.85 ± 9.126	14.29 ± 2.419	28.48 ± 25.054	56.68 ± 55.556	44.30 ± 36.979
Day 85/86	21.05 ± 2.415	14.27 ± 4.033	21.69 ± 3.346	17.89 ± 7.034	16.61 ± 4.778	30.03 ± 24.137	28.76 ± 11.407	59.33 ± 47.882
Recovery Day 27	24.14 ± 2.178	14.47 ± 6.413	-	-	-	-	22.05 ± 3.472	18.41 ± 8.825
ALT U/L pre-treatment Day 15/16	56.45 ± 28.006	44.80 ± 19.023	74.14 ± 23.177	42.55 ± 12.808	49.56 ± 8.609	36.50 ± 8.613	65.89 ± 30.335	45.28 ± 18.519
Day 26/27	62.94 ± 42.537	36.48 ± 15.126	78.53 ± 19.105	79.21 ± 64.130	47.20 ± 5.817	35.85 ± 12.654	109.24 ± 83.112	69.71 ± 38.098
Day 50/51	52.69 ± 24.213	42.18 ± 7.435	58.42 ± 6.120	82.18 ± 71.075	47.26 ± 7.209	46.80 ± 15.971	141.70 ± 131.757	127.82 ± 153.309
Day 85/86	51.43 ± 26.207	38.72 ± 13.271	56.46 ± 6.307	58.11 ± 19.258	43.54 ± 8.554	44.13 ± 14.409	73.98 ± 42.694	86.47 ± 45.557
Recovery Day 27	69.12 ± 33.962	35.48 ± 8.853	-	-	-	-	64.55 ± 25.739	53.08 ± 6.109
AST U/L pre-treatment Day 15/16	40.99 ± 3.813	40.10 ± 8.716	35.79 ± 4.337	34.22 ± 5.816	34.40 ± 3.668	29.37 ± 7.799	39.70 ± 5.747	28.26 ± 6.292
Day 26/27	41.72 ± 3.112	41.09 ± 5.116	40.46 ± 9.530	40.32 ± 7.477	32.55 ± 4.030	27.64± 9.906*	46.95 ± 16.957	29.21 ± 4.622*
Day 50/51	40.73 ± 3.272	35.12 ± 8.429	36.21 ± 5.077	33.06 ± 1.594	31.77 ± 1.041	28.95 ± 8.119	45.74 ± 20.495	43.26 ± 40.484
Day 85/86	39.48 ± 2.011	34.66 ± 4.180	34.66 ± 6.990	34.54 ± 2.362	33.70 ± 4.218	29.47 ± 8.566	36.32 ± 6.547	29.25 ± 10.550
Recovery Day 27	53.30 ± 7.601	38.57 ± 5.317	-	-	-	-	40.07 ± 5.169	29.01 ± 0.849
Urinalysis	No sebetralstat treatment-related differences in urinalysis parameters							
Organ weights (%)	No sebetralstat treatment-related effects on organ weights							
Macroscopic pathology	No sebetralstat treatment-related macroscopic findings							

2.6.7.7.F: KV123900: 13-Week Oral (gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8382423)								
Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**		**10**		**25**		**50**	
Number of animals: Toxicity	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
(+ Recovery)	**3 (+2)**	**3 (+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3 (+2)**	**3 (+2)**
Microscopic pathology								
Liver								
Mononuclear cell infiltrates focal Minimal/slight	2 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
Mononuclear cell infiltrates multifocal Minimal	1 (2)	3 (2)	1	1	1	1	2 (2)	0 (2)
Slight	0 (0)	0 (0)	1	2	1	2	1 (0)	2 (1)
Moderate	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	1 (0)
Hepatocyte degeneration Moderate	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	1 (0)
Hepatocyte necrosis focal Slight	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	1 (0)
Hypertrophy/hyperplasia, Kupffer cell Slight	0 (0)	0 (0)	0	0	(0)	0	0 (0)	1 (0)
Hepatocyte pigmentation Minimal	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	1 (0)
Slight	0 (0)	0 (0)	0	0	0	0	0 (0)	1 (0)
Menstrual cycle	No sebetralstat treatment-related effects							

Numbers in parentheses are for recovery animals
Data are presented as mean ± standard deviation
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.7.G		
Report title: KV123900: 13-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: NHP/cynomolgus monkey – Mauritian origin	**Duration of dosing:** 13 weeks	**Study No.** 8420897 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.2
Initial age: Males >25 months, Females >40 month (sexually mature)	**Duration of post-dose:** 4 weeks	
Date of first dose: 22 and 29 June 2020	**Method of administration:** Twice weekly (Monday & Friday), oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: formulated as a suspension in 0.5% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water	**GLP compliance:** Yes
Special features: Hepatitis A virus was detected in the livers of 20/42 animals on this study.		
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/dose twice weekly		

2.6.7.7.G: KV123900: 13-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8420897)

Dose (mg/kg/dose)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity(+Recovery)	**3 (+2)**	**3 (+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3 (+2)**	**3(+2)**	**3 (+2)**	**3 (+2)**
Toxicokinetics[a]: C_{max} ng/mL										
Day 1	-	-	635	1,510	2,040	3,820	2,200	4,960	9,470	2,960
Week 13	-	-	1,430	1,350	4,520	2,440	5,820	6,590	7,290	2,700
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL										
Day 1	-	-	5,340	5,570	7,760	13,500	11,900	26,400	30,300	11,100
Week 13	-	-	4,520	6,250	15,500	8,090	26,400	24,200	38,400	15,300
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL	**MF combined**									
Day 1	-		1,080		2,930		3,580		6,220	
Week 13	-		1,400		3,480		6,210		5,000	
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL	**MF combined**									
Day 1	-		5,450		10,600		19,200		20,700	
Week 13	-		5,210		11,800		25,300		26,800	
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight kg Dosing Day 1	3.4 ± 1.01	4.7 ± 0.42	2.8 ± 0.06	3.9 ± 0.20	2.9 ± 0.58	4.1 ± 0.31	2.8 ± 0.41	4.2 ± 2.07	3.2 ± 0.48	3.4 ± 0.87
Body weight gain kg Pre-dose Day 14 (M) or 21 (F) Day 91	0.4 ± 0.51	0.1 ± 0.29	0.3 ± 0.06	0.3 ± 0.44	0.2 ± 0.06	0.0 ± 0.12	0.2 ± 0.18	-0.1 ± 0.30	0.2 ± 0.20	0.0 ± 0.13
Body weight gain kg Day 91 – recovery Day 28	0.1 ± 0.07	0.2 ± 0.07	-	-	-	-	0.1 ± 0.07	0.0 ± 0.14	0.2 ± 0.14	-0.1 ± 0.00

2.6.7.7.G: KV123900: 13-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8420897)										
Dose (mg/kg/dose)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity(+Recovery)	**3 (+2)**	**3 (+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3 (+2)**	**3(+2)**	**3 (+2)**	**3 (+2)**
Food consumption	No sebetralstat treatment-related effects									
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related observations									
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related effects									
Hematology	No sebetralstat treatment-related differences in hematology or coagulation parameters									
Clinical chemistry										
GLDH U/L pre-dose 2	29.27 ± 30.395	29.07 ± 19.442	20.13 ± 4.498	53.11 ± 34.307	28.93 ± 3.093	12.47 ± 3.071	14.42 ± 4.210	13.05 ± 4.862	20.89 ± 4.971	19.53 ± 10.676
Day 22	21.74 ± 15.739	26.52 ± 23.272	18.36 ± 6.112	124.90 ± 153.895	34.32 ± 17.380	12.22 ± 5.961	14.36 ± 4.085	19.52 ± 10.454	21.48 ± 6.030	14.89 ± 6.887
Day 50	30.59 ± 26.225	27.06 ± 20.784	21.07 ± 7.638	57.97 ± 46.740	33.51 ± 22.009	10.89 ± 2.769	23.99 ± 9.928	14.55 ± 6.755	29.06 ± 16.438	19.56 ± 14.236
Day 85	18.48 ± 8.781	64.04 ± 49.699	17.90 ± 1.932	682.01 ± 401.033	27.46 ± 7.250	30.42 ± 23.303	23.13 ± 6.407	103. 18 ± 184.178	21.12 ± 3.697	44.22 ± 38.508
Recovery Day 29	26.49 ± 18.017	27.12 ± 24.671	-	-	-	-	173.12 ± 198.442	13.44 ± 2.044	50.46 ± 2.157	30.00 ± 31.332
ALT U/L pre-dose 2	114.22 ± 121.197	98.11 ± 79.233	57.57 ± 17.537	136.82 ± 131.297	78.99 ± 24.159	44.78 ± 4.431	49.34 ± 7.209	46.14 ± 17.576	53.23 ± 15.679	55.23 ± 48.649
Day 22	90.34 ± 81.648	92.06 ± 87.041	55.63 ± 23.484	253.26 ± 223.100	79.26 ± 23.346	48.14 ± 9.851	49.55 ± 4.858	61.22 ± 31.937	50.78 ± 17.036	46.66 ± 29.910
Day 50	108.07 ± 117.356	102.61 ± 76.789	51.34 ± 22.459	122.25 ± 51.981	61.70 ± 23.438	45.01± 6.933	55.02 ± 12.052	49.30 ± 23.591	53.16 ± 9.837	54.94 ± 46.092
Day 85	91.83 ± 64.731	160.21 ± 108.297	57.27 ± 20.968	863.00 ± 588.348	82.81 ± 23.883	73.84 ± 26.718	69.93 ± 11.500	331.97 ± 598.949	53.43 ± 21.644	100.73 ± 87.795
Recovery Day 29	149.35 ± 92.440	103.69 ± 92.384	-	-	-	-	563.84 ± 660.388	66.49 ± 19.445	220. 52 ± 0.127	102.37 ± 103.853
AST U/L pre-dose 2	48.36 ± 5.460	37.07 ± 4.655	45.39 ± 4.827	38.96 ± 13.958	46.40 ± 8.465	29.23 ± 0.304	47.60 ± 10.124	34.93 ± 5.545	51.29 ± 14.886	32.69 ± 8.200
Day 22	45.32 ± 9.790	32.62 ± 7.177	40.54 ± 4.869	36.02 ± 6.104	46.70 ± 6.698	30.40 ± 8.631	39.94 ± 7.957	34.57 ± 5.959	38.34 ± 6.895	27.43 ± 5.902
Day 50	50.33 ± 5.790	42.59 ± 14.625	44.59 ± 3.913	31.53 ± 1.783	46.47 ± 5.663	25.87 ± 1.275	43.81 ± 9.426	32.40 ± 6.348	43.70 ± 5.974	28.24 ± 3.379
Day 85	46.89 ± 5.267	68.69 ± 41.168	42.05 ± 2.661	221.27 ± 185.047	49.38 ± 11.399	38.86 ± 18.431	48.72 ± 16.298	108.96 ± 148.760	43.87 ± 14.542	56.41 ± 24.969
Recovery Day 29	44.52 ± 5.968	35.48 ± 4.844	-	-	-	-	64.41 ± 47.652	42.54 ± 15.641	57.46 ± 17.331	30.68 ± 7.382
Urinalysis	No sebetralstat treatment-related changes to urinalysis parameters									
Organ weights	No sebetralstat treatment-related effects on organ weights									
Macroscopic pathology	No sebetralstat treatment-related macroscopic findings									

2.6.7.7.G: KV123900: 13-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Cynomolgus Monkey with a 4-Week Recovery Phase (Study No. 8420897)

Dose (mg/kg/dose)	**0 (Control)**		**50**		**100**		**200**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity(+Recovery)	**3 (+2)**	**3 (+2)**	**3**	**3**	**3**	**3**	**3 (+2)**	**3(+2)**	**3 (+2)**	**3 (+2)**
Microscopic pathology										
Liver										
Inflammatory cell infiltrate – minimal	1 (2)	2 (2)	3	0	2	1	1 (0)	0 (1)	3 (0)	2 (1)
Inflammatory cell infiltrate –slight	1 (0)	0 (0)	0	3	1	2	1 (1)	0 (1)	0 (2)	0 (1)
Inflammatory cell infiltrate – moderate	1 (0)	1 (0)	0	0	0	0	1 (1)	1 (0)	0 (0)	1 (0)
Hepatocyte degeneration – minimal	1 (0)	0 (0)	0	1	1	1	0 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (0)
Hepatocyte degeneration –slight	1 (0)	0 (0)	0	0	0	0	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pigment – minimal	1 (1)	0 (0)	0	0	0	0	2 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)
Pigment – slight	0 (0)	0 (0)	0	1	1	1	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatocyte vacuolation – minimal	2 (2)	2 (2)	0	1	2	2	2 (0)	1 (1)	2 (1)	0 (0)
Hepatocyte vacuolation – slight	1 (0)	1 (0)	0	0	1	1	0 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (2)
Hepatocyte vacuolation – moderate	0 (0)	0 (0)	0	2	0	0	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)
Hepatocyte lipid – minimal	0 (2)	0 (0)	2	0	0	1	1 (1)	2 (1)	1 (2)	1 (0)
Hepatocyte lipid – slight	2 (0)	3 (2)	1	1	3	2	1 (1)	1 (0)	2 (0)	1 (2)
Hepatocyte lipid – moderate	1 (0)	0 (0)	0	2	0	0	1 (0)	0 (1)	0 (0)	1 (0)
Menstrual cycle	No sebetralstat treatment-related effects on menstrual cycle									
ECG	No sebetralstat treatment-related effects on ECG									

Numbers in parentheses are for recovery animals
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] Toxicokinetics were determined on a dosing day

2.6.7.7.H			
Report title: KVD900: 26-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study with an 8-Week Recovery Phase in Non-Human Primates (Cynomolgus Monkeys)			**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: NHP/cynomolgus monkey – Mauritian origin	**Duration of dosing:** 26 weeks		**Study No.** 20286942 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.2
Initial age: Males 2.23 -2.61 years Females 2.19 – 2.67 years	**Duration of post-dose:** 8 weeks		
Date of first dose: 26 July 2021	**Method of administration:** Twice weekly, Mondays and Fridays, oral (gavage)		
	Vehicle/Formulation : formulated as a suspension in 0.5% Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in water	**GLP compliance :** Yes	
Special features:			
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/dose twice weekly			

2.6.7.7.H: KVD900: 26-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study with an 8-Week Recovery Phase in Non-Human Primates (Cynomolgus Monkeys) (Study No. 20286942)

Dose (mg/kg/dose)	**0 (Control)**		**15**		**50**		**150**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity(+Recovery)	**4(+2)**	**4(+2)**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4(+2)**	**4 (+2)**	**4(+2)**	**4(+2)**
Toxicokinetics[a]: C_{max} ng/mL										
Day 1	-	-	783	1,650	2,820	1,810	3,210	2,870	7,440	7,460
Day 85	-	-	379	1,770	1,500	3,450	4,490	4,410	6,280	12,800
Day 176	-	-	224	1,680	1,360	3,540	5,280	2,690	11,000	8,400
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL	-									
Day 1	-	-	1,310	2,250	7,180	6,100	17,600	10,300	36,600	32,800
Day 85	-	-	1,080	2,960	5,570	7,260	32,100	23,600	47,600	50,100
Day 176	-	-	866	2,480	5,620	7,450	31,700	13,000	48,600	36,200
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL	**MF combined**									
Day 1	-		1,220		2,320		3,040		7,450	
Day 85	-		1,170		2,470		4,450		9,530	
Day 176	-		954		2,450		4,100		9,710	
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL										
Day 1	-		1,780		6,640		13,900		34,700	
Day 85	-		2,160		6,420		27,800		48,900	
Day 176	-		1,670		6,540		23,200		42,400	

2.6.7.7.H: KVD900: 26-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study with an 8-Week Recovery Phase in Non-Human Primates (Cynomolgus Monkeys) (Study No. 20286942)										
Dose (mg/kg/dose)	**0 (Control)**		**15**		**50**		**150**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity(+Recovery)	**4(+2)**	**4(+2)**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4(+2)**	**4 (+2)**	**4(+2)**	**4(+2)**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
	There were no sebetralstat treatment-related mortalities. Three animals (a 15 mg/kg/dose male and female on Day 71 and Day 108, respectively, and a 150 mg/kg/dose female on Day 102), were terminated early due to body weight loss, dehydration, and/or liquid feces consistent with underlying stress that was unassociated with sebetralstat administration									
Body weight kg Day -1	2.97 ± 0.27	2.53 ± 0.23	3.03 ± 0.55	2.48 ± 0.21	2.75 ± 0.53	2.58 ± 0.17	3.22 ± 0.36	2.65 ± 0.27	2.67 ± 0.23	2.70 ± 0.21
Body weight kg Day 185	3.53 ± 0.67	2.73 ± 0.30	3.50 ± 0.96	2.67 ± 0.15	3.18 ± 0.84	2.75 ± 0.17	3.33 ± 0.21	2.87 ± 0.23	2.95 ± 0.17	2.85 ± 0.13
Body weight kg Day 239 – recovery	4.05 ± 0.35	3.25 ± 0.21	-	-	-	-	4.35 ± 0.78	2.95 ± 0.21	3.25 ± 0.64	3.30 ± 0.14
Food consumption	No sebetralstat treatment-related effects									
Clinical observations	All clinical observations (including emesis, rectal prolapse, salivation, abnormal pupil, skin lesion, dry and/or discolored skin, swelling, eye effects, abnormal feces, vaginal discharge, bruising) were transient, sporadic, present in controls or pre-treatment and therefore not related to sebetralstat treatment									
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related effects									
Electrocardiology	No sebetralstat treatment-related effects on ECG parameters									
Hematology and Coagulation	No sebetralstat treatment-related effects on hematology or coagulation parameters									
Clinical chemistry										
GLDH U/L Day -14	14.78 ± 4.87	22.98 ± 14.71	19.65 ± 1.49	10.95 ± 3.59	19.85 ± 2.37	16.43 ± 2.20	23.58 ± 13.07	15.00 ± 1.86	20.12 ± 7.92	17.00 ± 6.10
Day 52	15.52 ± 3.69	13.28 ± 3.23	17.93 ± 9.65	11.85 ± 1.45	27.05 ± 11.40	16.48 ± 3.25	50.98 ± 68.10	19.80 ± 9.89	27.75 ± 2.94	18.38 ± 7.29
Day 87	18.80 ± 9.28	14.90 ± 4.95	24.53 ± 1.68	16.15 ± 8.88	26.75 ± 7.94	33.43 ± 18.59	28.13 ± 13.52	16.87 ± 1.19	22.37 ± 2.87	20.97 ± 7.22
Day 185	13.32 ± 1.66	16.47 ± 3.73	20.07 ± 1.10	12.30 ± 5.31	19.00 ± 4.19	16.98 ± 6.10	21.30 ± 10.17	16.38 ± 4.17	21.58 ± 5.05	14.22 ± 5.40
Day 239 (recovery)	15.75 ± 0.35	12.70 ± 1.41	-	-	-	-	16.05 ± 4.45	12.45 ± 2.62	26.00 ± 10.32	12.05 ± 0.07
ALT U/L Day -14	42.3 ± 21.6	74.8 ± 74.2	50.0 ± 15.2	31.3 ± 10.3	40.8 ± 7.5	42.3 ± 5.1	55.0 ± 17.2	43.2 ± 12.0	63.8 ± 20.5	43.7 ± 21.3
Day 52	36.5 ± 14.6	36.3 ± 7.4	41.0 ± 20.5	29.5 ± 3.5	45.3 ± 13.2	38.0 ± 5.0	81.5 ± 86.7	43.0 ± 15.6	54 ± 11	41.2 ± 17.4
Day 87	48.7 ± 26.7	56.0 ± 18.2	76.3 ± 26.2	53.8 ± 29.7	60.3 ± 5.9	122.3 ± 71.9	67.8 ± 24.2	50.0 ± 10.3	64.3 ± 16.2	71.2 ± 33.7
Day 185	37.7 ± 15.1	44.5 ± 11.6	53.7 ± 9.5	32.7 ± 10.1	43.3 ± 7.8	47.3 ± 14.2	48.8 ± 10.2	42.6 ± 5.4	53.7 ± 13.3	35.3 ± 5.1
Day 239 (recovery)	28.0 ± 9.9	34.0 ± 8.5	-	-	-	-	37.0 ± 11.3	34.5 ± 3.5	44.5 ± 3.5	32.0 ± 5.7
AST U/L Day -14	45.0 ± 12.8	90.0 ± 59.8	59.0 ± 23.5	39.3 ± 6.7	47.0 ± 3.4	50.0 ±16.2	47.5 ± 7.9	40.0 ± 12.4	55.3 ± 23.9	43.5 ± 4.9
Day 52	40.5 ± 8.0	35.5 ± 5.7	42.8 ± 18.6	39.8 ± 6.7	47.3 ± 12.8	41.0 ± 19.9	44.7 ± 14.2	34.7 ± 8.0	39.5 ± 6.7	36.7 ± 4.0
Day 87	49.0 ± 5.6	46.0 ± 13.0	58.0 ± 29.5	56.0 ± 22.1	55.8 ± 12.6	89.8 ± 109.9	50.7 ± 11.6	38.2± 3.8	47.3 ± 6.2	57.5± 21.8
Day 185	36.3 ± 3.7	37.3 ± 5.2	57.0 ± 32.4	32.3 ± 8.1	43.0 ± 6.7	30.0 ± 5.0	36.2 ± 2.5	37.2 ± 7.0	35.2 ± 9.0	29.3 ± 8.3
Day 239 (recovery)	36.0 ± 2.8	30.0 ± 0.0	-	-	-	-	42.0 ± 2.8	27.5 ± 4.9	32.5 ± 2.1	26.0 ± 1.4
Bilirubin mg/dL Day -14	0.120 ± 0.044	0.173 ± 0.172	0.138 ± 0.038	0.168 ± 0.122	0.118 ± 0.029	0.090 ± 0.022	0.163 ± 0.059	0.100 ± 0.040	0.220 ± 0.096	0.160 ± 0.077
Day 52	0.093 ± 0.018	0.140 ± 0.086	0.128 ± 0.049	0.148 ± 0.069	0.123 ± 0.030	0.143 ± 0.046	0.143 ± 0.047	0.133 ± 0.052	0.143 ± 0.052	0.142 ± 0.043
Day 87	0.130 ± 0.040	0.265 ± 0.214	0.177 ± 0.055	0.275 ± 0.226	0.163 ± 0.031	0.215 ± 0.078	0.190 ± 0.112	0.143 ± 0.037	0.167 ± 0.034	0.195 ± 0.077

2.6.7.7.H: KVD900: 26-Week Intermittent Oral (Gavage) Administration Toxicity Study with an 8-Week Recovery Phase in Non-Human Primates (Cynomolgus Monkeys) (Study No. 20286942)										
Dose (mg/kg/dose)	**0 (Control)**		**15**		**50**		**150**		**300**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity(+Recovery)	**4(+2)**	**4(+2)**	**4**	**4**	**4**	**4**	**4(+2)**	**4 (+2)**	**4(+2)**	**4(+2)**
Day 185	0.175 ± 0.090	0.182 ± 0.151	0.093 ± 0.031	0.127 ± 0.021	0.148 ± 0.045	0.178 ± 0.060	0.205 ± 0.025	0.128 ± 0.059	0.217 ± 0.081	0.182 ± 0.086
Day 239 (recovery)	0.080 ± 0.000	0.130 ± 0.014	-	-	-	-	0.075 ± 0.007	0.120 ± 0.028	0.090 ± 0.014	0.125 ± 0.021
Urinalysis										
Urine pH Day -14	7.8 ± 0.9	8.1 ± 0.6	8.4 ± 0.3	7.8 ± 0.7	8.4 ± 0.3	8.3 ± 0.3	7.8 ± 0.6	7.4 ± 1.3	8.3 ± 0.5	8.1 ± 0.4
Day 185	7.3 ± 1.6	7.7 ± 0.8	8.3 ± 0.3	8.5 ± 0.0	8.5 ± 0.0	8.4 ± 0.3	6.9 ± 1.4	8.2 ± 0.5	7.3 ± 1.5	8.2 ± 0.4
Organ weights	No sebetralstat treatment-related effects on organ weights									
Macroscopic pathology	No sebetralstat treatment-related macroscopic findings									
Microscopic pathology	No sebetralstat treatment-related microscopic findings were noted. All microscopic findings observed were sporadic in incidence with no relationship to dose, were considered incidental, of the nature commonly observed in cynomolgus monkeys, and/or were of similar incidence and severity in control and dosed animals									

Numbers in parentheses are for recovery animals
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] Toxicokinetics were determined on a dosing day
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.8 遺伝毒性試験：*In Vitro*

2.6.7.8.A		
Report Title: KV123900, KV123937 and KV124014: Bacterial Reverse Mutation using a Microsuspension/Pre-Incubation Modified Assay		**Test Article:** Sebetralstat
Test for Induction of: Reverse mutations	**No. of independent assays:** 2	**Study No.** 8336497
Strains: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	**No. of replicate plates:** 3 controls, 1 treated	**Location in CTD:** Module 4.2.3.3.1
Metabolizing system: S-9 (Aroclor 1254-induced rat liver post-mitochondrial fraction)	**No. of cell analyzed/plate:** NA	
Vehicles for test article and positive controls : DMSO		**GLP compliance:** No
Treatment Sebetralstat is incubated with or without S-9 mixture for 90 minutes at 37°C prior to plating – 2-3 days incubation at ~37°C		**Date of treatment:** 29 January 2016
Cytotoxic effects: Toxicity was observed at 156.3 µg/mL and above in strain TA100 in the absence of S-9, and at 5,000 µg/mL in strain TA98 in the presence of S-9		
Genotoxic effects: There was a greater than 2-fold increase in revertant number in TA98 +S-9. These increases were not concentration related and did not reproduce in second experiment (using 3 replicates) – conclusion – negative		

2.6.7.8.A: KV123900, KV123937 and KV124014: Bacterial Reverse Mutation using a Microsuspension/Pre-Incubation Modified Assay (Study No. 8336497)

	Without Metabolic Activation (Revertants/plate)				
Conc (µg/mL)	**TA98**	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**TA102**
0	40.0 ± 3.6	137.3 ± 21.5	24.3 ± 2.9	13.7 ± 2.3	315.7 ± 22.5
4.883	48	139	26	20	341
9.766	33	79	25	24	358
19.53	36	172	19	18	308
39.06	35	169	19	18	269
78.13	35	75	16	19	323
156.3	21	53	11	29	308
312.5	33	48 S	16	14	317
625	39	118	17	25	327
1,250	38	75 S	22	18	291
2,500	36	64 S	21	23	291
5,000	46	4 V	20	29	311
Positive control[a]	1,545.7 ± 30.7	799 ± 61.5	636.0 ± 30.8	1,540.0 ± 20.9	753.3 ± 119.3

2.6.7.8.A: Bacterial Reverse Mutation using a Microsuspension/Pre-Incubation Modified Assay (Study No. 8336497)						
	With Metabolic Activation (Revertants/plate)					
Dose (µg/mL)	**TA98 (i)**	**TA98 (ii)**	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**TA102**
0	42.7 ± 2.9	43.5 ± 4.0	147.0 ± 11.4	14.3 ± 0.6	26.0 ± 4.4	323.3 ± 31.9
4.883	63	63.0 ± 5.3	167	24	21	361
9.766	46	53.0 ± 9.8	169	17	27	318
19.53	71	63.7 ± 12.5	165	10	29	301
39.06	**155**	59.0 ± 7.2	134	14	30	351
78.13	**195**	63.0 ± 3.6	144	20	23	312
156.3	**105**	57.3 ± 4.0	133	19	26	304
312.5	**107**	57.0 ± 7.5	127	17	28	267
625	**119**	65.0 ± 8.2	160	17	19	296
1,250	65	57.7 ± 15.0	173	22	20	309
2,500	80	58.7 ± 1.5	139	25	24	318
5,000	80 S	54.3 ± 8.4	168	19	25	318
Positive control[a]	457.0 ± 115.2	444.7 ± 4.6	1,708.0 ± 74.5	370.0 ± 64.4	259.7 ± 45.7	1,678.3 ± 295.9

NA: not applicable, S: slight thinning of background lawn, V: Very thin background bacterial lawn
Emboldened figures**:** greater than 2-fold increase in revertant number in TA98 (sebetralstat treated)
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] positive controls: -S-9 TA98 = 2-nitrofluorene (2NF) 5 µg/mL; TA100, TA1535 = Sodium azide (NaN_3) 10 or 2 µg/mL; TA1537 = ICR-191 1 µg/mL; TA102 = Mitomycin C (MMC) 0.2 µg/mL; +S-9 TA98 = Benzo[a]pyrene (B[a]P) at 10 µg/mL; TA100, TA1535, TA1537, TA102 = 2-aminoanthracene (AAN) at 5 or 20 µg/mL

2.6.7.8.B		
Report Title: KV123900: Bacterial Reverse Mutation Assay		**Test Article:** Sebetralstat
Test for Induction of: Reverse mutations	**No. of independent assays:** 1	**Study No.** 8348812
Strains: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102	**No. of replicate plates:** 3/dose/strain	**Location in CTD:** Module 4.2.3.3.1
Metabolizing system: S-9 (Aroclor 1254-induced rat liver post-mitochondrial fraction)	**No. of cell analyzed/plate:** 0.1 mL culture containing approximately 10^8 to 10^9 cells/mL plated	
Vehicles for test article and positive controls: DMSO		**GLP compliance:** Yes
Treatment Sebetralstat, with or without S-9 mixture or buffer solution was added to molten agar at 46 ± 1°C followed by rapid mixing and pouring on to Vogel-Bonner E agar plates. When set, the plates were inverted and incubated at 37 ± 1°C protected from light for 3 days.		**Date of treatment:** 8 September 2016
Cytotoxic effects: No toxicity observed. Precipitation was observed on the test plates at a concentration of 5,000 µg/plate **Mutagenic effects:** No increases in revertant numbers were observed ≥1.5-fold (in strain TA102), ≥2-fold (in strains TA98 and TA100) or ≥3-fold (in strains TA1535 and TA1537) the concurrent vehicle control. Positive controls all induced large increases in revertant numbers		
Genotoxic effects: None		

2.6.7.8.B: KVD123900: Bacterial Reverse Mutation Assay (Study No. 8348812)

Dose (µg/plate)	**Without Metabolic Activation (Revertants/plate)**				
	TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**TA102**
0	39.0 ± 3.7	124.4 ± 10.7	22.0 ± 3.4	14.2 ± 1.9	297.0 ± 19.3
5	31.0 ± 7.5	130.7 ± 6.0	24.7 ± 5.0	15.0 ± 7.2	313.3 ± 5.8
16	29.3 ± 8.7	118.3 ± 3.2	13.3 ± 5.1	9.7 ± 2.3	303.7 ± 22.0
50	31.0 ± 1.0	130.7 ± 22.4	18.7 ± 3.5	9.7 ± 2.5	311.3 ± 4.5
160	30.7 ± 10.0	129.0 ± 6.2	18.0 ± 6.6	12.7 ± 2.3	321. 0 ± 12.3
500	35.7 ± 6.5	120.3 ± 13.3	15.0 ± 5.6	14.0 ± 2.6	317.7 ± 16.8
1,600	33.0 ± 2.6	106.0 ± 14.2	23.7 ± 5.7	12.3 ± 2.5	298.7 ± 24.0
5,000	33.3 ± 6.0 P	126.7 ± 24.4 P	13.7 ± 5.7 P	9.7 ± 2.5 P	293.0 ± 3.6 P
Positive control[a]	623.3 ± 294.1	689.3 ± 26.1	762.7 ± 33.8	216.3 ± 25.0	819.0 ± 73.4

2.6.7.8.B: KV123900: Bacterial Reverse Mutation Assay (Study No. 8348812)					
Dose (µg/plate)	**With Metabolic Activation (Revertants/plate)**				
	TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**TA102**
0	46.2 ± 4.0	127.2 ± 15.4	23.0 ± 7.8	17.0 ± 2.7	283.8 ± 27.1
5	44.3 ± 7.6	116.7 ± 13.6	17.7 ± 1.2	16.0 ± 5.6	311.7 ± 34.6
16	43.7 ± 4.2	110.7 ± 27.8	22.7 ± 6.7	18.7 ± 3.2	252.0 ± 15.4
50	47.0 ± 7.5	110.7 ± 4.2	20.7 ± 1.5	16.3 ± 5.1	261.0 ± 10.8
160	47.3 ± 7.1	117.3 ± 4.6	27.3 ± 6.4	18.7 ± 4.0	252.7 ± 3.2
500	46.0 ± 4.0	115.7 ± 9.8	16.0 ± 2.6	20.7 ± 5.1	241.0 ± 34.6
1,600	51.3 ± 6.4	105.0 ± 10.8	18.7 ± 3.5	17.0 ± 4.4	264.0 ± 10.4
5,000	46.0 ± 4.6 P	109.3 ± 4.9 P	29.0 ± 10.4 P	14.0 ± 5.2 P	244.3 ± 30.4 P
Positive control[a]	441.3 ± 23.5	992.7 ± 19.6	297.7 ± 3.8	352.0 ± 23.6	1,259.7 ± 75.1

P: slight precipitation
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] positive controls: -S-9 TA98 = 2-nitrofluorene (2NF) 5 µg/pl; TA100, TA1535 = Sodium azide (NaN_3) 2 µg/pl; TA1537 = 9-aminoacridine (AAC) 50 µg/pl; TA102 = Mitomycin C (MMC) 0.2 µg/pl; +S-9 TA98 = Benzo[a]pyrene (B[a]P) 10 µg/pl; TA100, TA1535, TA1537, TA102 = 2-aminoanthracene (AAN) 5 or 20 µg/pl; S-9 = Aroclor 1,254-induced rat liver post-mitochondrial fraction

2.6.7.8.C		
Report Title: KV123900: *In Vitro* L5178Y Gene Mutation Assay at the *tk* locus		**Test Article:** Sebetralstat
Test for Induction of: Mutations at the *tk* locus of L5178Y mouse lymphoma cells	**No. of independent assays:** 1	**Study No.** 8348813
Cells: L5178Y tk+/- (3.7.2C) mouse lymphoma cells	**No. of replicate plates:** duplicate	**Location in CTD:** Module 4.2.3.3.1
Metabolizing system: S-9 (Aroclor 1254-induced rat liver post-mitochondrial fraction)	**No. of cell analyzed/culture:** 384 wells at 2 x 10^3 cells/well	
Vehicles for test article: DMSO **For positive control:** DMSO		**GLP compliance:** Yes
Treatment: Cells treated with sebetralstat were incubated with S-9 mixture for 3h and without S-9 mixture for 3h and 24h at ~37°C		**Date of treatment:** 13 September 2016
Cytotoxic effects: Cytotoxic range finder, dose related decreases in relative suspension growth (RSG) – 3-hour treatment with 492 µg/mL, gave 88% and 67% RSG in the absence and presence of S-9, respectively. 24-hour treatment with 492 µg/mL, gave 4% RSG in the absence of S-9		
Genotoxic effects: None		

Dose (µg/mL)	**Without Metabolic Activation**				**With Metabolic Activation**	
	3-hour treatment		**24-hour treatment**		**3-hour treatment**	
	%RTG	**MF**	**%RTG**	**MF**	**%RTG**	**MF**
0	100	63.06	100	67.52	100	70.83
50	131	58.44	94	59.82	100	64.70
100	135	72.93	70	68.34	92	62.07
150	-	-	63	71.44	-	-
200	127	46.43	49	67.97	96	68.26
250	-	-	44	109.82	-	-
300	132	64.08	41	80.58	76	62.56
350	-	-	34	62.51	-	-
400	135	69.96	33	66.50	60	55.76
450 PP	12	71.23	14	110.00	84	66.10
492	-	-	-	-	87	68.16
MMS 5	-	-	56	905.91	-	-
7.5	-	-	38	1,473.29	-	-
15	72	674.14	-	-	-	-
20	62	823.53	-	-	-	-
B[a]P 2	-	-	-	-	49	740.38
3	-	-	-	-	37	819.89

B[a]P: Benzo[a]Pyrene, MF: mutation frequency, MMS: methyl methane sulphonate, PP: precipitation observed following treatment incubation period, RSG: relative suspension growth, RTG: relative total growth (measure of cytotoxicity)

2.6.7.8.D		
Report Title: KVD900: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test (Ames) on PPP7584 S, an impurity of KVD900		**Test Article:** PPP7584 S
Test for Induction of: Reverse mutations	**No. of independent assays:** 1	**Study No.** JAM0094
Strains: TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	**No. of replicate plates:** 3/dose/strain	**Location in CTD:** Module 4.2.3.7
Metabolising system: : S-9 (5,6-benzoflavone and phenobarbital-induced rat liver post-mitochondrial fraction)	**No. of cell analyzed/plate:** N/A	
Vehicles for test article and positive controls: For test article: DMSO For positive controls: Sodium azide (TA1535 & TA100), 9-aminoacridine (TA1537), 2-nitrofluorene (TA98) and 4-nitroquinoline-N-oxide (WP2 *uvrA*) in the absence of S-9 mix and 2-aminoanthracene (2AA) in the presence of S-9 mix (all strains).		**GLP compliance:** Yes
Treatment PPP7584 S, with or without S-9 mixture or buffer solution was added to molten agar followed by rapid mixing and pouring on to Vogel-Bonner E agar plates. When set, the plates were inverted and incubated at 37 ± 3°C for 48 hours for the range finder study and 37 ± 3°C for 66 hours for the main study		**Date of treatment:** 03 February 2023
Cytotoxic effects: No toxicity was observed up to 5,000 µg/plate in all strains in the absence and presence of S-9. Slight reduced lawn observed in TA1537 (-S-9, 5,000 ug/plate only)		
Genotoxic effects: None		

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Without Metabolic Activation (Revertants/plate)**				
		TA1535	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
DMSO	100	13.3 ± 0.58	8.0 ± 2.0	23.3 ± 8.08	144.3 ± 9.87	43.0 ± 8.48
PPP7584 S	50	13.0 ± 5.00	9.0 ± 1.41	24.0 ± 5.00	147.0 ± 29.31	48.3 ± 5.77
	150	13.3 ± 0.58	12.3 ± 1.15	27.3 ± 1.15	151.0 ± 19.47	45.7 ± 16.04
	500	15.0 ± 2.00	7.0 ± 2.65	27.0 ± 4.00	137.0 ± 35.79	53.0 ± 1.73
	1,500	13.0 ± 3.46	12.0 ± 2.00	24.7 ± 5.13	149.0 ± 23.58	51.0 ± 14.53
	5,000	9.7 ± 1.53	8.0 ± 1.73*	26.3 ± 2.08	166.7 ± 10.97	42.3 ± 10.02
Sodium azide	1	785.3 ± 54.05	-	-	753.71 ± 122.92	-
9-Aminoacridine	50	-	109.3 ± 121.01	-	-	-
2-Nitrofluorene	1	-	-	102.3 ± 7.09	-	-
4-Nitroquinoloine N-oxide	1	-	-	-	-	839.0 ± 10.58

* slightly reduced background lawn
Data are presented as mean ± standard deviation

2.6.7.8.D: KVD900: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test (Ames) on PPP7584 S, an impurity of KVD900 (Study No. JAM0094)						
Test Article	**Dose (µg/plate)**	**With Metabolic Activation (Revertants/plate)**				
		TA1535	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
DMSO	100	12.0 ± 7.21	13.7 ± 4.51	40.3 ± 11.72	211.3 ± 34.53	47.0 ± 8.89
PPP7584 S	50	7.3 ± 6.03	17.0 ± 5.20	28.5 ± 6.36	184.0 ± 38.30	54.3 ± 4.93
	150	13.3 ± 1.53	8.0 ± 2.00	37.0 ± 4.00	216.7 ± 48.23	55.0 ± 9.00
	500	14.7 ± 5.86	13.0 ± 3.46	37.0 ± 2.00	192.7 ± 42.36	50.3 ± 8.08
	1,500	11.0 ± 3.61	10.7 ± 4.16	29.3 ± 8.50	173.0 ± 27.22	45.7 ± 6.43
	5,000	8.7 ± 2.31	17.7 ± 5.03	33.3 ± 5.51	193.0 ± 45.51	46.3 ± 10.02
2AA	2	118.7 ± 3.79	-	350.3 ± 20.84	-	-
	4	-	119.3 ± 20.65	-	1403.7 ± 110.15	-
	10	-	-	-	-	269.0 ± 29.00

Data are presented as mean ± standard deviation

2.6.7.8.E		
Report Title: KVD900: *In Vitro* Micronucleus Assay on PPP7584 S, an Impurity of KVD900		**Test Article:** PPP7584 S
Test for Induction of: Micronuclei in the cytoplasm of human TK6 cells	**No. of independent assays:** 2 **Treatment period:** Experiment 1: +/- S-9, 3-hour treatment + 41-hour recovery; Experiment 2: S-9, 27-hour treatment + 0-hour recovery	**Study No.** JAM0095
Cells: Human TK6 cells	**No. of replicate cultures:** 2x vehicle controls, 2x test article, 2x positive controls	**Location in CTD:** Module 4.2.3.7
Metabolising system: S-9 (5,6-benzoflavone and phenobarbital-induced rat liver post-mitochondrial fraction) (10%)	**No. of cell analysed/culture:** A minimum of 10,000 and a maximum of approximately 20,000 nucleated events	
Vehicles: **For test article:** DMSO **For positive control:** DMSO		**GLP compliance:** Yes
Treatment: Bulk cell cultures from a working cell stock were established and incubated at 37 ± 3^0C and approximately 5% CO_2 for approximately 24 hours before treatment. Individual aliquots of bulk culture were added to tubes containing medium to give a concentration of 30 x10^4 cells/mL. Experiment 1: pulse treatment for 3 hours and recovery time for 41 hours with and without S-9 at 37 ± 3°C and approximately 5% CO_2. Experiment 2: Continuous treatment for 27 hours without S-9.		**Date of treatment:** 07 February 2023
Cytotoxic effects: None - all RICC values were close to 100% of the negative control (up to 354 µg/mL)		
Genotoxic effects: Negative (not clastogenic or aneugenic)		

2.6.7.8.E: KVD900: *In Vitro* Micronucleus Assay on PPP7584 S, an impurity of KVD900 (Study No. JAM0095)

Metabolic Activation	Test Article	Concentration or Dose Level (µg/mL)	3-hour Treatment Experiment 1		27-hour Treatment Experiment 2	
			Cytotoxicity %	Mean % MN	Cytotoxicity %	Mean % MN
Without Activation	PPP7584 S	0	100	0.33	100	0.13
		15	109	0.35	89	0.09
		50	109	0.31	86	0.15
		150	104	0.25	93	0.14
		354	105	0.34	87	0.16
	Mitomycin C	0.1	80	0.64***	-	-
	Noscapine	5	-	-	56	0.80***
With Activation	PPP7584 S	0	100	0.23		
		15	111	0.22		
		50	116	0.31	-	-
		150	117	0.22		
		354	120	0.26		
	Cyclophosphamide	2.5	88	0.62***		

RICC: relative increase in cell count
Poisson model: ***P<0.001

2.6.7.8.F		
Report Title: KVD900: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test (Ames) on PPP758 Desfluoro, an impurity of KVD900		**Test Article:** PPP758 desfluoro
Test for Induction of: Reverse mutations	**No. of independent assays:** 1	**Study No.** JAM0098
Strains: TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA*	**No. of replicate plates:** 3/dose/strain	**Location in CTD:** Module 4.2.3.7
Metabolising system: S-9 (5,6-benzoflavone and phenobarbital-induced rat liver post-mitochondrial fraction)	**No. of cell analysed/plate:** N/A	
Vehicles for test article and positive controls: For test article: DMSO For positive controls: Sodium azide (TA1535 & TA100), 9-aminoacridine (TA1537), 2-nitrofluorene (TA98) and 4-nitroquinoline-N-oxide (WP2 *uvr*A) in the absence of S-9 mix and 2-aminoanthracene (2AA) in the presence of S-9 mix (all strains)		**GLP compliance:** Yes
Treatment PPP758 desfluoro, with or without S-9 mixture or buffer solution was added to molten agar followed by rapid mixing and pouring on to Vogel-Bonner E agar plates. When set, the plates were inverted and incubated at 37 ± 3°C for 48 hours for the range finder study and 37 ± 3°C for 66 hours for the main study		**Date of treatment:** 14 February 2023
Cytotoxic effects: No toxicity was observed up to 5,000 µg/mL in TA1535, TA98 and WP2 uvrA in the absence and presence of S-9. Slight reduced lawn observed in TA1537 (-S-9 and +S-9, 5,000 ug/plate only) and TA100 (-S-9 5,000 ug/plate only)		
Genotoxic effects: None		

Test Article	**Dose (µg/plate)**	**Without Metabolic Activation (Revertants/plate)**				
		TA1535	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
DMSO	100	19.0 ± 8.54	9.3 ± 5.69	28.3 ± 5.03	124.7 ± 35.53	43.0 ± 0.00
PPP758 Desfluoro	50	13.7 ± 5.51	5.7 ± 0.58	23.3 ± 9.29	124.3 ± 4.73	35.0 ± 13.11
	150	15.7 ± 8.02	6.3 ± 1.53	30.0 ± 2.65	123.7 ± 15.01	37.0 ± 10.00
	500	17.0 ± 7.94	9.3 ± 1.53	27.7 ± 8.96	148.0 ± 20.30	43.3 ± 9.61
	1,500	10.0 ± 3.46	9.0 ± 2.65	28.3 ± 4.51	137.7 ± 4.04	44.7 ± 10.02
	5,000	15.7 ± 5.69	4.0 ± 1.00*	26.7 ± 5.86	95.7 ± 28.88*	39.3 ± 12.58
Sodium azide	1	739.0 ± 88.88	-	-	611.0 ± 146.83	-
9-Aminoacridine	50	-	140.7 ± 45.32	-	-	-
2-Nitrofluorene	1	-	-	153.3 ± 6.11	-	-
4-Nitroquinoline N-oxide	1	-	-	-	-	791.0 ± 76.32

* slightly reduced background lawn
S-9: Sodium phenobarbital- induced rat liver post-mitochondrial fraction. Data are presented as mean ± standard deviation

2.6.7.8.F: KVD900: *In Vitro* Bacterial Reverse Mutation Test (Ames) on PPP758 Desfluoro, an impurity of KVD900 (Study No. JAM0098)						
Test article	**Dose (µg/plate)**	**With metabolic activation (Revertants/plate)**				
		TA1535	**TA1537**	**TA98**	**TA100**	**WP2 *uvrA***
DMSO	100	10.0 ± 6.56	11.3 ± 2.89	30.3 ± 1.53	177.0 ± 43.36	52.7 ± 6.66
PPP758 Desfluoro	50	13.3 ± 4.04	14.0 ± 1.00	37.3 ± 9.29	170.0 ± 17.52	54.3 ± 4.73
	150	14.3 ± 5.13	15.3 ± 3.21	25.7 ± 6.66	166.0 ± 4.00	56.3 ± 6.43
	500	11.7 ± 4.62	11.7 ± 5.51	26.7 ± 10.21	193.3 ± 29.50	60.0 ± 11.53
	1,500	9.7 ± 2.08	13.7 ± 5.51	32.0 ± 3.00	218.3 ± 36.64	48.7 ± 12.22
	5,000	11.3 ± 2.31	11.7 ± 1.53*	33.7 ± 8.50	231.7 ± 54.78	54.0 ± 12.53
2AA	2	127.7 ± 20.50	-	416.3 ± 28.29	-	-
	4	-	145.7 ± 5.51	-	1296.0 ± 192.71	-
	10	-	-	-	-	430.3 ± 41.48

* slightly reduced background lawn
Data are presented as mean ± standard deviation

2.6.7.8.G		
Report Title: KVD900: *In Vitro* Micronucleus Assay on PPP758 desfluoro, an impurity of KVD900		**Test Article:** PPP758 desfluoro
Test for Induction of: Micronuclei in the cytoplasm of human TK6 cells	**No. of independent assays:** 2 Experiment 1: +/- S-9, 3-hour treatment + 41-hour recovery, Experiment 2: -S-9, 27-hour treatment + 0-hour recovery	**Study No.** JAM0099
Cells: TK6 cells	**No. of replicate cultures:** 2x vehicle controls, 2x test article, 2x positive controls	**Location in CTD:** Module 4.2.3.7
Metabolising system: : S-9 (5,6-benzoflavone and phenobarbital-induced rat liver post-mitochondrial fraction) (10%)	**No. of cell analysed/culture:** A minimum of 10,000 and a maximum of approximately 20,000 nucleated events	
Vehicles for test article: DMSO **For positive control:** DMSO		**GLP compliance:** Yes
Treatment: Bulk cell cultures from a working cell stock were established and incubated at 37 ± 3°C and approximately 5% CO_2 for approximately 24 hours before treatment. Individual aliquots of bulk culture were added to tubes containing medium to give a concentration of 30 x10^4 cells/mL. Experiment 1: pulse treatment for 3 hours and recovery time for 41 hours with and without S-9 at 37 ± 3°C and approximately 5% CO_2. Experiment 2: continuous treatment for 27 hours without S-9.		**Date of treatment:** 21 February 2023
Cytotoxic effects: None in 3-hour treatment – all RICC values were close to 100% of negative control up to 474 µg/mL. Cytotoxicity observed in 27-hour treatment with approximately 50% RICC observed at 150 µg/mL		
Genotoxic effects: Negative (not clastogenic nor aneugenic)		

2.6.7.8.G: KVD900: *In Vitro* Micronucleus Assay on PPP758 Desfluoro, an impurity of KVD900 (Study No. JAM0099)						
Metabolic Activation	**Test Article**	**Concentration or Dose Level (µg/mL)**	**3-hour Treatment Experiment 1**		**27-hour Treatment Experiment 2**	
			Cytotoxicity %	**Mean % MN**	**Cytotoxicity %**	**Mean % MN**
Without Activation	PPP758 desfluoro	0	100	0.15	100	0.13
		15	118	0.18	88	0.12
		50	105	0.14	-	-
		70	-	-	79	0.10
		110	-	-	71	0.13
		150	99	0.16	52	0.25*
		474	98	0.25**	-	-
	Mitomycin C	0.1	66	0.69***	-	-
	Noscapine	5	-	-	62	1.19***
With Activation	PPP758 desfluoro	0	100	0.27	-	-
		15	100	0.16		
		50	106	0.24		
		150	106	0.30		
		474	101	0.27		
	Cyclophosphamide	2.5	73	0.88***		

RICC: relative increase in cell count
Poisson model: *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

2.6.7.9 遺伝毒性試験：*In Vivo*

2.6.7.9		
Report Title: KV123900: 28 Day Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat Followed by a 4 Week Recovery Period		**Test Article:** Sebetralstat
Test for Induction of: Micronuclei (MN)	**Treatment schedule:** Males and females – 28-day daily dosing	**Study No.** 8348815
Species/strain: Crl:WI (Han) rats, male and female	**Sampling time:** Approximately 24 hours after the last dose	**Location in CTD:** Module 4.2.3.3.1
Age: 6-7 weeks old	**Method of administration:** Oral (gavage)	
Cell evaluated: Bone marrow polychromatic erythrocytes (PCE)	**Vehicle/formulation:** 20% D-α-Tocopherol polyethylene 1,000 succinate	**GLP compliance:** Yes
No. of cells analyzed/animal: Minimum of 500 for PCE/NCE ratio and 4,000 PCE/animal for micronuclei		**Date of dosing:** 19 October – 16/17 November 2016
Special features: Conducted as part of 28-repeat-dose study		
Toxic/cytotoxic effects: Male and female rats treated with sebetralstat at all doses exhibited group mean %PCE that were similar to the concurrent vehicle control group, and which were within the laboratory's historical control data		
Genotoxic effects: - negative. All MN PCE frequencies within historical control range		
Evidence of exposure: clinical signs, toxicokinetics on day 28 of study		
Genotoxic effects: None		

Dose (mg/kg) sebetralstat	Number /Group	Males			Females		
		MN PCE	%PCE	%MN PCE ±SD	MN PCE	%PCE	%MN PCE ±SD
0	5	20	51.48	0.10 ± 0.04	57	51.92	0.29 ± 0.11
30	5	21	49.36	0.11 ± 0.06	41	56.60	0.21 ± 0.14
100	5	21	51.80	0.11 ± 0.07	40	54.88	0.20 ± 0.05
300	5	28	50.12	0.14 ± 0.10	44	51.48	0.22 ± 0.05
1,000	5	41	48.32	0.21 ± 0.08[a]	45	54.96	0.23 ± 0.07
CPA (20)[b]	3	536	49.33	4.47 ± 0.09	536	49.33	4.47 ± 0.09

CPA: cyclophosphamide, MN: micronuclei, NCE: normochromatic erythrocytes. PCE: polychromatic erythrocytes

[a] Male rats treated with sebetralstat at 1,000 mg/kg/day showed a statistically significant (P≤0.05- Wilcoxon Rank) increase in MN PCE compared to the vehicle control; however, the response did not exceed the laboratory's historical control range and was therefore considered to be of no biological relevance

[b] Cyclophosphamide positive control animals not treated concurrently – slides from pooled samples, stained and coded alongside study slides

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.A		
Report title: A GLP 10-Day and 28-Day Study of KVD900 by Oral Gavage in Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic Mice		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Mouse – Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic	**Duration of dosing:** 10 days	**Study No.** 20196412 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.4.1
Initial age: 8 weeks old	**Duration of post-dose:** NA	
Date of first dose: 23 July 2019	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) Hydroxypropylmethylcellulose (K15M) in Reverse Osmosis Deionized (RODI) Water	**GLP Compliance:** Yes
Special features: NA		
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/day		

Daily dose (mg/kg)	**0**		**100**		**300**		**1,000**		**1,500**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	5	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight gain D-1 to 10	0.90 ± 0.59	1.58 ± 0.75	1.62 ± 1.07	1.98 ± 0.74	0.44 ± 0.76	2.30 ± 1.10	-0.60 ± 0.70	1.96 ± 0.66	-0.98 ± 1.57*	2.62 ± 0.13
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related clinical observations									
Macroscopic observations	No sebetralstat treatment-related macroscopic observations									
Organ weights Liver – absolute weight (g)	1.627 ± 0.162	1.267 ± 0.101	1.786 ± 0.276	1.354 ± 0.136	1.629 ± 0.191	1.360 ± 0.069	1.763 ± 0.202	1.444 ± 0.182	2.024 ± 0.268	1.540 ± 0.100**
% of body weight	5.331 ± 0.209	5.320 ± 0.230	5.634 ± 0.492	5.505 ± 0.306	5.424 ± 0.470	5.492 ± 0.245	6.085 ± 0.674	5.824 ± 0.579	7.166 ± 0.693**	6.501 ± 0.303**
% of brain weight	337.996 ± 37.171	261.269 ± 18.335	365. 325 ± 54.275	274.060 ± 21.793	341.637 ± 36.761	277.575 ± 15.108	368.318 ± 37.889	302.872 ± 38.965*	425.185 ± 45.369*	316.643 ± 11.936**
Microscopic pathology[a]	Only findings considered sebetralstat treatment-related are presented,									
Liver										
Hypertrophy, Hepatocyte	(0)[b]	(0)	(0)	(0)	(2)	(4)	(5)	(4)	(5)	(5)
Minimal	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
Mild	-	-	-	-	1	3	4	2	2	3
Moderate	-	-	-	-	-	-	1	2	3	2
Single Cell Necrosis, Hepatocyte	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(2)	(1)
Minimal	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1
Mild	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-

NA: not applicable
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] in the 10-day phase, livers were the only organ examined microscopically
[b] Number in parentheses represent the number of animals with the finding
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.10.A		
Report title: A GLP 10-Day and 28-Day Study of KVD900 by Oral Gavage in Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic Mice		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Mouse – Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic	**Duration of dosing:** 28 days	**Study No.** 20196412
		Location in eCTD: Module 4.2.3.4
Initial age: 8 weeks old	**Duration of post-dose:** NA	
Date of first dose: 17 September 2019	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) hydroxypropylmethylcellulose (K15M) in Reverse Osmosis Deionized (RODI)	**GLP compliance:** Yes
Special features: NA		
No Observed Adverse-Effect Level: 300 mg/kg/day		

2.6.7.10.A: A GLP 10-Day and 28-Day Study of KVD900 by Oral Gavage in Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic Mice (Study No. 20196412)

Daily dose (mg/kg)	**0**		**300**		**600**	**750**	**1,000**	**1,500**
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**	**10**
Coagulation	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**
Toxicokinetics	**6**	**6**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	24,200	49,900	72,400	86,600	55,900	136,000
Day 28	-	-	30,100	29,800	67,800	96,500	87,400	98,000
Toxicokinetics: AUC_t h•ng/mL								
Day 1	-	-	35,900	74,500	80,600	425,000	478,000	901,000
Day 28	-	-	40,000	50,300	124,000	216,000	310,000	793,000
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight								
Body weight absolute on D28(g) – toxicity animals [G]	33.76 ± 2.50	26.67 ± 1.57	32.17 ± 1.53	26.48 ± 1.16	30.61 ± 1.31**	25.13 ± 1.44	27.45 ± 2.20**	23.14 ± 1.87**
Body weight absolute on D29(g) – Coagulation animals [G]	34.12 ± 2.92	26.78 ± 0.97	30.48 ± 0.77*	26.52 ± 0.79	30.44 ± 1.75*	26.74 ± 0.82	28.32 ± 2.31**	20.84 ± 1.35**
Body weight *(g – change D-1-28)* Toxicity animals [G]	3.10 ± 1.54	3.31 ± 0.88	1.24 ± 0.72**	2.81 ± 0.71	0.08 ± 1.27**	1.76 ± 1.45*	-3.26 ± 1.53**	-0.68 ± 1.73**
Body weight *(g – change D-1-29)* Coagulation animals [G]	2.94 ± 1.04	3.88 ± 1.22	1.18 ± 0.76	2.84 ± 0.48	0.02 ± 1.37**	3.60 ± 0.64	-2.26 ± 1.44**	-1.90 ± 1.28**
Food consumption	No sebetralstat treatment-related effects							
Clinical observations[a]								
Dehydration	0	0	0	0	0	0	1	5
Respiration changes	0	0	0	0	0	0	0	2
Hunched posture	0	0	0	0	0	0	0	2
Ungroomed	0	0	0	0	0	0	0	1
Fur, oily	0	0	1	0	0	0	0	0

2.6.7.10.A: A GLP 10-Day and 28-Day Study of KVD900 by Oral Gavage in Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic Mice (Study No. 20196412)								
Daily dose (mg/kg)	**0**		**300**		**600**	**750**	**1,000**	**1,500**
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity Coagulation Toxicokinetics	**10** **5** **6**	**10** **5** **6**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**
Cold	0	0	0	0	0	0	0	1
Decreased activity	0	0	0	0	0	0	0	1
Hematology Day 29								
White blood cells (10^9/L) [G]	4.396 ± 0.648	4.540 ± 0.811	4.742 ± 0.698	4.642 ± 1.571	5.334 ± 1.098	4.418 ± 0.915	5.400 ± 0.744	2.170 ± 1.169*
Neutrophils (10^9/L) [G]	0.490 ± 0.057	0.436 ± 0.113	0.664 ± 0.134	0.464 ± 0.132	0.804 ± 0.177	0.486 ± 0.106	1.098 ± 0.309**	0.532 ± 0.062
Lymphocytes (10^9/L) [G]	3.632 ± 0.663	3.814 ± 0.755	3.688 ± 0.635	3.832 ± 1.355	4.018 ± 0.919	3.490 ± 0.760	3.796 ± 0.570	1.436 ± 1.038**
Monocytes (10^9/L) [G]	0.104 ± 0.018	0.090 ± 0.042	0.226 ± 0.039	0.152 ± 0.069	0.314 ± 0.073**	0.216 ± 0.075	0.332 ± 0.165**	0.156 ± 0.087
Eosinophils (10^9/L) [G]	0.142 ± 0.040	0.168 ± 0.048	0.126 ± 0.040	0.122 ± 0.048	0.148 ± 0.028	0.172 ± 0.032	0.110 ± 0.035	0.032 ± 0.018**
Platelets (10^9/L) [G]	1,250.2 ± 126.5	1,094.6 ± 57.3	1,325.2 ± 60.6	1,152.2 ± 69.5	1,355.2 ± 54.0	1,210.2 ± 56.9	1,482.2 ± 89.9**	1,265.6 ± 103.3**
Coagulation Day 29								
Fibrinogen (mg/dL) [G]	201.7 ± 4.5	186.2 ± 11.9	230 ± 14.4	221.2 ± 14.6	258.0 ± 11.4**	220.8 ± 21.5	268.8 ± 22.6**	316.3 ± 73.1**
APTT (sec) [G]	35.87 ± 1.14	37.94 ± 3.80	32.34 ± 4.50	33.20 ± 1.31	36.44 ± 1.40	39.84 ± 1.89	38.82 ± 1.60	58.53 ± 22.46
Clinical chemistry Day 29								
AST (U/L) [G1]	32.2 ± 1.9	67.0 ± 9.3	56.4 ± 6.0	104.0 ± 20.4	168.2 ± 39.4*	185.8 ± 37.2*	423.4 ± 153.7**	423.8 ± 162.3**
ALT (U/L) [G1]	24.2 ± 3.1	46.2 ± 8.2	100.0 ± 14.4	117.8 ± 23.1	409.4 ± 112.3*	285.2 ± 39.7*	894.4 ± 219.0**	725.4 ± 220.7**
ALP (U/L) [G]	74.8 ± 9.3	114.8 ± 7.7	77.8 ± 3.8	102.0 ± 3.4*	78.8 ± 4.3	109.8 ± 3.6	100.2 ± 7.0**	147.8 ± 9.5**
Creatine kinase (U/L) [G]	45.8 ± 11.7	81.2 ± 4.6	59.8 ± 13.3	110.8 ± 64.4	71.6 ± 19.9	113.0 ± 30.4	102.8 ± 26.1**	150.4 ± 25.9
Total bilirubin (mg/dL) [G]	0.090 ± 0.020	0.060 ± 0.020	0.070 ± 0.026	0.058 ± 0.016	0.098 ± 0.019	0.090 ± 0.019	0.132 ± 0.029*	0.164 ± 0.029**
Creatinine (mg/dL) [G1]	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.12 ± 0.04	0.20 ± 0.00**
Glucose (mg/dL) [G]	271.8 ± 53.2	290.2 ± 31.5	253.0 ± 35.3	291.6 ± 28.2	218.0 ± 20.4	243.6 ± 15.0	178.6 ± 36.7**	183.0 ± 40.7**
Cholesterol (mg/dL) [G]	137.4 ± 8.4	92.6 ± 7.4	139.4 ± 16.7	115.8 ± 7.5	141.8 ± 11.6	130.8 ± 3.6*	161.4 ± 1.7**	193.0 ± 33.7**
Organ weights								
Liver Absolute value (g) [G]	1.433 ± 0.135	1.210 ± 0.109	1.534 ± 0.089	1.399 ± 0.121*	1.660 ± 0.073**	1.520 ± 0.157**	1.849 ± 0.166**	1.672 ± 0.202**
% of body weight [G]	4.251 ± 0.249	4.534 ± 0.363	4.819 ± 0.241**	5.238 ± 0.340**	5.517 ± 0.301**	5.921 ± 0.601**	6.668 ± 0.293**	7.437 ± 0.532**
% of brain weight [G]	302.521 ± 28.888	245.210 ± 21.759	324.198 ± 24.343	280.238 ± 22.055*	354.936 ± 15.321**	312.690 ± 32.576**	420.260 ± 63.295**	359.408 ± 41.540**
Macroscopic pathology								
Liver – dark, discolored	0	0	4	8	7	8	10	9
Microscopic pathology	Only findings considered sebetralstat treatment-related are presented							
Liver								
Hypertrophy Hepatocyte Mild	0	0	1	7	0	2	0	2
Hypertrophy Hepatocyte Moderate	0	0	9	3	10	8	10	8
Single Cell Necrosis, Hepatocyte Minimal	0	0	5	7	7	8	0	3
Single Cell Necrosis, Hepatocyte Mild	0	0	0	0	1	1	10	7
Inflammation, Mixed Cell Minimal	0	0	8	7	1	1	4	10

2.6.7.10.A: A GLP 10-Day and 28-Day Study of KVD900 by Oral Gavage in Wild Type CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic Mice (Study No. 20196412)								
Daily dose (mg/kg)	**0**		**300**		**600**	**750**	**1,000**	**1,500**
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity Coagulation Toxicokinetics	**10** **5** **6**	**10** **5** **6**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**	**10** **5** **36**
Inflammation, Mixed Cell Mild	0	0	2	3	9	9	6	0

NA: not applicable
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] incidence
[G]: ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001
[G1]: Kruskal-Wallis and Dunn, *P≤0.05, **P≤0.01

2.6.7.10.B		
Report title: KVD900: A 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in CbyB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Mouse –CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic	**Duration of dosing:** 26 weeks	**Study No.** 20235986 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.4
Initial age: 9 weeks old	**Duration of post-dose:** NA	
Date of first dose: 30 August 2021	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) hydroxypropylmethylcellulose (K15M) in reverse osmosis deionized (RODI) water	**GLP compliance:** Yes
Special features: Positive control animals received a single-dose of N-nitrosomethylurea (NMU) at 75 mg/kg intraperitoneally (ip) on Day 1		
Basis for high dose selection: Toxicity endpoints – based on results from 10- and 28-day study in wild type mice		
No Observed Adverse-Effect Level: None ascribed for this study		

2.6.7.10.B: KVD900: A 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in CbyB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice (Study No. 20235986)										
Daily dose (mg/kg)	**0**		**20**	**30**	**65**	**100**	**200**	**300**	**NMU 75 (ip)**	**NMU 75 (ip)**
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity and coagulation	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Toxicokinetics	**6**	**6**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**0**	**0**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL										
Day 1	-	-	1,200	3,710	9,470	10,100	20,300	40,500	-	-
Day 180	-	-	2,080	2,610	5,110	15,400	17,000	32,200	-	-
Toxicokinetics: AUC_t h•ng/mL										
Day 1	-	-	863	2,340	9,820	16,300	34,400	77,600	-	-
Day 180	-	-	1,710	2,000	6,250	20,000	25,500	48,800	-	-
Died or Sacrificed Moribund	1/25	2/25	4/25	4/25	0/25	0/25	2/25	3/25	12/15	11/15
Body weight *(g – change D-1-182)* Toxicity animals	7.15 ± 4.35	4.50 ± 2.06	9.14 ± 3.34	4.74 ± 2.93	9.05 ± 4.71	4.76 ± 2.60	8.29 ± 3.11	4.28 ± 1.81	8.67 ± 4.10	4.75 ± 3.30
Food consumption	No sebetralstat treatment-related changes									
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related findings									

2.6.7.10.B: KVD900: A 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in CbyB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice (Study No. 20235986)											
Daily dose (mg/kg)	**0**		**20**	**30**	**65**	**100**	**200**	**300**	**NMU 75 (ip)**	**NMU 75 (ip)**
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity and coagulation	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Toxicokinetics	**6**	**6**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**0**	**0**
Organ weights										
Liver Absolute value (g)	1.4732 ± 0.2413	1.2227 ± 0.1130	1.5001 ± 0.2085	1.3165 ± 0.3174	1.6304 ± 0.2629	1.2608 ± 0.1354	1.7570 ± 0.3300**	1.3977 ± 0.2197#	1.6863 ± 0.0351	1.5193 ± 0.3804
% of brain weight	312.44922 ± 50.97015	248.38973 ± 21.18152	321.60051 ± 43.56884	266.86807 ± 67.17523	342.72515 ± 47.44247	254.15713 ± 27.19981	368.40839 ± 60.21893 **	281.88045 ± 41.98354##	364.27999 ± 10.62140	319.86158 ± 83.92901
% of body weight	4.56872 ± 0.52089	4.89630 ± 0.31660	4.40640 ± 0.32186	5.09132 ± 1.07344	4.71335 ± 0.28788	5.01757 ± 0.25138	5.27785 ± 0.44938**	5.55446 ± 0.58367##	5.25384 ± 0.66112*	6.05741 ± 0.87618**
Macroscopic pathology	No sebetralstat treatment-related findings									
Microscopic pathology										
Liver										
Centrilobular Hypertrophy, Hepatocyte – minimal	0	0	0	0	0	0	25	25	0	0
Yellow-brown pigment accumulation – minimal	0	0	0	0	0	0	20	23	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0
Single cell necrosis - minimal	0	0	0	0	0	0	25	25	0	0
Inflammation, Mixed Cell – minimal	0	0	0	0	0	0	19	22	0	0
Tumors										
Bronchioloalveolar adenoma (single and multiple)	1	4	3	0	3	2	7	1	8	6
Bronchioloalveolar carcinoma (secondary and primary)	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10.B: KVD900: A 26-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study in CbyB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice (Study No. 20235986)										
Daily dose (mg/kg)	**0**		**20**	**30**	**65**	**100**	**200**	**300**	**NMU 75 (ip)**	**NMU 75 (ip)**
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Toxicity and coagulation	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**25**	**15**	**15**
Toxicokinetics	**6**	**6**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**36**	**0**	**0**
Malignant Lymphoma (secondary)	0	0	0	2	0	0	0	1	9[a]	9[a]

NMU: N-Nitrosomethylurea NA: not applicable
Data are presented as mean ± standard deviation
[a] NMU induced a variety of tumors, the most prevalent were secondary lymphomas in a number of tissues, and squamous cell papillomas in the stomach
Statistics: ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001
Kruskal-Wallis & Dunn: $^{\#}$ p ≤ 0.05; $^{\#\#}$ p ≤ 0.01

2.6.7.10.C		
Report title: KVD900 – 13 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Female Rat		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Rat, Crl WI (Han)	**Duration of dosing:** 13 weeks	**Study No.** JAM0043
		Location in eCTD: Module 4.2.3.4
Initial age: 6-8 weeks	**Duration of post-dose:** NA	
Date of first dose: 10 August 2020	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% w/v hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	**GLP compliance:** Yes
Special features: NA		
No Observed Adverse-Effect Level: 30 mg/kg/day		

2.6.7.10.C: KVD900 – 13 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Female Rat (Study No. JAM0043)				
Daily dose (mg/kg)	**0**	**3**	**10**	**30**
Number of animals: Toxicity	**F**	**F**	**F**	**F**
Toxicokinetic	**10**	**10**	**10**	**10**
	3	**3**	**3**	**3**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL				
Day 1	-	530	3,360	12,100
Day 88	-	1,010	4,710	18,900
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL				
Day 1	-	1,910	10,800	54,300
Day 88	-	2,090	9,700	39,500
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body weight change (g)	No sebetralstat treatment-related effects			
Week 1-5	41.0 ± 9.8	42.5 ± 6.9	42.9 ± 9.4	43.8 ± 6.6
Week 5-14	35.9 ± 6.3	32.8 ± 9.4	31.0 ± 7.1	33.6 ± 10.6
Week 1-14	76.9 ± 14.5	75.3 ± 12.8	73.9 ± 13.9	77.4 ± 13.0
Food consumption	No sebetralstat treatment-related effects			
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related effects			
Hematology				
Fibrinogen (mg/dL) Week 13	163.8 ± 17.5	144.3 ± 26.3*	142.7 ± 23.6*	127.5 ± 16.3**
Prothrombin time (sec) Week 13	23.19 ± 0.92	23.18 ± 1.26	22.83 ± 1.46	25.10 ±1.65**

2.6.7.10.C: KVD900 – 13 Week Oral (Gavage) Toxicity Study in the Female Rat (Study No. JAM0043)				
Daily dose (mg/kg)	**0**	**3**	**10**	**30**
Number of animals: Toxicity **Toxicokinetic**	**F** **10** **3**	**F** **10** **3**	**F** **10** **3**	**F** **10** **3**
Clinical chemistry				
Potassium (mmol/L) Week 13	3.65 ± 0.09	3.85 ± 0.33	3.99 ± 0.33**	4.10 ± 0.33**
GLDH (U/L) Week 13	4.24 ± 2.03	4.86 ± 1.58	5.07 ± 1.19	6.90 ± 4.11*
Organ weights (%)	No sebetralstat treatment-related changes			
Macroscopic pathology	No sebetralstat treatment-related changes			
Microscopic pathology	No sebetralstat treatment-related changes			

NA: not applicable
Data are presented as mean ± standard deviation
ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001

2.6.7.10.D		
Report title: KVD900 - 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Crl:WI(Han) Rat		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Duration of dosing:** 104 weeks minimum	**Study No.** JAM0025 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.4
Initial age: 6-9 weeks old	**Duration of post-dose:** N/A	
Date of first dose: 23 August 2021	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5 % w/v hydroxypropylmethylcellulose, 4000 cP (HPMC) in water	**GLP compliance :** Yes
Special features:		
Basis for high dose selection: Toxicity endpoints – based on results from 13- and 26-week repeat dose toxicity studies in rats		
No Observed Effect Level (for benign neoplastic findings): 30 mg/kg/day for males; 100 mg/kg/day for females		

2.6.7.10.D: KVD900 – 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Crl:WI(Han) Rat (Study No. JAM0025)

Daily dose (mg/kg)	**0**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Toxicity Toxicokinetics	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 1	-	-	8,940	16,800	24,400	54,000	53,900	64,400
Day 178	-	-	22,500	31,900	50,500	77,500	92,200	108,000
Toxicokinetics: $AUC_{0\text{-}24}$ h•ng/mL								
Day 1	-	-	28,400	79,500	93,500	350,000	381,000	741,000
Day 178	-	-	74,200	97,600	277,000	413,000	965,000	948,000
Died or Sacrificed Moribund	19	23	23	16	24	17	25	21
Body weight g terminal	741.3 ± 117.1	414.9 ± 63.5	758.4 ± 129.6	416.0 ± 66.6	755.3 ± 113.8	431.0 ± 79.5	703.8 ± 117.8	375.1 ± 59.8 *
Body weight *(g – change week 1-105)*	484.0 ± 109.8	245.6 ± 56.2	502.8 ± 125.1	247.3 ± 62.0	499.7 ± 101.8	265.2 ± 74.6	449.9 ± 111.7	210.0 ± 56.1 *
Weeks 1-16	209.9 ± 37.1	94.0 ± 18.0	214.4 ± 32.6	89.9 ± 15.3	204.6 ± 36.3	93.4 ± 17.9	186.6 ± 35.9 **	92.0 ± 12.9
Weeks 16-52	197.0 ± 62.8	81.5 ± 37.3	202.5 ± 54.1	79.2 ± 38.9	222.4 ± 70.6	83.5 ± 37.8	211.8 ± 71.9	72.9 ± 42.0
Weeks 52-105	85.5 ± 52.5	68.3 ± 34.0 ***	98.3 ± 75.7	88.1 ± 31.2	103.5 ± 47.8	99.0± 37.1 **	96.9 ± 67.4	53.7 ± 37.3
Food consumption animal/day g[a]								
Weeks 1-2	24.4 ± 1.4	16.3 ± 0.7	23.9 ± 1.3	16.3 ± 0.7	24.6 ± 1.2	15.9 ± 0.8	23.7 ± 1.2	15.2 ± 0.7 ***
Weeks 5-6	24.3 ± 1.5	17.5 ± 0.9	24.8 ± 1.5	17.6 ± 0.7	25.2 ± 1.3	18.0 ± 1.3	25.0 ± 1.3	18.7 ± 1.1 **
Weeks 7-8	24.1 ± 1.7	16.5 ± 0.6	24.0 ± 1.2	16.4 ± 0.7	24.5 ± 1.7	16.6 ± 1.1	24.2 ± 1.5	17.3 ± 0.8 *
Weeks 8-9	24.0 ± 1.7	17.6 ± 0.7	23.7 ± 1.1	17.8 ± 0.7	24.3 ± 1.5	17.6 ± 1.1	23.7 ± 1.3	18.3 ± 0.8 *
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related observations							
Palpable masses	No effect of sebetralstat on the incidence, location or size of the palpable masses for either sex							

2.6.7.10.D: KVD900 – 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Crl:WI(Han) Rat (Study No. JAM0025)								
Daily dose (mg/kg)	**0**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Toxicity Toxicokinetics	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**
Ophthalmoscopy	No sebetralstat treatment-related changes							
Macroscopic pathology								
Pituitary – colored or dark masses or nodules	11	17	12	18	11	17	18	16
Adrenals – large	3	1	0	2	8	3	9	11
Thyroid glands – large	1	0	1	0	4	1	5	0
Clear cysts	1	1	1	0	2	0	4	0
Testes – color cream/ dark/red/cream areas	2	-	3	-	4	-	5	-
colored mass	1	-	2	-	2	-	1	-
Microscopic pathology								
Neoplastic changes								
Liver								
Adenoma, hepatocellular benign	0	2	0	2	3	2	2	9[$$]
Pituitary								
Adenoma, benign	11	19	16	19	12	22	24[$$]	20
Thyroid gland								
Adenoma, follicular cell, benign	11	2	5	1	8	6	15	3
Testes								
Leydig cell tumour, benign	1	-	1	-	4[$$]	-	8[$$]	-
Ovaries								
Granulosa cell tumour benign	-	0	-	2	-	3	-	4
Granulosa cell tumour malignant	-	0	-	0	-	0	-	1
Combined benign and malignant	-	0	-	2	-	3	-	5
Non-neoplastic changes[b]								
Liver								
Hepatocyte hypertrophy, centrilobular – Minimal	3	0	2	0	2	7	12	6
Slight	0	0	0	1	0	13	15	28
Moderate	0	0	0	0	0	2	0	8

2.6.7.10.D: KVD900 – 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Crl:WI(Han) Rat (Study No. JAM0025)								
Daily dose (mg/kg)	**0**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Toxicity Toxicokinetics	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**
Pituitary								
Hypertrophy, pars distalis, focal - Minimal	5	2	8	5	5	1	4	5
Slight	0	3	6	1	8	1	6	2
Moderate	0	0	1	0	3	0	3	1
Vacuolation, pars distalis - Minimal	5	0	4	0	5	0	6	0
Slight	0	0	2	0	1	0	2	0
Adrenals								
Cystic degeneration, cortex - Minimal	18	11	25	13	19	9	12	8
Slight	23	24	17	26	22	27	18	23
Moderate	4	9	6	11	7	7	12	16
Marked	0	1	0	1	0	2	5	3
Hypertrophy, cortex, zona glomerulosa, focal - Minimal	11	16	16	13	15	25	4	14
Slight	8	14	3	22	3	10	2	1
Moderate	0	0	0	0	0	1	0	0
Infiltrate, inflammatory cell, medulla/cortex, focal - Minimal	1	3	0	1	1	1	12	18
Slight	0	0	0	0	0	0	1	1
Thyroid								
Hyperplasia, follicular cell, focal – Minimal	2	1	3	1	5	5	8	4
Slight	5	1	3	0	1	0	6	3
Ovaries								
Hyperplasia, interstitial cell - Minimal	-	2	-	4	-	6	-	6
Slight	-	7	-	6	-	8	-	20
Moderate	-	1	-	1	-	4	-	6
Uterus								
Hyperplasia, glandular, focal – Minimal	-	0	-	3	-	1	-	1
Slight	-	0	-	3	-	5	-	5
Moderate	-	1	-	0	-	1	-	0
Marked	-	0	-	0	-	0	-	1

2.6.7.10.D: KVD900 – 104 Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in the Crl:WI(Han) Rat (Study No. JAM0025)								
Daily dose (mg/kg)	**0**		**30**		**100**		**300**	
Number of animals:	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**	**M:**	**F:**
Toxicity Toxicokinetics	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**	**50** **3**
Adenomyosis - Minimal	-	0	-	0	-	0	-	1
Slight	-	0	-	0	-	0	-	1
Moderate	-	1	-	1	-	0	-	1
Marked	-	0	-	0	-	3	-	1
Salivary Gland								
Decreased secretion, granular duct - Minimal	0	0	2	0	5	0	4	0
Slight	2	0	2	0	6	0	5	0
Moderate	2	0	1	0	1	0	7	0
Stomach (glandular)								
Dilatation, gland - Minimal	16	15	11	18	19	19	15	16
Slight	1	2	5	1	9	10	14	21

Data are presented as mean ± standard deviation
Body weight (#) - Williams, Anova & Dunnett *P<0.05, **P<0.01 and ***P<0.001 levels
Tumors: Peto Method: statistically significant trend $^{\$\$}$ExP <0.01
[a] group mean cage value
[b] statistics were not undertaken on non-neoplastic findings

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：ピボタルな試験以外の試験（GLP 非適用）

Species/ strain	Method of administration	Dosing period	Doses mg/kg formulation	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in eCTD (Module)
Rat/ Crl:WI(Han)	Oral (gavage)	Day 6 to 17 of gestation	0, 100, 300, 1,000 Sebetralstat in 20% TPGS	8F	1,000 mg/kg/日を妊娠 Crl:WI(Han)ラットに投与したところ、母体毒性（初期の体重減少と体重増加の低下）が引き起こされ、胎仔体重が低下した。妊娠パラメータに対する作用は認められなかった。1,000 mg/kg/日で、3 腹の 5 仔に重大な胎仔異常が発生した（不完全な心室中隔、大動脈弓の右方位、下行大動脈の狭窄、気管軟骨輪の欠損）。100 又は 300 mg/kg/日では有害作用は認められなかった。	JAM0005	4.2.3.5
Rabbit (non-pregnant)/ New Zealand White	Oral (gavage)	7 days, dose tolerability	0, 100, 300, 500, 600 Sebetralstat in 20%TPGS	3F	100 又は 300 mg/kg/日の本薬は 5 mL/kg の容量で、500 又は 600 mg/kg/日の本薬は 10 mL/kg の容量で投与した。500 及び 600 mg/kg/日において毒性の徴候（投与時の不穏、摂餌量減少に続く体重減少）が認められたことから、これらの用量は今後の妊娠ウサギ用量設定試験に使用するには高すぎることが示唆された。	JAM0003	4.2.3.5
Rabbit (non-pregnant)/New Zealand White	Oral (gavage)	7 days dose tolerability	100, 300 Sebetralstat in 0.5% HPMC	3F	0.5% HPMC を溶媒とする本薬の忍容性を、以前の溶媒である 20% TPGS と比較して評価する試験を実施した。 100 及び 300 mg/kg/日の用量で投与した本薬は良好な忍容性を示し、毒性の徴候は認められなかった。 300 mg/kg/日を投与したとき、0.5% HPMC を使用した場合の Day 7 の曝露量（AUC_{0-24}）は 20% TPGS を使用した場合に比べ 1.5 倍高く、100 mg/kg/日を投与したとき、Day 7 の曝露量は 0.5% HPMC で最大 3.5 倍高かった。	JAM0011	4.2.3.5

Species/ strain	Method of administration	Dosing period	Doses mg/kg formulation	No. per group	Noteworthy findings	Study number	Location in eCTD (Module)
Rabbit (time mated females)/ New Zealand White	Oral (gavage)	Day 6 to 18 of gestation	0, 100, 300, 400 mg/kg/day Sebetralstat in 20% TPGS	8F	400 mg/kg/日の本薬で母体毒性（体重の減少及び摂餌量の減少）が生じ、胎仔の体重がわずかに低くなった。妊娠パラメータや胚胎仔発生に対する作用は認められなかった。100及び 300 mg/kg/日の本薬の忍容性は良好であった。	JAM0004	4.2.3.5

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

2.6.7.12.A		
Report title: KV123900: Oral (Gavage) Combined Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat		**Test article:** Sebetralstat
Design similar to ICH 4.1.1? Yes	**Duration of dosing:** **Males:** 14 days before and during pairing and for ~4 weeks until day of necropsy **Females:** 14 days before and during pairing until Day 6 of gestation	**Study No.** JAM0012 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.5
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Day of mating:** Day 14 of dosing for up to 10 days	**GLP compliant:** Yes
Initial age: Male: 7-8 weeks; Female: 6-7 weeks	**Day of C-section:** Day 13 of gestation	
Special features: None	**Method of administration:** Oral (gavage)	
No Observed Effect Level: 600 mg/kg/day	**Vehicle/ Formulation:** Suspension in 0.5% w/v hydroxypropylmethylcellulose	

2.6.7.12.A: KVD123900: Oral (Gavage) Combined Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat (Study No. JAM0012)

Dose (mg/kg/day)	**0**		**100**		**300**		**600**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Number of animals								
Toxicity	20	20	20	20	20	20	20	20
Toxicokinetics	0	0	3	3	3	3	3	3
Toxicokinetics C_{max} ng/mL								
Day 12	-	-	16,900	38,500	81,600	102,000	133,000	129,000
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL								
Day 12	-	-	77,700	258,000	601,000	846,000	1,170,000	1,400,000
Number Died or Sacrificed Moribund	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Mean body weight (g)								
Day 0	269.9 ± 16.5	176.5 ± 14.3	277.7 ± 17.4	178.3 ± 15.9	267.2 ± 18.9	173.6 ± 12.5	272.5 ± 17.9	176.1 ± 18.8
Day 14	316.7 ± 22.1	200.3 ± 15.2	332.1 ± 23.1	202.9 ± 17.8	312.6 ± 32.0	201.8 ± 14.6	316.8 ± 22.9	206.6 ± 18.3
Day 38	374.1 ± 29.6	-	391.5 ± 33.1	-	354.7 ± 34.7	-	363.9 ± 35.6	-
Gestation Day 0	-	203.4 ± 16.6	-	207.1 ± 18.7	-	207.7 ± 14.6	-	212.1 ± 15.1
Gestation Day 13	-	258.2 ± 23.2	-	264.3 ± 25.1	-	259.4 ± 18.9	-	267.9 ± 21.8
Group mean food intake (g/animal/day)								
Day 0-7	20.8 ± 1.4	15.2 ± 0.6	22.6 ± 1.2	14.8 ± 0.3	20.6 ± 1.7	14.0 ± 0.3***	20.4 ± 1.1	13.7 ± 0.5***
Day 7-14	20.9 ± 1.3	14.8 ± 0.9	22.5 ± 0.9	15.3 ± 0.3	21.0 ± 2.1	15.0 ± 0.5	22.2 ± 0.7	15.7 ± 0.7*
Day 0-14	20.8 ± 1.3	15.0 ± 0.8	22.5 ± 1.0	15.0 ± 0.2	20.8 ± 1.8	14.5 ± 0.4	21.3 ± 0.8	14.7 ± 0.6
Gestation Day 0-4	-	17.7 ± 2.6	-	18.2 ± 2.2	-	18.6 ± 1.6	-	17.9 ± 2.1
Gestation Day 4-7	-	19.2 ± 2.3	-	20.7 ± 3.8	-	20.5 ± 1.9	-	20.4 ± 2.3
Gestation Day 7-10	-	20.7 ± 2.7	-	22.9 ± 3.3*	-	22.7 ± 2.1*	-	23.8 ± 2.8**

2.6.7.12.A: KVD123900: Oral (Gavage) Combined Fertility and Early Embryonic Development Study in the Rat (Study No. JAM0012)								
Dose (mg/kg/day)	**0**		**100**		**300**		**600**	
Sex	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Gestation Day 10-13	-	21.7 ± 2.4	-	22.8 ± 2.9	-	22.9 ± 2.1	-	23.3 ± 1.8
Gestation Day 0-13	-	19.7 ± 2.3	-	20.9 ± 2.7	-	21.0 ± 1.6	-	21.1 ± 1.8
Estrous Cycles								
Number of cycles	-	1.9 ± 0.3	-	1.9 ± 0.4	-	2.0 ± 0.2	-	1.9 ± 0.2
Mean cycle length (days)	-	3.85 ± 0.29	-	3.90 ± 0.21	-	3.75 ± 0.26	-	3.95 ± 0.23
No. of females mated	-	20/20	-	20/20	-	20/20	-	20/20
Pre-coital interval (day)	-	2.8	-	2.2	-	2.4	-	2.3
Number of fertile females	-	18/20	-	20/20	-	20/20	-	18/20
Number of pregnant females	-	18/20	-	20/20	-	20/20	-	18/20
Number with live embryos	-	18/20	-	20/20	-	20/20	-	17/20
Mean number of corpora lutea	-	13.7 ± 1.4	-	13.7 ± 2.3	-	13.5 ± 2.2	-	14.2 ± 2.4
Mean number of implantations	-	12.5 ± 1.8	-	12.6 ± 3.2	-	12.5 ± 2.6	-	12.2 ± 4.8
% Mean pre-implantation loss	-	8.6	-	9.8	-	7.9	-	16.2
Mean number of early deaths	-	0.7 ± 0.8	-	0.3 ± 0.6	-	0.8 ± 1.0	-	0.9 ± 1.0
Mean number of dead embryos	-	0.00 ± 0.00	-	0.00 ± 0.000	-	0.00 ± 0.000	-	0.00 ± 0.000
Mean number of live embryos	-	11.8 ± 1.7	-	12.3 ± 3.2	-	11.7 ± 3.3	-	11.3 ± 4.7
% Mean post-implantation loss	-	5.2	-	2.4	-	8.6	-	11.6
Mean % of implantations	-	94.8	-	97.6	-	91.4	-	88.4
Males:								
Number of fertile males	18/20	-	20/20	-	20/20	-	18/20	-
Sperm count (10^6/mL)	8.46 ± 2.82	-	9.06 ± 1.93	-	9.12 ± 1.49	-	8.63 ± 1.78	-
Sperm motility	78.05 ± 18.83	-	79.95 ± 6.41	-	80.45 ± 4.65	-	80.50 ± 2.37	-
% Abnormal sperm	1.37 ± 0.86	-	-	-	-	-	1.38 ± 1.99	-
Spermatid count (10^6/mL)	114.05 ± 27.12	-	-	-	-	-	114.65 ± 9.97	-

Data are presented as mean ± standard deviation
Williams, Anova & Dunnett: *=p≤0.05; **=p≤0.01; ***=p≤0.001

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（ピボタル試験）

2.6.7.13.A		
Report title: KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rat		**Test article:** Sebetralstat
Design similar to ICH 4.1.3? Yes	**Duration of dosing:** Day 6-17 of gestation	**Study No.** JAM0013
		Location in eCTD: Module 4.2.3.5
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Method of administration:** Oral (gavage)	**GLP compliant:** Yes
Initial age: 9-10 weeks	**Vehicle/ Formulation:** Suspension in 0.5% w/v hydroxypropylmethylcellulose	
Special features: None	**No Observed Adverse-Effect Level:** 300 mg/kg/day	

2.6.7.13.A: KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rat (Study No. JAM0013)				
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**100**	**300**	**600**
Sex	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of animals				
Toxicity	20	20	20	20
Toxicokinetics	0	3	2	2
Toxicokinetics C_{max} ng/mL				
Gestation Day 6	-	26,800	53,500	62,800
Gestation Day 16	-	18,400	43,200	147,000
Toxicokinetics AUC_{0-24} h•ng/mL				
Gestation Day 6	-	236,000	703,000	1,060,000
Gestation Day 16	-	192,000	510,000	2,050,000
Number Died or Sacrificed Moribund	0/20	0/20	0/20	1/20
Body Weight (g)				
Day 0	193.5 ± 17.9	194.1 ± 15.1	196.9 ± 16.1	197.5 ± 16.6
Day 10	221.9 ± 19.2	219.8 ± 15.3	217.2 ± 19.4	214.4 ± 18.7
Day 20	299.2 ± 25.7	298.0 ± 22.9	299.7 ± 22.1	288.9 ± 29.1
Body weight gains (g)				
Gestation Day 6-18	68.1 ± 9.8	68.8 ± 8.5	65.9 ± 8.9	49.2 ± 15.7***
Gestation Day 6-20	90.1 ± 14.1	89.9 ± 12.9	90.1 ± 10.4	76.2 ± 16.4**
Overall food intake (g/animal/day)				
Gestation Day 6-20	20.8 ± 2.0	20.4 ± 1.5	19.6 ± 1.5*	18.0 ± 2.6***
Number of pregnant females	19/20	17/20	18/20	19/20
Uterine and implantation data				
Number with live fetuses	19/20	17/20	18/20	18/20
Number of corpora lutea	11.5 ± 1.4	11.5 ± 1.3	11.7 ± 1.1	11.9 ± 2.1
Number of implantations	9.9 ± 2.9	10.3 ± 1.6	10.5 ± 2.0	10.4 ± 2.3
% pre-Implantation loss	13.3	10.6	10.0	12.4
Number of early deaths	0.4 ± 0.8	0.5 ± 0.9	0.4 ± 0.7	1.2 ± 1.3$
Number of late deaths	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4$$
Number of dead fetuses	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

2.6.7.13.A: KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rat (Study No. JAM0013)				
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**100**	**300**	**600**
Sex	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of live fetuses	9.5 ± 2.8	9.7 ± 1.9	10.1 ± 2.1	9.0 ± 2.3
% post-implantation loss	3.4	5.8	4.3	13.6$^{\$\$\$}$
Live fetuses as % of implants	96.6	94.2	95.7	86.4
Litter weights				
No of live fetuses	181	165	181	162
No of male fetuses	86	88	96	81
No of female fetuses	95	77	85	81
% of male fetuses	50.1	53.1	53.2	49.1
Litter weight (g)	35.38	35.57	37.19	28.51*
Fetal weight (g)				
Combined male and female:	3.72	3.67	3.72	3.22$^{\$\$\$}$
Male:	3.87	3.73	3.77	3.30
Female:	3.60	3.58	3.67	3.12
Placental weight (g)	0.56	0.52	0.60$^{\$\$\$}$	0.65$^{\$\$\$}$
Fetal observations: **Mean % fetuses examined (number)**				
Fetuses with major abnormalities	0.5 (1)	0	0	5.8 (11)$^{\#\#}$
Fetuses with minor abnormalities	18.1 (35)	25.4 (41)$^{\#}$	27.9 (51)$^{\#}$	55.3 (87)$^{\#\#\#}$
Fetuses with variations	60.9 (104)	53.7 (89)	55.6 (101)	66.7 (107)$^{\#}$
Major fetal abnormalities group % mean affected (number)				
Cleft palate	0	0	0	3.1 (6)
Incomplete interventricular septum	0	0	0	1.5 (3)
Generalized delay in ossification of entire skeleton	0	0	0	3.2 (4)
Anasarca of entire body	0	0	0	0.5 (1)
Head, eye, uni- or bilateral anophthalmia	0	0	0	1.1 (1)
Reduction in size of skull, orbital cavity uni- or bilateral	0	0	0	1.1 (1)
Number of presacral vertebra £24	0	0	0	1.1 (1)
Severe fused thoracic vertebra	1.1 (1)	0	0	1.1(1)
Severe fused rib	0	0	0	1.1 (1)
Valve irregularity of aortic arch	0	0	0	0.5 (1)

Data are presented as mean ± standard deviation
Williams, ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001
Shirley, Kruskal-Wallis & Steel, $P≤0.05, $$P≤0.01, $$$P≤0.001
Jonckheere Test, #P≤0.05, ##P≤0.01, ###P≤0.001

2.6.7.13.B		
Report title: KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rabbit		**Test Article:** Sebetralstat
Design similar to ICH 4.1.3? Yes	**Duration of dosing:** Day 6-18 of gestation	**Study No.** JAM0014
		Location in eCTD: Module 4.2.3.5
Species/Strain: Rabbit/New Zealand White	**Method of administration:** Oral (gavage)	**GLP Compliant:** Yes
Initial age: ~5 months	**Vehicle/ Formulation:** Suspension in 0.5% w/v hydroxypropylmethylcellulose	
Special features: None	**Embryo-fetal development No Observed Adverse-Effect Level:** 300 mg/kg/day **Maternal No Observed Adverse-Effect Level:** 100 mg/kg/day	

2.6.7.13.B: KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rabbit (Study No. JAM0014)

Dose (mg/kg/day)	**0**	**30**	**100**	**300**
Sex	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of animals				
Toxicity	22	22	22	22
Toxicokinetics	0	3	2	3
Toxicokinetics C_{max} ng/mL				
Gestation Day 6	-	4,400	10,900	59,700
Gestation Day 16	-	7,590	25,200	62,300
Toxicokinetics AUC_{0-24} h•ng/mL				
Gestation Day 6	-	11,300	37,600	308,000
Gestation Day 16	-	16,100	51,200	359,000
Number Died or Sacrificed Moribund	0/22	0/22	0/22	0/22
Body weight (kg)				
Day 0	3.221 ± 0.167	3.255 ± 0.249	3.265 ± 0.208	3.225 ± 0.175
Day 14	3.307 ± 0.182	3.378 ± 0.227	3.341 ± 0.188	3.249 ± 0.232
Day 28	3.590 ± 0.204	3.594 ± 0.218	3.587 ± 0.198	3.515 ± 0.198
Body weight gains (kg)				
Gestation Day 6-19	0.219 ± 0.088	0.221 ± 0.072	0.228 ± 0.135	0.078 ± 0.126***
Gestation Day 6-28	0.390 ± 0.103	0.330 ± 0.112	0.373 ± 0.139	0.268 ± 0.108***
Overall food intake (g/animal/day)				
Gestation Day 6-18	121.4 ± 27.4	126.6 ± 25.3	120.8 ± 27.8	85.4 ± 36.8***
Gestation Day 6-28	118.1 ± 24.1	119.5 ± 19.0	119.1 ± 21.4	96.9 ± 23.0**
Number of pregnant females	22/22	21/22	20/22	22/22
Uterine and implantation data				
Number with live fetuses	22/22	20/22	20/22	22/22
Number of corpora lutea	10.5 ± 1.7	9.7 ± 2.2	10.5 ± 1.7	10.4 ± 2.1
Number of implantations	9.2 ± 1.8	9.0 ± 2.2	9.1 ± 1.8	9.3 ± 1.9
% pre-implantation loss	11.5	6.5	12.6	9.8
Number of early deaths	0.2 ± 0.7	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.5
Number of late deaths	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.2
Number of dead fetuses	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

2.6.7.13.B: KV123900: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Development Study in the Rabbit (Study No. JAM0014)				
Dose (mg/kg/day)	**0**	**30**	**100**	**300**
Sex	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of live fetuses	9.0 ± 1.8	8.7 ± 2.4	9.0 ± 1.7	9.0 ± 1.9
% post-implantation loss	2.3	6.5	0.9	3.7
Mean % of implantations	97.7	93.5	99.1	96.3
Litter weights				
No of live fetuses	198	183	179	198
No of male fetuses	90	99	85	99
No of female fetuses	108	84	94	99
% of male fetuses	45.3	53.9	46.8	49.4
Litter weight (g)	305.00	303.37	297.89	289.64
Fetal weight (g)				
Combined male and female:	34.36	33.27	33.61	32.63
Male:	34.91	33.95	33.83	32.96
Female:	33.95	32.53	33.37	31.99
Placental weight (g)	3.58	3.36	3.45	3.57
Fetal observations mean % fetuses examined (number)				
Fetuses with major abnormalities	0.0	1.6 (3)	1.1 (2)	1.1 (2)
Fetuses with minor abnormalities	47.5 (94)	44.6 (80)	55.3 (102)	61.8 (123)[#]
Fetuses with variations	100.0 (198)	98.3 (180)	100.0 (179)	100.0 (198)
Major fetal abnormalities group % mean affected (number affected)				
Cervical vertebra: one or more centra: fused severe	0.0	0.6 (1)	0.0	0.0
Cervical vertebra: one or more neural arch: fused severe	0.0	0.6 (1)	0.0	0.0
Thoracic cavity: interventricular septum: incomplete	0.0	0.5 (1)	0.0	0.0
Thoracic cavity: subclavian artery - uni- or bilateral: arising from pulmonary arch	0.0	0.0	0.6 (1)	0.0
Thoracic vertebra, one or more centra: hemicentrum absent	0.0	0.0	0.0	0.5 (1)
Thoracic vertebra: additional neural arch - left: ossified	0.0	0.0	0.0	0.6 (1)
Thoracic vertebra: additional centra: ossified	0.0	0.0	0.0	0.6 (1)
Thoracic vertebra: one or more neural arch: absent	0.0	0.0	0.0	0.5 (1)
Thoracic vertebra: one or more neural arch: fused severe	0.0	0.0	0.0	0.5 (1)
Rib: one or more: absent	0.0	0.0	0.0	0.5 (1)
Rib: one or more: fused severe	0.0	0.5 (1)	0.0	0.5 (1)
Liver one or more lobe: diaphragmatic hernia	0.0	0.0	0.5 (1)	0.0

Data are presented as mean ± standard deviation
Williams, ANOVA and Dunnett's, *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001
Jonckheere Test, [#]P≤0.05

2.6.7.14 生殖発生毒性：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（ピボタル試験）

2.6.7.14.A		
Report title: KVD900: Oral (Gavage) Pre-and Postnatal Development Study in the Crl:WI(Han) Rat		**Test article:** Sebetralstat
Design similar to ICH 4.1.2? Yes	**Duration of dosing:** GD6 to Day 20 of lactation, inclusive	**Study No.** JAM0060
		Location in eCTD: Module 4.2.3.5
Species/Strain: Rat/Crl:WI(Han)	**Day of mating:** F1 generation – at approximately 10 weeks of age	**GLP compliant:** Yes
Initial age: Female: 9-10 weeks	**Method of administration:** Oral (gavage)	
Special features: None	**Vehicle/ Formulation:** Suspension in 0.5% w/v hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	
No Observed Adverse-Effect Level: 450 mg/kg/day	**Litters Culled/Not culled:** On Day 4 of lactation, pups from each litter were culled to yield 4 males and 4 females if possible. Litters of 8 or fewer pups were not altered	

2.6.7.14.A: KVD900: Oral (Gavage) Pre-and Postnatal Development Study in the Crl:WI(Han) Rat (Study No: JAM0060)

Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**100**	**200**	**450**
Sex	**F**	**F**	**F**	**F**
Number of animals	22	22	22	22
P Females				
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	1
Mean body weight (g)				
GD0	197.3 ± 13.0	196.6 ± 15.6	199.5 ± 13.3	197.6 ± 13.4
GD20	298.9 ± 25.3	301.0 ± 25.7	306.3 ± 20.1	293.2 ± 23.9
Lactation Day 21	262.8 ± 18.6	262.5 ± 20.2	266.4 ± 18.1	268.2 ± 19.2
Body weight gains (g)				
Gestation Day 6-7	2.8 ± 2.9	2.0 ± 3.0	0.1 ± 3.3**	-1.1 ± 3.0***
Gestation Day 6-20	89.1 ± 12.3	88.0 ± 15.5	94.4 ± 10.4	81.8 ± 13.6
Lactation Day 1-21	28.6 ± 12.4	20.6 ± 10.6	24.5 ± 12.1	32.6 ± 10.5
Food intake (g/animal/day)				
Gestation Day 6-20	20.4 ± 2.1	21.1 ± 1.8	20.6 ± 1.8	18.9 ± 1.8*
Lactation Day 1-14	43.4 ± 4.4	42.2 ± 5.7	46.9 ± 4.0	44.2 ± 3.8
Number of non- pregnant females	3	0	3	1
Mean Duration of Gestation (days)	22.03	22.45#	22.50##	22.65###
Post-implantation loss %	6.2	14.0	7.3	6.5
F1 Litters (preweaning)				
No litters evaluated	19	22	19	21
Pups/litter	10.9	9.3	11.2	10.0
Live pups Day 0	10.8	9.2	11.2	9.9
Live pups Day 4	10.6	9.2	11.1	10.1
Live pups Day 21	7.9	7.4	8.0	7.9
Pup body weight (M+F) Day 1-21 lactation	43.69 ± 5.01	44.81 ± 3.97	45.65 ± 4.05	40.60 ± 3.86*
Pup Sex % males	49.40	56.42	59.97	44.10

2.6.7.14.A: KVD900: Oral (Gavage) Pre-and Postnatal Development Study in the Crl:WI(Han) Rat (Study No: JAM0060)				
Dose (mg/kg/day)	**0 (Control)**	**100**	**200**	**450**
Sex	**F**	**F**	**F**	**F**
Pup Clinical Signs	No differences between controls and sebetralstat treated			
Pup Necropsy Obs.	No differences between controls and sebetralstat treated			
F1 males (postweaning)				
No. Evaluated Postweaning Per Litter	20	20	20	20
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body weight gain (g) Males Week 0-10	332.2 ± 30.0	319.8 ± 29.4	344.7 ± 23.3	311.7 ± 30*
Clinical Observations	There were no clinical observations findings considered to be attributable to maternal administration of sebetralstat.			
Necropsy Observations	There were no necropsy findings considered to be attributable to maternal administration of sebetralstat.			
Pup development	There was no effect of sebetralstat on pinna detachment, eyelid separation, static righting reflex, pupillary light reflex or startle response.			
Preputial Separation (day of age)	43.3 ± 2.0	43.7 ± 2.4	42.3 ± 2.2	43.5 ± 1.9
Sensory Function - auditory	No differences between control and sebetralstat treated animals			
Motor Activity	No differences between control and sebetralstat treated animals			
Learning and Memory (Morris maze)	No differences between control and sebetralstat treated animals			
Male copulation index %	95	90	95	95
Male fertility index %	95	90	90	90
F1 females (postweaning)				
Number evaluated	20	20	20	20
Number died or sacrificed moribund	0	0	0	0
Body weight gain (g) premating Females Week 0- 7	142.7 ± 14.2	144.0 ± 13.4	147.1 ± 9.8	141.0 ± 16.3
Gestational body weight GD 0-13 (g)	47.3 ± 7.7	51.3 ± 7.7	47.9 ± 6.0	44.4 ± 7.9
Vaginal opening (day of age)	31.7 ± 1.5	31.9 ± 1.6	31.3 ± 1.8	31.2 ± 1.7
Sensory Function - auditory	No differences between control and sebetralstat treated animals			
Motor Activity	No differences between control and sebetralstat treated animals			
Learning and Memory (Morris maze)	No differences between control and sebetralstat treated animals			
Pre-coital interval	3.0	3.1	3.0	2.7
Female copulation index %	100	100	100	100
Female fertility index % 100	100	95	95	95
Pregnant females	20	19	19	19
Corpora Lutea (group mean)	13.8 ± 2.0	14.1 ± 2.0	14.1 ± 1.7	14.1 ± 1.4
Implantations (group mean)	12.5 ± 2.6	13.2 ± 1.6	12.9 ± 1.8	12.7 ± 2.3
Pre-implantation loss (%)	9.7	5.2	7.4	9.3
Post-implantation loss (%)	5.1	12.5	6.1	10.0
F1a Litters				
Total number of litters	19	22	19	21
Total number of pups born	207	204	212	200

Data are presented as mean ± standard deviation
Williams, ANOVA and Dunnett *P≤0.05, **P≤0.01, ***P≤0.001
Shirley, Kruskal-Wallis & Steel: #P≤0.05; ##P≤0.01; ###P≤0.001

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

2.6.7.15.A		
Report title: KV123900: Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat		**Test article:** Sebetralstat
Species/Strain: Rat/Crl:CD(SD)	**Duration of dosing:** 21 days (from Day 22 to Day 42)	**Study No:** JAM0010 **Location in eCTD:** Module 4.2.3.5
Initial age: 22 days	**Duration of post-dose:** NA	
Date of first dose: 1 August 2018	**Method of administration:** Once daily, oral (gavage)	
	Vehicle/Formulation: 0.5% hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)	**GLP Compliance:** No
Special features: NA		
No Observed Adverse-Effect Level: 1,000 mg/kg/day		

2.6.7.15.A: KV123900: Oral (Gavage) Dose Range-Finding Toxicity Study in the Juvenile Rat (Study No. JAM0010)

Daily dose (mg/kg)	**0**		**100**		**300**		**1,000**	
Number of animals:	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
	6	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**	**6**
Toxicokinetics: C_{max} ng/mL								
Day 22	-	-	19,100	14,500	52,600	74,300	105,000	127,000
Day 42	-	-	7,730	17,500	57,000	77,300	126,000	155,000
Toxicokinetics: AUC_{0-24} h•ng/mL								
Day 22	-	-	80,100	67,300	547,000	867,000	1,780,000	1,640,000
Day 42	-	-	80,500	200,000	819,000	672,000	1,850,000	1,940,000
Died or Sacrificed Moribund	1	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (g - change D22-43)	172.22 ± 13.56	105.70 ± 19.35	155.30 ± 12.47	119.37 ± 9.49	157.80 ± 11.59	122.12 ± 3.80	139.98 ± 19.57	114.58 ± 15.42
Food consumption (mean, g/animal/day D22-43)	18.1 ± 1.7	14.7 ± 0.8	17.0 ± 0.5	15.4 ± 1.1	18.0 ± 0.4	15.1 ± 0.5	15.7 ± 0.5	13.9 ± 0.2
Clinical observations	No sebetralstat treatment-related effects							
Clinical chemistry	Not examined in this study							
Organ weights								
Liver % of body wt	5.307 ± 0.224	5.072 ± 0.168	5.124 ± 0.086	4.937 ± 0.161	5.712 ± 0.325	5.324 ± 0.245	6.576 ± 0.282	6.322 ± 0.280
Spleen % of body wt	0.304 ± 0.032	0.276 ± 0.039	0.313 ± 0.067	0.286 ± 0.044	0.315 ± 0.059	0.303 ± 0.035	0.392 ± 0.091	0.412 ± 0.077
Macroscopic pathology								
Adrenals – pale	0	0	0	0	0	1	3	0
Lymph nodes – enlarged	0	0	0	0	0	0	1	0
Microscopic pathology								
Spleen – extramedullary hemopoiesis – minimal or slight	3	3	0	6	0	4	3	0
Spleen – extramedullary hemopoiesis – moderate	3	1	0	0	0	2	3	6

NA: not applicable

2.6.7.16 局所刺激性試験

試験は実施されていない。

2.6.7.17 その他の毒性試験（光毒性試験）

2.6.7.17.A

					Test Article: Sebetralstat	
Cells	**Method of Administration**	**Duration of Dosing**	**Concentrations**	**Observations**	**Study Number**	**Location in eCTD (Module)**
-	*In vitro*	-	-	本薬は自然光の波長範囲（290～700 nm）を吸収し、吸光度は 303 nm で最大である。メタノールに 10 µg/mL で溶解した場合、303 nm におけるモル吸光係数は 1,000 L/mol/cm を超える。	Memo C16-008 molar extinction coefficient of KV123900	4.2.3.7
-	*In vitro*	-	20, 200 µmol/L	どの濃度でも本薬の光反応性は認められなかったが、200 µmol/L において沈殿が認められたため、この所見は最終的な結果とはみなされなかった。	CYP0603_R15	4.2.3.7
-	*In vitro*	-	20, 50, 100, 200 µmol/L	20 µmol/L 及び他の全ての濃度で光反応性は認められなかったが、沈殿が認められたため、この所見は最終的なものとはみなされなかった。	CYP0603-R21	4.2.3.7
3T3	*In vitro* ± UV irradiation	20-24 hours	0.0316, 0.100, 0.316, 1.00, 3.16, 10.0, 31.6, 100 µg/mL	紫外線照射の存在下でも非在下でも細胞傷害性は認められなかったため IC_{50} は算出できず、光毒性係数は得られなかった。したがって、本薬は非光毒性に分類される。	20276285	4.2.3.7