エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号及び用語の定義 3
2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 幼若ラットにおける反復投与毒性試験 4
2.6.6.3 幼若イヌにおける反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 考察及び結論 5
2.6.6.5 図表 7

略号及び用語の定義

略号一覧表

略号	省略していない表現
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
C_{max}	最高血漿中薬物濃度

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

アリピプラゾール（OPC-14597, OPC-31, [redacted]-337039）の非臨床毒性試験は，経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）の申請時に，ラット及びサルを用いた単回及び反復経口投与毒性試験, ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験, *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験，マウス及びラットを用いたがん原性試験，モルモットを用いた抗原性試験，ラットを用いた免疫毒性試験，*in vitro* 光毒性試験，ラット及びサルを用いた依存性試験等を実施し，さらに，イヌを用いた反復筋肉内投与毒性試験他を持続性水懸筋注剤の申請時に実施し，既に評価されている（経口剤承認申請資料概要 2.6.6 及び持続性水懸筋注剤承認申請資料概要 2.6.6 参照）。今回，小児適用として申請を行うにあたり，新たに実施した幼若動物を用いた毒性試験の概略を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1　　アリピプラゾールの幼若動物を用いた毒性試験の概略

試験	動物など	投与（処置）	投与量（mg/kg/日）	結果 (mg/kg/日）	
反復投与毒性	ラット（幼若）	経口 : 2 ヶ月間（8 週間）［休薬 2 ヶ月間（10 週間）］[a]	10，20，40	無毒性量	雌雄：< 10
	イヌ（幼若）	経口：6 ヶ月間（26 週間）［休薬 2 ヶ月間（8 週間）］[b]	3，10，30		雌雄：< 3

[a]：幼若ラット（投与開始時生後 21 日齢）　[b]：幼若イヌ（投与開始時約 8～9 週齢）

2.6.6.2　幼若ラットにおける反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.1，資料番号 4.2.3.2-02）

本薬（10，20，40 mg/kg/日）を，出生後 21 日の幼若ラットに出生後 80 日まで 2 ヶ月間（60 日間）反復経口投与した際の毒性について検討した。本薬投与によって全用量でみられた主な変化として，自発運動量の増加及び下垂体中間葉の萎縮が雌雄で，雌では水迷路（M 字型）課題での不成功率の増加，副腎皮質肥大，本薬投与により血清中プロラクチン濃度が上昇したため二次的に生じた生殖器及び乳腺の病理組織学的変化（乳腺腺房の過形成，乳汁分泌の増加，子宮頸部及び膣粘膜の粘液分泌及び卵巣の黄体数減少）がそれぞれみられ，その他，血清中プロラクチン濃度の上昇と関連すると考えられる体重増加が 10 及び 20 mg/kg/日の雌にみられた。また，本薬投与に起因した変化として, 20 及び 40 mg/kg/日の雌雄で眼瞼下垂及び雄で体重増加量の減少と摂餌量の低下が，雌では性成熟（膣開口）の遅延及び臨床病理学的パラメータ（ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値, 血清総蛋白濃度, アルブミン濃度等）の軽微な低下がみられた。更に, 40 mg/kg/日では活動性の低下や死亡あるいは瀕死時の多岐にわたる症状が雌雄でみられ（死亡：雄 4 例，雌 2 例，切迫屠殺：雄 4 例，雌 2 例），雄では性成熟（包皮分離）の遅延がみられた。更に，雄

では水迷路課題での試行回数の増加，雌では脳線条体（尾状核被殻）横断面での対角線距離の軽微な増加がみられた。しかし，病理組織学的には脳に異常は認められず，機能観察総合評価による詳細な観察でも神経発達に対して，本薬投与の影響を示唆する変化は認められなかった。なお，大脳縦断面の距離（長さ）の短縮が雌の 40 mg/kg/日でみられたが，個体別には対照群の成績のほぼ範囲内であり，本薬投与の影響は認められなかった。海馬横断面の距離（長さ）の短縮が雄の 40 mg/kg/日でみられたが，海馬断面距離と脳重量に相関がみられており，対照群の脳重量の最低値をわずかに下回る個体が散見されたことによる，二次的変化と考えられた。雌では胸腺重量の増加がみられたが，病理組織学的には変化は認められなかった。休薬期間の 1 ヶ月終了時には，雌でみられた自発運動量の増加と脳線条体横断面での対角線距離の軽微な増加を除き，本薬投与による変化はいずれも消失した。以上，本薬投与に起因した変化が最低用量 10 mg/kg/日からみられ，その際の曝露量は小児における最大推奨用量 15 mg を投与した際の曝露量[1]を下回る成績であった。しかしながら，神経毒性を示唆する病理組織学的変化は最高用量 40 mg/kg/日までみられず，出生後 79 日目の 40 mg/kg/日における本薬の曝露量は，小児における最大推奨用量 15 mg を投与した際の曝露量に対して，最高血中濃度（C_{max}）換算で約 9 倍（雄）あるいは 12 倍（雌），濃度・時間曲線下面積（AUC）換算で約 6 倍（雌雄とも）高値であった。

2.6.6.3　幼若イヌにおける反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.2，資料番号 4.2.3.2-04）

本薬を幼若イヌ（試験開始時約 8～9 週齢）に 3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間反復経口投与した際の毒性について検討した。本薬投与によって全用量でみられた変化として，雌雄で振戦（体躯）及び活動性低下が用量に依存した発生頻度の増加を示し，雌では体重増加量の減少がみられた。10 及び 30 mg/kg/日では，低頻度ながら排泄（排便）時の怒責が雌雄でみられた（10 mg/kg/日は雄のみ）。30 mg/kg/日では，雄で歩行失調，後肢の機能不全（運動制限）と軟便の発生頻度の増加がみられた。更に 30 mg/kg/日では，投与期間終了時に平均血球ヘモグロビン濃度及び赤血球容積粒度分布幅の軽微な減少が雌雄でみられた。本薬投与に起因した器官重量及び病理学的な形態変化はみられなかった。2 ヶ月間の休薬期間終了時には，本薬投与に関連した変化はすべて回復した。以上，本薬投与に起因した変化が最低用量 3 mg/kg/日からみられ，その際の曝露量は小児における最大推奨用量 15 mg を投与した際の曝露量を下回る成績であった。しかしながら，神経行動学的評価並びに中枢及び末梢神経系の病理組織学的評価では，本薬投与に起因した変化は最高用量 30 mg/kg/日までみられず，その際の曝露量は，小児における最大推奨用量 15 mg を投与した際の曝露量に対して，C_{max} 換算で約 9 倍（雄）あるいは 6 倍（雌），AUC 換算で約 6 倍（雄）あるいは 4 倍（雌）高値であった。

2.6.6.4　考察及び結論

幼若ラットを用いた経口投与毒性試験において本薬投与に関連した変化は，表 2.6.6-2 に示すように，これまでに実施した成熟ラットを用いた試験において本薬を投与した際にみられた変化とほぼ一致し，本薬の薬理作用による変化，すなわちドパミン D_2 受容体の部分アゴニスト作用による活動性亢進（自発運動増加）や下垂体中間葉の萎縮並びに血清中プロラクチンの上昇を介した変化（雌生殖組織及び乳腺の変化），あるいはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体への部分アゴニスト作用に

より発現した血漿中 ACTH 濃度の増加による副腎皮質の肥大であると考えられた。本薬を幼若ラットに投与した際にみられた水迷路課題での不成功率あるいは試行回数の増加は，本薬の薬理作用を介した中枢神経系への影響，すなわち神経伝達抑制作用の過剰な発現を反映した所見と考えられ，休薬によりこれらの所見は消失した。さらに，本薬を幼若ラットに投与した際には，性成熟の軽度な遅延がみられたが，生殖行動の障害はみられなかった。ほとんどの所見は可逆的であった。加えて，雌において脳線条体（尾状核被殻）横断面での対角線距離の軽微な増加がみられたが，神経毒性を示唆する病理組織学的変化は 40 mg/kg/日までみられず，その際の本薬の曝露量は, 小児に最大推奨用量 15 mg を投与した際の曝露量に対して, AUC 換算で約 6 倍高値であった。

表 2.6.6-2　　ラットの毒性試験成績の比較

幼若ラットの主な成績 [a]	成獣ラットの最少発現用量他 [b]
10, 20 及び 40 mg/kg/日： ① 自発運動量の増加 ② 下垂体中間葉の萎縮 ③ 副腎皮質肥大 ④ 雌生殖器及び乳腺の病理組織学的変化（乳腺腺房の過形成，乳汁分泌の増加，子宮頸部及び膣粘膜の粘液分泌及び卵巣の黄体数減少）	① 30 mg/kg/日（26 週間投与試験の一般状態観察） ② 10 mg/kg/日（13 週間混餌投与試験及び 26 週間投与試験） ③ 30 mg/kg/日群（雌）60 mg/kg/日群（雄）（26 週間投与試験） ④ 10 mg/kg/日（26 週間投与試験）
20 及び 40 mg/kg/日： ① 眼瞼下垂 ② 体重増加量の減少 ③ 摂餌量の低下 ④ 胸腺重量の増加 ⑤ 臨床病理学的パラメータ（ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，血清総蛋白濃度，アルブミン濃度等）の低下	① 30 mg/kg/日（26 週間投与試験） ② 10 mg/kg/日（26 週間投与試験） ③ 30 mg/kg/日（26 週間投与試験） ④ 該当なし ⑤ 10 あるいは 30 mg/kg/日（26 週間投与試験）
40 mg/kg/日： ① 死亡あるいは瀕死（屠殺） ② 活動性の低下	① 60 mg/kg/日群（がん原性試験の投与 1 週） ② 30 mg/kg/日（26 週間投与試験）

[a]：成獣ラットでは未検討の項目を除く　　[b]：経口剤承認申請資料概要 2.6.6 参照

本薬を幼若イヌに 3，10 及び 30 mg/kg の用量で 6 ヶ月間反復投与した結果，本薬投与に起因した主な変化として，薬理作用を介した中枢神経系への影響による臨床症状（活動性低下，振戦，歩行失調）及び体重増加量の減少がみられた。毒性学的に注目すべき臨床病理学的変化はみられなかった。また，本薬投与に関連した病理学的な形態変化はいずれの組織にもみられず，本薬投与に関連した臨床症状はいずれも可逆的であった。さらに，神経行動学的評価並びに中枢及び末梢神経系の総合的な病理組織学的評価を実施した結果，本薬投与に起因した変化は 30 mg/kg/日までみられず, その際の本薬の曝露量は, 小児に最大推奨用量 15 mg を投与した際の曝露量に対し，AUC 換算で約 4 倍（雌）あるいは 6 倍（雄）高値であった。

以上の幼若動物の試験とこれまでに実施した本薬の成熟動物を用いた試験の結果，本薬を小児患者に最大 15 mg を経口投与した際の安全性に，問題となる成績は認められなかった。

2.6.6.5　　図表

本文中に記載した。

[1] ヒト；青少年（13～17 歳）における Day14 の成績（表 2.7.2.2-2）を参照した。

エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 18
2.6.7.5 単回投与毒性試験 18
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 19
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 21
2.6.7.8 遺伝毒性試験 42
2.6.7.9 がん原性試験 42
2.6.7.10 生殖発生毒性試験 42
2.6.7.11 新生児を用いた試験 42
2.6.7.12 局所刺激性試験 42
2.6.7.13 その他の毒性試験 42

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

2.6.7.1 毒性試験　　一覧表（1）　　被験物質：アリピプラゾール（JAN）

試験の種類	試験系（投与開始時週齢）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設[a]	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
単回投与毒性試験	該当試験なし							
反復投与毒性試験								
用量設定試験	SD ラット（乳呑；4 日齢と幼若;21 日齢）雄，雌	強制経口（懸濁液を胃内に投与）	22 及び 39 日間	4 日齢；1,3,10 及び 30 mg/kg/日（42 日齢まで 39 日間投与） 21 日齢；3,10,30 及び 60 mg/kg/日（42 日齢まで 22 日間投与）	非適[b]	[redacted]	019903	4.2.3.2-01（参考資料）
反復投与試験	SD ラット（幼若；21 日齢）雄，雌	強制経口（懸濁液を胃内に投与）	2 ヶ月間	10, 20 及び 40 mg/kg/日	適	[redacted]	019904	4.2.3.2-02

2.6.7.1 毒性試験　　一覧表（2）　　被験物質：アリピプラゾール（JAN）

試験の種類	試験系（投与開始時週齢）	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
用量設定試験	ビーグル犬（幼若；3ヶ月齢）雄，雌	強制経口（懸濁液を胃内に投与）	1ヶ月間	1.5, 5, 15 及び 45 mg/kg/日	非適	[redacted]	019901	4.2.3.2-03（参考資料）
反復投与試験	ビーグル犬（幼若；8～9 週齢）雄，雌	強制経口（懸濁液を胃内に投与）	6ヶ月間	3, 10 及び 30 mg/kg/日	適	[redacted]	019902	4.2.3.2-04
遺伝毒性試験	該当試験なし							
がん原性試験	該当試験なし							
生殖発生毒性試験	該当試験なし							
局所刺激性試験	該当試験なし							
その他の毒性試験	該当試験なし							

[a] 実施施設 [redacted]; [redacted], USA
[redacted]; [redacted], USA
[redacted]; [redacted], USA

[b] GLP 適用試験として実施されているが，被験物質の情報やトキシコキネティクスなどが GLP 非適用であるため，GLP 非適用試験として扱う。

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

2.6.7.2　トキシコキネティクストキシコキネティクス試験の一覧表　被験物質：アリピプラゾール（JAN）

試験の種類	試験系 （投与開始時週齢）	投与方法	投与量　（投与期間）	GLP 適用	報告書番号	CTD の記載箇所 （資料番号）
反復投与試験						
用量設定試験	SD ラット （乳呑；4 日齢と幼若；21 日齢） 雄，雌	強制経口 （懸濁液を胃内に投与）	4 日齢；1,3,10 及び 30 mg/kg/日　（42 日齢まで 39 日間投与） 21 日齢；3,10,30 及び 60 mg/kg/日（42 日齢まで 22 日間投与）	非適[a]	019903	4.2.3.2-01 （参考資料）
反復投与試験	SD ラット（幼若；21 日齢） 雄，雌	強制経口 （懸濁液を胃内に投与）	10, 20 及び 40 mg/kg/日 （2 ヶ月間投与）	適	019904	4.2.3.2-02
用量設定試験	ビーグル犬 （幼若；3 ヶ月齢） 雄，雌	強制経口 （懸濁液を胃内に投与）	1.5, 5, 15 及び 45 mg/kg/日 （1 ヶ月間投与）	非適	019901	4.2.3.2-03 （参考資料）
反復投与試験	ビーグル犬 （幼若；8～9 週齢） 雄，雌	強制経口 （懸濁液を胃内に投与）	3, 10 及び 30 mg/kg/日 （6 ヶ月間投与）	適	019902	4.2.3.2-04

[a] GLP 適用試験として実施されているが，被験物質の情報やトキシコキネティクスなどが GLP 非適用であるため，GLP 非適用試験として扱う。

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧

2.6.7.3.1　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（未変化体の C_{max}）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

C_{max} (ng/mL)					
投与用量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		報告書番号
	雄	雌	雄	雌	
1 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	64.2	59.5			019903
Day 24（28 日齢）	4.63	7.44			019903
Day 38（42 日齢）	2.21	2.41			019903
1.5 生後 3 か月齢					
Day 1			51.3	14.3	019901
Day 28			40.2	20.6	019901
3 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	88.0	94.4			019903
Day 24（28 日齢）	9.37	15.3			019903
Day 38（42 日齢）	5.21	4.43			019903
3 生後 21 日齢					
Day 7（28 日齢）	11.9	11.0			019903
Day 21（42 日齢）	5.09	9.76			019903
3 生後 8～9 週齢					
Day 1			68.9	123	019902
Day 181			80.6	73.6	019902
5 生後 3 か月齢					
Day 1			421[a]	403[a]	019901
Day 28			372	200	019901
10 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	770	269			019903
Day 24（28 日齢）	46.1	63.0			019903

2.6.7.3.1　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（未変化体の C_{max}）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

C_{max} (ng/mL)					
投与用量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		報告書番号
	雄	雌	雄	雌	
Day 38（42 日齢）	17.9	31.2			019903
10 生後 21 日齢					
Day 7（28 日齢）	59.7	90.7			019903
Day 21（42 日齢）	60.9	85.7			019903
10 生後 21 日齢					
Day 7（28 日齢）	182	118			019904
Day 58（生後 79 日齢）	56.0	146			019904
10 生後 8～9 週齢					
Day 1			392	345	019902
Day 181			511	610	019902
15 生後 3 か月齢					
Day 1			569	467[a]	019901
Day 28			602	1590	019901
20 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	357	299			019904
Day 58（生後 79 日齢）	851	792			019904
30 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	3220	2440			019903
Day 24（28 日齢）	1070	1110			019903
Day 38（42 日齢）	393	589			019903
30 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	1010	983			019903
Day 21（生後 42 日齢）	328	994			019903
30 生後 8～9 週齢					
Day 1			1820	1870	019902

2.6.7.3.1　　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（未変化体の C_{max}）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

C_{max} (ng/mL)					
投与用量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		報告書番号
	雄	雌	雄	雌	
Day 181			1760	1210	019902
40 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	1090	1310			019904
Day 58（生後 79 日齢）	1700	2390			019904
45 生後 3 か月齢					
Day 1			295[a]	2430	019901
Day 28			3060	1840	019901
60 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	2060	2160			019903
Day 21（生後 42 日齢）	1750	2990			019903

ヒト；青少年（13～17 歳）に 15 mg 連日投与した際の Day14 の成績：194.22 ng/mL　（表 2.7.2.2-2 を参照した）

[a] 1 例の動物からの成績

2.6.7.3.2　　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（未変化体の AUC）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

AUC_{24h} (ng·h/mL)					
投与用量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		報告書番号
	雄	雌	雄	雌	
1 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	354	365			019903
Day 24（28 日齢）	12.3	108			019903
Day 38（42 日齢）	5.42	5.69			019903
1.5 生後 3 ヶ月齢					
Day 1			126	35.6	019901
Day 28			110	57.3	019901
3 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	1230	1260			019903
Day 24（28 日齢）	37.5	55.1			019903
Day 38（42 日齢）	13.6	12.4			019903
3 生後 21 日齢					
Day 7（28 日齢）	35.5	39.8			019903
Day 21（42 日齢）	13.9	20.1			019903
3 生後 8～9 週齢					
Day 1			294	473	019902
Day 181			372	358	019902
5 生後 3 ヶ月齢					
Day 1			2100[a]	1780[a]	019901

2.6.7.3.2　　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（未変化体の AUC）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

AUC_{24h} (ng·h/mL)					
投与用量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		報告書番号
	雄	雌	雄	雌	
Day 28			1400	962	019901
10 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	5000	2570			019903
Day 24（28 日齢）	188	225			019903
Day 38（42 日齢）	102	150			019903
10 生後 21 日齢					
Day 7（28 日齢）	284	384			019903
Day 21（42 日齢）	165	202			019903
10 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	664	465			019904
Day 58（生後 79 日齢）	344	681			019904
10 生後 8～9 週齢					
Day 1			1880	1650	019902
Day 181			4140	3370	019902
15 生後 3 ヶ月齢					
Day 1			2360	1470[a]	019901
Day 28			3630	11800	019901
20 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	1830	1500			019904
Day 58（生後 79 日齢）	8360	11300			019904
30 生後 4 日齢					
Day 3 （7 日齢）	43100	23600			019903
Day 24（28 日齢）	6360	10100			019903
Day 38（42 日齢）	1690	3090			019903
30 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	3580	6150			019903

2.6.7.3.2　　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（未変化体の AUC）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

AUC_{24h} (ng·h/mL)					
投与用量 (mg/kg/日)	ラット		イヌ		報告書番号
	雄	雌	雄	雌	
Day 21（生後 42 日齢）	4020	7170			019903
30 生後 8～9 週齢					
Day 1			12200	11700	019902
Day 181			23100	14200	019902
40 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	10100	12400			019904
Day 58（生後 79 日齢）	23700	24900			019904
45 生後 3 ヶ月齢					
Day 1			1630[a]	18000	019901
Day 28			20200	19000	019901
60 生後 21 日齢					
Day 7 （生後 28 日齢）	25900	30600			019903
Day 21（生後 42 日齢）	20400	44000			019903

ヒト；青少年（13～17 歳）に 15 mg 連日投与した際の Day14 の成績：3879.06 ng·h/mL　（表 2.7.2.2-2 を参照した）

[a] 1 例の動物からの成績

2.6.7.3.3　　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（代謝物の C_{max}）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

動物	投与用量 (mg/kg/日)	採血日 (Day)	C_{max} (ng/mL)										報告書番号又は引用資料
			OPC-14857 [redacted]-337044		DM-1451 [redacted]-337040		DM1452 [redacted]-337045		OPC-3373 [redacted]-337047		DCPP		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
ラット（成獣）													
投与開始時 6～7 週齢	20	33	82	118	30	13	13	17	63	81	35	37	申請概要[a]
		50	76	140	27	8	11	21	52	84	40	47	
		68	350	160	15	11	23	19	59	55	51	56	
	40	33	232	289	18	9	31	41	186	189	155	117	
		50	229	282	15	12	27	34	138	241	152	124	
		68	417	247	19	9	42	41	141	115	141	152	
	60	33	265	363	15	10	44	48	464	314	238	163	
		50	478	388	16	10	69	79	359	298	308	187	
		68	566	486	25	11	44	68	315	270	282	234	
ラット（幼若）													
投与開始時 4 日齢	1	4	4.34	3.58									019903
		25	1.21	1.33									019903
		39	<LLOQ[b]	<LLOQ									019903
	3	4	8.01	9.78									019903
		25	3.44	4.35									019903
		39	1.23	1.62									019903
	10	4	24.0	20.9									019903
		25	10.2	11.2									019903
		39	4.25	6.70									019903
	30	4	362	123									019903
		25	62.9	60.8									019903
		39	30.8	37.7									019903

2.6.7.3.3　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（代謝物の C_{max}）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

動物	投与用量 (mg/kg/日)	採血日 (Day)	C_{max} (ng/mL)										報告書番号又は引用資料
			OPC-14857 [redacted]-337044		DM-1451 [redacted]-337040		DM1452 [redacted]-337045		OPC-3373 [redacted]-337047		DCPP		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与開始時 21 日齢	3	8	1.84	2.81									019903
		22	1.22	1.58									019903
	10	8	7.4	12.4									019903
		22	9.59	9.79									019903
	30	8	43.1	39.0									019903
		22	35.5	55.3									019903
	60	8	143	170									019903
		22	101	109									019903
投与開始時 21 日齢	10	8	15.1	10.1									019904
		59	13.4	26.2									019904
	20	8	28.8	26.9									019904
		59	96.4	69.0									019904
	40	8	64.2	74.8									019904
		59	174	128									019904
イヌ（幼若）													
投与開始時 3 ヶ月齢	1.5	1	56.5	23.6									019901
		28	49.1	42.1									019901
	5	1	198[c]	209[c]									019901
		28	208	150									019901
	15	1	440	257[c]									019901
		28	371	512									019901
	45	1	496[c]	1100									019901
		28	1370	732									019901
投与開始時	3	1	60.0	89.5									019902
		181	78.2	71.2									019902
	10	1	270	247									019902

2.6.7.3.3　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（代謝物の C_{max}）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

動物	投与用量 (mg/kg/日)	採血日 (Day)	C_{max} (ng/mL)										報告書番号又は引用資料
			OPC-14857 [redacted]-337044		DM-1451 [redacted]-337040		DM1452 [redacted]-337045		OPC-3373 [redacted]-337047		DCPP		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
8～9 週齢		181	293	299									019902
	30	1	1090	1080									019902
		181	1140	735									019902

ヒト；青少年（13～17 歳）に 15 mg 連日投与した際の Day14 の成績：31.62 ng/mL　（表 2.7.2.2-3 を参照した）

[a] 経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）の申請概要

[b] LLOQ； Lower Limit of Quantitation（定量下限値）

[c] 1 例の動物からの成績

2.6.7.3.4　　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（代謝物の AUC）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

動物	投与用量 (mg/kg/日)	採血日 (Day)	AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号又は引用資料
			OPC-14857 [redacted]-337044		DM-1451 [redacted]-337040		DM1452 [redacted]-337045		OPC-3373		DCPP		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
ラット（成獣）													
投与開始時 6～7 週齢	20	33	1165	1813	229	112	82	107	321	296	501	544	申請概要[a]
		50	1168	2151	291	133	66	314	251	508	205	738	
		68	4820	2567	247	193	333	132	312	325	743	402	
	40	33	4257	5395	283	166	494	630	1847	1759	2548	2047	
		50	3905	5328	273	181	365	553	1515	1768	1930	2039	
		68	6681	5119	315	178	677	518	1737	1439	2380	2202	
	60	33	5629	7718	258	181	621	783	3920	3175	4198	3032	
		50	8094	8743	274	200	1029	915	3728	3165	5290	3539	
		68	10321	9635	393	202	824	850	3874	3147	5416	4307	
ラット（幼若）													
投与開始時 4 日齢	1	4	20.9	17.8									019903
		25	NC	1.90									019903
		39	<LLOQ[b]	<LLOQ									019903
	3	4	128	142									019903
		25	7.92	10.5									019903
		39	3.94	2.29									019903
	10	4	283	244									019903
		25	39.7	40.8									019903
		39	24.7	36.5									019903
	30	4	4920	2130									019903
		25	508	890									019903
		39	171	188									019903

2.6.7.3.4　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（代謝物の AUC）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

動物	投与用量 (mg/kg/日)	採血日 (Day)	AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号又は引用資料
			OPC-14857 [redacted]-337044		DM-1451 [redacted]-337040		DM1452 [redacted]-337045		OPC-3373		DCPP		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
投与開始時 21 日齢	3	8	5.63	7.10									019903
		22	1.81	2.25									019903
	10	8	48.7	61.7									019903
		22	33.0	63.8									019903
	30	8	277	521									019903
		22	540	675									019903
	60	8	1960	2430									019903
		22	1510	1780									019903
投与開始時 21 日齢	10	8	62.3	64.8									019904
		59	76.0	114									019904
	20	8	177	157									019904
		59	496	938									019904
	40	8	846	1020									019904
		59	2210	1700									019904
イヌ（幼若）													
投与開始時 3 ヶ月齢	1.5	1	198	96.4									019901
		28	228	142									019901
	5	1	2100[c]	1680[c]									019901
		28	1510	1150									019901
	15	1	2900	1780[c]									019901
		28	4670	7410									019901
	45	1	3430[c]	14400									019901
		28	19700	12500									019901
投与開始時	3	1	331	539									019902
		181	535	508									019902
	10	1	2130	2290									019902

2.6.7.3.4　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス成績の一覧表（代謝物の AUC）（続き）

被験物質：アリピプラゾール（JAN）

動物	投与用量 (mg/kg/日)	採血日 (Day)	AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号又は引用資料
			OPC-14857 [redacted]-337044		DM-1451 [redacted]-337040		DM1452 [redacted]-337045		OPC-3373		DCPP		
			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
8～9 週齢		181	3390	3160									019902
	30	1	12700	12600									019902
		181	19100	11900									019902

ヒト；青少年（13～17 歳）に 15 mg 連日投与した際の Day14 の成績：562.78 ng h/mL　（表 2.7.2.2-3 を参照した）

[a] 経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）の申請概要

[b] LLOQ； lower limit of quantitation（定量下限値）

[c] 1 例の動物からの成績

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質（バッチ毎）一覧

アリピプラゾールの規格については，承認済みの剤型から純度及び不純物規格に変更がないことから，当該資料はない。

2.6.7.5　単回投与毒性試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，単回投与毒性試験成績は評価されているため，新規の試験は実施していない。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1　反復投与毒性試験　　重要な試験以外の試験　　被験物質：アリピプラゾール（JAN）

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）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
幼若ラット/SD	強制経口（5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ水溶液に懸濁）	39 日間(生後 4 日齢群) あるいは 22 日間（生後 21 日齢群）	生後 4 日齢群 1,3,10,30 生後 21 日齢群 3,10,30, 60 それぞれ対照群として溶媒（5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ水溶液）5 mL/kg を投与	生後 4 日齢群 60 / 性 / 用量群 （対照群 20/ 性） 生後 21 日齢群 40 / 性 / 用量群 （対照群 20/ 性）	求めていない	**生後 4 日齢群**（生後 4 日齢～生後 42 日齢まで 39 日間投与）：1, 3, 10 mg/kg 群には薬物投与に関連した変化なし。 30 mg/kg 群に下記の変化が認められた。 死亡状況；脱水，活動性の低下や体表の冷感を呈した後，雄の 1 例が生後 18 日齢時に，雌の 1 例が生後 12 日齢時に死亡。 一般状態；眼瞼下垂，尿による被毛の汚れ，軟便あるいは下痢，被毛光沢の消失（ungroomed coat）。 体重；生後 4 日齢（投与開始時）～28 日齢までの増加量は，対照群と比較して雄は 27%低値，雌は 28%低値。 **生後 21 日齢群**（生後 21 日齢～生後 42 日齢まで 22 日間投与）： 3, 10 mg/kg 群には薬物投与に関連した変化なし。 30 及び 60 mg/kg 群に下記の変化が認められた。 一般状態；眼瞼下垂。 体重；生後 21 日齢（投与開始時）～28 日齢までの増加量は，対照群と比較して 30 mg/kg 群の雄は 21%低値，雌は 22%低値，60 mg/kg 群の雄は 52%低値，雌は 57%低値。	019903	4.2.3.2-01（参考資料）

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）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
						60 mg/kg 群に下記の変化が認められた。 一般状態；尿による被毛の汚れ，被毛光沢の消失及び脱水。 体重；生後 28 日齢～42 日齢まで雄で断続的に増加抑制。 ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ；生後 4 日齢群及び 21 日齢群においてｱﾘﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙと主代謝物である OPC-14857 ともに，性差はみられず，投与用量比を上回る AUC_{24h} 値の増加が認められた。C_{max} 及び AUC_{24h} 値は，投与時日齢が高いほど低値を示した。		
幼若イヌ/ﾋﾞｰｸﾞﾙ（生後 3 ヶ月齢）	強制経口（5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ水溶液に懸濁）	1 ヶ月間	1.5, 5, 15, 45 対照群として溶媒（5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ水溶液）2.5 mL/kg を投与	2 / 性 / 用量群（対照群含む）	1.5	一般状態；5, 15, 45 mg/kg 群の雌雄で薬効薬理作用に起因した変化である，振戦及び活動性低下（15 mg/kg 以上の群のみ）が投与量に依存して認められた。 摂餌量；45 mg/kg 群の雄で投与開始週に一過性の減少（対照群と比較して 38%低値）。 体重，尿検査，血液学的検査（凝固能検査含む），血液生化学的検査，臓器重量，病理学的検査；被験物質投与の影響なし。 ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ；ｱﾘﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙと主代謝物である OPC-14857 ともに，投与用量に依存して増加した。投与期間に応じた変動及び性差はみられなかった。	019901	4.2.3.2-03（参考資料）

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.7.1　反復投与毒性試験　　重要な試験（1）　　被験物物質：アリピプラゾール（JAN）

報告書の題名　：[redacted]-337039: Two-Month Oral Developmental Toxicity Study In Juvenile Rats

動物種 / 系統　：SD ラット　　投与期間　：2 ヶ月（60 日）間　　報告書番号　：019904

投与開始日齢　：生後 21 日齢　　休薬期間　：最長 2 ヶ月（70）日間，特記事項参照　　CTD における記載箇所（資料番号）　：4.2.3.2-02

初回投与年月日　：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法　：強制経口投与　　GLP 適用　：適

被験物質ロット番号　：4E87272　　溶媒/投与形態　：5% アラビアゴム水溶液 / 懸濁液

特記事項：各群雌雄 68 例をそれぞれ 4 グループに分け，第一グループには成熟度（学習能・記憶能検査含む），行動観察，臨床検査（血液学及び血液生化学的検査），病理組織検査，神経病理組織検査と最終投与日の血漿中薬物濃度の測定用採血等を，第二グループには，休薬期間中（PND[a]80；生後 80 日齢から PND150；生後 150 日齢）の行動評価，聴覚性驚愕馴化，自発運動量，水迷路試験（M 字型），交尾能及び受胎能，帝王切開所見及び精子検査を，第三グループには，28 日間の休薬期間後（PND108）の臨床検査，病理組織検査及び神経病理組織検査等を，第四グループには，投与 8 日の血漿中薬物濃度の測定用採血をそれぞれ実施した。

死亡 / 瀕死屠殺動物；40 mg/kg/day 群の雄 8 例と雌 4 例が PND23～27 日齢時点で死亡 / 瀕死屠殺例となった。これらの個体では過剰な中枢神経抑制症状や衰弱を示す症状（尿による被毛の汚れ，体表の冷感，脱水，活動性の低下等）を呈した後，死亡 / 瀕死となった。

無毒性量：<10 mg/kg/日

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス（アリピプラゾール）								
AUC_{24h} (ng·h/mL)								
Day 8 (PND28)	NC[b]	NC	664	465	1830	1500	10100	12400
Day 59 (PND79)	NC	NC	344	681	8360	11300	23700	24900
Cmax (ng/mL)								
Day 8 (PND28)	NC	NC	182	118	357	299	1090	1310
Day 59 (PND79)	NC	NC	56.0	146	851	792	1700	2390

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
特記すべき所見：								
死亡及び屠殺動物数								
評価例数[c]	72	72	76	75	75	76	83	84
切迫屠殺例数	0	0	0	0	0	0	4	2
死亡例数	0	0	0	0	0	0	4	2
一般状態（総発現回数 / 発現例数）								
総観察回数 / 評価例数	4920 / 68	4341 / 68	4920 / 68	4341 / 68	4921 / 68	4341 / 68	4917 / 68	4341 / 68
眼瞼下垂	1/1	0/0	0/0	2/1	24/13	76/37	426/64	591/67
尿による被毛の汚れ	0/0	9/2	12/4	6/4	9/5	17/7	79/23	132/49
体表の冷感	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	28/15	10/7
活動性の低下	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	22/13	7/5
色素鼻漏	9/8	1/1	2/2	4/1	99/5	7/3	20/12	8/8
脱水	1/1	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	34/12	12/8
被毛光沢の消失	0/0	0/0	0/0	0/0	7/1	0/0	2/2	24/13
体重　評価例数	68	68	68	68	68	68	68	68
体重 (g) Week 2 (PND28)	83.9	78.2	83.1	76.6	80.9	75.0*[d]	68.8**	63.7**
(%　対照群との比)	100.0	100.0	99.0	98.0	96.4	95.9	82.0	81.5
体重(g) Week 5 (PND49)	264.6	186.3	263.5	188.4	252.2*	189.2	229.6**	173.2**
(%　対照群との比)	100.0	100.0	99.6	101.1	95.3	101.6	86.8	93.0
体重 (g) Week 9 (PND80)	450.7	263.3	449.5	281.8**	425.4**	276.1*	386.7**	249.4**
(%　対照群との比)	100.0	100.0	99.7	107.0	94.4	104.9	85.8	94.7
摂餌量　評価例数	50	50	49	48	49	49	48	44
摂餌量 (g/day) Weeks 3-9 (PNDs 35-77)	27.6	20.1	27.3	20.8	26.1**	20.3	24.2**	19.4

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
(%　対照群との比)	100.0	100.0	98.9	103.5	94.6	101.0	87.7	96.5
成熟度　評価例数	20	20	20	20	20	20	20	20
性的成熟度								
包皮分離[e]	44.8	該当せず	45.0	該当せず	45.2	該当せず	50.1**	該当せず
膣開口[e]	該当せず	34.6	該当せず	35.8	該当せず	36.8**	該当せず	38.6**
行動評価　評価例数	20	20	20	20	20	20	20	20
機能観察総合評価 (FOB)[f]								
ケージ内での観察								
睡眠	2	0	0	0	0	0	0	1
覚醒，不動	1	2	1	0	2	0	2	2
正常な運動	17	18	19	20	18	20	18	17
その他（震戦・痙攣・異常姿勢他）	0	0	0	0	0	0	0	0
移動処置への反応	(1.0)	(1.2)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)
保定処置への反応	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)
オープンフィールドでの観察								
立ち上がり(回数)	(9.6)	(10.7)	(10.3)	(11.6)	(10.7)	(10.3)	(11.6)	(8.9)
排糞								
なし	15	20	14	20	16	20	16	20
あり（正常便）	5	該当せず	6	該当せず	4	該当せず	4	該当せず
排尿								
なし	12	19	16	18	16	20	18	19
あり（正常尿）	8	1	4	2	4	該当せず	2	1
覚醒水準								
正常	20	20	20	20	20	20	20	20
その他（振戦・痙攣・異常姿勢他）	0	0	0	0	0	0	0	0

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
歩行パターン								
正常	20	20	20	20	20	20	20	20
眼兆候								
開瞼	20	20	20	20	20	20	20	20
眼球突出	0	0	0	0	0	0	0	0
分泌兆候								
流涙	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎	0	0	0	0	0	0	0	0
立毛	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸異常	0	0	0	0	0	0	0	0
外観　身繕い（正常）	20	20	20	20	20	20	20	20
視覚反応　（定位維持）	20	20	20	20	20	20	20	20
触反応　（定位維持）	20	20	20	20	20	20	20	20
聴覚反応　（定位維持）	1	1	3	1	2	0	1	2
（驚愕反応）	19	19	17	19	18	20	19	18
疼痛反応　(無反応）	0	0	0	0	0	0	1	0
（定位維持）	19	19	20	19	20	19	19	20
（驚愕反応）	1	1	0	1	0	1	0	0
視覚による位置認識（早期伸展）	20	20	20	20	20	20	20	20
空中正向反射　（四肢着地）	19	18	18	18	19	17	20	18
（側体着地）	1	2	2	2	1	3	0	2
瞳孔対光反射　（正常）	20	20	20	20	20	20	20	20
前肢握力　（平均 g）	226.9	193.5	228.4	211.9	243.9	220.0	181.4	186.6
後肢握力　（平均 g）	324.5	313.2	310.5	295.0	329.6	307.6	298.8	294.2
着地時開脚幅　（cm）	6.75	5.38	6.72	5.28	6.07	5.32	5.56**	5.68

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
体温　（℃）	36.99	37.76	37.46**	38.13	37.54**	37.82	37.20	37.88
聴覚性驚愕馴化 (g)[g]	51.750	28.511	60.660	31.758	72.285	29.932	68.015	32.585
自発運動量[h]　（総運動回数）	864.8	1105.9	1173.7**	1345.4**	1132.9**	1381.3**	1215.6**	1343.6**
水迷路（M 字型）試験[i]								
Session 1（学習期）　評価例数	20	20	20	20	20	20	20	20
試行回数	8.2	9.6	9.4	9.7	8.8	8.8	10.8*	10.9
不成功率（不成功回数 / 試行回数）	0.39	0.37	0.42	0.47	0.39	0.44	0.45	0.53
試行潜時（秒）	16.8	15.7	14.2	15.5	13.6	18.2	21.5	16.2
不成功動物数	0	1	0	3	0	0	4	6
Session 2（維持期）[j]　評価例数	20	19	20	17	20	20	16	14
試行回数	6.4	6.6	6.5	9.6**	8.0	8.6	8.2	9.9*
不成功率（不成功回数 / 試行回数）	0.10	0.08	0.10	0.25*	0.17	0.24*	0.22	0.32**
試行潜時（秒）	11.6	8.9	9.9	13.2	10.8	10.8	15.1	17.3**
交尾能及び受胎能[k,l]								
評価例数（同居動物数）	19	20	20	20	20	20	20	20
妊娠ラット / 交尾ラット(%)	89.5	94.7	100.0	90.0	89.5	100.0	100.0	89.5
妊娠ラット / 同居ラット(%)	89.5	90.0	95.0	90.0	85.0	100.0	100.0	89.5
帝王切開所見								
評価例数[m]	17	18	19	18	16	20	20	17
黄体数	16.5	15.2	15.9	15.7	16.3	15.8	16.4	14.8
着床数	15.9	14.5	15.3	14.4	15.0	15.0	15.5	14.0
着床前胚損失率(%)	5.3	5.0	4.1	9.2	6.6	5.0	5.2	8.3
胎児数	15.2	13.9	14.9	13.8	14.8	14.4	14.9	13.4
生存胎児数	15.2	13.9	14.9	13.8	14.8	14.4	14.9	13.4
死亡胎児数	0	0	0	0	0	0	0	0

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収胚数	0.7	0.6	0.4	0.6	0.2	0.6	0.6	0.6
吸収胚を伴う母ラット数	8	6	4	7	4	7	8	7
全胚吸収を伴う母ラット数	0	0	0	0	0	0	0	0
生存胎児を伴う母ラット数	17	18	19	18	16	20	20	17
正常胎盤を伴う母ラット数	17	18	19	18	16	20	20	17
性比：生存雄胎児数 / 胎児数 (%)	50.5	49.7	53.6	46.1	55.9	43.3	49.7	46.5
生存胎児の体重 (g)	3.74	3.62	3.80	3.70	3.85	3.63	3.77	3.79
吸収胚数 / 着床数 (%)	4.9	3.9	2.3	5.6	1.8	5.4	3.7	6.2
精子検査 [n]								
評価例数	20	該当せず	20	該当せず	20	該当せず	20	該当せず
精子の運動性（精管内）								
運動精子数	283.6	該当せず	281.3	該当せず	293.4	該当せず	309.0	該当せず
運動率(%)	85.7	該当せず	89.5	該当せず	84.4	該当せず	87.6	該当せず
不動精子数	41.4	該当せず	37.4	該当せず	41.5	該当せず	32.7	該当せず
精子数[o]	324.9	該当せず	318.7	該当せず	334.9	該当せず	341.7	該当せず
精子数（精巣上体尾部）								
精子数[p]	147.5	該当せず	168.7	該当せず	152.0	該当せず	166.3	該当せず
精子密度[q]	1173.52	該当せず	1388.49	該当せず	1266.29	該当せず	1375.26	該当せず
精子の形態（精巣上体尾部）								
正常	185.2	該当せず	192.4	該当せず	182.8	該当せず	191.6	該当せず
異常率 (%)	7.4	該当せず	3.8	該当せず	5.2	該当せず	4.2	該当せず
頭部分離数	9.9	該当せず	5.8	該当せず	5.8	該当せず	5.6	該当せず
無頭部数	4.6	該当せず	1.6	該当せず	2.2	該当せず	2.2	該当せず

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
鞭毛部異常数	0.2	該当せず	0.2	該当せず	0.2	該当せず	0.6	該当せず
血液学的検査								
評価例数	10	10	10	10	10	10	8	10
白血球数 ($\times10^3$ / μL)	16.331	13.035	16.119	12.616	13.163*	13.356	14.119	12.185
リンパ球数($\times10^3$ / μL)	13.634	10.541	13.074	10.401	10.981*	11.074	11.241	10.194
赤血球数($\times10^6$ / μL)	7.604	6.907	7.525	6.684	7.323	6.519	7.363	6.331**
ヘモグロビン (g/dL)	14.65	13.54	14.49	12.91	14.20	12.75*	14.31	12.37**
ヘマトクリット (%)	44.56	40.38	44.61	39.22	43.15	38.14**	43.50	36.74**
赤血球容積粒度分布幅 (%)	10.81	10.72	10.63	10.41	10.67	10.41	10.83	11.63**
血液生化学的検査								
評価例数	10	10	10	10	10	10	10	10
AST (Aspartate transaminase; U/L)	82.4	93.7	82.2	69.9*	78.3	66.3*	79.8	71.1
SDH (Sorbitol dehydrogenase; U/L)	15.2	16.0	15.2	11.5	11.9*	10.5*	13.2	10.5*
総ビリルビン (mg/dL)	0.075	0.056	0.065	0.044	0.061	0.044	0.040*	0.063
血糖(mg/dL)	166.1	175.7	184.8	216.9*	170.3	214.4*	198.8**	183.6
トリグリセライド(mg/dL)	114.7	63.4	103.8	50.6	88.4	37.2	46.1*	34.3
総タンパク (g/dL)	6.28	6.62	6.21	6.36	5.92	6.11*	5.88*	5.94**
アルブミン(g/dL)	3.18	3.48	3.18	3.29	3.07	3.13**	3.00	3.05**
グロブリン (g/dL)	3.10	3.14	3.03	3.07	2.85*	2.98	2.88	2.89*
無機リン(mg/dL)	10.01	8.52	9.95	9.74	10.02	10.89**	10.29	9.79
ナトリウム(mEq/L)	142.5	143.5	143.3	142.8	143.5	141.3**	144.2	143.3
カリウム(mEq/L)	6.38	5.80	6.69	5.91	6.97	7.13**	6.81	6.43
クロール (mEq/L)	98.2	100.4	99.4	99.5	101.1**	101.5	99.8*	101.5
HCO_3 (mmol/L)	30.59	30.18	30.13	29.35	29.88	27.09**	30.21	29.07
剖検所見								

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価例数[r]	50	49	50	50	50	50	50	49
異常なし	47	48	48	49	49	49	49	49
胸腺　赤色	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓　腎盂の拡張	1	1	2	1	0	1[s]	1	0
陥凹（多数）	0	0	0	0	0	1[s]	0	0
結石（単数）	0	0	0	0	0	1[s]	0	0
膀胱　壁の肥厚，結石（２個）	0	0	0	0	0	1[s]	0	0
臓器重量								
評価例数	10	10	10	10	10	10	10	10
最終体重 (g)	451.1	262.6	435.8	271.1	415.1	286.6	398.1**	260.7
腎臓・左 (g)	1.96	1.12	2.00	1.14	1.74*	1.12	1.71*	1.11
腎臓・右 (g)	2.04	1.11	1.99	1.14	1.80*	1.14	1.72**	1.12
腎臓・右 (%)[t]	0.451	0.427	0.456	0.422	0.432	0.397	0.429*	0.427
前立腺 / 精嚢 (g)	2.3730	該当せず	2.4914	該当せず	2.4111	該当せず	1.9265*	該当せず
肝臓 (g)	17.91	9.89	17.27	11.20	15.44	11.77**	15.76	11.04
肝臓 (%)	3.920	3.766	3.943	4.121*	3.719	4.111*	3.951	4.223**
副腎・右 (g)	0.032	0.041	0.036	0.037	0.036	0.034**	0.038	0.037
副腎・右 (%) 1000 倍値を表示	7.050	15.660	8.164	13.799	8.626*	11.980**	9.496**	14.248
胸腺 (g)	0.55	0.44	0.50	0.51	0.46	0.56	0.50	0.60*
胸腺 (%)	0.122	0.164	0.114	0.187	0.112	0.194	0.128	0.228**
病理組織学的検査　評価例数	10	10	10	10	10	10	10	10
下垂体								
中間葉の萎縮　ごく軽度	0	0	1	4	4	0	0	1
軽度	0	0	1	1	2	2	3	0
中等度	0	0	0	0	0	3	0	0

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
副腎								
皮質の肥大　ごく軽度	0	0	未実施	2	未実施	4	1	2
軽度	0	0	未実施	0	未実施	2	0	7
卵巣	該当せず		該当せず		該当せず		該当せず	
黄体数の減少		0		6		8		4
膣	該当せず		該当せず		該当せず		該当せず	
粘膜の粘液分泌　ごく軽度		0		0		4		0
軽度		0		3		1		0
中等度		0		4		3		3
重度		0		1		0		4
子宮頚部（子宮口）	該当せず		該当せず		該当せず		該当せず	
粘膜の粘液分泌　ごく軽度		0		3		1		1
軽度		0		2		1		0
中等度		0		2		3		4
重度		0		0		0		2
乳腺	該当せず		該当せず		該当せず		該当せず	
腺房の過形成　ごく軽度		0		1		2		1
軽度		0		0		5		4
中等度		0		0		1		3
乳汁分泌の増加		0		1		3		4
神経病理学的検査								
評価例数	10	10	10	10	10	10	10	10
脳重量 (g)	2.283	2.094	2.273	2.120	2.283	2.132	2.164	2.053
大脳縦断面距離（長さ）(mm)	16.25	16.03	16.27	16.09	16.28	15.99	16.12	15.63*
小脳縦断面距離（長さ）(mm)	7.89	7.82	7.76	7.82	7.90	8.03	7.71	7.82

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳線条体（尾状核被殻）横断面の距離(長さ）(μm)[u]	3667 3662	3552 3557	未実施	未実施	3619	3566	3758	3715*
海馬横断面の距離（長さ）(μm)[v]	1800	1683	未実施	未実施	未実施	未実施	1698*	1677
神経病理組織学的検査[w]								
菱形体（菱形窩）								
軸索変性（FJB 染色）ごく軽度	7	4	未実施	未実施	未実施	未実施	6	6
休薬期間の成績								
死亡及び屠殺動物数								
評価例数	20	19	20	20	20	20	20	20
切迫屠殺例数	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡例数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
総観察回数 / 評価例数	420 / 20	399 / 19	420 / 20	420 / 20	420 / 20	420 / 20	420 / 20	420 / 20
色素鼻漏	0 / 0	0 / 0	0 / 0	25 / 2	0 / 0	31 / 2	0 / 0	4 / 1
体重　評価例数	20	20	20	20	20	20	20	20
体重 (g) Recovery Week 6 (PND122)	557.8	303.9	565.2	314.2	534.8	306.4	532.8	303.9
(%　対照群との比)	100.0	100.0	101.3	103.4	95.9	100.8	95.5	100.0
摂餌量　評価例数	20	19	19	19	20	19	20	18
摂餌量 (g/day) Weeks 4-5 (PNDs 112-119)	29.8	20.2	30.4	20.0	28.8	20.3	29.2	20.9
(%　対照群との比)	100.0	100.0	102.0	99.0	96.6	100.5	98.0	103.5
行動評価　評価例数	20	20	20	20	20	20	20	20
機能観察総合評価 (FOB)[x]								
ケージ内での観察								

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
睡眠	3	4	3	3	1	4	2	5
覚醒，不動	2	5	1	5	4	6	2	3
正常な運動	15	11	16	12	15	10	16	12
その他（震戦・痙攣・異常姿勢他）	0	0	0	0	0	0	0	0
移動処置への反応	(1.0)	(1.2)	(1.1)	(1.0)	(1.2)	(1.0)	(1.0)	(1.0)
保定処置への反応	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)
オープンフィールドでの観察								
立ち上がり(回数)	(10.3)	(7.8)	(9.0)	(8.8)	(11.2)	(9.2)	(8.8)	(8.4)
排糞								
なし	20	20	16	20	16	20	14[#y]	20
あり（正常便）	0	該当せず	4	該当せず	4	該当せず	6[#]	該当せず
排尿								
なし	4	20	6	15	3	16	5	15
あり（正常尿）	16	該当せず	14	5	17	4	15	5
その他（振戦・痙攣・異常姿勢他）	0	0	0	0	0	0	0	0
分泌兆候								
流涙	0	0	1	0	0	2	0	0
聴覚反応　（定位維持）	3	0	1	2	2	1	2	3
（驚愕反応）	17	20	19	18	18	19	18	17
疼痛反応　(無反応)	0	0	0	0	0	0	0	0
（定位維持）	18	20	20	20	19	17	19	18
（驚愕反応）	2	0	0	0	1	3	1	2
空中正向反射　（四肢着地）	19	20	17	17	17	16	20	18
（側体着地）	1	0	2	3	3	4	0	2
前肢握力　（平均 g)	581.8	379.5	525.5	484.9*	532.0	459.2	598.2	471.1*

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
後肢握力　（平均 g）	572.4	506.1	653.1	517.2	585.4	467.6	583.8	406.0*
着地時開脚幅　（cm）	7.66	6.46	7.69	6.05	7.56	6.04	7.93	5.23
体温　（°C）	37.76	37.50	37.70	37.69	37.80	37.90	37.86	37.69
聴覚性驚愕馴化 (g)[z]	101.545	41.665	93.080	50.510	106.715	49.860	82.085	34.795
自発運動量[aa]　（総運動回数）	857.3	894.5	805.1	894.1	931.7	986.6	818.3	1095.0*
水迷路（M 字型）試験[bb]								
Session 1（学習期）　評価例数	20	20	20	20	20	20	20	20
試行回数	11.0	8.9	9.4	9.5	10.0	9.6	9.6	9.6
不成功率（不成功回数 / 試行回数）	0.35	0.38	0.40	0.35	0.42	0.38	0.41	0.45
試行潜時（秒）	10.4	10.8	14.2	13.0	11.8	15.0	11.5	11.6
不成功動物数	1	0	0	1	0	3	1	0
Session 2（維持期）[J]　評価例数	19	20	20	19	20	17	19	20
試行回数	5.6	6.8	6.2	6.8	5.9	5.7	6.0	6.4
不成功率（不成功回数 / 試行回数）	0.04	0.12	0.06	0.15	0.06	0.05	0.07	0.15
試行潜時（秒）	8.2	9.0	6.8	12.2	6.6	8.2	7.5	13.3
血液学的検査								
評価例数	5	5	5	5	5	5	5	5
	特記すべき変化なし							
血液生化学的検査								
評価例数	5	5	5	5	5	5	5	5
	特記すべき変化なし							
剖検所見[cc]	特記すべき所見なし							
臓器重量								
評価例数	5	5	5	5	5	5	5	5
最終体重 (g)	556.4	309.5	556.2	300.2	565.1	297.2	495.2*	260.7

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		10		20		40	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胸腺 (g)	0.39	0.36	0.47	0.36	0.40	0.36	0.52	0.38
胸腺 (%)	0.068	0.118	0.082	0.122	0.072	0.122	0.105**	0.146
卵巣（左）(g)	該当せず	0.078	該当せず	0.060*	該当せず	0.069	該当せず	0.054**
卵巣（左）(%) 1000 倍値を表示	該当せず	25.614	該当せず	20.036	該当せず	23.138	該当せず	20.940
卵巣（右）(g)	該当せず	0.076	該当せず	0.057**	該当せず	0.076	該当せず	0.053**
卵巣（右）(%) 1000 倍値を表示	該当せず	24.734	該当せず	19.212	該当せず	25.734	該当せず	20.272
病理組織学的検査　評価例数	5	5	5	5	5	5	5	5
	特記すべき所見なし							
神経病理学的検査（計測）								
評価例数	5	5	5	5	5	5	5	5
脳重量 (g)	2.335	2.168	2.392	2.295	2.249	2.182	2.242	2.156
大脳縦断面距離（長さ）(mm)	16.42	15.74	16.50	16.08	16.32	15.52	16.14	15.70
小脳縦断面距離（長さ）(mm)	7.76	8.06	8.34	8.10	7.98	7.78	8.00	7.88
脳線条体（尾状核被殻）横断面の距離(長さ) (μm)[dd]	3360 3341	3158 3168	未実施	未実施	3235	3264	3370	3322
海馬横断面の距離（長さ）(μm)[ee]	1518	1458	未実施	未実施	未実施	未実施	1464	1446
神経病理組織学的検査								
評価例数	5	5	未実施	未実施	未実施	未実施	5	5
菱形体（菱形窩）								
軸索変性（FJB 染色）ごく軽度	4	3	未実施	未実施	未実施	未実施	2	2

[a] PND；Postnatal Day (生後日齢)

[b] NC; Not calculated

[c] 誤投与等による評価例数の減少に対処するため，予備動物の組み込みを含む動物数。死亡状況の評価には，予備動物を含む全ての動物数を評価の対象とした。

[d] 統計処理；　*<0.05, **< 0.01　分散分析及び Dunnett’s test

[e] 成績は該当所見観察日（PND）の群平均値。

[f] Functional Observational Battery.　（）内の数値は発現回数の群平均値を示す。その他の成績は，発現例数を示す。検査日　雄；PNDs 40, 41, 42, 45, 46　　雌；PNDs 45, 46　　（投与開始時；雌雄：PND 21）

[g] 音刺激に対する反応（驚愕反応）により生じた体躯の動き（振動）を，重量 (g) に変換して計測した。成績は平均値（計 50 回の試行）を示す。検査日　雄 ; PNDs 47,48,49,52　　雌 ; PND 52　（投与開始時；雌雄：PND 21）

[h] 検査日　雄；PNDs 56,58,59,60　　雌；PNDs 59,60　（投与開始時；雌雄：PND 21）

[i] 検査日　雄；PNDs 68,69,70,71,72　　雌；PNDs 68,69,70,71,72　（投与開始時；雌雄：PND 21）

[j] Section 1 と Section 2 は 1 週間間隔で実施した。

[k] 雄；処置（被験物質 / 媒体投与）雄と交配した無処置雌の成績　　雌；無処置雄と交配した処置（被験物質 / 媒体投与）雌の成績

[l] 生後約 122 日齢の時点で，検査に供した。

[m] 妊娠 20 日時点での妊娠ラット及び帝王切開検査動物数

[n] 生後 153~157 日齢の時点で，検査に供した。

[o] 運動及び不動精子数の総和。 精子数が最低 200 個に達するまで 5 視野を観察，あるいは精子数が 200 個に満たない場合は，20 視野まで評価した。

[p] 10視野中の精子数をカウントした。

[q] 精子密度は，精子濃度と精巣上体尾部重量から求めた。

[r] 休薬期間を含む全期間の集計

[s] 同一個体の所見

[t] 相対重量 （体重比）

[u] 雌の対照群と 40 mg/kg 群間で有意差が認められたため，雌雄の対照群と 20 mg/kg 群を測定した。盲検法での測定のため 2 度測定した対照群の成績を，合わせて統計処理に用いた。20 mg/kg 群に有意差がみられなかったため，10 mg/kg 群の測定は実施していない。

[v] 雄の対照群と 40 mg/kg 群間で有意差が認められたが，40 mg/kg 群のほとんどの個体が対照群の個体成績の範囲内であり，被験物質投与の影響は認められないと判断されたことから，10　及び 20 mg/kg 群の検査は実施していない。

[w] 観察（標本作製）部位；大脳横断面（視交叉），大脳横断面（漏斗），大脳横断面（視床下部乳頭体），小脳横断面（中央部及び後方部），嗅球，視床前極，中脳，延髄横断面。
染色方法；ヘマトキシリン・エオジン法，ルクソールファースト青/クレシル・バイオレット法，ビルショースキー渡銀法（軸索及び神経細胞内構築を染色），フルオロ-ジェイド B 法（FJB；変性した神経細胞を染色）

[x] 検査日　雄；PNDs 108,109　　雌；PNDs 108,109　　（休薬開始時；雌雄：PND 80）

[y] 統計処理；　#<0.05, ##< 0.01　Fisher’s Exact test

[z] 音刺激に対する反応（驚愕反応）により生じた体躯の動き（振動）を，重量 (g) に変換して計測した。成績は平均値（計50回の試行）を示す。検査日　雄；PNDs 111,112　　雌；PNDs 111,112　（休薬開始時；雌雄：PND 80）

[aa] 検査日　雄；PNDs 116,117,118　　雌；PNDs 116,117,118　　（休薬開始時；雌雄：PND 80）

bb 検査日　雄；PNDs 113,114,115,116　　雌；PNDs 113,114,115,116　（休薬開始時；雌雄：PND 80）

cc 休薬期間を含む全期間を集計して投薬期間の項に記載した。

dd 投与期間終了時剖検例の雌の対照群と 40 mg/kg 群間で有意差が認められたため，雌雄の対照群と 20 mg/kg 群を測定した。盲検法での測定のため 2 度測定した対照群の成績を，合わせて統計処理に用いた。20 mg/kg 群に有意差がみられなかったため，10 mg/kg 群の測定は実施していない。

ee 投与期間終了時剖検例の雄の対照群と 40 mg/kg 群間で有意差が認められたが，40 mg/kg 群のほとんどの個体が対照群の個体成績の範囲内であり，被験物質投与の影響は認められないと判断されたことから，10 及び 20 mg/kg 群の検査は実施していない。

報告書の題名　：[redacted]-337039: Six-Month Oral Toxicity Study in Juvenile Dogs
動物種 / 系統　：ビーグル犬　投与期間　：6 ヶ月間　報告書番号　：019902
投与開始日齢　：生後 8～9 週齢　休薬期間　：2 ヶ月間　CTD における記載箇所（資料番号）　：4.2.3.2-04
初回投与年月日　：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　投与方法　：強制経口投与　GLP 適用　：適
被験物質ロット番号　：4E87272　溶媒/投与形態　：5% アラビアゴム水溶液 / 懸濁液
特記事項：なし
無毒性量：< 3 mg/kg/日

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		3		10		30	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（試験群 ＋回復群）	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)
トキシコキネティクス（アリピプラゾール）								
AUC_{24h} (ng·h/mL)								
Day 1	NC[a]	NC	294	473	1880	1650	12200	11700
Day 181	NC	NC	372	358	4140	3370	23100	14200
Cmax (ng/mL)								
Day 1	NC	NC	68.9	123	392	345	1820	1870
Day 181	NC	NC	80.6	73.6	511	610	1760	1210
特記すべき所見：								
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態（総発現回数 / 発現例数）[b]								
振戦（体躯）	0/0	0/0	12/5	19/6	33/6	61/6	84/6	86/6
活動性低下	1/1	0/0	8/6	6/4	37/6	22/6	254/6	179/6
歩行失調	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	49/5	4/2

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		3		10		30	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（試験群 ＋回復群）	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)
排便時の怒責	0/0	0/0	0/0	0/0	4/3	0/0	9/6	1/1
後肢の運動制限	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	5/4	0/0
軟便（nonformed feces）	36/5	13/3	9/5	12/5	10/4	19/3	69/6	6/2
機能観察総合評価　（FOB）[c]	異常なし							
呼吸数　（回数 / 分）								
Week -2	54	51	55	48	65	51	54	59
Week 26[d]	39	58	45	42	41	46	40	44
体温（℃）								
Week -2	38.6	38.7	38.6	38.6	38.3	38.7	38.6	38.5
Week 26	39.0	39.2	38.9	38.9	38.8	39.1	39.0	39.2
眼科学的検査	異常なし							
心電図検査								
心拍数（beat / 分）投与開始前	196	184	204	202	178	204	206	178
Week 26	158	150	152	158	170	152	166	142
PR 間隔（msec）投与開始前	70	68	63	77	70	68	68	68
Week 26	87	92	80	82	78	78	68	83
R 波（mV）投与開始前	0.6	0.6	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.8
Week 26	1.2	1.2	1.7	1.6	1.8	2.2	2.2	2.1
体重（kg）								
Week 1	2.7	2.3	2.8	2.3	2.8	2.6	2.9	2.5
(%　対照群との比)	100.0	100.0	103.7	100.0	103.7	113.0	107.4	108.7
Week 27	10.8	9.9	10.5	8.7	10.8	8.9	10.5	8.6
(%　対照群との比)	100.0	100.0	97.2	87.9	100.0	89.9	97.2	86.9

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		3		10		30	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（試験群 ＋回復群）	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)
体重増加量(kg)　Week 1 to 27	8.1	7.6	7.7	6.3	8.0	6.4	7.6	6.2
(%　対照群との比)	100.0	100.0	95.1	82.9	98.8	84.2	93.8	81.6
摂餌量（週間総量）（g）　Week 26	1644	1696	1354	1115*[e]	1420	1298	1576	1359
(%　対照群との比)	100.0	100.0	82.4	65.7	86.4	76.5	95.9	80.1
血液学的検査								
赤血球数（$\times 10^6$ / μL）　Week 14	5.40	5.70	5.88	6.23	6.32*	5.97	5.72	5.94
Week 26	6.51	6.61	6.80	7.08	6.69	6.92	6.51	6.70
ヘモグロビン (g/dL)　Week 14	12.5	13.1	13.3	14.2	14.2*	13.8	13.2	13.6
Week 26	14.7	15.0	15.1	16.0	14.8	15.7	14.7	15.2
ヘマトクリット (%)　Week 14	36.3	38.2	39.0	41.8	41.9*	40.7	38.8	40.2
Week 26	43.2	43.9	44.4	47.0	43.7	46.2	43.9	45.4
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g/dL)　Week -1	32.4	32.6	32.2	32.7	33.5*	32.2	33.2	32.7
Week 14	34.5	34.4	34.3	34.0	34.0	34.0	34.1	33.7
Week 26	34.0	34.1	34.1	34.0	33.9	34.0	33.5*	33.5*
赤血球容積粒度分布幅　(%)　Week -1	15.8	14.4	14.6	14.9	14.2	15.1	15.3	14.0
Week 14	13.9	14.2	14.0	14.2	13.9	13.8	13.5	14.2
Week 26	13.7	13.7	13.4	13.6	13.5	13.4	12.9*	13.0
リンパ球数（$\times 10^3$ / μL）　Week 26	3.39	4.04	4.38*	3.28	3.74	4.05	3.97	3.91
血液生化学的検査								
無機リン（mg/dL）　Week 26	5.3	5.3	5.9	5.3	6.0*	5.5	5.9*	5.4
カリウム（mmol/L）　Week -1	4.7	5.4	5.4	5.1	5.7*	5.1	5.9*	5.4
Week 14	4.5	4.7	5.1	5.0	5.0	4.8	5.0	4.8
Week 26	4.5	4.6	4.5	4.7	4.6	4.7	5.1*	4.8
尿検査								
尿量（mL）　Week 14	375.7	236.0	74.5*	86.4	119.2	120.5	259.2	142.5

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		3		10		30	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（試験群 ＋回復群）	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)
Week 26	236.7	195.0	200.0	130.8	287.0	161.7	246.2	240.0
剖検所見　評価例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし							
臓器重量　評価例数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓（g）	93.4818	71.9300	91.0103	78.0033	90.0743	82.5578	104.5018	87.7870
心臓（%）[f]	0.87260	0.85789	0.91302	0.84185	0.85129	0.90035	1.01779*	1.02612*
病理組織学的検査　評価例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし							
神経病理学的検査　評価例数	4	4	4	4	4	4	4	4
蝸牛神経核								
神経網；空胞化	0	0	0	0	1	1	1	0
血管周囲性浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
軸索球状物	2	1	0	0	0	0	2	0
三叉神経路（脊髄路）								
軸索球状物	0	0	1	0	0	0	0	0
休薬期間の成績[g]								
評価例数	2	2	2	2	2	2	2	2
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態　（総発現回数 / 発現例数）								
軟便（nonformed feces）	4/1	2/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
呼吸数　（回数 / 分）								
Week 34（休薬 Week 8）	58	42	80	54	36	64	38	40
体温（℃）								
Week 34（休薬 Week 8）	39.1	39.1	39.4	39.0	39.3	39.5	39.2	39.2

投与用量(mg/kg/日)	0 (媒体)		3		10		30	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数（試験群 ＋回復群）	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)	6 (4 + 2)
体重（kg）								
Week 35（休薬 Week 9）	11.6	12.6	11.8	8.0	11.2	9.3	11.4	9.1
(%　対照群との比)	100.0	100.0	101.7	63.5	96.6	73.8	98.3	72.2
体重増加量(kg)　Week 27 to 35	1.0	0.7	0.6	0.8	0.5	0.6	0.5	0.7
(%　対照群との比)	100.0	100.0	60.0	114.3	50.0	85.7	50.0	100.0
摂餌量（週間総量）（g） Week 33(休薬 Week 7)	1896	2145	2089	1284	1560	1452	1920	1515
(%　対照群との比)	100.0	100.0	110.2	59.9	82.3	67.7	101.3	70.6
血液学的検査　(Week 35；休薬 Week 9)								
赤血球数（$\times 10^6$ / μL）	6.26	6.79	6.64	6.93	7.17	6.89	6.69	6.82
ヘモグロビン (g/dL)	14.7	15.5	15.0	15.9	15.7	15.7	14.8	15.0
ヘマトクリット (%)	41.8	43.9	43.2	45.8	45.7	45.3	42.4	43.4
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g/dL)	35.1	35.2	34.8	34.6	34.4	34.8	35.0	34.5
赤血球容積粒度分布幅　(%)	12.6	12.8	13.1	12.8	12.7	13.3	13.0	13.3
リンパ球数（$\times 10^3$ / μL）	3.37	3.13	4.00	3.25	4.25	5.07	4.38	3.77
血液生化学的検査（Week 35；休薬 Week 9）								
無機リン（mg/dL）	4.7	4.7	5.0	4.6	5.4	4.4	4.9	5.2
カリウム（mmol/L）	4.2	3.8	4.1	4.4	4.1	4.3	4.1	4.4
尿検査（Week 35；休薬 Week 9）								
尿量（mL）	309.0	219.5	360.5	205.5	180.0	92.5	95.0	192.5
剖検所見	異常なし							
臓器重量								
心臓（g）	81.5400	98.8095	107.4030	68.0330	89.6145	66.9835	100.4305	81.9920
心臓（%）	0.71569	0.79759	0.91909	0.83661	0.79978	0.73411	0.89678	0.89368
病理組織学的検査	異常なし							

[a] NC; Not calculated

[b] 投与後の観察成績を示した。

[c] FOB; Functional Observation Battery

[d] 投与 2～4 時間後に実施（呼吸数，体温，心電図検査共通）

[e] 統計処理；*＜0.05，**<0.01　一元配置分散分析及び Dunnett’s test

[f] 相対重量 （体重比）

[g] 眼科学的検査，心電図検査及び神経病理学的検査は，投与期間中に被験物質投与の影響がみられなかったため，休薬期間中は実施していない。

2.6.7.8　遺伝毒性試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，*In Vitro* 及び *In Vivo* 遺伝毒性試験成績は評価されているため，新規の試験は実施していない。

2.6.7.9　がん原性試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，がん原性試験成績は評価されているため，新規の試験は実施していない。

2.6.7.10　生殖発生毒性試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，生殖発生毒性試験成績は評価されているため，新規の試験は実施していない。

2.6.7.11　新生児を用いた試験

アリピプラゾールは，新生児を用いた試験は実施していない。幼若動物を用いた試験の成績を 2.6.7.7 に記載した。

2.6.7.12　局所刺激性試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，局所刺激性試験成績は評価されているため，新規の試験は実施していない。

2.6.7.13　その他の毒性試験

統合失調症を適応症とした既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）申請時に，その他の毒性試験（抗原性試験，免疫毒性試験，血清/血漿中ホルモン濃度に関する試験，依存性試験，光毒性試験等）成績は評価されているため，新規の試験は実施していない。