ベロトラルスタット塩酸塩
オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.6 毒性試験の概要文

株式会社オーファンパシフィック

略号一覧表

略語・用語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the concentration vs. time curve	濃度対時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	AUC from time 0 to 24 hours post dose	ゼロから 24 時間までの濃度対時間曲線下面積
$AUCt_{last}$	area under the concentration versus time curve from the start of dose administration to the last observed quantifiable concentration	投与開始から定量可能な濃度までの AUC
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DRF	dose range-finding	用量設定
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化コモン・テクニカル・ドキュメント
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HAE	hereditary angioedema	遺伝性血管性浮腫
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	国際経済協力機構
PND	postnatal day	出生後の日数
QD	once daily	1 日 1 回
TK	toxicokinetic(s)	トキシコキネティクス
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高濃度到達時間

目次

頁
略号一覧表 2
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 5
2.6.6.5 がん原性試験 6
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 6
2.6.6.6.1 幼若動物を用いた試験 6
2.6.6.6.1.1 幼若ラットを用いた 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与毒性試験（用量設定試験） 6
2.6.6.6.1.1.1 7 日間忍容性フェーズ 6
2.6.6.6.1.1.2 28 日間用量設定フェーズ 6
2.6.6.6.1.2 幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与毒性試験（4 週間の回復期間を含む） 8
2.6.6.7 局所刺激性試験 9
2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合） 9
2.6.6.9 考察及び結論 9
2.6.6.10 図表 11
2.6.6.11 参考文献 11

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

不純物X* （*N*-ニトロソ-ベロトラルスタット；製剤の微量不純物の一つ）を細菌を用いた復帰突然変異（Enhanced Ames）試験で評価した。不純物X* は、今回の試験条件下で、Ames 試験陰性であった。

遺伝毒性

不純物X* は、ベロトラルスタットの *N*-ニトロソアミンであり、製剤中に微量に含まれる不純物である。これを、*Salmonella typhimurium* の 4 つの菌株（TA98、TA100、TA1535、TA1537）及び *Escherichia coli* WP2 uvrA 菌株において、2 種類の外因性代謝活性化系（S9：フェノバルビタール/5.6-ベンゾフラボンで誘導したラット（RS9） 及びハムスター（HS9）肝臓ホモジネートと適切なバッファー及び補因子）の存在下及び非存在下で、強化された細菌復帰突然変異（Enhanced Ames）試験で評価した。その結果、全ての試験菌株において、S9 存在下及び非存在下で 不純物X* の全ての用量の復帰突然変異の頻度が、溶媒対照の値と同等かそれ以下であった。以上より、本試験条件下で、*N*-ニトロソアミンの評価に用いられる Enhanced Ames 試験において 不純物X* は陰性と判断された。

ヒトの小児臨床試験及び承認申請を支持する目的で、幼若ラットにおける BCX7353（ベロトラルスタット；オラデオ®）の水溶液を用いた強制経口投与毒性評価を実施した。2 歳から 12 歳未満の小児患者における想定投与経路は、固形製剤の経口投与である。今回の幼若動物を用いた毒性試験で使用した媒体は水であり、投与量はフリー体換算で示した。7 週間の本試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して、経済協力開発機構（OECD）加盟国で実施した。幼若毒性試験のためにラットを選択した理由は、以前に実施した薬理及び代謝試験でラットが適切な種であると判断したためである（カプセル剤の承認申請資料 eCTD M2.6.6.5.1 を参照）。BCX7353 は、リコンビナント・シトクロム P450（CYP）を用いた *in vitro* 試験で、CYP2D6 及び CYP3A4 による代謝を受けること、トランスポーターp 糖タンパク及び乳がん耐性タンパクの基質であることがわかっており、また、腎排泄も排泄に一部寄与するが、CYP2D6/CYP3A4 活性及び腎機能が 1 歳から 2 歳までの間に成人レベルに達することから、代謝及び腎機能における年齢による変化が 2 歳以上の小児患者において成人と比較して薬物動態プロファイルを変化させる可能性は低いと考えられた。以上のことから、小児患者における代謝物を評価する追加試験は実施しなかった。

幼若動物を用いた毒性評価は、以下の 2 つの試験で実施した；幼若ラットを用いた BCX7353 の 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与試験（用量設定試験）[試験番号[redacted]319]、及び GLP に準拠した幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与試験（4 週間の回復期間を含む）[試験番号[redacted]333]。幼若動物を用いた BCX7353 の毒性試験の要約を[概要表 M2.6.7.1]に示した。

幼若動物を用いた試験

幼若動物に対する BCX7353 の影響を評価するため、ラットに生後 21 日目から 69 日目までの 7 週間、最大 50 mg/kg/日の投与を行った。いずれの投与量でも、BCX7353 による生存率、一般状態、体重/体重増加、性的成熟、大腿骨/脛骨の長さ及び幅、血液学的パラメータ、又は肉眼的所見

に影響はなかった。臨床病理学的パラメータ（最終剖検時の雌のコレステロール及びナトリウム、雄の尿 pH）への BCX7353 投与による影響は、休薬期間後には全て回復し、毒性ではないと判断された。以前の成熟ラットを用いた反復投与毒性試験で観察されたのと同様に、BCX7353 投与に関連する肝重量増加が、最高用量群の雌において観察されたが、これも以前の試験と同様に、回復期間後には肝重量が回復した。また、成熟ラットの反復投与毒性試験と同様に、BCX7353 投与と関連した病理組織学的所見として、複数の臓器及び組織における泡状/空胞状のマクロファージが認められた。今回の試験では、特に 20 mg/kg/日以上の群の雌雄の肝臓で、胆管上皮細胞の肥大及び細胞質空胞化が見られ、50 mg/kg/日の肝重量が増加した雌において所見の重篤度がより高かった。また、空胞化所見（大小の空胞化）は、50 mg/kg/日の雌の副腎皮質、50 mg/kg/日の雄及び雌の下顎リンパ節の洞のマクロファージ、50 mg/kg/日の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌の腸間膜リンパ節の洞のマクロファージ、50 mg/kg/日の雄及び雌の回腸及び/又は空腸の粘膜固有層のマクロファージ、50 mg/kg/日の雄及び雌の脾臓の白髄のマクロファージで認められた。胆管上皮細胞、副腎皮質細胞及びマクロファージの空胞化は、リン脂質症を示唆する所見であり、以前に実施した成熟ラットでの 13 週間反復投与毒性試験においては肝臓の電子顕微鏡評価によりリン脂質蓄積症であることが確認されている。今回の幼若動物を用いた毒性試験では、4 週間の休薬期間終了後には明らかな病理組織学的所見が認められず、胆管損傷と関連した臨床化学変化も認められないことから、胆管に関する所見は毒性とは判断されず、雄及び雌のラットにおける無毒性量（NOAEL）は最高用量である 50 mg/kg/日と判断された。50 mg/kg/日群での、投与後 0～24 時間の濃度対時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は 16,800 ng•h/mL であり、体重に基づく BCX7353 の小児への推奨用量（1 日 1 回）である 72 mg（15 kg 以上 24 kg 未満）、96 mg（24 kg 以上 32 kg 未満）、108 mg（32 kg 以上 40 kg 未満）、132 mg（40 kg 以上）での $AUC_{0\text{-}24}$ 曝露（シミュレーション）よりもそれぞれ 6.5 倍、5.9 倍、6.1 倍、及び 5.8 倍高かった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

製剤の微量不純物の 1 つである 不純物X*（*N*-ニトロソ-ベロトラルスタット）の遺伝毒性を、OECD ガイドラインに従い enhanced Ames 試験で評価した。

試験菌株 TA98、TA100、TA1535、TA1537、及び WP2 uvrA (pKM101)を使用し、ラット（RS9）及びハムスター（HS9）の S9 代謝活性化及び非活性化条件で 不純物X* の変異原性を評価した。

各試験条件及び試験菌株において、1.58、5.00、15.8、50.0、158、500、1580、及び 5000 µg/plate の濃度で 不純物X* を試験した。不純物X* は、試験菌株 TA98、TA100、及び WP2 uvrA (pKM101) の-S9、TA1535 の+RS9 で 500 µg/plate 以上で、TA1535 及び TA1537 の-S9、TA98、TA100、TA1537 及び WP2 uvrA (pKM101)の+RS9、及び全ての試験菌株の+HS9 の 1580 µg/plate 以上で完全には溶解しなかった。加えて、試験物質は、試験菌株 TA1537 の-S9 及び TA100 において 50 µg/plate 以上、TA98 及び TA1535 の-S9 において 158 µg/plate 以上、TA98、TA100、TA1537、WP2 uvrA (pKM101) の+RS9、及び TA98、TA100、TA1537、WP2 uvrA (pKM101)の+HS9 において 500 µg/plate 以上、試験菌株 TA1535 の+RS9 及び+HS9 において 1580 µg/plate 以上で細胞毒性を示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、全ての試験菌株、全ての用量において 不純物X* の復帰突然

*：新薬承認情報提供時に置き換え

変異頻度は、媒体対照値に近似又はそれ未満であった。以上の結果から、本試験条件において不純物X* が Ames 試験で陰性であると判断された。

2.6.6.5 がん原性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.6.6.1 幼若動物を用いた試験

2.6.6.6.1.1 幼若ラットを用いた 7 日間反復強制経口投与（忍容性）及び 28 日間反復強制経口投与毒性試験（用量設定試験）

［試験番号：[redacted]319、資料番号：4.2.3.5.4.1］

幼若ラットにおける BCX7353 の毒性を評価し、後に実施する幼若動物を用いた毒性試験（本試験）で使用する投与量の選択のための情報を提供する目的で Wistar-Han ラットを用いた試験を実施した。試験は、PND 21 から 27 まで BCX7353 を投与して最大耐量を確立する忍容性フェーズと、PND 21 から 48 まで BCX7353 を投与する反復投与用量設定（DRF）フェーズから構成された。加えて、BCX7353 のトキシコキネティクス（TK）特性を評価した。

2.6.6.6.1.1.1 7 日間忍容性フェーズ

7 日間の忍容性フェーズでは、PND 21 から 27 まで、各群 4 匹/性別に BCX7353 を強制経口投与した。投与量は 0（媒体対照；超純水）、10、30、及び 100 mg/kg/日の 1 日 1 回（QD）とした。本試験の 7 日間の忍容性フェーズで評価したパラメータ及びエンドポイントは、死亡率、一般状態観察、体重、摂餌量、及び肉眼的剖検所見である。

死亡例及び BCX7353 と関係する一般状態の変化は認められず、いずれの投与量でも BCX7353 関連の肉眼的所見はなかった。投与開始後、100 mg/kg/日投与群の雌雄ラットでは、PND 21 から 22 の間に体重が減少、又は対照群と比較して体重増加量が低く、その後 PND 28 の予定剖検終了まで体重増加量は対照よりもおおむね低かった。その結果、100 mg/kg/日投与群の体重は、投与期間を通じて、対照よりも 6%から 10%（雄）、及び 8%から 11%（雌）低かった。体重の変化は、100 mg/kg/日群において、投与期間中対照群よりも摂餌量が少なかったことと関連している。PND 21 から 28 の間の摂餌量は対照群よりも雄では 18%、雌では 26%低かった。

以上、幼若ラットに 10、30、及び 100 mg/kg/日の用量で PND 21 から 27 の 7 日間反復投与した結果、100 mg/kg/日の雄及び雌で体重増加量、体重及び摂餌量の減少を引き起こし、投与期間の終了時までに回復しなかったことから、100 mg/kg/日が十分には忍容されないことが明らかとなった。

2.6.6.6.1.1.2 28 日間用量設定フェーズ

28 日間の反復投与容量設定（DRF）フェーズでは、主試験で各群 8 匹/性別に BCX7353 を PND 21 から 48 まで 0（媒体対照：超純水）、5、20、及び 50 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回（QD）強制経口投与した。さらに、TK 評価のため、媒体群として雌雄各 4 匹、及び各 BCX7353 投与群として雌雄各 10 匹の動物に同様に投与した。7 日間の忍容性フェーズで評価したパラメータ及びエンドポイントに加え、DRF フェーズでは、臨床病理学（血液学及び臨床化学）の評価、TK 評価、臓器重量測定、及び病理組織学的検査も実施した。

死亡例及び BCX7353 投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。雄の動物番号 8003（50 mg/kg/日）は、PND 42 から 45 の間に異常な呼吸音が認められた。呼吸窮迫に関連する他の徴候が認められなかったため、本所見は実験手順による二次的な影響と考えられ、BCX7353 の投与とは無関係であると判断した。

BCX7353 投与群の雄及び雌では、投与期間中に体重増加量の変動が認められ、対照群よりも統計学的に有意に低い又は高い値を示すこともあったが、PND 21 から 49 の間の全体的として見た場合には、体重増加量は、いずれの投与量でも BCX7353 の投与による影響を受けなかった。各 BCX7353 投与群の雄及び雌の体重は、投与期間中対照群と同様であったが、50 mg/kg/日群の雌では対照群よりも有意に重かった。投与開始時点で本群の体重が対照群よりも重かったため（PND 21 で 8%、PND 49 で 10%）と考えられ、通常の生物学的変動の範囲と考えられる。

いずれの投与量でも、摂餌量に関して BCX7353 投与に関連する変化は認められなかった。

BCX7353 投与に関連する血液学パラメータの変化として、PND 49 での雄のリンパ球の軽微から軽度の減少（媒体群平均の 0.62 倍から 0.87 倍）及び白血球数の減少（0.66 倍から 0.87 倍）が認められたが、顕微鏡所見との関連性は認められなかった。

BCX7353 の投与に起因する臨床化学パラメータの変化は認められなかった。

TK データは M2.6.5.5.4 にまとめた。TK 評価により、最大血漿中濃度までの時間（T_{max}）は投与後 1 から 4 時間の範囲であることが明らかになった。PND 21 及び 48 で、20 及び 50 mg/kg/日における BCX7353 の全身曝露に性差は認められず、雌：雄の比率は AUC_{tlast}（投与開始から最後に観察された定量可能な濃度までの濃度対時間曲線下面積を線形台形法及び線形補間法を使用して計算）の範囲が 1.01 から 1.72 であった。20 から 50 mg/kg/日で、PND 21 及び 48 の両方で BCX7353 の曝露がほぼ投与量に比例して増加した。

BCX7353 投与に関連した肉眼的所見及び臓器重量の変化は認められなかった。

BCX7353 関連の病理組織学的検査所見は、肝臓、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、腸間膜リンパ節、及び胆管に認められた。雄ラットの肝臓では 20 mg/kg/日以上、雌ラットでは全ての投与量で、細胞質空胞化を伴う胆管上皮の軽微から軽度の肥大が認められた。また、門脈領域に微小なマクロファージ泡状空胞化が雄の 50 mg/kg/日及び雌の 20 mg/kg/日以上の群で認められた。回腸の粘膜固有層の絨毛における微小なマクロファージ泡状空胞化が、20 mg/kg/日以上の雄及び雌で、空腸の粘膜固有層の絨毛における微小なマクロファージ空胞化が 50 mg/kg/日の雄及び雌で、十二指腸の粘膜固有層の絨毛における微小なマクロファージ空胞化が 50 mg/kg/日の雄で認められた。腸間膜リンパ節の微小なマクロファージ空胞化が 20 mg/kg/日以上の雄及び雌で認められた。さらに、50 mg/kg/日の 2 匹の雌では、膵臓内の胆管の一部（膵臓の切片上が 1 個体、十二指腸の切片に付随する膵臓上が 1 個体）で、細胞質空胞化を伴う軽度の上皮肥大及び軽度のマクロファージ空胞化（上皮下/粘膜下）が認められた。

結論として、PND 21 から 48 まで Wistar-Han 雄及び雌ラットに対する BCX7353 の 1 日 1 回経口投与（5、20、及び 50 mg/kg/日）は十分に忍容され、5 mg/kg/日以上で雄のリンパ球の減少及び白血球数の減少、及び肝臓（雄：20 mg/kg/日以上、雌：5 mg/kg/日以上）、小腸及び腸間膜リンパ節（雄及び雌 : 20 mg/kg/日以上）、及び胆管（雌 : 50 mg/kg/日）の病理組織学的所見が認められた。一般状態及び病理組織学的な変化がないことを考慮し、血液学パラメータの変化は毒性とは判断されなかった。病理組織学的所見は、関連する臨床病理学的検査値の変化がなく、機能に影響しているとは考えられなかったため毒性とは判断されなかった。以上より、本試験の DRF フェーズ

における無毒性量（NOAEL）は 50 mg/kg/日と判断された。PND 48 での雄の平均最大濃度（C_{max}）及び AUC_{0-24} 値はそれぞれ 570 ng/mL 及び 6840 ng•h/mL、雌では 896 ng/mL 及び 11,800 ng•h/mL であった。

2.6.6.6.1.2 幼若ラットを用いた 7 週間反復経口投与毒性試験（4 週間の回復期間を含む）

［試験番号：[redacted]333、資料番号：4.2.3.5.4.2］

BCX7353 を Wistar-Han 系幼若ラットに PND 21 から 69 までの 7 週間にわたり投与し、出生後の発育中の試験物質の毒性及びその回復性を評価した。加えて、BCX7353 の TK 特性を評価した。雌雄各群 19 から 21 匹ラットを用い、BCX7353 を、0（媒体対照；脱イオン水）、5、20、又は 50 mg/kg/日の用量で PND 21 から 69 まで 1 日 1 回投与した。PND 70 に各群 9 から 11 匹のラットを剖検し、残りの各群雌雄 10 匹を 4 週間の休薬期間後に剖検した。TK 評価のために、媒体群では追加で雌雄 3 匹、及び各 BCX7353 群では雌雄各 9 匹に同様に投与し、PND 21 及び 69 に評価した。

評価したパラメータ及びエンドポイントは、死亡率、一般状態観察、体重、体重増加量、摂餌量、性的成熟（包皮分離又は膣開口）、臨床病理学的パラメータ（血液学、凝固系、臨床化学及び尿検査）、大腿骨/脛骨の長さ及び幅、TK パラメータ、臓器重量、肉眼検査、及び病理組織学的検査である。

BCX7353 の全身曝露には性差は認められなかった。

ラットに BCX7353 を 1 日 1 回経口投与した場合、PND 21（試験日 1）及び PND 69（試験日 49）のいずれにおいても、投与量の増加に伴い BCX7353 の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値が増加した。反復投与後には、試験物質への全身曝露（AUC_{0-24} 値）は初回よりも高かった。

評価したいずれの投与群においても、生存率、一般状態、体重/体重増加量、性的成熟、大腿骨/脛骨の長さ及び幅、血液学的パラメータ、又は肉眼的所見には試験物質投与の影響は認められなかった。試験物質関連の臨床病理学的パラメータの影響として、50 mg/kg/日群で、雌におけるコレステロール濃度の軽微から軽度の上昇（媒体対照群の 1.46 倍）及びナトリウム濃度の軽微な低下（0.98 倍）、雄における尿 pH の軽微な低下（0.90 倍）が観察されたが、いずれも 28 日間の休薬期間後に認められなくなり、毒性とは判断されなかった。

PND 70（試験日 50）において、雌の 50 mg/kg/日群で BCX7353 投与に関連した肝重量増加が認められた。肝重量増加は、PND 98（試験日 78）には明らかでなかった。

PND 70（試験日 50）に、BCX7353 投与に関連した病理組織学的所見が肝臓、副腎（雌のみ）、下顎及び腸間膜リンパ節、回腸、空腸及び脾臓に認められた。肝臓では、20 mg/kg/日以上の雄及び雌で胆管上皮細胞の肥大及び細胞質空胞化が認められ、50 mg/kg/日の肝重量が増加した雌において所見の重篤度がより高かった。また、空胞化所見（大小の空胞化）は、50 mg/kg/日の雌の副腎皮質、50 mg/kg/日の雄及び雌の下顎リンパ節の洞のマクロファージ、50 mg/kg/日の雄及び 20 mg/kg/日以上の雌の腸間膜リンパ節の洞のマクロファージ、50 mg/kg/日の雄及び雌の回腸及び/又は空腸の粘膜固有層のマクロファージ、50 mg/kg/日の雄及び雌の脾臓の白髄のマクロファージで認められた。胆管上皮細胞、副腎細胞及びマクロファージの空胞化はリン脂質蓄積症を示唆する所見である。PND 98（試験日 78）では明らかな病理組織学的所見は無かった。胆管上皮細胞の肥大及び空胞化の重篤度は、50 mg/kg/日を投与された雌では、肝重量増加を伴って軽度から中等度となったが、所見の可逆性が認められたこと、臨床化学データには胆管損傷を示唆する変化が

認められなかったことから毒性とは判断されなかった。

明らかな毒性変化が認められなかったことから、雌雄ラットの NOAEL は最高投与量である 50 mg/kg/日と判断された。PND 69（試験日 49）で雌雄併合の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値はそれぞれ 1170 ng/mL 及び 16,800 ng•h/mL であった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

新たな試験は実施しなかった。

2.6.6.9 考察及び結論

不純物X*（*N*-ニトロソ-ベロトラルスタット）を enhanced Ames 試験で評価した結果、今回の試験条件下で陰性であった。

2 歳から 12 歳未満の患者における急性の遺伝性血管性浮腫（HAE）発作の発症抑制を目的とした BCX7353 の使用を支持するために、幼若ラットで 2 つの毒性試験（［試験番号 [redacted]319］及び［試験番号 [redacted]333］）を実施した。

今回実施した幼若ラットを用いた幼若毒性試験の結果、BCX7353 による小児への毒性への懸念が低いことが示唆された。幼若ラットを用いた 7 週間反復投与毒性試験（本試験）では、いずれの投与量においても、死亡率、一般状態、体重/体重増加量、性的成熟、大腿骨/脛骨の長さ及び幅、血液学、臨床化学、及び尿検査パラメータ、臓器重量、肉眼検査、病理組織学的検査所見に毒性変化は認められなかった。

毒性変化が認められなかったことから、雄及び雌ラットの NOAEL は最高投与量である 50 mg/kg/日と判断された。PND 69（試験日 49）の雌雄併合の C_{max} 及び AUC_{0-24} 値はそれぞれ 1170 ng/mL 及び 16,800 ng•h/mL であった。NOAEL での AUC_{0-24} は、体重に基づく推奨用量である 72 mg（15 kg 以上 24 kg 未満）、96 mg（24 kg 以上 32 kg 未満）、108 mg（32 kg 以上 40 kg 未満）、132 mg（40 kg 以上）の小児投与における AUC_{0-24} 曝露（シミュレーション）のそれぞれ 6.5 倍、5.9 倍、6.1 倍、及び 5.8 倍高かった（表 2.6.6-1）。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.6.6-1 幼若動物を用いた毒性試験の NOAEL における AUC_{0-24} と BCX7353 を小児患者に投与したときの AUC_{0-24}（シミュレーション）との比較

Juvenile Toxicity Species	**NOAEL (mg/kg)**	**AUC_{0-24} at NOAEL (ng•h/mL)[a]**	**Safety Margin for BCX7353 Dosing in Pediatric Patients 2 to < 12 years of age AUC_{0-24} (ng•h/mL)[b]**
Rat ([redacted]333)	50	16,800	Dose 72 mg (15 to < 24 kg) AUC_{0-24} (2595)
			6.5
			Dose 96 mg (24 to < 32 kg) AUC_{0-24} (2846)
			5.9
			Dose 108 mg (32 to < 40 kg) AUC_{0-24} (2740)
			6.1
			Dose 132 mg (≥ 40 kg) AUC_{0-24} (2882)
			5.8

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from time 0 to 24 hours post dose; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; PND = postnatal day.
[a]: Sex combined data from PND 69.
[b]: Simulated pediatric exposure from BCX7353-MS-002 Table 11, Table 22, and Table 25.

結論

幼若ラットを用いた毒性試験（忍容性試験、用量設定試験、及び本試験）により、幼若動物に対する BCX7353 の影響を評価し、BCX7353 の毒性及び標的臓器を特定した。幼若動物の毒性試験本試験に基づいて算出された、小児投与に対する安全マージン（表 2.6.6-1）と、以前に BCX7353 で実施した慢性毒性試験でのマージン（表 2.6.6-2）は、BCX7353 を小児に安全に投与することを支持するのに十分であると考えられる。以上、幼若動物を用いた毒性試験により、2 歳から 12 歳未満の患者における急性 HAE 発作の発症抑制のための BCX7353 の使用は支持される。

表 2.6.6-2 慢性毒性試験の NOAEL における AUC と BCX7353 を小児患者に投与したときの AUC（シミュレーション）との比較

Chronic Toxicity	NOAEL (mg/kg)	AUC_{0-24} at NOAEL (ng•h/mL)	Safety Margin for BCX7353 Dosing in Pediatric Patients 2 to < 12 years of age AUC_{0-24} (ng•h/mL)[a]
26-week rat ([redacted]291)	20	9710	Dose 72 mg (15 to < 24 kg) AUC_{0-24} (2595)
			3.7
			Dose 96 mg (24 to < 32 kg) AUC_{0-24} (2846)
			3.4
			Dose 108 mg (32 to < 40 kg) AUC_{0-24} (2740)
			3.5
			Dose 132 mg (≥ 40 kg) AUC_{0-24} (2882)
			3.4
39-week monkey ([redacted]162)	30	3950	Dose 72 mg (15 to < 24 kg) AUC_{0-24}(2595)
			1.5
			Dose 96 mg (24 to < 32 kg) AUC_{0-24} (2846)
			1.4
			Dose 108 mg (32 to < 40 kg) AUC_{0-24} (2740)
			1.4
			Dose 132 mg (≥ 40 kg) AUC_{0-24} (2882)
			1.4

Abbreviations: AUC = area under the concentration vs. time curve; AUC_{0-24} = AUC from time 0 to 24 hours post dose; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; PND = postnatal day.
[a]: Simulated pediatric exposure from BCX7353-MS-002 Table 11, Table 22 and Table 25.

さらに、enhanced Ames 試験で 不純物X*(*N*-ニトロソ - ベロトラルスタットが変異原性を示さないことが明らかとなった。

2.6.6.10 図表

本文中に示した。

2.6.6.11 参考文献

参考文献無し。

ベロトラルスタット塩酸塩
オラデオ®顆粒分包 72 mg
オラデオ®顆粒分包 96 mg
オラデオ®顆粒分包 108 mg
オラデオ®顆粒分包 132 mg

第 2 部 CTD の概要
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.7 毒性試験概要表

株式会社オーファンパシフィック

目次

頁
2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 4
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4 毒性試験：使用ロット 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 7
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 7
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 7
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 8
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 10
2.6.7.10 がん原性試験 10
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 10
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 10
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 10
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 11
2.6.7.15 新生児を用いた試験 12
2.6.7.15.1 新生児を用いた反復投与毒性試験（重要でない試験） 12
2.6.7.15.2 新生児を用いた反復投与毒性試験（重要な試験） 13
2.6.7.16 局所刺激性試験 17
2.6.7.17 その他の毒性試験 17

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

表 2.6.7-1 毒性試験：一覧表

Type of Study/Species/Strain	Method of Admin.	Duration of Dosing (days)	Dose (mg/kg)	GLP[a]	Testing Facility	Study No.
Genotoxicity						
Enhanced In Vitro/S typhimurium, E coli[b]	*In vitro*	2 days	1.58 to 5000 µg/plate	Yes	[redacted]	[redacted]410]
Juvenile toxicology						
Rat/Wistar-Han IGS (Crl:WI[Han])	Oral gavage	7	10, 30, 100	No	[redacted]	[redacted]319]
Rat/Wistar-Han IGS (Crl:WI[Han])	Oral gavage	28	5, 20, 50	No	[redacted]	[redacted]319]
Rat/Wistar-Han (Crl:WI[Han])	Oral gavage	49	5, 20, 50	Yes	[redacted]	[redacted]333]

Abbreviations: Admin. = administration; GLP = Good Laboratory Practice; IGS = International Genetic Standardization; No. = number.
[a]: 'Yes' indicates study includes a GLP compliance statement.
[b]: Test article 不純物X* (*N*-nitroso-berotralstat).

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7-2 トキシコキネティクス試験の一覧表

Type of Study	Test System	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP[a]	Study No.
Juvenile toxicology: 7-day tolerability	Rat	Oral gavage	10, 30, 100	No	[redacted 319]
Juvenile toxicology: 28-day dose range-finding	Rat	Oral gavage	5, 20, 50	No	[redacted 319]
Juvenile toxicology: 7-week	Rat	Oral gavage	5, 20, 50	Yes	[redacted 333]

Abbreviations: GLP = Good Laboratory Practice; No. = number.
[a]: 'Yes', indicates study includes a GLP compliance statement.

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 2.6.7-3 BCX7353 の反復投与時の定常状態の AUC_{0-24}（ng•h/mL）

Species		**Rat**	
Method of Administration		**Oral Gavage**	
Sex		**Male**	**Female**
Dose (mg/kg/day)	**Study Dosing Duration (Days)**		
5	28[a]	167	459
5	49[b]	435[b]	1090[b]
20	28[a]	2790	3930
20	49[b]	4720[b]	5510[b]
50	28[a]	6840	11,800
50	49[b]	14,800[b]	18,800[b]

Abbreviations: AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from the start of dose administration to 24 hours post dose; PND = postnatal day; TK = toxicokinetics.
[a]: TK on PND 48 (Day 28) of the 7-day tolerability and 28-day dose range-finding in juvenile rat study, [redacted]319.
[b]: TK on PND 69 (Day 49) of the 7-week juvenile toxicology study, [redacted]333.

2.6.7.4 毒性試験：使用ロット

表 2.6.7-4 [redacted]319 試験及び[redacted]333 試験に使用した被験物質のロット

Drug Substance - Impurities				
Batch no./date of manufacture	[redacted]**869/**[redacted]**20**[redacted]		[redacted]**047/**[redacted]**20**[redacted]	
Specified Impurities[a] (Area %)				
Impurity	**Specifications**		**Specifications**	
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	0.06%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	0.09%	NMT [redacted]%	0.08%
[redacted]	NMT [redacted]%	0.06%	NMT [redacted]%	0.09%
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
Unspecified Impurities[b]				
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
[redacted]	NMT [redacted]%	< 0.05%	NMT [redacted]%	< 0.05%
Study number/type of study	[redacted]319 / 7-day tolerability and 28-day dose range-finding juvenile study in rats		[redacted]333 / 7-week juvenile study in rats	

Abbreviations: eCTD = electronic Common Technical Document; J-NDA = Japan New Drug Application; NMT = no more than.
[a]: Refer to the Capsule J-NDA, eCTD M3 for full name and structure of the impurities.
[b]: Previously listed as specified impurities but have not been observed in batches manufactured using the current synthetic route; therefore, these are not included in the proposed commercial specification. If observed, they will be controlled by the specification for any unspecified impurity of NMT [redacted]%.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

表 2.6.7-5 不純物X* の細菌を用いた復帰突然変異試験

Report Title: 不純物X* Enhanced Ames Test for *N*-Nitrosamines		Test Article: 不純物X*	**Study No.** [redacted]410
Test for Induction of: reverse mutation in bacterial cells	No. of Independent Assays: 1	**No. of Cells Analyzed/Culture:** Bacterial cell titers were determined for the mutagenicity assay, as per the applicable SOP	
Strains: 4 strains of *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, and TA1537) and *Escherichia coli* strain WP2 *uvr*A (pKM101)	No. of Replicate Cultures: 2		
Metabolizing System: 30% rat liver S9 and 30% hamster liver S9)	GLP Compliance: Yes	Date of Treatment: [redacted] 20[redacted]	
Vehicles: For Test Article: DMSO	For Positive Controls: DMSO		
Treatment: liquid preincubation treatment method			
Cytotoxic Effects:	The test material was cytotoxic at ≥ 50.0 µg/plate in tester strains TA100 and TA1537 –S9; at ≥ 158 µg/plate in tester strains TA98 and TA1535 –S9; at ≥ 500 µg/plate in tester strains TA98, TA100, and TA1537 +RS9 and strains TA98, TA100, TA1537, and WP2 *uvr*A (pKM101) +HS9; and at ≥ 1580 µg/plate in tester strains TA1535 and WP2 *uvr*A (pKM101) +RS9, and TA1535 +HS9.		
Genotoxic Effects:	None		

表 2.6.7-5 不純物X* の細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

Report Title: 不純物X* Enhanced Ames Test for *N*-Nitrosamines			Test Article: 不純物X*			**Charles River Study No. [redacted] 410**	
Metabolic Activation	**Treatment**	**Concentration (µg/plate)**	**Test Strains and Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvr*A (pKM101)**
Without metabolic activation	DMSO	-	18.0 (± 7.5)	55.7 (± 8.1)	8.3 (± 1.5)	4.7 (± 1.5)	75.7 (± 22.8)
	不純物X*	1.58	15.3 (± 3.2)	DE[a]	5.3 (± 1.5)	3.7 (± 1.5)	77 (± 0.0)
		5	13.0 (± 3.0)	74.0 (± 3.6)	8.7 (± 3.1)	4.3 (± 2.1)	69.3 (± 9.5)
		15.8	13.0 (± 2.0)	72.3 (± 16.6)	6.3 (± 3.2)	2.7 (± 1.5)	72.7 (± 0.6)
		50	17.0 (± 4.6)	43.0 (± 5.0)	8.3 (± 4.6)	2.3 (± 1.5)	62.7 (± 12.2)
		158	-	-	3.7 (± 1.5)	-	26.7 (± 5.1)
		500	-	-	-	-	-
		1580	-	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-	-
	2NF µg/plate	2.5	1011.3 (± 92.1)	-	-	-	-
	SA µg/plate	1	-	489.0 (± 94.9)	507.7 (± 18.6)	-	-
	ICR µg/plate	0.5	-	-	-	168.3 (± 25.2)	-
	4NQO µg/plate	2	-	-	-	-	2208.7 (± 217.2)
Metabolic Activation	**Treatment**	**Concentration (µg/plate)**	**Test Strains and Revertant Colony Counts (Mean ± SD)**				
			TA98	**TA100**	**TA1535**	**TA1537**	**WP2*uvr*A (pKM101)**
With Hamster metabolic activation	DMSO	-	24.7 (± 5.0)	77.3 (± 13.4)	10.7 (± 1.5)	8.0 (± 1.0)	49.3 (± 12.3)
	不純物X*	1.58	26.3 (± 9.8)	81.0 (± 10.6)	9.0 (± 2.0)	7.7 (± 0.6)	63.3 (± 9.9)
		5	27.3 (± 8.4)	75.3 (± 6.1)	9.3 (± 2.5)	7.7 (± 2.5)	57.0 (± 0.0)
		15.8	25.3 (± 1.5)	83.0 (± 20.0)	9.3 (± 2.1)	7.0 (± 1.7)	68.3 (± 14.7)
		50	16.7 (± 7.1)	87.3 (± 14.0)	11.3 (± 4.5)	5.3 (± 3.8)	65.7 (± 5.5)
		158	21.7 (± 5.5)	79.0 (± 1.7)	10.0 (±1.7)	9.3 (± 4.5)	48.0 (± 4.0)
		500	23.7 (± 4.5)	14.7 (± 4.0)	8.0 (± 2.6)	-	-
		1580	-	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-	-
	2AA µg/plate	2.5	2888.3 (± 172.6)	3472.7 (± 110.5)	404.3 (± 25.5)	525.7 (± 69.9)	2757.7 (± 126.3)
	NDMA µg/plate	625	53.0 (± 7.8)	3705.3 (± 461.8)	4067.7 (± 644.0)	26.3 (± 14.2)	3843.3 (± 248.9)
	CPNP µg/plate	625	42.3 (± 12.3)	3790.0 (± 412.6)	3879.7 (± 5.8)	15.0 (± 0.0)	1606.7 (± 42.2)

表 2.6.7-5 不純物X* の細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）

Metabolic Activation	Treatment	Concentration (µg/plate)	Test Strains and Revertant Colony Counts (Mean ± SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A (pKM101)
With Rat metabolic activation	DMSO	-	27.0 (± 2.6)	86.3 (± 8.3)	14.7 (± 6.4)	7.0 (± 2.6)	77.3 (± 23.9)
	不純物X*	1.58	20.0 (± 5.3)	134.7 (± 3.2)	12.3 (± 2.5)	6.0 (± 1.0)	75.3 (± 4.9)
		5	20.3 (± 13.3)	132.0 (± 13.9)	13.7 (± 2.3)	9.7 (± 2.3)	99.7 (± 29.8)
		15.8	23.7 (± 7.1)	112.7 (± 5.0)	16.3 (± 3.8)	6.0 (± 3.6)	93.3 (± 18.9)
		50	21.0 (± 7.0)	132.0 (± 14.0)	12.3 (± 2.9)	11.3 (± 4.0)	97.3 (± 3.1)
		158	29.0 (± 4.0)	114.7 (± 5.9)	14.7 (± 3.1)	6.7 (± 1.5)	77.3 (± 18.6)
		500	25.0 (± 1.0)	35.0 (± 7.8)	11.0 (± 1.0)	3.0 (± 1.0)	60.0 (± 9.8)
		1580	-	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-	-
	2AA µg/plate	2.5	941.3 (± 60.1)	812.3 (± 29.1)	162.7 (± 21.2)	104.7 (± 15.9)	1436.7 (± 195.3)
	NDMA µg/plate	625	24.0 (± 14.1)	211.3 (± 9.3)	24.7 (± 6.0)	7.3 (± 3.8)	1170.3 (± 218.1)
	CPNP µg/plate	625	31.3 (± 3.1)	430.3 (± 37.2)	499.0 (± 177.7)	10.0 (± 4.6)	299.7 (± 48.7)

Abbreviations: +HS9 = with hamster metabolic activation; +RS9 = with rat metabolic activation; –S9 = without metabolic activation; 2AA = 2-aminoanthracene; 2NF = 2-nitrofluorene; 4NQO = 4-nitroquinoline-N-oxide; CPNP = 1-cyclopentyl-4-nitrosopiperazine; DE = data excluded from analysis; DMSO = dimethylsulfoxide; GLP = Good Laboratory Practice; ICR = ICR-191 acridine; NDMA = N-nitroso-dimethylamine; SA = sodium azide; SD = standard deviation; SOP = standard operating procedure.
[a]: In strain TA100 –S9 at 1.58 µg/plate, 2 of 3 plates were contaminated. As 1 plate is not sufficient to evaluate results, this concentration was excluded from evaluation.

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

新たな試験は実施しなかった。

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

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

新たな試験は実施しなかった。

*：新薬承認情報提供時に置き換え

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

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 新生児を用いた反復投与毒性試験（重要でない試験）

表 2.6.7-6 幼若動物を用いた 7 日間の忍容性試験及び 28 日間の用量設定試験

Species/ Strain	Method of Administration (Vehicle Formulation)	Dose (mg/kg)/ Duration of Dosing	Sex/No. per Group	NOAEL (mg/kg)	Noteworthy Findings	Study No./ Location
Rat/ Wistar-Han	Oral gavage (ultrapure water)	10, 30, and 100/7 days (PND 21 – 27)	M/4; F/4	NA	Mortality: none Clinical observations: none Body weights/food consumption: ↓ at 100 mg/kg/day in males and females Macroscopic: none	[redacted]319 [4.2.3.5.4.1]
		5, 20, and 50/28 days (PND 21 – 48)	Main M/8; F/8 TK M/4, F/4	50	Mortality: none Clinical observations: none Body weights/food consumption: no changes Hematology: minimal to mild ↓ lymph and WBC at ≥ 5 mg/kg/day on PND 49 Microscopic findings: at ≥ 20 mg/kg/day (M) and ≥ 5 mg/kg/day (F), minimal to mild biliary epithelial hypertrophy with cytoplasmic vacuolation with minimal macrophage vacuolation (foamy) in the portal area in males at 50 mg/kg/day and females at ≥ 20 mg/kg/day; at 20 mg/kg/day, minimal macrophage vacuolation (foamy) in ileum lamina propria of the villi and at 50 mg/kg in the jejunum lamina propria of the villi and 50 mg/kg/day in duodenum lamina propria of the villi of 1 male and ≥ 20 mg/kg/day minimal macrophage vacuolation (foamy) in mesenteric lymph node in males and females	

Toxicokinetics (Sexes Combined)

mg/kg	5	20	50
C_{max} (ng/mL) Day 1	29.4	343	514
Day 28	35.3	258	733
AUC_{0-24} (ng•hr/mL) Day 1	245	3940	8390
Day 28	313	3360	9300

Abbreviations: ↓ = decrease; AUC_{0-24} = area under the concentration vs. time curve from the start of dose administration to 24 hours post dose; C_{max} = maximum concentration; F = female; Lymph = lymphocytes; M = male; NA = not applicable; NOAEL = no-observed-adverse-effect level; PND = postnatal day; TK = toxicokinetics; WBC = white blood cells.

2.6.7.15.2 新生児を用いた反復投与毒性試験（重要な試験）

表 2.6.7-7 幼若動物を用いた 7 週間反復経口投与毒性試験

Report title: A 7-Week Study of BCX7353 by Oral Gavage in Juvenile Rats with a 4-Week Recovery Period				Test article: BCX7353		**Study no./Location** [redacted]333［4.2.3.5.4.2］			
Species/strain: Rat/Wistar-Han [Crl:WI (Han)]			**Duration of dosing:** 7 weeks (PND 21 – 69)		Date of first dose: [redacted]/20[redacted]				
Initial age: 21 days old			Duration of post dose: 4 weeks		Method of administration: Oral gavage				
Vehicle: Deionized water			GLP compliance: Yes						
No-observed-adverse-effect level: 50 mg/kg/day			**Special features:** Measurement of femur and tibia length and width						
Toxicokinetics:									
Dose level (mg/kg/day)		**0**		**5**		**20**		**50**	
Number of animals/sex/group:		**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**	**M**	**F**
Main:		10	10	10	10	9	11	10	10
Recovery:		10	10	10	10	10	10	10	10
Toxicokinetic:		3	3	9	9	9	9	9	9
C_{max} (ng/mL)	Day 1	-	-	12.7	6.96	136	186	372	460
	Day 49	-	-	32.5	85.6	319	482	1110	1340
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	Day 1	-	-	204	57.1	1260	1840	5480	5760
	Day 49	-	-	435	1090	4720	5510	14800	18800

表 2.6.7-7 幼若動物を用いた 7 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Sex	Males				Females			
Dose Level (mg/kg/day)	**0**	**5**	**20**	**50**	**0**	**5**	**20**	**50**
Number Study Animals:								
Main:	10	10	9	10	10	10	11	10
Recovery:	10	10	10	10	10	10	10	10
Toxicokinetic:	3	9	9	9	3	9	9	9
Noteworthy findings:								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	1[a]	0	0	1[b]	0
Clinical observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Body weight (g)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food consumption (g/animal/day)	-	-	-	-	-	-	-	-
Sexual maturation	-	-	-	-	-	-	-	-
Femur and tibia length and width	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Coagulation	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry								
Cholesterol (mg/dL)								
Day 50	55.3	57.2	56.0	62.6	43.6	46.9	50.7	63.8**
Day 78	58.1	54.3	57.3	57.1	45.3	47.8	41.9	47.0
Sodium (mEq/L)								
Day 50	145.7	145.6	145.4	144.9	145.9	144.0	143.8	142.7
Day 78	145.6	145.6	146.0	146.1	144.2	145.1	145.4	144.6
Urinalysis								
pH								
Day 50	6.20	5.90	6.00	5.60**	5.60	5.50	5.77	5.60
Day 78	5.90	6.11	6.05	5.89	5.50	5.55	5.50	5.55

表 2.6.7-7 幼若動物を用いた 7 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Sex	Males				Females			
Dose Level (mg/kg/day)	**0**	**5**	**20**	**50**	**0**	**5**	**20**	**50**
Number of Main Study Animals	**10**	**10**	**9**	**10**	**10**	**10**	**11**	**10**
Organ weights (%)[c]:								
Liver (no. weighed)	10	10	9	10	10	10	11	10
Liver (g)	10.60	-0.19	1.93	2.59	6.68	2.51	-0.80	11.19
Liver/BWt (%)	-	0.37	-0.44	5.73	-	2.63	3.04	14.54**
Liver/BrWt (ratio)	-	-1.38	-1.06	1.01	-	1.96	0.88	14.33*
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Liver (no. examined)	10	10	9	10	10	10	11	10
Hypertrophy, biliary	(0)[d]	(0)	(8)	(10)	(0)	(0)	(11)	(10)
Minimal	0	0	6	0	0	0	4	0
Mild	0	0	2	6	0	0	7	1
Moderate	0	0	0	4	0	0	0	9
Vacuolation, biliary, cytoplasmic	(0)	(0)	(8)	(10)	(0)	(0)	(11)	(10)
Minimal	0	0	8	0	0	0	6	0
Mild	0	0	0	10	0	0	5	4
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	6
Adrenal gland (no. examined)	10	0	0	10	10	10	11	10
Vacuolation	(0)	(-)	(-)	(0)	(0)	(0)	(0)	(5)
Minimal	0	-	-	0	0	0	0	2
Mild	0	-	-	0	0	0	0	3

表 2.6.7-7 幼若動物を用いた 7 週間反復経口投与毒性試験（続き）

Sex	Males				Females			
Dose Level (mg/kg/day)	**0**	**5**	**20**	**50**	**0**	**5**	**20**	**50**
Number of Main Study Animals	**10**	**10**	**9**	**10**	**10**	**10**	**11**	**10**
Histopathology								
Mandibular lymph node (no. examined)	10	10	9	10	10	10	11	10
Vacuolation, macrophage, sinus	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(6)
Minimal	0	0	0	1	0	0	0	6
Mesenteric lymph node (no. examined)	10	10	9	10	10	10	11	10
Vacuolation, macrophage, sinus	(0)	(0)	(0)	(6)	(0)	(0)	(1)	(7)
Minimal	0	0	0	3	0	0	1	4
Mild	0	0	0	3	0	0	0	2
Moderate	0	0	0	0	0	0	0	1
Ileum (no. examined)	10	10	9	10	10	10	11	10
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(8)	(0)	(0)	(0)	(4)
Minimal	0	0	0	4	0	0	0	4
Mild	0	0	0	4	0	0	0	0
Jejunum (no. examined)	10	10	9	10	10	10	11	10
Vacuolation, macrophage, lamina propria	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
Minimal	0	0	0	0	0	0	0	2
Spleen (no. examined)	10	10	9	10	10	10	11	10
Vacuolation, macrophage	(1)	(0)	(0)	(8)	(0)	(0)	(0)	(7)
Minimal	1	0	0	6	0	0	0	5
Mild	0	0	0	2	0	0	0	2

Abbreviations: (-) or - = no animals were evaluated; $AUC_{0\text{-}24}$ = area under the concentration vs. time curve from the start of dose administration to 24 hours post dose; BWt = body weight; BrWt = brain weight; C_{max} = maximum concentration; F = female; GLP = Good Laboratory Practice; M = male; No. = Number; PND = postnatal day.
*: $P \leq 0.05$.
**: $P \leq 0.01$.
[a]: One main study male at 50 mg/kg/day (Animal No. 4016) was euthanized on Day 27 due to an eye injury; considered to be unrelated to treatment with BCX7353.
[b]: One toxicokinetic female (Animal No. 7506) was found dead on Day 38. Macroscopically, a perforated esophagus and fluid in the thoracic cavity was observed. Based on the macroscopic examination, the cause of death of this animal was likely related to the gavage procedure and unrelated to treatment with BCX7353.
[c]: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data not on the percent differences. All percent difference values are rounded to the nearest whole number.
[d]: Numbers in parentheses represent the number of animals with the finding.

2.6.7.16 局所刺激性試験

新たな試験は実施しなかった。

2.6.7.17 その他の毒性試験

新たな試験は実施しなかった。