

医薬品の承認申請のための国際共通化資料

コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)

非臨床

(2002年9月11-12日ワシントン会議修正版)

CTD-非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン

第二部 (モジュール 2) : 非臨床に関する 概括評価
非臨床概要文及び概要表

第四部 (モジュール 4) : 非臨床試験報告書

医薬品の承認申請のための国際共通化資料

コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）
非臨床

CTD-非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン

- 第二部（モジュール2）：非臨床に関する概括評価
非臨床概要文及び概要表
第四部（モジュール4）：非臨床試験報告書

目次

モジュール2：CTDの概要

一般原則

2.4 非臨床試験の概括評価

一般的情報

内容及び構成様式

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

非臨床試験の概要文

緒言

記載上の留意点

2.6.1 緒言

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.7 図表

2.6.3 薬理試験概要表（補遺B参照）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

- 2.6.4.2 分析法
- 2.6.4.3 吸収
- 2.6.4.4 分布
- 2.6.4.5 代謝（動物間の比較）
- 2.6.4.6 排泄
- 2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用
- 2.6.4.8 その他の薬物動態試験
- 2.6.4.9 考察及び結論
- 2.6.4.10 図表
- 2.6.5 薬物動態試験概要表（補遺B参照）
- 2.6.6 毒性試験の概要文
 - 2.6.6.1 まとめ
 - 2.6.6.2 単回投与毒性試験
 - 2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）
 - 2.6.6.4 遺伝毒性試験
 - 2.6.6.5 がん原性試験
 - 2.6.6.6 生殖発生毒性試験
 - 2.6.6.7 局所刺激性試験
 - 2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）
 - 2.6.6.9 考察及び結論
 - 2.6.6.10 図表
- 2.6.7 毒性試験概要表（補遺B参照）

モジュール4：非臨床試験報告書

- 4.1 目次
- 4.2 試験報告書
- 4.3 参考文献

補遺A：概要文のための表及び図の例

補遺B：非臨床試験の概要表：ひな形

補遺C：非臨床試験の概要表：例

一般原則

本ガイドラインは、非臨床試験の概括評価、概要文及び概要表を3極間で調和を勧めるために作成されたものである。

非臨床試験の概要文及び概要表の作成の主要な目的は非臨床試験について事実に基づく包括的な概要を示すことである。概括評価には、成績の説明、得られた成績の臨床との関連性、医薬品の品質情報との関連づけ及び医薬品の安全使用に関連する非臨床試験との関連性（すなわち、添付文書等に記載すべき事柄）について記載する。

2.4 非臨床試験の概括評価

本章では、CTDにおける情報の全体像を示すこと。原則として、非臨床試験の概括評価は概ね30頁を超えないこと。

一般的情報

非臨床試験の概括評価では、医薬品の薬理評価、薬物動態評価及び毒性評価について包括的で客観的な評価結果を示すこと。試験の実施に関連するガイドラインがある場合には、ガイドラインを考慮するとともに、ガイドラインからの逸脱については、考察しその妥当性を示すこと。非臨床試験の計画についても、考察し妥当性を示すこと。提出された試験がGLPに適合していることについて示し、必要に応じて、非臨床試験で得られた所見と医薬品の品質、臨床試験の結果及び類薬で認められた作用との関連を示すこと。

バイオテクノロジー応用医薬品を除き、原薬及び製剤中に含まれる不純物と分解物について評価し、推測される薬理及び毒性作用に関して判明している点についても示すこと。この際、原薬及び製剤について定められた不純物の上限が適切であることを示し、品質に関する資料との間で相互参照できるように記載すること。また、非臨床試験で用いた化合物と市販予定製品との間の光学活性、化学形態及び不純物プロフィールの相違について示すこと。バイオテクノロジー応用医薬品については非臨床試験で用いられた物質、臨床試験で用いられた物質及び市販予定製品である物質の同等性の評価結果を示すこと。新添加剤*を含む製剤の場合は、その安全性に関する情報を示すこと。

*使用前例のない、又は使用前例があっても投与経路が異なる若しくは前例を上回る量を使用する場合（邦訳時追記）

関連する科学論文及び類薬の特性を考慮すること。申請者が試験を実施する代わりとして、公表科学論文を引用する場合には、試験計画及び現行のガイドラインからの逸脱について考察し、妥当性を示すこと。また、これらの引用された試験で使用された原薬のバッチの品質に関する情報の入手可能性についても示すこと。

非臨床試験の概括評価において、概要表を引用する場合は表X.X, 試験/報告書番号とすること。

内容及び構成様式

非臨床試験の概括評価は以下の順で示すこと：

- 非臨床試験計画概略
- 薬理試験
- 薬物動態試験
- 毒性試験
- 総括及び結論

参考文献一覧

薬理作用、作用機序及び予測される副作用を確認するために行なった試験を評価し、得られた結果の意義について考察すること。

薬物動態、トキシコキネティクス及び代謝データの評価においては、用いた分析法、薬物動態モデル及び得たパラメータの妥当性について考察すること。薬理試験及び毒性試験での問題点をより詳細に検討するためには相互に参照することが適切である（病態に対する影響、生理学的変化、成分に対する抗体産生、トキシコキネティクスデータの動物種差の考察等）。データ間の矛盾についても考察すること。代謝に関して動物種間の比較及び動物並びにヒトにおける全身曝露状態（AUC、Cmax及びその他の適切なパラメータ）の違いについて比較考察し、ヒトで考えられる副作用を予測するための非臨床試験の有用性及び限界を明らかにすること。

毒性の発現時期、程度（強さ）並びに持続期間、用量依存性並びに可逆性の程度（又は非可逆性）及び種差又は性差について評価し、重要な特徴について、特に以下の点に関して考察すること。

- ・ 薬理作用
- ・ 毒性変化
- ・ 死亡原因
- ・ 病理所見
- ・ 遺伝毒性：化合物の化学構造、作用機序及び既知の遺伝毒性を示す物質との関連
- ・ 化合物の化学構造と関連したがん原性、既知のがん原性を示す物質との関連、遺伝毒性及び曝露データ
- ・ ヒトに対する発がんリスク：疫学的データが入手できる場合には、それらを考慮すること。
- ・ 受胎能、胎児発生、出生前及び出生後の毒性
- ・ 新生児への影響*
- ・ 妊娠前並びに妊娠期間及び授乳期間並びに出生児の発達期間中投与による影響
- ・ 局所刺激性
- ・ その他の毒性試験：特別な問題を解明するための試験

* F D A が発生神経毒性を評価するために挿入したものである。以下、本別紙において同じ。（邦訳時追記）

ある作用及び事象に関連する全てのデータがまとめられるように、毒性試験の評価を論理立てて配列すること。動物からヒトへのデータの外挿は、以下の項目

に関連付けて考察すること。

- ・ 動物種
- ・ 動物数
- ・ 投与経路
- ・ 投与量
- ・ 投与又は試験期間
- ・ 毒性試験に用いた動物種における無毒性量（NOAEL）及び毒性量での全身曝露とヒトにおける最高臨床推奨用量での曝露と関連付け。この情報は要約した図表で示すことが望ましい。
- ・ 非臨床試験で認められた被験物質の作用とヒトで予測された又は認められた作用と関連付け。

丸ごとの動物を用いた試験に代わる試験を行った場合には、その科学的妥当性を考察すること。

総括及び結論では、非臨床試験によって示された当該医薬品の特徴を明確に記載し、また、目的とする臨床使用における当該医薬品の安全性が裏付けられるように、論理的かつ十分に検討された結論を導くこと。非臨床試験（薬理、薬物動態及び毒性）の結果を踏まえて、その医薬品のヒトでの安全使用（すなわち、添付文書等に記載すべき事柄）について考察すること。

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

非臨床試験の概要文

緒言

本ガイドラインの目的は、非臨床の薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験を規制当局の審査官が受け入れ可能な様式で概要文を作成することを支援することである。

本ガイドラインは、どのような試験が要求されるのかを示すものではなく、得られたデータを記載する際の適切な様式を示しているものである。

概要文の各項における記載順序及び記載内容は以下に示す。全てを網羅することが出来るようなガイドラインはないということ、また、受け入れられる文書を作成するには、常識的な記述と審査官の要求に明確に焦点を当てて記述することが重要である。従って、申請者は、試験成績を理解し、評価を容易にするために、必要に応じて、最も分かりやすくなるように様式を変更しても構わない。

必要な場合には、年齢及び性に関連した作用も考察すること。異性体及び代謝物についての所見も適切に要約すること。評価を容易にするために、全概要中の単位を揃えることが望ましい。また、単位換算表も有用である。

考察及び結論の項において、複数の試験又は複数の動物種での結果を横断的に要約し、動物における曝露とヒトの予想臨床使用最高用量における曝露とを関連付けること。

記載上の留意点

項内での情報の記載順序

*In Vitro*試験があれば、*In Vivo*試験の前に記載すること。

薬物動態及び毒性の項で、同一種の複数の試験を要約する場合は、動物種、投与経路及び投与期間別（期間が短いものから順に）に配列すること。

動物種は以下の順に示すこと。

- マウス
- ラット
- ハムスター
- その他のげっ歯類
- ウサギ
- イヌ
- ヒト以外の霊長類
- その他の非げっ歯類哺乳動物
- 非哺乳動物

投与経路は以下の順に示すこと。

- 臨床での予定投与経路

- 経口
- 静脈内
- 筋肉内
- 腹腔内
- 皮下
- 吸入
- 局所
- その他

図表の使用

非臨床試験の概要文は主に文章によって記述されるが、図表を適切に使用することにより効果的かつ簡潔に伝えることができる。概要文中に含まれる様式の例を補遺 Aに示す。

作成者が最適な概要文の構成を決めて差し支えなく、図表は本文中に記載しても、それぞれの本文末尾にまとめて掲載してもよい。

本文に、概要表から引用する場合は表X.X, 試験 / 報告書番号とする

非臨床試験の概要文の長さ

非臨床試験の概要文の長さに関して明確な制限はないものの、3つの非臨床試験の概要文を合わせて概ね100～150頁を超えないことが望ましい。

概要文及び概要表の記載順序

以下の順序が望ましい。

- 緒言
- 薬理試験の概要文
- 薬理試験の概要表
- 薬物動態試験の概要文
- 薬物動態試験の概要表
- 毒性試験の概要文
- 毒性試験の概要表

非臨床試験概要文の内容

2.6.1 緒言

本項の目的は、審査官に医薬品及びその臨床適応を説明することであり、以下の要素を含むこと。

- 医薬品の構造（できるだけ構造式を示すこと）及び薬理的特性に関する簡潔な情報
- 申請された臨床適応、用量及び投与期間に関する情報

2.6.2 薬理試験の概要文

薬理試験概要文の配列は以下に従うこと。

- まとめ
- 効力を裏付ける試験
- 副次的薬理試験
- 安全性薬理試験
- 薬力学的薬物相互作用試験
- 考察及び結論
- 図表（本文末尾又は本文中）

2.6.2.1 まとめ

薬理試験で得られた主要な所見を2～3頁に簡潔に要約する。本項では、一連の薬理データの内容についての簡潔な説明からはじめ、特別な資料の有無（例えば動物モデルがない場合）のような特記事項についても述べること。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験*を要約し、評価する。可能であれば、当該薬物の薬理作用を同種同効薬のデータ（選択性、安全性、効力等に関して）と関連付けて述べるのが望ましい。

2.6.2.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験*はこの項で器官ごとに適切に要約し、評価すること。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験*は本項で要約し、評価すること。
副次的薬理試験の成績がヒトで起こり得る副作用を予測又は評価できる場合には、副次的薬理試験と安全性薬理試験を併せて考察すること。

注 *定義はICH-S7ガイドラインを参照

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験が実施されている場合は、本項で簡潔に要約すること。

2.6.2.6 考察及び結論

薬理的評価を考察し、また生じた問題の意義を論じること。

2.6.2.7 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

2.6.3 薬理試験概要表（補遺B参照）

2.6.4 薬物動態試験の概要文

薬物動態試験概要文の配列は以下に従うこと。

- ・ まとめ
- ・ 分析法
- ・ 吸収
- ・ 分布
- ・ 代謝
- ・ 排泄
- ・ 薬物動態学的薬物相互作用
- ・ その他の薬物動態試験
- ・ 考察及び結論
- ・ 図表（本文末尾又は本文中）

2.6.4.1 まとめ

薬物動態試験で得られた主要な所見を2～3頁に簡潔に要約すること。本項では、薬物動態学的評価に関する記述からはじめ、例えば検討した動物種及び系統が薬理試験及び毒性試験で使用されたものと同じかどうか、あるいは用いた投与形態が類似又は同一であったかどうかを明確にすること。

2.6.4.2 分析法

本項では、生体試料中の分析法に関して分析法の検出限界及び定量限界を含めて簡潔に要約すること。可能であれば、分析法のバリデーションデータや生体試料中の安定性についても考察すること。異なった分析法が結果の解釈に影響を及ぼす可能性については、以下の該当する項で考察すること。

2.6.4.3 吸収

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 吸収（吸収の程度と速度、*In Vivo*及び*In Situ*試験）
- ・ 薬物動態パラメータ、生物学的同等性及びバイオアベイラビリティ（血清、血漿及び全血）

2.6.4.4 分布

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 組織分布試験
- ・ たん白結合及び血球中への移行
- ・ 胎盤通過試験

2.6.4.5 代謝（動物種間の比較）

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 生体試料中の代謝物の化学構造及び含有量
- ・ 推定代謝経路
- ・ 初回通過代謝（消化管及び肝初回通過効果）
- ・ *In Vitro*代謝試験
- ・ 酵素誘導及び阻害

2.6.4.6 排泄

以下のデータを本項で要約すること。

- ・ 排泄の経路及び程度
- ・ 乳汁排泄

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

非臨床の薬物動態学的薬物相互作用試験（*In Vitro*及び*In Vivo*）が実施されている場合は、本項で簡潔に要約すること。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

病態（腎障害等）モデルを用いた試験が実施されている場合は、本項で要約すること。

2.6.4.9 考察及び結論

本項では、薬物動態学的評価を考察し、また生じた問題の意義を論じること。

2.6.4.10 図表

本文中の図表は、本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

2.6.5 薬物動態試験概要表（補遺B参照）

2.6.6 毒性試験の概要文

毒性試験概要文の配列は以下に従うこと。

- ・ まとめ
- ・ 単回投与毒性試験
- ・ 反復投与毒性試験
- ・ 遺伝毒性試験
- ・ がん原性試験
- ・ 生殖発生毒性試験
- ・ 新生児を用いた試験
- ・ 局所刺激性試験
- ・ その他の毒性試験
- ・ 考察及び結論
- ・ 図表（本文末尾又は本文中）

2.6.6.1 まとめ

毒性試験で得られた主な所見は、数頁（通常6頁）以内に簡潔に要約すること。本項では、主要な毒性試験の一覧表（結果を除く）を用いて、実施した試験の範囲を示しても差し支えない。以下に一覧表の例を示す。

毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質*
単回投与毒性試験	経口及び静脈内	ラット及びマウス	原薬
単回投与毒性試験	経口及び静脈内	ラット及びマウス	代謝物X
反復投与毒性試験			
1ヵ月	経口	ラット及びイヌ	原薬
6ヵ月	経口	ラット	原薬
9ヵ月	経口	イヌ	原薬
等			

*代謝物が試験された場合のみ記載すること。

毒性評価は、予定臨床使用と関連付けて記載すること。また、試験のGLP適合性についても記載すること。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

試験内容を、動物種及び投与経路別にごく簡潔に要約すること。データを表として示すことも有用である。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

試験内容を、動物種、投与経路及び試験期間の順に、方法及び重要な所見（標的臓器に対する毒性及びその重篤度、用量（曝露量）反応関係、無毒性量等）について要約する。重要な試験以外については簡略化して要約すること。（重要な試験とはICH-M3ガイドライン中に記載されているGLP適合試験をいう。）

2.6.6.4 遺伝毒性試験

試験内容を、以下の順に簡潔に要約すること。

- ・ 非哺乳動物細胞系での*In Vitro*試験
- ・ 哺乳動物細胞系での*In Vitro*試験
- ・ 哺乳動物系での*In Vivo*試験（トキシコキネティクス評価を含む）
- ・ その他の試験系

2.6.6.5 がん原性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

試験法及び高用量選択の根拠を説明すること。各試験内容を以下の順で要約すること。

- ・ 長期がん原性試験（動物種順に（用量設定試験も含む））
- ・ 短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む）
- ・ その他の試験

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクス評価を含む）

試験内容を、以下に示す順序に従って、方法及び重要な所見を要約すること。

- ・ 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- ・ 胚及び胎児発生に関する試験
- ・ 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
- ・ 新生児を用いた試験（実施した場合）

変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること。

2.6.6.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験を実施した場合には、動物種、投与経路及び試験期間の順に、試験方法及び重要な所見を併せて要約すること。

2.6.6.8 その他の毒性試験（実施している場合）

その他の毒性試験を実施した場合には、要約すること。必要に応じて、試験を実施した根拠を示すこと。

- ・ 抗原性試験
- ・ 免疫毒性試験
- ・ 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
- ・ 依存性試験
- ・ 代謝物の毒性試験
- ・ 不純物の毒性試験
- ・ その他の試験

2.6.6.9 考察及び結論

本項では、毒性評価を行い、得られた毒性所見の意義について考察すること。これらの情報を要約して図表にすることが望ましい。

2.6.6.10 図表

本文中の図表は本文中の適切な場所又は本文末尾のいずれに入れても差し支えない。

2.6.7 毒性試験概要表（補遺B参照）

非臨床試験の概要表

CTD中の非臨床試験の情報に関する概要表は、本ガイドライン中に示された様式で提示すること。申請者は必要に応じて、情報を最良の方法で提供し、また、試験成績の理解と評価を助けるために様式を変更することが出来る。

本ガイドラインでは、どのような試験が要求されるのかは示さず、試験が実施された場合に、それらの試験結果をどのように作表するかを説明している。申請者は、必要に応じ、ここに例示した様式にいくつかの項目を追加又は削除しても差し支えない。一つの図表中に複数の試験結果を含めても差し支えない。あるいは、一つの試験から得られたデータを複数の図表で記載しても差し支えない。

非臨床試験の概要表として推奨される様式を補遺B及びCに示す。補遺Bには、図表作成に用いるためのひな形を示す。このひな形には、作成の際の指針を示すための注釈が（イタリック体で）付けられている（表を作成される際にはイタリック体で示した注釈は削除すること）。補遺Cには、概要表の例を示す。ここでは、概要表の様式及び内容に関し、さらに詳しい指針を示している。しかしながら、それぞれの医薬品に関して、考え得る最良の方法でデータを提示するのは申請者の責任である。作成者は、ある地域では概要表（概要文と共に）による審査が、非臨床試験に関する情報の第一次的審査となることに留意すべきである。ひな形及び例に示す様式でデータを提示することで、審査官に十分な情報を伝えることができ、また関連する情報について概要を示し得る。

新生児を用いた試験が実施された場合、適切なひな形を用いて示すこと。

非臨床試験の概要表の表作成に際しては、非臨床試験の概要文中で示した順序に従うこと。

非臨床試験報告書（モジュール4）

本ガイドラインは、規制当局に提出する承認申請のためのCTD中での非臨床試験報告書の配列に関して合意された様式を示すものである。

本ガイドラインは、どのような試験が要求されるのかを示すものではなく、得られたデータを記載する際の適切な様式を示しているものである。

個別データは、試験報告書中あるいは試験報告書に付表として添付しても差し支えない。

4.1. 目次

目次には、全ての非臨床試験の試験報告書の一覧を記載し、各試験報告書のCTD中での所在を示すこと。

4.2 試験報告書

試験報告書は下記の順に示すこと。

4.2.1 薬理試験

- 4.2.1.1 効力を裏付ける試験
- 4.2.1.2 副次的薬理試験
- 4.2.1.3 安全性薬理試験
- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

- 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書（別報告書として入手できる場合）
- 4.2.2.2 吸収
- 4.2.2.3 分布
- 4.2.2.4 代謝
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

- 4.2.3.1 単回投与毒性試験（動物種、投与経路順に）
- 4.2.3.2 反復投与毒性試験（動物種、投与経路、投与期間順に；トキシコキネティクスの評価を含む）

- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
 - 4.2.3.3.1 *In Vitro*試験
 - 4.2.3.3.2 *In Vivo*試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
- 4.2.3.4 がん原性試験（トキシコキネティクスの評価を含む）
 - 4.2.3.4.1 長期がん原性試験（動物種順に；用量設定試験も含む、ただし、反復投与毒性試験又は薬物動態試験で行われたものは除く）
 - 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験（用量設定試験も含む、ただし、反復投与毒性試験又は薬物動態試験で行われたものは除く）
 - 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験（用量設定試験及びトキシコキネティクスの評価を含む）（変更した試験デザインを用いた場合には、それに伴って試験表題も変更すること）
 - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
 - 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
 - 4.2.3.5.3 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
 - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（実施された場合）
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験（実施されている場合）
 - 4.2.3.7.1 抗原性試験
 - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
 - 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
 - 4.2.3.7.4 依存性試験
 - 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
 - 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
 - 4.2.3.7.7 その他の試験

4.3 参考文献

補遺 A

概要文のための図表の例

以下補遺Aの図表は単に例として示したものである。申請者は、その医薬品に適した様式により図表を作成すること。

試験の引用を本文及び表中に含めること。

表には、必要に応じ統計解析結果を含めること。

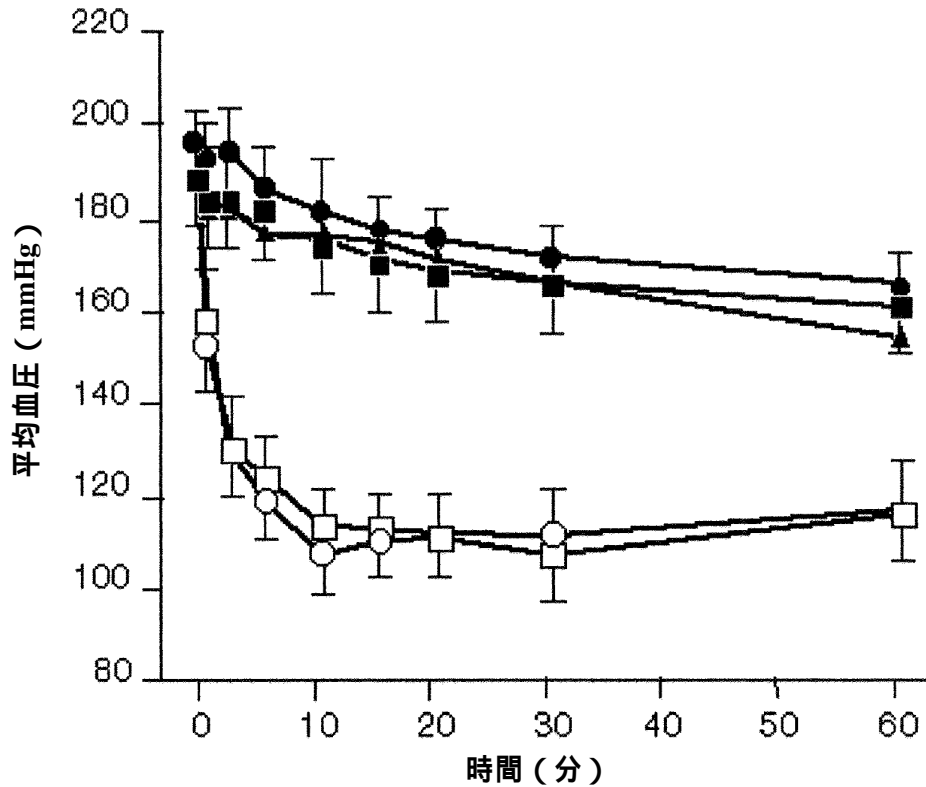
表X

化合物X及びその主代謝物、並びに比較対照薬の
ヒトX₂及びX₃受容体に対する結合

化合物	X ₂ K _{i1} (nM)	X ₂ K _{i2} (nM)	X ₃ K _{i1} (nM)	X ₃ K _{i2} (nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

K_{i1}及びK_{i2}は、それぞれ高及び低親和性の結合部位を示す（試験番号からのデータ）

図X



SHR^aにXを長期投与した後の血圧 (出典)

生理食塩液の1mL/kgを経口的に1日2回、7()又は14()日間、あるいは化合物Xの25mg/kgを経口的に1日2回、7()又は14()日間前投与したSHRに生理食塩液を5分間静脈内持続注入又は3mg/kgの化合物Xを静脈内持続注入()した際の血圧低下効果。

生理食塩液群と比較して投与前の時点で統計学的に有意： $p < 0.05$ 、投与後の全ての時点で有意： $p < 0.01$ 。

値は平均 ± s.e.m. で示す。^aSHR = 自然発症高血圧ラット (各群5匹)

表X

化合物Xの2、10及び30mg/kgをマウスに単回経口投与した後の
モデル非依存的薬物動態パラメータ（出典）

パラメータ (単位)	パラメータ値					
	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C _{max} (ng/mL)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T _{max} (h)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC _{0-inf} (ng.h/mL)	28.3	112	297	40.2	90	327

薬物動態パラメータは、各時点3匹の動物のプール血漿を用いて求めた。

表X

雄マウスにおける¹⁴C]X単回経口投与後の放射性物質の排泄（出典）

		投与量に対するパーセント		
投与量 (mg/kg)	投与経路	尿*	糞	合計+
2.8	静脈内	88.1 ± 7.4	5.5 ± 0.7	93.6 ± 6.9
8.8	経口	89.4 ± 4.7	6.9 ± 1.4	95.3 ± 3.4

排泄率は投与後168時間までの測定値を用いて算出した。

値は平均 ± S.D.で示す（経口、静脈内共にn = 5）。

* ケージ洗浄液中の放射能を含む（経口投与後22.1%、静脈内投与後21.7%）。

+ 屍体中の放射能を含む。

表X
[¹⁴C]X 1.75 mg/kgを雄ラットに単回静脈内投与後の組織内放射能濃度（出典）

組 織	濃度 (ng equiv.*/g)				
	1時間	6時間	24時間	48時間	72時間
血 液	105	96.6	2.34	2.34	3.65
血 漿	142	175	3.12	ND	ND
副 腎	656	49.2	14.3	9.63	ND
骨 髄	359	31.5	ND	ND	ND
脳	116	9.37	ND	ND	ND
眼 球	124	28.9	4.69	ND	ND
脂 肪	490	44.0	10.2	6.25	5.47
心 臓	105	26.6	ND	ND	ND
腎 臓	1280	651	21.6	13.3	9.63
大 腸	570	2470	39.3	12.0	ND
肝 臓	875	380	133	87.7	64.6
肺	234	59.1	7.55	ND	ND

* 臓器1g中の遊離塩基X換算ng
各測定点の動物数 N = 5
ND 検出限界未満

表X
雄ラットに $[^{14}\text{C}]X$ 単回投与後の放射能排泄（出典）

		投与量に対するパーセント			
投与量 (mg/kg)	投与経路	尿	糞	胆汁	合計
1.75	静脈内	61.3 ± 9.3	30.3 ± 4.1	-	95.2 ± 5.0
1.75	経口	57.4 ± 3.8	37.0 ± 3.4	-	95.2 ± 1.5
2	経口	72.3 ± 0.8	26.9 ± 1.9	-	99.5 ± 1.1
20	経口	23.5 ± 6.3	0.5 ± 0.2	76.0 ± 5.9	100 ± 0.8
220	経口	67.1 ± 9.0	24.8 ± 5.0	-	93.3 ± 6.8

排泄率はWistarラットの投与後168時間で算出した。値は平均値 ± S.D.で示す (n = 5)。

- 測定せず。合計は屍体及びケージ洗浄液中の放射能も含む。

表X
**マウス、ラット、イヌ及びヒトにXを経口投与した時の薬物動態学的パラメータ
 と全身曝露量の比較（出典）**

動物種（投与剤型）	投与量 (mg/kg/day)	全身（血漿）曝露				出典
		C _{max} (ng/mL)		AUC (ng·h/mL) #		
ヒト（錠剤）	0.48\$	36.7		557		X
マウス（溶液）	8.8	68.9	(1.9)*	72.7	(0.2)*	Y
	21.9	267	(7.3)*	207	(0.5)*	
	43.8	430	(11.7)*	325	(0.7)*	
ラット（溶液）	50	479	(13.0)*	1580	(2.8)*	Z
イヌ（溶液）	1.5	5.58	(0.2)*	15.9	(< 0.1)*	V
	5	24.8	(0.7)*	69.3	(0.1)*	
	15	184	(5.0)*	511	(0.9)*	

連日反復経口投与後の雌雄動物のデータである（マウスの60日間試験、ラットの14日試験及びイヌの1年間試験の終了時日）。ヒトのデータは、男女の患者に1日3回投与で得られた投与量を補正したデータから外挿した。

#：マウスはAUC₀₋₆、ラット及びイヌはAUC_{0-t}、ヒトは投与量を補正したAUC_{0-tX} 24。

\$：ヒトの体重を50kgと仮定して1日の総投与量から算出した。

*：括弧内の数値はヒトの値を1とした時の値。

表X
ラットにおける精巢間細胞 (Leydig細胞) の増殖性病変の発生率 (出典)

病 変	投 与 群			
	対照群	3 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
過形成 (単独)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
腺腫 (単独)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
腺腫 + 過形成	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)
合計*	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)	x/50 (%)

* 腺腫及び / 又は過形成

補遺B

非臨床試験の概要表 ひな形

非臨床試験の概要表 ひな形

2.6.3 薬理試験

- 2.6.3.1 薬理試験： 一覧表
- 2.6.3.2 効力を裏付ける試験*
- 2.6.3.3 副次的薬理試験*
- 2.6.3.4 安全性薬理試験
- 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.5 薬物動態試験

- 2.6.5.1 薬物動態試験： 一覧表
- 2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験*
- 2.6.5.3 薬物動態試験： 吸収：単回投与
- 2.6.5.4 薬物動態試験： 吸収：反復投与
- 2.6.5.5 薬物動態試験： 分布
- 2.6.5.6 薬物動態試験： たん白結合
- 2.6.5.7 薬物動態試験： 妊娠又は授乳動物における試験
- 2.6.5.8 薬物動態試験： その他の分布試験
- 2.6.5.9 薬物動態試験： 代謝： *In Vivo*
- 2.6.5.10 薬物動態試験： 代謝： *In Vitro*
- 2.6.5.11 薬物動態試験： 推定代謝経路
- 2.6.5.12 薬物動態試験： 薬物代謝酵素の誘導 / 阻害
- 2.6.5.13 薬物動態試験： 排泄
- 2.6.5.14 薬物動態試験： 排泄：胆汁中
- 2.6.5.15 薬物動態試験： 薬物相互作用
- 2.6.5.16 薬物動態試験： その他

2.6.7 毒性試験

- 2.6.7.1 毒性試験： 一覧表
- 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
- 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
- 2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧
- 2.6.7.5 単回投与毒性試験
- 2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験
- 2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験
- 2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験
- 2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験
- 2.6.7.10 がん原性試験
- 2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験
- 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
- 2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験
- 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
- 2.6.7.15 新生児を用いた試験^a
- 2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.17 その他の毒性試験

*：概要表は目的に応じて作成すること。非臨床試験成績概要文中に図表を含めることが望ましい。

a：新生児を用いた試験を実施した場合、適切なひな形を用いて、2.6.7.15の項で示すこと

2.6.3.1 薬理

一覧表

被験物質: (1)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号(4)	記載箇所(3)	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験 (2)						
副次的薬理試験						
安全性薬理試験						
薬力学的薬物相互作用試験						

脚注: (1)国際一般名 (INN)

(2)CTD と同じ順序で各薬理試験報告書を一行で示す。 GLP 適合試験の報告書は脚注に示す。

(3)CTD における試験報告書の記載箇所を示す。

(4)または報告書番号 (全ての表上)。

2.6.3.4 安全性薬理試験 (1)

被験物質: (2)

評価対象 となる組織	動物種/ 系統	投与方法	投与量 ^a (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号(3)

脚注: (1)全ての安全性薬理試験のまとめ。

(2)国際一般名 (INN)。

(3)または報告書番号 (全ての表上)。

a - 特にことわりがない限り単回投与。

2.6.5.1 薬物動態試験

一覧表

被験物質: (1)

試験の種類 (2)	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所(3)	
					Vol.	Section
吸収						
分布						
代謝						
排泄						
薬物動態学的薬物相互作用						
その他						

脚注: (1)国際一般名 (INN).

(2)CTD と同じ順序で各薬物動態試験報告書を一行で示す。 GLP 適合試験の報告書は脚注に示す。

(3)CTD における試験報告書の記載箇所を示す。

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：(1)

試験番号：

CTDにおける記載箇所：

動物種	(4)				
性別(雄/雌) / 動物数					
給餌					
溶媒/投与形態					
投与方法					
投与量 (mg/kg)					
試料(全血, 血漿, 血清, その他)					
定量(対象)物質					
定量法 (2)					
PK パラメータ:					

追記: (3)

脚注: (1)国際一般名 (INN) .

(2)例えば, ¹⁴C-標識化合物を用いた HPLC, LSC

(3)例えば, 原文を簡潔にまとめた結果, 種差, 性差, 用量依存性, または特記事項 .

(4)一つのカラムに、実施された各試験を示す . 比較のためにヒトでの最大推奨用量における典型的な情報を含む .

2.3.5.4 薬物動態試験: 反復投与後の吸収

被験物質:

[2.6.5.3 のフォーマットが利用可能であれば利用できる]

Format A

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

被験物質：
CTDにおける記載箇所： Vol. Section
試験番号.

動物種:						
性別(雄/雌) / 動物数:						
給餌:						
溶媒/投与形態:						
投与方法:						
投与量 (mg/kg):						
放射性核種:						
比放射能:						
計測時間:						
	濃度 (単位)					
組織/臓器	時間(1)	時間(2)	時間(3)	時間(4)	時間(5)	t _{1/2}

追記:

Alternate Format B

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

被験物質：
 CTD における記載箇所： Vol. Section
 試験番号.

動物種:							
性別(雄/雌) / 動物数:							
給餌:							
溶媒/投与形態:							
投与方法:							
投与量 (mg/kg):							
放射性核種:							
比放射能:							
定量(対象)物質/定量法(単位)							
計測時間:							
	C_t		終了時点				
組織/臓器	conc.	T/P ¹⁾	Conc.	T/P ¹⁾	time	AUC	t _{1/2}

追記:

¹⁾ [組織]/[血漿]

2.6.5.6 薬物動態試験:たん白結合

被験物質:

試験系:					
測定対象物質, 測定系及び方法:					
動物種	試験濃度	結合%	試験番号	CTD における 記載箇所	
				Vol.	Section

追記:

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験 (1)

被験物質: (2)

CTDにおける記載箇所: Vol. Section
試験番号.

胎盤移行性

動物種:					
妊娠日数 / 動物数:					
溶媒/投与形態:					
投与方法:					
投与量 (mg/kg):					
定量 (対象) 物質:					
定量法:					
時間 (hr)					
濃度 / 用量 (投与量に対する%)					
母体血漿 (3):					
胎児 (3):					

追記:

CTDにおける記載箇所: Vol. Section

乳汁排泄

試験番号.

動物種:					
授乳期間 / 動物数:					
給餌:					
溶媒/投与形態:					
投与方法:					
投与量 (mg/kg):					
定量 (対象) 物質:					
定量法:					
時間 [hr]					
濃度:					
乳汁:					
血漿:					
乳汁 / 血漿:					
新生児:					

追記:

Table 2.6.5.7 の脚注 .

- (1) 生殖発生毒性試験で得られた成績も、この表で示すこと .
- (2) 国際一般名 (INN) .
- (3) 試料を記載する . ; 例えば, 母体血漿, 胎児中濃度 .

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

被験物質：

2.6.5.9 薬物動態試験: *In Vivo* における代謝

被験物質:

動物種									
性別(雄/雌) / 動物数:									
給餌:									
溶媒/投与形態:									
投与方法:									
投与量 (mg/kg):									
放射性核種:									
比放射能:									
				試料中の化合物 (%)			CTD における記載箇所		
動物種	試料	計測時間 又は期間	試料中の投与 量に対する%	未変化体	M1	M2	試験番号	Vol.	Section
	血漿 尿 胆汁 糞								
	血漿 尿 胆汁 糞								
	血漿 尿 胆汁 糞								

追記:

注: 得られていれば、比較のためにヒトの成績も含める。

2.6.5.10 薬物動態試験: *In Vitro* における代謝

被験物質:
CTD における記載箇所: Vol. Section
試験番号.

試験系:					
時間					
濃度:					
化合物 未変化体 M-1 M-2					

追記:

注: 得られていれば、比較のためにヒトの成績も含める。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：

(代謝反応が起こる動物種を示して、推定代謝経路を図示する。)

2.6.5.12 薬物動態試験: 薬物代謝酵素の誘導/阻害

被験物質:
CTDにおける記載箇所: Vol. Section
試験番号.

注: 非臨床試験のみ.

試験の種類:
方法:
結果の表示:

追記:

2.6.5.13 薬物動態試験: 累積排泄

被験物質: (1)

動物種												
性別(雄/雌) / 動物数	(3)											
給餌												
溶媒/投与形態												
投与方法												
投与量 (mg/kg)												
定量(対象)物質												
定量法												
排泄経路 (4)	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間 0 - T hr												
試験番号												
CTDにおける記載箇所												

追記: (2)

脚注: (1)国際一般名 (INN) .

(2)例えば, 原文を簡潔にまとめた結果, 種差, 性差, 用量依存性, または特記事項 .

(3)一つのカラムに, 実施されたひとつの試験を示す . 比較のためにヒトでの最大推奨用量における典型的な情報を含む . 適切であれば, 吸収の表と一緒にできる .

(4)検討されているのなら, 他の経路 (例 ; 胆汁中, 呼気) も加えること .

2.6.5.14 薬物動態試験: 胆汁中排泄

被験物質:

[2.6.5.13 のフォーマットが利用可能であれば利用すること]

2.6.5.15 薬物動態試験: 薬物相互作用

被験物質:
CTD における記載箇所: Vol. Section
試験番号.

試験の種類:

方法:

結果の表示:

追記:

2.6.5.16 薬物動態試験: その他

被験物質:
CTD における記載箇所: Vol. Section
試験番号.

試験の種類:
方法:
結果の表示:

追記:

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質: (1)

試験の種類	動物種 / 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 ⁽³⁾ Vol. Section	
単回投与毒性試験	(2)								
反復投与毒性試験									
遺伝毒性試験									
がん原性試験									
生殖発生毒性試験									
局所刺激性試験									
その他の毒性試験									

脚注: (1)国際一般名 (INN).
 (2)CTD と同じ順序で各毒性試験報告書を一行で示す.
 (3)CTD における試験報告書の記載箇所を示す.

a - 特に断りのない限り、反復投与毒性試験については、無毒性量 (NOAEL) に下線を引く.

2.6.7.2 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス 試験の一覧表

被験物質: (1)

試験の種類(2)	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所(3)	
						Vol.	Section

脚注: (1)国際一般名 (INN) .

(2)CTD と同じ順序で 各 トキシコキネティクス試験報告書を一行で示す(Section 3, 毒性試験) .

(3)CTD における試験報告書の記載箇所を示す .

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス 試験成績の一覧

被験物質: (1)

(2)

脚注: (1)国際一般名 (INN) .

(2)ヒトを含めた動物種間の比較ができるような形式で、定常状態でのトキシコキネティクスデータを1～3ページでまとめたもの(表あるいは/または図)を作成する.

2.6.7.4 毒性試験

使用ロット

被験物質: (1)

バッチ番号.	純度 (%)	規格設定された不純物 ()			試験番号	試験の種類
申請規格:		_____	_____	_____		
(2)						(3)

- 脚注:
- (1) 国際一般名 (INN) .
 - (2) 毒性試験に使用した全てのバッチを大まかに年代順に列挙する .
 - (3) 各バッチについて使用した毒性試験の種類を明らかにする .

2.6.7.5 単回投与毒性試験 (1)

被験物質: (2)

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び一 群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号

脚注: (1)CTD と同じ順序で全ての単回投与毒性試験について要約する。変則的な期間、投与速度及び試験系の週齢の様な特記事項は脚注を用いる。
(2)国際一般名 (INN)。

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験 (1)

被験物質: (2)

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一 群の動物数	無毒性量 ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号

脚注: (1)CTDと同じ順序で、ICHガイドラインM3で求められるGLP適合試験以外の全ての反復投与毒性試験(全ての関連する用量設定試験を含む)について要約する。変則的な試験系の週齢の様な特記事項は脚注を用いる。
(2)国際一般名(INN)。

^a - No Observed Adverse-Effect Level .

2.6.7.7 (1) 反復投与毒性試験 (2)

報告書の題名:

被験物質: (3)

動物種/系統:
試験開始週齢:
初回投与年月日:

投与期間:
休薬期間:
投与方法:
溶媒/投与形態:

試験番号.
CTD における記載箇所: Vol. Section
GLP 適用:

特記事項:
無毒性量:

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		_____		_____		_____	
	M: _____ (5)	F: _____	M: _____	F: _____	M: _____	F: _____	M: _____	F: _____
動物数								
トキシコキネティクス: AUC () (4)								
<u>特記すべき所見</u>								
死亡及び屠殺動物数								
体重 (% ^a)	(5)							
摂餌量 (% ^a)	(5)							
摂水量 ()	(5)							
一般状態								
眼科学的検査								
心電図検査								

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++ 中等度 +++ 重度 (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 投与終了時. 対照群は平均値を示すこと. 投与群は対照群との差を%で示すこと. 統計学的有意差は実測値に基づくこと(%ではない).

(続く)

2.6.7.7 (1) 反復投与毒性試験

試験番号. (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)							
	M: _____	F: _____	M: _____	F: _____	M: _____	F: _____	M: _____	F: _____
動物数								
血液学的検査								
血液 生化学的検査								
尿検査								
器官重量 ^a (%)								
剖検所見								
病理組織学的検査(9)								
その他の試験								
回復性の評価: 評価動物数(8)								

- 特記すべき所見なし.

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり. 数字は絶対器官重量の差を%で示す.

Table 2.6.7.7 の脚注

- (1)連続した表番号をつける: 2.6.7.7A, 2.6.7.7B, 2.6.7.7C 等 .
- (2)ICH ガイドライン M3 で求められる各反復投与毒性試験とその他の主要な反復投与毒性試験を一つの表にまとめる .
- (3)国際一般名 (INN) .
- (4)定常状態の AUC, Cmax, 及び試験の裏付けとなるその他のトキシコキネティクス情報 . 独立した試験の場合は脚注に試験番号をつける .
- (5)特記すべき所見のみを記載する . テンプレートに含まれない項目においても特記すべき変化が認められた場合は表に追加する . 一般的には投与期間終了時の成績を示すが、より初期の時点で特記すべき所見が認められる場合はそれらを含める . 試験及び結果について追記を加える必要がある場合は脚注を用いる .
- (6)あるいは別の適当な評価基準 .
- (7)統計解析方法を示す .
- (8)薬物に関連した変化が認められた全てのパラメータを列挙する . 回復性の評価を行っていない場合、この部分は削除する .
- (9)必要に応じ、早期に解剖した動物の情報は別に分けて示す .

2.6.7.8 (1) In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名:

被験物質: (2)

試験の種類:

菌株:

代謝活性化系:

溶媒:

処理:

細胞毒性 :

遺伝毒性 :

被験物質:

独立して実施した試験数:

プレート数:

分析細胞数/培養:

陽性対照:

試験番号

CTD における記載箇所: Vol.Section

GLP 適用:

処理年月:

代謝活性化	被験物質	濃度または 用量段階 (3)					
代謝活性化 なし		(4)					
代謝活性化 あり							

脚注: (1)連続した表番号をつける: 2.3.7.8A,2.3.7.8B, 等 . 繰り返し試験の結果は次のページに示す .

(2)国際一般名 (INN)

(3)単位を挿入 .

(4)沈殿が観察された場合には、脚注に示す .

(5)統計解析方法を示す .

(5) * - p<0.05

** - p<0.01

2.6.7.9 (1) In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名:

被験物質: (2)

試験方法:
 動物種/系統:
 週齢:
 評価した細胞:
 分析細胞数/動物:
 特記事項:
 毒性/細胞毒性 :
 遺伝毒性 :
 暴露証明:

処理計画:
 計測時間:
 投与方法:
 溶媒/投与形態:

試験番号.
 CTD における記載箇所: Vol.Section
 GLP 適用:
 投与年月:

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数				

脚注: (1)連続した表番号をつける : 2.6.7.9A、 2.6.7.9B、 等 .
 (2)国際一般名 (INN) .
 (3)統計解析方法を示す .

(3) * - p<0.05 ** - p<0.01.

2.6.7.10 (1) がん原性試験

報告書の題名:

被験物質: (2)

動物種/系統:

投与期間:

試験番号:

試験開始週齢:

投与方法:

CTD における記載箇所: Vol. Section

初回投与年月日:

溶媒/投与形態:

GLP 適用:

対照群の処理:

高用量の設定根拠: (3)

特記事項:

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)							
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別								
トキシコネティクス: AUC () (4)								
動物数								
開始時								
死亡/瀕死による屠殺								
最終剖検例数								
生存率 (%)								
体重 (% ^a)	(5)							
摂餌量 (% ^a)								

(6) * - p<0.05

** - p<0.01

a - 6カ月目. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない).

(続く)

2.6.7.10 (1) がん原性試験

試験番号. (続き)

投与量(mg/kg/日)	(対照)		0 (対照)							
	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:	雄:	雌:
評価動物数 担癌動物数: (7) 特記すべき所見: 剖検所見 病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変 所見										

- 特記すべき所見なし.
 * - p<0.05 ** - p<0.01

表2.6.7.10の脚注

- (1)連続した表番号をつける: 2.6.7.10A, 2.6.7.10B, 等 . 各がん原性試験毎に一つの表 .
- (2)国際一般名 (INN) .
- (3)ICH ガイドライン S1C より .
- (4)定常状態の AUC, Cmax, Css, 及び試験の裏付けとなるその他のトキシコキネティクス 情報 . 独立した情報の場合は脚注に試験番号をつける .
- (5)薬物に関連した変化が認められれば表に追加する . 試験及び結果について追記を加える必要がある場合は脚注を用いる .
- (6)統計解析方法を示す .
- (7)薬物に関連する病変から列挙する . その他の病変は器官 /組織のアルファベット順に並べる .

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験 (1)

被験物質: (2)

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号

脚注: (1)CTD と同じ順序で、ICH ガイドライン M3 で求められる GLP 適合試験以外の全ての生殖発生毒性試験（全ての関連する用量設定試験を含む）について要約する。 但し、探索的試験についてはより詳細な様式を用いてまとめること。

(2)国際一般名 (INN)。

2.6.7.12 (1) 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 (3)

報告書の題名:

被験物質: (2)

試験計画 :ICH 4.1.1 準拠?

投与期間:雄:

試験番号.

動物種/系統: 交尾成立日: (8)

雌:

CTD における記載箇所: Vol. Section

試験開始週齢:

帝王切開日:

GLP 適用:

初回投与年月日:

投与方法:

特記事項:

溶媒/投与形態:

無毒性量:

F₀ 雄:

F₀ 雌:

F₁ 胎児:

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
雄 トキシコキネティクス: AUC () (4) 評価動物数 死亡及び瀕死屠殺動物数 一般状態 剖検 体重 (% ^a) 摂餌量 (% ^a) 平均交配所要日数 交尾動物数 授胎動物数	(5)			

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度 (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 投与4週後 . 対照群は平均値を示すこと . 投与群は対照群との差を%で示すこと . 統計学的有意差は実測値に基づくこと (%ではない).

2.6.7.12 (1) 生殖発生毒性試験

試験番号. (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
雌 トキシコキネティクス: AUC () (4) 評価動物数 死亡及び瀕死屠殺動物数 一般状態 剖検 交配前体重 (% ^a) 妊娠時体重 (% ^a) 交配前摂餌量 (% ^a) 妊娠時摂餌量 (% ^a) 平均性周期/14 日 平均交配所要日数 精子が確認された雌動物数 妊娠動物数 流産あるいは全胚吸収母体数 平均黄体数 平均着床数 平均着床前死亡率 (%) 平均生存胚数 平均吸収胚数 死亡胚数 平均着床後死亡率 (%)				

- 特記すべき所見なし. + 軽度 ++中等度 +++重度 (6)

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 交配期あるいは妊娠期の最終時点、対照群は平均値を示すこと。投与群は対照群との差を%で示すこと。統計学的有意差は実測値に基づくこと(%)ではない。

Tables 2.6.7.12, 2.6.7.13 及び 2.6.7.14 の脚注

- (1) 複数の同種の試験がある場合は、連続した表番号をつける: 2.6.7.12A, 2.6.7.12B, 2.6.7.13A, 2.6.7.13B, 等 .
- (2) 国際一般名 (INN) .
- (3) 異なった試験計画を用いた場合は、それに応じて表も変更すること .
- (4) 定常状態の AUC, C_{max} あるいは、当該試験の参考となるその他のトキシコキネティクス情報 . 独立した試験の場合は脚注に試験番号を記載する .
- (5) ここに掲げた様式は、結果を示すための一例である . 適切な統計解析や試験計画に沿って、結果は柔軟かつ適正に示すこと . 薬物に関連した変化が認められるパラメータがある場合は、それらを表に加えること . 試験及び結果について追記を加える必要がある場合は脚注を用いる .
- (6) あるいは別の適当な評価基準 .
- (7) 統計解析方法を示すこと .
- (8) 交尾成立日の起算方法を示すこと ; 例えば、妊娠 0 日起算あるいは妊娠 1 日起算 .

2.6.7.13 (1) 生殖発生毒性試験-
 胚・胎児発生に関する試験 (3)
 試験計画 :ICH 4.1.3 に準拠?

報告書の題名:

被験物質: (2)

動物種/系統:
 試験開始週齢:
 初回投与年月日:
 特記事項:
 無毒性量:
 F₀ 雌:
 F₁ 胎児:

投与期間:
 交尾成立日: (8)
 帝王切開日:
 投与方法:
 溶媒/投与形態:

試験番号.
 CTD における記載箇所: Vol. Section
 GLP 適用:

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
<u>母体/雌動物:</u> トキシコキネティクス: AUC () (4) 妊娠動物数 死亡及び瀕死屠殺動物数 流産あるいは全胚吸収母体数 一般状態 剖検 体重 (% ^a) 摂餌量 (% ^a) 平均黄体数 平均着床数 平均着床前死亡率 (%)	(5)			

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度 (6) G = 妊娠日齢

(7) * - p<0.05 **p<0.01

a - 投与終了時. 対照群は平均値を示すこと. 投与群は対照群との差を%で示すこと. 統計学的有意差は実測値に基づくこと(%ではない). (続く)

2.6.7.13 (1) 生殖発生毒性試験

試験番号. (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
胎児: 評価母体数 生存胎児数 平均吸収胚数 死亡胎児を有する母体数 平均着床後死亡率(%) 平均胎児体重(g) 胎児の性比 胎児の異常: 外表異常 内臓異常 骨格異常 影響が認められた胎児数(母体数)				

- 特記すべき所見なし.

* - p<0.05 ** - p<0.01

2.6.7.14 (1) 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 (3)

試験計画 :ICH 4.1.2?に準拠

動物種/系統:
 試験開始週齢
 初回投与年月日:
 特記事項:
 無毒性量:
 F₀ 雌:
 F₁ 雄:
 F₁ 雌:

報告書の題名:

投与期間:
 交尾成立日: (8)
 投与方法:
 溶媒/投与形態:
 同腹児数の調整/非調整:

被験物質: (2)

試験番号:

CTD における記載箇所: Vol. Section
 GLP 適用:

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
F ₀ 雌: トキシコキネティクス: AUC () (4) 妊娠動物数 死亡及び瀕死屠殺動物数 流産あるいは全胚吸収母体数 一般状態 剖検 妊娠時体重 (% ^a) 授乳時体重 (% ^a) 妊娠時摂餌量 (% ^a) 授乳時摂餌量 (% ^a) 平均妊娠期間 (日数) 異常分娩	(5)			

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度 (6) G = 妊娠日齢

(7) * - p<0.05 ** - p<0.01 L = 授乳日齢

a - 妊娠期あるいは授乳期の最終時点 . 対照群は平均値を示すこと . 投与群は対照群との差を%で示すこと . 統計学的有意差は実測値に基づくこと (%ではない).

(続く)

2.6.7.14 (1) 生殖発生毒性試験

試験番号. (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
<p>F₁ 出生児: (離乳前)</p>	<p>評価母体数 平均着床数 平均出生児数/腹 平均生存出生児数/腹 死亡産児を有する母体数 出生4日後生存率 離乳時生存率 全同腹児死亡母体数 出生児体重変化^a (g) 出生児性比 出生児一般状態 出生児剖検</p>			
<p>F₁ 雄: (離乳後)</p>	<p>離乳後評価動物数 /腹 死亡及び瀕死屠殺動物数 一般状態 剖検 体重変化^b (g) 摂餌量 (%^c) 包皮の分離 感覚機能 運動機能 学習及び記憶 平均交配所要日数 交尾動物数 授胎動物数</p>			

- 特記すべき所見なし. + 軽度 ++中等度 +++重度 (6)

(7) : * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 出生から離乳まで.

b - 離乳から交配まで.

c - 離乳後の期間の終了時点. 対照群は平均値を示すこと. 投与群は対照群との差を%で示すこと. 統計学的有意差は実測値に基づくこと(%ではない).

2.6.7.14 (1) 生殖発生毒性試験

試験番号. (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)			
<p>F₁ 雌: (離乳後)</p> <p>離乳後評価動物数 死亡及び瀕死屠殺動物数 一般状態 剖検 交配前体重変化^a (g) 妊娠時体重変化 (g) 交配前摂餌量 (%^b) 妊娠時摂餌量 (%^b) 膣開口までの平均日齢 (日数) 感覚機能 運動機能 学習及び記憶 平均交配所要日数 精子が確認された雌動物数 妊娠動物数 平均黄体数 平均着床数 平均着床前死亡率 (%)</p> <p>F₂ 胎児:</p> <p>平均生存胚数/腹 平均吸収胚数 全胚吸収母体数 死亡胚数 平均着床後死亡率 (%) 胎児体重 (g) 胎児の性比 (% 雄) 胎児の異常</p>				

- 特記すべき所見なし. + 軽度 ++中等度 +++重度 (6)

(7): * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 離乳から交配まで.

b - 交配前あるいは妊娠期の最終時点. 対照群は平均値を示すこと. 投与群は対照群との差を%で示すこと. 統計学的有意差は実測値に基づくこと (%ではない).

2.6.7.14 (1) 生殖発生毒性試験

試験番号. (続く)

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)			
F ₁ 雌: (離乳後)	離乳後評価動物数	注:自然分娩のための 表示例			
	死亡及び瀕死屠殺動物数				
	一般状態				
	剖検				
	交配前体重変化 ^a (g)				
	妊娠時体重変化 (g)				
	交配前摂餌量 (% ^b)				
	妊娠時摂餌量 (% ^{ab})				
	膣開口までの平均日齢 (日数)				
	感覚機能				
	運動機能				
	学習及び記憶				
	平均交配所要日数				
	精子が確認された雌動物数				
	妊娠動物数				
	平均妊娠期間				
	異常分娩				
F ₂ 出生児:	評価母体数				
	平均着床数				
	平均胎児数/腹				
	平均生存出生児数/腹				
	平均死亡出生児数/腹				
	出生4日後生存数				
	離乳時生存数				
	出生児体重変化 ^a (g)				
	出生児性比				
	出生児一般状態				
	出生児剖検				

- 特記すべき所見なし. + 軽度 ++中等度 +++重度 (6) (7) * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 出生から交配まで.

b - 交配前あるいは妊娠期の最終時点. 対照群は平均値を示すこと. 投与群は対照群との差を%で示すこと. 統計学的有意差は実測値に基づくこと(%ではない).

2.6.7.16 局所刺激性試験 (1)

被験物質: (2)

動物種/ 系統	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号

脚注: (1)全ての局所刺激性試験について要約する
(2)国際一般名 (INN) .

2.6.7.17 その他の毒性試験 (1)

被験物質: (2)

動物種/ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号

脚注: (1)全ての補足毒性試験について要約する
(2)国際一般名 (INN) .

補遺 C

非臨床試験の概要表

例

2.6.3.1 薬理

一覧表

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	Section
効力を裏付ける試験 VZV に対する抗ウイルス活性 VZV に対する抗ウイルス活性 HSV に対する抗ウイルス活性 CMV に対する抗ウイルス活性 VZV に対する抗ウイルス活性 SVV に対する抗ウイルス活性	ヒト胎児肺繊維芽細胞	In vitro	sponsor Inc.	95401	1	
	臨床材料	In vitro	sponsor Inc.	95402	1	
	ヒト胎児肺繊維芽細胞	In vitro	sponsor Inc.	95406	1	
	ヒト胎児肺繊維芽細胞	In vitro	sponsor Inc.	95408	1	
	ICR マウス	強制経口	sponsor Inc.	95411	1	
	アフリカミドリザル	経鼻胃挿管	sponsor Inc.	95420	1	
副次的薬理試験 抗菌活性	グラム陽性及びグラム陰性菌; 酵母	In vitro	sponsor Inc.	95602	1	
安全性薬理試験 中枢神経系に及ぼす影響 ^a 循環器系に及ぼす影響	マウス, ラット, ウサギ, ネコ イヌ	強制経口 強制経口, i.v.	sponsor Inc. sponsor Inc.	95703 95706	2 2	
薬力学的薬物相互作用試験 抗 HIV 活性を指標とした AZT との相互作用	ヒト T リンパ球	In vitro	sponsor Inc.	95425	2	

a - GLP に適合した報告書 .

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質: Curitol Sodium

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量 ^a (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系	CD-1 マウス	強制経口	0, 10, 50, 250	10M	ヘキソバルビタール麻酔のわずかな延長 (10 mg/kg) . 鎮痛, 抗痙攣性, 及びカタレプシー作用なし . 協調, 牽引, 及び自発運動に影響なし	適	92201
腎, 胃腸, 中枢神経系, 及び恒常性	CD-1 マウス	強制経口	0, 10, 50, 250	6M	ナトリウム及びカリウムの尿中排泄のわずかな増加 (50 mg/kg) . 胃腸通過時間 (石炭食), 瞳孔径, 血液凝固時間, 及び尿量に影響なし .	不適	92205
循環器	イヌ(雑種)	静脈内	0, 3, 10, 30	3M	用量依存的な一過性の血圧低下と心拍数及び呼吸数の増加 (すべての用量) . 30 mg/kg で心電図に軽微な変化 . 心拍出量, 1 回拍出量及び全体末梢血管抵抗には影響なし .	適	92210

a - 特にことわりがない限り単回投与 .

例

2.6.5.1 薬物動態試験

一覧表

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所	
					Vol.	SectionPage
吸収 吸収及び排泄 吸収及び排泄 吸収及び排泄	ラット	強制経口, i.v.	sponsor Inc.	93302	1	
	イヌ	強制経口, i.v.	sponsor Inc.	93304	1	
	サル	強制経口, i.v.	sponsor Inc.	93306	1	
分布 単回投与時の組織分布 反復投与時の組織分布 血漿蛋白結合 血漿蛋白結合	ラット	強制経口	sponsor Inc.	93307	1	
	ラット	強制経口	sponsor Inc.	93308	1	
	マウス, ラット, イヌ, サル,	In vitro	sponsor Inc.	93311	1	
	ヒト, ラット, イヌ	錠剤/強制経口/ カプセル	sponsor Inc.	93312	1	
代謝 血液、尿及び糞中の代謝物 血液、尿及び糞中の代謝物	ラット	強制経口	sponsor Inc.	93402	1	
	イヌ	強制経口	sponsor Inc.	93407	1	
排泄 吸収及び排泄 吸収及び排泄 吸収及び排泄	ラット	強制経口, i.v.	sponsor Inc.	93302	1	
	イヌ	強制経口, i.v.	sponsor Inc.	93304	1	
	サル	強制経口, i.v.	sponsor Inc.	93306	1	
薬物動態学的薬物相互作用 AZT との相互作用 ^a	ラット	強制経口	sponsor Inc.	94051	1	

a - GLP に適合した報告書 .

例

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

被験物質：Curitol Sodium

試験番号：95104

CTDにおける記載箇所：Volume 1, Section:

動物種	マウス	ラット	イヌ	サル	ヒト
性別(雄/雌) / 動物数	4M	3M	4F	2M	6M
給餌	摂食	絶食	絶食	摂食	絶食
溶媒/投与形態	懸濁液 10% アラビア ゴム	懸濁液 10% アラビア ゴム	カプセル	懸濁液 10% アラビア ゴム	錠剤
投与方法	強制経口	強制経口	カプセル	強制経口	経口
投与量 (mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
試料 (全血, 血漿, 血清, その他)	血漿	血漿	血漿	血漿	血漿
定量 (対象) 物質	TRA ^a	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
定量法	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
PKパラメータ:					
Tmax (hr)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
Cmax (ng/ml or ng-eq/ml)	2,260	609	172	72	8.2
AUC (ng or ng-eq x hr/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135
(算出時間 - hr)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
T 1/2 (hr)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(算出時間 - hr)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

追記:

マウス, ラット, イヌ, 及びサルにおいて、単回経口投与で良好な吸収が認められた。

門脈及び下大静脈の化合物濃度測定試験で、ラット投与 30 分後の門脈循環における化合物濃度は体循環に比べ約 5 倍高かった。この結果から本化合物のラットにおける十分な代謝と胆汁排泄が示唆された。

a - 総放射能,¹⁴C

例

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

被験物質: Curitol Sodium

CTDにおける記載箇所: Vol. 21 Section:

試験番号: 95207

動物種	ラット					
性別(雄/雌) / 動物数	3M/各測定時					
給餌	絶食					
溶媒/投与形態	液体/水					
投与方法	経口 強制経口					
投与量 (mg/kg)	10					
放射性核種	¹⁴ C					
比放射能	2x10 ⁵ Bq/mg					
計測時間	0.25, 0.5, 2, 6, 24, 96, and 192 hr					
	濃度					
組織/器官	0.25	0.5	2	6	24	t_{1/2}?
血液	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
血漿	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
脳	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
肺	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
肝臓	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2	
腎臓	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
精巣	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
筋肉	1.0	1.2	0.8	0.3	nd	

追記:

心臓, 胸腺, 副腎, 脾臓, 胃, 小腸,.....は検討したが示していない.

nd = 検出されず.

2.6.5.5 薬物動態試験：組織分布

被験物質: Curitol Sodium

CTDにおける記載箇所: Vol. 21 Section:

試験番号. 95207

動物種	ラット						
性別(雄/雌) / 動物数	3M/各測定時						
給餌	摂食						
溶媒/投与形態	液体/生理食塩水						
投与方法	静脈内						
投与量 (mg/kg)	1						
放射性核種	非放射性化合物						
比放射能:							
定量(対象)物質/定量法	未変化体/HPLC						
計測時間	10 min, 1, 4, 8, 24, 48, 96, and 168 hr						
	C _{1hr}		終了時点				
組織/器官	Conc.	T/P ¹⁾	conc.	T/P ¹⁾	時間	AUC	t _{1/2?}
心臓	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
肝臓	4.5	6	1.85	92.5	48	290	51.7
腎臓	2.8	0.20	1.07	53.5	48	126	36.3
脾臓	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

追記:

¹⁾ [組織]/[血漿]

例

2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白結合

被験物質： Curitol Sodium

試験系	In vitro					
対象物, 試験系及び方法	限外濾過					
動物種	試験濃度	結合%	-	試験番号	CTD における記載箇所 Vol. Section	
ラット	1 - 100 μ M	82.1 - 85.4		95301	21	
イヌ	1 - 100 μ M	83.5 - 88.2		95301	21	
ヒト	1 - 100 μ M	75.2 - 79.4		96-103-03	45	

追記:

例

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠または授乳動物における試験

被験物質: Curitol Sodium

CTDにおける記載箇所: Vol. 22 Section

試験番号. 95702

胎盤移行性

動物種: ラット				
妊娠日数 / 動物数: 妊娠 14 及び 19 日/各測定時 3 動物				
溶媒/投与形態: 液体/水				
投与方法: 経口 強制経口				
投与量 (mg/kg): 5				
定量(対象)物質: 総放射活性, ¹⁴ C				
定量法: LSC				
時間 (hr)	14 days/30 min	14 days/24 hr	19 days/30 min	19 days/24 hr
濃度 / 用量 (投与量に対する%)				
母体血漿	12.4	0.32	13.9	0.32
胎盤	3.8	0.14	3.3	0.32
羊水	0.07	0.04	0.04	0.13
胎児	0.54	0.03	0.39	0.10

追記: 母体血液, 肝臓, 腎臓, 卵巣, 子宮 についても検討したが示していない。

CTDにおける記載箇所: Vol. 22 Section

試験番号. 95703

乳汁中への分泌

動物種: ラット						
授乳期間 / 動物数: day 7/3						
給餌: 摂食						
溶媒/投与形態: 液体/水						
投与方法: 経口 強制経口						
投与量 (mg/kg): 5						
定量(対象)物質: 総放射能, ¹⁴ C						
定量法: LSC						
時間 [hr]	1	2	4	6	8	24
濃度:						
乳汁:	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	0.4
血漿:	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
乳汁 / 血漿:	0.40	0.57	0.83	1.4	2.2	4.0
新生児						

追記:

例

2.6.5.9 薬物動態試験: *In Vivo* での代謝

被験物質: Curitol Sodium

性別(雄/雌) / 動物数: ラット: 4M イヌ: 3F ヒト: 8M
 給餌状態: 摂食
 溶媒/投与形態: ラット: 液体/水 イヌ: カプセル ヒト: 75-mg 錠剤
 投与方法: ラット: 強制経口* イヌ: 経口 カプセル* ヒト: 経口 錠剤
 投与量 (mg/kg): ラット: 5 mg/kg イヌ: 5 mg/kg ヒト: 75 mg
 放射性核種: ¹⁴C
 比活性: 2 x 10⁵ Bq/mg

動物種	試料	計測時間_or_Period	試料中の投与量に対する%	% of 試料中の化合物			CTD における記載箇所		
				未変化体	M1	M2	試験番号	Vol.	Section
ラット	血漿	0.5 hr	-	87.2	6.1	3.4	95076	26	
	尿	0-24 hr	2.1	0.6	n.d.	0.2			
	胆汁	0-4 hr	28.0	15.5	7.2	5.1			
	糞	-	-	-	-	-			
イヌ	血漿	0.5 hr	-	92.8	n.d.	7.2	95082	26	
	尿	0-24 hr	6.6	6.4	n.d.	n.d.			
	胆汁	0-4 hr	32.0	28.5	2.8	n.d.			
	糞	-	-	-	-	-			
ヒト	血漿	1 hr	-	87.5	trace	12.5	CD-102	42	
	尿	0-24 hr	5.5	2.4	2.9	n.d.			
	胆汁	-	-	-	-	-			
	糞	-	-	-	-	-			

追記

* - 胆汁採取のため十二指腸内投与
 n.d. - 検出されず.

2.6.5.13 薬物動態試験: 累積排泄

被験物質: Curitol Sodium

動物種	ラット			ラット			イヌ			イヌ		
性別(雄/雌) / 動物数	4M			4M			3M			3M		
給餌	絶食			絶食			絶食			絶食		
溶媒/投与形態	液体 水			液体 生理食塩水			カプセル			液体 生理食塩水		
投与方法	経口			静脈内			経口			静脈内		
投与量 (mg/kg)	10			5			10			5		
定量(対象)物質	TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a			TRA ^a		
定量法	LSC			LSC			LSC			LSC		
排泄経路	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間												
0 - 24 hr	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0 - 48 hr	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0 - 72 hr	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0 - 96 hr	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102
試験番号	95102						95156					
CTDにおける記載箇所	Volume 20, Section:						Volume 20, Section:					

追記:

a - 総放射能; 回収%, ¹⁴C

例

2.6.5.14 薬物動態試験: 胆汁中への排泄

被験物質: Curitol Sodium

動物種	ラット			ラット		
性別(雄/雌) / 動物数	4M			4M		
給餌	絶食			絶食		
溶媒/投与形態	液体 水			液体 生理食塩水		
投与方法	経口			静脈内		
投与量 (mg/kg)	10			5		
定量(対象)物質	TRA ^a			TRA ^a		
定量法	LSC			LSC		
排泄経路	胆汁	尿	合計	胆汁	尿	合計
時間						
0 - 2 hr	37	-	37	75	-	75
0 - 4 hr	50	-	50	82	-	82
0 - 8 hr	62	-	62	86	-	86
0 - 24 hr	79	9	86	87	11	98
0 - 48 hr	83	10	93	88	11	99

試験番号 95106

CTDにおける記載箇所 Volume 20, Section

a - 総放射能; 回収%, ¹⁴C

2.6.7.1 毒性試験

一覧表

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg ^a)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Vol. Section
3.1 単回投与毒性 試験	CD-1 マウス	強制経口 静脈内	-	0, 1000, 2000, 5000	適 適	Sponsor Inc. CRO Co.	96046	1
			-	0, 100, 250, 500			96047	1
	Wistar ラット	強制経口 静脈内	-	0, 1000, 2000, 5000	適 適	Sponsor Inc. CRO Co.	96050	1
			-	0, 100, 250, 500			96051	1
3.2 反復投与毒性 試験	CD-1 マウス	混餌	3 ヶ月間	0, 62.5, <u>250</u> , 1000, 4000, 7000	適	CRO Co.	94018	2
	Wistar ラット	混餌	2 週間	0, <u>1000</u> , 2000, 4000	不適	Sponsor Inc.	94019	3
		強制経口	2 週間	0, <u>500</u> , 1000, 2000	不適	Sponsor Inc.	94007	3
		強制経口	3 ヶ月間	0, <u>200</u> , 600, 1800	適	Sponsor Inc.	94214	4
	ビーグル犬	強制経口	6 ヶ月間	0, 100, <u>300</u> , 900	適	Sponsor Inc.	95001	5
		カプセル	1 ヶ月間	0, 10, <u>40</u> , 100	適	Sponsor Inc.	94020	6
	カニクイザル	カプセル	9 ヶ月間	0, <u>5</u> , 20, 50	適	Sponsor Inc.	96041	7
強制経口		5 日間	0, <u>500</u> , 1000	不適	CRO Co.	94008	8	
3.3 遺伝毒性試験	<i>S.typhimurium</i> <i>E. coli</i>	<i>In Vitro</i>	-	0, 500, 1000, 2500, 5000 mcg/plate	適	Sponsor Inc.	96718	9
	ヒトリンパ球	<i>In Vitro</i>	-	0, 2.5, 5, 10, 20, and 40 mcg/ml	適	CRO Co.	97634	9
	Wistar ラット	強制経口	3 日間	0, 1000, 2000	適	Sponsor Inc.	96037	9

a - 特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量 (NOAEL) を示す。

(続く)

例

2.6.7.1 毒性試験

一覧表 (続き)

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類	動物種 / 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所 Vol. Section	
がん原性試験	CD-1 マウス Wistar ラット	混餌 強制経口	21 ヶ月間 24 ヶ月間	0, 0, 25, 100, 400 0, 0, 25, 100, 400	適 適	CRO Co. Sponsor Inc.	95012 95013	10 12	
生殖発生毒性試験	Wistar ラット Wistar ラット NZW ウサギ Wistar ラット	強制経口 強制経口 強制経口 強制経口	a F: G6 - G15 ^b F: G6 - G18 ^b F: G6 - L21 ^b	0, 5, 30, 180 0, 10, 100, 1000 0, 1, 5, 25 0, 7.5, 75, 750	適 適 適 適	CRO Co. Sponsor Inc. CRO Co. Sponsor Inc.	96208 94211 97028 95201	14 15 16 17	
局所刺激性試験	NZW ウサギ	経皮	1 時間	0, 15 mg	不適	Sponsor Inc.	95015	18	
その他の毒性試験									
抗原性試験	モルモット	皮下	週 1 回 3 週間	0, 5 mg	不適	CRO Co.	97012	18	
不純物の毒性試験	Wistar ラット	強制経口	2 週間	0, 1000, 2000	適	Sponsor Inc.	97025	18	

a - 雄: 交配前 4 週間 . 雌 - 交配 2 週間前から妊娠 7 日まで .

b - G = 妊娠日齢 L = 授乳日齢

例

2.6.7.2 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所	
						Vol.	Section
3 カ月間用量設定試験	マウス	混餌	62.5, 250, 1000, 4000, 7000	適	94018	2	
2 週間毒性試験	ラット	強制経口	500, 1000, 2000	不適	94007	3	
6 カ月間毒性試験	ラット	強制経口	100, 300, 900	適	95001	5	
1 カ月間毒性試験	イヌ	カプセル	10, 40, 100	適	94020	6	
9 カ月間毒性試験	イヌ	カプセル	5, 20, 50	適	96041	7	
がん原性試験	マウス	混餌	25, 100, 400	適	95012	10	
がん原性試験	ラット	強制経口	25, 100, 400	適	95013	12	
トキシコキネティクス試験	ウサギ	強制経口	1, 5, 25	不適	97231	16	

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス成績の一覧

被験物質: Curitol Sodium

定常状態での AUC (mcg-hr/mL)

1日投与量 (mg/kg)	マウス ^a		ラット ^b		イヌ ^c	ウサギ ^b 雌	ヒト ^f
	雄	雌	雄	雌			
1						9	3
5					3	25	
10					4		
20					10		
25	10	12	6	8	10	273	
40					10		
50					12		
62.5	35	40					
100	40	48	25 ^d , 20 ^e	27 ^d , 22 ^e	40		
250	120	135					
300			68	72			
400	815	570	90	85			
500			125	120			
900			200	190			
1000	2,103	1,870	250	240			
2000			327	321			
4000	4,975	3,987					
7000	8,241	7,680					

a - 混餌 .

b - 強制経口

c - カプセル . 雌雄合計 .

d - 6ヵ月間毒性試験 .

e - がん原性試験 .

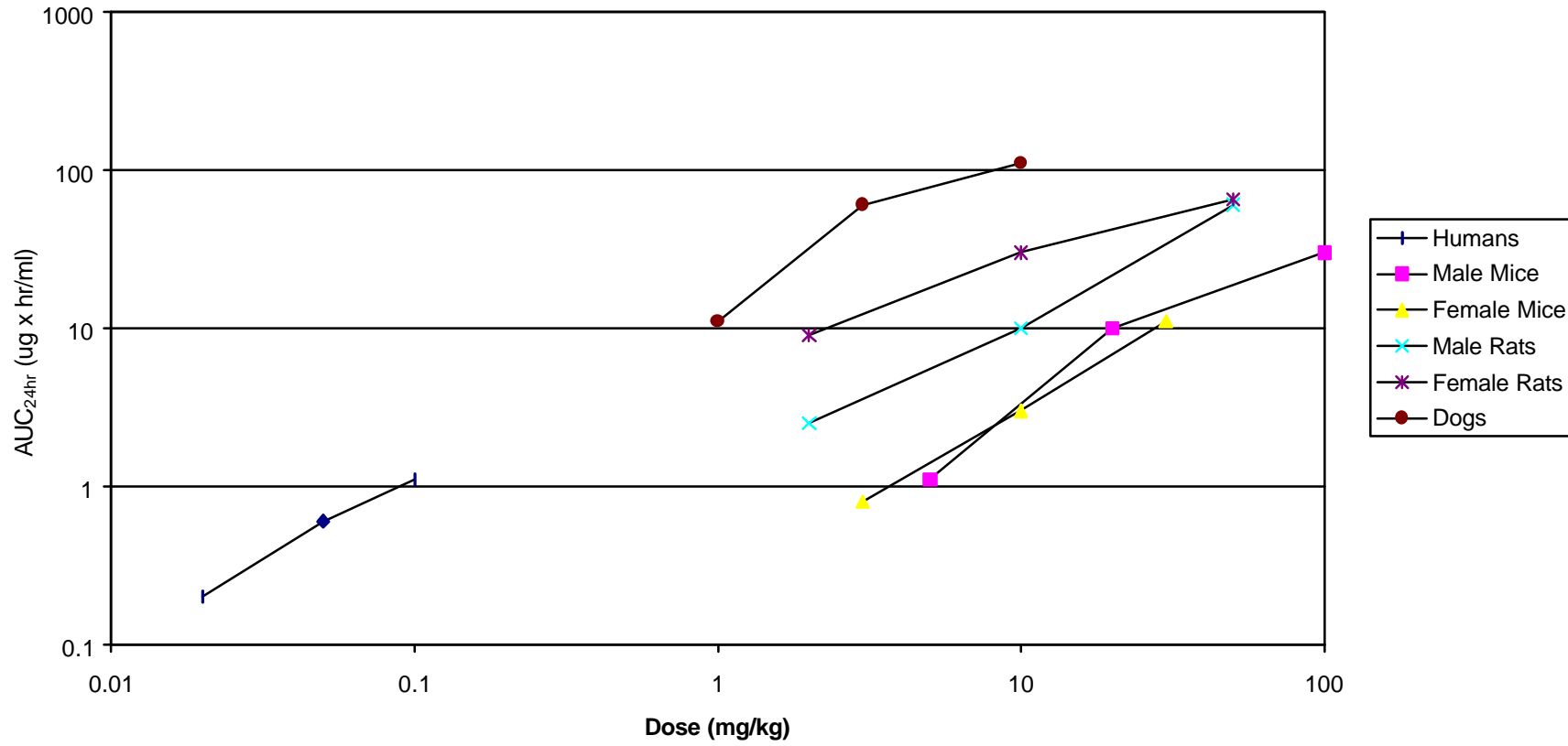
f - プロトコール 147-007 .

例

2.6.7.3 トキシコキネティクス

トキシコキネティクス成績の総括

被験物質 : Curitol Sodium



マウスがん原性試験, ラット6ヵ月間毒性試験及びイヌ9ヵ月間毒性試験と比較。ヒトで1, 2.5, 及び5 mg ODを反復経口投与後における未変化体 MM-180801の定常状態での AUC₂₄

例

2.6.7.4 毒性試験

使用したロット

被験物質: Curitol Sodium

ロット番号.	純度 (%)	規格設定された不純物 ^a			試験番号	試験の種類
		A	B	C		
申請規格:	>95	0.1	0.2	0.3	-	-
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007 94008 96718	ラット 2 週間経口用量設定試験 サル 5 日間経口用量設定試験 Ames 試験
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046 96050 94214 94020 97634	マウス単回経口投与試験 ラット単回経口投与試験 ラット 3 ヶ月間経口投与試験 イヌ 1 ヶ月間経口投与試験 In Vitro ヒトリンパ球アッセイ
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047 96051 96037 94211 97028	マウス単回静脈内投与試験 ラット単回静脈内投与試験 ラット小核試験 ラット胚・胎児発生試験 ウサギ胚・胎児発生試験
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019 97012	ラット 2 週間依存性試験 ハムスター抗原性試験
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	マウス 3 ヶ月間混餌用量設定試験 ラット 6 ヶ月間経口投与試験 イヌ 1 年間経口投与試験 マウス混餌がん原性試験 ラット経口投与がん原性試験 ラット受胎能及び初期胚発生試験 ウサギ局所刺激性試験

a - 含有%.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種 / 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
CD-1 マウス	強制経口 (水)	0, 1000, 2000, 5000	10M 10F	5000 5000	>5000	2000: 一過性の体重減少. 5000: 自発運動の低下, 痙攣, 虚脱.	96046
	静脈内 (生理食塩液)	0, 100, 250, 500	10M 10F	250 250	>250 <500	250: 体重減少. 500: 3M 及び 2F 死亡.	96047
Wistar ラット	強制経口 (CMC 懸濁液)	0, 1000, 2000, 5000	5M 5F	2000 5000	>2000 <5000	2000: 一過性の体重減少; 不活発; 色素鼻汁. 5000: 2M 死亡.	96050
	静脈内 (5% Dextrose)	0, 100, 250, 500	5M 5F	250 500	>250 <500	250: 雄体重減少 500: 3M 死亡.	96051

例

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種 / 系統	投与方法 溶媒/投与形態	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別・動物数 /群	無毒性量 ^a (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
CD-1 マウス	混餌	3 ヲ月間	0, 62.5, 250, 1000, 4000, 7000	10M, 10F	M:4000 F: 1000	4000: 低体重; 一部のマウスで胃のびらん/潰瘍 7000: 4M 及び 6F 死亡/ 屠殺; 低体重; 肝の単細胞壊死	94018
Wistar ラット	混餌	2 週間	0, 1000, 2000, 4000	5M, 5F	1000	2000: 低体重 . 4000: 2M 及び 1F 瀕死による屠殺 .	94019
	強制経口 (水)	2 週間	0, 500, 1000, 2000	5M, 5F	1000	2000: 低体重; 肝の単細胞壊死	94007
ビーグル犬	強制経口 (CMC 懸濁液)	5 日間	0, 500, 1000	1M, 1F	<500	500: 体重減少, 摂餌量減少 .	94008

^a - No Observed Adverse-Effect Level.

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

報告書の題名: MM-180801: ラット3ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/系統: Wistar ラット
 試験開始週齢: 5 週齢
 初回投与年月日: 1994 年 1 月 15 日

投与期間: 3 ヶ月間
 休薬期間: 1 ヶ月間
 投与方法: 強制経口
 溶媒/投与形態: 水溶液

試験番号: 94214
 CTD における記載箇所: Vol. 4 Section

GLP 適用: 適

特記事項: なし
 無毒性量: 200 mg/kg/day

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
動物数								
トキシコキネティクス: AUC (mcg-hr/mL):								
Day 1	-	-	30	28	130	125	328	302
Day 28	-	-	52	47	145	140	400	380
Day 90	-	-	50	51	160	148	511	475
<u>特記すべき所見</u>								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (% ^a)	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
摂餌量 (% ^a)	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
一般状態								
自発運動の亢進	-	-	-	-	-	+	-	++
色素鼻汁, 被毛の赤染, 白色便	-	-	-	-	-	-	++	++
削瘦, 立毛, 歩行失調	-	-	-	-	-	-	-	++
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++ 中等度 +++ 重度

Dunnett's Test: *- p<0.05 ** - p<0.01

a - 投与終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

(続く)

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号. 94214 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
動物数	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
血液学的検査								
ヘモグロビン(g/dl)	15.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
赤血球数(×10 ⁶ /mm ³)	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
血小板数(×10 ³ /mm ³)	846	799	825	814	914	856	931*	911*
血液生化学的検査								
クレアチニン(IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
蛋白(g/dl)	-	6.7	-	6.6	-	6.6	-	5.0***
コレステロール(mg/dl)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT(IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST(IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
ビリルビン(mg/dl)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
カルシウム(mEq/L)	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
リン(mEq/L)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
尿検査								
蛋白濃度(mg/dl)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
PH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	6.3**	-
グルコース(mg/dl)	-	0	-	0	-	20	-	98**
尿量(g/dl)	-	18	-	18	-	16	-	12*

- 特記すべき所見なし。
Dunnett's Test: *- p<0.05

** - p<0.01

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

試験番号. 94214 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
動物数								
器官重量 ^b (%)								
腎臓	3.01 g	1.75 g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
肝臓	15.9 g	8.01 g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
剖検所見								
検査数	20	20	20	20	20	20	20	20
腎臓: 蒼白化	0	0	0	0	0	5	1	2
腺胃: 退色	0	0	0	0	0	1	1	4
病理組織学的検査								
検査数	20	20	20	20	20	20	20	20
腎臓: 尿細管の拡張	0	0	0	0	0	6	3	4
軽度	0	0	0	0	0	6	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	2	4
腺胃: びらん	0	0	0	0	0	2	2	9
その他の検査	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価:								
評価動物数	10	10	0	0	0	0	10	10
体重 (% ^a)	422 g	265 g	-	-	-	-	-10*	-20**
腎臓重量 ^b (%)	3.24 g	1.81 g	-	-	-	-	+8*	+10

- 特記すべき所見なし。

Dunnett's Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 回復期間終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない).

b - 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり. 数字は絶対器官重量の差を%で示す.

例 #2

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

報告書の題名: MM-180801: イヌ1ヵ月間経口投与毒性試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/系統: ビーグル犬

投与期間: 1ヵ月間

試験番号: 94020

試験開始月齢: 5-6ヵ月

休薬期間: なし

CTDにおける記載箇所: Vol. 6 Section

初回投与年月日: 1994年2月2日

投与方法: 経口

溶媒/投与形態: Gelatin カプセル

GLP適用: 適

特記事項: 投与終了時における肝の酵素誘導の評価.

無毒性量: 10 mg/kg

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
動物数								
トキシコキネティクス: AUC (mcghr/ml):								
Day 1	-	-	5	6	10	12	40	48
Day 28	-	-	4	5	8	11	35	45
特記すべき所見								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (% ^a)	9.8 kg	9.2 kg	0	0	-1	-19**	0	-18**
一般状態:								
自発運動の低下 (投与後)	-	-	-	-	-	-	+	++
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査								
ALT (IU/L): Week 2	22	25	24	27	21	24	48*	69**
Week 4	25	27	26	25	23	25	54*	84**

- 特記すべき所見なし.

+ 軽度

++ 中等度

+++ 重度

Dunnett's Test: * - p<0.05

** - p<0.01

a - 投与終了時. 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない).

(続く)

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

試験番号. 94020 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
動物数								
器官重量 ^a (%)								
肝臓	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓: 小葉中心性の肥大	0	0	0	0	0	0	2	3
その他の検査								
肝の酵素誘導	-	-	-	-	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし。

Dunnett's Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり。数字は絶対器官重量の差を%で示す。

2.6.7.8A In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: MM-180801: Salmonella 及び E. Coli を用いた Ames 復帰突然変異試験

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類: 細菌を用いる復帰突然変異試験

菌株: *S. typhimurium* 及び *E. coli*

代謝活性化系: Arochlor-誘導したラット肝 S9, 7.1%

溶媒: 被験物質: DMSO

処理: プレート法で 48 hr.

細胞毒性: なし.

遺伝毒性: なし.

独立して実施した試験数: 2

プレート数: 3

分析細胞数/培養: -

陽性対照: DMSO

試験番号: 96669

CTD における記載箇所: Vol. 10 Section

GLP 適用: 適

処理年月: 1996 年 2 月

代謝活性化	被験物質	用量段階 (mcg/plate)	Assay #1 復帰コロニー数 (Mean ±SD)				
			TA 98	TA 100	TA 1535	TA 1537	WP2 uvrA
代謝活性化 なし	DMSO MM-180801	100 mcl/plate	24 ± 9	129 ± 4	15 ± 4	4 ± 2	17 ± 3
		312.5	24 ± 6	128 ± 11	12 ± 4	4 ± 2	14 ± 2
		625	32 ± 9	153 ± 9	9 ± 2	8 ± 2	17 ± 5
		1250	30 ± 4	152 ± 12	9 ± 3	9 ± 2	18 ± 4
		2500	27 ± 5	140 ± 6	9 ± 3	5 ± 1	19 ± 1
		5000 ^a	30 ± 3	137 ± 21	15 ± 1	7 ± 2	13 ± 4
	2-Nitrofluorene Sodium azide 9-Aminoacridine MMS	2	696				
		1		542	468		
		100				515	
		2.5 mcl/plate					573
代謝活性化 あり	DMSO MM-180801	100 mcl/plate	27 ± 6	161 ± 12	12 ± 5	5 ± 1	21 ± 8
		312.5	31 ± 4	142 ± 8	12 ± 5	4 ± 2	17 ± 3
		625	30 ± 1	156 ± 15	17 ± 2	9 ± 5	23 3
		1250	33 ± 2	153 ± 13	13 ± 3	8 ± 2	18 ± 3
		2500	35 ± 8	160 ± 4	10 ± 2	8 ± 2	19 ± 5
		5000 ^a	31 ± 4	153 ± 5	9 ± 4	7 ± 1	17 ± 4
	2-Aminoanthracene	2.5	1552				
		10		1487	214	61	
							366

a - 沈殿 .

2.6.7.8B In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名: MM-180801: 初代培養ヒトリンパ球を用いた細胞遺伝毒性試験

被験物質: Curitol Sodium

試験の種類: 染色体異常試験

独立して実施した試験数: 1

試験番号: 96668

系統: 初代培養ヒト リンパ球

プレート数: 2

CTD における記載箇所: Vol. 10 Section

代謝活性化系: Arochlor-誘導したラット肝 S9, 5%

分析細胞数/培養: 100

溶媒: 被験物質: DMSO

陽性対照: DMSO

GLP 適用: 適

処理: S9 非添加で 24 時間処理; 試料 5 時間処理後

処理年月: 1996 年 8 月

S9 添加または非添加で 24 時間の回復時間.

細胞毒性: 分裂指数の用量依存的な減少

遺伝毒性: S9 非添加の 10 及び 20 µg/ml, S9 添加の 50 及び 200 µg/ml で染色体異常陽性

代謝活性化	被験物質	濃度 (mcg/ml)	Cytotoxicity ^a (対照に対する%)	Aberrant Cells 平均 %	Abs / Cell	Total polyploid cells
代謝活性化 なし	DMSO	-	100	2.0	0.02	4
	MM-180801	2.5	78	3.0	0.03	3
		5	59	4.0	0.05	4
		10	36	16.5**	0.20	2
		20	32	35.0**	0.55	3
		MITOMYCIN	0.10	52	38.5**	0.64
代謝活性化 あり	DMSO	-	100	4.0	0.04	3
	MM-180801	2.5	91	4.5	0.05	3
		10	88	4.5	0.05	2
		50	80	9.5*	0.10	4
		200	43	34.0**	0.66	3
		CYCLOPHOSPHAMIDE	4	68	36.5**	0.63

Dunnett's Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 有糸分裂の指標に基づく.

2.6.7.9A In Vivo 遺伝毒性試験

報告書の題名: MM-180801: ラット経口投与による小核試験

被験物質: Curitol Solution

試験の種類: 骨髓細胞の小核試験

動物種/系統: Wistar ラット

週齢: 5 週齢

評価した細胞: 多染性赤血球

分析細胞数/動物: 2000

特記事項: なし.

毒性/細胞毒性: 2000 mg/kg で一般症状, 2 匹の死亡, 及び 骨髓 PCEs の減少.

遺伝毒性: なし.

暴露証明: 2000 mg/kg での明らかな毒性.

処理計画: 3 日間反復投与.

計測時間: 最終投与より 24 時間後

投与方法: 強制経口.

溶媒/投与形態: 水溶液.

試験番号: 96683

CTD における記載箇所: Vol. 10 Section

GLP 適用: 適

投与年月: 1996 年 7 月

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	PCEs の平均 % (±SD)	MN-PCEs の平均 % (±SD)
溶媒	0	5M	52 ± 1.9	0.20 ± 0.12
MM-180801	2	5M	54 ± 3.7	0.25 ± 0.16
	20	5M	49 ± 3.1	0.20 ± 0.07
	200	5M	50 ± 2.1	0.26 ± 0.08
	2000	3M	31 ± 2.5	0.12 ± 0.03
Cyclophosphamide	7	5M	51 ± 2.3	2.49 ± 0.30**

Dunnett's Test: * - p<0.05

** - p<0.01

2.6.7.9B In Vivo 遺伝毒性試験

試験の種類: 不定期 DNA 合成試験

動物種/系統: Wistar ラット

週齢: 5 Weeks

評価した細胞: 肝細胞.

分析細胞数/動物: 100

特記事項: なし.

毒性/細胞毒性: なし.

遺伝毒性: なし.

暴露証明: トキシコキネティクス - 試験番号. 94007, ラット 2 週間経口投与毒性試験を参照

報告書の題名: MM-180801: ラット経口投与による DNA 修復試験

処理計画: 単回投与.

計測時間: 2 及び 16 時間

投与方法: 強制経口.

溶媒/投与形態: 水溶液.

被験物質: Curitol Solution

試験番号: 51970

CTD における記載箇所: Vol. 11 Section

GLP 適用: 適

投与年月: 1997 年 1 月

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	時間	Nuclear Mean ± SD	Cytoplasm Mean ± SD	NG Mean ± SD	% IR Mean ± SD	NGIR Mean ± SD
溶媒	0	3M	16	3.5 ± 0.2	7.3 ± 0.3	-3.8 ± 0.4	0 ± 0	-
MM-180801	2	3M	2	3.0 ± 1.1	5.5 ± 1.4	-2.6 ± 0.4	0 ± 0	-
	2	3M	16	4.1 ± 0.5	6.5 ± 0.8	-2.4 ± 0.2	0 ± 0	-
	20	3M	2	3.9 ± 0.2	6.9 ± 0.3	-3.0 ± 0.1	1 ± 0	5.7 ± 0.4
	20	3M	16	3.6 ± 0.3	6.3 ± 0.4	-2.7 ± 0.2	0 ± 0	-
	200	3M	2	4.2 ± 0.2	7.5 ± 0.3	-3.4 ± 0.2	0 ± 0	-
	200	3M	16	3.1 ± 0.3	5.3 ± 0.3	-2.2 ± 0.1	0 ± 0	-
	2000	3M	2	4.8 ± 0.4	8.2 ± 0.7	-3.4 ± 0.4	0 ± 0	-
	2000	3M	16	2.7 ± 0.1	4.8 ± 0.3	-2.1 ± 0.3	0 ± 0	-
DMN	10	3M	2	10.7 ± 3.0	5.8 ± 1.0	4.9 ± 2.1	41 ± 15	11.4 ± 0.4

Nuclear = 核粒子数; 核上の粒子数 .

Cytoplasm = 細胞質粒子数; 核に隣接する核の 2 倍の領域を計測したときの最も多い粒子数

NG = 粒子数/核; 核の計測数から細胞質の計測数を引いたもの

% IR = 最低 5 NG 中の細胞の% .

NGIR = 平均粒子数/修復細胞の核 .

2.6.7.10 がん原性試験

報告書の題名: MM-180801: マウス混餌がん原性試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/系統: CD-1 マウス

投与期間: 21 ヲ月間

試験番号: 95012

試験開始週齡: 6 週齡

投与方法: 混餌

CTD における記載箇所: Vol. 4 Section

初回投与年月日: 1995 年 9 月 20 日

溶媒/投与形態: 混餌

対照群の処理: 薬剤なしの餌

GLP 適用: 適

高用量の設定根拠: 毒性による基準.

特記事項: 6 ヲ月目の TK 測定のために各薬物投与群毎に雄 12 匹及び雌 12 匹を追加して、採血後試験から除いた.

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		25		100		400	
	M	F	M	F	M	F	M	F
性別								
トキシコキネティクス:								
28 日目の AUC (mcg-hr/ml ^a)	-	-	10	12	40	48	815	570
180 日目の C _{ss} (mcg/ml)	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
動物数:								
開始時	60	60	60 ^c	60	60	60	60	60
死亡/瀕死による屠殺	16	16	15	13	18	20	27	25
最終剖検例数	44	44	44 ^c	47	42	40	33	35
生存率 (%)	67	73	75	80	71	68	56	59
体重 (% ^b)	33g	31g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
摂餌量 (% ^b)	6g/日	5g/日	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnett's Test: * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 試験番号 . 95013 より

b - 6 ヲ月目 . 対照群は平均値を示す . 投与群は対照群との差を%で示す . 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

c - 1 匹不明のマウスは評価出来なかった .

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号. 95012 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		25		100		400	
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 59	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
発癌が認められた								
動物数:								
皮膚: 血管腫	0	1	1	0	6 ^b	1	13 ^b	0
血管肉腫	1	3	2	2	9	11	18 ^a	24 ^a
副腎: 副腎皮質 腺腫	4	1	2	0	4	3	3	1
副腎皮質 腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0
腺腫 + 腺癌	4	1	2	0	4	3	3	1
クロム親和性細胞腫	0	0	0	0	1	1	0	1
骨: 骨軟骨肉腫	0	1	0	1	0	0	0	0
骨腫	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣上部: 肉腫, 分類不能	0	0	1	0	0	0	1	0
胆嚢: 腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0
ハート腺: 腺腫	4	2	3	1	3	4	3	1
腎臓: 腎細胞 腺腫	1	2	0	0	2	0	0	0
肝臓: 肝細胞 腺腫	3	1	4	2	3	1	4	1
肝細胞 癌	2	1	1	2	3	1	0	1
肝細胞 腺腫 + 癌	3	2	4	3	5	2	4	1
肺: 肺泡/細気管支 腺腫	13	10	11	11	14	7	13	4
肺泡/細気管支 癌	4	0	1	1	2	2	1	1
腺腫 + 癌	15	10	11	12	15	9	13	5

a - Trend analysis, p<0.005

b - Trend analysis, p<0.025

(続く)

2.6.7.10 がん原性試験

試験番号. 95012 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)		25		100		400	
	M: 60	F: 60	M: 59	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
評価動物数								
縦隔: 肉腫, 分類不能	0	1	0	0	0	1	0	0
卵管: 腺腫		1		1		0		0
膵臓: ランゲルハンス島細胞 腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
腹膜: 骨肉腫	1	0	0	0	1	0	0	1
精囊: 腺腫	0		1		0		0	
胃: 骨軟骨肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺: 胸腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺: 濾胞細胞 腺腫	0	1	0	0	0	1	0	0
子宮: 乳頭嚢腫		1		0		2		0
全身: リンパ肉腫	6	13	4	11	3	12	5	11
全身: 組織球 肉腫	1	0	0	0	0	1	0	0
特記すべき所見: 剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 - 非腫瘍性病変								
肝臓: 肝細胞 肥大	4	2	3	2	4	1	40**	45**
精巣: 精子形成低下	1		2		15*		30**	

- 特記すべき所見なし。
Fisher Exact Test: * - p<0.05

** - p<0.01

例

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/ 系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 mg/kg	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Wistar ラット	強制経口 (水)	G6 から G15	0, 500, 1000, 2000	妊娠雌 8 匹	1000: 死亡; 体重減少; 摂餌量減少; 一般状態の変化; 胚吸収 .	94201
NZW ウサギ	強制経口 (CMC 懸濁液)	13 日間	0, 5, 15, 45	非妊娠雌 8 匹	15: 体重増加抑制及び 摂餌量減少 45: 4 匹死亡 .	97020

G = 妊娠日齢

例

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

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠 ? 適
動物種/系統: Wistar ラット
試験開始週齢: 10 Weeks

初回投与年月日: 1997年3月3日

特記事項: なし

無毒性量:

F₀ 雄: 100 mg/kg

F₀ 雌: 100 mg/kg

F₁ 胎児: 1000 mg/kg

報告書の題名: MM-180801: ラット受胎能及び着床までの
初期胚発生に及ぼす影響を検討するための経口投与試験

被験物質: Curitol Sodium

投与期間: M: 交配前4週間
F: 交配2週間前から
妊娠7日まで

試験番号: 97072

CTDにおける記載箇所: Vol. 6 Section

交尾成立日: Day 0
帝王切開日: 妊娠16日目
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 水溶液.

GLP適用: 適

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	100	1000
<u>雄</u> トキシコキネティクス: AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	1.8	25	320
評価動物数	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態:				
流涎	-	-	+	++
剖検	-	-	-	-
体重 (% ^a)	452 g	0	0	-12*
平均交配所要日数	2.7	2.5	2.3	2.8
交尾動物数	22	21	22	22
授胎動物数	21	21	21	21

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度

Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 投与4週後 . 対照群は平均値を示す . 投与群は対照群との差を%で示す . 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).

b - 試験番号: 94220 より

(続く)

2.6.7.12 生殖発生毒性試験

試験番号. 97072 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	10	100	1000
雌 トキシコキネティクス: AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.1	27	310
評価動物数	22	22	22	22
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1	0	0
一般状態				
流涎	-	-	-	+
剖検	-	-	-	-
交配前体重 (% ^a)	175 g	0	0	-5*
妊娠時体重 (% ^a)	225 g	0	0	-12**
交配前摂餌量 (% ^a)	14 g	0	0	-6*
妊娠時摂餌量 (% ^a)	15 g	0	0	-15**
平均性周期/14 日	3.9	3.8	3.8	3.9
平均交配所要日数	2.1	2.3	2.5	2.2
精子が確認された雌動物数	21	22	22	21
妊娠動物数	21	21	22	20
平均黄体数	15.9	15.8	16.8	15.3
平均着床数	14.5	14.0	15.3	13.8
平均着床前死亡率 (%)	8.8	11.4	8.9	9.8
平均生存胚数	13.3	13.3	14.3	12.8
平均吸収胚数	1.2	0.7	1.0	1.0
死亡胚数	0	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)	8.3	5.0	6.5	7.2

- 特記すべき所見なし。 + 軽度 ++中等度 +++重度

Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 交配前あるいは妊娠期の最終時点。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

b - 試験番号. 94220 より

2.6.7.13 生殖発生毒性試験 -
胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名: MM-180801: ウサギ胚・胎児発生に及ぼす影響
を検討するための経口投与試験

被験物質: Curitol Sodium

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠? 適

投与期間: G6-G18

試験番号: 97028

交尾成立日: Day 0

帝王切開日: G29

CTD における記載箇所: Vol. 6 Section

動物種/系統: NZW ウサギ

投与方法: 強制経口

試験開始週齢: 5 カ月齢

溶媒/投与形態: 水溶液

初回投与年月日: 1997年8月7日

特記事項: なし.

無毒性量:

F₀ 雌: 1 mg/kg

F₁ 胎児: 5 mg/kg

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	5	25
母体/雌動物: トキシコキネティクス: AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.6	31	345
妊娠動物数	20	19	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1	1	0
流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	3
一般状態	-	-	-	++
剖検	-	-	-	-
体重 (% ^a)	3.2 kg	0	-15*	-20**
摂餌量 (% ^a)	60 g/day	0	-9*	-16**
平均黄体数	9.4	9.3	9.4	10.4
平均着床数	7.9	8.1	9.1	9.4
平均着床前死亡率 (%)	15.8	13.1	4.0	8.9

- 特記すべき所見なし.

+ 軽度

++中等度

+++重度

G = 妊娠日齢

Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 投与終了時、対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

b - 試験番号: 97231 より

(続く)

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

試験番号. 97028 (続き)

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	1	5	25
胎児:				
評価母体数	18	16	17	18
生存胎児数	140	126	148	86*
平均吸収胚数	0.2	0.3	0.4	4.7**
死亡胎児数	1	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)	4.3	2.8	5.4	49.0**
平均胎児体重 (g)	44.82	42.44	42.14	42.39
胎児の性比 (% 雄)	46.3	57.7	57.4	52.8
胎児の異常:				
外表異常				
下顎: 短小				
胎児数 (%)	0	0	0	7 (8.0)*
母体数 (%)	0	0	0	5 (27.8)**
内臓異常				
舌: 欠損				
胎児数 (%)	0	0	0	6 (6.9)*
母体数 (%)	0	0	0	6 (33.3)**
骨格異常				
下顎骨: 裂				
胎児数 (%)	0	0	0	10 (11.5)**
母体数 (%)	0	0	0	8 (44.4)**
肋骨: 頸肋				
胎児数 (%)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
母体数 (%)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0
胸骨: 変形				
胎児数 (%)	2 (1.4)	1 (0.8)	0	1 (1.2)
母体数 (%)	2 (11.1)	1 (6.3)	0	1 (5.6)

- 特記すべき所見なし .

Fisher Exact Test * - p<0.05

** - p<0.01

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
試験計画 ICH 4.1.2 に準拠? 適

報告書の題名: MM-180801: ラット出生前及び出生後の発生
を検討するための経口投与試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/系統: Wistar ラット
試験開始週齢: 9-10 週齢
初回投与年月日: 1995 年 10 月 8 日
特記事項: なし
無毒性量:
F₀ 雌: 7.5 mg/kg
F₁ 雄: 75 mg/kg
F₁ 雌: 75 mg/kg

投与期間: G6 - L21
交尾成立日: Day 0
投与方法: 強制経口
溶媒/投与形態: 水
同腹児子の調整/非調整: 4 匹/性/腹

試験番号: 95201
CTD における記載箇所: Vol. 10 Section
GLP 適用: 適

投与量(mg/kg/日)	0 (対照)	7.5	75	750
F ₀ 雌: トキシコキネティクス: AUC ^b (mcg-hr/ml)	-	2.4	21	150
妊娠動物数	23	21	22	23
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	8
一般状態	-	-	++	+++
剖検	-	-	-	-
妊娠時体重 (g)	225 g	0	0	-25**
授乳時体重 (% ^a)	210 g	0	0	0
授乳時体重 (% ^a)	15 g	0	0	-12*
妊娠時摂餌量 (% ^a)	16 g	0	0	0
授乳時摂餌量 (% ^a)	22.1	22.2	22.1	23.5 ⁺
平均妊娠期間 (日数)	-	-	-	-
異常分娩	-	-	-	-

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度 G = 妊娠日齢 L = 授乳日齢
Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01
Kruskal-Wallis with Dunn's procedure + - p<0.05

a - 妊娠期あるいは授乳期の最終時点 . 対照群は平均値を示す . 投与群は対照群との差を%で示す . 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない).
b - 試験番号: 97227 より (続く)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験

試験番号. 95201 (続き)

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	7.5	75	750
F ₁ 出生児: (離乳前)	評価母体数	23	21	22	15
	平均出生児数/腹	13.6	13.8	14.9	11.2 ⁺⁺
	平均生存出生児数/腹	13.5	13.8	14.6	9.4 ⁺⁺
	平均死亡出生児数/腹	0.1	0.0	0.3	1.8 ⁺
	出生4日後生存率	-	-	-	-
	離乳時生存率	-	-	-	-
	出生児体重変化 ^a (g)	60	58	62	53 [*]
	出生児性比 (% 雄)	51	53	49	51
	出生児一般状態	-	-	-	-
	出生児剖検	-	-	-	-
	F ₁ 雄: (離乳後)	離乳後評価動物数	23	21	22
死亡及び瀕死屠殺動物数		-	-	-	-
一般状態		-	-	-	-
剖検		-	-	-	-
体重変化 ^b (g)		200	195	195	186 [*]
摂餌量 (% ^b)		15 g	0	0	-11 [*]
包皮の分離		-	-	-	-
感覚機能		-	-	-	-
運動機能		-	-	-	-
学習及び記憶		-	-	-	-
平均交配所要日数		2.4	3.3	2.9	3.5
交尾動物数		23	21	21	23
授胎動物数		23	21	19	20

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度

Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01

Kruskal-Wallis with Dunn's procedure + - p<0.05 ++ - p<0.01

a - 出生から離乳まで .

b - 離乳から交配まで . 対照群は平均値を示す . 投与群は対照群との差を%で示す . 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない) .

(続く)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験

試験番号. 95201 (続き)

投与量(mg/kg/日)		0 (対照)	7.5	75	750
F ₁ 雌: (離乳後)	離乳後評価動物数	23	21	22	23
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	1	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	交配前体重変化 ^a (g)	226	230	235	196*
	妊娠時体重変化 (g)	153	160	144	158
	交配前摂餌量 (% ^b)	15 g	0	0	-13*
	妊娠時摂餌量 (% ^b)	16 g	0	0	0
	膾開口までの平均日齢 (日数)	-	-	-	-
	感覚機能	-	-	-	-
	運動量	-	-	-	-
	学習及び記憶	-	-	-	-
	平均交配所要日数	2.4	3.3	3.1	3.5
	精子が確認された雌動物数	23	21	21	23
	妊娠動物数	23	21	20	21
	平均黄体数	16.4	16.2	15.8	15.5
	平均着床数	15.8	15.2	14.4	14.9
	平均着床前死亡率 (%)	3.8	6.3	12.3	3.7
	F ₂ 胎児:	平均生存胚数/腹	15.0	14.9	13.6
平均吸収胚数		0.8	0.3	0.8	0.5
死亡胚数		0	0	0	0
平均着床後死亡率 (%)		5.1	2.2	5.2	3.4
胎児体重 (g)		3.69	3.65	3.75	3.81
胎児の性比 (% 雄)		53	49	54	54
胎児の異常		-	-	-	-

- 特記すべき所見なし . + 軽度 ++中等度 +++重度

Dunnett's Test * - p<0.05 ** - p<0.01

a - 離乳から交配まで .

b - 離乳後の期間中 . 対照群は平均値を示す . 投与群は対照群との差を%で示す . 統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない) .

(続く)

2.6.7.17 その他の毒性試験

被験物質: Curitol Sodium

動物種/ 系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
------------	------	------	----------------	----------------	---------	------

抗原性試験

モルモット	皮下	週1回で 3週間感 作; 誘発は1週 間後	0, 5 mg	5M, 5F	遅延型過敏性反応の軽微な陽性 受身皮膚アナフィラキシー及び全身性ア ナフィラキシーは認められなかった	97012
-------	----	-----------------------------------	---------	--------	--	-------

不純物の毒性試験

Wistar ラッ ト	強制経口	2週間	0, 1000, 2000	10M, 10F	MM-180801 に不純物として2%のZ-異性 体を含む; 毒性所見は不純物を含まない MM-180801 と同様	97025
----------------	------	-----	------------------	----------	--	-------

