目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験の一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表 12
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧 14
2.6.7.4 被験物質（バッチ毎）一覧 17
2.6.7.5 単回投与毒性試験 20
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 23
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 28
2.6.7.7.A CD-1 マウスを用いたアセナピンの 13 週間反復皮下投与用量設定試験 28
2.6.7.7.B Wistar ラットを用いたアセナピンの 13 週間反復経口投与毒性試験 31
2.6.7.7.C Wistar ラットを用いたアセナピンの 52 週間反復経口投与毒性試験 34
2.6.7.7.D Wistar ラットを用いたアセナピンの 13 週間反復皮下投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 37
2.6.7.7.E SD ラットを用いたアセナピンの 13 週間反復皮下投与用量設定試験 40
2.6.7.7.F Wistar ラットを用いたアセナピンの 2 週間反復静脈内投与毒性試験 43
2.6.7.7.G ビーグル犬を用いたアセナピンの反復経口投与用量漸増試験、並びに 4 週間反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 45
2.6.7.7.H ビーグル犬を用いたアセナピンの 13 週間反復経口投与毒性試験 48
2.6.7.7.I ビーグル犬を用いたアセナピンの 52 週間反復経口投与毒性試験 51
2.6.7.7.J ビーグル犬を用いたアセナピンの 1、2、4、13 及び 52 週間反復経口投与毒性試験における肝臓の病理組織学的変化の検討 54
2.6.7.7.K ビーグル犬を用いたアセナピンの 2 週間反復静脈内投与毒性試験 58
2.6.7.7.L ビーグル犬を用いたアセナピンの 13 週間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 60
2.6.7.7.M ビーグル犬を用いたアセナピンの 39 週間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験 63
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 65
2.6.7.8.A *Salmonella typhimurium* を用いたアセナピンの復帰突然変異試験（Ames 試験） 65
2.6.7.8.B *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いたアセナピンの復帰突然変異試験（Ames 試験） 66
2.6.7.8.C *Escherichia coli* を用いたアセナピンの復帰突然変異試験（Ames 試験） 67
2.6.7.8.D マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK+/-を用いたアセナピンの遺伝子突然変異試験 68
2.6.7.8.E ウサギリンパ球を用いたアセナピンの in vitro 姉妹染色分体交換試験 69
2.6.7.8.F ヒト末梢血リンパ球を用いたアセナピンの in vitro 染色体異常試験 70
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 71
2.6.7.9.A ラットを用いたアセナピンの in vivo 骨髄小核試験 71
2.6.7.10 がん原性試験 73
2.6.7.10.A CD-1 マウスを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験 73
2.6.7.10.B CD-1 マウスを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験－病理組織学的検査の追加実施－ 76
2.6.7.10.C SD ラットを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験 78
2.6.7.10.D SD ラットを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験－病理組織学的検査の追加実施－ 82
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 84

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..... 86
2.6.7.12.A ラットを用いたアセナピンの 1 日 2 回経口投与における受胎能及び胎児検査を含む 2 世代試験..... 86
2.6.7.12.B ラットを用いたアセナピンの 1 日 2 回経口投与における胎児検査を含む 2 世代試験 89
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験..... 92
2.6.7.13.A Sprague Dawley ラットを用いたアセナピンの静脈内投与における胚･胎児発生への影響に関する試験..... 92
2.6.7.13.B ウサギを用いたアセナピンの 1 日 2 回経口投与における胚・胎児毒性試験 94
2.6.7.13.C ウサギを用いたアセナピンの静脈内投与における胚・胎児毒性試験及びトキシコキネティクス試験..... 96
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 98
2.6.7.14.A Sprague Dawley ラットを用いたアセナピンの静脈内投与における出生前及び出生後の発生に関する試験..... 98
2.6.7.14.B Sprague Dawley ラットを用いたアセナピンの出生前及び出生後の発生に関する試験（その 2） 101
2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 103
2.6.7.15.A 幼若ラットを用いたアセナピンの皮下投与における用量設定毒性試験 103
2.6.7.15.B 幼若ラットを用いたアセナピンの 8 週間反復皮下投与毒性試験 104
2.6.7.16 局所刺激性試験 106
2.6.7.17 その他の毒性試験 107
2.6.7.17.A モルモットを用いたアセナピンの経口投与及び皮下投与における抗原性評価試験 107
2.6.7.17.B アセナピンの 3T3 ニュートラルレッド取込み（NRU）光毒性試験 108
2.6.7.17.C ラットを用いたアセナピンの 4 週間反復投与毒性試験におけるプロラクチンレベル及び自発運動量に及ぼす影響－対照薬リスペリドン（[redacted]）との比較評価－..... 109
2.6.7.17.D ラットを用いたアセナピンの 4 週間反復投与毒性試験におけるプロラクチンレベルに及ぼす影響－対照薬リスペリドン（[redacted]）との比較評価－ 111
2.6.7.17.E Wistar ラットを用いた 類縁物質A* の 2 週間反復静脈内投与試験.....113
2.6.7.17.F 類縁物質A* の *Salmonella Typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 116
2.6.7.17.G 類縁物質A* の *Salmonella Typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）その 2 118
2.6.7.17.H 類縁物質A* の *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 121
2.6.7.17.I 類縁物質A* の培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験 123
2.6.7.17.J Wistar ラットを用いた 類縁物質B* の 4 週間反復経口投与毒性試験／ビーグル犬を用いた 類縁物質B* の 4 週間反復経口投与毒性試験..... 125
2.6.7.17.K 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 126
2.6.7.17.L 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 128
2.6.7.17.M 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 129
2.6.7.17.N 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験） 131

2.6.7.17.O 類縁物質B* の CHO 細胞を用いた in vitro 遺伝子（HPRT）突然変異試験..... 135
2.6.7.17.P 類縁物質B* のマウスリンパ腫細胞 L5178Y$^{+/-}$を用いた遺伝子突然変異試験.... 136
2.6.7.17.Q 類縁物質B* のラットを用いた骨髄小核試験 138
2.6.7.17.R 類縁物質B* 及び類縁物質K* のウサギを用いた胚・胎児毒性パイロット試験.... 139
2.6.7.17.S 類縁物質D* の *Salmonella typhimurium* ヒスチジン要求 5 菌株を用いた復帰突然変異試験 140
2.6.7.17.T 類縁物質D* の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 142
2.6.7.17.U 類縁物質D* のコメットアッセイによるラット肝、胃及び十二指腸における DNA 損傷の検出..... 144
2.6.7.17.V 類縁物質D* のラットを用いた骨髄小核試験..... 145
2.6.7.17.W 類縁物質E* の *Salmonella typhimurium* ヒスチジン要求 5 菌株を用いた復帰突然変異試験 147
2.6.7.17.X 類縁物質E* の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験..... 150
2.6.7.17.Y 類縁物質E* のコメットアッセイによるラット肝、胃及び十二指腸における DNA 損傷の検出..... 152
2.6.7.17.Z 類縁物質E* のラットを用いた骨髄小核試験..... 153

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験の一覧表

被験物質：アセナピン

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
単回投与毒性								
	ラット、Wistar	経口	単回、14 日間観察	75 ~ 625	非適	[redacted]	SDGRR 2723	4.2.3.1
	ラット、Sprague-Dawley	経口	単回、14 日間観察	50, 100, 200	適	[redacted]	SDGRR 3005	4.2.3.1
	ラット、Sprague-Dawley	静脈内	単回、14 日間観察	9, 15, 21	適	[redacted]	SDGRR 3006	4.2.3.1
	イヌ、Beagle	経口	単回、14 日間観察	50, 100, 200	適	[redacted]	SDGRR 3002	4.2.3.1
反復投与毒性								
重要な試験以外の試験								
	マウス、NMRI	経口	4 週間	25, 75	非適	[redacted]	SDGRR 2940	4.2.3.2
	マウス、CD-1	皮下	2 週間	0.12, 0.6, 3	非適	[redacted]	SDGRR 7013	4.2.3.2
	マウス、CD-1	皮下	13 週間	0.5, 1, 2	非適	[redacted]	SDGRR 7026	4.2.3.2
	ラット、Wistar	経口	1 又は 2 週間	18.75, 37.5, 75, 150	非適	[redacted]	SDGRR 2724	4.2.3.2
	ラット、Wistar	経口	4 週間	25, 50, 75	非適	[redacted]	SDGRR 2664	4.2.3.2
	ラット、Wistar	皮下	2 週間	0.12, 0.6, 3	非適	[redacted]	SDGRR 7014	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	経口	1 又は 2 週間	40, 80, 160	非適	[redacted]	SDGRR 2502	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	経口	4 週間	20, 40, 80	非適	[redacted]	SDGRR 2663	4.2.3.2

[redacted]：[redacted] Netherlands
[redacted]：[redacted], France
[redacted]：[redacted] Germany（トキシコキネティクスの部分）

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
反復投与毒性（続き）								
重要な試験								
	マウス、CD-1	皮下	13 週間	3, 4, 5/7.5 （高用量は第 6 週に 7.5 mg/kg/日に増量した）	適	[redacted]	NL0017870	4.2.3.2
	ラット、Wistar	経口	13 週間	6.5, 22.5, 75	適	[redacted]	SDGRR 2320	4.2.3.2
	ラット、Wistar	経口、b.i.d.	52 週間	0.6 (0.3 × 2), 3.6 (1.8 × 2), 21.6 (10.8 × 2)	適 非適	[redacted]	SDGRR 3210 SDGRR 2979	4.2.3.2
	ラット、Wistar	皮下	13 週間	0.5, 1, 2	適	[redacted]	SDGRR 7025	4.2.3.2
	ラット、Sprague-Dawley	皮下	13 週間	3, 4, 5	適	[redacted]	NL0017877	4.2.3.2
	ラット、Wistar	静脈内	2 週間	0.1, 0.5, 3	適	[redacted]	SDGRR 2798	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	経口、b.i.d.、漸増投与	2 ~ 5 日間/用量	7.2 (3.6 × 2), 10.8 (5.4 × 2), 14.4 (7.2 × 2), 21.6 (10.8 × 2)	適	[redacted]	NL0001154	4.2.3.2
		経口、b.i.d.	4 週間	21.6 (10.8 × 2)				
	イヌ、Beagle	経口	13 週間	1.25, 7.5, 20	適	[redacted]	SDGRR 2285	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	経口、b.i.d.	52 週間	0.2 (0.1 × 2), 1.2 (0.6 × 2), 7.2 (3.6 × 2)	適	[redacted]	SDGRR 3209	4.2.3.2
					非適	[redacted]	SDGRR 3034[a]	4.2.3.2
					適	[redacted]	SDGRR 3290[b]	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	静脈内	2 週間	0.1, 0.5, 3	適	[redacted]	SDGRR 2799	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	静脈内	13 週間	0.1, 0.5, 2.5	適	[redacted]	SDGRR 4417	4.2.3.2
	イヌ、Beagle	静脈内	39 週間	0.1, 0.4, 1.6	適	[redacted]	NL0012511	4.2.3.2

[a]：トキシコキネティクスの報告書、 [b]：肝臓の追加病理組織学的検査の報告書

b.i.d.：1 日 2 回投与

[redacted]：[redacted] the Netherlands、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted], France、[redacted]：[redacted]、[redacted]：[redacted]

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
遺伝毒性								
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	8 ~ 1000 µg/plate	適	[redacted]	SDGRR 2283	4.2.3.3.1
	Salmonella typhimurium	in vitro	-	8 ~ 2500 µg/plate	適	[redacted]	SDGRR 5097	4.2.3.3.1
	Escherichia coli	in vitro	-	46.9 ~ 1500 µg/plate	適	[redacted], I [b]	SDGRR 2963	4.2.3.3.1
哺乳類細胞遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y $TK^{+/-}$	in vitro	-	3.125 ~ 100 µg/mL	適	[redacted], UK	SDGRR 4361	4.2.3.3.1
姉妹分体交換試験	ウサギ末梢血リンパ球	in vitro	-	12.5 ~ 100 µg/mL	適	[redacted]	SDGRR 2317	4.2.3.3.1
染色体異常試験	ヒトリンパ球	in vitro	-	-S9 mix： 46 ~ 64 µg/mL（20 時間処理） 46 µg/mL（44 時間処理） +S9 mix： 75 ~ 125 µg/mL （3 時間処理 + 17 時間回復） 125 µg/mL （3 時間処理 + 41 時間回復）	適	[redacted], UK	SDGRR 4413	4.2.3.3.1
小核試験	ラット、Wistar	経口	4 週間	25, 50, 75	適	[redacted]	SDGRR 2323	4.2.3.3.2

[a]：指定の無い場合
[b]：[redacted], Italy
-：該当なし
[redacted]：[redacted] the Netherlands

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
がん原性								
	マウス、CD-1	皮下	雄：88 週間 雌：97 週間	雄：0.5, 1.5, 5/4 雌：0.5, 1.5, 7.5/5 （高用量は第 25 週に減量）	適	[redacted], UK	NL0050405 INT00090305	4.2.3.4.1
	ラット、Sprague-Dawley	皮下	雄：105 週間 雌：100 週間	0.3, 1.2, 3/5 （高用量は第 6 週に増量）	適	[redacted], UK	INT00039803 INT00090308	4.2.3.4.1
生殖発生毒性試験								
重要な試験以外の試験								
出生前及び出生後の発生に関するパイロット試験	ラット、Sprague-Dawley	静脈内	妊娠 6 日~分娩日	0.3, 3	非適	[redacted]	NL0012545	4.2.3.5.3
出生前及び出生後の発生に関するパイロット試験	ラット、Sprague-Dawley	静脈内	妊娠 6 日~分娩日	0.5, 1, 2 AE	非適	[redacted]	NL0048584	4.2.3.5.3
受胎能パイロット試験	ラット、Sprague-Dawley	経口	雄：交配 2 週間前~交配期間 雌：交配 1 週間前~交配期間~妊娠 6 日	30	非適	[redacted]	SDGRR 2315	4.2.3.5.1
胚・胎児毒性パイロット試験	ラット、Sprague-Dawley	経口	妊娠 6 ~ 17 日	30	非適	[redacted]	SDGRR 2316	4.2.3.5.2
胚・胎児毒性パイロット試験（交叉哺育を含む）	ラット、Sprague-Dawley	経口、b.i.d.	妊娠 17 日~授乳 14 日 [a]	30 (15 × 2)	非適	[redacted]	SDGRR 4299	4.2.3.5.3
胚・胎児毒性パイロット試験	ウサギ、Dutch	経口	妊娠 6 ~ 18 日	30	非適	[redacted]	SDGRR 2328	4.2.3.5.2

AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）

[a] アセナピン投与群と溶媒対照群で交叉哺育を実施

b.i.d.：1 日 2 回投与

[redacted]：[redacted] the Netherlands

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
生殖発生毒性試験（続き）								
重要な試験								
受胎能（催奇形性及び F1 生殖能含む）	ラット、Wistar HAN	経口、b.i.d.	雄：交配 60 日前~交配期間 雌：交配 14 日前~交配・妊娠・授乳期間	1 (0.5 × 2), 5 (2.5 × 2), 30 (15 × 2)	適	[redacted]	SDGRR 3115	4.2.3.5.1
胚・胎児毒性（催奇形性及び F1 生殖能含む）	ラット、Wistar HAN	経口、b.i.d.	妊娠 7 ~ 17 日	1 (0.5 × 2), 5 (2.5 × 2), 30 (15 × 2)	適	[redacted]	SDGRR 2961	4.2.3.5.2
催奇形性	ラット、Sprague-Dawley	静脈内	妊娠 6 ~ 17 日	0.3, 0.9, 1.5 AE	適	[redacted]	INT00002826	4.2.3.5.2
胚・胎児の発生	ウサギ、Chinchilla	経口、b.i.d.	妊娠 6 ~ 18 日	1 (0.5 × 2), 5 (2.5 × 2), 30 (15 × 2)	適	[redacted]	SDGRR 2914	4.2.3.5.2
胚・胎児の発生	ウサギ、New Zealand White	静脈内	妊娠 6 ~ 18 日	0.025, 0.125, 0.625	適	[redacted]	SDGRR 4428	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生	ラット、Sprague-Dawley	静脈内	妊娠 6 日~分娩後 20 日	0.3, 0.9, 1.5 AE	適	[redacted]	NL0052638	4.2.3.5.3
出生前及び出生後の発生	ラット、Sprague- Dawley	静脈内	妊娠 6 日~分娩後 10 日	1.5 AE	適	[redacted]	INT00000051	4.2.3.5.3
幼若動物（パイロット試験）	ラット、Sprague-Dawley	皮下	1 週間：14 ~ 20 日齢 3 週間：14 ~ 34 日齢	1 週間 : 0.1, 0.3, 0.5, 0.9, 1.5, 2.5 AE 3 週間：0.8, 2.4, 4.0 AE	適	[redacted]	INT00018058	4.2.3.5.4
幼若動物	ラット、Sprague-Dawley	皮下	8 週間：14 ~ 69 日齢	0.4, 1.2, 3.2 AE	適	[redacted]	INT00033485 (tox) INT00020003 (kin)	4.2.3.5.4

AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）
b.i.d.：1 日 2 回投与
[redacted] : [redacted], Switzerland
[redacted] : [redacted], France
[redacted] : [redacted], United Kingdom

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
局所刺激性試験								
	イヌ、Beagle	舌下、b.i.d.	7 日間	約 0.32 AE (1.6 mg × 2/animal/日 AE)	適	[redacted]	SDGRR 4452	4.2.3.6
	イヌ、Beagle	舌下、b.i.d.	7 日間	約 3 AE (15 mg × 2/animal/日 AE)	適	[redacted]	NL0052735	4.2.3.6
その他の毒性試験								
抗原性試験	モルモット、Dunkin-Hartley	皮下、1 回/週	4 週間	0.03 ~ 3	適	[redacted]	SDGRR 3292	4.2.3.7.1
		経口、3 回/週	4 週間	0.03 ~ 3				
3T3 ニュートラルレッド取込み光毒性試験	Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞（クローン 31）	in vitro	1 時間	0.013 ~ 1000 µg AE/mL	適	[redacted]	04230	4.2.3.7.7
プロラクチン放出及び自発運動量の検討	ラット、Sprague-Dawley	皮下	4 週間	アセナピン：2.8 AE	適	[redacted]	INT00040168	4.2.3.7.7
		経口	4 週間	リスペリドン：5.0				
プロラクチン放出の検討	ラット、Sprague-Dawley	皮下	4 週間	アセナピン：2.8 AE	適	[redacted]	INT00060363	4.2.3.7.7
		経口	4 週間	リスペリドン：5.0				
[redacted]の毒性試験								
類縁物質A*								
反復投与毒性試験	ラット、Wistar	静脈内	2 週間	0.2, 1, 5	適	[redacted]	NL0056094	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	8 ~ 1000 µg/plate	非適	[redacted]	79R-01139	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	100 ~ 1000 µg/plate	非適	[redacted]	80R-00172	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium* *Eschericia coli*	in vitro	-	8 ~ 5000 µg/plate	適	[redacted]	NL0005854	4.2.3.7.6
染色体異常試験	ヒトリンパ球	in vitro	-	10 ~ 300 µg/mL	適	[redacted], Netherlands	NL0053577	4.2.3.7.6

AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）
-：該当なし
b.i.d.：1 日 2 回投与
[redacted]：[redacted] the Netherlands
[redacted]：[redacted] France
[redacted]：[redacted], United Kingdom
[redacted]：[redacted], United Kingdom
[redacted]：[redacted] France
[a]：指定の無い場合

*新薬情報提供時に置換えた

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
[redacted]の毒性試験（続き）								
類縁物質B*								
反復投与毒性試験	ラット、Wistar	経口	4 週間	12.5, 25, 50	非適	[redacted]	82R-01801	4.2.3.7.6
反復投与毒性試験	イヌ、Beagle	経口	4 週間	25, 50, 75	非適	[redacted]	83R-00086	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	8 ~ 500 µg/plate	非適	[redacted]	79R-00021	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	8 ~ 1000 µg/plate	非適	[redacted]	79R-01140	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium* *Eschericia coli*	in vitro	-	8 ~ 2500 µg/plate	適	[redacted]	INT0006414	4.2.3.7.6
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium* *Eschericia coli*	in vitro	-	3 ~ 5000 µg/plate	適	[redacted], Netherlands	NL0052683	4.2.3.7.6
哺乳類細胞遺伝子突然変異試験	CHO HGPRT	in vitro	-	25 ~ 70 µg/mL	非適	[redacted]	82R-01562	4.2.3.7.6
哺乳類細胞遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	in vitro	-	10 ~ 130 µg/mL	適	[redacted], Netherlands	NL0053636	4.2.3.7.6
小核試験	ラット、Spague-Dawley	経口	2 日間	雄：1, 10, 100 雌：100	非適	[redacted]	79R-01058	4.2.3.7.6
胚･胎児毒性パイロット試験	ウサギ、Dutch	経口	妊娠 6 ~ 18 日	80	非適	[redacted]	80R-00224	4.2.3.7.6

-：該当なし

[redacted]：[redacted] the Netherlands

[a] ：指定の無い場合

*新薬情報提供時に置換えた

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）[a]	GLP 適用	試験施設	試験番号	CTD 記載箇所
[redacted]の毒性試験								
類縁物質D*								
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	1.6 ~ 5000 µg/plate	適	[redacted], UK	INT00009333	4.2.3.7.6
染色体異常試験比	ヒトリンパ球	in vitro	-	10 ~ 220 µg/plate	適	[redacted], UK	INT00010354	4.2.3.7.6
コメットアッセイ	ラット、Wistar HAN	経口	2 日間	0, 50, 100, 200	適	[redacted], UK	INT00022602	4.2.3.7.6
小核試験	ラット、Wistar HAN	皮下	2 日間	17.5, 35, 70	適	[redacted], UK, [redacted], The Netherlands	INT00012699	4.2.3.7.6
類縁物質E*								
細菌復帰突然変異（Ames）試験	*Salmonella typhimurium*	in vitro	-	1.6 ~ 5000 µg/plate	適	[redacted], UK	INT00009335	4.2.3.7.6
染色体異常試験比	ヒトリンパ球	in vitro	-	50 ~ 190 µg/plate	適	[redacted], UK	INT00010385	4.2.3.7.6
コメットアッセイ	ラット、Wistar HAN	経口	2 日間	50, 100, 250	適	[redacted], UK	INT00022157	4.2.3.7.6
小核試験	ラット、Wistar HAN	皮下	2 日間	25, 50, 100	適	[redacted], UK, [redacted], The Netherlands	INT00021012	4.2.3.7.6

[a] ：指定の無い場合
-：該当なし

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：アセナピン

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
がん原性プレパイロット試験	マウス、CD-1	皮下	2 週間	0.12, 0.6, 3	非適	SDGRR 7013	4.2.3.2
反復投与毒性試験（non-pivotal）	マウス、CD-1	皮下	13 週間	0.5, 1, 2	非適	SDGRR 7026	4.2.3.2
反復投与毒性試験（pivotal）	マウス、CD-1	皮下	13 週間	3, 4, 5/7.5 （高用量は第 6 週に増量）	適	NL0017870	4.2.3.2
がん原性プレパイロット試験	ラット、Wistar	皮下	2 週間	0.12, 0.6, 3	非適	SDGRR 7014	4.2.3.2
反復投与毒性試験（non-pivotal）	ラット、Wistar	皮下	13 週間	0.5, 1, 2	適	SDGRR 7025	4.2.3.2
反復投与毒性試験（non-pivotal）	ラット、/Sprague-Dawley	皮下	13 週間	3, 4, 5	適	NL0017877	4.2.3.2
反復投与毒性試験（pivotal）	ラット、Wistar	経口、b.i.d.	52 週間	0.6 (0.3×2), 3.6 (1.8×2), 21.6 (10.8×2)	非適	SDGRR 2979	4.2.3.2
単回及び反復投与後のトキシコキネティクス	ラット、Sprague-Dawley	静脈内	2 週間	0.3, 0.9, 1.5	適	INT00039620	4.2.2.2
反復投与毒性試験（pivotal）	イヌ、Beagle	経口、b.i.d.	用量漸増 2 日間 4 日間 3 日間 5 日間 用量固定 4 週間	用量漸増 7.2 (3.6×2) 10.8 (5.4×2) 14.4 (7.2×2) 21.6 (10.8×2) 用量固定 21.6 (10.8×2)	適	NL0001154	4.2.3.2
反復投与毒性試験（pivotal）	イヌ、Beagle	経口、b.i.d.	51 週間	0.2 (0.1×2), 1.2 (0.6×2), 7.2 (3.6×2)	非適	SDGRR 3034	4.2.3.2
反復投与毒性試験（pivotal）	イヌ、Beagle	静脈内	10 週間	0.1, 0.5, 2.5	適	SDGRR 4417	4.2.3.2
反復投与毒性試験（pivotal）	イヌ、Beagle	静脈内	37 週間	0.1, 0.4, 1.6	適	NL0012511	4.2.3.2
単回及び反復投与後のトキシコキネティクス	イヌ、Beagle	舌下、b.i.d.	2 週間	約 0.2（1 mg×2/動物/日）	適	NL0057840	4.2.2.2
がん原性	マウス、CD-1	皮下	雄：90 週間 雌：99 週間	雄：0.5, 1.5, 5/4 雌：0.5, 1.5, 7.5/5 （高用量は第 25 週に減量）	適	NL0050405	4.2.3.4.1
がん原性	ラット、Sprague-Dawley	皮下	97 週間	0.3, 1.2, 3/5 （高用量は第 6 週に増量）	適	INT00039803	4.2.3.4.1

b.i.d.：1 日 2 回投与

試験の種類	動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所
胚・胎児の発生	ウサギ、 New Zealand White	静脈内	妊娠 6 ~ 10、11、12 又は 15 日	0.025, 0.125, 0.625	適	SDGRR 4428	4.2.3.5.2
幼若動物	ラット、Sprague-Dawley	皮下	8 週間	0.4, 1.2, 3.2 AE	適	INT00020003	4.2.3.5.4
臨床試験	ヒト	舌下、b.i.d.	用量漸増 10 日間 6 日間	 約 0.15（5 mg × 2/man/日） 約 0.30（10 mg × 2/man/日）	適（GCP）	A7501001	5.3.5.4

AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）
b.i.d.：1 日 2 回投与

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：アセナピン

投与量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)								試験番号
	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
舌下投与									
0.1 (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	61.2 ± 5.1	NA	NL0057840 (AUC_{0-2})
0.2 (b.i.d.) (MD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	107 ± 47	NA	
0.15 (b.i.d.) (MD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	26.6 (CV = 38.4%)	A7501001 (AUC_{0-12})
0.30 (b.i.d.) (MD)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	43.4 (CV = 53.1%)	
経口投与									
0.3 (SD)	NA	NA	45 ± 28	47 ± 23	NA	NA	NA	NA	SDGRR 2979 (AUC_{0-7})
1.8 (SD)	NA	NA	88 ± 13	103 ± 47	NA	NA	NA	NA	
10.8 (SD)	NA	NA	1177 ± 95	1600 ± 1132	NA	NA	NA	NA	
0.6 (b.i.d.) (MD)	NA	NA	38 ± 27	NA	NA	NA	NA	NA	
3.6 (b.i.d.) (MD)	NA	NA	93 ± 43	NA	NA	NA	NA	NA	
21.6 (b.i.d.) (MD)	NA	NA	355 ± 192	NA	NA	NA	NA	NA	
21.6 (b.i.d) (MD)	NA	NA	NA	NA	NA	229 ± 26	250 ± 124	NA	NL0001154 (AUC_{0-8})
0.1 (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	3.3 ± 5.0	1.7 ± 0.0	NA	SDGRR 3034 (AUC_{0-8})
0.6 (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	5.0 ± 3.3	6.7 ± 6.7	NA	
3.6 (SD)	NA	NA	NA	NA	NA	63 ± 40	57 ± 28	NA	
皮下投与									
0.12 (MD)	13.2	7.9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SDGRR 7013 (AUC_{0-24})
0.6 (MD)	77.4	44.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
3 (MD)	291	271	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
0.5 (SD; MD)	55 ; 40	28 ; 23	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SDGRR 7026 (AUC_{0-last})
1 (SD; MD)	99 ; 75	79 ; 54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
2 (SD; MD)	228 ; 145	165 ; 131	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
3 (SD; MD)	284 ; 426	255 ; 366	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NL0017870 ($AUC_{0-2.5}$)
4 (SD; MD)	432 ; 507	482 ; 435	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
5/7.5 (SD; MD)	509 ; 912	537 ; 879	NA	NA	NA	NA	NA	NA	

数値は単一値（測定時点毎に異なる動物を用いて血漿中濃度を測定し、群毎に単一の AUC を算出）、平均値又は平均値±標準偏差
b.i.d.：1 日 2 回投与
SD：単回投与、MD：反復投与
NA：該当なし
CV：変動係数

投与量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)								試験番号
	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
皮下投与（続き）									
0.5	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
1.5	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NL0050405
雄：5/4、雌：7.5/5	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
0.6 (SD; MD)	NA	NA	74.0 ; 73.0	62.7 ; 62.0	NA	NA	NA	NA	SDGRR 7014 (SD：$AUC_{0-\infty}$, MD：AUC_{0-24})
3 (SD; MD)	NA	NA	340 ; 334	287 ; 286	NA	NA	NA	NA	
0.5 (SD; MD)	NA	NA	58 ; 63	52 ; 52	NA	NA	NA	NA	SDGRR 7025 (AUC_{0-last})
1 (SD; MD)	NA	NA	105 ; 121	84 ; 111	NA	NA	NA	NA	
2 (SD; MD)	NA	NA	205 ; 315	194 ; 234	NA	NA	NA	NA	
3 (SD; MD)	NA	NA	207 ; 279	279 ; 183	NA	NA	NA	NA	NL0017877 ($AUC_{0-2.5}$)
4 (SD; MD)	NA	NA	331 ; 335	326 ; 256	NA	NA	NA	NA	
5 (SD; MD)	NA	NA	399 ; 458	442 ; 362	NA	NA	NA	NA	
0.3	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	NA	
1.2	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	NA	INT00039803
3/5	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	NA	
0.4 AE (SD; MD)	NA	NA	154 ; 74.7	143 ; 66.1	NA	NA	NA	NA	INT00020003 (AUC_{0-7})
1.2 AE (SD; MD)	NA	NA	364 ; 236	400 ; 194	NA	NA	NA	NA	
3.2 AE (SD; MD)	NA	NA	1195 ; 579	1113 ; 586	NA	NA	NA	NA	
0.4 AE	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	NA	
1.2 AE	NA	NA	-	-	NA	NA	NA	NA	(AUC_{0-24})
3.2 AE (SD; MD)	NA	NA	2227 ; 864	-	NA	NA	NA	NA	
静脈内投与									
0.3 AE (SD; MD)	NA	NA	NA	75.6 ; 88.0	NA	NA	NA	NA	INT00039620 (AUC_{0-7})
0.9 AE (SD; MD)	NA	NA	NA	208 ; 212	NA	NA	NA	NA	
1.5 AE (SD; MD)	NA	NA	NA	401 ; 392	NA	NA	NA	NA	
0.3 AE (SD; MD)	NA	NA	NA	82.5 ; 92.3	NA	NA	NA	NA	(AUC_{inf} [1])
0.9 AE (SD; MD)	NA	NA	NA	223 ; 226	NA	NA	NA	NA	
1.5 AE (SD; MD)	NA	NA	NA	422 ; 413	NA	NA	NA	NA	

数値は単一値（測定時点毎に異なる動物を用いて血漿中濃度を測定し、群毎に単一の AUC を算出）
SD：単回投与、MD：反復投与
AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）
NA：該当なし、-：データなし
1：AUC_{inf} は AUC_{0-24} を示す。

投与量（mg/kg/日）	AUC (ng·hr/mL)								試験番号
	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌		
静脈内投与（続き）									
0.1 (SD; MD)	NA	NA	NA	NA	NA	17 ± 5 ; 23 ± 5	15 ± 3 ; 18 ± 7	NA	SDGRR 4417 (SD：$AUC_{0-\infty}$, MD：AUC_{0-24})
0.5 (SD; MD)	NA	NA	NA	NA	NA	90 ± 22 ; 93 ± 32	68 ± 8 ; 94 ± 6	NA	
2.5 (SD; MD)	NA	NA	NA	NA	NA	506 ± 96 ; 575 ± 32	413 ± 53 ; 537 ± 130	NA	
0.1 (SD; MD)	NA	NA	NA	NA	NA	33 ± 7 ; 37 ± 18	26 ± 9 ; 33 ± 16	NA	NL0012511 ($AUC_{0-\infty}$)
0.4 (SD; MD)	NA	NA	NA	NA	NA	98 ± 26 ; 121 ± 35	114 ± 64 ; 123 ± 21	NA	
1.6 (SD; MD)	NA	NA	NA	NA	NA	492 ± 67 ; 594 ± 167	426 ± 64 ; 759 ± 137	NA	
0.025 (MD)	NA	NA	NA	NA	4.88 ± 1.99	NA	NA	NA	SDGRR 4428 (AUC_{0-24})
0.125 (MD)	NA	NA	NA	NA	41.5 ± 3.6	NA	NA	NA	
0.625 (MD)	NA	NA	NA	NA	179 ± 22	NA	NA	NA	

数値は平均値±標準偏差
SD：単回投与、MD：反復投与
NA：該当なし

2.6.7.4 被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：アセナピン

バッチ No.	純度（%）	規格設定された不純物（%）		試験番号	試験の種類
		類縁物質B*	類縁物質A*		
C	100.0	n.t.	n.t.	SDGRR 2724	ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2283	*Salmonella Typhimurium* を用いた復帰突然変異（Ames）試験
				SDGRR 2723	ラットを用いた急性経口投与毒性試験
				SDGRR 2750	ネコ、ウサギ及びイヌを用いた心血管系に対する影響
D	99.9	n.t.	n.t.	SDGRR 2502	イヌを用いた経口最大耐量試験
				SDGRR 3034	イヌを用いた単回静脈内投与、単回及び反復経口投与におけるトキシコキネティクス（アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体）試験
				SDG RR 2315	ラットを用いた受胎能パイロット試験
				SDGRR 2328	ウサギを用いた胚・胎児毒性パイロット試験
E	100.4	< 0.2	< 0.3	SDGRR 2664	ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2285	イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2663	イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2320	ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 4130	覚醒イヌを用いた経口及び舌下投与における血行動態、心電図及び起立性低血圧に対する影響並びにファーマコキネティクス試験
				SDGRR 4297	アセナピン及び N-脱メチル体の覚醒イヌ及び麻酔ラットを用いた心血管系に対する影響、並びにウサギ摘出心房及び心室筋に対する影響
				SDGRR 4361	マウスリンパ腫細胞 L51178 $TK^{+/-}$を用いた遺伝子突然変異試験
				SDGR 2323	ラットを用いた in vivo 骨髄小核試験
				SDGRR 4413	ヒト末梢血リンパ球を用いた in vitro 染色体異常試験
				SDGRR 4705 [1]	脊髄穿刺ラットを用いたアセナピン及び N-脱メチル体の交感神経反応に対する影響
				SDGRR 2317	ウサギリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験
G	100.6	< 0.1	0.2	SDGRR 3006	ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験
				SDGRR 3210	ラットを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2798	ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験
				SDGRR 2799	イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験
				SDGRR 3005	ラットを用いた単回経口投与毒性試験
				SD RR 3002	イヌを用いた単回経口投与毒性試験
				SDGRR 3209	イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2316	ラットを用いた経口投与における胚・胎児毒性パイロット試験（segment II）

1：アセナピンと共に代謝物を試験に用いた。

n.t.：測定せず

*新薬情報提供時に置換えた

バッチ No.	純度（%）	規格設定された不純物（%）		試験番号	試験の種類
		類縁物質B*	類縁物質A*		
G	100.6	< 0.1	0.2	SDGRR 2914	ウサギを用いた経口投与における胚・胎児毒性試験（segment II）
				SDGRR 2961	ラットを用いた 1 日 2 回経口投与における胚・胎児毒性試験（催奇形性含む）
				SDGRR 3115	ラットを用いた 1 日 2 回経口投与における受胎能及び胎児検査を含む 2 世代試験（Segment I）
H	99.8	n.t.	n.t.	SDGRR 2940	マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（パイロット試験）
				SDGRR 3034	イヌを用いた単回静脈内投与、単回及び反復経口投与におけるトキシコキネティクス（アセナピン、N-脱メチル体及び N-酸化体）試験
				NL0012511	イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験
				NL0017870	マウスを用いた 13 週間反復皮下投与用量設定試験
				NL0017877	ラットを用いた 13 週間反復皮下投与用量設定試験
				NL0001154	イヌを用いた用量漸増経口投与試験及び用量固定 4 週間反復経口投与毒性試験
				SDGRR 2963	*Escherichia Coli* を用いた復帰突然変異（Ames）試験
				SDGRR 4299	ラットを用いた経口投与における胚・胎児毒性パイロット試験（交叉哺育を含む）（segment III）
				NL0012545	ラットを用いた静脈内投与における出生前及び出生後の発生に関するパイロット試験（segment III）
				SDGRR 3292	モルモットを用いた経口投与及び皮下投与における抗原性評価試験
K	99.8	n.t.	0.16	SDGRR 7013	マウスを用いた 2 週間反復皮下投与がん原性プレパイロット試験
				SDGRR 7025	ラットを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験
				SDGRR 7026	マウスを用いた 13 週間反復皮下投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験
				SDGRR 5097	*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異（Ames）試験
				SDGRR 7014	ラットを用いた 2 週間反復皮下投与がん原性プレパイロット試験
				SDGRR 4417	イヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験
				NL0050405	マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験
				SDGRR 4428	ウサギを用いた静脈内投与における胚・胎児毒性試験及びトキシコキネティクス試験
				SDGRR 4452	イヌを用いた反復舌下投与における局所刺激性試験
R	99.7	< 0.05	0.8	[redacted] report 04230	In vitro 3T3 ニュートラルレッド取込み光毒性試験
				NL00018058	幼若ラット毒性試験（パイロット試験）
				RR 745-04051 [1]	アセナピン、N-脱メチル体及び N^+-グルクロン酸抱合体の in vitro hERG Patch Clamp Assay
S	100.5	< 0.05	0.4	NL0047838	イヌの単離プルキンエ線維を用いた活動電位に対する影響
				NL0047654	覚醒ラットを用いた単回皮下投与における呼吸器系に対する影響
				NL0050405	マウスを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験
				INT00039803	ラットを用いた 104 週間反復皮下投与がん原性試験
				NL0052638	ラットを用いた静脈内投与における出生前及び出生後の発生に関する試験
				NL0048584	ラットを用いた静脈内投与における出生前及び出生後の発生に関するパイロット試験（その 2）

1：アセナピンと共に代謝物を試験に用いた。

n.t.：測定せず

*新薬情報提供時に置換えた

バッチ No.	純度（%）	規格設定された不純物（%）		試験番号	試験の種類
		類縁物質B*	類縁物質A*		
AG	99.7	0.05	0.10	INT00002870	幼若ラット毒性試験
				INT000040168	ラットを用いた自発運動量及びプロラクチン放出に対する影響
AN	100.8	< 0.05	< 0.05	INT00020003	幼若ラットを用いた単回及び反復皮下投与におけるトキシコキネティクス試験
AX	99.6	< 0.05	< 0.05	INT00060363	ラットを用いたプロラクチン放出に対する影響

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：アセナピン

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び 各群動物数	LD_{50} (mg/kg)	95%信頼区間 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット、Wistar	経口 （[redacted]%ゼラチン・ [redacted]%マンニトール水溶液）	0 75 115 160 200 225 315 440 625	雄：6、雌：6 （雄は200 mg/kgのみ）	24時間 雄：176 雌：168 7及び14日間 雄：176 雌：139	24時間 雄：137 ~ 201 雌：129 ~ 217 7及び14日間 雄：137 ~ 201 雌：96 ~ 188	**死亡率**： 75（雌1）、115（雌1）、160（雄2、雌4）、200（雄4）、225（雄6、雌5）、315（雄6、雌6）、440（雄6、雌6）、625（雄6、雌6） **一般状態**： 努力性呼吸、易刺激性、沈鬱、活動性低下、傾眠、縮瞳、円背位、振戦、間代性及び強直性痙攣、腹臥位、昏睡、衰弱、正向反射の消失、立毛、虚脱、眼瞼下垂, 呼吸頻度減少及び粘膜充血 **体重及び摂餌量**： 体重及び摂餌量は投与後1週間に減少 **肉眼所見**： 死亡動物：口及び鼻孔周囲の粘液性又は血性子宮留水症、副腎肥大 生存動物（115及び160 mg/kg）：副腎肥大	SDGRR 2723 CTD 記載箇所 4.2.3.1

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び 各群動物数	LD_{50} (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット、 Sprague Dawley	経口 （[redacted]%ゼラチン・ [redacted]%マンニトール水溶液）	0 50 100 200	雄：6、雌：6	（プロビット法） 雄：約 150 mg/kg 雌：約 110 mg/kg	ND	**死亡率：** 100：雌 2/6 例が死亡 200：全ての動物が死亡 **一般状態：** 全ての被験物質投与動物において鎮静及び眼瞼下垂が褥瘡を伴ってみられた。200 mg/kg 群において立毛及び痙攣が死亡前にみられた。 **体重及び摂餌量：** 第 1 週に 50 及び 100 mg/kg において体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、用量に依存した傾向がみられた。 **肉眼所見及び病理組織学：** 死亡動物において口及び鼻孔周囲の分泌物、死後硬直、胃粘膜の紅斑並びに胃の腺上皮の表在性壊死が 100 mg/kg（2/2 例）及び 200 mg/kg（10/12 例）で認められた。	SDGRR 3005 CTD 記載箇所 4.2.3.1

ND：データなし

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び 各群動物数	LD_{50} (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
ラット、 Sprague Dawley	尾静脈内 （0.85%塩化ナトリウム）	0 9 15 21	雄：6、雌：6	ND	雄：> 21 雌：> 21	**死亡率：** 死亡なし **一般状態：** 9：歩行失調 ≥ 9 : 中等度から重度の鎮静（9, 15 : 投与後 4~5 時間まで、21：投与後 5 時間以上） ≥ 15：痙攣（最長 1 分間） **体重及び摂餌量：** ≥ 9（雄）：投与 1 週間後に軽度な体重減少 ≥ 15（雄）：投与 1 週間後に軽度な摂餌量減少 **肉眼所見及び病理組織学：** 異常なし	SDGRR 3006 CTD 記載箇所 4.2.3.1
イヌ、Beagle	経口 （ハードシェルゼラチンカプセル）	0 50 100 200	雄：2、雌：0	ND	ND	死亡なし 全てのアセナピン投与群に用量依存的な一過性の一般状態変化が認められた。縮瞳及び自発運動低下がみられ、50 及び 200 mg/kg 群では嘔吐がみられた。また、100 及び 200 mg/kg 群において強迫行動（飼育ケージの柵を噛む、柵に鼻を押し付ける）が認められ、頭部に創傷がみられた。 200 mg/kg 群において体重の減少が認められた。 血液学的検査では、100 及び 200 mg/kg 群に赤血球系パラメーターの減少が、全てのアセナピン投与群に白血球数の増加がみられた。血液生化学検査では 200 mg/kg 群において BUN 及びクレアチニンが増加し、腎毒性を示唆する変化と考えられた。	SDGRR 3002 CTD 記載箇所 4.2.3.1

ND：データなし

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：アセナピン

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 各群動物数	NOAEL [a] （mg/kg/日）	特記すべき所見	試験番号
マウス、 Crl:NMRI BR	経口 （[redacted]% (m/v)ゼラチン・ [redacted]% (m/v)マンニトール）	4 週間	0 25 75	雄：6 雌：6	< 25	**≥ 25：** 投与開始日：自発運動低下、眼瞼下垂及び眼周囲の痂疲、円背；初日で体重減少；摂餌量減少 投与第 1 週（雄 25 mg/kg 以上、雌 75 mg/kg）；グルコース増加（雌）；軽度な肝臓相対重量の増加 **75：**死亡 （雄 1 例、投与 1 日）及び瀕死安楽殺（雌 1 例、投与 1 日）；死亡及び瀕死の原因は不明、投与初日：呼吸困難（全てのマウス）、振戦、痙攣、衰弱	SDGRR 2940 CTD 記載箇所 4.2.3.2
マウス、CD-1	皮下（肩甲部） （等張液 pH=5、クエン酸（19.2 mg/mL）、Na_2HPO_4・$2H_2O$（28.4 mg/mL）、NaCl（0.56~0.99 mg/mL）、NaOH q.s.）	2 週間	0 0.12 0.6 3	雄：18 雌：18	> 3	トキシコキネティック：投与 14/15 日（雄雌） 投与 14/15 日 C_{max} (ng/mL)：0.12 雄 11.3 / 0.12 雌 8.8 / 0.6 雄 30.9 / 0.6 雌 32.5 / 3 雄 162 / 3 雌 248 AUC_{0-24} (ng·hr/mL)：0.12 雄 13.2 / 0.12 雌 7.9 / 0.6 雄 77.4 / 0.6 雌 44.4 / 3 雄 291 / 3 雌 271 t_{max} (h)：0.12 雄 1.5 / 0.12 雌 0.25 / 0.6 雄 0.75 / 0.6 雌 0.25 / 3 雄 0.5 / 3 雌 0.25 $t_{1/2}$ (h)：0.12 雄 NC / 0.12 雌 NC / 0.6 雄 1.77 / 0.6 雌 1.05 / 3 雄 1.09 / 3 雌 1.20 **≥ 0.12:** 投与第 1 週における軽度な体重減少（雄）	SDGRR 7013 CTD 記載箇所 4.2.3.2

NC：算出できず

[a]：無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）

q.s.：適量

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	NOAEL [a] （mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号
マウス、CD-1	皮下 （9.414 mg/mL クエン酸･lH_2O、14.99 mg/mL Na_2HPO_4･$2H_2O$ 及び 0.94 mg/mL NaCl 水溶液、pH=5.0）	13 週間	0 0.5 1.0 2.0	雄：12 雌：12	ND	死亡なし アセナピンの投与数分後から数時間にかけて自発運動の減少がみられた。自発運動の減少はアセナピンの中枢神経系に対する薬理学的作用によるものと考えられた。	SDGRR 7026 CTD 記載箇所 4.2.3.2

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	NOAEL [a] （mg/kg/日）	特記すべき所見 [b]	報告書番号
ラット、 Wistar Cpb:WU	経口 （[redacted]%ゼラチン・[redacted]%マンニトール）	14 日間 （0~75 mg/kg/日） 7 日間 （150 mg/kg/日）	0 18.75 37.5 75 150	雄：6 雌：6	< 18.75	**≥ 18.75：**自発運動低下、円背、腹臥位、外部刺激への反応性低下、呼吸数減少、 縮瞳、 攻撃行動；体重増加抑制（雄 18.75 mg/kg）/投与第 1 週における体重減少（雄 37.5 mg/kg 以上、雌 37.5 mg/kg 以上）；投与第 1 週における摂餌量減少（雄 18.75 mg/kg 以上、雌 37.5 mg/kg 以上）；卵巣卵巣重量及び子宮重量の減少 **≥ 37.5**：口及び鼻孔周囲の血性分泌物；投与第 2 週における摂餌量増加（雌）；AST の上昇；グルコースの低下；副腎重量の増加 **75：**正向反射の消失、振戦、尿中の還元性物質出現；肝重量の増加、肝細胞の腫脹及び空砲化（雄 3 例、雌 3 例）及び軽度の胆管上皮細胞の増生（雄 3 例） **150：**死亡（雄 2 例、雌 6 例：投与開始 3 日以内；想定される死亡原因：呼吸抑制）；生存動物（雄）：他用量でみられた一般状態変化に加えた低体温及び衰弱；副腎重量、肝重量及び甲状腺重量の増加（雄）；肝細胞の腫脹及び空砲化（雄 4 例）	SDGRR 2724 CTD 記載箇所 4.2.3.2

ND：データなし

[a] 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）

[b] 150 mg/kg/日の投与は 1 週間遅れで開始し、さらに 150 mg/kg/日群は初期体重が重かった。そのため、150 mg/kg/日群の所見は別途記載し、≥ xx で示した投与量の所見は 75 mg/kg/日群までの所見を示す。

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	NOAEL [a] （mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号
ラット、Wistar	経口 （[redacted]% (m/v)ゼラチン・[redacted]% (m/v)マンニトール水溶液）	4 週間	0 25 50 75	雄：8 雌：8	ND	**25 及び 75 :** 死亡（雄各 1 例、 死因不明） **50 及び 75 :** 体開口部周囲の被毛の汚れ及び尿量増加。 **75 :** 一過性の刺激過敏性及び協調運動障害。発情休止期にある雌の増加及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大。 **全てのアセナピン投与群：**主に投与第 1 週における、連日一過性の縮瞳、眼瞼下垂、流涙、紅涙及び自発運動の減少、糞排泄量の減少が認められた。投与第 1 週の体重減少後は正常な体重増加を示した。投与第 1 週の摂餌量の減少後は摂餌量の増加を示した。グルコース及び血中トリグリセリドの低下、BUN 及び血中総タンパク濃度の上昇、尿中還元性物質（還元糖等）及び尿中白血球又は尿中上皮細胞の発現頻度上昇、胸腺重量及び子宮重量の減少、並びに肝重量及び副腎重量の増加が認められた。	SDGRR 2664 CTD 記載箇所 4.2.3.2

ND：データなし

[a] 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）

<table>
<tr><th>動物種、系統</th><th>投与方法
（媒体／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg/日）</th><th>性別及び
各群動物数</th><th>NOAEL [a]
（mg/kg/日）</th><th>特記すべき所見</th><th>報告書番号</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット、Wistar</td><td rowspan="2">皮下（肩甲部）
（等張液 pH=5、
クエン酸（19.2 mg/mL）、
$Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$（28.4 mg/mL）、
NaCl（0.56~0.99 mg/mL）、
NaOH q.s.）</td><td rowspan="2">14 日間</td><td rowspan="2">0
0.12
0.6
3</td><td rowspan="2">雄：6
雌：6</td><td rowspan="2">0.6</td><td>トキシコキネティクス：投与 0/1 日又は投与 13/14 日
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">0.12</th><th colspan="2">0.6</th><th colspan="2">3</th></tr>
<tr><th></th><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th><th>雄</th><th>雌</th></tr>
<tr><td>投与 0/1 日</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>4.8</td><td>4.4</td><td>39.2</td><td>30.4</td><td>144</td><td>165</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)</td><td>NC</td><td>NC</td><td>74.0</td><td>62.7</td><td>340</td><td>287</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.25</td><td>0.25</td><td>0.25</td><td>0.25</td><td>0.25</td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>NC</td><td>NC</td><td>2.18</td><td>1.97</td><td>2.07</td><td>2.09</td></tr>
<tr><td>投与 13/14 日</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>C_{max} (ng/mL)</td><td>3.6</td><td>6.4</td><td>22.9</td><td>36.3</td><td>174</td><td>166</td></tr>
<tr><td>$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)</td><td>NC</td><td>18.2</td><td>73.0</td><td>62.0</td><td>334</td><td>286</td></tr>
<tr><td>t_{max} (h)</td><td>0.75</td><td>0.25</td><td>0.50</td><td>0.25</td><td>0.25</td><td>0.25</td></tr>
<tr><td>$t_{1/2}$ (h)</td><td>NC</td><td>3.86</td><td>1.99</td><td>1.48</td><td>1.91</td><td>1.68</td></tr>
</table>
≥ 0.6 : 軽度な体重増加抑制（雄）; 軽度な摂餌量減少（雄）
3 : 投与部位における軽度な局所反応の増悪（限局的壊死巣）</td><td>SDGRR 7014
CTD 記載箇所 4.2.3.2</td></tr>
</table>

q.s.：適量
NC：算出できず（データ不十分のため）
[a] 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）

動物種、系統	投与方法 （媒体／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	NOAEL [a] （mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号
イヌ、Beagle	経口 （割線入りの錠剤）[b]	15 日間 7 日間 14 日間 8 日間 （1 日 1 回）	0 40 80 160	雄：1 雌：1	< 40	**≥ 40：**投与後に自発運動低下、振戦、齧る動作（40 雌、 80+160 雌雄）；副腎重量の増加（40 雄、80+160 雌雄） **80**：ビルビリンの上昇 **≥ 80**：飼育ケージの柵に鼻を押し付ける行動、甲高い鳴き声、散発的（80）又は連日（160）の嘔吐；ALT の上昇（雌）；ALP の上昇（80 雌、160 雌雄）；BUN の上昇（雌）；肝重量の増加及び肝細胞の肥大；腎重量の増加（雌）及び間質の限局性円形細胞集簇、尿細管上皮細胞の壊死、 好酸性円柱並びに上皮細胞の脱落又は扁平化を伴う皮質尿細管の拡張（80 雌、160 雌雄） **160：**不穏；体重減少；摂餌量の減少；AST の上昇（雌）；尿中タンパク質（雌）及びグルコース；腎臓の退色及び肥大（雄）、腎臓被膜下の軽度紅斑（雌）	SDGRR 2502 CTD 記載箇所 4.2.3.2
イヌ、Beagle	経口 （割線入りの錠剤、 賦形剤：[redacted]）	4 週間 （1 日 1 回）	0 20 40 80	雄：3 雌：3	< 20	**全てのアセナピン投与群：**縮瞳、自発運動の減少、飼育ケージの柵に鼻を押し付ける行動、甲高い鳴き声、散発性の嘔吐、摂餌遅延及び心拍数の増加。 血液生化学検査では ALT 及び総ビリルビンの上昇。ブドウ糖負荷による長時間の高血糖。肝重量の増加及び肝細胞の壊死巣が認められた。 **40：**胆管上皮細胞の増生（雄 1 例） **40 及び 80：**振戦、運動失調、齧る動作及び不穏。AST 及び ALT の上昇、尿中の糖、還元性物質、尿中タンパク質及び白血球陽性。病理学的検査では腎臓の皮質尿細管変化（好塩基性変化、上皮細胞の脱落等を伴う尿細管拡張、好酸性円柱） 及び雄で精子形成阻害が認められた。 **80：**摂餌量及び胸腺重量の減少、乳腺の腫脹及び分泌活性亢進	SDGRR 2663 CTD 記載箇所 4.2.3.2

[a] 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）
[b] 錠剤の賦形剤の組成については報告書に記載なし

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.A CD-1 マウスを用いたアセナピンの 13 週間反復皮下投与用量設定試験

被験物質：アセナピン

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Org 5222: 13 week subcutaneous administration range-finding study in the mouse. 試験期間　：19[redacted]~20[redacted] 年 報告書番号：NL0017870	試験番号　：1575/XS038 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL [redacted], England.
動物種、系統　：マウス、Crl:CD-1 (ICR)BR 系 被験物質　：アセナピン 投与方法　：皮下 投与期間　：13 週間、1 日 1 回 回復期間　：なし	投与開始時体重　：雄 27.8~35.4 g；雌 23.1~29.9g 投与開始時週齢　：6~7 週齢 初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 対照物質（投与媒体）　：クエン酸ナトリウム二水和物（9.414 mg/mL）、リン酸二水素ナトリウム（14.48 mg/mL）、塩化ナトリウム（浸透圧調整）
特記事項　：なし	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3		4		5/7.5	
性別、動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	3 [a]	0	4 [a]	0	8 [a]	0
体重増加（g）								
試験開始 - 第 6 週	7.6	4.8	4.7***	4.3	5.1***	4.8	5.4**	5.0
第 6 週 - 第 13 週	2.3	1.3	3.5	3.2*	2.3	1.8	5.3*	1.0
摂餌量（g/動物/週）								
試験開始 - 第 5 週	39.3	37.0	40.2	42.3*	40.5	39.8	41.9	40.5
第 6 週 - 第 13 週	41.7	37.4	47.7**	45.8***	46.1	44.0**	53.4***	45.2***
一般状態 (%)								
自発運動の減少- 第 12 週	0	0	100	100	100	100	100	100
粗毛 - 第 13 週	0	0	33	8	25	0	100	8
糜爛／外傷 - 第 13 週	0	0	11	0	0	0	25	0
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3		4		5/7.5	
性別、動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
血液学的検査								
ヘモグロビン (g/dL)	14.8	-	15.0	-	13.4	-	12.7	-
赤血球 (mil/cmm)	9.49	-	9.53	-	8.67	-	7.96*	-
ヘマトクリット値 (%)	44.0	-	44.8	-	39.8	-	37.6*	-
白血球 (1000/cmm)	4.7	-	3.1	-	2.9	-	1.6*	-
好中球 (1000/cmm)	1.0	-	0.7	-	0.7	-	0.6	-
リンパ球 (1000/cmm)	3.5	-	2.2	-	2.1	-	1.0*	-
血小板 (1000/cmm)	1641	-	1571	-	1387	-	1332	-
血液生化学検査								
AST (IU/L)	64	93	178*	131	90	124	104	170
尿素 (mmol/L)	12.9	-	21.0*	-	25.4***	-	23.5*	-
グルコース (mmol/L)	4.9	4.9	5.6	7.8***	6.2	5.9	7.9*	5.4
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量								
心臓（体重補正絶対重量、g）	0.185	0.146	0.220*	0.174*	0.243***	0.160	0.227*	0.178**
腎臓（相対重量、%）	1.402	NA	1.586	NA	1.660**	NA	1.610	NA
肝臓（体重補正絶対重量、g）	-	1.160	-	1.216	-	1.254*	-	1.270**
剖検								
皮膚及び皮下組織								
びらん	0	0	3	0	0	0	3	0
赤色化	3	2	2	2	1	0	1	4

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3		4		5/7.5	
性別、動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
病理組織学的検査								
投与部位（3 箇所／動物）								
蜂窩織炎	8/36	10/36	7/36	10/36	6/36	10/36	24/36	10/36
筋炎	3/36	1/36	2/36	0/36	6/36	1/36	8/36	3/36
皮膚炎	5/36	0/36	10/36	0/36	7/36	4/36	9/36	1/36
尾								
骨折/脱臼	2/2	1/2	0/3	1/1	1/3	0/0	2/4	0/0
皮膚炎／毛包炎	0/2	0/2	2/3	0/1	3/3	0/0	3/4	0/0
壊死	0/2	0/2	3/3	0/1	0/3	0/0	0/4	0/0
包皮線／陰核腺								
嚢胞拡張	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
膿瘍	0/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
腺炎	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
リンパ節の萎縮								
胸腺	0/12	0/12	3/3	0/0	3/4	0/0	8/12	0/12
脾臓	0/12	0/11	2/3	0/0	3/5	0/0	9/12	1/12
乳腺								
腺房発達	0/0	0/11	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	10/12
アセナピンの曝露								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)　1 日目	NA	NA	465	422	693	710	746	745
$AUC_{0-2.5}$ (ng·hr/mL)　第 13 週	NA	NA	426	366	507	435	912 [b]	879 [b]
C_{max} (ng/mL)　1 日目	NA	NA	184	184	259	294	314	328
C_{max} (ng/mL)　第 13 週	NA	NA	332	314	385	347	744 [b]	900 [b]

[a] 3mg/kg/日群の 3 例、4mg/kg/日群の 4 例及び 5/7.5mg/kg/日群の 8 例における死亡又は瀕死は、アセナピン投与の影響と考えられた。

[b] 5 mg/kg/日から 7.5 mg/kg/日に投与量増加

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$（対照群と比較）

-：特記すべき所見なし、　+：軽度、++：中等度、　+++：重度

NA：該当せず、　NE：実施せず

2.6.7.7.B Wistar ラットを用いたアセナピンの 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号 ：SD063
試験名 ：A thirteen-week oral toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	CTD における記載箇所 ：4.2.3.2
試験期間 ：19[redacted]~19[redacted] 年	GLP 適用 ：適
報告書番号 ：SDGRR 2320	試験施設 ：[redacted] NL
動物種、系統 ：ラット、Wistar 系	投与開始時体重 ：雄 151~174 g、雌 127~154 g
被験物質 ：アセナピン	投与開始時週齢 ：ND
投与方法 ：経口	初回投与日 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間 ：13 週間	対照物質（投与媒体） ：[redacted]%(m/v)ゼラチン及び [redacted]% (m/v)マンニトール水溶液
回復期間 ：6 週間	
特記事項 ：なし	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		6.5		22.5		75	
動物数（回復動物含む）	雄：16	雌：16	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：16	雌：16
特記すべき所見								
死亡率	0	0	0	0	4	3	6	2
体重 (g) 第 1 週	202	154	182***	153	172***	147	161***	144**
第 13 週	398	237	332**	229	304$^{\$}$	225$^{\$}$	309***	225
摂餌量 (g) 第 1 週	22.6	16.0	19.0***	16.3	17.0***	15.0	14.6***	13.7**
第 13 週	23.0	16.8	21.6	17.2	24.0$^{\$}$	18.5$^{\$}$	29.1**	25.3***
血液学的検査								
WBC (× 10^9/L) 第 8 週	8.5	6.0	7.5	5.9	6.5**	5.0$^{\$}$	4.6***	3.7**
第 13 週	7.5	5.2	6.1	4.4	4.9$^{\$}$	3.1$^{\$}$	4.9*	3.5
ESR (120 分) (mm) 第 8 週	1.5	2.0	1.6	4.0	1.6$^{\$}$	2.3$^{\$}$	2.4*	3.7*
第 13 週	1.4	2.5	1.6	2.9	2.1$^{\$}$	3.0$^{\$}$	2.5	4.3*
一般状態								
縮瞳	-	-	+	+	+	+	+	+
活動性低下	-	-	+	+	+	+	+	+
過活動の兆候	-	-	-	-	+	+	+	+
流涙及び眼瞼下垂（偶発的）	-	-	-	-	-	-	+	+
痙攣（散発的）	-	-	-	-	-	-	+	+
全身状態悪化	-	-	-	-	-	-	+	+

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		6.5		22.5		75	
動物数（回復動物含む）	雄：16	雌：16	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：16	雌：16
血液生化学検査								
AST (U/L) 第 4 週	37	38	41	40	49*	47*	53***	64***
第 13 週	51	51	54	47	71$	58$	69*	74***
ALT (U/L) 第 4 週	17	15	17	16	19	20*	21*	22***
第 13 週	28	29	27	22*	41$	27$	31	29
ALP (U/L) 第 13 週	181	112	169	104	198$	116$	213*	130
グルコース (mmol/L) 第 4 週	6.51	5.59	6.53	5.02*	5.38	4.72	5.14***	3.67**
第 13 週	7.08	6.50	6.84	5.94	6.01$	5.07$	4.97***	4.34***
尿素-N (mmol/L) 第 13 週	5.3	5.8	6.0	7.0**	6.4$	7.4$	7.1*	7.5**
クレアチニン (μmol/L) 第 13 週	50	52	54**	56*	61$	58$	56*	54
コレステロール (mmol/L) 第 4 週	1.94	2.40	1.78	1.74***	1.79	1.65***	1.94	1.87**
第 13 週	2.07	2.19	1.99	1.87	1.75$	1.80$	1.80*	1.58*
総脂質 (g/L) 第 13 週	4.3	4.0	3.6**	3.3*	3.1$	3.5$	3.5**	3.1*
トリグリセリド (mmol/L) 第 13 週	0.80	0.60	0.64**	0.60	0.68$	0.51$	0.58**	0.55
尿検査 第 13 週								
尿量 (mL)	17.1	6.3	16.3	4.1	20.0$	16.0$	23.9	16.7*
尿比重	1.025	1.028	1.023	1.031	1.019$	1.020$	1.023	1.022
尿タンパク質	15/15	2/14	7/7	0/8	4/4	1/4	7/9	8/12
臓器重量								
胸腺：絶対重量 (g)	0.36	0.29	0.28	0.26	0.20$	0.22$	0.19$	0.17*
相対重量 (%)	0.10	0.13	0.09	0.12	0.07$	0.11$	0.07$	0.09*
肝臓：絶対重量 (g)	11.09	5.90	8.85**	5.93	7.91$	7.08$	9.16$	7.62***
相対重量 (%)	2.96	2.66	2.88	2.83	2.84$	3.48$	3.36$	3.85***
腎臓：絶対重量 (g)	2.56	1.64	2.13***	1.59	2.00$	1.71$	2.12$	1.87*
相対重量 (%)	0.68	0.74	0.69	0.76	0.72$	0.85$	0.78$	0.94***
副腎：絶対重量 (mg)	46.4	55.8	49.0	55.3	54.1$	66.2$	76.8$	80.9***
相対重量 (%)	12.5	25.2	16.0*	26.4	19.7$	32.7$	28.2$	40.8***
剖検所見								
胸腺：萎縮	0/7	1/8	2/7	0/8	2/4	0/4	2/5	2/7
副腎：肥大	0/7	0/8	0/7	0/8	0/4	0/4	1/5	3/7
病理組織学的検査								
胸腺：硬化性萎縮	0/7	0/8	0/7	0/8	2/4	0/4	3/5	6/7
肝臓：限局性の肝細胞の肥大	0/7	0/8	0/7	0/8	0/4	0/4	2/5	7/7
副腎：皮質肥厚及び束状帯の脂質枯渇	0/7	0/8	0/7	0/8	0/4	0/4	5/5	7/7
骨髄像	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		6.5		22.5		75	
動物数（回復動物含む）	雄：16	雌：16	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：16	雌：16
回復期間								
体重 (g)　回復期間（6 週間）終了時	439	254	NE	NE	NE	NE	429	254
摂餌量 (g)　回復期間（6 週間）終了時	24.1	18.0	NE	NE	NE	NE	26.5	19.5
一般状態	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
血液学的検査　回復期間（6 週間）終了時	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
血液生化学検査　回復期間（6 週間）終了時 グルコース (mmol/L)	8.01	7.79	NE	NE	NE	NE	7.11	5.30
尿検査	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
臓器重量	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
剖検所見	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
病理組織学的検査	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF

数値は群平均値又は発生数

アセナピン投与による死亡又は瀕死は、22.5 mg/kg/日群の雄 4 例及び雌 3 例、75 mg/kg/日群の雄 6 例及び雌 2 例でみられた。

$：有意差検定実施せず

*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p< 0.001 [Covariance (two side)]

NF：特記すべき所見なし、　NE：実施せず、　ND：データなし

2.6.7.7.C Wistar ラットを用いたアセナピンの 52 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号 ：SJ056
試験名 ：A fifty-two week oral toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	CTD における記載箇所 ：4.2.3.2
試験期間 ：19[redacted]~19[redacted] 年	GLP 適用 ：適
報告書番号 ：SDGRR 3210	試験施設 ：[redacted] NL
動物種、系統 ：ラット、Wistar Bor:WISW 系	投与開始時体重 ：雄 131~163 g、雌 115~114 g
被験物質 ：アセナピン	投与開始時週齢 ：ND
投与方法 ：経口、1 日 2 回	初回投与日 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間 ：52 週間	対照物質（投与媒体） ：[redacted]% (m/v)ゼラチン及び [redacted]% (m/v)マンニトール水溶液
回復期間 ：9 週間	
無毒性量 ：0.6 (0.3×2) mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）b.i.d.	0（0×2、対照）		0.6（0.3×2）		3.6（1.8×2）		21.6（10.8×2）	
動物数（回復動物含む）	雄：30	雌：30	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：30	雌：30
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	1	2	2	0	0	0	9 [a)]	10
体重 (g) 357~363 日	400	247	381*	246	333***	245	286***	208***
剖検日	380	231	366	234	315***	230	260***	184***
摂餌量 (g/日) 第 1 週	16.8	14.1	16.7	14.1	15.7**	13.7	13.0***	11.2***
第 53 週	18.5	15.2	18.0	15.0	16.0**	14.3	18.4	15.9
一般状態								
縮瞳	-	-	+	+	+	+	+	+
自発運動の減少	-	-	-	+	+	+	+	+
一般状態の悪化	-	-	-	-	+	+	+	+
流涙	-	-	-	-	-	+	+	+
振戦及び／又は痙攣	-	-	-	-	-	-	+	+
排尿	-	-	-	-	-	-	-	+
旋回運動	-	-	-	-	-	-	+	-
眼科学的検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

投与量（mg/kg/日）b.i.d.	0（0×2、対照）		0.6（0.3×2）		3.6（1.8×2）		21.6（10.8×2）	
動物数（回復動物含む）	雄：30	雌：30	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：30	雌：30
特記すべき所見								
血液学的検査　第 364~374 日								
ヘモグロビン (mmoL/L)	9.2	9.3	9.2	9.3	9.5**	9.4	10.0***	9.6
ヘマトクリット値 (L/L)	0.47	0.47	0.47	0.47	0.48**	0.47	0.51***	0.48
平均赤血球ヘモグロビン量 (fmoL)	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.2*	1.1**	1.2
平均赤血球容積 (fL)	54	58	54	58	55	58	57**	58
白血球 ($\times10^9$/L)	5.9	4.0	4.3*	2.7**	3.3***	2.5***	3.8	3.2*
好酸球 ($\times10^9$/L)	0.1	0.0	0.0*	0.0	0.0*	0.0	0.0**	0.0
リンパ球 ($\times10^9$/L)	4.3	3.3	3.4*	2.1**	2.4***	2.0***	3.0	2.6*
血液生化学検査（第 182~191 日）第 364~374 日								
ALP (U/L)	(146) 131	(74) 64	(144) 127	(85*) 66	(142) 122	(88**) 68	(146) 136	(98***) 74
グルコース (mmol/L)	(7.87) 8.31	(6.86) 6.85	(7.94) 8.79	(6.18*) 7.10	(7.32) 8.09	(6.27) 6.81	(5.64***) 5.83***	(5.09***) 5.65**
BUN (mmol/L)	5.4	5.4	5.4	5.7	6.5***	6.1*	8.5***	8.8***
コレステロール (mmol/L)	(1.80) 2.20	(1.98) 1.91	(1.81) 2.06	(1.66*) 2.02	(1.63*) 1.97**	(1.42***) 1.75	(1.86) 1.97**	(1.43**) 1.46***
トリグリセリド (mmol/L)	0.90	0.43	0.91	0.44	0.59*	0.42	0.41***	0.30**
リン脂質 (g/L)	1.45	1.62	1.37	1.62	1.33**	1.37**	1.39	1.28***
カリウム (mmol/L)	3.6	3.4	3.5	3.7	3.4*	3.6	3.2***	3.5
クレアチニン (μmol/L)	46	47	46	45	50**	47	59***	53**
AST (U/L)	43	63	38	74	46	65	56*	57
ALT (U/L)	(28) 34	(40) 36	(27) 35	(34) 47	(29) 37	(41) 39	(33*) 33	(31) 30
ビリルビン (μmol/L)	(4.1) 4.1	(4.4) 4.4	(3.4*) 3.1*	(4.3) 4.3	(4.1) 3.4	(4.2) 3.9**	(5.5) 5.0*	(4.0*) 4.5
尿検査　第 364~374 日								
尿量 (mL)	7	4	8	5	9	8*	13*	14*
比重 (kg/L)	1.034	1.030	1.031	1.029	1.027*	1.025	1.028*	1.023*
pH	6.6	6.2	6.6	6.2	6.7	6.5*	6.8*	6.7***
タンパク質 (g/L)	1.51	0.68	1.52	0.50	0.98	0.27	0.47	0.17###

数値は群平均値又は発生数
b.i.d.：1 日 2 回
NF：特記すべき所見なし、　ND：データなし
-：所見なし、+：所見あり
a) 2 例の死亡はアセナピン投与の影響
*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001 [Covariance (two side)]
###, p < 0.001 [Permutation test (two side)]

投与量（mg/kg/日）b.i.d.	0（0×2、対照）		0.6（0.3×2）		3.6（1.8×2）		21.6（10.8×2）	
動物数（回復動物含む）	雄：30	雌：30	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：30	雌：30
特記すべき所見								
臓器重量								
副腎： 絶対重量 (mg)	37.4	57.0	39.1	54.0	37.9	55.1	58.9***	64.1
相対重量 (%)	9.9	24.8	10.7	23.2	12.1***	24.1	22.8***	34.9**
剖検所見	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
病理組織学的検査	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
骨髄像	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
回復期間								
動物数	雄：9	雌：10	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：8	雌：8
体重 (g)　第 413~422 日	416	257	NE	NE	NE	NE	324***	217**
摂餌量 (g/日)　第 60 週	20.2	16.5	NE	NE	NE	NE	18.0**	14.3*
一般状態	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
血液学的検査	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
血液生化学検査　第 422~423 日								
グルコース (mmol/L)	9.87	6.90	NE	NE	NE	NE	8.18*	6.71
BUN (mmol/L)	5.6	6.5	NE	NE	NE	NE	7.1*	6.9
コレステロール (mmol/L)	2.42	1.96	NE	NE	NE	NE	1.75*	1.56*
クレアチニン (μmol/L)	44	48	NE	NE	NE	NE	48*	48
トリグリセリド (mmol/L)	1.01	0.41	NE	NE	NE	NE	0.56**	0.34
リン脂質 (g/L)	1.66	1.55	NE	NE	NE	NE	1.28*	1.30*
尿検査　第 422~423 日								
尿量 (mL)	8	6	NE	NE	NE	NE	9	11
比重 (kg/L)	1.026	1.025	NE	NE	NE	NE	1.023	1.021
pH	6.4	6.2	NE	NE	NE	NE	6.9**	7.1**
タンパク質 (g/L)	1.67	0.95	NE	NE	NE	NE	0.47	0.19
臓器重量	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
剖検所見	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
病理組織学的検査	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF
骨髄像	NF	NF	NE	NE	NE	NE	NF	NF

数値は群平均値又は発生数
b.i.d.：1 日 2 回
NF：特記すべき所見なし、　NE：実施せず
*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ [Covariance (two side)]

2.6.7.7.D Wistar ラットを用いたアセナピンの 13 週間反復皮下投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：A 13-week s.c. toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in Wistar rats 試験期間　：19[redacted]~19[redacted] 年 報告書番号　：SDGRR 7025	試験番号　：PCD807/SQ060 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL、[redacted]
動物種、系統　：ラット、Wistar 系 被験物質　：アセナピン 投与方法　：皮下 投与期間　：13 週間 回復期間　：2 週間	投与開始時体重　：雄 220~266 g、雌 154~190 g 投与開始時週齢　：ND 初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 対照物質（投与媒体）　：9.414 mg/mL クエン酸一水和物、14.99 mg/mL リン酸二ナトリウム二水和物及び 0.94 mg/mL 塩化ナトリウム水溶液(pH5.0)
無毒性量　：2 mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.5		1		2	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	1	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)　第 86~89 日	464	253	423*	272*	422**	261	405*	264*
摂餌量 (g/日)								
第 1~8 日	26.0	16.0	24.3	17.9**	24.1*	17.6**	22.8**	17.3**
第 86~89 日	22.9	15.7	21.8	16.4	21.8	16.0	22.2	17.9**
一般状態								
自発運動の減少	-	-	+	+	+	+	+	+
眼科学的検査								
眼瞼下垂	-	-	-	+	-	-	+	+
血液学的検査　投与期間終了時（第 90~93 日）								
ヘモグロビン (mmol/L)	9.1	9.3	9.5*	9.5	9.6*	9.5	9.9***	9.6*
ヘマトクリット値 (L/L)	0.41	0.42	0.43*	0.43*	0.43*	0.43	0.44***	0.43
赤血球 ($\times 10^{12}$/L)	8.7	8.2	8.8	8.4	8.7	8.5*	8.8*	8.4
平均赤血球ヘモグロビン量 (fmol)	1.0	1.1	1.1*	1.1	1.1*	1.1	1.1**	1.1
平均赤血球容積 (fL)	48	51	49	51	49*	51	50***	52
血液凝固検査								
血小板分布幅 (fL)	8.1	7.7	7.9	7.9	8.0	8.1	8.1	8.1*
平均血小板容積 (fL)	8.0	7.8	7.9	7.9*	8.0	8.0**	8.0	8.0
大型血小板比率 (%)	8.4	7.1	7.6	8.3	8.0	8.4*	8.6	8.3

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.5		1		2	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見								
血液生化学検査								
第 2 週（第 15 日）								
TSH (ng/mL)	7.44	7.88	7.24	7.71	7.51	7.92	7.04	7.79
BUN (mmol/L)	7.7	7.4	7.2	6.8*	6.7**	7.1	7.0*	6.9
クレアチニン (μmol/L)	19	26	18	23**	17*	23	18*	23**
投与期間終了時（第 90~93 日）								
ALT (U/L)	32	32	30	26*	32	25	30	23**
コレステロール (mmol/L)	1.95	2.03	1.83	1.79**	1.55	1.76	1.83	1.60*
ビリルビン (μmol/L)	1.5	1.8	1.4	1.6	1.4	1.5*	1.5	1.5*
BUN (mmol/L)	5.6	7.0	5.1	6.2	5.5	6.7	5.5	6.9
クレアチニン (μmol/L)	21	22	19**	20	20	21	21	21
カリウム (mmol/L)	3.7	4.0	3.9	4.3	3.9	4.2	3.8*	4.0
カルシウム (mmol/L)	2.71	2.69	2.73	2.70	2.65*	2.69	2.60**	2.65
アルブミン (g/L)	31.8	34.1	32.6	32.8*	31.6	33.4	31.7	32.5**
アルブミン／グロブリン比	0.9	1.1	0.9	1.0*	0.9	1.0*	0.9	1.0*
尿検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

数値は群平均値又は発生数

- ：所見なし、+：所見あり

NF：特記すべき所見なし

*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001 [Covariance analysis (two side)] or [permutation test (two side)]

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.5		1		2	
動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
特記すべき所見								
臓器重量								
副腎：絶対重量 (mg)	51.0	69.6	56.4	65.5	60.8***	67.5	63.8*	73.6
相対重量 (%)	11.6	29.2	14.2*	26.0*	15.4***	28.0	16.8**	30.7
子宮：絶対重量 (g)	・	0.75	・	0.47**	・	0.47**	・	0.41***
相対重量 (%)	・	0.32	・	0.19**	・	0.20**	・	0.17***
剖検所見	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
病理組織学的検査								
子宮：発情休止期	・	0/12	・	1/12	・	2/12	・	8/12
膣：上皮粘液分泌期	・	0/11 a)	・	2/12	・	1/12	・	2/12
発情前期	・	1/11 a)	・	2/12	・	2/12	・	0/12
発情期	・	4/11 a)	・	3/12	・	2/12	・	0/12
発情後期	・	3/11 a)	・	3/12	・	2/12	・	4/12
発情休止期	・	3/11 a)	・	4/12	・	6/12	・	8/12
乳腺：乳腺葉の発達	NF	0/12	NF	4/12	NF	10/12	NF	10/12
乳汁分泌亢進	NF	0/12	NF	3/12	NF	7/12	NF	4/12
トキシコキネティクス								
単回投与（第 0 日）								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	66	54	120	86	222	225
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	42	47	73	58	135	121
T_{max} (h)	NA	NA	0.1	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	1.8	1.0	1.8	0.9	1.4	1.7
反復投与（第 84 日）								
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	96	181	161	172	317	278
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	35	35	75	90	103	128
T_{max} (h)	NA	NA	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	3.4	12.6	2.3	3.8	1.1	1.9

数値は群平均値又は発生数

NF：特記すべき所見なし、・：該当せず、　NA：実施せず

a) 1 例の組織が紛失

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ [Covariance (two side)]

2.6.7.7.E SD ラットを用いたアセナピンの 13 週間反復皮下投与用量設定試験

被験物質：アセナピン

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Org 5222: 13 week subcutaneous administration range-finding study in the rat. 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted]~[redacted] 月 報告書番号　：NL0017877	試験番号　：1189/5 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], France、 [redacted], United Kingdom
動物種、系統　：ラット、Crj:CD (IGS) SD 系 被験物質　：アセナピン 投与方法　：皮下 投与期間　：13 週間	投与開始時体重　：ND 投与開始時週齢　：6 週齢 初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 対照物質（投与媒体）　：クエン酸ナトリウム二水和物（9.414 mg/mL）、リン酸二水素ナトリウム（14.48 mg/mL）及び塩化ナトリウム（浸透圧調整）
無毒性量　：5 mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3		4		5	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)　第 13 週	469.5	277.7	387.4	297.1	398.5	293.2	381.8	294.1
体重増加 (g)　試験開始~第 13 週	295.5	134.9	218.7***	156.7	232.1***	150.8	209.8***	154.1
摂餌量 (g/週間)								
第 1 週	177.1	121.5	152.6	118.7	146.0	121.5	146.3	124.3
第 13 週	174.7	133.7	166.6	144.2	163.8	138.3	170.1	140.4
一般状態								
腹臥位	-	-	+	+	+	+	+	+
自発運動の減少	-	-	+	+	+	+	+	+
直腸温度 (°C)	33.7	35.1	34.7	35.5	33.1	34.9	33.6	34.6
血液学的検査　第 13 週								
白血球 (1000/cmm)	14.2	9.3	10.6**	9.1	8.9***	8.5	8.1***	9.0
好中球 (1000/cmm)	1.8	1.2	1.8	1.3	1.5	1.2	1.6	1.0
リンパ球 (1000/cmm)	11.5	7.5	8.3**	7.2	6.9***	6.8	6.2***	7.4
血液生化学検査　第 13 週								
AST (IU/L)	100	81	123**	110***	120**	107***	118*	107***
カルシウム (mmol/L)	2.61	2.69	2.53	2.59*	2.51**	2.59**	2.51**	2.61*
クレアチニン (µmol/L)	57	65	63**	65	68***	66	65**	69
グルコース (mmol/L)	6.0	6.2	5.8	5.4*	5.4	5.3*	5.4†	5.4*
プロラクチン (ng/mL)　第 14 週	20.4	112.1	7.8#	22.5#	5.4##	5.3##	8.2#	6.1##

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3		4		5	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見								
尿検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF [1]	NF
臓器重量								
副腎 (g)	0.049	0.056	0.064	0.072$	0.065$	0.071$	0.068$	0.069
子宮 (g)	・	0.900	・	0.611$	・	0.480$$$	・	0.479$$$
剖検								
投与部位（4 箇所／動物）								
赤色化	7/40	8/40	13/40	9/40	16/40	16/40	16/40	17/40
赤色斑	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40	2/40	0/40
暗色化	0/40	5/40	4/40	4/40	4/40	2/40	6/40	5/40
病理組織学的検査								
投与部位（4 箇所／動物）								
出血	2/40	4/40	7/40	6/40	6/40	7/40	3/40	9/40
筋膜炎/線維化	9/40	2/40	5/40	4/40	11/40	4/40	21/40	12/40
副腎								
皮質肥厚	0/10	0/10	・	・	・	・	6/10	0/10
甲状腺								
濾胞細胞肥大	0/10	0/10	0/1	・	・	・	4/10	3/10
乳腺								
腺房発達	0/8	0/10	0/0	0/0	0/0	0/0	0/4	10/10
乳腺萎縮	0/8	0/10	・	・	・	・	4/4	0/10
卵巣								
顕著な黄体形成	・	0/10	・	1/1	・	1/1	・	10/10
子宮								
発情休止期	・	3/10	・	0/2	・	1/1	・	9/10
膣								
粘液分泌期	・	0/10	・	・	・	・	・	7/10
腎臓								
硝子滴	8/10	0/10	・	・	・	0/1	3/10	0/10

数値は群平均値又は発生数、 ND：データなし、 NF：特記すべき所見なし、 -：所見なし、 +：所見あり、 ・：該当せず又は実施せず

*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001 (ANOVA, Regression test and Dunnett's test)

#, p < 0.05; ##, p < 0.01 (Kruskal-Wallis ANOVA, Terpstra-Jonckheere test and Wilcoxon rank sum test)

$, p< 0.05; $$$, p < 0.001 (ANCOVA and Dunnett's test); †, p < 0.05 (Dose response test)

[1] 高用量群の雄では対照群の雄と比較して、尿中に血液及び精子が僅かに高い頻度で認められた。

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		3		4		5	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
トキシコキネティクス（第 13 週）								
動物数	雄：0	雌：0	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
$AUC_{0\text{-}2.5}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	279	183	335	256	458	362
C_{max} (ng/mL)	NA	NA	228	162	233	134	294	233
t_{max} (h)	NA	NA	0.33	0.17	0.17	0.33	0.17	0.17

NA：実施せず

2.6.7.7.F Wistar ラットを用いたアセナピンの 2 週間反復静脈内投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号　：SJ091
試験名　：A two-week intravenous toxicity study with Org 5222 in Wistar rats	CTD における記載箇所　：4.2.3.2
試験期間　：19[redacted]~19[redacted] 年	GLP 適用　：適
報告書番号　：SDGRR 2798	試験施設　：[redacted] NL
動物種、系統　：ラット、Wistar Bor:WISW 系	投与開始時体重　：雄 196~240 g、雌 139~167 g
被験物質　アセナピン	投与開始時週齢　：ND
投与方法　：静脈内	初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間　：2 週間	対照物質（投与媒体）　：0.9% (m/v) 塩化ナトリウム水溶液
特記事項　：なし	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.1		0.5		3	
動物数	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)　第 8~13 日	255	165	242**	161	227***	163	231***	162
摂餌量 (g/日)　第 8~13 日	20.2	14.0	19.8	13.6	17.5***	14.0	18.4*	14.8*
一般状態								
縮瞳	-	-	+	+	+	+	+	+
自発運動の減少	-	-	-	-	+	+	+	+
流涙	-	-	-	-	+	-	+	+
眼瞼下垂	-	-	-	-	-	-	+	+
ハンドリング時の刺激過敏性	-	-	-	-	-	-	+	+
円背	-	-	-	-	-	-	-	+
被毛の乱れ	-	-	-	-	-	-	-	+
血液学的検査　第 14~16 日								
ヘモグロビン濃度 (mmol/L)	9.0	8.7	9.5*	9.1	9.8*	9.5**	9.8**	9.8**
ヘマトクリット値 (L/L)	0.46	0.43	0.47*	0.45	0.49	0.47*	0.49**	0.48**
赤血球数 ($\times 10^{12}$/L)	7.8	7.9	8.3**	8.1	8.6*	8.3**	8.4**	8.5*
MCV (fL)	58	55	58	56	57	56	58	57*
PLC (%)	15.9	12.9	13.9	14.7	13.5	12.7	12.3*	13.2
血液生化学検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
尿検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.1		0.5		3	
動物数	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8
特記すべき所見								
臓器重量								
胸腺：絶対重量 (g)	0.42	0.22	0.37	0.19	0.28**	0.22	0.25**	0.19
相対重量 (%)	0.18	0.14	0.16	0.12	0.13*	0.15	0.12*	0.12
心臓：絶対重量 (g)	0.83	0.56	0.82	0.60	0.76	0.61*	0.82	0.68***
相対重量 (%)	0.35	0.37	0.37	0.40	0.36	0.41**	0.39**	0.46***
子宮：絶対重量 (g)	・	0.48	・	0.44	・	0.35	・	0.31*
相対重量 (%)	・	0.32	・	0.30	・	0.24	・	0.21*
卵巣：絶対重量 (mg)	・	61.1	・	57.0	・	56.5	・	52.6
相対重量 (%)	・	40.0	・	38.0	・	38.0	・	35.1
剖検所見	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
病理組織学的検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

数値は群平均値又は発生数
PLC：大型血小板
ND：データなし、　NF：特記すべき所見なし
・：該当せず
-：所見なし、　+：所見あり
*, p < 0.05; **, p < 0.01; ***, p < 0.001 [ANOVA, regression and Dunnett’s] or [ANCOVA, and Dunnett’s]

2.6.7.7.G ビーグル犬を用いたアセナピンの反復経口投与用量漸増試験、並びに 4 週間反復投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：An oral, escalating-dose study (ED), following by a four-week, repeated-dose, toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in dogs 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] 月~ 19[redacted] 年 [redacted] 月 報告書番号：NL0001154	試験番号　：1200/XR037 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
動物種、系統　：イヌ、Beagle 被験物質　：アセナピン 投与方法　：経口 投与期間　：漸増投与試験、7.2mg/kg/日を 2 日間 10.8mg/kg/日を 4 日間 14.4mg/kg/日を 3 日間 21.6mg/kg/日を 5 日間 4 週間毒性試験、4 週間	投与開始時体重　：雄 11.9~14.0 kg、雌 9.3~12.0 kg 投与開始時週齢　：7~8 ヵ月 初回投与日　：不明 対照物質（投与媒体）　：ゼラチンカプセル
特記事項　：なし	

漸増投与試験

投与量（mg/kg/日）b.i.d. [a]	7.2 (3.6×2)		10.8 (5.4×2)		14.4 (7.2×2)		21.6 (10.8×2)	
動物数 [b]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見								
体重 (kg)　投与終了時 [c]	12.6	10.0	12.7	10.1	12.7	10.1	12.8	10.3
摂餌量 (kg/日)　投与初日 [d]	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
一般状態								
活動性低下／筋緊張の低下	-	-	-	-	-	-	2/3+	1/3+
縮瞳	-	-	-	-	-	-	2/3+	1/3+

-：所見なし、　+：所見あり

a) 1 日 2 回、5 時間間隔

b) 1 用量あたりの投与期間は 7.2 mg/kg/日を 2 日間、10.8 mg/kg/日を 4 日間、14.4 mg/kg/日を 3 日間、21.6 mg/kg/日を 5 日間とし、雌雄各 3 例に漸増投与した。

c) 投与前体重の平均値：雄 12.8 kg、雌 10.1 kg

d) 投与前摂餌量の平均値：雄 0.30 kg/日、雌 0.30 kg/日

漸増投与試験								
投与量（mg/kg/日）b.i.d. [a)]	7.2 (3.6×2)		10.8 (5.4×2)		14.4 (7.2×2)		21.6 (10.8×2)	
動物数 [b)]	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見								
身体所見	・	・	・	・	・	・	NF	NF
眼科学的検査	・	・	・	・	・	・	NF	NF
血液学的検査	・	・	・	・	・	・	NF	NF
血液生化学検査	・	・	・	・	・	・	NF	NF
尿検査　投与初日 半定量グルコース (g/L)	・	・	・	・	・	・	0.03 [d)]	0.00
臓器重量（絶対重量） 肝臓 (g) [c)]	・	・	・	・	・	・	418.1	346.2
剖検所見	・	・	・	・	・	・	NF	NF
病理組織学的検査 肝臓： 小葉中心及び中間性の肝細胞肥大	・	・	・	・	・	・	1/3	0/3

・：実施せず

NF：特記すべき所見なし

a) 1 日 2 回、5 時間間隔

b) 1 用量あたりの投与期間は 7.2 mg/kg/日を 2 日間、10.8 mg/kg/日を 4 日間、14.4 mg/kg/日を 3 日間、21.6 mg/kg/日を 5 日間とし、雌雄各 3 例に漸増投与した。

c) 4 週間毒性試験における対照群の肝重量の平均値 雄 349.4 g、雌 279.5 g

d) 21.6 mg/kg/日の投与初日に、雄 1 例で半定量グルコースの上昇が認められた（0.10 g/L）。

4 週間毒性試験				
投与量（mg/kg/日）b.i.d. [a)]	0 (0×2)		21.6 (10.8×2)	
動物数	雄：2	雌：2	雄：3	雌：3
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0
特記すべき所見				
体重 (kg)　投与終了時	13.5	11.0	13.3	10.8
摂餌量 (kg/日)　投与終了時	0.30	0.30	0.30	0.30
一般状態				
活動性低下／筋緊張の低下	-	-	3/3+	3/3+
横臥位	-	-	2/3+	1/3+
強迫行動	-	-	1/3+	1/3+
縮瞳	-	-	3/3+	3/3+
振戦	-	-	1/3+	2/3+
呼吸数増加	-	-	1/3+	-
常同行動	-	-	-	1/3+
身体所見	NF	NF	NF	NF
眼科学的検査	NF	NF	NF	NF
血液学的検査	NF	NF	NF	NF
血液生化学検査　投与終了時				
ALT (U/L)	33	35	68 [b)]	39
尿検査	NF	NF	NF	NF
臓器重量（絶対重量）				
肝臓 (g)	349.4	279.5	389.5 [c)]	328.7 [c)]
剖検所見	NF	NF	NF	NF
病理組織学的検査				
肝臓：小葉中心及び中間性の肝細胞色素蓄積	0/3	0/3	1/3	0/3
小葉中心及び中間性の単核細胞集簇	0/3	0/3	1/3	0/3

-：所見なし、　+：所見あり

NF：特記すべき所見なし

a) 1 日 2 回（5 時間間隔）

b) 21.6 mg/kg/日群の雄 1 例で投与終了時に中等度の ALT 上昇（164 U/L）が認められた。

c) 21.6 mg/kg/日群の雄 1 例（437.6 g）及び雌 2 例（343.4 g、319.1 g）に肝重量の軽度な増加が認められた。

2.6.7.7.H ビーグル犬を用いたアセナピンの 13 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名　：A thirteen–week oral toxicity study with Org 5222 in beagle dogs 試験期間　：19[redacted] 年~19[redacted] 年 [redacted] 月 報告書番号：SDGRR 2285	試験番号　：SD064 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
動物種、系統　：イヌ、Beagle 被験物質　：アセナピン 投与方法　：経口 投与期間　：13 週間 回復期間　：5 週間	投与開始時体重　：雄 10.0~14 kg、雌 9.1~13.2 kg 投与開始時週齢　：17~19.5 ヵ月 初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 対照物質（投与媒体）　：錠剤（[redacted]）、ゼラチンカプセルに封入
無毒性量　：1.25 mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		1.25		7.5		20	
動物数（回復動物数）	雄：4 (1)	雌：4 (1)	雄：3	雌：3	雄：4 (1)	雌：4 (1)	雄：5 (1)	雌：5 (1)
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見								
体重 (kg)　第 13 週	12.7	10.9	12.4	10.6	12.2 [a)]	10.8 [a)]	12.3 [a)]	11.0 [a)]
摂餌量 (kg/日)　第 13 週	0.30	0.28	0.30	0.30	0.30 [b)]	0.29 [b)]	0.29 [b)]	0.26 [b)]
一般状態								
縮瞳	-	-	-	+	+	+	+	+
自発運動の減少	-	-	-	-	+	+	-	-
活動性低下	-	-	-	-	-	-	+	+
活動性上昇	+	+	-	+	+	+	+	+
振戦	-	-	-	-	-	-	+	-
強迫行動	-	-	-	-	+	+	+	+
嘔吐	-	-	-	-	-	-	+	+

数値は群平均値又は発生数

-：所見なし、　+：所見あり

a) 投与初日の体重（平均値又は個別値）と比較して、第 1 週に 20 mg/kg/日群の雄で平均体重が減少し（0.3 kg）、投与期間中の体重は 7.5 mg/kg/日群の雄 1 例（0.7 kg）及び雌 1 例（0.8 kg）、20 mg/kg/日の雄 2 例（0.8 kg 及び 1.3 kg）及び雌 1 例（1.3 kg）で減少した。

b) 投与期間中及び回復期間中に、7.5 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 3 例、20 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 4 例で摂餌量の減少又は摂餌遅延が認められた。

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		1.25		7.5		20	
動物数（回復動物数）	雄：4 (1)	雌：4 (1)	雄：3	雌：3	雄：4 (1)	雌：4 (1)	雄：5 (1)	雌：5 (1)
特記すべき所見								
身体所見								
乳腺の分泌	0/4	0/4	0/3	0/3	0/4	0/4	0/5	3/5
全身状態悪化	0/4	0/4	0/3	0/3	0/4	0/4	1/5	0/5
粘膜の黄色化	0/4	0/4	0/3	0/3	0/4	0/4	1/5	1/5
心拍数（1 分当たり）　第 13 週	122	111	109	105	134	128	111	172 [a)]
眼科学的検査　第 12 週								
強膜／粘膜の黄色化	0/4	0/4	0/3	0/3	0/4	0/4	1/5	1/5
縮瞳／瞳孔散大不足	0/4	0/4	0/3	0/3	0/4	0/4	5/5	4/5
血液学的検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
血液生化学検査　第 12 週								
AST (U/L)	12	11	13	16	13	25	44	46
ALT (U/L)	18	16	26	19	60	157	318	284
ALP (U/L)	55	97	58	66	144	160	765	1394
総ビリルビン (μmol/L)	2.9	3.4	2.2	3.0	2.6 [b)]	3.4 [b)]	7.9	7.1
尿検査　第 12 週								
尿中ビリルビン陽性	0/4	0/4	0/3	0/3	0/4	0/4	2/5	0/5
臓器重量（相対重量）　第 13 週								
肝臓 [c)]	256.9	271.9	279.1	288.5	287.9 [d)]	289.0 [d)]	304.8 [d)]	283.0 [d)]
剖検所見　第 13 週								
肝臓：軽度な肥大	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/4	1/4
：黄色帯	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/4	1/4
：硬化及び黄色化	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4	1/4
：表面の限局陥没又は陥没帯	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/4	2/4
乳腺：乳汁分泌亢進	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	1/4

数値は群平均値又は発生数

NF：特記すべき所見なし

a) 20 mg/kg/日群の雌 1 例で心拍数が著しく増加した（232 回／分）。

b) 総ビリルビンの増加は 7.5 mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例で観察された（投与前値と比較して）。

c) 相対肝重量 =（絶対肝重量(g)×10）／剖検時体重(kg)

d) 相対肝重量の増加は 7.5 mg/kg/日群の雄 1 例（309.2）及び雌 2 例（301.6、298.1）、20 mg/kg/日群の雄 2 例（343.5、336.9）及び雌 2 例（317.5、313.9）で観察された。

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		1.25		7.5		20	
動物数（回復動物数）	雄：4 (1)	雌：4 (1)	雄：3	雌：3	雄：4 (1)	雌：4 (1)	雄：5 (1)	雌：5 (1)
特記すべき所見								
病理組織学的検査　第 13 週								
肝臓：胆管上皮細胞増生	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	4/4	4/4
：肝細胞肥大	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3	4/4	4/4
：限局性肝紫斑	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/4	3/4
：小葉間線維増生	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	1/4	3/4
：胆汁栓	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/4	3/4
：限局性血管周囲炎	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/4	3/4
：細胞質空胞化	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3	3/4	4/4
下垂体：プロラクチン産生細胞の活性亢進	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	2/4
乳腺：乳汁分泌	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/4	2/4
骨髄像　第 13 週	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
回復期間								
動物数	雄：1	雌：1	雄：0	雌：0	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
体重 (kg)　第 18 週	9.9	11.1	・	・	12.2	9.3	13.1	11.3
摂餌量 (kg/日)　第 18 週	0.30	0.30	・	・	0.30 [a)]	0.30 [a)]	0.30 [a)]	0.26 [a)]
一般状態：　縮瞳	0/1	0/1	・	・	0/1	0/1	1/1	1/1
血液生化学検査　第 17 週								
ALT (U/L)	20	17	・	・	28	15	37	31
ALP (U/L)	41	77	・	・	85	73	64	124
総ビリルビン (μmol/L)	2.0	2.3	・	・	2.6	3.1	2.2	3.2
病理組織学的検査　第 18 週								
肝臓：　小葉間線維化	0/1	0/1	・	・	0/1	0/1	1/1	1/1

数値は群平均値又は発生数

NF：特記すべき所見なし

・：該当せず

a) 7.5mg/kg/日群の雌雄及び 20mg/kg/日群の雄では回復期間の第 1 週に、20mg/kg/日群の雌では回復期間を通じて、摂餌遅延が観察された。

2.6.7.7.I ビーグル犬を用いたアセナピンの 52 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号　：SJ055
試験名　：A fifty-two week oral toxicity study with Org 5222 in beagle dogs.	CTD における記載箇所　：4.2.3.2
試験期間　：19[redacted]~19[redacted] 年	GLP 適用　：適（摂餌量 a) 及びトキシコキネティクスを除く）
報告書番号　：SDGRR 3209、 SDGRR 3034（トキシコキネティクス）	試験施設　：[redacted] NL
動物種、系統　：イヌ、Beagle	投与開始時体重　：雄 11.5~16.4 kg、雌 8.8~12.9 kg
被験物質　：アセナピン	投与開始時週齢　：雄 12~16 ヵ月齢、雌 13~16 ヵ月齢
投与方法　：経口	初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間　：52 週間	対照物質（投与媒体）：割線入りの錠剤（賦形剤：[redacted] b)）、ゼラチンカプセルに封入
回復期間　：6 週間	
無毒性量　：7.2 (3.6×2) mg/kg/日	

投与量（mg/kg）		0 （対照）		0.1		0.6		3.6	
トキシコキネティクス、単回投与（平均値±S.D.、n=3）c)				（雄：3）	（雌：3）	（雄：3）	（雌：3）	（雄：3）	（雌：3）
AUC_{0-8}（アセナピン）(ng·hr/mL)		NA	NA	3.3 ± 5.0	1.7 ± 0.0	5.0 ± 3.3	6.7 ± 6.7	63 ± 40	57 ± 28
AUC_{0-8}（N-脱メチル体）(ng·hr/mL)		NA	NA	17 ± 8	17 ± 5	117 ± 75	147 ± 57	1182 ± 685	1918 ± 650
AUC_{0-8}（N-酸化体）(ng·hr/mL)		NA	NA	8 ± 10	3 ± 2	27 ± 15	35 ± 15	248 ± 290	290 ± 227
C_{max}（アセナピン）(ng/mL)		NA	NA	4 ± 6	1 ± 0	2 ± 1	3 ± 3	23 ± 13	28 ± 8
C_{max}（N-脱メチル体）(ng/mL)		NA	NA	5 ± 2	4 ± 1	31 ± 13	45 ± 17	478 ± 210	704 ± 181
C_{max}（N-酸化体）(ng/mL)		NA	NA	3 ± 1	1 ± 0	11 ± 7	12 ± 8	166 ± 128	253 ± 118
t_{max}（アセナピン）(hr)	平均値	NA	NA	0.3	0.3	0.6	0.7	0.9	0.6
	S.D.	NA	NA	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2
	中央値	NA	NA	0.3	0.3	0.5	0.7	0.9	0.6
	最小値	NA	NA	0.3	0.2	0.5	0.7	0.9	0.5
	最大値	NA	NA	0.3	0.5	0.8	0.7	1.0	0.8

NA：実施せず、　S.D.：標準偏差

a) 人為的ミスにより給餌手順が SOP から逸脱したため、摂餌量は GLP 適用から除外された。逸脱行為は投与期間の前半に発生したと考えられる。逸脱の程度は不明である。

b) 賦形剤の含量は報告書に記載なし。

c) SDGRR 3034 における AUC の単位は μg·min/mL である。

投与量（mg/kg/日） b.i.d. [a)]	0（0×2、対照）		0.2（0.1×2）		1.2（0.6×2）		7.2（3.6×2）	
トキシコキネティクス、反復投与（2 例の個別値） [b)]			（雄：2）				（雄：2）	
C_{max} (アセナピン) (ng/mL)	NA	NA	0.3 / 0.2	ND	ND	ND	13 / 71	ND
C_{max} (N-脱メチル体) (ng/mL)	NA	NA	3.6 / 4.7	ND	ND	ND	197 / 657	ND
C_{max} (N-酸化体) (ng/mL)	NA	NA	1.9 / 0.8	ND	ND	ND	23 / 126	ND
動物数（回復動物）	雄：5 (1)	雌：5 (1)	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6 (2)	雌：6 (2)
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数 - 投与終了時	雄：5	雌：5	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
体重 (kg) [c)]	14.1	11.6	+6.4	+8.6	+7.1	-2.6	+1.4	+23.3
摂餌量 (kg/日) [c)]	0.30	0.28	+0.0	-10.7	+0.0	-25.0	-3.3	-3.6
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数 - 投与終了時の剖検時	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌： 4
臓器重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見								
外表所見：肥満	0	0	0	0	0	0	0	2
乳腺：軽度発達	NA	0	NA	1	NA	2	NA	2

ND：実施せず　　NA：該当せず

-：特記すべき所見なし

(n)：測定動物数

a) 1 日 2 回、6 時間間隔

b) SDGRR 3034 でトキシコキネティクスを評価するため、アセナピンは 1 日 2 回 51 週間投与とそれに続く 24 時間の無処理期間、及び 0.1 と 3.6 mg/kg 投与群にアセナピンを単回経口投与した。不足しているデータは AUC の計算により算出された。

c) 投与終了時：対照群は群平均値、投与群は対照群に対する変化率（百分率、%）を示す。統計解析は実施しなかった。

投与量（mg/kg/日）	0（0×2、対照）		0.2（0.1×2）		1.2（0.6×2）		7.2（3.6×2）	
動物数 - 投与終了時の剖検時	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見								
病理組織学的検査								
肝臓：								
小葉中心性の肝細胞内色素蓄積	0	0	0	1	0	2	1	4
乳腺：								
卵巣／子宮の発情周期の不一致（遅延）	・	0	・	1	・	2	・	1
子宮：								
卵巣の発情周期との不一致 a)	・	0	・	0	・	1	・	0
子宮内膜上皮細胞過形成	・	0	・	0	・	1	・	0
骨髄像	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数 - 回復期間終了時	雄：1	雌：1	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：2
体重 (kg) b)	10.7	11.2	・	・	・	・	+26.2	+10.7
摂餌量 (kg/日) b)	0.30	0.30	・	・	・	・	-10.0	-13.3
一般状態	-	-	・	・	・	・	-	-
眼科学的検査	-	-	・	・	・	・	-	-
血液学的検査	-	-	・	・	・	・	-	-
血液生化学検査	-	-	・	・	・	・	-	-
尿検査	-	-	・	・	・	・	-	-
臓器重量	-	-	・	・	・	・	-	-
剖検所見	-	-	・	・	・	・	-	-
病理組織学的検査								
肝臓：								
小葉中心性の肝細胞内色素蓄積	0	0	・	・	・	・	0	2
乳腺：								
卵巣／子宮の発情周期の不一致（遅延）	・	0	・	・	・	・	・	1

-：特記すべき所見なし

・：該当せず

a) 子宮では内膜及び子宮筋層の萎縮、肥大、泡沫上表在性上皮がみられた。

b) 回復期間終了時：対照群は 1 例の測定値、投与群は対照群に対する変化率（百分率、%）を示す。統計解析は実施しなかった。

2.6.7.7.J ビーグル犬を用いたアセナピンの 1、2、4、13 及び 52 週間反復経口投与毒性試験における肝臓の病理組織学的変化の検討

被験物質：アセナピン

動物種、系統：	イヌ、Beagle	報告書番号：SDGRR 3290
目的：	肝臓及び胆嚢の胆嚢病理組織学的変化の検討	CTD における記載箇所：4.2.3.2
病理標本：	経口最大耐量試験（1 又は 2 週間投与、2.6.7.6、SDGRR 2502） 4 週間経口投与毒性試験（2.6.7.6、SDGRR 2663） 13 週間経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験（2.6.7.7.H、SDGRR 2285） 52 週間経口毒性試験及び 6 週間回復性試験（2.6.7.7.I、SDGRR 3209）	GLP 適用：適
投与量：	経口最大耐量試験　　：0, 40, 80, 160mg/kg/日 4 週間経口投与毒性試験　：0, 20, 40, 80mg/kg/日 13 週間経口投与毒性試験　：0, 1.25, 7.5, 20mg/kg/日 52 週間経口投与毒性試験　：0 (0×2), 0.2 (0.1×2), 1.2 (0.6×2), 7.2 (3.6×2) mg/kg/日 (b.i.d.)	
染色手法：	パラフィン切片：hematoxylin/eosin 染色、特殊染色として Perl 染色（鉄）、Schmorl 反応（リポフスチン）、ルベアン酸染色（銅）、Fouchet 染色（胆汁色素）、Weigert-van Giesson 染色（コラーゲン）及び／又は Mallory 三色染色（コラーゲン） 凍結切片：酸ホスファターゼ染色	

経口最大耐量試験（2.6.7.6；SDGRR 2502）								
投与量（mg/kg/日）	0（対照）[a]		40 [a]		80 [a]		160 [a]	
動物数	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
特記すべき所見								
病理組織学的検査、投与期間終了時								
肝臓								
毛細胆管内色素蓄積、ごく軽度~軽度 [b]	0	0	0	0	0	1	1	0

a) 投与期間は、40 及び 160 mg/kg/日群が 1 週間、0 及び 80mg/kg/日群が 2 週間であった。

b) 色素蓄積は主に被膜下の細葉にみられた。これらの色素蓄積は偏光顕微鏡において軽度な（赤色又は橙色の）複屈折を示し、ルベアン酸染色では「マルタ十字」がみられた。

b.i.d.：1 日 2 回

4 週間経口投与毒性試験 （2.6.7.6；SDGRR 2663）								
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		20		40		80	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見								
病理組織学的検査、投与期間終了時								
肝臓								
毛細胆管内色素蓄積 - ごく軽度~重度 [a)]	0	0	0	1	0	1	3	2
肝細胞の変性、壊死 - 軽度~重度	0	0	1	0	1	0	1	2
小葉中心性の線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
血管周囲の出血	0	0	1	0	1	0	0	1
マクロファージの色素蓄積及び集簇	0	0	1	0	1	0	1	1
血管周囲／小葉中心性のリンパ球集簇	0	0	1	0	1	1	1	2
好酸性細胞の浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
胆管増生 - 軽度~中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
胆嚢								
粘液産生増加 - 軽度	0	0	0	0	2	0	1	0

a) これらの色素蓄積は偏光顕微鏡において軽度な（黄色又は橙色の）複屈折を示した。複屈折は色素蓄積の辺縁部に限られる場合もあり、「マルタ十字」がみられた（主にルベアン酸染色）。色素蓄積は、Fouchet 染色において弱い陽性であった。

13 週間経口投与毒性試験 （2.6.7.7G；SDGRR 2285）								
投与量（mg/kg/日）	0（対照）		1.25		7.5		20	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：4	雌：4
特記すべき所見								
病理組織学的検査、投与期間終了時								
肝臓								
肝細胞の肥大 - ごく軽度~軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
肝細胞の変性、壊死 - ごく軽度~重度	0	0	0	0	1	1	1	2
小葉中心性／小葉間の線維化 - 軽度	0	0	0	0	1	1	1	2
血管周囲の出血	0	0	0	0	2	1	0	2
類洞の拡張 - 軽度	0	0	0	0	1	0	1	2
マクロファージの色素蓄積及び集簇	0	1	2	1	2	1	1	4
血管周囲／小葉中心性のリンパ球集簇	0	0	0	0	2	2	4	3
好酸性細胞の浸潤	0	0	0	2	2	1	1	3
胆管増生 - ごく軽度~軽度	0	0	0	0	2	1	1	2
動物数	雄：1	雌：1	雄：0	雌：0	雄：1	雌：1	雄：1	雌：1
病理組織学的検査、回復期間終了時								
肝臓								
小葉中心性の線維化 - 軽度	0	0	・	・	0	0	0	1
類洞の拡張 - 軽度	0	0	・	・	0	0	0	1
マクロファージの色素蓄積及び集簇	0	0	・	・	0	1	0	1
血管周囲/小葉中心性のリンパ球細胞の集簇	0	0	・	・	0	1	0	1
好酸球細胞の浸潤	0	1	・	・	1	1	0	1
胆管増生 - 軽度	0	0	・	・	0	1	0	0

・：該当せず

52-週間経口毒性試験 （2.6.7.7H；SDGRR 3209）								
投与量（mg/kg/日）b.i.d.	0（0×2、対照）		0.2（0.1×2）		1.2（0.6×2）		7.2（3.6×2）	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見								
病理組織学的検査、投与期間終了時								
肝臓								
胆管増生 - ごく軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
小葉中心性の肝細胞内色素蓄積	2	3	0	4	1	3	3	4
Schmorl 反応 +	0	2	1	2	1	2	3	0
Schmorl 反応 ++	0	0	1	0	0	2	0	1
Schmorl 反応 +++	0	0	0	1	0	0	0	3
ルベアン酸染色 +	1	2	1	2	1	0	2	1
ルベアン酸染色 ++	0	0	0	1	0	2	0	1
ルベアン酸染色 +++	0	0	0	1	0	0	1	2
胆嚢								
粘液産生増加	0	0	0	0	0	0	1	1
粘液性嚢胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
動物数	雄：1	雌：1	雄：0	雌：0	雄：0	雌：0	雄：2	雌：2
病理組織学的検査、回復期間終了時								
肝臓								
血管周囲／小葉中心性のリンパ球集簇	0	0	・	・	・	・	0	1
小葉中心性の肝細胞内色素蓄積	0	1	・	・	・	・	2	2
Schmorl 反応 +	0	1	・	・	・	・	1	0
Schmorl 反応 ++	0	0	・	・	・	・	1	0
Schmorl 反応 +++	0	0	・	・	・	・	0	2
ルベアン酸染色 +	0	0	・	・	・	・	0	1
ルベアン酸染色 ++	0	0	・	・	・	・	0	1

・：該当せず

b.i.d.：1 日 2 回

+：ごく軽度、++：軽度、+++：中等度

2.6.7.7.K ビーグル犬を用いたアセナピンの 2 週間反復静脈内投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年	試験番号　：SJ092
試験名　：A two-week intravenous toxicity study with Org 5222 in beagle dogs	CTD における記載箇所　：4.2.3.2
試験期間　：19[redacted]~19[redacted] 年	GLP 適用　：適
報告書番号　：SDGR 2799	試験施設　：[redacted] NL
動物種、系統　：イヌ、Beagle	投与開始時体重　：雄 8.2~14.8 kg、雌 8.7~14.3 kg
被験物質　：アセナピン	投与開始時週齢　：雄 7~14 ヵ月、雌 7~18 ヵ月
投与方法　：静脈内（1mL/kg）	初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
投与期間　：2 週間	対照物質（投与媒体）　：0.88~0.9% (m/v) 塩化ナトリウム水溶液（滅菌、等張、発熱物質フリー）
回復期間　：なし	
特記事項　：なし	

投与量（mg/kg/日）	0 （対照）		0.1		0.5		3	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見								
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
眼								
縮瞳	-	-	-	-	+	+	+	+
眼瞼痙攣	-	-	-	-	-	-	+	+
行動								
自発運動の減少	-	-	+	+	+	+	+	+
柵に鼻を押し付ける行動	-	-	+	-	+	+	+	+
頭部反転動作	-	-	+	+	+	+	+	+
甲高い鳴き声／吠える	-	-	+	-	+	+	+	+
柵を齧る行動	-	-	+	-	+	+	+	+
ひっかき行動	-	-	-	-	-	-	-	+
浅速呼吸	-	-	+	-	+	+	+	+
協調運動障害	-	-	-	-	-	-	-	+
振戦	-	-	-	-	-	+	+	+
嘔吐	-	-	-	-	-	-	+	-
心拍数の増加 [a)]	-	-	+	+	+	+	+	+

-：特記すべき所見なし

+：所見あり

a) 初回投与により用量依存的な増加が認められたが、第 9 日にはみられなかった。

投与量（mg/kg/日）	0 （対照）		0.1		0.5		3	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見								
眼科学的検査								
瞳孔散大の軽度低下（散瞳剤点眼前）	0	0	0	0	0	0	1	2
動物数 - 投与終了時	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
体重 (kg) [a)]	13.1	10.5	-10.7	+7.6	-10.7	-1.9	-12.2 [b)]	-1.0
摂餌量 (kg/日) [a)]	0.3	0.25	-3.3	+16.0	-10.0	+0.0	+0.0	+16.0
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
動物数 - 剖検時	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
臓器重量								
胸腺 (g) [c)]	9.7	7.2	-76.1	+3.2	-61.0	-1.4	-52.2	-58.8
卵巣 (g) [c)]	・	0.93	・	-7.5	・	+60.2 [d)]	・	-19.4
子宮 (g) [c)]	・	5.44	・	-39.9	・	+97.8 [d)]	・	-1.7
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
乳腺								
発情後期に対応しない間質及び導管の増生	・	0	・	0	・	1 [e)]	・	0
卵巣								
黄体数増加	・	0	・	0	・	1 [e)]	・	0
胸腺								
萎縮（中等度~重度）	0	0	2	2	2	2	1	3

-, 特記すべき所見なし

・, 該当せず

a) 投与終了時：対照群は群平均値、投与群は対照群に対する変化率（百分率、%）を示す。統計解析は実施しなかった（動物数が少ないため）。

b) 雄 2 例において一過性の軽度な体重減少がみられた。

c) 対照群は群平均値、投与群は対照群に対する変化率（百分率、%）を示す。統計解析は実施しなかった（動物数が少ないため）。臓器重量の値は絶対重量を示した。投与群の相対重量は示した変化率と同様の変化である。

d) 雌 1 例で卵巣及び子宮重量が顕著に増加したため、病理組織学的検査を実施した。

e) 同一個体

2.6.7.7.L ビーグル犬を用いたアセナピンの 13 週間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名　：A 13-week, repeated-dose, intravenous toxicity study including toxicokinetics with Org 5222 in beagle dogs 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] 月~ 19[redacted] 年 [redacted] 月 報告書番号　：SDGRR 4417	試験番号　：PCD 333/PP018/DP030/XP011/ZP023/MP184 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], France
動物種、系統　：イヌ、Beagle 被験物質　：アセナピン 投与方法　：静脈内（1mL/kg） 投与期間　：13 週間 回復期間　：なし	投与開始時体重　：雄 10.3~12.5 kg、雌 8.0~10.3 kg 投与開始時週齢　：9~13 ヵ月 初回投与日　：不明 対照物質（投与媒体）：クエン酸、リン酸二水素ナトリウム及び塩化ナトリウム水溶液
特記事項　：なし	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見								
体重 (kg) [a)]　第 90~91 日	11.7	10.4	11.3	9.9	10.7 [a)]	10.2	10.8 [a)]	9.4 [a)]
摂餌量	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
一般状態								
活動性低下	-	-	+	+	+	+	+	+
興奮状態	-	-	+	+	+	+	+	+
横臥位	-	-	-	-	+	+	+	+
眼瞼下垂	-	-	-	-	+	+	+	+
外部刺激への反応性低下	-	-	-	-	+	+	+	+
強迫行動	-	-	-	-	-	-	+	+
振戦	-	-	+	+	+	+	+	+
呼吸数の増加	-	-	+	+	-	+	+	+
うなり声	-	-	+	+	+	+	+	+
常同行動	-	-	+	+	-	-	-	-
流涎過多	-	-	+	+	-	-	+	+
嘔吐	-	-	-	-	-	-	+	+
縮瞳	-	-	-	-	-	-	+	+
眼粘膜の赤色化	-	-	-	-	-	-	+	+

数値は群平均値又は発生数、　NF：特記すべき所見なし、　-：所見なし、　+：所見あり

a) 最初の 2~3 週間に軽度な体重減少が 0.5 mg/kg/日群の雄 1 例、並びに 2.5 mg/kg/日群の雄 2 例及び雌 1 例にみられた。

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見								
身体所見								
顔面創傷	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	1/3
眼科学的検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
心電図検査								
軽度な頻脈、投与期間終了時	0/3	0/3	1/3	2/3	1/3	0/3	1/3	1/3
T 波の逆転（陰性化）	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	1/3
血液学的検査　第 77~ 81 日								
ヘモグロビン濃度 (mmol/L)	9.6	9.6	9.4	9.3	9.5	8.6	9.4 [a)]	9.8
ヘマトクリット値 (L/L)	0.46	0.45	0.45	0.44	0.45	0.41	0.44 [a)]	0.46
赤血球 (10^{12}/L)	6.2	6.5	6.3	6.2	6.5	5.7	6.6 [a)]	6.9
好酸球 (10^{9}/L)	0.18	0.83	0.68	0.64	0.66	0.34	0.52	1.14 [b)]
好酸球 (%)	1	8	8	7	7	3	5	10 [b)]
血液生化学検査　第 77~ 81 日								
アルブミン (g/L)	29.0	29.7	29.0	30.0	29.0	30.0	29.3 [c)]	31.0
グロブリン (g/L)	31.3	33.0	32.0	29.3	33.3	32.7	34.0 [c)]	35.0
アルブミン／グロブリン比	0.93	0.91	0.91	1.02	0.88	0.92	0.89 [c)]	0.90
尿検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
臓器重量（絶対重量）								
脾臓 (g)	22.9	23.4	22.0	19.9	34.8 [d)]	35.4 [d)]	36.8 [d)]	34.8 [d)]
剖検所見								
脾臓：腫脹	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3

数値は群平均値又は発生数

NF：特記すべき所見なし

a) 2.5 mg/kg/日の雄 1 例にヘモグロビン（7.8 mmol/L）、ヘマトクリット値（0.35 L/L）及び 赤血球数（5.8×10^{12}/L）の軽度な減少がみられた。

b) 2.5 mg/kg/日群の雌 1 例に好酸球の絶対数（2.56×10^{9}/L）及び比率（21%）の増加がみられた。

c) 2.5 mg/kg/日の雄 1 例に軽度なアルブミン（26.0g/L）の減少及び軽度なグロブリン（40.0 g/L）の増加によるアルブミン／グロブリン比（0.65）の減少がみられた。

d) 脾臓重量の増加は 0.5 mg/kg/日群の雄 1 例（50.9 g）及び雌 1 例（72.3 g）及び 2.5 mg/kg/日群の雄 3 例（35.5、34.6、40.5 g）及び雌 1 例（63.1 g）にみられた。

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.1		0.5		2.5	
動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見									
病理組織学的検査									
脾臓：うっ血		0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	1/3	3/3	1/3
乳腺：乳汁分泌分泌亢進 [a)]		0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	0/3	1/3
前立腺：腺房萎縮		0/3	・	0/3	・	1/3	・	2/3	・
骨髄像		NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
トキシコキネティクス									
評価動物数		雄：0	雌：0	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
単回投与（第 0 日）	$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	2.1 ± 1.0	3.2 ± 1.3	2.2 ± 0.4	2.5 ± 0.2	2.3 ± 0.8	2.8 ± 0.5
（平均値±S.D.）	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	NA	NA	17 ± 5	15 ± 3	90 ± 22	68 ± 8	506 ± 96	413 ± 53
	$NAUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL/(mg/kg))	NA	NA	237 ± 67	212 ± 41	255 ± 62	191 ± 23	285 ± 54	233 ± 30
	CL (L/hr/kg)	NA	NA	6.4 ± 1.5	6.9 ± 1.5	5.9 ± 1.4	7.6 ± 0.9	5.2 ± 0.9	6.1 ± 0.8
	$V_{central}$ (L/kg)	NA	NA	5.3 ± 1.8	8.0 ± 1.9	4.9 ± 0.9	10.7 ± 2.1	6.9 ± 2.9	6.0 ± 0.5
反復投与（第 71 日）	$t_{1/2}$ (h)	NA	NA	3.1 ± 0.5	3.4 ± 1.7	2.7 ± 0.4	3.3 ± 1.1	2.3 ± 0.6	2.9 ± 0.2
（平均値±S.D.）	AUC_{0-10} (ng·hr/mL)	NA	NA	20 ± 5	16 ± 5	87 ± 31	85 / 84 [c)]	528 ± 48	486 ± 125
	$NAUC_{0-10}$ (ng·hr/mL/(mg/kg))	NA	NA	200 ± 51	165 ± 51	174 ± 62	169 / 168 [c)]	211 ± 19	195 ± 50
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL) [b)]	NA	NA	23 ± 5	18 ± 7	93 ± 32	94 ± 6	575 ± 32	537 ± 130
	$NAUC_{0-24}$ (ng·hr/mL/(mg/kg))	NA	NA	317 ± 75	259 ± 97	263 ± 89	266 ± 17	324 ± 18	302 ± 73
	CL (L/hr/kg)	NA	NA	5.0 ± 1.4	5.9 ± 1.9	6.0 ± 1.7	5.4 ± 0.3	4.5 ± 0.3	5.0 ± 1.1
	$V_{central}$ (L/kg)	NA	NA	4.9 ± 1.0	6.2 ± 2.3	7.4 ± 3.0	6.5 ± 1.1	4.9 ± 1.3	4.6 ± 1.6

数値は群平均値又は発生数

・：該当せず

S.D.：標準偏差

NF：特記すべき所見なし、NA：実施せず

a) 発情中 - 後期

b) AUC_{0-24} は 10 時間までの実測値から外挿した。

c) 2 例（個別値）

2.6.7.7.M ビーグル犬を用いたアセナピンの 39 週間反復静脈内投与毒性試験及びトキシコキネティクス試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：A 39-week, intravenous toxicity and toxicokinetic study with Org 5222 in beagle dogs 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] 月~ [redacted] 月 報告書番号　：NL0012511	試験番号　：1285/XS004 CTD における記載箇所　：4.2.3.2 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], France
動物種、系統：イヌ、Beagle 被験物質　：アセナピン 投与方法　：静脈内（0.71 mL/kg） 投与期間　：39 週間 回復期間　：なし	投与開始時体重（投与初日）　：雄 11.4~14.0 kg、雌 10.1~12.1 kg 投与開始時週齢　：8~9 ヵ月 初回投与日　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 対照物質（投与媒体）　：3 mg/mL クエン酸一水和物 、2.7 mg/mL リン酸二水素ナトリウム、pH 5、塩化ナトリウム I.P.A. code of solution 98004/1 (batch 30488-001)
無毒性量　：1.6 mg/kg/日	

投与量 (mg/kg/日)	0（対照）		0.1		0.4		1.6	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
死亡又は瀕死安楽殺	0	0	0	0	0	0	0	0
特記すべき所見								
一般状態								
活動性低下及び／又は筋緊張の低下	0/4	0/4	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ +++	4/4+ ~ +++	4/4+ ~ +++	4/4+ ~ +++
横臥位	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	2/4	4/4	4/4
眼瞼下垂	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4
興奮状態	0/4	0/4	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++	3/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++
強迫行動	0/4	0/4	4/4	4/4	3/4	4/4	4/4	4/4
創傷	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4	2/4
縮瞳	0/4	0/4	1/4	0/4	4/4	4/4	4/4	4/4
眼結膜の赤色化	0/4	0/4	4/4	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4
頬粘膜の赤色化	0/4	0/4	3/4	3/4	4/4	4/4	4/4	4/4
振戦	0/4	0/4	2/4+	2/4+	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++	4/4+ ~ ++
多呼吸/浅速呼吸	0/4	0/4	4/4	4/4	3/4	4/4	4/4	4/4
うなり声	0/4	0/4	4/4	2/4	2/4	3/4	4/4	4/4
吠える／甲高い鳴き声	0/4	0/4	1/4	1/4	1/4	1/4	0/4	0/4
流涎過多	0/4	0/4	1/4+	1/4+	1/4+	1/4+	1/4+	1/4+
嘔吐	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	3/4	1/4

数値は発生数
+：ごく軽度~軽度、++：中等度、+++：重度

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.1		0.4		1.6	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見								
体重 (kg)　第 272~273 日	12.5	12.5	12.5	12.1	12.7	11.2	13.0	11.7
最初の 2 週間での体重減少	0/4	0/4	0/4	1/4+	3/4+	2/4+	2/4+	2/4+
減少した体重（中等度）の持続	1/4	0/4	1/4	0/4	1/4	2/4	2/4	1/4
摂餌量	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
身体所見								
削痩	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	1/4	2/4	0/4
眼科学的検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
心電図検査								
頻脈 [a)]	1/4+	1/4++	2/4+ ~ ++	3/4+ ~ ++	3/4+ ~ ++	2/4+ ~ ++	3/4+ ~ ++	1/4++
T 波の逆転（陰性化）	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4
T 波の平坦化	0/4	0/4	0/4	3/4	1/4	2/4	0/4	2/4
血液学的検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
血液生化学検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
尿検査	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
臓器重量（絶対重量）								
脾臓 (g)	28.9	28.7	28.2	37.2 [b)]	33.6 [b)]	32.0 [b)]	34.5	38.2 [b)]
剖検所見	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
病理組織学的検査								
脾臓：類洞内うっ血	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	1/4	1/4
骨髄像	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF

数値は群平均値又は発生数

NF：特記すべき所見なし

+：ごく軽度~軽度、++：中等度

a) 頻脈は、ほとんどの場合に QT 及び JT 間隔の短縮並びに QTc 及び JTc 間隔の延長を伴い、PR 間隔の短縮を伴う場合もあった。

b) 脾臓重量の増加は 0.1 mg/kg/日群の雌 1 例（57.6 g）、0.4 mg/kg/日群（44.3 g）、1.6 mg/kg/日群（53.3 g）及び 0.4 mg/kg/日群（47.8 g）のそれぞれ雄 1 例にみられた。

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

2.6.7.8.A *Salmonella typhimurium* を用いたアセナピンの復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：アセナピン

報告年 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号 ：SA 220
試験名 ：A salmonella microsome mutagenicity test (Ames test) with Org 5222	CTD における記載箇所 ：4.2.3.3.1
試験期間 ：19[redacted] 年 [redacted] 月	GLP 適用 ：適
報告書番号 ：SDGRR 2283	試験施設 ：[redacted] NL
試験の種類 ：細菌を用いた復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：1
菌株 ：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	プレート数 ：3
代謝活性化系 ：Aroclor 1254 誘導雄ラット肝 S9 に補酵素等を含むコファクターを混合（S9 mix）	分析／培養細胞数 ：3×10^7 ~ 10×10^7
細胞毒性 -S9 mix：1000 µg/plate	被験物質の溶媒 ：エタノール 100%
+S9 mix：1000 µg/plate （TA1535）、なし（TA98, TA100, TA1537, TA1538）	陽性対照の溶媒 ：DMSO
遺伝毒性 ：なし	処理 ：37°C、48 時間培養
	処理年月 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
	安定性データ ：安定

被験物質	処理濃度（µg/plate）	プレート当たりの his^+ 復帰変異コロニー数（平均値 n=3）代謝活性化なし（-S9 mix）					プレート当たりの his^+ 復帰変異コロニー数（平均値 n=3）代謝活性化あり（+S9 mix）				
		TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
エタノール	100 µL/plate	49	102	12	10	17	39	110	13	8	19
アセナピン	8	52	86	11	10	17	37	95	12	10	21
	40	54	92	12	15	21	41	108	15	10	32
	200	33	87	10	10	22	47	111	10	7	26
	1000	0 [a,b]	0[a,b]	0 [a,b]	0 [a,b]	0[a,b]	22	91	1 [b]	3	27
2-アセチルアミノフルオレン	25	42	110	NT	NT	26	855	434	NT	NT	925
2-アミノアントラセン	5	NT	NT	16	NT	NT	NT	NT	> 2000	NT	NT
ベンゾ[a]ピレン	7.5	NT	NT	NT	4	NT	NT	NT	NT	161	NT

[a] バックグランドローンの生育阻害及び／又は his^- コロニーあり

[b] his^+ コロニー数は正常範囲の下限値以下

NT：実施せず

2.6.7.8.B *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いたアセナピンの復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名　：A mammalian/microsome mutagenicity test (Ames test) with Org 5222 in salmonella typhimurium and escherichia coli 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] 月 報告書番号　：SDGRR 5097	試験番号　：1127/SR088 CTD における記載箇所　：4.2.3.3.1 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験 菌株　：TA98, TA100, TA1535, TA1537, WP2 *uvrA* 代謝活性化系　：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 細胞毒性　：1000 及び 2500 μg/plate で毒性を示した。 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数：1 プレート数：3 分析／培養細胞数　：≥5×10^7 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO 処理　：37°C、約 48 時間培養 処理年月　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 安定性データ　：安定

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 *uvrA* [a]
代謝活性化なし	DMSO	0	25	175	12	6	97
	アセナピン	8	26	160	15	11	90
		40	28	169	9	9	97
		200	21 [b]	137	6	10	87
		1000	0 [c]	0 [c]	1 [c]	0 [c]	0 [c]
		2500	0 [c]	0 [c]	0 [c]	0 [c]	0 [c]
	4NQO	0.3	214	1255	NP	NP	NP
		1	NP	NP	41	25	2035
代謝活性化あり	DMSO	0	34	168	11	7	135
	アセナピン	8	26	162	15 [d]	7	117
		40	32	161	12	9	141
		200	31	164	11	9	104
		1000	0 [c] [d]	0 [c] [d]	1 [c] [d]	0 [c] [d]	0 [c] [d]
		2500	0 [c] [d]	0 [c] [d]	0 [c] [d]	0 [c] [d]	0 [c] [d]
	2-AA	2	NP	NP	315	NP	570
	2-AAF	25	1285	622	NP	NP	NP
	BP	5	NP	NP	NP	109	NP

表中の数値は群の平均値を示す。
NP：実施せず　4NQO：4-ニトロキノリン N-オキシド、2-AA：2-アミノアントラセン、2-AAF：2-アセチルアミノフルオレン、BP：ベンゾ[a]ピレン
a）WP2 *uvrA* pKM101　b）計測値 2 個の平均値　c）細菌死滅の徴候（his^-/trp^-コロニーの存在及び／又はバックグランドローンの死滅）及び／又は復帰変異コロニー数の減少（正常範囲の下限値以下）　d）軟寒天中で析出したが、インキュベーション中に溶解した。

2.6.7.8.C *Escherichia coli* を用いたアセナピンの復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号　：SL015
試験名　：Reverse mutation test in Escherichia coli of Org 5222	CTD における記載箇所　：4.2.3.3.1
試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月	GLP 適用　：適
報告書番号　：SDGRR 2963	試験施設　：[redacted], Italy
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：2
菌株　：*Escherichia coli* WP2 *uvrA* pkM101	プレート数　：3
代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9）、S9 mix 中 4% S9 含有	分析／培養細胞数　：2.37×10^8 （実験 1）、2.30×10^8 （実験 2）
細胞毒性　：細胞毒性評価　-S9 mix：≥ 500 µg/plate、+S9 mix：≥ 1580 µg/plate 実験 1 及び 2　-S9 mix：≥ 750 µg/plate、+S9 mix：1500 µg/plate	被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：2-アミノアントラセン（DMSO）、メチルメタンスルホネート（蒸留水）
遺伝毒性　：なし	処理　：直接プレート法、37℃、72 時間培養 処理年月　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（実験 1） 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（実験 2） 安定性データ　：実施せず

被験物質	処理濃度（µg/plate）	実験 1 プレート当たりの trp^+ 復帰変異コロニー数（平均値 n=3）		実験 2 プレート当たりの trp^+ 復帰変異コロニー数（平均値 n=3）	
		代謝活性化なし（-S9 mix）	代謝活性化あり（+S9 mix）	代謝活性化なし（-S9 mix）	代謝活性化あり（+S9 mix）
蒸留水又は無処理	100 µL/plate	164	188	178	198
DMSO	100 µL/plate	169	194	159	188
アセナピン	46.9	153	180	162	192
	93.8	159	184	162	199
	188	164	186	163	193
	375	158	188	140	176
	750	89	164	61	150
	1500	M	56	M	59
メチルメタンスルホネート	500	1820	NT	1847	NT
2-アミノアントラセン	1	NT	476	NT	485

M：マイクロコロニー形成、評価せず
NT：実施せず

2.6.7.8.D マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK+/-を用いたアセナピンの遺伝子突然変異試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名　：A gene mutation test in mouse lymphoma L5178Y TK+/- cells in vitro with Org 5222 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月 報告書番号　：SDGRR 4361	試験番号　：SN007 CTD における記載箇所　：4.2.3.3.1 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England
試験の種類　：遺伝子突然変異試験 細胞　：マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK+/- 代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導雄ラット肝 S9 に補酵素等を含むコファクターを混合（S9 mix） 細胞毒性：細胞毒性評価　-S9 mix：%RS reduced ≥ 15.625 μg/mL、%RS=0 ≥ 62.5 μg/mL +S9 mix：%RS reduced ≥ 15.625 μg/mL、%RS=0 ≥ 125 μg/mL 本試験　-S9 mix：%RS reduced ≥ 12.5 μg/mL +S9 mix：%RS reduced ≥ 75 μg/mL（実験 1），≥ 40 μg/mL（実験 2） 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数：2 プレート数　：2 培養細胞数　：生存率：96-well マイクロタイタープレートに 1.6 cells/well（n=2）突然変異体発現：96-well マイクロタイタープレートに 2000 cells/ well（n=4） 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO 処理　：細胞懸濁液の 3 時間曝露 （37°C、5% CO_2、湿度 95%、振盪）、発現期間 2~3 日間 処理年月　：19[redacted] 年 [redacted] 月 安定性データ　：安定

被験物質	実験 1					実験 2		
	処理濃度（μg/mL）	代謝活性化なし		代謝活性化あり		処理濃度（μg/mL）	代謝活性化あり	
		RS（%）	MF（No./10^6 生存細胞）	RS（%）	MF（No./10^6 生存細胞）		RS（%）	MF（No./10^6 生存細胞）
DMSO	1%（v/v）	100	131	100	150	1%（v/v）	100	124
アセナピン	3.125	109	119	NT	NT	40	60	136
	6.25	96	105	114	111	46	58	107
	12.5	81	111	104	92	52	58	103
	25	63	139	110	123	58	51	75
	50	0	NA	101	165	64	33	79
	75	0	NP	13	244*	70	24	86
	100	NT	NT	0	NA	76	14	103
4-ニトロキノリン 1-オキシド	0.05/0.1	77/44	744/917	NT	NT	NT	NT	NT
ベンゾ[a]ピレン	2/3	NT	NT	39/67	1090/885	2/3	78/62	369/557

RS：相対生存率、MF：突然変異体発現頻度
NA：測定せず、NP：生存率 0%のため突然変異体発現評価は実施せず、NT：実施せず
*p < 0.05 (Dunnett's test)

2.6.7.8.E ウサギリンパ球を用いたアセナピンの in vitro 姉妹染色分体交換試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名　：A sister chromatid exchange test in rabbit lymphocytes in vitro with Org 5222 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月 報告書番号　：SDGRR 2317	試験番号　：SC026 CTD における記載箇所　：4.2.3.3.1 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：姉妹染色分体交換試験 細胞　：ウサギリンパ球 代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 に補酵素等を含むコファクターを混合（S9 mix） 細胞毒性　：細胞毒性評価　≥205 µg/mL [a] 主試験　-S9 mix：100 µg/mL（顕著）、+S9 mix：100 µg/mL（軽度） 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数：1 プレート数　：3 分析／培養細胞数　：分裂中期細胞 10 個 被験物質の溶媒　：エタノール 陽性対照の溶媒　：HBSS 処理　：3 時間処理（38°C、10% CO_2、湿度 90%） 処理年月　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 安定性データ　：安定

被験物質	処理濃度（µg/mL）	分裂中期細胞当たりの SCE の数（3 プレートの平均値）	
		代謝活性化なし（-S9 mix）	代謝活性化あり（+S9 mix）
エタノール	1%（v/v）	7.6	7.5
アセナピン	12.5	7.3	8.8
	25	7.4	8.7
	50	7.2	9.5
	100	9.2 [b,c]	8.4 [c]
シクロホスファミド	10 µmol/L	NT	20.1

HBSS：ハンクス平衡塩類溶液
SCE：姉妹染色分体交換
NT：実施せず
[a] 分裂中期リンパ球なし、溶血
[b] 2 プレートでは細胞毒性が著しく分裂中期細胞の観察ができなかったことから、1 プレートにおいて分裂中期細胞 10 個の観察を 2 回行った。
[c] 溶血

2.6.7.8.F ヒト末梢血リンパ球を用いたアセナピンの in vitro 染色体異常試験

被験物質：アセナピン

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名　：A chromosome aberration test in peripheral human lymphocytes in vitro with Org 5222 試験期間　：19[redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月 報告書番号　：SGDRR 4413	CTD における記載箇所　：4.2.3.3.1 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England
試験の種類　：染色体異常試験 細胞　：ヒト末梢リンパ球 代謝活性化系　：Aroclor 1254 誘導雄ラット肝 S9 mix 細胞毒性　：分裂指数の低下 64 μg/mL（-S9）、125 μg/mL（+S9） 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数：1 プレート数　：2 分析／培養細胞数　：分裂中期細胞 100 cells/plate（陰性対照 200 cells/plate） 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO 処理　：S9 非存在下；20 及び 44 時間、S9 存在下；3 時間（回復期間 17 及び 41 時間） 安定性データ　：安定

代謝活性化	処理時間	被験物質	処理濃度（μg/mL）	分裂指数（群平均値）	構造異常を有する細胞数		数的異常細胞数（群平均値、%）
					+ギャップ	-ギャップ	
代謝活性化なし	20 時間	DMSO	0 [a]	4.7	2	0	0.25
		アセナピン	46	4.1	3	1	1.5
			55 [b]	2.5	16	11	2.1
			64	1.4	6	4	7.4
		NQO	2.5	NA	31	28	0
	44 時間	DMSO	0	3.4	6	1	0
		アセナピン	46	1.0	4	2	1.5
代謝活性化あり	3 時間 [c]	DMSO	0	4.3	3	1	0.5
		アセナピン	75	2.9	1	0	1.0
			100	2.6	1	0	5.2
			125	1.4	2	1	7.4
		CPA	25	NA	20	15	3.8
	3 時間 [d]	DMSO	0	5.4	2	0	0
		アセナピン	125	5.2	5	1	0

NA：実施せず、NQO：4-ニトロキノリン 1-オキシド、CPA：シクロホスファミド

a) 401 cells/2 plates を分析

b) 384 cells/2 plates を分析

c) 回復期間：17 時間

d) 回復期間：41 時間

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

2.6.7.9.A ラットを用いたアセナピンの in vivo 骨髄小核試験

被験物質：アセナピン

報告年	：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	試験番号	：SC082
試験名	：A micronucleus tests in rats with Org 5222	CTD における記載箇所	：4.2.3.3.2
試験期間	：19[redacted] 年 [redacted] ~ [redacted] 月	GLP 適用	：適
報告書番号	：SDGRR 2323	試験施設	：[redacted] NL
試験の種類	：骨髄小核試験	評価対象細胞	：多染性赤血球
動物種、系統	：ラット、Wistar 系	分析細胞数	：1000 cells/animal（MN）、500 cells/animal（PCE/NCE）
週齢	：不明（若成獣）	投与方法	：被験物質；経口、陽性対照物質；腹腔内
遺伝毒性	：なし	溶媒／投与形態	：被験物質；[redacted]%ゼラチン・[redacted]%マンニトール水溶液 陽性対照物質；ハンクス平衡塩類溶液
曝露証明	：75 mg/kg/day 投与により異常行動、体重減少、摂餌量減少	採材時間	：最終投与約 5 時間後
投与量	：アセナピン；0, 25, 50, 75 mg/kg/日、MMS；25 mg/kg/日	投与期間	：被験物質；4 週間、陽性対照物質；24 時間間隔 2 回
		投与日	：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項	：なし		

被験物質	投与量（mg/kg/日）	性別	動物数	PCE 1000 個当たりの小核数平均値（MN）	赤血球 500 個当たりの平均 PCE/NCE 比
溶媒対照	0	雄	8	1.6	0.56
		雌	8	1.6	0.55
アセナピン	25	雄	7 a)	1.8	0.57
		雌	8	1.8	0.53
	50	雄	8	2.2	0.76
		雌	8	1.0	0.45
	75	雄	7 a)	0.8	0.54
		雌	8	1.4	0.59
MMS	25	雄	8	6.5	0.34
		雌	8	7.6	0.49

PCE：多染性赤血球
NCE：正染性赤血球
MMS：メチルメタンスルホネート（陽性対照物質）
a) 投与期間中に 1 例死亡

被験物質	投与量（mg/kg/日）	性別	動物数	PCE 2000 個当たりの小核数平均値（MN）[a)]	赤血球 1000 個当たりの平均 PCE/NCE 比 [b)]
溶媒対照	0	雄	6	3.08	0.49
		雌	6	3.00	0.51
アセナピン	25	雄	6	2.17	0.39
		雌	6	2.00	0.48
	50	雄	6	3.33	0.60
		雌	6	2.33	0.41
	75	雄	6	1.92	0.46
		雌	6	2.67	0.56
MMS	25	雄	6	8.33	ND
		雌	6	10.58	ND

PCE：多染性赤血球
NCE：正染性赤血球
MMS：メチルメタンスルホネート（陽性対照物質）
ND：データなし
a) PCE1000 個観察における正常範囲（6 及び／又は 8 匹の平均値）：0.0~3.0
b) 赤血球 500 個観察における正常範囲（6 及び／又 8 匹の平均値）：0.23~1.10

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.A CD-1 マウスを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験

被験物質：アセナピン

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：Org 5222: 104 subcutaneous administration oncogenicity study in the mouse 試験期間 ：20[redacted] ~ 20[redacted] 年 報告書番号 ：NL0050405 試験番号 ：2078	CTD における記載箇所 ：4.2.3.4.1 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], UK（トキシコキネティクスを除く）
被験物質 ：アセナピン 対照物質（投与溶媒）：クエン酸／リン酸水素二ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調整） 投与方法 ：皮下 投与期間 ：1 日 1 回、中及び高用量群の雄（87 週間+2 日間）、中用量群の雌（94 週間+4 日間）並びに高用量群の雌（96 週間+1 日間）を除き 104 週間	投与開始日 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 動物種、系統 ：マウス、Crl:CD-1 (ICR) BR 系 投与開始時体重 ：雄 24.2~37.5 g、雌 18.4~31.2 g 投与開始時週齢 ：約 7 週齢
高用量の設定根拠：13 週間反復皮下投与毒性試験	

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.5（0.35 AE）		1.5（1.06 AE）		雄 5/4（3.55/2.84 AE） 雌 7.5/5（5.32/3.55 AE）		無処置対照	
性、動物数（サテライト動物）	雄：57	雌：57	雄：57（18）	雌：57（18）	雄：57（18）	雌：57（18）	雄：60（18）	雌：60（18）	雄：57	雌：57
トキシコキネティクス （ng/mL、平均値±S.D.、n=3）[1]										
- 第 1 日										
- 0.25 時間	NA	NA	24.1 ± 7.8	24.2 ± 10.3	92.4 ± 9.2	93.9 ± 14.0	228 ± 21	332 ± 84	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	17.2 ± 3.0	28.3 ± 4.6	83.7 ± 17.1	70.9 ± 14.8	217 ± 15	273 ± 81	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	15.3 / 18.5 [a]	15.2 ± 6.1	61.2 ± 3.8	42.8 ± 2.2	164 ± 19	263 ± 20	NA	NA
- 第 27 週										
- 0.25 時間	NA	NA	31.2 ± 4.7	26.2 ± 3.2	88.4 ± 12.1	70.7 ± 9.2	219 / 183 [a]	24.6 [b]	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	29.4 ± 0.7	22.7 ± 3.0	66.4 ± 8.3	50.6 ± 11.1	113 ± 90	7.4 / 210 [a]	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	25.6 / 19.7 [a]	15.3 ± 2.0	52.7 ± 9.2	58.7 / 102 [a]	68.5 / 243 [a]	166 [b]	NA	NA
- 第 90/99 週[#]										
- 0.25 時間	NA	NA	33.3 ± 7.0	< 7.09	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	25.0 ± 2.7	40.6 ± 24.5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	14.5 ± 2.1	17.2 [b]	NA	NA	NA	NA	NA	NA
動物数										
- 死亡及び途中安楽殺	20/57	16/57	28/57	27/57	37/57	38/57	35/60	44/60	24/57	33/57
- 事故	0/57	0/57	0/57	1/57	4/57	0/57	1/60	1/60	0/57	0/57

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.5（0.35 AE）		1.5（1.06 AE）		雄 5/4（3.55/2.84 AE） 雌 7.5/5（5.32/3.55 AE）		無処置対照	
性、動物数（サテライト動物）	雄：57	雌：57	雄：57（18）	雌：57（18）	雄：57（18）	雌：57（18）	雄：60（18）	雌：60（18）	雄：57	雌：57
死亡例										
- 第 1~52 週	4	2	5	6	10	6	11	13	5	7
- 第 52 週~投与終了	16	14	23	22	31	32	25	32	19	26
- 合計	20	16	28	28	41	38	36	45	24	33
死因										
- 皮膚／付属器										
- 第 1~52 週	0	0	1	0	4	0	4	0	2	0
- 第 52 週~投与終了	3	4	0	2	0	3	2	3	2	2
- 合計	3	4	1	2	4	3	6	3	4	2
- 尿生殖路										
- 第 53 週~投与終了	5	0	9	1	4	0	7	1	4	0
- 消化管										
- 第 53 週~投与終了	0	0	2	1	3	5	2	4	0	0
- 血液リンパ細網系腫瘍										
- 合計	3	5	4	4	5	10	3	15	6	17
- 特定できず										
- 第 1~52 週	0	0	2	0	1	0	2	8	2	0
- 第 53 週~投与終了	1	1	2	1	7	6	3	2	2	1
- 合計	1	1	4	1	8	6	5	10	4	1
生存率（%）	65	72	51	53	28	35	40	37	58	47
体重（g）										
- 第 1 日	32.3	25.7	31.1	24.9	32.1	25.1	32.3	25.2	32.5	24.8
- 第 88 週（雄）／第 96 週（雌）	47.3	39.8	43.2	37.8	44.0	39.6	43.2	41.2	47.4	42.5
評価数	57	57	57	57	57	57	60	60	57	57
担腫瘍動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.5（0.35 AE）		1.5（1.06 AE）		雄 5/4（3.55/2.84 AE） 雌 7.5/5（5.32/3.55 AE）		無処置対照	
性、動物数（サテライト動物）	雄：57	雌：57	雄：57（18）	雌：57（18）	雄：57（18）	雌：57（18）	雄：60（18）	雌：60（18）	雄：57	雌：57
病理組織学的検査（腫瘍性病変）										
- 皮膚／皮下／投与部位	57 [c]	57 [c]	39 [c]	41 [c]	47 [c]	39 [c]	60 [c]	60 [c]	57 [c]	57 [c]
- 線維肉腫	0	0	3	0	2	0	1	1	0	0
- 組織球性肉腫（M）	0	1	0	1	0	2	0	2	0	2
- 肉腫（NOS）	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
- 血液リンパ細網系	57	57	28	28	42	39	60	60	57	57
- 悪性リンパ腫	3	7	3	4	4	8	7	20***	8	22***

AE：活性本体
S.D.：標準偏差
NA：該当せず
a：n=2（個別値）
b：n=1
c：検査動物数
[#] 血液は、第 90 週に低用量群の雄から、第 99 週に低用量群の雌から採取した。
-：特記すべき所見なし
[1]：トキシコキネティクスについては、採血時点が少なく（3 時点）、各時点の検体数も少ない（n=1~3）ため、動態パラメーターを評価することはできなかった。測定値は、曝露の雌雄間の比較、単回及び反復投与時の比較並びに投与量間の比較を行うために用いた。
（M）：悪性、（NOS）：分類不能
***；$p < 0.001$（溶媒対照群と比較）
灰色セル：2.6.7.10.B 参照

2.6.7.10.B CD-1 マウスを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験－病理組織学的検査の追加実施－

被験物質：アセナピン

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：Org 5222: Additional histopathology evaluation of tissues taken on covance study 0082/075 試験期間 ：20[redacted] 年 報告書番号 ：INT00090305 試験番号 ：080113	CTD における記載箇所 ：4.2.3.4.1 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], UK
被験物質 ：アセナピン 対照物質（投与溶媒）：クエン酸／リン酸水素二ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調整用） 投与方法 ：皮下 投与期間 ：1 日 1 回、雄 - 低用量群 88 週間以上、中及び高用量群 87 週間以上、雌 - 低用量群 97 週間以上、中用量群 94 週間以上、高用量群 96 週間以上	投与開始日 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 動物種、系統 ：マウス、Crl:CD-1 (ICR) BR 系 投与開始時体重 ：雄 24.2~37.1 g、雌 18.4~31.2 g 投与開始時週齢 ：約 7 週齢
高用量の設定根拠 ：13 週間反復皮下投与毒性試験	
特記事項 ：単回及び反復投与トキシコキネティクス実施	

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.5（0.35 AE）		1.5（1.06 AE）		雄 5/4（3.55/2.84 AE） 雌 7.5/5（5.32/3.55 AE）		無処置対照	
性、動物数	雄：57	雌：57	雄：57	雌：57	雄：57	雌：57	雄：60	雌：60	雄：57	雌：57
腫瘍性病変 [a]	57	57	28	57	42	57	60	60	57	57
- 血液リンパ細網系腫瘍										
- 顆粒球性白血病（M）	NA	2	NA	0	NA	4	NA	1	NA	0
- リンパ腫（B）+（M）	NA	7	NA	4	NA	8	NA	20***	NA	22***
- 卵巣										
- 嚢胞腺腫（B）	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
- 生殖索間質腫瘍	NA	4	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0
- 子宮										
- 平滑筋腫（B）	NA	2	NA	1	NA	0	NA	2	NA	0
- 間質腫瘍	NA	1	NA	5	NA	3	NA	2	NA	5
- 副腎										
- 髄質腫瘍	NA	2	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1
- 肺										
- 肺胞上皮腫瘍	NA	11	NA	10	NA	6	NA	5	NA	9
- 乳腺										
- 上皮性腫瘍	NA	3	NA	3	NA	4	NA	1	NA	0
-下垂体										
- 腺腫／癌	NA	1	NA	0	NA	0	NA	3	NA	2
- 血管系腫瘍	NA	1	NA	1	NA	2	NA	1	NA	4

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.5（0.35 AE）		1.5（1.06 AE）		雄 5/4（3.55/2.84 AE） 雌 7.5/5（5.32/3.55 AE）		無処置対照	
性、動物数	雄：57	雌：57	雄：57	雌：57	雄：57	雌：57	雄：60	雌：60	雄：57	雌：57
- 組織球性肉腫	NA	2	NA	1	NA	0	NA	0	NA	4
- 皮膚・付属器										
- 扁平上皮腫瘍	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	2
- 線維芽細胞腫瘍	NA	1	NA	1	NA	2	NA	3	NA	2
非腫瘍性病変：										
- 心臓										
- 心筋症										
- 所見なし	42/57	55/57	43/57	50/57	37/57	43/57	34/60	47/60	48/57	53/57
- 軽微	13/57	2/57	10/57	5/57	10/57	13/57	12/60	10/60	6/57	2/57
- 軽度	2/57	0/57	2/57	2/57	8/57	1/57	10/60	2/60	3/57	2/57
- 中等度	0/57	0/57	2/57	0/57	2/57	0/57	4/60	1/60	0/57	0/57
皮膚/皮下及び投与部位										
- 筋膜炎/線維化										
- 首										
- 所見なし	8/57	13/57	5/39	3/57	2/42	19/57	7/60	8/60	48/56	51/57
- 軽微	31/57	28/57	26/39	42/57	26/42	29/57	27/60	37/60	7/56	6/57
- 軽度	18/57	13/57	6/39	11/57	12/42	8/57	25/60	14/60	0/56	0/57
- 中等度	0/57	3/57	2/39	1/57	2/42	1/57	1/60	1/60	1/56	0/57
- 右臀部										
- 所見なし	6/57	7/57	6/36	10/57	6/47	14/57	8/60	5/60	50/56	48/57
- 軽微	32/57	41/57	12/36	35/57	9/47	28/57	12/60	23/60	4/56	8/57
- 軽度	15/57	9/57	8/36	12/57	23/47	15/57	33/60	28/60	1/56	1/57
- 中等度	4/57	0/57	9/36	0/57	9/47	0/57	7/60	4/60	1/56	0/57
- 重度	0/57	0/57	1/36	0/57	0/47	0/57	0/60	0/60	0/56	0/57
- 左臀部										
- 所見なし	4/57	14/57	4/38	8/57	3/45	11/57	5/60	6/60	49/56	51/57
- 軽微	30/57	34/57	16/38	45/57	13/45	38/57	16/60	33/60	6/56	5/57
- 軽度	19/57	9/57	13/38	3/57	23/45	8/57	31/60	21/60	1/56	1/57
- 中等度	4/57	0/57	3/38	0/57	5/45	0/57	8/60	0/60	0/56	0/57
- 重度	0/57	0/57	2/38	0/57	1/45	0/57	0/60	0/60	0/56	0/57

[a] 検査動物数

（B）：良性、（M）：悪性

***; $p < 0.001$（溶媒対照群と比較）

灰色セル：初期評価実施（2.6.7.10.A 参照）

AE：活性本体、 NA：実施せず

2.6.7.10.C SD ラットを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験

被験物質：アセナピン

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：Org 5222: 104 week subcutaneous administration oncogenixity study with Org 5222 in the rat 試験期間 ：20[redacted] 年~20[redacted] 年 報告書番号 ：INT00039803 試験番号 ：PCD2079	CTD における記載箇所 ：4.2.3.4.1 GLP 適用 ：適 試験施設：[redacted], UK（投与、投与期間中の各種観察・測定、剖検）、[redacted], UK（腫瘍性病変の統計解析）、その他（トキシコキネティクスの測定及び評価、病理組織学的検査）
動物種、系統 ：ラット、Crl:Sprague Dawley (IGSBR) 系 被験物質 ：アセナピン 投与方法 ：皮下 投与期間 ：1 日 1 回、雄 105 週間、雌 100~101 週間 休薬期間 ：なし	投与開始時体重 ：雄 217.8~312.2 g、雌 151.4~231.9 g 試験開始時週齢 ：約 7 週齢 対照物質（投与溶媒） ：クエン酸／リン酸水素二ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調整）
特記事項 ：単回及び反復投与トキシコキネティクス実施	

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.3（0.21 AE）		1.2（0.85 AE）		3/5（2.13/3.55 AE）[1]		無処置対照	
性、動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
死亡率										
- 死亡及び途中安楽殺	41/60	45/60	40/60	39/60	27/60	33/60	41/60	36/60	36/60	34/60
- 事故	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60
一般状態										
- 自発運動の減少	なし	なし	全例（第 2~77 週、第 3.5 週以降は徐々に発現時間が短縮）	全例（第 2~77 週、第 3.5 週以降は徐々に発現時間が短縮）	全例（第 2 週以降）	全例（第 2 週以降）	全例（第 2 週以降）	全例（第 2 週以降）	なし	なし
- 眼瞼下垂	なし	なし	なし	なし	全例（第 2 週以降）	全例（第 2 週以降）	全例（第 2 週以降）	全例（第 2 週以降）	なし	なし

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.3（0.21 AE）		1.2（0.85 AE）		3/5（2.13/3.55 AE）[1]		無処置対照	
性、動物数	雄：0	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
死因										
- 腫瘍性病変	14/41	20/45	13/40	19/39	5/27	15/33	4/41	10/36	16/36	17/34
- 非腫瘍性病変：										
- 呼吸器系	0/41	0/45	1/40	0/39	1/27	0/33	1/41	0/36	0/36	0/34
- 消化器系	0/41	0/45	0/40	1/39	0/27	0/33	0/41	0/36	0/36	0/34
- 泌尿器系	0/41	0/45	0/40	1/39	1/27	0/33	2/41	0/36	1/36	0/34
- 心血管系	3/41	1/45	0/40	1/39	0/27	0/33	0/41	0/36	0/36	0/34
- 神経系	0/41	1/45	0/40	1/39	0/27	0/33	0/41	2/36	0/36	0/34
- 非腫瘍性病変（複合）	0/41	0/45	0/40	2/39	0/27	0/33	0/41	0/36	0/36	0/34
- 腫瘍性病変及び非腫瘍性病変（複合）	0/41	0/45	0/40	1/39	0/27	0/33	0/41	0/36	0/36	1/34
- 一般状態の悪化（安楽殺）	22/41	22/45	21/40	12/39	16/27	17/33	20/41	22/36	13/36	13/34
- 外傷	0/41	0/45	0/40	0/39	0/27	1/33	1/41	0/36	0/36	0/34
- 血液学的変化（貧血）	0/41	1/45	0/40	0/39	0/27	0/33	0/41	0/36	0/36	0/34
- 特定できず	2/41	0/45	5/40	1/39	4/27	0/33	12/41	1/36	6/36	3/34
体重（g）（平均値）										
- 第 1 日	260.9	188.3	262.6	190.6	262.1	191.0	265.9	190.9	261.6	189.6
- 第 104 週（雄）／第 96 週（雌）	678.7	450.2	563.7	430.4	524.0	400.1	467.0	344.5	755.9	470.9
摂餌量	-	-	軽度減少（投与期間中）	-	軽度減少（投与期間中）	-	-	-	-	-
剖検所見										
- 肺：淡色巣	10/60	7/60	6/60	3/60	18/60	3/60	25/60	17/60	9/60	6/60
- 肺：淡色域	4/60	4/60	6/60	4/60	11/60	7/60	11/60	10/60	2/60	5/60
- 投与部位：肥厚	-	1/60	-	1/60	-	6/60	-	7/60	-	-
- 肝臓：斑紋状	23/60	28/60	20/60	26/60	20/60	15/60	10/60	11/60	28/60	28/60
- 下垂体：腫大	-	16/60	-	25/60	-	29/60	-	34/60	-	16/60

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.3（0.21 AE）		1.2（0.85 AE）		3/5（2.13/3.55 AE）[1]		無処置対照	
性、動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
病理組織学的検査										
腫瘍性病変：										
- 乳腺										
- 腺腫（B）	NA	3	NA	2	NA	4	NA	3	NA	2
- 線維腺腫（B）	NA	43	NA	21	NA	27	NA	19	NA	41
- 線維腫（B）	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	1
- 腺癌（M）	NA	40	NA	25	NA	39	NA	37	NA	15
- 線維腫内腺癌（M）	NA	5	NA	1	NA	1	NA	1	NA	3
- 下垂体										
- 下垂体前葉腺腫（B）	17	34	20	36	17	22	15	20	27	28
- 下垂体前葉腺腫、多発性（B）	1	8	4	1	6	8	4	6	3	11
- 下垂体前葉癌（M）	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
- 副腎										
- 褐色細胞腫（B）	7	2	9	0	7	1	3	0	9	3
- 褐色細胞腫（M）	2	0	0	1	2	1	1	0	2	0
- 投与部位、間葉系腫瘍：										
- 線維腫（B）	4	0	2	0	2	0	0	0	5	0
- 組織球性肉腫（M）	2	0	2	0	0	0	0	0	1	0
- 毛包系腫瘍（B）	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0
非腫瘍性病変：										
- 肺：泡沫マクロファージ集簇	10/60	11/60	11/50	5/50	16/44	11/41	24/60	23/60	14/60	7/60
- 副腎：出血性／嚢胞性変性（皮質）										
- 軽微	0/60	3/60	0/60	4/60	0/60	2/60	2/60	0/60	1/60	5/60
- 軽度	2/60	17/60	9/60	15/60	7/60	13/60	14/60	14/60	1/60	14/60
- 中等度	7/60	17/60	5/60	16/60	14/60	20/60	12/60	30/60	2/60	22/60
- 重度	4/60	15/60	2/60	11/60	4/60	13/60	7/60	3/60	5/60	7/60
- 甲状腺：濾胞上皮肥厚、濃縮コロイド										
- 限局性	3/60	3/60	8/60	3/60	11/60	3/59	4/60	15/60	6/60	5/60
- びまん性	6/60	1/60	8/60	2/60	14/60	6/59	19/60	14/60	4/60	3/60
- 甲状腺：びまん性 C 細胞過形成										
- 軽度	18/60	26/60	17/60	24/60	10/60	14/59	4/60	12/60	16/59	19/60
- 中等度	4/60	14/60	9/60	7/60	3/60	2/59	0/60	3/60	5/59	15/60
- 重度	0/60	4/60	0/60	0/60	0/60	0/59	0/60	0/60	1/59	3/60

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.3（0.21 AE）		1.2（0.85 AE）		3/5（2.13/3.55 AE）[1]		無処置対照	
性、動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
- 投与部位：線維化										
- 軽度	5/60	15/60	6/59	3/60	2/58	4/60	2/60	0/60	NA	NA
- 中等度	30/60	38/60	25/59	43/60	11/58	35/60	13/60	28/60	NA	NA
- 重度	15/60	7/60	21/59	13/60	36/58	20/60	44/60	32/60	NA	NA
アセナピン血漿中濃度（ng/mL、平均値±S.D、n=3）										
- 第 1 日										
- 0.25 時間	NA	NA	16.7 ± 3.0	11.3 ± 9.0	65.1 ± 25.8	45.1 ± 19.6	135 ± 7	110 ± 21	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	14.9 ± 0.9	22.4 ± 10.3	61.4 ± 14.9	50.9 ± 1.0	129 ± 20	105 ± 11	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	9.71 ± 1.72	8.37 ± 0.79	37.5 ± 12.0	32.9 ± 4.7	86.9 ± 16.6	86.9 ± 11.7	NA	NA
- 第 26 週										
- 0.25 時間	NA	NA	21.1 ± 10.9	23.0 ± 5.7	89.9 ± 46.8	65.2 ± 10.2	160 ± 46	158 ± 53	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	17.6 ± 5.5	16.1 ± 2.2	89.9 ± 12.0	52.8 ± 4.8	215 ± 55	215 ± 67	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	14.0 ± 2.0	14.2 ± 2.0	59.0 ± 8.1	31.7 ± 6.6	148 ± 10	123 ± 21	NA	NA
- 第 85 週										
- 0.25 時間	NA	NA	23.5 / 19.3 [a]	23.3 [b]	73.5 ± 28.2	73.1 ± 12.3	182 ± 19	138 ± 43	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	19.3 ± 2.2	19.8 ± 4.8	72.6 ± 10.3	51.1 ± 1.6	204 ± 68	136 ± 31	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	14.5 [b]	< LLOQ	44.0 ± 6.9	37.3 ± 10.8	136 ± 34	120 ± 12	NA	NA
- 第 97 週										
- 0.25 時間	NA	NA	34.0 ± 4.1	25.2 ± 4.1	132 ± 33	103 ± 11	298 ± 38	282 ± 221	NA	NA
- 0.5 時間	NA	NA	24.6 ± 5.1	20.1 ± 5.3	136 / 124 [a]	103 / 57.1 [a]	317 ± 46	354 ± 86	NA	NA
- 1 時間	NA	NA	22.6 ± 4.4	19.2 ± 2.2	68.2 ± 33.2	64.4 ± 8.5	235 ± 164	216 ± 16	NA	NA

AE：活性本体
[1] 投与量は第 6 週に増量した。
-：特記すべき所見なし
S.D.：標準偏差
NA：該当せず
（B）：良性
（M）：悪性
LLOQ：定量限界下限
[a] n=2（個別値）
[b] n=1

2.6.7.10.D SD ラットを用いたアセナピンの 104 週間反復皮下投与がん原性試験－病理組織学的検査の追加実施－

被験物質：アセナピン

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：Org 5222: Additional histopathology evaluation of tissues taken on covance study 0082/074 試験期間 ：20[redacted] 年 報告書番号 ：INT00090308 試験番号 ：080114	CTD における記載箇所 ：4.2.3.4.1 GLP 適用 ：適 試験施設：[redacted], UK（投与、投与期間中の各種観察・測定、剖検）、[redacted], UK（腫瘍性病変の統計解析）、その他（トキシコキネティクスの測定及び評価、病理組織学的検査）
動物種、系統 ：ラット、Crl:Sprague Dawley (IGSBR) 系 被験物質 ：アセナピン 投与方法 ：皮下 投与期間 ：1 日 1 回、雄 105 週間、雌 100~101 週間 休薬期間 ：なし	投与開始時体重 ：雄 217.8~312.2 g、雌 151.4~231.9 g 試験開始時週齢 ：約 7 週齢 対照物質（投与溶媒）：クエン酸／リン酸水素二ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調整）

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.3（0.21 AE）		1.2（0.85 AE）		3/5（2.13/3.55 AE）[1]		無処置対照	
性、動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腫瘍性病変（選択病変）										
- 造血器系										
- リンパ腫（M）	5	2	2	1	1	0	2	0	1	1
- 白血病 + リンパ腫（M）+ 組織球性肉腫	7	3	3	2	1	1	3	0	1	1
- リンパ節										
- 血管腫（B）	0	0	3	0	0	1	1	1	2	0
- 膵臓										
- 膵島細胞腺腫（B）	2	0	6	0	3	2	1	1	1	0
- 膵島細胞腺腫（B）+ 腺房細胞腺腫（B）+ 膵島細胞癌	2	1	6	1	4	4	2	2	3	0
- 膵島細胞腺腫(B)+ 膵島細胞癌(M)	0	1	0	1	1	2	1	2	2	0
- 下垂体										
- 下垂体前葉腺腫（B）+ 下垂体前葉腺腫、多発性	18	42	30	38	31	30	19	26	30	39
- 子宮										
- 内膜間質ポリープ（B）+ 腺腫様ポリープ（B）	NA	3	NA	3	NA	6	NA	1	NA	4
- 膣										
- 顆粒細胞腫（B）	NA	1	NA	5	NA	3	NA	4	NA	7

投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）		0.3（0.21 AE）		1.2（0.85 AE）		3/5（2.13/3.55 AE）[1]		無処置対照	
性、動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
担腫瘍動物数（良性）	35	54	42	47	41	50	24	46	44	54
担腫瘍動物数（悪性）	30	32	24	30	15	29	14	25	22	19
担腫瘍動物数	50	59	52	54	47	55	33	50	52	57

AE：活性本体

[1] 投与量は第 6 週に増量した。

（M）：悪性

（B）：良性

NA：該当せず

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被検物質：アセナピン

動物種、系統	投与方法 （対照物質／投与媒体）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	特記すべき所見	報告書番号
ラット、 Sprague Dawley	強制経口投与 アセナピン 15 mg/mL 懸濁液 （[redacted]% (m/v)ゼラチン・ [redacted]% (m/v)マンニトール）	雄：交配前 2 週間~交配期間中 雌：交配前 1 週間~妊娠 6 日	0 30	雄：24、雌：24 雄：12、雌：12	対照群の雄と雌、対照群の雄と投与群の雌、投与群の雄と対照群の雌の組み合わせで、雌雄それぞれ 12 匹ずつ交配させた。その結果、投与群の雌において交尾率の低下がみられたが、雌の妊娠率に影響はみられなかった。雄においては交尾率及び妊娠率（授胎率）に影響はみられなかった。また、雄では投与期間中、及び雌では妊娠期間中に体重の増加抑制がみられた。	SDGRR 2315 CTD 記載箇所 4.2.3.5.1
ラット、 Sprague Dawley	強制経口投与 アセナピン 15 mg/mL 懸濁液 （[redacted]% (m/v)ゼラチン・ [redacted]% (m/v)マンニトール）	妊娠 6 ~17 日	0 30	雌：15 雌：15	30：母動物において投与期間中から投与後にかけて体重の増加抑制がみられた。 胎児への影響：特記すべき所見なし（着床後胚損失率、同腹胎児数、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量、性比、異常胎児率、奇形率及び骨化進行度に毒性学的に意義のある変化なし）。	SDGRR 2316 CTD 記載箇所 4.2.3.5.2
ラット、 Sprague Dawley	強制経口投与、1 日 2 回 アセナピン 7.5 mg/mL （[redacted]% (m/v)ゼラチン・ [redacted]% (m/v)マンニトール）	妊娠 17 日~ 分娩後 14 日 妊娠 17 日~ 分娩後 14 日 妊娠 17 日~ 分娩後 14 日 妊娠 17 日~ 分娩日	0×2 [a] 0×2-WF [b] 15×2 [a] 15×2-WF [b]	雌：16 雌：10 雌：11 雌：10	15×2：重篤な一般状態変化（鎮静）、哺育行動の低下、出生児の食殺（6/11 腹の出生児の大部分、分娩後 4 時間以内）。 F_1 出生児：自然分娩出生児の食殺による分娩後 24 時間の著しい死亡率上昇（対照群 2.3%に対し投与群 85.7%）、出生児の体重減少。 15×2-WF：重篤な一般状態変化（鎮静）。 F_1 出生児：交叉哺育 24 時間後の著しい出生児死亡率の上昇（対照群 2.3%に対し投与群 29.3%）、分娩 0 日から出生後 7 日の体重減少。	SDGRR 4299 CTD 記載箇所 4.2.3.5.3

WF：哺育あり（with fostering）

a：交叉哺育なし；アセナピン投与による母動物の重篤な一般状態変化により、アセナピン投与群の母動物による対照群の出生児の哺育は中止された。

b：交叉哺育あり；対照群の母動物によるアセナピン投与群の出生児の哺育

動物種、系統	投与方法 （対照物質／投与媒体）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	特記すべき所見	報告書番号
ラット、 Sprague Dawley	静脈内投与 （0.9% NaCl 水溶液、滅菌、等張、発熱物質フリー）	妊娠 6 日~分娩日	0 0.3 3	雌：8 雌：8 雌：8 [a]	0.3, 3：投与後 5 分以内から数時間後まで活動低下、妊娠 9 日から分娩日まで体重の増加抑制。 3：投与直後から投与後 2~3 時間まで衰弱及びケージの網に四肢を差し込んだ状態の持続、投与初期（妊娠 6~9 日）に体重の軽度な減少、妊娠期間の延長、全児死産の母動物 1 例、授乳 1 日に全出生児が死亡した母動物 1 例、授乳 4 日に全出生児が死亡した母動物 1 例、分娩時の 1 腹当たりの出生児数の減少及び死亡児数の増加、分娩後 24 時間以内及び分娩 24 時間後から授乳終了時（哺育 2 週間）までの出生児死亡率の増加。	NL0012545 CTD 記載箇所 4.2.3.5.3
ラット、 Sprague Dawley	静脈内投与 （クエン酸緩衝液、滅菌、等張、発熱物質フリー）	妊娠 6 日~分娩日	0 0.5 1 2	雌：8 雌：8 雌：7 雌：8	2：着床後胚損失率の増加、出生児死亡数の増加。 1：出生児死亡数の増加。 0.5, 1 : 母動物への影響による 2 次的な変化と考えられる分娩時の出生児体重の減少が認められたが、胚・胎児発生への影響はみられなかった。	NL0048584 CTD 記載箇所 4.2.3.5.3
ウサギ、Dutch	強制経口投与 （[redacted]% (m/v)ゼラチン・[redacted]% (m/v)マンニトール）	妊娠 6~18 日	0 30	雌：12 (11 [b]) 雌：12 (10 [b])	30：特記すべき所見なし（一般状態、死亡動物、体重、摂餌量、卵巣重量及び肉眼所見に影響なし）。 胎児への影響：特記すべき所見なし（着床後胚損失率、生存胎児数、胎児体重/胎盤重量、性比、異常児を含む腹数、奇形率及び骨化進行度に影響なし）。	SDGRR 2328 CTD 記載箇所 4.2.3.5.2

a：雌 8 匹を交配させたが、1 例が妊娠しなかった。当該不妊動物はデータから除外した。
b：妊娠動物数

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

2.6.7.12.A ラットを用いたアセナピンの 1 日 2 回経口投与における受胎能及び胎児検査を含む 2 世代試験

報告年　：19[redacted] 年 試験名　：An oral fertility and general reproductive (segment I) study with Org 5222 in rats administered twice daily 試験期間　：19[redacted]~19[redacted] 年 報告書番号　：SDGRR 3115 試験番号　：[redacted] Project: 258175	CTD における記載箇所　：4.2.3.5.1 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], Switzerland.
被験物質　：アセナピン 投与媒体（対照物質）：[redacted]%(m/v)ゼラチン・[redacted]%(m/v)マンニトール水溶液 投与方法　：経口（強制） 投与期間　：雄；交配 60 日前から交配期間を通して剖検前日まで 雌；交配 14 日前から交配期間を通して妊娠 21 日又は分娩後 21 日（授乳期）まで 投与量　：0, 1, 5, 30 mg/kg/日（0, 0.5, 2.5, 15 mg/kg を 1 日 2 回）	投与開始日　：雄；19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌；19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 動物種、系統　：ラット、Wistar HAN 系 投与開始時週齢　：雄；10 週齢以上、雌；12 週齢以上
無毒性量：親動物；1 (0.5×2) mg/kg/日、　生殖能：< 1 (0.5×2) mg/kg/日、　胚・胎児：30 (15×2) mg/kg/日、　出生児：1 (0.5×2) mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0: 0×2	1: 0.5×2	5: 2.5×2	30: 15.0×2
F_0 雄				
評価動物数	24	24	24	24
死亡又は瀕死安楽殺動物数	0	1 [a)]	0	2 [a)]
一般状態				
立毛	-	+	+	+
傾眠	-	+	+	+
異常姿勢	-	-	+	+
活動亢進／神経過敏	-	-	+	+
体重（g）　第 60 日	370	363	340**	329**
摂餌量（g/日）　第 1~8 日	21.4	22.3	22.2	19.1**

投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0: 0×2	1: 0.5×2	5: 2.5×2	30: 15.0×2
F_0 雌				
評価動物数	24	24	24	24
死亡又は瀕死安楽殺動物数	0	0	0	2 [a) b)]
一般状態				
立毛	-	+	+	+
傾眠	-	+	+	+
異常姿勢	-	-	+	+
体重（g）				
交配前期間 2 日	200	199	199	178**
妊娠 21 日	316	304	278**	280**
分娩後 21 日	279	261	245**	231**
交尾成立所要日数（中央値）	2	8#	9#	6
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	95.7
受胎率（%）	95.8	91.7	91.7	87.0
帝王切開の動物数	12	12	12	12
非妊娠動物数	0	1	0	2
妊娠動物数	12	11	12	10
黄体数	12.3	11.4	11.8	12.3
着床率（%、対黄体数）	93.9	88.8	79.6$$	82.9$$
着床前胚損失率（%、対黄体数）	6.1	11.2	20.4$$	17.1$$
着床後胚損失率（%、対着床数）	9.4	8.1	9.7	4.9
生存胎児数	10.5	9.3	8.5	9.7
胎児体重（g）：雄／雌	4.8 / 4.5	4.6 / 4.2	4.7 / 4.5	4.6 / 4.3
外表異常の胎児数／検査胎児数	0 / 126	2 / 102 矮小児、臍帯ヘルニア	0 / 102	0 / 97
内臓異常の胎児数／検査胎児数	0 / 60	0 / 48	1 / 47 心臓欠陥	0 / 46
骨格異常の胎児数／検査胎児数	2 / 66 胸骨分節不完全骨化又は非対称、波状肋骨	7 / 54 胸骨分節不完全骨化又は非対称、波状肋骨、全身骨化遅延	4 / 55 波状肋骨、ダンベル型胸推体	8 / 51 波状肋骨、胸推体と胸骨分節の不完全骨化又は未骨化
骨化進行度				
未骨化：第二頸椎（%）	2.8	36.6#	11.1	37.8#
不完全骨化:第五胸骨分節（%）	46.8	57.4	65.3	80.5#
分娩した動物数	12	12	12	12
死亡又は瀕死安楽殺動物数	0	0	0	2 [a) b)]
非妊娠動物数	1	1	2	0
全胚吸収の動物数	0	1	0	2
全胎児死亡の動物数	0	0	1	4

投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0: 0×2	1: 0.5×2	5: 2.5×2	30: 15.0×2
評価対象腹数（自然分娩）	11	10	9	4
着床数	11.9	11.4	8.4#	9.3
着床後胚損失率（%、対着床数）	6.9	7.0	14.5	13.5
F_1 出生児				
生存児数（初回確認時）	11.1	10.6	7.0#	7.8
生後 0~4 日の死亡児数（対生存児数%）	0.0 (0.0)	0.4 (3.8)	0.6 (7.9)	1.8 (22.6)
生後 21 日の生存児数	10.9	10.2	6.2#	5.8
体重（g）：雄／雌				
生後 7 日	12.3 / 11.7	12.7 / 12.4	12.3 / 12.5	8.8* / 8.3**
生後 21 日	39.8 / 37.5	38.4 / 38.3	40.2 / 40.4	25.7** / 26.0**
発達評価（日）				
耳介の展開	9.3	9.4	9.4	10.9
眼瞼開裂	14.7	15.0	14.4	16.8
精巣下降	22.6	22.8	22.6	23.6
膣開口	33.3	33.9	34.3	35.9
行動評価（%）				
掌把握反射：生後 16 日	99	100	100	74$$
水迷路（記憶）：生後 43 日	82	92$	93$	87
水迷路（再学習）：生後 43 日	90	90	79$	67$$
F_1 世代				
雄動物数	24	24	23	8
体重（g）交配前期間　第 1 日	230	207*	194**	193**
第 43 日	348	335	331	327
雌動物数	24	24	23	8
体重（g）交配前期間　第 1 日	158	153	146*	141*
第 43 日	206	205	207	195
交配				
交尾成立所要日数（平均）	2.3	2.7	2.8	4.0
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率（%）	100.0	100.0	100.0	87.5
生殖能評価				
評価対象腹数	24	24	23	7
着床数	12.3	12.4	12.3	11.0
着床後胚損失率（%、対着床数）	8.9	8.1	5.6	5.2
生存児総数（平均）	256 (11.1)	270 (11.3)	265 (11.5)	73 (10.4)
死亡児総数（平均）	1 (0.0)	4 (0.2)	3 (0.1)	0 (0.0)
生後 0~4 日の死亡児総数（平均）	0 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.1)	0 (0.0)
生後 5~21 日の死亡児総数（平均）	3 (0.1)	6 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)

表中の数値は群平均又は発生数を表す。　-：所見なし、+：所見あり

a) 各動物の死亡は偶発的であった。　b) 雌 1 例が交配後に死亡した。

*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett-test)、#: p<0.05 (Steel-test)、$: p<0.05, $$: p<0.01 (Fisher's exact test)

2.6.7.12.B ラットを用いたアセナピンの 1 日 2 回経口投与における胎児検査を含む 2 世代試験

被検物質：アセナピン

報告年 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名 ：Embryotoxicity study (including teratogenicity) with Org 5222 in the rat 試験期間 ：19[redacted]~19[redacted] 年 報告書番号 ：SDGRR 2961 試験番号 ：[redacted] project 258186	CTD における記載箇所 ：4.2.3.5.2 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], Switzerland.
被検物質 ：アセナピン 投与媒体（対照物質） ：[redacted]%(m/v)ゼラチン・[redacted]%(m/v)マンニトール 投与方法 ：経口（強制） 投与期間 ：妊娠 7~17 日 投与量（mg/kg/日） ：0, 1, 5, 30 mg/kg/日（0, 0.5, 2.5, 15 mg/kg を 1 日 2 回）	投与開始日 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（交尾成立後 7 日） 動物種、系統 ：ラット、Wistar HAN 系 投与開始時体重 ：183~237 g 投与開始時週齢 ：11 週齢以上
無毒性量：母動物；1 (0.5×2) mg/kg/日、 胚・胎児；5 (2.5×2) mg/kg/日、 出生児；30 (15×2) mg/kg/日	

F_0 雌				
投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0: 0×2	1: 0.5×2	5: 2.5×2	30: 15×2
妊娠動物数	34	35	35	34
死亡又は瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態				
被毛の汚れ	-	+	+	+
傾眠	-	+	+	+
円背位	-	+	+	+
横臥位	-	-	+	+
剖検所見	NF	NF	NF	NF
体重（g）				
妊娠 7 日	227	226	225	223
妊娠 8 日	229	225	223	201**
妊娠 21 日	315	312	300*	283**
分娩後 21 日	271	277	277	275
摂餌量（g/日）				
妊娠 7~10 日	20.1	21.5*	19.9	7.6**
妊娠 14~18 日	23.8	24.9	23.3	21.0**
妊娠 18~21 日	24.7	23.8	21.2**	21.8**
分娩後 1~7 日	34.4	35.4	34.1	38.4
帝王切開				
妊娠母動物数	22	23	23	24
全胚吸収の母動物数	0	1	0	5
評価母動物数	22	22	23	19

F_0 雌				
投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0: 0×2	1: 0.5×2	5: 2.5×2	30: 15×2
黄体数	13.1	12.7	12.4	13.1
着床数	12.0	11.7	11.2	11.0
着床前胚損失率（%、対黄体数）	8.3	7.9	10.1	16.1$^{\$\$}$
着床後胚損失率（%、対着床数）	5.7	5.4	5.1	15.8$^{\$\$}$
吸収胚率（%、対着床数）	5.7	5.0	5.1	15.3$^{\$\$}$
死亡胎児率（%、対着床数）	0	0.4	0	0.5
生存胎児総数（平均）	250 (11.4)	244 (11.1)	244 (10.6)	176 (9.3)
胎児体重（g）：雄／雌	4.9 / 4.7	4.9 / 4.7	4.9 / 4.7	4.5** / 4.4**
外表異常が認められた胎児数	0	1 唇顎口蓋裂、全身浮腫	0	0
内臓の異常が認められた胎児数／検査胎児数	0 / 118	0 / 116	0 / 118	0 / 86
骨格の異常が認められた胎児数／検査胎児数	12 / 132 波状肋骨、胸推体のダンベル型又は分離	11 / 128 波状肋骨、胸推体のダンベル型，全体の骨化遅延	4 / 126 波状肋骨、胸推体のダンベル型	2 / 90 胸推体のダンベル型又は分離
骨化進行度				
未骨化:第一頸椎（%）	14	14	13	30$^{\$\$}$
不完全骨化：第五胸骨分節（%）	50	64$^{\$}$	79$^{\$\$}$	73$^{\$\$}$
未骨化：第五胸骨分節（%）	0	1	0	4$^{\$}$
F_0 生殖能評価				
母動物数	12	12	12	10
全胚吸収の母動物数	0	0	0	0
妊娠期間（日）	21.5	21.6	21.6	22.0
着床数	11.9	12.2	12.1	13.0
着床後胚損失率（%、対着床数）	4.9	6.2	9.0	6.2
F_1 出生児				
生存児総数　初回確認時（平均）	133 (11.1)	135 (11.3)	129 (10.8)	116 (11.6)
生後 0~4 日の死亡児数（対生存児数 %）	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (4.3)
生後 5~21 日の死亡児数（対生存児数 %）	3 (3.4)	0	0	0
生後 21 日の生存児数	7.2	8.0	7.9	7.5
体重（g）：雄／雌				
生後 0 日	5.5 / 5.5	6.2** / 5.9	6.0 / 5.6	5.5 / 5.3
生後 21 日	45.4 / 44.6	46.0 / 44.5	43.2 / 41.9	46.3 / 45.3
発達評価	-	n.s.	n.s.	n.s.
行動評価：生後 21 日の背地走性率（%）	97	88$^{\$\$}$	79$^{\$\$}$	75$^{\$\$}$

F_0 雌				
投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0: 0×2	1: 0.5×2	5: 2.5×2	30: 15×2
F_1 交配				
平均交尾成立所要日数（日）	3.9	2.7	2.5	2.9
交尾率（%）	100.0	100.0	100.0	100.0
受胎率（%）	89.5	95.0	95.0	100.0
F_1 生殖能評価				
評価対象腹数	17	18	19	20
妊娠期間（日）	21.7	21.5	21.4	21.7
着床数	13.2	12.3	12.8	12.6
着床後胚損失率（%、対着床数）	8.4	5.4	7.0	9.2
F_2 出生児				
生存児数（初回確認時）	11.9	11.3	11.9	11.4
死亡児数（初回確認時）	0.2	0.3	0.1	0.0
生後 0~4 日の死亡児数	0.1	0.0	0.0	0.1
生後 5~21 日の死亡児数	0.1	0.2	0.2	0.2

表中の数値は群平均、発生数又は発生率を表す。
NF：特記すべき所見なし、n.s.：有意差なし
-：所見なし、+：所見あり
*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnett-test)、$: p<0.05, $$: p<0.01 (Fisher’s exact test)

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.A Sprague Dawley ラットを用いたアセナピンの静脈内投与における胚・胎児発生への影響に関する試験

被験物質：アセナピン

報告年　：20[redacted] 年 試験名　：An intravenous embryo-fetal development study with asenapine in Sprague Dawley rats 試験期間　：20[redacted]~20[redacted] 年 報告書番号：INT00002826 試験番号　：040216	CTD における記載箇所　：4.2.3.5.2 GLP 適用　：適 （但し、被験物質及び対照物質の製造及び分析は除く） 試験施設　：[redacted], Switzerland
動物種、系統　：ラット、Sprague Dawley 系 被験物質　：アセナピン 投与方法　：静脈内投与 投与期間　：妊娠 6~17 日	投与開始時体重　：240~356 g 投与開始時週齢　：12 週齢 投与媒体（対照物質）　：クエン酸緩衝液（滅菌、等張、発熱物質フリー） 投与開始日　：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 妊娠 0 日　：膣スメア中の精子確認日 帝王切開日　：妊娠 21 日
無毒性用量：母動物；1.5 AE mg/kg/日、　胚・胎児；1.5 AE mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）	0	0.3 AE	0.9 AE	1.5 AE
性（交配に用いた動物数）	雌 (22)	雌 (22)	雌 (22)	雌 (22)
妊娠動物数（%）	21 (95.5)	21 (95.5)	22 (100)	21 (95.5)
死亡動物数	0	0	0	0
流産又は全胚吸収の母動物	0	0	0	0
一般状態				
自発運動の低下、筋緊張の亢進	NF, 0/21	+, 21/21	+, 22/22	+, 21/21
剖検所見	NF	被験物質投与の影響なし	被験物質投与の影響なし	被験物質投与の影響なし
体重（g）				
妊娠 6 日	292	295	283	284
妊娠 18 日	355	355	336*	339
摂餌量（g/日）（対対照群変化率、%）a)				
妊娠 6~18 日	23.2 (NA)	24.0 (3.4)	22.7 (-2.2)	23.1 (-0.4)
平均黄体数	15.9	16.4	15.7	15.8
平均着床数（対黄体数%）	15.5 (97.6)	15.7 (95.7)	14.8 (94.2)$	15.3 (97.0)
平均着床前胚損失数（対黄体数%）	0.4 (2.4)	0.7 (4.3)	0.9 (5.8)$	0.5 (3.0)

投与量（mg/kg/日）	0	0.3 AE	0.9 AE	1.5 AE
性（交配に用いた動物数）	雌 (22)	雌 (22)	雌 (22)	雌 (22)
胚・胎児				
評価対象腹数	21	21	22	21
平均生存胎児数	15.0	15.3	14.0	14.6
平均吸収胚数				
早期吸収胚数	0.6	0.4	0.7	0.7
後期吸収胚数	0	0	0	0
死亡胎児を有する腹数	0	0	0	0
平均着床後胚損失数（対着床数%）	0.6 (3.7)	0.4 (2.7)	0.7 (4.9)	0.7 (4.7)
平均胎児体重（g）	5.2	5.1	5.1	5.0
胎児の性比（%） 雄／雌	53.5 / 46.5	48.9 / 51.1	52.8 / 47.2	48.5 / 51.5
胎児検査				
外表異常の胎児数／検査胎児数	1/314	2/321	0/309	0/307
	索状尾	索状尾、全身浮腫	-	-
内臓異常の胎児数／検査胎児数	63/162	90/167	55/161	63/156
骨格異常の胎児数／検査胎児数	4/152	3/154	4/148	10/151
痕跡頸肋	0	1	0	4
肋骨癒合	0	0	0	3
頬骨弓癒合	0	0	2	4
肩甲骨奇形	0	0	0	2
ダンベル型腰椎体	0	0	0	2

AE：活性本体

NF：特記すべき所見なし、NA：該当なし

-：所見なし、+：所見あり

a) 投与期間の摂餌量測定は、妊娠 6 日（初回投与）から妊娠 18 日（最終投与後 24 時間）に実施した。

*: $p<0.05$ (Dunnett-test)、$^{\$}$: $p<0.05$ (Fisher’s Exact test)

2.6.7.13.B ウサギを用いたアセナピンの 1 日 2 回経口投与における胚・胎児毒性試験

被験物質: アセナピン

報告年 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 試験名 : An oral embryotoxicity study with Org 5222 in rabbits administered twice daily 試験期間 ：19[redacted]~19[redacted] 年 報告書番号 ：SDGRR 2914 試験番号 ：SK006	CTD における記載箇所 ：4.2.3.5.2 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], Switzerland
動物種、系統 ：ウサギ、Chinchilla 系 被験物質 ：アセナピン 投与方法 ：経口（強制） 投与期間 ：妊娠 6~18 日 投与量（mg/kg/日） ：0, 1, 5, 30 mg/kg/日（0, 0.5, 2.5, 15 mg/kg を 1 日 2 回）	投与開始時体重 ：2.98~4.37 kg 交配週齢 ：18~36 週齢 投与媒体（対照物質） ：[redacted]%(m/v)ゼラチン・[redacted]% (m/v)マンニトール水溶液 投与開始日 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 妊娠 0 日 ：交尾確認日 帝王切開日 ：妊娠 28 日
特記事項 ：催奇形性なし	
無毒性用量 ：母動物：5 (2.5×2) mg/kg/日、 胚・胎児：5 (2.5×2) mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0 (0×2)	1 (0.5×2)	5 (2.5×2)	30 (15×2)
性（動物数）	雌 (16)	雌 (16)	雌 (16)	雌 (16)
妊娠動物数	15	14	14	15
死亡動物数	0	0	0	2
全胚吸収の母動物数	0	2	0	0
一般状態				
呼吸困難	-	-	-	+
腹臥位	-	-	-	+
剖検所見	-	-	-	-
体重（g）				
妊娠 6 日	3891	3791	3944	3954
妊娠 18 日	4044	3878	4009	4091
妊娠 21 日	4070	3873	4065	3993
妊娠 28 日	4152	4043	4210	4085
摂餌量（g/日）				
妊娠 6~11 日	199	211	210	239
妊娠 19~24 日	144	132	134	55**

投与量（mg/kg/日）：1 日 2 回	0 (0×2)	1 (0.5×2)	5 (2.5×2)	30 (15×2)
胚・胎児				
評価対象腹数	15	12	14	13
平均黄体数	10.2	11.9	11.6	12.8
平均着床数（対黄体数%）	9.7 (95.4)	11.8 (98.6)	11.4 (98.2)	12.7 (98.8)
平均着床後胚損失率（%、対着床数）	11.0	2.8$^{\$\$}$	12.5	7.9
平均吸収胚数	0.5	0.0	0.6	0.2
平均吸収胎児数	0.5	0.3	0.8	0.8
平均生存胎児数	8.7	11.4	10.0	11.7
平均胎児体重（g） 雄／雌	33.4 / 32.9	32.0 / 30.0	32.4 / 32.8	28.5* / 27.5*
胎児性比（%） 雄／雌	53.1 / 46.9	53.3 / 46.7	54.3 / 45.7	52.0 / 48.0
胎児の異常				
検査対象胎児数	130	137	140	152
外表異常：矮小児（対検査対象胎児数%）	5 (3.8)	4 (2.9)	1 (0.7)	11 (7.2)
内臓異常	0	0	0	0
骨格異常	2 胸骨分節の骨化異常及び癒合、肋骨癒合	2 胸骨分節の骨化異常及び癒合、脊椎側弯症：胸椎体又は胸椎弓の片側性欠損	2 胸骨分節の骨化異常及び癒合	4 胸椎体又は胸椎弓の癒合又は欠損、肋骨の分枝、癒合又は欠損

-：所見なし、+：所見あり

*: p<0 .05, **: p<0 .01 (Dunnett-Test)（対照群と比較）

$^{\$\$}$: p<0 .01 (Fisher’s Exact Test)（対照群と比較）

2.6.7.13.C ウサギを用いたアセナピンの静脈内投与における胚・胎児毒性試験及びトキシコキネティクス試験

被験物質: アセナピン

報告年 ：19[redacted] 年 試験名 ：A parenteral embryotoxicity study, including toxicokinetics, with Org 5222 in the rabbit 試験期間 ：19[redacted]~19[redacted] 年 報告書番号：SDGRR 4428 試験番号 ：XP018	CTD における記載箇所 ：4.2.3.5.2 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted] The Netherlands, [redacted], France.
動物種、系統 ：ウサギ、New Zealand white 系 被験物質 ：アセナピン 投与方法 ：静脈内投与 投与期間 ：妊娠 6~18 日	投与開始時体重 ：2.97~4.65 kg 投与開始時週齢 ：18~36 週齢で交配 投与媒体（対照物質） ：クエン酸・リン酸二水素ナトリウム溶液 投与開始日 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 妊娠 0 日 ：交尾確認日 帝王切開日 ：妊娠 29 日
無毒性用量：母動物：0.025 mg/kg/日、 胚・胎児：0.625 mg/kg/日	

投与日（mg/kg/日）	0	0.025	0.125	0.625
性（動物数）	雌（16+10 [a]）	雌（16）	雌（16）	雌（16+10 [a]）
死亡数	0	0	1 [b]	1 [c]
妊娠動物数	26	16	14	25
流産動物数	1	0	0	0
不妊動物数	0	0	2	1
一般状態				
自発運動の亢進	-	+	+	+
多呼吸	-	-	-	+
運動協調性の低下	-	-	-	+
眼瞼下垂	-	-	-	+
体重（kg）				
投与終了後 1 日（妊娠 19 日）	3.70	3.69	3.70	3.67
摂餌量（kg/日）				
投与終了後 1 日（妊娠 19 日）	0.12	0.10	0.12	0.13
平均黄体数	8.1	8.0	8.4	8.0
平均着床数	7.6	7.9	8.0	7.6

投与量（mg/kg/日）	0	0.025	0.125	0.625
胚・胎児				
評価母動物数	25	16	14	25
平均生存胎児数	7.5	7.3	7.4	7.1
平均吸収胚数				
早期吸収胚	0.2	0.4	0.4	0.4
後期吸収胚	0.2	0.2	0.3	0.2
平均死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0
平均着床後胚損失率（%）	3.7	7.1	7.0	7.7
平均胎児体重（g）	35.31	34.49	33.07	33.87
胎児の性比（雌の比率、%）	54.0	53.9	41.1*	51.4
検査胎児数	177	111	97	164
異常胎児数	1	2	1	4
奇形発現率（%）	0.5	1.4	1.0	3.9
内臓異常	1 水腎症	2 水腎症	0	4 水腎症、臍帯ヘルニア、 脳脱出及び脳橋の奇形
外表異常	0	0	1 前肢の屈曲	0
トキシコキネティクス				
動物数（妊娠 10~15 日）	0	5	5	5
$t_{1/2}$ (min、平均値±S.D.)	NE	46.6 ± 11.4	52.4 ± 4.5	58.9 ± 1.7
AUC_{0-3} (ng·hr/mL、平均値±S.D.)	NE	5.36 ± 2.68	37.6 ± 3.0	158 ± 22
AUC_{0-24} (ng·hr/mL、平均値±S.D.) [e]	NE	4.88 ± 1.99 [d]	41.5 ± 3.6	179 ± 22
CL (mL/min/kg、平均値±S.D.)	NE	115 ± 90	51.1 ± 3.4	59.0 ± 6.9
V central (L/kg、平均値±S.D.)	NE	2.73 ± 0.56	1.93 ± 0.26	2.25 ± 0.74

-：所見なし、+：所見あり
S.D.：標準偏差
NE：実施せず
a：対照群及び 0.625 mg/kg/日群はそれぞれ 10 例を技術的な問題（骨格標本の崩壊）により追加。
b：妊娠 24 日に死亡した。一般状態観察及び剖検において特記すべき所見はなかった。
c：妊娠 9 日に死亡した。一般状態観察において多呼吸、眼瞼下垂がみられ、剖検では肺の全ての葉の表面に多数の赤色巣が認められた。
d：0.025 mg/kg/日群は投与 24 時間後までの AUC を算出できなかったため、最後の測定時点までの血漿中アセナピン濃度を用いて AUC を算出した。
e：AUC_{0-24} は 3 時間までの実測値から外挿した。
*: $p<0.05$ (Permutation-test)

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

2.6.7.14.A Sprague Dawley ラットを用いたアセナピンの静脈内投与における出生前及び出生後の発生に関する試験

被験物質：アセナピン

会社名　：[redacted] 試験名　：An intravenous pre- and postnatal development study with Org 5222 (asenapine) in Sprague Dawley rats 被験物質　：アセナピン	
報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験期間　：20[redacted] 年 [redacted] 月~ 20[redacted] 年 [redacted] 月 報告書番号　：NL0052638 試験番号　：030164	CTD における記載箇所　：4.2.3.5.3 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], Switzerland
被験物質　：アセナピン 投与媒体（対照物質）：クエン酸緩衝液（滅菌、等張、発熱物質フリー） 投与方法　：静脈内投与 投与期間　：妊娠 6~ 20 日	動物種、系統　：ラット、Sprague Dawley 系 交尾後 0 日の雌の体重　：204~ 293 g 交配開始時週齢　：11 週齢以上 妊娠 0 日　：膣スメア中の精子確認日又はプラグ確認日 F_0 母動物の剖検日　：分娩後 21 日 F_1 帝王切開日　：交尾成立後 14 日
無毒性用量：母動物；< 0.3 AE mg/kg/日、　出生児：0.3 AE mg/kg/日	

投与量（mg/kg/日）	0	0.3 AE	0.9 AE	1.5 AE
F_0 雌				
交尾した動物数	21	22	21	22
妊娠動物数（%）	20 (95.2)	21 (95.5)	21 (100)	22 (100)
一般状態 自発運動の減少、筋緊張亢進	NF, 0/21	+, 22/22	+, 21/21	+, 22/22
体重（g） 妊娠期間：6 日 ：7 日 ：21 日	 274 275 375	 272 269 358	 270 267 363	 278 272 365
授乳期間：1 日 ：17 日	269 319	258 296**	259 293**	263 298*
摂餌量（g/動物/日） 授乳期間：1~4 日 ：7~14 日	 33.6 56.1	 29.4* 50.9*	 27.6** 48.6**	 26.3** 48.9**
妊娠期間（日）	21.1	21.2	21.3	21.1

投与量（mg/kg/日）	0	0.3 AE	0.9 AE	1.5 AE
胚、胎児、出生児				
着床数	14.6	14.0	14.8	14.6
平均着床後胚損失数	0.3	1.4#	2.3#	1.6#
生存児数	14.3	12.6#	12.5	13.0
出生率（%）	97.9	90.1$$	84.5$$	89.1$$
死亡児数（初回確認時）	0.0	0.0	0.4	0.0
分娩後 0~4 日の出生児死亡				
死亡率（%、対生存出生児数）	3.8	4.2	9.2	25.2
平均死亡児数	0.6	0.5	1.1	3.3#
生存率（%）	96.2	95.8	90.8$$	74.8$$
分娩後 4 日の生存児数	7.9	8.0	7.2	6.5
哺育期間中の死亡（分娩後 5~21 日）				
死亡率（%、対分娩後 4 日の生存児数 ）	0.6	1.2	1.3	1.4
平均死亡児数	0.1	0.1	0.1	0.1
分娩後 21 日の生存児数	7.9	7.9	7.1	6.4
離乳率（%）	99.4	98.8	98.7	98.6
体重：出生時（出生 1 日）（g）	6.2	6.3	6.2	6.1
：出生 21 日（g）	52.0	49.0	46.8**	46.5**
：出生 28 日（g）	84.7	83.9	79.4*	79.5*
：出生 35 日（g）	135.7	137.1	128.8	129.6
出生 1~21 日の体重増加量（g）	45.8	42.7	40.6	40.4
F_1 出生児の発達指標（出生後日数）				
陰茎包皮分離	26.6	27.0	27.6#	28.0#
膣開口	32.2	32.3	32.2	33.5#
F_1 出生児の行動指標				
光回避性（%）	77	69	70	62#
活動試験（スコア平均値）[a]	2.0	2.0	2.0	1.8#

投与量（mg/kg/日）	0	0.3 AE	0.9 AE	1.5 AE
F_1 出生児の生殖能評価				
交配に用いた雌動物数	22	22 （雌 1 例の交尾確認できず）	22	22
妊娠動物数（%）	22 (100)	21 (95.5)	22 (100)	22 (100)
平均交尾成立所要日数（日）	3.7	3.0	4.4	3.2
黄体数	16.9	15.9	15.0[#]	15.9
着床数	16.3	15.5	14.5	15.5
着床前胚損失率（%）	0.5	0.4	0.5	0.5
着床後胚損失率（%）	0.8	0.8	0.7	1.0
生存胚数	15.5	14.7	13.8	14.4

表中の数値は群平均、発生数又は発生率を表す。
AE：活性本体
NF：特記すべき所見なし、+：所見あり
a スコア：0；活動なし、1；探索行動、2；壁に対する立ち上がり、3；逃避行動
*: p<0.05, **: p<0 .01, ***: p<0.001 (Dunnett-Test)（対照群と比較）
[#]: p<0.05, [##]: p<0 .01, [###]: p<0.001 (Steel-test)（対照群と比較）
[$]: p<0.05, [$$]: p<0 .01, [$$$]: p<0.001 (Fisher’s Exact Test)（対照群と比較）

2.6.7.14.B Sprague Dawley ラットを用いたアセナピンの出生前及び出生後の発生に関する試験（その 2）

被験物質：アセナピン

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：A second modified intravenous pre- and postnatal development study with Asenapine in Sprague Dawley rats 試験期間 ：20[redacted] 年~20[redacted] 年 報告書番号 ：INT00000051 試験番号 ：040217	CTD における記載箇所 ：4.2.3.5.3 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], Switzerland.
動物種、系統 ：ラット、Sprague Dawley 系 被験物質 ：アセナピン 投与方法 ：静脈内投与 投与期間 ：妊娠 6 日~分娩後 10 日 投与媒体（対照物質）：クエン酸緩衝液（無菌、等張、発熱物質フリー、pH 5）	投与開始時体重 ：239~322 g 投与開始時週齢 ：12 週齢 投与開始日 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 妊娠 0 日 ：膣スメア中の精子確認日又はプラグ確認日 帝王切開、同腹児調整 ：なし

投与量（mg/kg/日）	0	1.5
性（動物数）	雌 (30)	雌 (30)
一般状態		
自発運動の減少、筋緊張亢進	-	+
体重（g） 妊娠 6 日	286	277
妊娠 7 日	285	273*
妊娠 21 日	384	369*
体重増加量（g）（増加率）：妊娠 6~21 日	98 (34.3%)	92 (33.2%)
摂餌量（g/動物/日） 妊娠 15~18 日	24.1	23.0
妊娠 18~21 日	22.1	20.1**
妊娠期間（日）	21.2	21.2
出生児		
着床痕数	16.1	15.8
着床後胚損失率（%）	9.3	16.7
出生率（%）	90.7	83.3$$
平均死亡児数（初回確認時）	0.0	0.8#
死亡児総数	1	23
平均生存児数（初回確認時）	14.6	13.1
外表異常児数（初回確認時）	1 尾の先端の欠損	5 頭部又は口鼻部の青い変色、胃内に乳がない状態
性比（%、雄／雌）	53 / 47	45 / 55$$
出生児体重（初回確認時）	6.1	5.6**

交叉哺育期間	交叉哺育 溶媒／溶媒 n=10	交叉哺育 溶媒／アセナピン n=10	交叉哺育 アセナピン／溶媒 n=10	交叉哺育 アセナピン／アセナピン n=10	交叉哺育なし 溶媒対照 n=10	交叉哺育なし アセナピン対照 n=7
母動物の体重（g）						
分娩後 1 日	266	279	255	265	278	270
分娩後 11 日（試験終了時）	321	322	295	301	331	289*
増加率：分娩後 1~11 日（%）	21	16	16	14**	19	7**
母動物の摂餌量（g/動物/日）						
分娩後 1~4 日	33.7	29.6	27.3**	26.7**	35.7	25.0**
分娩後 7~10 日	59.3	56.0	51.8	48.2**	62.5	44.2**
母動物の剖検所見	所見なし					
生存児数（初回確認時）	14.2	13.4	15.0	15.1	14.7	12.0
生後 1~4 日の出生児死亡						
死亡率（%、対生存出生児数）	2.8	19.4	3.3	25.8	0.7	20.2
平均死亡児数	0.4	2.6	0.5	3.9#	0.1	2.4
生後 4 日の生存児数	13.8	10.8	14.5	11.2	14.6	9.6
生後 5~10 日の出生児死亡						
死亡率（%、対生後 4 日生存児数）	0.0	0.0	2.8	0.9	2.1	6.0
平均死亡児数	0.0	0.0	0.4	0.1	0.3	0.6
生後 10 日の生存児数	13.8	10.8	14.1	11.1	14.3	9.0
生存率（%）	97.2	80.6$$	96.7	74.2$$	99.3	79.8$$
離乳率（%）	100.0	100.0	97.2	99.1	97.9	94.0$
出生児の一般状態						
胃内に乳がない状態						
出生児数	0	2	0	28	1	34
腹数	0	1	0	5	1	8
確認できない（不明）出生児 [a]						
出生児数	2	23	2	10	0	11
腹数	2	7	2	5	0	4
生後 1 日の出生児体重 (g)	6.2	5.5**	6.0	5.4**	6.2	5.7
生後 10 日の出生児体重 (g)	16.3	16.7	14.5	15.7	16.8	15.0
出生児の剖検所見						
胃内に乳がない状態：出生児数（腹数）	0 (0)	1 (1)	1 (1)	11 (5)	0 (0)	12 (3)

表中の数値は群平均、発生率又は発生数を表す。　-：所見なし、+：所見あり

a 母動物又は哺育雌動物による食殺と考えられた。

*: p<0.05, **: p<0 .01 (Dunnett-Test)（対照群と比較）、#: p<0.05 (Steel-test)（対照群と比較）

$: p<0.05, $$: p<0.01 (Fisher's Exact Test)（対照群と比較）

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験

2.6.7.15.A 幼若ラットを用いたアセナピンの皮下投与における用量設定毒性試験

被験物質：アセナピン

動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ラット、 Sprague Dawley 系	皮下投与	14-20 日齢 14-20 日齢 14-34 日齢	0, 0.1, 0.3, 0.5 0, 0.9, 1.5, 2.5 0, 0.8, 2.4, 4.0	雄：2、雌：2 雄：2、雌：2 雄：6、雌：6	アセナピン（活性本体）の 0.1 mg/kg/日以上の投与により、幼若ラットでは離乳前の体重増加抑制又は行動変化がみられ、用量の増加に伴い 4 mg/kg/日まで影響が強くなる傾向が認められた。最高用量である 4 mg/kg/日を投与するためには投与容量を 8 mL/kg にする必要があったが、次に実施する本試験では、投与容量を 6 mL/kg とし、最高用量を 3.2 mg/kg/日とした。	INT00018058 CTD 記載箇所 4.2.3.5.4

2.6.7.15.B 幼若ラットを用いたアセナピンの 8 週間反復皮下投与毒性試験

被験物質：アセナピン

報告年月	：20[redacted] 年 [redacted] 月	CTD における記載箇所	：4.2.3.5.4
試験名	: Org 5222: Toxicity study in the juvenile rat by subcutaneous administration	GLP 適用	：適
試験期間	：20[redacted]~20[redacted] 年	試験施設	：[redacted] UK
報告書番号	: INT00033485		
試験番号	：040268		
動物種、系統	：ラット（幼若）、SD 系	初回投与時体重	：雄 24.6~39.6 g、雌 24.1~38.6 g
被験物質	：アセナピン	初回投与時日齢	：14 日齢
投与方法	：皮下投与	対照物質（投与媒体）	：クエン酸ナトリウム二水和物（9.414 mg/mL）
投与期間	：56 日間（14~69 日齢）		+ Na_2HPO_4（14.48 mg/mL）+ NaCl（0.5 mg/mL）+ NaOH
投与後観察期間	：8 週間		

投与量（mg/kg/日）	0		0.4		1.2		3.2	
性、動物数	雄 (22)	雌 (22)	雄 (22)	雌 (22)	雄 (22)	雌 (22)	雄 (22)	雌 (22)
死亡数	0	0	0	0	0	0	1	1
一般状態								
自発運動の減少及び筋緊張亢進	-	-	+	+	+	+	+	+
眼瞼下垂	-	-	+	+	+	+	+	+
体重増加率（% vs 対照群）[a)]								
14~21 日齢（離乳前）	100	100	82	77	77	76	68	66
21~70 日齢（投与期間）	100	100	90	106	88	109	82	106
70~98 日齢（投与終了後）	100	100	112	98	121	90	118	105
摂餌量（g/動物/日）								
35~38 日齢	22.8	17.4	21.1*	16.5	21.2*	17.8	20.5*	17.5
63~66 日齢	31.1	20.7	28.8*	21.4	28.9*	24.6*	28.7*	23.7*
神経行動学的検査（投与終了後）								
立ち上がり行動（% vs 対照群）								
74/75 日齢	100	100	165	135	202	172	223	180
81 日齢	100	100	137	160	166	182	206	218
99 日齢	100	100	129	144	157	177	183	215
移動行動（% vs 対照群）								
74/75 日齢	100	100	152	132	179	173	204	187
81 日齢	100	100	133	153	146	172	184	205
99 日齢	100	100	125	125	134	168	153	177

投与量（mg/kg/日）	0		0.4		1.2		3.2	
性、動物数	雄 (22)	雌 (22)	雄 (22)	雌 (22)	雄 (22)	雌 (22)	雄 (22)	雌 (22)
加速ロタロッド：最大時間	106	185	112	187	113	200	131*	233*
聴覚性驚愕馴化：回復第 10/11 日（79/80 日齢）	-	-	-	-	-	-	-	-
最大潜時（ms）：11~20	15.5	14.3	15.8	15.4	14.5	15.8	13.2*	12.8
21~30	14.9	13.3	14.2	14.4	13.9	14.1	12.9*	13.4
31~40	15.0	13.5	13.9	14.2	14.2	15.4	12.7*	13.1
最大振幅（g）：11~20	889.2	601.5	817.2	584.1	783.0	626.6	914.9*	556.1
21~30	815.9	576.2	719.4	541.2	722.4	538.3	870.5*	540.5
Morris 水迷路：回復第 13~15 日（82~84 日齢）								
2 日目：到着時間	30.0	30.1	33.7	32.8	36.0	34.5	32.9	45.1*
失敗回数	0.4	0.1	0.4	0.3	0.5	0.5	0.2	0.7**
進入区域数	8.9	10.2	10.2	11.3	10.8	10.9	10.7	14.0*
3 日目：到着時間	17.7	22.7	22.6	28.1	19.8	33.3	30.3*	25.2
失敗回数	0.0	0.0	0.4	0.2	0.1	0.4	0.3	0.1
進入区域数	6.2	7.8	6.7	9.1	6.8	9.9	9.7*	8.0
評価動物数	22	22	22	22	22	22	22	21
最終体重	570.1 ± 44.6	362.8 ± 31.1	534.4 ± 48.0*	373.7 ± 37.2	540.8 ± 44.2	374.3 ± 26.7	515.9 ± 46.9**	376.7 ± 33.3
臓器重量（g）								
精巣上体	1.337	NA	1.310	NA	1.292	NA	1.239*	NA
病理組織学的評価								
評価動物数	10	10	0	0	0	0	10	10
異常所見	-	-	NA	NA	NA	NA	-	-
性成熟	-	-	-	-	-	-	-	-
交配行動（投与後）								
交配動物数	22		22		22		21	
交尾率（%）	100		100		100		100	
受胎率（%）	100		95		86 b)		86 b)	
平均着床数	16.1		16.4		15.1		17.4	
着床前胚損失率（%）	4.4		5.4		11.2		4.8	
着床後胚損失率（%）	7.9		6.6		9.5		3.5	

-：所見なし、+：所見あり、NA：該当なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（対照群と比較）

a：投与期間第 1~4 週は投与開始時の体重を基準に、回復第 1~8 週は投与終了時の体重を基準にした。

b：3.2 mg/kg/日群を含む検定では有意差あり（$p < 0.05$）。 3.2 mg/kg/日群を含まない検定では有意差なし（$p \geq 0.05$）。

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：アセナピン

動物種、系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与期間	投与量 （1 日当たり）	性別及び 各群の動物数	特記すべき所見	報告書番号
イヌ、Beagle	舌下投与、反復 （アセナピン 0.4 mg AE／錠）[a]	7 日間	0 mg × 2 [b] 1.6 mg AE × 2 [b]	雌：2 雌：4	投与初日及び 2 日目に雌 1 例で軽度の流涎がみられた。口腔内観察及び病理組織学的検査で局所刺激性は認められなかった。	SDGRR 4452 CTD 記載箇所 4.2.3.6
イヌ、Beagle	舌下投与、反復 （アセナピン 15 mg AE／錠）[a]	7 日間	15 mg × 2AE [c]	雌：4	剖検所見及び病理組織学的検査において投与部位に異常所見は認められなかった。一般状態変化が軽度から中等度に認められた（投与中の流涎過多、飼育ケージの柵を齧る行動、浅速呼吸、ひっかき行動、攻撃行動、吐気／嘔吐、振戦、自発運動の減少及び横臥位、柵を押す行動、頭部反転動作、興奮）。1 例に摂餌量の減少がみられた。	NL0052735 CTD 記載箇所 4.2.3.6

AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）

[a] 錠剤の賦形剤については報告書に記載なし

[b] 1 日 2 回投与、約 5 時間間隔

[c] 1 日 2 回投与、約 5~6 時間間隔

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.A モルモットを用いたアセナピンの経口投与及び皮下投与における抗原性評価試験

被験物質：アセナピン

動物種、系統	群番号	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/日）	性別及び各群動物数	特記すべき所見	報告書番号
モルモット、Dunkin-Hartley	感作					アセナピン（3~6 群）：全試験陰性。 アセナピン/HSA（2 群）：PCA 反応はアセナピン/GPSA 惹起で陽性（IgG_{1a} 抗体価 192、IgE/IgG_{1b} 抗体価 34）、アセナピン惹起で陰性。 ASA 反応はアセナピン/HSA に感作した動物で誘発された。アセナピン/GPSA 惹起で全例、アセナピン惹起で 2/5 例が死亡した。 遅延型過敏反応は認められなかった。 HSA（7 群）： HSA 惹起で全試験陽性、GPSA 惹起では陰性。	SDGRR 3292 CTD 記載箇所 4.2.3.7.1
	1	皮下又は腹腔内	1 回／週、4 週間	0.9% (w/v) NaCl (sc) + FCA (ip)	雌：15		
	2	皮下又は腹腔内	1 回／週、4 週間	アセナピン/HSA [a] (sc) + FCA (ip)：1.5 [b]	雌：15		
	3, 4	皮下	1 回／週、4 週間	アセナピン：0.03, 3.0	雌：10		
	5, 6	経口（強制）	3 回／週、4 週間	アセナピン：0.03, 3.0	雌：10		
	7	皮下	第 1 週及び第 3 週に 1 回／週	HSA：10 mg/animal	雌：15		
	惹起（受動的皮膚アナフィラキシー反応試験）[d]						
	1, 2 [e]	心臓内	1 回	アセナピン：10 及びアセナピン/GPSA [a]：20 [c]	雌：15		
	3~6 [e]			アセナピン/GPSA [a]：20 [c]	雌：10		
	7 [e]			HSA 及び GPSA：10	雌：15		
	惹起（能動的アナフィラキシー反応試験）						
	1, 2	心臓内	1 回	アセナピン又はアセナピン/GPSA [a]：10 [c]	雌：10 (5, 5)		
	3~6			アセナピン/GPSA [a]：10 [c]	雌：5		
	7			HSA 又は GPSA：10	雌：10 (5, 5)		
	惹起（遅発型皮膚反応試験）						
	1	皮内	1 回	0.9% (w/v) NaCl：0.1 mL アセナピン：0.45 アセナピン/GPSA [a]、HAS 又は GPSA：1	雌：5		
	2~6			0.9% (w/v) NaCl：0.1 mL アセナピン：0.03, 0.15, 0.45 アセナピン/GPSA [a] 又は GPSA：1	雌：5		
	7			0.9% (w/v) NaCl：0.1 mL、HSA 又は GPSA：1	雌：5		

FCA：Freund 完全アジュバント、HAS：ヒト血清アルブミン、GPSA：モルモット血清アルブミン、PCA：受動的皮膚アナフィラキシー、ASA：能動的アナフィラキシー、sc：皮下投与、ip：腹腔内投与

[a] アセナピン/HSA：HSA 結合アセナピン、アセナピン/GPSA：GPSA 結合アセナピン

[b] アセナピン/HAS の用量はアセナピンとして表示した。

[c] アセナピン/GPSA の用量は結合体として表示した。

[d] 未処置動物に感作動物由来の抗原（血清）を投与し、その後惹起を行った。

[e] 感作動物の群番号

2.6.7.17.B アセナピンの 3T3 ニュートラルレッド取込み（NRU）光毒性試験

被験物質：アセナピン

試験系	方法	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞毒性評価	特記すべき所見	報告書番号
Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞、クローン 31	In vitro 1 時間培養（37°C、5%CO_2、湿度 95%） UVA：365 nm、5 Joules/cm^2	アセナピン	0[a], 0.013, 0.064, 0.32, 1.6, 8.0, 40, 200, 1000 AE	ニュートラルレッド取込み	アセナピンは UVA の存在下及び非存在下において 8.0 μg/mL まで細胞毒性を示さなかった。アセナピンの IC_{50} は UVA の存在下及び非存在下でそれぞれ 15.6 及び 16.6 μg/mL であり、光毒性は認められなかった（PIF：1.1、MPE：0.020）。 クロルプロマジンは陽性（PIF：14.5、MPE：0.23）、ラウリル硫酸ナトリウムは陰性（PIF：0.9、MPE：0.001）であった。	04230 CTD 記載箇所 4.2.3.7.7
		クロルプロマジン（陽性対照）	0[a], 0.003, 0.016, 0.08, 0.4, 2, 10, 50, 250			
		ラウリル硫酸ナトリウム（陰性対照）	0[a], 0.547, 1.094, 2.188, 4.375, 8.75, 17.5, 35, 70			

AE：活性本体（塩からの活性本体への換算係数は 0.71）
PIF：光毒性係数（photo irritation factor）
MPE：平均光作用（mean photo effect）
[a] 溶媒（Earl 緩衝塩類溶液）

2.6.7.17.C ラットを用いたアセナピンの 4 週間反復投与毒性試験におけるプロラクチンレベル及び自発運動量に及ぼす影響－対照薬リスペリドン（[redacted]）との比較評価－

被験物質：アセナピン

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月、20[redacted] 年 [redacted] 月（変更） 試験名　：Org 5222: 4-week investigative toxicity study in the rat to assess prolactin levels and locomotor activity using risperidone ([redacted]) as comparator 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号　：INT00040168 試験番号　：050168	CTD における記載箇所：4.2.3.7.7 GLP 適用：適 試験施設：[redacted], UK（投与及び投与期間中の各種観察・測定・剖検）、[redacted], UK（プロラクチン濃度の測定）
動物種、系統：ラット、Sprague Dawley （Crl:CD(SD)IGS BR） 被験物質　：アセナピン、リスペリドン 投与経路　：皮下（アセナピン、対照）、経口（リスペリドン） 投与期間　：4 週間 休薬期間　：8 週間（全動物）	投与開始時体重　：雄 256~296 g 対照物質（投与媒体）：皮下 - クエン酸ナトリウム二水和物（9.414 mg/mL）、Na_2HPO_4（14.48 mg/mL）、NaCl（0.5 mg/mL）、NaOH を用いて pH5 に調整 経口 - ゼラチン [redacted]% (w/v)・マンニトール [redacted]% (w/v)水溶液（経口）
特記事項　：運動量、プロラクチン濃度、脳重量を測定	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2.8（アセナピン）	5.0（リスペリドン）
性、動物数	雄（n=12）	雄（n=12）	雄（n=12）
特記すべき所見			
死亡動物数 　薬剤起因性 　薬剤非起因性	 0/12 0/12	 0/12 0/12	 0/12 0/12
一般状態（1 週間当たりの発現数、最大スコア= 336（12 動物×4 回観察/日×7 日間）） - 部分的な眼瞼閉鎖	-	第 1 週：268 第 2 週：209 第 3 週：239 第 4 週：233	第 1 週：233 第 2 週：248 第 3 週：229 第 4 週：243
- 眼瞼閉鎖	-	第 1 週：2 第 2 週：0 第 3 週：0 第 4 週：2	第 1 週：14 第 2 週：8 第 3 週：5 第 4 週：10
- 自発運動の減少	-	第 1 週：186 第 2 週：257 第 3 週：207 第 4 週：260	第 1 週：216 第 2 週：250 第 3 週：188 第 4 週：223

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2.8（アセナピン）	5.0（リスペリドン）
性、動物数	雄（n=12）	雄（n=12）	雄（n=12）
- 腹臥位	-	第 1 週：110 第 2 週：13 第 3 週：109 第 4 週：41	第 1 週：19 第 2 週：2 第 3 週：52 第 4 週：18
運動量（60 分間、beam breaks）（平均値 ± 標準偏差）			
- high beam（立ち上がり行動）			
投与 7 日（夜）	460.8 ± 113.2	287.8 ± 93.0 [b]	290.7 ± 69.8 [b]
投与 18 日（夜明け前）	539.4 ± 167.4	565.9 ± 198.1	503.8 ± 119.7
投与 28 日（夜）	343.3 ± 186.4	270.2 ± 139.0	260.9 ± 135.4
休薬期間 1 週目（朝）	258.4 ± 119.9	630.1 ± 220.4 [bB]	308.6 ± 127.1
休薬期間 3 週目（朝）	204.2 ± 117.6	332.1 ± 157.5 [aA]	220.7 ± 67.8
休薬期間 5 週目（朝）	189.1 ± 86.1	290.8 ± 137.1 [aB]	147.3 ± 62.9
休薬期間 8 週目（朝）	207.1 ± 111.8	253.2 ± 148.5	187.8 ± 103.1
- low beam（歩行運動）			
投与 7 日（夜）	1182.3 ±279.4	1056.8 ± 227.3	900.3 ± 129.1 [b]
投与 18 日（夜明け前）	1455.3 ± 318.2	1862.2 ± 307.6 [bB]	1471.8 ± 169.7
投与 28 日（夜）	967.8 ± 304.4	1095.4 ± 393.0	890.5 ± 292.8
休薬期間 1 週目（朝）	925.7 ± 357.3	2003.0 ± 428.3 [bB]	1102.4 ± 239.8
休薬期間 3 週目（朝）	824.8 ± 378.0	1444.3 ± 535.3 [bB]	961.9 ± 346.2
休薬期間 5 週目（朝）	639.0 ± 241.8	1050.8 ± 480.1 [bB]	626.8 ± 136.9
休薬期間 8 週目（朝）	563.4 ± 263.4	749.8 ± 318.4	605.4 ± 132.7
体重（g、平均値±標準偏差）			
- 投与 4 週	416 ± 31.9	400 ± 30.1	400 ± 38.9
- 休薬期間 8 週	555 ± 51.7	584 ± 43.1	556 ± 70.1
プロラクチン（ng/mL、平均値±標準偏差）			
- 1 日目　投与 1.5 時間後	5.5 ± 3.86	32.2 ± 11.68 [b]	37.2 ± 9.32 [b]
- 1 日目　投与 5 時間後	10.5 ± 6.50	19.2 ± 5.11 [b]	21.5 ± 7.25 [b]
臓器重量（脳、g、平均値±標準偏差）	2.16 ± 0.114	2.18 ± 0.095	2.14 ± 0.079
剖検所見	-	-	-

a: $p < 0.05$、b: $p < 0.01$（対照群と比較）
A: $p < 0.05$、B: $p < 0.01$（リスペリドン投与群と比較）
-：著変なし

2.6.7.17.D ラットを用いたアセナピンの 4 週間反復投与毒性試験におけるプロラクチンレベルに及ぼす影響－対照薬リスペリドン（[redacted]）との比較評価－

被験物質：アセナピン

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Asenapine: 4-week investigative toxicity study in the rat to assess prolactin levels using risperidone ([redacted]) as comparator 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号：INT00060363 試験番号　：070867	CTD における記載箇所　：4.2.3.7.7 GLP 適用：適 試験施設：[redacted], UK（投与及び投与期間中の各種観察・測定・剖検）、[redacted]（プロラクチン濃度の測定）
動物種、系統　：ラット、Sprague Dawley　（Crl:CD(SD)IGS BR） 被験物質　　：アセナピン、リスペリドン 投与経路　　：皮下（アセナピン、対照）、経口（リスペリドン） 投与期間　　：4 週間 休薬期間　　：なし	投与開始時体重　　：雄 427~532 g 対照物質（投与媒体）：皮下 - クエン酸ナトリウム二水和物（9.414 mg/mL）、Na_2HPO_4（14.48 mg/mL）、NaCl（0.5 mg/mL）、NaOH を用いて pH5 に調整 経口 - ゼラチン [redacted]% (w/v)・マンニトール [redacted]% (w/v)水溶液（経口）
特記事項　　：プロラクチン濃度測定	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2.8（アセナピン）	5.0（リスペリドン）
性、動物数	雄（n=12）	雄（n=12）	雄（n=12）
特記すべき所見			
死亡動物数			
薬剤起因性（死亡）	0/12	0/12	0/12
薬剤起因性（瀕死、途中安楽殺）	0/12	0/12	0/12
薬剤非起因性	0/12	0/12	0/12
一般状態 [a]			
- 部分的な眼瞼閉鎖	-	第 1 週：268	第 1 週：233
	-	第 2 週：209	第 2 週：248
	-	第 3 週：239	第 3 週：229
	-	第 4 週：233	第 4 週：243
- 眼瞼閉鎖	-	第 1 週：2	第 1 週：14
	-	第 2 週：0	第 2 週：8
	-	第 3 週：0	第 3 週：5
	-	第 4 週：2	第 4 週：10
- 自発運動の減少	-	第 1 週：186	第 1 週：216
	-	第 2 週：257	第 2 週：250
	-	第 3 週：207	第 3 週：188
	-	第 4 週：260	第 4 週：223

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	2.8（アセナピン）	5.0（リスペリドン）
性、動物数	雄（n=12）	雄（n=12）	雄（n=12）
- 腹臥位	- - - -	第 1 週：110 第 2 週：13 第 3 週：109 第 4 週：41	第 1 週：19 第 2 週：2 第 3 週：52 第 4 週：18
体重（g、平均値±標準偏差） - 投与 4 週	524 ± 38.9	500 ± 25.7	505 ± 39.5
プロラクチン（ng/mL）（平均値±標準偏差） 1 日目 0.75 時間 1.5 時間 3.0 時間	 21.2 ± 10.80（n=12） 14.6 ± 10.37（n=12） 11.7 ± 13.86（n=12）	 79.1 ± 20.37** （n=12） 67.6 ± 20.26** （n=12） 45.5 ± 9.79** （n=12）	 81.6 ± 26.99** （n=12） 72.7 ± 23.42** （n=12） 43.3 ± 13.19** （n=12）
28 日目 0.75 時間 1.5 時間 3.0 時間	 33.5 ± 17.64（n=12） 29.2 ±15.06（n=12） 11.9 ± 7.41 [c]（n=11）	 171.0 ± 5.07** [b]（n=3） 150.6 ± 7.98** [b]（n=5） 91.4± 29.54** [b]（n=11）	 147.8 ± 50.92** [b]（n=4） 143.9 ± 42.51** [b]（n=5） 71.2 ± 48.24** [b]（n=11）
剖検所見	-	-	-

-：特記すべき所見なし

[a] 総発現数：最大スコア = 12 動物×4 回観察／日×7 日間 = 336／週

[b] 定量限界上限を越えた数値を除外

[c] 定量限界下限未満の数値を除外

*: p < 0.05、**: p < 0.01（対照群と比較）

2.6.7.17.E Wistar ラットを用いた類縁物質A* の 2 週間反復静脈内投与試験

被験物質：類縁物質A*

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：An intravenous two-week toxicity study with 類縁物質A* in Wistar rats 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号：NL0056094 試験番号　：040028	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
動物種、系統：ラット、Wistar 系 被験物質　：類縁物質A* 投与経路　：静脈内 投与期間　：2 週間（1 日 1 回） 休薬期間　：なし	入荷時体重　：雄 151~178 g、雌 115~148 g 投与開始時体重　：雄 238~279 g、雌 147~192 g 対照物質（投与媒体）：クエン酸（1.921 mg/mL）、NaCl（8.8 mg/mL）、1.0 M NaOH を用いて pH 4.0 に調整（最高用量群の投与液の NaCl 濃度は 8.1 mg/mL）
特記事項　：心電図検査実施（雌雄各 4 例／群）	

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.2		1		5	
性、動物数	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）
死亡動物数[1]								
薬剤起因性	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
薬剤非起因性	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
体重（%）[2]（平均値±S.D.）								
1 週間後	111 ± 2	108 ± 3	107 ± 3	105 ± 3	106 ± 3 ***	109 ± 4	106 ± 4 *	113 ± 5
2 週間後	119 ± 3	112 ± 4	114 ± 5	112 ± 4	113 ± 4 **	116 ± 5	112 ± 8	119 ± 7
摂餌量（g/日）（平均値±S.D.）								
第 1 週	23.5 ± 1.1	16.1 ± 0.3	24.0 ± 0.6	15.7 ± 0.9	23.1 ± 1.5	17.2 ± 1.2 *	24.2 ± 1.1	17.4 ± 1.5
第 2 週	22.3 ± 1.1	15.3 ± 0.6	21.7 ± 0.7	15.2 ± 0.4	20.3 ± 1.0 *	16.2 ± 1.5	20.9 ± 0.9	17.0 ± 1.2 *

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.2		1		5	
性、動物数	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）
一般状態								
縮瞳	-	-	+/++ （ほぼ連日）	+/++ （ほぼ連日）	+/++ （ほぼ連日）	+/++ （ほぼ連日）	+/++ （ほぼ連日）	++ （ほぼ連日）
自発運動の減少	-	-	-	-	+/++/+++ （第 1 週のみ）	+/++ （第 1 週に頻発、その後 1 回）	+/++/+++ （連日）	+/++/+++ （連日）
四肢の外転	-	-	-	-	+ （1 例で 1 回）	-	++ （ほぼ全例で投与期間前半に連日、その後は 1 例で散見）	+/++ （最初の 3 日間）
眼瞼下垂	-	-	-	-	+/++ （1~数例で最初の 3 日間）	-	+/++ （連日）	+/++ （多数例で最初の 3 日間、その後散見）
流涙	-	-	-	-	-	-	+ （数例の雄で 1~数回）	+/++ （多数例で最初の 3 日間）
心電図（平均値±S.D.） 投与直後の心拍数増加 - 投与初日 - 投与 9 日	 373 ± 28 400 ± 42	 420 ± 49 458 ± 19	 370 ± 8 515 ± 24	 415 ± 10 545 ± 17	 440 ± 82 508 ± 10	 415 ± 47 530 ± 22	 373 ± 31 493 ± 10	 415 ± 87 525 ± 27
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学検査（平均値±S.D.） コレステロール（mmol/L） トリグリセリド（mmol/L） HDL-コレステロール（mmol/L） リン脂質（g/L）	 1.72 ± 0.17 0.42 ± 0.19 1.40 ± 0.17 1.0 ± 0.1	 1.53 ± 0.21 0.30 ± 0.08 1.31 ± 0.15 1.1 ± 0.1	 1.57 ± 0.23 0.41 ± 0.14 1.32 ± 0.16 0.9 ± 0.1	 1.44 ± 0.20 0.34 ± 0.07 1.25 ± 0.16 1.1 ± 0.1	 1.38 ± 0.27 * 0.31 ± 0.10 1.22 ± 0.22 0.8 ± 0.1 **	 1.66 ± 0.20 0.36 ± 0.07 1.42 ± 0.16 1.1 ± 0.1	 1.30 ± 0.29 ** 0.26 ± 0.07 ** 1.17 ± 0.25 ** 0.8 ± 0.1 **	 1.29 ± 0.29 *** 0.31 ± 0.07 1.14 ± 0.22 ** 0.9 ± 0.1 **

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		0.2		1		5	
性、動物数	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）	雄（n=10）	雌（n=10）
凝固系検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量（%、平均値±S.D.）								
副腎	0.01753 ± 0.00217	-	0.02168 ± 0.00242 **	-	0.02095 ± 0.00277 *	-	0.02492 ± 0.00179 **	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査 [3]	-	-	-	-	-	-	-	-

1：死亡又は途中安楽殺

2：投与開始時体重に対する相対値

3：病理組織学的検査は、対照群及び高用量群の全組織について、並びに低用量群及び中用量群の投与部位について実施した。

S.D.：標準偏差

*: $p < 0.05$、**: $p < 0.01$、***: $p < 0.001$（対照群と比較）

-：著変なし、+：軽度、++：中等度、+++：重度

2.6.7.17.F 類縁物質A* の *Salmonella Typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：類縁物質A*

報告年　：19[redacted]年[redacted]月 試験名　：A salmonella/mammalian–microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質A* 試験期間　：19[redacted]年 報告書番号：79R-01139 試験番号　：79-207	CTD における記載箇所　：4.2.3.7.6 GLP 適用　：非適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9） 細胞毒性　：-S9：500~1000 μg/plate、+S9：1000 μg/plate 遺伝毒性　：未確定	独立して実施した試験数：2 プレート数　：3 被験物質の溶媒　：メタノール 陽性対照の溶媒　：DMSO 処理方法　：プレート法 安定性データ　：なし

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
細胞毒性評価 代謝活性化なし（-S9）	類縁物質A*	8	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		40	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		200	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		500	40%[a]	35%[a]	35%[a]	×[a]	90%[a]
		1000	95%[a]	95%[a]	95%[a]	100%[a]	100%[a]
細胞毒性評価 代謝活性化あり（+S9）		8	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		40	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		200	0%[a]	20%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		500	50%[a]	50%[a]	0%[a]	0%[a]	0%[a]
		1000	70%[a]	60%[a]	75%[a]	90%[a]	90%[a]
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	メタノール	0 (100 μL)	27	120	30	10	22
	類縁物質A*	8	41	121	28	14	20
		40	34	139	26	11	25
		200	39	156	23	16	25
		1000	54	130	13	14	45
	2-Ac-AF	25	37	126	ND	ND	33
	2-AA	20	ND	ND	32	ND	ND
	B[a]P	7.5	ND	ND	ND	10	ND

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	メタノール	0 (100 μL)	45	157	29	16	35
	類縁物質A*	8	43	120	21	17	45
		40	48	163	23	11	42
		200	46	185	24	13	26
		1000	45	197	17	19	43
	2-Ac-AF	25	1524	468	ND	ND	947
	2-AA	20	ND	ND	365	ND	ND
	B[a]P	7.5	ND	ND	ND	133	ND
実験 2 代謝活性化なし（-S9）	メタノール	0 (100 μL)	36	107	18	12	25
	類縁物質A*	40	46	129	20	12	28
		200	49	120	16	15	32
		500	55	118	15	20	54
		1000	54	112	21	10	51
	2-Ac-AF	25	39	131	ND	ND	45
	2-AA	20	ND	ND	23	ND	ND
	B[a]P	7.5	ND	ND	ND	22	ND
実験 2 代謝活性化あり（+S9）	メタノール	0 (100 μL)	45	155	31	16	33
	類縁物質A*	40	49	181	27	13	27
		200	50	162	30	14	32
		500	49	163	26	12	40
		1000	51	113	23	13	41
	2-Ac-AF	25	1491	548	ND	ND	1226
	2-AA	20	ND	ND	262	ND	ND
	B[a]P	7.5	ND	ND	ND	82	ND

a：細胞毒性
×：コンタミネーション
DMSO：ジメチルスルホキシド、2-Ac-AF：2-アセチルアミノフルオレン、2-AA：2-アミノアントラセン、B[a]P：ベンゾ[a]ピレン
ND：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.G 類縁物質A* の *Salmonella Typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）その 2

被験物質： 類縁物質A*

報告年 ：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：An additional salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質A* 試験期間 ：19[redacted] 年 報告書番号：80R-00172 試験番号 ：79-254	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用 ：非適 試験施設 ：[redacted] NL
試験の種類 ：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株 ：*Salmonella typhimurium* TA98, TA1538 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9） 細胞毒性 ：500~1000 µg/plate（TA98）、200~600 µg/plate（TA1538） 遺伝毒性 ：なし	独立して実施した試験数：2 プレート数 ：3 被験物質の溶媒 ：メタノール 陽性対照の溶媒 ：DMSO 処理方法 ：プレート法 安定性データ ：なし

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数	
			TA98	TA1538
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	メタノール	0	19	11
	類縁物質A*	100	ND	9
		200	19	11
		300	18	11
		375	ND	ND
		400	28	13
		500	23	16
		600	ND	ND
		625	ND	ND
		750	15	9
		800	ND	ND
		875	ND	ND
		1000	15	ND
	2-Ac-AF	25	21	15

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数	
			TA98	TA1538
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	メタノール	0	29	10
	類縁物質A*	100	ND	23
		200	24	ND
		300	33	ND
		375	ND	24
		400	32	ND
		500	24	17
		600	ND	ND
		625	ND	18
		750	21	16
		800	ND	ND
		875	ND	19
		1000	21	23
	2-Ac-AF	25	1699	1541
実験 2 代謝活性化なし（-S9）	メタノール	0	ND	32
	類縁物質A*	100	ND	ND
		200	ND	14
		300	ND	ND
		375	ND	ND
		400	ND	14
		500	ND	ND
		600	ND	8
		625	ND	ND
		750	ND	ND
		800	ND	*
		875	ND	ND
		1000	ND	*
	2-Ac-AF	25	ND	14

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数	
			TA98	TA1538
実験 2 代謝活性化あり（+S9）	メタノール	0	ND	24
	類縁物質A*	100	ND	ND
		200	ND	17
		300	ND	ND
		375	ND	ND
		400	ND	13
		500	ND	ND
		600	ND	20
		625	ND	ND
		750	ND	ND
		800	ND	21
		875	ND	ND
		1000	ND	12
	2-Ac-AF	25	ND	1214

*：生育阻害
DMSO：ジメチルスルホキシド、2-Ac-AF：2-2-アセチルアミノフルオレン
ND：実施せず

2.6.7.17.H 類縁物質A* の *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：類縁物質A*

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：A mammalian/microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質A* in salmonella typhimurium and escherichia coli 試験期間　：19[redacted] 年 報告書番号：NL0005854 試験番号　：1266/Exp. No. SS020	CTD における記載箇所　：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* pKM101 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9）、S9 mix 中 4% S9 含有 細胞毒性　：a) 用量設定試験 1000 µg/plate 以上（TA100、WP2 *uvrA* pKM101） 本試験 200 µg/plate 以上（WP2 *uvrA* pKM101）、1000 µg/plate 以上（TA98、TA100）、2500 µg/plate 以上（TA1535、TA1537） b) 本試験 1000 µg/plate 以上（TA98、TA100）、2500 µg/plate 以上（TA1535、TA1537、WP2 *uvrA* pKM101） 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数：a) 1、b) 1 プレート数　：a) 3、b) 3 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO（NaN_3以外）、超純水（NaN_3） 処理方法　：プレート法 安定性データ　：本試験条件下において安定

a) 代謝活性化なし、b) 代謝活性化あり

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	*E. coli*
本試験 代謝活性化なし（-S9）	DMSO	0	24 ± 4.6	123 ± 6.9	9 ± 1.2	15 ± 3.1	101 ± 6.4
	類縁物質A*	8	21 ± 6.5	117 ± 10.8	14 ± 2.6	13 ± 1.2	139 ± 19.1
		40	26 ± 9.5	108 ± 15.3	10 ± 4.2	15 ± 4.0	89 ± 28.0
		200	23 ± 4.4	103 ± 5.5	10 ± 2.1	19 ± 5.0	55 ± 7.9[a]
		1000	9 ± 8.1 [a]	33 ± 1.5 [a]	12 ± 4.0	17 ± 1.7	66 ± 6.7
		2500	0 ± 0.6 [a]	0 [a]	2 ± 2.1[a]	0 [a]	0 [a]
		5000	0 [a]	0 [a]	1 ± 0.6[a]	0 [a]	0 [a]
	4-NQO	0.3（1: *E.coli*）	127 ± 9.2	990 ± 47.9	NA	NA	1757 ± 224
	NaN_3	1	NA	NA	468 ± 9.5	NA	NA
	9-AC	60	NA	NA	NA	758 ± 84.6	NA

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	*E. coli*
本試験 代謝活性化あり（+S9）	DMSO	0	27 ± 2.3	111 ± 9.6	11 ± 3.5	11 ± 1.5	124 ± 13.7
	類縁物質A*	8	31 ± 5.0	130 ± 14.2	9 ± 2.3	14 ± 4.9	128 ± 18.7
		40	28 ± 3.5	119 ± 10.6	12 ± 3.1	16 ± 5.7	152 ± 10.4
		200	33 ± 6.8	130 ± 6.4	12 ± 3.0	16 ± 3.0	120 ± 11.6
		1000	19 ± 4.7 [a]	58 ± 8.5	8 ± 3.0	12 ± 3.0	77 ± 5.5
		2500	0 [a]	0 [a]	3 ± 4.6 [a]	0 [a]	0 [a]
		5000	0 [a]	0 [a]	0 [a]	0 [a]	0 [a]
	2-AAF	25	1699 ± 111	820 ± 123	NA	NA	NA
	2-AA	2	NA	NA	375 ± 31.0	NA	1069 ± 87.6
	BP	5	NA	NA	NA	137 ± 11.7	NA

a：生育阻害

DMSO：ジメチルスルホキシド、4-NQO：4-ニトロキノリン N-オキシド、9-AC：9-アミノアクリジン、NaN_3：アジ化ナトリウム、2-AAF：2-アセチルアミノフルオレン、2-AA：2-アミノアントラセン、BP：ベンゾ[a]ピレン

NA：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.I 類縁物質A* の培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：類縁物質A*

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Evaluation of the ability of 類縁物質A* to induce chromosome aberrations in cultured peripheral human lymphocytes (With repeat experiment) 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号：NL0053577 試験番号　：030406	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], The Netherlands
試験の種類　：染色体異常試験 細胞　：ヒト末梢血リンパ球 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix 細胞毒性　：細胞毒性を示す相対分裂指数の低下が以下の条件でみられた。 3 時間曝露、24 時間培養 a)：250 μg/mL 3 時間曝露、24 時間培養 b)：250 μg/mL 以上 24 時間曝露、24 時間培養 a)：33 μg/mL 以上 48 時間曝露、48 時間培養 a)：10 μg/mL 以上 3 時間曝露、48 時間培養 b)：100 μg/mL 以上 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数　：2 プレート数　：2 分析細胞数　：100 cells/plate 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：HBSS 処理方法（曝露／培養）：-S9 mix：3 時間／24 時間、24 時間／24 時間、48 時間／48 時間 +S9 mix：3 時間／24 時間、3 時間／48 時間 実施期間　：20[redacted] 年 [redacted] 月~20[redacted] 年 [redacted] 月 安定性データ　：本試験条件下において安定

a) 代謝活性化なし、b) 代謝活性化あり

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	細胞毒性 c（対照に対する割合%）	染色体異常を有する細胞数（ギャップを除く）d	その他の異常 d	数的異常を有する細胞数 d	
						核内倍加	倍数性
代謝活性化なし（-S9）							
3 時間曝露／24 時間培養	DMSO（1%）	0	100	1	ND	0	0
	類縁物質A*	100	93	1	ND	0	0
		200	93	1	ND	0	0
		250	49	1	ND	0	0
	MMC-C	0.5	53	49***	ND	0	0
24 時間曝露／24 時間培養	DMSO（1%）	0	100	0	ND	0	4
	類縁物質A*	33	64	1	ND	0	1
		42	56	0	ND	1	0
		75	51	5	ND	0	2
	MMC-C	0.2	54	42***	1r, 6 intra	0	0

代謝活性化	被験物質	用量（μg/mL）	細胞毒性[c]（対照に対する割合%）	染色体異常を有する細胞数（ギャップを除く）[d]	その他の異常[d]	数的異常を有する細胞数[d]	
						核内倍加	倍数性
代謝活性化なし（-S9）							
48 時間曝露／48 時間培養	DMSO（1%）	0	100	1	ND	0	0
	類縁物質A*	10	79	2	ND	0	2
		25	67	4	ND	0	0
		33	50	1	ND	0	2
	MMC-C	0.1	71	65***	4 intra	0	0
代謝活性化あり（+S9）							
3 時間曝露／24 時間培養	DMSO	0	100	0	ND	0	0
	類縁物質A*	200	103	2	ND	0	0
		250	61	0	ND	0	0
		300	37	0	ND	0	0
	CP	15	38	42***	ND	0	0
3 時間曝露／48 時間培養	DMSO	0	100	0	ND	0	0
	類縁物質A*	10	94	0	ND	0	0
		100	74	1	ND	0	1
		250	61	3	ND	0	1
	CP	15	NE	34***	1 intra	0	0
補足評価	いずれの処理濃度においても析出は認められなかった。						

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ (χ^2 test)

[c] 分裂指数に基づく

[d] 分裂中期細胞 200 個当たり

DMSO：ジメチルスルホキシド、HBSS：ハンクス平衡塩類溶液、MMC-C：マイトマイシン C、CP：シクロホスファミド

r：環状染色体、intra：染色体内交換

NE：評価せず、ND：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.J Wistar ラットを用いた **類縁物質**B* の 4 週間反復経口投与毒性試験／ビーグル犬を用いた **類縁物質**B* の 4 週間反復経口投与毒性試験

被験物質：**類縁物質**B*

動物種、系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各郡動物数	NOAEL [a] （mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
ラット、Wistar	経口 （[redacted]% (w/v) ゼラチン・[redacted]% (w/v) マンニトール水溶液に懸濁）	4 週間	0 12.5 25 50	雄：8 雌：8	12.5	**≥ 25**：一過性の自発運動減少、糞排泄量減少 **50**：一過性の体重増加抑制及び摂餌量減少、その後の摂餌量増加（雌）、AST の上昇（雌）、肝重量の増加（雌雄）、肝細胞の肥大及び空胞化（雌）、甲状腺の濾胞上皮肥大（雄）	82R-01801 CTD 記載箇所 4.2.3.7.6
イヌ、Beagle	経口 （0, 12.5, 50, 100 又は 300 mg 類縁物質B* を含有する割線入りの錠剤）	4 週間	0 25 50 75	雄：3 雌：3	25	**≥ 25**：用量依存的な中枢神経系症状、一過性の体重減少 **≥ 50**：胆管上皮細胞増生及び軽度な胆管周囲慢性炎症（50 mg/kg/日の雄、75 mg/kg/日の雌雄）、ALT 及び ALP の上昇 **75**：精子形成抑制、雄 2 例は第 4 日に一般状態の悪化により安楽殺	83R-00086 CTD 記載箇所 4.2.3.7.6

[a] 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）

2.6.7.17.K **類縁物質B*** の *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：**類縁物質B***

報告年　：19[redacted]年[redacted]月 試験名　：A salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質B* 試験期間　：19[redacted]年 報告書番号：79R-00021 試験番号　：78-223	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：非適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1538 代謝活性化系　：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9） 細胞毒性　：500 µg/plate で TA98、TA100 及び TA1535 に細胞毒性あり（-S9） 遺伝毒性　：陽性	独立して実施した試験数：2 プレート数　：3 被験物質の溶媒　：アセトン 陽性対照の溶媒　：DMSO 処理方法　：プレート法 安定性データ　：なし

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数			
			TA98	TA100	TA1535	TA1538
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	アセトン	0 (100 µL)	34	118	11	20
	類縁物質B*	8	29	117	13	20
		40	33	117	8	20
		200	36	124	11	29
		500	38	96	10	46
	2-Ac-AF	25	32	107	ND	26
	2-AA	20	ND	ND	10	ND
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	アセトン	0 (100 µL)	48	131	23	21
	類縁物質B*	8	47	128	19	26
		40	44	130	24	19
		200	50	137	24	31
		500	49	114	11	47
	2-Ac-AF	25	1000 [a]	342	ND	1000 [a]
	2-AA	20	ND	ND	101	ND
実験 2 代謝活性化なし（-S9）	アセトン	0 (100 µL)	21	108	23	15
	類縁物質B*	8	27	105	25	14
		40	20	129	29	22
		200	24	108	18	22
		500	18	78	5	29
	2-Ac-AF	25	22	110	ND	23
	2-AA	20	ND	ND	22	ND

代謝活性化	被験物質	処理濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数			
			TA98	TA100	TA1535	TA1538
実験 2 代謝活性化あり（+S9）	アセトン	0 (100 μL)	41	108	32	27
	類縁物質B*	8	29	117	21	27
		40	22	116	34	25
		200	42	119	22	38
		500	13	71	17	42
	2-Ac-AF	25	1000 [a]	225	ND	1000 [a]
	2-AA	20	ND	ND	32	ND

[a] 概算

2-Ac-AF：2-アセチルアミノフルオレン、2-AA：2-アミノアントラセン

ND：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.L 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：類縁物質B*

報告年　：19[redacted]年[redacted]月 試験名　：A salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質B* 試験期間　：19[redacted]年 報告書番号：79R-01140 試験番号　：79-205	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：非適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 代謝活性化系　：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9） 細胞毒性　：≥200（-S9）、1000 µg/plate（+S9） 遺伝毒性　：陽性	独立して実施した試験数：1 プレート数　：3 被験物質の溶媒　：メタノール 陽性対照の溶媒　：DMSO 処理方法　：プレート法 安定性データ　：なし

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	メタノール	0 (100 µL)	34	163	26	15	17
	類縁物質B*	8	30	131	26	8	17
		40	34	132	28	7	23
		200	43	139	30	11	25
		1000	0*	0*	0*	0*	0*
	2-Ac-AF	25	32	132	ND	ND	30
	2-AA	20	ND	ND	32	ND	ND
	B[a]P	7.5	ND	ND	ND	8	ND
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	メタノール	0 (100 µL)	37	151	23	10	20
	類縁物質B*	8	29	137	37	12	19
		40	33	157	39	13	24
		200	42	144	29	13	33
		1000	26	105	16	11	44
	2-Ac-AF	25	1363	525	ND	ND	ND
	2-AA	20	ND	ND	194	ND	ND
	B[a]P	7.5	ND	ND	ND	177	ND
	2-Ac-AF	25	ND	ND	ND	ND	740

*：生育阻害
2-Ac-AF：2-アセチルアミノフルオレン、2-AA：2-アミノアントラセン、B[a]P：ベンゾ[a]ピレン
ND：実施せず

2.6.7.17.M 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：類縁物質B*

報告年　：19[redacted]年[redacted]月 試験名　：A mammalian microsome mutagenicity test (Ames test) with 類縁物質B* in salmonella typhimurium and escherichia coli 試験期間　：19[redacted]年 報告書番号：NL0006414 試験番号　：1265/Exp. No SS019	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* pKM101 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9）、S9 mix 中 4% S9 含有 細胞毒性　：a) 1000 µg/plate 以上で全菌株において細胞毒性あり b) 1000 µg/plate 以上で全菌株において細胞毒性あり 遺伝毒性　：a) なし、b) なし	独立して実施した試験数：a) 1、b) 1 プレート数　：a) 3、b) 3 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO（NaN_3以外）、超純水（NaN_3） 処理方法　：プレート法 安定性データ　：本試験条件下において 類縁物質B* は安定

a) 代謝活性化なし、b) 代謝活性化あり

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	*E. coli*
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	DMSO	0	23 ± 5.5	126 ± 17.3	10 ± 2.5	20 ± 1.2	104 ± 8.0
	類縁物質B*	8	25 ± 3.6	125 ± 16.3	10 ± 4.5	22 ± 2.9	119 ± 22.0
		40	31 ± 6.5	127 ± 17.0	10 ± 3.5	19 ± 1.5	108 ± 14.5
		200	21 ± 5.5	103 ± 20.7	14 ± 4.9	22 ± 1.2	104 ± 8.5
		1000 [c]	3 ± 2.5	8 ± 2.0	3 ± 2.3	4 ± 2.6	1 ± 1.7
		2500 [c]	0	0	0	0	0 ± 0.6
	2-AAF	25	NA	NA	NA	NA	NA
	4-NQO	0.3	153 ± 20.2	1056 ± 151	NA	NA	NA
		1	NA	NA	NA	NA	2253 ± 246
	9-AC	60	NA	NA	NA	1268 ± 20.6	NA
	NaN_3	1	NA	NA	502 ± 40.1	NA	NA
	BP	5	NA	NA	NA	NA	NA

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	*E. coli*
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	DMSO	0	33 ± 7.5	133 ± 14.6	11 ± 5.6	18 ± 5.0	124 ± 13.1
	類縁物質B*	8	30 ± 5.0	132 ± 17.9	11 ± 0.6	19 ± 3.2	120 ± 17.5
		40	26 ± 7.2	132 ± 12.2	11 ± 3.1	20 ± 1.5	164 ± 36.8
		200	30 ± 4.6	126 ± 9.2	13 ± 3.6	18 ± 4.0	118 ± 19.3
		1000 [c]	4 ± 0.6	13 ± 5.2	5 [d]	6 [d]	9 ± 3.2
		2500 [c]	0	0	0	0	0
	2-AAF	25	1716 ± 192	933 ± 42.5	NA	NA	NA
	2-AA	2	NA	NA	409 ± 20.1	NA	653 ± 58.3
	BP	5	NA	NA	NA	133 ± 22.5	NA

c：細菌の死滅を示す his^-/trp^-コロニーの存在及び／又はバックグランドローンの生育阻害、及び／又は復帰変異コロニー数が正常範囲の下限未満
d：1 プレートにコンタミネーションがあったため、当該プレートを除外して 2 プレートの平均値とした。
NA：実施せず
2-AAF：2-アセチルアミノフルオレン、2-AA：2-アミノアントラセン、4-NQO：4-ニトロキノリン N-オキシド、9-AC：9-アミノアクリジン、NaN_3：アジ化ナトリウム、
BP：ベンゾ[a]ピレン

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.N 類縁物質B* の *Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）

被験物質：**類縁物質**B*

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Evaluation of the mutagenic activity of 類縁物質B* in the salmonella typhimurium reverse mutation asay and the escherichia coli reverse mutation assay (with independent repeat) 試験期間　：20[redacted] 年~20[redacted] 年 報告書番号：NL0052683 試験番号　：[redacted] Project 398442	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], The Netherlands
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9） 実験 1：S9 mix 中に S9 を 5%又は 4%（TA100、WP2 *uvrA*）含有 実験 2 及び実験 3：S9 mix 中に S9 を 10%含有 細胞毒性　：用量設定試験：TA100（-S9, +S9）≥ 333 及び 1000 µg/plate WP_2 *uvrA*（-S9, +S9）いずれも 1000 µg/plate 以上 実験 1：TA1535, TA1537（-S9）≥ 333 µg/plate TA1538, TA98（-S9）≥ 1000 µg/plate TA1535, TA1537, TA1538, TA98（+S9）≥1000 µg/plate 実験 2：TA100（-S9）≥ 333µg/plate TA1535, TA1537, TA1538, TA98, WP2 *uvrA*（-S9）666 µg/plate TA100（+S9）666 µg/plate 実験 3：TA1535, TA1537, TA1538, WP2 *uvrA*（+S9）1000 µg/plate 遺伝毒性：なし	独立して実施した試験数　：3 プレート数　：3 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO（2-AA、2-NF、MMS 及び 4-NQO） 生理食塩水（DM 及び NaN_3） Milli-Q 水（9-AC） 処理方法　：プレート法、37ºC で 48 時間培養 実施期間　：20[redacted] 年 [redacted] 月~20[redacted] 年 [redacted] 月

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538	WP2 *uvrA*
実験 1								
代謝活性化なし	DMSO	0 (100 μL)	14 ± 2	116 ± 15	10 ± 2	5 ± 4	6 ± 2	8 ± 1
	類縁物質B*	3	14 ± 1	117 ± 13	10 ± 2	8 ± 3	5 ± 1	5 ± 1
		10	20 ± 3	105 ± 6	11 ± 3	7 ± 2	6 ± 2	8 ± 2
		33	15 ± 3	104 ± 12	15 ± 1	5 ± 4	7 ± 2	6 ± 1
		100	17 ± 3	101 ± 4	16 ± 4	6 ± 3	6 ± 1	6 ± 1
		333	6 ± 5	43 ± 6	13 ± 3[a]	3 ± 2 [a]	7 ± 3	5 ± 2
		1000	0 ± 0 [d]	[c,e]	[c,e]	0 ± 0 [d]	0 ± 0 [d]	[c,e]
		3330	ND	0 ± 0 [d]	ND	ND	ND	0 ± 0 [d]
		5000 [f]	ND	0 ± 0 [d]	ND	ND	ND	0 ± 0 [d]
	DM	4	576 ± 70	ND	ND	ND	ND	ND
	MMS	650	ND	1147 ± 62	ND	ND	ND	ND
	NaN_3	5	ND	ND	630 ± 61	ND	ND	ND
	9-AC	60	ND	ND	ND	357 ± 80	ND	ND
	2-NF	15	ND	ND	ND	ND	1389 ± 169	ND
	4-NQO	10	ND	ND	ND	ND	ND	658 ± 144
代謝活性化あり	DMSO	0 (100 μL)	25 ± 3	112 ± 21	14 ± 5	6 ± 2	12 ± 5	14 ± 3
	類縁物質B*	3	22 ± 5	122 ± 6	15 ± 1	7 ± 0	13 ± 3	10 ± 2
		10	20 ± 1	116 ± 11	12 ± 1	7 ± 3	10 ± 3	6 ± 2
		33	21 ± 8	121 ± 8	14 ± 2	5 ± 2	10 ± 3	7 ± 3
		100	21 ± 5	103 ± 9	15 ± 2	7 ± 1	9 ± 3	7 ± 5
		333	21 ± 9	82 ± 7	8 ± 3	6 ± 2	15 ± 3	6 ± 2
		1000	[c,e]	[c,e]	4 ± 3 [b]	[c,e]	[c,e]	[c,e]
		3330	ND	0 ± 0 [d]	ND	ND	ND	0 ± 0 [d]
		5000 [f]	ND	0 ± 0 [d]	ND	ND	ND	0 ± 0 [d]
	2-AA	1	526 ± 55	1027 ± 39	169 ± 17	ND	614 ± 118	ND
		2.5	ND	ND	ND	184 ± 9	ND	ND
		10	ND	ND	ND	ND	ND	251 ± 29

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度 (μg/plate)	復帰変異コロニー数					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538	WP2 *uvrA*
実験 2								
代謝活性化なし	DMSO	0 (100 μL)	13 ± 1	110 ± 3	12 ± 1	7 ± 1	5 ± 1	6 ± 1
	類縁物質B*	3	13 ± 1	119 ± 14	12 ± 2	8 ± 2	4 ± 1	10 ± 2
		10	11 ± 2	112 ± 14	10 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	11 ± 2
		33	15 ± 3	126 ± 14	13 ± 1	4 ± 1	5 ± 1	15 ± 3
		100	12 ± 1	111 ± 8	13 ± 1	6 ± 1	5 ± 1	7 ± 1
		333	3 ± 2 [c,e]	54 ± 3 [a] [c,e]	12 ± 1 [c,e]	7 ± 1 [c,e]	4 ± 2 [c,e]	9 ± 1 [c,e]
		666						
	DM	4	390 ± 23	ND	ND	ND	ND	ND
	MMS	650	ND	843 ± 23	ND	ND	ND	ND
	NaN_3	5	ND	ND	613 ± 9	ND	ND	ND
	9-AC	60	ND	ND	ND	288 ± 8	ND	ND
	2-NF	15	ND	ND	ND	ND	1759 ± 25	ND
	4-NQO	10	ND	ND	ND	ND	ND	548 ± 21
代謝活性化あり	DMSO	0 (100 μL)	24 ± 2	83 ± 3	10 ± 1	8 ± 2	9 ± 1	9 ± 1
	類縁物質B*	3	27 ± 2	89 ± 5	10 ± 1	5 ± 1	9 ± 2	13 ± 1
		10	28 ± 1	74 ± 9	6 ± 1	4 ± 1	7 ± 1	11 ± 1
		33	21 ± 1	89 ± 7	7 ± 0	2 ± 1	11 ± 2	14 ± 1
		100	18 ± 2	92 ± 1	8 ± 2	6 ± 1	6 ± 1	10 ± 1
		333	17 ± 1	95 ± 6	9 ± 1	6 ± 1	11 ± 1	14 ± 1
		666	8 ± 1	23 ± 1 [a]	4 ± 1	3 ± 1	7 ± 1	11 ± 1
	2-AA	1	428 ± 50	ND	92 ± 2	ND	1261 ± 22	ND
		2.5	ND	556 ± 46	ND	ND	ND	ND
		5	ND	ND	ND	117 ± 15	ND	ND
		10	ND	ND	ND	ND	ND	133 ± 15

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538	WP2 *uvrA*
実験 3								
代謝活性化あり	DMSO	0 (100 μL)	ND	ND	6 ± 1	5 ± 2	9 ± 1	9 ± 2
	類縁物質B*	10	ND	ND	6 ± 1	6 ± 2	8 ± 2	5 ± 2
		33	ND	ND	8 ± 2	5 ± 1	9 ± 1	8 ± 3
		100	ND	ND	9 ± 3	3 ± 1	8 ± 2	7 ± 1
		333	ND	ND	9 ± 1	4 ± 0	11 ± 1	9 ± 3
		1000	ND	ND	1 ± 1 [b]	1 ± 1 [b]	2 ± 2 [b]	1 ± 1 [a]
	2-AA	1	ND	ND	61 ± 1	ND	198 ± 4	ND
		5	ND	ND	ND	87 ± 23	ND	ND
		10	ND	ND	ND	ND	ND	69 ± 16
補足評価	実験 3 は、実験 2（代謝活性化あり）で毒性又は析出が認められなかった TA1535、TA1537、TA1538 及び WP *uvrA* についてのみ実施した。処理濃度は 10% S9 mix 存在下で 10~1000 μg/plate とした。その結果、1000 μg/plate で全菌株に細胞毒性がみられた。							

a：バックグランドローンの軽度減少
b：バックグランドローンの中等度減少
c：バックグランドローンの著しい減少
d：バックグランドローンの消失
e：マイクロコロニー
f：軽度な析出
ND：実施せず
DMSO：ジメチルスルホキシド、DM：ダウノマイシン、MMS：メチルメタンスルホネート、NaN_3：アジ化ナトリウム、9-AC：9-アミノアクリジン、
2-NF：2-ニトロフルオレン、4-NQO：4-ニトロキノリン N-オキシド、2-AA：2-アミノアントラセン

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.O 類縁物質B* の CHO 細胞を用いた in vitro 遺伝子（HPRT）突然変異試験

被験物質：類縁物質B*

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Report on a gene (HGPRT) mutation test in mammalian cells (CHO) in vitro with 類縁物質B* 報告書番号　：82R-01562	CTD における記載箇所　：4.2.3.7.6 GLP 適用　：非適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：遺伝子突然変異試験 細胞　：チャイニーズハムスター由来株化細胞（CHO） 代謝活性化系　：Aroclor 誘発雄ラット肝に機能オキシダーゼコファクターを混合（S9 mix） 細胞毒性　：下記参照 遺伝毒性　：陽性	独立して実施した試験数：1 プレート数　：5 分析／培養細胞数　：360 cells/plate 投与期間　：19[redacted] 年 [redacted] 月~[redacted] 月 溶媒　：メタノール（被験物質）、水（陽性対照） 処理方法　：5 時間処理

被験物質	処理濃度（μg/mL）	初期生存率（%）		生存細胞 10^6 個当たりの変異数	
		代謝活性化なし（-S9 mix）	代謝活性化あり（+S9 mix）	代謝活性化なし（-S9 mix）	代謝活性化あり（+S9 mix）
メタノール	0 (1% (v/v))	100	100	8	12
類縁物質B*	25	94	19	3	15
	40	100	40	3	8
	55	98	9	29	92
	70	61	11	31	0
EMS	400	33		1212	
DMN	75		116		0

EMS：エチルメチルスルホネート、DMN：ジメチルニトロソアミン

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.P 類縁物質B* のマウスリンパ腫細胞 L5178Y$^{+/-}$を用いた遺伝子突然変異試験

被験物質：類縁物質B*

報告年　：20[redacted]年[redacted]月 試験名　：Evaluation of the mutagenic activity of 類縁物質B* in an in vitro mammalian cell gene mutation test with L5178Y lymphoma cells (with independent repeat) 試験期間　：20[redacted]~20[redacted]年 報告書番号：NL0053636 試験番号　：030407	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], The Netherlands
試験の種類　：遺伝子突然変異試験 細胞　：マウスリンパ腫細胞 L5178Y 代謝活性化系　：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9）、S9 mix 中に S9 を 8%（実験 1）及び 12%（実験 2）含有 細胞毒性　：細胞毒性を示す生存細胞数の減少が以下の用量でみられた。 3 時間曝露（実験 1）[a]：40 μg/mL 以上 24 時間曝露（実験 2）[a]：15 μg/mL 以上 3 時間曝露（実験 1）[b]：65 μg/mL 以上 3 時間曝露（実験 2）[b]：60 μg/mL 以上 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数：2 プレート数　：1（溶媒対照：2） 分析／培養細胞数：8×10^6 cells/plate 細胞毒性が予想された場合は 16×10^6 cells/plate（3 時間暴露）、16×10^6 cells/plate（24 時間暴露） 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO（MMS）、HBSS（CP） 処理方法　：37ºC で 3 時間又は 24 時間培養 投与期間　：20[redacted]年[redacted]月~[redacted]月

a 代謝活性化なし、b 代謝活性化あり

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	RSG（対照に対する割合%）	2 日目の CE（%）	2 日目の RS（対照に対する割合%）	RTG（対照に対する割合%）	突然変異頻度×10^{-6}（合計（Small, Large））
代謝活性化なし							
実験 1（3 時間曝露）	DMSO	0	100	113	100	100	86 （50S, 37L）
		0	--	104	--	--	96 （43S, 53L）
	類縁物質B*	10	140	98	90	126	87 （54S, 32L）
		20	116	108	100	116	69 （42S, 27L）
		30	93	111	102	95	86 （54S, 32L）
		40	65	97	89	58	89 （58S, 30L）
		45	37	115	106	39	59 （34S, 25L）
		50	41	99	91	37	88 （55S, 33L）
		55	26	104	96	25	70 （44S, 26L）
		60	18	104	96	17	68 （34S, 33L）
	MMS	15	112	101	93	104	703 （398S, 305L）

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	RSG（対照に対する割合%）	2 日目の CE（%）	2 日目の RS（対照に対する割合%）	RTG（対照に対する割合%）	突然変異頻度×10^{-6} 合計（Small, Large）
代謝活性化なし							
実験 2（24 時間曝露）	DMSO	0	100	89	100	100	84（36S, 48L）
		0	--	93	--	--	93（40S, 53L）
	類縁物質B*	5	105	70	77	81	107（57S, 50L）
		10	85	93	102	87	81（48S, 33L）
		15	64	110	121	77	61（29S, 32L）
		20	36	116	127	46	45（16S, 29L）
		25	34	111	122	42	55（41S, 14L）
		27.5	16	94	103	16	83（36S, 47L）
		30	2	123	135	3	71（35S, 36L）
		32.5	1	102	112	1	62（34S, 28L）
	MMS	5	173	101	111	192	502（271S, 231L）
代謝活性化あり							
実験 1（3 時間曝露、8% S9 mix）	DMSO	0	100	116	100	100	71（48S, 23L）
		0	--	115	--	--	85（40S, 45L）
	類縁物質B*	10	106	127	110	117	67（37S, 29L）
		50	115	101	87	100	71（42S, 29L）
		65	53	89	77	41	76（45S, 31L）
		80	49	120	104	51	84（43S, 41L）
		100	15	105	91	14	73（41S, 32L）
		110	12	125	108	13	73（46S, 27L）
		120	8	89	77	6	87（39S, 48L）
		130	3	93	81	2	90（52S, 38L）
	CP	10	61	72	62	38	1236（622S, 613L）
実験 2（3 時間曝露、12% S9 mix）	DMSO	0	100	116	100	100	93（46S, 47L）
		0	--	116	--	--	106（43S, 64L）
	類縁物質B*	10	105	108	93	98	106（49S, 57L）
		50	90	110	95	86	104（53S, 51L）
		60	79	108	93	73	106（49S, 57L）
		70	63	147	127	80	80（31S, 49L）
		80	53	139	120	64	87（40S, 46L）
		100	23	113	97	22	153（76S, 76L）
		110	10	137	118	12	99（56S, 43L）
		120	5	135	116	6	118（58S, 60L）
	CP	10	36	86	74	27	1792（599S, 1194L）

DMSO：ジメチルスルホキシド、MMS：メチルメタンスルホネート、CP：シクロホスファミド
RSG：相対浮遊細胞増殖率、CE：コロニー形成率、RS：相対生存率、RTG：相対総増殖率、S：小コロニー、L：大コロニー

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.Q 類縁物質B* のラットを用いた骨髄小核試験

被験物質：類縁物質B*

報告年　：19[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：Micronucleus test with 類縁物質B* in rats 試験期間　：19[redacted] 年 報告書番号　：79R-01058 試験番号　：79-220	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：非適 試験施設　：[redacted] NL
試験の種類　：骨髄小核試験 動物種、系統　：ラット、Sprague Dawley (CD) 系 試験開始時体重　：雄 151~192 g 雌 145~161 g 遺伝毒性　：なし 曝露証明又はトキシコキネティクス：データなし 用量　：雄 0, 1, 10, 100 mg/kg 雌 0, 100 mg/kg	評価対象細胞　：骨髄多染性赤血球 分析細胞数／動物　：PCEs 1000 個（MNPCEs を計数するため） 投与方法　：経口（類縁物質B*）、腹腔内（MMS） 溶媒　：[redacted]% (w/v)ゼラチン・[redacted]% (w/v)マンニトール水溶液（類縁物質B*） ハンクス平衡塩類溶液（MMS） 採材時間　：最終投与 5 時間後 投与回数　：2 回（24 時間間隔）（類縁物質B*） 1 回（MMS）

性別	被験物質	投与量 （mg/kg/日）	動物数	% MNPCEs （平均値）	% PCEs （平均値）
特記すべき所見					
雄	対照（溶媒）	0	6	0.12	ND
	類縁物質B*	1	6	0.20	ND
		10	6	0.15	ND
		100	6	0.25	ND
	MMS	25	6	1.12***	ND
雌	対照（溶媒）	0	6	0.13	ND
	類縁物質B*	100	6	0.13	ND
	MMS	25	6	1.26***	ND
毒性／細胞毒性	－				

***: $p < 0.001$
ND：測定せず
PCEs：多染性赤血球、MNPCEs：小核を有する多染性赤血球
MMS：メチルメタンスルホネート

2.6.7.17.R 類縁物質B* 及び 類縁物質K* のウサギを用いた胚・胎児毒性パイロット試験

被験物質：類縁物質B* 及び 類縁物質K*

動物種、系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	性別及び 各群動物数	NOAEL [a] （mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号
ウサギ、Dutch	経口	妊娠 6~18 日	対照：0（溶媒） 類縁物質B*：80 類縁物質K*：80	雌：12 雌：12 雌：12	類縁物質B*：< 80 類縁物質K*：80	類縁物質B* - 着床後胚損失率が溶媒対照群の約 2 倍高値。 - 重大な異常（major defect）を有する胎児の発現率が溶媒対照群より有意に高値（胚・胎児毒性がみられた用量）。 類縁物質B* の 80mg/kg/日を器官形成期に経口投与することにより、胚・胎児毒性及び催奇形性がみられた。 類縁物質K* - 類縁物質K* は 80 mg/kg/日の用量で胚・胎児毒性及び催奇形性を示さなかった。	80R-00224 CTD 記載箇所 4.2.3.7.6

[a] 無毒性量（No Observed Adverse Effect Level）

2.6.7.17.S 類縁物質D* の *Salmonella typhimurium* ヒスチジン要求 5 菌株を用いた復帰突然変異試験

被験物質：類縁物質D*

報告年　：20[redacted]年[redacted]月 試験名　：類縁物質D*: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of salmonella typhimurium 試験期間　：20[redacted]年 報告書番号：INT00009333 試験番号　：060032	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England
試験の種類　：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株　：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 代謝活性化系：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9）、S9 mix 中に S9 を 10%含有 細胞毒性　：バックグランドローンの減少又は細菌の完全な死滅が全菌株において 5000 µg/plate 又は 1000 µg/plate 以上の用量で認められた。 遺伝毒性　：なし	独立して実施した試験数　：2 プレート数　：3（陰性対照：5） 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO（NaN_3及び MMC 以外）、純水（NaN_3、MMC） 処理方法　：プレート法、実験 2 の+S9 はプレインキュベーション法 安定性データ　：DMSO：10% 分解（6 時間、室温、遮光せず） リン酸緩衝液：35%分解（pH7.4、48 時間、40°C、遮光）

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数 （平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	DMSO	0 (100 µL)	27 ± 7	104 ± 7	18±3	20±4	275±81
	類縁物質D*	1.6	22 ± 0	100 ± 5	12 ± 4	20 ± 4	256 ± 29
		8	19 ± 3	101 ± 10	13 ± 3	24 ± 4	267 ± 17
		40	16 ± 6	103 ± 7	15 ± 6	29 ± 7	239 ± 37
		200	27 ± 7	94 ± 7	17 ± 4	25 ± 4	244 ± 10
		1000	54 ± 15***	115 ± 9	15 ± 5	22 ± 7	99 ± 10b
		5000	30 ± 6 [a]	11 ± 4 [a,b]	6 ± 3 [a]	2 ± 1 [a,b]	- [a,c]
	2NF	5	1043 ± 471	ND	ND	ND	ND
	NaN_3	2	ND	1045 ± 119	798 ± 63	ND	ND
	AAC	50	ND	ND	ND	288 ± 89	ND
	MMC	0.2	ND	ND	ND	ND	661 ± 9
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	DMSO	0 (100 µL)	29 ± 9	131 ± 7	17 ± 3	22 ± 4	225 ± 18
	類縁物質D*	1.6	33 ± 10	121 ± 4	13 ± 3	18 ± 6	267 ± 45
		8	39 ± 8	120 ± 10	24 ± 5	25 ± 8	291 ± 11**
		40	38 ± 14	128 ± 12	11 ± 2	37 ± 10*	268 ± 3
		200	32 ± 7	110 ± 13	15 ± 2	16 ± 7	224 ± 17
		1000	34 ± 5	107 ± 8	12 ± 5	8 ± 1 [b]	197 ± 39 [b]
		5000	16 ± 4 [a,b]	30 ± 15 [a,b]	4 ± 1 [a,b]	5 ± 3 [a,b]	- [a,c]
	B[a]P	10	480 ± 73	ND	ND	ND	ND
	AAN	5	ND	1657 ± 210	245 ± 26	125 ± 25	ND
		20	ND	ND	ND	ND	1443 ± 183

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数 （平均値 ± 標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
実験 2 代謝活性化なし（-S9）	DMSO	0 (100 µL)	24 ± 6	116 ± 14	14 ± 3	18 ± 6	ND
	類縁物質D*	156.25	30 ± 3	137 ± 4*	14 ± 3	19 ± 3	ND
		312.5	24 ± 6	133 ± 4	17 ± 3	21 ± 3	ND
		625	25 ± 5	144 ± 16**	13 ± 6	17 ± 7	ND
		1250	33 ± 5	146 ± 17**	14 ± 1	10 ± 4	ND
		2500	31 ± 2	119 ± 8	8 ± 1	4 ± 2 [b]	ND
		5000	19 ± 3 [a]	113 ± 7 [a]	3 ± 2 [a]	4 ± 1 [a,b]	ND
	DMSO	0 (100 µL)	ND	ND	ND	ND	252 ± 9
	類縁物質D*	31.25	ND	ND	ND	ND	292 ± 8*
		62.5	ND	ND	ND	ND	290 ± 38
		125	ND	ND	ND	ND	293 ± 6*
		250	ND	ND	ND	ND	284 ± 40
		500	ND	ND	ND	ND	210 ± 19 [b]
		1000	ND	ND	ND	ND	162 ± 9 [b]
	2NF	5	1385 ± 24	ND	ND	ND	ND
	NaN_3	2	ND	1166 ± 64	723 ± 13	ND	ND
	AAC	50	ND	ND	ND	192 ± 65	ND
	MMC	0.2	ND	ND	ND	ND	905 ± 23
実験 2 代謝活性化あり（+S9） 前培養	DMSO	0 (50 µL)	38 ± 5	115 ± 4	15 ± 2	ND	ND
	類縁物質D*	156.25	30 ± 8	124 ± 9	13 ± 8	ND	ND
		312.5	33 ± 14	109 ± 13	10 ± 2	ND	ND
		625	40 ± 10	102 ± 10	14 ± 4	ND	ND
		1250	41 ± 7	106 ± 12	11 ± 3	ND	ND
		2500	38 ± 2 [a]	112 ± 15 [a]	13 ± 5 [a,d]	ND	ND
		5000	32 ± 6 [a,d]	102 ± 13 [a,d]	12 ± 2 [a,d]	ND	ND
	DMSO	0 (100 µL)	ND	ND	ND	17 ± 2	234 ± 24
	類縁物質D*	31.25	ND	ND	ND	12 ± 4	207 ± 3
		62.5	ND	ND	ND	15 ± 4	227 ± 34
		125	ND	ND	ND	9 ± 2	150 ± 15
		250	ND	ND	ND	10 ± 2	134 ± 9 [b]
		500	ND	ND	ND	12 ± 4 [b]	160 ± 9 [b]
		1000	ND	ND	ND	4 ± 3 [b,d]	124 ± 7 [d, e]
	B[a]P	10	302 ± 108	ND	ND	ND	ND
	AAN	5	ND	2425 ± 258	194 ± 10	117 ± 30	ND
		20	ND	ND	ND	ND	823 ± 78

[a] 被験物質の析出、 [b] バックグランドローンの軽度減少、 [c] 細胞毒性あり、復帰変異コロニーなし [d] 目視による計測 [e] バックグランドローンの著しい減少

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.005$ (Dunnett's test)

DMSO：ジメチルスルホキシド、2NF：2-ニトロフルオレン、NaN_3：アジ化ナトリウム、AAC：9-アミノアクリジン、MNC：マイトマイシン C、B[a]P：ベンゾ[a]ピレン、AAN：2-アミノアントラセン

ND：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.T 類縁物質D* の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：類縁物質D*

報告年　：20[redacted]年[redacted]月 試験名　：類縁物質D*: A chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes 試験期間　：20[redacted]年 報告書番号：INT00010354 試験番号　：060034	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England
試験の種類　：染色体異常試験 細胞　：ヒト末梢血リンパ球 代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 細胞毒性　：相対分裂指数（RMI）の低下 遺伝毒性　：あり	独立して実施した試験数：3（-S9）、2（+S9） プレート数　：2 分析／培養細胞数　：100 cells/plate（特記以外） 被験物質の溶媒　：DMSO 陽性対照の溶媒　：DMSO（4-NQO）、HBSS（CPA） 安定性データ　：DMSO：10% 分解（6 時間、室温、遮光せず） リン酸緩衝液：35%分解（pH7.4、48 時間、40°C、遮光）

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	細胞毒性（対照に対する割合%）	構造異常を有する細胞数（ギャップを除く）[a]	その他の異常[a]	数的異常を有する細胞数[a]		
						E	P	H
代謝活性化なし								
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	2	2 Ctd-d, 0 Ctd-e	0	0	0
	類縁物質D*	130.0	76	2	2 Chr-d, 0 Ctd-e	0（202）	2	0
		155.0	67	4	10 Ctd-d, 0 Ctd-e	1（206）	5	0
		167.5	58	12**	11 Ctd-d, 3 Ctd-e	0（203）	3	0
		180.0	52	14***	15 Ctd-d, 5 Ctd-e	0（203）	2	0
		192.5	50	33***	31 Ctd-d, 14 Ctd-e	0（202）	2	1
	4-NQO	5.0	NE	20***	19 Ctd-d, 4 Ctd-e	0（202）	1	1
20 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	1	NA	0	0	0
	類縁物質D*	10	100	2	NA	0（201）	1	0
		25	69	0	NA	1（202）	1	1
		50	49	1	NA	0（204）	4	0
	4-NQO	2.5	NE	40***（88）	NA	0（89）	1	0
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	5	5 Ctd-d, 0 Ctd-e	0	0	0
	類縁物質D*	190	77	21***	19 Ctd-d, 8 Ctd-e	0（201）	1	0
		205	60	25***（191）	44 Ctd-d, 7 Ctd-e	0（193）	2	0
		220	44	37***（150）	45 Ctd-d, 5 Ctd-e	0（151）	1	0
	4-NQO	2.5	NE	37***（175）	39 Ctd-d, 15 Ctd-e	0（175）	0	0

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	細胞毒性（対照に対する割合%）	構造異常を有する細胞数（ギャップを除く）[a]	その他の異常[a]	数的異常を有する細胞数[a]		
						E	P	H
代謝活性化あり								
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	4	NA	0	0	0
	類縁物質D*	85	100	4	NA	0（203）	2	1
		100	57	7	NA	0	0	0
		115	39	9	NA	0	0	0
	CPA	12.5	NE	20（63）	NA	0（43）	0	0
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	1	2 Ctd-d, 1 Chr-d	0（201）	1	0
	類縁物質D*	120.9	100	7*	5 Ctd-d, 3 Chr-d	0（203）	3	0
		142.2	75	11**	8 Ctd-d, 3 Chr-d	0（202）	2	0
		167.3	54	12***	5 Ctd-d, 11 Chr-d	0（202）	2	0
	CPA	12.5	NE	40***（110）	23 Ctd-d, 20 Chr-d	0（110）	0	0

*: p< 0.05, **: p< 0.01, ***: p< 0.001 (Fisher’s exact test)

[a] 分裂中期細胞 200 個当たり（200 個ではない場合は細胞数を括弧内に記載）

DMSO：ジメチルスルホキシド、HBSS：ハンクス平衡塩類溶液、4-NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド、CPA：シクロホスファミド

P：倍数体（染色体数 68 以上）、E：核内倍加体、H：高二倍体

Ctd-d：染色分体欠失、Ctd-e：染色分体交換、Chr-d：染色体欠失

NE：評価せず、NA：実施せず

2.6.7.17.U 類縁物質D* のコメットアッセイによるラット肝、胃及び十二指腸における DNA 損傷の検出

被験物質：類縁物質D*

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：類縁物質D*: Detection of DNA damage in liver, stomach and duodenum of treated rats using the comet assay 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号：INT00022602 試験番号　：060145	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England
試験の種類　：DNA 損傷（コメットアッセイ） 動物種、系統　：ラット、Han Wistar Crl:WI (Han) 系 試験開始時体重：雄 222~315 g 遺伝毒性　：なし 曝露証明又はトキシコキネティクス：データなし 用量　：0, 50, 100 mg/kg/日（10 mL/kg）	評価対象組織　：胃、十二指腸、肝臓 分析細胞数／動物：100 cells/tissue/animal 投与方法　：経口 溶媒　：10%エタノール・1% TWEEN 80 液（類縁物質D*）、純水（EMS） 採材時間　：最終投与 3 時間後（類縁物質D*）、単回投与 3 時間後（EMS） 投与回数　：2 回（24 時間間隔）（類縁物質D*）、1 回（EMS） 初回投与日　：20[redacted] 年 [redacted] 月

組織	被験物質	投与量（mg/kg/日）	評価細胞数／動物	Tail intensity（平均値±標準誤差）	Tail moment（平均値±標準誤差）	平均 Cloud（%）	Ghost 細胞（%）
肝臓	対照	0	100	3.03 ± 0.79	0.43 ± 0.16	2.08	2.67
	類縁物質D*	50	100	2.85 ± 0.32	0.34 ± 0.04	2.50	2.00
		100	100	2.64 ± 0.14	0.30 ± 0.02	2.17	3.50
	EMS	250	100	12.84 ± 2.50** S+	3.12 ± 0.89*** S+T	2.17	5.60
胃	対照	0	100	4.52 ± 0.52	0.38 ± 0.06	17.75	23.83
	類縁物質D*	50	100	6.10 ± 0.68	0.53 ± 0.08	18.50	23.83
		100	100	6.58 ± 0.59 DR*	0.61 ± 0.07 DR*	18.67	23.00
	EMS	250	100	12.11 ± 1.53*** S+	1.95 ± 0.29*** S+T	20.83	19.33
十二指腸	対照	0	100	6.54 ± 0.69	0.57 ± 0.12	17.58	33.00
	類縁物質D*	50	100	5.17 ± 0.07	0.40 ± 0.02	10.67	30.17
		100	99 [a]	4.51 ± 0.33* A DR**	0.35 ± 0.03 DR*	13.75	28.00
	EMS	250	100	9.81 ± 0.62** S+	1.09 ± 0.12** S+T	13.58	27.83
毒性／細胞毒性	なし						

[a] 評価細胞数は 5/6 例でそれぞれ 100 個、1/6 例で 94 個であった。
*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001
S+：Two-sample t-test（増加に対する片側検定）、T：log 変換データを使用、A：分散分析（ANOVA）後に dose response test 及び Dunnett's test、DR：有意な用量依存性
EMS：エチルメタンスルホネート

2.6.7.17.V 類縁物質D* のラットを用いた骨髄小核試験

被験物質：類縁物質D*

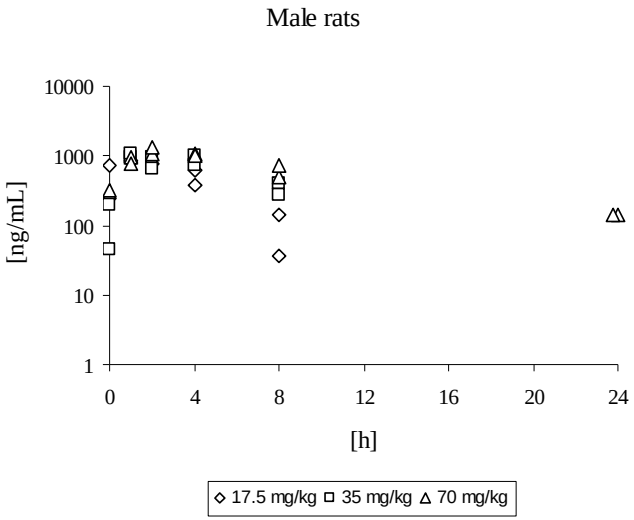
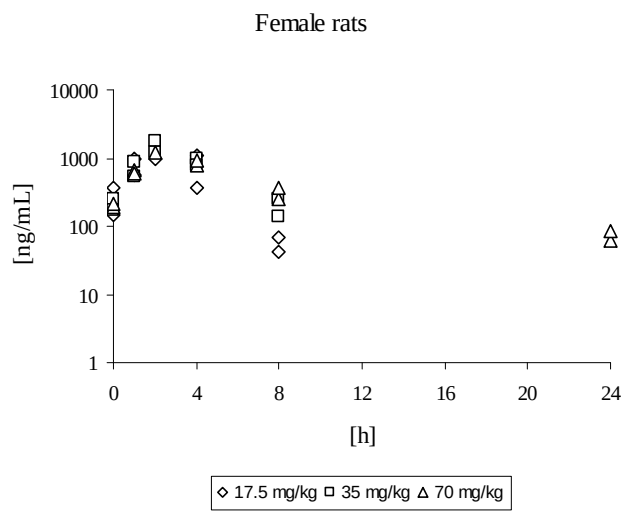
報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：類縁物質D*: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号　：INT00012699 試験番号　：060146	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用：適 試験施設：[redacted], England, [redacted], The Netherlands
試験の種類　：骨髄小核試験 動物種、系統　：ラット、Han Wistar Crl:WI (Han) 系 試験開始時体重　：雄 222~273 g 雌 160~199 g 遺伝毒性　：なし 曝露証明又はトキシコキネティクス：データあり 用量　：0, 17.5, 35, 70 mg/kg/日（10 mL/kg）	評価対象細胞　：骨髄多染性赤血球 分析細胞数／動物：PCEs 2000 個（MNPCEs を計数するため） 赤血球 1000 個（PCEs を計数するため） 投与方法　：皮下 溶媒　：10%エタノール・1% TWEEN 80 液（類縁物質D*） 生理食塩水（CPA） 採材時間　：最終投与 24 時間後 投与回数　：2 回（24 時間間隔）（類縁物質D*）、1 回（CPA） 投与時期　：20[redacted] 年 [redacted] 月
特記事項：投与量は用量設定試験の結果に基づき設定した。70 mg/kg/日は MTD と考えられた。トキシコキネティクス測定はサテライト動物（雌雄各 4 匹／群）を用いて最終投与 0, 1, 2, 4, 8, 24 時間後に実施した（各動物から血液を 2~3 回採取）。	

性別	被験物質	投与量 （mg/kg/日）	動物数	% MNPCEs （平均値±標準偏差）	% PCEs （平均値）
特記すべき所見					
雄	対照	0	6	0.09 ± 0.06	48.9
	類縁物質D*	17.5	6	0.07 ± 0.03	50.2
		35	6	0.13 ± 0.08	47.6
		70	6	0.08 ± 0.06	46.9
	CPA	20	6	2.33 ± 0.98***	48.9
雌	対照	0	6	0.08 ± 0.06	50.0
	類縁物質D*	17.5	6	0.10 ± 0.09	52.9
		35	6	0.15 ± 0.10	59.6
		70	6	0.12 ± 0.07	47.9
	CPA	20	6	1.67 ± 0.51***	43.6
毒性／細胞毒性	骨髄に影響なし				

***: $p<0.001$ (χ^2test)

PCEs：多染性赤血球、MNPCEs：小核を有する多染性赤血球

CPA：シクロホスファミド

類縁物質D* 血漿中濃度 個別値		

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.W 類縁物質 E* の *Salmonella typhimurium* ヒスチジン要求 5 菌株を用いた復帰突然変異試験

被験物質：類縁物質 E*

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：類縁物質 E*: Reverse mutation in five histidine-requiring strains of salmonella typhimurium 試験期間 ：20[redacted] 年 報告書番号 ：INT00009335 試験番号 ：060033	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], England
試験の種類 ：細菌を用いた復帰突然変異試験 菌株 ：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102 代謝活性化系 ：Aroclor 誘導ラット肝 S9 mix（S9）、S9 mix 中に S9 を 10%含有 細胞毒性 ：バックグランドローンの減少又は細菌の完全な死滅 遺伝毒性 ：なし	独立して実施した試験数 ：2 プレート数 ：3（陰性対照：5） 被験物質の溶媒 ：DMSO 陽性対照の溶媒 ：DMSO（NaN_3 及び MMC 以外）、純水（NaN_3、MMC） 処理方法 ：プレート法、実験 2 の+S9 はプレインキュベーション法 安定性データ ：DMSO：安定（6 時間、室温、遮光なし） リン酸緩衝液：54%分解（pH 7.4、48 時間、40°C、遮光）

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
実験 1 代謝活性化なし（-S9）	DMSO	0 (100 µL)	29 ± 8	107 ± 8	16 ± 2	18 ± 2	286 ± 23
	類縁物質 E*	1.6	18 ± 10	119 ± 17	15 ± 5	20 ± 4	235 ± 53
		8	20 ± 8	107 ± 16	14 ± 4	21 ± 3	270 ± 52
		40	17 ± 1	109 ± 18	11 ± 4	16 ± 4	288 ± 21
		200	27 ± 2	105 ± 6	12 ± 8	25 ± 4[*]	268 ± 15
		1000	17 ± 4	90 ± 6	16 ± 6	9 ± 2 [b]	63 ± 10 [b]
		5000	4 ± 1 [a,b]	3 ± 3 [a,b]	5 ± 1 [a,b]	- [a,c]	- [a,c]
	2NF	5	1122 ± 99	NA	NA	NA	NA
	NaN_3	2	NA	1295 ± 22	783 ± 10	NA	NA
	AAC	50	NA	NA	NA	356 ± 80	NA
	MMC	0.2	NA	NA	NA	NA	736 ± 66

a 被験物質の析出
b バックグランドローンの軽度減少
c 毒性あり、復帰変異コロニーなし
DMSO：ジメチルスルホキシド、2NF：2-ニトロフルオレン、NaN_3：アジ化ナトリウム、AAC：9-アミノアクリジン、MMC：マイトマイシン C
NA：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
実験 1 代謝活性化あり（+S9）	DMSO	0 (100 μL)	33 ± 5	123 ± 5	14 ± 3	19 ± 7	214 ± 18
	類縁物質 E*	1.6	39 ± 2	132 ± 17	16 ± 5	20 ± 3	229 ± 23
		8	35 ± 6	133 ± 6	20 ± 8	23 ± 6	268 ± 3
		40	36 ± 16	116 ± 10	17 ± 8	26 ± 6	304 ± 53
		200	34 ± 5	121 ± 23	13 ± 6	19 ± 2	220 ± 18
		1000	38 ± 6	89 ± 17[b]	8 ± 1	2 ± 1[d,e]	108 ± 95 [b]
		5000	5 ± 3 [a,b]	4 ± 4 [a,b]	3 ± 2[a,b]	- [a,c]	- [a,c]
	B[a]P	10	560 ± 112	NA	NA	NA	NA
	AAN	5	NA	1741 ± 92	222 ± 25	69 ± 1	NA
		20	NA	NA	NA	NA	1690 ± 72
実験 2 代謝活性化なし（-S9）	DMSO	0 (100 μL)	29 ± 7	114 ± 7	15 ± 5	NA	NA
	類縁物質 E*	156.25	25 ± 3	120 ± 19	19 ± 3	NA	NA
		312.5	26 ± 5	123 ± 5	20 ± 6	NA	NA
		625	26 ± 5	125 ± 12	16 ± 4	NA	NA
		1250	24 ± 6	128 ± 14	15 ± 8	NA	NA
		2500	14 ± 4	109 ± 2	4 ± 2 [b]	NA	NA
		5000	8 ± 3 [a,b]	71 ± 19 [a,b]	1 ± 0 [a,b]	NA	NA
	DMSO	0 (100 μL)	NA	NA	NA	17 ± 5	269 ± 16
	類縁物質 E*	31.25	NA	NA	NA	20 ± 2	369 ± 28[***]
		62.5	NA	NA	NA	15 ± 3	257 ± 13
		125	NA	NA	NA	18 ± 6	354 ± 38[***]
		250	NA	NA	NA	17 ± 5	231 ± 17
		500	NA	NA	NA	19 ± 3	133 ± 12 [b]
		1000	NA	NA	NA	7 ± 1[b]	109 ± 29 [b]
	2NF	5	1442 ± 60	NA	NA	NA	NA
	NaN_3	2	NA	1307 ± 62	738 ± 92	NA	NA
	AAC	50	NA	NA	NA	120 ± 14	NA
	MMC	0.2	NA	NA	NA	NA	905 ± 12

a 被験物質の析出
b バックグランドローンの軽度減少
c 毒性あり、復帰変異コロニーなし
d 目視による計測
e バックグランドローンの著しい減少
***: p<0.005 (Dunnett's test)
DMSO：ジメチルスルホキシド、2NF：2-ニトロフルオレン、NaN_3：アジ化ナトリウム、AAC：9-アミノアクリジン、MMC：マイトマイシン C
NA：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値±標準偏差）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
実験 2 代謝活性化あり（+S9） 前培養	DMSO	0 (50 µL)	43 ± 6	15 ± 6	NA	NA	NA
	類縁物質 E*	156.25	34 ± 4	15 ± 2	NA	NA	NA
		312.5	33 ± 9	10 ± 7	NA	NA	NA
		625	25 ± 3	9 ± 2	NA	NA	NA
		1250	27 ± 10	9 ± 1	NA	NA	NA
		2500	20 ± 5 [a,b,d]	4 ± 0 [a,b,d]	NA	NA	NA
		5000	17 ± 3 [a,b,d]	3 ± 2 [a,b,d]	NA	NA	NA
	DMSO	0 (100 µL)	NA	NA	114 ± 6	12 ± 5	243 ± 10
	類縁物質 E*	31.25	NA	NA	125 ± 22	14 ± 3	214 ± 8
		62.5	NA	NA	132 ± 26	12 ± 6	203 ± 8
		125	NA	NA	115 ± 2	11 ± 6	188 ± 5
		250	NA	NA	119 ± 25	10 ± 3 [b]	168 ± 19 [b]
		500	NA	NA	115 ± 4	5 ± 3 [b]	142 ± 18 [b]
		1000	NA	NA	110 ± 5 [a, b]	9 ± 2 [b]	93 ± 13 [d,e]
	B[a]P	10	354 ± 94	NA	NA	NA	NA
	AAN	5	NA	224 ± 90	2600 ± 36	106 ± 35	NA
		20	NA	NA	NA	NA	1335 ± 295

a 被験物質の析出
b バックグランドローンの軽度減少
d 目視による計測
e バックグランドローンの著しい減少
DMSO：ジメチルスルホキシド、B[a]P：ベンゾ[a]ピレン、AAN：2-アミノアントラセン
NA：実施せず

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.X 類縁物質 E* の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

被験物質：類縁物質 E*

報告年 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名 ：類縁物質 E*: A chromosome aberration test in cultured human peripheral blood lymphocytes 試験期間 ：20[redacted] 年 報告書番号 ：INT00010385 試験番号 ：060035	CTD における記載箇所 ：4.2.3.7.6 GLP 適用 ：適 試験施設 ：[redacted], England
試験の種類 ：染色体異常試験 細胞 ：ヒト末梢血リンパ球 代謝活性化系 ：Aroclor 1254 誘導ラット肝 S9 mix 細胞毒性 ：相対分裂指数（RMI）の低下 遺伝毒性 ：あり	独立して実施した試験数：2（-S9）、3（+S9） プレート数 ：2 分析／培養細胞数 ：100 cells/plate（特記以外） 溶媒 ：DMSO 安定性データ ：DMSO：安定（6 時間、室温、遮光なし） リン酸緩衝液：最高 54%分解（pH 7.4、48 時間、40°C、遮光）

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	細胞毒性（対照に対する割合%）	構造異常を有する細胞数（ギャップを除く）[a]	その他の異常 [a]	数的異常を有する細胞数 [a]		
代謝活性化なし						E	P	H
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	1	1 Ctd-d, 0 Ctd-e	0（202）	2	0
	類縁物質 E*	160	87	7*	6 Ctd-d, 2 Ctd-e	1（203）	2	0
		170	68	27***（194）	38 Ctd-d, 9 Ctd-e	0（207）	13	0
		190	43	35***（126）	40 Ctd-d, 13 Ctd-e	1（135）	8	0
	4-NQO	2.5	NE	40***（83）	51 Ctd-d, 13 Ctd-e	0（83）	0	0
20 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	2	NA	0（200）	0	0
	類縁物質 E*	50	100	3	NA	0（202）	2	0
		80	60	1	NA	0（201）	1	0
		90	47	6	NA	0（201）	1	0
	4-NQO	2.5	NE	37***（145）	NA	1（146）	0	0

*新薬情報提供時に置換えた

代謝活性化	被験物質	処理濃度（μg/mL）	細胞毒性（対照に対する割合%）	構造異常を有する細胞数（ギャップを除く）[a]	その他の異常[a]	数的異常を有する細胞数[a]		
代謝活性化あり						E	P	H
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	1	NA	0（202）	1	1
	類縁物質 E*	70	76	6	NA	0（202）	1	1
		100	61	8	NA	0（206）	4	2
		110	56	2 （186）	NA	0（188）	1	1
	CPA	6.25	NE	40*** （114）	NA	0（116）	0	2
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	0	0 Ctd-d, 0 Ctd-e	0（201）	1	0
	類縁物質 E*	40	100	17***	18 Ctd-d, 6 Ctd-e	0（200）	0	0
		50	78	15***	28 Ctd-d, 2 Ctd-e	0（204）	3	1
		60	44	22***	27 Ctd-d, 7 Ctd-e	0（200）	0	0
	CPA	12.5	NE	40*** （71）	50 Ctd-d, 9 Ctd-e	0（71）	0	0
3 時間曝露、20 時間培養	DMSO	0	100	1	1 Ctd-d, 0 Chr-d	0（200）	0	0
	類縁物質 E*	30	100	6*	8 Ctd-d, 2 Chr-d	0（204）	2	2
		40	100	6*	5 Ctd-d, 4 Chr-d	2（204）	0	2
		50	56	19***	23 Ctd-d, 4 Chr-d	0（206）	1	5
	CPA	6.25	NE	40*** （66）	43 Ctd-d, 16 Chr-d	0（66）	0	0

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (Fisher’s exact test)

a 分裂中期細胞 200 個当たり（200 個ではない場合は細胞数を括弧内に記載）

DMSO：ジメチルスルホキシド、4-NQO：4-ニトロキノリン-1-オキシド、CPA：シクロホスファミド

P：倍数体（染色体数 68 以上）、E：核内倍加体、H：高二倍体（染色体数 47~68）

Ctd-d：染色分体欠失、Ctd-e：染色分体交換、Chr-d：染色体欠失

NE：評価せず、NA：実施せず

2.6.7.17.Y 類縁物質 E* のコメットアッセイによるラット肝、胃及び十二指腸における DNA 損傷の検出

被験物質：類縁物質 E*

報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 試験名　：類縁物質 E*: Detection of DNA damage in liver, stomach and duodenum of treated rats using the comet assay 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号　：INT00022157 試験番号　：060211	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England
試験の種類　：DNA 損傷 動物種、系統　：ラット、Han Wistar Crl:WI (Han) 系 投与開始時体重　：雄 229~283 g 遺伝毒性　：なし 曝露証明又はトキシコキネティクス：データなし 用量　：0, 50, 100 mg/kg/日（10 mL/kg） 各群動物数　：6	評価対象組織　：胃、十二指腸、肝臓 分析細胞数／動物　：100 cells/tissue/animal 投与方法　：経口 溶媒　：10%エタノール・1% TWEEN 80 液（類縁物質 E*）、純水（EMS） 採材時間　：最終投与 3 時間後（類縁物質 E*）、単回投与 3 時間後（EMS） 投与回数　：2 回（24 時間間隔）（類縁物質 E*）、1 回（EMS） 投与時期　：20[redacted] 年 [redacted] 月

組織	被験物質	投与量（mg/kg/日）	評価細胞数／動物	Tail intensity（平均値±標準誤差）	Tail moment（平均値±標準誤差）	平均 Cloud（%）	Ghost 細胞（%）
肝臓	対照	0	100	2.08 ± 0.11	0.24 ± 0.02	1.33	0.50
	類縁物質 E*	50	100	1.94 ± 0.21	0.23 ± 0.03	1.67	0.67
		100	100	2.03 ± 0.17	0.24 ± 0.03	2.25	1.50
	EMS	250	100	3.15 ± 0.69***S+	2.99 ± 0.22***S+T	3.67	1.17
胃	対照	0	100	3.82 ± 0.37	0.48 ± 0.06	14.4	18.3
	類縁物質 E*	50	100	4.78 ± 0.34	0.60 ± 0.09	16.7	20.0
		100	86 [a]	5.76 ± 1.86	0.87 ± 0.44	18.3 [c]	17.8 [c]
	EMS	250	100	12.91 ± 0.86***S+	3.03 ± 0.25***S+T	17.9	16.4
十二指腸	対照	0	100	2.55 ± 0.23	0.42 ± 0.03	20.6	23.0
	類縁物質 E*	50	100	2.44 ± 0.23	0.36 ± 0.04	21.0	25.3
		100	100	2.45 ± 0.28	0.37 ± 0.03	19.8	23.8
	EMS	250	100	8.18 ± 0.41***S+	1.79 ± 0.13***S+T	23.4	26.3

a：評価細胞数は 5/6 例でそれぞれ 100 個、1/6 例で 15 個であった。
c：n=5
***: p<0.001
S+：Two-sample t-test（増加に対する片側検定）、T：log 変換データを使用
EMS：エチルメタンスルホネート

*新薬情報提供時に置換えた

2.6.7.17.Z 類縁物質 E* のラットを用いた骨髄小核試験

被験物質：類縁物質 E*

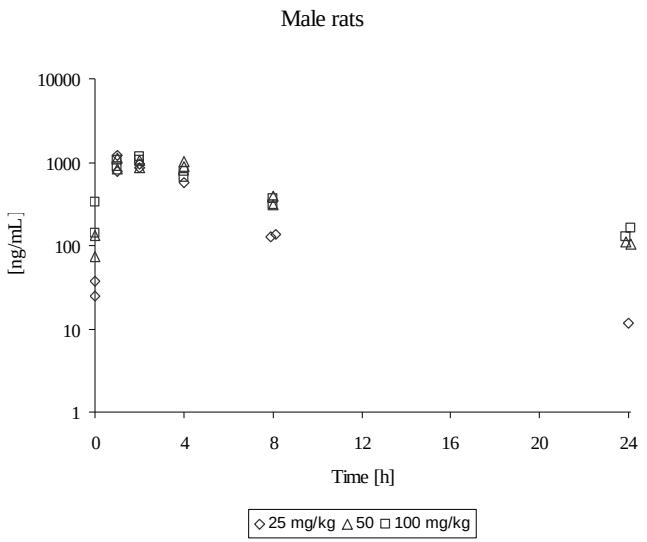
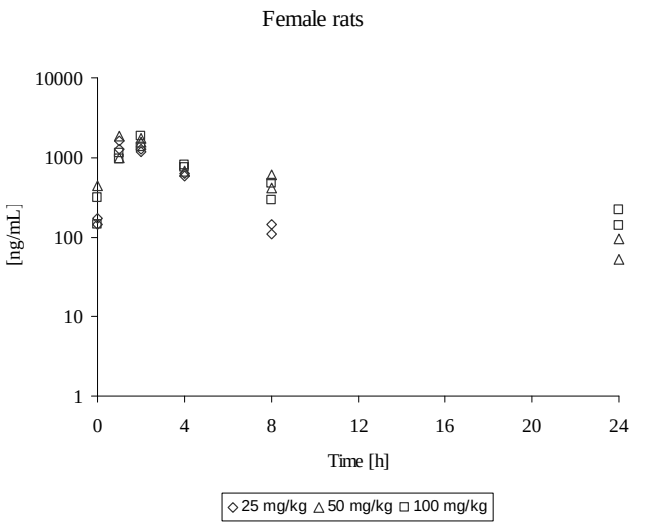
報告年　：20[redacted] 年 [redacted] 月 報告書表題　：類縁物質 E*: Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats 試験期間　：20[redacted] 年 報告書番号　：INT00021012 試験番号　：060210	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6 GLP 適用　：適 試験施設　：[redacted], England, [redacted], The Netherlands
試験の種類　：骨髄小核試験 動物種、系統　：ラット、Han Wistar Crl: WI (Han) 系 投与開始時体重：雄 213~269 g 雌 124~175 g 遺伝毒性　：なし 曝露証明又はトキシコキネティクス：データあり 用量　：0, 25, 50, 100 mg/kg/日（10 mL/kg）	評価対象細胞　：骨髄多染性赤血球 分析細胞数／動物：PCEs 2000 個（MNPCEs を計数するため） 赤血球 1000 個（PCEs を計数するため） 投与方法　：皮下 溶媒　：10% エタノール・1% TWEEN 80 液（類縁物質 E*） 生理食塩水（CPA） 採材時間　：最終投与 24 時間後 投与回数　：2 回（24 時間間隔）（類縁物質 E*）、1 回（CPA） 投与時期　：20[redacted] 年 [redacted] 月
特記事項：投与量は用量設定試験の結果に基づき設定した。最高用量は投与可能最大量と考えられた。トキシコキネティクス測定はサテライト動物（雌雄各 4 匹／群）を用いて最終投与 0, 1, 2, 4, 8, 24 時間後に実施した（各動物から血液を 2~3 回採取）。	

性別	被験物質	投与量 (mg/kg/日)	動物数	% MNPCEs （平均値±標準偏差）	% PCEs （平均値）
雄	対照	0	6	0.12 ± 0.08	44.2
	類縁物質 E*	25	6	0.11 ± 0.06	51.3
		50	6	0.09 ± 0.07	51.5
		100	6	0.09 ± 0.04	54.1
	CPA	20	6	2.51 ± 0.54***	36.8
雌	対照	0	6	0.11 ± 0.05	35.7
	類縁物質 E*	25	6	0.18 ± 0.09	46.8
		50	6	0.11 ± 0.09	49.4
		100	6	0.07 ± 0.05	49.7
	CPA	20	6	2.31 ± 0.49***	45.4
特記すべき所見	50 から 100 mg/kg/日に用量を上げても血漿中濃度の明らかな増加は認められなかった。				
毒性／細胞毒性	骨髄に影響なし				

***: $p<0.001$ (χ^2 test)

PCEs：多染性赤血球、MNPCEs：小核を有する多染性赤血球

CPA：シクロホスファミド

類縁物質E* 血漿中濃度 個別値		

＊新薬情報提供時に置換えた