

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名： イヌ 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： ビーグル
試験開始月齢： 11-14 ヲ月齢
初回投与年月日： 19 年 月 日 (雄), 日 (雌)
特記事項： 休薬期間中に投与群の全例が死亡又は切迫屠殺されたため、20 日目に対照群を屠殺し、試験を終了した。
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
投与形態： カプセル剤
対照群の処理： ゼラチンカプセル

試験番号： T012 *
CTD における記載箇所： 4.2.3.2.5
GLP 適合： 適

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
TK									
動物数		M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	1 日目	0	0	30.8	31.4	63.5	70.9	102	108
	5 日目	0	0	28.8	33.8	73.9	69.2	101	125
動物数 ^a		M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
死亡・切迫屠殺数	投与期間	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
	休薬期間	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4	5/5 ^a	5/5 ^a
	(死亡・切迫屠殺時期)			(12-13 日目)	(13 日目)	(10 日目)	(9 日目)	(6-9 日目)	(6-9 日目)
一般状態									
嘔吐		0	2	6	7	7	7	7	7
便変色		0	0	3	2	4	4	4	7
下痢		0	0	2	2	6	3	7	7
糞便量減少 / 無便		0	0	2	4	2	5	3	2
拒食		0	0	1	2	2	3	0	0
自発運動低下		0	0	3	5	6	4	7	7
脱水		0	0	1	3	6	5	7	7
体重 (kg)	1 日目	9.8	7.6	9.8	8.4	10.0	9.4*	10.1	8.1
	8 日目	9.7	7.4	9.9	7.9	9.5	8.2	8.4	6.4
体重増加量 (kg)	1-8 日	-0.1	-0.1	0.0	-0.6	-1.1*	-1.3*	-1.9*	-1.9*
摂餌量 (g)	1 週目	1727.1	1747.7	1448.9	1302.2	606.6*	362.2*	110.6*	130.8*
	2 週目	2199.8	2138.6	--	--	533.4	21.3	41.8	43.8
眼科学的検査		—		—		—		—	
生理学的検査									
体温	4 日目	—	—	—	—	—	—	—	—
	7-13 日目	--	--	↑	↑	↑	↑	↑	↑
心電図, 血圧, 呼吸数		—		—		—		—	

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

a: 投与期間終了後 (6 日目) に 1000 mg/m² 群では雌雄各 1 匹が死亡又は切迫屠殺され、検査のため雌雄各 2 匹を屠殺した。他の群では雌雄各 3 匹を屠殺して検査した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ1 クール経口投与毒性試験 (2 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
動物数		M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
血液学的検査									
赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	投与2週前	7.60	7.11	6.98	7.32	7.55	7.28	7.32	7.23
	投与1週前	7.11	6.92	6.96	6.84	7.30	7.06	7.12	6.92
	2日目 (投与期間)	7.03	6.53	7.10	6.91	7.20	6.91	6.67	6.65
	13日目 (休薬期間)	6.99	5.88	4.04*	4.32*	--	--	--	--
	19日目	7.11	6.44	--	--	--	--	--	--
ヘモグロビン (g/dL)	投与2週前	18.2	17.0	16.5	17.4	17.3	17.7	17.4	17.1
	投与1週前	16.8	16.2	16.3	15.9	16.6	16.9	16.8	16.1
	2日目 (投与期間)	16.5	15.3	16.6	16.3	16.4	16.7	15.7	15.7
	13日目 (休薬期間)	16.7	13.9	9.8*	10.3*	--	--	--	--
	19日目	16.6	15.2	--	--	--	--	--	--
ヘマトクリット (%)	投与2週前	51.2	48.0	46.5	49.3	48.8	50.0	49.1	48.3
	投与1週前	48.0	46.3	46.5	45.7	47.5	48.1	47.5	46.5
	2日目 (投与期間)	47.2	43.7	47.0	46.3	46.5	47.0	44.3	44.2
	13日目 (休薬期間)	47.1	40.1	27.4*	29.2*	--	--	--	--
	19日目	47.7	43.7	--	--	--	--	--	--
白血球数 (×10 ³ /μL)	投与2週前	11.1	10.5	9.0	9.9	9.6	9.2	9.5	9.3
	投与1週前	11.4	10.8	10.0	9.1	11.2	9.0	8.9	10.6
	2日目 (投与期間)	11.5	11.1	8.0*	8.1*	8.0*	5.7*	6.1*	6.3*
	13日目 (休薬期間)	9.6	9.9	4.8*	3.9*	--	--	--	--
	19日目	9.5	9.0	--	--	--	--	--	--
好中球数 (×10 ³ /μL)	投与2週前	7.0	7.6	5.7	6.3	6.3	6.1	5.8	5.7
	投与1週前	7.6	7.4	6.5	6.0	7.9	6.0	5.8	7.4
	2日目 (投与期間)	7.5	7.6	5.0*	5.7	6.2	4.1*	4.9*	5.3*
	13日目 (休薬期間)	6.3	6.7	2.8*	3.9*	--	--	--	--
	19日目	6.5	7.1	--	--	--	--	--	--
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	投与2週前	3.0	2.1	2.4	2.5	2.5	2.3	2.8	2.7
	投与1週前	2.8	2.7	2.5	2.4	2.3	2.7	2.2	2.7
	2日目 (投与期間)	2.5	2.6	1.6	1.6*	0.7*	0.9*	0.2*	0.3*
	13日目 (休薬期間)	2.9	2.2	1.8	1.1	--	--	--	--
	19日目	2.7	1.4	--	--	--	--	--	--

-- : 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

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ1 クール経口投与毒性試験 (3 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
血小板数 (×10 ³ /μL)	投与2週前	363	378	331	329	342	336	313	376
	投与1週前	355	378	332	347	352	368	306	378
	2日目 (投与期間)	379	387	344	387	355	367	307	382
	13日目 (休薬期間)	389	391	6*	5*	--	--	--	--
	19日目	394	418	--	--	--	--	--	--
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査									
総蛋白 (g/dL)	投与2週前	6.2	6.0	6.1	5.7	6.3	5.7	6.3	6.0
	投与1週前	6.0	6.1	6.1	5.8	6.2	5.7	6.1	5.8
	2日目 (投与期間)	6.3	5.9	6.2	5.9	6.4	6.0	6.1	5.9
	13日目 (休薬期間)	6.3	6.1	5.0*	5.1*	--	--	--	--
	19日目	6.3	6.1	--	--	--	--	--	--
アルブミン (g/dL)	投与2週前	3.8	3.6	3.7	3.6	3.7	3.6	3.7	3.7
	投与1週前	3.5	3.5	3.7	3.7	3.6	3.6	3.5	3.6
	2日目 (投与期間)	3.7	3.5	3.9	3.8	3.7	3.8	3.6	3.8
	13日目 (休薬期間)	3.4	3.3	2.7*	2.7*	--	--	--	--
	19日目	3.3	3.5	--	--	--	--	--	--
グロブリン (g/dL)	投与2週前	2.5	2.4	2.4	2.1	2.6	2.1	2.6	2.2
	投与1週前	2.5	2.6	2.4	2.1	2.6	2.2	2.6	2.2
	2日目 (投与期間)	2.6	2.4	2.3	2.1	2.7	2.2	2.5	2.1
	13日目 (休薬期間)	3.0	2.8	2.3*	2.4	--	--	--	--
	19日目	2.9	2.5	--	--	--	--	--	--
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—

-- : 検査せず, — : 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

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ 1 クール経口投与毒性試験 (4 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
剖検 (検査数)	中間屠殺 ^a	3	3	3	3	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺 ^b	4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺									
	小								
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	3	1	0	1	0
暗色部 / 暗色化									
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	1	0	1	2
脾臓									
	蒼白部								
	中間屠殺	0	0	1	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	1	0	0	0	0
隆起部									
	中間屠殺	0	1	0	0	1	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節									
	暗色化								
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	3	4	3	2	2	2
腫大									
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	0	1	1	0	0
リンパ節 (その他)									
	暗色化								
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	2	1	0	0	1
腫大									
	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	—	1	—	1	—	1	—
食道									
	暗色部 / 粘膜暗色化								
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	2	1	1	0	1
胃									
	暗色部 / 粘膜暗色化								
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	3	4	1	0	1	2

—：特記すべき所見なし。

a: 投与期間終了後 (6 日目) に死亡又は切迫屠殺された 1000 mg/m² 群の雌雄各 1 匹を含む。

b: 休薬期間中、被験物質を投与した各群で全例が死亡又は切迫屠殺されたため、20 日目までに対照群全例を屠殺して検査した。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ1クール経口投与毒性試験 (5 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
剖検 (検査数)	中間屠殺	3	3	3	3	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	4	4	4	4	4	4	4	4
小腸 (十二指腸 / 空腸 / 回腸)									
暗色部 / 粘膜暗色化	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	2
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	1	3	2	3	2
大腸 (盲腸 / 結腸)									
暗色部 / 粘膜暗色化	中間屠殺	0	0	0	0	1	0	2	2
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	3	4	4	3	3	3
副腎 (皮質)									
肥大	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	1	1	1
肺									
暗色部 / 暗色化 / 斑状変色	中間屠殺	0	0	1	1	0	1	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	2	1	0	2	3
膀胱									
暗色部	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	3	3	1	0	0	1
拡張	中間屠殺	0	—	0	—	0	—	0	—
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	—	0	—	0	—	1	—
膀胱壁肥厚	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	1	1	0	3
心臓									
暗色部	中間屠殺	0	0	1	0	0	0	1	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	1	0	0	0	1
皮下組織									
ゼラチン様化	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	0	1	0	1	2
暗色化 / 暗色物質	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	4	1	0	0	1

—：特記すべき所見なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ 1 クール経口投与毒性試験 (6 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)			0		200		500		1000	
病理組織学的検査(検査数)	中間屠殺 ^a		3	3	3	3	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺 ^b		4	4	4	4	4	4	4	4
骨髓 萎縮	中間屠殺		0	0	0	1	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	4	4	4	4	4	4
	巨核球減少		0	0	2	1	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	3	3	0	0	0	0
胸腺 リンパ球減少	中間屠殺		0	0	2	1	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	3	4	3 ^c	4	4	4
脾臓 リンパ球減少 色素沈着増加 鉄沈着	中間屠殺		0	0	1	2	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	2	2	4	4	4	4
	中間屠殺		0	1	0	1	1	1	2	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		1	0	4	1	1	1	4	3
	中間屠殺		0	0	1	1	2	2	1	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	2	2	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節 リンパ球減少		0	0	0	0	0	1	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	0	0	3	2	4	4
うっ血 / 出血	中間屠殺		0	0	1	1	0	0	2	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	1	4	4	4	4	3	4
唾液腺（下顎） 萎縮	中間屠殺		0	0	0	0	0	1	2	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	1	0	0	1	3	4
舌 粘膜上皮空胞化 粘膜上皮肥大 / 再生	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	0	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	0	0	1	1	3	0
	中間屠殺		0	0	0	0	1	3	3	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺		1	0	2	0	4	4	4	2

a: 投与期間終了後（6 日目）に死亡又は切迫屠殺された 1000 mg/m² 群の雌雄各 1 匹を含む。

b: 休薬期間中，被験物質を投与した各群で全例が死亡又は切迫屠殺されたため，20 日目までに対照群全例を屠殺して検査した。

c: n=3.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ 1 クール経口投与毒性試験 (7 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)			0		200		500		1000	
病理組織学的検査(検査数)			3	3	3	3	3	3	3	3
最終 / 死亡・切迫屠殺			4	4	4	4	4	4	4	4
食道										
粘膜壊死 / 潰瘍	中間屠殺		0	0	0	0	2	1	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	1	0	1	2	2	4
粘膜空胞化 / 変性	中間屠殺		0	0	0	0	1	0	0	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	1	0	3	4	2	0
粘膜肥大 / 再生	中間屠殺		0	0	0	0	2	1	1	2
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	1	0	4	4	3	0
出血	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	0	0	1	1	0	4
胃										
単核細胞浸潤	中間屠殺		3	3	2	3	3	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺		2	4	3	3	2	1	0	0
うっ血	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	1	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	0	0	0	0	0	3
出血	中間屠殺		0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	3	3	2	0	0	1
小腸(十二指腸/空腸/回腸)										
陰窩壊死	中間屠殺		0	0	0	1	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		1	0	2	1	4	4	4	4
陰窩再生	中間屠殺		0	0	0	0	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	0	0	2	2	1	2
絨毛萎縮	中間屠殺		0	0	0	0	0	1	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	0	0	0	0	1	2
出血	中間屠殺		0	0	1	0	0	1	2	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	1	1	3	2	3	4
うっ血	中間屠殺		0	0	0	0	0	1	2	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺		0	0	1	0	2	4	2	2

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ1 クール経口投与毒性試験 (8 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
病理組織学的検査(検査数)	中間屠殺	3	3	3	3	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	4	4	4	4	4	4	4	4
小腸 (続き)									
リンパ組織	中間屠殺	0	0	3	3	3	3	3	3
リンパ球減少	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	1	4	4	4	4
大腸 (盲腸 / 結腸)									
陰窩壊死	中間屠殺	0	0	0	2	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	2	3	3
陰窩再生	中間屠殺	0	0	0	0	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	2	2
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	2	2
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	4	4	4	4	4
うっ血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	2
	最終 / 死亡・切迫屠殺	1	0	0	0	1	0	2	3
リンパ組織 リンパ球減少	中間屠殺	0	0	0	3	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	4	4	4	4
精巣									
多核細胞	中間屠殺	1		0		0		3	
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0		0		3		4	
眼									
網膜変性/ 壊死	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	3	4
副腎 (皮質)									
うっ血 / 出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	3	1	1	3
肥大 / 空胞減少	中間屠殺	0	0	0	0	0	2	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	0	2	3	4	4

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ1 クール経口投与毒性試験 (9 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)			0		200		500		1000	
病理組織学的検査(検査数)			3	3	3	3	3	3	3	3
最終 / 死亡・切迫屠殺			4	4	4	4	4	4	4	4
肺	うっ血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	1	0	0	1	1
	出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	1	0	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	1	1	0	1	2
	気管支肺炎	中間屠殺	0	0	1	0	0	1	0	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	0	0	0	0	0
	壊死	中間屠殺	—	0	—	0	—	1	—	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	—	0	—	0	—	0	—	1
	肝臓									
	胆汁うっ滞	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	0	0	0	1	4
	門脈周囲性空胞化	中間屠殺	0	0	0	0	0	1	1	2
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	0	0	1
	細網内皮色素沈着 / 肥大	中間屠殺	0	1	0	0	0	0	2	2
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	1	4	4	3	4
	うっ血	中間屠殺	0	0	0	1	2	2	2	1
		最終 / 死亡・切迫屠殺	0	3	1	2	3	3	2	4
	出血	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	—	0	—	1	—	0	—	0
	び慢性空胞化 (グリコーゲン)	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0
		最終 / 死亡・切迫屠殺	1	0	3	3	0	0	0	0

—：特記すべき所見なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7E 反復投与毒性試験

題名：イヌ1クール経口投与毒性試験 (10 of 10)

試験番号：T012 *

投与量 (mg/m ²)		0		200		500		1000	
病理組織学的検査(検査数)	中間屠殺	3	3	3	3	3	3	3	3
	最終 / 死亡・切迫屠殺	4	4	4	4	4	4	4	4
腎臓									
尿細管拡張	中間屠殺	0	0	0	0	1	0	0	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	1	0	2
尿細管壊死	中間屠殺	0	0	0	0	1	0	0	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	0	0	0	1	0	2
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	1
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	2	1	1	0	1
硝子円柱 / 血色素性円柱	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	0	0	1	0	1
膀胱									
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	1	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	3	2	1	0	0	0
皮膚									
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2	1	0	0	0	0
皮下組織									
出血	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	2 ^a	4	1 ^b	--	1 ^b	1 ^c
敗血症									
	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
	最終 / 死亡・切迫屠殺	0	0	1	1	1	2	4	4

-- : 検査せず.

a: n=3.

b: n=1.

c: n=2.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7F 反復投与毒性試験

題名： イヌ（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： ビーグル

試験開始月齢： 約 13 ヲ月齡

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： 5 日間

休薬期間： 23 日間

投与方法： 経口投与

投与形態： カプセル剤

対照群の処理： ゼラチンカプセル

試験番号： T013 *

CTD における記載箇所： 4.2.3.2.6

GLP 適合： 適

投与量 (mg/m ²)			0		25		50		125	
TK										
動物数 AUC _{0-t} (μg・hr/mL)			M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
	1 日目		0	0	1.91	1.29	3.32	4.91	9.65	13.4
	5 日目		0	0	2.32	0.64	2.70	5.00	8.50	13.6
動物数 ^a			M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7	M:7	F:7
切迫屠殺数	投与期間		0	0	0	0	0	0	0	0
	休薬期間		0	0	0	0	0	0	1 ^b	0
	(死亡・切迫屠殺時期)								(11 日目)	
一般状態										
嘔吐			0	0	0	0	0	2	6 (1) ^c	4
自発運動低下			0	—	0	—	0	—	1 (1) ^c	—
歯肉蒼白化			0	0	0	0	0	1	1	0
流涎			0	—	0	—	0	—	(1) ^c	—
体重 (kg)	1 日目		9.7	8.6	11.1	8.8	11.0	8.6	11.0	8.0
	8 日目		9.5	8.4	11.4	8.1	11.6	8.5	11.2	8.0
	29 日目		9.2	8.2	11.2	8.1	11.4	8.5	10.8	7.8
摂餌量			—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査			—	—	—	—	—	—	—	—
生理学的検査										
体温			—	—	—	—	—	—	↑	↑
心電図, 血圧, 呼吸数			—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。↑：上昇。

a: 投与期間終了後（6 日目）に各群雌雄各 3 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: 剖検及び病理組織学的検査で，骨髓細胞減少，胸腺リンパ球減少，脾臓腫大，小腸（十二指腸，空腸）の腸壁肥厚及び暗色部がみられた。

c: () 内は切迫屠殺例。

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7F 反復投与毒性試験

題名：イヌ（低用量）1 クール経口投与毒性試験 (2 of 4)

試験番号：T013 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
血液学的検査									
白血球数 (×10 ³ /μL)	投与前 4 週	10.4	10.5	11.5	11.0	11.4	11.8	10.3	9.8
	投与前 3 週	10.0	8.7	11.7	10.5	10.3	9.1	10.1	9.4
	2 日目 (投与期間)	8.8	8.8	12.0*	9.8	9.5	8.7	9.5	8.6
	4 日目	10.5	10.3	12.4	10.7	10.7	8.7	7.7	6.6*
	6 日目 (休薬期間)	8.9	10.5	12.5*	9.8	9.7	7.9	6.1	5.0*
	8 日目	11.0	9.4	12.3	10.4	11.9	10.3	6.4	6.0
	10 日目	12.2	9.2	13.5	12.1	10.0	11.2	5.4*	4.3*
	12 日目	11.0	9.3	11.7	12.2	10.0	12.7	6.3*	5.8
	14 日目	10.9	9.4	13.5	11.6	11.9	12.9	11.9	8.9
	16 日目	9.9	8.1	13.3	11.1	12.8	11.1	18.7*	11.4
	18 日目	10.3	8.8	10.6	10.6	13.4	12.0	21.5*	10.6
	20 日目	10.2	7.9	11.2	10.1	12.1	11.5	12.7	9.1
	22 日目	10.0	8.4	10.7	11.9*	12.3	11.0	11.8	8.1
	24 日目	9.9	7.4	11.7	11.1*	12.1	9.7	10.6	7.1
好中球数 (×10 ³ /μL)	投与前 4 週	6.2	7.6	7.4	6.9	7.6	8.2	6.8	6.4
	投与前 3 週	7.7	6.7	9.0	7.8	8.2	6.9	7.0	7.0
	2 日目 (投与期間)	5.3	5.7	7.8	6.3	6.2	5.5	6.5	6.0
	4 日目	6.8	6.4	8.6	6.5	8.0	6.0	5.5	4.9
	6 日目 (休薬期間)	4.9	7.2	8.1*	6.2	6.5	5.4	4.6	3.8*
	8 日目	7.1	6.4	8.0	6.4	7.6	6.4	3.8	4.0
	10 日目	8.2	6.1	9.6	7.5	7.2	6.9	2.3*	1.4*
	12 日目	6.9	5.8	7.4	7.4	6.8	8.3	2.2*	2.5
	14 日目	7.1	6.0	8.7	7.5	8.7	8.6	7.7	5.5
	16 日目	5.3	5.3	8.6*	7.4	9.2*	7.0	14.9*	8.2
	18 日目	7.4	5.4	7.5	5.9	9.8	7.0	18.1*	7.1
	20 日目	6.3	4.9	6.3	5.4	8.2	7.2	8.7	5.4
	22 日目	6.4	5.6	7.5	9.3*	9.4*	9.0*	8.9	6.0
	24 日目	7.7	6.0	8.6	8.5	10.4	6.7	8.7	5.3

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7F 反復投与毒性試験

題名：イヌ（低用量）1クール経口投与毒性試験 (3 of 4)

試験番号：T013 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	投与前 4 週	2.9	2.4	3.1	3.0	2.7	2.6	2.3	2.3
	投与前 3 週	1.8	1.5	1.8	2.2	1.5	1.7	2.2	1.7
	2 日目 (投与期間)	2.5	2.3	3.1	2.6	2.3	2.1	2.0	1.7
	4 日目	2.7	2.9	2.7	2.9	1.6*	1.7*	1.3*	1.0*
	6 日目 (休薬期間)	2.9	2.2	3.1	2.7	2.1	1.8	0.8*	0.8*
	8 日目	2.8	2.4	3.1	3.1	3.0	3.1	2.1	1.7
	10 日目	3.2	2.5	2.9	4.2	2.0	3.4	2.2	2.3
	12 日目	3.3	2.6	2.8	4.0	2.4	3.3	2.6	2.4
	14 日目	2.4	2.7	3.5	3.2	2.2	3.0	2.4	2.3
	16 日目	3.6	2.3	3.4	2.8	3.0	3.3	2.7	2.5
	18 日目	2.5	3.0	2.0	3.4	2.3	4.4	2.5	3.1
	20 日目	2.7	2.1	3.7	3.7	3.0	3.4	2.6	2.8
	22 日目	3.3	2.3	2.7	2.2	2.2	1.4	2.6	1.5
	24 日目	1.8	1.0	2.2	2.0	1.2	2.0	1.3	1.5
血小板数 (×10 ³ /μL)	投与前 4 週	324	318	331	343	301	322	327	358
	投与前 3 週	331	350	340	382	295	354	330	379
	2 日目 (投与期間)	311	346	336	410*	302	335	328	371
	4 日目	319	339	341	348	310	331	316	327
	6 日目 (休薬期間)	326	341	343	374	293	335	300	297
	8 日目	346	350	350	391	286	319	266	236*
	10 日目	361	374	367	408	309	330	169*	165*
	12 日目	377	339	385	415	324	331	86*	72*
	14 日目	365	361	373	424	326	330	30*	30*
	16 日目	364	364	401	436	355	338	49*	40*
	18 日目	367	361	402	384	354	364	172*	103*
	20 日目	351	380	362	387	353	362	304	217
	22 日目	387	373	367	422	372	351	397	302
	24 日目	363	366	364	398	374	376	421	342
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7F 反復投与毒性試験

題名：イヌ（低用量）1 クール経口投与毒性試験（4 of 4）

試験番号：T013 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査(検査数)	中間屠殺	3	3	3	3	3	3	3	3
	最終屠殺	4	4	4	4	4	4	3	4
胸腺 リンパ球減少	中間屠殺	0	0	0	0	0	0	2	2
	最終屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣 多核細胞	中間屠殺	0		1		0		0	
	最終屠殺	1		1		0		3	
精巣上体 精子形態異常	中間屠殺	0		1		0		0	
	最終屠殺	0		1		0		3	

—：特記すべき所見なし。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7G 反復投与毒性試験

題名：イヌ 3 クール経口投与毒性試験 (1 of 4)

被験物質：Temozolomide

動物種・系統：ビーグル
試験開始月齢：12-15 ヲ月齡
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（嘔吐を除く）

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
投与形態：カプセル剤
対照群の処理：ゼラチンカプセル

試験番号：T014 ＊
CTD における記載箇所：4.2.3.2.7
GLP 適合：適

投与量 (mg/m ²)			0		25		50		125	
TK										
動物数			<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	1 ケール	1 日目	0	0	3.29	4.17	6.36	8.24	15.01	20.23
		5 日目	0	0	3.42	3.07	7.00	7.21	17.36	18.80
	2 ケール	1 日目	0	0	3.15	3.36	5.94	6.79	16.63	17.78
		5 日目	0	0	2.80	2.95	5.28	5.79	10.73	13.17
	3 ケール	1 日目	0	0	3.29	3.33	5.33	7.42	16.36	17.46
		5 日目	0	0	3.46	2.71	5.70	5.61	14.38	20.42
動物数 ^a			<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>
死亡数			0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態										
嘔吐（被験物質様色調）			0	0	0	0	1	3	7	7
嘔吐（その他 ^b ）			1	0	2	2	3	4	7	7
自発運動低下			0	0	0	0	0	1	1	2
歯肉蒼白化			0	0	0	0	0	0	5	3
体重 (kg)	1 ケール	1 日目	11.9	10.1	11.1	10.7	11.4	10.2	11.6	9.8
	3 ケール	8 日目	11.8	10.0	11.6	10.4	11.6	10.4	12.0	9.4
		29 日目	12.9	10.3	10.6	10.0	10.8	10.6	11.3	9.1
摂餌量			—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査			—	—	—	—	—	—	—	—
生理学的検査（心電図，体温，血圧，呼吸数）			—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。
a: 3 クール目の投与期間終了 7 日目（68 日目）に各群雌雄各 3 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: 白色，黄色，透明，飼料あるいは泡状の嘔吐。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7G 反復投与毒性試験

題名：イヌ 3 クール経口投与毒性試験 (2 of 4)

試験番号：T014 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
血液学的検査									
白血球数 (×10 ³ /μL)	投与前 2 週	10.0	8.4	8.8	9.0	10.9	9.3	8.5	8.9
	投与前 1 週	9.2	9.2	9.4	10.6	10.6	9.0	8.8	9.1
	1 クール 6 日目	9.4	10.0	10.1	9.8	11.2	9.0	6.6*	5.1*
	10 日目	9.1	8.7	9.5	8.8	9.9	9.0	6.7	5.0*
	12 日目	9.9	10.7	10.0	10.4	12.4	10.6	6.8*	5.9*
	28 日目	9.8	10.1	11.9	10.3	11.3	11.4	10.4	8.4
	2 クール 6 日目	9.7	10.3	9.7	11.0	10.1	8.5	6.5*	5.0*
	10 日目	10.3	9.8	10.4	9.6	10.4	8.2	6.5*	4.6*
	12 日目	9.6	11.4	10.4	9.9	11.2	9.6	6.9*	5.1*
	28 日目	9.3	10.6	10.4	11.8	11.3	11.1	9.9	8.0
	3 クール 6 日目	9.9	10.6	10.0	10.8	11.3	11.2	6.6	4.5*
	10 日目	9.3	8.6	9.4	9.7	12.1	10.1	6.0*	4.1*
	12 日目	9.0	9.4	10.8	10.9	10.7	10.9	6.0*	4.3*
	28 日目	9.1	8.2	7.9	8.4	10.5	10.0	8.4	8.6
好中球数 (×10 ³ /μL)	投与前 2 週	7.3	4.9	5.2	5.3	6.8	5.8	5.6	5.7
	投与前 1 週	6.2	5.8	6.1	7.1	6.4	5.1	5.8	5.9
	1 クール 6 日目	6.2	6.2	6.7	6.1	7.8	5.9	5.2	4.0*
	10 日目	6.0	5.3	5.6	5.0	6.0	5.5	3.2*	2.1*
	12 日目	6.8	7.6	6.3	7.8	8.4	7.0	2.9*	2.2*
	28 日目	6.3	6.6	7.4	6.1	7.4	7.3	6.1	4.5*
	2 クール 6 日目	6.5	6.6	6.0	7.0	6.3	5.1	4.4	3.7
	10 日目	7.8	6.7	7.3	6.3	7.1	5.8	4.0*	2.5*
	12 日目	7.0	7.8	7.0	6.0	7.9	7.0	3.8*	1.9*
	28 日目	6.7	6.7	6.6	8.1	7.4	7.2	6.9	5.4
	3 クール 6 日目	6.8	7.0	6.4	6.9	8.1	7.9	5.0	3.6*
	10 日目	6.7	5.5	6.4	6.0	8.6	6.5	3.6*	2.2*
	12 日目	5.7	5.9	6.6	6.9	7.2	7.2	2.9*	1.8*
	28 日目	5.9	5.1	4.8	4.9	6.6	6.5	5.8	6.3

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7G 反復投与毒性試験

題名：イヌ 3 クール経口投与毒性試験 (3 of 4)

試験番号：T014 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	投与前 2 週	2.1	2.6	2.7	3.1	2.8	2.7	2.2	2.4
	投与前 1 週	2.3	2.7	2.5	2.7	3.2	3.0	2.3	2.5
	1 クール 6 日目	2.4	3.0	2.7	2.8	2.4	2.3	1.1*	0.9*
	10 日目	2.4	2.7	3.0	2.9	2.8	2.9	2.3	2.4
	12 日目	2.5	2.6	3.1	2.1	3.0	2.9	3.1	3.0
	28 日目	2.9	2.8	3.8	3.2	3.4	3.4	3.2	3.0
	2 クール 6 日目	2.8	2.8	3.0	3.2	2.8	2.9	1.7*	1.0*
	10 日目	2.0	2.5	2.2	2.5	1.9	2.0	1.9	1.8
	12 日目	2.1	2.7	2.8	3.5	2.5	2.2	2.3	2.6
	28 日目	2.0	3.1	2.8	2.6	2.6	3.0	2.0	1.7*
	3 クール 6 日目	2.5	2.5	2.5	2.5	2.1	2.2	1.0*	0.6*
	10 日目	2.2	2.5	2.2	3.0	2.4	2.6	1.8	1.6*
	12 日目	2.5	2.7	2.9	2.9	2.3	2.7	2.0	1.7
	28 日目	2.8	2.6	2.6	3.0	3.0	3.1	2.2	1.8
血小板数 (×10 ³ /μL)	投与前 2 週	330	336	302	319	301	363	353	352
	投与前 1 週	324	342	305	326	305	342	332	335
	1 クール 6 日目	345	334	287	323	326	322	297	279
	10 日目	326	360	319	341	319	327	190*	125*
	12 日目	335	361	321	357	315	341	114*	49*
	28 日目	340	394	331	347*	381	362	372	300*
	2 クール 6 日目	336	375	325	337	321	339	285	258*
	10 日目	341	393	340	354	355	359	247*	177*
	12 日目	325	385	335	360	363	368	164*	105*
	28 日目	348	391	340	364	357	374	380	315
	3 クール 6 日目	330	348	301	351	325	353	305	278
	10 日目	352	386	322	361	365	373	249*	164*
	12 日目	343	395	330	363	371	363	186*	95*
	28 日目	330	378	331	385	389	396	419	390

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7G 反復投与毒性試験

題名：イヌ 3 クール経口投与毒性試験 (4 of 4)

試験番号：T014 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
血液生化学的検査									
LDH (U/L)	投与前 2 週	216	113	147	150	110	132	168	170
	投与前 1 週	317	174	237	226	118*	138	189	195
	1 クール 10 日目	232	203	139*	166	116*	111*	75*	53*
	2 クール 10 日目	213	279	145	185	107	144*	85	112*
	3 クール 10 日目	262	201	161	197	132*	132	84*	64*
	28 日目	157	208	100	206	75	93*	133	93*
尿検査		—		—		—		—	
器官重量 (%) ^a									
(中間屠殺)									
胸腺：絶対		—	13.08g	—	-38.1	—	-35.8	—	-63.3*
体重比		—	0.141%	—	-46.1*	—	-36.9	—	-61.0*
脳重量比		—	0.184	—	-41.8	—	-40.2	—	-64.7*
剖検		—		—		—		—	
病理組織学的検査(検査数)	中間屠殺	3	3	3	3	3	3	3	3
	最終屠殺	4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺 リンパ球減少	中間屠殺 ごく軽度	0	0	1	0	0	2	3	0
	軽度	1	0	0	0	1 ^b	0	0	2
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	最終屠殺 ごく軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
脾臓 リンパ球減少	中間屠殺	—	0	—	0	—	0	—	1
	最終屠殺	—	0	—	0	—	0	—	0
精巣 多核細胞	中間屠殺	0		0		0		1	
	最終屠殺	0		0		0		1	
精巣上体 精子未成熟 / 形態異常	中間屠殺	0		0		0		1	
	最終屠殺	0		0		0		1	

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

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: n=2.

c:

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名： イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (1 of 9)

被験物質： Temozolomide

動物種・系統： ビーグル

試験開始月齢： 約 11-12 ヲ月齡

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 (嘔吐を除く)

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

投与形態： カプセル剤

対照群の処理： ゼラチンカプセル

試験番号： T015 *

CTD における記載箇所： 4.2.3.2.8

GLP 適合： 適

投与量 (mg/m ²)			0		25		50		125	
TK										
動物数			<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>
AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	1 クール	1 日目	0	0	4.21	4.57	7.62	7.82	19.8	18.9
		5 日目	0	0	4.62	4.56	6.96	8.35	18.2	19.7
	3 クール	1 日目	0	0	3.27	2.24	7.22	7.22	17.5	19.4
		5 日目	0	0	3.60	2.63	5.74	5.73	12.5	17.7
	6 クール	1 日目	0	0	3.24	5.54	6.51	8.83	20.4	19.6
		5 日目	0	0	4.99	3.59	8.42	8.13	22.5	19.8
動物数 ^a			<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>	<u>M:7</u>	<u>F:7</u>
死亡数			0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態										
嘔吐 (全て)			3	3	2	4	7	5	7	7
嘔吐 (泡状のみ)			0	2	1	4	6	4	7	7
便変色			2	2	2	3	4	5	6	7
軟便			6	6	7	7	7	5	7	7
粘液便			3	2	3	5	3	6	6	6
歯肉蒼白化			0	0	0	0	0	1	6	7
体重 (kg)	1 クール	1 日	10.4	8.5	10.7	8.5	10.9	8.2	11.1	8.6
	6 クール	8 日	11.0	9.0	11.1	9.2	10.7	8.9	10.4	8.3
		29 日	10.8	8.9	10.5	9.3	11.2	8.7	10.6	8.0
体重増加量 (kg)	6 クール	1-8 日	0.1	-0.1	0.1	-0.1	-0.4	0.0	-0.8*	0.0
摂餌量			—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査			—	—	—	—	—	—	—	—
生理学的検査 (心電図, 体温, 血圧, 呼吸数)			—	—	—	—	—	—	—	—

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

a: 6 クール目の投与期間終了 7 日目 (152 日目) に各群雌雄各 3 匹 (中間屠殺), 休薬期間終了後 (169 日目) に残りの動物 (最終屠殺) を屠殺して検査した.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (2 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
血液学的検査									
赤血球数 (×10 ⁶ /μL)	投与前 3 週	6.92	6.52	6.66	6.83	6.85	6.34	6.93	6.58
	投与前 2 週	6.93	6.61	6.88	6.64	6.90	6.62	7.02	6.57
1 クール	6 日目	7.52	6.38	7.02	6.66	6.87	6.48	6.66*	6.27
	10 日目	6.85	6.55	6.81	6.91	6.74	6.71	6.80	6.63
	12 日目	6.87	6.61	6.95	7.10	6.71	6.79	7.02	6.53
	28 日目	7.20	6.93	7.13	7.16	6.87	6.83	7.18	6.44
2 クール	6 日目	6.44	6.79	6.60	7.04	6.55	6.68	6.29	6.33
	10 日目	6.96	6.75	6.90	7.40*	6.96	6.96	6.70	6.55
	12 日目	6.93	6.86	6.82	7.03	6.84	6.62	6.76	6.30
	28 日目	7.09	7.17	7.16	7.67	7.20	7.16	6.75	6.59
3 クール	6 日目	6.99	6.71	6.93	7.05	6.80	6.71	6.50	6.22
	10 日目	7.17	7.15	7.07	7.50	7.05	7.16	6.85	6.45*
	12 日目	6.87	7.22	6.86	7.60	6.80	7.00	6.79	6.51*
	28 日目	6.93	7.18	7.20	7.71	7.18	7.17	6.91	6.54
4 クール	6 日目	7.02	7.04	7.02	7.55	6.80	6.88	6.52	6.19
	10 日目	7.09	7.18	7.13	7.55	6.70	7.07	6.87	6.43
	12 日目	6.97	7.14	7.02	7.55	6.98	6.86	6.87	6.17*
	28 日目	7.01	7.32	7.22	7.55	7.09	7.10	6.92	6.82
5 クール	6 日目	7.01	7.60	7.23	7.53	7.18	7.09	6.79	6.65*
	10 日目	7.23	7.26	7.22	7.58	7.14	6.98	6.83	6.75
	12 日目	7.03	7.12	7.29	7.34	7.03	7.00	6.95	6.70
	28 日目	6.86	7.43	7.04	7.05	7.14	6.89	6.80	6.55
6 クール	6 日目	6.64	7.26	6.99	6.76	6.70	6.49	6.23	5.91*
	10 日目	6.79	7.18	7.05	6.90	6.80	6.44*	6.49	6.09*
	12 日目	6.84	7.00	6.97	6.64	6.81	6.44	6.55	6.11*
	28 日目	6.68	6.80	6.81	6.48	6.84	6.32	6.50	6.23

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (3 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
ヘモグロビン (g/dL)	投与前 3 週	16.5	15.6	15.9	16.2	16.3	15.4	16.5	15.5
	投与前 2 週	16.6	15.8	16.6	15.8	16.4	16.1	16.8	15.5
	1 クール 6 日目	17.6	14.7	16.4	15.3	15.8*	15.2	15.6*	14.4
	10 日目	15.9	15.1	15.9	15.9	15.5	15.8	15.8	15.1
	12 日目	15.8	15.3	16.1	16.4	15.4	16.0	16.2	15.0
	28 日目	16.8	15.9	16.6	16.5	15.9	16.3	16.6	14.7
	2 クール 6 日目	15.8	15.9	16.2	16.5	16.0	16.0	15.0	14.7*
	10 日目	16.1	15.6	16.1	17.2*	16.0	16.5	15.5	15.0
	12 日目	16.2	16.0	15.9	16.3	15.8	15.7	15.7	14.4*
	28 日目	16.5	16.5	16.7	17.6	16.7	16.8	15.6	15.0
	3 クール 6 日目	16.0	15.4	15.9	16.2	15.5	15.7	14.8	14.0
	10 日目	16.2	16.2	16.1	16.9	15.9	16.6	15.4	14.4*
	12 日目	15.7	16.4	15.7	17.3	15.4	16.3	15.4	14.7*
	28 日目	15.9	16.2	16.5	17.5	16.4	16.7	15.7	14.7
	4 クール 6 日目	16.0	15.9	16.0	17.1	15.3	15.9	14.7	13.9*
	10 日目	16.3	16.1	16.5	17.0	15.2	16.2	15.6	14.2*
	12 日目	15.8	16.2	16.0	17.1	15.8	16.0	15.6	13.9*
	28 日目	16.0	16.7	16.6	17.2	16.1	16.6	15.7	15.4
	5 クール 6 日目	16.5	17.3	17.0	17.2	16.7	16.6	15.8	15.0*
	10 日目	16.6	16.3	16.8	17.1	16.3	16.3	15.6	15.0
	12 日目	16.1	15.9	16.8	16.6	16.0	16.2	15.8	14.9
	28 日目	15.8	17.1	16.3	16.2	16.4	16.2	15.5	14.7*
	6 クール 6 日目	15.3	16.7	16.3	15.6	15.4	15.3	14.2	13.3*
	10 日目	15.7	16.3	16.5	15.7	15.8	15.0	15.0	13.6*
	12 日目	15.7	15.9	16.1	15.2	15.6	15.2	14.9	13.8*
	28 日目	15.8	15.9	16.3	15.5	15.8	14.9	14.9	14.1

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (4 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
ヘマトクリット (%)	投与前 3 週	46.7	43.6	44.8	45.4	46.2	43.2	46.6	43.8
	投与前 2 週	46.4	44.2	46.0	44.4	46.2	44.9	47.0	43.5
	1 クール 6 日目	50.5	42.6	47.2	44.6	46.0	44.1	44.6*	41.5
	10 日目	46.0	44.2	45.9	46.4	45.0	45.8	45.6	43.9
	12 日目	46.3	44.2	46.9	47.6	44.9	46.3	46.9	43.0
	28 日目	48.4	46.5	47.7	48.1	45.7	46.9	47.9	42.5*
	2 クール 6 日目	42.9	44.9	44.1	46.7	43.1	45.3	41.4	41.2*
	10 日目	46.6	44.9	45.8	49.1*	45.9	47.0	44.1	42.7
	12 日目	46.3	45.6	45.4	46.9	45.1	44.9	44.8	41.3*
	28 日目	47.1	47.3	47.3	50.4	47.1	47.9	44.2	42.7*
	3 クール 6 日目	46.3	44.1	46.0	46.3	44.7	44.8	42.6	40.4
	10 日目	47.9	47.4	46.9	49.6	46.0	48.1	44.9	42.0*
	12 日目	45.7	47.9	45.3	50.0	44.7	46.8	44.7	42.4*
	28 日目	46.0	46.9	47.6	50.6	47.4	47.8	45.3	42.5
	4 クール 6 日目	46.7	46.0	46.4	49.4	44.6	45.5	42.7	40.0*
	10 日目	47.1	46.9	47.1	49.2	43.9	47.0	45.0	41.7*
	12 日目	46.3	46.6	46.7	49.1	46.0	45.5	45.1	39.7*
	28 日目	46.4	47.5	47.7	49.4	46.8	47.4	45.5	44.1
	5 クール 6 日目	46.5	49.8	47.5	49.2	46.9	47.4	44.1	43.0*
	10 日目	48.3	47.8	48.0	49.7	47.0	47.1	44.8	43.7
	12 日目	46.9	46.5	48.6	48.1	46.2	47.2	45.6	43.4
	28 日目	45.8	48.9	47.0	46.2	47.1	46.5	44.7	42.4*
	6 クール 6 日目	44.3	47.8	46.5	44.3	44.3	43.7	40.9	38.2*
	10 日目	45.5	47.6	47.1	45.6	44.9	43.6	42.6	39.7*
	12 日目	46.0	46.6	46.5	44.0	45.3	43.6	43.0	39.6*
	28 日目	45.4	45.8	46.7	44.4	45.2	42.4	42.6	40.7

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (5 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
白血球数 (×10 ³ /μL)	投与前 3 週	8.5	9.2	9.6	9.1	8.9	8.2	9.7	9.8
	投与前 2 週	9.2	9.2	9.8	8.4	9.4	8.3	9.8	9.7
	1 クール 6 日目	8.5	9.4	8.9	9.4	8.2	7.6*	5.8*	5.3*
	10 日目	8.9	9.4	9.6	8.9	7.8	7.7	5.6*	5.3*
	12 日目	10.5	9.6	10.5	8.9	9.7	8.7	6.9	5.5*
	28 日目	9.1	9.2	10.7	9.1	9.0	10.6	9.0	9.5
	2 クール 6 日目	10.2	9.2	10.1	8.5	8.9	9.6	7.6	7.5
	10 日目	8.9	9.8	9.1	9.2	8.5	9.4	6.1*	6.3*
	12 日目	9.0	9.5	10.0	9.6	9.1	10.7	6.2*	6.4*
	28 日目	10.1	11.3	10.5	9.1	8.8	9.4	10.5	9.3
	3 クール 6 日目	10.2	10.1	10.3	9.4	8.6	9.4	7.6	5.5*
	10 日目	9.1	12.1	11.1	9.8	8.5	9.6	6.0	5.8*
	12 日目	10.1	13.3	10.4	9.4*	8.9	9.3*	6.3*	6.0*
	28 日目	9.1	9.8	10.0	9.5	8.7	8.8	9.9	9.1
	4 クール 6 日目	10.1	9.6	9.6	8.4	8.6	8.3	6.1*	5.5*
	10 日目	9.9	9.6	9.3	9.9	9.3	9.1	5.5*	5.2*
	12 日目	11.3	9.6	11.0	9.8	9.2	10.0	5.4*	4.5*
	28 日目	9.2	10.0	10.7	9.2	9.6	9.5	9.2	8.1
	5 クール 6 日目	9.0	9.5	8.0	8.9	7.9	7.2*	5.7*	5.5*
	10 日目	8.9	12.6	9.1	9.2	8.6	7.8*	5.9*	5.9*
	12 日目	9.6	11.3	10.0	9.9	8.6	8.6	5.5	6.9
	28 日目	9.9	8.8	9.5	9.0	10.3	8.1	8.8	8.0
	6 クール 6 日目	9.4	9.5	9.2	10.6	8.0	7.5	6.1*	5.1*
	10 日目	8.5	9.3	9.7	10.1	7.5	8.2	5.4*	4.7*
	12 日目	8.8	9.7	9.5	9.1	7.6	7.5	5.1*	4.9*
	28 日目	10.6	8.5	9.5	7.6	9.2	8.8	8.6	8.9

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (6 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
好中球数 (×10 ³ /μL)	投与前 3 週	5.1	6.5	6.4	6.6	5.6	5.1	5.8	6.3
	投与前 2 週	6.2	6.2	5.8	5.5	5.8	5.3	6.4	6.5
	1 クール 6 日目	5.6	6.4	6.0	6.3	5.5	5.2	4.3	4.1*
	10 日目	5.9	6.6	6.2	6.2	4.7	5.1	2.6*	2.5*
	12 日目	7.6	6.9	7.2	6.1	6.2	6.3	2.5*	2.4*
	28 日目	5.7	5.9	7.0	5.9	5.5	7.1	6.1	6.2
	2 クール 6 日目	7.0	6.1	7.3	5.8	6.0	7.2	6.1	5.8
	10 日目	6.6	8.0	7.0	6.9	6.3	7.4	3.1*	4.2*
	12 日目	6.0	6.3	6.4	6.4	5.9	7.7	3.0*	2.8*
	28 日目	6.5	8.2	6.7	5.6	5.5	6.0	7.8	6.3
	3 クール 6 日目	7.3	7.3	7.2	6.6	5.8	7.1	6.4	4.5*
	10 日目	6.5	9.2	8.6	7.6	5.9	7.5	4.0	3.9*
	12 日目	6.4	9.9	6.9	6.2*	5.5	6.5	3.6	2.6*
	28 日目	6.2	7.6	6.7	6.5	6.0	6.3	7.4	6.9
	4 クール 6 日目	6.2	6.4	6.1	5.8	5.8	5.7	4.7	4.6
	10 日目	6.4	6.6	6.0	6.4	5.5	5.8	3.4	3.2*
	12 日目	7.2	6.5	6.7	6.5	5.3	7.3	2.4*	1.6*
	28 日目	5.5	7.0	6.7	5.9	6.1	6.6	6.7	5.7
	5 クール 6 日目	5.7	6.6	5.2	6.0	4.8	5.0	4.6	4.4*
	10 日目	5.5	9.4	5.2	6.0	5.7	5.0*	3.7	3.7*
	12 日目	5.9	7.8	6.2	6.0	5.3	5.6	2.6*	4.5
	28 日目	6.2	5.9	6.1	6.1	7.6	5.7	6.7	5.6
	6 クール 6 日目	5.8	6.1	6.1	8.2	5.5	4.8	5.2	4.5
	10 日目	5.1	6.4	6.3	6.7	4.6	5.6	3.4	2.8*
	12 日目	6.1	7.4	5.8	6.0	4.6	4.9*	2.7*	2.2*
	28 日目	7.1	5.8	6.0	4.2	6.4	6.1	5.9	6.8

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (7 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	投与前 3 週	2.8	2.0	2.6	1.8	2.7	2.1	3.4	2.5
	投与前 2 週	2.3	2.4	3.3	2.3	3.1	2.5	2.8	2.5
	1 クール 6 日目	2.3	2.4	2.1	2.4	1.9	1.8	1.0*	0.9*
	10 日目	2.1	2.1	2.6	2.0	2.3	2.0	2.1	2.2
	12 日目	2.3	2.2	2.6	2.4	2.8	2.0	3.0	2.6
	28 日目	2.7	2.6	3.0	2.8	2.9	2.9	2.3	2.5
	2 クール 6 日目	2.5	2.4	2.1	2.2	2.0	1.6*	1.0*	1.0*
	10 日目	1.7	1.4	1.7	1.7	1.7	1.5	2.4	1.6
	12 日目	2.5	2.8	2.8	2.6	2.5	2.3	2.4	2.4
	28 日目	3.0	2.7	3.3	3.0	2.9	3.1	1.9	2.7
	3 クール 6 日目	2.2	2.5	2.6	2.3	2.4	2.1	0.8*	0.8*
	10 日目	2.1	2.4	2.0	1.6	1.9	1.6	1.4	1.4
	12 日目	2.7	2.3	2.4	2.6	2.6	1.8	1.5*	1.8
	28 日目	2.7	2.1	2.8	2.6	2.2	2.1	1.7	1.8
	4 クール 6 日目	3.4	2.9	3.1	2.2	2.4	2.1	1.0*	0.6*
	10 日目	3.0	2.5	2.9	2.7	3.0	2.4	1.5*	1.3*
	12 日目	3.1	2.4	3.5	2.7	2.8	1.9	2.1	1.8
	28 日目	2.8	2.2	3.1	2.4	2.5	2.1	1.4*	1.5
	5 クール 6 日目	2.5	2.1	2.1	2.1	1.9	1.3*	0.5*	0.5*
	10 日目	2.5	2.2	2.8	2.2	1.8*	1.8	1.1*	1.0*
	12 日目	3.0	2.8	3.0	3.2	2.3	2.4	2.2	1.4*
	28 日目	3.2	2.5	2.9	2.4	2.3*	1.9	1.7*	1.7
	6 クール 6 日目	2.7	2.9	2.5	1.8*	1.9	1.8*	0.5*	0.3*
	10 日目	2.5	2.1	2.5	2.5	1.8	1.8	0.9*	0.9*
	12 日目	2.3	2.0	3.2	2.6	2.2	2.1	1.5	1.9
	28 日目	2.5	2.4	2.9	2.5	2.0	2.0	2.1	1.7

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (8 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)		0		25		50		125	
血小板数 (×10 ³ /μL)	投与前 3 週	345	381	341	338	320	302	335	347
	投与前 2 週	311	399	335	363	316	312	329	368
	1 クール 6 日目	298	416	330	369	293	322*	264	308*
	10 日目	330	418	342	393	305	314*	148*	145*
	12 日目	335	438	346	405	295	320*	81*	68*
	28 日目	321	429	345	404	345	382	348	386
	2 クール 6 日目	283	425	305	399	301	379	263	328*
	10 日目	334	425	346	406	332	406	213*	243*
	12 日目	317	413	335	372	318	349	128*	136*
	28 日目	324	445	332	370	340	397	380	411
	3 クール 6 日目	329	400	325	353	317	349	335	332
	10 日目	350	426	338	390	329	381	248*	240*
	12 日目	334	437	336	390	315	385	153*	157*
	28 日目	314	418	322	355	337	365	402*	427
	4 クール 6 日目	320	430	321	367	318	352	343	355
	10 日目	321	436	333	351*	315	345*	246*	213*
	12 日目	314	434	328	354*	304	339	140*	90*
	28 日目	312	446	331	386	347	435	414*	426
	5 クール 6 日目	303	458	301	381	306	398	344	401
	10 日目	325	441	321	389	315	377	258	278*
	12 日目	319	439	311	383	308	334*	149*	112*
	28 日目	310	446	330	375	333	424	414*	483
	6 クール 6 日目	297	394	281	353	301	367	335	373
	10 日目	294	432	294	386	303	391	258	237*
	12 日目	314	443	318	393	302	385	154*	122*
	28 日目	295	414	305	371	322	378	419*	545
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—

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

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.7H 反復投与毒性試験

題名：イヌ 6 クール経口投与毒性試験 (9 of 9)

試験番号：T015 *

投与量 (mg/m ²)			0		25		50		125	
病理組織学的検査(検査数)	中間屠殺		3	3	3	3	3	3	3	3
	最終屠殺		4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺 リンパ球減少	中間屠殺	軽度	0	0	1	0	0	0	2	2
		中等度	0	0	0	0	1	0	1	0
	最終屠殺	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
		中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓 色素沈着	中間屠殺	ごく軽度	1	1	2	2	1	2	0	2
		軽度	0	1	0	0	0	0	3	1
	最終屠殺	ごく軽度	2	1	2	2	3	3	0	1
		軽度	0	0	0	0	0	0	4	3
	髄外造血増加	中間屠殺	0	0	0	1	0	0	1	2
		最終屠殺	0	0	0	0	0	0	4	4
精巣 多核細胞	中間屠殺		0		1		0		3	
	最終屠殺		1		0		1		3	
精巣上体 精子未成熟 / 形態異常	中間屠殺		0		0		0		3	
	最終屠殺		1		0		0		3	
腎臓 慢性炎症	中間屠殺		0	2	2	2	1	2	3	3
	最終屠殺		3	0	3	2	2	2	4	3

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.8A *In Vitro* 遺伝毒性試験

題名：細菌を用いる復帰突然変異試験 (1 of 2)

被験物質：Temozolomide

試験の種類：復帰突然変異試験

菌株：*S. typhimurium* 及び *E. coli*

独立して実施した試験数：2

試験番号：T016 *

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9, 10% プレート数：3

CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.1

溶媒：dimethylformamide

GLP 適合：適

処理：プレート法で 48 時間

初回処理年月：19 年 月

細胞毒性：background lawn の生育抑制

遺伝毒性：あり

代謝活性化	被験物質	試験 1						
		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均 ± SD)					
			TA98	TA100	TA1535	TA97a	TA102	WP2 <i>uvrA</i>
代謝活性化 なし	溶媒	0	16 ± 6	75 ± 6	7 ± 2	89 ± 3	154 ± 14	8 ± 2
	テモゾロミド	62.5	14 ± 5	91 ± 24	10 ± 2	155 ± 3	--	26 ± 8
		125	12 ± 2	102 ± 3	6 ± 3	201 ± 21	241 ± 36	32 ± 9
		250	13 ± 6	125 ± 12	9 ± 2	278 ± 120	308 ± 24	51 ± 7
		500	15 ± 6	144 ± 11	14 ± 6	298 ± 9	548 ± 83	87 ± 6
		1000	18 ± 4	222 ± 27	18 ± 8	602 ± 240	854 ± 23	225 ± 58
		1750	--	--	--	--	1278 ± 446	--
		2500	32 ± 5	297 ± 14	23 ± 4	945 ± 49	1823 ± 117	702 ± 140
	Sodium azide	2.0	--	676 ± 12	576 ± 29	--	--	--
	2-Nitrofluorene	1.0	128 ± 30	--	--	--	--	--
	ICR-191	2.0	--	--	--	1814 ± 357	--	--
	Mitomycin C	1.0	--	--	--	--	772 ± 52	--
代謝活性化 あり	4-Nitroquinoline-N-oxide	1.0	--	--	--	--	--	161 ± 11
	溶媒	0	25 ± 5	75 ± 20	11 ± 2	113 ± 10	174 ± 20	13 ± 4
	テモゾロミド	62.5	33 ± 6	92 ± 12	11 ± 3	286 ± 21	--	14 ± 2
		125	35 ± 2	94 ± 9	13 ± 0	248 ± 10	234 ± 24	30 ± 4
		250	28 ± 5	116 ± 11	13 ± 3	252 ± 13	268 ± 7	33 ± 8
		500	29 ± 10	130 ± 4	10 ± 4	273 ± 15	280 ± 9	78 ± 10
		1000	25 ± 6	180 ± 10	26 ± 4	359 ± 47	383 ± 27	159 ± 14
		1750	--	--	--	--	506 ± 25	--
		2500	63 ± 10	369 ± 15	39 ± 10	1055 ± 51	613 ± 62	724 ± 39
	2-Aminoanthracene	2.5	771 ± 132	1011 ± 4	163 ± 47	1131 ± 19	--	--
		15.0	--	--	--	--	1329 ± 30	--
		25	--	--	--	--	--	358 ± 52

--：検査せず。ICR-191：2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.8A *In Vitro* 遺伝毒性試験

題名：細菌を用いる復帰突然変異試験 (2 of 2)

試験番号：T016 *

代謝活性化	被験物質	試験 2						
		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均 ± SD)					
			TA98	TA100	TA1535	TA97a	TA102	WP2 <i>uvrA</i>
代謝活性化 なし	溶媒	0	15 ± 6	90 ± 13	13 ± 1	96 ± 7	192 ± 24	12 ± 3
	テモゾロミド	125	8 ± 3	119 ± 6	13 ± 5	238 ± 17	343 ± 38	30 ± 8
		250	12 ± 3	147 ± 15	15 ± 7	420 ± 152	350 ± 19	57 ± 7
		500	13 ± 7	197 ± 10	17 ± 2	783 ± 72	725 ± 139	92 ± 29
		1000	34 ± 8	342 ± 10	25 ± 6	1297 ± 261	709 ± 48	288 ± 85
		1750	51 ± 19	373 ± 10	21 ± 6	1503 ± 26	1540 ± 263	394 ± 86
		2500	17 ± 6	380 ± 61	33 ± 4	944 ± 82	1975 ± 246	130 ± 14 ^a
	Sodium azide	2.0	--	818 ± 85	647 ± 21	--	--	--
	2-Nitrofluorene	1.0	166 ± 14	--	--	--	--	--
	ICR-191	2.0	--	--	--	1483 ± 134	--	--
	Mitomycin C	1.0	--	--	--	--	769 ± 28	--
	4-Nitroquinoline-N-oxide	1.0	--	--	--	--	--	352 ± 10
代謝活性化 あり	溶媒	0	20 ± 7	100 ± 3	10 ± 4	144 ± 4	152 ± 15	17 ± 1
	テモゾロミド	125	16 ± 2	114 ± 9	15 ± 6	278 ± 38	182 ± 30	39 ± 6
		250	22 ± 4	137 ± 5	13 ± 3	456 ± 135	234 ± 35	70 ± 6
		500	16 ± 6	158 ± 10	11 ± 2	453 ± 41	257 ± 48	111 ± 18
		1000	26 ± 3	239 ± 22	24 ± 6	600 ± 51	336 ± 37	268 ± 24
		1750	30 ± 9	370 ± 28	49 ± 13	1277 ± 49	539 ± 39	510 ± 63
		2500	99 ± 8 ^b	400 ± 54 ^b	41 ± 8 ^b	1324 ± 35 ^b	1120 ± 134	833 ± 125 ^b
	2-Aminoanthracene	2.5	1347 ± 5	1398 ± 86	205 ± 23	1127 ± 93	--	--
		15.0	--	--	--	--	1129 ± 242	--
		25	--	--	--	--	--	499 ± 41

--：検査せず。ICR-191：2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]acridine.

a: background lawn の生育中等度抑制

b: background lawn の生育やや抑制

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験

題名： ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (1 of 5)

被験物質： Temozolomide

試験の種類： 染色体異常試験

独立して実施した試験数： 2

試験番号： T017 *

細胞： ヒト末梢血リンパ球

プレート数： 2

CTD における記載箇所： 4.2.3.3.1.2

代謝活性化系： Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9, 1.5%

GLP 適合： 適

溶媒： 精製水

初回処理年月： 19■■年■■月

処理： 表中記載

細胞毒性： 分裂指数の低下

遺伝毒性： あり

試験 1								
代謝活性化	処理時間 (時間)	標本作製時期 (処理開始からの時間)	被験物質	用量 (μg/mL)	分裂指数 ^a	観察細胞数	染色体異常細胞の出現頻度 (%, 平均)	
							ギャップを除く	ギャップを含む
代謝活性化 なし	24	27	無処理	0	4.9	100	0.0	0.0
			溶媒	0	5.4	100	0.0	1.0
			テモゾロミド	7.85	4.8	200	0.0	1.0
				15.7	4.4	200	0.0	0.0
				31.3	4.2	200	1.0	1.0
				62.5	3.0	200	3.0*	4.5
				125 ^b	1.3	0	--	--
				250 ^b	1.1	0	--	--
				500 ^b	0.0	0	--	--
			Mitomycin C	0.200	3.8	25	28.0**	32.0
	48	51	無処理	0	1.8	100	0.0	0.0
			溶媒	0	2.7	100	0.0	0.0
			テモゾロミド	15.0	1.3	200	0.0	0.0
				30.0	2.3	200	0.0	0.0
				50.0	2.0	200	0.5	1.5
				75.0	1.3	200	1.0	1.5
				100 ^b	0.8	0	--	--
				125 ^b	0.6	0	--	--
			Mitomycin C	0.150	1.6	25	32.0**	36.0

統計解析： Fisher's Exact test (ギャップを除く出現頻度を検定). *: p<0.05. **: p<0.01. --: 検査せず.

a: 分裂指数 = (分裂中期細胞数 / 鏡頭細胞数) × 100.

b: 溶媒対照に対して分裂指数が 40% 以下に低下した用量については検査せず.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

提供時に置き換えた

統計解析：Fisher's Exact test（ギャップを除く出現頻度を検定），*：p<0.05，**：p<0.01，--：検査せず。
a. 分裂指数＝（分裂中期細胞数／鏡頭細胞数）×100。
b. 溶媒対照に対して分裂指数が40%以下に低下した用量については検査せず。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験

題名：ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (3 of 5)

試験番号：T017 *

試験 1								
代謝活性化	処理時間 (時間)	標本作製時期 (処理開始からの時間)	被験物質	用量 (µg/mL)	分裂指数 ^a	観察細胞数	染色体異常細胞の出現頻度 (%, 平均)	
							ギャップを除く	ギャップを含む
代謝活性化 あり	3	24	無処理	0	5.2	100	0.0	0.0
			溶媒	0	6.5	100	0.0	0.0
			テモゾロミド	15.7	3.2	200	0.0	0.5
				31.3	4.0	200	0.0	0.0
				62.5	3.9	200	0.5	0.5
				125	2.9	200	1.5	1.5
				250 ^b	0.8	0	--	--
				500 ^b	0.1	0	--	--
			Cyclophosphamide	20.0	0.6	31	41.9**	41.9
	3	48	無処理	0	4.4	100	0.0	0.0
			溶媒	0	7.8	100	0.0	0.0
			テモゾロミド	15.7	6.0	200	0.0	0.0
				31.3	7.9	200	0.0	0.0
				62.5	7.0	200	0.0	0.0
				125	4.2	200	0.0	0.0
				250 ^b	1.7	0	--	--
				500 ^b	0.2	0	--	--
			Cyclophosphamide	50.0	0.1	21	76.2**	76.2

統計解析：Fisher's Exact test (ギャップを除く出現頻度を検定). **: p<0.01. --: 検査せず.

a: 分裂指数 = (分裂中期細胞数 / 鏡頭細胞数) × 100.

b: 溶媒対照に対して分裂指数が 40% 以下に低下した用量については検査せず.

* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験

題名：ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (4 of 5)

試験番号：T017 *

試験 2								
代謝活性化	処理時間 (時間)	標本作製時期 (処理開始からの時間)	被験物質	用量 (µg/mL)	分裂指数 ^a	観察細胞数	染色体異常細胞の出現頻度 (%, 平均)	
							ギャップを除く	ギャップを含む
代謝活性化 なし	24	27	無処理	0	2.0	100	0.0	0.0
			溶媒	0	2.9	100	0.0	1.0
			テモゾロミド	46.9	2.0	200	0.0	0.0
				62.5	2.5	200	1.5	1.5
				93.8	2.4	200	1.0	1.0
				125	1.5	200	10.0*	11.5
				250 ^b	0.5	0	--	--
			Mitomycin C	0.100	4.2	25	20.0**	24.0
	48	51	無処理	0	4.0	100	1.0	1.0
			溶媒	0	4.9	100	1.0	1.0
			テモゾロミド	46.9	3.4	200	0.0	0.0
				62.5	3.6	200	0.5	1.0
				93.8	3.2	200	1.5	1.5
				125	2.6	200	7.0*	8.0
				250 ^b	0.7	0	--	--
			Mitomycin C	0.050	4.5	25	32.0**	36.0

統計解析：Fisher's Exact test (ギャップを除く出現頻度を検定). *: p<0.05. **: p<0.01. --: 検査せず.

a: 分裂指数 = (分裂中期細胞数 / 鏡頭細胞数) × 100.

b: 溶媒対照に対して分裂指数が 40% 以下に低下した用量については検査せず.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験

題名：ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (5 of 5)

試験番号：T017 *

試験 2								
代謝活性化	処理時間 (時間)	標本作製時期 (処理開始からの時間)	被験物質	用量 (µg/mL)	分裂指数 ^a	観察細胞数	染色体異常細胞の出現頻度 (%, 平均)	
							ギャップを除く	ギャップを含む
代謝活性化 なし	3	24	無処理	0	3.8	100	0.0	1.0
			溶媒	0	3.5	100	0.0	1.0
			テモゾロミド	62.5	3.1	200	1.0	1.5
				93.8	2.7	200	1.5	2.0
				125	2.8	200	3.5*	4.0
				188	2.0	200	8.5*	13.0
				250 ^b	0.9	0	--	--
			Mitomycin C	1.00	2.9	25	28.0**	36.0
代謝活性化 あり	3	24	無処理	0	4.4	100	0.0	0.0
			溶媒	0	4.0	100	0.0	0.0
			テモゾロミド	93.8	2.1	200	1.0	2.0
				125	2.5	200	0.0	0.5
				188	3.3	200	2.5	5.5
				250	2.1	200	9.0*	12.0
			Cyclophosphamide	20.0	0.5	25	48.0**	48.0
	3	48	無処理	0	5.1	100	1.0	1.0
			溶媒	0	4.7	100	0.0	0.0
			テモゾロミド	93.8	2.6	200	0.0	0.0
				125	3.1	200	3.0*	4.5
				188	1.7	200	8.5*	11.0
				250 ^b	1.5	0	--	--
				325 ^b	0.8	0	--	--
				400 ^b	0.2	0	--	--
			Cyclophosphamide	100	0.1	16	68.8**	75.0

統計解析：Fisher's Exact test (ギャップを除く出現頻度を検定). *: p<0.05. **: p<0.01. --: 検査せず.

a: 分裂指数 = (分裂中期細胞数 / 鏡頭細胞数) × 100.

b: 溶媒対照に対して分裂指数が 40% 以下に低下した用量については検査せず.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

試験の種類：骨髓細胞の小核試験
動物種・系統：ICR マウス
試験開始週齢：10 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：PCE/NCE の低下（≧ 40%）
遺伝毒性：あり
暴露証明：細胞毒性

題名：マウス小核試験

投与期間：1 日 1 回 2 日間
計測時間：最終投与後 24 及び 48 時間
投与方法：腹腔内投与
溶媒：0.4% メチルセルロース水溶液

被験物質：Temozolomide

試験番号：T018 *
CTD における記載箇所：4.2.3.3.2.1
GLP 適合：適
投与年月：20 年 月

計測時間	被験物質	動物数 ／性	雄			雌		
			投与量 (mg/m ²)	PCE/NCE (比, 平均 ±SE)	MN-PCE/PCE (%, 平均 ±SE)	投与量 (mg/m ²)	PCE/NCE (比, 平均 ±SE)	MN-PCE/PCE (%, 平均 ±SE)
24 時間	溶媒	5	0	0.77± 0.13	0.11± 0.07	0	0.81± 0.14	0.07± 0.02
	テモゾロミド	5	138	0.40± 0.09	1.91± 0.29**	155	0.59± 0.10	1.63± 0.53 **
		5	276 ^a	0.24± 0.04	2.02± 0.30	310	0.37± 0.07	3.18± 0.29**
		5	552 ^a	0.29± 0.04	1.92± 0.37	621 ^a	0.22± 0.05	3.76± 0.51
48 時間	Cyclophosphamide	5	172 ^b	0.33± 0.05	3.04± 0.48**	172 ^b	0.60± 0.10	2.40± 0.26**
	溶媒	5	0	0.98± 0.03	0.02± 0.01	0	0.90± 0.07	0.14± 0.07
	テモゾロミド	5	138	0.48± 0.06	0.41± 0.11 **	155	0.47± 0.07	0.38± 0.24
		5	276	0.85± 0.08	0.53± 0.21 **	310 ^a	0.17± 0.04	0.94± 0.18
		5	552 ^a	0.16± 0.05	2.01± 0.39	621 ^a	0.08± 0.01	1.94± 0.33
	Cyclophosphamide	5	138 ^b	0.25± 0.03	1.72± 0.24**	138 ^b	0.68± 0.10	1.30± 0.40**

PCE：多染性赤血球，NCE：正染性赤血球，MN-PCE：小核を有する多染性赤血球。
統計解析：Dunnett's t-test（MN-PCE/PCE を検定）。**：p<0.01。
a: 溶媒対照群に比較して PCE/NCE が 40%以下に低下した群については統計処理をしなかった。
b: 172 及び 138 mg/m² はそれぞれ 50 及び 40 mg/kg に相当する。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

予備試験

被験物質：Temozolomide

動物種・系統	SD ラット					NZW ウサギ				
試験番号	T020 *					T022 *				
投与方法（溶媒）	強制経口（0.4% MC 水溶液）					強制経口（0.4% MC 水溶液）				
投与期間	妊娠 8-12 日					妊娠 8-12 日				
動物数／群	妊娠動物：8					妊娠動物：7-8				
投与量 (mg/m ²)	0	5	25	50	150	0	5	25	50	150
母動物										
体重↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
摂餌量 ↓	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X
子宮（子宮＋胎児）重量↓	—	—	—	—	X	—	—	—	—	X
胎児										
着床後死亡率↑	—	—	—	—	X	—	—	—	—	X
吸収胚率↑	—	—	—	—	X	—	—	—	—	X
生存率↓	—	—	—	—	X	—	—	—	—	X
体重↓	—	—	—	—	X	—	—	—	—	X
外表異常	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X ^a
外表変異	—	—	—	—	—	—	—	—	—	X ^b

MC：メチルセルロース，—：特記すべき所見なし，↓：減少又は低下，↑：増加又は上昇，X：所見あり．

a: 短肢，回転後肢，過屈曲足，過伸展足，無足，欠指，多指，指位置異常，二分脊椎，短尾，無尾，眼球突出，鼻孔閉鎖，口蓋裂，口唇裂，切歯欠損，臍ヘルニアがみられた．

b: 前頭部短小，切歯未萌出がみられた．

*新薬承認情報提供時に置き換えた

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

題名： ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (1 of 3)

被験物質： Temozolomide

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠：適
動物種・系統：SD ラット
試験開始週齢： 雄； 9-10 週齢
雌； 11-12 週齢
初回投与年月日： 雄； 20 年 月 日
雌； 20 年 月 日
特記事項：なし
無毒性量：親動物の一般毒性； 雄 <5 mg/m²
雌 5 mg/m²
親動物の生殖能； 150 mg/m²
胚の初期発生； 5 mg/m²

投与期間： 雄； 3 クール（試験 1-5 日， 29-33 日， 57-61 日）
雌； 1 クール＋ 5 日間 （試験 1-5 日， 29-33 日）
（1 クール： 5 日間投与＋ 23 日間休薬）
試験番号： T019 *
CTD における記載箇所： 4.2.3.5.1.1
GLP 適合： 適
交配開始日： 雄； 最終投与翌日（試験 62 日）
雌； 1 クール終了翌日（試験 29 日）
交尾成立日： 妊娠 0 日
剖検日： 妊娠 14 日
投与方法： 強制経口
溶媒： 0.4% メチルセルロース水溶液

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	50	150
F ₀ 雄						
動物数			25	25	25	25
死亡数			0	0	0	0
一般状態： 脱毛			0	0	2	25
口周囲赤色物質			3	3	3	10
ケージ内赤色物質			0	0	0	5
軟便 / 液状便			2	6	8	10
剖検			—	—	—	—
器官重量(g)	精巣	右	1.96	1.97	1.90	1.62
		左	1.96	1.90	1.97	1.56
体重 (%) ^a	試験 6 日		364.0 g	-0.2	-5.2	-9.5
	試験 34 日		459.2 g	2.3	-4.4	-9.8
	試験 62 日		523.8 g	2.1	-4.9	-10.7
体重増加量 (g)	試験 1-6 日		22.9	20.8	4.8**	-11.2**
	試験 6-29 日		91.1	99.4	100.6	104.8
	試験 29-34 日		4.0	7.0	-7.0**	-20.0**
	試験 34-57 日		67.4	61.3	69.2	70.1
	試験 57-62 日		-2.8	3.6	-10.0**	-16.9**
	試験 1-62 日		182.7	192.2	157.7*	126.8**

—：特記すべき所見なし。 *：p<0.05, **：p<0.01.
統計解析：Dunnett's test, Fisher's Exact 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

2.6.7.12 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

題名：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2 of 3)

試験番号：T019 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	50	150
F ₀ 雄	摂餌量 (%) ^a	試験 1-6 日	27.3 g/ 日	1.8	-12.8**	-22.7**
		試験 6-29 日	28.5 g/ 日	3.9	0.0	-1.4
		試験 29-34 日	28.6 g/ 日	3.5	-5.9	-17.1**
		試験 34-57 日	29.4 g/ 日	4.1	-0.7	-2.0
		試験 57-62 日	28.5 g/ 日	3.5	-6.3	-9.5**
	交尾確認までの日数		2.6	2.9	3.0	2.9
	交尾確認動物数 (交尾率 ^b)		24 (96.0 %)	24 (96.0 %)	25 (100 %)	25 (100 %)
	授精動物数 (授精率 ^c)		22 (91.7 %)	22(91.7 %)	24 (96.0 %)	23 (92.0 %)
F ₀ 雌	動物数		25	25	25	25
	死亡数		0	0	0	0
	一般状態： 脱毛	交配前	1	0	0	17
		妊娠中	1	0	0	22
	剖検		—	—	—	—
	体重 (%) ^a	交配前 (試験 6 日)	251.6 g	0.3	-3.3	-6.2
		交配前 (試験 29 日)	275.2 g	2.1	-0.9	-0.3
		妊娠 14 日	342.8 g	1.2	-1.4	-4.0
	体重増加量 (g)	交配前 (試験 1-6 日)	1.0	2.6	-3.8*	-15.4**
		交配前 (試験 6-29 日)	23.6	28.6	29.2*	38.2**
		交配前 (試験 1-29 日)	24.6	31.2*	25.4	22.8
		妊娠 0-7 日	31.3	32.4	29.2	26.0*
		妊娠 7-14 日	35.0	31.3	37.5	31.7
	摂餌量 (%) ^a	交配前 (試験 1-6 日)	20.0 g/ 日	-4.0	-11.0**	-23.0**
		交配前 (試験 6-29 日)	20.4 g/ 日	2.9	0.0	0.5
		妊娠 0-7 日	25.0 g/ 日	1.2	-6.0*	-6.4*
		妊娠 7-14 日	26.2 g/ 日	-0.4	-0.4	-1.1
	性周期 (回 / 28 日)		6.7	6.6	6.8	6.8

— : 特記すべき所見なし. * : p<0.05, ** : p<0.01 (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: 交尾率 (%) = 交尾確認雄動物数 / 交配に用いた雄動物数 × 100.

c: 授精率 (%) = 1 例以上の雌を妊娠させた雄動物数 / 交尾確認雄動物数 × 100.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

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

題名：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (3 of 3)

試験番号：T019 *

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)	5	50	150
F ₀ 雌				
動物数	25	25	25	25
交尾確認までの日数	2.6	2.9	3.0	2.9
交尾確認動物数 (交尾率 ^a)	24 (96.0 %)	24 (96.0 %)	25 (100.0 %)	25 (100.0 %)
妊娠動物数 (妊娠率 ^b)	22 (91.7 %)	22 (91.7 %)	24 (96.0 %)	23 (92.0 %)
黄体数 (一腹平均)	17.5	17.6	18.0	18.6
着床数 (一腹平均)	15.5	15.4	16.3	16.1
F ₁ 胚				
着床前死亡率 ^c (% , 一腹平均)	10.3	11.8	8.8	12.4
着床後死亡率 ^d (% , 一腹平均)	5.4	6.9	16.4	38.7**
生存胚数 (一腹平均)	14.7	14.5	13.8	10.0
死亡胚数 (一腹平均)	0.9	1.0	2.5	6.1

** : p<0.01 (Dunnett's test).
a: 交尾率 (%) = 交尾確認雌動物数 / 交配に用いた雌動物数 × 100.
b: 妊娠率 (%) = 妊娠動物数 / 交尾確認雌動物数 × 100.
c: 着床前死亡率 (%) = (黄体数 - 着床数) / 黄体数 × 100.
d: 着床後死亡率 (%) = (着床数 - 生存胚数) / 着床数 × 100.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名： ラット胚・胎児発生に関する試験 (1 of 6)

被験物質： Temozolomide

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠：適
動物種・系統：SD ラット
試験開始週齢：約 9 週齢
初回投与年月日：19■■年■■月■■日
特記事項：なし
無毒性量：母動物の一般毒性；<25 mg/m²
母動物の生殖能；75 mg/m²
胎児；25 mg/m²

投与期間：妊娠 8-12 日
交尾成立日：妊娠 0 日
剖検日：妊娠 20 日
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：T021 *
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.2
GLP 適合：適

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	25	50	75
F ₀ 雌					
妊娠動物数		25	25	25	25
死亡・切迫屠殺数		0	0	0	0
全胚吸収がみられた母動物数		0	1	0	0
一般状態					
円背位，蒼白化，色素涙，鼻部痂皮，流涎，赤 / 黒色膣分泌物		0	0	0	1
剖検					
腎盂拡張		0	0	0	1
体重 (%) ^a	妊娠 8 日	276.4 g	-0.1	-0.2	-0.7
	妊娠 13 日	290.8 g	-2.4	-3.1	-5.1**
	妊娠 18 日	344.8 g	-2.1	-4.9*	-6.8**
	妊娠 20 日	378.3 g	-2.5	-5.3**	-8.6**
体重補正值 (g) ^b	妊娠 20 日	301.97	294.98	295.06	291.83
体重増加量 (g)	妊娠 8-13 日	14.32	7.80*	5.96**	1.40**
	妊娠 13-20 日	87.52	85.08	76.32*	70.04**
	妊娠 0-20 日	139.48	131.40	120.24**	109.04**
体重増加量補正值 (g) ^b	妊娠 0-20 日	63.17	57.42	57.10	56.58
摂餌量 (%) ^a	妊娠 8-13 日	21.9 g/ 日	-7.8*	-11.9**	-16.0**
	妊娠 13-20 日	23.9 g/ 日	-1.7	-2.9	-2.9
	妊娠 0-20 日	22.2 g/ 日	-2.7	-4.1	-5.0
子宮（胎児を含む）重量 (g)	妊娠 20 日	76.31	73.98	63.14**	52.47**

* : p ≤ 0.05. ** : p ≤ 0.01 (Dunnett's t 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: 妊娠 20 日目の体重から子宮重量を差し引いて補正した値。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ラット胚・胎児発生に関する試験 (2 of 6)

試験番号：T021 *

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)	25	50	75
黄体数 (一腹平均)	16.9	17.1	17.5	17.3
着床数 (一腹平均)	14.9	14.9	14.8	15.2
着床前死亡率 (%) ^a	11.2	13.3	16.5	11.2
F ₁ 胎児				
観察母動物数	25	24	25	25
生存胎児数	351	359	335	341
生存胎児率	94.1	97.2*	90.9	89.4
吸収胚数 (一腹平均)	0.9	0.4	1.4	1.6
前期吸収胚数	21	10	35	37
後期吸収胚数	1	0	1	3
吸収胚率 ^b	5.9	2.8*	9.1	10.6
死亡胎児数	0	0	0	0
着床後死亡率 (%) ^c	5.9	2.8*	9.1	10.6
体重 (g) ^d	3.26	3.11	2.77**	2.15**
性比 (% 雄)	50.5	45.5	51.3	46.7

* : $p \leq 0.05$. ** : $p \leq 0.01$ (Dunnett's t test).

a: 着床前死亡率 (%) = (黄体数 - 着床数) / 黄体数 × 100.

b: 吸収胚率 (%) = 吸収胚数 / 着床数 × 100.

c: 着床後死亡率 (%) = (着床数 - 生存胚数) / 着床数 × 100.

d: 共変量 (同腹児数) で補正した平均で統計解析.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ラット胚・胎児発生に関する試験 (3 of 6)

試験番号：T021 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	25	50	75
胎児の異常・変異 (発生総数)					
外表検査	異常				
	胎児数 (%)	0	1 (0.3)	0	138 (40)
	母動物数 (%)	0	1 (4.2)	0	22 (88)
変異	胎児数 (%)	0	0	0	0
	母動物数 (%)	0	0	0	0
内臓検査					
異常	胎児数 (%)	0	0	4 (2.4)	49*(29)
	母動物数 (%)	0	0	3 (13)	19* (76)
変異	胎児数 (%)	13 (7.4)	17 (9.6)	31* (19)	100* (58)
	母動物数 (%)	8 (32)	13 (54)	14 (58)	25* (100)
骨格検査					
異常	胎児数 (%)	0	2 (1.1)	0	134* (79)
	母動物数 (%)	0	2 (8.3)	0	24* (96)
変異	胎児数 (%)	147 (84)	146 (80)	158* (93)	169* (99)
	母動物数 (%)	24 (96)	24 (100)	25 (100)	25 (100)

* : p ≤ 0.05 (Fisher-Irwin Exact Test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ラット胚・胎児発生に関する試験 (4 of 6)

試験番号：T021 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	25	50	75
異常・変異がみられた胎児数 (%)					
外表異常					
観察胎児数		351	359	335	341
頭部	眼瞼開存	0	0	0	1 (0.3)
	無顎	0	1 ^a (0.3)	0	0
	無口	0	1 ^a (0.3)	0	0
	単鼻孔	0	1 ^a (0.3)	0	0
四肢	回転後肢	0	0	0	125 (37)
	過屈曲手	0	0	0	10 (2.9)
	短肢	0	0	0	14 (4.1)
	小肢	0	0	0	2 (0.6)
	巨肢	0	0	0	1 (0.3)
	無指	0	0	0	3 (0.9)
	合指	0	0	0	1 (0.3)
	短指	0	0	0	1 (0.3)
	多指	0	0	0	1 (0.3)
	尾	0	0	0	1 (0.3)
躯幹	腹壁破裂	0	0	0	1 (0.3)
内臓異常					
観察胎児数		175	177	166	171
頭部	水頭	0	0	0	17 (9.9)
腹部	横隔膜ヘルニア	0	0	4 (2.4)	34 (20)
	腎臓小型	0	0	0	1 (0.6)
骨格異常					
観察胎児数		176	182	169	170
頭部	無顎	0	1 (0.5)	0	0
	頭蓋骨の一部欠損	0	1 (0.5)	0	0
椎骨	椎骨の異常	0	2 (1.1)	0	3 (1.8)
胸部	胸骨分節裂	0	0	0	1 (0.6)
	肋骨分岐 / 癒合	0	0	0	3 (1.8)
四肢	肩甲骨不対称	0	0	0	120 (71)

a: 同一例にみられた。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ラット胚・胎児発生に関する試験 (5 of 6)

試験番号：T021 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	25	50	75
異常・変異がみられた胎児数 (%)					
	鎖骨不対称	0	0	0	1 (0.6)
	脛骨位置異常	0	0	0	38 (22)
	脛骨欠損	0	0	0	44 (26)
	脛骨不対称	0	0	0	29 (17)
	腓骨不対称	0	0	0	11 (6.5)
	腓骨位置異常	0	0	0	1 (0.6)
	大腿骨不対称	0	0	0	4 (2.4)
腰部	腸骨配列異常	0	0	0	4 (2.4)
外表変異					
	観察胎児数	351	359	335	341
	発生総数	0	0	0	0
内臓変異					
	観察胎児数	175	177	166	171
頭部	側脳室拡張	1 (0.6)	5 (2.8)	9 (5.4)	48 (28)
	第3脳室拡張	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (2.4)	30 (18)
胸部	心室拡張	0	1 (0.6)	1 (0.6)	7 (4.1)
	心房腔狭小	0	1 (0.6)	0	0
腹部	腎盂拡張	8 (4.6)	8 (4.5)	18 (11)	52 (30)
	腎臓小型	0	0	0	1 (0.6)
	尿管拡張	6 (3.4)	4 (2.3)	10 (6.0)	37 (22)
	精巣位置異常	0	0	0	1 (0.6)
骨格変異					
	観察胎児数	176	182	169	170
頭部	舌骨弓部不完全骨化 / 未骨化	54 (31)	1 (0.5)	7 (4.1)	0
	頭蓋骨不完全骨化	23 (13)	0	4 (2.4)	4 (2.4)
椎骨	椎体二分骨化	3 (1.7)	6 (3.3)	21 (12)	103 (61)
	椎体未骨化	0	5 (2.7)	11 (6.5)	69 (41)
	半椎体	0	0	3 (1.8)	35 (21)
	仙椎過剰	0	0	1 (0.6)	5 (2.9)
	仙椎欠損	0	0	0	2 (1.2)
	椎体不完全骨化	0	0	0	1 (0.6)

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ラット胚・胎児発生に関する試験 (6 of 6)

試験番号：T021 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	25	50	75
異常・変異がみられた胎児数 (%)					
胸部	椎弓不完全骨化	49 (28)	8 (4.4)	9 (5.3)	11 (6.5)
	椎弓未骨化	0	0	0	3 (1.8)
	尾椎欠損	43 (24)	39 (21)	54 (32)	82 (48)
	第 5/ 第 6 胸骨分節不完全骨化	127 (72)	82 (45)	98 (58)	69 (41)
	第 5 胸骨分節未骨化	75 (43)	92 (51)	120 (71)	146 (86)
	第 6 胸骨分節未骨化	5 (2.8)	6 (3.3)	10 (5.9)	65 (38)
	第 5/ 第 6 以外の胸骨分節未骨化	3 (1.7)	1 (0.5)	8 (4.7)	67 (39)
	胸骨分節不対称	2 (1.1)	3 (1.6)	8 (4.7)	6 (3.5)
	第 5/ 第 6 胸骨分節二分骨化	1 (0.6)	4 (2.2)	4 (2.4)	2 (1.2)
	第 5/ 第 6 以外の胸骨分節不完全骨化	4 (2.3)	1 (0.5)	23 (14)	96 (56)
	第 5/ 第 6 以外の胸骨分節二分骨化	0	2 (1.1)	8 (4.7)	33 (19)
	第 13 肋骨短小	2 (1.1)	3 (1.6)	3 (1.8)	10 (5.9)
	頸肋	1 (0.6)	3 (1.6)	7 (4.1)	9 (5.3)
	短小過剰肋骨	1 (0.6)	1 (0.5)	8 (4.7)	6 (3.5)
	第 12 完全肋骨	0	0	1 (0.6)	2 (1.2)
	波状肋骨 / 肋骨屈曲	0	0	0	1 (0.6)
	肋骨分離	0	0	0	4 (2.4)
	四肢				
四肢	四肢腓骨不完全骨化	0	0	0	1 (0.6)
	大腿骨不完全骨化	0	0	0	1 (0.6)
	中足骨欠損	0	0	2 (1.2)	21 (12)
腰部	腰部坐骨不完全骨化	3 (1.7)	0	1 (0.6)	4 (2.4)
	恥骨未骨化	2 (1.1)	0	2 (1.2)	4 (2.4)
	全般的な不完全骨化	0	0	0	1 (0.6)
	腸骨不完全骨化	0	0	0	1 (0.6)

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名： ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (1 of 8)

被験物質： Temozolomide

試験計画 ICH 4.1.3 に準拠：適
動物種・系統：NZW ウサギ
試験開始月齢：約 6 ヶ月齢
初回投与年月日：20 年 月 日
特記事項：なし
無毒性量：母動物の一般毒性；125 mg/m²
母動物の生殖能；125 mg/m²
胎児；5 mg/m²

投与期間：妊娠 8-12 日
交尾成立日：妊娠 0 日
剖検日：妊娠 29 日
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：T023 *
CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.4
GLP 適合：適

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)	5	50	125
TK				
動物数	0	4	4	4
AUC _{0-t} (µg•hr/mL) 妊娠 12 日	--	0.437	6.65	16.2
F ₀ 雌				
妊娠動物数	20	20	17	20
死亡・切迫屠殺数	0	0	0	0
流産 / 早期分娩 / 全胚吸収がみられた母動物数	0	0	1	0
一般状態	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—
体重 (kg) 妊娠 12 日	3.49	3.51	3.46	3.46
妊娠 29 日	3.87	3.80	3.80 ^a	3.80
摂餌量	—	—	—	—
黄体数	10.8	10.2	11.1	11.0
着床数	9.4	9.2	9.4	9.6
着床前死亡率 (%) ^b	12.7	8.9	14.0	11.8
子宮 (胎児を含む) 重量 (g)	547.72	537.24	545.18	436.90
F ₁ 胎児				
観察母動物数	20	20	16	20
生存胎児数	181	182	144	174
生存胎児数 (一腹平均)	9.0	9.1	9.0	8.7
吸収胚数 (一腹平均)	0.4	0.2	0.4	0.8
前期吸収胚数 (一腹平均)	0.2	0.0	0.2	0.1
後期吸収胚数 (一腹平均)	0.2	0.1	0.2	0.8

--：測定せず。 —：特記すべき所見なし。

a: 流産した動物は除く。

b: 着床前死亡率 (%) = (黄体数 - 着床数) / 黄体数 × 100。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (2 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)	0 (溶媒)	5	50	125
死亡児がみられた母動物数	0	0	0	1
着床後死亡率 (%) ^a	4.2	1.5	4.7	9.2
体重 (g)	42.32	41.63	42.34	29.00**
雄	42.07	42.93	42.13	29.47
雌	42.66	39.45	42.02	28.11
性比 (% 雄)	49.4	53.6	54.5	58.9
胎児の異常・変異 (発生総数)				
観察胎児数	181	182	144	174
観察母動物数	20	20	16	20
外表検査				
異常				
胎児数 (%)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	174 (100)**
母動物数 (%)	1 (5.0)	0	1 (6.2)	20 (100)**
変異 ^b				
胎児数 (%)	0	0	0	0
母動物数 (%)	0	0	0	0
内臓検査				
異常				
胎児数 (%)	0	0	0	87 (50.0)**
母動物数 (%)	0	0	0	20 (100)**
変異 ^b				
胎児数 (%)	0	3 (1.6)	1 (0.7)	18 (10.3)
母動物数 (%)	0	2 (10.0)	1 (6.2)	0
骨格検査				
異常				
胎児数 (%)	22 (12.2)	29 (15.9)	65 (45.1)	174 (100)**
母動物数 (%)	14 (70.0)	17 (85.0)	16 (100)**	20 (100)**
変異 ^b				
胎児数 (%)	5 (2.8)	1 (0.5)	1 (0.7)	0
母動物数 (%)	1 (5.0)	0	0	0

** : $p \leq 0.01$ (Dunnett's t test).

a: 着床後死亡率 (%) = (着床数 - 生存胚数) / 着床数 × 100.

b: 異常のみられた個体は含まない.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (3 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	5	50	125
異常・変異がみられた胎児数 (%)					
外表異常					
観察胎児数		181	182	144	174
頭部	ドーム状頭部	0	0	0	88 (50.6)
	髄膜瘤	0	0	0	4 (2.3)
	眼部隆起扁平	0	0	0	58 (33.3)
	短口鼻	0	0	0	108 (62.1)
	口蓋裂	0	0	0	43 (24.7)
	鼻裂	0	0	0	1 (0.6)
四肢	小肢	0	0	0	63 (36.2)
	過屈曲肢 (上方)	0	0	0	34 (19.5)
	過屈曲肢 (下方)	0	0	1 (0.7)	76 (43.7)
	過屈曲肢 (後方)	0	0	0	21 (12.1)
	回転肢 (内側)	0	0	0	56 (32.2)
	回転肢 (外側)	0	0	0	3 (1.7)
	欠指	0	0	0	115 (66.1)
	爪欠損	0	0	0	64 (36.8)
	合指	0	0	0	18 (10.3)
	多指	0	0	0	14 (8.0)
	指位置異常	0	0	0	5 (2.9)
	指頭球腫大	1 (0.6)	0	0	0
尾	短尾	0	0	0	105 (60.3)
	無尾	0	0	0	64 (36.8)
躯幹 / 全身	臍ヘルニア	0	0	0	13 (7.5)
	短躯	0	0	0	5 (2.9)
	腫瘤	0	0	0	1 (0.6)
	浮腫	0	0	0	1 (0.6)
内臓異常					
観察胎児数		181	182	144	174
頭部	脳形態異常	0	0	0	30 (17.2)
	脳室拡張 (高度)	0	0	0	6 (3.4)
	脳室拡張 (中等度)	0	0	0	18 (10.3)
	小眼球	0	0	0	56 (32.2)

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	50	125
異常・変異がみられた胎児数 (%)						
心臓	心室中隔欠損		0	0	0	2 (1.1)
	心室壁肥厚		0	0	0	1 (0.6)
	弁閉塞		0	0	0	1 (0.6)
血管	肺動脈狭窄		0	0	0	1 (0.6)
	大動脈拡張		0	0	0	1 (0.6)
	動脈幹遺残		0	0	0	1 (0.6)
腹部	横隔膜ヘルニア		0	0	0	4 (2.3)
	臍ヘルニア		0	0	0	13 (7.5)
	肝臓腫大		0	0	0	5 (2.9)
	胆嚢欠損		0	0	0	2 (1.1)
	腎臓欠損		0	0	0	5 (2.9)
	腎臓小型		0	0	0	4 (2.3)
	腎臓拡張(中等度)		0	0	0	1 (0.6)
	(高度)		0	0	0	2 (1.1)
	腎臓位置異常		0	0	0	1 (0.6)
	尿管欠損		0	0	0	5 (2.9)
	尿管拡張(中等度)		0	0	0	2 (1.1)
	(高度)		0	0	0	3 (1.7)
	内臓変異					
頭部	脳室拡張(軽度)		0	0	0	40 (23.0)
	網膜周囲の出血		0	1 (0.5)	1 (0.7)	0
胸部	肺分葉欠損		0	2 (1.1)	0	0
骨格異常						
観察胎児数			181	182	144	174 ^a
頭部	前頭骨	癒合	1 (0.6)	0	0	27 (32.1)
		余剰骨化片 (interfrontal)	0	1 (0.5)	5 (3.5)	7 (8.3)
		(intrafrontal)	0	0	0	1 (1.2)
		縫合不整	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (2.1)	0
		縫合配列異常	0	0	1 (0.7)	0
	前頭骨 / 鼻骨 癒合		0	0	10 (6.9)	71 (84.5)
		1 (0.6)	4 (2.2)	21 (14.6)	4 (4.8)	

a: 舌骨、胸部及び肩甲骨の一部の異常又は変異については胎児全例 (174 例) を、その他の部位については 84 例 (母動物 9 例) を詳細に検査した。異常の所見及び発生数が多いため、残り 90 例 (同 11 例) については部位ごとに異常発生数を記録した (試験報告書の Table 22 参照)。
* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (5 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	50	125
異常・変異がみられた胎児数 (%)						
異常・変異がみられた胎児数 (%)	鼻骨	癒合	0	0	0	12 (14.3)
		縫合不整	0	0	0	4 (4.8)
		不完全骨化	0	0	0	2 (2.4)
		縫合偏位	9 (5.0)	12 (6.6)	33 (22.9)	1 (1.2)
		余剰骨化片 (internasal)	0	0	1 (0.7)	0
		(intranasal)	0	2 (1.1)	0	0
		眼窩小型	0	0	0	26 (31.0)
	大泉門不整形	大泉門不整形	0	0	0	8 (9.5)
		小泉門拡張	0	1 (0.5)	0	1 (1.2)
		鼓室輪未骨化	0	0	0	1 (1.2)
		口蓋骨不完全骨化	0	0	0	13 (15.5)
		舌骨	0	1 (0.5)	1 (0.7)	35 (20.1) ^a
	翼部	翼部弯曲	0	0	0	20 (23.8)
		翼部未骨化	0	0	0	19 (22.6)
		翼部短小	0	0	0	5 (6.0)
		翼部小型	0	0	0	15 (17.8)
	椎骨	頸椎	0	0	0	32 (38.1)
		胸椎	0	2 (1.1)	0	0
		椎体癒合	0	2 (1.1)	0	0
		椎体二分骨化	1 (0.6)	1 (0.5)	0	0
		椎弓癒合	0	0	0	5 (6.0)
		腰椎	0	0	0	1 (1.2)
		椎弓癒合	0	0	0	3 (3.6)
		仙椎	0	0	0	1 (1.2)
		尾椎	0	0	0	2 (2.4)
		5 本	0	0	0	7 (8.3)
		6 本	0	0	0	7 (8.3)
		7 本	0	0	0	4 (4.8)
		8 本	0	0	0	11 (13.1)
		9 本	0	0	0	6 (7.1)
		10 本	0	0	0	7 (8.3)
		11 本	0	0	0	
		12 本	0	0	0	

a: 舌骨, 胸部及び肩甲骨の一部の異常又は変異については胎児全例 (174 例) を, その他の部位については 84 例 (母動物 9 例) を詳細に検査した。異常の所見及び発生数が多いため, 残り 90 例 (同 11 例) については部位ごとに異常発生数を記録した (試験報告書の Table 22 参照)。
* 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (6 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	50	125
異常・変異がみられた胎児数 (%)						
胸部	尾椎	13 本	0	0	0	9 (10.7)
		14 本	0	0	0	8 (9.5)
		15 本	0	0	0	8 (9.5)
		16 本	0	0	0	1 (1.2)
		癒合	0	0	0	60 (71.4)
		配列異常	5 (2.8)	3 (1.6)	2 (1.4)	5 (6.0)
	肋骨	癒合	0	1 (0.5)	0	4 (2.3) ^a
		短小	1 (0.6)	0	0	2 (1.1) ^a
		肥厚	1 (0.6)	0	0	0 ^a
		分岐	2 (1.1)	0	0	0 ^a
		拡張	1 (0.6)	0	0	0 ^a
		菲薄	1 (0.6)	0	0	0 ^a
		屈曲	1 (0.6)	0	0	0 ^a
	胸骨柄	不対称	0	0	0	2 (1.1) ^a
		癒合	0	0	0	1 (0.6) ^a
		大型	1 (0.6)	0	0	0 ^a
	剣状突起	大型	0	0	0	10 (5.7) ^a
		癒合	0	0	0	3 (1.1) ^a
		不対称	0	0	0	2 (1.1) ^a
	胸骨分節	癒合	5 (2.8)	2 (1.1)	0	54 (31.0) ^a
		不対称 (asymmetric)	2 (1.1)	0	0	2 (1.1) ^a
		不対称 (irregularly shaped)	1 (0.6)	0	0	1 (0.6) ^a
前肢	肩甲骨	翼部不対称	0	4 (2.2)	0	49 (28.2) ^a
		翼部不完全骨化	0	0	0	11 (13.1)
		波状翼部	0	0	0	2 (2.4)
		翼部弯曲	0	0	0	1 (1.2)
		不対称	0	0	0	10 (11.9)
		弯曲	0	0	0	2 (2.4)
		小型	0	0	0	1 (1.2)
		主部不対称	0	0	0	1 (1.2)

a: 舌骨、胸部及び肩甲骨の一部の異常又は変異については胎児全例 (174 例) を、その他の部位については 84 例 (母動物 9 例) を詳細に検査した。異常の所見及び発生数が多いため、残り 90 例 (同 11 例) については部位ごとに異常発生数を記録した (試験報告書の Table 22 参照)。
*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (7 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	50	125
異常・変異がみられた胎児数 (%)						
	鎖骨	未骨化	0	0	0	1 (1.2)
		癒合	0	0	0	35 (41.7)
	上腕骨 / 橈骨 / 尺骨	短小	0	0	0	15 (17.8)
		癒合	0	0	0	15 (17.8)
	上腕骨 / 尺骨	短小	0	0	0	6 (7.1)
		癒合	0	0	0	23 (27.4)
	橈骨 / 尺骨	短小	0	0	0	14 (17.8)
		弯曲	0	0	0	12 (14.3)
		癒合	0	0	0	6 (7.1)
	橈骨	未骨化	0	0	0	3 (3.6)
		短小	0	0	0	1 (1.2)
		不完全骨化	0	0	0	3 (3.6)
		彎曲	0	0	0	5 (6.0)
	尺骨	弯曲	0	0	0	5 (6.0)
	中手骨	未骨化	0	0	0	57 (67.8)
		癒合	0	0	0	7 (8.3)
		大型	1 (0.6)	0	0	0
	指節骨	未骨化	0	0	0	55 (65.5)
		欠損	0	0	0	53 (63.1)
		短小	0	0	0	12 (14.3)
		癒合 (digit)	0	0	0	6 (7.1)
		癒合 (phalanx)	0	0	0	4 (4.8)
		過剰	0	0	0	2 (2.4)
		小型	0	0	0	1 (1.2)
		大型	1 (0.6)	0	0	0
	腰部	腸骨	未骨化	0	0	33 (39.3)
			不対称	0	0	32 (38.1)
			小型	0	0	15 (17.8)
			配列異常	0	0	6 (7.1)
	恥骨	大型	1 (0.6)	0	0	0

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験
胚・胎児発生に関する試験

題名：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (8 of 8)

試験番号：T023 *

投与量 (mg/m ²)				0 (溶媒)	5	50	125
異常・変異がみられた胎児数 (%)							
後肢	大腿骨	弯曲		0	0	0	10 (11.9)
		短小		0	0	0	1 (1.2)
	腓骨	未骨化		0	0	0	42 (50.0)
		短小		0	0	0	15 (17.8)
		小型		0	0	0	5 (6.0)
	脛骨	弯曲		0	0	0	4 (4.8)
	足根骨	大型		1 (0.6)	0	0	0
		癒合		0	0	0	1 (1.2)
	中足骨	未骨化		0	0	0	24 (28.6)
		癒合		0	0	0	10 (11.9)
		小型		0	0	0	3 (3.6)
		大型		1 (0.6)	0	0	0
	趾節骨	未骨化		0	0	0	53 (63.1)
		短小		0	0	0	44 (52.4)
		欠損		0	0	0	32 (38.1)
		癒合 (digit)		0	0	0	9 (10.7)
		癒合 (phalanx)		0	0	0	7 (8.3)
		不完全骨化		0	0	0	5 (6.0)
		過剰		0	0	0	3 (3.6)
		大型		1 (0.6)	0	0	0
骨格変異							
頭部	頭頂間骨	不完全骨化		2 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (1.2)
		未骨化		0	1 (0.5)	0	0
椎骨	胸椎	半椎体		2 (1.1)	0	0	0
	腰椎	半椎体		0	1 (0.5)	0	0
	尾椎	不完全骨化		1 (0.6)	1 (0.5)	0	13 (15.5)
胸部	胸骨分節	不完全骨化		4 (2.2)	2 (1.1)	0	84 (48.3) ^a
		未骨化		0	0	0	1 (0.6) ^a

a: 舌骨、胸部及び肩甲骨の一部の異常又は変異については胎児全例 (174 例) を、その他の部位については 84 例 (母動物 9 例) を詳細に検査した。異常の所見及び発生数が多いため、残り 90 例 (同 11 例) については部位ごとに異常発生数を記録した (試験報告書の Table 22 参照)。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

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

題名： 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 (1 of 3)

被験物質： Temozolomide

試験計画 ICH 4.1.2 に準拠：適
動物種・系統：SD ラット
試験開始週齢：約 13 週齢
初回投与年月日：20 年 月 日
特記事項：なし
無毒性量：母動物の一般毒性；5 mg/m²
母動物の生殖能；75 mg/m²
出生児；25 mg/m²

投与期間：妊娠 8 日及び 21 日から各 5 日間
交尾成立日：妊娠 0 日
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
同腹児の調整：4 匹／性／腹（生後 4 日）

試験番号：T024 *
CTD における記載箇所：4.2.3.5.3.1
GLP 適合：適

投与量 (mg/m ²)		0（溶媒）	5	25	75
F ₀ 雌					
妊娠動物数		24	24	25	25
死亡数		0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—
剖検		—	—	—	—
体重 (%) ^a	妊娠 13 日	320 g	-0.3	-1.3	-5.3
	妊娠 20 日	406 g	0.2	-0.7	-8.6
	授乳 1 日	305 g	-0.3	0.3	-5.9
	授乳 5 日	322 g	-0.6	-0.3	-5.6
	授乳 14 日	353 g	-1.7	0.6	-4.2
	授乳 21 日	339 g	-0.9	0.3	-0.9
体重増加量 (g)	妊娠 8-13 日	22	20	17*	7*
	妊娠 13-20 日	86	88	87	68*
摂餌量 (%) ^a	妊娠 8-13 日	24 g	0.0	-8.3	-16.7*
	授乳 1-5 日	37 g	-5.4	0.0	-27.0*
	授乳 5-14 日	53 g	0.0	1.9	-20.8*
	授乳 14-21 日	69 g	-1.4	-2.9	-29.0*
妊娠期間（日数）		21.8	21.9	21.9	22.2
分娩状態		—	—	—	—

—：特記すべき所見なし。*：p ≤ 0.05 (Dunnett's test).
統計解析：Dunnett's test, 又は Dunn'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

2.6.7.14 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

題名：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 (2 of 3)

試験番号：T024 *

投与量 (mg/m ²)			0 (溶媒)	5	25	75
F ₁ 出生児						
観察母動物数			24	24	25	25
着床痕数 (一腹平均)			15.8	15.4	16.4	15.9
産児数 (一腹平均)			14.8	14.8	15.1	13.8
生後 0 日生児数 (一腹平均)			14.6	14.5	14.8	10.6*
死亡児出産母動物数			5	4	5	18
全児死亡母動物数			0	0	0	1
死亡児数			8	13	10	106
生存率 (%)	生後 0 日		98.6	97.6	98.5	75.2
	生後 0-1 日		99.7	98.2	98.9	88.2 ⁺
	生後 1-4 日		99.5	98.7	99.5	88.3 ⁺
	生後 0-4 日		97.8	94.8	96.9	59.4
	生後 4-21 日		99.0	99.5	100.0	93.4
体重 (g)	生後 1 日	雄	7.1	7.0	7.0	5.2*
		雌	6.8	6.6	6.6	4.9*
体重増加量 (g)	生後 1-4 日	雄	2.6	2.7	2.4	1.8*
		雌	2.4	2.6	2.4	1.8*
	生後 4-14 日	雄	20.6	21.7	22.4	14.4*
		雌	19.8	21.5	21.4	15.3*
	生後 14-21 日	雄	19.5	19.7	19.6	10.8*
		雌	18.7	18.7	17.9	11.7*
性比 (% 雄)			50.2	46.9	46.1	54.9
一般状態						
(検査胎児数)			(349)	(341)	(367)	(236)
回転肢			0	1	0	45
短躯			1	5	2	11
チアノーゼ			0	0	0	7
喘ぎ呼吸			0	0	0	3
努力呼吸			0	0	0	3

* : $p \leq 0.05$ (Dunnnett's test). + : $p \leq 0.05$ (Dunn's test).

*新薬承認情報提供時に置き換えた

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

題名：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 (3 of 3)

試験番号：T024 *

投与量 (mg/m ²)		0 (溶媒)	5	25	75
正向反射	生後 5 日獲得率 (%)	78	86	85	67
切歯萌出	生後 9 日獲得率 (%)	90	93	92	84
	生後 10 日獲得率 (%)	99	98	99	90
剖検					
	生後 4 及び 21 日検査胎児数 (死亡数)	345 (8)	336 (13)	365 (10)	203 (106)
	水頭	0	0	0	9
	脳小型	0	0	0	6
	横隔膜ヘルニア	0	0	0	4 (8)
	回転後肢	0	1	0	20 (1)
	足根骨弯曲	0	0	0 (1)	0 (5)
	尿管拡張	0	0	1	7 (2)
	腎乳頭未発達	0	0	1	0 (1)
	腎盂拡張	3	1	5	14

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.1 その他の毒性試験

題名：モルモット皮膚感作性試験

被験物質： Temozolomide

動物種・系統：Hartley モルモット
週齢：若齢成熟
特記事項：なし
皮膚感作性：なし

感作方法：6 時間閉鎖貼付／回／週（3 回）
溶媒：鉱油

惹起時期：最終感作後 14 日目
惹起方法：5 時間閉鎖貼付
溶媒：鉱油

試験番号：T028 ＊
CTD における記載箇所：4.2.3.7.7.1
GLP 適合：適
初回感作年月：19■■年■■月

被験物質		陰性対照		テモゾロミド								DNCB								
動物数		20		20								4								
感作・惹起処理 (感作・惹起量)		感作せず	テモゾロミド (0.4 g) 惹起	感作 (0.4 g)						惹起 (0.4 g)		感作 (0.3% , 0.4 mL)						惹起 (0.1% 0.4 mL)		
				1 回目		2 回目		3 回目				1 回目		2 回目		3 回目				
感作・惹起後の検査時間 (時間)		検査せず	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48	24	48
発生例数	異常なし		20	20	15	20	13	16	15	20	17	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	ごく軽度の紅斑		0	0	5	0	7	4	5	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	軽度の紅斑		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0
	中等度の紅斑		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	1	1	1
	高度の紅斑		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	3	3	3

DNCB：2,4-dinitrochlorobenzene.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2A その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物のラット 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
試験開始週齢：約 8 週齢
初回投与年月日：20 年 月 日
特記事項：不純物を添加したテモゾロミドで検討
無毒性量：< 25 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
不純物・含量：不純物 A * 0.54%
不純物 B * 0.69%

試験番号：T025 *
CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.1
GLP 適合：適

被験物質		溶媒		不純物添加テモゾロミド						テモゾロミド	
投与量 (mg/m ²)		0		25		100		200		200	
TK											
動物数		<u>M:0</u>	<u>F:0</u>	<u>M:3</u>	<u>F:3</u>	<u>M:3</u>	<u>F:3</u>	<u>M:3</u>	<u>F:3</u>	<u>M:3</u>	<u>F:3</u>
C _{1hr} (μg/mL)	1 日目			2.16	2.96	10.2	10.3	20.6	21.3	21.9	20.3
	5 日目			2.13	2.99	11.2	10.8	19.5	19.5	24.2	20.5
動物数 ^a		<u>M:20</u>	<u>F:20</u>	<u>M:20</u>	<u>F:20</u>	<u>M:20</u>	<u>F:20</u>	<u>M:20</u>	<u>F:20</u>	<u>M:20</u>	<u>F:20</u>
死亡・切迫屠殺数	投与期間	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20
	休薬期間	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1 ^b /10	0/10	0/10
体重 (%) ^c	7 日目	317.1 g	214.9 g	-2.2↓	-3.3↓	-7.4↓	-5.1↓	-11.2↓	-10.3↓	-12.4↓	-9.9↓
体重増加量 (g)	投与前日 -7 日目	44.0	25.9	37.1↓	17.2↓	23.4↓	16.3↓	9.4↓	8.2↓	7.3↓	5.4↓
	7-14 日目	43.8	18.6	44.4	19.3	48.6	20.6	46.7	22.3	45.3	26.1
摂餌量 (%) ^c	1-5 日目	26 g	20 g	-11.5↓	-10.0↓	-19.2↓	-20.0↓	-19.2↓	-30.0↓	-23.1↓	-20.0↓
	8-15 日目	30 g	22 g	0.0	0.0	-3.3	0.0	-3.3	-4.5	-6.7	-9.1
	22-28 日目	28 g	22 g	0.0	-4.5	-3.6	0.0	-7.1	-9.1	-3.6	-4.5
一般状態											
抜毛		7	5	7	6	10	8	10	10	10	10
被毛の汚れ（赤色，鼻口部）		3	6	9	8	12	9	10	14	9	11
脱毛		11	7	11	8	11	12	13	13	13	11
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査											
網赤血球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	374.18	289.44	340.51↓	216.65↓	114.92↓	67.59↓	17.35↓	9.86↓	28.56↓	12.64↓
	28 日目	225.74	155.04	198.26	162.80	205.56	189.47	223.26	205.99	241.48	195.73
白血球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	10.663	8.725	9.051↓	7.145↓	7.430↓	6.618↓	5.701↓	3.747↓	5.564↓	4.925↓
	28 日目	12.920	8.503	10.186	7.971	10.069	7.833	8.073↓	6.339↓	8.765↓	6.303↓

—：特記すべき所見なし。↓：減少（体重，体重増加量，摂餌量及び血液学的検査の矢印は対照群との比較による変化）。

a: 投与期間終了後（6 日目）に各群雌雄各 10 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: 採血後の（被験物質に関連しない）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

2.6.7.17.2A その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物のラット1 クール経口投与毒性試験 (2 of 4)

試験番号：T025 *

被験物質		溶媒		不純物添加テモゾロミド						テモゾロミド	
投与量 (mg/m ²)		0		25		100		200		200	
好中球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	1.270	0.938	1.032↓	0.578↓	0.462↓	0.434↓	0.420↓	0.479↓	0.398↓	0.422↓
	28 日目	1.471	0.899	1.348	0.580	1.144	0.710	1.101	0.727	1.464	0.744
リンパ球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	9.010	7.470	7.691↓	6.263↓	6.702↓	5.944↓	5.088↓	3.122↓	4.948↓	4.286↓
	28 日目	10.922	7.173	8.383	7.069	8.409	6.781	6.624↓	5.335↓	6.900↓	5.244↓
単球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	0.183	0.126	0.170↓	0.112↓	0.145↓	0.111↓	0.106↓	0.072↓	0.119↓	0.120↓
	28 日目	0.221	0.155	0.190	0.112	0.240	0.128	0.186	0.129	0.202	0.132
好酸球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	0.073	0.095	0.073	0.120	0.039↓	0.051↓	0.028↓	0.042↓	0.026↓	0.055↓
	28 日目	0.107	0.158	0.126	0.091	0.124	0.102	0.067	0.071	0.093	0.094
好塩基球数 (×10 ³ /μL)	5 日目	0.033	0.033	0.027↓	0.025↓	0.020↓	0.021↓	0.017↓	0.008↓	0.017↓	0.015↓
	28 日目	0.063	0.046	0.048	0.041	0.050	0.039	0.033↓	0.029↓	0.040↓	0.032↓
血液生化学的検査											
ALT (U/L)	5 日目	51.0	47.1	45.3↓	42.6↓	42.2↓	35.2↓	34.3↓	30.5↓	38.9↓	27.5↓
	28 日目	35.0	39.7	37.2	38.5	37.1	46.6	42.0	35.9	40.3	39.8
ALP (U/L)	5 日目	354.0	232.1	311.9	240.3	315.3	227.2	258.1↓	195.6↓	281.1↓	199.1↓
	28 日目	169.9	131.6	181.1	130.8	191.8	144.7	193.2	136.3	178.9	168.3
尿検査		—		—		—		—		—	
器官重量 (%) ^a (中間屠殺)											
脾臓： 絶対 体重比		0.5982 g	0.5008 g	-5	-10	-7	-14	-20↓	-27↓	-21↓	-28↓
		0.22581%	0.27523%	-3	-9	-1	-9	-11↓	-20↓	-14↓	-22↓
胸腺： 絶対 体重比		0.45739 g	0.44864 g	-21↓	-26↓	-72↓	-70↓	-71↓	-78↓	-74↓	-75↓
		0.17304%	0.24513%	-20↓	-25↓	-70↓	-68↓	-68↓	-75↓	-72↓	-72↓
(最終屠殺)											
胸腺： 絶対 体重比		0.36148 g	0.36420 g	10	6	15↑	11↑	9	12↑	15↑	17↑
		0.09400%	0.15671%	11	8	21↑	14↑	21	21↑	27↑	21↑
精巣： 絶対 体重比		3.3039 g		-2		-11		-16↓		-21↓	
		0.86303%		-2		-7		-7		-13↓	

—：特記すべき所見なし。↓：減少又は低下。↑：増加又は上昇（血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量の矢印は対照群との比較による変化）。

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

2.6.7.17.2A その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物のラット1クール経口投与毒性試験 (3 of 4)

試験番号：T025 *

被験物質			溶媒		不純物添加テモゾロミド				テモゾロミド	
投与量 (mg/m ²)			0		25		100		200	
剖検 (検査数)										
	中間屠殺		10	10	10	10	10	10	10	10
	最終屠殺		10	10	10	10	10	10	10	10
胸腺 小	中間屠殺		—	0	—	0	—	0	—	0
	最終屠殺		—	0	—	0	—	0	—	0
精巣 小	中間屠殺		0		0		0		0	
	最終屠殺		0		0		0		0	2
病理組織学的検査 (検査数)										
	中間屠殺		10	10	10	10	10	10	10	10
	最終屠殺		10	10	10	10	10	10	10	10
骨髓 顆粒系細胞減少	中間屠殺	ごく軽度	0	0	0	0	2	6	2	0
		軽度	0	0	0	0	0	1	7	7
		中等度	0	0	0	0	0	0	1	3
	最終屠殺	ごく軽度	0	0	--	--	--	--	0	0
		軽度	0	0	--	--	--	--	0	0
		中等度	0	0	--	--	--	--	0	0
	中間屠殺	ごく軽度	0	0	2	6	4	4	0	0
		軽度	0	0	0	0	6	5	8	1
		中等度	0	0	0	0	0	1	2	9
	最終屠殺	ごく軽度	0	0	--	--	--	--	0	0
		軽度	0	0	--	--	--	--	0	0
		中等度	0	0	--	--	--	--	0	0
胸腺 皮質萎縮	中間屠殺	ごく軽度	0	0	3	6	0	0	0	0
		軽度	0	0	7	3	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	10	10	10	9
	最終屠殺	ごく軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
		軽度	0	0	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓 リンパ球減少	中間屠殺	ごく軽度	0	0	6	3	6	8	9	4
		軽度	0	0	1	1	3	0	0	2
		中等度	0	0	0	0	2	0	1	2
	最終屠殺	ごく軽度	0	0	0	0	2	0	1	2
		軽度	0	0	0	0	2	0	1	2
		中等度	0	0	0	0	2	0	1	2

—：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

2.6.7.17.2A その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物のラット1クール経口投与毒性試験 (4 of 4)

試験番号：T025 *

被験物質				溶媒		不純物添加テモゾロミド				テモゾロミド		
投与量 (mg/m ²)				0		25		100		200		
病理組織学的検査（検査数）												
中間屠殺				10	10	10	10	10	10	10	10	
最終屠殺				10	10	10	10	10	10	10	10	
小腸												
陰窩上皮単細胞壊死	中間屠殺	ごく軽度 軽度	0	0	0	0	3	3	9	7	6	6
			0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
			0	0	--	--	--	--	0	0	0	0
大腸												
陰窩上皮単細胞壊死	中間屠殺	ごく軽度 軽度	0	0	0	0	6	7	5	7	7	4
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			0	0	--	--	--	--	0	0	0	0
精巣												
精子変性	中間屠殺	ごく軽度 軽度	0		0 ^a		--		0		0	
			0		0		8		7		8	
			0		0		1		3		2	

--：検査せず。
a: n=1.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2B その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 (1 of 4)

被験物質：Temozolomide

試験の種類：復帰突然変異試験

菌株：*S. typhimurium* 及び *E. coli*

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導した ラット肝 S9, 10%

溶媒：Dimethylformamide

処理：プレート法で 52 時間

細胞毒性：background lawn 生育抑制及び復帰突然変異コロニー数の減少

遺伝毒性：あり

独立して実施した試験数：2

プレート数：3

不純物・含量：不純物 A * 0.54%
不純物 B * 0.69%

試験番号：T026 *

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.2

GLP 適合：適

初回処理年月：20 年 月

代謝活性化	被験物質	試験 1						
		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2 _{uvrA}
代謝活性化 なし	溶媒	0	11	113	6	101 ^a	288	16
	不純物添加テモゾロミド	19.7	19	279	7	103	334	23
		39.3	17	326	9	110 ^a	371	21
		78.5	11	411	8	118	396	43
		157	18	547	5	127	574	64
		313	19	591	10	123	862	119
		625	24	849	12	169	1108	239
		1250	21	1293	20	211	1658	525
		2500	37	1672	147	313	1850	1097
	テモゾロミド	19.7	10	266	10	92	341	14
		39.3	10	212	8	96	302	20
		78.5	14	281	11	86	290	33
		157	19	471	7	115	405	52
		313	14	582	15	125	490	112
		625	19	807	10	128	606	303
		1250	20	830	26	179	947	303
		2500	30	827	38	234	1578	1337
	陽性対照	Sodium azide	2.0	975	--	--	1185	--
		ICR-191	2.0	--	3324	--	--	--
		2-Nitrofluorene	1.0	--	--	259	--	--
		Mitomycin C	1.0	--	--	--	2100	--
		4-Nitroquinoline-N-oxide	1.0	--	--	--	--	500

--：検査せず。ICR-191：6-chloro-9-[3-(2-chloroethylamino)-propylamino]-2-methoxyacridine.

a: n=2.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2B その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 (2 of 4)

試験番号：T026 *

代謝活性化	被験物質	試験 1						
		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2 _{uvrA}
代謝活性化 あり	溶媒	0	14	209	17	105	408	24
	不純物添加テモゾロミド	19.7	14	340	9 ^a	108	477	32
		39.3	13	417	15	100	558	35
		78.5	11	415	10	117	605 ^a	43
		157	14	410	10	133	689	66
		313	14	450	11	159	683	101
		625	16	498	12	164	842	194
		1250	24	677	20	246	1093	395
		2500	47	1915	130	606	1433	842
	テモゾロミド	19.7	15	309	18	117	491	25
		39.3	17	369	21	122	480	19
		78.5	17	410	17	105	478	29
		157	19	432	16	128	559	57
		313	16	470	25	147	639	110
		625	22	731	19	174	776	235
		1250	20	1016	35	238	1009	575
		2500	39	1319	40	374	1545	1092
	陽性対照 Benzo [α] pyrene 2-Aminoanthracene	2.5	--	--	334	--	--	--
		2.5	128	1172	--	885	--	--
		15.0	--	--	--	--	3611	--
		25.0	--	--	--	--	--	636

--：検査せず.

a: n= 2.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2B その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 (3 of 4)

試験番号：T026 *

代謝活性化	被験物質	試験 2						
		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2 ^{uvrA}
代謝活性化 なし	溶媒	0	11 ^a	132	13	94	292	18
	不純物添加テモゾロミド	78.5	16	293	16	104	441	22
		157	16	377	13	153	449	50
		313	18	309	18	128	784	92
		625	20	580	24	206	614	277
		938	30	1275	20	196	643	399
		1250	22	1155	20	246	792	558
		1875	23	1601	26	116r	1210	986
		2500	24r	591	15r	138r	1576	276r
	テモゾロミド	78.5	16	280	14	113	327	21
		157	13	291	14	119	386	35
		313	16	409	17	149	435	78
		625	23	577	17	163	657	156
		938	27	893	17	237	772	344
		1250	32	900	20	264	799	500
		1875	42	1108	21	289	895	699
		2500	30	1633	44	459	1590	1085
	陽性対照							
		Sodium azide	2.0	829	--	--	1262	--
		ICR-191	2.0	--	3127	--	--	--
		2-Nitrofluorene	1.0	--	--	305	--	--
		Mitomycin C	1.0	--	--	--	2138	--
		4-Nitroquinoline-N-oxide	1.0	--	--	--	--	219

r : background lawn の生育抑制, -- : 検査せず, ICR-191 : 6-chloro-9-[3-(2-chloroethylamino)-propylamino]-2-methoxyacridine.
a: n= 2.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2B その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物の細菌を用いる復帰突然変異試験 (4 of 4)

試験番号：T026 *

代謝活性化	被験物質	試験 2						
		用量 (µg/plate)	復帰変異コロニー数					
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	TA102	WP2 ^{uvrA}
代謝活性化 あり	溶媒	0	14	222	14	104	376	15
	不純物添加テモゾロミド	78.5	16	536	11	134	523	32
		157	12	568	11	147	573	61
		313	13	774	18	197	728	89
		625	15	998	15	225	779	195
		938	20	981	19	278	801	322
		1250	25	1157	24	292	1020	422
		1875	31	1196	21	375	1292	895
		2500	42	1668	75	455	2198	1457
	テモゾロミド	78.5	14	404	35	149	526	24
		157	14	368	22	129	577	40
		313	13	372	27	156	541	64
		625	14	469	36	187	687	126
		938	20	644	37	231	896	214
		1250	16	591	32	264	932	268
		1875	18	797	40	307	1197	501
		2500	86	2001	49	549	1833	1246
	陽性対照 Benzo [α] pyrene 2-Aminoanthracene	2.5	--	--	520	--	--	--
		2.5	185	1190	--	1165	--	--
		15.0	--	--	--	--	2246	--
		25.0	--	--	--	--	--	117

--：検査せず。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2C その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (1 of 2)

被験物質：Temozolomide

試験の種類：染色体異常試験

独立して実施した試験数：2

試験番号：T027 *

細胞：ヒト末梢血リンパ球

プレート数：2

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6.3

代謝活性化系：Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9, 1.5%

GLP 適合：適

溶媒：精製水

不純物・含量：不純物 A * 0.54%

初回処理年月：20 年 月

処理：表中記載

不純物 B * 0.69%

細胞毒性：分裂指数の低下

遺伝毒性：あり

試験 1								
代謝活性化	処理時間 (時間)	標本作製時期 (処理開始か らの時間)	被験物質	用量 (μg/mL)	分裂指数の 低下率 (%) ^a	観察細胞数	染色体異常細胞の出現頻度 (%, 平均)	
							ギャップを除く	ギャップを含む
代謝活性化 なし	4	22	無処理	0	-	200	0.0	0.5
			溶媒	0	0	200	0.0	0.0
			不純物添加テモゾ ロミド	62.5	0	200	0.5	3.0
				125	0	175	8.6**	10.3
				250	39	100	34.0**	38.0
				500 ^b	94	--	--	--
			テモゾロミド	31.3	0	200	0.5	0.5
				62.5	8	200	0.5	1.0
				125	42	200	5.0**	7.0
				250	58	100	33.0**	39.0
				500 ^b	81	--	--	--
			Mitomycin C	1	22	100	38.0**	40.0
代謝活性化 あり	4	22	無処理	0	-	200	0.0	0.5
			溶媒	0	0	200	0.0	0.5
			不純物添加テモゾ ロミド	62.5	0	200	0.5	2.5
				125	0	200	7.0**	9.0
				250	33	125	21.6**	26.4
				500 ^b	92	--	--	--
			テモゾロミド	125	4	200	2.0	4.0
				250	35	100	30.0**	34.0
				500	50	100	33.0**	38.0
			Cyclophosphamide	25	75	150	24.7**	30.7

統計解析：Fisher's Exact test (ギャップを除く出現頻度を検定). ** : p<0.01. -- : 検査せず.

a: 無処理対照群と比較した分裂指数 (分裂中期細胞数/鏡頭細胞数×100) の低下率.

b: 分裂指数が 60% 以上低下した用量については検査せず.

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.2C その他の毒性試験
不純物の毒性試験

題名：不純物のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 (2 of 2)

試験番号：T027 *

試験 2								
代謝活性化	処理時間 (時間)	標本作製時期 (処理開始からの時間)	被験物質	用量 (µg/mL)	分裂指数の 低下率 (%) ^a	観察細胞数	染色体異常細胞の出現頻度 (%, 平均)	
							ギャップを除く	ギャップを含む
代謝活性化 なし	19	22	無処理	0	-	200	1.0	1.0
			溶媒	0	0	200	1.0	3.0
			不純物添加テモゾ ロミド	15.6	12	200	1.0	3.0
				31.3	8	200	0.5	2.5
				62.5	33	200	3.5	4.5
				125	59	150	21.3**	25.3
				250 ^b	71	--	--	--
				500 ^b	92	--	--	--
			テモゾロミド	30.5	--	200	0.0	1.5
				60.9	4	200	5.0**	5.5
				122	47	125	26.4**	30.4
				244	57	100	39.0**	40.0
				487 ^b	80	--	--	--
			Mitomycin C	0.3	47	100	39.0**	47.0
代謝活性化 あり	4	22	無処理	0	-	200	0.0	2.5
			溶媒	0	0	200	1.0	5.0
			不純物添加テモゾ ロミド	31.3	--	200	0.5	2.5
				62.5	--	200	0.5	1.0
				125	0	200	5.5	12.5
				250	43	100	28.0**	41.0
				500 ^b	75	--	--	--
			テモゾロミド	30.5	0	200	0.0	3.5
				60.9	21	200	0.5	4.5
				122	18	200	3.5	11.0
				244	32	100	28.0**	47.0
				487 ^b	82	--	--	--
			Cyclophosphamide	25	71	100	28.0**	39.0

統計解析：Fisher's Exact test（ギャップを除く出現頻度を検定）。**：p<0.01。--：検査せず。

a: 無処理対照群と比較した分裂指数（分裂中期細胞数／鏡頭細胞数×100）の低下率。

b: 分裂指数が 60% 以上低下した用量については検査せず。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.3 その他の試験

重要な試験以外の試験

被験物質：Temozolomide

試験の種類	動物種・系統	投与方法 (溶媒)	動物数 ／群	投与量		投与期間	観察期間	主な結果	試験番号
				(mg/kg)	(mg/m ²)				
単回投与 毒性試験	MF1 マウス	静脈内投与 (20% DMSO・ 生理食塩液)	雄 10	0 140	0 515	単回	28 日間	特記すべき所見なし	T029 *
		腹腔内投与 (20% DMSO・ 生理食塩液)	雄 10	0 8.75 17.5 35 70 140	0 32 64 128 357 515	単回	14 及び 28 日間	死亡：1 例 (8.75 mg/kg) 血液検査：赤血球系・白血球系パラメータ↓、血小板数↓ 病理検査：小腸・精巣・脾臓の壊死、リンパ節・胸腺のリンパ球壊死	T030 *
反復投与 毒性試験	MF1 マウス	腹腔内投与 (20% DMSO・ 生理食塩液)	雄 10	0 14 35 70 140	0 51 128 257 515	5 日投与を 4 回 (休薬 2 日間)	53 日間	死亡：2 例 (70 mg/kg), 10 例 (140 mg/kg) 症状：嗜眠, 立毛, 円背位, 体重増加抑制・体重減少 血液検査：赤血球系・白血球系パラメータ↓、血小板数↓ 病理検査：胸腺のリンパ球壊死、リンパ節のリンパ球壊死 / 減少, 小腸の陰窩上皮壊死・粘膜固有層壊死, 脾臓の壊死・萎縮・髓外造血消失, 精巣の精祖細胞 / 生殖細胞の減少 / 壊死・間質細胞の増加・多核細胞, 胃の角化亢進・嚢胞, 肺のマクロファージ浸潤・II 型肺胞上皮過形成・線維化, 骨髓の無形成・うっ血	T031 *
	Wistar ラット	腹腔内投与 (20% DMSO・ 生理食塩液)	雄 10	0 7	0 49	5 日投与を 4 回 (休薬 2 日間)	53 日間	症状：体重増加抑制 血液検査：赤血球系パラメータ↓ 病理検査：精巣の生殖細胞減少・多核細胞	T032 *

↓：減少又は低下

* 新薬承認情報提供時に置き換えた