目次

略号一覧表 4
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 10
2.6.6.2.1 ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験 10
2.6.6.2.2 カニクイザルを用いた oveporexton の用量漸増経口投与毒性試験 10
2.6.6.3 反復投与毒性試験 11
2.6.6.3.1 ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験 （予備試験） 11
2.6.6.3.2 ラットを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験 13
2.6.6.3.3 ラットを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 15
2.6.6.3.4 ラットを用いた oveporexton の 26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間 回復性試験 18
2.6.6.3.5 カニクイザルを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験 （予備試験） 21
2.6.6.3.6 カニクイザルを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験 22
2.6.6.3.7 カニクイザルを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験 24
2.6.6.3.8 カニクイザルを用いた oveporexton の 39 週間経口投与毒性試験 25
2.6.6.4 遺伝毒性試験 26
2.6.6.4.1 In vitro 遺伝毒性試験 27
2.6.6.4.2 In vivo 遺伝毒性試験 28
2.6.6.4.3 遺伝毒性試験のまとめ 28
2.6.6.5 がん原性試験 29
2.6.6.5.1 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 1 週間経口投与用量設定試験 29
2.6.6.5.2 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 4 週間経口投与用量設定試験 29
2.6.6.5.3 rasH2-Tg マウスを用いた oveporexton の 26 週間経口投与がん原性試験 31
2.6.6.5.4 ラットを用いた oveporexton の 2 年間経口投与がん原性試験 33
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 34
2.6.6.6.1 ラットを用いた oveporexton の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 34
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 35
2.6.6.6.3 ラットを用いた oveporexton の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 41
2.6.6.6.4 幼若ラットを用いた毒性試験 42
2.6.6.7 局所刺激性試験 46
2.6.6.8 その他の毒性試験 47
2.6.6.8.1 Oveporexton の紫外～可視光領域の吸収スペクトル 47
2.6.6.8.2 ラットを用いた oveporexton の単回静脈内投与 TK 試験 47
2.6.6.8.3 In vivo 薬物依存性試験 47
2.6.6.8.4 肝毒性に関する検討 47
2.6.6.9 考察及び結論 51

2.6.6.9.1 歯に及ぼす影響 51
2.6.6.9.2 肝臓に及ぼす影響 53
2.6.6.9.3 生殖・発生毒性 53
2.6.6.9.4 Oveporexton の安全域 54
2.6.6.10 参考文献一覧 55

表

表 2.6.6.1-1 Oveporexton の毒性試験一覧 6
表 2.6.6.3-1 SD ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与 毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 12
表 2.6.6.3-2 SD ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与 毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 12
表 2.6.6.3-3 SD ラットを用いた oveporexton の 4 週間経口投与 毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 13
表 2.6.6.3-4 SD ラットを用いた oveporexton の 4 週間経口投与 毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 14
表 2.6.6.3-5 SD ラットを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 15
表 2.6.6.3-6 SD ラットを用いた oveporexton の 26 週間経口投与 毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 18
表 2.6.6.3-7 SD ラットを用いた oveporexton の 26 週間経口投与 毒性試験における M4 の TK パラメータの要約 19
表 2.6.6.3-8 カニクイザルを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験 における oveporexton の TK パラメータの要約 21
表 2.6.6.3-9 カニクイザルを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験 におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 22
表 2.6.6.3-10 カニクイザルを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験 における oveporexton の TK パラメータの要約 23
表 2.6.6.3-11 カニクイザルを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験 におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 23
表 2.6.6.3-12 カニクイザルを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験 における oveporexton の TK パラメータの要約 24
表 2.6.6.3-13 カニクイザルを用いた oveporexton の 39 週間経口投与毒性試験 における oveporexton の TK パラメータの要約 26
表 2.6.6.5-1 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 4 週間経口投与用量設定試験における oveporexton の TK パラメータの要約 30
表 2.6.6.5-2 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 4 週間経口投与用量設定試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 30

表 2.6.6.5-3　rasH2-Tg マウスを用いた oveporexton の 26 週間経口投与がん原性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 32
表 2.6.6.5-4　ラットを用いた oveporexton の 2 年間経口投与がん原性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 33
表 2.6.6.6-1　ラットを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する用量設定試験における oveporexton の TK パラメータの要約 36
表 2.6.6.6-2　ラットを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験 における oveporexton の TK パラメータの要約 37
表 2.6.6.6-3　ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する予備試験における oveporexton の TK パラメータの要約 38
表 2.6.6.6-4　ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験における oveporexton の TK パラメータの要約 39
表 2.6.6.6-5　ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験における M4 の TK パラメータの要約 40
表 2.6.6.6-6　幼若ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 42
表 2.6.6.6-7　幼若ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験における フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 42
表 2.6.6.6-8　幼若ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 43
表 2.6.6.6-9　幼若ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験における フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} 43
表 2.6.6.6-10　幼若ラットを用いた oveporexton の 6 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約 45
表 2.6.6.6-11　幼若ラットを用いた oveporexton の 6 週間経口投与毒性試験における フッ化物イオン濃度の C_{max} 及び AUC_{24} 46
表 2.6.6.9-1　MRHD（4 mg/日）における oveporexton の安全域 55

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明
A/G	albumin/globulin（アルブミン／グロブリン）
ABT	1-aminobenzotriazole（1-アミノベンゾトリアゾール）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
APDM	aminopyrine N-demethylase（アミノピリン N－脱メチル酵素）
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）
ATP	adenosine triphosphate（アデノシン三リン酸）
AUC_8	area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours（投与後 0 から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{24}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours（投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BSES	betadex sulfobutyl ether sodium（－）
CLF	cholyl-lysyl-fluorescein（－）
C_{max}	maximum observed concentration（最高血漿中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DILI	drug-induced liver injury（薬物性肝障害）
DMEM	Dulbecco’s Modified Eagle Medium（ダルベッコ改変イーグル培地）
DMSO	dimethyl sulfoxide（ジメチルスルホキシド）
DNA	deoxyribonucleic acid（－）
ECG	electrocardiogram（心電図）
E coli	*Escherichia coli*（－）
EFD	embryo-fetal development（胚・胎児発生）
EMA	European Medicines Agency（－）
EROD	7-ethoxyresorufin O-deethylase（7-エトキシレゾルフィン O-ジエチル化酵素）
F	female(s)（雌）
FBS	fetal bovine serum（牛胎仔血清）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FEED	fertility and early embryonic development（受胎能及び着床までの初期胚発生）
GD	gestation day（妊娠日数）
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）
GSH	reduced glutathione（還元型グルタチオン）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LC/MS	liquid chromatography with mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／質量分析）
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LLOQ	lower limit of quantitation（定量下限）
M	male(s)（雄）

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
MC	methylcellulose（メチルセルロース）
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocyte（小核を有する多染性赤血球）
MRHD	maximum recommended human dose（ヒトでの最大推奨用量）
NA	not applicable
NAC	N-acetyl-L-cysteine（N-アセチル-L-システイン）
NOAEL	no-observed-adverse-effect level（無毒性量）
NOEL	no-observed-effect level（無影響量）
NT1	narcolepsy type 1（ナルコレプシータイプ 1）
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
OX2R	orexin receptor 2（オレキシン 2 受容体）
PPND	pre- and post-natal development（出生前及び出生後の発生）
PND	postnatal day（出生後日数）
PO	oral(ly)（経口）
PT	prothrombin time（プロトロンビン時間）
PXB hepatocyte	human hepatocytes isolated from liver-humanized mice（－）
S9	9000×*g* supernatant of liver homogenate（代謝活性化系）
SD	Sprague Dawley
SD	standard deviation（標準偏差）
S typhimurium	*Salmonella typhimurium*
Tg	transgenic
TK	toxicokinetic(s)（トキシコキネティクス）
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}（最高血漿中濃度到達時間）
UDPGT	uridine diphosphate-glucuronosyltransferase（ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素）
UV	ultraviolet（紫外）
w/v	weight per volume（重量／体積）
% tail DNA	-〔細胞全体の輝度に対する尾部（DNA 鎖切断部分）の DNA 割合〕

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

Oveporexton（TAK-861）は、脳移行性を有する新規の OX2R 選択的作動薬であり、経口投与可能な NT1 の治療薬として開発された。

表 2.6.6.1-1 に oveporexton の毒性試験一覧を示す。毒性試験概要表（2.6.7）には、TK 試験及び原薬の使用ロット一覧を含む毒性試験結果の概要を示した。

表 2.6.6.1-1　Oveporexton の毒性試験一覧

Type of Study	Route	Species/ Strain	Dose or concentration [a] (mg/kg/day [b])	GLP status [c]	Report	添付資料番号
Single-Dose Toxicity						
Single Dose	PO	Rat/ SD	100, 300, 1000	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-1
Escalating Dose	PO	Monkey/ cynomolgus	100, 300, 1000	Non-GLP		4.2.3.1-2
Repeat-Dose Toxicity						
2-Week	PO	Rat/ SD	0, 30, 100 [d], 1000 [d]	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-1
4-Week	PO	Rat/ SD	0, 20, 100, 1000	GLP	[redacted]	4.2.3.2-2
13-Week with 4-Week Recovery	PO	Rat/ SD	0, 20, 100, 1500	GLP	[redacted]	4.2.3.2-3
26-Week with 13-Week Recovery	PO	Rat/ SD	0, 10, 100, 750	GLP	[redacted]	4.2.3.2-4
2-Week	PO	Monkey/ cynomolgus	0, 30, 100, 300	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-5
4-Week	PO	Monkey/ cynomolgus	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted]	4.2.3.2-6
13-Week	PO	Monkey/ cynomolgus	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted]	4.2.3.2-7
39-Week	PO	Monkey/ cynomolgus	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted]	4.2.3.2-8
In Vitro Genotoxicity						
Bacterial Reverse Mutation	In vitro	*S typhimurium*, and *E coli*	5 to 5000 µg/plate	GLP	[redacted]	4.2.3.3.1-1
Micronucleus	In vitro	Human lymphoblastoid-derived TK6 cells	80, 100, 120 µg/mL [e], 20, 40, 60 µg/mL [f]	GLP	[redacted]	4.2.3.3.1-2
In Vivo Genotoxicity						
Micronucleus and Comet Assay	PO	Rat/ SD	0, 250, 500, 1000, 2000	GLP	[redacted]	4.2.3.3.2-1

表 2.6.6.1-1 Oveporexton の毒性試験一覧（続き）

Type of Study	Route	Species/ Strain	Dose or concentration [a] (mg/kg/day [b])	GLP status [c]	Report	添付資料番号
Carcinogenicity						
1-Week, TK, Tolerability	PO	Mouse/ nonTg rasH2	0, 100, 1000, 2000	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.4.2-1
4-Week, Range Finding	PO	Mouse/ nonTg rasH2	0, 6, 20, 60, 600	GLP	[redacted]	4.2.3.4.2-2
26-Week	PO	Mouse/ Tg rasH2	0, 6, 20, 60, 600 (M) 0, 3, 30, 300 (F)	GLP	[redacted]	4.2.3.4.2-3
2-Year	PO	Rat/ SD	0, 1, 20, 100	GLP	[redacted]	4.2.3.4.1-1
Reproductive and Developmental Toxicity						
Fertility and Embryonic Development	PO	Rat/ SD	0, 10, 100, 750 [g]	GLP	[redacted]	4.2.3.5.1-1
Preliminary Embryofetal Development	PO	Rat/ SD	0, 10, 100, 1000	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-1
Definitive Embryofetal Development	PO	Rat/ SD	0, 10, 100, 750 [h]	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-2
1-Week, Dose Range Finding	PO	Rabbit/ New Zealand White (non-pregnant)	10, 30, 100	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-3
Preliminary Embryofetal Development	PO	Rabbit/ New Zealand White	0, 10, 30, 100 [i]	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-4
Embryofetal Development	PO	Rabbit/ New Zealand White	0, 4, 20, 100 [j]	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-5
Pre- and Post-Natal Development	PO	Rat/ SD	0, 1, 3, 10	GLP	[redacted]	4.2.3.5.3-1
Juvenile Toxicity, Single-Dose, TK, Tolerability	PO	Rat/ SD	10, 100, 750	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.5.4-1
Juvenile Toxicity, 2-Week, Range Finding	PO	Rat/ SD	0, 10, 100, 750	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.5.4-2
Definitive Juvenile Toxicity	PO	Rat/ SD	0, 2, 10, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.5.4-3

表 2.6.6.1-1 Oveporexton の毒性試験一覧（続き）

Type of Study	Route	Species/ Strain	Dose or concentration [a] (mg/kg/day [b])	GLP status [c]	Report	添付資料番号
Other Toxicity Studies						
UV-Visible Light Absorption Spectrum	NA	NA	100 µmol/L	GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-1
Single Dose TK Study [k]	IV	Rat/ SD	1	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-2
Investigative Toxicity	In vitro	3D Human Liver Microtissues	0.1 to 100 µM	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-3
Mitochondrial Toxicity	In vitro	HepG2 cells	0.046 to 100 µM	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-4
Cytotoxicity	In vitro	HepG2 cells	0.091 to 200 µM	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-5
CLF Efflux	In vitro	PXB hepatocytes	0.3 to 100 µM	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-6

[a] When determined in the study, the dose corresponding to the NOAEL is underlined.
[b] Dose is presented as mg/kg/day unless otherwise specified.
[c] Studies conducted under GLP conditions were conducted in accordance with International Council for Harmonisation standards for GLP studies and in accordance with the Ministry of Health and Welfare of Japan (Ministry of Health and Welfare Ordinance No. 21 on 26 March 1997) or were conducted in accordance with OECD Principles of GLP in countries that are part of the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement and in accordance with the GLP requirements of the countries where the institutions were located.
[d] The NOAEL was 100 mg/kg/day for females and 1000 mg/kg/day for males.
[e] Short-term treatment for 4 hours with and without metabolic activation.
[f] Continuous treatment for 24 hours without metabolic activation.
[g] The NOAEL in males was 100 mg/kg/day for general toxicity and 750 mg/kg/day for fertility and early embryonic development. The NOAEL in females was 750 mg/kg/day for general toxicity and 100 mg/kg/day for fertility and early embryonic development.
[h] The NOAEL was 100 mg/kg/day for dams and 750 mg/kg/day for embryo-fetal development.
[i] The NOAEL was 30 mg/kg/day for does and 100 mg/kg/day for embryo-fetal development.
[j] The NOAEL was 20 mg/kg/day for does and 100 mg/kg/day for embryo-fetal development.
[k] Conducted to support the self-administration abuse liability study.

Oveporexton の毒性を評価するための動物種として、げっ歯類では SD ラットを、非げっ歯類ではカニクイザルを選択した。いずれも、毒性評価に汎用される動物種で、十分に特性が明らかにされており、ヒトとの薬理学的関連性も高いと考えられることから、適切な動物種と考えられた。Oveporexton の薬理活性は、げっ歯類（マウス）及びサルで確認されている（2.6.2）。Oveporexton の投与経路として臨床試験と同じ経口投与を選択し、投与媒体として 0.5%（w/v）MC 溶液を使用した。

主要な毒性試験では oveporexton の TK を評価した。Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、in vitro 代謝試験において脱フッ素代謝物が検出されたことから、ラット及びサルを用いた 4 週間までの反復投与毒性試験を含む複数の試験において血漿中のフッ化物イオン濃度を評価した。さらに、ヒト血漿を用いた探索的な代謝物検索及び LC/MS 法を用いた半定量的解析（[redacted]）の結果、M4 がヒトにおける主要な代謝物である可能性が示唆されたことから、いくつかの毒性試験において M4 の TK を評価した。しかし、その後に実施したヒトにおけるマスバランス試験（TAK-861-1003 試験）の結果、oveporexton を

投与後のヒト血漿中に主要な代謝物が認められなかったことから（2.7.2、[redacted]）、非臨床毒性試験における M4 の TK 評価結果については参考情報として記載した。

以下に oveporexton の主要な毒性試験結果の要約を示す。これらの試験結果より、NT1 患者に対する治療に oveporexton を使用することの妥当性が裏付けられた。

- ラット（最長 26 週間）及びサル（最長 39 週間）を用いて実施した主要な反復投与毒性試験では、oveporexton の良好な忍容性が示された。ラットで認められた主な毒性は切歯に対する影響であった。これは、切歯の白色化及び欠損並びにエナメル芽細胞の変性を特徴としており、oveporexton の代謝過程において生成するフッ化物イオンに起因する種特異的な現象であると考えられた。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では、1,500 mg/kg/日の雌 1 匹を動物状態の悪化により Day 10 に安楽殺した。一方、26 週間反復投与毒性試験では、最高用量である 750 mg/kg/日まで死亡例は認められなかった。ラットにおいて認められた所見の大半は毒性とは判断されず、休薬期間後に部分的又は完全に回復した。サルを用いた試験では、最高用量である 300 mg/kg/日までいずれの評価項目にも毒性所見は認められなかった（2.6.6.3）。
- Oveporexton は、変異原性及び遺伝毒性を示さなかった。
- Oveporexton は、rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験及びラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験のいずれにおいてもがん原性を示さなかった。
- Oveporexton は、雄ラットの生殖能に影響を及ぼさなかった。雌ラットでは、750 mg/kg/日の用量で黄体数の減少が認められ、それに関連して着床数及び生存胚数の減少が認められた。
- Oveporexton は、ラット及びウサギにおいて催奇形性を示さなかった。ラットでは 750 mg/kg/日、ウサギでは 100 mg/kg/日の用量で母動物の体重減少が認められた。胎児に有害な形態異常は認められなかった。
- ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、oveporexton は母動物の機能並びに出生児の生存、成長、行動及び生殖能を含む発達に対して有害な影響を示さなかった。
- 幼若ラットを用いた 6 週間反復投与毒性試験において、最高用量の 50 mg/kg/日まで毒性所見は認められなかった。
- Oveporexton の薬物依存性を FDA 及び EMA のガイドラインに従い評価した結果、oveporexton は弱い強化効果を有するが、中枢神経刺激薬であるアンフェタミンと弁別刺激を般化せず、身体依存性はないことが示された（2.6.2.4.2）。
- Oveporexton に光毒性は認められなかった。

Oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{24,ss}$ の平均値（3 時間間隔で BID 反復経口投与したときの母集団薬物動態モデルの最終モデルに基づく予測値の平均値、以下同様）はそれぞれ 26.4 ng/mL 及び 369.6 h*ng/mL である（TAK-861_PopPK_Analysis_FINAL）。血漿中の oveporexton の非結合型分率はラット、サル及びヒトで同程度であったことから（ラット：0.045、サル：0.028、ヒト：0.037）（[redacted]）、in vivo 試験については、特に記載がない場合、母集団薬物動態モデル

に基づく定常状態における曝露量の予測値及び非臨床試験における定常状態での曝露量[a]に基づき安全域を算出した。In vitro 試験については、各 in vitro 試験における oveporexton 濃度及び oveporexton を MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,unbound}$（0.98 ng/mL）に基づき安全域を算出した。

全体として、包括的な毒性試験パッケージにより得られた結果は、oveporexton の MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）における承認申請を支持するのに適切であると判断された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.1-1（参考）

SD ラット（2 匹／性／群、6 週齢）に oveporexton を単回経口投与したときの急性毒性を GLP 非適用下で評価した。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、100、300 又は 1,000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した（2.6.7.5、[redacted]）。動物の生死、一般状態及び血漿中 oveporexton の TK を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雌雄ともに用量比を下回って増加した。いずれの用量においても、全身曝露量に性差は認められなかった。t_{max} は、100 mg/kg で 2～4 時間、300 及び 1,000 mg/kg で 4～8 時間であった。

試験期間中の死亡は認められず、雌雄ともいずれの用量においても oveporexton に起因する一般状態の異常は認められなかった。

結論として、ラットにおいて oveporexton の単回経口投与後の忍容性は、1,000 mg/kg の用量まで良好であり、その C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄ではそれぞれ 25,700 ng/mL 及び 555,000 h*ng/mL、雌ではそれぞれ 39,900 ng/mL 及び 688,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.2.2 カニクイザルを用いた oveporexton の用量漸増経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.1-2（参考）

雄性カニクイザル（3 匹、4～5 歳）に oveporexton を用量漸増投与したときの毒性を GLP 非適用下で評価した（2.6.7.5、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、100、300 又は 1,000 mg/kg の用量で、5～6 日間隔で強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査及び血漿中 oveporexton の TK を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、100～1,000 mg/kg の範囲で用量比を下回って増加した。t_{max} は、100 mg/kg で 8～24 時間、300 mg/kg で 4～24 時間、1,000 mg/kg では 24 時間であった。

投与期間中に死亡は認められなかった。300 mg/kg では投与翌日に 1 匹、1,000 mg/kg ではすべての動物で投与後 8 時間及び／又は投与翌日に嘔吐が認められた。1,000 mg/kg の 1 匹で投与日に摂餌量の軽微な減少が認められたが、翌日までに回復した。1,000 mg/kg の 2 匹で、投与翌日に総ビリルビンの軽微な増加並びに K 及び Cl の軽微な減少が認められたが、投与後 3 日までに回復した。1,000 mg/kg の 2 匹で、投与後 3 日にトリグリセリドの増加が認められた。1,000 mg/kg までの用量において、体重に対する影響は認められなかった。

[a] いずれも血漿中oveporextonの総濃度に基づく。

結論として、雄性カニクイザルに oveporexton を単回漸増経口投与したとき、1,000 mg/kg までの用量で忍容性は良好であり、その C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、それぞれ 36,300 ng/mL 及び 608,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた用量漸増経口投与毒性試験（2.6.6.2.2、[redacted]）における 1,000 mg/kg 投与時に認められた以下の所見を踏まえ、カニクイザルにおける oveporexton の 1,000 mg/kg/日投与は反復投与毒性試験において忍容性がないと判断し、サルを用いた反復投与毒性試験では高用量を 300 mg/kg/日とした。

- すべての動物で嘔吐が認められ、反復投与により動物の健康状態に影響を及ぼす可能性が考えられた。
- t_{max} が遅延し、投与後 24 時間に血漿中濃度のピークが認められたことから、反復投与により全身曝露量が増加する可能性が示唆された。
- Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、300～1,000 mg/kg の範囲で用量比を下回る増加を示した。

2.6.6.3.1 ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験（予備試験）

添付資料番号：4.2.3.2-1（参考）

GLP 適用反復投与毒性試験の用量設定を目的として、SD ラット（4 匹／性／群、6 週齢）を用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験を GLP 非適用下で実施した（2.6.7.6、[redacted] 及び [redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 1,000 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 2 週間反復強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、器官重量、肉眼的観察、病理組織学的検査、並びに血漿中の oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は概ね用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-1）。t_{max} は 2～8 時間の範囲であった。反復投与後の Day 14 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、Day 1 における値と同程度であった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌よりも雄で低い傾向が認められた。

表 2.6.6.3-1 SD ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 1			
30	4570	52,900	6700	98,000
100	9540	136,000	13,100	190,000
1000	22,900	400,000	30,100	554,000
	Day 14			
30	5380	59,300	7180	101,000
100	8550	117,000	11,600	161,000
1000	23,700	393,000	32,500	665,000

Source: [redacted] and [redacted]
n = 2/sex/group.

Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、in vitro 代謝試験で脱フッ素代謝物が検出されたことから、血漿中のフッ化物イオン濃度を測定した（表 2.6.6.3-2）。Day 14 における血漿中フッ化物イオン濃度の t_{max} は、100 mg/kg/日（雌雄）及び 1,000 mg/kg/日（雄）で 1 時間、1,000 mg/kg/日の雌では 24 時間であった。1,000 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日よりも高値を示した。100 mg/kg/日では、血漿中フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} に明確な性差は認められなかったが、1,000 mg/kg/日では、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は雌よりも雄で低い値を示した。

表 2.6.6.3-2 SD ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 14			
100	398	6423	399	5929
1000	1614	36,778	2988	51,428

Source: [redacted] and [redacted]
Plasma fluoride concentrations in the control group were all below the lower limit of quantitation at all timepoints, except for predose in males with a concentration of 67.8 ng/mL(n = 1/sex [equivalent pooled sample from 2 animals]).

すべての動物は計画剖検時まで生存し、一般状態、眼科学的検査及び尿検査に oveporexton に関連する異常は認められなかった。1,000 mg/kg/日では、体重、摂餌量及び血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査に所見が認められたが、毒性ではないと判断された。

1,000 mg/kg/日の雄では心重量の減少が認められたが、心臓に病理組織学的な異常が認められなかったことから、毒性ではないと判断された。

100 mg/kg/日以上の肝臓において、小葉中心性の肝細胞肥大が認められ、1,000 mg/kg/日では肝重量の増加及び肉眼的な腫大が認められた。さらに、1,000 mg/kg/日では甲状腺濾胞細胞の肥大が認められた。これらの変化は、肝薬物代謝酵素誘導を示唆するものと考えられ、適応性変化であり毒性ではないと判断された。

その他、1,000 mg/kg/日では副腎皮質のびまん性空胞化の増加、100 mg/kg/日以上における卵巣間質細胞の空胞化、及び 1,000 mg/kg/日における卵巣間質腺の炎症が認められた。1,000 mg/kg/日の 1 匹で認められた卵巣間質腺の炎症は、軽微であったが毒性と判断された。一方、1,000 mg/kg/日の副腎及び 100 mg/kg/日以上の卵巣において認められた、壊死性変化を伴わない空胞化は、毒性ではないと判断された。

結論として、1,000 mg/kg/日の雌の 1 匹で認められた卵巣間質腺の軽微な炎症に基づき、本試験における oveporexton の NOAEL は、雄で 1,000 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と判断された。NOAEL における Day 14 の oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 23,700 ng/mL 及び 393,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 11,600 ng/mL 及び 161,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.2 ラットを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-2（評価）

SD ラット（10 匹／性／群、6 週齢）を用いた 4 週間経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.7A、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、20、100 又は 1,000 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 4 週間反復強制経口投与した。主群（10 匹／性／群）の動物は投与終了時に剖検を実施した。主群の他に、媒体対照群（2 匹／性／群）及び oveporexton 群（4 匹／性／群）をサテライト群に割り付け、血漿中の oveporexton の TK 及び血漿中フッ化物イオン濃度を測定した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、肝薬物代謝酵素活性、器官重量、肉眼的観察、病理組織学的検査、並びに血漿中の oveporexton の TK 及び血漿中フッ化物濃度を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-3）。C_{max} 及び AUC_{24} は Day 1 と Day 28 で同程度であったが、1,000 mg/kg/日の雄では、Day 28 の値は Day 1 に比べやや低かった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄で同程度であったが、Day 28 における 1,000 mg/kg/日では、雌が雄より高値を示した。

表 2.6.6.3-3　SD ラットを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
		Day 1		
20	3350	47,200	4050	55,900
100	11,700	169,000	11,200	174,000
1000	21,800	429,000	21,900	478,000
		Day 28		
20	4080	48,100	4460	60,600
100	8280	112,000	9010	136,000
1000	16,000	203,000	32,200	537,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

Oveporexton の代謝により遊離したフッ化物イオンがラットの血漿中で検出された。血漿中フッ化物の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、用量比を下回って増加し、雌雄で同程度であった（表 2.6.6.3-4）。

表 2.6.6.3-4　SD ラットを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 28			
0	NC [a]	NC [a]	22.2	11.1
20	116.7	1882.0	104.7	1652.2
100	417.3	5086.9	299.3	4439.4
1000	1793.3	30,953.7	1980.0	40,737.7

Source: [redacted]

n = 2/sex for 0 mg/kg/day and 3/sex for oveporexton groups. The vehicle was 0.5% (w/v) MC.

[a] Values were not calculated because the plasma fluoride was detected only at 1 timepoint for 1 male (predose).

試験期間中に死亡例は認められず、一般状態、眼科学的検査及び尿検査に oveporexton に関連する異常は認められなかった。

1,000 mg/kg/日の雄では、Day 4 及び Day 7 に体重増加抑制が認められ、Day 4 では摂餌量の減少を伴っていた。1,000 mg/kg/日の雌では、Day 4 に摂餌量の減少が認められた。これらの所見は毒性ではないと判断された。

1,000 mg/kg/日の雄では、白血球数、好中球数、単球数の増加、並びに PT 及び aPTT の延長が認められた。1,000 mg/kg/日の雌では、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下又は減少、並びに赤血球容積分布幅、網状赤血球数、白血球数、リンパ球数、好中球数、好塩基球数及び大型非染色性細胞数の増加が認められた。いずれの変化も軽度であり、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性ではないと判断された。

血液生化学的検査においては、1,000 mg/kg/日の雄で GGT、総タンパク及び総コレステロールの増加が、100 mg/kg/日以上の雌で総コレステロールの増加、1,000 mg/kg/日の雌で ALT、GGT、トリグリセリド、Ca 及び総タンパクの増加が認められた。これらの変化は軽微であり、関連する病理組織学的変化がなかったことから、毒性ではないと判断された。

切歯、肝臓、甲状腺、副腎及び卵巣に oveporexton に関連する変化が認められた。1,000 mg/kg/日では、切歯においてエナメル芽細胞の変性が認められたが、この変化は軽微であり、一般状態及び剖検時の肉眼的観察において異常が認められなかったことから、毒性ではないと判断された。肝臓では、100 mg/kg/日以上で小葉中心性の肝細胞肥大が認められ、100 mg/kg/日以上での肉眼的な肝臓の腫大、並びに 100 mg/kg/日以上の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌における肝重量の増加を伴っていた。肝薬物代謝酵素活性測定では、100 mg/kg/日以上の雄、20 mg/kg/日以上の雌で APDM 及び EROD 活性の上昇が、100 mg/kg/日以上の雌雄で UDPGT 活性の上昇が認められた。以上の結果から、肝臓における所見は薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと判断された。さらに、100 mg/kg/日以

上で甲状腺濾胞細胞の肥大が認められ、本所見も肝薬物代謝酵素誘導に関連するものと考えられたことから毒性ではないと判断された。

副腎では、100 mg/kg/日以上の雄及び 1,000 mg/kg/日の雌で副腎皮質のびまん性空胞化の増加が、卵巣では、100 mg/kg/日以上の雌で間質細胞の空胞化が認められた。これらの空胞化は軽微であり、壊死性変化及び器官重量の変化を伴わなかったことから、毒性ではないと判断された。

結論として、本試験における NOAEL は雌雄ともに 1,000 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Day 28 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 16,000 ng/mL 及び 203,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 32,200 ng/mL 及び 537,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.3 ラットを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

添付資料番号：4.2.3.2-3（評価）

SD ラット（10 又は 15 匹／性／群、6 週齢）を用いた 13 週間経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価するとともに、4 週間の休薬期間後に所見の回復性を評価した（2.6.7.7B、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、20、100 又は 1,500 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 13 週間反復強制経口投与し、その後 4 週間の休薬期間を設定した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、飲水量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、器官重量、肉眼的観察、病理組織学的検査及び血漿中 oveporexton の TK を評価した。Oveporexton に関連する所見の回復性及び退薬症候の有無については、休薬期間に評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、Day 1 及び Week 13 ともに、用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-5）。反復投与後の Week 13 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、1,500 mg/kg/日の雄における AUC_{24} を除き、Day 1 における値と同程度であった。Week 13 における 1,500 mg/kg/日の雄の AUC_{24} は、Day 1 より低値であった。C_{max} 及び AUC_{24} に明確な性差は認められなかったが、Week 13 における 1,500 mg/kg/日では雌が雄より高値を示した。

表 2.6.6.3-5 SD ラットを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 1			
20	3220	47,300	4390	56,600
100	11,000	160,000	12,800	188,000
1500	26,200	565,000	36,000	696,000
	Week 13			
20	4880	58,800	5680	75,400
100	9090	128,000	12,400	164,000
1500	17,900	281,000	42,000	781,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

1,500 mg/kg/日の雌 1 匹を Day 10 の投与前に、動物状態の悪化により安楽殺した。安楽殺直前（Day 9 の投与後約 24 時間）の血漿中 oveporexton 濃度は、61,300 ng/mL であり、同用量の Day 1 における雌の C_{max} の平均値よりも顕著に高かった。この動物の体重は、Day 4～10 にかけて徐々に減少し、Day 10 の安楽殺前には自発運動量の低下、呼吸緩徐、低体温及び削痩が認められた。Oveporexton に関連した剖検時の肉眼的所見として、栄養不良、腸間膜リンパ節、脾臓及び胸腺の小型化、並びに腺胃における多発性の暗赤色巣が認められた。病理組織学的所見としては、腎集合管の軽微な単細胞壊死及び軽度の再生が認められた。さらに、全身状態の悪化及び／又はストレスに起因すると考えられる種々の病理組織学的所見が認められた。血液・リンパ系組織では造血細胞及び／又はリンパ球の細胞充実性の低下、消化器系では腺胃の多発性びらん及び顎下腺の腺房萎縮、雌性生殖器系では卵巣の閉鎖卵胞数の増加並びに子宮及び膣の萎縮、内分泌系及び外表系では副腎のびまん性空胞化の減少及び皮下組織の脂肪細胞の萎縮が認められた。全身状態の悪化及び病理所見に関連する白血球パラメータの低下、腎パラメータの上昇及び電解質バランスの異常等の血液学的検査及び血液生化学的検査値の異常が認められたが、状態悪化の原因は不明であった。

眼科学的検査において oveporexton に関連した所見は認められなかった。

Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、脱フッ素代謝物が in vitro 及び in vivo 試験で検出されている。一般状態観察において、1,500 mg/kg/日で Week 10 以降に切歯の白色化が認められ、Week 11 以降には切歯の欠損が認められた。切歯の欠損は休薬期間の初期にも同程度の頻度で認められ、病理組織学的にはエナメル芽細胞の変性と関連していた。休薬期間終了時には、新たな切歯の成長に伴い切歯の欠損の発現頻度は減少した。切歯の白色化は、1,500 mg/kg/日のすべての動物において投与期間終了時に認められ、休薬期間中も継続してみられた。これら切歯における所見は、フッ素症に関連するものと考えられた。

1,500 mg/kg/日の雌雄で一過性の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、これらは毒性ではないと判断された。雌では 1,500 mg/kg/日で尿量及び飲水量の増加が認められたが、血液生化学的検査では体液及び電解質バランスの異常を示唆する変化は認められなかったことから、これらの変化は毒性ではないと考えられた。

1,500 mg/kg/日では、赤血球容積分布幅、網状赤血球数及び血小板数（雄）の増加、白血球数及び単球数の増加（雌）、赤血球数（雄）、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下又は減少、並びに平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少（雌）が認められた。20 及び 100 mg/kg/日の雄でも赤血球数の減少が認められたが、その他の赤血球系パラメータに変化は認められなかった。血液学的検査における変化はいずれも軽微であり、関連する病理組織学的所見がいずれの臓器／組織においても認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

100 mg/kg/日以上の雌で PT の短縮が、1,500 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌でフィブリノーゲンの増加が認められたが、これらの変化は軽微であり、凝固系の異常を示唆する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、20 mg/kg/日以上で、雌における総コレステロール及び雌雄における Ca の上昇、並びに雌雄における Cl 及び雌におけるグルコースの低下が認められた。さらに、100 mg/kg/日以上では、雄における総コレステロール及び無機リンの上昇、雌における GGT の上昇、雌雄における総タンパクの上昇、雄における ALP 及び GLDH の低下並

びに雌における A/G 比の低下が認められた。1,500 mg/kg/日では、雄における ALT、GGT 及びアルブミンの上昇、雌における ALP、血中尿素窒素及び無機リンの上昇、並びに雄におけるグルコースの低下が認められた。これらの変化の程度は軽微であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

Oveporexton に関連する病理学的所見が、上述の切歯に加えて肝臓、十二指腸、甲状腺、副腎、腎臓、下垂体、精巣及び卵巣において認められた。腎臓では、1,500 mg/kg/日の雌 1 匹において肉眼的に白色巣が認められた。また、同用量の雌において近位尿細管及び遠位尿細管の拡張が認められ、100 mg/kg/日以上では腎重量の増加を伴っていた。腎臓におけるこれらの所見は、病理組織学的に壊死性変化が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

肝臓では、20 mg/kg/日以上で器官重量の増加が、100 mg/kg/日以上では肉眼的な腫大及び小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。これらの所見は、肝薬物代謝酵素の誘導に関連した適応性変化と考えられ、毒性ではないと判断された。同時に、100 mg/kg/日以上で認められた甲状腺濾胞細胞の肥大についても、肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化と考えられたことから、毒性ではないと判断された。

副腎では、1,500 mg/kg/日の雌で器官重量の増加が、100 mg/kg/日以上の雄及び 1,500 mg/kg/日の雌で皮質におけるびまん性空胞化の増加が認められたが、その程度は軽微であり、副腎機能障害を示唆する所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

卵巣では、100 mg/kg/日以上で間質細胞の空胞化が認められたが、壊死性変化ではなく、器官重量の変化も伴っていないことから、毒性ではないと考えられた。

十二指腸では、1,500 mg/kg/日の雌でびらんが自然発生性を上回る頻度で認められたが、変化は軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。また、1,500 mg/kg/日の雌で下垂体重量の減少が、雄で精巣重量の増加が認められたが、いずれも変化は軽微であり、病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性ではないと考えられた。

休薬期間中、退薬症候を示唆する一般状態変化や体重減少は認められなかった。その他のすべての所見は一過性であり、毒性ではないと考えられた。Oveporexton に関連するすべての変化は、1,500 mg/kg/日における切歯の白色化を除き、4 週間の休薬期間後に消失又は頻度及び程度が回復する傾向が認められた。1,500 mg/kg/日の雌において、休薬期間の Day 21 以降で体重増加抑制及び休薬期間の Day 7 で摂餌量の増加が認められた。しかし、体重増加抑制は摂餌量の減少を伴わず軽微であり、摂餌量の増加も軽微かつ一過性であったことから、これらの変化は毒性ではないと考えられた。肝臓では、1,500 mg/kg/日の雌雄において休薬期間終了後に多核肝細胞が新たに認められた。しかし、この所見は細胞分裂異常ではなく、核異型を伴わない細胞融合に起因するものと考えられたことから、毒性ではないと判断された。

結論として、本試験における NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg/日と推定された。NOAEL を反復投与したときの Week 13 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24}の平均値は、雄でそれぞれ 9,090 ng/mL 及び 128,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 12,400 ng/mL 及び 164,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.4 ラットを用いた oveporexton の 26 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験

添付資料番号：4.2.3.2-4（評価）

SD ラット（20 匹／性／群、6 週齢）を用いた 26 週間経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価するとともに、13 週間の休薬期間後に所見の回復性を評価した（2.6.7.7C、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 26 週間反復強制経口投与し、その後 13 週間の休薬期間を設定した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査及び飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、器官重量、肉眼的観察、病理組織学的検査及び血漿中 oveporexton の TK を評価した。

ヒト血漿を用いた探索的な代謝物検索（[redacted]）において M4 が主要な代謝物である可能性が示唆されたことから、TK 評価では Week 26 における血漿中 M4 の TK プロファイルを評価した。しかし、ヒトにおける最終的なマスバランス試験（TAK-861-1003 試験）において血漿中に主要な代謝物は認められなかったこと（2.7.2、[redacted]）から、M4 に関する TK データは参考情報として提示した。

Oveporexton に関連する所見の回復性及び退薬症候の有無については、休薬期間に評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、Day 1 の 10～100 mg/kg/日の範囲では用量に比例して増加したが、それ以外の用量では用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-6）。Day 1 及び Week 26 における C_{max} 及び AUC_{24} は同程度であったが、10 mg/kg/日では Week 26 の C_{max} 及び AUC_{24} は Day 1 より高かった。Week 26 における 750 mg/kg/日の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は雄で雌より低値を示したが、それ以外に TK パラメータにおける明確な性差（2 倍を超える）は認められなかった。

表 2.6.6.3-6　SD ラットを用いた oveporexton の 26 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
		Day 1		
10	963	12,200	1870	20,100
100	9510	142,000	10,300	142,000
750	20,400	406,000	23,000	422,000
		Week 26		
10	2250	25,100	3430	44,300
100	7860	115,000	11,800	168,000
750	17,200	276,000	35,400	554,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

M4 の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雄では 10～100 mg/kg/日の範囲で用量に比例して増加したが、100～750 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-7）。M4 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌では 10～100 mg/kg/日の範囲で用量比を上回って増加し、100～750 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した。M4 の C_{max} 及び

AUC_{24} の平均値は、10 mg/kg/日では雌雄で同程度であったが、100 及び 750 mg/kg/日では雄で雌よりも低かった。

表 2.6.6.3-7 SD ラットを用いた oveporexton の 26 週間経口投与毒性試験における M4 の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Week 26			
10	3.10	21.2	3.04	30.7
100	20.8	257	66.9	904
750	53.4	792	104	1740

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

いずれの用量においても、oveporexton に起因する死亡は認められなかった。眼科学的検査及び飲水量測定において、oveporexton に関連する異常又は変化はみられなかった。

Oveporexton に関連する一般状態所見として認められたのは、750 mg/kg/日における切歯の白色化及び欠損のみであり、雄では Week 11 から、雌では Week 10 から認められた。これらの所見は、投与期間終了時までに 750 mg/kg/日のすべての動物で認められ、休薬期間の初期においても同程度の発現頻度で認められた。休薬期間中、切歯の欠損及び白色化の発現頻度は、新たな切歯の成長に伴い低下し、休薬期間終了時にはいずれの動物にもこれらの変化は認められなかった。Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、in vitro 及び in vivo 試験において脱フッ素代謝物が検出されていることから、本試験における切歯の変化はフッ素症に起因するものと考えられた。

100 及び 750 mg/kg/日において体重増加抑制が認められ、雄では 100 mg/kg/日で Day 11～28、750 mg/kg/日で Day 4 以降に、雌では 100 mg/kg/日で Day 161 以降、750 mg/kg/日で Day 70 以降に認められた。750 mg/kg/日の Week 26 における雄及び雌の体重は、それぞれ媒体対照群と比較して 11%及び 14%低値であった。また、100 mg/kg/日以上では、投与期間を通じて摂餌量の減少が認められた。これらの体重及び摂餌量への影響は軽微であり、全身状態の悪化や栄養不良を示唆する異常所見を伴っていなかったことから、毒性ではないと考えられた。

尿検査における oveporexton に関連した変化は、750 mg/kg/日の雌における尿量の増加のみであった。この変化は、血液生化学的検査で体液又は電解質バランスの異常を示唆する変化及び腎臓において病理組織学的な異常所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

血液学的検査で認められた oveporexton に関連する変化はいずれも軽微であり、いずれの器官又は組織にも関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。これらの所見は、100 mg/kg/日以上の雌で認められた赤血球容積分布幅の増加、750 mg/kg/日の雌における白血球数の増加、750 mg/kg/日の雄におけるヘモグロビン濃度の低下及び 100 mg/kg/日以上の雌におけるヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均

赤血球ヘモグロビン量の低下又は減少、並びに 750 mg/kg/日の雌における平均赤血球容積の減少及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下であった。

血液凝固系検査における oveporexton に関連する変化として、750 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌におけるフィブリノーゲンの上昇、750 mg/kg/日の雄における PT 及び aPTT の延長、並びに 750 mg/kg/日の雌における PT の短縮が認められた。これらの所見は、いずれも軽微であり、凝固系の異常を示唆する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

血液生化学的検査における oveporexton に関連する変化として、無機リンの増加（100 mg/kg/日以上の雄、10 mg/kg/日以上の雌）、総コレステロール、Ca 及び総タンパクの上昇（100 mg/kg/日以上の雌雄）、アルブミンの上昇（100 mg/kg/日以上の雄）、GGT の上昇（750 mg/kg/日の雄、100 mg/kg/日以上の雌）、血中尿素窒素の上昇（750 mg/kg/日の雌雄）、クレアチニンの上昇（750 mg/kg/日の雌）、K の上昇（750 mg/kg/日の雄）が認められた。また、トリグリセリド（10 mg/kg/日以上の雌）、Cl 及び A/G 比（100 mg/kg/日以上の雌）、グルコース及び総ビリルビン（750 mg/kg/日の雄、100 mg/kg/日以上の雌）、GLDH（750 mg/kg/日の雌雄）、AST 及び ALP（750 mg/kg/日の雄）の低下が認められた。これらの変化は軽微であり、かつ関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

病理組織学的検査における oveporexton に関連する所見として、750 mg/kg/日の切歯でエナメル芽細胞の変性が認められた。この所見は、切歯の白色化及び欠損と対応しており、フッ素症に関連する毒性と判断された。さらに、oveporexton に関連する病理組織学的変化が、十二指腸、腎臓、肝臓、甲状腺、副腎、卵巣、胃及び膵臓において認められたが、いずれも毒性ではないと判断された。十二指腸では、雌の 750 mg/kg/日でびらんが認められたが、その程度は軽微であり、動物の全身状態に影響がみられなかったことから毒性ではないと考えられた。腎臓では、雌の 750 mg/kg/日で近位及び遠位尿細管の拡張が認められたが、尿細管傷害を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。肝臓では、肝重量の増加及び肉眼的な腫大並びに小葉中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg/日以上で認められた。これらの所見は肝薬物代謝酵素の誘導に伴う適応性変化と考えられ、毒性ではないと判断された。また、甲状腺濾胞細胞の肥大が 100 mg/kg/日以上で認められたが、これも肝薬物代謝酵素誘導に関連した変化と考えられた。副腎では、皮質におけるびまん性空胞化の増加が 100 mg/kg/日以上で認められたが、その程度は軽微であり、副腎機能不全を示唆する所見も認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。卵巣では、重量増加及び間質細胞の空胞化が 750 mg/kg/日で認められたが、壊死性又は炎症性変化ではなく、他の雌性生殖器の異常を示唆する変化が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。また、胃腺の拡張及び膵臓の腺房細胞の空胞化が 750 mg/kg/日の雌で認められたが、いずれの変化も軽微であり、かつこれらの器官に壊死性病変は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

休薬期間中、退薬症候を示唆する一般状態変化や体重減少は認められなかった。Oveporexton に関連するすべての変化は、13 週間の休薬期間後には部分的又は完全に回復した。750 mg/kg/日の雌において休薬期間の Day 7 に摂餌量の増加が認められたが、この変化は軽微かつ一過性であったことから、毒性ではないと考えられた。

結論として、SD ラットに oveporexton を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したとき、750 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であった。Oveporexton に関連した体重低値及び体重増加抑制並びに臨床病理パラメータの変化が認められたが、いずれも毒性ではないと考えられた。主な毒性は、750 mg/kg/日で認められた切歯のエナメル芽細胞の変性であり、これに関連した切歯の白色化及び欠損が一般状態及び剖検時の肉眼的所見として認められ、フッ素症に起因するものと考えられた。Oveporexton に関連するすべての所見は、13 週間の休薬期間後に完全又は部分的に回復した。さらに、休薬期間中には退薬症候は認められなかった。以上より、本試験における NOAEL は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Week 26 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 7,860 ng/mL 及び 115,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 11,800 ng/mL 及び 168,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.5 カニクイザルを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験（予備試験）

添付資料番号：4.2.3.2-5（参考）

GLP 適用反復投与毒性試験の用量設定を目的として、カニクイザル（2 匹／性／群、2～3 歳）を用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験を GLP 非適用下で実施した（2.6.7.6、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 2 週間反復強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG 検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、器官重量、肉眼的観察、病理組織学的検査並びに、血漿中の oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（Day 1 及び Day 14 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、30～100 mg/kg/日の範囲で用量に比例して又は用量比を上回って増加したが、100～300 mg/kg/日の範囲では用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-8）。反復投与後の Day 14 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は Day 1 における値と同程度であった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.3-8　カニクイザルを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
		Day 1		
30	4790	51,800	3620	37,900
100	13,600	225,000	13,000	207,000
300	29,000	481,000	26,900	448,000
		Day 14		
30	3640	27,800	4910	43,600
100	18,200	262,000	15,300	187,000
300	37,200	627,000	35,300	539,000

Source: [redacted]
n = 2/sex/group.

Day 14 における血漿中フッ化物イオンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）はいずれも媒体対照群よりも高値で、100～300 mg/kg/日の範囲で用量比を下回って増加した。また、C_{max} 及び AUC_{24} ともに明確な性差は認められなかった（表 2.6.6.3-9）。

表 2.6.6.3-9　カニクイザルを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 14			
0	72.0	193.6	NC [a]	NC [a]
100	320.0	4724.2	386.0	5524.0
300	380.0	7434.0	548.0	9360.5

Source: [redacted]

n = 1/sex [equivalent pooled sample from 2 animals]. The vehicle was 0.5% (w/v) MC.

[a] Values were not calculated because the plasma fluoride was detected only at 1 timepoint (predose).

すべての動物は計画剖検時まで生存し、体重、摂餌量、眼科学的検査、ECG 検査及び尿検査に oveporexton に関連する異常は認められなかった。

300 mg/kg/日では、一般状態観察において Day 1 の雌 1 匹で嘔吐、血液学的検査において白血球数、好中球数及び／又は単球数の増加、血液生化学的検査において雄 1 匹でトリグリセリドの増加、器官重量測定において全例で肝重量の増加、剖検時の肉眼的観察において雄 1 匹で肝臓の腫大、並びに病理組織学的検査において雌雄各 1 匹で肝細胞肥大が認められた。病理組織学的検査における肝細胞肥大は 100 mg/kg/日の雄 1 匹においても認められた。これらの変化は、いずれも毒性ではないと考えられた。

結論として、本試験における oveporexton の NOAEL は 300 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Day 14 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 37,200 ng/mL 及び 627,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 35,300 ng/mL 及び 539,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.6 カニクイザルを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-6（評価）

カニクイザル（3 匹／性／群、3～5 歳）を用いた 4 週間経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.7D、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 4 週間反復強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、体温、ECG 検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、肝薬物代謝酵素活性、器官重量、肉眼的観察、病理組織学的検査並びに、血漿中の oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（Day 1 及び Day 28 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雌雄ともに概ね用量に比例して増加したが、100～300 mg/kg/日の範囲では、雄の Day 28 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-10）。反復投与後の

Day 28 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、Day 1 における値と同程度であった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.3-10 カニクイザルを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 1			
30	4170	59,100	2960	37,700
100	8880	139,000	7700	117,000
300	18,900	317,000	21,400	313,000
	Day 28			
30	3820	34,900	3350	29,000
100	9450	112,000	7400	86,800
300	15,700	181,000	23,100	306,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group

Oveporexton の代謝によりフッ化物イオンが血漿中で検出された。血漿中フッ化物イオンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雌雄ともに概ね用量比を下回って増加した（表 2.6.6.3-11）。いずれの用量においても、血漿中フッ化物イオンの C_{max} 又は AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.3-11 カニクイザルを用いた oveporexton の 4 週間経口投与毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 28			
0	54.0	113.2	NC [a]	NC [a]
30	227.5	2999.4	268.7	3499.3
100	358.0	4824.7	446.7	5554.7
300	443.3	6092.4	620.0	10,173.5

Source: [redacted]
n = 3/sex/group. The vehicle was 0.5% (w/v) MC.
[a] Values were not calculated because the plasma fluoride was detected postdose only in 1 female.

すべての動物が試験期間中生存した。一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、体温、ECG 検査、尿検査、血液凝固系検査、器官重量及び剖検時の肉眼的観察において、oveporexton に関連する所見は認められなかった。

300 mg/kg/日の雄 1 匹では、Week 4 に白血球パラメータ（白血球数、好中球数及び好塩基球数）の増加が認められたが、変化は軽微であり、病理組織学的検査に関連する所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

30 mg/kg/日以上の用量において、雌雄ともに Week 1 及び／又は Week 4 にトリグリセリドの上昇が認められたが、変化は軽微であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

肝臓では、100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で軽微な肝細胞肥大が認められた。この所見は、肝薬物代謝酵素の誘導による変化と考えられた。肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素活性の評価では、30 mg/kg/日以上の雄で EROD、300 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で APDM、300 mg/kg/日の雄及び 30 mg/kg/日以上の雌で UDPGT 活性の上昇が認められた。したがって、肝臓における病理組織学的所見は適応性変化であり、毒性ではないと判断された。

結論として、本試験における oveporexton の NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/日であった。NOAEL を反復投与したときの Day 28 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 15,700 ng/mL 及び 181,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 23,100 ng/mL 及び 306,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.7 カニクイザルを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-7（評価）

カニクイザル（3 匹／性／群、3 歳）を用いた 13 週間経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.7E、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 13 週間反復強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、体温、ECG 検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、肉眼的観察、器官重量、病理組織学的検査及び血漿中 oveporexton の TK を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（Day 1 及び Week 13 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雌雄ともに用量に依存して増加した（表 2.6.6.3-12）。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日の雌における AUC_{24} 並びに、300 mg/kg/日の雄における C_{max} 及び AUC_{24} を除き、Day 1 と Week 13 で同程度であった。Week 13 における 100 mg/kg/日の雌では、AUC_{24} の平均値は Day 1 よりも低値を示した。また、300 mg/kg/日の雄における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、反復投与により増加する傾向が認められた。さらに、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌で雄よりも低い傾向を示した。

表 2.6.6.3-12 カニクイザルを用いた oveporexton の 13 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
		Day 1		
30	4320	61,100	3940	48,700
100	12,500	190,000	7330	113,000
300	17,400	303,000	17,400	272,000
		Week 13		
30	7380	85,300	4270	32,000
100	14,200	201,000	6970	52,900
300	35,100	568,000	21,400	290,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

すべての動物が計画剖検時まで生存した。体重、眼科学的検査、体温、ECG 検査、尿検査、血液学的検査、血液凝固系検査、器官重量及び剖検時の肉眼的観察において oveporexton に関連する異常は認められなかった。

300 mg/kg/日の雌雄で嘔吐が認められたが、発現頻度が低く、一般状態の異常及び血漿中電解質バランスの異常を伴わなかったことから、毒性ではないと考えられた。

300 mg/kg/日の雌 1 匹において、Week 1 及び 6 に摂餌量の減少が認められたが、一過性であり、体重変化を伴わなかったことから、毒性ではないと考えられた。

トリグリセリドの上昇が、30 mg/kg/日以上の雄及び 100 mg/kg/日以上の雌で Week 1、8 及び／又は 13 に認められた。これらの変化はいずれも軽微であり、関連する病理組織学的所見は認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

100 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で、軽微な肝細胞肥大が認められた。これらの所見は肝薬物代謝酵素の誘導を示唆する所見であり、毒性ではないと考えられた。

結論として、本試験における oveporexton の NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Week 13 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 35,100 ng/mL 及び 568,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 21,400 ng/mL 及び 290,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.3.8 カニクイザルを用いた oveporexton の 39 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.2-8（評価）

カニクイザル（4 匹／性／群、3 歳）を用いた 39 週間経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.7F、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、30、100 又は 300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 39 週間反復強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査、ECG 検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液凝固系検査、肉眼的観察、器官重量、病理組織学的検査及び血漿中 oveporexton の TK を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、30～100 mg/kg/日の範囲では概ね用量比を下回って増加し、100～300 mg/kg/日の範囲では概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.3-13）。これらの傾向は雌雄とも、Day 1 及び Week 39 の両時点で認められた。反復投与後の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌を除き、Day 1 と Week 39 で同程度であった。100 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌では、Week 39 の AUC_{24} の平均値が Day 1 よりも低値を示した。TK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.3-13 カニクイザルを用いた oveporexton の 39 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
		Day 1		
30	4860	62,400	3900	38,800
100	9550	131,000	8150	113,000
300	18,800	313,000	19,700	337,000
		Week 39		
30	3800	42,100	3340	30,600
100	5940	61,700	6960	64,100
300	14,500	211,000	15,500	169,000

Source: [redacted]
n = 4/sex/group.

すべての動物が計画剖検時まで生存した。体重、体温、眼科学的検査、ECG 検査、尿検査、血液学的検査、血液凝固系検査、器官重量及び剖検時の肉眼的観察において oveporexton に関連する異常は認められなかった。

Oveporexton に関連した一般状態所見は 300 mg/kg/日でのみ認められ、雌 2 匹で Day 2 の投与前に嘔吐又は吐物が、雄 1 匹で Day 60 及び 74 の投与後 1 時間に嘔吐が、別の雄 1 匹では週 1 回未満の頻度で投与後 1 及び／又は 4 時間に嘔吐が認められた。これらの所見は、頻度が低く、一般状態や血漿中電解質バランスの異常を伴わなかったことから、毒性ではないと考えられた。

摂餌量の低値（0～46 g）が、300 mg/kg/日の雌 1 匹で、Day 2～4 に認められた。これらの変化は oveporexton に関連していたが、一過性であり体重への影響を伴わなかったことから毒性ではないと考えられた。

Oveporexton に関連するトリグリセリドの上昇が、30 及び 300 mg/kg/日の雄で Week 13、27 及び／又は 39 に認められたが、変化は軽微であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

軽微な肝細胞肥大が、300 mg/kg/日の雄で観察されたが、肝薬物代謝酵素の誘導に伴う変化と考えられ、毒性ではないと考えられた。

結論として、カニクイザルに oveporexton を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したとき、300 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であった。本試験において毒性は認められなかったことから、NOAEL は雌雄ともに 300 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Week 39 における C_{max} 及び AUC_{24}（雌雄の平均値）は、それぞれ 15,000 ng/mL 及び 190,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

Oveporexton の遺伝毒性を、以下の GLP 適用試験で評価した。

In vitro 試験では、*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた遺伝子突然変異誘発能及びヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞を用いた小核誘発能を評価した。

In vivo 試験では、ラット骨髄の多染性（未熟）赤血球における小核形成及び肝臓における DNA 損傷誘発能を評価した。

2.6.6.4.1 In vitro 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた oveporexton の復帰突然変異試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-1（評価）

Oveporexton の遺伝子突然変異誘発能を、細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）により GLP 適用下で評価した（2.6.7.8A、[redacted]）。*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び *Escherichia coli*（WP2 uvrA）の 5 菌株を用い、S9 の存在下又は非存在下でプレインキュベーション法により試験を実施した。試験は 2 枚のプレートを用いて行い、溶媒及び陰性対照には DMSO を使用した。

5～5,000 µg/plate の濃度で実施した予備試験の結果に基づき、本試験では S9 の存在下又は非存在下で、すべての菌株に対し、93.8～1,500 µg/plate の濃度を設定した。

本試験では、S9 の存在下又は非存在下で 1,500 µg/plate の濃度において沈殿が認められたが、いずれの菌株、用量においても生育阻害は認められなかった。復帰変異コロニー数（平均値）は、S9 の有無にかかわらず、すべての菌株及び用量で各陰性対照の 2 倍未満であった。

以上の結果から、本試験条件下では、oveporexton に細菌における遺伝子突然変異誘発能（変異原性）は認められなかった。

2.6.6.4.1.2 TK6 細胞を用いた oveporexton の in vitro 小核試験

添付資料番号：4.2.3.3.1-2（評価）

本試験では、ヒトリンパ芽球由来 TK6 細胞を用いて oveporexton の小核誘発能を GLP 適用下で評価した（2.6.7.8B、[redacted]）。4 時間の短時間処理（±S9）及び 24 時間連続処理（−S9）で実施した。陰性対照には DMSO、陽性対照には短時間処理（+S9）ではシクロホスファミド、連続処理（−S9）ではコルヒチンを使用した。

予備試験を 3.91～500 µg/mL の濃度範囲で実施したところ、すべての処理条件で細胞増殖抑制率が 50%以上となる濃度が認められ、短時間処理における IC_{50} は、−S9 で 118 µg/mL、+S9 では 127 µg/mL、連続処理（−S9）では 59.8 µg/mL と推定された。すべての処理条件において 250 µg/mL 以上の濃度で培養開始時から終了時まで沈殿が認められた。これらの結果に基づき、短時間処理（±S9）では 60～160 µg/mL の 6 濃度を、24 時間連続処理（−S9）では 20～100 µg/mL の 5 濃度を用いて本試験を実施した。

本試験では、短時間処理（±S9）において 120 µg/mL、連続処理（−S9）において 60 µg/mL の濃度で約 50%の細胞増殖抑制が認められたため、小核の解析はそれぞれ 80、100、120 µg/mL（短時間処理）及び 20、40、60 µg/mL（連続処理）について実施した。

短時間処理では S9 の有無に関わらず、陰性対照群と比較して小核誘発頻度の上昇は認められなかった。一方、連続処理（−S9）では 60 µg/mL において小核誘発頻度が用量依存的かつ統計学的に有意に上昇し、発生率は背景データの 95%信頼限界（平均±1.96SD）を上回った。この結果から、連続処理により染色体異常が誘発されることが示唆された。

各処理条件の陰性対照群で細胞増殖倍加数は 1 を超えており、小核細胞の頻度は背景データの範囲内であった。また、陽性対照群における小核細胞の出現頻度は、陰性対照群に比べ有意な上昇が確認され、試験の判定基準を満たしたため、本試験は適切に実施されたと判断された。

以上の結果より、本試験条件下では、oveporexton は連続処理条件下で小核を誘発し、遺伝毒性を示すと判断された。

2.6.6.4.2 In vivo 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1 ラットを用いた oveporexton の小核試験

添付資料番号：4.2.3.3.2-1（評価）

肝臓における単一細胞ゲル電気泳動法（コメットアッセイ）により oveporexton の DNA 損傷誘発能を評価するとともに、骨髄小核試験によりラットにおける染色体異常誘発能を GLP 適用下で評価した（2.6.7.9、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、SD ラット（5 匹／群、雄）に、0、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 3 日間反復強制経口投与した。コメットアッセイの陽性対照群には、メタンスルホン酸エチルを 200 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 2 日間反復強制経口投与した。小核試験の陽性対照群には、マイトマイシン C を 2 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した。

いずれの用量においても死亡は認められず、一般状態の異常も認められなかった。500 mg/kg/日以上の用量では、Day 2 及び Day 3 に陰性対照群と比較して体重の減少が認められた。剖検時の肉眼的観察において、いずれの動物にも肝臓に病変は認められなかった。

以上の結果より、ラットにおいて oveporexton の 2,000 mg/kg/日は忍容性があると判断され、コメットアッセイの解析及び骨髄塗抹標本の観察を、500、1,000 及び 2,000 mg/kg/日の 3 用量で実施した。

コメットアッセイでは、いずれの用量においても陰性対照群と比較して% tail DNA に統計学的に有意な差は認められなかった。このため、本試験条件下において、oveporexton は DNA 損傷性を示さないと考えられた。

小核試験では、いずれの用量においても陰性対照群と比較して MNPCE の頻度（多染性赤血球 4,000 個あたり）に統計学的に有意な差は認められなかった。このため、oveporexton の染色体異常誘発性は陰性と判断された。さらに、いずれの用量においても全赤血球に対する未熟赤血球の割合に陰性対照群と比較して統計学的有意差は認められず、骨髄毒性は示されなかった。

各試験の陽性対照群では、% tail DNA 又は MNPCE 頻度が陰性対照群と比較して統計学的に有意に高値を示した。

以上より、本試験条件下において oveporexton は遺伝毒性を有さないことが示された。

2.6.6.4.3 遺伝毒性試験のまとめ

Oveporexton は、復帰突然変異試験において変異原性及び遺伝毒性を示さなかったが、in vitro 小核試験において小核を誘発する遺伝毒性の可能性が示唆された。

しかしながら、雄性ラットを用いた in vivo 試験、すなわち骨髄小核試験及び肝臓におけるコメットアッセイでは、遺伝毒性作用は認められなかった。

以上の結果から、ICH S2(R1)に基づくと、oveporexton は遺伝毒性を示さないと判断された。

2.6.6.5 がん原性試験

がん原性試験として、CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic ヘミ接合マウス（rasH2-Tg マウス）を用いた 26 週間反復投与がん原性試験及びラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験を実施した。これらのがん原性試験の試験計画には、マウス試験に対しては 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付、ラット試験に対しては 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で受領した、FDA による試験計画及び用量設定に関する評価結果が反映されている。

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験では、雄で 600 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日を高用量として設定した。これらの用量は、それぞれの致死量の約 1/3 に相当した。その他の用量は、AUC が約 3 倍間隔となるよう、雄では 6、20 及び 60 mg/kg/日、雌では 3 及び 30 mg/kg/日に設定した。

ラットを用いた 2 年間反復投与がん原性試験では、100 mg/kg/日を高用量として設定した。この用量は TK パラメータに基づく高用量選定の条件、すなわち AUC ベースにて臨床における 25 倍以上の曝露量が得られる条件を設定した。低用量及び中用量は、適切な AUC 比が得られるよう、それぞれ 1 及び 20 mg/kg/日に設定した。

2.6.6.5.1 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 1 週間経口投与用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.4.2-1（参考）

CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (wt/wt) マウス（rasH2-nonTg マウス）〔3 匹／性／群（主群）、6 匹／性／群（TK 群）、8 週齢〕を用いた 1 週間経口投与用量設定試験を GLP 非適用下で実施した（2.6.7.10A、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、100、1,000 又は 2,000 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 7 日間反復強制経口投与した。主群では、2,000 mg/kg/日の雄 1 匹及び雌 1 匹が、TK 群では、1,000 mg/kg/日の雌 1 匹、2,000 mg/kg/日の雄 4 匹及び雌 4 匹が、Day 2 又は Day 3 の投与前に死亡又は動物状態の悪化のため安楽殺された。これらのうち、2,000 mg/kg/日の一部の動物では、死亡又は安楽殺前に、自発運動の低下、伏臥位／側臥位、呼吸緩徐及び／又は低体温が認められ、剖検では雄 2 匹に肝臓の退色が認められた。死亡又は安楽殺したときの体重は投与開始時よりも減少していた。その他のすべての動物は、計画剖検時まで生存し、oveporexton に関連する一般状態や体重の変化は認められなかったが、1,000 mg/kg/日以上の雌では摂餌量の減少が認められた。

結論として、1,000 mg/kg/日以上で死亡が認められたことから、1,000 mg/kg/日は最大耐量を超えていると判断された。本用量の Day 7 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 20,500 ng/mL 及び 141,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 19,500 ng/mL 及び 119,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.5.2 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 4 週間経口投与用量設定試験

添付資料番号：4.2.3.4.2-2（評価）

マウスがん原性試験の用量設定のために、GLP 適用下で rasH2-nonTg マウス（10 匹／性／群、8 週齢）に oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、6、20、60 又は 600 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 4 週間反復強制経口投与した（2.6.7.10B、[redacted]）。主群の他に、媒体対照群（3 匹／性）及び oveporexton 群（20 匹／性／群）をサテライト群に割り付け、血漿中の oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。

すべての動物は計画剖検時まで生存し、一般状態、体重、摂餌量及び剖検時の肉眼的観察において、oveporexton に関連する異常は認められなかった。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、Day 1 及び Day 28 ともに、6～20 mg/kg/日の範囲で、雌雄とも概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.5-1）。20～60 mg/kg/日の範囲では、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は概ね用量に比例して増加したが、Day 1 の C_{max} 及び Day 28 の雌の C_{max} 並びに AUC_{24} の増加は用量比を下回った。60～600 mg/kg/日の範囲では、Day 1 の雌雄における AUC_{24} を除き、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は用量比を下回って増加した。

反復投与の Day 28 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は Day 1 の値と同程度であったが、60 及び 600 mg/kg/日では Day 28 の AUC_{24} が Day 1 よりも低値を示した。いずれの用量においても、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.5-1 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 4 週間経口投与用量設定試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 1			
6	2340	9020	2040	8870
20	6110	26,300	6660	28,200
60	13,900	68,300	14,200	77,300
600	36,500	453,000	38,500	408,000
	Day 28			
6	1850	6180	1930	5960
20	4790	14,900	5540	15,300
60	10,400	33,500	11,000	32,400
600	27,400	151,000	27,500	143,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

Day 28 における血漿中フッ化物イオンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、6～600 mg/kg/日の範囲で、雌雄ともに概ね用量比を下回って増加した（表 2.6.6.5-2）。いずれの用量においても、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。Day 28 の投与後 1 時間におけるフッ化物イオン濃度の平均値は、概して Day 1 より高値を示し、この傾向は高用量で顕著であった。

表 2.6.6.5-2 rasH2-nonTg マウスを用いた oveporexton の 4 週間経口投与用量設定試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 28			
6	219.3	3090.4	195.2	3523.0
20	428.0	4392.4	376.0	3848.2
60	982.0	6563.8	997.3	6116.5
600	4600.0	25,213.7	4813.3	29,039.3

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

600 mg/kg/日では、AST、ALT、ALP 及び GLDH の上昇を伴う肝細胞傷害（雌の門脈周囲の単細胞壊死、及び雄の肝細胞壊死）が認められた。また、600 mg/kg/日では、門脈周囲の肝細胞萎縮及び卵円形細胞の過形成が認められた。卵円形細胞の過形成は、肝細胞傷害に伴う二次的な再生反応と考えられた。さらに、600 mg/kg/日の雌では、肝機能障害を示唆するグルコースの減少が認められた。また、6 mg/kg/日以上の雄及び 60 mg/kg/日以上の雌で肝重量の増加、600 mg/kg/日の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、これらは肝薬物代謝酵素の誘導を示唆する所見であった。

血液学的検査では、20 mg/kg/日以上の雄で白血球数、リンパ球数及び単球数の減少、600 mg/kg/日の雄で赤血球容積分布幅の増加、雌雄で血小板数の増加、並びに雌で好酸球数の減少が認められたが、これらの変化は毒性ではないと考えられた。

血液生化学的検査では、肝細胞傷害に関連した変化の他に、6 mg/kg/日以上の雄でアルブミン及び A/G 比の減少、60 mg/kg/日以上の雄でトリグリセリド及び尿素窒素の上昇、60 mg/kg/日以上の雌で A/G 比の低下、及び 600 mg/kg/日の雌雄で総タンパクの上昇が認められたが、これらの変化は毒性ではないと考えられた。

肝重量の変化の他に、600 mg/kg/日の雄において胸腺及び脾重量の減少が認められたが、これらの器官に肉眼的又は病理組織学的異常が認められなかったため、毒性ではないと考えられた。

結論として、600 mg/kg/日において認められた肝細胞傷害に基づき、本試験における NOAEL は雌雄ともに 60 mg/kg/日と判断された。NOAEL を反復投与したときの Week 4 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 10,400 ng/mL 及び 33,500 h*ng/mL、雌でそれぞれ 11,000 ng/mL 及び 32,400 h*ng/mL であった。

2.6.6.5.3 rasH2-Tg マウスを用いた oveporexton の 26 週間経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.2-3（評価）

rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton のがん原性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.10C、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、雄では 0、6、20、60、600 mg/kg/日、雌では 0、3、30、300 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 26 週間反復強制経口投与した。

主群の動物におけるがん原性及び毒性は、生存率、一般状態（触診による腫瘤の観察を含む）、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、肉眼的観察、病理組織学的検査及び血漿中 oveporexton の TK を基に評価した。さらに、本試験で使用した rasH2-Tg マウスの発がん感受性を確認するため、陽性対照群を設定し、N-Methyl-N-nitrosourea を 75 mg/kg/日の用量で、クエン酸緩衝液を媒体として単回腹腔内投与した。

Day 1 及び Week 26（Day 176）における t_{max} は、雌の 300 mg/kg/日を除くすべての用量で 1 時間であり、雌の 300 mg/kg/日では 2 時間であった。Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雄では Day 1 及び Week 26 ともに、6～60 mg/kg/日の範囲で概ね用量に比例して増加し、60～600 mg/kg/日の範囲では、用量比を下回って増加した（表 2.6.6.5-3）。雌では、3～30 mg/kg/日の範囲で C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は概ね用量に比例して増加したが、Week 26 における AUC_{24} の平均値は用量比を下回って増加した。30～300 mg/kg/日の範囲では、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は用量比を下回って増加したが、Day 1 における

AUC_{24} の平均値は概ね用量に比例して増加した。反復投与後の Week 26 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は Day 1 と同程度であったが、雌の 300 mg/kg/日では、Week 26 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は Day 1 よりも低値であった。

表 2.6.6.5-3 rasH2-Tg マウスを用いた oveporexton の 26 週間経口投与がん原性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose level (mg/kg/day) [a]	C_{max} (ng/mL) [b]		AUC_{24} (h*ng/mL) [b]	
	Day 1	Day 176	Day 1	Day 176
Males				
6	1850	1570	6460	6380
20	4510	4280	18,700	17,200
60	9560	7610	47,800	30,200
600	25,300	23,400	225,000	148,000
Females				
3	1200	1070	3550	6000
30	7270	7230	31,900	27,100
300	29,000	12,500	225,000	64,100

Source: [redacted]

[a] Formulation was a 0.5% (w/v) MC solution.

[b] Values are presented as mean for n = 3/sex/timepoint.

試験期間中に oveporexton は生存率に影響を及ぼさず、一般状態、触診可能な腫瘤及び体重の変化に oveporexton に関連する所見は認められなかった。

60 mg/kg/日以上の雄で Day 63 から、30 mg/kg/日以上の雌で Day 49 から投与期間終了まで、摂餌量の減少（媒体対照群と比較して最大 19%低値）が認められたが、体重に影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと考えられた。

さらに、600 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌で網状赤血球数及び血漿グルコースの軽微な減少が、60 mg/kg/日以上の雄及び 300 mg/kg/日の雌で血小板数の軽微な増加が認められたが、毒性ではないと判断された。

Oveporexton に関連する腫瘍は認められなかったことから、oveporexton にはがん原性はないと考えられた。

肝臓及び雌の生殖器官において非腫瘍性の所見が認められた。肝臓では、600 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌で、門脈周囲の肝細胞の単細胞壊死が観察され、血漿中 AST、ALT、ALP 及び GLDH の上昇を伴っていた。また、肝細胞傷害による再生反応と考えられる門脈周囲の卵円形細胞の過形成、及び肝薬物代謝酵素誘導に関連すると考えられる肝細胞の核の巨大化も認められた。さらに、60 mg/kg/日の雄においても ALT 及び ALP の上昇が認められたが、これらの変化は軽微であり、肝細胞傷害を示唆する病理学組織学的所見は認められなかった。

雌の生殖器官では、oveporexton に関連する所見として、300 mg/kg/日で卵巣における黄体数の減少又は欠如、子宮における萎縮の増加、嚢胞性腺過形成の減少、及び膣の萎縮が認められた。

結論として、rasH2-Tg マウスに oveporexton を雄では最大 600 mg/kg/日、雌では最大 300 mg/kg/日の用量で 26 週間反復投与した結果、oveporexton に関連する腫瘍性変化は認められなかった。これらの用量を反復投与したときの Week 26 における oveporexton の C_{max} 及

び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 23,400 ng/mL 及び 148,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 12,500 ng/mL 及び 64,100 h*ng/mL であった。

一方、oveporexton に関連する非腫瘍性の所見として、600 mg/kg/日の雄及び 300 mg/kg/日の雌で肝臓に、300 mg/kg/日の雌で生殖器官に影響が認められた。これらの非腫瘍性の所見に関する NOAEL は、雄では 60 mg/kg/日、雌では 30 mg/kg/日であった。NOAEL を反復投与したときの Week 26 における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 7,610 ng/mL 及び 30,200 h*ng/mL、雌でそれぞれ 7,230 ng/mL 及び 27,100 h*ng/mL であった。

2.6.6.5.4 ラットを用いた oveporexton の 2 年間経口投与がん原性試験

添付資料番号：4.2.3.4.1-1（評価）

SD ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton のがん原性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.10D、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、1、20、100 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 24 ヵ月間反復強制経口投与した。雄及び雌それぞれ 60 匹の動物を主群に割り付け、がん原性を評価した。主群の他に、媒体対照群（4 匹／性）及び oveporexton 群（8 匹／性／群）を設定し、血漿中の oveporexton 濃度を評価した。主群におけるがん原性及び毒性は、生存率、一般状態（触診による腫瘤の観察を含む）、体重、摂餌量、血液学的検査、肉眼的観察、病理組織学的検査及び oveporexton の TK を基に評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雄では 1～20 mg/kg/日の範囲で用量比を上回って増加し、20～100 mg/kg/日の範囲では概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.5-4）。雌では、1～20 mg/kg/日の範囲で C_{max} の平均値は概ね用量に比例して増加し、AUC_{24} の平均値は用量比を上回って増加した。20～100 mg/kg/日の範囲では、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値はともに用量比を下回って増加した。

反復投与後の Day 363 における曝露量は Day 1 と同程度であったが、1 mg/kg/日では Day 1 よりも高値を示した。1 mg/kg/日の Day 1 及び Day 363、並びに 20 mg/kg/日の Day 363 における C_{max} 及び AUC_{24} では、雌よりも雄で低値であったが、その他の TK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.5-4 ラットを用いた oveporexton の 2 年間経口投与がん原性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
Day 1				
1	12.8	73.0	105	331
20	2430	32,500	3880	55,100
100	8860	127,000	9560	147,000
Day 363				
1	55.9	357	207	1100
20	2940	39,900	6490	89,000
100	8500	124,000	13,100	178,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group

Oveporexton は生存率に影響を及ぼさず、一般状態、触診可能な腫瘤の発生率、又は血液学的検査パラメータに oveporexton に関連する所見は認められなかった。

いずれの用量においても、oveporexton に関連する発がん性は認められず、肉眼所見又は非腫瘍性の病理組織学的所見も認められなかった。

100 mg/kg/日の雌雄で媒体対照群と比較して体重が減少し、投与終了時の体重の平均値は、媒体対照群と比較して雄で 7%、雌で 17%低値であった。雌では、100 mg/kg/日で観察された体重減少は摂餌量の減少と相関していた。摂餌量の減少は 20 mg/kg/日の雌においても認められた。これらの体重及び摂餌量の変化は軽微であり、動物状態の悪化や栄養不良を示す異常を伴っておらず、生存率にも影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと考えられた。

結論として、SD ラットに oveporexton を最大 100 mg/kg/日の用量で 24 ヵ月間、1 日 1 回強制経口投与したとき、oveporexton に関連するがん原性は認められなかった。さらに、いずれの用量においても oveporexton に関連する非腫瘍性変化は認められなかった。

100 mg/kg/日では、Day 363 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 8,500 ng/mL 及び 124,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 13,100 ng/mL 及び 178,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラットを用いた oveporexton の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号：4.2.3.5.1-1（評価）

SD ラット（20 匹／性／群）を用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験を GLP 適用下で実施した（2.6.7.12A、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、雄には 6 週齢から、雌には 10 週齢から 1 日 1 回反復強制経口投与した。Oveporexton を投与した雄は無処置の雌と、oveporexton を投与した雌は無処置の雄と交配させた。

雄には交配前 9 週間、交配期間中 28 日間及び剖検前日までの期間にわたり投与し、雌には交配前 2 週間、交配期間中 8～21 日間及び妊娠 6 日までの期間にわたり投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、肉眼的観察、生殖器官重量（雄）、発情周期（雌）、交配及び帝王切開成績を評価した。

（1）雄に対する影響

いずれの群においても、oveporexton に関連する死亡は認められなかった。

750 mg/kg/日では、Week 11 以降、切歯の欠損及び白色化が認められ、剖検日まで継続した。

750 mg/kg/日では、体重増加抑制及び摂餌量の減少を伴う低体重が認められた。

100 mg/kg/日では一過性の体重増加抑制が認められ、10 及び 100 mg/kg/日では摂餌量の減少が認められた。これらの雄における体重及び摂餌量の変化は、軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。

剖検時、750 mg/kg/日のすべての雄で肝臓の腫大が認められたが、肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。いずれの群においても、雄の生殖器官重量に oveporexton に関連する変化は認められなかった。

交配能、交尾成立までの日数、交尾率及び受胎率に影響は認められなかった。Oveporexton を投与された雄と交配した無処置の雌においても、黄体数、着床数、生存胚数及び死亡胚数、並びに着床前死亡率、着床率及び着床後死亡率に oveporexton に関連する変化は認められなかった。

（2）雌に対する影響

いずれの群においても、oveporexton に関連する死亡又は一般状態所見は認められなかった。

750 mg/kg/日では、体重増加抑制及び摂餌量の減少を伴う低体重が認められた。100 mg/kg/日では摂餌量の減少が、100 及び 10 mg/kg/日では交配前の投与期間中に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。これらの雌における体重及び摂餌量の変化は軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。

剖検時、750 mg/kg/日の雌 20 匹中 11 匹で肝臓の腫大が認められたが、肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。

750 mg/kg/日では、黄体数が媒体対照群と比較して減少し、着床数及び生存胚数の減少を伴っていた。

いずれの群においても、発情周期及び交配能（平均発情周期、発情回数、交尾成立までの日数、交尾率、受胎率を含む）に影響は認められなかった。また、死亡胚数、着床前死亡率、着床率及び着床後死亡率に oveporexton に関連する変化は認められなかった。

以上より、雄における oveporexton の一般毒性の NOAEL は、750 mg/kg/日で切歯の白色化及び欠損が認められたことから、100 mg/kg/日と判断された。一方、受胎能及び初期胚発生に関する NOAEL は 750 mg/kg/日と判断された。雌における oveporexton の一般毒性の NOAEL は 750 mg/kg/日と判断され、受胎能及び初期胚発生の NOAEL は、750 mg/kg/日で認められた黄体数の減少とそれに伴う着床数及び生存胚数の減少を考慮し、100 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1 ラットを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する予備試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-1（評価）

妊娠 SD ラット〔5 匹／群（媒体対照群）、6 匹／群（oveporexton 群）、11 週齢〕を用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験を GLP 適用下で実施した（2.6.7.13A、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 1,000 mg/kg/日の用量で、妊娠 6～17 日まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。

動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、子宮重量（受胎産物を含む）、肉眼的観察、胎児関連指標（胚・胎児死亡、生存胎児数、胎児の性比、胎盤重量、胎児体重、胎盤の肉眼的観察、胎児の外表・内臓・骨格所見）及び oveporexton の TK を評価した。

妊娠 6 日及び妊娠 17 日のラットにおける oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、概ね用量比を下回って増加したが、妊娠 6 日の 10～100 mg/kg/日の範囲では、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.6-1）。

C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、妊娠 6 日及び妊娠 17 日で同程度であったが、10 mg/kg/日では妊娠 17 日が妊娠 6 日に比べ高値を示した。

表 2.6.6.6-1　ラットを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する用量設定試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (h*ng/mL)	
Dose (mg/kg/day)	GD 6	GD 17	GD 6	GD 17
10	1720	3020	20,400	41,900
100	12,500	9760	208,000	141,000
1000	23,800	29,600	460,000	526,000

Source: [redacted]

n = 2 at 1000 mg/kg/day or n = 3 at 10 and 100 mg/kg/day.

母動物では、1,000 mg/kg/日で摂餌量の減少を伴う体重の減少及び体重増加抑制が認められた。剖検では、1,000 mg/kg/日で肝臓の腫大が認められたが、これは oveporexton による肝薬物代謝酵素誘導に関連する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。

100 mg/kg/日以下では、体重増加抑制が認められ、100 mg/kg/日では摂餌量の減少を伴っていたが、これらの変化は一過性であったことから、毒性ではないと考えられた。

胚・胎児発生では、1,000 mg/kg/日で胎児体重及び骨化仙尾椎数の減少傾向が認められたが、これらの変化は摂餌量の減少を伴う母体の体重減少及び／又は体重増加抑制に起因する二次的変化と考えらえた。

以上の結果から、母動物及び胚・胎児発生に対する oveporexton の NOAEL は、1,000 mg/kg/日で認められた母体の体重減少、胎児体重の減少及び骨化仙尾椎数の減少に基づき、100 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2.2 ラットを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-2（評価）

妊娠 SD ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験を GLP 適用下で実施した（2.6.7.13B、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、妊娠 6～17 日まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。

動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、子宮重量（受胎産物を含む）、肉眼的観察、胎児関連指標（胚・胎児死亡、生存胎児数、胎児の性比、胎盤重量、胎児体重、胎盤の肉眼的観察、胎児の外表・内臓・骨格所見）、及び oveporexton の TK を評価した。

母動物における oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、妊娠 6 日及び妊娠 17 日において、概ね用量比を下回って増加したが、10～100 mg/kg/日の範囲では、妊娠 6 日の AUC_{24} の平均値は概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.6-2）。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、妊娠 6 日及び妊娠 17 日で同程度であった。

表 2.6.6.6-2 ラットを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
GD 6		
10	2000	23,100
100	9760	165,000
750	21,300	426,000
GD 17		
10	3030	43,500
100	8580	128,000
750	24,900	431,000

Source: [redacted]
n = 4/group

（1）母動物に及ぼす影響

いずれの群においても、oveporexton に関連する死亡はみられず、一般状態及び剖検に所見は認められなかった。また、子宮重量（受胎産物を含む）及び帝王切開においても、oveporexton に関連する異常は認められなかった。

750 mg/kg/日では、投与期間中に顕著な体重減少及び体重増加抑制が摂餌量の減少を伴って認められた。剖検時には肝臓の腫大が認められたが、これは oveporexton による肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。

100 mg/kg/日では、妊娠 8～14 日にかけて低体重が認められ、これは妊娠 7～16 日までの投与期間の初期及び中期における摂餌量の減少を伴っていた。これらの変化は一過性又は軽微なものであったことから、毒性ではないと考えられた。

10 mg/kg/日では、投与初期の妊娠 8 日に体重増加抑制が認められたが、一過性かつ軽微な変化であったことから、毒性ではないと考えられた。

（2）胚・胎児発生に及ぼす影響

胚・胎児死亡数、着床後死亡率、生存胎児数及びその性比、胎盤の肉眼的観察及び重量、生存胎児の外表及び骨格所見には、oveporexton に関連する変化は認められなかった。

750 mg/kg/日では、胎児体重及び骨化中足骨数の減少傾向が認められたが、これらは摂餌量の減少を伴う母体の低体重に起因する二次的な変化であると考えられた。いずれも oveporexton に関連する変化であったが、影響が軽微であったことから毒性ではないと考えられた。

同用量において、転位臍動脈の発現頻度の上昇が認められたが、この変異は本系統ラットに自然発生的に観察され得るものであり（Kuwagata et al., 2019）、他の血管に異常が認められず、臍動脈は出生後に閉鎖し出生後の生存には影響しないことから、毒性ではないと考えられた。

以上より、母動物における oveporexton の NOAEL は、750 mg/kg/日で認められた母体の体重減少に基づき、100 mg/kg/日と判断された。一方、胎児に対する毒性変化がいずれの用量でも認められなかったことから、胚・胎児発生に対する NOAEL は 750 mg/kg/日と判断された。母動物に oveporexton を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100 mg/kg/日

でそれぞれ 8,580 ng/mL 及び 128,000 h*ng/mL、750 mg/kg/日でそれぞれ 24,900 ng/mL 及び 431,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.6.2.3 非妊娠ウサギを用いた oveporexton の 1 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-3（参考）

ウサギにおける胚・胎児発生試験の用量設定を目的として、New Zealand white ウサギ（2 匹／群、17～18 週齢、非妊娠）を用いた 1 週間経口投与毒性試験を GLP 非適用下で実施した（2.6.7.11、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、10、30 又は 100 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 7 日間反復強制経口投与した。

すべての動物が計画剖検時まで生存した。100 mg/kg/日では、体重及び摂餌量の減少が認められ、Day 4 には糞量の減少を伴っていた。30 mg/kg/日以下では、投与初期に軽微な体重減少及び一過性の摂餌量の減少が認められた。

剖検時には、いずれの用量のいずれの器官にも異常は認められなかった。非妊娠ウサギにおける oveporexton の最大耐量は 100 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2.4 ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する予備試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-4（評価）

New Zealand white ウサギ（5～8 匹／群、17 週齢）を用いた胚・胎児発生に関する予備試験を GLP 適用下で実施した。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で、妊娠 7～20 日まで、1 日 1 回反復強制経口投与した（2.6.7.13C、[redacted]）。

動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、子宮重量（受胎産物を含む）、肉眼的観察、胎児関連指標（胚・胎児死亡、生存胎児数、胎児の性比、胎盤重量、胎児体重、胎盤の肉眼的観察、胎児の外表・内臓・骨格所見）及び oveporexton の TK を評価した。

妊娠ウサギにおける oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、妊娠 7 日では概ね用量に比例して増加し、妊娠 20 日では用量比を下回って増加した（表 2.6.6.6-3）。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、妊娠 7 及び妊娠 20 日で同程度であったが、100 mg/kg/日の AUC_{24} は妊娠 7 日が妊娠 20 日よりも高値を示した。

表 2.6.6.6-3　ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する予備試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose [a] (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (h*ng/mL)	
	GD 7	GD 20	GD 7	GD 20
30	1770	2520	21,400	24,600
100	5460	4750	92,300	43,700

Source: [redacted]

n = 2 for 30 mg/kg/day and n = 3 for 100 mg/kg/day.

[a] Toxicokinetic parameters at 10 mg/kg/day were not evaluated, because all does targeted for TK analysis were found to be nonpregnant.

妊娠ウサギにおいて、100 mg/kg/日では、糞量の減少、摂餌量の減少を伴う体重の減少及び体重増加抑制が認められた。30 mg/kg/日では、糞量の減少及び摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。10 mg/kg/日では摂餌量の減少が認められた。30 mg/kg/日以下の用量におけるこれらの変化は、いずれも軽微であったことから、毒性ではないと考えられた。

胚・胎児発生において、仙椎前椎骨数 27 の骨格変異の発現頻度の上昇が 10 mg/kg/日以上で認められたが、この変化はウサギにおいて一般的にみられる骨格変異であることから、毒性ではないと考えられた（DeSesso and Scialli., 2018; Ema et al., 2012）。

Oveporexton の一般毒性に関する NOAEL は、雌においては母体の体重減少に基づき 30 mg/kg/日と判断された。胚・胎児発生に関する NOAEL は、いずれの用量でも胎児における有害な形態学的異常が認められなかったことから、100 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.2.5 ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号：4.2.3.5.2-5（評価）

New Zealand white ウサギ（22～23 匹／群、17～18 週齢）を用いた胚・胎児発生に関する試験を GLP 適用下で実施した（2.6.7.13D、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁して、0、4、20 又は 100 mg/kg/日の用量で、妊娠 7～20 日まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、子宮重量（受胎産物を含む）、肉眼的観察及び胎児関連指標（胚・胎児死亡、生存胎児数、胎児の雌雄比、胎盤重量、胎児体重、胎盤の肉眼的観察、胎児の外表・内臓・骨格所見）及び血漿中の oveporexton 及び M4 の TK を評価した。M4 はヒトにおける主要な代謝物ではないと判断されたが（2.7.2、[redacted]）、参考情報として記載した。

Oveporexton 及び M4 の TK パラメータの要約をそれぞれ表 2.6.6.6-4 及び表 2.6.6.6-5 に示した。Oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は妊娠 7 及び 20 日において、概ね用量に比例して増加した。また、oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} はいずれも妊娠 7 日及び妊娠 20 日で同程度であった。

表 2.6.6.6-4　ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	GD 7		GD 20	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
4	271	3410	353	4000
20	1130	16,600	1500	13,900
100	5070	86,500	4770	56,600

Source: [redacted]
n = 5/group

M4 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は妊娠 7 日及び妊娠 20 日において、概ね用量に比例して増加した。M4 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、すべての用量で妊娠 7 日に比べ妊娠 20 日で高かった（表 2.6.6.6-5）。

表 2.6.6.6-5 ウサギを用いた oveporexton の胚・胎児発生に関する試験における M4 の TK パラメータの要約

	GD 7		GD 20	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
4	2.01	24.5	4.72	59.9
20	9.55	122	30.4	233
100	51.1	637	197	1720

Source: [redacted]
n = 5/group

（1）母動物に及ぼす影響

いずれの群においても、oveporexton に関連する死亡､流産及び肉眼的所見は認められなかった。子宮重量（受胎産物を含む）、黄体数及び着床数、着床前死亡率並びに着床率に oveporexton の投与による影響は認められなかった。

100 mg/kg/日では、妊娠 9 日に媒体対照群と比較して体重の減少及び体重増加抑制が認められ、妊娠 8～10 日における糞量の減少及び摂餌量の減少を伴っていた。加えて、投与期間全体において体重増加抑制が認められた。

4 及び 20 mg/kg/日では、妊娠 9 日に体重増加抑制が認められ、妊娠 8 日における糞量の減少及び／又は摂餌量の減少を伴っていた。また、20 mg/kg/日では、投与期間全体における体重増加抑制が認められた。これらの変化は、いずれも軽微であったこと、また投与初期のみにみられた一過性の変化であり、投与終了時点における体重に影響を及ぼさなかったことから、毒性ではないと考えられた。

（2）胚・胎児発生に及ぼす影響

吸収胚数、着床後死亡率、生存胎児数及びその性比、胎児体重、胎盤の肉眼的観察及び重量、生存胎児の外表所見には、oveporexton に関連する変化は認められなかった。

100 mg/kg/日では、内臓変異である副肺葉欠損及び骨格変異である仙椎前椎骨数 27 の頻度上昇が認められた。これらの変化は、ウサギにおいて一般的に認められる変異であり、本試験の内臓及び骨格検査においてこれらの変異に起因すると考えられる他の異常が認められなかったことから、毒性ではないと判断された。

結論として、New Zealand white ウサギに oveporexton を、妊娠 7～20 日まで 1 日 1 回反復強制経口投与したとき、20 mg/kg/日までの用量で忍容性は良好であった。100 mg/kg/日では、摂餌量の減少、母動物の体重減少及び体重増加抑制による母動物の毒性が示唆された。また、いずれの用量においても胎児に有害な形態学的異常は認められなかった。以上から、本試験における oveporexton の NOAEL は、母動物の毒性に関しては 20 mg/kg/日、胚・胎児発生に関しては 100 mg/kg/日と判断された。NOAEL（20 mg/kg/日）における妊娠 20 日の oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、それぞれ 1,500 ng/mL 及び 13,900 h*ng/mL であった。

2.6.6.6.3 ラットを用いた oveporexton の出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号：4.2.3.5.3-1（評価）

妊娠 SD ラット（19～20 匹／群、11～12 週齢）を用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を GLP 適用下で実施した（2.6.7.14A、[redacted]）。

妊娠 SD ラット（F0 世代）に、0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁した oveporexton を 0、1、3 又は 10 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日（着床期）から授乳 20 日（離乳期）まで、1 日 1 回反復強制経口投与した。

F0 母動物の毒性は、動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、母動物の機能、及び肉眼的観察を基に評価した。F1 動物の毒性は、生存率、一般状態、体重、外表異常の有無、身体的発達（耳介の分離、切歯萌出及び眼瞼開口）、反射機能（正向反射、空中正向反射、瞳孔反射、Preyer 反射及び疼痛反射）、行動（オープンフィールド試験及び複式 T 字型水迷路試験）、性成熟（膣開口及び陰茎亀頭包皮分離）、生殖機能及び出生時の肉眼的観察を基に評価した。

（1）F0 母動物に及ぼす影響

Oveporexton に関連する一般状態所見及び母動物の体重への影響は認められなかった。また、生殖機能（妊娠期間、出生率、着床数、出産児数、生存及び死産児数、妊娠率並びに性比）にも oveporexton に関連する変化は認められなかった。さらに、剖検時の肉眼的所見も認められなかった。

授乳期において、1 mg/kg/日以上で摂餌量の増加が認められたが、この変化は軽微であり、体重への影響も認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

（2）F1 出生児に及ぼす影響

生存率、一般状態所見、外表異常、身体的発達（反射及び形態学的指標）、行動・その他の機能試験（オープンフィールド試験及び複式 T 字型水迷路試験）、生殖機能試験（生殖機能、F1 雌の体重及び妊娠中期帝王切開成績）、及び計画剖検時の肉眼的観察において、oveporexton に関連する変化は認められなかった。

授乳後期において 3 及び 10 mg/kg/日で体重の増加が認められ、離乳後にも 10 mg/kg/日で体重の増加が認められたが、これらの変化は軽微であり、他の評価項目への影響が認められなかったことから、毒性ではないと考えられた。

生後 35 日において、1 mg/kg/日以上における膣開口率は媒体対照群と比較して低値であった（oveporexton 群：60%～60.5%、媒体対照群：84.2%）。しかし、生後 42 日には全例で膣開口が確認されたこと（膣開口率：100%）、生後 42 日はラットにおいて性成熟が完了するとされる時期であること、さらに F1 の交配後に異常が認められなかったことから、生後 35 日における膣開口遅延は毒性ではないと考えられた。

結論として、母体及び出生児において有害な影響は認められなかったことから、本試験における oveporexton の母体毒性、生殖機能及び出生児の発育に関する NOAEL は、いずれも 10 mg/kg/日と判断された。

2.6.6.6.4 幼若ラットを用いた毒性試験

2.6.6.6.4.1 幼若ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.5.4-1（参考）

SD 幼若ラット（4 匹／性／群、生後 28 日）を用いた単回経口投与毒性試験を GLP 非適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.15A、[redacted]、[redacted]、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、10、100 又は 750 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。動物の生死、一般状態並びに血漿中 oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。

Oveporexton の全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雌雄とも用量比を下回って増加した（表 2.6.6.6-6）。いずれの用量においても、C_{max} 及び AUC_{24} に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.6-6 幼若ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
10	2290	27,300	2450	28,300
100	10,300	140,000	10,100	141,000
750	19,700	379,000	22,400	431,000

Source: [redacted]
n = 2/sex/group.

フッ化物イオンの全身曝露量（C_{max} 及び AUC_{24} の平均値）は、雌雄ともに 10 及び 100 mg/kg で明確な差は認められなかった。C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、100～750 mg/kg の範囲では雌雄ともに用量に比例して増加した（表 2.6.6.6-7）。また、いずれの用量においても、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.6-7 幼若ラットを用いた oveporexton の単回経口投与毒性試験における フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

	Male		Female	
Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
10	110.4	1072.1	80.8	559.1
100	84.6	1384.5	68.5	1402.4
750	484.0	5333.6	381.0	4600.6

Source: [redacted]
n = 2/sex/group.

いずれの群においても、oveporexton に関連する死亡及び一般状態の異常は認められなかった。

以上の結果より、oveporexton を生後 28 日の幼若ラットに単回経口投与したとき、750 mg/kg までの用量で忍容性は良好であった。幼若ラットに 750 mg/kg を単回経口投与したときの oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、それぞれ 21,100 ng/mL 及び 405,000 h*ng/mL であった（雌雄の平均値）。

2.6.6.6.4.2 幼若ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.5.4-2（参考）

幼若 SD ラット（6 匹／性／群、生後 28 日）を用いた 2 週間経口投与毒性試験を GLP 非適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価した（2.6.7.15B、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、10、100 又は 750 mg/kg/日の用量で、1 日 1 回 2 週間反復強制経口投与した。

動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、肉眼的観察、器官重量及び病理組織学的検査（脳、骨、歯、肝臓、卵巣及び肉眼的病変部位）並びに、血漿中の oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。

Day 14 における oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄ともに用量比を下回って増加した（表 2.6.6.6-8）。すべての用量で、oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.6-8　幼若ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 14			
10	2220	24,400	2510	29,800
100	8940	121,000	11,900	144,000
750	17,000	222,000	20,700	277,000

Source: [redacted]
n = 2/sex/group.

Day 14 において、フッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雌雄ともに用量比を下回って増加した。すべての用量で、C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかった（表 2.6.6.6-9）。

表 2.6.6.6-9　幼若ラットを用いた oveporexton の 2 週間経口投与毒性試験におけるフッ化物イオンの C_{max} 及び AUC_{24}

	Male		Female	
Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
	Day 14			
10	86.8	1285.1	92.5	1209.2
100	219.6	3061.5	329.0	3631.2
750	966.0	15,985.9	1202.0	16,879.7

Source: [redacted]
n = 2/sex/group.

すべての動物が計画剖検時まで生存し、いずれの群でも oveporexton に関連する一般状態の異常は認められなかった。

750 mg/kg/日では、Day 4 に雌雄ともに体重増加抑制が認められた（媒体対照群と比較して雄で 35.9%、雌で 31.1%低値）。この変化は、雄では Day 1～4 及び Day 4～7 における摂

餌量の減少（媒体対照群と比較してそれぞれ 32.3%及び 12.2%低値）を、雌では Day 1～4 における摂餌量の減少（媒体対照群と比較して 33.3%低値）を伴っていた。また、Day 4 に雄で体重の減少が認められた（媒体対照群と比較して 7.8%低値）。これらの変化はいずれも軽微で一過性であり、投与期間全体を通じた体重増加量及び Day 14 における最終体重に明らかな影響は認められなかった。

750 mg/kg/日では、雄で赤血球容積分布幅の増加、雌で網状赤血球数の増加、雌雄で平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下、及び雄で白血球数の減少が認められた。さらに、雄では 100 mg/kg/日以上で血小板数の増加、10 mg/kg/日以上で単球数の減少が認められた。これらの血液学的検査における変化は軽微であった。

100 mg/kg/日以上の雄で、PT 及び aPTT の軽微な延長が認められた。

750 mg/kg/日では、雌雄で GGT 及び総コレステロールの上昇、雄で尿素窒素及びクレアチニンの上昇、雌でグロブリンの増加、並びに雄で ALP の低下が認められた。さらに、100 mg/kg/日以上の雄でアルブミンの低下が認められた。10 mg/kg/日以上では、雌雄で A/G 比の低下、雄でグロブリンの上昇、雌でアルブミンの低下が観察された。これらの血液生化学的検査における変化も軽微であった。

750 mg/kg/日の雌では心重量の減少が認められた（媒体対照群と比較して約 13%～17%低値）。

病理組織学的所見では、750 mg/kg/日の雌雄の肝臓において軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。この所見は、肝臓の肉眼的腫大（750 mg/kg/日の雌）及び肝重量の増加〔750 mg/kg/日の雄：約 31%～48%、100 mg/kg/日以上の雌（100 mg/kg/日：約 19%～25%、750 mg/kg/日：約 52%～60%）。いずれも媒体対照群との比較〕を伴っていた。これらの所見は、肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化と考えられた。

結論として、oveporexton を幼若ラットに 2 週間強制経口投与したとき、最高用量の 750 mg/kg/日まで良好な忍容性が確認された。この用量における Day 14（生後 41 日）の oveporexton の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 17,000 ng/mL 及び 222,000 h*ng/mL、雌でそれぞれ 20,700 ng/mL 及び 277,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.6.4.3 幼若ラットを用いた oveporexton の 6 週間経口投与毒性試験

添付資料番号：4.2.3.5.4-3（評価）

幼若 SD ラット（26 匹／性／群、生後 28 日）を用いた 6 週間反復経口投与毒性試験を GLP 適用下で実施し、oveporexton の毒性及び TK プロファイルを評価し、さらに 4 週間の休薬期間中における回復性及び／又は遅発性の毒性を評価した（2.6.7.15C、[redacted]）。Oveporexton を 0.5%（w/v）MC 溶液に懸濁し、0、2、10 又は 50 mg/kg/日の用量で、生後 28 日から 1 日 1 回 6 週間反復強制経口投与した。幼若ラットを用いた 2 週間の予備試験結果に基づき、高用量を 50 mg/kg/日に設定した。本用量で、臨床における曝露量と比較して十分に高い曝露量が達成されると予測された。

SD ラットを、主群（10 匹／性／群）及び回復群（16 匹／性／群）に割り付け、それぞれ 6 週間の投与及び 4 週間の休薬期間終了後に剖検に供した。動物の生死、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、外部生殖器の形態分化、記憶及び学習検査、自発運動量、聴覚驚愕反応、性周期、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、肉眼的観察、器官重

量、病理組織学的検査、骨長及び骨密度並びに血漿中の oveporexton の TK 及びフッ化物イオン濃度を評価した。TK 評価は、媒体対照群（6 匹／性）及び oveporexton 群（12 匹／性）を設定し、血漿中の oveporexton 濃度及びフッ化物イオン濃度を評価した。

Oveporexton の C_{max} の平均値は、Day 1 及び Day 42 において雌雄とも概ね用量に比例して増加した（表 2.6.6.6-10）。雄では、AUC_{24} の平均値は、Day 1 及び Day 42 において 2～10 mg/kg/日の範囲で用量比を上回って増加した。一方、10～50 mg/kg/日の範囲では概ね用量に比例して増加した。雌では、AUC_{24} の平均値は Day 42 において 2～10 mg/kg/日の範囲で用量比を上回って増加したことを除き、概ね用量に比例して増加した。反復投与後の Day 42 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、Day 1 と同程度であった。Oveporexton の TK パラメータに明確な性差は認められなかった。

表 2.6.6.6-10　幼若ラットを用いた oveporexton の 6 週間経口投与毒性試験における oveporexton の TK パラメータの要約

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
Day 1 (PND 28)				
2	222	1190	238	3130
10	1520	17,900	1680	17,200
50	6750	90,600	6750	85,900
Day 42 (PND 69)				
2	221	1170	389	2490
10	1850	15,400	2520	29,100
50	5450	70,800	6130	82,000

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

血漿中フッ化物イオン濃度の C_{max} の平均値は Day 1 及び Day 42 において用量比を下回って増加した（表 2.6.6.6-11）。AUC_{24} の平均値は、Day 42 において概ね用量の増加に伴い増加した。反復投与後の Day 42 の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は Day 1 と概ね同程度であったが、50 mg/kg/日では Day 1 に比べ Day 42 で高かった。また、雌の 2 mg/kg/日では Day 42 の AUC_{24} の平均値が Day 1 より低かった。血漿中フッ化物イオン濃度の C_{max} 及び AUC_{24} の平均値に明確な性差は認められなかったが、Day 1 の 50 mg/kg/日における AUC_{24} の平均値は雄で雌より低く、Day 42 の 2 mg/kg/日における AUC_{24} の平均値は雄で雌より高かった。

表 2.6.6.6-11 幼若ラットを用いた oveporexton の 6 週間経口投与毒性試験における フッ化物イオン濃度の C_{max} 及び AUC_{24}

Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
Day 1 (PND 28)				
2	56.6	1043.6	70.3	1141.2
10	63.3	649.9	92.3	1083.1
50	89.4	424.8	117.5	1674.4
Day 42 (PND 69)				
2	80.1	675.5	65.6	88.8
10	147.1	652.8	102.7	1186.4
50	316.7	3706.8	289.3	3396.8

Source: [redacted]
n = 3/sex/group.

すべての動物が計画剖検時まで生存した。一般状態、眼科学的検査、記憶及び学習検査に oveporexton に関連する所見は認められず、体重、摂餌量、外部生殖器の形態分化、自発運動量、聴覚驚愕反応、性周期、血液凝固系検査、骨長及び骨密度に変化は認められず、剖検時の肉眼的所見も認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、oveporexton に関連する変化として、10 mg/kg/日以上の雌で赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下、10 mg/kg/日以上の雌雄で総ビリルビンの低下、並びに 50 mg/kg/日の雌で GGT の上昇が認められた。これらの変化はいずれも軽微で、いずれの臓器や組織にも関連する病理組織学的変化を伴わなかったため、毒性ではないと考えられた。

Oveporexton に関連する病理組織学的所見として、雌の 50 mg/kg/日の肝臓において、投与期間終了時に軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。この所見は、50 mg/kg/日の雌雄で肝重量の増加（媒体対照群と比較して約 10%～22%増加）を伴っていた。これらの変化は肝薬物代謝酵素誘導に起因する適応性変化であり、毒性ではないと考えられた。

4 週間の休薬期間後、投与期間終了時に認められた oveporexton に関連した肝重量変化及び病理組織学的所見は認められず、これらの所見の回復性が示された。また、いずれの検査においても遅発性毒性は認められなかった。

結論として、幼若ラットに oveporexton を 1 日 1 回 6 週間反復強制経口投与したとき、良好な忍容性が示された。いずれの検査においても有害な所見は認められなかったことから、本試験における NOAEL は雌雄ともに 50 mg/kg/日であった。この用量における C_{max} 及び AUC_{24} の平均値は、雄でそれぞれ 5,450 ng/mL 及び 70,800 h*ng/mL、雌でそれぞれ 6,130 ng/mL 及び 82,000 h*ng/mL であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

Oveporexton の局所刺激性試験は実施していない。Oveporexton を経口投与したとき、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて良好な忍容性が示された。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 Oveporexton の紫外～可視光領域の吸収スペクトル

添付資料番号：4.2.3.7.7-1（評価）

Oveporexton の光毒性を評価するため、紫外～可視光領域の吸収スペクトルを GLP 適用下で測定した（2.6.7.16A、[redacted]）。

Oveporexton をメタノール及びメタノールとリン酸緩衝液（pH 7.4）の混合液〔1:1（v/v）〕に 100 µmol/L の濃度で溶解したときのモル吸光係数は、それぞれ 664 及び 605 L $mol^{-1}cm^{-1}$であった。これらの値はいずれも、ICH S10「医薬品の光安全性評価ガイドライン（2014）」において光化学的特性の判定基準とされる 1,000 L $mol^{-1}cm^{-1}$を下回っていた。以上より、oveporexton には直接的な光毒性は誘発しないと判断された。

2.6.6.8.2 ラットを用いた oveporexton の単回静脈内投与 TK 試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-2（参考）

ラットにおける静脈内 infusion 自己投与試験（2.6.2.4.2）の用量設定を目的として、SD ラット（2 匹／性、8 週齢）を用いた oveporexton の単回静脈内投与 TK 試験を GLP 非適用下で実施した（2.6.7.16B、[redacted]）。Oveporexton を、注射用水／生理食塩水〔1：1（v/v）〕に 5%（w/v）BSES 及び 0.1%（v/v）Tween 80 を含有する溶液を媒体として調製し、ラットの尾静脈より 1 mg/kg の用量で静脈内投与した。動物の生死、一般状態、体重及び oveporexton の TK を評価した。

死亡は認められず、いずれの動物においても一般状態に異常は認められなかった。

Oveporexton の C_{max} 及び AUC_8 の平均値は、雄でそれぞれ 767 ng/mL 及び 407 h*ng/mL、雌でそれぞれ 696 ng/mL 及び 431 h*ng/mL であった。TK パラメータに明確な性差は認められなかった。投与後 8 時間における血漿中の oveporexton 濃度は LLOQ（1.00 ng/mL）未満であった。

2.6.6.8.3 In vivo 薬物依存性試験

添付資料番号：4.2.1.3-2（評価）、-3（評価）、-4（評価）、-5（評価）

Oveporexton の薬物依存性を、FDA ガイダンス「Center for Drug Evaluation and Research: Assessment of Abuse Potential of Drugs, Guidance for Industry, January 2017」及び EMA「CHMP Guideline on the Nonclinical Investigation of the Dependence Potential of Medicinal Products, March 2006」に基づき、GLP 適用下で評価した〔4.2.1.3-2（[redacted]）、4.2.1.3-3（[redacted]）、4.2.1.3-4（[redacted]）及び 4.2.1.3-5（[redacted]）〕。これらの試験は、FDA の Controlled Substance Staff によるプロトコールレビュー（20[redacted] 年 [redacted] 月受領）に基づき計画及び実施された。その結果、oveporexton は弱い強化効果を有するが、中枢神経刺激薬であるアンフェタミンと弁別刺激を般化せず、oveporexton そのものによる弁別刺激効果も引き起こさなかった。また、oveporexton による身体依存性は認められなかった（2.6.2.4.2）。

2.6.6.8.4 肝毒性に関する検討

Oveporexton の構造は、申請者が過去に開発していた OX2R アゴニストであり免疫介在性 DILI を示す firazorexton と類似していることから、DILI リスクの網羅的な評価を実施した

（2.4.5）。機作検討試験として、細胞毒性、ミトコンドリア毒性、CLF 排出阻害及び肝微小組織を用いた本質性肝毒性を評価した。これらの評価結果に基づき、上記のメカニズムによる oveporexton の本質性肝毒性のリスクが低いことが示された。

2.6.6.8.4.1 ヒト肝微小組織を用いた機作検討試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-3（参考）

Oveporexton による肝毒性に対するシステイン含有チオール（NAC）及び CYP を介する薬物代謝の役割を、ヒト 3D InSight（InSphero AG）の肝微小組織を用いて、GLP 非適用下で評価した（2.6.7.16B、[redacted]）。ヒト肝微小組織は、初代ヒト肝細胞及び非実質細胞から構成されている。本試験では、（1）NAC 関連性評価（既知の抗酸化剤及び細胞内 GSH の前駆体として NAC を使用）及び（2）CYP 関連性評価（反応性代謝物による細胞毒性に対する保護剤として CYP 阻害剤 ABT を使用）の 2 つの試験を実施した。いずれの試験でも、LDH 濃度の上昇及び細胞内 ATP レベル（対照細胞の ATP 濃度に対する%）の低下を肝毒性の指標として評価した。

NAC 関連性評価では、NAC で前処理したヒト肝微小組織を、oveporexton（0.1、0.3、1、3.16、10、31.6 又は 100 µM）、0.5% DMSO（溶媒対照）、又は陽性対照（アセトアミノフェン：0.4、0.7、1.0、1.5、2.2、3.3 又は 5 mM、メナジオン：1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 又は 100 µM）と、NAC の存在下又は非存在下で 14 日間インキュベートした。Day 5、9 及び 14 に上清中の LDH 濃度を、Day 14 に微小組織の細胞溶解液中の ATP レベルを評価した。

CYP 関連性評価では、ABT で前処理したヒト肝微小組織を、oveporexton（0.1、0.3、1、3.16、10、31.6 又は 100 µM）、0.5% DMSO（溶媒対照）、又は陽性対照（aflatoxin B1：0.03、0.13、0.5 又は 2 µM）と、ABT の存在下又は非存在下で 14 日間インキュベートした。Day 5、9 及び 14 に培養上清中の LDH 濃度を、Day 14 に微小組織の細胞溶解液中の ATP レベルを評価した。さらに、陽性対照では Day 3 における ATP レベル及び Day 0～3 の LDH 濃度を測定した。

Oveporexton により、Day 5、9 及び 14 で 100 µM の濃度で LDH 濃度が上昇し、Day 14 では細胞内 ATP レベルが低下（IC_{50} は 40.83 µM）したことから、oveporexton はヒト肝微小組織で細胞毒性を誘発した。

NAC 関連性評価では、NAC の存在下又は非存在下でヒト肝微小組織を oveporexton で処理しても、LDH 濃度又は ATP レベルに有意な変化は認められず、NAC は oveporexton による肝毒性を抑制しないことが示された。陽性対照のアセトアミノフェン及びメナジオンでは、評価したいずれの時点又は濃度においても、LDH 濃度の有意な上昇は認められなかった。NAC 及びアセトアミノフェン又はメナジオンで処理したヒト肝微小組織は、溶媒対照に比べて高い生存率を示した（細胞内 ATP レベルが高かった）。以上の結果から、NAC はアセトアミノフェン又はメナジオンによる細胞毒性を軽減することが示された。

CYP 関連性評価では、oveporexton を ABT とともにインキュベートしても、ATP 含量に顕著な変化は認められなかった。一方、ABT の存在下で、Day 9 において、31.6 及び 100 µM の濃度の oveporexton により LDH 濃度の有意な上昇が認められたことから、oveporexton の解毒における CYP 代謝の役割が示唆された。この試験では、ABT 及び

aflatoxin B1 の両方で処理したヒト肝微小組織は高い生存率を示し、Day 3 及び 14 の細胞内 ATP レベルが統計学的に有意に高く、また Day 0～3 及び Day 0～5 の LDH 濃度が統計学的に有意に低かった。以上の結果から、ABT による CYP 阻害は aflatoxin B1 による細胞毒性を軽減することが示された。

以上より、NAC は oveporexton による肝毒性に対する保護作用を示さなかった。しかし、CYP の汎阻害剤である ABT の存在下で LDH 濃度が有意に上昇したことから、oveporexton による肝毒性の解毒における CYP 代謝の役割が示唆された。CYP を介した oveporexton の代謝に関する試験については 2.6.4 に示す。

2.6.6.8.4.2 HepG2 細胞を用いた oveporexton のミトコンドリア毒性の評価

添付資料番号：4.2.3.7.7-4（参考）

HepG2 細胞における oveporexton のミトコンドリア毒性を GLP 非適用下で評価した（2.6.7.16B、[redacted]）。本試験では、グルコース又はガラクトース培地で培養した HepG2 細胞に oveporexton を 24 時間曝露した後、又はグルコース培地で培養した HepG2 細胞に oveporexton を 72 時間曝露した後に評価した。ミトコンドリア機能は、ATP 産生に対する oveporexton の影響を、陽性対照である非選択的キナーゼ阻害剤 staurosporine 又は NADH 脱水素酵素阻害剤 rotenone と比較することで評価した。

高グルコース又は高ガラクトース培地に馴化させ、凍結保存された HepG2 細胞を融解し、24 時間アッセイではグルコース又はガラクトース培地に、72 時間アッセイではグルコース培地に播種した。10% FBS 含有 DMEM 培地に、グルコース及びガラクトースを添加した。24 時間の培養後、被験物質を添加し、更に 24 又は 72 時間培養した。培養後、CellTiter-Glo を添加し、30 分間インキュベートした後、ATP 含量を測定した。

被験物質として、DMSO（溶媒対照）、oveporexton（0.046、0.14、0.41、1.2、3.7、11、33 又は 100 µM）並びに陽性対照の rotenone（同濃度範囲）及び staurosporine（0.0046、0.014、0.041、0.12、0.37、1.1、3.3 又は 10 µM）を用いた。

Oveporexton を、高グルコース培地で 24 又は 72 時間曝露、又は高ガラクトース培地で 24 時間曝露した場合の ATP 阻害の IC_{50} はいずれも 100 µM を上回った。これに対し、陽性対照の IC_{50} は、高グルコース培地における 24 時間曝露では、rotenone が 3.2 µM、staurosporine が 10 µM 超、72 時間曝露では rotenone が 0.34 µM、staurosporine が 0.092 µM であった。また、高ガラクトース培地における 24 時間曝露では、rotenone の IC_{50} は 0.1 µM、staurosporine の IC_{50} は 9.8 µM であった。

結論として、oveporexton は HepG2 細胞において 100 µM 未満の濃度でミトコンドリア毒性（細胞毒性）を誘発しなかった。

2.6.6.8.4.3 CYP3A4 を過剰発現した HepG2 細胞を用いた oveporexton の肝毒性評価

添付資料番号：4.2.3.7.7-5（参考）

CYP3A4 を過剰発現させた HepG2 細胞（肝細胞癌由来の株化細胞）を用いて、oveporexton の細胞毒性を GLP 非適用下で評価した（2.6.7.16B、[redacted]）。

レンチウイルスにより CYP3A4 を導入した HepG2 細胞又は空のレンチウイルスを導入した HepG2 細胞（陰性対照）を、高グルコース DMEM 培地（10% FBS 含有）で約 18 時間培養した。培養後、培地を 0.5% FBS 含有 DMEM 培地に交換し、oveporexton（0.091、0.27、0.82、2.5、7.4、22、67 又は 200 μM）、陽性対照として aflatoxin B1（0.037、0.11、0.33、0.99、3.0、8.9、27 又は 80 μM）又は溶媒対照として DMSO（1%、v/v）を含む培地を添加した。24 時間培養した後、各ウェルに Cell Titer Glo 試薬を添加し、ATP 含量を定量した。

CYP3A4 を過剰発現させた HepG2 細胞と陰性対照細胞に対する oveporexton の細胞毒性は、0.091～200 μM の濃度範囲で同程度であった。陽性対照として設定した aflatoxin B1 は、CYP3A4 過剰発現細胞において強い毒性を示した。CYP3A4 過剰発現細胞における IC_{50} 値は 0.774 μM であり、CYP3A4 を過剰発現していない HepG2 細胞の IC_{50}値（>80 μM）と比較して低値であった。さらに、CYP3A4 過剰発現細胞における aflatoxin B1 の IC_{50}値（0.774 μM）は、oveporexton の IC_{50}値（>200 μM）と比較して顕著に低値であった。

以上の結果から、oveporexton は CYP3A4 過剰発現細胞において細胞毒性を示さなかった。

2.6.6.8.4.4 PXB 肝細胞を用いた CLF 排出試験

添付資料番号：4.2.3.7.7-6（参考）

肝ヒト化マウスから単離したヒト肝細胞（PXB 肝細胞）における CLF 排出に対する oveporexton の影響を検討し、oveporexton が胆汁輸送を阻害する可能性を GLP 非適用下で評価した（2.6.7.16B、[redacted]）。

PXB 肝細胞に、蛍光プローブ基質 CLF とともに、oveporexton（0.3、1、3、10、30 又は 100 μM）、DMSO（溶媒対照）又は cyclosporine A（陽性対照、0.01、0.03、0.1、0.3、1 又は 3 μM）を曝露した。CLF 排出に対する IC_{50} を、ハイコンテント蛍光細胞画像解析により算出した。

Oveporexton は 10 μM 以上の濃度で CLF 排出を阻害した。Oveporexton 及び cyclosporine A の CLF 排出に対する IC_{50} は、それぞれ 8.4 及び 0.35 μM であった。

結論として、oveporexton が胆汁輸送を阻害する可能性が示唆され、その IC_{50} は 8.4 μM であった。Oveporexton の排出トランスポーターに対する影響の詳細を 2.6.4 に示した。

2.6.6.8.4.5 肝毒性に関する機作検討試験の統合的評価

Oveporexton の構造は firazorexton と類似しているが、oveporexton はより高い薬理活性を有しており、NT1 患者において極めて低い用量で有効性を示す。Oveporexton の肝毒性を評価するために、一連の in vitro 機作検討試験を実施した。Oveporexton は、CYP3A4 過剰発現細胞において細胞毒性を示さず（IC_{50} は 200 μM 超）、また、HepG2 細胞において 100 μM 未満ではミトコンドリア毒性（細胞毒性）を示さなかった。

ヒト肝微小組織を用いた試験では、oveporexton による肝毒性〔100 μM での LDH 濃度の上昇及び ATP レベルの低下（IC_{50}：40.83 μM）〕に対して NAC は保護作用を示さなかったが、CYP 代謝が oveporexton の解毒に関与する可能性が示唆された。さらに、PXB 肝細胞を用いて CLF 排出阻害作用を評価した試験では、oveporexton が胆汁輸送を阻害する可能性が示唆され、その IC_{50} は 8.4 μM（4,372 ng/mL）であった。この IC_{50} は oveporexton を MRHD

である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける $C_{max,ss,unbound}$[b]と比べて 4,000 倍以上高い濃度であった。

以上の結果を総合すると、ヒトにおいて oveporexton がこれらの作用機序を介して肝毒性を誘発するリスクは低いことが示された。

2.6.6.9 考察及び結論

Oveporexton の非臨床安全性を包括的に評価した。毒性試験には、ラットにおける最長 26 週間、サルにおける最長 39 週間の単回及び反復投与毒性試験、in vitro 及び in vivo 遺伝毒性試験、ラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験、rasH2-Tg マウス及びラットにおけるがん原性試験、幼若ラットにおける毒性試験、in vitro 光毒性試験、並びに肝毒性評価のための in vitro 機作検討試験が含まれる。これらの試験結果は、oveporexton を NT1 患者に MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で使用することを支持するものである。

総じて、ラットにおける oveporexton の主要な毒性はげっ歯類に特有の切歯への影響であったが、サルではいずれの用量でも毒性所見は認められなかった。ラット及びサルで認められた所見のほとんどは毒性ではなく、休薬期間後に部分的又は完全に回復し、可逆的な変化であることが確認された。rasH2-nonTg マウスを用いた 4 週間の用量設定試験では、600 mg/kg/日で毒性所見として肝細胞傷害が認められた。ラットを用いた受胎能及び初期胚発生試験では、750 mg/kg/日で黄体数の減少及びそれに伴う着床数及び生存胚数の減少が認められた。また、ラット又はウサギを用いた胚・胎児発生試験では、妊娠ラット及びウサギにおいて母体の体重減少及び／又は摂餌量の減少が認められ、ラットを用いた胚・胎児発生試験の高用量では胎児体重の減少及び軽微な骨格変異が確認された。Oveporexton は遺伝毒性、がん原性、光毒性を示さなかった。

以下に、非臨床毒性試験に基づく oveporexton の非臨床毒性プロファイルについて考察した。

2.6.6.9.1 歯に及ぼす影響

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では 1,500 mg/kg/日で、26 週間反復投与毒性試験では 750 mg/kg/日で歯の異常が認められた。雌雄ともに切歯の白色化及び欠損並びにエナメル芽細胞の変性が認められた。Oveporexton はフッ素原子を含有する化合物であり、脱フッ素代謝物が、マウス、ラット、サル及びヒトの肝細胞を用いた in vitro 試験並びにマウス、ラット及びサルを用いた in vivo 試験で検出されている（2.6.4.5）。フッ素含有化合物からフッ化物イオンが放出されると、エナメル芽細胞及び象牙芽細胞に影響を与えることが知られており、その感受性はエナメル芽細胞でより高いことが報告されている（Leininger and Schutten., 2018）。過剰なフッ化物イオンがエナメル芽細胞に作用することでエナメル質形成を阻害し、その結果、エナメル質への鉄の沈着が減少することでラットの切歯が白色化することが報告されている（Houari et al., 2019）。ラットを用いた oveporexton の 4 週間反復投与毒性試験では、投与期間終了時の血漿中フッ化物イオン濃度が 1,000 mg/kg/日で高値

[b] 0.98 ng/mL、3時間間隔でBID反復経口投与したときの母集団薬物動態解析結果及びヒト血漿中の非結合型分率0.037に基づく。

を示した（Day 28 における媒体対照群との比は、雌で 3,000 倍以上、雄は媒体対照群の大部分が LLOQ 未満であったため算出不能）。このことから、切歯における毒性変化は、フッ素症に関連するものと考えられた。26 週間反復投与毒性試験では、100 mg/kg/日以下の用量では切歯のフッ素症は認められなかった。100 mg/kg/日における AUC_{24} に基づき算出した MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）に対する安全性域は 383 倍であった（雌雄の平均値）。26 週間反復投与毒性試験における 13 週間の休薬期間において、新しい切歯の成長に伴い、切歯の白色化及び欠損の頻度の低下が認められた。休薬期間の終了時点では、高用量（750 mg/kg/日）の動物においても、これらの変化は認められなかった。

ラットで観察された oveporexton に起因する歯のフッ素症は、切歯のエナメル質形成が生涯を通じて継続するげっ歯類特有の変化であると考えられる（DenBesten and Li., 2011）。一方、サルでは 4 週間反復投与毒性試験において血漿中フッ化物イオン濃度がラットと同様上昇したものの、最長 39 週間までのいずれの反復投与毒性試験においても、フッ化物イオンに起因する毒性は認められなかった。成人を対象とした第 1 相用量漸増臨床試験（TAK-861-1001 試験）では、oveporexton を 30 mg/日までの用量で 14 日間経口投与しても血漿中フッ化物イオン濃度の上昇又はフッ素症は認められなかった。

ヒトでは、歯のフッ素症は主にエナメル質のミネラル化期間（主に小児期）に過剰なフッ化物イオンに曝露されることで発生することが知られている。エナメル質形成が完了すると、過剰なフッ化物イオンによる歯のフッ素症は殆ど起こらないと考えられている（DenBesten and Li., 2011）。エナメル質の形成完了後にはエナメル芽細胞は消失するため、現在の oveporexton の対象である NT1 患者（成人）においてエナメル芽細胞に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。一方、oveporexton の小児開発を検討する際には、エナメル質形成が進行中の小児が高濃度のフッ化物イオンに曝露されると、げっ歯類と同様に歯のフッ素症が発生する可能性がある（DenBesten and Li., 2011）。しかし、動物種間の代謝の種差に着目すると、in vitro 代謝物プロファイリングではヒトにおける脱フッ素代謝物の相対量がラットに比べ少ないことが示されている（相対生成率：ヒト 14.9%、ラット 70.8%、2.6.4、[redacted]）。このことから、ヒトでは oveporexton から遊離するフッ化物イオンはラットよりも少ないことが示唆される。さらに、ヒトにおける oveporexton の主要な代謝酵素は CYP3A4 であり、その相対的な寄与率は 97.3%である（2.6.4、[redacted]）。また、CYP3A4 の発現及び活性はヒトでは 2 歳までに成人レベルに達することが知られている（de Wildt et al., 1999）。したがって、成人に oveporexton を投与した際に血漿中フッ素濃度の上昇又はフッ素症が認められていないことを考慮すると、小児においても同様に歯のフッ素症は発現しないと推測される。

総合的に判断すると、ラットを用いた反復投与毒性試験で観察された oveporexton による歯の所見は、げっ歯類特有の代謝及び切歯の継続的成長に起因する、げっ歯類特有のフッ素症と考えられた。したがって、ラットで観察された歯の所見はヒトへの外挿性はないと考えられた。さらに、切歯のフッ素症に関する NOAEL でのラットにける oveporexton の曝露量は、MRHD でのヒトにおける oveporexton の曝露量の約 383 倍であった。

2.6.6.9.2 肝臓に及ぼす影響

rasH2-nonTg マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験（GLP 適用）では、600 mg/kg/日の雌において門脈周囲の単細胞壊死、雄において肝細胞の壊死が認められ、これらは AST、ALT、ALP 及び GLDH の上昇を伴っていた。本試験における肝毒性の NOAEL は 60 mg/kg/日であった。さらに、類似した肝毒性が rasH2-Tg マウスを用いた 26 週間反復投与がん原性試験においても、雄で 600 mg/kg/日、雌で 300 mg/kg/日で非腫瘍性の所見として認められた。本試験における肝毒性の NOAEL は雄で 60 mg/kg/日、雌で 30 mg/kg/日であった。

一方、ラット及びサルでは、マウスで認められた oveporexton の曝露量と同程度又はそれ以上の曝露量で、ラットでは最長 26 週間、サルでは最長 39 週間投与した場合でも肝毒性は認められなかった。Oveporexton の代謝プロファイリングの結果、oveporexton の代謝における顕著な種差が示唆された（2.6.4.5.1）。げっ歯類（マウス及びラット）では、oveporexton がトリフルオロビフェニル基のエポキシ化による代謝活性化に続いてグルタチオン抱合を受ける割合が、サルやヒトに比べ顕著に多いことが示された（マウスで 51.8%、ラットで 70.8%、サルで 19.4%、ヒトで 14.9%、肝細胞で同定された全代謝物の合計に占める割合）。フッ化物イオンは、マウスにおいて酸化ストレスを介して肝毒性を引き起こすことが知られており（Lu et al., 2017、Zhao et al., 2018、Zhou et al., 2015）、GSH の枯渇を介して酸化ストレスを誘発する毒性物質による肝障害に対して、マウスは感受性が高いのに対し、ラットではより耐性が高いと考えられている（Davis al., 1974）。さらに、マウスにおいて反復投与後に oveporexton の全身曝露量が減少し、フッ化物イオンの曝露量が増加したことから、肝薬物代謝酵素の誘導によってトリフルオロビフェニル基のエポキシ化が増加したと考えられた。一方、ラット及びサルにおいては、肝薬物代謝酵素の誘導が示唆される所見はあったものの、反復投与後の oveporexton の曝露量に対する影響はラットでは軽微であり、サルでは明確ではなかった。これは、oveporexton がマウスに比べラット及びサルにおいて誘導された薬物代謝酵素の基質としての親和性が低い可能性を示唆していると考えられた。ラット及びサルの毒性試験、in vitro 代謝プロファイリング並びにマウス及びラット間における肝 GSH 枯渇の種差を総合的に考慮すると、マウスにおいて認められた肝毒性は、oveporexton の代謝における反応性代謝物生成を伴う経路の種差に関連しており、これらの影響はマウスにおける肝薬物代謝酵素の誘導によって増幅されたと考えられた。

2.6.6.9.3 生殖・発生毒性

ラットを用いた oveporexton の受胎能試験では、750 mg/kg/日（最高用量）の oveporexton を投与された雌を未投与の雄と交配した場合、黄体数、着床数及び生存胚数の減少が認められた。着床数及び生存胚数の減少は、着床前又は着床後死亡率に oveporexton に関連する影響が認められなかったことから、初期胚発生への直接的な影響ではなく、黄体数の減少に起因するものと考えられた。これらの結果に基づき、雌における受胎能及び初期胚発生の NOAEL は 100 mg/kg/日と判断された。一方、未投与の雌を oveporexton を投与された雄と交配した場合には、黄体数、着床数、生存又は死亡胚数を含むいずれのパラメータにも oveporexton に関連する変化は認められなかった。

妊娠動物を用いた胚・胎児発生試験における主要な毒性は、高用量での母動物の体重減少であった。ラットでは、予備試験において、胎児体重の減少並びに骨化仙尾椎数の減少が高

用量で認められた。一方、その後に実施した試験では、高用量で胎児体重の減少及び骨化中足骨の数の減少が認められた。これらの胚・胎児発生への影響は、母動物の体重減少に起因するものと考えられた。なお、ラット及びウサギのいずれにおいても催奇形性又は胚・胎児死亡は認められなかった。

さらに、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母体機能及び F1 世代の発達（生存、成長、行動及び生殖能）に対する影響は認められず、幼若ラットを用いた毒性試験においても有害な影響は認められなかった。

2.6.6.9.4 Oveporexton の安全域

総じて、oveporexton に関する包括的な毒性試験の結果は、MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）の承認申請を支持するものと判断された。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験、がん原性試験並びに生殖発生毒性試験における oveporexton の曝露量をヒトにおける曝露量と比較して算出した oveporexton の安全域を表 2.6.6.9-1 に示す。Oveporexton の NOAEL における曝露量（AUC_{24}）は、MRHD である 4 mg/日（2 mg BID）で投与したときのヒトにおける曝露量と比較して少なくとも 38 倍以上であった。

表 2.6.6.9-1 MRHD（4 mg/日）における oveporexton の安全域

Species	Type of Study (Report)	NOAEL (mg/kg/day)	Nonclinical Exposure ($AUC_{24,ss}$) [a] (h*ng/mL) (M:F)	Exposure Margins [b] (M:F)	添付資料番号
Chronic repeat dose					
Rat	26-wk ([redacted])	100	115,000 : 168,000	311× : 455×	4.2.3.2-4
Monkey	39-wk ([redacted])	300	211,000 : 169,000	571× : 457×	4.2.3.2-8
Reproductive and Developmental Toxicology					
Rat	FEED ([redacted])	750 (M), 100 (F) [c]	276,000 : 168,000	747× : 455×	4.2.3.5.1-1
	EFD ([redacted])	100 [d] (Maternal)	NA : 128,000	NA : 346×	4.2.3.5.2-2
		750 [d] (EFD)	NA : 431,000	NA : 1166×	
	PPND ([redacted])	10	NA : 43,500 [e]	NA : 118×	4.2.3.5.3-1
Rabbit	EFD ([redacted])	20 [f] (Maternal)	NA : 13,900	NA : 38×	4.2.3.5.2-5
		100 [f] (EFD)	NA : 56,600	NA : 153×	
Carcinogenicity					
Mouse	26-week ([redacted])	60 (M), 30 (F) [g] (Non-neoplastic)	30,200 : 27,100	82× : 73×	4.2.3.4.2-3
		600 (M), 300 (F) [h] (NOEL: Neoplastic)	148,000 : 64,100	400× : 173×	
Rat	2-year ([redacted])	100 [i]	124,000 : 178,000	335× : 482×	4.2.3.4.1-1

[a] Nonclinical exposure is based on $AUC_{24,ss}$ at the last measured TK timepoint in each study.

[b] Clinical exposure margins are based on population pharmacokinetic $AUC_{24,ss}$ at 4 mg/day (2 mg BID) of 369.6 h*ng/mL in patients from the TAK-861-3001 and TAK-861-3002 studies (TAK-861_PopPK_Analysis_FINAL). As rats and monkeys have a similar unbound fraction of oveporexton in plasma (rat = 0.045; monkey = 0.028; human = 0.037) ([redacted]), safety margins with in vivo studies were calculated based on the total plasma exposure for both animals and humans.

[c] NOAEL for fertility endpoints; exposure data is from 26-week rat study.

[d] NOAEL was 100 mg/kg/day for dams and 750 mg/kg/day for EFD.

[e] No TK data is available in PPND study; exposures at 10 mg/kg/day in rat EFD study are presented and used to calculate exposure margins.

[f] NOAEL was 20 mg/kg/day for does and 100 mg/kg/day for EFD.

[g] NOAEL for non-neoplastic findings.

[h] NOEL for neoplastic findings.

[i] NOAEL for non-neoplastic findings and NOEL for neoplastic findings.

2.6.6.10 参考文献一覧

Davis, D. C., Potter, W. Z., Jollow, D. J. and Mitchell, J. R. 1974. Species differences in hepatic glutathione depletion, covalent binding and hepatic necrosis after acetaminophen. *Life Sci,* 14(11), 2099-109.

de Wildt, S. N., Kearns, G. L., Leeder, J. S. and van den Anker, J. N. 1999. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet*, 37(6), 485-505.（添付なし）

DenBesten, P. and Li, W. 2011. Chronic fluoride toxicity: dental fluorosis. *Monogr Oral Sci,* 22, 81-96.

DeSesso, J. M. and Scialli, A. R. 2018. Bone development in laboratory mammals used in developmental toxicity studies. *Birth Defects Res*, 110(15), 1157-87.（添付なし）

Ema, M., Aoyama, H., Arima, A., Asano, Y., Chihara, K., Endoh, K., et al. 2012. Historical control data on prenatal developmental toxicity studies in rabbits. *Congenit Anom (Kyoto)*, 52(3), 155-61.（添付なし）

Houari, S., Picard, E., Wurtz, T., Vennat, E., Roubier, N., Wu, T. D., et al. 2019. Disrupted iron storage in dental fluorosis. *J Dent Res*, 98(9), 994-1001.

Kuwagata, M., Sakai, Y., Tanaka, S., Takashima, H., Katagiri, R., Matsuoka, T., et al. 2019. Historical control data on developmental toxicity studies in rats. *Congenit Anom (Kyoto)*, 59(4), 125-31.

Leininger, J. R. and Schutten, M. 2018. Oral Cavity, Teeth and Gingiva. In: Suttie, A.W., editor. *Boorman's Pathology of the Rat*. 2nd ed. Boston: Academic Press, p. 15-21.

Lu, Y., Luo, Q., Cui, H., Deng, H., Kuang, P., Liu, H., et al. 2017. Sodium fluoride causes oxidative stress and apoptosis in the mouse liver. *Aging (Albany NY)*, 9(6), 1623-39.

Zhao, Y., Li, Y., Wang, J., Manthari, R. K. and Wang, J. 2018. Fluoride induces apoptosis and autophagy through the IL-17 signaling pathway in mice hepatocytes. *Arch Toxicol*, 92(11), 3277-89.

Zhou, B. H., Zhao, J., Liu, J., Zhang, J. L., Li, J. and Wang, H. W. 2015. Fluoride-induced oxidative stress is involved in the morphological damage and dysfunction of liver in female mice. *Chemosphere*, 139, 504-11.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表....2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表....8
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 10
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬） 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：重要な試験以外の試験 26
2.6.7.7 反復投与毒性試験.... 28
2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験.... 51
2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験 55
2.6.7.10 がん原性試験 56
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験（ウサギ 1 週間経口投与） 74
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 75
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚－胎児発生に関する試験.... 79
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 89
2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験 93
2.6.7.16 その他の毒性試験 101

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

Test Article: Oveporexton [a]

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day) [b]	GLP [c]	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
Single-dose Toxicity									
	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	Single dose	100, 300, 1000	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.1-1	参考
	Monkey/cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	Escalating dose [d]	100, 300, 1000	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.1-2	参考
Repeat-dose Toxicity									
	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	2 weeks	0, 30, 100, 1000 [e]	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-1	参考
	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	4 weeks	0, 20, 100, 1000	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-2	評価
	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	13 weeks with a 4-week recovery	0, 20, 100, 1500	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-3	評価
	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	26 weeks with a 13-week recovery	0, 10, 100, 750	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-4	評価

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
	Monkey/cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	2 weeks	0, 30, 100, 300	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-5	参考
	Monkey/cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	4 weeks	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-6	評価
	Monkey/cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	13 weeks	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-7	評価
	Monkey/cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	39 weeks	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.2-8	評価
Genotoxicity									
Bacterial reversion assay (in vitro)	*S typhimurium*: TA98, TA100, TA1535, and TA1537, and *E coli*: WP2 *uvrA*	In vitro/ DMSO	NA	0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 µg/plate (range-finding) 0, 93.8, 188, 375, 750, 1500 µg/plate (definitive)	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.3.1-1	評価
Micronucleus assay (in vitro)	*Human lymphoblastoid-derived TK6 cells*	In vitro/ DMSO	NA	Short term: 0, 80, 100, 120 µg/mL Continuous: 0, 20, 40, 60 µg/mL	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.3.1-2	評価

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
Micronucleus-Comet Combination assay (in vivo)	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	3 days	0, 250, 500, 1000, 2000	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.3.2-1	評価
Carcinogenicity									
1-week dose range-finding	Mouse/nonTg rasH2	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	1 week	0, 100, 1000, 2000	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.4.2-1	参考
4-week dose range-finding	Mouse/nonTg rasH2	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	4 weeks	0, 6, 20, 60, 600	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.4.2-2	評価
26-week carcinogenicity	Mouse/Tg rasH2	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	26 weeks	0, 6, 20, 60, 600 (M) 0, 3, 30, 300 (F)	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.4.2-3	評価
104-week carcinogenicity	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	104 weeks	0, 1, 20, 100	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.4.1-1	評価
Fertility and early embryonic development	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	Males: 9 weeks before mating up to the day before necropsy Females: 2 weeks prior to mating through GD 6	0, 10, 100, 750 [f]	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.1-1	評価

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
Reproductive and Developmental Toxicity									
Preliminary embryo-fetal development	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	GD 6 to 17	0, 10, 100, 1000	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.2-1	評価
Definitive embryo-fetal development	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	GD 6 to 17	0, 10, 100, 750 [g]	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.2-2	評価
Preliminary 1-week dose range-finding	Rabbit/New Zealand White (nonpregnant)	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	1 week	10, 30, 100	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.2-3	参考
Preliminary embryo-fetal development	Rabbit/New Zealand White	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	GD 7 to 20	0, 10, 30, 100 [h]	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.2-4	評価
Definitive embryo-fetal development	Rabbit/New Zealand White	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	GD 7 to 20	0, 4, 20, 100 [i]	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.2-5	評価
Pre- and post-natal development	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	GD 6 to LD 20	0, 1, 3, 10	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.3-1	評価
Juvenile toxicity, single-dose, TK, tolerability	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	Single dose, PND 28	10, 100, 750	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.4-1	参考

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
Juvenile toxicity, 2-week, range finding	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	2 weeks	0, 10, 100, 750	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.4-2	参考
Juvenile toxicity, definitive	Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	6 weeks	0, 2, 10, 50	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.5.4-3	評価
Local Tolerance									
None	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Other Toxicity Studies									
UV-Visible Absorbance of Oveporexton	NA	In vitro/ methanol and phosphate buffer (pH 7.4) /methanol (1:1) solution	NA	100.0 µmol/L	GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.7.7-1	評価
Single Dose TK Study [j]	Rat/Sprague-Dawley	IV/ 5% (w/v) BSES, 0.1% (v/v) TWEEN 80 in water for injection/saline (1:1), pH 6.58	Single dose	1	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.7.7-2	参考
Investigative Toxicity	Human liver microtissues	In vitro/ 0.5% DMSO	NA	0.1 to 100 µM	Non-GLP	[redacted] Switzerland)	[redacted]	4.2.3.7.7-3	参考

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Duration of Dosing	Dose (mg/kg/day) [a]	GLP [b]	Testing Facility	Report	添付資料番号	区分
Mitochondrial Toxicity	HepG2 cells	In vitro/ 1% DMSO	NA	0.046 to 100 µM	Non-GLP	[redacted] Japan)	[redacted]	4.2.3.7.7-4	参考
Cytotoxicity	HepG2 cells	In vitro/ 1% (v/v) DMSO	NA	0.091 to 200 µM	Non-GLP	Takeda Pharmaceutical Company Limited (Fujisawa, Kanagawa, Japan)	[redacted]	4.2.3.7.7-5	参考
CLF Efflux	PXB hepatocytes	In vitro/ 0.6% (v/v) DMSO	NA	0.3 to 100 µM	Non-GLP	Takeda Pharmaceutical Company Limited (Fujisawa, Kanagawa, Japan)	[redacted]	4.2.3.7.7-6	参考

BSES: Betadex Sulfobutyl Ether Sodium; CLF: cholyl-lysyl-fluorescein; DMSO: dimethyl sulfoxide; *E. coli*: *Escherichia coli*; F: female(s); GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous(ly); LD: lactation day; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; OECD: organization for Ecconomic Co-operaion and Development; PND: postnatal day; PO: oral(ly); *S. typhimurium*: *Salmonella typhimurium*; Tg: transgenic; TK: toxicokinetic(s); UV: ultraviolet; v/v: volume per volume; w/v: weight per volume.

[a] Oveporexton is also referred to as TAK-861 or T-4060761 in reports.

[b] Dose is presented as mg/kg/day unless otherwise specified. When determined in the study, the dose corresponding to the NOAEL is underlined.

[c] Studies conducted under GLP conditions were conducted in accordance with International Council for Harmonisation standards for GLP studies and in accordance with the Ministry of Health and Welfare of Japan (Ministry of Health and Welfare Ordinance No. 21 on 26 March 1997) or were conducted in accordance with OECD Principles of GLP in countries that are part of the OECD Mutual Acceptance of Data Agreement and in accordance with the GLP requirements of the countries where the institutions were located.

[d] Doses were administered as escalating doses with 6- or 5-day washout periods between each dose.

[e] The NOAEL was 100 mg/kg for females and 1000 mg/kg for males.

[f] the NOAEL in males was 100 mg/kg for general toxicity and 750 mg/kg for fertility and early embryonic development. The NOAEL in females was 750 mg/kg for general toxicity and 100 mg/kg for fertility and early embryonic development.

[g] the NOAEL was 100 mg/kg for dams and 750 mg/kg for embryo-fetal development.

[h] The NOAEL was 30 mg/kg for does and 100 mg/kg for embryo-fetal development.

[i] The NOAEL was 20 mg/kg for does and 100 mg/kg for embryo-fetal development.

[j] Conducted to support the self-administration abuse liability study.

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Dose (mg/kg/day)	GLP	Report	添付資料番号
Single dose	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	100, 300, 1000	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-1
Escalating dose [a]	Monkey/cynomolgus	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	100, 300, 1000	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.1-2
2-week repeat-dose	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 30, 100, 1000	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-1
4-week repeat-dose	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 20, 100, 1000	GLP	[redacted]	4.2.3.2-2
13-week repeat-dose with 4-week recovery	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 20, 100, 1500	GLP	[redacted]	4.2.3.2-3
26-week repeat-dose with 13-week recovery	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 10, 100, 750	GLP	[redacted]	4.2.3.2-4
2-week repeat-dose	Monkey/cynomolgus	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 30, 100, 300	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.2-5
4-week repeat-dose	Monkey/cynomolgus	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted]	4.2.3.2-6
13-week repeat-dose	Monkey/cynomolgus	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted]	4.2.3.2-7
39-week repeat-dose	Monkey/cynomolgus	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 30, 100, 300	GLP	[redacted]	4.2.3.2-8
1-week dose range-finding	Mouse/nonTg rasH2	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 100, 1000, 2000	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.4.2-1
4-week dose range-finding	Mouse/nonTg rasH2	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 6, 20, 60, 600	GLP	[redacted]	4.2.3.4.2-2
26-week carcinogenicity	Mouse/Tg rasH2	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 6, 20, 60, 600 (M) 0, 3. 30, 300 (F)	GLP	[redacted]	4.2.3.4.2-3
2-year carcinogenicity	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 1, 20, 100	GLP	[redacted]	4.2.3.4.1-1
Preliminary embryo-fetal development	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 10, 100, 1000	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-1

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表（続き）

Test Article: Oveporexton

Type of Study	Species/Strain	Method of Administration/ Vehicle	Dose (mg/kg/day)	GLP	Report	添付資料番号
Definitive embryo-fetal development	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 10, 100, 750	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-2
Preliminary 1-week dose range-finding	Rabbit/New Zealand White	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	10, 30, 100	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-3
Preliminary embryo-fetal development	Rabbit/New Zealand White	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 10, 30, 100	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-4
Definitive embryo-fetal development	Rabbit/New Zealand White	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 4, 20, 100	GLP	[redacted]	4.2.3.5.2-5
Juvenile toxicity, single-dose, TK, tolerability	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	10, 100, 750	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.5.4-1
Juvenile toxicity, 2-week, range finding	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 10, 100, 750	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.5.4-2
Juvenile toxicity, definitive	Rat/Sprague-Dawley	Oral gavage/0.5% (w/v) MC	0, 2, 10, 50	GLP	[redacted]	4.2.3.5.4-3
Single dose, TK	Rat/Sprague-Dawley	IV/5% (w/v) BSES, 0.1% (v/v) TWEEN 80 in water for injection/saline (1:1)	1	Non-GLP	[redacted]	4.2.3.7.7-2

BSES: Betadex Sulfobutyl Ether Sodium; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; IV: intravenous(ly); M: male(s); MC: methylcellulose; PO: oral(ly); TK: toxicokinetic(s); v/v: volume per volume; w/v: weight per volume.

Oveporexton is also referred to as TAK-861 or T-4060761 in reports.

[a] Doses were administered as escalating doses with 6- or 5-day washout periods between each dose.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

2.6.7.3A Oveporexton を投与後の oveporexton の定常状態における AUC の平均値

Test Article: Oveporexton

Dose (mg/kg/day)	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
	M	F	M	F	F	M	F
	Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)						
1	-	-	357 [u]	1100 [u]	-	-	-
2	-	-	1170 [t]	2490 [t]	-	-	-
3	-	6000 [n]	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	4000 [q]	-	-
6	6180 [h]	5960 [h]	-	-	-	-	-
6	6380 [n]	-	-	-	-	-	-
10	-	-	24,400 [o]	29,800 [o]	-	-	-
10	-	-	-	41,900 [i]	6520 [j]	-	-
10	-	-	-	43,500 [p]	-	-	-
10	-	-	25,100 [l]	44,300 [l]	-	-	-
10	-	-	15,400 [t]	29,100 [t]	-	-	-
20	14,900 [h]	15,300 [h]	48,100 [b]	60,600 [b]	13,900 [q]	-	-
20	17,200 [n]	-	58,800 [c]	75,400 [c]	-	-	-
20	-	-	39,900 [u]	89,000 [u]	-	-	-
30	-	27,100 [n]	59,300 [a]	101,000 [a]	14,900 [j]	27,800 [d]	43,600 [d]
30	-	-	-	-	24,600 [k]	34,900 [e]	29,000 [e]
30	-	-	-	-	-	85,300 [f]	32,000 [f]
30	-	-	-	-	-	42,100 [m]	30,600 [m]
50	-	-	70,800 [t]	82,000 [t]	-	-	-
60	30,200 [n]	-	-	-	-	-	-
60	33,500 [h]	32,400 [h]	-	-	-	-	-
100	56,700 [g]	51,800 [g]	117,000 [a]	161,000 [a]	43,700 [k]	262,000 [d]	187,000 [d]
100	-	-	-	128,000 [p]	56,600 [q]	-	-
100	-	-	112,000 [b]	136,000 [b]	62,100 [j]	112,000 [e]	86,800 [e]
100	-	-	121,000 [o]	144,000 [o]	-	-	-
100	-	-	128,000 [c]	164,000 [c]	-	201,000 [f]	52,900 [f]
100	-	-	NA	141,000 [i]	-	-	-
100	-	-	115,000 [l]	168,000 [l]	-	61,700 [m]	64,100 [m]

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

2.6.7.3A Oveporexton を投与後の oveporexton の定常状態における AUC の平均値（続き）

Test Article: Oveporexton

Dose	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
(mg/kg/day)	M	F	M	F	F	M	F
100	-	-	215,000 [r]	232,000 [r]	-	153,000 [s]	-
100	-	-	124,000 [u]	178,000 [u]	-	-	-
300	-	64,100 [n]	-	-	-	627,000 [d]	539,000 [d]
300	-	-	-	-	-	181,000 [e]	306,000 [e]
300	-	-	-	-	-	568,000 [f]	290,000 [f]
300	-	-	-	-	-	211,000 [m]	169,000 [m]
300	-	-	351,000 [r]	440,000 [r]	-	322,000 [s]	-
600	148,000 [n]	-	-	-	-	-	-
600	151,000 [h]	143,000 [h]	-	-	-	-	-
750	-	-	222,000 [o]	277,000 [o]	-	-	-
750	-	-	-	431,000 [p]	-	-	-
750	-	-	276,000 [l]	554,000 [l]	-	-	-
1000	141,000 [g]	119,000 [g]	393,000 [a]	665,000 [a]	-	-	-
1000	-	-	203,000 [b]	537,000 [b]	-	-	-
1000	-	-	-	526,000 [i]	-	-	-
1000	-	-	555,000 [r]	688,000 [r]	-	608,000 [s]	-
1500	-	-	281,000 [c]	781,000 [c]	-	-	-
2000	NC [g]	NC [g]	-	-	-	-	-

-: not evaluated; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; EFD: embryo-fetal development; F: female(s); GD: gestation day; M: male(s); NC: not calculated; PND: postnatal day; PO: oral(ly); Tg: transgenic; TK: toxicokinetic(s)

[a] Report [redacted] and [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown.

[b] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[c] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 13-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 13 are shown.

[d] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown.

[e] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[f] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 3/sex/group/timepoint), 13-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 13 are shown.

[g] Report [redacted]; nonTg rasH2 mice (n = 2/sex/group/timepoint), 1-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 7 are shown. Values at 2000 mg/kg/day were not calculated because plasma concentrations were not determined at predose or 24 hours postdose.

[h] Report [redacted]; nonTg rasH2 mice (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[i] Report [redacted]; female Sprague-Dawley rats (n = 2 or 3/group/timepoint), preliminary EFD study, PO gavage. Mean values from GD 17 are shown.

[j] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 2/group/timepoint), 1-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 7 are shown.

[k] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 2 or 3/group/timepoint), preliminary EFD study, PO gavage. Mean values from GD 20 are shown. The plasma samples at 10 mg/kg/day were not analyzed because the target animals for TK analysis were all non-pregnant at this dose.

[l] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 26-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 26 are shown.

[m] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 4/sex/group/timepoint), 39-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 39 are shown.

[n] Report [redacted]; Tg rasH2 mice (n = 3/sex/group/timepoint), 26-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 176 (Week 26) are shown.

[o] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 (PND 41) are shown.

[p] Report [redacted]; female Sprague-Dawley rats (n = 4/group/timepoint), definitive EFD study, PO gavage. Mean values from GD 17 are shown.

[q] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 5/group/timepoint), definitive EFD study, PO gavage. Mean values from GD 20 are shown.

[r] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), single dose, PO gavage. Mean values from Day 1 are shown.

[s] Report [redacted]; male cynomolgus monkeys (n = 3/group/timepoint), escalating dose study, PO gavage. Mean values from each dose day are shown.

[t] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), definitive juvenile toxicity study, PO gavage. Mean values from Day 42 (PND 69) are shown.

[u] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 2-year carcinogenicity study, PO gavage. Mean values from Day 363 are shown.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

2.6.7.3B Oveporexton を投与後の oveporexton の定常状態における C_{max} の平均値

Test Article: Oveporexton

Dose (mg/kg/day)	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
	M	F	M	F	F	M	F
Oveporexton C_{max} (ng/mL)							
1	-	-	55.9 [u]	207 [u]	-	-	-
2	-	-	221 [t]	389 [t]	-	-	-
3	-	1070 [n]	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	353 [q]	-	-
6	1570 [n]	-	-	-	-	-	-
6	1850 [h]	1930 [h]	-	-	-	-	-
10	-	-	2220 [o]	2510 [o]	-	-	-
10	-	-	-	3020 [i]	682 [j]	-	-
10	-	-	-	3030 [p]	-	-	-
10	-	-	2250 [l]	3430 [l]	-	-	-
10	-	-	1850 [t]	2520 [t]	-	-	-
20	4280 [n]	-	-	-	1500 [q]	-	-
20	4790 [h]	5540 [h]	4080 [b]	4460 [b]	-	-	-
20	-	-	4880 [c]	5680 [c]	-	-	-
20	-	-	2940 [u]	6490 [u]	-	-	-
30	-	7230 [n]	5380 [a]	7180 [a]	1670 [j]	3640 [d]	4910 [d]
30	-	-	-	-	2520 [k]	3820 [e]	3350 [e]
30	-	-	-	-	-	7380 [f]	4270 [f]
30	-	-	-	-	-	3800 [m]	3340 [m]
50	-	-	5450 [t]	6130 [t]	-	-	-
60	7610 [n]	-	-	-	-	-	-
60	10,400 [h]	11,000 [h]	-	-	-	-	-
100	12,400 [g]	13,300 [g]	8550 [a]	11,600 [a]	4600 [j]	18,200 [d]	15,300 [d]
100	-	-	-	8580 [p]	-	-	-
100	-	-	8280 [b]	9010 [b]	4750 [k]	9450 [e]	7400 [e]
100	-	-	8940 [o]	11,900 [o]	4770 [q]	-	-
100	-	-	9090 [c]	12,400 [c]	-	14,200 [f]	6970 [f]
100	-	-	-	9760 [i]	-	-	-

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

2.6.7.3B Oveporexton を投与後の oveporexton の定常状態における C_{max} の平均値（続き）

Test Article: Oveporexton

Dose (mg/kg/day)	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
	M	F	M	F	F	M	F
Oveporexton C_{max} (ng/mL)							
100	-	-	7860 [l]	11,800 [l]	-	5940 [m]	6960 [m]
100	-	-	14,100 [r]	16,700 [r]	-	8640 [s]	-
100	-	-	8500 [u]	13,100 [u]	-	-	-
300	-	12,500 [n]	-	-	-	37,200 [d]	35,300 [d]
300	-	-	-	-	-	15,700 [e]	23,100 [e]
300	-	-	-	-	-	35,100 [f]	21,400 [f]
300	-	-	-	-	-	14,500 [m]	15,500 [m]
300	-	-	21,400 [r]	25,600 [r]	-	19,700 [s]	-
600	23,400 [n]	-	-	-	-	-	-
600	27,400 [h]	27,500 [h]	-	-	-	-	-
750	-	-	17,000 [o]	20,700 [o]	-	-	-
750	-	-	NA	24,900 [p]	-	-	-
750	-	-	17,200 [l]	35,400 [l]	-	-	-
1000	20,500 [g]	19,500 [g]	23,700 [a]	32,500 [a]	-	-	-
1000	-	-	16,000 [b]	32,200 [b]	-	-	-
1000	-	-	-	29,600 [i]	-	-	-
1000	-	-	25,700 [r]	39,900 [r]	-	36,300 [s]	-
1500	-	-	17,900 [c]	42,000 [c]	-	-	-
2000	NC [g]	NC [g]	-	-	-	-	-

-: not evaluated; C_{max}: maximum observed concentration; EFD: embryo-fetal development; F: female(s); GD: gestation day; M: male(s); NC: not calculated; PND: postnatal day; PO: oral(ly); Tg: transgenic; TK: toxicokinetic(s)

[a] Report [redacted] and [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown.

[b] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[c] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 13-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 13 are shown.

[d] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown.

[e] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[f] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 3/sex/group/timepoint), 13-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 13 are shown.

[g] Report [redacted]; nonTg rasH2 mice (n = 2/sex/group/timepoint), 1-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 7 are shown. Values at 2000 mg/kg/day were not calculated because plasma concentrations were not determined at predose or 24 hours postdose.

[h] Report [redacted]; nonTg rasH2 mice (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.
[i] Report [redacted]; female Sprague-Dawley rats (n = 2 or 3/group/timepoint), preliminary EFD study, PO gavage. Mean values from GD 17 are shown.
[j] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 2/group/timepoint), 1-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 7 are shown.
[k] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 2 or 3/group/timepoint), preliminary EFD study, PO gavage. Mean values from GD 20 are shown. The plasma samples at 10 mg/kg/day were not analyzed because the target animals for TK analysis were all non-pregnant at this dose.
[l] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 26-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 26 are shown.
[m] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 4/sex/group/timepoint), 39-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 39 are shown.
[n] Report [redacted]; Tg rasH2 mice (n = 3/sex/group/timepoint), 26-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 176 (Week 26) are shown.
[o] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 (PND 41) are shown.
[p] Report [redacted]; female Sprague-Dawley rats (n = 4/group/timepoint), definitive EFD study, PO gavage. Mean values from GD 17 are shown.
[q] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 5/group/timepoint), definitive EFD study, PO gavage. Mean values from GD 20 are shown.
[r] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), single dose, PO gavage. Mean values from Day 1 are shown.
[s] Report [redacted]; male cynomolgus monkeys (n = 3/group/timepoint), escalating dose study, PO gavage. Mean values from each dose day are shown.
[t] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), definitive juvenile toxicity study, PO gavage. Mean values from Day 42 (PND 69) are shown.
[u] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 2-year carcinogenicity study, PO gavage. Mean values from Day 363 are shown.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

2.6.7.3C Oveporexton を投与後の代謝物 M4 の定常状態における AUC_{24} 及び C_{max} の平均値

Test Article: Oveporexton

Dose (mg/kg/day)	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
	M	F	M	F	F	M	F
	M4 Metabolite AUC_{24} (h*ng/mL)/C_{max} (ng/mL)						
4	-	-	-	-	59.9/4.72 [b]	-	-
10	-	-	21.2/3.10 [a]	30.7/3.04 [a]	-	-	-
20	-	-	-	-	233/30.4 [b]	-	-
100	-	-	257/20.8 [a]	904/66.9 [a]	1720/197 [b]	-	-
750	-	-	792/53.4 [a]	1740/104 [a]	-	-	-

-: not evaluated; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; EFD: embryo-fetal development; F: female(s); GD: gestation day; M: male(s); PO: oral(ly).

[a] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), 26-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Week 26 are shown.

[b] Report [redacted]; female New Zealand White rabbits (n = 5/group/timepoint), definitive EFD study, PO gavage. Mean values from GD 20 are shown.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

2.6.7.3D Oveporexton を投与後の遊離型フッ素の定常状態における AUC の平均値

Test Article: Oveporexton

Dose (mg/kg/day)	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
	M	F	M	F	F	M	F
	Fluoride AUC_{24} (h*ng/mL)						
0	-	-	-	-	-	113.2 [d]	NC [d]
0	-	-	NC [a]	11.1 [a]	-	193.6 [c]	NC [c]
2	-	-	675.5 [g]	88.8 [g]	-	-	-
6	3090.4 [e]	3523.0 [e]	-	-	-	-	-
10	-	-	1285.1 [f]	1209.2 [f]	-	-	-
10	-	-	652.8 [g]	1186.4 [g]	-	-	-
20	4392.4 [e]	3848.2 [e]	1882.0 [a]	1652.2 [a]	-	-	-
30	-	-	-	-	-	2999.4 [d]	3499.3 [d]
50	-	-	3706.8 [g]	3396.8 [g]	-	-	-
60	6563.8 [e]	6116.5 [e]	-	-	-	-	-
100	-	-	3061.5 [f]	3631.2 [f]	-	-	-
100	-	-	5086.9 [a]	4439.4 [a]	-	4724.2 [c]	5524.0 [c]
100	-	-	6422.8 [b]	5929.0 [b]	-	4824.7 [d]	5554.7 [d]
300	-	-	-	-	-	6092.4 [d]	10,173.5 [d]
300	-	-	-	-	-	7434.0 [c]	9360.5 [c]
600	25,213.7 [e]	29,039.3 [e]	-	-	-	-	-
750	-	-	15,985.9 [f]	16,879.7 [f]	-	-	-
1000	-	-	30,953.7 [a]	40,737.7 [a]	-	-	-
1000	-	-	36,778.0 [b]	51,428.0 [b]	-	-	-

AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; F: female(s); M: male(s); NC: not calculated; PND: postnatal day; PO: oral(ly); Tg: transgenic.

[a] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (0 mg/kg/day: n=2/sex/timepoint, 20, 100, and 1000 mg/kg/day: n=3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[b] Report [redacted] and [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 1/sex/group/timepoint, equivalently pooled sample from 2 animals), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown.

[c] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n=1/sex, equivalent pooled sample from 2 animals), 2-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown. NC: Not calculated because the plasma fluoride was detected only at one timepoint (predose).

[d] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown. NC: Not calculated because the plasma fluoride was detected only at predose and at two timepoints.

[e] Report [redacted]; nonTg rasH2 mice (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[f] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 (PND 41) are shown.

[g] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), definitive juvenile toxicity study, PO gavage. Mean values from Day 42 (PND 69) are shown.

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表（続き）

2.6.7.3E Oveporexton を投与後の遊離型フッ素の定常状態における C_{max} の平均値

Test Article: Oveporexton

Dose (mg/kg/day)	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys	
	M	F	M	F	F	M	F
	Fluoride C_{max} (ng/mL)						
0	-	-	-	-	-	54.0 [d]	NC [d]
0	-	-	NC [a]	22.2 [a]	-	72.0 [c]	NC [c]
2	-	-	80.1 [g]	65.6 [g]	-	-	-
6	219.3 [e]	195.2 [e]	-	-	-	-	-
10	-	-	86.8 [f]	92.5 [f]	-	-	-
10	-	-	147.1 [g]	102.7 [g]	-	-	-
20	428.0 [e]	376.0 [e]	116.7 [a]	104.7 [a]	-	-	-
30	-	-	-	-	-	227.5 [d]	268.7 [d]
50	-	-	316.7 [g]	289.3 [g]	-	-	-
60	982.0 [e]	997.3 [e]	-	-	-	-	-
100	-	-	219.6 [f]	329.0 [f]	-	-	-
100	-	-	398.0 [b]	390.0 [b]	-	320.0 [c]	386.0 [c]
100	-	-	417.3 [a]	299.3 [a]	-	358.0 [d]	446.7 [d]
300	-	-	-	-	-	380.0 [c]	548.0 [c]
300	-	-	-	-	-	443.3 [d]	620.0 [d]
600	4600.0 [e]	4813.3 [e]	-	-	-	-	-
750	-	-	966.0 [f]	1202.0 [f]	-	-	-
1000	-	-	1614.0 [b]	2988.0 [b]	-	-	-
1000	-	-	1793.3 [a]	1980.0 [a]	-	-	-

C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); M: male(s); NC: not calculated; PND: postnatal day; PO: oral(ly); Tg: transgenic.

[a] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (0 mg/kg/day: n=2/sex/timepoint, 20, 100, and 1000 mg/kg/day: n=3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[b] Report [redacted] and [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 1/sex/group/timepoint, equivalently pooled sample from 2 animals), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown.

[c] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n=1/sex, equivalent pooled sample from 2 animals), 2-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 are shown. NC: Not calculated because the plasma fluoride was detected only at one timepoint (predose).

[d] Report [redacted]; cynomolgus monkeys (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown. NC: Not calculated because the plasma fluoride was detected only at predose and at two timepoints.

[e] Report [redacted]; nonTg rasH2 mice (n = 3/sex/group/timepoint), 4-week repeat-dose study, PO gavage. Mean values from Day 28 are shown.

[f] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 2/sex/group/timepoint), 2-week repeat dose study, PO gavage. Mean values from Day 14 (PND 41) are shown.

[g] Report [redacted]; Sprague-Dawley rats (n = 3/sex/group/timepoint), definitive juvenile toxicity study, PO gavage. Mean values from Day 42 (PND 69) are shown.

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬）

Test Article: Oveporexton

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities													Report	添付資料番号	Type of Study
		Total (%)	RRT 0.40	RRT 0.55	RRT 0.64	RRT 0.88	RRT 1.04	RRT 1.18	RRT 1.24	RRT 1.25	RRT 1.27	RRT 1.45	RRT 1.49	ENT			
Oveporexton																	
[redacted] a	99.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	4.2.3.1-1	Single-dose, PO, rat
															[redacted]	4.2.3.1-2	Escalating dose, PO, monkey
[redacted] a	99.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	4.2.3.2-1	2-week repeat-dose, PO, rat
															[redacted]	4.2.3.2-5	2-week repeat-dose, PO, monkey
[redacted] b	99.3	0.71	0.08	<0.05	0.10	0.06	<0.05	0.06	0.08	<0.05	0.06	<0.05	0.28	ND	[redacted]	4.2.3.2-2	4-week repeat-dose, PO, rat
															[redacted]	4.2.3.2-6	4-week repeat-dose, PO, monkey
															[redacted]	4.2.3.3.1-1	In vitro Bacterial reversion assay
															[redacted]	4.2.3.3.1-2	In vitro micronucleus assay
															[redacted]	4.2.3.3.2-1	Micronucleus assay, PO, rat
															[redacted]	4.2.3.7.7-1	UV-Vis absorbance, in vitro
															[redacted]	4.2.3.7.7-5	Cytotoxicity Using CYP3A4 Over-Expression in HepG2 Cells

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬）（続き）

Test Article: Oveporexton

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities									Report	添付資料番号	Type of Study
		Total (%)	RRT 0.41	RRT 0.51	RRT 0.90	RRT 0.99	RRT 1.04	RRT 1.11	RRT 1.82	ENT			
Oveporexton													
[redacted] [c]	99.5	0.50	0.20	<0.05	0.15	<0.05	0.07	<0.05	0.08	<0.05	[redacted]	4.2.3.2-3	13-week repeat-dose, PO, rat
											[redacted]	4.2.3.2-7	13-week repeat-dose, PO, monkey
											[redacted]	4.2.3.4.2-2	4-week dose range-finding, PO, mouse
											[redacted]	4.2.3.5.2-1	Preliminary EFD, PO, rat
											[redacted]	4.2.3.5.2-4	Preliminary EFD, PO, rabbit
[redacted] [a]	99.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	4.2.3.4.2-1	1-week dose range-finding, PO, mouse
											[redacted]	4.2.3.5.2-3	Preliminary 1-week dose range-finding, PO, rabbit

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬）（続き）

Test Article: Oveporexton

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities								Report	添付資料番号	Type of Study
		Total (%)	RRT 0.49	RRT 0.51	RRT 0.94	RRT 0.95	RRT 1.04	RRT 1.82	ENT			
Oveporexton												
[redacted]d	99.4	0.61	<0.05	0.14	0.13	-	0.34	<0.05	ND	[redacted]	4.2.3.2-4	26-week repeat-dose, PO, rat
										[redacted]	4.2.3.2-8	39-week repeat-dose, PO, monkey
[redacted]a	99.4	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted],	4.2.3.5.4-1	Single dose, TK, PO, juvenile rat
[redacted]a	99.4	-	-	-	-	-	-	-	-		4.2.3.5.4-2	2-week repeat dose, PO, juvenile rat
[redacted]e	99.7	0.35	-	-	-	0.10	0.25	-	ND	[redacted]	4.2.3.4.2-3	26-week repeat-dose, carcinogenicity, PO, mouse
[redacted]f	99.7	0.34	-	-	0.09	-	0.25	-	ND	[redacted]	4.2.3.4.1-1	2-year repeat dose, carcinogenicity, PO, rat
[redacted]g	99.7	0.34	-	-	0.10	-	0.25	-	ND	[redacted]	4.2.3.5.4-3	Juvenile toxicity, definitive

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬）（続き）

Test Article: Oveporexton

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities									Report	添付資料番号	Type of Study
		Total (%)	RRT 0.42	RRT 0.51	RRT 0.90	RRT 0.99	RRT 1.04	RRT 1.11	RRT 1.82	ENT			
Oveporexton													
[redacted] [i]	99.5	0.51	0.20	<0.05	0.15	<0.05	0.07	<0.05	0.09	<0.05	[redacted]	4.2.3.5.3-1	Pre/Postnatal development, PO, rat
[redacted] [a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	4.2.3.7.7-6	CLF Efflux
[redacted] [a]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	[redacted]	4.2.3.7.7-4	Mitochondrial Toxicity

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬）（続き）

Test Article: Oveporexton

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities													Report	添付資料番号	Type of Study
		Total (%)	RRT 0.42	RRT 0.51	RRT 0.90	RRT 0.91	RRT 0.99	RRT 1.04	RRT 1.11	RRT 1.24	RRT 1.47	RRT 1.81	RRT 1.87	ENT			
Oveporexton																	
[redacted] [h]	99.2	0.77	<0.05	0.28	0.10	0.07	<0.05	0.07	<0.05	0.05	<0.05	0.15	0.05	<0.05	[redacted]	4.2.3.5.1-1	Fertility/ Early Embryo, PO, rat
															[redacted]	4.2.3.5.2-2	EFD, PO, rat
															[redacted]	4.2.3.5.2-5	EFD, PO, rabbit

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（原薬）（続き）

Test Article: Oveporexton

Batch Number	Purity (%)	Specified Impurities													Report	添付資料番号	Type of Study
		Total (%)	RRT 0.42	RRT 0.51	RRT 0.90	RRT 0.92	RRT 0.99	RRT 1.04	RRT 1.11	RRT 1.24	RRT 1.47	RRT 1.82	RRT 1.87	ENT			
Oveporexton																	
[redacted] [j]	99.2	0.76	<0.05	0.28	0.10	0.06	<0.05	0.06	<0.05	0.05	<0.05	0.16	0.05	<0.05	[redacted]	4.2.3.7.7-2	Single dose, IV, TK, rat

-: not reported; CLF: cholyl-lysyl-fluorescein; CYP: cytochrome P450; EFD: embryo-fetal development; ENT: enantiomer; IV: intravenous(ly); ND: not detected; PO: oral(ly); RRT: relative retention time; TK: toxicokinetic(s); UV vis: ultraviolet-visible.

[a] No certificate of analysis.

[b] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted].

[c] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted].

[d] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted].

[e] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted].

[f] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted]

[g] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted]

[h] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted].

[i] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted].

[j] Certificate of Analysis dated [redacted] 20[redacted]

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Test Article: Oveporexton

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dose (mg/kg)	Number and Sex/ Group	Observed Maximum Nonlethal Dose (mg/kg)	Approximate Lethal Dose (mg/kg)	Noteworthy Findings [a]	Report	添付資料番号
Rat/Sprague-Dawley	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	100, 300, 1000	2/sex	1000	>1000	No noteworthy findings.	[redacted]	4.2.3.1-1

Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (h*ng/mL)	
	M	F	M	F
100	14,100	16,700	215,000	232,000
300	21,400	25,600	351,000	440,000
1000	25,700	39,900	555,000	688,000

Monkey/ cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	100, 300, 1000 Doses were administered as escalating doses with 6- or 5-day washout periods between each dose.	3M	1000	>1000	≥300 mg/kg: vomiting. 1000 mg/kg: ↓ FC; ↑ total bilirubin, ↓ potassium, ↓ chloride, ↑ triglycerides.	[redacted]	4.2.3.1-2

Dose (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h*ng/mL)
100	8640	153,000
300	19,700	322,000
1000	36,300	608,000

↓: decreased; ↑: increased; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; FC: food consumption; F: female(s); M: male(s); MC: methylcellulose; PO: oral(ly).

[a] Observed for both sexes, unless specified otherwise.

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

Test Article: Oveporexton

<table>
<tr><th>Species/
Strain</th><th>Method of
Administration
(Vehicle/
Formulation)</th><th>Duration</th><th>Dose
(mg/kg/day)</th><th>Number
and Sex/
Group</th><th>NOAEL
(mg/kg/day)</th><th>Noteworthy Findings [a]</th><th>Report</th><th>添付資料
番号</th></tr>
<tr><td>Rat/
Sprague-
Dawley</td><td>Once daily oral/
0.5% (w/v) MC
solution</td><td>2 weeks</td><td>0, 30, 100,
1000</td><td>4/sex</td><td>1000 (M)
100 (F)</td><td>≥30 mg/kg: ↑ total cholesterol (F) and ↑ triglycerides (F).
≥100 mg/kg: hypertrophy of the centrilobular hepatocytes, and vacuolation in interstitial cells of the ovary.
1000 mg/kg: ↓ BW (M from Day 4), ↓ FC (M from Day 4, F on Day 4), ↑ APTT (M), ↓ hemoglobin (F), ↓ hematocrit (F), ↑ RBC distribution width (F), ↑ reticulocyte (F), ↑ WBC (F), ↑ lymphocyte (F), ↑ monocyte (F), ↑ LUC (F), ↑ fibrinogen (F), ↑ total cholesterol (M), ↑ GGT, ↑ ALT (F), ↑ glucose (F), ↑ calcium (F), ↑ total protein (F), ↓ A/G ratio (F), ↓ heart weight (M), ↑ liver weight, enlarged liver, follicular cell hypertrophy in the thyroid gland, ↑ diffuse vacuolation of the cortex in the adrenal gland, and inflammation of the interstitial gland of the ovary
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose
(mg/kg/day)</th><th colspan="2">C_{max}
(ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{24}
(h*ng/mL)</th></tr>
<tr><th>M</th><th>F</th><th>M</th><th>F</th></tr>
<tr><td colspan="5">Oveporexton (Day 14)</td></tr>
<tr><td>30</td><td>5380</td><td>7180</td><td>59,300</td><td>101,000</td></tr>
<tr><td>100</td><td>8550</td><td>11,600</td><td>117,000</td><td>161,000</td></tr>
<tr><td>1000</td><td>23,700</td><td>32,500</td><td>393,000</td><td>665,000</td></tr>
<tr><td colspan="5">Fluoride (Day 14) [b]</td></tr>
<tr><td>100</td><td>398.0</td><td>390.0</td><td>6422.8</td><td>5929.0</td></tr>
<tr><td>1000</td><td>1614.0</td><td>2988.0</td><td>36,778.0</td><td>51,428.0</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted],</td><td>4.2.3.2-1</td></tr>
</table>

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

Test Article: Oveporexton

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Duration	Dose (mg/kg/day)	Number and Sex/ Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings [a]	Report	添付資料番号
Monkey/ cynomolgus	PO/ 0.5% (w/v) MC solution	2 weeks	0, 30, 100, 300	2/sex	300	100 mg/kg/day: ↑ liver weight (M), and minimal hypertrophy of hepatocytes (M) 300 mg/kg/day: vomiting (1F), ↑ WBC, ↑ neutrophil, ↑ monocyte (M), ↑ triglycerides (M), enlarged liver (M), ↑ liver weight, and minimal hypertrophy of hepatocytes	[redacted]	4.2.3.2-5

Dose (mg/kg/day)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{24} (h*ng/mL)	
	M	F	M	F
Oveporexton (Day 14)				
30	3640	4910	27,800	43,600
100	18,200	15,300	262,000	187,000
300	37,200	35,300	627,000	539,000
Fluoride (Day 14)				
0	72.0	NC [c]	193.6	NC [c]
100	320.0	386.0	4724.2	5524.0
300	380.0	548.0	7434.0	9360.5

↑: increased; ↓: decreased; A/G: albumin/globulin; ALT: alanine aminotransferase; APTT: activated partial thromboplastin time; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BQL: below the quantitation limit; BW: body weight; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); FC: food consumption; GGT: gamma glutamyltransferase; LUC: large unstained cell; M: male(s); MC: methylcellulose; NC: not calculated; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PO: oral(ly); RBC: red blood cell; WBC: white blood cell; w/v: weight per volume.

[a] Observed for both sexes, unless specified otherwise.

[b] Plasma fluoride was BQL in the vehicle control group at all timepoints with the exception of predose in males (67.8 ng/mL).

[c] Not calculated because plasma fluoride was detected only at one timepoint (predose).

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（ラット 4 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Duration of Dosing:	4 weeks	添付資料番号	4.2.3.2-2
Initial Age:	6 weeks of age	Duration of Postdose:	NA	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once Daily oral				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	Determination of fluoride levels in plasma and hepatic drug-metabolizing enzyme activities				
Study Endpoint:	NOAEL: 1000 mg/kg/day				

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1000	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Toxicokinetics (n = 1/sex/timepoint [vehicle control]; n = 3/sex/timepoint [oveporexton dosed groups])								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	47,200	55,900	169,000	174,000	429,000	478,000
Day 28	NA	NA	48,100	60,600	112,000	136,000	203,000	537,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	3350	4050	11,700	11,200	21,800	21,900
Day 28	NA	NA	4080	4460	8280	9010	16,000	32,200
Noteworthy Findings								
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%) [a]								
Day 4	238 g	-	-	-	-	-	-5*	-
Day 7	266 g	-	-	-	-	-	-6*	-
Food Consumption (%) [a]								
Day 4	25 g	16 g	-	-	-	-	-24*	-25*
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（ラット 4 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1000	
Hematology [b]								
Basophil (10^2/μL)	-	0.1	-	-	-	-	-	+200§
Hematocrit (%)	-	42.4	-	-	-	-	-	-6*
Hemoglobin (g/dL)	-	14.8	-	-	-	-	-	-8*
Large unstained cell (10^2/μL)	-	0.7	-	-	-	-	-	+71§
Lymphocyte (10^2/μL)	-	59.7	-	-	-	-	-	+50§
MCHC (g/dL)	-	34.8	-	-	-	-	-	-3*
Monocyte (10^2/μL)	1.3	-	-	-	-	-	+69*	-
Neutrophil (10^2/μL)	11.9	7.3	-	-	-	-	+44*	+53*
RDW (%)	-	10.9	-	-	-	-	-	+13§
Red blood cell (10^4/μL)	-	776	-	-	-	-	-	-6*
Reticulocyte (10^9/L)	-	172.0	-	-	-	-	-	+39§
White blood cell (10^2/μL)	80.9	70.1	-	-	-	-	+31*	+50§
Coagulation [b]								
APTT (sec)	14.7	-	-	-	-	-	+31*	-
Prothrombin time (sec)	12.4	-	-	-	-	-	+24§	-
Clinical Chemistry [b]								
Alanine aminotransferase (IU/L)	-	30	-	-	-	-	-	+153§
Calcium (mg/dL)	-	10.3	-	-	-	-	-	+6*
Gamma glutamyltransferase (IU/L)	0	0	-	-	-	-	5§ [c]	15§ [c]
Total cholesterol (mg/dL)	78	73	-	-	-	+37*	+42*	+115*
Total protein (g/dL)	6.1	6.3	-	-	-	-	+8*	+8*
Triglycerides (mg/dL)	-	23	-	-	-	-	-	+61*
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%) [b]								
Liver								
Absolute (g)	10.84	5.85	+8	+17§	+26§	+32§	+69§	+122§
Relative-to-body (g/100 g)	2.82	2.72	+4	+11§	+20§	+32§	+78§	+128§
Relative-to-brain (%)	519.511	304.921	+7	+21§	+26*	+35§	+75*	+136§

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（ラット 4 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1000	
Macroscopic Observations (No. of animals with finding)								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Liver								
Large	0	0	0	0	5	5	10	10
Microscopic Observations (No. of animals with finding)								
Number Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal gland								
Vacuolation, cortex, increased, diffuse								
Minimal	0	0	0	0	1	0	5	3
Incisor								
Degeneration, ameloblast								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	1
Liver								
Hypertrophy, centrilobular hepatocyte								
Minimal	0	0	0	0	7	5	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	10	10
Ovary								
Vacuolation, interstitial cell								
Minimal	NA	0	NA	0	NA	1	NA	10
Thyroid gland								
Hypertrophy, follicular cell								
Minimal	0	0	0	0	1	1	5	2
Additional Examinations								
Plasma Fluoride Levels [d]								
Day 28 AUC_{24}								
(h*ng/mL)	NC	11.1	1882.0	1652.2	5086.9	4439.4	30,953.7	40,737.7
(h*µmol/L)	NC	0.6	99.0	86.9	267.7	233.7	1629.1	2144.1
Day 28 C_{max}								
(ng/mL)	NC	22.2	116.7	104.7	417.3	299.3	1793.3	1980.0
(µmol/L)	NC	1.2	6.1	5.5	22.0	15.8	94.4	104.2

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（ラット 4 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1000	
Hepatic Drug-Metabolizing Enzyme Activates [b]								
APDM (nmol/P/T)	4.63	2.11	+3	+27§	+76§	+142§	+154§	+234§
EROD (pmol/P/T)	178	311	+58	+29§	+106*	+48§	+133*	+72§
UDPGT (nmol/P/T)	18.1	11.4	+33	+25	+59*	+76§	+176*	+293§

Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$; Shirley-Williams test (two-side): § $p \leq 0.05$.

-: no noteworthy findings; APDM: aminopyrine N-demethylase; APTT: activated partial thromboplastin time; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; EROD: 7-ethoxyresorufin O-deethylase; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; NA: not applicable; nmol/P/T: nmol/mg protein/min; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; pmol/P/T: pmol/mg protein/min; RDW: red blood cell distribution width; UDPGT: p-Nitrophenol uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; w/v: weight per volume.

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

[b] At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

[c] The percent change for gamma glutamyltransferase was not calculated because the mean control value was 0 U/L; group means are shown.

[d] n = 2/sex/timepoint at 0 mg/kg/day and n = 3/sex/group/timepoint at 20, 100, and 1000 mg/kg/day.

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（ラット 13 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Duration of Dosing:	13 weeks	添付資料番号	4.2.3.2-3
Initial Age:	6 weeks of age	Duration of Postdose:	4 weeks	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	NA				
Study Endpoint:	NOAEL: 100 mg/kg/day				

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a Recovery Period of 4-Week							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1500	
Number of Animals (Main and Recovery)	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
Number of Animals (Recovery)	M: 5	F: 5	NA	NA	NA	NA	M: 5	F: 5
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Toxicokinetics (n = 1/sex/timepoint [control], n = 3/sex/timepoint [oeveporexton-dosed groups])								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	47,300	56,600	160,000	188,000	565,000	696,000
Week 13	NA	NA	58,800	75,400	128,000	164,000	281,000	781,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	3220	4390	11,000	12,800	26,200	36,000
Week 13	NA	NA	4880	5680	9090	12,400	17,900	42,000
Noteworthy Findings								
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	1 [a]
Body Weight (%) [b]								
Day 4	227 g	-	-	-	-	-	-8*	-
Day 7	253 g	-	-	-	-	-	-8*	-
Day 10	274 g	-	-	-	-	-	-7*	-
Day 14	301 g	-	-	-	-	-	-7*	-
Day 63	471 g	-	-	-	-	-	-7*	-
Day 91	513 g	-	-	-	-	-	-9*	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（ラット 13 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a Recovery Period of 4-Week							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1500	
Food Consumption (%) [b,d]								
Day 4	23 g	15 g	-	-	-	-	-35§	-33*
Day 7	25 g	16 g	-	-	-	-	-12*	-13*
Day 10	26 g	16 g	-	-	-	-	-15*	-19*
Day 14	26 g	17 g	-	-	-	-	-8*	-12*
Clinical Observations (No. of animals with findings)								
Fracture of the incisors	0	0	0	0	0	0	8	2
Whitening of the incisors	0	0	0	0	0	0	15	14
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology [b,c]								
Hematocrit (%)	45.6	42.5	-	-	-	-	-5*	-5§
Hemoglobin (g/dL)	15.8	14.9	-	-	-	-	-7*	-8§
MCH (pg)	-	19.2	-	-	-	-	-	-7*
MCHC (g/dL)	34.7	35.1	-	-	-	-	-2*	-3*
MCV (fL)	-	54.6	-	-	-	-	-	-4*
Monocyte (10^2/μL)	-	1.6	-	-	-	-	-	+69*
Platelet (10^4/μL)	108.2	-	-	-	-	-	+13§	-
RBC (10^4/μL)	869	-	-5*	-	-6*	-	-6*	-
RDW (%)	12.7	11.7	-	-	-	-	+12*	+21§
Reticulocyte (10^9/L)	158.8	164.6	-	-	-	-	+30*	+34*
WBC (10^2/μL)	-	70.5	-	-	-	-	-	+36*
Coagulation [b,c]								
Fibrinogen (mg/dL)	282	209	-	-	-	+24§	+10*	+31§
Prothrombin time (sec)	-	13.3	-	-	-	-7*	-	-15*
Clinical Chemistry [b,c]								
A/G ratio	-	1.3	-	-	-	-15*	-	-23*
Albumin (g/dL)	3.3	-	-	-	-	-	+12*	-
ALP (IU/L)	339	138	-	-	-20*	-	-15*	+25*
ALT (IU/L)	33	-	-	-	-	-	+55§	-
BUN (mg/dL)	-	19	-	-	-	-	-	+58§

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（ラット 13 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a Recovery Period of 4-Week							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1500	
Calcium (mg/dL)	10.4	10.4	+3*	+5*	+4*	+6*	+8*	+6*
Chloride (mmol/L)	108	109	-1*	-2*	-2*	-2*	-2*	-4*
GGT (IU/L) [e]	0	0	-	-	-	1§ [d]	15§ [d]	29§ [d]
GLDH (IU/L)	12	-	-	-	-33§	-	-42§	-
Glucose (mg/dL)	129	125	-	-13*	-	-8*	-14*	-20*
Phosphorus (mg/dL)	5.8	4.6	-	-	+14*	-	+10*	+41*
Total Cholesterol (mg/dL)	69	73	-	+26*	+32§	+73*	+101§	174*
Total protein (g/dL)	6.3	6.7	-	-	+5*	+6§	+16*	+7§
Urinalysis [b,c]								
Urine volume (mL/24 h)	-	10.7	-	-	-	-	-	+122§
Water intake (mL/24 h)	-	31	-	-	-	-	-	+23*
Organ Weights (%) [b,c]								
Adrenal gland								
Absolute (mg)	-	58	-	-	-	-	-	+22*
Relative-to-body (mg/100 g)	-	23	-	-	-	-	-	+22§
Relative-to-brain (%)	-	3.024	-	-	-	-	-	+28*
Kidney								
Absolute (g)	-	1.69	-	-	-	+9*	-	+14*
Relative-to-body (g/100 g)	-	0.66	-	-	-	+8§	-	+17§
Relative-to-brain (%)	-	87.880	-	-	-	+12*	-	+20*
Liver								
Absolute (g)	11.41	6.29	+14*	+15§	+22*	+45§	+85*	+175§
Relative-to-body (g/100 g)	2.36	2.46	+10*	+11§	+23*	+43§	+108*	+180§
Relative-to-brain (%)	520.737	327.885	+17*	+13*	+22*	+48§	+91*	+189§
Pituitary gland								
Absolute (mg)	-	16.0	-	-	-	-	-	-27*
Relative-to-body (mg/100 g)	-	6.3	-	-	-	-	-	-25*
Relative-to-brain (%)	-	0.834	-	-	-	-	-	-23*

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（ラット 13 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a Recovery Period of 4-Week							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1500	
Testis								
Absolute (g)	3.54	NA	-	NA	-	NA	+8*	NA
Relative-to-body (g/100 g)	0.73	NA	-	NA	-	NA	+22*	NA
Relative-to-brain (%)	161.648	NA	-	NA	-	NA	+11*	NA
Macroscopic Observations (No. of animals with finding)								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Incisor								
Fracture	0	0	0	0	0	0	5	1
Whitening	0	0	0	0	0	0	10	10
Kidney								
Focus, white	0	0	0	0	0	0	0	1
Liver								
Large	0	0	0	0	1	8	10	10
Microscopic Observations (No. of animals with finding)								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Adrenal gland								
Vacuolation, cortex, increased, diffuse								
Minimal	0	0	0	0	1	0	6	3
Duodenum								
Erosion								
Minimal	0	0	NE	0	NE	0	0	3
Incisor								
Degradation, ameloblast								
Minimal	0	0	0	0	0	0	4	1
Mild	0	0	0	0	0	0	6	9
Kidney								
Dilatation, distal tubule								
Minimal	0	0	NE	0	NE	0	0	3

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（ラット 13 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a Recovery Period of 4-Week							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1500	
Dilatation, proximal tubule								
Minimal	0	0	NE	0	NE	0	0	5
Mild	0	0	NE	0	NE	0	0	3
Liver								
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular								
Minimal	0	0	0	0	5	7	0	0
Mild	0	0	0	0	0	0	10	6
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	4
Ovary								
Vacuolation, interstitial cell								
Minimal	NA	0	NA	0	NA	5	NA	0
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	10
Thyroid gland								
Hypertrophy, follicular cell								
Minimal	0	0	0	0	3	2	8	6
Postdose Evaluations								
Number examined	5	5	NA	NA	NA	NA	5	4
Body Weight (%) [b,f]	568 g	305 g	NA	NA	NA	NA	-11	-8
Food Consumption (%) [b,d]								
Day 7 of recovery	-	18 g	NA	NA	NA	NA	-	+28$
Clinical Observations (Incidence at End of Recovery Period)								
Fracture of the incisors	-	-	NA	NA	NA	NA	1	0
Whitening of the incisors	-	-	NA	NA	NA	NA	5	4
Hematology	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Coagulation	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Clinical Chemistry	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
Urinalysis	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（ラット 13 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a Recovery Period of 4-Week							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		20		100		1500	
Organ Weights [b,f]								
Liver								
Absolute (g)	-	7.50	NA	NA	NA	NA	-	+21$
Relative-to-body (g/100 g)	-	2.55	NA	NA	NA	NA	-	+34††
Relative-to-brain (%)	-	383.366	NA	NA	NA	NA	-	+21†
Macroscopic Observations (No. of animals with finding)								
Incisor								
Fracture	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Whitening	0	0	NA	NA	NA	NA	5	4
Microscopic Observations (No. of animals with finding)								
Incisor								
Degeneration, ameloblast								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	4	4
Liver								
Multinucleated hepatocyte								
Minimal	0	0	NA	NA	NA	NA	4	1
Ovary								
Vacuolation, interstitial cell								
Minimal	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	2

Williams test (two-side): * p≤0.05; Shirley-Williams test (two-side): § p≤0.05; Aspin-Welch test (two-side): $ p≤0.05; T-test (two-side): † p≤0.05; †† p≤0.01.

-: no noteworthy findings; A/G: albumin/globulin; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BUN: blood urea nitrogen; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); GGT: gamma glutamyltransferase; GLDH: glutamate dehydrogenase; GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV: mean corpuscular volume; NA: not applicable; NE: not examined; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; RBC: red blood cell; RDW: RBC distribution width; WBC: white blood cell; w/v: weight per volume.

[a] One female at 1500 mg/kg/day was euthanized as moribund at predose on Day 10 of dosing. Plasma oveporexton concentration in this animal was 61,300 ng/mL just before euthanasia, which was higher than the mean C_{max} in females on Day 1 at this dose level, even though the plasma sample for this animal was collected approximately 24 hours after the 9th dose. The body weight of this animal decreased gradually from Day 4 to Day 10 and decreased spontaneous movement, bradypnea, hypothermia, and emaciation were observed just before moribund euthanasia. Oveporexton-related macroscopic findings in this animal included undernourishment, small size of the mesenteric lymph node, spleen, and thymus, and multiple dark red foci in the glandular stomach. Microscopically, minimal single cell necrosis and mild regeneration of the collecting ducts of the kidney were observed. In addition, various microscopic findings considered to be secondary to the animal's poor condition and/or stress were observed in the hematolymphoid (decreased cellularity of hematopoietic cells and/or lymphocytes), digestive (multiple erosions in the glandular stomach and acinus atrophy of the submandibular gland), female reproductive

(increased number of atretic follicles in the ovary and atrophy of the uterus and vagina), endocrine and integument systems (decreased diffuse vacuolation in the adrenal gland and atrophy of the adipocytes in the subcutaneous tissue). Relating to the deterioration in condition and pathological findings, abnormal changes in hematology and blood chemistry such as decreased leukocyte parameters, increased renal parameters, and electrolyte imbalance were observed. However, the cause of moribundity was unclear.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

[c] At the end of the dosing period.

[d] N=3 for evaluation.

[e] The percent change for GGT was not calculated because the mean control value was 0 IU/L; group means are shown.

[f] At the end of the recovery period.

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（ラット 26 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Duration of Dosing:	26 weeks	添付資料番号	4.2.3.2-4
Initial Age:	6 weeks of age	Duration of Postdose:	13 weeks	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (males), 20[redacted] (females)	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	NA				
Study Endpoint:	NOAEL: 100 mg/kg/day				

Report Title:	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a 13-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		750	
Number of Animals (Main and Recovery)	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Number of Animals (Recovery)	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5	M: 5	F: 5
Number of Animals (Toxicokinetics) [a]	M: 2	F: 2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4
Toxicokinetics (n = 1/sex/timepoint [control], n = 3/sex/timepoint [Oveporexton-dosed groups])								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	12,200	20,100	142,000	142,000	406,000	422,000
Week 26	NA	NA	25,100	44,300	115,000	168,000	276,000	554,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	963	1870	9510	10,300	20,400	23,000
Week 26	NA	NA	2250	3430	7860	11,800	17,200	35,400
M4 AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Week 26	NA	NA	21.2	30.7	257	904	792	1740
M4 C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Week 26	NA	NA	3.10	3.04	20.8	66.9	53.4	104

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（ラット 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a 13-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		750	
Noteworthy Findings								
Number Died or Euthanized Moribund	1[b]	0	0	0	1[c]	0	1 [d]	0
Body Weight (%) [e]								
Day 4	222 g	173 g	-	-	-	-	-4*	-
Day 11	279 g	197 g	-	-	-4*	-	-5*	-
Day 25	373 g	232 g	-	-	-5§	-	-6§	-
Day 28	385 g	237 g	-	-	-5*	-	-7*	-
Day 70	509 g	284 g	-	-	-	-	-7*	-6*
Day 161	628 g	335 g	-	-	-	-6*	-11§	-14*
Day 182	642 g	341 g	-	-	-	-6§	-11*	-14§
Food Consumption (%)[e]								
Day 4	23 g	16 g	-	-	-	-13*	-17*	-25*
Day 11	25 g	17 g	-	-	-4§	-6*	-8§	-6*
Day 25	27 g	18 g	-	-	-7*	-6*	-7*	-11*
Day 98	30 g	19 g	-	-	-10*	-11§	-10*	-16§
Day 182	28 g	17 g	-	-	-	-	-	-12*
Clinical Observations (No. of animals with finding)								
Fracture of the incisors	-	-	-	-	-	-	19	20
Whitening of the incisors	-	-	-	-	-	-	19	20
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 183) [e]								
Hematocrit (%)	-	41.4	-	-	-	-3*	-	-7*
Hemoglobin (g/dL)	14.9	14.0	-	-	-	-4*	-3*	-10*
MCH (pg)	-	18.8	-	-	-	-2*	-	-9*
MCHC (g/dL)	-	33.8	-	-	-	-	-	-2*
MCV (fL)	-	55.6	-	-	-	-	-	-6*
RDW (%)	-	11.7	-	-	-	+4§	-	+10§
WBC ($10^2/\mu L$)	-	43.7	-	-	-	-	-	+34§

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（ラット 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a 13-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		750	
Coagulation (Day 183) [e]								
Fibrinogen (mg/dL)	337	197	-	-	-	+16§	+10*	+57§
APTT (sec)	15.8	-	-	-	-	-	+23*	-
Prothrombin time (sec)	13.4	12.3	-	-	-	-	+13§	-13*
Clinical Chemistry (Day 183) [e]								
Albumin (g/dL)	3.2	-	-	-	+9*	-	+13*	-
ALP (IU/L)	240	-	-	-	-	-	-18§	-
AST (IU/L)	60	-	-	-	-	-	-20*	-
BUN (mg/dL)	13	17	-	-	-	-	+31§	+88§
Calcium (mg/dL)	10.6	10.8	-	-	+5*	+5*	+6*	+6*
Chloride (mmol/L)	-	107	-	-	-	-2*	-	-3*
Creatinine (mg/dL)	-	0.35	-	-	-	-	-	+14*
GGT (IU/L)	0	0	-	-	-	+100§	8§ [f]	+1200§
Glucose (mg/dL)	136	121	-	-	-	-10*	-11*	-18*
Potassium (mmol/L)	3.7	-	-	-	-	-	+3*	-
Phosphorus (mg/dL)	5.0	3.7	-	+16*	+14*	+24*	+14*	+38*
Total bilirubin (mg/dL)	0.1	0.1	-	-	-	0.1§ [f]	0.0§ [f]	0.0§ [f]
Total Cholesterol (mg/dL)	76	97	-	-	+37§	+41§	+50§	+107§
Total protein (g/dL)	6.6	7.2	-	-	+5*	+7*	+14*	+17*
Triglycerides (mg/dL)	-	93	-	-41*	-	-38*	-	-58*
Urinalysis								
Urine volume (mL/24 h)	-	11.3	-	-	-	-	-	+59*
Organ Weights (%) [e]								
Liver								
Absolute (g)	14.52	7.82	-	-	+13	+28*	+40*	+96*
Relative-to-body weight (g/100 g)	2.35	2.38	-	-	+17§	+40§	+61§	+143§
Relative-to-brain weight (%)	648.679	382.127	-	-	+13*	+30§	+44*	+106§

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（ラット 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a 13-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		750	
Ovary								
Absolute (g)	NA	59.5	NA	-	NA	-	NA	+23*
Relative-to-body weight (g/100 g)	NA	18.1	NA	-	NA	-	NA	+52*
Relative-to-brain weight (%)	NA	2.896	NA	-	NA	-	NA	+30*
Macroscopic Observations (No. of animals with finding)								
Number examined	14	15	15	15	14	15	14	15
Incisor								
Fracture	0	0	0	0	0	0	14	15
Whitening	0	0	0	0	0	0	14	15
Liver								
Large	0	0	0	0	0	3	4	14
Microscopic Observations (No. of animals with finding)								
Number examined	14	15	15	15	14	15	14	15
Adrenal gland								
Vacuolation, cortex, increased, diffuse								
Minimal	0	0	0	0	4	4	6	5
Duodenum								
Erosion								
Minimal	0	0	NE	0	NE	0	0	3
Incisor (lower jaw)								
Degeneration, ameloblast								
Minimal	0	0	0	0	0	0	10	4
Mild	0	0	0	0	0	0	0	11
Kidney								
Dilatation, proximal/distal tubule								
Minimal	0	0	NE	0	NE	0	0	3
Mild	0	0	NE	0	NE	0	0	1

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（ラット 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a 13-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		750	
Liver								
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular								
Minimal	0	0	0	0	9	13	0	0
Mild	0	0	0	0	0	1	10	10
Moderate	0	0	0	0	0	0	4	5
Stomach								
Dilatation, glands								
Minimal	2	1	0	0	2	1	3	5
Ovary								
Vacuolation, interstitial cell								
Minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	6
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	5
Pancreas								
Vacuolation, acinar cell								
Minimal	0	0	NE	0	NE	0	0	10
Thyroid gland								
Hypertrophy, follicular cell								
Minimal	0	0	0	0	7	3	14	9
Postdose Evaluations								
Number Examined	5	5	5	5	5	5	5	5
Body Weight (%) [g]								
Day 91 of recovery period	722 g	366 g	5.5	16.9	-6.2	-3.8	-11.1	-5.7
Food Consumption (%) [e]								
Day 7 of recovery period	-	17 g	-	-	-	-	-	+29*
Day 91 of recovery period	-	18 g	-	-	-	-	-	-6

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験（ラット 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty-Six-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Rats with a 13-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		10		100		750	
Clinical Observations (Number of animals with findings on Day 91 of recovery period)								
Fracture of the incisors	0	0	0	0	0	0	0	0
Whitening of the incisors	0	0	0	0	0	0	0	0
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-

Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$; Shirley-Williams test (two-side): § $p \leq 0.05$.

-: no noteworthy findings; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; APTT: activated partial thromboplastin time; AST: aspartate aminotransferase; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BUN: blood urea nitrogen; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); GGT: gamma glutamyltransferase; GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV: mean corpuscular volume; NA: not applicable; NE: not examined; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; RBC: red blood cell; RDW: RBC distribution width; WBC: white blood cell; w/v: weight per volume.

[a] Includes 1 animal/sex/group used as spare animals; however, they were not used for blood collection and were euthanized after collection of the last toxicokinetic sample collection.

[b] The vehicle control group male was found dead on Day 143. In the anatomic pathology, a few minimal findings were observed, but the cause of death was unclear.

[c] The male was euthanized in a moribund condition on Day 64. This animal exhibited paralysis of the hindlimb from Day 56, decreased spontaneous movement from Day 63, and bradypnea on the day of necropsy. The cause of the condition was judged to be a malignant lymphoma. The death was considered incidental and not oveporexton-related because it was not dose related and a malignant lymphoma is a background lesion that can occur in young Sprague-Dawley rats (Ikezaki S, Takagi M, and Tamura K. Natural occurrence of neoplastic lesions in young Sprague-Dawley rats, J Toxicol Pathol. 2011; 24: 37-40).

[d] The male was found dead on Day 106 of dosing following an intubation error. This animal exhibited whitening and fracture of the incisors from Day 78 of dosing. In the postmortem anatomic pathology evaluation, lesions due to the intubation error were observed in the esophagus and intrathoracic tissues as well as findings related to the deterioration of the animal.

[e] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

[f] The percent change from the mean control was not calculated, because the values in the vehicle control group and test article groups included zero; group means are shown.

[g] At the end of the recovery period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（サル 4 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	Duration of Dosing:	4 weeks	添付資料番号	4.2.3.2-6
Initial Age:	3 to 5 years of age	Duration of Postdose:	NA	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	M: [redacted] 20[redacted]; F: [redacted] 20[redacted]	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	Determination of fluoride levels in plasma and hepatic drug-metabolizing enzyme activities				
Study Endpoint:	NOAEL: 300 mg/kg/day				

Report Title	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Monkeys							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toxicokinetics (n = 1/sex/timepoint [control], n = 3/sex/group/timepoint [Oveporexton-dosed groups])								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	59,100	37,700	139,000	117,000	317,000	313,000
Day 28	NA	NA	34,900	29,000	112,000	86,800	181,000	306,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	4170	2960	8880	7700	18,900	21,400
Day 28	NA	NA	3820	3350	9450	7400	15,700	23,100
Noteworthy Findings								
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Temperature	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology [a]	-	-	-	-	-	-	-	-
White blood cell ($10^2/\mu L$)	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutrophil ($10^2/\mu L$)	-	-	-	-	-	-	-	-
Basophil ($10^2/\mu L$)	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（サル 4 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report title	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Monkeys							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Clinical Chemistry [b]								
Triglycerides (mg/dL)								
Week 1	34	23	+44	-	-	-	+88	+187
Week 4	33	19	+73	+326	+115	+158	+206	+121§
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations (No. of animals with finding)								
Liver								
Hypertrophy, centrilobular hepatocyte								
Minimal	0	0	0	0	2	0	3	1
Additional Examinations								
Plasma Fluoride Levels [c]								
Day 28 AUC_{24}								
(h*ng/mL)	113.2	NC	2999.4	3499.3	4824.7	5554.7	6092.4	10,173.5
(h*µmol/L)	6.0	NC	157.8	184.2	253.9	292.3	320.6	535.4
Day 28 C_{max}								
(ng/mL)	54.0	NC	227.5	268.7	358.0	446.7	443.3	620.0
(µmol/L)	2.8	NC	12.0	14.1	18.8	23.5	23.3	32.6
Hepatic Drug-Metabolizing Enzyme Activity [b,d]								
APDM (nmol/min/mg protein)	18.2	18.7	-	-	-	+57*	+59*	+61*
EROD (nmol/min/mg protein)	0.244	-	+100	-	+136	-	+110	-
UDPGT (nmol/min/mg protein)	88.3	85.9	-	+25*	-	+30*	+35*	+20*

Shirley-Williams test (two-side): § $p \leq 0.05$; Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$.

-: no noteworthy findings; APDM: aminopyrine N-demethylase; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; EROD: 7-ethoxyresorufin O-deethylase; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NC: not calculated; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; UDPGT: p-Nitrophenol uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; w/v: weight per volume.

[a] On Week 4. For white blood cell, neutrophil, and basophil, an increase was observed in 1 male at 300 mg/kg/day; however, group mean was not affected and statistical significance was not determined.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

[c] n = 3/sex/timepoint.

[d] At the end of the dosing period.

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7E 反復投与毒性試験（サル 13 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	Duration of Dosing:	13 weeks	添付資料番号	4.2.3.2-7
Initial Age:	3 years of age	Duration of Postdose:	NA	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (males) 20[redacted] (females)	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	NA				
Study Endpoint:	NOAEL: 300 mg/kg/day				

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Monkeys							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toxicokinetics (n = 1/sex/timepoint [control], n = 3/sex/timepoint [Oveporexton-dosed groups])								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	61,100	48,700	190,000	113,000	303,000	272,000
Day 91	NA	NA	85,300	32,000	201,000	52,900	568,000	290,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	4320	3940	12,500	7330	17,400	17,400
Day 91	NA	NA	7380	4270	14,200	6970	35,100	21,400
Noteworthy Findings								
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	- [a]
Body Temperature	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Vomiting	-	-	-	-	-	-	2 [b]	2 [b]
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7E 反復投与毒性試験（サル 13 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirteen-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Monkeys							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Clinical Chemistry (%) [c]								
Triglycerides (mg/dL)								
Week 1	29	-	+41	-	+66	-	+17	-
Week 8	30	38	+90	-	+247*	+18	+193*	+18
Week 13	21	36	+129	-	+190	+31	+138	+61
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations (No. of animals with finding)								
Liver								
Hypertrophy, hepatocytes								
Minimal	0	0	0	0	1	0	3	1

Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$.

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; w/v weight per volume.

[a] Decreased food consumption was observed in 1 female at 300 mg/kg/day in Weeks 1 and 6 of dosing; however, it was considered to be non-adverse because the change was transient and not associated with body weight changes.

[b] Low frequency of finding (once to three times per animal).

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験（サル 39 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Monkey/cynomolgus	Duration of Dosing:	39 weeks	添付資料番号	4.2.3.2-8
Initial Age:	3 years of age	Duration of Postdose:	NA	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (males) 20[redacted] (females)	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	NA				
Study Endpoint:	NOAEL: 300 mg/kg/day				

Report Title:	Thirty-nine-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Monkeys							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Number of Animals	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
Toxicokinetics (n = 1/sex/timepoint [vehicle control], n = 4/sex/timepoint [oveporexton-dosed groups])								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	62,400	38,800	131,000	113,000	313,000	337,000
Day 273	NA	NA	42,100	30,600	61,700	64,100	211,000	169,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	4860	3900	9550	8150	18,800	19,700
Day 273	NA	NA	3800	3340	5940	6960	14,500	15,500
Noteworthy Findings								
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-[a]
Body Temperature	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations (No. of animals with finding)								
Vomiting	0	0	0	0	0	0	2[b]	2[b]
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 反復投与毒性試験（続き）

2.6.7.7F 反復投与毒性試験（サル 39 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Thirty-nine-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in Monkeys							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		30		100		300	
Clinical Chemistry (%) [c]								
Triglycerides (mg/dL)								
Week 13	47	-	+ 66	-	-	-	+57	-
Week 27	64	-	+61	-	-	-	+27	-
Week 39	54	-	+54	-	-	-	+26	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations								
Liver								
Hypertrophy, hepatocytes								
Minimal	0	0	0	0	0	0	2	0

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; w/v weight per volume.

[a] Non-adverse low food consumption values (0 g to 46 g) were noted in 1 female (animal No. 4102) at 300 mg/kg/day on Days 2, 3, and 4.

[b] Low frequency of finding

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8A 変異原性試験（AMES 試験）

Test Article: Oveporexton

Test for Induction of:	Reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays:	1	添付資料番号	4.2.3.3.1-1
Strains:	*S typhimurium*: TA98, TA100, TA1535, and TA1537 *E coli*: WP2 *uvrA*	No. of Replicate Cultures:	2	Report:	[redacted]
Metabolizing System:	Rat liver S9	No. of Cells Analyzed/Culture:	NA	GLP:	Yes
Vehicles:	For Test Article: DMSO			Date of Treatment:	DRF: [redacted] 20[redacted]; Main: [redacted] 20[redacted]
	For Positive Controls: DMSO, except water for injection for sodium azide				
Treatment:	Preincubation for 20 minutes at 37°C followed by incubation for 48 hours at 37°C				
Cytotoxic Effects:	None				
Genotoxic Effects:	None				

Report Title:	Bacterial Reversion Assay of Oveporexton						
			Number of Revertants (number of colonies/plate)				
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
Without Activation	Oveporexton	0	22	116	10	8	31
		93.8	20	109	12	6	29
		188	16	111	12	10	22
		375	15	96	10	6	20
		750	18	89	6	5	24
		1500	17 [a]	89 [a]	7 [a]	5 [a]	23 [a]
	Furylfuramide	0.01	NA	548	NA	NA	170
		0.1	463	NA	NA	NA	NA
	Sodium azide	0.5	NA	NA	342	NA	NA
	ICR-191 acridine mutagen	1.0	NA	NA	NA	1369	NA

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験（続き）

2.6.7.8A 変異原性試験（AMES 試験）（続き）

Report Title:	Bacterial Reversion Assay of Oveporexton						
			Number of Revertants (number of colonies/plate)				
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μg/plate)	TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA*
With Activation	Oveporexton	0	31	111	8	9	28
		93.8	32	108	11	10	26
		188	26	115	8	10	22
		375	19	110	7	9	24
		750	26	124	10	8	29
		1500	25 [a]	118 [a]	6 [a]	6 [a]	27 [a]
	Benzo[α]pyrene	5.0	292	1386	NA	113	NA
	2-aminoanthracene	2.0	NA	NA	216	NA	NA
		10.0	NA	NA	NA	NA	668

DMSO: dimethyl sulfoxide; DRF: dose range-finding; E coli: Escherichia coli; GLP: Good Laboratory Practice; NA: not applicable; S typhimurium: Salmonella typhimurium.

In the DRF study, the mean number of revertant colonies was less than twice of the respective negative control value for all of the tester strains, at all dose levels both with and without metabolic activation. No growth inhibition was observed at any concentration level or condition. Test article precipitation was observed at ≥1500 μg/plate with and without metabolic activation. Therefore, the highest dose for the main test was set at a level where precipitation was expected, and 4 lower dose levels were set: 1500, 750, 375, 188, and 93.8 μg/plate for all strains both with and without metabolic activation.

a Precipitation observed.

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験（続き）

2.6.7.8B In vitro 小核試験

Test Article: Oveporexton

Test for Induction of:	Micronuclei in TK6 cells	No. of Independent Assays:	1	添付資料番号	4.2.3.3.1-2
Strains:	Human lymphoblastoid-derived TK6 cells	No. of Replicate Cultures:	2	Report:	[redacted]
Metabolizing System:	Rat liver S9	No. of Cells Analyzed/Culture:	1000	GLP:	Yes
Vehicles:	For Test Article:	DMSO		Date of Treatment:	DRF: [redacted] 20[redacted];
	For Positive Controls:	DMSO			Main: [redacted] 20[redacted]
Treatment:	4-hour treatment with and without metabolic activation and 24-hour treatment without metabolic activation				
Cytotoxic Effects:	Approximately 50% of cell growth inhibition was observed at 120 µg/mL following short-term treatment with and without metabolic activation and at 60 µg/mL following continuous treatment.				
Genotoxic Effects:	Following continuous treatment at 60.0 µg/mL the frequencies of micronucleate cells were significantly and dose-dependently increased compared to the negative control group and was above the negative control data.				

Report Title:	In Vitro Micronucleus Test of Oveporexton in TK6 Cells				
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Incubation Time (h)	Mean Number of Micronucleated Cells (% incidence)	Relative Population Doubling (%)
Without Activation	Oveporexton	0	4	12 ± 0.6	100
		60.0		Not observed	83
		80.0		14 ± 0.7	78
		100		15 ± 0.8	75
		120		14 ± 0.7	57
		140		NO	36
		160		NO	22
Without Activation	Oveporexton	0	24	15§ (0.8)	100
		20.0		17 (0.9)	103
		40.0		24 (1.2)	72
		60.0		33* (1.7)	56
		80.0		NO	39
		100		NO	17
	Colchicine	0.006		66* (3.3)	68

2.6.7.8 In vitro 遺伝毒性試験（続き）

2.6.7.8B In vitro 小核試験（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	In Vitro Micronucleus Test of Oveporexton in TK6 Cells				
Metabolic Activation	Test Article	Concentration (μg/mL)	Incubation Time (h)	Mean Number of Micronucleated Cells (% incidence)	Relative Population Doubling (%)
With Activation	Oveporexton	0	4	16 (0.8)	100
		60.0		NO	97
		80.0		16 (0.8)	92
		100		16 (0.8)	70
		120		14 (0.7)	58
		140		NO	11
		160		NO	25
	Cyclophosphamide monohydrate	1.5		38* (1.9)	55

DMSO: dimethyl sulfoxide; DRF: dose range-finding; GLP: Good Laboratory Practice; IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; NO: not observed.

In the DRF test, the cell-growth inhibition of 50% or higher was observed in all treatment conditions, and the IC_{50} values were estimated to be 118 μg/mL in the short-term treatment without metabolic activation, 127 μg/mL in the short-term treatment with metabolic activation, and 59.8 μg/mL in the continuous treatment. Precipitates at the start to end of the incubation were observed at ≥250 μg/mL in all treatment conditions. Therefore, 6 dose levels of 60.0 to 160 μg/mL for the short-term treatment with and without metabolic activation, and 5 dose levels of 20.0 to 100 μg/mL for the continuous treatment were set in the main test.

Fisher's exact test: * $p < 0.05$; Cochran-Armitage trend test: § $p < 0.05$.

2.6.7.9 In vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9A In vivo 小核試験（ラット）

Test Article: Oveporexton

Test or Induction of:	Micronuclei in immature bone marrow erythrocytes and % tail DNA in liver cells	Treatment Schedule:	QD for 3 days	添付資料番号	4.2.3.3.2-1
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley (male)	Sampling Time:	24 hours after the last dose	Report:	[redacted]
Age:	8 weeks of age	Method of Administration:	PO gavage	GLP:	Yes
Cells Evaluated:	Immature erythrocytes and liver cells				
Number of Cells Analyzed/ Animal:	4000 MNPCE and 500 PCE; 150 liver nuclei	Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution	Date of Dosing:	[redacted] 20[redacted]
Special Features:	None				
Toxic/Cytotoxic Effects	Lower body weights were noted at ≥500 mg/kg/day on the days of the second and third dose compared with the negative control group.				
Genotoxic Effects	None				
Evidence of Exposure	Toxicokinetics – see Tabulated Summary 2.6.7.7A				

Report Title:	Comet-Micronucleus Combination Assay with Oveporexton in Rats					
		Micronucleus Assay				Comet Assay
		MNPCE		PCE		Tail DNA
Test Article	Dose (mg/kg/day)	Number	(%)	Number	(%)	(%)
Oveporexton	0	7 ± 2	0.19 ±0.04	328 ± 18	65.7 ± 3.7	2.0 ± 0.2
	500	5 ± 2	0.14 ± 0.06	316 ± 37	63.2 ± 7.4	2.1 ± 0.3
	1000	7 ± 3	0.17 ± 0.07	322 ± 22	64.4 ± 4.3	2.1 ± 0.2
	2000	5 ± 2	0.14 ± 0.06	314 ± 25	62.7 ± 5.1	2.2 ± 0.3
Ethyl methanesulfonate	200	NA	NA	NA	NA	34.3 ± 2.1§
Mitomycin C	2	190 ± 48*	4.75 ± 1.20	270 ± 14	54.0 ± 2.7	NA

n = 5/group; Fisher's exact test: * $p<0.05$; Student's t-test: § $p\leq0.05$.

DNA: deoxyribonucleic acid; GLP: Good Laboratory Practice; MC: methylcellulose; MNPCE: micronucleated polychromatic erythrocyte; NA: not applicable; PCE: polychromatic erythrocyte; PO: oral(ly); QD: once daily; w/v: weight per volume.

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A がん原性試験（rasH2-nonTg マウス 1 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

<table>
<tr><th>Species/Strain</th><th>Method of Administration (Vehicle/ Formulation)</th><th>Dose (mg/kg/day)</th><th>Duration of Dosing</th><th>Number and Sex per Group</th><th>Noteworthy Findings</th><th>Report</th><th>添付資料番号</th></tr>
<tr><td>Mouse/
nonTg rasH2</td><td>PO gavage/
0.5% (w/v)
MC solution</td><td>0, 100,
1000, and
2000</td><td>1 week</td><td>3/sex (main)
+ 6/sex (TK)</td><td>Early Mortalities: 1 male and 1 female at 2000 mg/kg/day in the main group and 1 female at 1000 mg/kg/day and 4 males and 4 females at 2000 mg/kg/day in the satellite TK group were found dead or euthanized as moribund at predose on Day 2 or 3. Of these, some animals at 2000 mg/kg/day showed decreased spontaneous movement, prone/lateral position, bradypnea, and/or hypothermia before death or moribund euthanasia and 2 males showed pale discoloration of the liver at necropsy. The body weights on the day of death/euthanasia were lower than those at the start of dosing.
All other animals survived to scheduled necropsy, and no oveporexton-related changes in clinical observations or body weights were observed, although decreased food consumption was noted in females at ≥1000 mg/kg.
Study Endpoint: 1000 mg/kg/day exceeded MTD
<table>
<tr><th rowspan="2">Dose (mg/kg/day)</th><th colspan="2">C_{max} [a] (ng/mL)</th><th colspan="2">AUC_{24} [a] (h*ng/mL)</th></tr>
<tr><th>Day 1</th><th>Day 7</th><th>Day 1</th><th>Day 7</th></tr>
<tr><td>100</td><td>15,900</td><td>12,900</td><td>130,000</td><td>54,300</td></tr>
<tr><td>1000</td><td>40,500</td><td>20,000</td><td>623,000</td><td>130,000</td></tr>
<tr><td>2000</td><td>66,700</td><td>NC [b]</td><td>1,090,000</td><td>NC [b]</td></tr>
</table>
</td><td>[redacted]</td><td>4.2.3.4.2-1</td></tr>
</table>

AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; MC: methylcellulose; MTD: maximum tolerated dose; NC: not calculated; PO: oral(ly); Tg: transgenic; TK: toxicokinetic(s); w/v: weight per volume.

[a] n=2/sex/timepoint (n=1/sex/timepoint; predose and 24 hours postdose at 1000 mg/kg/day in females). Mean values for males and females are shown.

[b] Not calculated because the plasma concentrations were not determined at predose and 24 hours postdose.

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10B がん原性試験（rasH2-nonTg マウス 4 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Mouse/nonTg rasH2	Duration of Dosing:	4 weeks	添付資料番号	4.2.3.4.2-2
Initial Age:	8 weeks of age	Duration of Postdose:	NA	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution				
Special Features:	Determination of fluoride levels in plasma				
Study Endpoint:	NOAEL: 60 mg/kg/day				

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in nonTg rasH2 Mice									
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		20		60		600	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 3	F: 3	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
Toxicokinetics (n = 3/sex/timepoint)										
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)										
Day 1	NA	NA	9020	8870	26,300	28,200	68,300	77,300	453,000	408,000
Day 28	NA	NA	6180	5960	14,900	15,300	33,500	32,400	151,000	143,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)										
Day 1	NA	NA	2340	2040	6110	6660	13,900	14,200	36,500	38,500
Day 28	NA	NA	1850	1930	4790	5540	10,400	11,000	27,400	27,500
Plasma fluoride AUC_{24} (h*ng/mL)										
Day 28	NA	NA	3090.4	3523.0	4392.4	3848.2	6563.8	6116.5	25,213.7	29,039.3
Plasma fluoride AUC_{24} (h*µmol/L)										
Day 28	NA	NA	162.7	185.4	231.2	202.6	345.4	321.9	1327.0	1528.4
Plasma fluoride C_{max} (ng/mL)										
Day 28	171.3 [a]	140.9 [a]	219.3	195.2	428.0	376.0	982.0	997.3	4600.0	4813.3
Plasma fluoride C_{max} (µmol/L)										
Day 28	9.0 [a]	7.4 [a]	11.5	10.3	22.5	19.8	51.7	52.5	242.1	253.3
Noteworthy Findings										
Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10B がん原性試験（rasH2-nonTg マウス 4 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in nonTg rasH2 Mice									
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		20		60		600	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Hematology (%) [b]										
Eosinophil (10^2/μL)	-	1.2	-	-	-	-	-	-	-	-42*
Lymphocyte (10^2/μL)	42.7	-	-	-	-24*	-	-32*	-	-17*	-
Monocyte (10^2/μL)	0.7	-	-	-	-29*	-	-29*	-	-29*	-
Platelet (10^4/μL)	126.0	113.5	-	-	-	-	-	-	+11*	+16*
RDW (%)	11.3	-	-	-	-	-	-	-	+3*	-
WBC (10^2/μL)	50.0	-	-	-	-24*	-	-31*	-	-15*	-
Clinical Chemistry (%) [b]										
A/G ratio	2.4	3.1	-4*	-	-4*	-	-8*	-10§	-21*	-16§
Albumin (g/dL)	3.4	-	-3*	-	-3*	-	-3*	-	-3*	-
ALP (IU/L)	249	413	-	-	-	-	-	-	+37§	+44§
ALT (IU/L)	20	19	-	-	-	-	-	-	+85§	+416§
AST (IU/L)	-	37	-	-	-	-	-	-	-	+130§
BUN (mg/dL)	23	-	-	-	-	-	+22*	-	+30*	-
GLDH (IU/L)	8	8	-	-	-	-	-	-	+125§	+638§
Glucose (mg/dL)	-	173	-	-	-	-	-	-	-	-15*
Total protein (g/dL)	4.8	4.6	-	-	-	-	-	-	+4*	+7*
Triglycerides (g/dL)	69	-	-	-	-	-	+70*	-	+104*	-
Organ Weights [b]										
Liver										
Absolute (g)	1.26	1.17	+10*	-	+7*	-	+13*	+9*	+42*	+44*
Relative-to-body weight (g/100 g)	4.51	4.89	+6§	-	+6§	-	+12§	+9*	+39§	+41*
Relative-to-brain weight (%)	274.712	248.209	+10*	-	+7*	-	+15*	+9*	+45*	+46*
Spleen										
Absolute (mg)	66	-	-	-	-	-	-	-	-9*	-
Relative-to-body weight (mg/100 g)	237	-	-	-	-	-	-	-	-11*	-
Relative-to-brain weight (%)	14.434	-	-	-	-	-	-	-	-8*	-

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10B がん原性試験（rasH2-nonTg マウス 4 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Four-Week Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in nonTg rasH2 Mice									
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		6		20		60		600	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Thymus										
Absolute (mg)	47	-	-	-	-	-	-	-	-19*	-
Relative-to-body weight (mg/100 g)	167	-	-	-	-	-	-	-	-19*	-
Relative-to-brain weight (%)	10.165	-	-	-	-	-	-	-	-16*	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations										
Liver										
Single cell necrosis, hepatocyte, periportal										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Atrophy, hepatocyte, periportal										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6
Hyperplasia, oval cell, periportal										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Necrosis, hepatocyte										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular										
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10

Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$; Shirley-Williams test (two-side): § $p \leq 0.05$

-: no noteworthy findings; A/G: albumin/globulin; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BUN: blood urea nitrogen; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); GLDH: glutamate dehydrogenase; GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; RDW: red blood cell distribution width; Tg: transgenic; WBC: white blood cell; w/v: weight per volume.

[a] Mean plasma concentrations 1 hour postdose.

[b] At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10C がん原性試験（rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Mouse/CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic hemizygous (Tg rasH2)	Duration of Dosing:	26 weeks	添付資料番号	4.2.3.4.2-3
Initial Age:	8 weeks of age	Duration of Postdose:	Not applicable	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Day of First Dose: (Day 0 or Day 1)	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Oveporexton was administered once daily by oral gavage. *N*-Methyl-*N*-nitrosourea (positive control) was administered as a single dose by intraperitoneal injection.				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose solution (oveporexton); citrate buffer solution (pH 4.5; positive control).				
Basis for High Dose Selection:	The maximum dose in mice was based on an approximate one-third the oveporexton-related lethal dose in male (2000 mg/kg/day) and female (≥1000 mg/kg/day) Tg rasH2 mice in a 1-week toxicity study (2.6.7.10A) and from oveporexton-related adverse hepatotoxicity at 600 mg/kg/day (males) and 300 mg/kg/day (females) in the 28-day repeat-dose toxicity study in nonTg rasH2 mice (2.6.7.10.B).				
Special Features:	None				
Conclusion:	Administration of oveporexton by once daily oral gavage for 26 weeks in Tg rasH2 mice at doses up to 600 mg/kg/day (males) and 300 mg/kg/day (females) did not result in a carcinogenic effect related to oveporexton.				

Report Title:	Twenty six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Tg rasH2 Mice										
Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		6 (M)/3 (F)		20 (M)/30 (F)		60 (M)	600 (M)/300 (F)		75 (MNU)	
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	M:25	F:25	M:15	F:15
Number of Animals (Toxicokinetics)	M:3	F:3	M:18	F:18	M:18	F:18	M:18	M:18	F:18	NA	NA
Toxicokinetics (n = 3 nonTg rasH2 mice/sex/timepoint) [a]											
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)											
Day 1	NA	NA	6460	3550	18,700	31,900	47,800	225,000	225,000	NA	NA
Day 176	NA	NA	6380	6000	17,200	27,100	30,200	148,000	64,100	NA	NA
Oveporexton C_{max} (ng/mL)											
Day 1	NA	NA	1850	1200	4510	7270	9560	25,300	29,000	NA	NA
Day 176	NA	NA	1570	1070	4280	7230	7610	23,400	12,500	NA	NA
Number of Animals											
At Start											
Carcinogenicity	25	25	25	25	25	25	25	25	25	15	15
Toxicokinetics	3	3	20	20	20	20	20	20	20	NA	NA
Died/Euthanized Moribund											
Carcinogenicity	1	1	1	1	0	2	1	2	2	15	14
Toxicokinetics	0	1	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Terminal Euthanasia - Carcinogenicity	24	24	24	24	25	23	24	23	23	0	1
Survival (%) – Carcinogenicity [b]	96	96	96	96	100	92	96	92	92	0	6.7

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10C がん原性試験（rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Tg rasH2 Mice										
Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		6 (M)/3 (F)		20 (M)/30 (F)		60 (M)	600 (M)/300 (F)		75 (MNU)	
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	M:25	F:25	M:15	F:15
Noteworthy Findings											
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%) [c]	- [c]	- [c]	- [c]	- [c]	- [c]	-11 [c]	-11 [c]	-8 [c]	-19 [c]	NA	NA
Clinical Observations [d]											
Found Dead/Euthanized Moribund	1	1	1	1	0	2	1	2	2	15	14
Decreased spontaneous movement	0	0	2	0	0	1	1	1[d]	1	3	5
Bradypnea	0	0	1	0	0	0	0	1[d]	0	1	1
Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	1[d]	0	1	4
Deep respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	9
Abdominal distention	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Palpable masses (perineal region)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Hematology (Week 26) [e]											
RETIC (10E9/L)	265.9	284.8	-	-	-	-	-	-9§	-17§	NA	NA
PLT (10E4/μL)	119.8	111.4	-	-	-	-	+6§	+12§	+7§	NA	NA
Clinical Chemistry (Week 26) [e]											
AST (IU/L)	43	51	-	-	-	-	-	+156§	+82§	NA	NA
ALT (IU/L)	29	28	-	-	-	-	+31§	+600§	+325§	NA	NA
ALP (IU/L)	198	321	-	-	-	-	+7§	+117§	+61§	NA	NA
GLU (mg/dL)	188	196	-	-	-	-	-	-6*	-10*	NA	NA
GLDH (IU/L)	11	7	-	-	-	-	-	+564§	+500§	NA	NA
Macroscopic Observations – Vehicle Control and Oveporexton Groups [f]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NA	NA

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10C がん原性試験（rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Tg rasH2 Mice										
Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		6 (M)/3 (F)		20 (M)/30 (F)		60 (M)	600 (M)/300 (F)		75 (MNU)	
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	M:25	F:25	M:15	F:15
Neoplastic Lesions – Vehicle Control and Oveporexton Groups [g]											
Cecum											
Leiomyosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Harderian gland											
Adenoma	0	0	0	2	0	0	0	0	2	NA	NA
Kidney											
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Hemangiosarcoma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Lung											
Adenoma, bronchioloalveolar	1	1	4	1	1	0	1	1	1	NA	NA
Hemangioma	0	0	0	0	0	0	1	0	0	NA	NA
Carcinoma, bronchioloalveolar	0	0	1	0	0	1	0	0	0	NA	NA
Prostate											
Adenoma	1	NA	0	NA	0	NA	0	0	NA	NA	NA
Skin/subcutis											
Hemangiosarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0	0	NA	NA
Spleen											
Hemangiosarcoma	2	1	2	0	0	0	1	2	0	NA	NA
Submandibular lymph node											
Lymphangioma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Testis											
Hemangiosarcoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	0	NA	NA	NA
Thymus											
Thymoma, benign	1	1	0	0	0	0	0	0	2	NA	NA
Tongue											
Hemangioma	0	0	1	0	0	0	0	0	0	NA	NA

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10C がん原性試験（rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Tg rasH2 Mice										
Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		6 (M)/3 (F)		20 (M)/30 (F)		60 (M)	600 (M)/300 (F)		75 (MNU)	
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	M:25	F:25	M:15	F:15
Neoplastic Lesions – MNU (Positive Control) Group											
Spleen/Thymus											
Lymphoma, malignant	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	13	10
Stomach											
Papilloma, squamous cell	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14	14
Carcinoma, squamous cell	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	3
Microscopic Observations –Non-Neoplastic											
Liver [h]											
Single cell necrosis, hepatocyte, periportal	0	0	0	0	0	0	0	21	10	NA	NA
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	12	9	NA	NA
Mild	-	-	-	-	-	-	-	9	1	NA	NA
Hyperplasia, oval cell, periportal	0	0	0	0	0	0	0	21	23	NA	NA
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	13	15	NA	NA
Mild	-	-	-	-	-	-	-	8	8	NA	NA
Karyocytomegaly, hepatocytes	0	0	0	0	0	0	0	24	24	NA	NA
Minimal	-	-	-	-	-	-	-	3	13	NA	NA
Mild	-	-	-	-	-	-	-	13	10	NA	NA
Moderate	-	-	-	-	-	-	-	8	1	NA	NA
Ovary [h]											
Decreased number/absent corpora lutea	NA	0	NA	0	NA	0	NA	NA	24	NA	NA
Minimal	NA	0	NA	0	NA	0	NA	NA	2	NA	NA
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	NA	22	NA	NA

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10C がん原性試験（rasH2-Tg マウス 26 週間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty six-Week Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Tg rasH2 Mice										
Dose (mg/kg/day)	0 (Vehicle Control)		6 (M)/3 (F)		20 (M)/30 (F)		60 (M)	600 (M)/300 (F)		75 (MNU)	
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	M:25	F:25	M:15	F:15
Uterus [h]											
Atrophy	NA	1	NA	1	NA	3	NA	NA	24	NA	NA
Minimal	NA	1	NA	1	NA	2	NA	NA	7	NA	NA
Mild	NA	0	NA	0	NA	0	NA	NA	15	NA	NA
Moderate	NA	0	NA	0	NA	1	NA	NA	2	NA	NA
Hyperplasia, glandular, cystic	NA	21	NA	23	NA	22	NA	NA	1	NA	NA
Minimal	NA	9	NA	8	NA	14	NA	NA	1	NA	NA
Mild	NA	12	NA	15	NA	8	NA	NA	0	NA	NA
Vagina [h]											
Atrophy	NA	0	NA	0	NA	1	NA	NA	3	NA	NA
Minimal	NA	0	NA	0	NA	1	NA	NA	3	NA	NA

-: no noteworthy findings; ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); GLDH: glutamate dehydrogenase; GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); GLU: glucose; MNU: N-Methyl-N-nitrosourea; NA: not applicable; PLT: platelet; RETIC: reticulocyte; Tg: transgenic; w/v: weight per volume

[a] Blood samples for toxicokinetic evaluations were obtained from nonTg rasH2 mice at 1, 2, 4, 8, and 24 hours postdose on Days 1 and 176. Blood was only obtained at 2 hours postdose from the Vehicle Control mice on Days 1 and 176. In addition, blood samples were obtained predose on Day 176 from all oveporexton dosed mice.

[b] There were no statistical differences in survival rates between the vehicle control group and the oveporexton-treated groups.

[c] Refer to report [redacted] for weekly mean food consumption values with statistical analyses. Noteworthy weekly decreases in mean food consumption occurred between Days 63 (M)/49 (F) to the end of the dosing period. Maximum percent decrease data are presented.

[d] Number of animals with clinical signs. There were no oveporexton-related clinical signs. The cause of death for animal 8021 (600 mg/kg/day) on Day 7 was an intubation error.

[e] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from Control (vehicle) are shown. Statistical significance is based on group means (not on the percent differences).

[f] There were no oveporexton-related macroscopic lesions.

[g] There were no oveporexton-related neoplastic lesions; no statistically significant differences from the vehicle controls (Peto's exact test).

[h] For the MNU positive control group, microscopic examination was limited to the thymus, spleen, and stomach only to confirm the presence/absence of malignant lymphoma and squamous cell papilloma/carcinoma in the forestomach.

Statistical Analyses:

- Statistical analyses were conducted between the vehicle control group and oveporexton groups, but not for the MNU positive control group.
- Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$; Shirley-Williams test (two-side): § $p \leq 0.05$
- The survival function was estimated by Kaplan-Meier's method (product limit estimator). The positive trend of survival rate to dose level was analyzed by Tarone-type method, and then the difference between the vehicle control group and each oveporexton group was compared using log-rank test (level of significance of 0.05).

- For tumor incidence, positive trend to dose level was analyzed by Peto's exact test and pairwise comparison between the vehicle control group and each oveporexton group was conducted. Analysis of positive trend was conducted at the significance level of 0.01 (one tailed-level) for common tumors and 0.05 (one tailed-level) for rare tumors. Analysis of pairwise comparison was conducted at the significance level of 0.05 (one tailed-level). Common tumors were defined as those with a historical incidence in controls >1% and rare tumors as ≤1%. Tumors that can occur anywhere in the body were also analyzed for their total incidence over the entire body. The total incidence of benign and malignant tumors was also analyzed. The tumor analyses were performed by the integrated statistical package, SAS Release 9.1.3 (SAS Institute Inc.) and EXSUS Version 7.6 (EPS Corporation).
- All other statistical analyses were performed by the integrated statistical package, SAS release 9.1.3 (SAS Institute Inc.)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Rat/ Sprague-Dawley	Duration of Dosing:	104 weeks (M, F), once daily	添付資料番号	4.2.3.4.1-1
Initial Age:	6 weeks old	Duration of Postdose:	Not applicable	Report:	[redacted]
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (M) 20[redacted] (F)	Day of First Dose: (Day 0 or Day 1)	Day 1	GLP:	Yes
Method of Administration:	Oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose solution				
Basis for High Dose Selection:	The high dose was set at 100 mg/kg, which met the conditions for high dose selection in the rat carcinogenicity study based on PK endpoints, achieving an AUC ratio greater than 25-fold the clinical exposure. The low and middle doses were set at 1 and 20 mg/kg, respectively based on an adequate AUC spacing.				
Special Features:	None				
Conclusion:	Administration of oveporexton by once daily oral gavage to Sprague-Dawley rats for 105 weeks in males and females at dose levels of 1, 20, and 100 mg/kg did not result in any carcinogenic effects related to oveporexton.				

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Number of Animals (Toxicokinetics)	M:4	F:4	M:8	F:8	M:8	F:8	M:8	F:8
Toxicokinetics (n = 3/sex/time point)								
Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)								
Day 1	NA	NA	73.0	331	32,500	55,100	127,000	147,000
Day 363 (Week 52)	NA	NA	357	1100	39,900	89,000	124,000	178,000
Oveporexton C_{max} (ng/mL)								
Day 1	NA	NA	12.8	105	2430	3880	8860	9560
Day 363 (Week 52)	NA	NA	55.9	207	2940	6490	8500	13.100

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Noteworthy Findings								
Died or Euthanized Moribund								
Carcinogenicity	22	31	28	35	33	38	32	32
Survival of Carcinogenicity Animals (%)	63.3	48.3	53.3	41.7	45.0$	36.7	46.7	46.7
Body Weight (%) [a,b]	833 g	535 g	-0.7	-11.2	-4.4	-4.9	-7.1	-17.4§
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Palpable Masses	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Neoplastic Lesions – Test Article Related	-	-	-	-	-	-	-	-
Neoplastic Lesions - Incidental/Spontaneous [c]								
Number Examined	60	60	60	60	60	60	60	60
Abdominal cavity								
Fibrosarcoma (pleomorphic)	-	0 (1)	-	0 (1)	-	0 (4)	-	1 (1)
Sarcoma (not otherwise specified)	-	0 (1)	-	1 (1)	-	0 (4)	-	0 (1)
Adrenal gland								
Adenoma (cortex)	1 (60)	2 (60)	0 (60)	2 (60)	1 (60)	1 (60)	3 (60)	1 (60)
Pheochromocytoma (benign)	12 (60)	5 (60)	10 (60)	1 (60)	10 (60)	1 (60)	5 (60)	0 (60)
Pheochromocytoma (malignant)	2 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	2 (60)	1 (60)	0 (60)	0 (60)
Pheochromocytoma (complex, malignant)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Carcinoma (cortex)	1 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	1 (60)	0 (60)
Brain								
Granular cell tumor (benign)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	2 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)
Reticulosis (malignant)	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Meningioma (benign)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Glioma (not otherwise specified)	1 (60)	0 (60)	2 (60)	1 (60)	2 (60)	1 (60)	0 (60)	1 (60)
Granular cell tumor (malignant)	0 (60)	-	1 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Cecum								
Leiomyosarcoma	1 (60)	-	0 (59)	-	0 (58)	-	0 (58)	-
Clitoral Gland								
Adenoma	NA	1 (1)	NA	0 (1)	NA	0 (0)	NA	0 (0)
Duodenum								
Lyiomyoma (Benign)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	2 (60)	-	0 (60)
Harderian gland								
Adenoma	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (59)	-
Heart								
Schwannoma (endocardial)	0 (60)	-	0 (60)	-	2 (60)	-	0 (60)	-
Schwannoma (intramural)	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-
Hemolymphoreticular (all sites)								
Lymphoma	0 (60)	1 (60)	2 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)
Sarcoma (histiocytic)	2 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	3 (60)	1 (60)	2 (60)	2 (60)
Leukemia (large granular lymphocytic)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	0 (60)	3 (60)	1 (60)	2 (60)
Leukemia (myeloid)	2 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	4 (60)	1 (60)	2 (60)	0 (60)
Leukemia (large granular lymphocytic and myeloid)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	4 (60)	-	2 (60)
Ileum								
Leiomyoma (benign)	-	0 (57)	-	1 (54)	-	0 (51)	-	0 (54)
Jejunum								
Adenocarcinoma	0 (60)	-	1 (57)	-	0 (55)	-	0 (56)	-
Leiomyoma (benign)	-	1 (56)	-	1 (54)	-	0 (55)	-	0 (58)
Leiomyosarcoma	-	0 (56)	-	0 (54)	-	1 (55)	-	0 (58)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Kidney								
Ademoma	-	2 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Carcinoma	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)
Carinoma (urothelial)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Lipoma	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-
Liposarcoma	1 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Liver								
Adenoma (heptatocellular)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	4 (60)	0 (60)	1 (60)	2 (60)
Lymph node (mesenteric)								
Hemangioma	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (59)	-	0 (60)	-
Hemangiosarcoma	0 (60)	0 (59)	0 (60)	0 (59)	1 (59)	1 (58)	0 (60)	0 (60)
Lymph node (not otherwise specified)								
Hemangiosarcoma	1 (2)	-	0 (3)	-	0 (5)	-	0 (1)	-
Mammary gland								
Adenoma	0 (60)	1 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	1 (60)	1 (60)	0 (60)
Fibroadenoma	1 (60)	30 (60)	2 (60)	30 (60)	0 (60)	34 (60)	1 (60)	24 (60)
Fibroma	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Adenocarcinoma	-	16 (60)	-	15 (60)	-	13 (60)	-	16 (60)
Carcinoma (adenosquamous cell)	-	0 (60)	-	3 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Adenocarcinoma (arising in fibroadenoma)	-	12 (60)	-	6 (60)	-	10 (60)	-	4 (60)
Fibrosarcoma	-	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)
Sarcoma (arising in fibroadenoma)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Liposarcoma	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Carcinosarcoma	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Mesothelium								
Mesothelioma (malignant)	1 (1)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Oral cavity								
Osteosarcoma	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	1 (1)	-
Carcinoma (squamous cell)	-	1 (0)	-	0 (0)	-	1 (1)	-	0 (0)
Ovary								
Tumor (sex cord stromal, mixed, benign)	NA	0 (60)	NA	2 (60)	NA	2 (60)	NA	4 (60)
Granulosa cell tumor (benign)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)
Leiomyoma (benign)	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)
Granulosa cell tumor (malignant)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)
Pancreas								
Adenoma (acinar cell)	4 (58)	0 (58)	1 (60)	0 (60)	5 (59)	1 (60)	1 (60)	0 (60)
Adenoma (islet cell)	13 (58)	5 (58)	17 (60)	2 (60)	13 (59)	2 (60)	16 (60)	2 (60)
Adenoma (acinar-islet cell)	1 (58)	-	0 (60)	-	0 (59)	-	0 (60)	-
Carcinoma (islet cell)	3 (58)	1 (58)	1 (60)	0 (60)	0 (59)	0 (60)	2 (60)	1 (60)
Parathyroid gland								
Adenoma	0 (59)	0 (56)	1 (57)	2 (56)	1 (58)	1 (58)	1 (58)	0 (59)
Pituitary gland								
Adenoma (pars distalis)	31 (60)	39 (60)	34 (60)	46 (60)	26 (60)	46 (60)	34 (60)	47 (60)
Carcinoma (pars distalis)	0 (60)	8 (60)	1 (60)	3 (60)	1 (60)	2 (60)	0 (60)	0 (60)
Preputial gland								
Adenoma	0 (0)	-	0 (0)	-	1 (1)	-	0 (0)	-
Prostate								
Adenoma	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA
Adenocarcinoma	1 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA
Carcinosarcoma	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA
Seminal vesicle								
Adenocarcinoma	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Daily Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Site (uncertain primary)								
Tumor (sex cord stromal, mixed, malignant)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	1 (1)	-	0 (0)
Skin/subcutis								
Tumor (basal cell, benign)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Neuroendocrine tumor (benign)	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-
Fibroma	5 (60)	0 (60)	4 (60)	0 (60)	5 (60)	0 (60)	4 (60)	1 (60)
Tumor (granular cell, benign)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Keratoacanthoma	1 (60)	0 (60)	4 (60)	0 (60)	5 (60)	0 (60)	1 (60)	1 (60)
Lipoma	0 (60)	-	3 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Papilloma (squamous cell)	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	1 (60)	-
Polyp	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Carcinoma (basal cell)	1 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	0 (60)
Carcinoma (squamous cell)	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-
Fibrosarcoma	3 (60)	0 (60)	2 (60)	0 (60)	4 (60)	0 (60)	1 (60)	1 (60)
Liposarcoma	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-
Sarcoma (not otherwise specified)	1 (60)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Spinal cord (cervical/thoracic/lumbar)								
Glioma (not otherwise specified)	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-
Spleen								
Hemangiosarcoma	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Stomach								
Papilloma (squamous cell)	0 (60)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	0 (60)
Leiomyosarcoma	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (60)	-
Submandibular gland								
Adenoma	-	0 (60)	-	0 (59)	-	0 (60)	-	1 (60)
Testis								
Adenoma (Leydig cell)	1 (60)	NA	2 (60)	NA	2 (60)	NA	2 (60)	NA

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Thoracic cavity								
Schwannoma (malignant)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Thymus								
Thymoma (malignant)	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-
Thymoma (benign)	-	1 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)
Thyroid gland								
Adenoma (c-cell)	6 (60)	8 (60)	8 (60)	9 (59)	8 (60)	5 (60)	9 (60)	6 (60)
Adenoma (follicular cell)	2 (60)	0 (60)	2 (60)	1 (59)	4 (60)	2 (60)	5 (60)	5 (60)
Carcinoma (c-cell)	0 (60)	0 (60)	1 (60)	1 (59)	1 (60)	1 (60)	2 (60)	0 (60)
Carcinoma (follicular cell)	1 (60)	2 (60)	0 (60)	0 (59)	2 (60)	0 (60)	0 (60)	0 (60)
Adenoma and Carcinoma (follicular cell)	-	2 (60)	-	1 (59)	-	2 (60)	-	5 (60)
Tibia								
Osteosarcoma	0 (1)	-	0 (0)	-	0 (0)	-	1 (1)	-
Tongue								
Tumor (granular cell, benign)	0 (60)	1 (60)	1 (60)	2 (59)	0 (60)	0 (60)	0 (59)	1 (59)
Urinary bladder								
Papilloma (urothelial cell)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	0 (60)	-	1 (59)
Uterus								
Tumor (granular cell, benign)	NA	2 (60)	NA	1 (60)	NA	6 (60)	NA	5 (60)
Papilloma (squamous cell)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)
Polyp (endometrial stromal)	NA	5 (60)	NA	5 (60)	NA	3 (60)	NA	12 (60)
Adenocarcinoma (endometrium)	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)
Leiomyosarcoma	NA	1 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)
Sarcoma (endometrial stromal)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)
Schwannoma (malignant)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	1 (60)	NA	1 (60)
Carcinosarcoma	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)
Polyp and sarcoma (endometrial stromal)	NA	5 (60)	NA	5 (60)	NA	3 (60)	NA	12 (60)

2.6.7.10 がん原性試験（続き）

2.6.7.10D がん原性試験（ラット 2 年間経口投与）（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Twenty Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of Oveporexton in Rats							
Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		1	1	20	20	100	100
Number of Animals (Carcinogenicity)	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
Vagina								
Tumor (granular cell, benign)	NA	6 (60)	NA	3 (60)	NA	4 (60)	NA	5 (60)
Polyp (vaginal)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	1 (60)
Leiomyosarcoma	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	1 (60)	NA	0 (60)
Schwannoma (malignant)	NA	0 (60)	NA	0 (60)	NA	2 (60)	NA	1 (60)
Zymbal gland								
Carcinoma (sebaceous cell)	0 (0)	-	0 (1)	-	1 (2)	-	0 (1)	-
Carcinoma (squamous cell)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Non-neoplastic Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

-: no noteworthy findings; AUC: area under the concentration-time curve; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; F: female(s); GLP: Good Laboratory Practice; M: male(s); NA: not applicable; PK: pharmacokinetic(s); w/v: weight per volume.

[a] At the end of the dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).

[b] Oveporexton-related, slight reductions in mean body weight gain resulted in lower mean body weight at 100 mg/kg/day for males (down to -7.1%) and females (down to -17.4%), occasionally reaching statistical significance. This lower mean body weight did not impact survivability and, therefore, this finding was considered not adverse.

[c] Number indicates the number of animals with lesions; the number in parentheses indicates the number of animals examined.

Statistical Analyses:

- Williams test (two-side): * $p \leq 0.05$; Shirley-Williams test (two-side): § $p \leq 0.05$; Multi logrank test (two-side): $ $p \leq 0.05$
- For tumors that occurred with high incidence (incidence of 10/sex or above), positive trend to dose level was evaluated using survival-adjusted Peto's method and pairwise comparison between the vehicle control group and each TAK-861 group was conducted. For tumors that occurred with low incidence (incidence of less than 10/sex), positive trend to dose level was analyzed by Peto's exact test and pairwise comparison between the vehicle control group and each test article group was conducted. Analysis of pairwise comparison was conducted at the significance level of 0.01 (one tailed) for common tumors and 0.05 (one tailed) for rare tumors. Common tumors were defined as those with a historical incidence in controls at testing facility exceeding 1% (>1%) and rare tumors as 1% or less (≤1%). Tumor analyses were performed by the integrated statistical package, SAS Release 9.4 (SAS Institute Inc.) and EXSUS Version 10.2 (CAC Croit Corporation).

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験（ウサギ 1 週間経口投与）

Test Article: Oveporexto

Species/ Strain	Method of Administration/ (Vehicle/ Formulation)	Duration	Dose (mg/kg/day)	Number and Sex/Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Report	添付資料番号
Rabbit/New Zealand white	PO gavage/ 0.5% (w/v) MC solution	1 week	10, 30, 100	2F	NA [a]	100 mg/kg/day:↓ body weights, ↓ food consumption, ↓ feces.	[redacted]	4.2.3.5.2-3

Dose (mg/kg/day)	C_{max} [b] (ng/mL)		AUC_{24} [b] (h*ng/mL)	
	Day 1	Day 7	Day 1	Day 7
10	534	682	7470	6520
30	1770	1670	19,000	14,900
100	5170	4600	100,000	62,100

↓: decreased; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PO: oral(ly); w/v: weight per volume.

[a] NOAEL was not determined as part of this study. The maximum tolerated dose in this study was determined to be 100 mg/kg/day.

[b] n = 2/group; mean C_{max} and AUC_{24} values

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

2.6.7.12A ラット

Test Article: Oveporexton

Design Similar to ICH S5(R3)?:	Yes	Duration of Dosing: 9 weeks pre-mating, 28 days throughout mating period, up to the day before necropsy; total of 91 days of dosing (M); 2 weeks pre-mating, 8 to 21 days throughout the mating period, and up to GD 6; total of 22 to 35 days of dosing (F)	添付資料番号	4.2.3.5.1-1
			Report:	[redacted]
			GLP:	Yes
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Day of Mating: Day 64-92 (M), Day 15-29 (F)		
Initial Age:	6 weeks (M), 10 weeks (F) of age	Day of C-section: GD 14		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted] (M) 20[redacted] (F)	Day of First Dose (Day 0 or Day 1): Day 1		
Method of Administration:	Once daily oral gavage	Vehicle/Formulation: 0.5% (w/v) MC solution		
Special Features:	NA			
No-Observed-Adverse-Effect Level:				
F0 Males:	100 mg/kg/day for general toxicity; 750 mg/kg/day for fertility and early embryonic development			
F0 Females:	750 mg/kg/day for general toxicity; 100 mg/kg/day for fertility and early embryonic development			
F1 Litters:	100 mg/kg/day (dosed F0 female litters)			

Report Title:	Effects of Oveporexton on Fertility and Early Embryonic Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	750
Males (F0) (Treated) (Exp. #1)	Number Evaluated	20	20	20	20
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Clinical Observations				
	Fracture and whitening of incisors (Days 71 to 92)	0	0	0	17
	Necropsy Observations				
	Incisors (upper and lower jaws)				
	Fracture and whitening	0	0	0	17
	Liver, large	0	0	0	20
	Body Weight (%) [a]				
	Day 4	231 g	-	-	-4*
	Day 64	501 g	-	-	-6
	Day 92	565 g	-	-	-8*

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（続き）

2.6.7.12A ラット（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Effects of Oveporexton on Fertility and Early Embryonic Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	750
	Food Consumption (%) [a]				
	Day 4	22 g	0	0	-14*
	Day 25	31 g	-6§	-16§	-6§
	Day 32	32 g	-9§	-9§	-9§
	Day 46	27 g	-7	-7§	-7§
	Day 64	25 g	-4	-4	0
	Organ Weight (%) [b]	-	-	-	-
	Number of Males that Mated (%) [c,f]	19/20 (95.0%)	18/20 (90.0%)	20/20 (100%)	19/20 (95.0%)
	Number of Fertile Males that Mated (%) [d,f]	18/19 (94.7%)	17/18 (94.4%)	20/20 (100%)	17/19 (89.5%)
Females (F0)	Number Evaluated	20	20	20	20
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Macroscopic Findings				
	Liver, large	-	-	-	11
	Premating Body Weight (%) [a]	-	-	-	-
	Gestation Body Weight (%) [a]				
	GD 4	295 g	-	-	-5*
	GD 7	309 g	-	-	-7*
	GD 14	350 g	-	-	-6*
	Premating Food Consumption (%) [a]				
	Day 4	18 g	-11*	-11*	-39*
	Day 8	17 g	-6*	-6*	-18*
	Day 11	19 g	-5	-5	-21§
	Day 15	17 g	-6*	-16*	-18*
	Gestation Food Consumption (%) [a]				
	GD 4	23 g	-	-13§	-26§
	GD 7	24 g	-	-	-25*
	GD 14	25 g	-	-	-

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（続き）

2.6.7.12A ラット（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Effects of Oveporexton on Fertility and Early Embryonic Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	750
	Mean Estrous Cycle Length (in days)	4.1	4.2	4.2	4.2
	Mean Number Days Prior to Mating [g]	2.6	2.4	2.5	2.7
	Copulation Index [e,g]	20/20 (100%)	18/20 (90.0%)	19/20 (95.0%)	20/20 (100%)
	Number of Pregnant Females [g,h]	18/20 (90.0%)	18/18 (100%)	18/19 (94.7%)	18/20 (90.0%)
	Mean Number Corpora Lutea				
	Experiment 1 [f]	15.4	15.8	15.6	14.6
	Experiment 2 [g]	15.8	16.4	15.8	13.6*
	Mean Number Implantations				
	Experiment 1 [f]	14.7	15.2	15.1	14.2
	Experiment 2 [g]	15.4	15.7	14.9	12.4§
	Mean Preimplantation Loss (%)				
	Experiment 1 [f]	4.8	3.6	2.8	3.2
	Experiment 2 [g]	2.7	4.1	6.4	8.6
	Mean Implantation Index (%) [i]				
	Experiment 1 [f]	95.2	96.4	97.2	96.8
	Experiment 2 [g]	97.4	95.9	93.6	91.4
	Mean Number Live Embryos				
	Experiment 1 [f]	13.6	14.6	14.2	13.2
	Experiment 2 [g]	14.5	14.7	13.6	11.4§
	Mean Number Dead Embryos				
	Experiment 1 [f]	1.1	0.6	0.9	0.9
	Experiment 2 [g]	0.9	1.1	1.3	1.0
	Mean % Postimplantation Loss [j]				
	Experiment 1 [f]	7.1	3.9	6.0	6.8
	Experiment 2 [g]	5.9	6.7	13.8	10.6

Williams test (two-side): * p<0.05, ** p<0.01; Shirley-Williams test (two-side): § p<0.05, §§ p<0.01.

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; Exp.: experiment phase of the study; F: female(s); GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NE: not examined; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; TK: toxicokinetic(s); w/v: weight per volume.

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

[b] Brain, testes, epididymides, ventral prostate, and seminal vesicle were weighed at necropsy (bilateral organs were weighed together).
[c] (Number of copulated males/Number of mated males) x 100
[d] (Number of males which inseminated females/Number of copulated males) x 100
[e] Copulation Index: (Number of copulated females/Number of mated females) x 100
[f] Experiment 1: F0 males dosed with oveporexton and mated with untreated females
[g] Experiment 2: F0 females dosed with oveporexton and mated with untreated males
[h] Fertility Index: (Number of pregnant females/Number of copulated females) x 100
[i] Implantation Index: (Number of implantations/Number of corpora lutea) x 100
[j] Postimplantation loss (%): (Number of dead embryos/Number of implantations) x 100

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験

2.6.7.13A ラット（予備試験）

Test article: Oveporexton

Design similar to ICH S5(R3)?:	Yes	Duration of Dosing:	GD 6 to 17	添付資料番号	4.2.3.5.2-1
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Day of Mating:	GD 0	Report:	[redacted]
Initial Age:	11 weeks of age	Day of C-Section:	GD 20	GLP:	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Method of Administration:	Once daily oral gavage	Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution
Special Features:	NA				
No-Observed-Adverse-Effect Level					
F0 Females:	100 mg/kg/day				
F1 Litters:	100 mg/kg/day				

Report Title:	Preliminary Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	1000
Dams	Toxicokinetics (n = 1/timepoint [control], n = 2 or 3/timepoint [oveporexton-treated]):				
	Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)				
	GD 6	NA	20,400	208,000	460,000
	GD 17	NA	41,900	141,000	526,000
	Oveporexton C_{max} (ng/mL)				
	GD 6	NA	1720	12,500	23,800
	GD 17	NA	3020	9760	29,600
	Number Pregnant	5 [a]	6	6	6
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Number Aborted or With Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Mean Gravid Uterus Weights (g)	-	-	-	-
	Necropsy Observations				
	Liver				
	Large	0	0	0	4
	Body Weight (%) [b]				
	GD 8	308 g	-	-	-8§§
	GD 20	418 g	-	-	-14*
	Body Weight Gain (%) [b]				
	GD 8 [c]	11 g	-73§§	-91§§	-200§§
	GD 18 [c]	29 g	-	-	-66§
	Dosing period (GD 6-18)	93 g	-	-	-69§§
	Gestation period (GD 0-20)	164 g	-	-	-34§

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13A ラット（予備試験）（続き）

Test article: Oveporexton

Report Title:	Preliminary Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	1000
	Food Consumption (%) [d]				
	Dosing period (GD 6-18)	342 g	-	-13*	-39**
	Gestayion period (GD 0-20)	414 g	-	-	-33**
	Mean Number Corpora Lutea	14.4	16.5	16.0	15.8
	Mean Number Implantations	13.0	16.0	15.5	14.8
	Mean % Preimplantation Loss	19.3	2.9	2.9	6.1
Placenta	Number Litters Evaluated	5	6	6	6
	Mean Placental Weight (Males/Females) (g)	0.60/0.49	0.49/0.44	0.56/0.52	0.47/0.44
	Placental Observation	-	-	-	-
Litters	Number Litters Evaluated	5	6	6	6
	Number Live Fetuses	13.0	15.0	14.5	13.8
	Mean Number Resorptions	0.0	1.0	1.0	1.0
	Number of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	0.0	6.2	6.9	6.0
	Mean Fetal Body Weight (Males/Females) (g)	4.28/4.02	4.35/4.19	4.51/4.19	3.74/3.47
	Fetal Sex Ratios [Male/(Male + Female) × 100]	44.6	54.4	51.7	47.0
	Fetal Observation				
	Gross External	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Variations	-	-	-	-
	Skeletal Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Variations	-	-	-	-

Williams test (two-side): * p≤0.05, ** p≤0.01; Shirley-Williams test (two-side): § p≤0.05, §§ p≤0.01.

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; MC: methylcellulose; NA: not applicable; w/v: weight per volume.

[a] One female in the vehicle control group (No. 1102) was found to be non-pregnant and excluded from the evaluation.

[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

[c] From the previous measuring point of body weight.

[d] Total food consumption during dosing and gestation period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13B ラット

Test Article: Oveporexton

Design similar to ICH S5(R3)?:	Yes	Duration of Dosing:	GD 6 to 17	添付資料番号	4.2.3.5.2-2
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Day of Mating:	GD 0	Report:	[redacted]
Initial Age:	11 weeks of age	Day of C-Section:	GD-20	GLP:	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Method of Administration:	Once daily oral gavage	Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution
Special Featurs:	NA				
No-Observed-Adverse-Effect Level					
F0 Females:	100 mg/kg/day				
F1 Litters:	750 mg/kg/day				

Report Title:	Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	750
Dams	Toxicokinetics (n = 1/timepoint [control], n = 2 or 4/timepoint [oveporexton-treated]):				
	Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)				
	GD 6	NA	23,100	165,000	426,000
	GD 17	NA	43,500	128,000	431,000
	Oveporexton C_{max} (ng/mL)				
	GD 6	NA	2000	9760	21,300
	GD 17	NA	3030	8580	24,900
	Number Pregnant	18	20	20	20
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Number Aborted or With Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Mean Gravid Uterus Weights (g)	-	-	-	-
	Necropsy Observations				
	Liver, large	0	0	0	9
	Body Weight Gain (%) [a]				
	GD 6-18 (dosing period)	92 g	-4	-9	-55§
	GD 18-20 (post-dosing period)	33 g	0	+6	+61§
	GD 0-20 (gestation period)	168 g	-3	-4	-18§

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13B ラット（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rats				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	100	750
	Food Consumption (%) [a]				
	GD 6-18 (dosing period)	309 g	-4	-12*	-34*
	GD 0-20 (gestation period)	376 g	-3	-10*	-28*
	Mean Number Corpora Lutea	15.2	15.6	15.6	16.5*
	Mean Number Implantations	14.3	13.7	14.6	14.7
	Mean % Preimplantation Loss	6.7	13.2	5.7	10.4
Placenta	Number Litters Evaluated	18	20	20	20
	Mean Placental Weight (Males/Females) (g)	0.49/0.46	0.51/0.50	0.50/0.47	0.51/0.46
	Placental Observation	0	0	0	0
Litters	Number Litters Evaluated	18	20	20	20
	Mean Number Live Fetuses	13.7	12.7	14.1	13.9
	Mean Number Resorptions	0.6	1.0	0.6	0.9
	Number of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	4.7	6.5	3.8	5.5
	Mean Fetal Body Weight (Males/Females) (g)	4.21/4.08	4.29/4.04	4.41/4.19	4.19/3.94
	Fetal Sex Ratios [Male/(Male + Female) × 100]	55.5	46.5$	49.1	48.7
	Fetal Observation				
	Gross External	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Variations (%) [b, c]	0.7	0	2.3	7.2‡
	Skeletal Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Variations	-	-	-	-
	Skeletal Ossification [d]	4.88	4.90	4.88	4.76

Williams test (two-side): * p<0.05; Shirley-Williams test (two-side): § p<0.05; Fisher's exact test (two-side): $ p<0.05; Wilcoxon rank sum test (two-side): ‡ p<0.05.

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; MC: methylcellulose; NA: not applicable; w/v: weight per volume.

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

[b] Number of variant fetuses/Number of fetuses examined x 100 (%), on litter basis

[c] The incidence of transposed umbilical artery (7.2%) was significantly higher than that in the vehicle control group as well as the historical control data at the test facility (0.00-2.10%). The increased incidence of transposed umbilical artery (750 mg/kg/day) was judged to be nonadverse because this visceral variation is observed spontaneously in this strain of rats, no abnormalities were noted in other blood vessels, and the umbilical artery closes after birth and does not affect postnatal viability.

[d] The mean number of ossified right metatarsal bones (4.76) was non-statistically lower than that in the vehicle control group, and was lower than the historical control data at the test facility (4.85-5.00). This was considered to be an ossification delay associated with fetal growth suppression due to a secondary effect of suppression of maternal body weight gain.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13C ウサギ（予備試験）

Test Article: Oveporexton

Design similar to ICH S5(R3)?:	Yes	Duration of Dosing:	GD 7 to 20	添付資料番号	4.2.3.5.2-4
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand white	Day of Mating:	GD 0	Report:	[redacted]
Initial Age:	17 weeks of age	Day of C-Section:	GD 28	GLP:	Yes
Date of First Dose:	[redacted]20[redacted]	Method of Administration:	Once daily oral gavage	Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution
Special Features:	NA				
No-Observed-Adverse-Effect Level					
F0 Females:	30 mg/kg/day				
F1 Litters:	100 mg/kg/day				

Report Title:	Preliminary Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	30	100
Does	Toxicokinetics (n = 1/timepoint [control], n = 2 or 3/timepoint [oveporexton-treated]):				
	Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)				
	GD 7	NA	ND [a]	21,400	92,300
	GD 20	NA	ND [a]	24,600	43,700
	Oveporexton C_{max} (ng/mL)				
	GD 7	NA	ND [a]	1770	5460
	GD 20	NA	ND [a]	2520	4750
	Number Pregnant	5	6	7	8
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Number Aborted or With Total Resorption of Litter	0	0	1	0
	Clinical Observations				
	Decreased feces during dosing period [b]	0/5	3/6 [f]	3/7	6/8
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight (%) [c]				
	GD 9	3.27 kg	-	-	-7*
	Body Weight Gain (%)				
	GD 9 [c,d]	0.03 kg	-	-300*	-667**
	Food Consumption (%) [e]	2290 g	-	-	-17*
	Mean Number Corpora Lutea	8.6	9.3	7.9	9.0
	Mean Number Implantations	5.4	8.3	6.6	6.5
	Mean % Preimplantation Loss	37.2	10.8	14.7	28.9

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13C ウサギ（予備試験）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Preliminary Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	10	30	100
Placenta	Number Litters Evaluated	5	6	6	8
	Mean Placental Weight (Males/Females) (g)	4.06/3.60	3.03/2.68$	3.91/3.61	3.14§/3.49
	Placental Observation	-	-	-	-
Litters	Number Litters Evaluated	5	6	7	8
	Number Live Fetuses	5.2	7.2	5.9	5.6
	Mean Number Resorptions	0.2	1.2	0.7	0.9
	Number of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	4.0	13.4	19.6	10.1
	Number Litters Evaluated	5	6	6	8
	Mean Fetal Body Weight (Males/Females) (g)	37.46/34.15	31.76/31.60	35.03/34.94	33.34/35.45
	Fetal Sex Ratios [Male/(Male + Female) × 100]	57.7	46.5	34.1	48.9
	Fetal Observation				
	Gross External	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Variations	-	-	-	-
	Skeletal Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Variations				
	Fetus with any variation (%)	19.5	51.2	64.3	87.0‡‡
	(Number of fetuses [litter])	7[3]	21[6]	27[6]	37[8]
	27 presacral vertebra (%)	19.5	51.2	61.9	87.0‡‡
	(Number of fetuses [litter])	7[3]	21[6]	26[6]	37[8]

Williams test (two-side): * p ≤0.05, ** p ≤0.01; Shirley-Williams test (two-side): § p ≤0.05; Wilcoxon rank sum test (two-side): ‡‡. p<0.01; Steel test (two-side): $ p ≤0.05.
-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; MC: methylcellulose; NA: not applicable; ND: not determined; TK: toxicokinetic(s); w/v: weight per volume.

[a] The plasma samples at 10 mg/kg/day were not analyzed because the target animals for TK analysis were all non-pregnant at this dose.

[b] Number of animals with decreased feces/observed gestation day.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

[d] From the previous measuring point of body weight

[e] Total food consumption during dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

[f] Decreased feces in this group was considered to be incidental because it was not accompanied by body weight change or dose dependency.

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13D ウサギ

Test Article: Oveporexton

Design similar to ICH S5(R3)?:	Yes	Duration of Dosing:	GD 7 to 20	添付資料番号	4.2.3.5.2-5
Species/Strain:	Rabbit/New Zealand white	Day of Mating:	GD 0	Report:	[redacted]
Initial Age:	17 to 18 weeks of age	Day of C-Section:	GD 28	GLP:	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Method of Administration:	Once daily oral gavage	Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution
Special Featurs:	NA				
No-Observed-Adverse-Effect Level					
F0 Females:	20 mg/kg/day				
F1 Litters:	100 mg/kg/day				

Report Title:	Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	4	20	100
Does	Toxicokinetics (n = 1/timepoint [control], n = 5/timepoint [oveporexton-treated]):				
	Oveporexton AUC_{24} (h*ng/mL)				
	GD 7	NA	3410	16,600	86,500
	GD 20	NA	4000	13,900	56,600
	Oveporexton C_{max} (ng/mL)				
	GD 7	NA	271	1130	5070
	GD 20	NA	353	1500	4770
	M4 metabolite AUC_{24} (h*ng/mL)				
	GD 7	NA	24.5	122	637
	GD 20	NA	59.9	233	1720
	M4 metabolite C_{max}				
	GD 7	NA	2.01	9.55	51.1
	GD 20	NA	4.72	30.4	197
	Number Pregnant	23	22	23	22
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Number Aborted or With Total Resorption of Litter	1	0	0	2
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Mean Gravid Uterus Weights (g)	-	-	-	304.7*
	Necropsy Observations	-	-	-	-

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13D ウサギ（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	4	20	100
	Body Weight (%) [a]				
	GD 9	3.38 kg	-	-	-6%*
	Body Weight Gain (%) [a]				
	GD 7-9	0.02 kg	-350*	-450*	-1150*
	GD 7-21 (dosing period)	0.13 kg	-31	-38§	-100§
	GD 21-28 (postdosing period)	0.08 kg	+38	+50	+113§
	GD 0-28 (gestation period)	0.41 kg	-12	-7	0
	Food Consumption (%) [a]				
	GD 8	153 g	-32§	-35§	-67§
	GD 9	155 g	-4	-4	-48§
	GD 8-21 (dosing period)	1864 g	-0.7	-4	-11
	GD 0-28 (gestation period)	3763 g	-0.9	-2	+0.4
	Mean Number Corpora Lutea [b]	9.9	10.0	9.6	8.5*
	Mean Number Implantations	8.6	8.9	8.2	7.4
	Mean % Preimplantation Loss	12.4	11.3	14.5	13.6
Placenta	Number Litters Evaluated	22	22	23	20
	Mean Placental Weight (Males/Females) (g)	3.43/3.16	3.26/3.12	3.23/3.01	3.29/3.18
	Placental Observation	-	-	-	-
Litters	Number Litters Evaluated	22	22	23	20
	Mean Number Live Fetuses	8.0	7.7	7.5	6.2*
	Mean Number Resorptions	0.7	1.1	0.7	1.3
	Number of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	8.1	13.4	7.2	16.0
	Number Litters Evaluated	22	22	23	19
	Mean Fetal Body Weight (Males/Females) (g)	34.01/32.85	32.60/32.27	34.04/32.34	34.10/33.49
	Fetal Sex Ratios [Male/(Male + Female) × 100]	50.3	47.1	43.9	44.7

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚ー胎児発生に関する試験（続き）

2.6.7.13D ウサギ（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	Study of Oveporexton for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits				
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	4	20	100
	Fetal Anomalies				
	Gross External	-	-	-	-
	Visceral Anomalies	-	-	-	-
	Visceral Variations [c]				
	Absent accessory lung lobe (%)	6.4	6.0	3.4	17.2‡
	(Number of fetuses [litter])	9[4]	10[8]	5[3]	22[10]
	Skeletal Anomalies	-	-	-	-
	Skeletal Variations [c]				
	27 presacral vertebra (%)	27.7	30.6	40.3	52.9‡
	(Number of fetuses [litter])	49[16]	55[15]	70[19]	68[18]
	Skeletal Ossification	-	-	-	-
	Fetus with any variation (%)	32.0	34.9	47.0	56.2‡
	(Number of fetuses [litter])	57[18]	65[16]	83[21]	72[18]

Williams test (two-side): * p<0.05; Shirley-Williams test (two-side): § p<0.05; Wilcoxon rank sum test (two-side): ‡ p<0.05, ‡‡ p<0.01.

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; MC: methylcellulose; NA: not applicable; w/v: weight per volume.

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not the percent differences).

[b] Statistically significant decrease in corpora lutea was not considered to be oveporexton related, because the number of corpora lutea is fixed at the time of ovulation and is not altered by dosing that occurs following establishment of pregnancy.

[c] Number of variant fetuses/Number of fetuses examined x 100 (%), on litter basis

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

2.6.7.14A ラット

Test Article: Oveporexton

Design Similar to ICH S5(R3)?:	Yes	Duration of Dosing:	GD 6 to LD 20	添付資料番号	4.2.3.5.3-1
Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Day of Mating:	GD 0	Report:	[redacted]
Initial Age:	11 to 12 weeks of age	Method of Administration:	Once daily oral gavage	GLP:	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) MC solution		
Special Features:	Open field and multiple water T-maze tests	Litters Culled:	Yes		
No-Observed-Adverse-Effect Level:					
F0 Females:	10 mg/kg/day for maternal toxicity and reproductive function				
F1 Males:	10 mg/kg/day for postnatal development				
F1 Females:	10 mg/kg/day for postnatal development				

Report Title:		Study of Oveporexton on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function in Rats			
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	1	3	10
F0 Females	Number of Mated Females	20	20	20	20
	Number Pregnant	19	20	20	19
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Number With Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Clinical Observations	-	-	-	-
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Gestation Body Weight	-	-	-	-
	Lactation Body Weight	-	-	-	-
	Gestational Food Consumption (%)	-	-	-	-
	Lactation Food Consumption (%) [a]				
	LD 0 to LD 21	1075 g	+5*	+8*	+9*
	Mean Duration of Gestation (days)	21.8	21.9	21.9	21.8
	Fertility Index (%) [b]	95.0	100	100	95.0
	Gestation Index (%) [c]	100	100	100	100
	Abnormal Parturition	0	0	0	0

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（続き）

2.6.7.14A ラット（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:		Study of Oveporexton on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function in Rats			
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	1	3	10
F1 Litters (Pre-weaning):	Number of Litters Evaluated	19	20	20	19
	Mean Number of Implantations	14.1	14.9	14.7	14.8
	Mean Number Pups/Litter				
	Live	13.2	14.2	14.0	14.1
	Dead	0.2	0.1	0.1	0.1
	Mean Live Birth Index (%) [d]	93.7	95.4	94.8	94.9
	Mean Viability Index (%) [e]	99.6	98.9	99.4	99.3
	Number of Unscheduled Deaths From				
	Day 4 (Post Cull) to Weaning (Index) (%)	-	-	-	-
	Pup Absolute Mean Body Weights [a]				
	Male/Female (%)				
	PND 11	26.7/25.7 g	+3/+3	+6*/+6*	+7*/+7*
	PND 14	34.3/32.8 g	+3/+5	+6*/+8*	+7*/+8*
	PND 17	41.4/40.2 g	+4/+4	+7*/+7*	+8*/+7*
	PND 21	56.4/55.0 g	+3/+2	+7*/+6*	+8*/+6*
	Pup Sex Ratios (% males) [f]	126/251 (50.2)	128/283 (45.2)	123/279 (44.1)	145/268 (54.1)
	Pup Physical and Reflex Development				
	Pinna detachment (PND 4)	-	-	-	-
	Eruption of lower incisors (PND 11 & 14)	-	-	-	-
	Opening of eyelids (PND 14 & 17)	-	-	-	-
	Pup Function Test During Lactation (air righting reflex, righting reflex, pupillary reflex, Preyer's reflex, pain reflex)	-	-	-	-
	Pup Macroscopic Observations	-	-	-	-

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（続き）

2.6.7.14A ラット（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:		Study of Oveporexton on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function in Rats			
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	1	3	10
F1 Males: (Post-Weaning)	Number Evaluated Post-weaning	38	40	39	38
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight Gain (PND 28-70)	-	-	-	-
	Preputial Separation				
	CBG (%) (PND 42/49)	84.2/100	60.0‡/100	64.1/100	68.4/100
	Open Field Test (latency, ambulation, rearing, grooming, defecation)	-	-	-	-
	Learning and Memory (Water Maze)	-	-	-	-
	Mean Number of Days Prior to Mating	2.7	2.9	3.4	3.1
F1 Females: (Post-weaning)	Number Evaluated Postweaning	38	40	40	38
	Number Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight Gain (PND 28-70)	-	-	-	-
	Mean Age of Vaginal Patency (days)				
	Vaginal Opening (%) PND 35/PND 42	84.2/100	60.0‡/100	60.0‡/100	60.5‡/100
	Open Field Test (latency, ambulation, rearing, grooming, defecation)	-	-	-	-
	Learning and Memory (Water Maze)	-	-	-	-
	Mean Number Days Prior to Mating	2.7	2.9	3.4	3.1
	Copulation Index [g]	17/19 (89.5%)	20/20 (100%)	18/20 (90.0%)	18/19 (94.7%)
	Fertility Index [h]	14/17 (82.4%)	20/20 (100%)	17/18 (94.4%)	16/18 (88.9%)
	Mean Number of Corpora Lutea	15.9	16.7	16.8	16.6
	Mean Number of Implantations	15.2	15.5	16.0	16.1
	Mean % Preimplantation Loss	4.4	7.4	4.8	3.0

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（続き）

2.6.7.14A ラット（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:		Study of Oveporexton on Pre- and Post-natal Development, Including Maternal Function in Rats			
Dose (mg/kg/day)		0 (Control)	1	3	10
F2 Litters	Mean Number of Live Conceptuses/Litter	14.6	14.8	15.4	14.9
	Mean Number of Dead Conceptuses	0.6	0.7	0.6	1.2
	Mean % Postimplantation Loss	4.5	4.9	3.9	7.5

Williams test (two-side): * p<0.05; Fisher's exact test (two-side): ‡ p<0.05

-: no noteworthy findings; CBG: cleavage of the balanopreputial gland; F: female(s); GD: gestation day; GLP: Good Laboratory Practice; ICH: International Council for Harmonisation; LD: lactation day; M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; PND: postnatal day; w/v: weight per volume.

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not on the percent differences).

[b] (Number of pregnant females/Number of mated females) × 100

[c] (Number of animals with live litters/Number of pregnant animals) × 100

[d] (Number of live pups at birth/Number of implantation sites) × 100

[e] (Number of live pups on PND 4 (pre cull)/Number of live pups on PND 0) × 100

[f] (Number of live males/Number of live newborns) × 100

[g] (Number of animals that copulated/Number of animals housed together) × 100

[h] (Number of pregnant females/Number of females copulated) × 100

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験

2.6.7.15A 幼若ラット単回経口投与毒性試験

Test Article: Oveporexton

Species/ Strain	Method of Administration/ (Vehicle/ Formulation)	Duration	Dose (mg/kg)	Number and Sex/Group	NOAEL (mg/kg)	添付資料番号	4.2.3.5.4-1
Rat/Sprague-Dawley	Oral by gavage/0.5% (w/v) MC solution	Single dose on PND 28	10, 100, 750	4M, 4F	NA [a]	Report:	[redacted]
Noteworthy Findings	No mortalities or abnormal clinical signs. Oveporexton mean C_{max} and AUC_{24} values were not dose proportional. No sex-related differences. No clear differences in plasma fluoride mean C_{max} and AUC_{24} values at 10 or 100 mg/kg for either sex. Mean C_{max} and AUC_{24} values were dose proportional between 100 and 750 mg/kg. No sex-related differences.						

Plasma Oveporexton and Fluoride TK Parameters After a Single Oral Dose of Oveporexton to PND 28 Juvenile Rats

Dose (mg/kg)	Oveporexton				Fluoride			
	C_{max} (ng/mL) [b] Day 1		AUC_{24} (h*ng/mL) [b] Day 1		C_{max} (ng/mL) [b] Day 1		AUC_{24} (h*ng/mL) [b] Day 1	
	M	F	M	F	M	F	M	F
10	2290	2450	27,300	28,300	110.4	80.8	1072.1	559.1
100	10,300	10,100	140,000	141,000	84.6	68.5	1384.5	1402.4
750	19,700	22,400	379,000	431,000	484.0	381.0	5333.6	4600.6

AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; F: female(s); M: male(s); MC: methylcellulose; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PND: postnatal day; PO: oral(ly); TK: toxicokinetic(s); w/v: weight per volume.

[a] NOAEL was not determined as part of this study.

[b] n = 2; mean C_{max} and AUC_{24} values

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験（続き）

2.6.7.15B 幼若ラット 14 日間反復経口投与毒性試験

Test Article: Oveporexton

Species/ Strain	Method of Administration/ (Vehicle/ Formulation)	Duration	Dose (mg/kg/day)	Number and Sex/Group	NOAEL (mg/kg/day)	Noteworthy Findings	Report	添付資料番号
Rat/Sprague-Dawley	PO gavage/0.5% (w/v) MC solution	Once daily for 14 days	10, 100, 750	6M, 6F (Main Study) 4M/4F (TK Study)	NA [a]	No mortalities or abnormal clinical signs. The following were slight changes: · Transient ↓ absolute BW (M) & ↓ BW gain (M, F) on Day 4 at 750 mg/kg/day; · ↓ FC on Days 1-4 (M, F) & Days 4-7 (M) at 750 mg/kg/day; · ↑ RDW (M), ↑ RETIC (F), ↓ MCHC (M, F), ↓ WBC (M) on Day 14 at 750 mg/kg/day; · ↑ PLT (M) on Day 14 at ≥100 mg/kg/day; · ↓ MONO (M) on Day 14 at ≥10 mg/kg/day; · ↑ PT (M) & ↑ APTT (M) on Day 14 at ≥100 mg/kg/day; · ↑ GGT (M, F), ↑ TCHOL (M, F), ↑ BUN (M), ↑ CREA (M), ↑ GLOB (F), ↓ ALP (M) on Day 14 at 750 mg/kg/day; · ↓ ALB (M) on Day 14 at ≥100 mg/kg/day; · ↓ A/G ratio (M, F), ↑ GLOB (M), ↓ ALB (F) on Day 14 at ≥10 mg/kg/day; · ↓ Heart wgt (F) on Day 14 at 750 mg/kg/day; · ↑ Liver wgt at 750 mg/kg/day (M) & ≥100 mg/kg/day (F) on Day 14; · Hypertrophy of the hepatocyte centrilobular region (M, F) at 750 mg/kg/day on Day 14. · Mean C_{max} and AUC_{24} for oveporexton & plasma fluoride were not dose proportional for both sexes at all doses. No sex-related TK differences for oveporexton or fluoride.	[redacted]	4.2.3.5.4-2

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験（続き）

2.6.7.15B 幼若ラット 14 日間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Oveporexton

Plasma Oveporexton and Fluoride TK Parameters After 14-Daily Oral Doses of Oveporexton to PND 41 Juvenile Rats								
Dose (mg/kg/day)	Oveporexton				Fluoride			
	C_{max} (ng/mL) [b] Day 14		AUC_{24} (h*ng/mL) [b] Day 14		C_{max} (ng/mL) [b] Day 14		AUC_{24} (h*ng/mL) [b] Day 14	
	M	F	M	F	M	F	M	F
10	2220	2510	24,400	29,800	86.8	92.5	1285.1	1209.2
100	8940	11,900	121,000	144,000	219.6	329.0	3061.5	3631.2
750	17,000	20,700	222,000	277,000	966.0	1202.0	15,985.9	16,879.7

↓: decreased; ↑: increased; A/G: albumin/globulin; ALB: albumin; ALP: alkaline phosphatase; APTT: activated partial thromboplastin time; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; BUN: blood urea nitrogen; BW: body weight; C_{max}: maximum observed concentration; CREA: creatinine; F: female(s); FC: food consumption; GGT: gamma glutamyltransferase; GLOB: globulin; M: male(s); MC: methylcellulose; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MONO: monocyte; NA: not applicable; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PLT: platelet; PND: postnatal day; PO: oral(ly); PT: prothrombin time; RDW: red blood cell distribution width; RETIC: reticulocyte; TCHOL: total cholesterol; TK: toxicokinetic(s); WBC: white blood cell; wgt: weight; w/v: weight per volume.

[a] NOAEL was not determined as part of this study.

[b] n = 2/sex/group/timepoint; mean C_{max} and AUC_{24} values

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験（続き）

2.6.7.15C 幼若ラット 6 週間反復経口投与毒性試験

Test Article: Oveporexton

Species/Strain:	Rat/Sprague-Dawley	Duration of Dosing:	6 weeks	添付資料番号	4.2.3.5.4-3
Initial Age:	4 weeks (PND 28)	Duration of Postdose:	4 weeks	Report:	[redacted]
Date of First Dose: (Toxicity Groups) [a] (TK Satellite Groups)	[redacted] 20[redacted] (M) – EDA [redacted] 20[redacted] (M) – ERC1 [redacted] 20[redacted] (M) – ERC2 [redacted] 20[redacted] (F) – EDA [redacted] 20[redacted] (F) – ERC1 [redacted] 20[redacted] (F) – ERC2 [redacted] 20[redacted] (M, F)	Day of First Dose (Day 0 or Day 1):	Day 1 (PND 28)	GLP:	Yes
Method of Administration:	Once daily oral gavage				
Vehicle/Formulation:	0.5% (w/v) methylcellulose solution				
Special Features:	Examination for morphological development of external genitalia (ERC1 male and female groups); Examination of estrous cycle (ERC1 female groups); Memory and learning Biel Water Maze Test (ERC1 and ERC2 male and female groups); Measurement of locomotor activity (ERC1 and ERC2 male and female groups); Measurement of auditory startle response (ERC1 and ERC2 male and female groups); Measurement of bone length and density (EDA and ERC1 male and female groups). Measurement of Fluoride Toxicokinetics				
Study Endpoint:	NOAEL: 50 mg/kg/day (M, F)				

Report Title:	A 6-Week Repeated Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in 28-day-old Rats with a 4-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		2		10		50	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Recovery)	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 6	F: 6	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Toxicokinetics (n = 3/sex/time point/day)								
Oveporexton								
AUC_{24} (h*ng/mL)								
PND 28 (Day 1)	NA	NA	1190	3130	17,900	17,200	90,600	85,900
PND 69 (Day 42)	NA	NA	1170	2490	15,400	29,100	70,800	82,000

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験（続き）

2.6.7.15C 幼若ラット 6 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	A 6-Week Repeated Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in 28-day-old Rats with a 4-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		2		10		50	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Recovery)	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 6	F: 6	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Toxicokinetics (n = 3/sex/time point/day)								
Oveporexton								
C_{max} (ng/mL)								
PND 28 (Day 1)	NA	NA	222	238	1520	1680	6750	6750
PND 69 (Day 42)	NA	NA	221	389	1850	2520	5450	6130
Plasma Fluoride Ion								
AUC_{24} (h*ng/mL)								
PND 28 (Day 1)	NA	NA	1043.6	1141.2	649.9	1083.1	424.8	1674.4
PND 69 (Day 42)	NA	NA	675.5	88.8	652.8	1186.4	3706.8	3396.8
C_{max} (ng/mL)								
PND 28 (Day 1)	NA	NA	56.6	70.3	63.3	92.3	89.4	117.5
PND 69 (Day 42)	NA	NA	80.1	65.6	147.1	102.7	316.7	289.3
Noteworthy Findings								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Locomotor Activity (9 weeks after birth, i.e., Week 6 of dosing)	-	-	-	-	-	-	-	-
Biel Water Maze (8 weeks after birth, i.e., Week 5 of dosing)	-	-	-	-	-	-	-	-
Auditory Startle Response (9 weeks after birth, i.e., Week 6 of dosing)	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験（続き）

2.6.7.15C 幼若ラット 6 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	A 6-Week Repeated Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in 28-day-old Rats with a 4-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		2		10		50	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Recovery)	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 6	F: 6	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Hematology [b] (Day 43)								
RBC ($10^6/\mu L$)	-	8.029	-	-	-	-4.5*	-	-6.0*
HGB (g/dL)	-	15.88	-	-	-	-4.6*	-	-6.6*
HCT (%)	-	44.16	-	-	-	-3.1*	-	-3.9*
MCHC (g/dL)	-	35.96	-	-	-	-1.6*	-	-2.8*
Coagulation (Day 43)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry [b] (Day 43)								
TBIL (mg/dL)	0.035	0.052	-	-	-62.9*	-19.2*	-82.9*	-59.6*
GGT (IU/L)	-	0.3	-	-	-	-	-	+333*
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%) [b,c,d]								
Liver								
Absolute weight (g)	10.433	6.275	-	-	-	-	+9.6*	+21.6*
Relative-to-body weight (g/100 g)	2.764	2.867	-	-	-	-	+10.2§	+19.0*
Relative-to-brain weight (g/mg)	0.005164	0.003331	-	-	-	-	+10.5*	+22.0*
Microscopic Observations [d,e]								
Liver								
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	0	0	0	0	0	0	0	2
Very Slight	0	0	0	0	0	0	0	2
Additional Examinations								
Morphological Development of External Genitalia [f] (M: PND 45-48; F: PND 35, 40)	-	-	-	-	-	-	-	-
Estrous Cycle (PND 56-69)	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Length and Density (end of dosing period)	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.15 幼若ラットを用いた試験（続き）

2.6.7.15C 幼若ラット 6 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Test Article: Oveporexton

Report Title:	A 6-Week Repeated Oral Gavage Toxicity Study of Oveporexton in 28-day-old Rats with a 4-Week Recovery Period							
Dose (mg/kg/day):	0 (Control)		2		10		50	
Number of Animals (Main)	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Number of Animals (Recovery)	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16	M: 16	F: 16
Number of Animals (Toxicokinetics)	M: 6	F: 6	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
Postdose Evaluations								
Died or Euthanized Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Locomotor Activity (13 weeks after birth, i.e., Week 4 of Recovery)	-	-	-	-	-	-	-	-
Biel Water Maze (12 weeks after birth, i.e., Week 3 of Recovery)	-	-	-	-	-	-	-	-
Auditory Startle Response (13 weeks after birth, i.e., Week 4 of Recovery)	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology (Day 29 of Recovery)	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation (Day 29 of Recovery)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Chemistry (Day 29 of Recovery)	-	-	-	-	-	-	-	-
Macroscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional Examinations								
Estrous Cycle (PND 84-97)	-	-	-	-	-	-	-	-
Bone Length and Density (end of recovery period)	-	-	-	-	-	-	-	-

Williams test (two-side): *p<0.05; Shirley-Williams test (two-side): § p<0.05.

-: no noteworthy findings; AUC_{24}: area under the concentration-time curve from time 0 to time 24 hours; C_{max}: maximum observed concentration; EDA: end of the dosing period; ERC1: end of recovery period 1; ERC2: end of recovery period 2; F: female(s); GGT: gamma glutamyltransferase; GLP: Good Laboratory Practice; HCT: hematocrit; HGB: hemoglobin; M: male(s); MCHC: mean cell hemoglobin concentration; NOAEL: no-observed-adverse-effect level; PND: postnatal day; RBC: red blood cell; TBIL: total bilirubin; TK: toxicokinetic(s); w/v: weight/volume.

[a] Due to the large number of animals on study, each male and female toxicity group was subdivided into EDA (10 animals/sex/group), ERC1 (10 animals/sex/group), and ERC2 (6 animals/sex/group).
[b] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on group means (not percent differences).
[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for controls.
[d] At the end of the dosing period.
[e] Number of animals with finding.
[f] Morphological development of external genitalia determined the PND of completed cleavage of the balano-preputial gland (M) and the PND of completed vaginal opening (F).

2.6.7.16 その他の毒性試験

2.6.7.16A 光毒性試験

Test Article: Oveporexton

Report Title:	UV-visible Absorbance Measurement for Photosafety Evaluation of Oveporexton		添付資料番号	4.2.3.7.7-1
GLP:	Yes		Report:	[redacted]
Vehicle:	Methanol		PBS/Methanol Solution (1:1) pH 7.4	
UV-Visible Spectrum Range (nm)	290 to 400	400 to 700	290 to 400	400 to 700
Concentration (mg)	2.082	2.082	2.082	2.082
Maximum Absorption (nm)	290	NA	290	NA
Absorbance	0.0664	ND [a]	0.0605	ND [a]
MEC (L $mol^{-1}cm^{-1}$)	664.0	NC	605.0	NC
Conclusion	The MEC of oveporexton in methanol or PBS/methanol solution (pH 7.4) was less than the 1000 L $mol^{-1}cm^{-1}$ threshold set in the ICH guideline (S10 Photosafety Evaluation of Pharmaceuticals) for further phototoxicity evaluation.			

GLP: Good Laboratory Practice, ICH: International Council for Harmonisation; MEC: molar extinction coefficient, NA: not applicable; NC: not calculated; ND: not determined; PBS: phosphate buffered saline; UV: ultraviolet.

[a] Absorbance was lower than the measurable limit (0.01).

2.6.7.16 その他の毒性試験（続き）

2.6.7.16B その他の試験

Test Article: Oveporexton

Study Type	Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle/ Formulation)	Dose (mg/kg)	Number and Sex/ Group	Noteworthy Findings	Report	添付資料番号
Toxicokinetics	Rat/Sprague-Dawley	IV/ 5% (w/v) BSES, 0.1% (v/v) TWEEN 80 in water for injection/saline (1:1), pH 6.58	1 (single dose)	2M, 2F	The mean C_{max} of oveporexton were 767 and 696 ng/mL in males and females, respectively. The mean AUC_8 were 407 and 431 h*ng/mL, respectively. No apparent sex-related differences were noted.	[redacted]	4.2.3.7.7-2
Investigative Toxicity	Human liver microtissues	In vitro/ 0.5% DMSO	0.1 to 100 µM	NA	No significant changes to ATP content or LDH release were measured when oveporexton was co-incubated with NAC, indicating that NAC does not have the ability to prevent hepatotoxicity of oveporexton. No significant changes to ATP content were measured when oveporexton was co-incubated with ABT-1. However, there was an increase in LDH leakage at 31 and 100 µM oveporexton between Days 5 and 9 in the presence of ABT-1.	[redacted]	4.2.3.7.7-3
Mitochondrial Toxicity	HepG2 cells	In vitro/ 1% DMSO	0.046 to 100 µM	NA	In conclusion, oveporexton at 100 µM did not induce mitochondrial toxicity (cytotoxicity) in HepG2 cells.	[redacted]	4.2.3.7.7-4
Cytotoxicity	HepG2 cells	In vitro/ 1% DMSO	0.091 to 200 µM	NA	Oveporexton did not cause cytotoxicity in CYP3A4-overexpressed cells.	[redacted]	4.2.3.7.7-5
CLF Efflux	PXB hepatocytes	In vitro/ 0.6% DMSO	0.3 to 100 µM	NA	The observed IC_{50} for CLF efflux after incubation with oveporexton was 8.4 µM, suggesting that oveporexton has a potential to inhibit bile transport activities.	[redacted]	4.2.3.7.7-6

ABT-1: 1-aminobenzotriazole; ATP: adenosine triphosphate; AUC_8: area under the concentration-time curve from time 0 to 8 hours; BSES: betadex sulfobutyl ether sodium; CLF: cholyl-lysyl-fluorescein; C_{max}: maximum observed concentration; CYP: cytochrome P450; DMSO: dimethyl sulfoxide; F: female(s); IC_{50}: half-maximal inhibitory concentration; IV: intravenous(ly); LDH: lactate dehydrogenase; M: male(s); NA: not applicable; NAC: N-acetyl-L-cysteine; v/v: volume per volume; w/v: weight per volume.