アバレプト懸濁性点眼液 0.3%

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.7 毒性試験概要表

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 8
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 9
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 12
2.6.7.5 単回投与毒性試験：重要な試験以外の試験 15
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 16
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 19
2.6.7.7.1 ウサギを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 19
2.6.7.7.2 イヌを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 21
2.6.7.7.3 イヌを用いた 39 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 24
2.6.7.7.4 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 27
2.6.7.7.5 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験 30
2.6.7.7.6 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 33
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 35
2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 35
2.6.7.8.2 マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 37
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 39
2.6.7.9.1 重要な試験以外の試験 39
2.6.7.9.2 ラットを用いた骨髄小核試験（再試験） 40
2.6.7.10 がん原性試験 41
2.6.7.10.1 Non-Tg rasH2 マウスを用いた 4 週間反復経口投与用量設定試験 41
2.6.7.10.2 Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与によるがん原性試験 44
2.6.7.10.3 ラットを用いた 24 ヵ月反復経口投与によるがん原性試験 46
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 51
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 52
2.6.7.12.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験 52
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 54
2.6.7.13.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験 54
2.6.7.13.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験 57
2.6.7.13.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験 62
2.6.7.13.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験 66
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 71
2.6.7.14.1 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験 71
2.6.7.15 新生児を用いた試験 74
2.6.7.16 局所刺激性試験 75
2.6.7.16.1 ウサギを用いた反復点眼投与による眼刺激性試験 75
2.6.7.17 その他の毒性試験 76

2.6.7.17.1 マウスを用いた皮膚感作性試験 76
2.6.7.17.2 Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験 77
2.6.7.17.3 モルモットを用いた皮膚光感作性試験 78
2.6.7.17.4 ビリルビン測定法への干渉作用の検討 79

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質: モツギバトレプ

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 1)	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	マウス/ CD-1	経口	単回	2000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-1【参考資料】
	ラット/ Han Wistar	経口	単回	2000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-2【参考資料】
	マウス/ CD-1	静脈内	単回	50、100 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-3【参考資料】
	ラット/ Han Wistar	静脈内	単回	50、100 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.1-4【参考資料】
反復投与毒性試験	ウサギ/ JW	点眼	4 週	0.3%、1%、**3%** （8 回/日）（0.8、2.7、**8** mg/kg/day）2)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-1
	イヌ/ビーグル	点眼	4 週	0.3%、1%、**3%** （8 回/日）（0.2、0.8、**2.4** mg/kg/day）3)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-2
	イヌ/ビーグル	点眼	39 週	0.3%、1%、**3%** （6 回/日）（0.2、0.6、**1.8** mg/kg/day3)	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-3
	ラット/ Han Wistar	経口	10 日	300、400、500 mg/kg/day	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-4【参考資料】
	イヌ/ビーグル	経口	4、10 日	100、200、350、500 mg/kg/day（4 日）400 mg/kg/day（10 日）	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-5【参考資料】
	イヌ/ビーグル	経口	2 週	400 mg/kg/day	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-6【参考資料】
	ラット/ Han Wistar	経口	4 週	2.7、9.0、**277.5** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-7

1) 下線は無毒性量（NOAEL）
2) ウサギは体重を 3 kg と仮定して算出
3) イヌは体重を 10 kg と仮定して算出

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [1)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	経口	4 週	4.5、22.9、**371.3** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-8
	イヌ/ビーグル	経口	4 週	4、40、**400** mg/kg/day	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-9 【参考資料】
	ラット/ SD	経口	26 週	0.5、5、**50** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2-10
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*in vitro*	−	1 及び 2 回目は同じ用量で実施 S9 mix（−/+）: 5〜1667 μg/plate	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-1
	マウスリンフォーマ細胞	*in vitro*	−	1 回目 S9 mix（−）: 5〜500 μg/mL S9 mix（+）: 10〜160 μg/mL 2 回目 S9 mix（−）: 20〜100 μg/mL	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.1-2
	ラット/ SD	経口	単回	20、200、2000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-1 【参考資料】
	ラット/ SD	経口	単回	2000 mg/kg	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-2 【参考資料】
	ラット/ SD	経口	2 日	200、600、2000 mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.3.2-3
がん原性試験	マウス/ non-Tg rasH2（用量設定試験）	経口	4 週	10、100、500 mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-1
	マウス/ Tg rasH2	経口	26 週	1、10、100 mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-2
	ラット/ SD	経口	24 ヵ月	0.5、5、50 mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.4.1-3

1) 下線は無毒性量（NOAEL）

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [1)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
生殖発生毒性試験	ラット/ SD	経口	雄: 交配前 2 週から剖検前日 雌: 交配前 2 週から妊娠 6 日	2、10、**50** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.1-1
	ラット/ SD（用量設定試験）	経口	雌: 妊娠 7 日から妊娠 17 日	10、50、**500** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-1
	ラット/ SD	経口	雌: 妊娠 6 日から妊娠 17 日	2、10、**50** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-2
	ウサギ/ NZW（用量設定試験）	経口	雌: 妊娠 6 日から妊娠 18 日	10、40、**200** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-3
	ウサギ/ NZW	経口	雌: 妊娠 6 日から妊娠 19 日	10、40、200 mg/kg/day（F0雌：**200**、F1 胎児：**40**）	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.2-4
	ラット/ SD	経口	雌: 妊娠 6 日から授乳 20 日	2、10、**50** mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.5.3-1
局所刺激性試験	ウサギ/ JW	点眼	7 日	0.3%（6 回/日）（1.2 mg/kg/day） [2)]	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.6-1

1) 下線は無毒性量（NOAEL）
2) ウサギは体重を 3 kg と仮定して算出

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（つづき）

試験の種類	動物種/系統	投与方法		投与期間	投与量 [1)]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載場所
その他の毒性試験									
皮膚感作性試験	マウス/ CBA / J	経皮		3 日	0.3%、1%、3%	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-1
光毒性試験	Balb/c 3T3 細胞	*in vitro*		−	1.90～20 µg/mL	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-5 【参考資料】
皮膚光感作性試験	モルモット/ Hartley	感作	経皮	計 3 回（光感作 0、3、6 日）	0.3%、1%、3%	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-2
		惹起	経皮	光感作 21 日後					
ビリルビン測定法への干渉作用の検討	ラット、イヌ及びヒトの血清・血漿	*in vitro*		−	5、25、50 µg/mL	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-3 【参考資料】
	ラット/ Han Wistar	経口		10 日	10、30 mg/kg/day	非適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.7-4 【参考資料】

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: モツギバトレプ

定常状態での AUC 評価試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg/day）	GLP 適用	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	ウサギ/ JW	点眼	0.3%、1%、3% (0.8、2.7、8) [1)]	適	[redacted]	4.2.3.2-1
	イヌ/ビーグル	点眼	0.3%、1%、3% (0.2、0.8、2.4) [2)]	適	[redacted]	4.2.3.2-2
	イヌ/ビーグル	点眼	0.3%、1%、3% (0.2、0.6、1.8) [2)]	適	[redacted]	4.2.3.2-3
	ラット/ Han Wistar	経口	300、400、500	非適	[redacted]	4.2.3.2-4 【参考資料】
	イヌ/ビーグル	経口	100、200、350、500（4 日） 400（10 日）	非適	[redacted]	4.2.3.2-5 【参考資料】
	イヌ/ビーグル	経口	400	非適	[redacted]	4.2.3.2-6 【参考資料】
	ラット/ Han Wistar	経口	2.7、9.0、277.5	適	[redacted]	4.2.3.2-7
	イヌ/ビーグル	経口	4.5、22.9、371.3	適	[redacted]	4.2.3.2-8
	イヌ/ビーグル	経口	4、40、400	非適	[redacted]	4.2.3.2-9 【参考資料】
	ラット/ SD	経口	0.5、5、50	適	[redacted]	4.2.3.2-10
遺伝毒性試験	ラット/ SD	経口	2000	非適	[redacted]	4.2.3.3.2-2 【参考資料】
がん原性試験（用量設定試験）	マウス/ non-Tg rasH2	経口	10、100、500	適	[redacted]	4.2.3.4.1-1
がん原性試験	ラット/ SD	経口	0.5、5、50	適	[redacted]	4.2.3.4.1-3
生殖発生毒性試験（用量設定試験）	ラット/ SD	経口	10、50、500	適	[redacted]	4.2.3.5.2-1
	ウサギ/ NZW	経口	10、40、200	適	[redacted]	4.2.3.5.2-3
生殖発生毒性試験	ラット/ SD	経口	2、10、50	適	[redacted]	4.2.3.5.3-1

1) ウサギは体重を 3 kg と仮定して算出
2) イヌは体重を 10 kg と仮定して算出

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

被験物質: モツギバトレプ

定常状態でのモツギバトレプの AUC（ng·h/mL）

1 日 投与量 (mg/kg)	投与 経路	試験の種類、採血時期及び AUC 算出時間	点眼液 濃度 (%)	マウス		ラット		ウサギ		イヌ	
				M	F	M	F	M	F	M	F
0.2 [1)]	点眼	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}16}$	0.3							223	235
0.2 [1)]	点眼	39 週間反復投与毒性試験、投与 39 週の $AUC_{0\text{-}t}$	0.3							136	297
0.6 [1)]	点眼	39 週間反復投与毒性試験、投与 39 週の $AUC_{0\text{-}t}$	1							206	774
0.8 [1)]	点眼	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}16}$	0.3					629	572		
0.8 [1)]	点眼	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}16}$	1							558	817
1.8 [1)]	点眼	39 週間反復投与毒性試験、投与 39 週の $AUC_{0\text{-}t}$	3							1320	2710
2.4 [1)]	点眼	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}16}$	3							2830	2880
2.7 [1)]	点眼	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}16}$	1					1830	2110		
8.0 [1)]	点眼	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}16}$	3					4570	6060		
0.5	経口	26 週間反復投与毒性試験、投与 26 週の $AUC_{0\text{-}t}$				20200	33100				
0.5	経口	24 ヵ月がん原性試験、投与 26 週の $AUC_{0\text{-}t}$				21000	39000				
2	経口	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験、授乳 20 日の $AUC_{0\text{-}t}$					63100				
2.7	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}24}$				82213	140197				
4	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}24}$								24800	
4.5	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}24}$								20048	17910
5	経口	26 週間反復投与毒性試験、投与 26 週の $AUC_{0\text{-}t}$				183000	389000				
5	経口	24 ヵ月がん原性試験、投与 26 週の $AUC_{0\text{-}t}$				206000	388000				
9.0	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の $AUC_{0\text{-}24}$				244087	425630				

1) ウサギは体重 3 kg、イヌは体重 10 kg と仮定して算出
M: 雄、F: 雌

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（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

定常状態でのモツギバトレプの AUC（ng·h/mL）（つづき）

1 日投与量（mg/kg）	投与経路	試験の種類、採血時期及び AUC 算出時間	点眼液濃度（%）	マウス		ラット		ウサギ		イヌ	
				M	F	M	F	M	F	M	F
10	経口	4 週間がん原性用量設定試験、投与 4 週の AUC_{0-t}		23300	28300						
10	経口	胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験、妊娠 17 日の AUC_{0-24}					403000				
10	経口	胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験、妊娠 18 日の AUC_{0-24}							26800		
10	経口	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験、授乳 20 日の AUC_{0-t}					295000				
22.9	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の AUC_{0-24}								73567	71093
40	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の AUC_{0-24}								112000	
40	経口	胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験、妊娠 18 日の AUC_{0-24}							30300		
50	経口	胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験、妊娠 17 日の AUC_{0-24}					787000				
50	経口	26 週間反復投与毒性試験、投与 26 週の AUC_{0-t}				312000	913000				
50	経口	24 ヵ月がん原性試験、投与 26 週の AUC_{0-t}				368000	829000				
50	経口	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験、授乳 20 日の AUC_{0-t}					603000				
100	経口	4 日間用量漸増試験、投与 4 日の AUC_{0-24}								68078	37311
100	経口	4 週間がん原性用量設定試験、投与 4 週の AUC_{0-t}		71600	91300						
200	経口	4 日間用量漸増試験、投与 4 日の AUC_{0-24}								102704	40999
200	経口	胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験、妊娠 18 日の AUC_{0-24}							42400		
277.5	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の AUC_{0-24}				447540	935033				

M: 雄、F: 雌

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（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

定常状態でのモツギバトレプの AUC（ng·h/mL）（つづき）

1 日 投与量 (mg/kg)	投与 経路	試験の種類、採血時期及び AUC 算出時間	点眼液 濃度 (%)	マウス		ラット		ウサギ		イヌ	
				M	F	M	F	M	F	M	F
300	経口	10 日間反復投与毒性試験、投与 10 日の AUC_{0-24}				487115	964425				
350	経口	4 日間用量漸増試験、投与 4 日の AUC_{0-24}								119354	29075
371.3	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の AUC_{0-24}								141172	108388
400	経口	10 日間反復投与毒性試験、投与 10 日の AUC_{0-24}				499106	899729				
400	経口	10 日間反復投与毒性試験、投与 10 日の AUC_{0-24}								142496	63242
400	経口	14 日間反復投与毒性試験、投与 13 日の AUC_{0-24}									190000
400	経口	4 週間反復投与毒性試験、投与 4 週の AUC_{0-24}								104000	
500	経口	4 日間反復投与毒性試験、投与 4 日の AUC_{0-24}								138660	50297
500	経口	10 日間反復投与毒性試験、投与 10 日の AUC_{0-24}				446402	971846				
500	経口	胚・胎児発生への影響に関する用量設定試験、妊娠 17 日の AUC_{0-24}					818000				
500	経口	4 週間がん原性用量設定試験、投与 4 週の AUC_{0-t}		93000	153000						
2000	経口	骨髄小核試験、投与 1 日の AUC_{0-24}					1474748				

M: 雄、F: 雌

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質: モツギバトレプ

被験物質（投与液）

使用したロット

投与液濃度（%）	投与液のロット番号	対表示率（%）	不純物（%） 不純物A*	試験番号	試験の種類
0.3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	4 週間反復点眼、ウサギ（検討用製剤）
					4 週間反復点眼、イヌ（検討用製剤）
					皮膚感作性試験、マウス（検討用製剤）
					皮膚光感作性試験、モルモット（検討用製剤）
					39 週間反復点眼、イヌ
					39 週間反復点眼、イヌ
					眼刺激性比較試験、ウサギ
1					4 週間反復点眼、ウサギ（検討用製剤）
					4 週間反復点眼、イヌ（検討用製剤）
					皮膚感作性試験、マウス（検討用製剤）
					皮膚光感作性試験、モルモット（検討用製剤）
					39 週間反復点眼、イヌ
					39 週間反復点眼、イヌ
3					4 週間反復点眼、ウサギ（検討用製剤）
					4 週間反復点眼、イヌ（検討用製剤）
					皮膚感作性試験、マウス（検討用製剤）
					皮膚光感作性試験、モルモット（検討用製剤）
					39 週間反復点眼、イヌ
					39 週間反復点眼、イヌ

NE: 検査せず

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

被験物質（原薬）

使用したロット

原薬のロット番号	純度（%）	不純物（%） 不純物A*	試験番号	試験の種類
申請規格	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	単回経口、マウス
				単回経口、ラット
				単回静注、マウス
				単回静注、ラット
				4 週間反復経口、ラット
				4 週間反復経口、イヌ
				細菌を用いた復帰突然変異試験、*in vitro*
				マウスリンフォーマチミジンキナーゼ試験、*in vitro*
				ビリルビン測定法への干渉作用の検討、ラット
	[redacted]	[redacted]		2 週間反復経口、イヌ
				ビリルビン測定法への干渉作用の検討、*in vitro*
[redacted]	[redacted]	[redacted]		10 日間反復経口、ラット
				4、10 日間反復経口、イヌ
[redacted]	[redacted]	[redacted]		4、10 日間反復経口、イヌ
[redacted]	[redacted]	[redacted]		4 週間反復経口、イヌ
				骨髄小核試験、ラット
				単回経口（TK）、ラット
[redacted]	[redacted]	[redacted]		4 週間反復点眼、ウサギ（検討用製剤）
				4 週間反復点眼、イヌ（検討用製剤）
				皮膚感作性試験、マウス（検討用製剤）
				皮膚光感作性試験、モルモット（検討用製剤）
	[redacted]	[redacted]		胚・胎児発生に関する用量設定試験、ラット

1) 3.2.S.4.4-1 を参照
NA: 該当せず
NC: 算出不能

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

被験物質（原薬）

使用したロット

原薬のロット番号	純度（%）	不純物（%） 不純物A*	試験番号	試験の種類
申請規格	[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	39 週間反復点眼、イヌ
				26 週間反復経口、ラット
				受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット
				胚・胎児発生に関する試験、ラット
				胚・胎児発生に関する用量設定試験、ウサギ
				胚・胎児発生に関する試験、ウサギ
				24 ヵ月反復経口によるがん原性試験、ラット
[redacted]	[redacted]	[redacted]		骨髄小核試験（再試験）、ラット
				4 週間反復経口によるがん原性用量設定試験、non-Tg rasH2 マウス
				26 週間反復経口によるがん原性試験、Tg rasH2 マウス
				出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、ラット
				眼刺激性比較試験、ウサギ
[redacted]	[redacted]	[redacted]		光毒性試験、*in vitro*

NA: 該当せず

＊新薬承認情報提供時に置換

2.6.7.5 単回投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質: モツギバトレプ

動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号 (添付資料番号)
マウス/ CD-1	経口	2000	雌雄各 5 匹	>2000	生死及び一般状態の観察、体重測定及び剖検の結果、被験物質投与に関連した変化はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.1-1) 【参考資料】
ラット/ Han Wistar	経口	2000	雌雄各 5 匹	>2000	生死及び一般状態の観察、体重測定及び剖検の結果、被験物質投与に関連した変化はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.1-2) 【参考資料】
マウス/ CD-1	静脈内	50、100	雌雄各 5 匹/群	>100	被験物質投与に関連した死亡例はなかった。 100 mg/kg 群の雌雄に円背位及び立毛がみられ、雄には更に運動失調、眼瞼下垂、呼吸数減少及び努力性呼吸がみられたがいずれも投与翌日には消失した。体重及び剖検では被験物質投与に関連した変化はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.1-3) 【参考資料】
ラット/ Han Wistar	静脈内	50、100	雄: 50 mg/kg 投与群 5 匹、 100 mg/kg 投与群 4 匹 雌: 2 匹/群	<50	50 mg/kg 群の 2 例（雌雄各 1 例）及び 100 mg/kg 群の 4 例（雄 3 例及び雌 1 例）が投与後 30 分以内に死亡した。死亡前の一般状態観察では、呼吸数減少、努力性呼吸及び喘ぎ呼吸がみられた。 生存例において、50 mg/kg 群で昏睡、運動失調、呼吸数減少、努力性呼吸及び喘ぎ呼吸がみられたが、投与後 1 時間以内に回復した。 剖検では、50 mg/kg 群の死亡例で肺の赤色化、肝臓及び腎臓の暗色化がみられた。50 mg/kg 群の生存例並びに 100 mg/kg 群の死亡例及び生存例では異常はみられなかった。 体重では、モツギバトレプ投与に関連した変化はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.1-4) 【参考資料】

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質: モツギバトレプ

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/day）	特記すべき所見	試験番号（添付資料番号）
ラット/ Han Wistar	経口	10 日	300、400、500	雌雄各 5 匹/群	算出せず	死亡例はなかった。300 mg/kg/day 以上の群の雌雄で総ビリルビン（Jendrassik-Grof 法による測定）の高値がみられた。300 及び 500 mg/kg/day 群の雄で腎臓、雌で脾臓の相対重量増加がみられた。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、尿検査及び剖検では被験物質投与に関連した変化はみられなかった。 トキシコキネティクス：投与 10 日 C_{max} (ng/mL) 300 mg/kg/day 雄: 29133 雌: 49633 400 mg/kg/day 雄: 27000 雌: 44367 500 mg/kg/day 雄: 26767 雌: 46900 AUC_{0-24} (ng·h/mL) 300 mg/kg/day 雄: 487115 雌: 964425 400 mg/kg/day 雄: 499106 雌: 899729 500 mg/kg/day 雄: 446402 雌: 971846	[redacted] (4.2.3.2-4) 【参考資料】
イヌ/ビーグル	経口	4 日	100、200、350、500	雌雄各 1 匹	算出せず	死亡例はなかった。100 mg/kg/day 以上の雌雄で総ビリルビン（Jendrassik-Grof 法による測定）の高値及び雄でコレステロールの高値がみられた。一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査では被験物質投与に関連した変化はみられなかった。 トキシコキネティクス：投与 4 日 C_{max} (ng/mL) 100 mg/kg/day 雄: 4362 雌: 4049 200 mg/kg/day 雄: 6540 雌: 5115 350 mg/kg/day 雄: 6121 雌: 3766 500 mg/kg/day 雄: 9236 雌: 4803 AUC_{0-24} (ng·h/mL) 100 mg/kg/day 雄: 68078 雌: 37311 200 mg/kg/day 雄: 102704 雌: 40999 350 mg/kg/day 雄: 119354 雌: 29075 500 mg/kg/day 雄: 138660 雌: 50297	[redacted] (4.2.3.2-5) 【参考資料】

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/day）	特記すべき所見	試験番号（添付資料番号）
イヌ/ビーグル	経口	10 日	400	雌雄各 2 匹	算出せず	死亡例はなかった。雌雄で総ビリルビン（Jendrassik-Grof 法による測定）及び尿中ウロビリノーゲンの高値がみられ、雄でコレステロールの高値がみられた。一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び剖検では被験物質投与に関連した変化はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.2-5) 【参考資料】
						トキシコキネティクス：投与 10 日 C_{max} (ng/mL) 400 mg/kg/day 雄: 8249 雌: 6012 AUC_{0-24} (ng·h/mL) 400 mg/kg/day 雄: 142496 雌: 63242	
イヌ/ビーグル	経口	2 週	400	雌 3 匹	算出せず	死亡例はなかった。被験物質投与群で黄色退色便及び粘液便がみられ、対照群と比較して約 1°C の体温上昇がみられた。 被験物質投与群でジアゾ/DPD 酸化酵素法で測定した総ビリルビン及び間接ビリルビンの上昇がみられた一方、バナジン酸法での測定値には変動はみられなかった。被験物質投与群でコレステロール及びアラニンアミノトランスフェラーゼの高値並びにリパーゼ及び血中尿素窒素の低値がみられた。体重、摂餌量、剖検及び肝臓の病理組織学的検査では被験物質投与に関連した変化はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.2-6) 【参考資料】
						トキシコキネティクス：投与 13 日 C_{max} (ng/mL) 400 mg/kg/day 9790 AUC_{0-24} (ng·h/mL) 400 mg/kg/day 190000	

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（つづき）

被験物質: モツギバトレプ

動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/day）	特記すべき所見	試験番号（添付資料番号）
イヌ/ビーグル	経口	4 週	4、40、400	雄 400 mg/kg/day 群: 6 匹 4、40 mg/kg/day 群: 3 匹	400	死亡例はなかった。投与 1 日目より、4 mg/kg/day 以上で、対照群と比較して非用量依存的な体温の上昇がみられた。体温上昇は投与期間中に減弱し、投与 28 日目及び休薬期間ではみられなかった。40 mg/kg/day 以上の群でコレステロールの高値がみられた。 ジアゾ/DPD 酸化酵素法で測定した総ビリルビン及び間接ビリルビンの高値が 40 mg/kg/day 以上で用量依存的にみられた。3 例中 2 例で休薬 28 日目には投与前の値まで回復したが、1 例はわずかに高値であった。一方、バナジン酸法ではいずれの時点においても測定値の変動はみられなかった。一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査で被験物質投与に関連した変化はみられなかった。 トキシコキネティクス: 投与 28 日 C_{max} (ng/mL) 4 mg/kg/day 1380 40 mg/kg/day 6700 400 mg/kg/day 5790 AUC_{0-24} (ng·h/mL) 4 mg/kg/day 24800 40 mg/kg/day 112000 400 mg/kg/day 104000	[redacted] (4.2.3.2-9) 【参考資料】

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1 ウサギを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: A 4-week ocular instillation toxicity study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in rabbits with a 4-week recovery period

動物種/系統: ウサギ（SPF）/ Kbl: JW
投与開始時週齢: 15 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日（雄）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日（雌）
投与期間: 4 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 点眼（1 日 8 回）
溶媒/投与形態: モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤の基剤/懸濁液
試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-1
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: 雌雄ともに 3%（8 mg/kg/day）[1)]

濃度（%）		0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数		雄: 6	雌: 6	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6
トキシコキネティクス									
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	0.67	0.67	1.5	1.0	2.4	1.7
	Day 28	NC	NC	1.2	0.50	3.2	8.2	6.0	2.1
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	32.9	37.9	107	108	300	367
	Day 28	NC	NC	51.4	46.1	151	146	398	485
$AUC_{0\text{-}16}$ (ng·h/mL)	Day 1	NC	NC	272	299	1110	1010	2840	3700
	Day 28	NC	NC	629	572	1830	2110	4570	6060
投与期間									
特記すべき所見									
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–
体重		–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量		–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査									
細隙灯顕微鏡検査・倒像検眼鏡検査		–	–	–	–	–	–	–	–
涙液量測定		–	–	–	–	–	–	–	–
眼圧測定		–	–	–	–	–	–	–	–
角膜厚測定		–	–	–	–	–	–	–	–
網膜電図検査		–	–	–	–	–	–	–	–

1) 体重を 3 kg と仮定して算出
NC: 算出不能
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.1 ウサギを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

濃度（%）	0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数	雄: 6	雌: 6	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6
特記すべき所見								
体温測定	−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量								
検査例数	4	4	3	3	3	3	4	4
	−	−	−	−	−	−	−	−
剖検								
検査例数	4	4	3	3	3	3	4	4
	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査								
検査例数	4	4	3	3	3	3	4	4
	−	−	−	−	−	−	−	−
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 2
休薬期間								
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂餌量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査								
細隙灯顕微鏡検査・倒像検眼鏡検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
涙液量測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼圧測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
角膜厚測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
網膜電図検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体温測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

−: 特記すべき所見なし、NA: 該当せず

2.6.7.7.2 イヌを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: A 4-week ocular instillation toxicity study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in beagle dogs with a 4-week recovery period

動物種/系統: イヌ/ビーグル
投与開始時月齢: 7 ヵ月齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）
投与期間: 4 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 点眼（1 日 8 回）
溶媒/投与形態: モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤の基剤/懸濁液
試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-2
GLP 適用: 適
特記事項: なし
無毒性量: 雌雄ともに 3%（2.4 mg/kg/day）[1)]

濃度（%）		0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数		雄: 6	雌: 6	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6
トキシコキネティクス									
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	0.67	0.83	1.2	1.7	1.1	1.0
	Day 28	NC	NC	0.50	0.50	1.7	0.83	0.75	1.2
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	23.2	16.7	52.7	69.1	216	270
	Day 28	NC	NC	24.8	24.8	57.6	84.1	272	293
AUC_{0-16} (ng·h/mL)	Day 1	NC	NC	191	145	505	646	2410	2310
	Day 28	NC	NC	223	235	558	817	2830	2880
投与期間									
特記すべき所見									
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–
体重		–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量		–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査									
細隙灯顕微鏡検査・倒像検眼鏡検査		–	–	–	–	–	–	–	–
涙液量測定		–	–	–	–	–	–	–	–
眼圧測定		–	–	–	–	–	–	–	–
角膜厚測定		–	–	–	–	–	–	–	–
網膜電図測定		–	–	–	–	–	–	–	–

1) 体重を 10 kg と仮定して算出
NC: 算出不能
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.2 イヌを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

濃度（%）	0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数	雄: 6	雌: 6	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6
投与期間								
特記すべき所見								
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
体温測定	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量								
検査例数	4	4	3	3	3	3	4	4
	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検								
検査例数	4	4	3	3	3	3	4	4
	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査								
検査例数	4	4	3	3	3	3	4	4
	–	–	–	–	–	–	–	–

–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.2 イヌを用いた 4 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

濃度（%）	0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 2
休薬期間								
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂餌量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査								
細隙灯顕微鏡検査・倒像検眼鏡検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
涙液量測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼圧測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
角膜厚測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
網膜電図検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体温測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

−: 特記すべき所見なし
NA: 該当せず

2.6.7.7.3 イヌを用いた 39 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のイヌを用いる 39 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種/系統: イヌ/ビーグル
投与開始時月齢: 約 9 ヵ月齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）
投与期間: 39 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 点眼（1 日 6 回）
溶媒/投与形態: モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤/懸濁液
試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-3
GLP 適用: 適
特記事項: なし
無毒性量: 雌雄ともに 3%（1.8 mg/kg/day）[1)]

濃度（%）		0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数		雄: 6	雌: 6	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6
投与期間									
トキシコキネティクス									
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	14.4	19.1	23.5	66.4	59.7	98.1
	Day 91	NC	NC	14.2	22.7	20.4	75.9	134	145
	Day 273	NC	NC	11.8	20.8	20.5	53.9	96.8	180
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	5.8	6.3	6.0	6.3	6.0	7.0
	Day 91	NC	NC	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
	Day 273	NC	NC	5.5	5.8	6.3	13	6.3	6.2
AUC_{0-t} (ng·h/mL) [2)]	Day 1	NC	NC	122	215	186	764	719	1210
	Day 91	NC	NC	127	221	167	704	1350	1620
	Day 273	NC	NC	136	297	206	774	1320	2710

1) 体重を 10 kg と仮定して算出

2) Day 1 及び Day 273 は AUC_{0-24}、Day 91 は AUC_{0-16}

NC: 算出不能

2.6.7.7.3 イヌを用いた 39 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（つづき）

試験番号： [redacted]

濃度（%）	0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数	雄: 6	雌: 6	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6
投与期間								
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
肉眼及び検眼鏡的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
眼底検査	–	–	–	–	–	–	–	–
網膜電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
眼圧測定	–	–	–	–	–	–	–	–
角膜厚測定	–	–	–	–	–	–	–	–
涙液量測定	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査	–	–	–	–	–	–	–	–
体温測定	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査								
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	–	–	–	–	–	–	–	–

–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.3 イヌを用いた 39 週間反復点眼投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

濃度（%）	0（媒体対照）		0.3		1		3	
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 2
休薬期間								
特記すべき所見								
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂餌量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査								
肉眼及び検眼鏡的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼底検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
網膜電図検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼圧測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
角膜厚測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
涙液量測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
心電図検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体温測定	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

−: 特記すべき所見なし
NA: 該当せず

2.6.7.7.4 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: [redacted]: [redacted]: 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 14 Day Recovery Period

動物種/系統: ラット/ Han Wistar
投与開始時週齢: 10 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 4 週間
休薬期間: 2 週間
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-7
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: 277.5 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		2.7		9.0		277.5	
動物数		雄: 3	雌: 3	雄: 6	雌: 6	雄: 6	雌: 6	雄: 6	雌: 6
トキシコキネティクス [1]									
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	6.0	4.0	6.0	12.0	6.0	8.0
	Day 28	NC	NC	8.0	4.0	12.0	4.0	6.0	4.0
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	3487	4717	12067	14333	35367	46400
	Day 28	NC	NC	5285	7593	13800	21600	26867	44400
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Day 1	NC	NC	52788	79150	193413	248040	682433	928467
	Day 28	NC	NC	82213	140197	244087	425630	447540	935033
動物数		雄: 15	雌: 15	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 15	雌: 15
投与期間									
特記すべき所見									
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–
体重測定		–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量 [2]		–	–	–	–	–	–	–	–
摂水量		–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査		–	–	NA	NA	NA	NA	–	–

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値
2) 摂餌量はサテライト群 4 又は 6 匹の平均値
NC: 算出不能
–: 特記すべき所見なし
NA: 該当せず

2.6.7.7.4 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		2.7		9.0		277.5	
動物数	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
投与期間								
特記すべき所見								
尿検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
凝固系検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査								
総ビリルビン（μmol/L）[1)]	0.8	0.7	1.8	1.2*	3.9*	3.3*	8.0*	9.7*
血液・骨髄塗抹検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量[2)]	−	−	−	−	−	−	−	−
甲状腺（絶対重量（g））	−	0.0125	−	−3%	−	−1%	−	+19%*
甲状腺（相対重量）	−	0.00552	−	−1%	−	+2%	−	+23%**
副腎（絶対重量（g））	0.0678	0.0809	−9%	−2%	+14%	+5%	+15%	+16%
副腎（相対重量）	0.01858	0.03601	−4%	0%	+10%	+7%	+15%*	+17%**
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−

1) Dunnett 検定、Kruskal-Wallis のノンパラメトリック検定又はカイ 2 乗検定: ***-p < 0.001

2) 投与期間終了時。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
Dunnett 検定、Kruskal-Wallis のノンパラメトリック検定又はカイ 2 乗検定: *-p < 0.05 **-p < 0.01 ***-p < 0.001

3) 摂餌量はサテライト群 2 匹の平均値

−: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.4 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		2.7		9.0		277.5	
動物数	雄: 5	雌: 5	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 5	雌: 5
休薬期間								
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂餌量 [3)]	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂水量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液凝固系検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液・骨髄塗抹検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理学組織学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

−: 特記すべき所見なし
NA: 該当せず

2.6.7.7.5 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: [redacted]: [redacted]: 28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Dogs Followed by a 14 Day Recovery Period

動物種/系統: イヌ/ビーグル
投与開始時月齢: 5〜7 ヵ月齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 4 週間
休薬期間: 2 週間
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-8
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: 371.3 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		4.5		22.9		371.3	
動物数		雄: 5	雌: 5	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 5	雌: 5
投与期間									
トキシコキネティクス									
T_{max} (h)	Day 1	NA	NA	2.0	2.7	10.7	9.3	11.2	9.6
	Day 28	NA	NA	3.3	2.0	2.0	4.0	6.8	7.6
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NA	NA	1440	1098	3280	3773	7146	5958
	Day 28	NA	NA	1550	1433	4470	4133	7434	6214
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	Day 1	NA	NA	15876	13512	58043	60440	132768	103272
	Day 28	NA	NA	20048	17910	73567	71093	141172	108388
特記すべき所見									
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		−	−	−	−	−	−	−	−
軟便/水様便									
軽度		0	0	0	0	0	0	4	3
体重		−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量		−	−	−	−	−	−	−	−
眼科学的検査		−	−	−	−	−	−	−	−
心電図検査		−	−	−	−	−	−	−	−
尿検査		−	−	−	−	−	−	−	−
骨髄検査		−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査		−	−	−	−	−	−	−	−
血液凝固系検査		−	−	−	−	−	−	−	−
フィブリノゲン（mg/dL）[1)]		210	212	184	160	196	147	176	144*

1) Dunnett 検定: * -p < 0.05　** -p < 0.01　***-p < 0.001
−: 特記すべき所見なし、NA: 該当せず

2.6.7.7.5 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4.5		22.9		371.3	
動物数	雄: 5	雌: 5	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 5	雌: 5
投与期間								
血液生化学的検査								
コレステロール（mmol/L）[1)]	3.3	3.1	3.6	3.6	4.0	4.0	5.4**	4.8*
総ビリルビン（μmol/L）[1)]	1.5	1.7	3.3***	2.9	6.0***	6.9***	9.5***	9.0***
血中尿素窒素（mmol/L）[1)]	3.3	4.3	3.9	4.2	4.5	4.2	4.6*	5.1
クレアチニン（μmol/L）[1)]	55	68	65	65	69**	72	68**	70
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学検査								
肝臓: 小葉中心性炎症								
軽微	0	0	1	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	1	0	1	1

1) Dunnett 検定: * -p < 0.05　** -p < 0.01　***-p < 0.001

–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.5 イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験及び 2 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		4.5		22.9		371.3	
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 2
休薬期間								
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂餌量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
心電図検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液凝固系検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
骨髄検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査								
総ビリルビン（μmol/L）	2.1	2.2	NA	NA	NA	NA	5.4	4.8
器官重量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理組織学検査								
肝臓: 小葉中心性炎症								
軽微	0	1	NA	NA	NA	NA	0	0

−: 特記すべき所見なし、NA: 該当せず

2.6.7.7.6 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットを用いる 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

動物種/系統: ラット/ Crl:CD（SD）
投与開始時週齢: 6 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 26 週間
休薬期間: 4 週間
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.2-10
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: 50 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		0.5		5		50	
動物数		雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
トキシコキネティクス 1)									
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	2.0	2.0	3.3	3.3	6.0	4.7
	Day 182	NC	NC	4.0	4.0	4.7	4.0	4.7	7.3
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	1020	1240	8520	9980	24900	27600
	Day 182	NC	NC	1140	1960	10100	21200	17300	43500
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day 1	NC	NC	7530	14700	109000	155000	396000	500000
	Day 182	NC	NC	20200	33100	183000	389000	312000	913000
動物数		雄: 20	雌: 20	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 20	雌: 20
投与期間									
特記すべき所見									
死亡及び瀕死屠殺動物数		1	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–
体重		–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量		–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査（投与 13 及び 26 週）		–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査（投与 25 週）		–	–	–	–	–	–	–	–

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値
NC: 算出不能
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.7.6 ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		0.5		5		50	
投与期間								
動物数	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12
血液学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
凝固系検査	−	−	−	−	−	−	−	−
血液生化学的検査	−	−	−	−	−	−	−	−
骨髄検査	−	−	−	−	−	−	−	−
器官重量 [1)]								
甲状腺（絶対重量（mg））	24.3	18.7	−1%	−4%	+12%	−9%	+27%**	+7%
（相対重量（mg/100 g））	3.5	−	+6%	−	+17%	−	+29%**	−
副腎（絶対重量（mg））	55	64	0%	−3%	0%	+17%	+16%*	+31%**
（相対重量（mg/100 g））	8	19	0%	0%	0%	+26%*	+13%	+32%**
剖検	−	−	−	−	−	−	−	−
病理組織学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
休薬期間								
動物数	雄: 7	雌: 8	雄: 0	雌: 0	雄: 0	雌: 0	雄: 8	雌: 8
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
一般状態	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
体重	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
摂餌量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
眼科学的検査（休薬 4 週）	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
尿検査（休薬 4 週）	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液凝固系検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
血液生化学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
骨髄検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
器官重量	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
剖検	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−
病理学組織学的検査	−	−	NA	NA	NA	NA	−	−

1) 投与期間終了時。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

Dunnett の検定: *-$p \leq 0.05$ **-$p \leq 0.01$

−: 特記すべき所見なし

NA: 該当せず

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: [redacted]: Testing for Mutagenic Activity with *Salmonella Typhimurium* TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and *Escherichia coli* WP2*uvr*A

試験の種類: 細菌を用いた復帰突然変異試験

独立して実施した試験数: プレート法; 2
プレインキュベーション法; 2

試験番号: [redacted]

菌株: ネズミチフス菌及び大腸菌
代謝活性化系: Aroclor 1254 誘発ラット(雄)肝 S9 mix
溶媒: Dimethyl sulfoxide（DMSO）

プレート数: 3
分析細胞数/培養: 全コロニーを観察

CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-1
GLP 適用: 適

処理年月: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
処理: 2〜3 日培養

細胞毒性: なし
遺伝毒性: なし
プレート法では 500 µg/plate 以上、プレインキュベーション法では 167 µg/plate 以上で被験物質の析出が認められた。

代謝活性化の有無	被験物質	用量（µg/plate）	ネズミチフス菌				大腸菌
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2*uvr*A
代謝活性化なし	陰性対照（DMSO）	0.1 mL/plate	15.0 ± 6.0 13.3 ± 3.2	10.3 ± 3.5 8.0 ± 2.6	23.3 ± 3.2 21.3 ± 4.2	95.7 ± 6.1 78.3 ± 4.6	5.7 ± 1.5 7.7 ± 1.2
	モツギバトレプ	5	11.7 ± 3.8 11.7 ± 4.6	12.3 ± 7.8 10.0 ± 1.0	17.0 ± 8.5 25.7 ± 2.5	84.7 ± 7.8 84.3 ± 7.1	5.7 ± 1.5 4.3 ± 2.1
		17	11.7 ± 2.9 10.3 ± 5.0	10.0 ± 5.0 13.3 ± 1.5	28.0 ± 12.1 18.7 ± 2.3	91.7 ± 12.2 77.0 ± 13.5	6.3 ± 4.0 8.0 ± 1.7
		50	13.0 ± 4.4 7.3 ± 2.5	9.0 ± 2.6 7.0 ± 4.4	25.0 ± 4.4 16.7 ± 5.1	95.3 ± 5.7 82.3 ± 8.1	5.0 ± 1.0 3.0 ± 3.5
		167	13.3 ± 2.1 12.0 ± 5.6	11.3 ± 8.4 11.0 ± 2.0	22.0 ± 1.0 15.0 ± 0.0	94.7 ± 3.1 85.7 ± 6.4	4.0 ± 1.7 4.7 ± 2.5
		500	7.3 ± 3.2 10.7 ± 4.0	7.3 ± 2.5 13.0 ± 3.0	17.0 ± 5.6 30.0 ± 7.8	87.0 ± 13.9 78.3 ± 11.2	6.3 ± 2.5 6.3 ± 4.0
		1667	9.3 ± 2.9 12.3 ± 1.2	10.0 ± 4.6 7.3 ± 2.5	28.0 ± 2.6 25.7 ± 8.7	90.7 ± 6.7 76.7 ± 2.1	5.7 ± 0.6 4.7 ± 4.0

復帰変異コロニー数 （平均値±標準偏差）
上段: 1 回目（プレート法）、下段: 2 回目（プレインキュベーション法）

2.6.7.8.1 細菌を用いた復帰突然変異試験（つづき）

試験番号：[redacted]

代謝活性化の有無	被験物質	用量（μg/plate）	ネズミチフス菌				大腸菌
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2*uvr*A
代謝活性化なし	陽性対照（Sodium azide）	1	407.3 ± 35.4 366.3 ± 30.1	NA NA	NA NA	1048.7 ± 23.2 1018.0 ± 66.7	NA NA
	陽性対照（9-Aminoacridine）	80	NA NA	6120.7 ± 1559.1 5574.3 ± 552.0	NA NA	NA NA	NA NA
	陽性対照（2-Nitrofluorene）	1	NA NA	NA NA	1125.0 ± 4.6 765.3 ± 27.1	NA NA	NA NA
	陽性対照 （N-Ethyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine）	2	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	112.7 ± 9.9 185.3 ± 8.3
代謝活性化あり	陰性対照（DMSO）	0.1 mL/plate	10.7 ± 2.9 10.0 ± 2.6	17.3 ± 5.0 14.7 ± 3.2	32.0 ± 6.6 42.3 ± 6.7	102.7 ± 11.5 97.0 ± 6.6	7.0 ± 8.7 7.0 ± 2.6
	モツギバトレプ	5	12.3 ± 2.3 9.3 ± 3.5	16.3 ± 10.1 9.0 ± 6.2	21.3 ± 5.8 28.0 ± 9.2	102.3 ± 7.2 84.3 ± 3.5	5.3 ± 3.1 13.0 ± 2.0
		17	11.7 ± 2.1 14.7 ± 7.4	12.3 ± 3.5 11.3 ± 7.8	33.0 ± 7.0 25.0 ± 12.7	88.0 ± 6.6 77.7 ± 13.4	9.3 ± 4.0 13.7 ± 10.6
		50	12.0 ± 3.0 9.0 ± 4.0	12.7 ± 2.1 16.3 ± 0.6	28.3 ± 2.9 35.7 ± 3.8	103.0 ± 2.0 87.0 ± 13.1	8.0 ± 2.6 11.0 ± 1.7
		167	14.0 ± 2.0 16.7 ± 5.0	9.3 ± 4.5 15.0 ± 5.0	37.7 ± 8.1 26.0 ± 7.0	100.7 ± 0.6 83.3 ± 10.3	11.7 ± 0.6 8.7 ± 3.5
		500	15.0 ± 3.0 10.7 ± 5.7	7.7 ± 2.1 9.0 ± 2.6	34.0 ± 12.2 20.7 ± 3.1	102.3 ± 4.6 95.3 ± 6.8	7.0 ± 3.0 8.0 ± 2.6
		1667	16.0 ± 5.6 12.3 ± 1.2	9.7 ± 5.5 14.3 ± 1.2	26.7 ± 10.5 18.0 ± 0.0	112.7 ± 3.1 93.3 ± 5.7	6.3 ± 4.0 6.7 ± 3.8
	陽性対照 （2-Aminoanthracene）	0.5	NA NA	NA NA	469.7 ± 56.8 421.3 ± 10.2	818.7 ± 35.2 727.0 ± 71.3	NA NA
		2	465.7 ± 51.0 367.0 ± 7.2	264.3 ± 28.1 250.0 ± 49.6	NA NA	NA NA	NA NA
		20	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	572.7 ± 30.4 523.7 ± 19.8

復帰変異コロニー数 （平均値±標準偏差）
上段: 1 回目（プレート法）、下段: 2 回目（プレインキュベーション法）
NA: 該当せず

2.6.7.8.2 マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: [redacted]:Mouse Lymphoma Mutation Study

試験の種類: マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験　　独立して実施した試験数: 4　　試験番号: [redacted]

系統: マウスリンパ性白血病由来 L5178Y $tk^{+/-}$ 細胞　　継代数: 不明　　CTD における記載箇所: 4.2.3.3.1-2

代謝活性化系: Aroclor 1254 誘発ラット（雄）肝 S9 mix　　分析細胞数/培養:1×10^4 cell/mL / 3×10^5 cell/mL　　GLP 適用: 適

溶媒: 被験物質; DMSO、陽性対照; DMSO（Ethyl methanesulphonate, 3-Methylcholanthrene）、water（Methyl methanesulphonate）

処理年月日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

処理: 代謝活性化系非存在下では、予備試験でみられた被験物質の細胞毒性を考慮し、4 及び 24 時間培養の 2 条件を設け、標本を採取した。
代謝活性化系存在下では、予備試験でみられた被験物質の細胞毒性を考慮し、4 時間培養の条件で、標本を採取した。

細胞毒性: 代謝活性化系非存在下では、著しい細胞毒性が 4 時間暴露では 150 µg/mL、24 時間暴露では 70 µg/mL からみられた。
代謝活性化系存在下では、著しい細胞毒性が 160 µg/mL でみられた。

遺伝毒性: なし

代謝活性化の有無 培養時間	被験物質	用量 (µg/mL)	相対総増殖率 (%)	突然変異分画 ($\times 10^{-6}$)	誘発変異分画 ($\times 10^{-6}$)	小コロニー/ 大コロニー比
代謝活性化なし 4 時間培養	陰性対照（DMSO）	100 µL	100	68	−	2.64
	モツギバトレプ	5	105	54	−	2.97
		15	90	68	1	1.77
		50	56	53	−	2.81
		150 [1)]	29	92	24	2.59
		500 [1)]	42	81	13	2.93
	陽性対照（Ethyl methanesulphonate）	250	74	789*	722	0.78
	陽性対照（Methyl methanesulphonate）	10	49	1242*	1174	2.65
代謝活性化あり 4 時間培養	陰性対照（DMSO）	100 µL	100	113	−	1.96
	モツギバトレプ	10	99	81	−	2.05
		20	76	109	−	1.88
		40	50	115	2	2.49
		80 [1)]	42	62	−	2.10
		160 [1)]	38	87	−	1.65
	陽性対照（3-Methylcholanthrene）	2.5	37	2277	2164	3.61

1) 析出あり
Log 値に対する Dunnett 検定: *-$p \leq 0.05$
NA: 該当せず
−: 0 未満

2.6.7.8.2 マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（つづき）

試験番号：[redacted]

代謝活性化の有無 培養時間	被験物質	用量 (μg/mL)	相対総増殖率 (%)	突然変異分画 ($\times10^{-6}$)	誘発変異分画 ($\times10^{-6}$)	小コロニー/ 大コロニー比
代謝活性化なし 24 時間培養	陰性対照（DMSO）	200 μL	100	91	−	1.77
	モツギバトレプ	20	58	100	9	2.25
		30	63	80	−	1.41
		50	46	93	2	1.68
		70 [1)]	37	113	22	2.05
		100 [1)]	37	81	−	1.62
	陽性対照（Ethyl methanesulphonate）	150	37	2388*	2297	0.49
	陽性対照（Methyl methanesulphonate）	5	48	1793*	1702	2.14
代謝活性化あり 4 時間培養 （再現性確認試験）	陰性対照（DMSO）	100 μL	100	73	−	1.64
	モツギバトレプ	10	93	98	25	1.53
		20	77	105	32	1.60
		40 [1)]	63	97	24	2.32
		80 [1)]	33	100	28	2.10
		160 [1)]	21	90	18	1.22
	陽性対照（3-Methylcholanthrene）	2.5	55	1022*	950	1.52

1) 析出あり

Log 値に対する Dunnett 検定: *-$p < 0.05$

−: 0 未満

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 重要な試験以外の試験

被験物質：モツギバトレプ

試験種	動物種 /系統	投与方法 /投与回数	評価時点	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の動物数	特記事項	資料番号 （添付資料番号）
ラット 骨髄小核試験	ラット/ SD	強制経口 /単回	投与 24、48 時間後	20、200、2000	雌 5 匹/時点/群	死亡例はなかった。いずれの投与群においても多染性赤血球と総赤血球の比率（PCEs/ECs 比）に顕著な減少はみられなかった。小核を有する PCE の出現頻度の有意な増加はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.3.2-1) 【参考資料】
ラット TK 測定	ラット/ SD	強制経口 /単回	投与 1、2、4、6、 10、24 時間後	2000	雌 6 匹	死亡例はなかった。血漿中の $AUC_{0\text{-}24}$ は 1475 μg·h/mL であり、モツギバトレプの曝露が確認された。	[redacted] (4.2.3.3.2-2) 【参考資料】

2.6.7.9.2 ラットを用いた骨髄小核試験（再試験）

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットを用いた経口投与による骨髄小核試験

動物種/系統: ラット/ Crl:CD（SD）
投与開始時週齢: 8 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
評価した細胞: 幼若赤血球（IME）
観察細胞数/動物数: 4000 個/5 匹/群
特記事項: なし
毒性/骨髄細胞毒性: なし

投与期間: 2 日間
骨髄採取時間: 実験 2 日の投与約 24 時間後
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.3.2-3
GLP 適用: 適

遺伝毒性: 2000 mg/kg/day 群で小核を有する幼若赤血球（MNIME）の出現頻度が陰性対照群と比較してわずかに高く統計学的に有意となったが、各個体の MNIME の出現割合は実施施設の陰性対照群背景データの平均値に標準偏差の 1.96 倍を加えた値から外れておらず、陽性判定基準を満たさないため、染色体異常誘発能はないと判断した。
曝露証明: トキシコキネティクスを実施

被験物質	投与量（mg/kg/day）	動物数	IME		MNIME		トキシコキネティクス 1)
			出現頻度	出現割合（%）	出現頻度	出現割合（%）	実験 1 日 投与 2 時間後（ng/mL）
媒体	0	雄: 5	293 ± 22	58.6 ± 4.3	4 ± 1*	0.10 ± 0.04	NA
モツギバトレプ	200	雄: 5	290 ± 24	58.1 ± 4.7	6 ± 1	0.15 ± 0.04	NA
	600	雄: 5	307 ± 20	61.4 ± 3.9	6 ± 2	0.14 ± 0.05	NA
	2000	雄: 5	304 ± 48	60.8 ± 9.5	7 ± 1#	0.17 ± 0.04	32800 ± 4000
陽性対照（マイトマイシン C）	2	雄: 5	280 ± 28	56.0 ± 5.6	145 ± 34#	3.64 ± 0.85	NA

1) サテライト群 3 匹の平均値
2) Cochran Armitage の傾向検定: *-$p < 0.05$
3) Fisher の正確確率検定法: #-$p < 0.05$
NA: 該当せず

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 Non-Tg rasH2 マウスを用いた 4 週間反復経口投与用量設定試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 の non-Tg rasH2 マウスを用いる 4 週間反復経口投与による用量設定試験

動物種/系統: マウス/ non-Tg rasH2
投与開始時週齢: 8 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雄）
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（雌）

投与期間: 4 週間
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-1
GLP 適用: 適

特記事項: なし
最大耐量: <500 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		10		100		500	
動物数		雄: 7	雌: 7	雄: 40	雌: 40	雄: 40	雌: 40	雄: 40	雌: 40
トキシコキネティクス [1)]									
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	1.0	2.0	2.0	2.0	8.0	4.0
	Day 28	NC	NC	2.0	1.0	2.0	1.0	2.0	12.0
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	3010	3510	6410	7780	7320	10100
	Day 28	NC	NC	3170	3720	6350	7470	7390	9260
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day 1	NC	NC	23900	27800	70600	93000	100000	147000
	Day 28	NC	NC [2)]	23300	28300	71600	91300	93000	153000

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値
2) Day 28 の雌の媒体対照群の一部の試料で定量下限値（1.00 ng/mL）をわずかに上回る測定値が検出された。
NC: 算出不能

2.6.7.10.1 Non-Tg rasH2 マウスを用いた 4 週間反復経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		10		100		500	
動物数	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
特記すべき所見								
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	−	−	−	−	−	−	−	−
体重	−	−	−	−	−	−	−	−
摂餌量	−	−	−	−	−	−	−	−
血液学的検査 [1)]								
赤血球数（$\times10^4/\mu L$）	−	963	−	978	−	921	−	838**
血色素量（g/dL）	−	14.4	−	14.8	−	13.9	−	12.7**
ヘマトクリット値（%）	−	43.0	−	44.2	−	41.5	−	38.4**
平均赤血球容積（MCV）（fL）	−	44.6	−	45.2	−	45.0	−	45.9*
平均赤血球血色素量（MCH）（pg）	14.7	−	14.7	−	15.0	−	14.9#	−
血小板数（$\times10^4/\mu L$）	−	143.3	−	142.4	−	146.9	−	128.2*
白血球数（$\times10^2/\mu L$）	−	25.8	−	18.5	−	11.2	−	9.6
リンパ球数（$\times10^2/\mu L$）	−	16.5	−	12.3	−	5.0*	−	3.5*
単球数 （$\times10^2/\mu L$）	−	0.6	−	0.4	−	0.3*	−	0.2*
血液生化学的検査 [1)]								
総コレステロール（mg/dL）	90	69	91	69	118**	86*	115**	88*
リン脂質（mg/dL）	187	−	185	−	224	−	220#	−
A/G 比	−	2.72	−	2.74	−	2.52#	−	2.61
グルコース（mg/dL）	−	179	−	177	−	203	−	144*
無機リン（mg/dL）	−	5.5	−	5.2	−	6.7*	−	6.9*
総ビリルビン（mg/dL）	0.04	0.02	0.10#	0.06#	0.33#	0.20#	0.41#	0.27#

1) 投与期間終了時。各群 5 匹の平均値。統計学的有意差は実測値に基づく。

Dunnett の検定: *-$p \leq 0.05$ **-$p \leq 0.01$

Steel の検定: #-$p \leq 0.01$

−: 特記すべき所見なし

2.6.7.10.1 Non-Tg rasH2 マウスを用いた 4 週間反復経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）	0（媒体対照）		10		100		500	
動物数	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
器官重量 1)								
心臓（絶対重量（g））	0.1337	0.1028	+3%	+7%	+3%	+8%	+6%	+15%#
（相対重量（g/100 g））	0.4988	0.5197	+1%	+4%	0%	+5%	+6%*	+14%##
肝臓（相対重量（g/100 g））	3.9597	−	0%	−	+3%	−	+5%**	−
剖検								
胃/黒色点	0	1	0	1	0	2	0	3
胃/黒色域	0	0	0	0	0	0	1	1
小腸/黒色内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
大腸/黒色内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
病理組織学的検査								
胃: びらん、腺胃								
軽微	2	3	1	0	0	2	2	5
軽度	0	2	1	2	1	3	2	3
胸腺: Tingible body macrophage, increased								
軽微	0	2	NA	3	NA	6	0	8†
軽度	0	0	NA	1	NA	0	1	0

1) 投与期間終了時。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

Dunnett の検定: *-$p \leq 0.05$ **-$p \leq 0.01$

Steel の検定: #-$p \leq 0.05$ ##-$p \leq 0.01$

Fisher の正確確率検定法: †- $p \leq 0.05$

−: 特記すべき所見なし

NA: 該当せず

2.6.7.10.2 Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与によるがん原性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 の rasH2 マウスを用いる 26 週間反復経口投与によるがん原性試験

動物種/系統: マウス（SPF）/ Tg rasH2
投与開始時週齢: 8 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 26 週間
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-2
GLP 適用: 適

特記事項: なし

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		1		10		100		陽性対照 [1]（*N*-Methyl-*N*-nitrosourea）	
動物数		雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 0	雌: 0
トキシコキネティクス [2]											
投与 2 時間後の血漿中濃度（ng/mL）	Day 1	NC	NC	415	435	3930	3940	8090	11100	NA	NA
	Day 182	NC	NC	359	364	2670	3350	6640	8200	NA	NA
動物数		雄: 25	雌: 25	雄: 25	雌: 25	雄: 25	雌: 25	雄: 25	雌: 25	雄: 15	雌: 15
特記すべき所見											
生存率（%）		100	96	92	96	100	96	100	92	7	13
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
体重（g） [3]		27.9	24.4	−1%	0%	−2%	+1%	−2%	0%	+6%	−5%
摂餌量（g/day） [3]		3.2	3.5	0%	+3%	+3%	+6%	+9%*	+3%	+16%	−6%
腫瘤観察		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	NE	NE
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
非腫瘍性病変		–	–	–	–	–	–	–	–	NA	NA

1) 75 mg/kg/day。投与 1 日に単回腹腔内投与。
2) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値。
3) 投与 182 日。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
Dunnett の検定: *-$p \leq 0.01$
NC: 算出不能
NA: 該当せず
NE: 検査せず
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.10.2 Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間反復経口投与によるがん原性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		1		10		100		陽性対照 [1]（*N*-Methyl-*N*-nitrosourea）	
動物数		雄: 25	雌: 25	雄: 25	雌: 25	雄: 25	雌: 25	雄: 25	雌: 25	雄: 15	雌: 15
発がんが認められた動物数											
骨髄：胸骨	血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	NE	NE
眼球	悪性黒色腫	0	0	0	0	0	0	0	1	NE	NE
ハーダー腺	腺腫	0	1	0	0	1	1	0	1	NE	NE
回腸	血管肉腫	0	1	0	0 [2]	0	0	0	0	NE	NE
肝臓	血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	NE	NE
肺	細気管支・肺胞腺腫	0	2	0	1	3	2	3	2	NE	NE
	細気管支・肺胞癌	0	1	0	0	0	0	0	2	NE	NE
皮膚/皮下	血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	NE	NE
	扁平上皮乳頭腫	1	1	0	1	0	0	0	0	NE	NE
	血管肉腫	2	1	0	1	0	1	0	0	NE	NE
脾臓	血管肉腫	1	0	0	0	2	2	1	2	NE	NE
胸腺/脾臓	悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	13	13
胃	扁平上皮乳頭腫	1	1	0	0	0	0	0	1	15	15
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2
	血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	NE	NE
膣	扁平上皮癌	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	NE
縦隔脂肪組織	血管肉腫	0	0	1 [3]	0	0	1 [3]	0	0	NE	NE
後肢	血管肉腫	0	0	0	1 [3]	0	1 [3]	0	0	NE	NE
骨膜：大腿骨	血管肉腫	0	1 [3]	0	0	0	0	0	0	NE	NE
胸壁	血管肉腫	0	0	1 [3]	0	0	0	0	0	NE	NE

1) 75 mg/kg/day。投与 1 日に単回腹腔内投与。
2) 評価動物数 24 例
3) 評価動物数 1 例
NE: 検査せず
NA: 該当せず

2.6.7.10.3 ラットを用いた 24 ヵ月反復経口投与によるがん原性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットを用いる 24 ヵ月間経口投与がん原性試験

動物種/系統: ラット（SPF）/ Crl:CD（SD）
投与期間: 104 週間（雄）
98 週間（雌）
試験番号: [redacted]

投与開始時週齢: 6 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液
CTD における記載箇所: 4.2.3.4.1-3
GLP 適用: 適

特記事項: 雌は媒体対照群の累積死亡率が 75%に達したため、生存動物を投与 99 週に剖検し、動物試験を終了した。

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		0.5		5		50	
動物数		雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5	雄: 5	雌: 5
トキシコキネティクス [1]									
T_{max} (h)	Day 1	NC	NC	2.0	2.0	3.3	2.7	5.3	4.7
	Day 181	NC	NC	4.0	5.3	4.7	6.0	6.0	5.3
C_{max} (ng/mL)	Day 1	NC	NC	927	1230	8730	11000	25900	25200
	Day 181	NC	NC	1270	2180	10900	20300	19900	40400
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day 1	NC	NC	5250	12400	119000	168000	415000	452000
	Day 181	NC	NC	21000	39000	206000	388000	368000	829000
動物数		雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60
特記すべき所見									
生存率（%）		48.3	25.0[#]	48.3	28.3	63.3	46.7[$]	45.0	46.7[$]
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–
体重（g） [2]		841	502	+3%	−2%	−7%	+10%	−17%[*]	−3%
摂餌量（g/day） [2]		24	18	+4%	−11%	−8%	+6%	−25%[*]	0%
腫瘤観察		–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–
非腫瘍性病変									
大腿四頭筋	萎縮	24	1	23	0	36	4	46[†]	1

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値。
2) 雄は投与 728 日、雌は投与 686 日。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
Tarone 検定: [#]-p≤0.05
ログランク検定: [$]-p≤0.05
Dunnett 検定: [*]-p≤0.01
Fisher の正確確率検定法: [†]-p≤0.01
NC: 算出不能
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.10.3 ラットを用いた 24 ヵ月反復経口投与によるがん原性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		0.5		5		50	
動物数		雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60
発がんが認められた動物数									
副腎	腺腫	0	3	2	3	0	3	2	2
	良性神経節細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	良性褐色細胞腫	12	1	10	6	13	3	14	2
	悪性褐色細胞腫	1	0	0	0	2	0	0	1
	皮質細胞癌	0	0	0	0	0	0	1	0
小脳	悪性神経膠腫 NOS	0	0	0	0	0	0	2	0
	悪性顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
大脳	良性顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経膠腫 NOS	0	0	0	1	1	0	1	1
	悪性顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
眼	平滑筋腫	0	0	0	0	0 [1)]	0	1	0
心臓	壁内神経鞘腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	心内膜神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	1	0
血リンパ細網系（全身）									
	悪性リンパ腫	3	0	2	1	1	0	2	0
	組織球性肉腫	1	1	2	1	3	0	5	1
	骨髄性白血病	2	0	2	0	1	0	1	0
空腸	平滑筋腫	0 [2)]	1 [2)]	0 [1)]	0 [1)]	0 [1)]	0	0 [3)]	1 [1)]
	腺癌	0 [2)]	0 [2)]	0 [1)]	0 [1)]	0 [1)]	1	0 [3)]	0 [1)]
	平滑筋肉腫	0 [2)]	0 [2)]	0 [1)]	0 [1)]	0 [1)]	0	0 [3)]	1 [1)]

1) 評価動物数 59 例
2) 評価動物数 58 例
3) 評価動物数 57 例

2.6.7.10.3 ラットを用いた 24 ヵ月反復経口投与によるがん原性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		0.5		5		50	
動物数		雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60
発がんが認められた動物数									
腎臓	腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪肉腫	0	0	2	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	1	0	3	0	5	1	2	0
	肝細胞癌	0	0	2	0	1	0	0	0
	胆管腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	1
肺	細気管支肺胞上皮腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0
腸管膜リンパ節	血管肉腫	0	0	0	0 [1)]	1	0	0 [1)]	0
乳腺	腺腫	0	0	0	0	0 [1)]	0	0 [1)]	1
	線維腺腫	2	26	0	29	0 [1)]	26	2 [1)]	31
	腺癌	1	9	1	8	0 [1)]	9	0 [1)]	17
	癌肉腫	0	1	0	0	0 [1)]	0	0 [1)]	0
	線維腺腫内腺癌	0	5	0	4	0 [1)]	8	0 [1)]	6
	腺扁平上皮癌	0	0	0	0	1 [1)]	0	0 [1)]	0
延髄	悪性神経膠腫 NOS	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	良性混合型性索間質腫瘍	NA	0	NA	1	NA	1	NA	2
膵臓	腺房細胞腺腫	4	1	7	0	7	0	4	0
	ラ氏島細胞腺腫	15	5	18	1	16	2	15	4
	腺房-ラ氏島細胞腺腫	3	0	1	0	0	0	0	0
	腺房細胞腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	腺腫	2 [2)]	0 [3)]	2 [2)]	0 [2)]	0 [1)]	0 [1)]	0	0 [3)]
下垂体	前葉腺腫	24	49	28	42	24	45	28	36
	中間葉腺腫	3	0	1	1	2	0	0	2
	前葉癌	0	2	1	4	0	1	1	6
前立腺	腺癌	1	NA	1	NA	0	NA	1	NA
唾液腺：舌下腺	悪性神経鞘腫	0	0	0 [1)]	0	1	0 [1)]	0	0

1) 評価動物数 59 例
2) 評価動物数 58 例
3) 評価動物数 57 例
NA: 該当せず

2.6.7.10.3 ラットを用いた 24 ヵ月反復経口投与によるがん原性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		0.5		5		50	
動物数		雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60
発がんが認められた動物数									
皮膚又は皮下	皮脂腺腺腫	0	0	0	0	3	0	0	0
	線維腫	2	1	9	4	1	5	8	0
	角化棘細胞腫	3	0	5	0	2	0	1	0
	脂肪腫	2	0	3	0	3	0	0	2
	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛包腫瘍	2	0	0	0	1	0	0	0
	皮脂腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	3	0	0	0	1	0	1	1
	線維肉腫	1	2	1	0	2	1	4	0
	多形線維肉腫	1	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫	1	0	0	1	1	0	0	0
	脂肪肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
腰椎	悪性神経膠腫 NOS	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	線維肉腫	1	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	良性ライディッヒ細胞腫	2	NA	3	NA	4 [2)]	NA	4	NA
胸腺	良性胸腺腫	0	0	0	2	0	1	0	0
	悪性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	C 細胞腺腫	11 [1)]	7	8 [2)]	2	12	9	9 [2)]	1
	濾胞細胞腺腫	0 [1)]	0	1 [2)]	2	2	0	1 [2)]	2
舌	線維腫	0	0	1 [2)]	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫	0	0	0 [2)]	0	0	0	0	1

1) 評価動物数 58 例
2) 評価動物数 59 例
NA: 該当せず

2.6.7.10.3 ラットを用いた 24 ヵ月反復経口投与によるがん原性試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）		0.5		5		50	
動物数		雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60	雄: 60	雌: 60
発がんが認められた動物数									
子宮	良性顆粒細胞腫	NA	1	NA	2	NA	0	NA	2
	血管腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	腺ポリープ	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	子宮内膜間質ポリープ	NA	2	NA	6	NA	1	NA	6
	扁平上皮癌	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	悪性顆粒細胞腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
	血管肉腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
	子宮内膜間質肉腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
膣	良性顆粒細胞腫	NA	1 [1)]	NA	4	NA	2	NA	3
	ポリープ	NA	0 [1)]	NA	1	NA	0	NA	0
	扁平上皮癌	NA	0 [1)]	NA	1	NA	0	NA	0
腹腔	脂肪腫	0	0	0	1 [2)]	0	0 [3)]	0	0 [2)]
	血管肉腫	0	0	0	0 [2)]	0	0 [3)]	0	1 [2)]
耳介	骨肉腫	1 [2)]	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋骨	骨腫	0	0	0	0	0	0	1 [2)]	0
眼瞼	メラニン欠乏性黒色腫	0	0	0	0	0	1 [2)]	0	0
前肢	横紋筋肉腫	1 [2)]	0	0	0	0	0	0 [2)]	0
下顎	扁平上皮癌	0	1 [2)]	0	0	0	0 [3)]	0	0
	癌 NOS	0	0 [2)]	0	0	0	1 [3)]	0	0
嗅球	悪性髄膜腫	0	0	0	0	0	1 [2)]	0	0
ジンバル腺	扁平上皮癌	0	0	0	0	1 [2)]	0	0	0
不明組織	癌 NOS	0	1 [2)]	0	0	0	0	0	0

1) 評価動物数 59 例
2) 評価動物数 1 例
3) 評価動物数 2 例
NA: 該当せず

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当資料無し

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

2.6.7.12.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットを用いる受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験

動物種/系統: ラット（SPF）/ Crl:CD（SD）
投与開始時週齢: 11 週齢（雄）、10 週齢（雌）
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 交配前 2 週～剖検前日までの 42 日間（雄）
交配前 2 週～妊娠 6 日までの 22～35 日間（雌）
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 14 日
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.1-1
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: F_0 雄: 50 mg/kg/day
F_0 雌: 50 mg/kg/day
F_1 胎児: 50 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
雄	トキシコキネティクス	NE	NE	NE	NE
	動物数	20	20	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	–	–	–	–
	剖検	–	–	–	–
	体重（g）[1)]	574	+1%	+1%	+2%
	摂餌量（g）[2)]				
	Day 2	25	+12%**	+12%**	+16%**
	Day 4	25	+4%#	+8%##	+8%##
	Day 15（交配前投与期間終了時）	26	0%	0%	0%
	総摂餌量（交配前投与期間）（g）[2)]	129	+3%	+4%	+5%*
	平均交配所要日数	2.5	2.5	2.8	2.5
	交尾動物数	20	20	20	20
	授胎動物数	19	20	19	20

1) 投与期間終了時（Day 43）。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
2) 媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
Dunnett の検定: *-p < 0.05　**-p < 0.01
Steel の検定: #-p < 0.05　##-p < 0.01
NE: 検査せず
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.12.1 ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
雌	トキシコキネティクス	NE	NE	NE	NE
	動物数	20	20	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	−	−	−	−
	剖検	−	−	−	−
	交配前体重（g）[1)]	283	0%	0%	+1%
	妊娠時体重（g）[1)]	374	−1%	+1%	+1%
	交配前摂餌量（g）[1)]				
	Day 2	17	+18%*	+12%*	+12%*
	Day 15（交配前投与期間終了時）	20	0%	−5%	−5%
	妊娠時摂餌量（g）[2)]				
	妊娠 14 日（妊娠期最終時点）	25	+4%	+4%	+8%
	平均性周期/14 日	4.1	4.0	4.1	4.1
	平均交配所要日数	2.5	2.5	2.8	2.5
	交尾動物数	20	20	20	20
	妊娠動物数	19	20	19	20
	流産あるいは全胚死亡母体数	0	0	0	0
	平均黄体数	17.7	17.0	17.6	17.7
	平均着床数	17.3	16.0	16.8	16.9
	平均着床前死亡率（%）	2.7	6.2	4.6	4.2
	平均生存胚数	15.7	14.9	15.7	16.0
	平均死亡胚数	1.6	1.1	1.1	1.0
	死亡胚数	30	22	20	19
	平均着床後死亡率（%）	9.0	7.4	6.2	5.6

1) 対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。
Dunnett の検定: *-p < 0.01
2) 媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
NE: 検査せず
−: 特記すべき所見なし

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットにおける胚・胎児発生への影響に関する経口投与試験の予備試験

動物種/系統: ラット（SPF）/ Crl:CD（SD）
投与開始時週齢: 11 又は 12 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 妊娠 7 日～17 日の 11 日間
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 20 日（午後）
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-1
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: F_0 雌: 500 mg/kg/day、F_1 胎児: 500 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）			0（媒体対照）	10	50	500
母体/雌動物	トキシコキネティクス [1]					
	妊娠動物数		4	4	4	4
	T_{max} (h)	初回投与（妊娠 7 日）	NC	5.3	18	7.3
		最終投与（妊娠 17 日）	NC	4.7	6.0	4.7
	C_{max} (ng/mL)	初回投与（妊娠 7 日）	NC	18100	34200	47500
		最終投与（妊娠 17 日）	NC	22100	40300	41900
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	初回投与（妊娠 7 日）	NC	335000	693000	884000
		最終投与（妊娠 17 日）	NC	403000	787000	818000
	妊娠動物数		8	8	8	8
	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	0	0
	一般状態		–	–	–	–
	剖検		–	–	–	–
	体重（g） [2]		367	+5%	+4%	+5%
	摂餌量（g） [2]		26	+8%	0%	+12%
	平均黄体数		15.9	15.9	15.6	15.6
	平均着床数		14.9	15.8	15.1	14.4
	平均着床前死亡率（%）		5.9	0.8	3.2	7.7

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値
2) 投与期間終了時（妊娠 18 日）。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
–: 特記すべき所見なし、NC: 算出不能

2.6.7.13.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	50	500
胎児	評価母体数	8	8	8	8
	外表検査に供した胎児の評価例数	109	116	118	110
	内臓検査に供した胎児の評価例数	53	NE	NE	53
	骨格検査に供した胎児の評価例数	56	NE	NE	57
	平均生存胎児数	13.6	14.5	14.8	13.8
	平均死亡胚・胎児数	1.3	1.3	0.4	0.5
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	7.3	7.8	2.6	4.2
	平均胎児体重（g）	4.15	4.31	4.20	4.26
	生存胎児の性比（%　雄）	54.1	48.3	53.4	46.4
	生存胎児の異常：				
	外表異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	内臓異常				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.1)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (12.5)	NE	NE	0 (0)
	左側副腎の小型化				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.1)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (12.5)	NE	NE	0 (0)
	右側副腎の大型化				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.1)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (12.5)	NE	NE	0 (0)
	精巣位置異常				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.1)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (12.5)	NE	NE	0 (0)

NE: 検査せず

2.6.7.13.1　ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	50	500
胎児	評価母体数	8	8	8	8
	外表検査に供した胎児の評価例数	109	116	118	110
	内臓検査に供した胎児の評価例数	53	NE	NE	53
	骨格検査に供した胎児の評価例数	56	NE	NE	57
	内臓変異				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.1)	NE	NE	1 (1.8)
	母体数（頻度（%））	1 (12.5)	NE	NE	1 (12.5)
	臍動脈転換				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.1)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (12.5)	NE	NE	0 (0)
	尿管拡張				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (1.8)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (12.5)
	骨格異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	0 (0)
	骨格変異				
	胎児数（頻度（%））	2 (3.1)	NE	NE	10 (17.9)
	母体数（頻度（%））	2 (25.0)	NE	NE	4 (50.0)
	胸腰部短小過剰肋骨				
	胎児数（頻度（%））	2 (3.1)	NE	NE	8 (14.3)
	母体数（頻度（%））	2 (25.0)	NE	NE	4 (50.0)
	胸椎体二分骨化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	3 (5.4)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (12.5)
	仙椎前椎骨数 27				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (1.8)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (12.5)
	影響が認められた胎児				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	0 (0)

NE: 検査せず

2.6.7.13.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットを用いる胚・胎児発生に関する経口投与試験

動物種/系統: ラット（SPF）/ Crl:CD（SD）
投与開始時週齢: 11 又は 12 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 妊娠 6 日～17 日の 12 日間
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 20 日（午後）
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-2
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: F_0 雌: 50 mg/kg/day、F_1 胎児: 50 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
母体/雌動物	トキシコキネティクス	NE	NE	NE	NE
	妊娠動物数	20	20	18	19
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
	一般状態	–	–	–	–
	剖検	–	–	–	–
	体重（g）[1)]	389	+2%	+1%	−2%
	摂餌量（g）[1)]	25	+4%	+8%	0%
	平均黄体数	16.0	16.5	15.8	15.8
	平均着床数	14.7	15.4	14.9	15.1
	平均着床前死亡率（%）	7.1	6.6	5.8	4.0
	平均着床率（%）	92.1	93.4	94.2	96.0
胎盤	評価母体数	20	20	18	19
	異常胎盤数（%）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

1) 投与期間終了時（妊娠 18 日）。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
–: 特記すべき所見なし
NE: 検査せず

2.6.7.13.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
胎児	評価母体数	20	20	18	19
	外表検査に供した胎児の評価例数	262	294	258	274
	内臓検査に供した胎児の評価例数	126	140	124	130
	骨格検査に供した胎児の評価例数	136	154	134	144
	平均生存胎児数	13.1	14.7	14.3	14.4
	平均吸収胚数	1.6	0.7	0.6	0.7
	平均死亡胎児数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	11.8	4.4	4.7	4.5
	平均胎児体重（g）	4.33	4.18	4.20	4.24
	胎児の性比（%　雄）	47.3	49.7	52.3	52.2

2.6.7.13.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
胎児	評価母体数	20	20	18	19
	外表検査に供した胎児の評価例数	262	294	258	274
	内臓検査に供した胎児の評価例数	126	140	124	130
	骨格検査に供した胎児の評価例数	136	154	134	144
	生存胎児の異常：				
	外表異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	内臓異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
	心室中隔膜性部欠損				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)
	内臓変異				
	胎児数（頻度（%））	5 (3.5)	5 (3.8)	8 (6.6)	4 (3.2)
	母体数（頻度（%））	3 (15.0)	3 (15.0)	5 (27.8)	3 (15.8)
	臍動脈転換				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	腎盂拡張				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	3 (2.2)	5 (4.1)	1 (0.9)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	3 (15.0)	3 (16.7)	1 (5.3)
	尿管蛇行				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	尿管拡張				
	胎児数（頻度（%））	3 (2.1)	2 (1.7)	2 (1.9)	2 (1.8)
	母体数（頻度（%））	2 (10.0)	1 (5.0)	2 (11.1)	1 (5.3)
	胸腺索				
	胎児数（頻度（%））	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.4)
	母体数（頻度（%））	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.6)	2 (10.5)

2.6.7.13.2　ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
胎児	評価母体数	20	20	18	19
	外表検査に供した胎児の評価例数	262	294	258	274
	内臓検査に供した胎児の評価例数	126	140	124	130
	骨格検査に供した胎児の評価例数	136	154	134	144
	骨格異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	肋骨癒合				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	頸椎弓小型化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	胸椎半椎				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	骨格変異				
	胎児数（頻度（%））	21 (15.3)	28 (19.4)	27 (19.0)	21 (13.8)
	母体数（頻度（%））	11 (55.0)	15 (75.0)	11 (61.1)	11 (57.9)
	胸椎体未骨化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	恥骨未骨化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0 (0)
	胸腰部短小過剰肋骨				
	胎児数（頻度（%））	18 (13.1)	24 (16.7)	20 (14.2)	17 (11.0)
	母体数（頻度（%））	10 (50.0)	13 (65.0)	9 (50.0)	7 (36.8)
	胸椎体二分骨化				
	胎児数（頻度（%））	4 (3.5)	5 (3.3)	7 (4.9)	3 (2.1)
	母体数（頻度（%））	3 (15.0)	4 (20.0)	3 (16.7)	3 (15.8)

2.6.7.13.2 ラットを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
胎児	評価母体数	20	20	18	19
	外表検査に供した胎児の評価例数	262	294	258	274
	内臓検査に供した胎児の評価例数	126	140	124	130
	骨格検査に供した胎児の評価例数	136	154	134	144
	腰椎の仙椎化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	2 (1.2)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)
	仙椎前椎骨数 27				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	3 (1.9)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	3 (15.0)	0 (0)	0 (0)
	13 肋骨短小				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.8)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.3)
	胸椎体片側性骨化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.7)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	1 (5.3)
	骨化進行度 [1)]：				
	胸骨分節骨化数	5.98 ± 0.08	5.93 ± 0.15	5.90 ± 0.19	5.96 ± 0.14
	仙尾椎骨骨化数	8.75 ± 0.35	8.69 ± 0.59	8.56 ± 0.60	8.65 ± 0.64
	中手骨骨化数 右	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	3.99 ± 0.03	3.99 ± 0.03
	中手骨骨化数 左	4.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	3.99 ± 0.03	4.00 ± 0.00
	中足骨骨化数 右	4.97 ± 0.11	4.99 ± 0.05	4.97 ± 0.09	4.97 ± 0.09
	中足骨骨化数 左	4.97 ± 0.11	4.98 ± 0.04	4.97 ± 0.09	4.98 ±0.06

1) 平均±標準偏差

2.6.7.13.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する経口投与試験の予備試験

動物種/系統: ウサギ（SPF）/ Kbl:NZW
交配開始時週齢: 17～19 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 妊娠 6 日～18 日の 13 日間
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 28 日（午前）
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-3
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: F_0 雌: 200 mg/kg/day、F_1 胎児: 200 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）			0（媒体対照）	10	40	200
母体/雌動物	トキシコキネティクス 1)					
	妊娠動物数		5	5	5	5
	T_{max} (h)	初回投与（妊娠 6 日）	NC	13	18	18
		最終投与（妊娠 18 日）	NC	13	5.3	5.3
	C_{max} (ng/mL)	初回投与（妊娠 6 日）	NC	763	1550	1710
		最終投与（妊娠 18 日）	NC	1240	1560	2080
	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·h/mL)	初回投与（妊娠 6 日）	NC	14700	28300	33500
		最終投与（妊娠 18 日）	NC	26800	30300	42400
	妊娠動物数		8	8	7	7
	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数		1	0	0	1
	一般状態					
	排糞量の減少あるいは無便の母体数		8	7	7	6
	剖検		−	−	−	−
	体重（kg）2)		3.40	+1%	+1%	0%
	摂餌量（g）2)		97	−14%	−8%	+9%
	平均黄体数		7.7	9.3	9.9	10.0
	平均着床数		6.6	8.5	7.6	9.3
	平均着床前死亡率（%）		14.3	7.5	23.6	6.9

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値
2) 投与期間終了時（妊娠 19 日）。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
−: 特記すべき所見なし、NC: 算出不能

2.6.7.13.3 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	7	8	7	6
	外表検査に供した胎児の評価例数	43	66	48	50
	内臓検査に供した胎児の評価例数	43	66	48	50
	骨格検査に供した胎児の評価例数	43	NE	NE	50
	平均生存胎児数	6.1	8.3	6.9	8.3
	平均死亡胚・胎児数	0.4	0.3	0.7	1.0
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	6.2	2.6	8.9	11.7
	平均胎児体重（g）	35.59	33.14	34.60	33.78
	生存胎児の性比（%　雄）	34.9	39.4	56.3	58.0
	生存胎児の異常：				
	外表異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
	短尾				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)
	内臓異常				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.4)	1 (2.1) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (14.3)	1 (12.5) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	右房室弁欠損				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.4)	0 (0) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (14.3)	0 (0) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	横隔膜ヘルニア				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (2.1) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (12.5) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	心室壁菲薄				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.4)	0 (0) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (14.3)	0 (0) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)

1) 新鮮標本のみの観察
NE: 検査せず

2.6.7.13.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	7	8	7	6
	外表検査に供した胎児の評価例数	43	66	48	50
	内臓検査に供した胎児の評価例数	43	66	48	50
	骨格検査に供した胎児の評価例数	43	NE	NE	50
	内臓変異				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.4)	2 (2.8) [1)]	1 (2.4) [1)]	2 (3.0)
	母体数（頻度（%））	1 (14.3)	1 (12.5) [1)]	1 (14.3) [1)]	2 (33.3)
	鎖骨下動脈起始異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (1.4) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (12.5) [1)]	0 (0) [1)]	0 (0)
	肺副葉欠損				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0) [1)]	0 (0) [1)]	2 (3.0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0) [1)]	0 (0) [1)]	2 (33.3)
	大静脈後尿管				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.4)	1 (1.4) [1)]	1 (2.4) [1)]	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (14.3)	1 (12.5) [1)]	1 (14.3) [1)]	0 (0)
	骨格異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	0 (0)

1) 新鮮標本のみの観察
NE: 検査せず

2.6.7.13.3　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与用量設定試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	7	8	7	6
	外表検査に供した胎児の評価例数	43	66	48	50
	内臓検査に供した胎児の評価例数	43	66	48	50
	骨格検査に供した胎児の評価例数	43	NE	NE	50
	骨格変異				
	胎児数（頻度（%））	13 (30.6)	NE	NE	25 (45.4)
	母体数（頻度（%））	5 (71.4)	NE	NE	6 (100.0)
	胸骨分節分離				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (1.5)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (16.7)
	仙椎前椎骨数 27				
	胎児数（頻度（%））	13 (30.6)	NE	NE	25 (45.4)
	母体数（頻度（%））	5 (71.4)	NE	NE	6 (100.0)
	距骨未骨化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (2.1)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	NE	NE	1 (16.7)
	影響が認められた胎児数				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

1) 新鮮標本のみの観察
NE: 検査せず

2.6.7.13.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のウサギを用いる胚・胎児発生に関する経口投与試験

動物種/系統: ウサギ（SPF）/ Kbl: NZW
交配時週齢: 16～18 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 妊娠 6 日～19 日の 14 日間
交尾成立日: 妊娠 0 日
帝王切開日: 妊娠 28 日（午前）
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.5.2-4
GLP 適用: 適

特記事項: なし
無毒性量: F_0 雌: 200 mg/kg/day、F_1 胎児: 40 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
母体/雌動物	トキシコキネティクス	NE	NE	NE	NE
	妊娠動物数	20	22	18	22
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	流産	0	0	0	1
	一般状態				
	排糞量の減少あるいは無便の母体数	11	16	9	12
	剖検	–	–	–	–
	体重（kg）[1)]	3.42	0%	0%	+1%
	摂餌量（g）[1)]	135	+8%	+4%	+1%
	平均黄体数	9.0	9.0	8.8	9.3
	平均着床数	7.1	7.8	7.2	7.9
	平均着床前死亡率（%）	19.5	13.3	17.3	16.5
	平均着床率（%）	80.5	86.7	82.7	83.5
胎盤	評価母体数	20	21	17	20
	異常胎盤数（%）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胎児	評価母体数	20	22	18	21
	外表・内臓・骨格検査に供した胎児の評価例数	134	154	116	156
	全吸収胚母体数	0	1	1	1
	平均生存胎児数	6.7	7.0	6.4	7.4
	平均吸収胚数	0.4	0.8	0.8	0.5
	平均死亡胎児数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	5.5	11.4	12.6	13.2
	平均胎児体重（g）	35.44	34.48	35.60	33.12
	生存胎児の性比（% 雄）	48.5	53.2	48.3	50.0

1) 投与期間終了時（妊娠 20 日）。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。–: 特記すべき所見なし、NE: 検査せず

2.6.7.13.4　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	20	22	18	21
	外表・内臓・骨格検査に供した胎児の評価例数	134	154	116	156
	胎児の異常：				
	外表異常				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	無尾				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	欠指				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	短尾				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
	過屈曲手				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5/0)
	ドーム状頭部				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	臍ヘルニア				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	内臓異常				
	胎児数（頻度（%））	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	3 (1.7)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	3 (15.0)
	脳室拡張				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	大動脈弓離断				
	胎児数（頻度（%））	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)

2.6.7.13.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	20	22	18	21
	外表・内臓・骨格検査に供した胎児の評価例数	134	154	116	156
	大動脈弓狭窄				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	横隔膜ヘルニア				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.2)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10.0)
	腎臓欠損				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	尿管欠損				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	内臓変異				
	胎児数（頻度（%））	5 (4.5)	9 (6.0)	5 (6.5)	19 (10.6)
	母体数（頻度（%））	4 (20.0)	7 (33.3)	5 (29.4)	11* (55.0)
	鎖骨下動脈起始異常				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
	肺副葉欠損				
	胎児数（頻度（%））	5 (4.5)	5 (3.3)	2 (3.6)	15 (8.3)
	母体数（頻度（%））	4 (20.0)	5 (23.8)	2 (11.8)	9 (45.0)
	胆嚢小型化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	2 (1.1)	1 (1.2)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (4.8)	1 (5.9)	1 (5.0)
	大静脈後尿管				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	3 (2.1)	2 (1.7)	4†(2.3)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	2 (9.5)	2 (11.8)	4 (20.0)

Wilcoxon の順位和検定: † -$p < 0.05$

Fisher の正確確率検定法: * -$p < 0.05$

2.6.7.13.4　ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	20	22	18	21
	外表・内臓・骨格検査に供した胎児の評価例数	134	154	116	156
	骨格異常				
	胎児数（頻度（%））	4 (4.0)	3 (4.1)	0 (0)	5 (2.5)
	母体数（頻度（%））	3 (15.0)	3 (14.3)	0 (0)	4 (20.0)
	肋骨癒合				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
	腰椎体癒合				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
	頭頂骨未骨化				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	腰椎半椎				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	肋骨分節癒合				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.1)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	2 (10.0)
	肋骨分岐				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	1 (0.4)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (5.0)
	胸椎体癒合				
	胎児数（頻度（%））	3 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸椎半椎体				
	胎児数（頻度（%））	1 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸椎半椎				
	胎児数（頻度（%））	2 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

2.6.7.13.4 ウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	10	40	200
胎児	評価母体数	20	22	18	21
	外表・内臓・骨格検査に供した胎児の評価例数	134	154	116	156
	仙椎及び尾椎の癒合				
	胎児数（頻度（%））	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	骨格変異				
	胎児数（頻度（%））	44 (34.9)	58 (38.3)	44 (36.4)	33† (17.5)
	母体数（頻度（%））	17 (85.0)	18 (85.7)	12 (70.6)	10* (50.0)
	仙椎前椎骨数 25				
	胎児数（頻度（%））	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	1 (5.0)
	胸骨分節分離				
	胎児数（頻度（%））	6 (3.7)	5 (2.9)	4 (2.5)	2 (1.2)
	母体数（頻度（%））	4 (20.0)	4 (19.0)	3 (17.6)	2 (10.0)
	仙椎前椎骨数 27				
	胎児数（頻度（%））	30 (27.0)	55 (36.8)	41 (34.6)	30 (16.1)
	母体数（頻度（%））	14 (70.0)	18 (85.7)	11 (64.7)	10 (50.0)
	距骨未骨化				
	胎児数（頻度（%））	6 (3.3)	3 (1.8)	1 (0.7)	3 (1.5)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	3 (14.3)	1 (5.9)	3 (15.0)
	胸椎体分離				
	胎児数（頻度（%））	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	母体数（頻度（%））	1 (5.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	影響が認められた胎児数				
	胎児数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15 (8.3)
	母体数（頻度（%））	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (45.0)

Wilcoxon の順位和検定: † -$p < 0.05$

Fisher の正確確率検定法: * -$p < 0.05$

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

2.6.7.14.1 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: SJP-0132 のラットを用いる出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験

動物種/系統: ラット（SPF）/ Crl:CD（SD）
投与開始時週齢: 11 又は 12 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 妊娠 6 日～授乳 20 日の 36～38 日間
交尾成立日: 妊娠 0 日
分娩日: 授乳 0 日
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: コーン油/懸濁液

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

同腹児数の調整/非調整: 授乳 4 日で雌雄各 4 匹に調整/8 匹に満たない腹は非調整
特記事項: なし
無毒性量: F_0 雌: 50 mg/kg/day、F_1 雄: 50 mg/kg/day、F_1 雌: 50 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）			0（媒体対照）	2	10	50
母体/雌動物	トキシコキネティクス [1]					
	妊娠動物数		4	4	4	4
	C_{max} (ng/mL)	初回投与（妊娠 6 日）	NC	4420	16600	35400
		最終投与（授乳 20 日）	NC	4890	18800	36000
	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	初回投与（妊娠 6 日）	NC	74200	305000	679000
		最終投与（授乳 20 日）	NC	63100	295000	603000
	妊娠動物数		20	19	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数		0	0	0	0
	一般状態		–	–	–	–
	剖検		–	–	–	–
	妊娠時体重（g） [2]		418	+3%	+4%	+2%
	授乳時体重（g） [2]		331	+5%	+3%	+2%
	妊娠時摂餌量（g） [2]		24	+13%	+8%	+8%
	授乳時摂餌量（g） [2]		75	+1%	+5%	+1%
	平均妊娠期間（日数）		22.0	21.8	21.9	21.8
	妊娠率（%） [3]		100.0	100.0	100.0	100.0
	異常分娩		–	–	–	–

1) TK パラメータはサテライト群 3 匹の平均値
2) 妊娠期あるいは授乳期の最終時点（妊娠 20 日あるいは授乳 21 日）。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
3) (Number of females delivered live newborns / Number of pregnant females) ×100
–: 特記すべき所見なし
NC: 算出不能

2.6.7.14.1 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
F_1 出生児（離乳前）	評価母体数	20	19	20	20
	平均着床数	14.9	15.6	15.5	15.2
	平均出生率（%）[1]	94.0	90.9	92.1	88.6
	平均出生児数/腹	14.1	14.3	14.5	13.5
	平均生存出生児数/腹	14.0	14.2	14.4	13.5
	死亡産児を有する母体数	1	2	2	0
	外表異常児数（%）[2]	0	0.3	0	0
	出生 4 日後生存率（%）[3]	98.3	98.9	98.1	99.0
	離乳時生存率（%）[4]	100.0	100.0	100.0	100.0
	全同腹児死亡母体数	0	0	0	0
	出生児体重変化（g）[5] PND 0−4（雄/雌）	4.0/3.8	−10%/−11%	+3%/0%	0%/0%
	PND 4−21（雄/雌）	50.2/48.4	−4%/−4%	+3%/+3%	0%/0%
	出生児性比（% 雄）	48.6	50.7	51.9	50.9
	発育分化検査	−	−	−	−
	感覚・反射機能検査	−	−	−	−
	出生児剖検	−	−	−	−
F_1 雄（離乳後）	離乳後評価動物数/腹	20	19	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	1
	剖検	−	−	−	−
	体重変化（g）[6]	382	−2%	−4%	0%
	包皮の分離	−	−	−	−
	行動検査（学習及び記憶）	−	−	−	−
	平均交配所要日数	3.6	2.6	3.0	3.5
	交尾動物数	19	18	18	19
	交尾率（%）[7]	95.0	94.7	90.0	95.0
	授胎動物数	18	15	15	16
	授胎率（%）[8]	94.7	83.3	83.3	84.2

1) (Number of live newborns / Number of implantations) ×100、2) Number of pups having findings (mean percentage per unit of litter)
3) (Number of pups alive on day 4 after birth / Number of live born pups) ×100、4) (Number of pups alive on day 21 after birth / Number of pups after culling on day 4 after birth) ×100
5) 出生から離乳までの体重変化量。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
6) 離乳から生後 70 日までの体重変化量。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
7) (Number of animals that copulated / Number of animals housed together) ×100、8) (Number of males that impregnated / Number of males copulated) ×100
−: 特記すべき所見なし、PND：postnatal day

2.6.7.14.1　ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験（つづき）

試験番号：[redacted]

投与量（mg/kg/day）		0（媒体対照）	2	10	50
F_1 雌（離乳後）	離乳後評価動物数/腹	20	19	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	–	–	–	–
	剖検	–	–	–	–
	交配前体重変化（g）[1)]	187	−5%	−5%	−5%
	妊娠時体重変化（g）[2)]	74	+3%	+5%	+1%
	膣開口	–	–	–	–
	行動検査（学習及び記憶）	–	–	–	–
	平均交配所要日数	3.6	2.6	3.0	3.5
	精子が確認された雌動物数	19	18	18	19
	交尾率（%）[3)]	95.0	94.7	90.0	95.0
	妊娠動物数	18	15	15	16
	受胎率（%）[4)]	94.7	83.3	83.3	84.2
	平均黄体数	16.7	16.9	17.1	16.2
	平均着床数	15.8	15.0	16.7	15.2
	平均着床前死亡率（%）[5)]	8.4	12.1	2.4	8.4
F_2 胎児	平均生存胚数/腹	14.8	14.5	15.3	13.6
	平均吸収胚数	1.1	0.5	1.3	1.6
	全胚吸収母体数	0	1	0	1
	死亡胚数	19	8	20	26
	平均着床後死亡率（%）[6)]	6.3	9.4	7.8	15.5 [*7)]

1) 離乳から生後 70 日までの体重変化量。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
2) 妊娠 0 日から妊娠 14 日までの体重変化量。媒体対照群は平均値を示す。被験物質投与群は媒体対照群との差を%で示す。
3) (Number of animals that copulated / Number of animals housed together) ×100
4) (Number of pregnant females /Number of females copulated) ×100
5) [(Number of corpora lutea − Number of implantations) / Number of corpora lutea]×100
6) (Number of dead embryos / Number of implantations) ×100
7) 50 mg/kg で着床後死亡率に媒体対照群と比べ統計学的に有意な高値が認められたが、F1 母動物体重及びその他の妊娠中期観察所見に被験物質投与による影響はみられず、極端に着床が少なくかつ生存胚がみられなかった 1 例を除き、着床後死亡率の個体値は媒体対照群の個体値の範囲内であることから、被験物質投与との関連はないと判断した。

Steel の検定（両側）: *-p<0.05
−: 特記すべき所見なし

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当資料無し

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16.1 ウサギを用いた反復点眼投与による眼刺激性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: 0.3% SJP-0132 点眼液保存剤処方のウサギを用いる 1 日 6 回 7 日間反復点眼投与による眼刺激性比較試験

動物種/系統: ウサギ / Kbl:JW
投与開始時週齢: 14 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 7 日間
投与方法: 点眼（1 日 6 回）
溶媒/投与形態: モツギバトレプ懸濁性点眼液の基剤/懸濁液

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.6-1
GLP 適用: 適

特記事項: なし
眼刺激性: なし

群	陰性対照（生理食塩水）	モツギバトレプ懸濁性点眼液
濃度（%）	0	0.3
動物数	雄: 3	雄: 3
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0
一般状態	−	−
体重	−	−
摂餌量	−	−
眼科学的検査		
肉眼及び検鏡的検査	−	−
眼底検査	−	−

−: 特記すべき所見なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 マウスを用いた皮膚感作性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: A local lymph node assay of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in mice (BrdU-ELISA method)

動物種/系統: マウス/ CBA / J
投与開始時週齢: 8 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 3 日間
投与方法: 耳介背部皮膚への塗布
溶媒/投与形態: モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤の基剤/懸濁液
陽性対照物質の媒体: アセトン-オリーブ油混合液（4:1, v/v）

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-1
GLP 適用: 適

特記事項: なし
毒性: なし
感作性: なし

群	陰性対照（アセトン-オリーブ油混合液（4:1, v/v)）	基剤	モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤			陽性対照（α-Hexylcinnamaldehyde）
濃度（%）	0	0	0.3	1	3	25
動物数	雌: 5	雌: 5	雌: 5	雌: 5	雌: 5	雌: 5
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–
局所刺激性の評価						
紅斑のみられた動物数	0	0	0	0	0	0
体重	–	–	–	–	–	–
耳介リンパ節重量（mg）[1)]						
左右の合計値	4.95	4.07	3.64	3.96	3.65	9.51
BrdU ラベルインデックス [1)]	0.178	0.167	0.137	0.147	0.149	0.649
刺激指数（SI）[1)]	1.0	0.9	0.8	0.8	0.8	3.6

1) 群平均を表示
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.2 Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験

被験物質：モツギバトレプ

試験種	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	特記事項	試験番号 （添付資料番号）
Balb/c 3T3 細胞を用いた光毒性試験	Balb/c 3T3 細胞	*in vitro*	NA	1.90、2.66、3.72、5.21、7.29、10.2、14.3 及び 20 µg/mL	モツギバトレプは非照射下及び照射下いずれの条件においても細胞生存率へ影響を及ぼさなかった。陽性対照群では、照射下で非照射下と比較して低濃度から細胞生存率が低下し、光毒性がみられた。	[redacted] (4.2.3.7.7-5) 【参考資料】

NA: 該当せず

2.6.7.17.3 モルモットを用いた皮膚光感作性試験

被験物質: モツギバトレプ

報告書の題名: A skin photosensitization study of 0.3%, 1% and 3% SJP-0132 suspension in guinea pigs (Harber method)

動物種/系統: モルモット/ Kwl:Hartley
投与開始時週齢: 5 週齢
初回投与年月日: 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間: 光感作 3 日間、光惹起 1 日間
投与方法: 背部皮膚に塗布
溶媒/投与形態: モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤の基剤/懸濁液
陽性対照物質の媒体: アセトン

試験番号: [redacted]
CTD における記載箇所: 4.2.3.7.7-2
GLP 適用: 適

特記事項: なし
皮膚光感作性: なし

群	陰性対照 1)	モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤			陽性対照 2)
濃度（%）	0	0.3	1	3	0.2
動物数	雌: 10	雌: 10	雌: 10	雌: 10	雌: 10
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–
体重	–	–	–	–	–
皮膚反応率（%）					
非照射部位	0	0	0	0	0
UV 照射部位	0	0	0	0	100

1) 感作: 生理食塩液、惹起: モツギバトレプ懸濁性点眼液の検討用製剤（0.3, 1 及び 3%）
2) 感作: 3,3’,4’,5-Tetrachlorosalicylanilide、惹起: 3,3’,4’,5-Tetrachlorosalicylanilide 及びアセトン
–: 特記すべき所見なし

2.6.7.17.4 ビリルビン測定法への干渉作用の検討

被験物質：モツギバトレプ

試験種	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	性別及び 一群の動物数	特記事項	試験番号 （添付資料番号）
ビリルビン測定法への干渉作用の検討	ラット、イヌ及びヒトの血清・血漿	*in vitro*	NA	5、25、50 µg/mL	NA	ジアゾ/DPD 酸化酵素法及びバナジン酸法によって測定した総ビリルビン及び直接ビリルビン濃度は、いずれの投与量でも高値はみられなかった。	[redacted] (4.2.3.7.7-3) 【参考資料】
	ラット/ Han Wistar	経口	10 日	10、30 mg/kg/day	雌 3 匹/群	死亡例はなかった。一般状態に異常はなかった。Modifed Jendrassik-Grof 法及び化学酸化法によって測定した総ビリルビンは、いずれの投与量でも定量下限値未満であった。	[redacted] (4.2.3.7.7-4) 【参考資料】

NA: 該当せず