

テモダールカプセル 20 mg
テモダールカプセル 100 mg

第 2 部 CTD の概要

(6) 非臨床試験の概要文及び概要表

⑦ 毒性試験の概要表

シェリング・プラウ株式会社

目次

2.6.7.1	毒性試験の一覧表	1
2.6.7.2	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試験成績の一覧	5
2.6.7.4	被験物質の一覧表	7
2.6.7.5	単回投与毒性試験	9
2.6.7.7A	ラット1クール経口投与毒性試験	12
2.6.7.7B	ラット(低用量)1クール経口投与毒性試験	22
2.6.7.7C	ラット3クール経口投与毒性試験	26
2.6.7.7D	ラット6クール経口投与毒性試験	34
2.6.7.7E	イヌ1クール経口投与毒性試験	49
2.6.7.7F	イヌ(低用量)1クール経口投与毒性試験	59
2.6.7.7G	イヌ3クール経口投与毒性試験	63
2.6.7.7H	イヌ6クール経口投与毒性試験	67
2.6.7.8	<i>In Vitro</i> 遺伝毒性試験	76
2.6.7.8A	細菌を用いる復帰突然変異試験	76
2.6.7.8B	ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験	78
2.6.7.9	<i>In Vivo</i> 遺伝毒性試験：マウス小核試験	83
2.6.7.11	生殖発生毒性試験：予備試験	84
2.6.7.12	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	85
2.6.7.13	胚・胎児発生に関する試験	88
2.6.7.13A	ラット胚・胎児発生に関する試験	88
2.6.7.13B	ウサギ胚・胎児発生に関する試験	94
2.6.7.14	ラット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	102
2.6.7.17	その他の毒性試験	105
2.6.7.17.1	皮膚感作性試験	105
2.6.7.17.2	不純物の毒性試験	106
2.6.7.17.2A	不純物のラット1クール経口投与毒性試験	106
2.6.7.17.2B	不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験	110
2.6.7.17.2C	不純物のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験	114
2.6.7.17.3	その他の試験	116

2.6.7.1 毒性試験

毒性試験の一覧表 (1 of 3)

被験物質：Temozolomide

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	用量 (mg/m ²) ^a	GLP 適合	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
単回投与 毒性試験	ICR マウス	経口投与 (強制)	—	0, 500, 1000, 2000, 3000, 4000	適	■	T001 *	4.2.3.1.1 (評価)
		腹腔内投与	—	0, 500, 1000, 2000, 3000, 4000	適	■	T002 *	4.2.3.1.2 (評価)
	SD ラット	経口投与 (強制)	—	0, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000	適	■	T003 *	4.2.3.1.3 (評価)
			—	0, 200, 500, 750, 1500, 2500	適	■	T004 *	4.2.3.1.4 (評価)
		腹腔内投与	—	0, 500, 1000, 2000, 3000, 4000	適	■	T005 *	4.2.3.1.5 (評価)
	ビーグル	経口投与 (カプセル)	—	500-1000-2000 (漸増投与), 200, 1000, 1500	適	■	T006 *	4.2.3.1.6 (評価)
			—	400, 600	適	■	T007 *	4.2.3.1.7 (評価)
反復投与 毒性試験	SD ラット	経口投与 (強制)	5日間+休薬23日間 (1クール:4週間)	M: 0, 200, 400, 800 F: 0, 200, 400, 600	適	■	T008 *	4.2.3.2.1 (評価)
			1クール (4週間)	0, 25, 50, 100, 150, 200	適	■	T009 *	4.2.3.2.2 (評価)
			3クール (12週間)	0, 25, 50, 200	適	■	T010 *	4.2.3.2.3 (評価)
			6クール (24週間)	0, 25, 50, 125	適	■	T011 *	4.2.3.2.4 (評価)
	ビーグル	経口投与 (カプセル)	5日間+休薬23日間 (1クール:4週間)	0, 200, 500, 1000	適	■	T012 *	4.2.3.2.5 (評価)
			1クール (4週間)	0, <u>25</u> , 50, 125	適	■	T013 *	4.2.3.2.6 (評価)
			3クール (12週間)	0, <u>25</u> , 50, 125	適	■	T014 *	4.2.3.2.7 (評価)
			6クール (24週間)	0, <u>25</u> , 50, 125	適	■	T015 *	4.2.3.2.8 (評価)

■ : ■
a: 下線を施した用量は、無毒性量を示す。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	用量 (mg/m ²)	GLP 適合	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
遺伝毒性 試験	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	(<i>in vitro</i>)	—	S9-: 0, 62.5 - 2500 µg/plate S9+: 0, 62.5 - 2500 µg/plate	適	■	T016 *	4.2.3.3.1.1 (評価)
	ヒトリンパ球	(<i>in vitro</i>)	—	S9-: 0, 7.85 - 188 µg/mL S9+: 0, 15.7 - 250 µg/mL	適	■	T017 *	4.2.3.3.1.2 (評価)
	ICR マウス	腹腔内投与	2 日間	M : 0, 138, 276, 552 F : 0, 155, 310, 621	適	■	T018 *	4.2.3.3.2.1 (評価)
生殖発生 毒性試験	SD ラット	経口投与 (強制)	M : 交配前2 クール+ 5 日間 F : 交配前1 クール+ 交配開始から 5 日間	0, 5, 50, 150	適	■	T019 *	4.2.3.5.1.1 (評価)
		経口投与 (強制)	妊娠 8 日から 5 日間	0, 5, 25, 50, 150	非	■	T020 *	4.2.3.5.2.1 (参考)
		経口投与 (強制)	妊娠 8 日から 5 日間	0, 25, 50, 75	適	■	T021 *	4.2.3.5.2.2 (評価)
	NZW ウサギ	経口投与 (強制)	妊娠 8 日から 5 日間	0, 5, 25, 50, 150	非	■	T022 *	4.2.3.5.2.3 (参考)
		経口投与 (強制)	妊娠 8 日から 5 日間	0, 5, 50, 125	適	■	T023 *	4.2.3.5.2.4 (評価)
	SD ラット	経口投与 (強制)	妊娠 8 日から 5 日間+ 妊娠 21 日から 5 日間	0, 5, 25, 75	適	■	T024 *	4.2.3.5.3.1 (評価)
皮膚感作性 試験	モルモット	感作：皮膚貼付 惹起：皮膚貼付	感作：6 時間 / 回 / 週 (3 回) 惹起：最終感作 14 日後 5 時間	感作：400 mg 惹起：400 mg	適	■	T028 *	4.2.3.7.7.1 (評価)

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

試験の種類	試験系	投与方法	投与期間	用量 (mg/m ²)	GLP 適合	実施施設	試験番号	記載箇所 Section
不純物の毒性 試験 (不純物添加 テモゾロミド)	SD ラット	経口投与 (強制)	5 日間 + 休薬 23 日間 (1 クール : 4 週間)	0, 25, 100, 200 (不純物添加) 200 (非添加)	適	■■■■	T025 *	4.2.3.7.6.1 (評価)
	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	(<i>in vitro</i>)	—	S9-: 0, 19.7 - 2500 µg/plate S9+: 0, 19.7 - 2500 µg/plate	適	■■■■	T026 *	4.2.3.7.6.2 (評価)
	ヒトリンパ球	(<i>in vitro</i>)	—	S9-: 0, 15.6 - 250 µg/mL S9+: 0, 31.3 - 250 µg/mL	適	■■■■	T027 *	4.2.3.7.6.3 (評価)
その他の試験 (単回投与 毒性試験)	MF1 マウス	静脈内投与	—	0, 515	適	■■■■	T029 *	4.2.3.7.7.2 (参考)
		腹腔内投与	—	0, 32, 64, 128, 357, 515	適	■■■■	T030 *	4.2.3.7.7.3 (参考)
(反復投与 毒性試験)	MF1 マウス	腹腔内投与	5 日間投与を 4 回 (休薬 2 日間)	0, 51, 128, 257, 515	適	■■■■	T031 *	4.2.3.7.7.4 (参考)
	Wistar ラット	腹腔内投与	5 日間投与を 4 回 (休薬 2 日間)	0, 49	適	■■■■	T032 *	4.2.3.7.7.5 (参考)

■■■■ : ■■■■ . ■■■■ : ■■■■ . ■■■■ : ■■■■ . ■■■■ : ■■■■ .

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

被験物質： Temozolomide

トキシコキネティクス試験の一覧表

2.6.7.2 トキシコキネティクス

試験の種類	試験動物	投与方法	投与期間	投与量 (mg/m ²)	GLP適合	試験番号	CTDにおける記載箇所
反復投与 毒性試験	SD ラット	経口 (強制)	5日間+休薬23日間 (1クール: 4週間)	M: 0, 200, 400, 800 F: 0, 200, 400, 600	適	T008 *	4.2.3.2.1
			1クール (4週間)	0, 25, 50, 100, 150, 200	適	T009 *	4.2.3.2.2
			3クール (12週間)	0, 25, 50, 200	適	T010 *	4.2.3.2.3
			6クール (24週間)	0, 25, 50, 125	適	T011 *	4.2.3.2.4
	ビーグル	経口 (カプセル)	5日間+休薬23日間 (1クール: 4週間)	0, 200, 500, 1000	適	T012 *	4.2.3.2.5
			1クール (4週間)	0, 25, 50, 125	適	T013 *	4.2.3.2.6
			3クール (12週間)	0, 25, 50, 125	適	T014 *	4.2.3.2.7
			6クール (24週間)	0, 25, 50, 125	適	T015 *	4.2.3.2.8
生殖発生 毒性試験	NZW ウサギ	経口 (強制)	妊娠8日から5日間	0, 5, 50, 125	適	T023 *	4.2.3.5.2.4
不純物の 毒性試験	SD ラット	経口 (強制)	5日間+休薬23日間 (1クール: 4週間)	0, 25, 100, 200 (不純物添加) 200 (非添加)	適	T025 *	4.2.3.7.6.1

*新薬承認情報提供時に置き換えた

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 (1 of 2)

被験物質： Temozolomide

投与量 (mg/m ²)	AUC _{0-t} (μg•hr/mL)												
	ラット						イヌ						ヒト ^a
	1クール		3クール		6クール		1クール		3クール		6クール		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	男女
25	3.46	4.38	3.92	5.67	4.92	6.95	2.32	0.64	3.46	2.71	4.99	3.59	
50	6.82	7.60	6.93	10.3	8.66	11.1	2.70	5.00	5.70	5.61	8.42	8.13	
100	15.9	11.3											
125					22.5	ND	8.50	13.6	14.38	20.42	22.46	19.80	
150	19.0	22.3											
200	24.7, 15.2	28.4, 20.9	20.2	30.9			28.8	33.8					36.0
400	35.2	40.2											
500							73.9	69.2					
600		63.3											
800	98.7												
1000							101	125					

ND：測定せず。

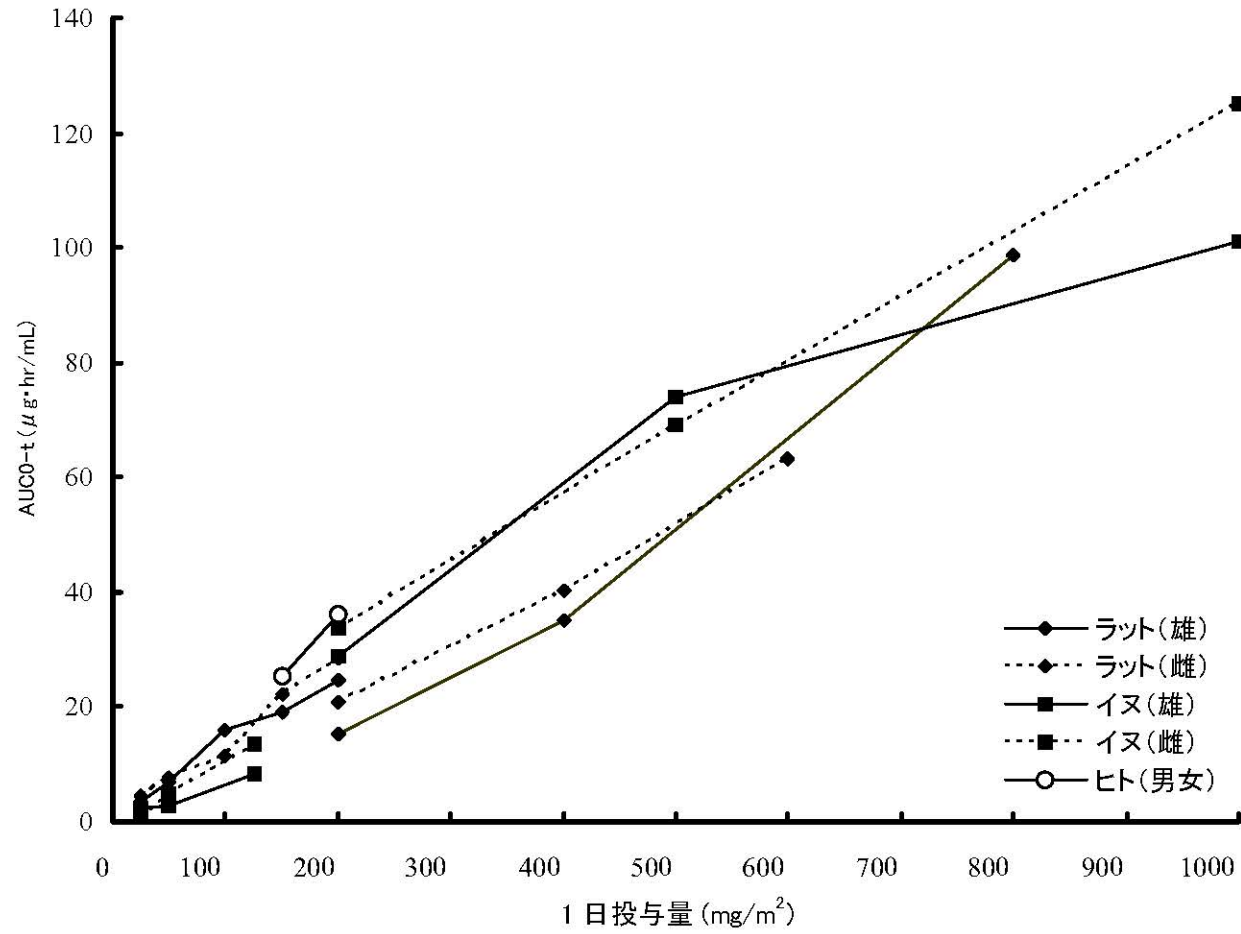
a: 日本人における第I相薬物動態試験（C016*）より。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

被験物質：Temozolomide

トキシコキネティクス試験成績の一覧 (2 of 2)

2.6.7.3 トキシコキネティクス



被験物質：Temozolomide

被験物質の一覧表 (1 of 2)

2.6.7.4 毒性試験

原薬バッチ番号 (成績書発行日)	純度 (%)	規格設定された不純物 (%)							試験 番号	試験の種類
		Related Compound I	不純物 A *	不純物 B *	AIC	不純物 C *	不純物 D *	その他の 不純物		
原薬申請規格	■	≤ ■	≤ ■	≤ ■	≤ ■	≤ ■	■	≤ ■		
製剤申請規格	■	■	■	≤ ■	≤ ■	≤ ■	≤ ■	≤ ■		
■■■■ (■■■)	■		■	■			■	■	T001 * T002 * T003 * T004 * T005 * T006 * T007 * T008 * T009 * T010 * T011 * T012 * T013 * T014 * T015 *	マウス単回経口投与試験 マウス単回腹腔内投与試験 ラット単回経口投与試験 ラット低用量単回経口投与試験 ラット単回腹腔内投与試験 イヌ単回経口投与試験 イヌ低用量単回経口投与試験 ラット1クール経口投与試験 ラット低用量1クール経口投与試験 ラット3クール経口投与試験 ラット6クール経口投与試験 イヌ1クール経口投与試験 イヌ低用量1クール経口投与試験 イヌ3クール経口投与試験 イヌ6クール経口投与試験
(■■■)	■		■	■	■		■		T011 * T015 *	ラット6クール経口投与試験 イヌ6クール経口投与試験
(■■■)	■		■	■	■		■		T011 * T015 * T028 *	ラット6クール経口投与試験 イヌ6クール経口投与試験 モルモット皮膚感作性試験
■■■ (■■■)	■		■	■	■		■		T021 *	ラット胚・胎児発生に関する試験

NA：規格設定なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

被験物質：Temozolomide

被験物質の一覧表 (2 of 2)

2.6.7.4 毒性試験

原薬バッチ番号 (成績書発行日)	純度 (%)	規格設定された不純物 (%)							試験 番号	試験の種類
		Related Compound I	不純物 A *	不純物 B *	AIC	不純物 C *	不純物 D *	その他の 不純物		
原薬申請規格	■	≦ ■	≦ ■	≦ ■	≦ ■	≦ ■	■	≦ ■		
製剤申請規格	■	■	■	≦ ■	≦ ■	≦ ■	≦ ■	≦ ■		
■■■■ (■■■)	■		■	■■■	■■■		■	■■■	T016 *	細菌を用いる復帰突然変異試験
■■■■ (■■■)	■	■■■	■	■■■	■■■	■■■	■	■■■	T017 *	ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験
									T018 *	マウスを用いる小核試験
									T019 *	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
									T023 *	ウサギ胚・胎児発生に関する試験
									T024 *	ラット出生前及び出生後の発生に関する試験
									T025 *	不純物のラット1クール経口投与試験
									T027 *	不純物のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験
■■■■ 不純物添加 (■■■)	■	■■■	■	■■■	■■■	■■■	■	■■■	T025 *	不純物のラット1クール経口投与試験
									T026 *	不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験
									T027 *	不純物のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

NA : 規格設定なし.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験 (1 of 3)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統	ICR マウス											
	T001 *						T002 *					
試験番号	強制経口 (0.4% MC 水溶液)						腹腔内 (0.4% MC 水溶液)					
投与方法 (溶媒)	強制経口 (0.4% MC 水溶液)						腹腔内 (0.4% MC 水溶液)					
性別及び動物数/群	M : 5, F : 5						M : 5, F : 5					
概略の致死量 (mg/m ²)	M : 1000, F : 1000						M : 1000, F : 1000					
投与量 (mg/m ²)	0	500	1000	2000	3000	4000	0	500	1000	2000	3000	4000
死亡又は切迫屠殺例数 M, F												
24 時間以内	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	2, 4	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	4, 5	5, 4
2-7 日目	0, 0	0, 0	0, 0	2, 3	5, 4	3, 1	0, 0	0, 0	1, 1	4, 5	1, 0	0, 1
8-15 日目	0, 0	0, 0	3, 3	3, 2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 2	1, 0	0, 0	0, 0
一般状態												
自発運動低下	—	MF	MF	MF	MF	MF	—	F	MF	MF	MF	MF
円背位	—	—	MF	MF	MF	MF	—	—	MF	MF	F	F
半眼	—	—	MF	MF	MF	MF	—	—	F	MF	MF	MF
振戦	—	—	M	MF	MF	M	—	—	—	MF	M	—
虚脱	—	—	—	MF	MF	MF	—	—	—	—	—	—
黄色排泄物	—	—	—	F	MF	M	—	—	—	—	—	—
歩行失調	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF
体重増加抑制 / 減少	—	—	MF	M ^a	F ^a	--	—	MF	MF	--	--	--
剖検												
腺胃暗赤色 / 黒色部	—	—	F	F	MF	MF	—	—	F	M	MF	MF
脾臓萎縮	—	—	MF	—	—	—	—	—	M	—	—	—

観察期間：2 週間。MC：メチルセルロース。—：特記すべき所見なし。--：検査せず。

a: 2000 mg/m² の雄 2 例（投与後 7 日目）及び 3000 mg/m² の雌 1 例生存例で体重増加抑制又は減少がみられた。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験 (2 of 3)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統	SD ラット																	
	T003 *						T004 *						T005 *					
試験番号	T003 *						T004 *						T005 *					
投与方法 (溶媒)	強制経口 (0.4% MC 水溶液)												腹腔内 (0.4% MC 水溶液)					
性別及び動物数/群	M : 5, F : 5												M : 5, F : 5					
概略の致死量 (mg/m ²)	M : <5000, F : <5000						M : 1500, F : 2500						M : 2000, F : 2000					
投与量 (mg/m ²)	0	5000	5500	6000	6500	7000	0	200	500	750	1500	2500	0	500	1000	2000	3000	4000
死亡又は切迫屠殺例数 M, F																		
24 時間以内	0, 0	0, 1	0, 3	0, 3	0, 4	3, 3	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 2
2-7 日目	0, 0	0, 4	3, 2	0, 1	5, 1	1, 2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	3, 4	4, 3
8-15 日目	0, 0	5, 0	2, 0	5, 1	0, 0	1, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	1, 0	4, 5	0, 0	0, 0	0, 0	5, 5	2, 1	0, 0
一般状態																		
自発運動低下	—	MF	MF	MF	MF	MF	—	—	—	—	M	MF	—	MF	MF	MF	MF	MF
摂餌低下	—	M	M	MF	MF	MF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
糞便量減少 / 無便	—	MF	MF	MF	MF	MF	—	—	—	—	MF	MF	—	—	—	—	—	—
軟便	—	M	MF	MF	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
黄色排泄物	—	MF	MF	MF	MF	MF	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	—	—	MF
半眼	—	—	MF	F	MF	MF	—	—	—	—	—	M	—	F	—	MF	F	MF
円背位	—	M	M	MF	M	MF	—	—	—	—	MF	MF	—	—	M	MF	MF	MF
拒食	—	M	M	—	M	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M	M	M
喘ぎ呼吸	—	M	M	MF	—	—	—	—	—	—	—	M	—	—	—	—	—	—
るい瘦	—	M	M	MF	—	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿による被毛の汚れ	—	MF	MF	MF	—	M	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	—	—	—
鼻部痂皮	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M	MF	—	—	—	—	—	—
眼球蒼白化	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M	—	—	—	—	—	—	—
全身蒼白化	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	F	MF	—	—	—	—	—	—
頭部腫脹	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF	F	—
体重増加抑制 / 減少	—	M	M	M	—	M	—	F	F	F	MF	MF	—	M	M	MF	MF	—
剖検																		
前胃暗赤色 / 黒色部	—	M	M	M	—	—	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	MF	MF	—
腺胃暗赤色 / 黒色部	—	MF	M	MF	MF	M	—	M	—	—	MF	MF	—	—	—	MF	MF	MF
脳暗色部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	—	—	—	—
精巢 / 精巢上部 / 精嚢暗色部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M	—	—	—	—	—	—	—
リンパ節暗色部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF	MF	—	—	—	M	M	—
肺暗色部	—	—	—	—	—	—	—	F	—	—	MF	MF	—	—	—	—	—	—
膵臓暗色部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	—	—	—	—
盲腸暗色部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	—	—	—
結腸重積	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M
小腸暗色部 / 捻転	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	M
皮下組織暗色部	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	MF	—	—	—	—	MF	MF	—

観察期間：2 週間。MC：メチルセルロース。—：特記すべき所見なし。—：検査せず。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験 (3 of 3)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統	ビーグル							
試験番号	T006 *				T007 *			
投与方法	強制経口 (カプセル)							
性別及び動物数/群	M : 1, F : 1							
概略の致死量 (mg/m ²)	M : 600, F : 600							
投与量 (mg/m ²)	500 → 1000 → 2000 ^a			200	1000	1500	400	600
	500	1000	2000					
死亡又は切迫屠殺例数 M, F								
24 時間以内	0, 0			0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
2-7 日目		0, 0	1, 1	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0
8-15 日目				0, 0	1, 0	1, 0	0, 0	1, 1
一般状態								
嘔吐	MF	—	M	MF	MF	MF	MF	MF
自発運動低下	—	—	MF	—	—	—	—	MF
虚脱	—	—	M	—	—	—	—	—
糞便異常 (変色, 減少, 粘液性)	—	—	MF	F	M	M	—	—
下痢	—	—	F	—	—	—	—	—
歩行失調	—	—	MF	—	—	—	—	—
呼吸数増加	—	—	MF	—	—	—	—	—
散瞳	—	—	MF	—	—	—	—	—
流涎	—	—	—	F	—	—	—	—
体温上昇	—	—	—	—	—	—	—	MF
歯肉蒼白化	—	—	—	—	—	—	M	F
体重減少		MF		—	MF	F	—	—
剖検								
食道暗赤色 / 褐色部		MF		—	—	—	—	—
胃暗赤色 / 褐色部		F		—	M	M	—	—
小腸暗赤色部		MF		—	—	—	—	—
大腸暗赤色部		—		—	M	M	—	—
口腔内暗赤色物質		—		—	—	M	—	—
胸腔 / 頸部皮下暗赤色物質		—		—	—	M	—	—
肺暗赤色部		—		—	M	M	—	—
心臓暗赤色部		—		—	M	M	—	—
リンパ節暗赤色部		—		—	M	M	—	—
胸腺暗赤色部		—		—	—	M	—	—
膀胱暗赤色部		—		—	M	M	—	—
脾臓斑状変色部		M		—	—	—	—	—

観察期間：2 週間。 —：特記すべき所見なし

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

a: 1, 3 及び 6 日目にそれぞれ 500, 1000 及び 2000 mg/m² を経口投与した。

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (1 of 10)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統：SD ラット

試験開始週齢：6 週齢

初回投与年月日：19■■年■■月■■日（雄），■■日（雌）

特記事項：なし

無毒性量：<200 mg/m²

投与期間：5 日間

休薬期間：23 日間

投与方法：経口投与（強制）

溶媒：0.4% メチルセルロース水溶液

試験番号：T008 *

CTD における記載箇所：4.2.3.2.1

GLP 適合：適

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
TK									
動物数		<u>M:10</u>	<u>F:10</u>	<u>M:10</u>	<u>F:10</u>	<u>M:10</u>	<u>F:10</u>	<u>M:10</u>	<u>F:10</u>
AUC _{0-t} (μg·hr/mL)	1 日目	0	0	25.9	23.2	34.6	39.9	73.4	51.9
	5 日目	0	0	15.2	20.9	35.2	40.2	98.7	63.3
動物数 ^a		<u>M:30</u>	<u>F:30</u>	<u>M:30</u>	<u>F:30</u>	<u>M:30</u>	<u>F:30</u>	<u>M:30</u>	<u>F:30</u>
死亡・切迫屠殺数	投与期間	0/30	1/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
	休薬期間	0/15	0/15	1/15	0/15	9/15	9/15	15/15	15/15
一般状態									
糞便量減少		0	0	0	0	5	7	4	3
自発運動低下		0	0	0	0	6	8	13	11
円背位		0	0	0	0	10	10	15	11
粗毛		0	0	11	9	13	12	15	10
るい瘦		0	0	0	0	7	9	12	3
全身蒼白化		0	0	0	0	10	12	0	11
体重 (%) ^b	8 日目	253 g	164 g	-6.3	-7.9*	-19.0*	-9.1*	-40.3*	-17.1*
	15 日目	273 g	173 g	-5.5	-6.4	-23.8*	-8.1*	--	-22.0*
	22 日目	357 g	204 g	-5.9*	-7.4*	-34.2*	-21.6*	--	--
	29 日目	345 g	186 g	-7.0*	-7.5*	-30.1*	-16.7*	--	--
体重増加量 (g)	1-4 週	132	33	105*	23*	21*	-3*	--	--
摂餌量 (%) ^b	1-4 週	694 g	444 g	-1.3	-2.0	-23.1*	-17.8*	--	--
眼科学的検査(発生例数 / 検査数)									
眼底蒼白化	休薬後	—	—	—	—	6/7	5/6	--	--
網膜限局性出血 (両側性)	休薬後	—	—	—	—	—	2/6	--	--
網膜の出血・滲出(片側性)	休薬後	—	—	—	—	1/7	—	--	--

-- : 検査せず。 — : 特記すべき所見なし。 * : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 投与期間終了後（6 日目）に各群雌雄各 15 匹（中間屠殺），休薬期間終了後（29 日目）に残りの動物（最終屠殺）を屠殺して検査した。

b: 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を % で示す。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (2 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
血液学的検査									
赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	5 日目	6.73	7.44	6.16*	6.89*	6.23*	6.94*	6.57	7.11*
	15 日目	7.44	7.81	6.72*	7.22*	3.03*	3.66*	--	1.94*
	28 日目	8.01	8.18	6.98*	7.26*	1.94*	2.48*	--	--
ヘモグロビン (g/dL)	5 日目	15.0	16.0	14.0*	14.7*	13.8*	14.9*	15.0	15.3*
	15 日目	16.0	16.2	15.5	15.3	6.8*	7.6*	--	4.0*
	28 日目	16.4	16.8	15.4	15.8*	4.6*	5.7*	--	--
ヘマトクリット (%)	5 日目	42.4	44.1	38.9*	40.1*	38.0*	40.9*	41.3	41.7*
	15 日目	46.6	46.8	44.4	44.6	18.5*	21.0*	--	10.8*
	28 日目	47.1	46.8	44.1	44.6*	13.1*	16.1*	--	--
白血球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	14.2	14.9	5.6*	6.4*	2.5*	4.1*	0.9*	2.7*
	15 日目	14.9	12.0	8.9*	7.8*	2.1*	1.6*	--	0.9*
	28 日目	16.6	12.0	11.2*	10.4	3.7*	2.9*	--	--
好中球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	1.2	1.1	0.5*	0.4*	0.6*	0.5*	0.2*	0.6*
	15 日目	1.6	1.1	0.9*	0.6	0.3*	0.1*	--	0.0*
	28 日目	1.8	0.8	1.6	0.5	0.5	0.3*	--	--
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	12.8	13.5	5.0*	5.9*	1.9*	3.5*	0.7*	2.0*
	15 日目	12.9	10.6	7.7*	7.0*	1.8*	1.5*	--	0.9*
	28 日目	14.2	10.5	9.0*	9.2	2.7*	2.4*	--	--
単球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	0.03667	0.09667	0.04667	0.04000	0.00333*	0.01000*	0.00000*	0.00000*
	15 日目	0.4	0.2	0.2*	0.1	0.0*	0.0*	--	0.0*
	28 日目	0.4	0.5	0.5	0.6	0.2	0.1*	--	--
好酸球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	0.04667	0.14667	0.02333	0.03333*	0.00000*	0.00333*	0.00000*	0.01333*
	15 日目	0.0	0.1	0.1*	0.1	0.0	0.0*	--	0.0*
	28 日目	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0*	0.0	--	--
血小板数 (×10 ³ /μL)	5 日目	1323	1399	1501*	1502	1411	1433	1145*	1315
	15 日目	1040	1132	363*	236*	20*	14*	--	23*
	28 日目	1171	1113	1041	1229	183*	298*	--	--

-- : 検査せず. * : p<0.05 (Dunnett's test).

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (3 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
血液生化学的検査									
総蛋白 (g/dL)	5日目	5.4	5.9	5.3	5.6*	5.1*	5.5*	4.9*	5.4*
	28日目	6.4	6.5	6.2	6.4	5.5*	5.6*	--	--
アルブミン (g/dL)	5日目	4.2	4.5	4.1	4.3*	4.0*	4.3*	3.7*	4.2*
	28日目	4.7	5.0	4.6	5.0	4.4	4.5*	--	--
トリグリセリド (mg/dL)	5日目	54	67	38*	49*	40*	44*	65*	47*
	28日目	77	36	72	34	234*	87	--	--
総ビリルビン (mg/dL)	5日目	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2*	0.1
	28日目	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5*	0.3*	--	--
γ-GTP (U/L)	5日目	0	0	0	0	0	1*	0	0
	28日目	0	0	0	1	3*	7*	--	--
BUN (mg/dL)	5日目	11	13	11	13	11	13	13*	14
	28日目	14	15	18	14	32*	28*	--	--
尿検査									
尿量 (mL)	5日目	11.1	9.3	18.1	10.6	25.3*	17.8*	26.9*	19.2*
	28日目	17.5	4.8	15.7	2.8	18.1	4.8	--	--
浸透圧 (mos/kg)	5日目	906	779	724	811	512*	499*	518*	489*
	28日目	857	764	835	857	721	862	--	--
クレアチニン (mg/dL)	5日目	49.2	35.4	34.6*	35.0	20.6*	20.4*	18.2*	20.2*
	28日目	70.4	29.8	63.4	47.1	41.4	36.1	--	--
Na (mEq/L)	5日目	68.4	36.1	36.3*	29.4	30.3*	18.0*	26.2*	23.0*
	28日目	49.4	44.1	44.5	38.2	42.8	32.9	--	--
K (mEq/L)	5日目	168.26	100.62	93.10*	78.53	61.40*	49.32*	52.45*	47.14*
	28日目	128.63	76.28	125.47	105.66	90.29	98.98	--	--
Cl(mEq/L)	5日目	97.1	54.4	54.7*	47.5	38.0*	30.3*	29.3*	31.1*
	28日目	67.5	55.0	62.3	46.7	61.1	50.2	--	--
Ca (mg/dL)	5日目	7.0	3.2	3.8*	2.6	2.2*	1.7*	2.8*	2.2
	28日目	2.4	3.0	2.2	4.5	2.5	9.5	--	--

-- : 検査せず. * : p<0.05 (Dunnett's test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (4 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
器官重量 (%) ^a (中間屠殺)								
胸腺： 絶対	0.67 g	0.49 g	-70.1*	-75.5*	-77.6*	-79.6*	-80.6*	-79.6*
体重比	0.350%	0.358%	-68.6*	-72.9*	-73.7*	-76.8*	-76.6*	-76.0*
脳重量比	0.369	0.277	-70.2*	-74.0*	-77.2*	-78.3*	-79.9*	-78.3*
脾臓： 絶対	0.53 g	0.35 g	-26.4*	-22.9*	-43.4*	-34.3*	-60.4*	-45.7*
体重比	0.277%	0.258%	-24.2*	-17.4*	-35.7*	-26.7*	-52.7*	-39.1*
脳重量比	0.293	0.200	-29.0*	-21.0*	-45.1*	-31.5*	-59.7*	-45.0*
甲状腺 (副甲状腺) :絶対	0.023 g	—	8.7	—	-34.8*	—	-34.8*	—
体重比	0.0123%	—	13.0	—	-26.8*	—	-23.6*	—
脳重量比	0.0129	—	6.2	—	-37.2*	—	-34.9*	—
(最終屠殺)								
胸腺： 絶対	0.57 g	0.44 g	8.8	-15.9*	-64.9*	-63.6*	--	--
体重比	0.166%	0.239%	18.7	-10.0	-54.2*	-57.3*	--	--
脳重量比	0.273	0.234	14.3	-15.8*	-62.6*	-63.7*	--	--
精巣： 絶対	3.43 g	—	-24.5*	—	-51.0*	—	--	--
体重比	1.006%	—	-19.2*	—	-28.3*	—	--	--
脳重量比	1.645	—	-21.7*	—	-47.0*	—	--	--
心臓： 絶対	1.51 g	0.85 g	-4.6	-2.4	19.2	42.4*	--	--
体重比	0.438%	0.459%	3.0	6.3	78.5*	74.9*	--	--
脳重量比	0.725	0.448	-1.1	1.1	29.0*	44.6*	--	--
下垂体： 絶対	0.013 g	0.013 g	-7.7	0.0	-15.4	-15.4*	--	--
体重比	0.0038%	0.0072%	0.0	2.8	21.1*	-2.8	--	--
脳重量比	0.0062	0.0070	-3.2	-2.9	-9.7	-17.1*	--	--
卵巣： 絶対	—	0.115 g	—	-9.6	—	-33.9*	—	--
体重比	—	0.0621%	—	-1.6	—	-19.8*	—	--
脳重量比	—	0.0607	—	-7.1	—	-32.1*	—	--
脳： 絶対	2.09 g	1.89 g	-3.8	-2.1	-8.1*	-1.6	--	--
体重比	0.612%	1.027%	3.1	5.6	36.4*	19.6*	--	--
精巣上体 :絶対	1.00 g	—	-3.0	—	-29.0*	—	--	--
体重比	0.294%	—	3.1	—	2.7	—	--	--
脳重量比	0.483	—	-0.4	—	-24.0*	—	--	--
前立腺： 絶対	0.541 g	—	-23.1*	—	-48.2*	—	--	--
体重比	0.1579%	—	-17.0	—	-26.9	—	--	--
脳重量比	0.2585	—	-19.7	—	-43.4*	—	--	--

-- : 検査せず, — : 特記すべき所見なし, * : p<0.05 (Dunnnett's test).

a: 対照群は平均値を示す, 投与群は対照群との差を % で示す.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (5 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600	
剖検 (検査数)	中間屠殺	15	14	15	15	15	15	15	15	
	最終屠殺	15	15	14	15	6	6			
	死亡・切迫屠殺		1	1		9	9	15	15	
腸間膜リンパ節 暗色部	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	
	最終屠殺	0	0	0	0	2	1			
	死亡・切迫屠殺		0	0		7	7	13	14	
前胃 暗色部 / 粘膜暗色化	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0			
	死亡・切迫屠殺		0	0		0	0	9	1	
腺胃 暗色部 / 粘膜暗色化	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	
	最終屠殺	0	0	0	1	2	0			
	死亡・切迫屠殺		0	1		3	4	8	12	
精巣 小	中間屠殺	0		1		1		2		
	最終屠殺	0		0		0				
	死亡・切迫屠殺			0		0		0		
	暗色化 / 暗色部	中間屠殺	0		0		0		0	
		最終屠殺	0		0		0			
		死亡・切迫屠殺			0		1		5	
精囊 小	中間屠殺	5		0		3		6		
	最終屠殺	0		0		0				
	死亡・切迫屠殺			0		1		0		
肺 暗色化 / 斑状変色	中間屠殺	1	0	0	0	0	0	0	0	
	最終屠殺	0	0	0	0	0	1			
	死亡・切迫屠殺		0	0		2	2	9	7	

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (6 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
剖検 (検査数)	中間屠殺	15	14	15	15	15	15	15	15
	最終屠殺	15	15	14	15	6	6		
	死亡・切迫屠殺		1	1		9	9	15	15
肝臓 蒼白化 / 蒼白部	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺	1	1	2	1	2	5		
	死亡・切迫屠殺		0	0		1	4	0	7
腎臓 蒼白化 / 蒼白部	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺	0	0	0	0	2	4		
	死亡・切迫屠殺		0	0		0	3	1	5
膀胱 暗色部	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
	死亡・切迫屠殺		0	0		0	0	0	2
子宮 蒼白化	中間屠殺		0		0		0		0
	最終屠殺		0		0		2		
	死亡・切迫屠殺		0				0		0
前頭部 ゼラチン様物質	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
	最終屠殺	0	—	0	—	0	—		
	死亡・切迫屠殺		—	0		0	—	6	—

—：特記すべき所見なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (7 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
病理組織学的検査 (検査数)	中間屠殺	15	14	15	15	15	15	15	15
	最終屠殺	15	15	14	15	6	6		
	死亡・切迫屠殺		1	1		9	9	15	15
骨髄	骨髄細胞減少								
	中間屠殺	0	1	13	14	15	15	15	15
	最終屠殺	0	0	0	0	6	5		
出血	死亡・切迫屠殺		0	0		9	9	15	15
	中間屠殺	0	0	3	0	15	15	14	14
	最終屠殺	0	0	0	0	1	0		
胸腺	死亡・切迫屠殺		0	0		2	0	15	3
	リンパ球減少								
	中間屠殺	0	0	15	15	15	15	15	15
脾臓	最終屠殺	0	0	0	0	2 ^a	5		
	死亡・切迫屠殺		0	0		9	8	15	14 ^b
	中間屠殺	0	0	6	12	15	15	15	15
腸間膜リンパ節	最終屠殺	0	0	0	1	1	2		
	死亡・切迫屠殺		0	1		9	9	15	15
	中間屠殺	0	0	0	0 ^b	11	13	15	15
出血	最終屠殺	0	0	0	0	5	2		
	死亡・切迫屠殺		0	0		8	8	15	15
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
前胃	最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
	死亡・切迫屠殺		0	0		1	0	10	0
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮肥厚	最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
	死亡・切迫屠殺		0	0		0	0	0	0
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
	死亡・切迫屠殺		0	0		0	0	7	0
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0		

a: n=5. b: n=14.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (8 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600	
病理組織学的検査 (検査数)	中間屠殺	15	14	15	15	15	15	15	15	
	最終屠殺	15	15	14	15	6	6			
	死亡・切迫屠殺		1	1		9	9	15	15	
前胃 浮腫	中間屠殺	0	0	0	0	1	0	3	0	
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0			
	死亡・切迫屠殺		0	0		1	0	5	0	
腺胃 出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0			
	死亡・切迫屠殺		0	0		0 ^a	0	1	3	
小腸 (十二指腸 / 空腸 / 回腸)	粘膜上皮過形成 / 崩壊	中間屠殺	0	0	14	15	15	15	15	15
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	--		1 ^b	0 ^b	10 ^c	0 ^d
	陰窩上皮壊死	中間屠殺	0	0	13	15	15	15	15	15
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	--		1 ^b	0 ^b	10 ^c	1 ^d
大腸 (盲腸 / 結腸)	粘膜上皮過形成 / 崩壊	中間屠殺	0	0	13	13	15	12	15	15
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	0		3 ^a	0 ^b	14 ^d	1 ^e
	陰窩上皮壊死	中間屠殺	0	0	5	11	15	7	15	14
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	0		2 ^a	0 ^b	13 ^d	0 ^e
精巣	多核細胞	中間屠殺	0		0		0		15	
		最終屠殺	0		14		2			
		死亡・切迫屠殺			1		3		15	
	変性	中間屠殺	0		0		0		0	
		最終屠殺	0		5		6			
		死亡・切迫屠殺			0		6		13	

-- : 検査せず.

a: n=8. b: n=5. c: n=12. d: n=14. e: n=13.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (9 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600
病理組織学的検査 (検査数)	中間屠殺	15	14	15	15	15	15	15	15
	最終屠殺	15	15	14	15	6	6		
	死亡・切迫屠殺		1	1		9	9	15	15
精巢上体 多核細胞	中間屠殺	0		0		0		11	
	最終屠殺	0		0		0			
	死亡・切迫屠殺			0		0		15	
単細胞壊死	中間屠殺	0		0		0		13	
	最終屠殺	0		0		0			
	死亡・切迫屠殺			0		1		7	
精囊 萎縮 / 分泌物減少	中間屠殺	0		14		14		15	
	最終屠殺	0		1		3			
	死亡・切迫屠殺			0		9		15	
前立腺 萎縮	中間屠殺	0		0		0		6	
	最終屠殺	0		0		1			
	死亡・切迫屠殺			0		6		15	
眼球 網膜変性 / 壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	15	6
	最終屠殺	1	0	0	0	1	0		
	死亡・切迫屠殺		0	0		0	0	13	11 ^a
甲状腺 濾胞上皮肥大	中間屠殺	2	0	12	0	13	0	13	9 ^a
	最終屠殺	0	0	13	0	3	0		
	死亡・切迫屠殺		0	0		2	0 ^b	13 ^a	5 ^c
コロイド減少	中間屠殺	4	0	12	0	12	1	15	10 ^a
	最終屠殺	0	0	13	0	5	2		
	死亡・切迫屠殺		0	0		4	0 ^b	13 ^a	5 ^c

a: n=14.

b: n=7.

c: n=13.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

題名：ラット1クール経口投与毒性試験 (10 of 10)

試験番号：T008 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		200		400		M:800	F:600	
病理組織学的検査 (検査数)	中間屠殺	15	14	15	15	15	15	15	15	
	最終屠殺	15	15	14	15	6	6			
	死亡・切迫屠殺		1	1		9	9	15	15	
肝臓	小葉中心性壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	1		1	0	3	2
	変性 / 壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	0	5	4		
		死亡・切迫屠殺		0	0		6	9	0	6
	単細胞壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	0		1	0	1	2
唾液腺 萎縮	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—	
	最終屠殺	0 ^a	—	0	—	3	—			
	死亡・切迫屠殺		—	0		5	—	0	—	
脾臓	腺房細胞壊死	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	4	—
		最終屠殺	0	—	0	—	0	—		
		死亡・切迫屠殺		—	0		0	—	1	—
各種組織 ^b	細菌コロニー	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0		
		死亡・切迫屠殺		0	0		2	3	13	5

—：特記すべき所見なし。

a: n=14.

b: 脳, 眼, ハーダー腺, 舌, 甲状腺, 胸腺, 肺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 副腎, 腎臓, 盲腸, 結腸, 皮膚, 筋肉.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

題名： ラット（低用量）1 クール経口投与毒性試験 (1 of 4)

被験物質： Temozolomide

動物種・系統： SD ラット

投与期間： 5 日間

試験番号： T009 *

試験開始週齢： 8 週齢

休薬期間： 23 日間

CTD における記載箇所： 4.2.3.2.2

初回投与年月日： 19■■年■■月■■日（雄），■■日（雌）

投与方法： 経口投与（強制）

GLP 適合： 適

特記事項： なし

溶媒： 0.4% メチルセルロース水溶液

無毒性量： < 25 mg/m²

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		100		150		200	
TK													
動物数		M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25	M:25	F:25
AUC _{0-t} (μg•hr/mL)	1 日目	0	0	4.37	4.96	7.25	7.45	17.2	12.2	19.8	20.9	23.5	29.2
	5 日目	0	0	3.46	4.38	6.82	7.60	15.9	11.3	19.0	22.3	24.7	28.4
動物数 ^a		M:30	F:30	M:30	F:30	M:30	F:30	M:30	F:30	M:30	F:30	M:30	F:30
死亡・切迫屠殺数	投与期間	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
	休薬期間	0/15	0/15	1 ^b /15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	1 ^b /15
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
体重 (%) ^c	1 日目	262 g	182 g	0.4	-1.1	0.8	-1.6	-0.8	0.0	-0.8	0.5	-0.8	0.0
	8 日目	293 g	202 g	-0.7	-3.0	-2.4	-6.9	-4.1	-5.9	-6.5	-8.9	-8.9	-7.4
	29 日目	351 g	205 g	-1.1	-2.0	-2.3	-5.9	-2.6	-2.0	-5.7	-5.9	-8.8	-5.4
体重増加量 (g)	1-4 週	87	21	84	18	81	13*	79	18	72*	11*	62*	13*
摂餌量 (%) ^c	1-4 週	670 g	474 g	0.0	-1.1	-2.1	-3.2	-1.8	0.6	-4.9	-5.7	-7.6*	-3.8
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査													
赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	5 日目	7.42	7.38	7.32	7.13	7.27	7.30	7.08*	7.22	7.03*	7.18	6.93*	7.02*
	15 日目	7.63	7.53	7.41	7.41	7.60	7.44	7.48	7.30	7.20*	7.22	6.79*	6.82*
	28 日目	8.12	7.84	8.01	7.72	8.33	7.74	8.05	7.78	7.71	7.50	7.06*	7.16*
網赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	5 日目	0.12	0.05	0.11	0.04	0.06*	0.01*	0.02*	0.00*	0.01*	0.00*	0.01*	0.00*
	15 日目	0.07	0.15	0.08	0.15	0.10	0.11	0.08	0.18	0.07	0.12	0.09	0.13
	28 日目	0.04	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.04	0.03	0.10*	0.03

—：特記すべき所見なし。*：p<0.05 (Dunnett's test).

a: 投与期間終了後（6 日目）に各群雌雄各 15 匹（中間屠殺），休薬期間終了後（29 日目）に残りの動物（最終屠殺）を屠殺して検査した。

b: 採血中の死亡。

c: 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を % で示す。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

題名：ラット（低用量）1クール経口投与毒性試験 (2 of 4)

試験番号：T009 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		100		150		200	
白血球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	15.2	13.7	13.2	12.7	11.7*	11.8*	10.0*	10.5*	7.8*	7.9*	6.2*	7.5*
	15 日目	13.7	9.8	12.6	10.6	12.5	9.0	11.9	8.6	10.2*	8.3	8.0*	7.7
	28 日目	15.7	12.9	13.5	14.1	16.0	12.2	14.8	12.4	12.5*	11.9	11.2*	11.0
好中球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	1.1	1.0	0.6*	0.7	0.7*	0.6*	0.5*	0.5*	0.5*	0.4*	0.3*	0.5*
	15 日目	1.1	0.9	1.0	1.1	0.9	0.7	1.1	0.7	0.8	0.6	0.8	0.5
	28 日目	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	0.7	0.8	0.6	0.9	0.5	0.7	0.7
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	13.9	12.6	12.4	11.9	10.8*	11.1	9.4*	9.9*	7.2*	7.5*	5.8*	6.9*
	15 日目	12.3	8.8	11.4	9.4	11.4	8.1	10.5	7.8	9.1*	7.5	7.1*	7.1
	28 日目	14.6	11.8	12.4	13.0	14.8	11.7	13.8	11.7	11.4*	11.3	10.4*	10.2
血小板数 (×10 ³ /μL)	5 日目	1281	1257	1366	1353*	1427*	1403*	1454*	1408*	1437*	1355*	1415*	1308*
	15 日目	1262	1204	1195	1133	1175*	1145	874*	959*	738*	394*	278*	515*
	28 日目	1170	1185	1100	1180	1216	1147	1154	1145	1134	1097	1062	1046
M/E 比	6 日目	0.80	1.40	0.91	1.24	1.08	1.60	1.41*	2.51*	1.59*	3.44*	2.51*	3.67*
	29 日目	1.06	1.33	1.19	1.25	1.12	1.09	1.13	1.14	1.14	1.04	0.89	1.19
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量 (%) ^a (中間屠殺)													
胸腺：	絶対	0.57 g	0.43 g	-31.6*	-30.2*	-63.2*	-67.4*	-63.2*	-67.4*	-70.2*	-67.4*	-68.4*	-69.8*
	体重比	0.237%	0.273%	-31.2*	-30.4*	-62.0*	-65.9*	-62.0*	-67.8*	-69.2*	-66.7*	-66.7*	-69.2*
	脳重量比	0.297	0.239	-32.3*	-32.6*	-62.6*	-67.8*	-64.3*	-68.6*	-70.4*	-67.4*	-69.0*	-70.3*
脾臓：	絶対	0.50 g	0.37 g	2.0	-5.4	-8.0	-8.1	-12.0*	-10.8*	-18.0*	-16.2*	-22.0*	-16.2*
	体重比	0.208%	0.235%	1.9	-5.5	-8.7	-7.7	-7.7	-9.8	-13.9*	-15.7*	-16.3*	-15.3*
	脳重量比	0.261	0.205	-0.4	-7.8	-9.6	-12.2*	-13.0*	-11.2*	-18.0*	-17.1*	-22.6*	-18.0*
(最終屠殺)													
精巣：	絶対	3.27 g		-1.5		-4.0		-16.5*		-19.0*		-24.2*	
	体重比	0.936%		-0.1		-1.6		-14.1*		-13.8*		-17.0*	
	脳重量比	1.569		1.3		-2.4		-13.8*		-13.4*		-22.1*	
剖検 (検査数)		30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
精囊腫大, 肝臓, 肺及び膀胱の暗色化, 腎盂拡張		0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 ^b	—
腎盂及び膀胱の液体貯留, 胸水, 腹水		0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	1 ^b	—

— : 特記すべき所見なし. * : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を % で示す.

b: 死亡例.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

題名：ラット（低用量）1クール経口投与毒性試験（3 of 4）

試験番号：T009 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		100		150		200	
病理組織学的検査 (検査数)	中間屠殺	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14
	最終屠殺	15	15	14	15	15	15	15	15	15	15	14	14
	死亡・切迫屠殺			1								1	2 ^a
骨髄	骨髄細胞減少												
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0	14	15	14	14
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	9	14	12	14
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	死亡・切迫屠殺			0								0	0
胸腺	リンパ球減少												
	中間屠殺	0	0	11	10	15	15	14 ^b	15	15	15	15	13 ^c
	最終屠殺	0	0	0 ^c	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	リンパ球減少												
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	3	7	13	10
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	1
小腸（十二指腸 / 空腸 / 回腸）	陰窩上皮壊死												
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	5	7	14	14	13	14
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粘膜上皮過形成 / 崩壊	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	8	9	6	14
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	死亡・切迫屠殺			0								--	1

-- : 検査せず.

a: 中間屠殺群の1例を本薬投与に関連のない理由で屠殺した. 同例の病理組織学的検査の結果は死亡・切迫屠殺の結果に含めた.

b: n=14.

c: n=13.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

題名：ラット（低用量）1クール経口投与毒性試験（4 of 4）

試験番号：T009 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		100		150		200		
病理組織学的検査 (検査数)	中間屠殺	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	14	
	最終屠殺	15	15	14	15	15	15	15	15	15	15	14	14	
	死亡・切迫屠殺			1								1	2 ^a	
大腸 (盲腸 / 結腸)	陰窩上皮壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	8	4	10	10	7	11
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		死亡・切迫屠殺			0								--	0
	粘膜上皮過形成 / 崩壊	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	9	2	7	4
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		死亡・切迫屠殺			0								--	0
精巣	多核細胞													
	中間屠殺	1		0		0		0		0		0		
	最終屠殺	0		1		11		13		14		14		
	死亡・切迫屠殺			0								0		
甲状腺	コロイド減少	中間屠殺	1	—	2	—	2	—	3	—	6	—	9	—
		最終屠殺	2	—	1	—	2	—	5	—	3	—	5	—
		死亡・切迫屠殺			0								0	—
	濾胞上皮肥大	中間屠殺	1	—	1	—	1	—	3	—	6	—	9	—
		最終屠殺	1	—	1	—	1	—	5	—	2	—	5	—
		死亡・切迫屠殺			0								0	—

-- : 検査せず, — : 特記すべき所見なし.

a: 中間屠殺群の1例を本薬の投与に関連のない理由で屠殺した. 同例の病理組織学的検査の結果は死亡・切迫屠殺の結果に含めた.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (1 of 8)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統：SD ラット

試験開始週齢：6 週齢

初回投与年月日：19■■年■■月■■日 (雄), ■■日 (雌)

特記事項：なし

無毒性量：< 25 mg/m²

投与期間/休薬期間：3クール間歇投与
(1クール：5日間投与+23日間休薬)

投与方法：経口投与 (強制)

溶媒：0.4% メチルセルロース水溶液

試験番号：T010 *

CTDにおける記載箇所：4.2.3.2.3

GLP 適合：適

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200	
TK									
動物数		<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>
AUC _{0-t} (μg•hr/mL)	1クール 1日目	0	0	5.37	8.74	8.78	11.3	38.1	36.8
	5日目	0	0	5.82	3.82	8.21	10.2	34.4	30.1
	2クール 1日目	0	0	4.50	5.25	9.60	7.55	31.6	20.0
	5日目	0	0	3.82	6.32	9.23	8.10	24.4	28.7
	3クール 1日目	0	0	5.03	6.52	8.08	10.7	24.2	31.5
	5日目	0	0	3.92	5.67	6.93	10.3	20.2	30.9
動物数 ^a		<u>M:30</u>	<u>F:30</u>	<u>M:30</u>	<u>F:30</u>	<u>M:30</u>	<u>F:30</u>	<u>M:30</u>	<u>F:30</u>
死亡・切迫屠殺数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態									
脱毛		12	6	17	5	20	6	30	21
粗毛		0	0	0	0	0	0	0	21
腫瘍		0	0	0	0	0	0	2	19
体重 (%) ^b	1クール 1日目	237 g	186 g	-1.7	1.1	-1.7	3.2	-0.8	1.1
	8日目	283 g	206 g	-3.5	0.5	-3.9*	1.9	-10.2*	-3.9*
	15日目	334 g	225 g	-2.1	1.8	-2.4	3.6	-8.7*	-2.7
	22日目	375 g	245 g	-1.3	1.6	-1.1	3.7	-6.9*	-2.0
	2クール 1日目	406 g	254 g	0.2	1.6	0.0	3.9	-7.6	-2.0
	8日目	427 g	267 g	-1.6	0.4	-2.6	2.2	-13.3*	-5.6*
	15日目	452 g	276 g	-1.3	0.0	-2.0	1.8	-12.2*	-6.2*
	22日目	475 g	285 g	-1.7	0.4	-2.5	2.1	-11.2*	-5.3*
	3クール 1日目	490 g	287 g	-0.6	1.7	-1.4	2.8	-10.4	-4.2
	8日目	502 g	291 g	-2.2	-0.7	-3.0	1.4	-14.5*	-5.5*
	15日目	514 g	295 g	-1.6	0.3	-1.6	2.4	-13.6*	-3.7
	22日目	528 g	303 g	-1.1	0.0	-0.8	2.0	-13.1*	-4.0
	29日目 ^c	496 g	274 g	-0.8	1.1	-1.4	2.6	-13.9	-3.3

* : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 投与期間終了後 (62日目) に各群雌雄各10匹 (中間屠殺), 休薬期間終了後 (85日目) に残りの動物 (最終屠殺) を屠殺して検査した.

b: 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

c: 絶食時体重.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (2 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200		
体重増加量 (g)	1クール	1 週目	45	20	40*	19	39*	19	19*	10*
		2 週目	52	19	53	22	54	22	50	21
		3 週目	40	20	43	20	45	21	44	20
		4 週目	32	9	37	9	35	10	26	9
	2クール	1 週目	21	13	13*	10	10*	9	-4*	3*
		2 週目	24	9	26	8	27	8	27	7
		3 週目	23	10	21	9	20	11	25	11
		4 週目	15	2	20	6	20	3	17	6
	3クール	1 週目	13	7	6*	-1*	3*	5	-6*	-2*
		2 週目	12	5	15	7	19	7	15	9
		3 週目	14	7	16	7	17	8	15	7
		4 週目 ^a	-32	-29	-30	-26	-35	-28	-32	-26
	1-3クール合計		260	88	257	91	256	90	191*	76
摂餌量 (%) ^b	1クール	1 週目	196 g	143 g	-5.6*	0.7	-7.1*	2.1	-12.8*	-2.8
		2 週目	199 g	150 g	-0.5	5.3	-4.0	6.0	-5.5	-0.7
		3 週目	208 g	151 g	1.9	3.3	1.0	7.3*	-0.5	4.0
		4 週目	196 g	149 g	2.6	1.3	2.0	1.3	0.0	-1.3
	2クール	1 週目	199 g	155 g	-3.0	-3.9	-4.0	-3.9	-10.6*	-9.7*
		2 週目	197 g	152 g	0.0	0.7	1.0	0.7	-4.1	-0.7
		3 週目	206 g	150 g	-1.9	2.0	0.0	2.7	-2.9	2.7
		4 週目	200 g	142 g	-3.0	3.5	0.0	4.2	-4.5	3.5
	3クール	1 週目	209 g	146 g	-4.8	-4.1	-5.3	-0.7	-12.9*	-4.1
		2 週目	199 g	143 g	-3.0	3.5	0.5	4.2	-5.0	7.0
		3 週目	202 g	152 g	0.0	2.6	0.0	7.9	-4.5	4.6
		4 週目	153 g	114 g	0.0	6.1	0.7	3.5	-3.3	0.0
	眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし. * : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 3クール29日目は絶食時体重.

b: 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (3 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200		
血液学的検査										
赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	1クール	6日目	7.43	7.40	7.47	7.52	7.22	7.21	6.95	6.88*
		12日目	7.33	7.33	7.42	7.53	7.35	7.24	7.25	7.41
		28日目	7.94	8.17	7.88	8.06	7.94	7.88*	7.58	7.78*
	2クール	6日目	8.39	8.50	8.40	8.00	8.12	7.83	7.78*	7.54*
		12日目	8.64	7.99	8.66	8.14	8.53	7.75	8.27	7.71
		28日目	8.41	8.38	8.18	8.21	8.41	8.05	7.88*	7.72*
	3クール	6日目	8.79	8.41	8.83	8.60	8.44	8.08	7.94*	7.51*
		12日目	8.79	8.42	8.96	8.58	8.84	8.34	8.29*	8.10
		28日目	9.05	8.66	8.77	8.58	8.93	8.44*	8.49*	7.36*
ヘモグロビン (g/dL)	1クール	6日目	15.9	15.6	15.9	16.0	15.3	15.6	14.9*	14.8*
		12日目	15.4	15.5	15.7	15.8	15.8	15.5	15.6	15.5
		28日目	15.6	16.3	15.9	16.2	15.7	16.0	15.6	16.0
	2クール	6日目	16.3	16.4	16.3	15.6	15.8	15.2	15.8	15.2
		12日目	16.1	15.9	16.4	16.2	16.3	15.8	16.3	15.6
		28日目	15.5	16.1	15.4	16.0	15.9	15.7	15.2	15.6
	3クール	6日目	16.2	15.8	16.4	16.2	15.7	15.3	15.4*	14.9*
		12日目	16.1	16.1	16.5	16.5	16.5	16.5	16.0	15.7
		28日目	15.9	16.2	15.8	16.0	16.1	15.8	15.7	14.5
ヘマトクリット (%)	1クール	6日目	46.0	43.4	46.3	44.8	44.4	43.0	42.7*	40.9*
		12日目	44.0	42.8	44.5	43.8	44.6	42.9	44.4	43.1
		28日目	45.1	45.1	45.3	45.0	45.4	44.2	44.7	44.4
	2クール	6日目	46.5	47.4	46.7	44.9	45.3	44.1	45.2	43.6
		12日目	47.1	43.8	47.2	44.8	47.1	43.2	47.4	43.4
		28日目	44.5	45.3	43.8	44.4	45.3	43.9	43.8	43.5
	3クール	6日目	45.5	45.8	45.9	46.8	44.1	44.5	42.9*	43.3*
		12日目	46.0	45.7	47.0	47.3	47.1	46.3	46.1	45.4
		28日目	47.1	46.8	46.1	46.0	47.1	45.8	45.8	42.4

* : p<0.05 (Dunnett's test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (4 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200		
網赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	1クール	6日目	0.28	0.10	0.29	0.11	0.21	0.08	0.02*	0.01*
		12日目	0.41	0.19	0.39	0.15	0.33	0.24	0.54*	0.28*
		28日目	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04
	2クール	6日目	0.04	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.00*	0.00*
		12日目	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.03
		28日目	0.01	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.03
	3クール	6日目	0.21	0.13	0.17	0.08	0.15	0.09	0.07*	0.02*
		12日目	0.03	0.01	0.03	0.02	0.04	0.02	0.05	0.05*
		28日目	0.11	0.13	0.16	0.11	0.13	0.12	0.15	0.23
白血球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	13.9	11.2	10.2*	9.5	10.2*	10.5	5.5*	5.9*
		12日目	13.3	14.8	15.4	14.7	13.8	13.3	9.2*	9.6*
		28日目	15.6	13.2	15.9	11.7	15.7	10.7	12.4	10.7
	2クール	6日目	13.4	12.4	10.4*	9.1	10.3*	9.0*	6.4*	6.3*
		12日目	14.4	13.0	16.1	15.3	16.8	13.0	10.6	8.8*
		28日目	14.0	12.1	13.9	10.7	14.9	9.3	11.2	9.4
	3クール	6日目	12.2	10.0	11.4	8.8	10.7	7.3*	6.9*	5.0*
		12日目	13.1	13.1	14.3	13.1	15.2	11.8	9.8*	7.6*
		28日目	11.5	13.5	12.8	11.3	11.9	10.2	8.6*	16.5
好中球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	1.2	0.9	0.7*	1.0	0.5*	0.7	0.5*	0.2*
		12日目	1.3	1.6	1.9	1.5	1.0	1.5	1.1	1.8
		28日目	1.3	1.1	1.8	0.7	1.2	1.0	1.1	0.4
	2クール	6日目	1.8	0.9	0.8*	0.8	0.8*	0.5	0.3*	0.2*
		12日目	0.9	1.7	1.5	2.0	1.0	1.5	1.2	1.7
		28日目	1.1	1.1	1.1	1.0	1.4	1.0	0.9	1.3
	3クール	6日目	1.2	1.4	1.3	1.4	1.0	0.7	0.7	0.4*
		12日目	1.0	1.2	1.4	1.2	1.3	1.1	1.1	1.5
		28日目	0.9	1.1	1.4	0.8	0.8	1.6	1.0	3.7*

* : p<0.05 (Dunnett's test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (5 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200		
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	12.6	10.1	9.4*	8.3	9.6*	9.7	5.0*	5.6*
		12日目	12.0	13.0	13.3	12.9	12.7	11.6	7.9*	7.5*
		28日目	14.1	12.0	13.7	10.8	14.2	9.6	11.1	10.0
	2クール	6日目	11.3	11.2	9.4	8.2*	9.4	8.3*	5.9*	6.0*
		12日目	13.4	11.0	14.5	13.0	15.8	11.2	9.3*	6.9*
		28日目	12.8	10.9	12.7	9.5	13.4	8.2	10.1	8.0
	3クール	6日目	10.8	8.6	9.9	7.3	9.6	6.4*	6.1*	4.4*
		12日目	11.9	11.9	12.9	11.7	13.8	10.5	8.6*	6.0*
		28日目	10.4	12.3	11.2	10.3	10.9	8.5	7.5	12.4
血小板数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	1317	1283	1349	1314	1476	1307	1685*	1399
		12日目	1241	1210	1009*	1072	1124	994*	629*	661*
		28日目	1176	1153	1116	1256	1158	1176	1192	1078
	2クール	6日目	1123	1074	1157	1111	1168	1186	1305*	1142
		12日目	1024	1125	1076	1127	1028	977*	871	741*
		28日目	1049	1030	1107	1116	998	1095	1171	979
	3クール	6日目	1102	995	1151	1108	1200	1115	1354*	1070
		12日目	997	1091	1011	1034	1061	965*	900	886*
		28日目	1069	883	1102	993	1053	1009	1073	840
血液生化学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	
器官重量 (%) ^a (中間屠殺)										
胸腺：	絶対	0.49 g	0.46 g	-18.4	-19.6*	-36.7*	-45.7*	-53.1*	-65.2*	
	体重比	0.103%	0.17 %	-14.6	-18.8*	-32.0*	-47.1*	-44.7*	-60.6*	
	脳重量比	0.225	0.235	-18.2	-22.6*	-35.6*	-46.4*	-51.6*	-64.3*	
精巣：	絶対	3.65 g		-1.4		-5.5		-22.7*		
	体重比	0.777%		2.8		1.0		-10.4		
	脳重量比	1.688		-1.0		-2.7		-19.7*		

- : 特記すべき所見なし. * : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を % で示す.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (6 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)		25		50		200	
器官重量 (%) ^a (最終屠殺)								
精巣：絶対	3.65 g		0.0		1.1		-18.6*	
体重比	0.759%		-0.5		1.1		-7.1	
脳重量比	1.704		-1.0		-0.7		-17.7*	
精巣上体：絶対	1.51 g		1.3		2.0		-18.5*	
体重比	0.313%		0.3		1.9		-6.7	
脳重量比	0.706		0.0		-0.3		-17.7*	
剖検 (検査数)								
中間屠殺	10	10	10	10	10	10	10	10
最終屠殺	20	20	20	20	20	20	20	20
胸腺								
小								
中間屠殺	0	0	0	0	3	1	6	1
最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺								
腫瘤								
中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	2
最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	17
皮下組織								
腫瘤								
中間屠殺	0	--	0	--	0	--	0	--
最終屠殺	0	--	0	--	0	--	1	--
皮膚								
脱毛								
中間屠殺	3	0	1	2	2	2	0	4
最終屠殺	1	4	2	0	6	0	4	8
腫瘤								
中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0

--：検査せず，—：特記すべき所見なし，*：p<0.05 (Dunnett's test).

a: 対照群は平均値を示す，投与群は対照群との差を%で示す。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (7 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200	
病理組織学的検査〔非腫瘍性変化〕 (検査数)	中間屠殺	10	10	10	10	10	10	10	10
	最終屠殺	20	20	20	20	20	20	20	20
骨髓									
骨髓細胞減少	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	4	9
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	10
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺									
リンパ球減少	中間屠殺	0	0	6	6	10	10	10	10
	最終屠殺	0 ^a	0	0	0	0	0	0	0
脾臓									
リンパ球減少	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	4
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
小腸 (十二指腸 / 空腸 / 回腸)									
陰窩上皮壊死	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	10
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
大腸 (盲腸 / 結腸)									
陰窩上皮壊死	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	8
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
精巣									
多核細胞	中間屠殺	0		0		0		10	
	最終屠殺	0		0		0		20	
精巣上体									
多核細胞	中間屠殺	0		0		0		10	
	最終屠殺	0		0		0		2	
甲状腺									
コロイド減少	中間屠殺	3	0	2	0	4	1	4	3
	最終屠殺	4	0	4	1	2	0	5	3
濾胞上皮肥大	中間屠殺	3	0	2	0	4	1	4	3
	最終屠殺	4	0	4	0	2	0	5	3

—：特記すべき所見なし.

a: n=19.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

題名：ラット3クール経口投与毒性試験 (8 of 8)

試験番号：T010 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		200	
病理組織学的検査 [腫瘍性変化] (検査数)	中間屠殺	10	10	9	8	10	10	10	10
	最終屠殺	19	19	14	19	15	19	16	20
乳腺									
上皮内癌	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	5
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	6
癌	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	2
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	4	18
線維腫	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	1

—：特記すべき所見なし。

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (1 of 15)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統：SD ラット

試験開始週齢：約7週齢

初回投与年月日：19■■年■■月■■日（雄），■■日（雌）

特記事項：なし

無毒性量：< 25 mg/m²

投与期間/休薬期間：6クール間歇投与

(1クール：5日間投与+23日間休薬)

投与方法：経口投与（強制）

溶媒：0.4%メチルセルロース水溶液

試験番号：T011*

CTDにおける記載箇所：4.2.3.2.4

GLP適合：適

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125	
TK									
動物数		<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>	<u>M:60</u>	<u>F:60</u>
AUC _{0-t} (μg•hr/mL)	1クール 1日目	0	0	5.67	6.03	9.57	11.3	32.9	26.2
	5日目	0	0	7.28	5.81	9.20	10.3	22.9	23.1
	3クール 1日目	0	0	4.94	6.53	8.06	11.0	17.0	19.3
	5日目	0	0	6.26	6.01	8.94	11.1	18.8	23.6
	6クール 1日目	0	0	3.80	4.81	7.28	9.03	17.1	--
	5日目	0	0	4.92	6.95	8.66	11.1	22.5	--
動物数 ^a		<u>M:35</u>	<u>F:35</u>	<u>M:35</u>	<u>F:35</u>	<u>M:35</u>	<u>F:35</u>	<u>M:35</u>	<u>F:35</u>
死亡・切迫屠殺数	1クール	—	—	—	—	—	—	—	—
	2クール	—	—	—	—	—	—	1	1
	3クール	—	—	—	—	—	—	—	—
	4クール	—	—	—	—	—	—	1 ^b	—
	5クール	—	—	—	—	—	—	4	4
	6クール	—	—	1	—	1	—	2	5
一般状態									
自発運動低下		0	0	1	0	0	0	2	5
円背位		0	0	1	1	0	0	4	21
抜毛		0	1	0	2	1	6	13	32
全身蒼白化		0	0	1	0	0	0	0	11
腫張		1	0	1	0	1	1	25	31
腫瘤		0	0	0	0	1	2	5	31

--：測定せず，—：特記すべき所見なし。

a：6クール目の投与期間終了後（146日目）に各群雌雄各14又は15匹（中間屠殺），休薬期間終了後（169日目）に残りの動物を屠殺（最終屠殺）して検査した。

b：採血後の死亡。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (2 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
体重 (%) ^a	1クール	1日目	229 g	173 g	-2.2	-2.3	-0.9	-0.6	0.0	-1.2
		8日目	270 g	192 g	-3.7*	-3.6	-3.3*	-3.6	-7.0*	-6.8*
		15日目	316 g	209 g	-1.9	-3.3	-3.2	-2.9	-5.1*	-5.3*
		22日目	351 g	227 g	-1.1	-4.0	-1.4	-3.5	-3.7	-4.8
	2クール	1日目	387 g	235 g	-0.8	-4.3*	-2.1	-3.4	-4.4*	-4.7*
		8日目	404 g	244 g	-1.7	-4.9*	-4.5*	-5.3*	-7.9*	-8.2*
		15日目	429 g	250 g	-2.1	-3.2	-4.7*	-3.6	-8.4*	-6.4*
		22日目	448 g	261 g	-1.8	-4.2	-3.8	-3.8	-7.8*	-6.9*
	3クール	1日目	470 g	265 g	-1.3	-2.6	-3.6	-3.4	-7.7*	-7.2*
		8日目	479 g	270 g	-2.3	-4.1	-4.8*	-6.7*	-10.0*	-10.0*
		15日目	491 g	278 g	-1.4	-2.5	-4.3	-5.4*	-9.0*	-9.0*
		22日目	502 g	285 g	-1.0	-2.8	-3.2	-4.9	-8.0*	-8.4*
	4クール	1日目	514 g	286 g	-0.4	-2.1	-3.3	-4.9	-7.8*	-8.7*
		8日目	517 g	287 g	-1.2	-2.4	-4.4	-5.6*	-10.1*	-10.5*
		15日目	520 g	291 g	-1.3	-2.1	-4.2	-5.5*	-10.2*	-9.6*
		22日目	534 g	296 g	-1.1	-1.0	-3.7	-5.4*	-9.4*	-9.8*
	5クール	1日目	542 g	297 g	-0.6	-1.7	-3.5	-4.7	-9.2*	-8.8*
		8日目	541 g	300 g	-1.3	-2.3	-4.1	-6.0*	-11.1*	-10.0*
		15日目	549 g	305 g	-1.5	-1.6	-4.0	-5.9*	-12.0*	-7.9*
		22日目	556 g	311 g	-1.3	-2.3	-3.1	-6.4*	-9.9*	-8.0*
	6クール	1日目	565 g	310 g	-1.6	-1.3	-3.5	-5.2	-9.4*	-7.1*
		8日目	570 g	320 g	-1.8	-5.9	-5.4	-8.8*	-12.5*	-13.1*
		15日目	576 g	324 g	-2.8	-5.2	-5.9	-8.6*	-14.1*	-14.2*
		22日目	582 g	327 g	-2.2	-5.2	-5.7	-8.0*	-15.3*	-10.4*
29日目 ^b		556 g	300 g	-1.8	-5.0	-5.4	-8.3*	-16.5*	-12.0*	

* : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を % で示す.

b: 絶食時体重.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (3 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
体重増加量 (g)	1クール	1週目	41	19	36*	16	34*	13*	22*	9*
		2週目	46	17	49	16	45	18	49	19
		3週目	35	18	37	16	40*	16	38	18
		4週目	36	8	37	7	33	8	31	7
	2クール	1週目	17	8	13	8	7*	4*	2*	0*
		2週目	25	6	23	9	23	10	21	10
		3週目	19	11	20	8	22	9	21	9
		4週目	22	4	24	7	22	5	21	4
	3クール	1週目	9	5	3*	1	3*	-4*	-3*	-3*
		2週目	13	8	17	12	14	11	15	10
		3週目	10	7	13	6	16*	8	15*	8
		4週目	12	1	14	3	11	1	12	1
	4クール	1週目	3	1	0	0	-3*	-1	-7*	-4*
		2週目	3	4	2	5	5	4	2	5
		3週目	14	5	15	7	16	4	17	5
		4週目	9	2	11	0	8	3	9	3
	5クール	1週目	-1	2	-5	1	-4	-1	-14*	-1
		2週目	8	5	8	7	8	5	2	10*
		3週目	7	6	7	4	12*	4	11*	5
		4週目	9	-1	8	3	7	4	10	0
6クール	1週目	1	5	-1	2	-1	0*	-11*	-1*	
	2週目	6	4	1	6	3	4	-4	0	
	3週目	6	3	1	2	7	5	-3	8	
	4週目 ^a	-26	-27	-24	-25	-23	-26	-32*	-29	
1-6クール合計		327	125	320	115	300	105*	234*	99*	

* : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 6クール29日目は絶食時体重.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (4 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
摂餌量 (%) ^a	1クール	1週目	163 g	116 g	-4.3	-4.3	-5.5*	-4.3*	-11.7*	-6.9*
		2週目	186 g	131 g	-2.7	-3.8	-4.3	-3.8	-4.8	-3.8
		3週目	185 g	135 g	1.6	-2.2	1.6	-2.2	1.6	-0.7
		4週目	186 g	132 g	-0.5	2.3	-1.6	0.0	-0.5	-1.5
	2クール	1週目	182 g	132 g	-3.3	-6.8*	-9.3*	-11.4*	-7.1*	-13.6*
		2週目	185 g	140 g	0.0	-0.7	-1.6	-5.0	-0.5	-3.6
		3週目	189 g	138 g	1.1	-0.7	0.0	-1.4	-1.1	-2.9
		4週目	184 g	130 g	0.0	2.3	-0.5	-0.8	-1.1	-1.5
	3クール	1週目	184 g	124 g	-2.2	0.0	-8.2*	-7.3*	-9.2*	-3.2
		2週目	185 g	133 g	0.5	3.8	-2.2	0.8	-3.8	3.0
		3週目	187 g	137 g	1.1	4.4	-2.1	3.6	-2.7	4.4
		4週目	182 g	131 g	-0.5	3.8	-2.7	1.5	-3.8	2.3
	4クール	1週目	173 g	126 g	-2.9	0.8	-6.9*	-6.3*	-5.2	-3.2
		2週目	179 g	136 g	0.0	4.4	0.0	-0.7	0.0	-2.9
		3週目	180 g	132 g	2.2	8.3	2.8	0.8	1.1	0.8
		4週目	178 g	131 g	1.1	5.3	1.1	0.8	-1.1	-1.5
	5クール	1週目	171 g	122 g	-1.8	-2.5	-2.9	-7.4*	-7.0	1.6
		2週目	180 g	137 g	-0.6	1.5	-5.6*	-0.7	-5.6*	0.7
		3週目	180 g	132 g	0.6	0.0	0.0	3.0	-2.2	3.0
		4週目	172 g	125 g	-1.7	6.4	-2.9	3.2	-3.5	1.6
	6クール	1週目	175 g	138 g	-6.3	-3.6	-5.1	-6.5	-9.1*	-5.1
		2週目	172 g	132 g	-6.4	0.0	-2.9	-3.8	-6.4	-6.8
		3週目	183 g	136 g	-6.0	3.7	-1.1	0.0	-8.2	-1.5
		4週目	143 g	103 g	0.0	1.9	-1.4	0.0	-10.5	-5.8
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	

- : 特記すべき所見なし. * : p<0.05 (Dunnett's test).

a: 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群との差を%で示す.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (5 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
血液学的検査										
赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	1クール	6日目	7.16	7.30	7.19	7.34	7.10	7.10	6.71*	7.10
		12日目	7.51	7.41	7.62	7.55	7.48	7.69	7.43	7.58
		28日目	8.23	7.95	8.03	8.13	8.03	8.17	7.76*	7.92
	2クール	6日目	8.38	8.01	8.59	8.07	8.25	8.04	7.82*	7.72
		12日目	8.02	8.07	8.17	8.11	8.10	8.14	7.89	7.93
		28日目	8.41	8.12	8.25	8.29	8.32	8.30	7.93*	8.07
	3クール	6日目	8.54	8.41	8.34	8.27	8.40	8.34	8.04	7.79*
		12日目	8.88	8.74	9.09	8.70	8.81	8.60	8.54	8.33
		28日目	8.72	8.17	8.47	8.41	8.45	8.39	8.16	8.20
	4クール	6日目	8.76	8.64	9.18	8.45	8.95	8.61	8.50	8.18*
		12日目	8.95	8.10	8.95	8.28	8.69	8.23	8.44*	7.75
		28日目	8.79	8.14	8.51	8.25	8.60	8.25	8.12*	8.02
	5クール	6日目	8.58	8.33	8.81	8.14	8.51	8.12	7.74*	7.41*
		12日目	8.87	8.45	8.93	8.58	8.80	8.34	8.66	5.77*
		28日目	8.61	8.04	8.46	8.28	8.36	8.13	7.21*	6.25*
	6クール	6日目	8.37	8.33	8.62	8.06	8.16	8.17	7.93	5.26*
		12日目	8.76	8.08	8.81	8.21	8.33	8.27	8.32	6.61*
		28日目	8.51	7.90	8.37	8.27	8.51	8.12	8.14	5.91*
ヘモグロビン (g/dL)	1クール	6日目	15.8	15.9	15.6	15.9	15.8	15.6	15.1	15.4
		12日目	15.8	15.4	16.3	15.8	15.7	15.9	15.8	15.8
		28日目	16.2	15.8	15.8	15.9	15.8	16.4*	15.7	15.6
	2クール	6日目	16.3	15.9	16.7	15.9	16.2	15.9	15.7*	15.5
		12日目	15.3	15.6	16.1	15.8	15.7	15.8	15.8	15.7
		28日目	15.7	15.4	15.2	15.6	15.4	15.9	15.1	15.3
	3クール	6日目	16.2	16.0	16.3	15.9	16.1	15.9	15.7	15.3*
		12日目	15.7	16.4	16.7*	16.5	16.0	16.6	15.9	16.2
		28日目	16.1	15.8	15.5	16.1	15.6	16.3	15.5	15.9
	4クール	6日目	15.8	16.0	16.7	15.8	16.3	16.1	15.6	15.7
		12日目	15.8	15.5	16.5*	15.9	16.0	15.9	15.7	15.3
		28日目	15.8	15.6	15.1	15.7	15.3	15.9	14.9	15.4
	5クール	6日目	15.7	15.8	16.1	15.5	15.6	15.3	14.5*	14.3*
		12日目	15.6	15.4	16.3	15.8	15.9	15.5	15.9	11.1*
		28日目	15.8	15.3	15.3	15.5	15.3	15.6	13.8	12.1*
	6クール	6日目	15.3	15.6	15.7	15.3	14.9	15.5	14.9	10.4*
		12日目	15.4	15.3	16.1	15.6	15.2	15.9*	15.3	13.8*
		28日目	15.5	15.2	15.0	15.8	15.3	15.8	15.0	11.8*

* : p<0.05 (Dunnett's test).

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (6 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
ヘマトクリット (%)	1クール	6日目	43.4	42.8	43.4	42.6	43.4	41.7	40.8*	41.3
		12日目	44.4	42.4	46.4	43.6	44.7	44.2	45.1	43.1
		28日目	46.5	44.4	45.5	45.1	45.2	45.9	44.9	43.9
	2クール	6日目	46.5	44.9	48.1	44.7	46.6	44.7	44.6*	42.7
		12日目	43.0	44.0	45.6	44.6	44.1	44.6	44.6	43.7
		28日目	45.2	44.8	43.7	45.7	44.0	46.2	43.5	44.9
	3クール	6日目	44.9	45.8	43.8	45.0	44.6	45.1	43.3	42.7*
		12日目	45.7	47.0	48.8*	47.2	46.6	46.5	46.5	46.0
		28日目	45.5	44.4	44.0	45.6	43.8	45.9	43.5	45.2
	4クール	6日目	45.9	47.1	47.8	46.1	46.9	47.2	44.8	45.4
		12日目	45.4	43.4	47.3*	44.8	45.6	44.6	45.2	42.8
		28日目	46.1	44.0	43.5	44.7	44.3	45.1	42.9	44.0
	5クール	6日目	44.2	45.3	45.1	44.0	43.8	43.8	40.7*	40.5*
		12日目	44.6	45.2	46.9*	46.5*	45.7	46.2	46.0	33.5*
		28日目	44.2	43.9	42.8	45.0	42.3	44.9	38.4	35.0*
	6クール	6日目	43.0	45.1	43.9	43.5	41.8	44.6	41.5	30.1*
		12日目	43.5	43.4	45.7	44.4	43.0	45.4*	43.5	40.1*
		28日目	43.8	43.3	42.3	45.2	43.0	44.8	42.5	34.3*
白血球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	14.3	12.8	11.9*	10.5	12.0*	9.7*	8.0*	8.2*
		12日目	14.3	11.7	14.8	13.7	13.5	11.9	8.7*	10.3
		28日目	15.0	10.8	17.9	11.9	14.5	11.0	13.2	11.7
	2クール	6日目	16.4	13.2	14.9	9.7*	12.3*	10.1*	10.9*	7.9*
		12日目	14.9	12.7	17.0	14.2	17.0	12.6	13.3	9.9*
		28日目	14.5	9.4	16.8	10.5	15.0	9.8	11.9	7.6
	3クール	6日目	16.0	11.9	14.7	10.3	13.5*	10.0	10.5*	7.1*
		12日目	15.8	13.0	17.8	14.7	15.4	11.9	12.1*	10.0*
		28日目	14.9	10.2	16.1	11.8	14.2	11.1	11.9	8.9
	4クール	6日目	14.8	11.4	13.5	10.5	12.5*	9.6	9.4*	7.6*
		12日目	15.8	11.1	15.8	11.1	14.3	10.0	10.8*	11.8
		28日目	13.6	9.3	15.1	11.6	14.1	9.8	11.1	10.7
	5クール	6日目	13.3	9.8	12.9	8.9	11.6	8.8	8.9*	8.9
		12日目	13.1	9.6	14.0	10.8	12.5	9.1	10.6	20.1*
		28日目	11.8	8.4	13.8	8.5	13.1	8.3	16.9	15.1*
	6クール	6日目	10.2	8.7	10.9	8.0	10.0	7.9	7.6*	11.0
		12日目	12.2	8.9	14.4	10.3	11.8	10.8	10.8	19.4*
		28日目	13.2	9.0	15.6	9.0	13.0	8.1	11.4	19.7*

* : p<0.05 (Dunnett's test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (7 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	13.4	11.9	11.3*	9.7	10.9*	9.1*	7.3*	7.8*
		12日目	13.2	10.7	13.5	12.4	12.6	10.7	7.1*	8.7
		28日目	13.8	9.9	16.6	10.9	13.5	10.1	12.0	10.9
	2クール	6日目	15.2	12.3	13.9	9.0*	11.5*	9.6*	10.0*	7.3*
		12日目	13.8	11.8	15.5	13.0	15.4	11.5	11.9	8.6*
		28日目	13.4	8.5	15.5	9.3	13.7	9.0	10.6	6.8
	3クール	6日目	14.8	10.7	13.7	9.4	12.1*	9.5	9.5*	6.6*
		12日目	14.3	12.2	16.0	13.3	13.6	10.9	10.4*	8.2*
		28日目	13.6	9.6	14.8	10.8	12.8	10.1	10.6	8.1
	4クール	6日目	13.7	10.1	12.1	9.4	11.2*	9.1	8.4*	6.9*
		12日目	14.1	10.2	14.1	9.8	12.8	9.0	8.9*	8.6
		28日目	12.2	8.6	13.7	10.5	11.9	8.8	8.7*	8.1
	5クール	6日目	11.9	8.7	11.4	8.0	10.4	7.9	7.7*	6.9
		12日目	11.6	8.6	12.0	9.3	10.7	7.9	8.5*	12.0
		28日目	10.2	7.1	11.9	7.2	11.0	7.4	7.7	10.1
	6クール	6日目	8.8	7.5	9.2	7.1	8.5	7.1	6.4*	6.1
		12日目	10.8	7.7	12.7	8.8	9.8	9.3	7.9*	8.9
		28日目	10.8	7.4	12.9	7.4	11.0	7.0	8.9	12.2*
好中球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	0.8	0.8	0.6	0.7	1.1	0.6	0.6	0.4*
		12日目	1.0	0.9	1.3	1.1	0.9	1.2	1.5	1.6
		28日目	1.1	0.8	1.2	0.9	0.8	0.8	1.0	0.7
	2クール	6日目	0.9	0.8	0.9	0.6	0.6	0.4*	0.6	0.4*
		12日目	0.9	0.8	1.3	1.1	1.4	1.1	1.3	1.2
		28日目	0.9	0.8	1.0	1.1	1.0	0.7	1.1	0.7
	3クール	6日目	1.0	1.1	0.9	0.8	1.3	0.5*	0.8	0.5*
		12日目	1.3	0.7	1.5	1.2*	1.6	0.9	1.6	1.6*
		28日目	1.2	0.5	1.3	0.9	1.4	0.9	1.1	0.8
	4クール	6日目	0.9	1.3	1.2	1.0	1.1	0.4*	0.8	0.7
		12日目	1.5	0.8	1.7	1.2	1.4	0.9	1.8	3.0*
		28日目	1.4	0.5	1.2	0.9	2.0	0.8	2.1	2.4*
	5クール	6日目	1.2	1.0	1.3	0.7	1.0	0.7	1.0	1.7
		12日目	1.3	0.9	1.9	1.2	1.5	1.0	1.9	7.7*
		28日目	1.2	1.2	1.4	1.1	1.8	0.8	4.1	3.7*
	6クール	6日目	1.3	1.0	1.4	0.7	1.1	0.7	1.0	4.0*
		12日目	1.3	1.0	1.5	1.3	1.8	1.3	2.7	9.8*
		28日目	2.1	1.4	2.4	1.4	1.8	0.8	2.3	7.0*

* : p<0.05 (Dunnnett's test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (8 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
単球数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
		12日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		28日目	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
	2クール	6日目	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1
		12日目	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
		28日目	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	3クール	6日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
		12日目	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
		28日目	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	4クール	6日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		12日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		28日目	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1
	5クール	6日目	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2*
		12日目	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
		28日目	0.2	0.0	0.3	0.1	0.3	0.1	0.6	0.4*
	6クール	6日目	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1*	0.1	0.1*	0.3*
		12日目	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.7*
		28日目	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.4
血小板数 (×10 ³ /μL)	1クール	6日目	1312	1257	1380	1248	1412	1482*	1576*	1395*
		12日目	1263	1136	1075*	1109	1022*	1034	788*	941*
		28日目	1017	1098	1177	1094	1151	1074	1221	1113
	2クール	6日目	1141	1146	1213	1143	1215	1218	1206	1292*
		12日目	1115	1067	1022	1067	982	999	899*	732*
		28日目	1009	1051	1131	1045	1059	1015	1131	1050
	3クール	6日目	1100	1103	1059	1091	1163	1191*	1261*	1186
		12日目	1075	1074	1049	1091	1034	939	838*	853*
		28日目	1116	939	1080	1014	1065	996	1125	1038
	4クール	6日目	1137	1091	1127	1067	1186	1186	1247	1188
		12日目	1141	1003	1014	1044	1026	937	894*	805*
		28日目	1066	1042	1119	1004	1046	1053	1089	1058
	5クール	6日目	1050	1003	1064	1018	1139	1075	1217*	1071
		12日目	1141	1008	1051	1006	1083	1009	898*	696*
		28日目	1108	1017	1064	1035	1042	991	1053	730*
	6クール	6日目	1040	979	1032	1004	1117	1066	1157	1010
		12日目	1080	952	1010	972	1006	913	865*	694*
		28日目	1023	975	1040	942	958	943	1209*	632*

* : p<0.05 (Dunnnett's test).

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (9 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125	
血液生化学的検査									
総蛋白 (g/dL)									
1クール	6日目	6.3	6.4	6.2	6.4	6.3	6.4	6.1	6.2
	12日目	6.2	6.4	6.4	6.4	6.3	6.4	6.1	6.3
	28日目	6.4	6.6	6.3	6.5	6.3	6.6	6.4	6.6
2クール	6日目	6.8	7.1	6.8	7.0	6.7	7.0	6.5	6.8
	12日目	6.4	6.9	6.6	6.9	6.6	6.9	6.4	6.7
	28日目	6.6	7.0	6.7	6.8	6.5	6.9	6.6	6.9
3クール	6日目	7.1	7.3	6.9	7.3	7.0	7.2	6.8	7.0
	12日目	6.9	7.4	7.2	7.3	7.1	7.4	6.6	7.2
	28日目	6.8	7.3	6.7	7.2	6.8	7.2	6.6	7.2
4クール	6日目	7.2	7.5	7.3	7.3	7.3	7.2	7.1	7.3
	12日目	7.0	7.2	7.0	7.1	6.9	7.2	6.7	6.8
	28日目	7.0	7.7	7.0	7.6	7.1	7.7	6.8	7.4
5クール	6日目	7.3	7.9	7.3	8.0	7.4	7.6	7.1	7.5
	12日目	7.1	7.4	7.2	7.5	7.2	7.5	6.8	6.2*
	28日目	7.0	7.4	7.0	7.4	6.9	7.4	6.5	6.5
6クール	6日目	7.0	7.8	7.0	7.6	7.0	7.5	6.8	6.2*
	12日目	7.1	7.7	7.3	7.7	7.2	7.6	6.9	6.3*
	28日目	6.9	7.8	7.1	7.8	7.0	7.9	6.7	6.6
グロブリン (g/dL)									
1クール	6日目	1.3	1.3	1.2	1.2	1.3	1.3	1.2	1.1
	12日目	1.2	1.1	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2
	28日目	1.5	1.2	1.5	1.2	1.5	1.3	1.5	1.1
2クール	6日目	1.6	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.5	1.4*
	12日目	1.6	1.7	1.8	1.7	1.7	1.8	1.6	1.6
	28日目	1.7	1.6	1.8	1.7	1.6	1.6	1.7	1.6
3クール	6日目	1.9	1.8	1.8	1.7	1.9	1.7	1.8	1.5*
	12日目	1.7	1.7	1.9	1.6	1.9	1.8	1.7	1.6
	28日目	1.8	1.4	1.8	1.4	1.9	1.5	1.7	1.3
4クール	6日目	1.7	1.9	1.8	1.6*	1.8	1.7	1.7	1.6*
	12日目	1.8	1.4	1.8	1.4	1.7	1.4	1.7	1.2
	28日目	2.0	1.7	2.1	1.8	2.0	1.8	2.0	1.6
5クール	6日目	2.3	2.2	2.4	2.1	2.4	2.1	2.2	1.8*
	12日目	2.0	1.7	2.1	1.8	2.1	1.7	1.9	1.5
	28日目	2.1	1.8	2.1	1.9	2.0	1.8	1.9	1.5
6クール	6日目	2.1	1.8	2.1	1.7	2.1	1.7	2.0	1.4*
	12日目	2.1	1.8	2.2	1.8	2.2	1.7	2.1	1.5
	28日目	2.2	1.7	2.3	1.8	2.2	1.9	2.4	1.6

* : p<0.05 (Dunnett's test).

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (10 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
アルブミン (g/dL)	1クール	6日目	5.0	5.1	5.0	5.2	4.9	5.1	4.9	5.1
		12日目	5.0	5.2	5.1	5.2	4.9	5.1	4.8	5.1
		28日目	4.9	5.4	4.8	5.3	4.8	5.4	4.9	5.5
	2クール	6日目	5.2	5.4	5.1	5.4	5.1	5.4	5.0	5.3
		12日目	4.8	5.2	4.9	5.2	4.9	5.1	4.8	5.1
		28日目	5.0	5.3	4.9	5.1	4.9	5.2	4.9	5.3
	3クール	6日目	5.2	5.5	5.1	5.6	5.1	5.5	5.0	5.5
		12日目	5.2	5.7	5.3	5.6	5.2	5.6	4.9	5.6
		28日目	5.0	5.9	4.9	5.8	4.9	5.8	4.9	5.8
	4クール	6日目	5.5	5.6	5.5	5.7	5.5	5.5	5.4	5.7
		12日目	5.2	5.8	5.2	5.7	5.2	5.8	4.9	5.6
		28日目	5.0	6.0	4.9	5.8	5.0	5.9	4.8	5.8
	5クール	6日目	5.0	5.8	5.0	5.8	5.0	5.6	4.9	5.7
		12日目	5.1	5.7	5.1	5.7	5.0	5.8	4.8	4.7*
		28日目	4.9	5.7	4.9	5.5	4.9	5.6	4.6	5.1
	6クール	6日目	5.0	6.0	4.9	5.9	4.9	5.8	4.8	4.8*
		12日目	5.0	5.8	5.1	5.8	5.0	5.9	4.8*	4.8*
		28日目	4.7	6.0	4.8	6.0	4.9	6.0	4.3	5.0*
尿検査		-	-	-	-	-	-	-	-	
器官重量 (%) ^a (中間屠殺)										
胸腺：	絶対	0.37 g	0.28 g	-18.9	-14.3	-8.1	-25.0*	-59.5*	-50.0*	
	体重比	0.068%	0.099%	-16.2	-18.2*	-5.9	-25.3*	-52.9*	-45.5*	
	脳重量比	0.16	0.14	-18.1	-15.7	-7.5	-27.9*	-57.5*	-48.6*	
精巣：	絶対	3.41 g		4.1		3.2		-13.2*		
	体重比	0.638%		7.4		5.3		-3.4		
	脳重量比	1.489		6.0		4.0		-10.9*		
精巣上体：	絶対	1.68 g		-2.4		-1.2		-19.0*		
	体重比	0.315%		0.0		0.6		-9.5		
	脳重量比	0.735		-0.8		-0.7		-16.9*		
副腎：	絶対	-	0.070 g	-	1.4	-	2.9	-	21.4*	
	体重比	-	0.0248%	-	-1.2	-	5.2	-	30.6*	
	脳重量比	-	0.0345	-	1.7	-	1.2	-	24.3*	
腎臓：	絶対	-	2.12 g	-	1.4	-	0.0	-	10.4*	
	体重比	-	0.744%	-	-1.6	-	3.1	-	19.1*	
	脳重量比	-	1.046	-	0.8	-	-1.4	-	12.6*	

- : 特記すべき所見なし, * : p<0.05 (Dunnett's test).

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

a: 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を % で示す。

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (11 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)		25		50		125	
器官重量 (%) ^a (中間屠殺)								
肝臓： 絶対	—	7.69 g	—	4.7	—	-3.4	—	28.1*
体重比	—	2.693%	—	1.0	—	-0.4	—	36.5*
脳重量比	—	3.793	—	4.1	—	-4.6	—	30.7*
(最終屠殺)								
脾臓： 絶対	—	0.49 g	—	-4.1	—	0.0	—	161.2*
体重比	—	0.165%	—	1.8	—	7.9	—	200.6*
脳重量比	—	0.236	—	-3.4	—	0.0	—	178.0*
精巣： 絶対	3.64 g		-0.3		-7.4*		-18.1*	
体重比	0.657%		2.3		-1.4		-1.4	
脳重量比	1.603		1.6		-6.4		-14.6*	
精巣上体：絶対	1.66 g		-5.4		-1.8		-12.0*	
体重比	0.299%		-2.7		4.7		6.0	
脳重量比	0.731		-3.4		-0.7		-8.3	
副腎： 絶対	0.068 g	0.070 g	8.8	1.4	-11.8	5.7	23.5*	10.0
体重比	0.0121%	0.0237%	14.0	6.8	-5.0	13.5	49.6*	26.2*
脳重量比	0.0298	0.0339	11.1	0.9	-10.1	5.3	28.9*	15.9
肝臓： 絶対	15.13 g	8.00 g	3.6	-0.6	-2.1	-1.4	-4.8	26.0*
体重比	2.716%	2.686%	6.1	4.6	3.6	7.0	13.8*	45.1*
脳重量比	6.665	3.879	5.5	-0.6	-1.2	-1.3	-1.1	32.2*
剖検 (検査数)								
中間屠殺	15	15	15	15	15	15	14	14
最終屠殺	20	20	19	20	19	20	13	11
死亡・切迫屠殺			1		1		8	10
脾臓								
腫大								
中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	4
最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	3
死亡・切迫屠殺			1		0		1	3
副腎								
腫瘍								
中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
最終屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
死亡・切迫屠殺			0		0		2	—
肝臓								
腫大								
中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	1	0	0	0	2	0	2	0
死亡・切迫屠殺			1		1		1	2

—：特記すべき所見なし。*：p<0.05 (Dunnett's test).

a: 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を % で示す。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (12 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)		25		50		125	
剖検 (検査数)	中間屠殺		15	15	15	15	15	15	14	14
	最終屠殺		20	20	19	20	19	20	13	11
	死亡・切迫屠殺				1		1		8	10
肝臓 蒼白化 / 蒼白部	中間屠殺		1	1	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺		0	1	0	0	0	0	0	0
	死亡・切迫屠殺				0		0		2	3
腎臓 腫大	中間屠殺		0	—	0	—	0	—	0	—
	最終屠殺		0	—	0	—	0	—	1	—
	死亡・切迫屠殺				0		1		1	—
腎盂拡張	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	0	0
	最終屠殺		0	2	1	0	1	0	0	0
	死亡・切迫屠殺				0		1		2	0
乳腺 腫瘍	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	1	13
	最終屠殺		1	0	0	2	0	2	7	11
	死亡・切迫屠殺				0		0		2	9
皮下組織 腫瘍	中間屠殺		0	—	0	—	0	—	4	—
	最終屠殺		0	—	0	—	0	—	4	—
	死亡・切迫屠殺				0		0		0	—
病理組織学的検査[非腫瘍性変化] (検査数)	中間屠殺		15	15	15	15	15	15	14	14
	最終屠殺		20	20	19	20	19	20	13	11
	死亡・切迫屠殺				1		1		8	10
骨髄 顆粒系細胞増加	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	0	3
	最終屠殺		0	0	0	0	0	0	1	8
	死亡・切迫屠殺				0		1		1	6
胸腺 リンパ球減少	中間屠殺		0 ^a	0	5 ^a	14 ^a	9	15	11 ^b	14
	最終屠殺		0	0	0	0	0	0	6	1
	死亡・切迫屠殺				1		1		7	8 ^c

—：特記すべき所見なし。
a: n=14. b: n=11. c: n=9.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (13 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125	
病理組織学的検査〔非腫瘍性変化〕 (検査数)	中間屠殺	15	15	15	15	15	15	14	14
	最終屠殺	20	20	19	20	19	20	13	11
	死亡・切迫屠殺			1		1		8	10
脾臓 リンパ球減少	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
	最終屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
	死亡・切迫屠殺			0		1		1	—
顆粒系細胞増加	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	4
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	8
	死亡・切迫屠殺			—		—		—	5
精巣 多核細胞	中間屠殺	0		0		3		13	
	最終屠殺	0		0		6		13	
	死亡・切迫屠殺			0		0		2	
精巣上体 多核細胞	中間屠殺	0		0		0		9	
	最終屠殺	0		0		0		1	
	死亡・切迫屠殺			0		0		1	
精囊 化膿性炎症	中間屠殺	0		0		0		1	
	最終屠殺	0		0		0		0	
	死亡・切迫屠殺			0		1		2	
前立腺 化膿性炎症	中間屠殺	0		0		0		0	
	最終屠殺	0		0		0		2	
	死亡・切迫屠殺			1		1		2	
膀胱 化膿性炎症	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
	最終屠殺	0	—	0	—	0	—	1	—
	死亡・切迫屠殺			0		1		1	—
副腎 皮質肥大	中間屠殺	0	0	0	1	0	2	4	13
	最終屠殺	0	3	1	1	3	5	4	7
	死亡・切迫屠殺			1		1		0	6

46

—：特記すべき所見なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (14 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125		
病理組織学的検査〔非腫瘍性変化〕 (検査数)	中間屠殺	15	15	15	15	15	15	14	14	
	最終屠殺	20	20	19	20	19	20	13	11	
	死亡・切迫屠殺			1		1		8	10	
副腎	白血球増加									
	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0	
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0	
	死亡・切迫屠殺			—		—		—	5	
肝臓	壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	1
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	2
		死亡・切迫屠殺			0		0		1	3
	うっ血	中間屠殺	0	0	1	0	0	0	0	0
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		死亡・切迫屠殺			0		1		3	1
	白血球増加	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
		最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
		死亡・切迫屠殺			—		—		—	4
腎臓	腎盂拡張	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	1
		最終屠殺	0	3	1	0	1	1	0	0
		死亡・切迫屠殺			0		1		2	0
	慢性炎症	中間屠殺	0	—	0	—	1	—	0	—
		最終屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
		死亡・切迫屠殺			0		0		2	—
	白血球増加	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
		最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
		死亡・切迫屠殺			—		—		—	1
乳腺	嚢胞	中間屠殺	—	0 ^a	—	0 ^b	—	0	—	1
		最終屠殺	—	0	—	1	—	1	—	1
		死亡・切迫屠殺			—		—		—	0

—：特記すべき所見なし。

a: n=13. b: n=14.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7D 反復投与毒性試験

題名：ラット6クール経口投与毒性試験 (15 of 15)

試験番号：T011 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)		25		50		125	
病理組織学的所見 [腫瘍性変化]									
(検査数)	生存例 (死亡・切迫屠殺例)	35	35	34 (1)	35 (0)	34 (1)	35	27 (8)	25 (10)
担癌動物数		1	0	0 (1)	2	2 (0)	2	20 (6)	25 (9)
	1-3 クール (1-12 週)	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 クール (13-16 週)	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
	5 クール (17-20 週)	0	0	0	0	0	0	0 (3)	0 (4)
	6 クール (21-25 週)	1	0	0 (1)	2	2 (0)	2	20 (2)	25 (5)
乳腺：	上皮内癌	0	0	0	0	1	0	1	3
	癌	0	0	0	2	0	2	1	24 (9)
皮膚：	角化棘細胞腫	1	0	0	0	1	0	13 (4)	0
	基底細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	4	0
皮下組織：	血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
唾液腺：	肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0
ハーダー腺：	悪性シュワン細胞腫 (浸潤)	0	0	0	0	0	0	0	1
前立腺：	線維肉腫 (浸潤)	0		0		0		1	
精囊：	癌	0		0		0		1	
	線維肉腫	0		0		0		1	
卵巣：	良性莢膜細胞腫		0		0		0		1
子宮：	子宮内膜間質肉腫		0		0		0		1
眼：	線維肉腫 (浸潤)	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
視神経：	悪性シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺：	濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎：	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱：	線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0
頭部：	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
下垂体：	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓：	悪性シュワン細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	2
	線維肉腫 (転移)	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0
肺：	細気管支・肺胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
腹腔：	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0
胸腔：	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
全身性：	悪性リンパ腫	0	0	0 (1)	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0

*新薬承認情報提供時に置き換えた