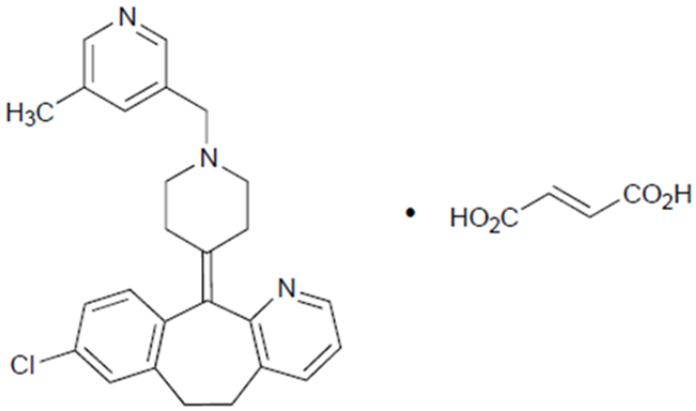
目次

2.6.6 毒性試験の概要文 6
2.6.6.1 まとめ 6
2.6.6.1.1 単回投与毒性試験 7
2.6.6.1.2 反復投与毒性試験 7
2.6.6.1.3 遺伝毒性試験 7
2.6.6.1.4 がん原性試験 8
2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験 8
2.6.6.1.6 その他の毒性試験 8
2.6.6.2 単回投与毒性試験 9
2.6.6.2.1 マウス 9
2.6.6.2.1.1 経口投与（試験番号 TOX/095/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.1、評価資料） 9
2.6.6.2.1.2 腹腔内投与（試験番号 TOX/096/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.2、評価資料） 9
2.6.6.2.2 ラット 10
2.6.6.2.2.1 経口投与（試験番号 TOX/097/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.3、評価資料） 10
2.6.6.2.2.2 腹腔内投与（試験番号 TOX/098/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.4、評価資料） 10
2.6.6.2.3 イヌ 10
2.6.6.3 反復投与毒性試験 11
2.6.6.3.1 ラット 11
2.6.6.3.1.1 4 週間投与（試験番号 UHS/4/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.1、評価資料） 11
2.6.6.3.1.2 13 週間投与（試験番号 UHS/13/[redacted]、CIN/048/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3、評価資料） 12
2.6.6.3.1.3 26 週間投与（試験番号 UHS/34/C、CIN/126/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.4、評価資料） 13
2.6.6.3.2 イヌ 17
2.6.6.3.2.1 最大耐量及び用量設定試験（試験番号 UHS/9/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.5、評価資料） 17
2.6.6.3.2.2 4 週間投与（試験番号 UHS/5/[redacted]、CIN/017/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.6、4.2.3.2.7、評価資料） 18
2.6.6.3.2.3 13 週間投与（試験番号 UHS/12/[redacted]、CIN/049/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、評価資料） 19
2.6.6.3.2.4 26 週間投与（試験番号 UHS/35/C、CIN/127/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.10、評価資料） 21

2.6.6.3.2.5 39 週間投与（**試験番号 UHS0045、資料番号 4.2.3.2.11、評価資料**） 23
2.6.6.4 遺伝毒性試験 25
2.6.6.4.1 *In vitro* 25
2.6.6.4.1.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（**試験番号 M/AMES/39100、資料番号 4.2.3.3.1.1、評価資料**） 25
2.6.6.4.1.2 大腸菌を用いる復帰突然変異試験（**試験番号 CD-[redacted]/5018T、資料番号 4.2.3.3.1.2、評価資料**） 25
2.6.6.4.1.3 ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（**試験番号 M/HL/39101、資料番号 4.2.3.3.1.3、評価資料**） 26
2.6.6.4.1.4 マウスリンフォーマ TK 試験（**試験番号 CCR 564800、資料番号 4.2.3.3.1.4、評価資料**） 26
2.6.6.4.2 *In vivo* 26
2.6.6.4.2.1 マウス小核試験（**試験番号 M/MMN/42039、資料番号 4.2.3.3.2.1、評価資料**） 26
2.6.6.5 がん原性試験 27
2.6.6.5.1 用量設定 27
2.6.6.5.1.1 マウス（**試験番号 UHS/32/C、資料番号 4.2.3.4.1.1、評価資料**） 27
2.6.6.5.1.2 ラット（**試験番号 UHS/33/C、CIN108/[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.4、評価資料**） 28
2.6.6.5.2 血漿中濃度 29
2.6.6.5.2.1 マウス（**試験番号 RCC650428、CIN/128/[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.2、評価資料**） 29
2.6.6.5.2.2 ラット（**試験番号 RCC650441、CIN/129/[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.5、評価資料**） 29
2.6.6.5.3 本試験 30
2.6.6.5.3.1 マウス（**試験番号 RCC650430、資料番号 4.2.3.4.1.3、評価資料**） 30
2.6.6.5.3.2 ラット（**試験番号 RCC650441、CIN/129/[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.5、評価資料**） 31
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 33
2.6.6.6.1 予備試験 33
2.6.6.6.1.1 ラット（**試験番号 UHS/11/[redacted]、UHS/14/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.3.1、評価資料**） 33
2.6.6.6.1.2 ウサギ（**試験番号 UHS/15/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.1、評価資料**） 34
2.6.6.6.2 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（**試験番号 UHS/16/[redacted]、CIN/065/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.1.2、評価資料**） 35
2.6.6.6.3 胚・胎児発生に関する試験 37

2.6.6.6.3.1 ラット（**試験番号 UHS/16/[redacted]、CIN/065/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.1.2、評価資料**） 37
2.6.6.6.3.2 ウサギ（**試験番号 UHS/17/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.2、評価資料、試験番号 UHS0040、CIN/222/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.3、評価資料**） 38
2.6.6.6.4 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（**試験番号 UHS/38/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.3.2、評価資料**） 39
2.6.6.6.5 新生児を用いた試験（**試験番号 UHS0042、資料番号 4.2.3.5.4.1、評価資料**） 40
2.6.6.6.6 新生児を用いた確認試験（**試験番号 UHS0048、資料番号 4.2.3.5.4.2、評価資料**） 40
2.6.6.7 局所刺激性試験 42
2.6.6.8 その他の毒性試験 42
2.6.6.8.1 光毒性試験 42
2.6.6.8.2 抗原性試験 42
2.6.6.8.3 免疫原性試験 42
2.6.6.8.4 依存性試験 42
2.6.6.8.5 ヒト代謝物の毒性試験 43
2.6.6.8.6 不純物の試験 44
2.6.6.9 考察及び結論 45
2.6.6.10 図表 53
2.6.6.11 参考文献 54

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替えなど
ルパタジン	化学名： 8-Chloro-6,11-dihydro-11-{1-[(5-methylpyridin-3-yl)methyl]piperidin-4-ylidene}-5*H*-benzo[5,6] cyclohepta[1,2-*b*]pyridine monofumarate 化学式（分子量）： $C_{26}H_{26}ClN_3 \cdot C_4H_4O_4$（532.03） 構造式： 

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積（全身曝露量）
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	AUC from the time of dosing up to 24 hours	時間 0 から 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}tlast}$	AUC from time zero to the last time-point with measurable concentrations of the test item	時間 0 から最終測定可能時点までの AUC
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量下限
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	Maximum plasma concenrration	最高血漿中濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NA	Not applicable	該当なし
ND	Not determined	算出せず
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin	急性腎障害バイオマーカー
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
PAF	Platelet activating factor	血小板活性化因子
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship	定量的構造活性相関
[redacted]	UR-12784, [redacted]	[redacted]（ルパタジンフマル酸塩の不純物）
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UR-12790	Desloratadine	デスロラタジン（BCP）
UR-12788	3-Hydroxy Desloratadine	3-ヒドロキシデスロラタジン
UR-12335	3-Hydroxy Desloratadine -O- glucuroide	3-ヒドロキシデスロラタジン-o-グルクロニド

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ルパタジンの安全性を評価するため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び新生児（幼若）を用いた毒性試験を実施した。なお、試験には、ルパタジンフマル酸塩を使用した。また、ルパタジンのヒト代謝物 UR-12788 及び UR-12335 並びに#UR-12784についても一部の試験を実施した。

ルパタジン及び一部のヒト代謝物についての毒性評価の概要を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種／試験系	被験物質
単回投与毒性試験	経口及び腹腔内	マウス、ラット	ルパタジン
反復投与毒性試験			
13 週間	経口	ラット、イヌ	ルパタジン
26 週間	経口	ラット、イヌ	ルパタジン
39 週間	経口	イヌ	ルパタジン
遺伝毒性試験	*In vitro*	ネズミチフス菌、大腸菌、ヒトリンパ球、マウスリンフォーマ細胞	ルパタジン
	経口	マウス	ルパタジン
がん原性試験			
78 週間	経口（混餌）	マウス	ルパタジン
104 週間	経口（混餌）	ラット	ルパタジン
生殖発生毒性試験			
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット	ルパタジン
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット、ウサギ	ルパタジン
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	経口	ラット	ルパタジン
新生児を用いた試験	経口	ラット（幼若）	#UR-12784を含有するルパタジン、あるいはルパタジン
	経口	ラット（幼若）	ルパタジン
その他の毒性試験			
単回投与毒性試験	経口及び静脈内	マウス、ラット	代謝物 UR-12788[a]
4 週間反復投与毒性試験	経口	ラット	代謝物 UR-12788[a]
遺伝毒性試験	*In vitro*	ネズミチフス菌	代謝物 UR-12788[a] 代謝物 UR-12335[b]

a：UR-12788 はヒトの代謝物で、ラットでは微量であり、イヌでは認められない。
b：UR-12788 の O-グルクロン酸抱合体で、ヒト血漿中の主要代謝物（不活性）である。

すべての毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準、欧州医薬品委員会、ICH 及び経済協力開発機構（OECD）の基準を遵守して実施した。

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

ルパタジンをマウスあるいはラットに経口又は腹腔内に単回投与したところ、一般状態の変化として自発運動低下、呼吸数増加、振戦及び衰弱が見られ、一部の動物が循環・呼吸困難により死亡した。概略の致死量を表 2.6.6.1-2 に示す。

表 2.6.6.1-2 マウス及びラットにおける概略の致死量

動物種	性	概略の致死量（mg/kg） 投与経路	
		経口	腹腔内
マウス	雄	2000	500
	雌	＞500	200
ラット	雄	＞2000	200
	雌	2000	＞50

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

ラット 13 週間反復経口投与試験（0、3、30 及び 120 mg/kg/day）では、30 mg/kg/day 以上の群の雌で白血球数及び尿量の増加、120 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雄で体重増加量の減少が認められたことから、NOAEL は雄で 30 mg/kg/day、雌で 3 mg/kg/day と判断した。

ラット 26 週間反復経口投与試験（0、3、30 及び 120 mg/kg/day）では、120 mg/kg/day 群で雄 1 例及び雌 5 例が死亡し、体重増加量の著しい減少及び雌雄の器官に毒性学的意義のある変化が認められた。3 及び 30 mg/kg/day 群に毒性学的意義のある変化は認められていないことから、NOAEL は 30 mg/kg/day と判断した。

イヌ 13 週間反復経口投与試験（0、1.25、7 及び 40 mg/kg/day）では、7 mg/kg/day 群の雄及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で活動性亢進、攻撃性及び不安行動が観察され、用量に伴い重症度が増加した。また、7 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の減少、腎臓の皮質／髄質の瘢痕化、腎臓及び肝臓重量の増加並びに BUN の増加が、40 mg/kg/day 群で ALP 及び ALT の増加が見られた。これらのことから NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

イヌ 26 週間反復経口投与試験（0、1、5 及び 20 mg/kg/day）では、5 及び 20 mg/kg/day 群の雌雄で排尿回数の増加、活動性亢進及び異常発声、雌で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、掻き及びケージバーを齧る行動が見られたことから、NOAEL は 1 mg/kg/day と判断した。

イヌ 39 週間反復経口投与試験（0、1.25、7 及び 40 mg/kg/day）では、7 及び 40 mg/kg/day 群で体重増加量の減少及び ALP の増加が、40 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の増加が認められたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

ルパタジンは *in vitro*（細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験）及び *in vivo*（マウス小核試験）のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかった。

2.6.6.1.4 がん原性試験

ルパタジンをマウスに 78 週間混餌投与（0、6、25 及び 100/60/40 mg/kg/day）及びラットに 104 週間混餌投与（0、2.5、10 及び 40 mg/kg/day）したがん原性試験において、がん原性は認められなかった。

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、雄に交配前 61 日から交配期間を通し剖検の前日まで、雌に交配前 14 日から交配期間を通し妊娠 17 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、親動物の毒性及び受胎への影響が雄の 120 mg/kg/day 群で、雌の 25 mg/kg/day 以上の群で認められた。また、胎児の発育遅延が 25 mg/kg/day 以上の群で見られた。一般毒性及び受胎能に対する NOAEL は雄では 25 mg/kg/day、雌では 5 mg/kg/day、胎児に対する NOAEL は 5 mg/kg/day と判断した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 6～18 日にルパタジン 0、5、25 及び 100 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、100 mg/kg/day 群で母体毒性が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。母動物に対する NOAEL は 25 mg/kg/day、胚・胎児に対する NOAEL は 100 mg/kg/day と判断した。

ラット及びウサギにおいて、いずれの投与群でも催奇形性作用は認められなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、妊娠ラットに妊娠 6 日から授乳期間を通して分娩後 20 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、25 及び 120 mg/kg/day 群で母体及び出生児への毒性を認めたが、5 mg/kg/day 群では母体又は出生児に影響は認められなかった。

ルパタジンと#UR-12784の新生児を用いた試験（ルパタジンは遊離塩基として表記）では、幼若ラットに 0、4.5 + 0.225（ルパタジン +#UR-12784）、30 + 1.5（ルパタジン +#UR-12784）及び 30（ルパタジン単独）mg/kg/day の用量で生後 22～50 日齢まで経口投与したところ、ルパタジン投与群と#UR-12784を 5%含有するルパタジン投与群の間で、毒性プロファイルに大きな違いは認められなかった。一方、ルパタジン投与群の雌に生殖器系への影響が認められた。確認試験の結果、生殖器系で認められた変化は血漿中プロゲステロン濃度増加の関与が考えられ、休薬により回復性が示された。#UR-12784の NOAEL は 1.5 mg/kg/day、ルパタジンの NOAEL は 5.76（遊離塩基として 4.5）mg/kg/day と判断した。

2.6.6.1.6 その他の毒性試験

ヒト代謝物である UR-12788 及び UR-12335 について安全性を評価した。

UR-12788 をマウス及びラットに単回経口投与及び静脈内投与したときの毒性は低かった（概略の致死量は経口投与で 2000 mg/kg、静脈内投与で 50 mg/kg）。UR-12788（0、3、30 及び 120 mg/kg/day）を 28 日間反復投与した毒性試験において、特記すべき毒性所見は認められず、NOAEL は 120 mg/kg/day と判断した。また、UR-12788 及び UR-12335 は細菌を用いる復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

ルパタジンの単回投与毒性について、Swiss マウス及び Sprague-Dawley ラットを用いて経口及び腹腔内投与により評価した。さらに、代謝物 UR-12788 の単回投与毒性についても、Swiss マウス及び Sprague-Dawley ラットを用いて経口及び静脈内投与により評価した。これらの試験の概要を以下の表 2.6.6.2-1 に示す。なお、代謝物の毒性試験の結果は 2.6.6.8.5 に記載した。

表 2.6.6.2-1 ルパタジンの単回投与毒性試験の概要

動物種／系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	試験番号
マウス/Swiss	強制経口 腹腔内	単回	500, 2000 50, 200, 500	TOX/095/[redacted] TOX/096/[redacted]
ラット/Sprague-Dawley	強制経口 腹腔内	単回	2000 25, 50, 200	TOX/097/[redacted] TOX/098/[redacted]

これらの試験は、急性経口毒性に関する OECD ガイドラインに規定された急性毒性試験法（1996 年 3 月 22 日に採択された急性毒性試験法第 4 項、423 番）に従って実施した。現行の医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス［ICH M3（R2）］（以下、「ICH M3（R2）ガイダンス」という。）によると、適切な用量漸増試験又は短期間反復投与の用量設定試験で MTD を決定できる場合には、2 種の哺乳類を用いた単回投与毒性試験は推奨されない。しかし、本項に示した単回投与毒性試験は、2009 年に ICH M3（R2）ガイダンスが採択される前に実施したものである。

2.6.6.2.1 マウス

2.6.6.2.1.1 経口投与（試験番号 TOX/095/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.1、評価資料）

6～7 週齢の Swiss マウス（雄 6 匹、雌 3 匹 : 3 匹／群）に 500 及び 2000 mg/kg（1% v/v Tween 80 水溶液に懸濁）の用量で強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。その結果、観察期間中に自発運動低下、呼吸数増加及び衰弱が雄全例で投与後 1 及び 4 時間に見られ、雌 2 例でも投与後 4 時間に認められた。また、500 mg/kg 群の雌 1 例では振戦も見られた。2000 mg/kg 群では雄 3 例が投与後 1～4 時間に死亡した。死亡例の剖検で肺及び心臓にうっ血が見られたことから、死因は循環・呼吸困難によると考えられた。したがって、ルパタジンをマウスに単回経口投与したときの概略の致死量は雄で 2000 mg/kg、雌で 500 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.1.2 腹腔内投与（試験番号 TOX/096/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.2、評価資料）

6～7 週齢の Swiss マウス（雄 6 匹、雌 6 匹 : 3 匹／群）に 50、200 及び 500 mg/kg（1% v/v Tween 80 水溶液に懸濁）の用量で腹腔内投与し、投与後 14 日間観察した。その結果、観察期間中に 50 mg/kg 群の雌では一般状態に変化は認められなかった。200 mg/kg 群の雄 2 例で投与後 1 及び 4 時間に自発運動低下、呼吸数増加及び振戦が見られた。また 200 mg/kg 群の雌全例で投与後 1 時間に、雌 1 例で投与後 4 及び 24 時間に自発運動低下、呼吸数増加、振戦及び衰弱が見られ、雌 2 例で投与後 1～4 時間に、他 1 例は投与後 24～48 時間に死亡した。500 mg/kg 群では雄全例が投

与後 1 時間以内に死亡した。死亡例の剖検で肺及び心臓にうっ血が見られたことから、死因は循環・呼吸困難によると考えられた。また、投与後 24～48 時間に死亡した例では胃にうっ血及び腸色調低下も認められた。したがって、ルパタジンをマウスに単回腹腔内投与したときの概略の致死量は、雄で 500 mg/kg、雌で 200 mg/kg であった。

2.6.6.2.2 ラット

2.6.6.2.2.1 経口投与（試験番号 TOX/097/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.3、評価資料）

6～7 週齢の Sprague-Dawley ラット（雄 3 匹、雌 3 匹）に 2000 mg/kg（1% v/v Tween 80 水溶液に懸濁）の用量で強制経口投与し、投与後 14 日間観察した。その結果、雄全例で投与後 4 時間、雌全例で投与後 1 及び 4 時間に自発運動低下、呼吸数増加及び振戦が見られ、雌 1 例が投与後 1 時間以内に死亡した。死亡例の剖検で肺及び心臓にうっ血が見られたことから、死因は循環・呼吸困難によると考えられた。したがって、ルパタジンをラットに単回経口投与したときの概略の致死量は、雄で 2000 mg/kg 超、雌で 2000 mg/kg であった。

2.6.6.2.2.2 腹腔内投与（試験番号 TOX/098/[redacted]、資料番号 4.2.3.1.4、評価資料）

6～7 週齢の Sprague-Dawley ラット（雄 9 匹、雌 6 匹 : 3 匹／群）に 25、50 及び 200 mg/kg（1% v/v Tween 80 水溶液に懸濁）の用量で腹腔内投与し、投与後 14 日間観察した。その結果、50 mg/kg 以下の群では一般状態に変化は認められなかった。200 mg/kg 群の雄 2 例で自発運動低下、呼吸数増加及び振戦が見られ、投与後 1 時間以内に死亡した。死亡例の剖検で肺及び心臓にうっ血が見られたことから、死因は循環・呼吸困難によると考えられた。生存例の剖検では 25 mg/kg 群の雄 2 例で脾臓の表面白色化が見られ、50 mg/kg 群の雄 2 例、雌 1 例で脾臓及び肝臓の表面白色化並びに明らかな小葉分化のない肝臓の異常な小型化が認められた。また、50 mg/kg 群の他の雌 2 例でも肝臓の異常な小型化が認められたが、明らかな小葉分化は認められなかった。したがって、ルパタジンをラットに単回腹腔内投与したときの概略の致死量は、雄で 200 mg/kg、雌で 50 mg/kg 超であった。

2.6.6.2.3 イヌ

イヌを用いた単回投与毒性試験は実施していないが、単回投与毒性の評価は MTD 試験（2.6.6.3.2.1）の成績より可能であった。すなわち、11～12 箇月齢のビーグル犬（雄 1 匹、雌 1 匹）に 10 mg/kg/day の用量を 1 カプセルずつ 3 日間反復経口投与し、順次 20、30、40 及び 50 mg/kg/day の用量を同様に経口投与し、最終投与翌日まで観察した。その結果、一般状態の変化として雄で鼻の乾燥及び口腔粘膜の赤色化、雌で鼻及び口の乾燥並びに口腔粘膜の赤色化が用量に関係なく散見された。体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、剖検所見及び器官重量に被験物質投与による影響はなかった。血液生化学的検査では雄で血漿 ALP の中等度の増加及び雌で血漿コレステロールの中等度の増加が認められた。したがって、ルパタジンをイヌに単回経口投与したときの概略の致死量は、雌雄で 50 mg/kg 超であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験の動物種はラット及びイヌを用いた。これらの動物種で見られた *in vitro* 代謝は、ヒト肝細胞で示されたものと類似していた（2.6.4.5.3 参照）。ラット、イヌ及びヒトで得られた *in vivo* 代謝データにより、毒性試験用に選択したこれらの動物種は適切であることが確認されたが、例外としてヒト代謝物の UR-12788 及び UR-12788 のグルクロン酸抱合体である UR-12335 は、ラット尿中では微量に見られたのみであり、イヌでは認められなかった。これらのヒト代謝物については、ラットを用いた毒性試験で評価した（2.6.6.8.5 参照）。ヒトでは経口投与が予定されているため、重要な試験において、ラットでは強制経口投与、イヌではカプセル投与を選択した。また、いくつかの用量設定試験及び 28 日間の試験を実施し、これらの試験成績から、長期（13、26 及び 39 週間）の試験における用量を設定した。

反復投与毒性試験の概要を以下の表 2.6.6.3-1 に示す。

表 2.6.6.3-1 ルパタジンの反復投与毒性試験の概要

動物種／系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg/day）	試験番号
重要な試験以外の試験				
ラット/Crl : CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	4 週間	0, 7.5, 30, 120	UHS/4[redacted]
イヌ／ビーグル	経口カプセル	3～14 日間	0, 2.5, 10, 20, 30, 40, 50	UHS/9[redacted]
イヌ／ビーグル	経口カプセル	4 週間	0, 1.25, 7, 40	UHS/5[redacted], CIN/017[redacted]
重要な試験				
ラット/Crl : CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	13 週間	0, 3, 30, 120	UHS/13[redacted], CIN/048[redacted]
ラット/Crl : CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	26 週間	0, 3, 30, 120	UHS/34/C, CIN/126[redacted]
イヌ／ビーグル	経口カプセル	13 週間	0, 1.25, 7, 40	UHS/12[redacted], CIN/049[redacted]
イヌ／ビーグル	経口カプセル	26 週間	0, 1, 5, 20	UHS/35/C, CIN/127[redacted]
イヌ／ビーグル	経口カプセル	39 週間	0, 1.25, 7, 40	UHS0045

2.6.6.3.1 ラット

2.6.6.3.1.1 4 週間投与（試験番号 UHS/4[redacted]、資料番号 4.2.3.2.1、評価資料）

1 群雌雄各 10 匹の Crl : CD（SD）BR/VAF plus ラット（約 6 週齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、4 週間反復強制経口投与（10 mL/kg）した。投与量の設定は、ラットの薬効試験において明らかな薬理作用（2.6.2.2.4）が見られた 7.5 mg/kg/day を低用量とし、公比 4 で中用量（30 mg/kg/day）及び高用量（120 mg/kg/day）とした。また、媒体（0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液）のみを投与する対照群を設けた。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与期間中に死亡例はなく、投与に関連する一般状態の変化も認められなかった。体重増加量の減少が全投与群の雄及び 7.5 mg/kg/day 群の雌で見られたが、30 mg/kg/day 以上の群の雌では明らかな影響がなかったことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。摂餌量は 120 mg/kg/day 群の雄で軽度に減少した。眼科学的検査では、投与に関連する変化は認められなかった。血液学的検査では、30 mg/kg/day 以上の群の雌雄で用量に関連した中等度の白血球数増加が認められた。血液生化学的検査では、グルコースが全投与群の雄及び 30 mg/kg/day 以上の群の雌で増加した。カリウムが 120 mg/kg/day 群の雌雄で増加した。120 mg/kg/day 群の雄におけるグルコース及びカリウムの群平均値は当該施設の正常範囲を超えていた。BUN が 30 mg/kg/day 群の雌 3/10 例及び 120 mg/kg/day 群の雌 1/10 例で有意に増加した。尿検査では、尿量が 120 mg/kg/day 群の雄で増加したが、2/10 例が高値を示したことに起因していた。尿比重の低下を伴う尿量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌で観察され、6/10 例では亜硝酸塩が陽性を示した。この陽性反応は細菌尿路感染症を示しているが、当該所見が認められていないことから、偶発的所見であると考えられ毒性学的意義はないと考えられた。器官重量では、肝臓の相対重量が 120 mg/kg/day 群の雄で増加、脾臓の絶対・相対重量が 120 mg/kg/day 群の雌で減少した。胸腺の相対重量が全投与群の雄で対照群に比して増加したが、本系統の同週齢での正常値と考えられた。心臓、脾臓、副腎、腎臓及び甲状腺の絶対重量が 120 mg/kg/day 群の雄で減少したが、いずれも相対重量に減少が認められないことから体重の低値に関連した変化と思われた。以上の結果から、NOAEL は 7.5 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.1.2 13 週間投与（試験番号 UHS/13/[redacted]、CIN/048/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.2、4.2.3.2.3、評価資料）

1 群雌雄各 15 匹の Crl : CD（SD）BR/VAF plus ラット（約 6 週齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、13 週間反復強制経口投与（10 mL/kg）した。別に 1 群雌雄各 15 匹の TK 試験群を設けた。投与量の設定は、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.1）において高用量群で中等度の毒性徴候が見られたことから、高用量及び中用量は同試験で用いた 120 及び 30 mg/kg/day とし、低用量は被験物質投与に関連した作用が認められないと考えた 3 mg/kg/day とした。また、媒体（0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液）のみを投与する対照群を設けた。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血漿中濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与期間中に死亡例はなく、投与に関連する一般状態の変化も認められなかった。体重及び体重増加量の減少が 120 mg/kg/day 群の雄で見られた。摂餌量、摂水量及び眼科学的検査には、被験物質投与に関連する変化は認められなかった。血液学的検査では、白血球数の増加が 30 mg/kg/day 以上の群の雌で投与 4 及び 13 週に見られた。血液生化学的検査では、被験物質投与に関連する変化は認められなかった。尿検査では、尿量の増加及び尿比重の減少が 30 mg/kg/day 以上の群の雄及び全投与群の雌で投与 4 週に見られ、尿量の増加及び尿比重の減少が 30 mg/kg/day 以上の群の雌で投与 13 週に認められた。器官重量測定では肝臓の絶対・相対重量が 120 mg/kg/day 群の雌雄で増加した。病理学的検査では、被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を初回投与時及び最終（投与 13 週）投与時に測定した。対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.3-2 に示す。

ルパタジン投与群の全例でルパタジン及び UR-12790 への曝露が認められた。両化合物への曝露量は用量の増加に比例して増加したが、例外として 120 mg/kg/day の用量での投与 13 週のルパタジン曝露量にルパタジン代謝のごく軽度の誘導が見られた。

表 2.6.6.3-2　ラットにルパタジンを 13 週間反復経口投与したときのルパタジン及び UR-12790 の TK パラメーター

測定物質	性	測定日	投与量（mg/kg/day）							
			$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）				C_{max}（ng/mL）			
			0	3	30	120	0	3	30	120
ルパタジン	雄	投与 1 日	ND	156.2	2021.4	10538.2	ND	58.6	509.5	1350.3
		投与 13 週	ND	269.5	1916.4	6918.3	ND	111.9	456.5	817.6
	雌	投与 1 日	ND	227.8	2709.2	10077.8	ND	63.8	626.4	1856.3
		投与 13 週	ND	196.1	2344.8	6394.7	ND	102.6	885.6	1207.0
UR-12790	雄	投与 1 日	ND	16.6	1868.9	8820.1	ND	6.8	133.0	548.3
		投与 13 週	ND	405.5	11777.5	＞41991.9	ND	48.3	811.2	＞2237
	雌	投与 1 日	ND	207.2	2285.9	6327.6	ND	14.3	182.4	365.2
		投与 13 週	ND	366.1	7743.5	＞43836.3	ND	59.0	549.2	＞1712

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、ND：算出せず

以上、ルパタジンをラットに 1 日 1 回、13 週間反復経口投与したところ、120 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雄で体重の減少、雌で白血球数及び尿量の増加が見られ、30 mg/kg/day 群の雌で白血球数及び尿量の増加が認められた。これらのことから、NOAEL は雄で 30 mg/kg/day、雌で 3 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.1.3　26 週間投与（試験番号 UHS/34/C、CIN/126/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.4、評価資料）

1 群雌雄各 20 匹の Crl：CD（SD）BR/VAF plus ラット（約 5～6 週齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、26 週間反復強制経口投与（10 mL/kg）した。投与量はラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.2）と同じ 0（対照）、3、30 又は 120 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）とした。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血漿中ルパタジン濃度（剖検時）、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

本試験中に 11 例（対照群の雄 1 例、3 mg/kg/day 群の雄 2 例、30 mg/kg/day 群の雄 1 例、120 mg/kg/day 群の雄 2 例、雌 5 例）が死亡又は瀕死屠殺した。これらのうち努力性呼吸の症状を呈していた 120 mg/kg/day 群の雄 1 例、雌 5 例が、被験物質投与に関連していたと考えられた。30 mg/kg/day 群の雄 1 例でも瀕死屠殺例が認められ、同個体では努力性呼吸も見られたが、瀕死

の要因は歯周炎を伴う口腔内出血によるものと考えられ、被験物質投与との関連はなかった。残りの死亡例は偶発的な変化であり、被験物質投与との関連はなかった。

一般状態観察では、120 mg/kg/day 群の雌雄で投与後流涎が見られた。120 mg/kg/day 群では脱毛の頻度が増加した。体重及び体重増加量の減少が 120 mg/kg/day 群の雌雄で見られた。30 mg/kg/day 群の雌では概して対照群に比べ高値を示したが、この雌の高値は、偶発的な変化と考えられ被験物質投与との関連はなかった。摂餌量、摂水量及び眼科学的検査には被験物質投与に関連する変化はなかった。

血液学的検査では、白血球数の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で投与 13 週に、雌で投与 26 週に認められた。好中球数の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で投与 13 及び 26 週に見られた。好中球比率の増加が 120 mg/kg/day 群の雌で投与 13 週に、雌雄で投与 26 週に見られた。また同様の変化が 30 mg/kg/day 群の雄でも投与 13 週に見られたが、投与 26 週では明らかな変化は見られなかった。好酸球数の減少が 120 mg/kg/day 群の雄で投与 13 及び 26 週に、30 mg/kg/day 群の雄で投与 26 週に見られた。リンパ球数の減少が 120 mg/kg/day 群の雌で投与 26 週に見られた。ヘモグロビン量の減少が 120 mg/kg/day 群の雄で投与 13 及び 26 週に、30 mg/kg/day 群の雄で投与 26 週に見られた。

血液生化学的検査では、BUN の増加が 120 mg/kg/day 群の雌で投与 26 週に見られた。総蛋白の軽度増加が 120 mg/kg/day 群の雄で投与 13 及び 26 週に見られた。また同様の変化が 30 mg/kg/day 群の雄でも投与 13 週に見られたが、投与 26 週では明らかな変化はなかった。クレアチニンの軽度増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で投与 26 週に見られた。ALT 及び AST の明らかな減少が各投与群の雌で見られたが、高値を示す対照群の数例によるものであり、被験物質投与に関連する変化ではなかった。

尿検査では、尿比重の低下を伴う尿量の増加が 30 及び 120 mg/kg/day 群の雌で投与 13 週に見られた。この変化は投与 26 週にも明らかであり、120 mg/kg/day 群の雄でも認められた。尿 pH の低下が全被験物質投与群の雄及び 120 mg/kg/day 群の雌で投与 26 週に見られた。大卵円形非晶形小球が 120 mg/kg/day 群の雌雄で投与 13 及び 26 週に観察された。亜硝酸塩の陽性が 120 mg/kg/day 群の雄 4/10 例、雌 7/10 例で投与 13 週に認められたが、投与 26 週にはそれほど明らかではなく対照群の数例にも見られた。したがって、この変化は、偶発的なものと考えられた。

器官重量では、肺の絶対・相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で見られた。肺の絶対重量の増加が 30 mg/kg/day 群の雌で認められたが、相対重量には明らかな変化は見られなかった。肝臓の絶対・相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雄で見られた。肝臓の相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌及び 30 mg/kg/day 群の雄でも認められた。腎臓の絶対・相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で見られた。腎臓の相対重量の増加が 3 及び 30 mg/kg/day 群の雄でも認められた。卵巣の絶対・相対重量の増加が 30 及び 120 mg/kg/day 群の雌で見られた。副腎の絶対・相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌で見られた。副腎の相対重量の軽度増加が 120 mg/kg/day 群の雄で見られた。下垂体の相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雄で見られた。心臓の絶対重量の減少が 30 及び 120 mg/kg/day 群の雄で、相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で見られた。脾臓の絶対重量の減少が 120 mg/kg/day 群の雌雄で、胸腺の絶対重量の減少が 120 mg/kg/day 群の雄で認められたが、相対重量への影響は明らかではなかったことから被験物質の毒性作用ではないと考えられた。脳の相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で、精巣の相対重量の増加

が 120 mg/kg/day 群の雄で見られた。これらの変化は、体重が減少した動物において認められた。剖検では、被験物質投与に関連すると考えられる変化が雌雄の肺、気管、肝臓及び腎臓に、雄の精巣、精巣上体、甲状腺及び上皮小体並びに雌の副腎及び卵巣に認められた。

剖検では、肺の硬さの異常（堅い／硬化、スポンジ様又は小窩状）が 120 mg/kg/day 群の雄で 9/20 例、雌で 18/20 例に、変色（暗色区域を伴う淡色）が 120 mg/kg/day 群の雄 12/20 例、雌 15/20 例に見られた。気管内に白色泡状物質が 120 mg/kg/day 群の雄 4/20 例、雌 8/20 例及び 30 mg/kg/day 群の雄 1/20 例に見られた。肝臓の小葉像明瞭が 120 mg/kg/day 群の雄 8/19 例、雌 1/19 例、30 mg/kg/day 群の雌 1/20 例及び 3 mg/kg/day 群の雄 1/20 例に見られた。腎臓の異常変色が 120 mg/kg/day 群の雄 11/19 例、雌 16/19 例に見られた。精巣及び精巣上体の小型化又は弛緩性が 120 mg/kg/day 群の雄でそれぞれ 7/20 例、4/20 例に見られた。甲状腺の暗色化及び上皮小体の白色化が、120 mg/kg/day 群の雄 3/20 例、雌 2/20 例に見られた。副腎の腫大が 120 mg/kg/day 群の雌 12/20 例及び 3 mg/kg/day 群の雌 1/20 例に見られた。卵巣の両側性腫大が 120 mg/kg/day 群の雌 9/19 例に見られた。

病理組織学的検査では、被験物質投与に関連する所見は雌雄の副腎、肺、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節、雄の精巣、精巣上体、甲状腺及び膵臓並びに雌の卵巣、子宮、上皮小体、骨格筋及び顎下リンパ節において、以下の変化が主として高用量の被験物質投与群で認められた。

副腎：不明瞭な網状帯を伴う皮質の肥大が 120 mg/kg/day 群の雌雄の多数例に認められた。この原因の特定までは困難であるが、反復投与毒性試験での高用量の投与におけるストレスが一つの要因として考えられる。

肺：肺胞内における好酸性物質の出現が 120 mg/kg/day 群の雌雄の多数例で見られた。120 mg/kg/day 群の雌雄で見られた泡沫状肺胞マクロファージ（重度なものも散発）は好酸性物質の出現と相関する傾向が見られ、この所見は血管周囲性炎症細胞浸潤の発現頻度増加を伴うことから好酸性物質に対する反応性変化と考えられる。なお、限局性の泡沫状肺胞マクロファージは、対照群を含むラットでも見られていることから当該週齢のラットにおける自然発生病変と考えられる。これらの病理組織学的所見は、120 mg/kg/day 群の雌雄で見られた解剖時の剖検所見の増加や肺重量の増加とも関連するものである。

肝臓：小葉中心性肝細胞肥大の頻度及び重症度の増加が全被験物質投与群の雄及び 30 又は 120 mg/kg/day 群の雌で見られ、用量に相関していた。120 mg/kg/day 群で見られた肝細胞肥大は、これに関連した肝機能を示す数値に変化が認められていないことから、肝代謝亢進によりルパタジンのような生体異物を排泄しようとする適応性反応を反映したものと思われ、これらの反応は本剤の毒性によるものではないと考えられた。肝細胞の空胞化も全被験物質投与群の雄で頻度及び重症度が、120 mg/kg/day 群の雌で頻度の増加が見られ、3 又は 30 mg/kg/day 群の雄及び 120 mg/kg/day 群の雌では小葉中心に、120 mg/kg/day 群の雄では中間帯に観察された。

腎臓：皮質尿細管内の泡沫状空胞化が 120 mg/kg/day 群の雄で観察された。この変化は 120 mg/kg/day 群の雌の多数例でも髄質尿細管外の泡沫状空胞化を伴って認められた。

心臓 : 120 mg/kg/day 群の一部の雌雄で空胞化又は線維化を伴う心筋の変性が心底部に認められ、肺の変化を伴っていた。

リンパ組織：脾臓の辺縁帯にマクロファージが、又は腸間膜リンパ節の洞組織球が、120 mg/kg/day 群の一部の雌雄及び 30 mg/kg/day 群の少数の雄で見られた。また、顎下リンパ節の胚中心にマクロファージが 120 mg/kg/day 群の一部の雌で観察された。この変化はリンパ球の減少を伴っていなかったことから、毒性による変化ではないと考えられた。

胸腺：萎縮の頻度及び重症度の増加が 120 mg/kg/day 群の雌雄で認められたが、反復投与毒性試験での高用量投与下におけるストレスが一つの要因と考えられた。

甲状腺：濾胞上皮細胞肥大が 30 mg/kg/day 群の雄 1 例、120 mg/kg/day 群の雄 11 例で観察された。肝代謝酵素誘導作用を有する生体異物を投与したげっ歯類でよく見られる変化であり、本試験において肝臓で見られた所見に一致するものであり、ヒトへの関連性はないと考えられる。

以下の臓器に関しては、一部の動物のみに見られた、全身状態にも影響が見られる高用量投与下での知見であり、毒性学的な意義は小さいと考えられた。

膵臓：ラ島の空胞化が 120 mg/kg/day 群の一部の雄で観察された。

上皮小体：細胞肥大が 120 mg/kg/day 群の一部の雌で観察された。

骨格筋：萎縮が 120 mg/kg/day 群の一部の雌で観察された。

精巣及び精巣上体：精巣では精細管萎縮及び精細管に多核細胞が、精巣上体では精細管での精子消失又は精子数減少が 120 mg/kg/day 群の一部の雄で見られた。

卵巣：黄体嚢胞／黄体細胞肥大が 120 mg/kg/day 群の雌で観察された。

子宮：上皮の肥大／空胞化及び子宮内膜にマクロファージが 120 mg/kg/day 群の一部の雌で観察された。

本試験に伴って実施した投与液の分析（1、13、14、15、26 及び 27 週目）により、30 及び 120 mg/kg/day の投与液は、おおむね±10%の許容限度内であった。しかし、3 mg/kg/day の投与液分析では結果のばらつきが見られ、回収率は全体に少し低かったことから、3 mg/kg/day 群の動物における投与量は、本試験の名目用量を下回ったと推測された。しかし、NOAEL は 3 mg/kg/day と判断されなかったことから、本試験における NOAEL の判断においては影響を与えていないと判断した。

全身曝露量として血漿中ルパタジン及び代謝物 UR-12790 濃度を最終投与後 24 時間（剖検時）に採取した血漿を用いて測定した。本試験の各測定物質の血漿中濃度及びラット 13 週間投与試験（2.6.6.3.1.2）の投与 1 日目及び最終投与後 24 時間（剖検時）の血漿中濃度を表 2.6.6.3-3 に示す。

表 2.6.6.3-3　ラットの 13 及び 26 週間反復投与毒性試験における投与後 24 時間のルパタジン及び UR-12790 濃度

動物種	性	測定日	投与後時間	ルパタジンの濃度（ng/mL）			試験番号
				3 mg/kg/day	30 mg/kg/day	120 mg/kg/day	
ラット	雄	投与 1 日	24	BLQ1	BLQ1	4.1	CIN/048/[redacted]
		投与 13 週		5.7	BLQ1	19.3	
	雌	投与 1 日	24	BLQ1	BLQ1	11.7	
		投与 13 週		BLQ1	4.5	32.5	
ラット	雄	投与 26 週	24	BLQ2	2.9	15.4	UHS/34/C, CIN/126/[redacted]
	雌	投与 26 週	24	BLQ2	1.5	15.6	

BLQ1（5 ng/mL 未満）、BLQ2（2.5 ng/mL 未満）

動物種	性	測定日	投与後時間	UR-12790 の濃度（ng/mL）			試験番号
				3 mg/kg/day	30 mg/kg/day	120 mg/kg/day	
ラット	雄	投与 1 日	24	BLQ1	BLQ1	162.2	CIN/048/[redacted]
		投与 13 週		BLQ1	51.4	1387.9	
	雌	投与 1 日	24	BLQ1	BLQ1	197.3	
		投与 13 週		BLQ1	141.3	1654.7	
ラット	雄	投与 26 週	24	BLQ2	82.4	3034.8	UHS/34/C, CIN/126/[redacted]
	雌	投与 26 週	24	BLQ2	139.6	9254.0	

BLQ1（5 ng/mL 未満）、BLQ2（2.5 ng/mL 未満）
数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）

対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。血漿中ルパタジン及び UR-12790 濃度は、13 週間投与試験で得られた結果と比較して、120 mg/kg/day 群における UR-12790 濃度が高く、投与期間の延長に伴って増加したものと考えられた。この変化は、13 週間投与試験において本用量で見られたルパタジン代謝の誘導を反映していると思われた。しかし、両試験のデータには用量依存的に一貫していたことから、26 週間投与試験のラットは 13 週間投与試験のラットと同程度のルパタジン及び代謝物に曝露されたと推測された。この比較により、26 週間投与試験の NOAEL（30 mg/kg/day）におけるルパタジン及び UR-12790 への曝露量は、13 週間投与試験で得られた値と同程度であったことが推測されたことから、13 週間投与試験の 30 mg/kg/day の用量で得られたヒトへの安全域（ルパタジンの AUC に関して 54～66 倍、表 2.6.6.9-1）は、26 週間投与試験にも適用可能と考えた。

以上、ルパタジンをラットに 1 日 1 回、26 週間反復経口投与したところ、120 mg/kg/day 群で雄 1 例及び雌 5 例が死亡し、体重増加量の著しい減少及び雌雄の器官に毒性学的意義のある変化が認められた。3 及び 30 mg/kg/day 群に毒性学的意義のある変化は認められていないことから、NOAEL は 30 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.2　イヌ

2.6.6.3.2.1　最大耐量及び用量設定試験（試験番号 UHS/9/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.5、評価資料）

本試験の目的は、イヌにおけるルパタジンの毒性を予備的に評価することであり、用量漸増投与で MTD を求めた。さらに、固定用量を 14 日間反復投与することで次に予定している 4 週間反復投与試験の用量を設定した。

用量漸増相においては、雌雄ビーグル犬（約 11～12 箇月齢）各 1 匹に、ルパタジンの 10 mg/kg の用量を 1 カプセルずつ 3 日間反復経口投与し、順次 20、30、40 及び 50 mg/kg の用量を同様に投与し、投与 16 日に剖検した。さらに、雌雄各 2 匹は、空カプセルのみを投与する対照とし、試験終了後には反復投与相に用いた。

反復投与相においては、雌雄ビーグル犬各 1 匹に、ルパタジンの 2.5 及び 40 mg/kg/day の用量を 1 カプセルずつ 14 日間反復経口投与し、投与 15 日に剖検した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び剖検とした。なお、器官・組織は病理組織学的検査用に保管した。

投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態観察では、用量漸増相において鼻の乾燥及び口腔粘膜の赤色化が雌雄で、口の乾燥が雌で見られた。また、反復投与相において鼻及び口粘膜の乾燥が 2.5 及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で見られた。これらの変化は被験物質投与によるものであった。体重では、用量漸増相及び反復投与相の 2.5 mg/kg/day 群においては被験物質投与に関連する変化は見られなかったが、反復投与相の 40 mg/kg/day 群で中等度減少（雄：0.2 kg、雌：0.5 kg）が認められた。血液生化学的検査では、用量漸増相において ALP の中等度増加が雄で、コレステロールの中等度増加が雌で見られた。反復投与相において AST の軽度増加が 2.5 mg/kg/day 群の雄で、中等度増加が 40 mg/kg/day 群の雄で、ALP の軽度増加が 2.5 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。これらの変化は、被験物質投与によるものであった。

摂餌量、摂水量、血液学的検査、器官重量及び剖検には被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

以上の結果より、MTD は 50 mg/kg/day 超であった。40 mg/kg/day は、4 週間反復投与毒性試験における適切で忍容性のある用量と考えられ、NOAEL を求めるためには 2.5 mg/kg/day 未満の用量が必要と判断した。

2.6.6.3.2.2 4 週間投与（試験番号 UHS/5[redacted]、CIN/017/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.6、4.2.3.2.7、評価資料）

1 群雌雄各 3 匹のビーグル犬（約 6～8 箇月齢）に、ルパタジンをカプセルで 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。投与量はイヌを用いた MTD 及び 14 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.1）の成績に基づき、高用量は 4 週間の継続投与が可能と考えられた 40 mg/kg/day を、低用量は被験物質投与に関連した作用が認められないと考えられた 1.25 mg/kg/day を設定した。中用量は高用量と低用量の中間用量である 7 mg/kg/day とした。また、空カプセルのみを投与する対照群を設けた。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血圧、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血漿中濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与に関連した死亡は認められなかった。一般状態観察では、被験物質投与によると考えられる鼻の乾燥が 7 mg/kg/day 以上の群の、口腔粘膜の乾燥が 40 mg/kg/day 群の雌雄全例で認められた。体重増加量の減少が 7 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。器官重量では、脾臓の絶対・相対重量の減少が全被験物質投与群の雌で見られたが、いずれも変動が大きく、病理組織学的所見が見られなかったことから、被験物質投与に関連するものではないと思われた。肺の絶対・相

対重量の増加が 40 mg/kg/day 群の雄で、心臓の絶対・相対重量の減少が 40 mg/kg/day 群の雌で見られた。甲状腺の絶対・相対重量の増加が 7 mg/kg/day 以上の群の雌雄で見られた。肝臓の絶対・相対重量の増加が 40 mg/kg/day 群の雄で見られたが、1 例が高値を示したためであった。上記の所見は本月齢及び同系統の動物における正常な変動であり、被験物質の毒性によるものではないと考えられた。

摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血圧、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査には被験物質投与による変化は認められなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を最終（投与 4 週）投与時に測定した（4.2.3.2.7 参照）。対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。ルパタジン及び UR-12790 は 1.25 及び 7 mg/kg/day の投与で直線性を示したが、40 mg/kg/day の投与では下方の曲線を描いた。反復投与の影響は、ルパタジンは全用量群で認められず、UR-12790 は 7 mg/kg/day 以上の群では曝露量が高かった。

以上、ルパタジンをイヌに 1 日 1 回、4 週間経口投与したところ、7 mg/kg/day 以上の群で鼻及び口粘膜の乾燥と体重増加量の減少が見られたことから NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.2.3 13 週間投与（試験番号 UHS/12/[redacted]、CIN/049/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.8、4.2.3.2.9、評価資料）

1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬（約 5～7 箇月齢）に、ルパタジンをカプセルで 1 日 1 回 13 週間反復経口投与した。投与量はイヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2）と同じ 0（対照）、1.25、7 又は 40 mg/kg/day の用量を設定した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血漿中濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与期間中に 7 mg/kg/day 群の雄 1 例で後肢の運動機能障害が投与 7 週に見られたため切迫屠殺した。剖検において脂肪肥厚で囲まれた右膝蓋骨異常変形及び膝関節に赤色／褐色の液体が見られたが、これに関連する病理組織学的所見は認められなかった。この変化は本例のみで観察され、40 mg/kg/day 群の動物には認められなかったことから偶発的な変化と考えられた。

一般状態観察では、7 mg/kg/day 群の雄及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で活動性亢進となり、攻撃性及び不安行動、過剰浅速呼吸及び舌舐めずりが観察され、用量に伴い重症度が増加した。また、40 mg/kg/day 群の動物は鼻を鳴らす、掻き及びケージバーを齧る行動を示し食欲低下を伴っていた。なお、最大耐量及び用量設定試験（2.6.6.3.2.1）及び 4 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2）において鼻の乾燥が 2.5 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められたが、本試験での同変化は 40 mg/kg/day 群の雄 1 例のみに観察された。

体重増加量の減少が 7 mg/kg/day 群の雌及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。摂水量の減少が、40 mg/kg/day 群の雄で投与 1 週に軽度に見られ、雌でも投与 1、5 及び 10 週に見られた。

血液生化学的検査では、ALP の増加が 40 mg/kg/day 群の雄で投与 4 及び 13 週に、ALT の増加が 40 mg/kg/day 群の雄で投与 4 及び 13 週に、雌で投与 13 週に見られ、BUN の増加が 7 mg/kg/day 群の雄 2 例で、40 mg/kg/day 群の雄 1 例で見られた。

器官重量では、腎臓及び肝臓の相対重量の増加が 7 mg/kg/day 以上の群の雄で認められた。肝臓の相対重量の軽度増加が 40 mg/kg/day 群の雌でも見られた。胸腺の絶対・相対重量の減少が被

験物質投与の雌全例、対照群の雄 1 例、1.25 mg/kg/day 群の雄 2 例、7 mg/kg/day 以上の群の雄各 3 例で見られ、当該月齢の動物で予想される正常値より低値を示していた。脾臓の絶対・相対重量の減少が 40 mg/kg/day 群の雄で見られたが、これは同群の 1 例が低値を示したことによるものであった。心臓の絶対重量の減少が 40 mg/kg/day 群の雌雄で見られたが、相対重量に明らかな影響がなかったことから、被験物質投与に関連する変化ではないと考えられた。剖検では、胸腺の小型化が対照群、7 mg/kg/day 群及び 40 mg/kg/day 群の雄でそれぞれ 2、1 及び 2 例に見られた。病理組織学的検査では、腎臓の皮質／髄質の瘢痕化が対照群、7 mg/kg/day 群及び 40 mg/kg/day 群の雄でそれぞれ 1、1 及び 2 例に観察された。この変化は被験物質投与の動物で重症度が増加しているので、被験物質投与に関連していると考えられた。剖検でみられた胸腺の小型化に関連した退縮が 7 mg/kg/day 群の雄 1 例及び 40 mg/kg/day 群の雄 2 例に見られ、体重増加量も少ないことからストレスとの関連が考えられた。

摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査には被験物質投与に関連する影響は認められなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を初回投与時及び最終（投与 13 週）投与時に測定した。対照群からは雌 1 例で初回投与直後にルパタジンが検出された以外はルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.3-4 に示す。

ルパタジン投与群の全例でルパタジン及び UR-12790 への曝露が認められた。両化合物への曝露量はいずれも用量の増加に比例して増加した。反復投与の影響は、ルパタジンの全用量群で認められず、UR-12790 は 7 mg/kg/day 以上の群では曝露量が高かった。

以上、ルパタジンをイヌに 1 日 1 回、13 週間反復経口投与したところ、7 mg/kg/day 群の雄及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で活動性亢進、攻撃性及び不安行動が観察され、用量に伴い重症度が増加した。また、7 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の減少、腎臓の皮質／髄質の瘢痕化、腎臓及び肝臓の重量の増加並びに BUN の増加が、40 mg/kg/day 群で ALP 及び ALT の増加が見られたことから NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

表 2.6.6.3-4　イヌにルパタジンを 13 週間反復経口投与したときのルパタジン及び UR-12790 の TK パラメーター

測定物質	性	測定日	投与量（mg/kg/day）							
			$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）				C_{max}（ng/mL）			
			0	1.25	7	40	0	1.25	7	40
ルパタジン	雄	投与 1 日	ND	184	1580	11556	ND	116	827	1868
		投与 13 週	ND	274	2246	11563	ND	120	716	2784
	雌	投与 1 日	ND	175	1333	11675	ND	97	573	2244
		投与 13 週	ND	240	2188	11280	ND	106	798	2049
UR-12790	雄	投与 1 日	ND	646	3522	17005	ND	77	279	1020
		投与 13 週	ND	903	8391	64277	ND	82	563	3183
	雌	投与 1 日	ND	539	2880	17030	ND	67	268	1063
		投与 13 週	ND	729	7681	46386	ND	78	571	2398

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、ND：算出せず

2.6.6.3.2.4　26 週間投与（試験番号 UHS/35/C、CIN/127/[redacted]、資料番号 4.2.3.2.10、評価資料）

1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬（約 5～7 箇月齢）に、ルパタジンをカプセルで 1 日 1 回 26 週間反復経口投与した。投与量の設定は、イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2.3）の高用量である 40 mg/kg/day で毒性が発現したため、投与期間が更に長くなることを考慮して高用量を半量の 20 mg/kg/day とした。低用量は NOAEL が期待できる 1 mg/kg/day とし、中用量は低用量の公比 5 の 5 mg/kg/day とした。また、空カプセルのみを投与する対照群を設けた。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血漿中濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与期間中に 5 mg/kg/day 群の雄で削痩、抑制、円背位、拒食、左鼠径部の腫脹（直径 30 mm）及び歩行異常が見られ、投与 18 週に鼠径ヘルニアが認められたため切迫屠殺した。この所見は中用量群の 1 例に見られた偶発的なものであり、被験物質投与との関連はないと考えられた。

一般状態観察では、5 又は 20 mg/kg/day 群の雄全例、雌数例で排尿回数の増加が見られたが、尿量変化や摂水量の増加を伴っていなかった。5 又は 20 mg/kg/day 群の雌で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、掻き、ケージバーを齧る行動、鼻腔及び口腔の熱感並びに過剰流涎を示した。過剰流涎並びに鼻腔及び口腔の熱感は 20 mg/kg/day 群の雄でも見られた。異常発声及び活動性亢進が被験物質投与の数例の動物で見られ、特に 5 及び 20 mg/kg/day 群で明らかであった。

血液学的検査では、20 mg/kg/day 群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の軽度増加が見られたが、これらの値は背景データの範囲内であり毒性学的意義はないと考えられた。血液生化学的検査では、20 mg/kg/day 群の雄で投与 13 及び 26 週に ALP の増加が見られたが、これらの値は背景データの範囲内であり毒性学的意義はないと考えられた。

体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、尿検査、器官重量、病理学的検査には被験物質投与に関連する影響は認められなかった。

表 2.6.6.3-5　イヌにルパタジンを 26 週間反復経口投与したときのルパタジン、UR-12790 及び UR-12605 の TK パラメーター

測定物質	性	測定日	投与量（mg/kg/day）							
			$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）				C_{max}（ng/mL）			
			0	1	5	20	0	1	5	20
ルパタジン	雄	投与 1 日	ND	137	1374	5513	ND	77	611	2155
		投与 13 週	ND	230	2172	5738	ND	137	916	1783
		投与 26 週	ND	223	1267	5672	ND	126	452	1614
	雌	投与 1 日	ND	139	1420	3432	ND	68	673	750
		投与 13 週	ND	168	1963	5059	ND	68	729	1626
		投与 26 週	ND	153	1689	4888	ND	70	788	1496
UR-12790	雄	投与 1 日	ND	515	3281	12727	ND	65	349	973
		投与 13 週	ND	794	5618	30849	ND	82	414	1746
		投与 26 週	ND	735	6857	24485	ND	81	483	1356
	雌	投与 1 日	ND	705	2599	13378	ND	91	277	1207
		投与 13 週	ND	851	3840	26292	ND	88	279	1301
		投与 26 週	ND	774	3658	26221	ND	85	272	1447
UR-12605	雄	投与 1 日	ND	2667	9114	22187	ND	520	1376	2178
		投与 13 週	ND	1321	5122	11059	ND	271	714	1330
		投与 26 週	ND	3024	8470	10028	ND	505	845	1087
	雌	投与 1 日	ND	2737	8537	34360	ND	497	1299	4166
		投与 13 週	ND	4585	8602	12469	ND	702	1431	1454
		投与 26 週	ND	3395	9382	11569	ND	627	1543	1347

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、ND：算出せず

全身曝露量としてルパタジン並びに代謝物 UR-12790 及び UR-12605 を初回投与時、投与 13 週及び最終（投与 26 週）投与時に測定した。対照群からはルパタジン及び 2 種の代謝物は検出されなかった。ルパタジン、UR-12790 及び UR-12605 の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.3-5 に示す。

ルパタジン投与群の全例でルパタジン及び 2 種の代謝物への曝露が認められた。ルパタジン及び UR-12790 への曝露量はいずれも用量の増加に伴って増加し、その結果は、先に実施した 13 週間反復経口投与毒性試験（表 2.6.6.3-4）で見られたものと一致していた。初回投与時の全身曝露量は、UR-12605 が高値を示したが、定常状態では UR-12790 が高値を示していた。

以上、ルパタジンをイヌに 1 日 1 回、26 週間反復経口投与したところ、5 及び 20 mg/kg/day 群の雌雄で排尿回数の増加、活動性亢進及び異常発声、雌で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、掻き及びケージバーを齧る行動が見られたことから、NOAEL は 1 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.3.2.5 39 週間投与（試験番号 UHS0045、資料番号 4.2.3.2.11、評価資料）

1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬（約 8～10 箇月齢）に、ルパタジンをカプセルで 1 日 1 回 39 週間反復経口投与した。投与量はイヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.3）と同じ 0（対照）、1.25、7 又は 40 mg/kg/day とした。別に、対照群及び高用量群には雌雄各 2 例の動物を追加し 39 週間投与終了後に 28 日間の休薬をさせる回復試験群を設けた。なお、13 週間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.3）で示唆された腎障害の発現及び進行の可能性を確認するため、NGAL の測定を追加した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、尿検査、NGAL 濃度、血漿中濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

被験物質投与に関連する死亡及び一般状態の変化は観察されなかった。体重増加量の減少が 7 mg/kg/day 群で、体重増加量の減少及び体重減少が 40 mg/kg/day 群で投与期間初期に見られたが、投与 13 週以降には対照群と同様となった。摂餌量の減少が 40 mg/kg/day 群で体重変化と同時期に認められた。血液生化学的検査では、ALP の増加が 7 及び 40 mg/kg/day 群の雌雄で投与 13、26 及び 39 週に見られた。器官重量では、肝臓の相対重量の増加が 40 mg/kg/day 群で投与期間終了時に見られたが、病理学的所見では異常を認めなかった。これらの変化は 28 日間の休薬後に回復性を示した。

眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固検査、尿検査、NGAL 濃度には被験物質投与に関連する影響は認められなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を初回投与時、投与 13 週及び最終（投与 39 週）投与時に測定した。対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.3-6 に示す。

ルパタジンの $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び C_{max} は、各測定点やすべての用量で概して雌より雄で高値を示し、用量の増加に伴い用量相関性を上回って増加した。いずれの用量も投与期間を通じて蓄積は認められなかった。

UR-12790 の C_{max} は投与 1 日に用量の増加に伴い用量相関性を上回って増加した。投与 13 週には C_{max} は用量の増加に伴い用量相関的に増加し、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ は用量の増加に伴い用量相関性を上回って増加した。投与 39 週には C_{max} は用量の増加に伴い用量相関性を上回って増加したが、$AUC_{0\text{-}24\,h}$ は明らかなパターンを示さなかった。また、40 mg/kg/day 投与の投与 39 週に蓄積が認められた。7 mg/kg/day 投与でも蓄積が見られたが、投与 13 週より投与 39 週の程度は小さかった。1.25 mg/kg/day 投与では蓄積は認められなかった。

以上、ルパタジンをイヌに 1 日 1 回、39 週間反復経口投与したところ、7 及び 40 mg/kg/day 群で体重増加量の減少及び ALP の増加が、40 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の増加が認められたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

表 2.6.6.3-6　イヌにルパタジンを 39 週間反復経口投与したときのルパタジン及び UR-12790 の TK パラメーター

測定物質	性	測定日	投与量（mg/kg/day）							
			$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）				C_{max}（ng/mL）			
			0	1.25	7	40	0	1.25	7	40
ルパタジン	雄	投与 1 日	ND	162	1450	14700	ND	111	658	2110
		投与 13 週	ND	172	2040	22900	ND	89.1	790	2910
		投与 39 週	ND	138	1690	22200	ND	54.0	569	3040
	雌	投与 1 日	ND	71.7	1010	11300	ND	43.6	490	1880
		投与 13 週	ND	86.0	1440	12500	ND	41.4	637	3070
		投与 39 週	ND	52.3	1280	10200	ND	18.9	433	1940
UR-12790	雄	投与 1 日	ND	936	4510	19200	ND	104	369	1080
		投与 13 週	ND	1230	9630	62300	ND	104	609	3070
		投与 39 週	ND	1380	8710	47200	ND	120	567	2810
	雌	投与 1 日	ND	591	2670	20800	ND	67.2	223	1190
		投与 13 週	ND	988	5570	52500	ND	91.5	367	2780
		投与 39 週	ND	793	3790	49600	ND	74.8	251	2600

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、ND：算出せず

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ルパタジンの遺伝毒性を *in vitro* 及び *in vivo* 試験により評価した。遺伝毒性試験の概要を表 2.6.6.4-1 に示す。なお、代謝物の遺伝毒性試験の結果は 2.6.6.8.5 に記載した。

表 2.6.6.4-1 ルパタジンの遺伝毒性試験の概要

動物種及び系統	投与方法	投与量	試験番号
In vitro 試験			
ネズミチフス菌（TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100）	*In vitro*	0, 0.32, 1.6, 8, 40, 100, 150, 200 µg/plate	M/AMES/39100
大腸菌（WP2 uvrA, WP2 uvrA pkM 101）	*In vitro*	0, 39.06, 78.125, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500 µg/plate	CD-[redacted]/5018T
ヒトリンパ球	*In vitro*	S9 mix 非存在下：0, 2, 10, 20 µg/mL S9 mix 存在下：0, 6, 30, 60 µg/mL	M/HL/39101
マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	*In vitro*	S9 mix 非存在下：0, 1, 3, 5, 10, 20, 25, 30 µg/mL S9 mix 存在下：0, 1, 3, 10, 20, 30, 40, 50, 60 µg/mL	CCR 564800
In vivo 試験			
マウス/CD1	強制経口	0, 125, 200, 320 mg/kg	M/MMN/42039

2.6.6.4.1 *In vitro*

2.6.6.4.1.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号 M/AMES/39100、資料番号 4.2.3.3.1.1、評価資料）

200 µg/plate の濃度で生育阻害を示し細胞毒性が認められた。200 µg/plate までの濃度範囲において、ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100）を指示菌とし、ラット肝由来代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により検討を行った。

本試験の条件下において、ルパタジン処理における復帰変異コロニー数は代謝活性系の有無にかかわらず溶媒対照群の 2 倍未満であり、ネズミチフス菌に対して復帰突然変異誘発性を示さないと結論された。

2.6.6.4.1.2 大腸菌を用いる復帰突然変異試験（試験番号 CD-[redacted]/5018T、資料番号 4.2.3.3.1.2、評価資料）

1250 µg/plate 以上の濃度で生育阻害を示し細胞毒性が認められた。2500 µg/plate までの濃度範囲において、大腸菌（WP2 uvrA 及び WP2 uvrA pkM 101）を指示菌とし、ラット肝由来代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により検討を行った。

本試験の条件下において、ルパタジン処理における復帰変異コロニー数は代謝活性系の有無にかかわらず溶媒対照群の 2 倍未満であり、大腸菌に対して復帰突然変異誘発性を示さないと結論された。

2.6.6.4.1.3 ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（試験番号 M/HL/39101、資料番号 4.2.3.3.1.3、評価資料）

細胞毒性試験において、S9 mix 非存在下の 25 μg/mL 及び S9 mix 存在下の 125 μg/mL の濃度で細胞の生育異常が見られ、過度の分裂指数の減少（＞50%）が観察されない濃度（S9 mix 存在下：60 μg/mL、S9 mix 非存在下：20 μg/mL）を細胞遺伝試験の最高濃度に設定した。ヒトリンパ球に対してルパタジンは、代謝活性化の存在下又は非存在下のいずれにおいても、それぞれ検討した 60 及び 20 μg/mL までの濃度で総異常数及び異常細胞数の増加は認められなかった。

本試験の条件下において、ルパタジンはヒトリンパ球に対して染色体異常誘発性は示さないと結論された。

2.6.6.4.1.4 マウスリンフォーマ TK 試験（試験番号 CCR 564800、資料番号 4.2.3.3.1.4、評価資料）

予備試験において、ルパタジンの細胞毒性が S9 mix の存在下では 30 μg/mL で、非存在下では 10 μg/mL で認められた。本試験は S9 mix の存在下では 60 μg/mL まで、非存在下では 30 μg/mL までの濃度範囲で検討した。L5178Y 細胞株に対してルパタジンは、代謝活性系の有無にかかわらず突然変異頻度の増加は認められなかった。

本試験の条件下において、ルパタジンはマウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた試験で前進突然変異誘発能を示さないと結論された。

2.6.6.4.2 *In vivo*

2.6.6.4.2.1 マウス小核試験（試験番号 M/MMN/42039、資料番号 4.2.3.3.2.1、評価資料）

ルパタジンを CD1 雌雄マウス（1 群 5 匹）に 0（対照）、125、200 及び 320 mg/kg の用量で単回経口投与したときの染色体損傷誘発能の有無を評価した。

本試験の条件下において、320 mg/kg の投与で雌雄各 1 例が死亡したため、本用量が MTD であった。投与後 24、48 及び 72 時間に動物を安楽殺させ、骨髄塗抹標本について小核を有する多染性赤血球の発現頻度を計数した。

ルパタジンを MTD である 320 mg/kg までの用量で雌雄マウスに経口投与したとき、骨髄中での小核を有する多染性赤血球の発現頻度を増加させないと結論された。

2.6.6.5 がん原性試験

2 種の長期がん原性試験をマウス（78 週間）及びラット（104 週間）で実施した（表 2.6.6.5-1 参照）。その結果、ルパタジンに関してがん原性が懸念される情報は得られなかったこと、さらに、a）変異原性試験が陰性であったこと、b）長期反復投与毒性試験で前がん病変の増加のエビデンスは認められなかったこと、c）抗ヒスタミン剤の使用とがんの関連についてやや議論はあるものの、これまで得られた情報から関連はないと考えられており [1)]、ルパタジンはがん原性を示す可能性が極めて低いと考えられる [2)]。

表 2.6.6.5-1 ルパタジンのがん原性試験の概要

動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day）	試験番号
マウス/Crl : CD-1（ICR）BR /VAF Plus	経口（混餌）	13 週間	0, 10, 100, 300	UHS/32/C
マウス/NMRI, Hannover 由来の非近交系	経口（混餌）	4 週間	0, 6, 25, 100	RCC650428, CIN/128/[redacted]
ラット/Crl : CD（SD）BR/VAF plus	経口（混餌）	13 週間	0, 10, 75, 150/30	UHS/33/C
マウス/NMRI, Hannover 由来の非近交系	経口（混餌）	78 週間	0, 6, 25, 100/60/40	RCC650430
ラット/Wistar, Hannover 由来の非近交系	経口（混餌）	104 週間 [a] 4 週間 [b] 26 週間 [c]	0, 2.5, 10, 40	RCC650441, CIN/129/[redacted]

a：催腫瘍性

b：血漿中濃度測定

c：長期反復投与毒性試験

2.6.6.5.1 用量設定

ルパタジンの飼料中の安定性及び均一性について、ルパタジンを 20 及び 500 ppm 含有するペレットを室温で 21 日間保存したところ安定であった。また、個々の濃度は平均濃度の-1～+2%の範囲で変動しており、被験物質は均一であることが示された [3)]。

用量設定は、医薬品のがん原性試験における用量設定のガイドライン（S1C、CPMP/ICH/366/[redacted]）に記載された基準に従って、高用量を設定するためにルパタジンをマウス及びラットに 13 週間混餌投与した。

2.6.6.5.1.1 マウス（試験番号 UHS/32/C、資料番号 4.2.3.4.1.1、評価資料）

1 群雌雄各 10 匹の Crl：CD-1（ICR）BR/VAF plus マウス（約 5 週齢）にルパタジンを 13 週間混餌投与した。投与量は 0（対照）、10、100 又は 300 mg/kg/day を設定した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

対照群の雌 1 例で呼吸困難による腹部容量増大が投与 39 日に見られたため切迫屠殺した。一般状態観察では、脱毛が 300 mg/kg/day 群の雌雄で対照群に比べ高頻度に見られた。体重増加量の減少が 100 mg/kg/day 以上の群の雄及び 300 mg/kg/day 群の雌で見られた。摂餌量の増加が

300 mg/kg/day 群の雌で見られた。器官重量では、肺の絶対・相対重量の増加が 10 mg/kg/day 以上の群の雌及び 300 mg/kg/day 群の雄で見られた。下垂体の相対重量の増加が 300 mg/kg/day 群の雌雄で見られた。肝臓の相対重量の増加が 300 mg/kg/day 群の雌で見られた。剖検では、気管泡及び／又は赤色/暗色の肺が対照群の雄数例の他に被験物質投与群の数例で見られた。病理組織学的検査で肺に毒性を示す変化はなかった。

以上の結果より、体重増加量の軽度減少及び肺重量の増加が見られた 100 mg/kg/day を超えない用量をがん原性試験の高用量に設定した。

2.6.6.5.1.2 ラット（試験番号 UHS/33/C、CIN108/[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.4、評価資料）

1 群雌雄各 10 匹の Crl：CD（SD）BR/VAF plus ラット（約 5 週齢）にルパタジンを 13 週間混餌投与した。さらに、1 群雌雄各 4 匹（対照群）又は各 12 匹（被験物質投与群）の TK 試験群として 28 日間混餌投与した。投与量は 0（対照）、10、75 又は 150/30 mg/kg/day を設定した。高用量群は投与 8 週以降 150 mg/kg/day から 30 mg/kg/day に減量した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血漿中濃度、器官重量及び剖検とした。

対照群の雌 1 例で上唇を歯貫通したことで試験終了前に切迫屠殺した。一般状態観察では、すべての群で脱毛が見られたが、被験物質投与との関連はないと考えられた。体重増加量の著しい減少が 150 mg/kg/day 群で投与 1～7 週（雄：-27%、雌：-32%）に見られた。本投与群の用量は投与 7 週で 1 週間休薬し、投与 8 週以降 30 mg/kg/day に減じて投与を再開したが、投与 8 週以降も体重増加量の減少が見られ、投与期間終了時まで体重増加量は雄で 17%、雌で 23%減少した。75 mg/kg/day 群でも投与期間終了時まで体重増加量は雄で 15%、雌で 28%減少した。摂餌量には被験物質投与に関連する影響はなかった。器官重量では、肺の相対重量の増加が 75 mg/kg/day 以上の群の雌雄で見られた。甲状腺の絶対・相対重量の増加が 75 mg/kg/day 以上の群の雌雄で見られた。精巣の相対重量の増加が 75 mg/kg/day 以上の群の雄で見られたが、体重増加量の減少を示した動物で観察されたものであった。これら以外にも対照群と比較して統計学的に有意な器官重量の増加又は減少が見られたが、これらは本週齢及び本系統の動物においては正常であると考えられた。剖検所見には被験物質投与によると考えられる変化はなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を投与 28 日に測定した。ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ を表 2.6.6.5-2 に示す。

以上の結果より、体重増加量の減少が見られた 30 mg/kg/day を超えない用量が、がん原性試験の高用量として適切と考えられた。

表 2.6.6.5-2　ラットにルパタジンを 28 日間混餌投与したときのルパタジン及び UR-12790 の TK パラメーター

測定物質	性	測定日	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）			
			0	10 mg/kg/day	75 mg/kg/day	150 mg/kg/day
ルパタジン	雄	投与 28 日	ND	215.8	2666.9	6057.4
	雌	投与 28 日	ND	199.3	1833.6	3894.7
UR-12790	雄	投与 28 日	ND	520.6	12671.4	24234.8
	雌	投与 28 日	ND	726.0	18850.0	27578.8

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、ND：算出せず

2.6.6.5.2　血漿中濃度

2.6.6.5.2.1　マウス（試験番号 RCC650428、CIN/128[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.2、評価資料）

1 群雌雄各 4 匹（対照群）又は各 28 匹（被験物質投与群）の NMRI マウス（約 6 週齢）にルパタジンを 0（対照）、6、25 又は 100 mg/kg/day の用量で 28 日間混餌投与したときの血漿中濃度を測定した。

ルパタジン及び代謝物 UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.5-3 に示す。なお、対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。

2.6.6.5.2.2　ラット（試験番号 RCC650441、CIN/129[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.5、評価資料）

1 群雌雄各 4 匹（対照群）又は各 16 匹（被験物質投与群）の Wistar ラット（約 13 週齢）にルパタジンを 0、2.5、10 又は 40 mg/kg/day の用量で 28 日間混餌投与したときの血漿中濃度を測定した。

ルパタジン及び代謝物 UR-12790 の C_{max} を表 2.6.6.5-3 に示す。なお、対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。

ルパタジンを混餌投与したすべての動物において、ルパタジンと UR-12790 への曝露が認められた。両化合物への曝露量は用量の増加に伴って増加し、いずれの用量においても飽和は見られなかった。UR-12790 の曝露量はルパタジンよりも高かったが、マウスを用いた試験（2.6.6.5.2.1）の値と比較すると低かった（表 2.6.6.5-3 参照）。40 mg/kg/day の用量における曝露量を用量補正し、13 週間反復強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2）の 30 mg/kg/day の用量における値と比較したところ、ルパタジンを混餌投与したときの AUC を指標とするルパタジンへの曝露量は約 1/2～1/3 であった（UR-12790 への曝露量は同程度から 1/4）。しかし、混餌投与により試験期間を通して持続的なルパタジンへの曝露が認められた。

表 2.6.6.5-3　マウス又はラットにルパタジンを 28 日間混餌投与したときのルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\ h}$ 及び C_{max}

$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）

測定物質	性	投与量（mg/kg/day）							
		マウス				ラット			
		0	6	25	100	0	2.5	10	40
ルパタジン	雄	BLQ1	3.1	47.0	259.3	BLQ2	27.7	222.6	1520.3
	雌	BLQ1	BLQ1	13.0	233.7	BLQ2	18.5	191.5	1165.2
UR-12790	雄	BLQ2	707.8	4352.6	33119.3	BLQ2	14.8	588.4	4389.6
	雌	BLQ2	164.0	2586.2	19693.4	BLQ2	148.2	1380.2	10221.4

C_{max}（ng/mL）

測定物質	性	投与量（mg/kg/day）							
		マウス				ラット			
		0	6	25	100	0	2.5	10	40
ルパタジン	雄	BLQ1	BLQ1	3.0	20.9	BLQ2	3.0	15.0	103.9
	雌	BLQ1	BLQ1	3.0	16.4	BLQ2	2.3	11.9	101.2
UR-12790	雄	BLQ2	64.4	338.5	1704.8	BLQ2	2.5	38.5	279.2
	雌	BLQ2	11.3	138.8	1250.4	BLQ2	8.7	98.0	483.9

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、BLQ1（2 ng/mL 未満）、BLQ2（2.5 ng/mL 未満）

2.6.6.5.3　本試験

2.6.6.5.3.1　マウス（試験番号 RCC650430、資料番号 4.2.3.4.1.3、評価資料）

1 群雌雄各 50 匹の NMRI マウス（約 6 週齢）にルパタジンを 78 週間混餌投与した。投与量はマウスを用いた 13 週間混餌投与試験（2.6.6.5.1.1）の成績に基づき、0（対照 1）、0（対照 2）、6、25 又は 100 mg/kg/day（名目用量）を設定した。高用量群を 100 mg/kg/day の用量で試験を開始したが、雄では死亡率が増加したため、34～55 週目には 60 mg/kg/day に、56 週目から試験終了時までは 40 mg/kg/day に減量した。同じ理由で、雌の用量は 56 週目から試験終了時まで 60 mg/kg/day に減量した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査とした。

生存率には 6 及び 25 mg/kg/day 群では対照群と比較して影響は見られなかった。高用量群では雄で約 32 週目から、雌で約 52 週目から死亡率が上昇（生存率は低下）した。

触知可能な腫瘤の頻度、群分布及び位置には被験物質投与群と対照群に違いはなかった。

一般状態の変化は高用量群のみで認められた。特に雄で高頻度に見られた変化は、しわの多い皮膚、円背位、衰弱（状態悪化）及び腹部腫脹であった。これらの変化が見られた動物の大部分は、これらの変化が見られてから 1 週間以内に死亡又は切迫屠殺に至った。このため、高用量群では，他の群と比較して計画剖検時の生存率が低下した（生存率：雄の 0、6、25 及び

100/60/40 mg/kg/day 群でそれぞれ 72、76、60 及び 12%、雌の 0、6、25 及び 100/60 mg/kg/day 群でそれぞれ 57、56、54 及び 22%)。

体重及び摂餌量については、高用量群の雄で一般状態の悪化を反映した体重及び摂餌量の減少が見られた以外には、いずれの群にも影響は認められなかった。

平均被験物質摂取量は名目目標用量の雄で 99.8～101.6%、雌で 101.2～103.3%であった。

血液学的検査では、血液学的パラメーターには被験物質投与に関連する変化は見られなかった。

剖検では、黒褐色内容物が 25 及び 100/60/40 mg/kg/day 群の雄で胃に、100/60/40 mg/kg/day 群の雄で十二指腸及び空腸に認められた。胃の肥厚が 25 mg/kg/day 群の雌雄及び 100/60 mg/kg/day 群の雌で見られた。消化管の拡大及び／又は膨満が、中及び高用量群の雌雄で認められた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変については高用量群の一部の動物で舌の過角化、前胃（雄のみ）に過角化を伴う上皮及び基底細胞の過形成が観察された。この他に脾臓にリンパ様萎縮が高用量群で、骨髄に骨髄性過形成増大が雄で用量依存的に見られた。

腫瘍性病変については、被験物質投与群のマウスにおける発生頻度及び重症度の増加は認められなかった。高頻度の変化が見られたのは肺、血液リンパ細網系、卵巣、副腎及びハーダー腺であるが、これらの所見は、この系統及び同週齢の動物で高頻度に認められるものである。

以上の結果より、ルパタジンを 40 mg/kg/day（雄）又は 60 mg/kg/day（雌）までの用量で 78 週間混餌投与したとき、本試験条件下において催腫瘍作用を示さないと考えられた。

2.6.6.5.3.2 ラット（試験番号 RCC650441、CIN/129/[redacted]、資料番号 4.2.3.4.1.5、評価資料）

1 群雌雄各 50 匹の Wistar ラット（約 6 週齢）にルパタジンを 104 週間混餌投与した。また、1 群雌雄各 5 匹のラット（約 6 週齢）にルパタジンの高用量を 26 週間混餌投与するサテライト群を追加した。さらに、1 群雌雄各 4 匹（対照群）又は各 16 匹（被験物質投与群）のラット（約 13 週齢）に TK 試験群として 28 日間混餌投与した。投与量はラットを用いた 13 週間投与試験 ［強制投与（2.6.6.3.1.2）及び混餌投与（2.6.6.5.1.2）］の成績及び以下の情報に基づき、0（対照 1）、0（対照 2）、2.5、10 又は 40 mg/kg/day（名目用量）を設定した。すなわち、13 週間投与試験において 30 mg/kg/day の用量の強制投与ではほとんど毒性変化が見られず、75 mg/kg/day の用量の混餌投与では明らかな毒性が認められた。したがって、MTD はこれら 2 用量の間であると推定されたことから、高用量を 40 mg/kg/day に設定した。

ラットへの 40 mg/kg/day の用量は、当社が予定している最大推奨用量 20 mg/day（フマル酸塩として約 0.42 mg/kg/day）と比較して mg/kg 単位では約 95 倍であり、mg/m^2 単位では約 15 倍（ラット約 260 mg/m^2、ヒト約 16.8 mg/m^2）に相当し、全身曝露量（AUC 比、ラット／ヒト）は、本試験の TK 試験群（2.6.6.5.2.2）の結果から約 33～43 倍である。

低用量は、ラットの実験的アレルギーモデル（2.6.2.2.5.2）で明らかな活性を示し（受身皮膚アナフィラキシーモデルでの ID_{50} は 1 mg/kg）、全身曝露量及び mg/kg 単位から mg/m^2 単位に変換した場合のいずれにおいても、当社が予定している最大推奨用量 20 mg/day と同程度、あるいは上回っている 2.5 mg/kg/day とした。中用量（10 mg/kg/day）は幾何平均値である。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血漿中濃度、剖検及び病理組織学的検査とした。

ルパタジンはいずれの用量でも動物の生存への影響を示さなかった。

一般状態の変化や触知可能な腫瘤の発現頻度の変化及び血液学的パラメーターの変化は認められなかった。試験中に 120 例（雄 55 例、雌 65 例）の動物が死亡又は切迫屠殺されたが、対照群と被験物質投与群の間で違いは見られなかった。

高用量群では摂餌量及び体重増加量が減少した。104 週目における高用量群の体重は、対照群と比較して雄が 90%、雌が 87%であった。

平均被験物質摂取量は名目目標用量の雄で 99.0～99.7%、雌で 100.0～100.6%であった。

剖検時に高用量群で見られた非腫瘍性の変化は、肺の病巣の発現頻度増加及びそれに伴う組織学的レベルでの肺胞組織球増加並びに肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及びそれに伴う主に大滴性の脂質蓄積であった。肺の変化は、飼料粉末中の本薬を吸引することにより生じた可能性がある。肝細胞肥大は、ラットの 26 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1.3）でも見られており、高用量の薬物投与に対する適応性代謝反応による形態学的な変化と考えられる。こうした変化はミクロソームの誘導の関与が報告されており、肝毒性自体を意味するものではないと考えられる [4)]。また、高用量群の雄では甲状腺濾胞細胞のびまん性過形成が見られた。高用量群（サテライト）の 26 週目にも雄で肝細胞空胞化、雌で甲状腺濾胞細胞過形成が見られていた。

特記すべきこととして、マウスのがん原性試験（2.6.6.5.3.1）では肝細胞肥大及び腫瘍性甲状腺病変は見られなかった。このことから、ラットの試験で見られた肝臓及び甲状腺の変化は種特異的なものであり、これら 2 つの所見は関連していると推察される。観察されたその他の非腫瘍性又は腫瘍性病変は、同じ系統及び週齢のラットでよく見られる所見と種類及び発現数が同程度であった。したがって、ルパタジンは、これらの試験条件下において当社が予定している最大推奨用量 20 mg/day での治療時のルパタジン及び UR-12790 濃度と比較して、それぞれ 33～43 倍及び 76～177 倍高い全身曝露量（AUC に基づく）が得られる 40 mg/kg/day までの用量での混餌投与により、直接の腫瘍形成作用を示さないと結論された（表 2.6.6.9-2 参照）。

推定されるメカニズム及び甲状腺の変化における明らかな種特異性（マウス及びイヌでは見られないこと）に基づくと、ラットにおける甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、ヒトに対するルパタジンの発がんの危険性を特に示唆するものではないと考えられた。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

ルパタジンについて実施した生殖発生毒性試験を表 2.6.6.6-1 に示す。

表 2.6.6.6-1　ルパタジンの生殖発生毒性試験の概要

動物種及び系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg/day）	試験番号
重要な試験以外の試験				
ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	雌：妊娠 0～6 日	0, 50, 100, 200	UHS/11[redacted]
ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	雌：妊娠 6 日～分娩後 6 日	0, 5, 25, 75, 120	UHS/14[redacted]
ウサギ/NZW	強制経口	雌（非妊娠）：3～7 日間 雌（妊娠）：妊娠 6～18 日	雌（非妊娠）：0, 4～250 雌（妊娠）：0, 5, 25, 50, 100	UHS/15[redacted]
重要な試験				
受胎能及び胚・胎児発生に関する試験				
ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	雄：交配前 61 日間～剖検前日 雌：交配前 14 日間～妊娠 17 日	0, 5, 25, 120	UHS/16[redacted], CIN/065[redacted]
胚・胎児発生に関する試験				
ウサギ/NZW	強制経口	雌：妊娠 6～18 日	0, 5, 25, 100	UHS/17[redacted], UHS0040, CIN/222[redacted]
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				
ラット/OFA（SD）IOPS-Caw	強制経口	雌：妊娠 6 日～分娩後 20 日	0, 5, 25, 120	UHS/38[redacted]
新生児（幼若動物）を用いた試験				
ラット/Crl：CD（SD）[a]	強制経口	生後 22～50 日	0, 4.5 + 0.225[b], 30 + 1.5[b], 30	UHS0042
ラット/Crl：CD（SD）	強制経口	生後 22～50 日	0, 3.2（2.5[c]）、5.76（4.5[c]）、38.4（30[c]）	UHS0048

a：用量は遊離塩基として表記、b：#UR-12784 はルパタジンの 5%量を混合、c：遊離塩基換算

2.6.6.6.1　予備試験

2.6.6.6.1.1　ラット（試験番号 UHS/11[redacted]、UHS/14[redacted]、資料番号 4.2.3.5.1.1、4.2.3.5.3.1、評価資料）

1 群雌 10 匹の Crl：CD（SD）BR/VAF plus ラット（約 9～11 週齢）に、ルパタジンを妊娠 0～6 日に 0（対照）、50、100 又は 200 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）の用量で強制経口投与した（4.2.3.5.1.1 参照）。

被験物質投与のすべての動物で緩徐呼吸を伴う自発運動低下が観察された。他に被験物質投与に関連した変化として部分閉眼、糞便量の減少、淡色便が見られた。これらの変化は摂餌量及び

摂水量の減少した時期に関連していたことから、被験物質投与が直接影響したものではないと考えられた。母動物の体重及び体重増加量の減少が用量に相関してみられた。被験物質投与群で黄体数の軽度減少が見られたが、背景データの範囲内であり、用量相関性もなく有意な変化ではなかった。着床数、胚数及び着床前死亡率に被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、200 mg/kg/day までの用量のルパタジンを妊娠 6 日まで投与してもラットの着床への影響は認められなかった。

次に、妊娠 6 日～分娩後 6 日に投与する予備試験を実施した。すなわち、1 群雌 6 匹の Crl : CD（SD）BR/VAF plus ラット（約 9～11 週齢）に、ルパタジンを妊娠 6 日～分娩後 6 日に 0（対照）、5、25、75 又は 120 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）の用量で強制経口投与した（4.2.3.5.3.1 参照）。

5 mg/kg/day 群の 1 例を分娩困難に関連した一般状態の悪化のため妊娠 22 日に安楽殺した。また、120 mg/kg/day 群の 1 例を分娩後に新生児とともに一般状態悪化のため安楽殺した。75 及び 120 mg/kg/day 群のすべての動物で妊娠 1～4 日の投与後に流涎が見られ、120 mg/kg/day 群では授乳中まで継続した。さらに、120 mg/kg/day 群のすべての動物で白色便又は淡色便が観察された。授乳中に 120 mg/kg/day 群の生存動物で 1 日のみ攻撃性行動が観察された。母動物の摂餌量及び体重増加量の減少が 75 及び 120 mg/kg/day 群で用量相関的に見られた。肝臓の相対重量が 120 mg/kg/day 群で増加した。平均生存産児数の減少が 120 mg/kg/day 群で、4 日生存率の低下が 75 及び 120 mg/kg/day 群で見られた。平均新生児体重の減少が 120 mg/kg/day 群で見られた。新生児の剖検で、120 mg/kg/day 群の 1 例で哺育不全に関連した所見［授乳なし（胃内に乳汁なし）又は膨張していない肺］が見られた。

以上の結果より、75 及び 120 mg/kg/day 群では母体毒性が用量相関的に見られた。5 及び 25 mg/kg/day 群では母体毒性は見られず、同腹児パラメーターに影響はなかった。

本試験と他の試験の結果から受胎能及び着床までの初期胚・胎児発生に関する試験の高用量を 120 mg/kg/day とした。母体毒性が観察されず、同腹児パラメーターにも影響が見られなかった 5 及び 25 mg/kg/day の用量をそれぞれ低用量及び中用量とした。

2.6.6.6.1.2 ウサギ（試験番号 UHS/15/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.1、評価資料）

本試験の目的は、発生毒性試験の主試験（2.6.6.6.3.2）の用量設定をするためにルパタジンをウサギ（非妊娠及び妊娠）に経口投与したときの MTD を求めることであった。なお、本試験は 3 段階に分けて実施した。

第 1 相では 1 群雌 3 匹の NZW ウサギ（約 4 箇月齢）に、ルパタジンを 3 日間投与後 2 日間休薬のスケジュールで 4、8、16、32、64 及び 128 mg/kg/day 並びに 0（対照）（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）の用量で漸増経口投与した。また、128 mg/kg/day を投与後 1 週間休薬後に 128、200 及び 250 mg/kg/day の用量を 3 日間投与後 3 日間休薬のスケジュールで漸増経口投与した。同様に媒体のみを投与する対照群を設けた。被験物質を投与した動物のみ最終投与後 4 日に剖検した。

投与期間中に死亡は見られなかった。128（第 1 回投与）、200 及び 250 mg/kg/day 群で全例に自発運動低下が見られ、青白く縮瞳を伴う部分閉眼が各投与期間中の 3 日間に観察された。また、128 mg/kg/day（第 1 回投与）群の全例で糞便量減少及び／又は軟便が 3 日間観察され、

250 mg/kg/day 群の全例で糞便減少が 1 日のみ見られた。平均体重及び体重増加量の減少が 200 及び 250 mg/kg/day 群で見られ、250 mg/kg/day 群でより顕著であった。128 mg/kg/day 群では 1 例でのみ体重減少が見られた。64 mg/kg/day までの用量では体重に被験物質投与の影響はなかった。摂餌量及び摂水量は体重減少に関連して減少した。剖検では被験物質投与による異常は観察されなかった。

第 2 相では第 1 相の対照群に用いたウサギに 175 mg/kg/day の用量を 4 日間経口投与したところ、重篤な毒性症状が見られたため、9 日間の休薬後に 100 mg/kg/day の用量で 7 日間経口投与した。また、予備のウサギ 1 匹に 100 mg/kg/day の用量で 7 日間経口投与した。これらウサギ 4 匹を最終投与終了後に剖検した。

投与期間中に死亡は見られなかった。100 及び 175 mg/kg/day 群で全例に自発運動低下が見られ、青白く縮瞳を伴う部分閉眼が各投与期間を通して観察された。また、175 mg/kg/day 群の全例で糞便量減少が 3 日間観察された。平均体重の減少が 175 mg/kg/day 群で 4 日間を超えて見られた。体重増加量は 100 mg/kg/day の投与で投与期間の終了に向けて減少した。平均摂餌量及び摂水量は第 1 相において 175 mg/kg/day を投与したときよりも顕著に減少した。摂餌量及び摂水量は 100 mg/kg/day の投与で投与期間の終了に向けて減少した。剖検では被験物質投与による異常は観察されなかった。

第 3 相では 1 群 5 匹の妊娠 NZW ウサギにルパタジンを妊娠 6～18 日に 0（対照）、5、25、50 又は 100 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）の用量で経口投与した。ウサギは妊娠 28 日に帝王切開した。

投与による死亡は見られなかった。一般状態観察では、100 mg/kg/day 群の全例で無便又は糞便量の減少が 6 日間の投与期間及びそれ以降に見られた。平均体重増加量は、被験物質投与群で投与期間を通じて対照群と概して同様に推移したが、100 mg/kg/day 群のみが投与期間終了後に軽度減少を示した。摂餌量には投与の影響は見られなかった。摂水量は 25、50 及び 100 mg/kg/day の投与で投与期間終了後に減少が見られ、100 mg/kg/day 群が顕著であった。剖検及び子宮内観察では投与による異常は見られなかった。胎児についても被験物質投与による異常は見られなかった。

以上の結果より、ルパタジンを非妊娠ウサギに 100～250 mg/kg/day の用量で 3～7 日間経口投与したところ、毒性症状並びに体重、体重増加量、摂餌量及び摂水量の減少が認められた。ルパタジンを妊娠ウサギに 100 mg/kg/day の用量で器官形成期（妊娠 6～18 日）に経口投与したところ、投与期間終了後に軽度体重減少及び摂水量の減少が認められた。5、25 又は 50 mg/kg/day 群では母体毒性は見られなかった。

100 mg/kg/day の投与で軽度母体毒性が、175 mg/kg/day の投与で重篤な毒性が見られたことから、次に実施する発生毒性試験の主試験の高用量は 100 mg/kg/day とした。5 及び 25 mg/kg/day の投与では影響が見られなかったことから、それぞれ低用量及び中用量とした。

2.6.6.6.2 受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（試験番号 UHS/16/[redacted]、CIN/065/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.1.2、評価資料）

本試験の目的は、ルパタジンをラットの配偶子形成、交配、着床及び妊娠 17 日まで（器官形成が完了すると考えられる期間まで）の期間に投与して受胎能及び胚・胎児発生に対する影響を評価することとした［ステージ A（交尾前～受精）～D（硬口蓋閉鎖～妊娠終了）］。さらに、本試

験には胚毒性及び胎児発生に関する評価も合わせて実施した（2.6.6.6.3 参照）。この複合試験デザインは、生殖発生毒性試験のガイドライン「医薬品の生殖発生毒性の検出」（CPMP/ICH/386/95）の小節 4.3 に記載されており、科学的に得られる知見の水準を低下させることなく、より少ない動物で同等の情報が得られることが利点である。

1 群雌雄各 25 匹の Crl：CD（SD）BR/VAF plus ラット（雄：約 8 週齢、雌：約 13 週齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、雄では交配前 61 日から交配期間を通し剖検の前日まで、雌では交配前 14 日から交配期間を通し妊娠 17 日（腟スメアに精子を確認した日を妊娠 0 日）まで強制経口投与した。さらに、1 群雌 9 匹の TK 試験群を設けた。投与量はラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生試験の用量設定試験（2.6.6.6.1.1）の成績に基づき、0（対照）、5、25 又は 120 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）とした。また、TK 試験群には、5 又は 120 mg/kg/day の用量を投与した。

一般状態観察については、雄では 120 mg/kg/day 群で投与後の流涎及び頬周囲の被毛の汚れが認められた。また、投与後の流涎は 25 mg/kg/day 群でも観察されたが、その程度は軽度であった。雌では対照群の 1 例、25 mg/kg/day 群の 2 例及び 120 mg/kg/day 群の 1 例が一般状態の悪化により試験中に切迫屠殺された。これらの動物では削痩、立毛、努力呼吸、不整呼吸、蒼白及び接触冷感を伴う自発運動低下が観察された。切迫屠殺した 4 例中 3 例は投与過誤により、残りの 120 mg/kg/day 群 1 例の死因は不明であった。25 mg/kg/day 群の 1 例は投与 2 日に切迫屠殺したため、代替動物を追加した。

体重では、120 mg/kg/day 群の雄で増加量の減少が見られた。雌では交配前の投与で用量相関のある増加量の増加が見られたが、妊娠期間中の投与では 120 mg/kg/day 群で増加量の減少が見られた。摂餌量では、雄には被験物質投与による影響は見られなかった。雌では交配前 2 週目の投与で用量相関のある増加が見られたが、妊娠期間中の投与では 120 mg/kg/day 群で減少した。摂水量は、交配前の投与では雌雄共に被験物質投与による影響は見られなかったが、妊娠期間中では 120 mg/kg/day 群の雌で減少した。

受胎能には 5 及び 25 mg/kg/day 群の雄並びに 5 mg/kg/day 群の雌では明らかな影響は見られなかった。120 mg/kg/day 群の雄で精子の濃度減少及び精子運動能低下を伴う授胎率低下の毒性徴候が、25 及び 120 mg/kg/day 群の雌で交尾までに要する期間の延長を伴う発情周期異常が認められた。剖検には被験物質投与に関連する変化はなかった。

器官重量では肝臓の絶対・相対重量の増加が 25 及び 120 mg/kg/day 群の雄で、相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雌で見られた。精巣の相対重量の増加が 120 mg/kg/day 群の雄で見られたが、絶対重量は変化しなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

母動物の生殖機能に及ぼす影響については、平均黄体数及び平均着床数の減少並びに平均着床後死亡率の上昇が 120 mg/kg/day 群で見られたが、いずれも背景データの範囲内であった。平均着床前死亡率の上昇が 120 mg/kg/day 群で見られたが、統計学的に有意なものではなかった。平均胎盤重量の増加が 120 mg/kg/day 群で見られた。平均生存児数が 120 mg/kg/day 群で有意に減少し、有意差はないものの背景データの上限を超える平均着床後死亡率上昇が認められた。平均胎児の性比には被験物質投与による影響は見られなかった。平均胎児体重は低下傾向が認められ、5 及び 25 mg/kg/day 群については軽微であり背景データ内であったが、120 mg/kg/day 群においては有意であり、背景データよりも低値であったことから被験物質投与の影響が考えられた。

胎児検査では、外表及び内臓観察で被験物質投与による影響は見られなかった。骨格異常を有する胎児の発現率が 120 mg/kg/day 群で上昇し、骨化数減少及び／又は骨化不全の発現頻度が 25 及び 120 mg/kg/day 群で上昇したが、いずれも構造的な胎児の異常は認められていない。この変化は胎児体重の減少と一致するものであり発育遅延によるものと考えられた。

全身曝露量として血漿中ルパタジン及び代謝物 UR-12790 濃度を初回及び妊娠 17 日投与時に採取した血漿を用いて測定した。本試験の各測定物質の血漿中濃度を表 2.6.6.6-2 に示す。

本試験とラット 13 週間反復経口投与毒性試験の結果（表 2.6.6.3-2）から、妊娠ラットと非妊娠ラットに対する本薬及びその代謝物への曝露は同程度である考えられた。

表 2.6.6.6-2　ラットにルパタジンを投与したときの初回及び妊娠 17 日投与時の血漿中ルパタジン及び UR-12790 濃度

測定物質	測定時間	初回投与時		妊娠 17 日投与時	
		5 mg/kg/day	120 mg/kg/day	5 mg/kg/day	120 mg/kg/day
ルパタジン	投与前	BLQ	BLQ	BLQ	6[a]
	投与後 0.5 時間	131	1382	90	371
	投与後 1 時間	86	1074	63	536[b]
UR-12790	投与前	BLQ	BLQ	BLQ	781[a]
	投与後 0.5 時間	33	193	28	1916
	投与後 1 時間	59	382	46	1394[b]

BLQ（5 ng/mL 未満）、数値は 3 例の平均濃度（ルパタジンは遊離塩基として表示、ng/mL）

a：n=1, b：n=2

以上、ルパタジンをラットに 1 日 1 回、雄では交配前 61 日から交配期間を通し剖検の前日まで、雌では交配前 14 日から交配期間を通し妊娠 17 日まで強制経口投与したところ、親動物の毒性及び受胎への影響が雄の 120 mg/kg/day 群で、雌の 25 mg/kg/day 以上の群で認められ、また、胎児の発育遅延が 25 mg/kg/day 以上の群で認められたことから、一般毒性及び受胎能に対する NOAEL は雄では 25 mg/kg/day、雌では 5 mg/kg/day、胎児に対する NOAEL は 5 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.6.3　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.3.1　ラット（試験番号 UHS/16/[redacted]、CIN/065/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.1.2、評価資料）

ルパタジンのラットにおける胚・胎児発生への影響に関しては、前項に記載した試験（2.6.6.6.2）により評価した。120 mg/kg/day 群で胎児発育遅延、骨化遅延、胚及び胎児死亡数増加が観察され、胎児に軽度な骨格異常が見られたが、構造的な異常は認められず、また、外表及び内臓観察においても異常は認められなかった。25 mg/kg/day では軽度の母体毒性及び胎児毒性が見られ、胎児に軽度な骨格異常が認められたが、構造的な異常は認められなかった。5 mg/kg/day では母体又は胚発生への毒性は認められなかった。胚・胎児発生に対する NOAEL は 5 mg/kg/day と判断した。なお、120 mg/kg/day までの用量で催奇形性は認められなかった。

2.6.6.6.3.2　ウサギ（試験番号 UHS/17/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.2、評価資料、試験番号 UHS0040、CIN/222/[redacted]、資料番号 4.2.3.5.2.3、評価資料）

1 群雌 20 匹の NZW 妊娠ウサギ（約 4 箇月齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、妊娠 6～18 日（交尾日を妊娠 0 日とした）に経口投与した。別に 1 群雌 6 匹からなる 3 群の妊娠ウサギの TK 試験群を設けた。投与量はウサギを用いた MTD 及び胚・胎児発生試験の用量設定試験（2.6.6.6.1.2）の成績に基づき、0（対照）、5、25 又は 100 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）とした。

一般状態観察では、100 mg/kg/day 群の 1 例が流産の徴候を示したため妊娠 17 日に切迫屠殺したが、被験物質投与との関係は明らかではなかった。100 mg/kg/day 群の全例において投与開始時から青白い眼及び縮瞳を伴う自発運動低下が観察された。これらの症状は投与期間の大部分で継続した。さらに、同群で糞便量の減少が見られた。母動物体重、摂餌量及び摂水量には被験物質投与の影響はなかった。なお、平均母動物体重が 100 mg/kg/day 群で妊娠 10 日から軽度減少したが、これは同群の 1 例が低体重を示したためであった。母動物の剖検では、いずれの群にも被験物質投与に関連する異常は認められなかった。肝臓重量には各投与群で被験物質の影響は見られなかった。各群の妊娠動物数及び平均黄体数は予想される範囲内であった。平均着床数、生存胎児数、着床前及び着床後死亡率、性比、胎児体重及び胎盤重量に被験物質投与の影響はなかった。胎児の外表検査、内臓検査及び骨格検査に被験物質投与の影響はなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を妊娠 6 及び 18 日投与時に測定した。ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-}24\,h}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.6-3 に示す。

表 2.6.6.6-3　ウサギにルパタジンを妊娠 6～18 日に投与したときの TK パラメーター

測定物質	測定日	投与量（mg/kg/day）					
		$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）			C_{max}（ng/mL）		
		5	25	100	5	25	100
ルパタジン	妊娠 6 日	7.7	16.9	174.2	3.6	10.5	77.7
	妊娠 18 日	11.8	141.7	728.3	5.5	73.5	233.1
UR-12790	妊娠 6 日	2.3	51.1	428.4	0.8	18.5	77.3
	妊娠 18 日	13.3	205.5	1880.3	5.7	72.1	280.6

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）

以上、ルパタジンをウサギに 1 日 1 回、妊娠 6～18 日に経口投与したところ、100 mg/kg/day 群では軽度の母体毒性が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。5 及び 25 mg/kg/day 群では、母体毒性及び胚・胎児毒性のいずれも認められなかった。母動物に対する NOAEL は 25 mg/kg/day、胚・胎児発生及び催奇形性に対する NOAEL は 100 mg/kg/day と判断した。

これらの結果から、ラット及びウサギの胎児では、それぞれ 120 及び 100 mg/kg/day まで重大な異常は認められないと判断した。

2.6.6.6.4 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（試験番号 UHS/38[redacted]、資料番号 4.2.3.5.3.2、評価資料）

1 群雌 25 匹の OFA（SD）IOPS-Caw ラット（約 9～10 週齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、妊娠 6 日（膣スメアに精子を確認した日を妊娠 0 日）から授乳期間を通して分娩後 20 日まで強制経口投与した。投与量はラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）と同じ、0（対照）、5、25 又は 120 mg/kg/day（媒体の 0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）とした。本試験は生殖発生毒性試験のステージ C（着床～硬口蓋閉鎖）～F（離乳～性成熟）に相当し、ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）と重複することから、ガイドライン CPMP/ICH/386/95 の小項 4.1 に規定されたすべての評価項目を十分に網羅している。

母動物

120 mg/kg/day 群では一般状態の変化として立毛、円背位、不整呼吸及び／又は呼吸数減少、蒼白、被毛の汚れ及び自発運動低下が観察され、その内 11 例を分娩又は授乳困難のため切迫屠殺した。120 mg/kg/day 群で母動物の体重及び体重増加量並びに摂餌量の減少が妊娠期間中に認められ、摂餌量の減少は授乳期間中にも認められた。5 及び 25 mg/kg/day 群では、妊娠期間から授乳期間を通じて母動物の体重及び摂餌量に被験物質投与の影響はなかった。120 mg/kg/day 群の剖検にて腸脱水の徴候を示す動物数が増加したが、5 及び 25 mg/kg/day 群では同様な変化は観察されなかった。肝臓重量には各投与群で被験物質投与の影響はなかった。

離乳前の F_1 世代

120 mg/kg/day 群で平均分娩期間の延長が観察されたが、5 及び 25 mg/kg/day 群では影響はなかった。120 mg/kg/day 群で授乳 14 日まで生存した出生児数の減少が認められたが、5 及び 25 mg/kg/day 群では被験物質投与の影響はなかった。各投与群で妊娠率、平均妊娠期間、平均出生児数又は授乳 14 及び 21 日の生存児数に被験物質投与の影響はなかった。120 mg/kg/day 群で母動物の哺育不良又は放棄が観察され、これらの出生児は死亡するか状態悪化により切迫屠殺された。120 mg/kg/day 群で雌雄の出生児体重の減少が見られたが、5 及び 25 mg/kg/day 群では被験物質投与の影響はなかった。120 mg/kg/day 群で出生児の体重及び体重増加量の減少、耳介開展時間、正向反射及び驚愕反応の遅延が見られた。25 mg/kg/day 群も耳介開展時間の遅延が見られた。5 mg/kg/day 群では被験物質投与による影響はなかった。

離乳後の F_1 世代

一般状態ではルパタジンを投与した母動物に関連した影響は見られなかった。120 mg/kg/day 群の雄で出生児の体重及び体重増加量の減少が見られた。各投与群の学習能、眼科学的検査、雌雄の性成熟及び受胎能に被験物質投与の影響は見られなかった。25 及び 120 mg/kg/day 群で平均黄体数、着床数及び生存胚数の減少が見られた。剖検では肉眼的異常は認められなかった。雌の肝臓重量に被験物質投与による影響はなかった。一方、雄では肝臓の絶対重量が 25 及び 120 mg/kg/day 群で減少したが、相対重量には差は認められなかった。

以上の結果より、ルパタジンをラットに 1 日 1 回、妊娠 6 日から授乳期間を通して分娩後 20 日まで強制経口投与したところ、120 mg/kg/day 群で分娩時の一般状態不良（殺処分となる個体もあり）、分娩時間延長、体重及び体重増加量並びに摂餌量の減少等の母体毒性が発現した。出生時の同腹児の体重減少及び母動物による哺育不良又は放棄による出生児の発育遅延も認められた。

F_1 出生児は対照群に比べて低体重であり、黄体数減少が認められた。25 mg/kg/day 群で軽度の母体毒性のほか、F_1 出生児の黄体数減少が認められたことから、母動物及び出生児に対する NOAEL はいずれも 5 mg/kg/day と判断した。

2.6.6.6.5 新生児を用いた試験（試験番号 UHS0042、資料番号 4.2.3.5.4.1、評価資料）

ルパタジン及び小児用経口液剤において検出された#UR-12784の影響を評価するために、幼若ラットを用いた試験を実施した。

1 群雌雄各 12 匹からなる 4 群の Crl：CD（SD）ラット（22 日齢）に、ルパタジン又はルパタジン +#UR-12784を 1 日 1 回、生後 22～50 日に強制経口投与した。さらに、1 群雌雄各 18 匹の TK 試験群を設けた。投与検体にはルパタジンの 5%の#UR-12784を添加することとした。投与量は、0（対照）、4.5 + 0.225（ルパタジン遊離塩基 +#UR-12784）、30 + 1.5（ルパタジン遊離塩基 +#UR-12784）又は 30（ルパタジン遊離塩基）mg/kg/day（媒体の 0.2% w/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみ）とした。また、TK 試験群にはルパタジンを 30 mg/kg/day の用量で投与した。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、性成熟、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

本試験の期間を通して途中死亡は認められなかった。投与期間初期において、30 + 1.5 mg/kg/day 群及びルパタジン 30 mg/kg/day 単独投与群の雌雄で、活動性低下及び部分閉眼が観察された。被験物質投与関連の病理組織学的所見として、膣での発情間期の持続、卵巣での黄体の持続及び閉鎖卵胞増加及び乳腺組織での腺房増殖が、30 + 1.5 mg/kg/day 群及びルパタジン 30 mg/kg/day 単独投与群の雌に認められた。他のいずれのパラメーターにおいても、被験物質投与に関連すると考えられる毒性学的意義のある変化は見られなかった。ルパタジン投与群と#UR-12784を 5%含有するルパタジン投与群の間で、毒性プロファイルに大きな違いは認められなかった。これらのことから、#UR-12784に起因する新たな毒性所見は認められず、#UR-12784の NOAEL は 1.5 mg/kg/day、ルパタジンの NOAEL は雌の生殖器系に影響を認めていない 4.5 mg/kg/day とそれぞれ判断した。

2.6.6.6.6 新生児を用いた確認試験（試験番号 UHS0048、資料番号 4.2.3.5.4.2、評価資料）

本試験の目的は、新生児を用いた試験（2.6.6.6.5）で認められた雌の生殖器系への影響について、その原因を明らかにするために実施した。

1 群雌 12 匹の Crl：CD（SD）ラット（22 日齢）に、ルパタジンを 1 日 1 回、生後 22～50 日に強制経口投与した。投与量は、先に実施した新生児を用いた試験（2.6.6.6.5）を参考に 0（対照）、3.2（遊離塩基として 2.5）、5.76（同 4.5）及び 38.4 mg/kg/day（同 30 mg/kg/day）とし、媒体の 0.2% w/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、対照には媒体のみを投与した。別に対照群は 8 匹、投与群には各 12 匹の TK 試験群を設けた。さらに、対照群及び高用量群には各 6 匹を追加し 4 週間投与終了後に 4 週間の休薬をさせる回復試験群を設けた。

検査項目は、死亡の有無、一般状態観察、体重、摂餌量、摂水量、性成熟、血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査、血漿中濃度（性ホルモンを含む）、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

本試験の期間を通して途中死亡は認められなかった。38.4 mg/kg/day 投与群で性周期の長さがわずかに増加し、性周期数の有意な低下が認められた。また、卵巣の絶対・相対重量の有意な低下を認め、血漿中プロゲステロン濃度のわずかな増加が見られたが、血漿中エストラジオール濃度に変化を認めなかった。性周期数及び卵巣重量の低下、並びに血漿中プロゲステロン濃度の増加は 28 日間の休薬後に回復性を示した。病理組織学的検査では、38.4 mg/kg/day 投与群で生殖器系に所見が認められ、持続性（乳汁分泌期様）の発情間期を示す個体の増加や乳腺の小葉過形成の発症度がわずかに増加した。黄体数の低下が 5.76 及び 38.4 mg/kg/day 投与群で認められ、先に実施した新生児を用いた試験（2.6.6.6.5）では黄体の持続が認められており、結果が異なっているが、その原因は明らかではない。ルパタジン投与群の他のパラメーターでは被験物質投与に関連すると考えられる毒性学的意義のある変化は見られなかった。

全身曝露量としてルパタジン及び代謝物 UR-12790 を初回投与時及び最終（投与 29 日）投与時に測定した。対照群からはルパタジン及び UR-12790 は検出されなかった。ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} を表 2.6.6.6-4 に示す。

ルパタジン及び UR-12790 の $AUC_{0\text{-tlast}}$ 及び C_{max} は、用量増加に伴い、用量相関性を上回って増加した。いずれの用量も投与期間を通じて反復投与の影響は認められなかった。

以上、ルパタジンを幼若ラットに 1 日 1 回、4 週間経口投与したところ 38.4 mg/kg/day において生殖器系への影響が見られ、休薬により回復性が示された。5.76 mg/kg/day においては黄体数の低下が認められているが、その他に本所見に関連した毒性学的意義のある変化は見られなかったことから NOAEL は 5.76 mg/kg/day と判断した。

表 2.6.6.6-4　幼若雌性ラットにルパタジンを 4 週間反復投与したときのルパタジン及び UR-12790 の TK パラメーター

測定物質	性	測定日	投与量（mg/kg/day）							
			$AUC_{0\text{-tlast}}$（ng·h/mL）				C_{max}（ng/mL）			
			0	3.2 (2.5)	5.76 (4.5)	38.4 (30)	0	3.2 (2.5)	5.76 (4.5)	38.4 (30)
ルパタジン	雌	投与 1 日	ND	15.6	75.6	1100	ND	11.6	26.3	483
		投与 29 日	ND	28.9	81.3	978	ND	14.5	38.8	392
UR-12790		投与 1 日	ND	73.8	152	3390	ND	15.6	29.3	242
		投与 29 日	ND	81.5	504	4170	ND	15.1	43.8	280

投与量：() は遊離塩基として表示

数値は平均値（ルパタジンは遊離塩基として表示）、ND：算出せず

2.6.6.7 局所刺激性試験

局所刺激性試験に関しては、反復投与毒性試験で評価できており、さらに本剤の臨床投与経路が経口であることを踏まえ、改めて独立した試験としては実施しなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 光毒性試験

ルパタジン（フマル酸塩のアセトニトリル溶液：0.006 mg/mL）は、290～700 nm の波長範囲に光の吸収帯が存在しなかったことから、光毒性の懸念を直接呈することはないと考えられたため、光毒性試験は実施しなかった [5)]。

2.6.6.8.2 抗原性試験

反復投与毒性試験においてルパタジンの免疫系に及ぼす影響が認められなかったことから、抗原性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.3 免疫原性試験

特定の免疫毒性試験は実施しなかったが、反復投与毒性試験においてラットにルパタジンを 120 mg/kg/day までの用量で 13 週間（2.6.6.3.1.2）及び 26 週間（2.6.6.3.1.3）反復経口投与したところ、血液学的パラメーター、リンパ系器官重量並びにリンパ組織の剖検及び病理組織学的検査所見に生物学的に重要な変化はないことが明らかになった。同様に、イヌにルパタジンを 40 mg/kg/day までの用量で 13 週間（2.6.6.3.2.3）、20 mg/kg/day までの用量で 26 週間（2.6.6.3.2.4）反復経口投与した毒性試験で観察された変化も、同試験で使用した動物種、系統及び月齢での正常範囲内であった。上述のデータに基づき、ルパタジン反復投与後に免疫毒性が発現することはないと判断した [6)]。

2.6.6.8.4 依存性試験

安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において中枢及び末梢神経系への毒性を示唆する確実な事象が認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.5　ヒト代謝物の毒性試験

ルパタジンのヒト代謝物について実施したすべての毒性試験の概要を以下の表 2.6.6.8-1 に示す。

表 2.6.6.8-1　ルパタジンのヒト代謝物の毒性試験概要

動物種及び系統	投与方法	投与期間	用量（mg/kg）	試験番号
単回投与毒性試験				
マウス/Swiss	強制経口	単回	UR-12788：2000	TOX/091/[redacted]
マウス/Swiss	静脈内投与	単回	UR-12788：25, 50, 200	TOX/092/[redacted]
ラット/Sprague-Dawley	強制経口	単回	UR-12788：2000	TOX/093/[redacted]
ラット/Sprague-Dawley	静脈内投与	単回	UR-12788：25, 50, 200	TOX/094/[redacted]
反復投与毒性試験				
ラット/Sprague-Dawley	強制経口	4 週間	UR-12788：0, 3, 30, 120 mg/kg/day	TOX/099/[redacted], CIN/255/[redacted], CD[redacted]/7139T
遺伝毒性試験				
ネズミチフス菌（TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102）	*In vitro*	－	UR-12788：0, 25, 50, 100, 200, 400 µg/plate	MIC/121/[redacted]
ネズミチフス菌（TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102）	*In vitro*	－	UR-12335：0, 20, 60, 200, 600, 2000 µg/plate	MIC/127/[redacted]

ヒトにおける代謝試験から、2 種類のヒト代謝物 UR-12788（3-ヒドロキシデスロラタジン）及び UR-12335（UR-12788 の O-グルクロン酸抱合体）は、ラットでは微量しか検出されず、イヌでは検出されないことが示された。UR-12335 は不活性（2.6.2.1.1.3）だが、ヒト血漿中における主代謝物である。そこで、UR-12788 及び UR-12335 の安全性を評価する試験を複数実施した。両化合物は、イヌのプルキンエ線維を用いた *in vitro* 試験（2.6.2.4.2.2）において、QT 延長を示さなかった。また、UR-12788 及び UR-12335 のいずれも、ネズミチフス菌 5 株を用いた復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった（4.2.3.7.5.6 及び 4.2.3.7.5.7 参照）。

ラットに UR-12788 を経口投与したところ、グルクロン酸抱合体である UR-12335 に代謝された。このことから、ラットへの UR-12788 の単回及び反復（28 日間）投与により両化合物への曝露が得られ、その毒性評価が可能と考えられる。当該試験の結果、UR-12788 を雌雄のマウス及びラットに単回経口投与したときの毒性は低く、概略の致死量は 2000 mg/kg であった（4.2.3.7.5.1 及び 4.2.3.7.5.3 参照）。UR-12788 を静脈内投与したときの概略の致死量は 50 mg/kg であった（4.2.3.7.5.2 及び 4.2.3.7.5.4 参照）。反復投与毒性試験では、1 群雌雄各 10 匹のラットに UR-12788 を 0、3、30 及び 120 mg/kg/day の用量で 28 日間強制経口投与した（4.2.3.7.5.5 参照）。投与による死亡は認められなかった。高用量群においても対照群の値と比較して、体重増加量、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査における変動は認められなかった。NOAEL は 120 mg/kg/day と判断した。TK 試験で両代謝物への全身曝露が確認されたが、UR-12335 への曝露量は、投与 1 及び 28 日目のいずれにおいても、未変化体 UR-12788 への曝露量より高かったことから、グルクロン酸抱合がラットにおける UR-12788 消失の主要経路であることが示唆された。NOAEL における定常状態での UR-12788 への曝露量（AUC に基づく）は、

当社の予定している最大推奨用量 20 mg/day での日本人健康被験者（2.7.2.2.2.1）の AUC である 50.61 ng·h/mL の 65～110 倍であった。また、UR-12335 は薬理学的に不活性な代謝物（グルクロン酸抱合体）であることが明らかとなっている。上述のすべての試験から、ヒトにおけるこれらの代謝物への曝露に起因する安全性上の懸念はないと考えられる。

2.6.6.8.6 不純物の試験

ルパタジンについては、欧州において小児用経口液剤が既に承認されており、#UR-12784 当該製剤における主な分解産物として報告されている。#UR-12784はその生成量は微量であるものの錠剤においても認められている。

#UR-12784は、ルパタジンに[redacted]が付加したもので、小児用経口液剤中において、ICH Q3B（R2）ガイドライン（以下、「ICHQ3B(R2)」という。）で規定された閾値を上回って検出されたことから、以下の試験等を実施した。

In silico の変異原性予測として、知識ベースの DEREK（Lhasa Ltd.、DEREK Nexus：4. 1. 0、Nexus：2.0.0）及び統計ベースの TOPKAT（Accelrys, Inc.）の 2 種類の QSAR を使用して実施した。その結果、いずれの QSAR 解析においても警告構造なしと判定された [7)]。また、ルパタジンは遺伝毒性試験バッテリーにおいて一貫して陰性の結果を示していることから、#UR-12784の遺伝毒性の可能性は十分に否定されると判断した。

#UR-12784の幼若動物に対する安全性を評価するため、幼若ラットにルパタジン及び 5%#UR-12784を生後 22 日から生後 50 日まで 1 日 1 回経口投与する反復投与毒性試験（2.6.6.6.5）を実施した。その結果、ルパタジン投与群とルパタジン+5%#UR-12784投与群の幼若ラットの間で毒性学的な違いは認められなかった [8)]。

また、ルパタジンの予定される最大推奨用量 20 mg/day（錠剤）での#UR-12784が設定規格（1.0%以下）の上限まで含まれると想定した場合に#UR-12784の NOAEL（1.5 mg/kg/day）は、約 450 倍（ラット 1.5 mg/kg、ヒト約 0.0033 mg/kg）に相当する。

2.6.6.9 考察及び結論

ルパタジンの安全性評価のため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験（13、26 及び 39 週間）、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び代謝物を用いた試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験）を実施した。

ルパタジンをマウス又はラットに経口又は腹腔内に単回投与したところ、一般状態の変化として自発運動低下、呼吸数増加、振戦及び衰弱が見られ、一部の動物が循環・呼吸困難により死亡した。概略の致死量を表 2.6.6.1-2 に示した。

反復投与毒性試験は、*in vitro* におけるヒト肝細胞での代謝の類似性に基づいて、ラット及びイヌを用いて実施した。

ラットの 13 週間反復経口投与（0、3、30 及び 120 mg/kg/day）では死亡例は認められず、30 mg/kg/day 以上の群の雌で白血球数及び尿量の増加、120 mg/kg/day 群の雌雄で肝臓重量の増加、雄で体重増加量の減少が認められた。これらのことから NOAEL は雄で 30 mg/kg/day、雌で 3 mg/kg/day と判断した。同用量の 26 週間反復経口投与では、120 mg/kg/day 群で 6 例が死亡し、主な所見として体重増加量の減少、白血球数の増加、尿量の増加及び肝細胞肥大が認められた。NOAEL は、雌雄ともに 30 mg/kg/day と判断した。26 週間投与試験で見られた肝細胞肥大については、肝機能を示す数値の変化や、いずれの肝臓組織においても線維化や壊死は認められなかったことから、肝代謝亢進によりルパタジンのような生体異物を排泄しようとする適応性反応を反映した、一般的な生体反応と思われ、ルパタジンによる毒性ではないと考えられた [4]。

イヌの 13 週間反復経口投与（0、1.25、7 及び 40 mg/kg/day）では 7 及び 40 mg/kg/day 群で活動性亢進、攻撃性及び不安行動が観察され、用量に伴い重症度が増加した。また、7 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の減少、腎臓の皮質／髄質の瘢痕化、腎臓及び肝臓重量の増加並びに BUN の増加が、40 mg/kg/day 群で ALP 及び ALT の増加が見られたことから NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。26 週間反復経口投与（0、1、5 及び 20 mg/kg/day）では 5 及び 20 mg/kg/day 群の雌雄で排尿回数の増加、活動性亢進及び異常発声、雌で振戦、呼吸促迫、過剰浅速呼吸、掻き及びケージバーを齧る行動が見られたことから、NOAEL は 1 mg/kg/day と判断した。39 週間反復経口投与（0、1.25、7 及び 40 mg/kg/day）では 7 及び 40 mg/kg/day 群で体重増加量の減少及び ALP 増加が、40 mg/kg/day 群で肝臓の相対重量の増加が認められたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg/day と判断した。

遺伝毒性については、*in vitro*（細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験）及び *in vivo*（マウス小核試験）のいずれの試験においても遺伝毒性を示さなかったことから、ヒトにおける遺伝毒性のリスクはないと考えられる。

がん原性試験は、マウス（78 週間、0、6、25、100/60/40 mg/kg/day）及びラット（104 週間、0、2.5、10、40 mg/kg/day）を用いた長期経口投与（混餌）で実施され、ルパタジンが直接的ながん原性作用を有さないことが確認された。

マウスのがん原性試験では、一般状態の変化が高用量群のみで認められた。特に雄で高頻度に見られた変化は、しわの多い皮膚、円背位、衰弱（状態悪化）及び腹部腫脹であった。これらの変化が見られた動物の大部分は、変化が見られてから 1 週間以内に死亡又は切迫屠殺に至った。主な死因は便秘であり、それに伴って高度の腸膨満及び糞の蓄積が認められた。この変化は、ル

パタジンの薬理作用に起因すると考えられた。すなわち、PAF 及びアセチルコリンは消化管の運動性に部分的に関与し、それらの阻害剤は消化管運動を低下させることが知られている[9), 10)]。ルパタジンは *in vivo* での PAF の作用に対して拮抗作用を有していることから、高用量では内因性 PAF による消化管の運動性への影響を阻害する可能性がある。また、ルパタジンの代謝物であるデスロラタジン（UR-12790）は、抗ヒスタミン作用を示す用量を上回る用量において、抗ムスカリン特性を示すことが知られている[11)]。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変については高用量群の一部の動物で舌の過角化、前胃（雄のみ）に過角化を伴う上皮及び基底細胞の過形成が観察された。この変化はケラチノサイトの増殖及び分化に対して PAF が内因性の調整因子と考えられている[12)]ことから、ルパタジンの PAF 拮抗作用に関連している可能性は否定できないが、高用量群では一般状態悪化による摂餌量の減少が確認されており、その結果が当該所見に寄与した可能性も考えられる。高用量群の雌では持続的な黄体の存在による腟の粘液産生増加及び卵巣肥大が認められた。PAF は卵成熟及び卵胞破裂に関与することが報告されていることから[13)]、ルパタジンがそれらの現象を抑制することで黄体が持続、プロゲステロン産生が維持され、結果、粘液産生増加に関与する可能性も考えられる。なお、中用量では、これらの顕著な変化は認められいない。

以上、マウスで認められた所見は、マウスの生存に影響を及ぼすほどの高用量を投与した場合のみに認められた変化であることから、これらはヒトで発現する可能性はないと判断した。

ラットのがん原性試験では、腫瘍性病変として高用量群で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。当該所見に関しては甲状腺濾胞細胞の過形成や腺腫の所見は肝ミクロソーム誘導に関連するものであり、それに起因する甲状腺ホルモンの代謝及び分泌への影響によって TSH の甲状腺刺激が持続し、その後に過形成及び腫瘍形成が誘発されることが知られている[14), 15)]ことと矛盾しないと考えられる。

ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、雄に交配前 61 日から交配期間を通し剖検の前日まで、雌に交配前 14 日から交配期間を通し妊娠 17 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、親動物の毒性及び受胎への影響が雄の 120 mg/kg/day 群で、雌の 25 mg/kg/day 以上の群で認められた。受胎能には 5 及び 25 mg/kg/day 群の雄並びに 5 mg/kg/day 群の雌では明らかな影響は見られなかった。120 mg/kg/day 群の雄で精子の濃度減少及び精子運動能低下を伴う受胎率低下が、25 及び 120 mg/kg/day 群の雌で交尾までに要する期間の延長を伴う発情周期異常が認められた。これらの変化の少なくとも一部は、精子形成、受胎、着床及び胚発生において PAF の役割が広く報告[16), 17), 18)]されていることから、ルパタジンの PAF 拮抗作用がその起因の一部となっている可能性も考えられる。また、雄ラットにおける精巣の変化はロラタジン、デスロラタジン及びその他の抗ヒスタミン剤について報告されており、動物種特異的な現象と考えられる[11)]。一方で、PAF に起因する生殖器への影響の可能性は、他動物種（げっ歯類、ウサギ、霊長類）の細胞等を使用した *in vitro* における研究が広く行われ、当該細胞が関連する生体に与えうる影響として、精子形成、受精、着床及び胚発生への影響の可能性が報告されている[19), 20)]。また、*in vitro* 試験において、ヒトの精子の運動能及び生体反応を促進させることが示唆されている[21)]。本試験（2.6.6.6.2）において認められた変化は、ヒトの予定される最大推奨用量投与時（20 mg/day）の曝露量と雄の 25 mg/kg/day（NOAEL）の曝露量［13 週間反復投与（2.6.6.3.1.2）の雄 30 mg/kg/day の結果を使用］から AUC 及び C_{max} の比は約 40～50

倍上回っている（表 2.6.6.9-1 参照）。したがって、臨床的に使用される範囲において、十分な安全域があると考えられ、ヒトにおいて問題となる可能性はないと判断した。

胎児では、体重はすべての被験物質投与群で低下傾向が見られ、5 及び 25 mg/kg/day 群については軽微であり背景データ内であったが、120 mg/kg/day 群においては有意であり、背景データよりも低値であった。いずれの投与群における胎児体重低下は、被験物質の有する PAF 拮抗作用に関連して発現した可能性が考えられた。また、当該試験において評価された胚・胎児発生に関しては、120 及び 25 mg/kg/day において軽度な骨格異常が見られたが、いずれも構造的な異常は認められず、また、外表及び内臓観察においても異常は認められなかった。一般毒性及び受胎能に対する NOAEL は雄では 25 mg/kg/day、雌では 5 mg/kg/day、胎児に対する NOAEL は 5 mg/kg/day と判断した。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、妊娠 6～18 日にルパタジン 0、5、25、100 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、100 mg/kg/day 群で母体毒性が観察されたが、胚・胎児毒性は認められなかった。一般毒性及び胚・胎児に対する NOAEL は 25 mg/kg/day と判断した。

ラット及びウサギにおいて、いずれの投与群においても催奇形性作用は認められなかった。なお、抗ヒスタミン薬において催奇形性のリスクは報告されていない[22)]。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験では、妊娠ラットに妊娠 6 日から授乳期間を通して分娩後 20 日までルパタジンを 0、5、25 及び 120 mg/kg/day の用量で経口投与したところ、25 及び 120 mg/kg/day 群で母体毒性及び出生児に対する毒性を認めたが、5 mg/kg/day 群では母体毒性又は出生児への影響は認められなかった。

新生児に係る試験としては、幼若ラットを用い、ルパタジン及び小児用経口液剤において検出された#UR-12784の安全性を評価した（2.6.6.6.5 参照）。ルパタジン投与群と#UR-12784を 5%含有するルパタジン投与群の間で毒性プロファイルに大きな違いは認められず、#UR-12784に起因する毒性所見は認められなかった。しかし、30 mg/kg/day 投与群の雌に生殖器系への影響が認められたことから、ルパタジン 0（対照）、3.2（遊離塩基として 2.5）、5.76（遊離塩基として 4.5）及び 38.4 mg/kg/day（遊離塩基として 30）とし、新生児ラット（幼若）を用いた確認試験（2.6.6.6.6）を実施した。38.4 mg/kg/day 群では、発情間期の持続が認められ、先に実施した新生児を用いた試験（2.6.6.6.5）と同じく生殖器系への影響が認められた。さらに、38.4 mg/kg/day 群で卵巣重量の有意な低下、5.76 及び 38.4 mg/kg/day 投与群で黄体数の低下が見られ、先の新生児を用いた試験（2.6.6.6.5）では卵巣重量に変化は見られず、閉鎖卵胞の増加及び黄体の持続が認められており、必ずしも一致した結果にはなっていない。これらの所見へのルパタジンの関与は明らかではないが、要因の一つとしてプロゲステロン濃度の増加による可能性が推察された。プロゲステロン濃度の増加は 5.76 mg/kg/day には見られず、38.4 mg/kg/day 群では 12 匹中 5 匹に認められたが個体による違いも大きかった。NOAEL は、38.4 mg/kg/day 群でプロゲステロン濃度の増加を伴う生殖器系への影響が見られたことから、5.76 mg/kg/day と判断した。

代謝物については、ヒト代謝物である UR-12788 及び UR-12335 について安全性を評価した。UR-12788 をマウス及びラットに単回経口投与及び静脈内投与したときの毒性は低かった（概略の致死量は経口投与で 2000 mg/kg 以上、静脈内投与で 50 mg/kg）。UR-12788（0、3、30 及び 120 mg/kg/day）を 28 日間反復投与した毒性試験において、特記すべき毒性所見は認められず、

NOAEL は 120 mg/kg/day と判断した。UR-12788 及び UR-12335 は細菌を用いる復帰突然変異試験で変異原性を示さなかった。代謝物の UR-12335 は、ICH M3（R2）ガイダンスに記載のある、総曝露量に対して 10%を超える代謝物に該当するため、上記の試験に加え、胚・胎児発生毒性試験及びがん原性の評価を実施する必要がある。UR-12335 の胚・胎児発生毒性試験及びがん原性については、ラット反復投与毒性試験（4.2.3.7.5.5）において UR-12335 の前駆体である UR-12788 の投与により UR-12335 に曝露されることが確認されていることから、UR-12335 のみならず UR-12788 を用いた安全性試験成績に基づき UR-12335 の毒性学的観点から考察することが妥当と考えた。UR-12335 に関連する安全性試験としては、UR-12788 の安全性試験成績から特記すべき毒性所見は認められていない。また、UR-12335 を用いた種々の *in vitro* 薬理試験（2.6.2.2.6）の結果から、UR-12335 が薬理学的に不活性な代謝物であることが明らかとなっている。これらのことから、UR-12335 は毒性学的懸念のない、薬理学的に不活性な抱合体と考えられ、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」に関する質疑応答集（平成 24 年 8 月 16 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）中の「毒性学的懸念がない代謝物」に該当するため、胚・胎児発生及びがん原性の評価を新たに実施する必要はないと考えられた。

ルパタジンの安全域は、ルパタジン及び代謝物 UR-12790 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に基づき算出し、日本人健康被験者（2.7.2.2.2.1）に対するルパタジンの反復投与毒性試験の安全域を表 2.6.6.9-1、がん原性試験の安全域を表 2.6.6.9-2、及び生殖発生毒性試験の安全域を表 2.6.6.9-3 に示した。

反復投与毒性試験

ラット：30 mg/kg/day は、ラットを用いた 26 週間反復強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.3）の NOAEL であった。この用量における TK データ（表 2.6.6.9-1）は、13 週間反復強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2）の 13 週目に相当する。なお、13 週間投与の雌の NOAEL は 3 mg/kg/day と判断したが、変化が見られた臨床検査値はより長期間投与した 26 週間投与では認められなかったことから、安全域の算出のための NOAEL には 30 mg/kg/day を用いた。

イヌ：1.25 mg/kg/day は、イヌを用いた 39 週間反復経口（カプセル）投与毒性試験（2.6.6.3.2.5）の NOAEL であった。この用量における TK データ（表 2.6.6.9-1）は、39 週目に得られた平均値を記載した。

ヒト：薬物動態データは、20 mg/day の用量で実施した薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）における定常状態で得られたルパタジン及び UR-12790 の平均値を記載した（表 2.6.6.9-1 参照）。

表 2.6.6.9-1　反復投与毒性試験における安全域

動物／ヒト	投与量	測定物質	測定法（BLQ）	性	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	試験番号
ラット	30 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	[redacted]（5 ng/mL）	雄	1916.4	456.5	UHS/13[redacted], CIN/048[redacted]
				雌	2344.8	885.6	
		UR-12790	HPLC-[redacted]（5 ng/mL）	雄	11777.5	811.2	
				雌	7743.5	549.2	
イヌ	1.25 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	LC-MS（2 ng/mL）	雄	138	54	UHS0045
				雌	52.3	18.9	
		UR-12790	LC-MS（2 ng/mL）	雄	1380	120	
				雌	793	74.8	
ヒト	20 mg/day（遊離塩基）	ルパタジン	LC-MS/MS（0.1 ng/mL）	男／女	35.628	10.649	DC05/RUP/I[redacted]
		UR-12790	LC-MS/MS（0.1 ng/mL）	男／女	57.832	5.040	

ルパタジンフマル酸塩 1 mg = ルパタジン遊離塩基 0.782 mg

安全域算出には平均値を用いた。

ヒト（20 mg/day）のパラメーターに対する比						
動物種	投与量	測定物質	性	AUC 比（安全域）	C_{max} 比（安全域）	試験番号
ラット	30 mg/kg/day	ルパタジン	雄	53.8	42.9	UHS/13[redacted], CIN/048[redacted]
			雌	65.8	83.2	
		UR-12790	雄	203.7	161.0	
			雌	133.9	109.0	
イヌ	1.25 mg/kg/day	ルパタジン	雄	3.9	5.1	UHS0045
			雌	1.5	1.8	
		UR-12790	雄	23.9	23.8	
			雌	13.7	14.8	

がん原性試験

マウス：25 mg/kg/day は、マウスを用いた 78 週間経口（混餌）投与がん原性試験（2.6.6.5.3.1）において、全試験期間を通して十分な数の動物が生存し、がん原性所見が見られなかった用量であった。この用量におけるマウスの TK データ（表 2.6.6.9-2）は、マウスを用いた経口（混餌）投与血漿中濃度測定試験（2.6.6.5.2.1）の 28 日目に得られた平均値を記載した。

ラット：40 mg/kg/day は、ラットを用いた 104 週間経口（混餌）投与がん原性試験（2.6.6.5.2.2）で検討した最高用量であり、がん原性所見が見られない用量であった。この用量におけるラットの TK データ（表 2.6.6.9-2）は、28 日目に得られた平均値を記載した。

ヒト：薬物動態データは、20 mg/day の用量で実施した薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）における定常状態で得られたルパタジン及び UR-12790 の平均値を記載した（表 2.6.6.9-2 参照）。

表 2.6.6.9-2　がん原性試験における安全域

動物／ヒト	投与量	測定物質	測定法（BLQ）	性	$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	試験番号
マウス	25 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	[redacted]（2 ng/mL）	雄	47.0	3.0	RCC650428, CIN/128[redacted]
				雌	13.0	3.0	
		UR-12790	HPLC-[redacted]（2.5 ng/mL）	雄	4352.6	338.5	
				雌	2586.2	138.8	
ラット	40 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	[redacted]（2.5 ng/mL）	雄	1520.3	103.9	RCC 650441, CIN/129[redacted]
				雌	1165.2	101.2	
		UR-12790	HPLC（2.5 ng/mL）	雄	4389.6	279.2	
				雌	10221.4	483.9	
ヒト	20 mg/day（遊離塩基）	ルパタジン	LC-MS/MS（0.1 ng/mL）	男／女	35.628	10.649	DC05/RUP/L[redacted]
		UR-12790	LC-MS/MS（0.1 ng/mL）	男／女	57.832	5.040	

ルパタジンフマル酸塩 1 mg = ルパタジン遊離塩基 0.782 mg

安全域の算出には平均値を用いた。

ヒト（20 mg/day）のパラメーターに対する比						
動物種	投与量	測定物質	性	AUC 比（安全域）	C_{max} 比（安全域）	試験番号
マウス	25 mg/kg/day	ルパタジン	雄	1.3	0.3	RCC650428, CIN/128[redacted]
			雌	0.4	0.3	
		UR-12790	雄	75.3	67.2	
			雌	44.7	27.5	
ラット	40 mg/kg/day	ルパタジン	雄	42.7	9.8	RCC 650441, CIN/129[redacted]
			雌	32.7	9.5	
		UR-12790	雄	75.9	55.4	
			雌	176.7	96.0	

生殖発生毒性試験

ラット：5 mg/kg/day は、ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.2）の雌の NOAEL であり、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（2.6.6.6.4）の NOAEL でもあった。120 mg/kg/day は、ラットでの催奇形性に対する NOAEL であった。これらの用量における TK データ（表 2.6.6.9-3）は、妊娠ラットで妊娠 17 日に得られた平均値を記載した。雄の受胎能に対する NOAEL（25 mg/kg/day）での TK データは得られなかったため、ラット 13 週間反復強制経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.2）の NOAEL（30 mg/kg/day）から推測をすると、ルパタジン及び UR-12790 の安全域は、AUC で約 50 及び 200 倍となる。

ウサギ：100 mg/kg/day は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（2.6.6.6.3.2）での催奇形性に対する NOAEL であった。この用量における TK データ（表 2.6.6.9-3）は、妊娠ウサギで妊娠 18 日に得られた平均値に相当する。

新生児ラット：5.76 mg/kg/day は、幼若ラットを用いた確認試験（2.6.6.6.6）での NOAEL であった。この用量における TK データ（表 2.6.6.9-3）は、投与 29 日に得られた平均値を記載した。

ヒト：薬物動態データは、20 mg/day の用量で実施した薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）における定常状態で得られたルパタジン及び UR-12790 の平均値を記載した（表 2.6.6.9-3 参照）。

表 2.6.6.9-3　生殖発生毒性試験における安全域

動物／ヒト	投与量	測定物質	測定法（BLQ）	性	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	試験番号
ラット	5 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	[redacted]（5 ng/mL）	雌	NA	90	UHS/16[redacted], CIN/065[redacted]
		UR-12790	HPLC-[redacted]（5 ng/mL）	雌	NA	46	
	120 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	[redacted]（5 ng/mL）	雌	NA	536	
		UR-12790	HPLC-[redacted]（5 ng/mL）	雌	NA	1916	
ウサギ	100 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	LC-MS/MS（1 ng/mL）	雌	728.3	233.1	UHS0040, CIN/222[redacted]
		UR-12790	LC-MS/MS（1 ng/mL）	雌	1880.3	280.6	
ラット（幼若）	5.76 mg/kg/day（フマル酸塩）	ルパタジン	LC-MS/MS（2 ng/mL）	雌	81.3	38.8	UHS0048
		UR-12790	LC-MS/MS（2 ng/mL）	雌	504	43.8	
ヒト	20 mg/day（遊離塩基）	ルパタジン	LC-MS/MS（0.1 ng/mL）	男／女	35.628	10.649	DC05/RUP/I[redacted]
		UR-12790	LC-MS/MS（0.1 ng/mL）	男／女	57.832	5.040	

NA：該当なし、ルパタジンフマル酸塩 1 mg = ルパタジン遊離塩基 0.782 mg

安全域の算出には平均値を用いた。

ヒト（20 mg/day）のパラメーターに対する比						
動物種	投与量	測定物質	性	AUC 比（安全域）	C_{max} 比（安全域）	試験番号
ラット	5 mg/kg/day	ルパタジン	雌	NA	8.5	UHS/16[redacted], CIN/065[redacted]
		UR-12790	雌	NA	9.1	
	120 mg/kg/day	ルパタジン	雌	NA	50.3	
		UR-12790	雌	NA	380.2	
ウサギ	100 mg/kg/day	ルパタジン	雌	20.4	21.9	UHS0040, CIN/222[redacted]
		UR-12790	雌	32.5	55.7	
ラット（幼若）	5.76 mg/kg/day	ルパタジン	雌	2.3	3.6	UHS0048
		UR-12790	雌	8.7	8.7	

NA：該当なし

以上のように、ルパタジンの安全性評価のため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験（13、26 及び 39 週間）、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及び代謝物を用いた試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験）を実施した。その結果、当社の予定している最大推奨用量 20 mg/day での曝露量の安全域は、がん原性試験（マウス）において 1 を下回ったが、その他の試験［反復毒性試験、がん原性試験（ラット）及び生殖発生毒性試験］においては十分な安全域が確認された。また、いずれの遺伝毒性試験からもヒトに対して遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

したがって、これらの非臨床毒性試験成績から、ルパタジンは臨床上の安全性において問題となる可能性は低いと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1) Horak F, et al. Comparative tolerability of second generation antihistamines. Drug Safety. 1999;20(5):385-401.

2) [redacted] Summary of preclinical toxicology (oncogenicity) and pharmacokinetical investigations. Expert Report. Internal Document.

3) [redacted] Preparation of Rodent Feed Treated with UR-12592 FUMARATE and Determination of Content, Homogeneity and Stability of UR-12592 FUMARATE in Prepared Feed. 1997. Internal Document.

4) Popp, JA, Cattley, R.C. In: Haschek, W.M., Rousseaux, C.G., editors. Hepatobiliary system. In Handbook of toxicologic pathology. Academic Press; 1991. ; 279-314.

5) [redacted] UV-visible spectrum of fumarate rupatadine. Internal Document.

6) [redacted] Expert report on immunotoxicity effects of rupatadine. 2011. Internal Document.

7) [redacted] 8 物質の QSAR による変異原性予測. 2015 年 6 月. 社内資料.

8) [redacted] #UR-12784 qualification report. 2011.

9) Izzo AA, PAF and the digestive tract. A review. J. Pharm. Pharmacol. 1996;48(11):1103-1111.

10) Morteau O, et al. Platelet-activating factor and interleukin-1 are involved in colonic dysmotility in experimental colitis in rats. Gastroenterology. 1993;104(1):47-56.

11) European Medicines Agency. Opulis. Scientific Discussion. (CPMP/2593/00).

12) Shimada A, et al. In situ expression of platelet-activating factor (PAF)-receptor gene in rat skin and effects of PAF on proliferation and differentiation of cultured human keratinocytes. J.Invest. Dermatology. 1998;110(6):889-893.

13) Narahara H, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in human follicular fluid. Exp. Med. Biol.. 1996;416:121-127.

14) Alison RH, et al. Neoplastic lesions of questionable significance to humans. Tox. Pathol. 1994;22(2):179-186.

15) Capen CC, Mechanistic data and risk assessment of selected toxic end points of the thyroid gland. Tox. Pathol. 1997;25(1):39-48.

16) Ahmed A, et al. The role of platelet-activating factor and its receptor in endometrial receptivity. Adv. Exp. Med. Biol. 1996;416:277-290.

17) Frenkel RA, et al. The biochemical role of platelet- activating factor in reproduction. Prog. Lipid Res. 1996;35(2):155-168.

#新薬承認情報提供時に置き換え

18) Minhas BS, et al. Platelet activating factor and conception. Am. J. Reprod. Immunol. 1996;35(3):267-271.

19) Cheminade C, et al. 1-O-alkylglycerols improve boar sperm motility and fertility. Biol Reprod. 2002;66(2):421-428.

20) Roudebush WE, et al. The significance of platelet-activating factor and fertility in the male primate: a review. J Med Primatol. 2005;34:20-24.

21) Krausz C, et al. Effect of platelet-activating factor on motility and acrosome reaction of human spermatozoa. Hum Reprod. 1994;9(3):471-476.

22) Seto A et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis.. Am. J. Perinatol. 1997;14(3):119-124.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 4
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 8
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表 9
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧表 24
2.6.7.5 単回投与毒性試験 27
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 28
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 29
2.6.7.7.1 反復投与毒性試験：ラット 13 週間 29
2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間 32
2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：イヌ 13 週間 39
2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：イヌ 26 週間 42
2.6.7.7.5 反復投与毒性試験：イヌ 39 週間 46
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 49
2.6.7.8.1 *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験 49
2.6.7.8.2 *In vitro* 遺伝毒性試験：大腸菌を用いる復帰突然変異試験 51
2.6.7.8.3 *In vitro* 遺伝毒性試験：ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 53
2.6.7.8.4 *In vitro* 遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験 55
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 57
2.6.7.9.1 *In vivo* 遺伝毒性試験：マウス小核試験 57
2.6.7.10 がん原性試験 58
2.6.7.10.1 がん原性試験：マウス用量設定 13 週間 58
2.6.7.10.2 がん原性試験：マウス血漿中濃度測定試験 28 日間 60
2.6.7.10.3 がん原性試験：マウス 78 週間 61
2.6.7.10.4 がん原性試験：ラット用量設定 13 週間 66
2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間 69
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 77
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 79
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 85
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 88
2.6.7.15 新生児を用いた試験 95
2.6.7.15.1 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験 95
2.6.7.15.2 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験 98
2.6.7.16 局所刺激性試験 103
2.6.7.17 その他の毒性試験 104
2.6.7.17.1 その他の毒性試験：代謝物 UR-12788 の単回投与毒性試験 104

2.6.7.17.2 その他の毒性試験 : ラットにおける代謝物 UR-12788 の 4 週間反復投与毒性試験 106
2.6.7.17.3 その他の毒性試験 : *In vitro* 遺伝毒性試験　代謝物 UR-12788 の細菌を用いた復帰突然変異試験 108
2.6.7.17.4 その他の毒性試験 : *In vitro* 遺伝毒性試験　代謝物 UR-12355 の細菌を用いた復帰突然変異試験 110

用語及び略語一覧

略語	定義	定義（日本語）
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	Area under the concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積（全身曝露量）
$AUC_{0\text{-}24\ h}$	AUC from the time of dosing up to 24 hours	時間 0 から 24 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}tlast}$	AUC from time zero to the last time-point with measurable concentrations of the test item	時間 0 から最終測定可能時点までの AUC
BLQ	Below the lower limit of quantification	定量限界未満
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CHOL	Cholesterol	総コレステロール
C_{max}	Maximum plasma concenrration	最高血漿中濃度
GLP	Good laboratory practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験実施基準
LD_{50}	Lethal Dose, 50%	半数致死量
NA	Not applicable	該当せず
N/A	Not available	データなし
NC	Not calculated	算出せず
ND	Not detected	検出されず
NGAL	Neutorophil gelatinase-associated lipocalin	急性腎障害マーカー
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
NZW（rabbit）	New Zealand White（rabbit）	ニュージーランド白色種（ウサギ）
[redacted]	UR-12784, [redacted]	[redacted]（ルパタジンフマル酸塩の不純物）
SD	Sprague-Dawley	SD 系ラット
UR-12952 Fumarate	Rupatadine Fumarate	ルパタジンフマル酸塩
UR-12790	Desloratadine	デスロラタジン（BCP）
UR-12788	3-Hydroxy Desloratadine	3-ヒドロキシデスロラタジン
UR-12335	3-Hydroxy Desloratadine -O- glucuroide	3-ヒドロキシデスロラタジン-o-グルクロニド

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（1/4）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量[a] (mg/kg/day[b])	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験	マウス/Swiss	強制経口	単回	500, 2000	適	[redacted]	TOX/095/[redacted]	4.2.3.1.1
	マウス/Swiss	腹腔内	単回	50, 200, 500	適	[redacted]	TOX/096/[redacted]	4.2.3.1.2
	ラット/SD	強制経口	単回	2000	適	[redacted]	TOX/097/[redacted]	4.2.3.1.3
	ラット/SD	腹腔内	単回	25, 50, 200	適	[redacted]	TOX/098/[redacted]	4.2.3.1.4
反復投与毒性試験								
4 週間試験	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	4 週間	0, 7.5, 30, 120	適	[redacted]	UHS/4/[redacted]	4.2.3.2.1
13 週間試験	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	13 週間	0, 3[c], 30[d], 120	適	[redacted]	UHS/13/[redacted]	4.2.3.2.2
					適	[redacted]	CIN/048/[redacted][e]	4.2.3.2.3
26 週間試験	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	26 週間	0, 3, 30, 120	適	[redacted]	UHS/34/C	4.2.3.2.4
					適	[redacted]	CIN/126/[redacted][e, g]	
2 週間試験	イヌ／ビーグル	カプセル	15 日間[f]	0, 10, 20, 30, 40, 50	適	[redacted]	UHS/9/[redacted]	4.2.3.2.5
			1～14 日間	0, 2.5, 40				
4 週間試験	イヌ／ビーグル	カプセル	4 週間	0, 1.25, 7, 40	適	[redacted]	UHS/5/[redacted]	4.2.3.2.6
					適	[redacted]	CIN/017/[redacted][e]	4.2.3.2.7
13 週間試験	イヌ／ビーグル	カプセル	13 週間	0, 1.25, 7, 40	適	[redacted]	UHS/12/[redacted]	4.2.3.2.8
					適	[redacted]	CIN/049/[redacted][e]	4.2.3.2.9
26 週間試験	イヌ／ビーグル	カプセル	26 週間	0, 1, 5, 20	適	[redacted]	UHS/35/C	4.2.3.2.10
					適	[redacted]	CIN/127/[redacted][e, h]	
39 週間試験	イヌ／ビーグル	カプセル	39 週間	0, 1.25, 7, 40	適	[redacted]	UHS0045	4.2.3.2.11

a：反復投与毒性試験の下線を施した投与量は NOAEL を示す。b：特に記載のない場合はフマル酸塩を示す。
c：雌の NOAEL, d：雄の NOAEL, e：トキシコキネティクス, f：3 日間同じ用量を投与後、投与量を増加させた。
g：UHS/34/C の Appendix 12, h：UHS/35/C の Appendix 11

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（2/4）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day[a]）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*	*In vitro*	NA	0, 0.32, 1.6, 8, 40, 200 µg/plate	適	[redacted]	M/AMES/39100	4.2.3.3.1.1
復帰突然変異試験	*Escherichia coli*	*In vitro*	NA	0, 39.06, 78.125, 156.25, 312.5, 625, 1250, 2500 µg/plate	適	[redacted]	CD-[redacted]/5018T	4.2.3.3.1.2
染色体異常試験	Human lymphocytes	*In vitro*	NA	S9 mix 非存在下：0, 2, 10, 20 µg/mL S9 mix 存在下：0, 6, 30, 60 µg/mL	適	[redacted]	M/HL/39101	4.2.3.3.1.3
マウスリンフォーマ TK 試験	Mouse lymphoma L5178Y cells	*In vitro*	NA	S9 mix 非存在下：0, 1, 3, 5, 10, 20, 25, 30 µg/mL S9 mix 存在下：0, 1, 3, 10, 20, 30, 40, 50, 60 µg/mL	適	[redacted][1]	CCR564800	4.2.3.3.1.4
小核試験	マウス/CD-1	強制経口	単回	0, 125, 200, 320	適	[redacted]	M/MMN/42039	4.2.3.3.2.1
がん原性試験								
13 週間用量設定試験	マウス/CD-1	混餌	13 週間	0, 10, 100, 300	適	[redacted]	UHS/32/C	4.2.3.4.1.1
血漿中濃度測定試験	マウス/NMRI	混餌	4 週間	0, 6, 25, 100	適	[redacted][2]	RCC650428	4.2.3.4.1.2
					適	[redacted]	CIN/128/[redacted][b, c]	
78 週間がん原性試験	マウス/NMRI	混餌	78 週間	0, 6, 25, 100/60/40	適	[redacted][2]	RCC650430	4.2.3.4.1.3
13 週間用量設定試験	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	混餌	13 週間	0, 10, 75, 150/30	適	[redacted]	UHS/33/C	4.2.3.4.1.4
					適	[redacted]	CIN/108/[redacted][b, d]	
104 週間がん原性試験	ラット/Wistar	混餌	104 週間	0, 2.5, 10, 40	適	[redacted][2]	RCC650441	4.2.3.4.1.5
					適	[redacted]	CIN/129/[redacted][b, e]	

NA：該当せず。1：[redacted], 2：[redacted]

a：特に記載のない場合はフマル酸塩を示す。

b：トキシコキネティクス、c：RCC650428 の Attachment V, d：UHS/33/C の Appendix 10, e：RCC650441 の Attachment IX

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（3/4）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day[a]）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
生殖発生毒性試験								
雌受胎能・初期胚発生	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	交配日～妊娠 6 日	0, 50, 100, 200	適	[redacted]	UHS/11[redacted]	4.2.3.5.1.1
出生前・出生後の発生・母体機能	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	妊娠 6～分娩後 6 日	0, 5, 25, 75, 120	適	[redacted]	UHS/14[redacted]	4.2.3.5.3.1
胚・胎児発生	ウサギ/NZW	強制経口	3、4、7、13 日	非妊娠：0, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 200, 250 妊娠：0, 5, 25, 50, 100	適	[redacted]	UHS/15[redacted]	4.2.3.5.2.1
雄受胎能・初期胚発生 雌受胎能・初期胚発生	ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口	雄：交配前 61 日～剖検前日 雌：交配前 14～妊娠 17 日	0, 5, 25, 120	適	[redacted]	UHS/16[redacted] CIN/065[redacted][b, c]	4.2.3.5.1.2
胚・胎児発生	ウサギ/NZW	強制経口	妊娠 6～18 日	0, 5, 25, 100	適	[redacted]	UHS/17[redacted] UHS0040 CIN/222[redacted][b, d]	4.2.3.5.2.2 4.2.3.5.2.3
出生前・出生後の発生・母体機能	ラット/OFA（SD）IOPS-Caw	強制経口	妊娠 6～分娩後 20 日	0, 5, 25, 120	適	[redacted]	UHS/38[redacted]	4.2.3.5.3.2
幼若動物	ラット/Crl：CD（SD）	強制経口	出生後 22～50 日	4.5[e], 30[e]（5.8, 38.4）	適	[redacted]	UHS0042	4.2.3.5.4.1
幼若動物	ラット/Crl：CD（SD）	強制経口	出生後 22～50 日	0, 3.2, 5.8, 38.4	適	[redacted]	UHS0048	4.2.3.5.4.2

a：特に記載のない場合はフマル酸塩を示す。
b：トキシコキネティクス
c：UHS/16[redacted] の Appendix 32
d：UHS0040 の Appendix 6
e：遊離塩基換算

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（4/4）

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg/day[a]）	GLP 適用	実施施設	試験番号	資料番号
その他の毒性試験								
代謝物：UR-12788 の単回投与毒性試験	マウス/Swiss	強制経口	単回	2000	適	[redacted]	TOX/091/[redacted]	4.2.3.7.5.1
	マウス/Swiss	静脈内	単回	25, 50, 200	適	[redacted]	TOX/092/[redacted]	4.2.3.7.5.2
	ラット/SD	強制経口	単回	2000	適	[redacted]	TOX/093/[redacted]	4.2.3.7.5.3
	ラット/SD	静脈内	単回	25, 50, 200	適	[redacted]	TOX/094/[redacted]	4.2.3.7.5.4
代謝物：UR-12788 の反復投与毒性試験	ラット/SD	強制経口	4 週間	0, 3, 30, 120	適	[redacted]	TOX/099/[redacted]	4.2.3.7.5.5
					適	[redacted]	CIN/255/[redacted][b, c]	
					適	[redacted]	CD[redacted]/7139T[d, e]	
代謝物：UR-12788 の遺伝毒性試験	*Salmonella typhimurium*	*In vitro*	NA	0, 25, 50, 100, 200, 400 µg/plate	適	[redacted]	MIC/121/[redacted]	4.2.3.7.5.6
代謝物：UR-12355 の遺伝毒性試験	*Salmonella typhimurium*	*In vitro*	NA	0, 20, 60, 200, 600, 2000 µg/plate	適	[redacted]	MIC/127/[redacted]	4.2.3.7.5.7

NA：該当せず
a：特に記載のない場合はフマル酸塩を示す。
b：トキシコキネティクス
c：TOX/099/[redacted] の Appendix III
d：病理組織学的検査
e：TOX/099/[redacted] の Appendix IV

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

試験の種類		試験系	投与方法	投与量（mg/kg/day）	GLP 適用	試験番号	資料番号
反復投与毒性試験	13 週間	ラット	強制経口	3, 30, 120	適	UHS/13[redacted]（CIN/048[redacted][a]）	4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）
	26 週間[b]	ラット	強制経口	3, 30, 120	適	UHS/34/C（CIN/126[redacted][a, c]）	4.2.3.2.4
	13 週間	イヌ	カプセル	1.25, 7, 40	適	UHS/12[redacted]（CIN/049[redacted][a]）	4.2.3.2.8（4.2.3.2.9）
	26 週間	イヌ	カプセル	1, 5, 20	適	UHS/35/C（CIN/127[redacted][a, d]）	4.2.3.2.10
	39 週間	イヌ	カプセル	1.25, 7, 40	適	UHS0045	4.2.3.2.11
がん原性試験	4 週間	マウス	混餌	6, 25, 100	適	RCC650428（CIN/128[redacted][a, e]）	4.2.3.4.1.2
	13 週間	ラット	混餌	10, 75, 150/30	適	UHS/33/C（CIN108[redacted][a, f]）	4.2.3.4.1.4
	104 週間[g]	ラット	混餌	2.5, 10, 40	適	RCC650441（CIN/129[redacted][a, h]）	4.2.3.4.1.5
生殖発生毒性試験	胚・胎児発生	ラット	強制経口	5, 25, 120	適	UHS/16[redacted]（CIN/065[redacted][a ,j]）	4.2.3.5.1.2
	胚・胎児発生	ウサギ	強制経口	5, 25, 100	適	UHS0040（CIN/222[redacted][a, k]）	4.2.3.5.2.3
幼若試験	4 週間	ラット	強制経口	0, 3.2, 5.8, 38.4	適	UHS0048	4.2.3.5.4.2
その他の毒性試験：UR-12788 の反復投与毒性試験	4 週間	ラット	強制経口	3, 30, 120	適	TOX/099[redacted]（CIN/255[redacted][a, l]）	4.2.3.7.5.5

a：トキシコキネティクス
b：最終投与の 24 時間時
c：UHS/34/C の Appendix 12
d：UHS/35/C の Appendix 11
e：RCC650428 の Attachment V
f：UHS/33/C の Appendix 10
g：4 週時
h：RCC650441 の Attachment IX
i：1 日（妊娠前）及び妊娠 17 日の投与前、30 及び 60 分後
j：UHS/16[redacted] の Appendix 32
k：UHS0040 の Appendix 6
l：TOX/099[redacted] の Appendix III

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表（1/15）

1日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
ルパタジン（遊離塩基）の $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）								
0.20[b]								18.571
0.42[b]								35.628
0.90[b]								75.482
1						136.66[e-1] 229.79[e-2] 223.26[e-3]	138.54[e-1] 168.46[e-2] 152.69[e-3]	
1.25						184[d-1] 274[d-2] 162[f-1] 172[f-2] 138[f-3]	175[d-1] 240[d-2] 71.7[f-1] 86.0[f-2] 52.3[f-3]	
2.5			27.7[i]	18.5[i]				
3			156.2[c-1] 269.5[c-2]	227.8[c-1] 196.1[c-2]				
3.2				15.6[k-1] 28.9[k-2]				
5					7.7[j-1] 11.8[j-2]	1373.68[e-1] 2172.17[e-2] 1266.70[e-3]	1420.18[e-1] 1962.53[e-2] 1689.17[e-3]	
5.76				75.6[k-1] 81.3[k-2]				
6	3.1[g]	BLQ[g]						

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（2/15）

1日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
ルパタジン（遊離塩基）の $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）								
7						1580[d-1] 2246[d-2] 1450[f-1] 2040[f-2] 1690[f-3]	1333[d-1] 2188[d-2] 1010[f-1] 1440[f-2] 1280[f-3]	
10			215.8[h] 222.6[i]	199.3[h] 191.5[i]				
20						5513.37[e-1] 5738.13[e-2] 5672.15[e-3]	3432.01[e-1] 5058.87[e-2] 4887.51[e-3]	
25	47.0[g]	13.0[g]			16.9[j-1] 141.7[j-2]			
30			2021.4[c-1] 1916.4[c-2]	2709.2[c-1] 2344.8[c-2]				
38.4				1100[k-1] 978[k-2]				
40			1520.3[i]	1165.2[i]		11556[d-1] 11563[d-2] 14700[f-1] 22900[f-2] 22200[f-3]	11675[d-1] 11280[d-2] 11300[f-1] 12500[f-2] 10200[f-3]	
75			2666.9[h]	1833.6[h]				
100	259.3[g]	233.7[g]			174.2[j-1] 728.3[j-2]			

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（3/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
ルパタジン（遊離塩基）の $AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）								
120			10538.2[c-1] 6918.3[c-2]	10077.8[c-1] 6394.7[c-2]				
150			6057.4[h]	3894.7[h]				

BLQ：2 ng/mL 未満を示す。a：日本人健康被験者の薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）、b：1 日投与量はルパタジンフマル酸塩として示し、算出は各投与群の平均体重を考慮した。
c：反復投与毒性試験、13 週間ラット［c-1：投与 1 日、c-2：投与 13 週、UHS/13/95（CIN/048/[redacted]）］4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）
d：反復投与毒性試験、13 週間イヌ［d-1：投与 1 日、d-2：投与 13 週、UHS/12/95（CIN/049/[redacted]）］4.2.3.2.8（4.2.3.2.9）
e：反復投与毒性試験、26 週間イヌ［e-1：投与 1 日、e-2：投与 13 週、e-3：投与 26 週、UHS/35/C（CIN/127/[redacted]）］4.2.3.2.10
f：反復投与毒性試験、39 週間イヌ（f-1：投与 1 日、f-2：投与 13 週、f-3：投与 39 週、UHS0045）4.2.3.2.11
g：がん原性試験、4 週間マウス混餌［RCC 650428（CIN/128/[redacted]）］4.2.3.4.1.2
h：がん原性試験、13 週間ラット混餌［UHS/33/C（CIN/108/[redacted]）］4.2.3.4.1.4
i：がん原性試験、104 週間ラット混餌［投与 4 週時、RCC 650441（CIN/129/[redacted]）］4.2.3.4.1.5
j：生殖発生毒性試験、胚・胎児発生ウサギ［j-1：投与 1 日（妊娠 6 日）、j-2：投与 13 日（妊娠 18 日）、UHS0040（CIN/222/[redacted]）］4.2.3.5.2.3
k：幼若試験（$AUC_{0\text{-}tlast}$：ng·h/mL）、4 週間ラット［k-1：投与 1 日（22 日齢）、k-2：投与 29 日（50 日齢）、UHS0048）］4.2.3.5.4.2

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（4/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
ルパタジン（遊離塩基）の C_{max}（ng/mL）								
0.20[b]								5.017
0.42[b]								10.649
0.90[b]								18.230
1						76.78[e-1] 137.19[e-2] 125.94[e-3]	67.82[e-1] 67.78[e-2] 70.01[e-3]	
1.25						116[d-1] 120[d-2] 111[f-1] 89.1[f-2] 54.0[f-3]	97[d-1] 106[d-2] 43.6[f-1] 41.4[f-2] 18.9[f-3]	
2.5			3.0[i]	2.3[i]				
3			58.6[c-1] 111.9[c-2]	63.8[c-1] 102.6[c-2]				
3.2				11.6[k-1] 14.5[k-2]				
5					3.6[j-1] 5.5[j-2]	611.41[e-1] 915.57[e-2] 451.67[e-3]	673.30[e-1] 729.16[e-2] 788.16[e-3]	
5.76				26.3[k-1] 38.8[k-2]				
6	BLQ[g]	BLQ[g]						

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（5/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
ルパタジン（遊離塩基）の C_{max}（ng/mL）								
7						827[d-1] 716[d-2] 658[f-1] 790[f-2] 569[f-3]	573[d-1] 798[d-2] 490[f-1] 637[f-2] 433[f-3]	
10			18[h] 15.0[i]	12[h] 11.9[i]				
20						2154.61[e-1] 1783.16[e-2] 1613.92[e-3]	749.88[e-1] 1625.84[e-2] 1496.08[e-3]	
25	3.0[g]	3.0[g]			10.5[j-1] 73.5[j-2]			
30			509.5[c-1] 456.5[c-2]	626.4[c-1] 885.6[c-2]				
38.4				483[k-1] 392[k-2]				
40			103.9[i]	101.2[i]		1868[d-1] 2784[d-2] 2110[f-1] 2910[f-2] 3040[f-3]	2244[d-1] 2049[d-2] 1880[f-1] 3070[f-2] 1940[f-3]	
75			178[h]	121[h]				
100	20.9[g]	16.4[g]			77.7[j-1] 233.1[j-2]			

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（6/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
ルパタジン（遊離塩基）の C_{max}（ng/mL）								
120			1350.3[c-1] 817.6[c-2]	1856.3[c-1] 1207.0[c-2]				
150			396[h]	225[h]				

BLQ：2 ng/mL 未満を示す。a：日本人健康被験者の薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）、b：1 日投与量はルパタジンフマル酸塩として示し、算出は各投与群の平均体重を考慮した。
c：反復投与毒性試験、13 週間ラット［c-1：投与 1 日、c-2：投与 13 週、UHS/13/[redacted]（CIN/048/[redacted]）］4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）
d：反復投与毒性試験、13 週間イヌ［d-1：投与 1 日、d-2：投与 13 週、UHS/12/[redacted]（CIN/049/[redacted]）］4.2.3.2.8（4.2.3.2.9）
e：反復投与毒性試験、26 週間イヌ［e-1：投与 1 日、e-2：投与 13 週、e-3：投与 26 週、UHS/35/C（CIN/127[redacted]）］4.2.3.2.10
f：反復投与毒性試験、39 週間イヌ（f-1：投与 1 日、f-2：投与 13 週、f-3：投与 39 週、UHS0045）4.2.3.2.11
g：がん原性試験、4 週間マウス混餌［RCC 650428（CIN/128/[redacted]）］4.2.3.4.1.2
h：がん原性試験、13 週間ラット混餌［UHS/33/C（CIN/108/[redacted]）］4.2.3.4.1.4
i：がん原性試験、104 週間ラット混餌［投与 4 週時、RCC 650441（CIN/129/[redacted]）］4.2.3.4.1.5
j：生殖発生毒性試験、胚・胎児発生ウサギ［j-1：投与 1 日（妊娠 6 日）、j-2：投与 13 日（妊娠 18 日）、UHS0040（CIN/222/[redacted]）］4.2.3.5.2.3
k：幼若試験、4 週間ラット［k-1：投与 1 日（22 日齢）、k-2：投与 29 日（50 日齢）、UHS0048）］4.2.3.5.4.2

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（7/15）

1 日投与量（mg/kg）	期間	時間 [l]（h）	ラット	
			雄	雌
ルパタジン（遊離塩基）濃度（ng/mL）				
3	13 週間 [c]	24	5.7	BLQ1
	26 週間 [m]	24	BLQ2	BLQ2
30	13 週間 [c]	24	BLQ1	4.5
	26 週間 [m]	24	2.9	1.5
120	13 週間 [c]	24	19.3	32.5
	26 週間 [m]	24	15.4	15.6

BLQ1：5 ng/mL を示す。BLQ2：2.5 ng/mL を示す。
c：反復投与毒性試験、13 週間ラット［UHS/13/[redacted]（CIN/048/[redacted]）］4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）、l：最終投与の 24 時間時
m：反復投与毒性試験、26 週間ラット［UHS/34/C（CIN/126/[redacted]）］4.2.3.2.4

1 日投与量（mg/kg）	期間	時間（h）	ラット
			雌
ルパタジン（遊離塩基）濃度（ng/mL）[n]			
5	投与 1 日	投与前	BLQ
		0.5	131
		1	86
	妊娠 17 日	投与前	BLQ
		0.5	90
		1	63
120	投与 1 日	投与前	BLQ
		0.5	1382
		1	1074
	妊娠 17 日	投与前	6（n=1）
		0.5	371
		1	536（n=2）

BLQ：5 ng/mL 未満を示す。n：生殖発生毒性試験、胚・胎児発生ラット［UHS/16/[redacted]（CIN/065/[redacted]）］4.2.3.5.1.2

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（8/15）

1日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
UR-12790（代謝物）の $AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）								
0.20[b]								32.673
0.42[b]								57.832
0.90[b]								132.328
1						515.16[e-1] 794.19[e-2] 735.30[e-3]	704.81[e-1] 850.84[e-2] 773.90[e-3]	
1.25						646[d-1] 903[d-2] 936[f-1] 1230[f-2] 1380[f-3]	539[d-1] 729[d-2] 591[f-1] 988[f-2] 793[f-3]	
2.5			14.8[i]	148.2[i]				
3			16.6[c-1] 405.5[c-2]	207.2[c-1] 366.1[c-2]				
3.2				73.8[k-1] 81.5[k-2]				
5					2.3[j-1] 13.3[j-2]	3281.31[e-1] 5618.07[e-2] 6857.40[e-3]	2599.10[e-1] 3840.35[e-2] 3657.53[e-3]	
5.76				152[k-1] 504[k-2]				
6	707.8[g]	164.0[g]						

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（9/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
UR-12790（代謝物）の $AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）								
7						3522[d-1] 8391[d-2] 4510[f-1] 9630[f-2] 8710[f-3]	2880[d-1] 7681[d-2] 2670[f-1] 5570[f-2] 3790[f-3]	
10			520.6[h] 588.4[i]	726.0[h] 1380.2[i]				
20						12726.90[e-1] 30848.63[e-2] 24485.43[e-3]	13378.15[e-1] 26292.10[e-2] 26220.60[e-3]	
25	4352.6[g]	2586.2[g]			51.1[j-1] 205.5[j-2]			
30			1868.9[c-1] 11777.5[c-2]	2285.9[c-1] 7743.5[c-2]				
38.4				3390[k-1] 4170[k-2]				
40			4389.6[i]	10221.4[i]		17005[d-1] 64277[d-2] 19200[f-1] 62300[f-2] 47200[f-3]	17030[d-1] 46386[d-2] 20800[f-1] 52500[f-2] 49600[f-3]	
75			12671.4[h]	18850.0[h]				
100	33119.3[g]	19693.4[g]			428.4[j-1] 1880.3[j-2]			

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（10/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
UR-12790（代謝物）の $AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）								
120			8820.1[c-1] ＞41991.9[c-2]	6327.6[c-1] ＞43836.3[c-2]				
150			24234.8[h]	27578.8[h]				

a：日本人健康被験者の薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）、b：1 日投与量はルパタジンフマル酸塩として示し、算出は各投与群の平均体重を考慮した。
c：反復投与毒性試験、13 週間ラット［c-1：投与 1 日、c-2：投与 13 週、UHS/13/[redacted]（CIN/048/[redacted]）］4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）
d：反復投与毒性試験、13 週間イヌ［d-1：投与 1 日、dd-2：投与 13 週、UHS/12/[redacted]（CIN/049/[redacted]）］4.2.3.2.8（4.2.3.2.9）
e：反復投与毒性試験、26 週間イヌ［e-1：投与 1 日、e-2：投与 13 週、e-3：投与 26 週 UHS/35/C（CIN/127/[redacted]）］4.2.3.2.10
f：反復投与毒性試験、39 週間イヌ（f-1：投与 1 日、f-2：投与 13 週、f-3：投与 39 週 UHS0045）4.2.3.2.11
g：がん原性試験、4 週間マウス混餌［RCC 650428（CIN/128/[redacted]）］4.2.3.4.1.2
h：がん原性試験、13 週間ラット混餌［UHS/33/C（CIN/108/[redacted]）］4.2.3.4.1.4
i：がん原性試験、104 週間ラット混餌［投与 4 週時、RCC 650441（CIN/129/[redacted]）］4.2.3.4.1.5
j：生殖発生毒性試験、胚・胎児発生ウサギ［j-1：投与 1 日（妊娠 6 日）、j-2：投与 13 日（妊娠 18 日）、UHS0040（CIN/222/[redacted]）］4.2.3.5.2.3
k：幼若試験（$AUC_{0\text{-}tlast}$：ng·h/mL）、4 週間ラット［k-1：投与 1 日（22 日齢）、k-2：投与 29 日（50 日齢）、UHS0048）］4.2.3.5.4.2

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（11/15）

1日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
UR-12790（ルパタジン代謝物）の C_{max}（ng/mL）								
0.20[b]								2.607
0.42[b]								5.040
0.90[b]								11.647
1						64.53[e-1] 81.63[e-2] 80.60[e-3]	90.85[e-1] 87.55[e-2] 84.73[e-3]	
1.25						77[d-1] 82[d-2] 104[f-1] 104[f-2] 120[f-3]	67[d-1] 78[d-2] 67.2[f-1] 91.5[f-2] 74.8[f-3]	
2.5			2.5[i]	8.7[i]				
3			6.8[c-1] 48.3[c-2]	14.3[c-1] 59.0[c-2]				
3.2				15.6[k-1] 15.1[k-2]				
5					0.8[j-1] 5.7[j-2]	349.13[e-1] 414.40[e-2] 483.03[e-3]	276.88[e-1] 278.93[e-2] 271.83[e-3]	
5.76				29.3[k-1] 43.8[k-2]				
6	64.4[g]	11.3[g]						

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（12/15）

1日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
UR-12790（ルパタジン代謝物）の C_{max}（ng/mL）								
7						279[d-1] 563[d-2] 369[f-1] 609[f-2] 567[f-3]	268[d-1] 571[d-2] 223[f-1] 367[f-2] 251[f-3]	
10			34[h] 38.5[i]	45[h] 98.0[i]				
20						973.38[e-1] 1746.03[e-2] 1356.45[e-3]	1207.48[e-1] 1301.45[e-2] 1447.38[e-3]	
25	338.5[g]	138.8[g]			18.5[j-1] 72.1[j-2]			
30			133.0[c-1] 811.2[c-2]	182.4[c-1] 549.2[c-2]				
38.4				242[k-1] 280[k-2]				
40			279.2[i]	483.9[i]		1020[d-1] 3183[d-2] 1080[f-1] 3070[f-2] 2810[f-3]	1063[d-1] 2398[d-2] 1190[f-1] 2780[f-2] 2600[f-3]	
75			660[h]	850[h]				

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（13/15）

1 日投与量（mg/kg）	マウス		ラット		ウサギ	イヌ		ヒト[a]
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	日本人の結果
UR-12790（ルパタジン代謝物）の C_{max}（ng/mL）								
100	1704.8[g]	1250.4[g]			77.3[j-1] 280.6[j-2]			
120			548.3[c-1] ＞2237[c-2]	365.2[c-1] ＞1712[c-2]				
150			1297[h]	1260[h]				

a：日本人健康被験者の薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）、b：1 日投与量はルパタジンフマル酸塩として示し、算出は各投与群の平均体重を考慮した。
c：反復投与毒性試験、13 週間ラット［c-1：投与 1 日、c-2：投与 13 週、UHS/13/[redacted]（CIN/048/[redacted]）］4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）
d：反復投与毒性試験、13 週間イヌ［d-1：投与 1 日、d-2：投与 13 週、UHS/12/[redacted]（CIN/049/[redacted]）］4.2.3.2.8（4.2.3.2.9）
e：反復投与毒性試験、26 週間イヌ［e-1：投与 1 日、e-2：投与 13 週、e-3：投与 26 週 UHS/35/C（CIN/127/[redacted]）］4.2.3.2.10
f：反復投与毒性試験、39 週間イヌ（f-1：投与 1 日、f-2：投与 13 週、f-3：投与 39 週 UHS0045）4.2.3.2.11
g：がん原性試験、4 週間マウス　混餌［RCC 650428（CIN/128/[redacted]）］4.2.3.4.1.2
h：がん原性試験、13 週間ラット　混餌［UHS/33/C（CIN/108/[redacted]）］4.2.3.4.1.4
i：がん原性試験、104 週間ラット　混餌［投与 4 週時、RCC 650441（CIN/129/[redacted]）］4.2.3.4.1.5
j：生殖発生毒性試験、胚・胎児発生ウサギ［j-1：投与 1 日（妊娠 6 日）、j-2：投与 13 日（妊娠 18 日）、UHS0040（CIN/222/[redacted]）］4.2.3.5.2.3
k：幼若試験、4 週間ラット［k-1：投与 1 日（22 日齢）、k-2：投与 29 日（50 日齢）、UHS0048）］4.2.3.5.4.2

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（14/15）

1 日投与量（mg/kg）	期間	時間 [l]（h）	ラット	
			雄	雌
UR-12790（ルパタジン代謝物）の濃度（ng/mL）				
3	13 週間 [c]	24	BLQ1	BLQ1
	26 週間 [m]	24	BLQ2	BLQ2
30	13 週間 [c]	24	51.4	141.3
	26 週間 [m]	24	82.4	139.6
120	13 週間 [a]	24	1387.9	1654.7
	26 週間 [m]	24	3034.8	9254.0

BLQ1：5 ng/mL を示す。BLQ2：2.5 ng/mL を示す。
c：反復投与毒性試験、13 週間ラット［UHS/13/[redacted]（CIN/048/[redacted]）］4.2.3.2.2（4.2.3.2.3）
l：最終投与の 24 時間時、m：反復投与毒性試験、26 週間ラット［UHS/34/C（CIN/126/[redacted]）］4.2.3.2.4

1 日投与量（mg/kg）	期間	時間（h）	ラット [n]
			雌
UR-12790（ルパタジン代謝物）の濃度（ng/mL）			
5	投与 1 日	投与前	BLQ
		0.5	33
		1	59
	妊娠 17 日	投与前	BLQ
		0.5	28
		1	46
120	投与 1 日	投与前	BLQ
		0.5	193
		1	382
	妊娠 17 日	投与前	781（n=1）
		0.5	1916
		1	1394（n=2）

BLQ：5 ng/mL 未満を示す。n：生殖発生毒性試験、胚・胎児発生ラット［UHS/16/[redacted]（CIN/065/[redacted]）］4.2.3.5.1.2

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティネクス試験結果の一覧表（15/15）

1 日投与量（mg/kg）	期間	イヌ [e]			
		$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）	
		雄	雌	雄	雌
UR-12605（ルパタジン代謝物）の $AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）及び C_{max}（ng/mL）					
1	投与 1 日	2667.14	2736.68	519.73	496.78
	投与 13 週	1321.26	4584.63	271.15	701.88
	投与 26 週	3023.63	3395.39	505.43	626.90
5	投与 1 日	9114.11	8536.91	1375.65	1299.33
	投与 13 週	5121.85	8602.49	714.28	1430.75
	投与 26 週	8469.61	9381.91	844.75	1543.18
20	投与 1 日	22186.50	34360.11	2177.72	4165.85
	投与 13 週	11058.56	12469.02	1329.85	1453.68
	投与 26 週	10027.53	11569.28	1087.43	1346.78

e：反復投与毒性試験、26 週間イヌ［UHS/35/C（CIN/127[redacted]）］4.2.3.2.10

1 日投与量（mg/kg）	期間	ラット [o]				ヒト [a]	
		$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）		C_{max}（ng/mL）		$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）
		雄	雌	雄	雌	日本人の結果	
UR-12788（ルパタジン代謝物）の $AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）及び C_{max}（ng/mL）							
0.20[b]						35.846	2.098
0.42[b]						50.608	3.103
0.90[b]						112.959	6.758
3	投与 1 日	31.9	26.1	3.37	1.92		
	投与 28 日	72.2	49.1	4.68	4.74		
30	投与 1 日	192.2	270.1	31.7	40.7		
	投与 28 日	339.0	784.7	31.8	96.1		
120	投与 1 日	1388.7	1559.1	176.9	230.6		
	投与 28 日	5554.3	3274.7	414.1	340.1		

a：日本人健康被験者の薬物動態試験（2.7.2.2.2.1）、b：1 日投与量はルパタジンフマル酸塩として示し、算出は各投与群の平均体重を考慮した。
o：その他の毒性試験（代謝物 UR-12788 の反復投与毒性試験）、4 週間ラット［TOX/099[redacted]（CIN/255[redacted]）］4.2.3.7.5.5

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧表（1/3）

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）		試験番号	試験の種類
		#UR-12784	BCP		
申請規格	98.0～100.5	＜0.1	＜0.5		
532/97	＞99.7	N/A	N/A	M/AMES/39100	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験
				M/HL/39101	遺伝毒性試験：染色体異常試験
				UHS/4[redacted]	反復投与毒性試験：ラット 4 週間
				UHS/9[redacted]	反復投与毒性試験：イヌ 2 週間
84/19	＞99.5	N/A	N/A	UHS/14[redacted]	生殖発生毒性試験：ラット（出生前・出生後の発生・母体機能）
				UHS/15[redacted]	生殖発生毒性試験：ウサギ（胚・胎児発生）
				UHS/11[redacted]	生殖発生毒性試験：ラット（雌受胎能・初期胚発生）
				UHS/5[redacted]	反復投与毒性試験：イヌ 4 週間
				UHS/9[redacted]	反復投与毒性試験：イヌ 2 週間
533/09	＞99.5	N/A	N/A	UHS/9[redacted]	反復投与毒性試験：イヌ 2 週間
535/78	N/A	N/A	N/A	UHS/14[redacted]	生殖発生毒性試験：ラット（出生前・出生後の発生・母体機能）
				UHS/15[redacted]	生殖発生毒性試験：ウサギ（胚・胎児発生）
928/83	N/A	N/A	N/A	UHS/13[redacted]	反復投与毒性試験：ラット 13 週間
950749	100.59	N/A	0.17	UHS/13[redacted]	反復投与毒性試験：ラット 13 週間
				UHS/15[redacted]	生殖発生毒性試験：ウサギ（胚・胎児発生）
				UHS/12[redacted]	反復投与毒性試験：イヌ 13 週間
				UHS/16[redacted]	生殖発生毒性試験：ラット（雌雄受胎能・初期胚発生）
				UHS/17[redacted]	生殖発生毒性試験：ウサギ（胚・胎児発生）
				UHS/38[redacted]	生殖発生毒性試験：ラット（出生前・出生後の発生・母体機能）
				CD-[redacted]/5018T	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験

N/A：データなし

＃新薬情報提供時に置き換え

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧表（2/3）

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）		試験番号	試験の種類
		#UR-12784	BCP		
申請規格	98.0～100.5	＜0.1	＜0.5		
950905	99.58	N/A	0.219	M/MMN/42039	遺伝毒性試験：小核試験
				UHS/32/C	がん原性試験：マウス 13 週間用量設定試験（混餌）
				UHS/33/C	がん原性試験：ラット 13 週間用量設定試験（混餌）
960987	100.56	N/A	0.24～0.322	UHS/34/C	反復投与毒性試験：ラット 26 週間
				UHS/35/C	反復投与毒性試験：イヌ 26 週間
				CCR564800	遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験
				RCC650428	がん原性試験：マウス 4 週間用量設定試験（混餌、血中濃度）
				RCC650430	がん原性試験：マウスがん原 78 週間
				RCC650441	がん原性試験：ラットがん原 104 週間
962876	100.75	0.023	0.214～0.220	RCC650430	がん原性試験：マウスがん原 78 週間
				RCC650441	がん原性試験：ラットがん原 104 週間
980242	99.38	0.009	0.148	TOX/095[redacted]	単回投与毒性試験：マウス経口
				TOX/096[redacted]	単回投与毒性試験：マウス腹腔内
				TOX/097[redacted]	単回投与毒性試験：ラット経口
				TOX/098[redacted]	単回投与毒性試験：ラット腹腔内
981680	99.68	0.016	0.39	UHS0040	生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生
F200-10012	98.8	0.06	0.24	UHS0042	反復投与毒性試験：ラット（幼若）4 週間
F200-12018	99.2	0.06	0.12	UHS0045	反復投与毒性試験：イヌ 39 週間
				UHS0048	反復投与毒性試験：ラット（幼若）4 週間

N/A：データなし

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧表（3/3）

バッチ番号	純度（%）	不純物	試験番号	試験の種類
代謝物：UR-12788				
950/73	N/A	N/A	MIC/121/[redacted]	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験
231/62	N/A	N/A	TOX/091/[redacted]	単回投与毒性試験：マウス経口
			TOX/092/[redacted]	単回投与毒性試験：マウス静脈内
			TOX/093/[redacted]	単回投与毒性試験：ラット経口
			TOX/094/[redacted]	単回投与毒性試験：ラット静脈内
232/30	99.5	N/A	TOX/099/[redacted]	反復投与毒性試験：ラット 4 週間
代謝物：UR-12335				
231/75	95.8	N/A	MIC/127/[redacted]	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験

N/A：データなし

2.6.7.5 単回投与毒性試験

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
マウス/Swiss	強制経口（1% v/v Tween 80水溶液／懸濁）	500 2000	雌雄：各3 雄：3	＞500	2000：雄 ＞500：雌	500 雌雄：運動量低下、呼吸数の増加、衰弱 雌：振戦 2000 呼吸困難、肺・心臓にうっ血、投与4時間までに3例死亡	適	TOX/095/[redacted]
マウス/Swiss	腹腔内（1% v/v Tween 80水溶液／懸濁）	50 200 500	雌：3 雌雄：各3 雄：3	200：雄 50：雌	500：雄 200：雌	50 変化なし 200 雄：2例に運動量低下、呼吸数の増加、振戦 雌：振戦、衰弱、4時間以内2例死亡（呼吸困難、肺・心臓にうっ血）48時間以内1例死亡（胃にうっ血） 500 1時間以内に全例死亡（呼吸困難、肺・心臓にうっ血）	適	TOX/096/[redacted]
ラット/SD	強制経口（1% v/v Tween 80水溶液／懸濁）	2000	雌雄：各3	2000：雄	＞2000：雄 2000：雌	雌雄：4時間以内運動量低下、呼吸数の増加、ふるえ 雌：1時間以内1例死亡（呼吸困難、肺・心臓にうっ血）	適	TOX/097/[redacted]
ラット/SD	腹腔内（1% v/v Tween 80水溶液／懸濁）	25 50 200	雌雄：各3 雌雄：各3 雄：3	50	200：雄 ＞50：雌	25 雄：2例に脾臓表面の白色変化 50 雌雄：脾臓及び肝臓表面の白色変化、明らかな葉の分化を伴わない肝臓の小型化 200 投与1時間以内に2例死亡（呼吸困難、肺・心臓にうっ血）、運動量の低下、呼吸数の増加、ふるえ	適	TOX/098/[redacted]

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	NOAEL（mg/kg/day）	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus	強制経口（0.2% v/v Tween 80 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁）	4 週間	0 7.5 30 120	雄：10 雌：10	7.5	7.5：体重増加量↓（雌雄）、グルコース↑（雄）、甲状腺相対重量↑（雌） 30：体重増加量↓（雄）、白血球数↑（雌雄）、グルコース↑（雌雄）、BUN↑（雌）、甲状腺絶対重量及び相対重量↑（雌） 120：体重増加量↓（雄）、摂餌量↓（雄）、白血球数↑（雌雄）、グルコース↑（雌雄）、尿量↑（雄）、カリウム↑（雌雄）、BUN↑（雌）、尿比重↓（雌）、尿中亜硝酸塩↑（雌）、肝相対重量↑（雄）、脾臓絶対重量及び相対重量↓（雌）	適	UHS/4/[redacted]
イヌ／ビーグル	強制経口カプセル	漸増[a, b]（3 日間隔）	0, 10, 20, 30, 40, 50	雄：1 雌：1		＞10：鼻端の乾燥（雌雄）、口乾燥（雌）、口腔粘膜の紅斑（雌雄）、ALP↑（雄）、CHOL↑（雌）	適	UHS/9/[redacted]
		14 日間	2.5 40	雄：1 雌：1	＜2.5	2.5：鼻端の乾燥（雌雄）、鼻粘膜乾燥（雌雄）、AST↑（雄）、ALP↑（雌雄） 40：鼻端の乾燥（雌雄）、口腔粘膜乾燥（雌雄）、体重↓（雌雄）、AST↑（雄）		
イヌ／ビーグル	強制経口カプセル	4 週間	0 1.25 7 40	雄：3 雌：3	1.25	1.25：なし 7：鼻端の乾燥（雌雄）、体重↓（雌雄） 40：鼻端の乾燥（雌雄）、口腔粘膜乾燥（雌雄）、体重↓（雌雄）	適	UHS/5/[redacted]

↑：増加又は上昇、↓：減少又は低下

a：3 日間隔（投与 1 回/day）で投与量を漸増させた

b：0（対照）の動物数は、雌雄各 2

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：ラット 13 週間（1/3）

報告書の題名：13 Week oral（Gavage）Toxicity Study in the Rat
動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus
試験開始週齢：約 6 週齢
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与期間：13 週間
休薬期間：なし
投与方法：強制経口
溶媒／投与形態：0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：UHS/13/[redacted], CIN/048/[redacted]（トキシコキネティクス）
資料番号：4.2.3.2.2, 4.2.3.2.3
GLP 適用：適
特記事項：トキシコキネティクス成績あり
NOAEL：雄 30 mg/kg/day、雌 3 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別：動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
トキシコキネティクス[a]（n=3）		15	15	15	15	15	15	15	15
ルパタジン（遊離塩基）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	156.2	227.8	2021.4	2709.2	10538.2	10077.8
	投与 13 週	NC	NC	269.5	196.1	1916.4	2344.8	6918.3	6394.7
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	58.6	63.8	509.5	626.4	1350.3	1856.3
	投与 13 週	NC	NC	111.9	102.6	456.5	885.6	817.6	1207.0
UR-12790（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	16.6	207.2	1868.9	2285.9	8820.1	6327.6
	投与 13 週	NC	NC	405.5	366.1	11777.5	7743.5	＞41991.9	＞43836.3
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	6.8	14.3	133.0	182.4	548.3	365.2
	投与 13 週	NC	NC	48.3	59.0	811.2	549.2	＞2237	＞1712

NC：算出せず
a：平均値

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験：ラット 13 週間（2/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別：動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%[a]）	投与 13 週	532 g	317 g	+5	-4	+1	+12	-8	+3
体重増加量（%[a]）	投与 1～14 週	323 g	156 g	+9	-8	+1	+24	-13*	+6
摂餌量（%[a]）		－	－	－	－	－	－	－	－
累積摂餌量（%[a]）	投与 1～13 週	2781 g	2022 g	+3	0	+6	+15	-1	+9
摂水量		－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
白血球（$\times 10^3/\mu L$）	投与 4 週目	13.1	9.0	12.9	7.8	14.9	11.5**	15.9	12.2***
	投与 13 週	13.3	8.0	12.8	8.7	16.5	12.0**	15.7	12.3**
血液生化学的検査									
グルコース（mg%）	投与 4 週	118	100	118	100	121	99	107*	102
	投与 13 週	123	110	121	116	121	118	129	117
カリウム（mmol/L）	投与 4 週	4.3	4.0	4.2	4.2*	4.6**	4.4*	4.6*	4.1*
	投与 13 週	4.2	3.9	4.0	4.0	4.3	4.3	4.4	4.3
尿検査									
尿量（mL）	投与 4 週	6.6	3.6	7.1	5.6*	9.3**	9.5***	11.9***	9.8***
	投与 13 週	8.3	5.7	8.3	5.5	6.4	8.7**	9.8	10.9***
比重	投与 4 週	1.031	1.038	1.030	1.031**	1.026**	1.026***	1.022***	1.025***
	投与 13 週	1.030	1.034	1.030	1.030	1.036	1.027**	1.027	1.023***

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）

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

2.6.7.7.1 反復投与毒性試験：ラット 13 週間（3/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別：動物数		雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15	雄：15	雌：15
器官重量（%[a]）									
肝臓	絶対重量	20.49 g	11.06 g	-5	-8	+6	+14**	+16*	+17**
	相対重量	3.86 g%	3.53 g%	-9	-2	+6	+3	+27***	+13***
胸腺	絶対重量	0.393 g	0.325 g	+7	-6	-15*	+15	-25**	-15
	相対重量	0.07 g%	0.10 g%	+14	0	-14	+10	-14	-10
肺	絶対重量	2.02 g	1.57 g	-1	-3	0	+10*	+37	+31**
	相対重量	0.38 g%	0.50 g%	-5	+4	+3	0	+50	+28*
脾臓	絶対重量	0.90 g	0.72 g	+18	-11	+2	+7	-14*	-7
	相対重量	0.17 g%	0.23 g%	+12	-4	+6	-4	-6	-9*
精巣	絶対重量	3.63 g	NA	-1	NA	-2	NA	+4	NA
	相対重量	0.69 g%	NA	-4	NA	-1	NA	+13**	NA
卵巣	絶対重量	NA	90 mg	NA	-6	NA	+19**	NA	+23**
	相対重量（× 1000）	NA	28.91 g%	NA	0	NA	+7	NA	+19*
副腎	絶対重量	53 mg	63 mg	-9	+8	-8	+10*	-15*	+14**
	相対重量（× 1000）	10.00 g%	20.41 g%	-12	+14	-6	-2	-8	+11
腎臓	絶対重量	3.40 g	2.24 g	+1	-5	-3	+8	-4	+13**
	相対重量	0.64 g%	0.72 g%	-2	+1	-2	-4	+6	+8*
甲状腺	絶対重量	19 mg	18 mg	+11	+11	+11	-11	+16	0
	相対重量（× 1000）	3.64 g%	5.84 g%	+4	+15	+9	-20	+23**	-4
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—

—：特記すべき所見なし、NA：該当せず

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

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

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（1/7）

報告書の題名：26 Week Oral（Gavage）Toxicity Study in the Rat
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus
投与期間：26 週間
試験番号：UHS/34/C, CIN/126/[redacted]（トキシコキネティクス）
試験開始週齢：5～6 週齢
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.2.4
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
溶媒／投与形態：0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁
特記事項：なし
NOAEL：30 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）	0（対照）		3		30		120	
性別：動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
トキシコキネティクス [a]								
ルパタジン（遊離塩基）濃度（ng/mL）								
動物数	9	10	7	10	9	10	8	5
最終投与 24 時間時	ND	ND	BLQ	BLQ	2.9	1.5	15.4	15.6
UR-12790（代謝物）濃度（ng/mL）								
動物数	9	8	8	10	9	10	8	5
最終投与 24 時間時	ND	ND	BLQ	BLQ	82.4	139.6	3034.8	9254.0

ND：検出されず
BLQ：2.5 ng/mL 未満を示す。
a：平均値

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（2/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別：動物数		雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
死亡及び瀕死屠殺動物数		1[a]	0	2[a]	0	1[a]	0	2[b]	5
体重（%[c]）	投与 26 週	640.8 g	340.1 g	-3	+3	-3	+16	-20	-11
体重増加量（%[c]）	投与 1～4 週	162.2 g	79.1 g	-1	-1	+3	+14*	-2	+15*
	投与 1～27 週	462.3 g	196.4 g	-4	+4	-4	+27	-27***	-18**
摂餌量		－	－	－	－	－	－	－	－
摂水量		－	－	－	－	－	－	－	－
一般状態（例数）									
流涎（投与後）		0	0	0	0	0	0	20	20
脱毛		15	16	10	14	14	12	14	17
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
白血球数（× 10^3/μl）	投与 13 週	13.2	9.7	15.7*	8.5	16.0*	9.1	16.6*	13.4*
	投与 26 週	12.9	6.7	14.6	5.6	13.1	7.1	14.6	12.1***
好中球数（× 10^3/μl）	投与 13 週	2.7	1.4	2.7	1.4	3.4	1.3	3.9*	2.6***
	投与 26 週	3.0	1.3	3.1	1.1	3.3	1.4	4.4*	4.9***
好中球（%白血球分画）	投与 13 週	19.5	15.5	17.2	16.4	21.3	14.2	23.5	20.1*
	投与 26 週	23.1	18.5	20.5	18.6	24.9	19.3	30.2*	40.4***
好酸球（%白血球分画）	投与 13 週	2.2	1.9	2.1	2.0	2.6	2.7	1.5*	2.0
	投与 26 週	2.2	2.1	2.0	2.1	1.5*	2.6	1.4**	1.8
リンパ球（%白血球分画）	投与 13 週	75.4	80.5	78.4	79.7	73.4	81.1	72.8	75.9
	投与 26 週	66.4	72.8	71.2	72.7	66.0	71.4	59.9	51.1***
ヘモグロビン量（g%）	投与 13 週	16.7	15.9	16.5	15.7	16.3	16.4	15.9*	16.1
	投与 26 週	16.6	15.0	16.2	14.7	15.8*	15.6	15.9*	15.6

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）

a：被験物質に起因した死亡ではないと判断。

b：1 例は被験物質に起因した死亡ではないと判断。

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

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（3/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別：動物数		雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
血液生化学的検査									
BUN（mg%）	投与 13 週	16.1	18.6	13.7**	15.9	12.8*	16.8	14.7*	16.8
	投与 26 週	14.5	19.8	13.5	16.3	12.9	15.3	16.9	24.9
クレアチニン（mg%）	投与 13 週	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9
	投与 26 週	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9*	1.1***
総蛋白量（g%）	投与 13 週	7.2	7.6	7.1	8.2	7.6***	7.7	7.7***	7.5
	投与 26 週	7.6	8.3	7.5	8.6	7.7	8.0	8.0**	7.7**
尿検査									
尿量（mL）	投与 13 週	9.3	4.0	10.1	4.0	7.1	8.9***	8.8	7.7***
	投与 26 週	7.2	4.1	7.4	＜3.5	7.1	7.4**	10.2**	＜5.3*
比重	投与 13 週	1.030	1.037	1.024	1.035	1.031	1.021***	1.025	1.026***
	投与 26 週	1.035	1.039	1.034	1.037	1.029*	1.029**	1.027*	1.030*
pH	投与 13 週	8.0	6.6	8.3	6.4	7.8	7.1	7.5	7.0
	投与 26 週	8.2	6.7	7.7	6.4	7.4	6.8	6.7	5.2
大卵円形非結晶形小球	投与 13 週	－	－	－	－	－	－	+	+
	投与 26 週	－	－	－	－	－	－	+	+
器官重量（%[a]）									
下垂体	絶対重量	0.011 g	0.016 g	0	+19	-18	-6	+9	-6
	相対重量	0.0017 g%	0.0048 g%	+6	+17	-12	-23	+35***	+6
胸腺	絶対重量	0.218 g	0.177 g	0	+16	-7	+19	-27**	-10
	相対重量	0.034 g%	0.053 g%	+6	+13	-3	+2	-9	0
心臓	絶対重量	1.75 g	1.16 g	+1	+1	-6*	+3	-13***	+3
	相対重量	0.28 g%	0.35 g%	+4	-3	-4	-11	+7*	+14***
肺	絶対重量	2.15 g	1.57 g	-2	+6	-2	+8*	+92***	+273***
	相対重量	0.34 g%	0.47 g%	0	+4	0	-6	+147***	+321***

－：特記すべき所見なし、+：所見を認めた

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）

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

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（4/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別：動物数		雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
器官重量（%[a]）									
脾臓	絶対重量	0.88 g	0.60 g	+8	-2	0	+2	-16***	-10*
	相対重量	0.14 g%	0.18 g%	+14	-6	0	-11	+7	0
肝臓	絶対重量	20.97 g	11.00 g	+1	+6	+9	+11	+23***	+9
	相対重量	3.32 g%	3.27 g%	+5	+4	+11**	-4	+52***	+23***
精巣	絶対重量	3.66 g	NA	+2	NA	+4	NA	-8	NA
	相対重量	0.59 g%	NA	+3	NA	+5	NA	+12*	NA
卵巣	絶対重量	NA	0.071 g	NA	0	NA	+35***	NA	+75***
	相対重量	NA	0.0215 g%	NA	-3	NA	+16*	NA	+93***
副腎	絶対重量	0.055 g	0.067 g	0	+4	-5	0	+9	+37***
	相対重量	0.009 g%	0.020 g%	0	0	-11	-15	+33***	+55***
腎臓	絶対重量	3.66 g	2.36 g	+5	0	+3	+4	+10**	+31***
	相対重量	0.58 g%	0.71 g%	+9**	-3	+5**	-11	+36***	+46***
剖検所見（発現例数／検査例数）									
肺：堅い／硬化、スポンジ様又は小窩状		2/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	9/20	18/20
：変色（暗色区域を伴う淡色）		2/20	2/20	2/20	1/20	0/20	2/20	12/20	15/20
気管異常物質（白色泡状物質）		0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	4/20	8/20
甲状腺：暗色化		0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20	2/20
上皮小体（副甲状腺）：白色化		0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20	5/20
肝臓：小葉像明瞭		0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	1/20	8/19	1/19
：肥大		0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	2/19	0/19
腎臓：異常変色		0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	11/19	14/19
副腎：腫大		1/20	0/20	0/20	1/20	1/20	0/20	0/19	12/20
精巣：小型化または弛緩性		0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	7/20	NA
精巣上体：小型化または弛緩性		0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	3/20	NA
卵巣：両側性腫大		NA	0/20	NA	2/20	NA	3/20	NA	9/19

－：特記すべき所見なし、NA：該当せず、*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）

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

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（5/7）

投与量（mg/kg/day）	0（対照）		3		30		120	
性別：動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
病理組織学的検査（発現例数／検査例数）								
副腎：皮質肥大	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	16/19	17/20
脾臓：マクロファージ（辺縁部）	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	10/19	17/19
ごく経度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/19	3/19
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	7/19	14/19
肺：泡沫状肺胞マクロファージ	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	16/20	20/20
ごく軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20	2/20
重度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20	18/20
：好酸性肺胞内容物	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	13/20	20/20
ごく軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20	0/20
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	5/20	19/20
腎臓：皮質尿細管内の泡沫状空胞化	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	8/19	17/19
ごく軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/19	1/19
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/19	2/19
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	2/19	7/19
重度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	7/19
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大	3/20	0/20	6/20	0/20	19/20	6/20	19/19	15/19
ごく軽度	3/20	0/20	3/20	0/20	11/20	6/20	0/19	9/19
軽度	0/20	0/20	3/20	0/20	6/20	0/20	4/19	5/19
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	2/20	0/20	15/19	1/19
：小葉中心性肝細胞空胞化	1/20	0/20	5/20	0/20	9/20	0/20	3/19	3/19
ごく軽度	0/20	0/20	3/20	0/20	4/20	0/20	3/19	3/19
軽度	1/20	0/20	2/20	0/20	5/20	0/20	0/19	0/19

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（6/7）

投与量（mg/kg/day）	0（対照）		3		30		120	
性別：動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
病理組織学的検査（発現例数／検査例数）								
肝臓：中間帯肝細胞空胞化	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	6/19	0/19
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	5/19	0/19
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/19	0/19
心臓：空胞化又は線維化を伴う心筋の変性	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	9/20	14/20
ごく軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	7/20	6/20
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	6/20
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	2/20
膵臓：膵島細胞空砲化	0/20	0/20	0/19	0/20	0/20	0/20	7/19	0/19
ごく軽度	0/20	0/20	0/19	0/20	0/20	0/20	6/19	0/19
軽度	0/20	0/20	0/19	0/20	0/20	0/20	1/19	0/19
上皮小体（副甲状腺）：細胞肥大	0/20	0/15	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	16/20
ごく軽度	0/20	0/15	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	15/20
軽度	0/20	0/15	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	1/20
甲状腺：濾胞上皮細胞肥大	0/20	0/20	0/20	N/A	1/20	N/A	11/20	0/20
胸腺：萎縮	5/20	6/20	1/20	0/20	1/20	0/20	15/20	14/20
ごく軽度	5/20	4/20	1/20	0/20	1/20	0/20	7/20	6/20
軽度	0/20	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20	8/20	5/20
中等度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	3/20
精巣：精細管萎縮	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	8/20	NA
ごく軽度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	1/20	NA
軽度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	2/20	NA
中等度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	2/20	NA
重度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	3/20	NA
：多核細胞	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	5/20	NA
ごく軽度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	2/20	NA
軽度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	3/20	NA

NA：該当せず、N/A：データなし

2.6.7.7.2 反復投与毒性試験：ラット 26 週間（7/7）

投与量（mg/kg/day）	0（対照）		3		30		120	
性別：動物数	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20	雄：20	雌：20
病理組織学的検査（発現例数／検査例数）								
精巣上体：精子消失又は精子数減少	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	4/20	NA
ごく軽度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	1/20	NA
軽度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	2/20	NA
中等度	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	1/20	NA
：精子の欠如	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	4/20	NA
卵巣：黄体嚢胞／黄体細胞肥大	NA	0/20	NA	0/20	NA	0/20	NA	19/19
子宮：上皮の肥大／空胞化	NA	0/20	NA	0/19	NA	0/20	NA	13/19
骨格筋：萎縮	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	6/20
ごく軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	4/20
軽度	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/19	0/20	2/20

NA：該当せず

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：イヌ 13 週間（1/3）

報告書の題名：13 Week Oral（Capsule）Toxicity Study in the Dog
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：イヌ/Beagle
投与期間：13 週間
試験番号：UHS/12/[redacted], CIN/049/[redacted]（トキシコキネティクス）
試験開始月齢：5～7 箇月齢
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.2.8, 4.2.3.2.9
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
溶媒／投与形態：ゼラチンカプセルに充填して投与
特記事項：トキシコキネティクス成績あり
NOAEL：1.25 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1.25		7		40	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス [a]									
ルパタジン（遊離塩基）									
$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	184	175	1580	1333	11556	11675
	投与 13 週	NC	NC	274	240	2246	2188	11563	11280
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	116	97	827	573	1868	2244
	投与 13 週	NC	NC	120	106	716	798	2784	2049
UR-12790（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	646	539	3522	2880	17005	17030
	投与 13 週	NC	NC	903	729	8391	7681	64277	46386
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	77	67	279	268	1020	1063
	投与 13 週	NC	NC	82	78	563	571	3183	2398

NC：算出せず
a：平均値

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：イヌ 13 週間（2/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1.25		7		40	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	1[a]	0	0	0
体重（%[b]）	投与 13 週	12.4 kg	11.0 kg	-1	+2	+1	-9	-9	-6
体重増加量（%[b]）	投与 1～14 週	1.7 kg	2.2 kg	-24	-9	-6	-45	-71	-45
総摂餌量（%[b]）	投与 1～13 週	36.4 kg	36.0 kg	0	-1	0	+1	-1	-2
摂水量（%[b]）	投与 1 週	1057 mL/day	957 mL/day	-3	-1	-8	+10	-27	-13
	投与 5 週	1033 mL/day	1005 mL/day	-14	-10	-19	-2	-1	-28
	投与 10 週	1137 mL/day	1052 mL/day	-21	-13	-15	0	-13	-23
一般状態									
活動性亢進、攻撃性及び不安行動		0/4	0/4	0/4	0/4	2/4	0/4	4/4	4/4
鼻を鳴らす、掻き及びケージバーを齧る行動、食欲低下		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	4/4
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査									
ALP（U/L）	投与 4 週	232	234	221	249	264	257	312	278
	投与 13 週	154	167	152	169	160	225	286	259
ALT（U/L）	投与 4 週	42	39	46	39	34	45	62	44
	投与 13 週	42	44	46	38	37	43	59	61
BUN（mg%）	投与 4 週	13.1	13.7	12.9	13.7	15.8	14.0	16.0	15.6
	投与 13 週	14.3	16.2	15.4	14.0	21.4	15.3	17.9	15.0
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%[b]）									
胸腺	絶対重量	5.80 g	11.47 g	+44	-22	+65	-37	-12	-37
	相対重量	0.05 g%	0.11 g%	+40	-27	+60	-36	-20	-36
肝臓	絶対重量	355 g	358 g	+1	-7	+14	-10	+13	+6
	相対重量	2.91 g%	3.36 g%	+3	-9	+15	-1	+23	+14

－：特記すべき所見なし

a：投与 7 週目において後肢の機能障害のため安楽致死させた。投与薬物に起因しない、偶発的な所見と判断した。

b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.7.3 反復投与毒性試験：イヌ 13 週間（3/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1.25		7		40	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
器官重量（%[a]）									
腎臓	絶対重量	58.9 g	53.3 g	-4	-9	+6	-2	+7	-3
	相対重量	0.48 g%	0.51 g%	0	-14	+8	+8	+19	+2
脾臓	絶対重量	64.1 g	80.5 g	-10	-18	-12	-39	-28	-17
	相対重量	0.52 g%	0.75 g%	-8	-17	-10	-33	-21	-11
剖検所見（発現例数／検査例数）									
胸腺：小型化		2/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4	0/4
病理組織学的検査（発現例数／検査例数）									
腎臓：皮質／髄質の瘢痕化		1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4	0/4
	ごく軽度	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
	軽度	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
	中度	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	1/4	0/4
胸腺：退縮		1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	2/4	0/4
	ごく軽度	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4
	軽度	1/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
	重度	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1/4	0/4

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で表示した。

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：イヌ 26 週間（1/4）

報告書の題名：26 Week Oral（Capsule）Toxicity Study in the Dog
動物種/系統：イヌ/Beagle
試験開始月齢：5～7 箇月齢
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：26 週間
休薬期間：なし
投与方法：強制経口
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセルに充填して投与

被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：UHS/35/C, CIN/127/[redacted]（トキシコキネティクス）
資料番号：4.2.3.2.10
GLP 適用：適

特記事項：トキシコキネティクス成績あり
NOAEL：1 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1		5		20	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキコキネティクス [a]									
ルパタジン（遊離塩基）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	136.66	138.54	1373.68	1420.18	5513.37	3432.01
	投与 13 週	NC	NC	229.79	168.46	2172.17	1962.53	5738.13	5058.87
	投与 26 週	NC	NC	223.26	152.69	1266.70	1689.17	5672.15	4887.51
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	76.78	67.82	611.41	673.30	2154.61	749.88
	投与 13 週	NC	NC	137.19	67.78	915.57	729.16	1783.16	1625.84
	投与 26 週	NC	NC	125.94	70.01	451.67	788.16	1613.92	1496.08
UR-12790（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	515.16	704.81	3281.31	2599.10	12726.90	13378.15
	投与 13 週	NC	NC	794.19	850.84	5618.07	3840.35	30848.63	26292.10
	投与 26 週	NC	NC	735.30	773.90	6857.40	3657.53	24485.43	26220.60
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	64.53	90.85	349.13	276.88	973.38	1207.48
	投与 13 週	NC	NC	81.63	87.55	414.40	278.93	1746.03	1301.45
	投与 26 週	NC	NC	80.60	84.73	483.03	271.83	1356.45	1447.38

NC：算出せず
a：平均値

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：イヌ 26 週間（2/4）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1		5		20	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス [a]									
UR-12605（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	2667.14	2736.68	9114.11	8536.91	22186.50	34360.11
	投与 13 週	NC	NC	1321.26	4584.63	5121.85	8602.49	11058.56	12469.02
	投与 26 週	NC	NC	3023.63	3395.387	8469.61	9381.91	10027.53	11569.28
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	519.73	496.78	1375.65	1299.33	2177.72	4165.85
	投与 13 週	NC	NC	271.15	701.88	714.28	1430.75	1329.85	1453.68
	投与 26 週	NC	NC	505.43	626.90	844.75	1543.18	1087.43	1346.78

NC：算出せず
a：平均値

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：イヌ 26 週間（3/4）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1		5		20	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	1[a]	0	0	0
体重（%[b]）	投与 26 週	11.95 kg	10.68 kg	-9	0	-6	-12	-5	-11
摂餌量（%[b]）	投与 26 週	2800 g/week	2800 g/week	0	-2	0	-2	0	-8
摂水量（%[b]）	投与 20 週	837 mL/day	873 mL/day	+31	+5	+40	+32	+24	+6
一般状態（所見数／例数）									
異常発声及び活動性亢進		0/4	0/4	2/4	1/4	1/4	4/4	3/4	3/4
振戦、呼吸速迫過剰浅速呼吸、掻き、ケージバーを齧る行動		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	0/4	3/4
過剰な流涎、鼻口及び口腔の熱感		0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	4/4	3/4	3/4
排尿回数の増加		0/4	0/4	2/4	0/4	4/4	3/4	4/4	2/4
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
赤血球（× 10^6/μL）	投与前	6.2	6.2	6.4	6.4	6.8	6.5	6.5	6.5
	投与 13 週	6.4	6.4	6.7	6.6	7.2	6.9	7.3	7.2
	投与 26 週	6.7	6.2	6.7	6.5	7.0	6.5	7.6	6.8
ヘモグロビン量（g%）	投与前	14.8	14.6	15.0	15.3	15.8	15.1	15.3	15.6
	投与 13 週	14.8	15.1	15.6	15.7	16.2	15.7	16.7	16.5
	投与 26 週	15.5	14.6	15.4	15.4	15.8	15.1	17.2	16.1
ヘマトクリット値（%）	投与前	44.1	44.0	44.5	45.4	47.2	45.4	45.2	46.3
	投与 13 週	43.9	44.8	45.8	46.0	48.3	46.7	48.7	49.1
	投与 26 週	46.9	43.2	46.8	46.0	48.6	45.2	52.0	48.0
血液生化学的検査									
ALP（U/L）	投与前	274	282	291	257	277	285	298	273
	投与 13 週	154	189	185	167	187	194	256	202
	投与 26 週	129	192	165	132	152	223	213	187

－：特記すべき所見なし

a：投与 18 週目に鼠蹊部のヘルニアを発症したため人道的判断により安楽死させた。投与薬物の影響ではない。

b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.7.4 反復投与毒性試験：イヌ 26 週間（4/4）

投与量（mg/kg/day）		0（対照群）		1		5		20	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
尿検査									
尿量（mL）	投与前	302.5	157.0	216.3	266.3	151.8	156.0	243.8	186.8
	投与 13 週	146.3	212.5	179.5	190.0	131.5	208.8	277.5	156.3
	投与 26 週	128.8	195.0	236.3	185.0	162.3	223.8	180.3	177.5
比重	投与前	1.022	1.038	1.029	1.029	1.035	1.036	1.030	1.037
	投与 13 週	1.037	1.030	＞1.038	1.039	1.038	1.033	1.029	＞1.042
	投与 26 週	1.038	1.032	1.033	1.040	1.033	1.037	1.031	1.036
潜血、血液色素	投与前	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	1[b]/4
	投与 13 週	0/4	0/4	1[a]/4	0/4	1[b]/4	1[c]/4	0/4	1[c]/4
	投与 26 週	0/4	0/4	0/4	0/4	0/3	0/4	0/4	1[c]/4
器官重量（%[d]）									
胸腺	絶対重量	8.14 g	9.54 g	-61	-30	-46	-45	-55	-62
	相対重量	0.065 g%	0.089 g%	-55	-29	-40	-37	-51	-56
精巣	絶対重量	19.2 g	NA	+15	NA	+13	NA	+18	NA
	相対重量	0.162 g%	NA	+25	NA	+17	NA	+23	NA
卵巣	絶対重量	NA	1.13 g	NA	+4	NA	-27	NA	+28
	相対重量	NA	10.69 g%	NA	+4	NA	-18	NA	+44
剖検所見		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－

NA：該当せず、－：特記すべき所見なし
a：Trace（微量）、b：Small（少量）、c：Middle（中等度）
d：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

2.6.7.7.5 反復投与毒性試験：イヌ 39 週間（1/3）

報告書の題名：39 Week Oral（Capsule）Toxicity Study in the Dog with a 28 Day Treatment-Free Period.
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：イヌ/Beagle
投与期間：39 週間
試験番号：UHS0045
試験開始月齢：約 8～10 箇月齢
休薬期間：28 日間
資料番号：4.2.3.2.11
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
溶媒/投与形態：ゼラチンカプセルに充填して投与
特記事項：トキシコキネティクス成績あり
NOAEL：1.25 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1.25		7		40	
性別：動物数		雄：6	雌：6	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
トキコキネティクス [a]									
ルパタジン（遊離塩基）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	162	71.7	1450	1010	14700	11300
	投与 13 週	NC	NC	172	86.0	2040	1440	22900	12500
	投与 39 週	NC	NC	138	52.3	1690	1280	22200	10200
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	111	43.6	658	490	2110	1880
	投与 13 週	NC	NC	89.1	41.4	790	637	2910	3070
	投与 39 週	NC	NC	54.0	18.9	569	433	3040	1940
UR-12790（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	NC	NC	936	591	4510	2670	19200	20800
	投与 13 週	NC	NC	1230	988	9630	5570	62300	52500
	投与 39 週	NC	NC	1380	793	8710	3790	47200	49600
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	NC	NC	104	67.2	369	223	1080	1190
	投与 13 週	NC	NC	104	91.5	609	367	3070	2780
	投与 39 週	NC	NC	120	74.8	567	251	2810	2600

NC：算出せず
a：平均値

2.6.7.7.5 反復投与毒性試験：イヌ 39 週間（2/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1.25		7		40	
性別：動物数		雄：6	雌：6	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%[a]）	投与 39 週	13.02 kg	12.24 kg	+12	-4	-6	-7	-12	-17
体重増加量（%[a]）	投与-1～13 週	1.53 kg	1.60 kg	+3	-11	-59	-47	-116	-139
	投与-1～39 週	1.95 kg	2.02 kg	+81	-22	-42	-31	-92	-81
摂餌量（%[a]）	投与 1～13 週	24287.8 g/week	21962.3 g/week	+4	+6	+1	+6	-11	-12
	投与 14～26 週	24599.4 g/week	20348.3 g/week	+14	+4	+8	+17	-1	+12
	投与 27～39 週	24672.8 g/week	20814.5 g/week	+12	+5	+8	+15	-1	+10
一般状態		－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査									
網状赤血球比（%）	投与 39 週	0.98	1.37	1.30	2.10	0.93	1.58	1.12	2.27
血液生化学的検査									
ALP（U/L）	投与前	92.5	79.3	92.3	86.8	97.5	96.5	93.3	89.8
	投与 13 週	68.3	61.0	73.3	59.0	106.8	85.3	123.0	139.7
	投与 26 週	51.2	53.8	68.0	53.0	75.5	74.8	95.8	109.0
	投与 39 週	49.8	54.0	59.0	50.8	84.3	63.8	97.5	121.7
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
NGAL[b]		－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%[a]）									
肝臓	絶対重量	373.4 g	346.7 g	+21	+3	+17	+14	+25	-1
	相対重量	3.176 g%	3.207 g%	-2	-4	+10	+7	+25	+18
剖検所見		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。

b：Neutorophil gelatinase-associated lipocalin

2.6.7.7.5 反復投与毒性試験：イヌ 39 週間（3/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		1.25		7		40	
性別：動物数		雄：6	雌：6	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：6	雌：6
回復性の評価									
動物数		2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
体重（%[a]）	回復 4 週	13.00 kg	13.45 kg					-3	-9
体重増加量（kg）	投与 39～43 週	-0.15	0.20					1.20	0.40
血液学検査									
網状赤血球比（%）		N/A	0.45					N/A	1.65
血液生化学的検査									
ALP（U/L）	投与 43 週	70.0	49.0					61.0	66.5
器官重量（%[a]）									
肝臓	絶対重量	424.4 g	409.7 g					-4	+1
	相対重量	3.266 g%	3.000 g%					-1	+10

NA：該当せず

a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で表示。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（1/2）

報告書の題名：Bacterial Reverse Mutation Test 5 Strain Ames Test；UR-12592 Fumarate
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験の種類：復帰突然変異試験
独立して実施した試験：2
試験番号：M/AMES/39100
菌株：ネズミチフス菌（ TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100）
プレート数：3
資料番号：4.2.3.3.1.1
代謝経路：フェノバルビタールナトリウム及びβ-ナフトフラボンで誘導したラット肝 S9 mix
溶媒：被験物質：DMSO、陽性対照：DMSO
分析細胞数／培養：－
GLP 適用：適
処理：プレート法
処理年：19[redacted] 年
細胞毒性：あり
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 1：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
代謝活性なし	DMSO	0	11.7	8.3	13.3	12.0	61.3
	ルパタジン	0.32	8.7	9.3	16.0	11.3	60.0
		1.6	13.7	18.3	14.7	13.7	60.0
		8	16.3	15.3	11.7	13.3	65.3
		40	14.0	9.3	12.0	12.7	69.7
		200	12.7	－	11.3	－	－
	Sodium azide	1	318.3	NA	NA	NA	479.7
	9-Aminoacridine	50	NA	277.7	NA	NA	NA
	2-Nitrofluorene	0.5	NA	NA	113.0	119.3	NA
代謝活性あり	DMSO	0	10.0	34.0	21.3	16.7	78.0
	ルパタジン	0.32	13.0	37.0	20.0	17.7	87.7
		1.6	11.0	27.3	23.0	18.3	72.0
		8	12.0	40.3	20.3	19.0	74.3
		40	11.7	40.7	18.0	17.7	89.7
		200	8.0	29.3	－	－	93.0
	2-Aminoanthracene	2	152.7	163.0	967.3	498.7	1529.0

DMSO：dimethylsulfoxide, NA：該当せず、－：細胞毒性

2.6.7.8.1 *In vitro* 遺伝毒性試験：ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験（2/2）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 2：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）				
			TA1535	TA1537	TA1538	TA98	TA100
代謝活性なし	DMSO	0	9.0	3.3	14.0	14.3	77.7
	ルパタジン	0.32	12.3	4.0	14.0	16.0	58.3
		1.6	12.7	4.3	11.3	16.7	63.0
		8	13.7	6.3	14.7	12.7	54.7
		40	9.7	4.3	12.7	20.5	70.3
		200	13.7	3.0	－	－	－
	Sodium azide	1	355.3	NA	NA	NA	478.0
	9-Aminoacridine	50	NA	336.7	NA	NA	NA
	2-Nitrofluorene	0.5	NA	NA	124.3	127.7	NA
代謝活性あり	DMSO	0	9.7	12.7	19.0	23.3	83.3
	ルパタジン	0.32	8.3	7.7	17.0	24.0	85.7
		1.6	11.0	13.0	16.3	25.3	83.0
		8	12.7	13.3	18.7	17.7	77.3
		40	11.3	11.7	19.7	20.7	78.7
		200	9.7	10.7	14.7	21.3	76.7
	2-Aminoanthracene	2	133.7	153.3	736.7	640.3	1280.7

DMSO：dimethylsulfoxide, NA：該当せず、－：細胞毒性

2.6.7.8.2　*In vitro* 遺伝毒性試験：大腸菌を用いる復帰突然変異試験（1/2）

報告書の題名：Reverse Mutation Test in *Escherichia coli*；UR-12592 fumarate
試験の種類：復帰突然変異試験
菌株：大腸菌（WP2 uvrA 及び WP2 uvrA pkM 101）
代謝経路：アルクロール（Arochlor）で誘導したラット肝 S9 mix
溶媒：被験物質：DMSO、陽性対照：DMSO
処理：プレート法
細胞毒性：あり

独立して実施した試験：2
プレート数：3
分析細胞数／培養：－
処理年：19[redacted] 年
遺伝毒性：なし

被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：CD-[redacted]/5018T
資料番号：4.2.3.3.1.2
GLP 適用：適

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 1：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）	
			WP2 uvrA	WP2 uvrA pkM 101
代謝活性なし	DMSO	0	17.7	134.7
	ルパタジン	39.06	17.7	134.0
		78.125	17.7	134.0
		156.25	17.0	133.7
		312.5	17.0	132.7
		625	16.7	134.3
		1250	17.0	－
	4-nitroquinoline oxide	0	18.0	133.7
		1	586.0**	873.3**
		2.5	1008.7**	982.0**
代謝活性あり	DMSO	0	26.0	161.3
	ルパタジン	39.06	25.7	160.7
		78.125	26.7	161.7
		156.25	26.7	160.0
		312.5	25.3	161.0
		625	25.3	161.3
		1250	－	－
	2-aminoanthracen	0	17.7	159.7
		1	37.0**	293.3**
		10	141.7**	963.3**

DMSO：dimethylsulfoxide、－：細胞毒性
**：$p < 0.01$（Student's t-test）

2.6.7.8.2 *In vitro* 遺伝毒性試験：大腸菌を用いる復帰突然変異試験（2/2）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 2：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）	
			WP2 uvrA	WP2 uvrA pkM 101
代謝活性なし	DMSO	0	20.7	168.0
	ルパタジン	39.06	20.7	167.0
		78.125	20.3	168.0
		156.25	22.0	167.0
		312.5	21.7	167.0
		625	21.0	166.3
		1250	20.7	－
		2500	－	－
	4-nitroquinoline oxide	0	21.0	168.7
		1	603.3**	865.3**
		2.5	995.3**	1238.0**
代謝活性あり	DMSO	0	25.3	178.3
	ルパタジン	39.06	25.0	178.3
		78.125	26.0	178.0
		156.25	24.7	178.3
		312.5	26.0	178.3
		625	25.0	178.3
		1250	24.3	－
		2500	－	－
	2-aminoanthracen	0	24.7	178.0
		1	47.3**	308.0**
		10	92.3**	702.0**

DMSO：dimethylsulfoxide、－：細胞毒性

**：$p < 0.01$（Student’s t-test）

2.6.7.8.3　*In vitro* 遺伝毒性試験：ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（1/2）

報告書の題名：Metaphase Analysis in Human Lymphocytes Two Experimenta Study UR-12592 Fumarate
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験の種類：染色体異常試験
独立して実施した試験：2
試験番号：M/HL/39101
系：ヒトリンパ球
プレート数：2
資料番号：4.2.3.3.1.3
代謝経路：フェノバルビタールナトリウム及びβ-ナフトフラボンで誘導したラット肝 S9 mix
溶媒：被験物質：DMSO、陽性対照：不明
分析細胞数／培養：200（陽性対照 50）
GLP 適用：適
処理：S9 非存在下：試料 21 時間処理、S9 存在下：試料 3 時間処理
処理年：19[redacted] 年
細胞毒性：S9 非存在下の 25 μg/mL 以上の濃度、S9 存在下の 125 μg/mL 以上の濃度で分裂指数の低下を認めた（予備試験）
遺伝毒性：なし

代謝活性化	処理時間	被験物質及び対照物質	用量（μg/mL）	試験 1（回復期間なし）			
				細胞数	分裂指数（%）	構造異常細胞発現頻度（%）	
						含むギャップ	除ギャップ
代謝活性なし	21 時間	DMSO	0	200	6	0.5	0
		ルパタジン	2	200	7.4	0	0
			10	200	6.1	0.5	0.5
			20	200	5	1	0
	24 時間	Mitomycin C	0.3	50	NA	38***	32***
代謝活性あり	3 時間	DMSO	0	200	5.3	0	0
		ルパタジン	6	200	4.65	1.5	0
			30	200	5.45	1	0.5
			60	200	3	0.5	0
		Cyclophosphamide	15	50	NA	50***	40***

DMSO：dimethylsulfoxide
NA：該当せず
***：$p < 0.01$（Fisher's Exact Test）

2.6.7.8.3 *In vitro* 遺伝毒性試験：ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験（2/2）

代謝活性化	処理時間	被験物質及び対照物質	用量（μg/mL）	試験 2（回復 24 時間）			
				細胞数	分裂指数（%）	構造異常細胞発現頻度（%）	
						含むギャップ	除ギャップ
代謝活性なし	21 時間	DMSO	0	200	2.9	1.5	0
		ルパタジン	2	200	2.2	2	0.5
			10	200	2	1	0
			20	200	1.75	0	0
	24 時間	Mitomycin C	0.3	50	NA	50***	48***
代謝活性あり	3 時間	DMSO	0	200	2.4	0.5	0
		ルパタジン	6	200	4.9	0.5	0
			30	200	3.2	0	0
			60	200	2.6	0	0
		Cyclophosphamide	15	50	NA	26***	22***

代謝活性化	処理時間	被験物質及び対照物質	用量（μg/mL）	試験 2（回復 48 時間）			
				細胞数	分裂指数（%）	構造異常細胞発現頻度（%）	
						含むギャップ	除ギャップ
代謝活性なし	21 時間	DMSO	0	200	2.15	0.5	0
		ルパタジン	2	200	2.85	2	0.5
			10	200	1.95	1.5	1
			20	200	2.05	1	0
代謝活性あり	3 時間	DMSO	0	200	2.85	2.5	0.5
		ルパタジン	6	200	2.95	1	1
			30	200	2.75	0.5	0
			60	200	1.9	1	0

DMSO：dimethylsulfoxide
NA：該当せず
***：$p < 0.01$（Fisher's Exact Test）

2.6.7.8.4 *In vitro* 遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験（1/2）

報告書の題名：Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase（$TK^{+/-}$）Locus in Mouse Lymphoma L5178Y Cells with UR-12592 Fumarate

被験物質：ルパタジンフマル酸塩

試験の種類：遺伝子突然変異試験

独立して実施した試験：2

試験番号：CCR564800

系統：L5178Y $TK^{+/-}$ マウスリンフォーマ細胞

プレート数：3

資料番号：4.2.3.3.1.4

代謝経路：Aroclor1254 誘導ラット肝 S9 mix

分析細胞数／培養：10^6cell

GLP 適用：適

溶媒：被験物質及び 3-MC（陽性対照）：DMSO、MMS（陽性対照）：培地

処理：S9 非存在下及び存在下：試料 4 時間処理

処理年：19[redacted] 年

細胞毒性：S9 非存在下の 10 µg/mL の濃度、S9 存在下の 30 µg/mL の濃度に細胞毒性を認めた（予備試験）

遺伝毒性：なし

代謝活性化	処理時間	被験物質及び対照物質	用量（µg/mL）	試験 1	
				相対増殖率 [a]	変異体発現頻度（変異コロニー数/10^6cells） コロニー総数
代謝活性なし	4 時間	培地	0	100.0	59
		DMSO	0	100.0	56
		ルパタジン	1.0	133.7	45
			3.0	125.3	74
			5.0	69.3	72
			10.0	96.0	61
			20.0	41.9	57
			30.0[b]	N/A	N/A
		MMS	13.0	82.4	250
代謝活性あり	4 時間	培地	0	100.0	49
		DMSO	0	100.0	52
		ルパタジン	1.0[c]	N/A	N/A
			3.0	76.3	57
			10.0[c]	N/A	N/A
			20.0	85.0	42
			30.0	56.2	54
			40.0	61.2	51
		3-MC	3.0	43.8	211

DMSO：dimethylsulfoxide, MMS：Methylmethane sulfate, 3-MC：3-methylcholanthrene, N/A：データなし

a：（相対コロニー形成率/100）× 相対浮遊細胞増殖率、b：細胞毒性により培養を中止した、c：4 あるいは 5 濃度にしたため培養を中止した

2.6.7.8.4 *In vitro* 遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験（2/2）

代謝活性化	処理時間	被験物質及び対照物質	用量（μg/mL）	試験 2	
				相対増殖率 [a]	変異体発現頻度（変異コロニー数/10^6cells） コロニー総数
代謝活性なし	4 時間	培地	0	100.0	66
		DMSO	0	100.0	42
		ルパタジン	1.0[c]	N/A	N/A
			3.0	107.8	48
			10.0	86.0	58
			20.0	88.2	58
			25.0	69.8	71
			30.0	27.5	99
		MMS	13.0	63.7	191
代謝活性あり	4 時間	培地	0	100.0	132
		DMSO	0	100.0	72
		ルパタジン	3.0	88.0	107
			10.0	95.8	114
			30.0	59.6	172
			40.0	127.7	115
			50.0	55.9	109
			60.0[c]	N/A	N/A
		3-MC	3.0	117.6	224

DMSO：dimethylsulfoxide, MMS：Methylmethane sulfate, 3-MC：3-methylcholanthrene, N/A：データなし

a：（相対コロニー形成率/100）× 相対浮遊細胞増殖率、b：細胞毒性により培養を中止した、c：4 あるいは 5 濃度にしたため培養を中止した

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 *In vivo* 遺伝毒性試験：マウス小核試験

報告書の題名：Mouse Micronucleus Test UR-12592 Fumarate
試験の種類：マウス小核試験
動物種／系統：マウス/CD-1
週齢：不明
評価した細胞：多染性赤血球
分析細胞数／動物：1000
特記事項：なし
毒性／細胞毒性：320 mg/kg で雌雄の各 1 例が死亡
曝露証明：なし

処理計画：単回投与
計測時間：投与 24, 48 及び 72 時間後
投与方法：強制経口、腹腔内（Mitomycin C）
標本染色方法：ギムザ染色
溶媒/投与形態：0.2% v/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁
Mitomycin C は、生理食塩水に溶解

被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：M/MMN/42039
資料番号：4.2.3.3.2.1
GLP 適用：適
投与年月日：19[redacted] 年

被験物質	投与量（mg/kg）	動物数（匹）	計測時間	PCE/NCE（平均）			MN-PCE（平均%）		
				雄	雌	雌雄	雄	雌	雌雄
対照群	0	雌雄：各 5	24	1.03	0.97	1.00	0.31	0.12	0.22
		雌雄：各 5	48	0.98	1.59	1.29	0.23	0.10	0.17
		雌雄：各 5	72	0.87	1.24	1.06	0.24	0.28	0.26
ルパタジン	125	雌雄：各 5	24	1.03	0.98	1.01	0.33	0.33	0.33
		雌雄：各 5	48	0.96	1.18	1.07	0.33	0.22	0.28
		雌雄：各 5	72	0.91	1.43	1.17	0.28	0.33	0.31
	200	雌雄：各 5	24	1.17	1.01	1.09	0.18	0.47	0.32
		雌雄：各 5	48	0.96	1.66	1.31	0.16	0.32	0.24
		雌雄：各 5	72	1.11	1.30	1.21	0.46	0.18	0.32
	320	雌雄：各 5	24	1.15	0.99	1.07	0.32	0.36	0.34
		雌雄：各 5	48	1.01	1.26	1.13	0.21	0.22	0.21
		雌雄：各 5	72[a]	1.03	1.10	1.06	0.25	0.17	0.21
Mitomycin C	4	雌雄：各 5	24	0.66	0.86	0.76*	7.20	5.33	6.27

PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球、PCE/NEC：多染性赤血球／正染性赤血球、MN–PCE：小核を有する多染性赤血球
*：$p < 0.05$（Dunnett's test）
a：雌雄の各 1 例死亡したため 4 例から算出した数値

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10.1 がん原性試験：マウス用量設定 13 週間（1/2）

報告書の題名：13 Week Oral（Dietary）Dose Rangefinding Study in the Mouse
動物種／系統：マウス/Crl：CD-1（ICR）BR strain（VAF plus）
試験開始週：約 5 週齢
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
対照群の処理：被験物質無添加の飼料
投与期間：13 週間
休薬期間：なし
投与方法：混餌
溶媒／投与形態：混餌
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：UHS/32/C
資料番号：4.2.3.4.1.1
GLP 適用：適
特記事項：がん原性試験の高用量は 100 mg/kg/day を超えない投与用が適切と判断した。

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10		100		300	
性別：動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	1[a]	0	0	0	0	0	0
体重（%[b]）	投与 91 日	48 g	34 g	-4	-6	-10	0	-19	-6
体重増加量（%[b]）	投与-1～91 日	18 g	12 g	-6	-17	-17**	-8	-39***	-25*
累積摂餌量（%[b]）	投与 1～13 週	574 g	493 g	-9	+9	-11	+9	-8	+15
一般状態（発現例数／検査例数）									
脱毛		3/10	4/10	1/10	0/10	6/10	4/10	7/10	9/10
器官重量（%[b]）									
脳	絶対重量	0.50 g	0.49 g	-2	+2	0	0	-2	0
	相対重量	1.07 g%	1.53 g%	+5	+7	+10**	+1	+21***	+7
下垂体	絶対重量	0.003 g	0.004 g	0	0	0	0	+33	+25*
	相対重量	0.0073 g%	0.0117 g%	-5	+17	-8	+7	+37*	+30*
肺	絶対重量	0.30 g	0.22 g	+7	+77**	+17	+68*	+33*	+68**
	相対重量	0.64 g%	0.68 g%	+14	+82**	+31	+68*	+67***	+81**
肝臓	絶対重量	2.51 g	1.53 g	-16***	0	-16**	+2	-13**	+14
	相対重量	5.32 g%	4.79 g%	-10	+4	-5	+2	+7	+19**
副腎	絶対重量	0.006 g	0.008 g	0	+13	0	-13	0	0
	相対重量	0.0124 g%	0.0261 g%	+1	+8	+18	-13	+33*	+4

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（Student's t-test）
a：投与 39 日に呼吸困難のため安楽死させた。
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10.1 がん原性試験：マウス用量設定 13 週間（2/2）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10		100		300	
性別：動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
器官重量（%[a]）									
精巣	絶対重量	0.25 g	NA	0	NA	+8	NA	+8	NA
	相対重量	0.54 g%	NA	+6	NA	+20*	NA	+33**	NA
腎臓	絶対重量	0.72 g	0.40 g	+3	-3	-3	0	-11*	-3
	相対重量	1.54 g%	1.26 g%	+10	+1	+8	0	+8	+2
剖検所見		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし
NA：該当せず
*：$p < 0.05$, **：$p < 0.01$（Student’s t-test）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10.2　がん原性試験：マウス血漿中濃度測定試験 28 日間

報告書の題名：Plasma Level Determination after 28-Days Feeding with UR-12592 Fumarate in the Mouse
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：マウス/NMRI, Hannover 由来の非近交系
投与期間：28 日間
試験番号：RCC650428, CIN/128/[redacted]（トキシコキネティクス）
試験開始週：約 6 週齢
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.4.1.2
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：混餌
GLP 適用：適
対照群の処理：被験物質無添加の飼料
溶媒／投与形態：混餌
特記事項：ルパタジンフマル酸塩は、粉末状の餌と混合して、ペレット状にして与えた。

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		6		25		100	
性別：動物数		雄：4	雌：4	雄：28	雌：28	雄：28	雌：28	雄：28	雌：28
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	1	0	0	0
トキシコキネティクス[a]（n=4）									
ルパタジン（遊離塩基）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 28 日	NC	NC	3.1	BLQ	47.0	13.0	259.3	233.7
C_{max}（ng/mL）	投与 28 日	NC	NC	0.8	BLQ	3.0	3.0	20.9	16.4
UR-12790（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	投与 28 日	NC	NC	707.8	164.0	4352.6	2586.2	33119.3	19693.4
C_{max}（ng/mL)	投与 28 日	NC	NC	64.4	11.3	338.5	138.8	1704.8	1250.4
体重（%[b]）	投与 8 日	39.5 g	26.0 g	-5	+2	-9	+5	-10*	+6
	投与 15 日	41.5 g	26.3 g	-5	+4	-8	+9	-11*	+10
	投与 22 日	42.8 g	26.5 g	-5	+5	-8	+9	-11*	+12*
	投与 27 日	44.4 g	26.8 g	-5	+3	-8	+9	-12**	+12
摂餌量（%[b]）	投与 1～27 日	5.9 g/day	4.7 g/day	-2	+2	-2	+2	-7	+2
一般状態		－	－	－	－	－	－	－	－
剖検所見		－	－	－	－	－	－	－	－

NC：算出せず、BLQ：2 ng/mL 未満を示す。
－：特記すべき所見なし
*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（Dunnett's test）
a：平均値
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10.3　がん原性試験：マウス 78 週間（1/5）

報告書の題名：Oncogenicity（Feeding）Study with UR-12592 Fumarate（RUPATADINE）in the Mouse　　被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：マウス/NMRI, Hannover 由来の非近交系　　投与期間：78 週間　　試験番号：RCC650430
試験開始週齢：約 6 週齢　　休薬期間：なし　　資料番号：4.2.3.4.1.3
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：混餌　　GLP 適用：適
対照群の処理：被験物質無添加の飼料　　溶媒／投与形態：混餌
高用量の設定根拠：マウスを用いた 13 週間混餌試験の成績（UHS/32/C）に基づき高用量を 100 mg/kg/day とした。雄の高用量において死亡率が増加したため、34～55 週目には 60 mg/kg/day に、56 週目から試験終了時まで 40 mg/kg/day とした。同様に雌の高用量は 56 週目から試験終了時まで 60 mg/kg/day とした。
特記事項：催腫瘍性なし

投与量（mg/kg/day）		0（対照 1）		0（対照 2）		6		25		100/60/40[a]	
性別：動物数		雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
最終評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡及び瀕死屠殺動物数		17	16	11	27	12	22	20	23	44	39
最終屠殺		33	34	39	23	38	28	30	27	6	11
生存率（%）		66	72	78	46	76	56	60	54	12	22
体重（%[b]）	投与 32 週	52 g	37 g	0	+3	0	0	-4	0	-12**	+5
	投与 78 週	50 g	41 g	0	+7	-2	+5	-2	-2	-2	0
摂餌量（%[b]）	投与 26～27 週（雄） 投与 24～25 週（雌）	5.2 g/day	5.5 g/day	0	0	0	-11**	-4	-4	-10**	+2
	投与期間平均	5.5 g/day	5.8 g/day	+4	-2	+2	-3	-2	-3	-4	-2
一般状態											
しわの多い皮膚		18	11	14	21	11	22	10	19	29	23
円背位		9	9	7	15	5	17	10	15	25	16
衰弱（状態悪化）		9	11	5	18	5	15	10	15	24	19
腹部腫脹		0	1	0	0	0	1	0	0	2	0

**：$p < 0.01$（Dunnett's test）
a：雄（231 日まで 100 mg/kg/day, 232～385 日まで 60 mg/kg/day, 386～最終日まで 40 mg/kg/day）、雌（385 日まで 100 mg/kg/day, 386 日～最終日まで 60 mg/kg/day）
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で表示。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10.3 がん原性試験：マウス 78 週間（2/5）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		6		25		100/60/40[a]	
性別：動物数	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
剖検所見										
胃：黒褐色内容物	2	1	0	3	1	2	9[#]	2	8[#]	2
：肥厚	1	1	2	1	1	1	5	3	1	1
十二指腸：黒褐色内容物	2	2	0	1	1	2	3	1	4	2
空腸：黒褐色内容物	2	5	0	5	3	3	6	1	7	2
腫瘍発現のまとめ										
腫瘍発現総数	34	48	28	45	40	51	38	67	14	30
良性腫瘍数	18	23	13	16	22	20	23	29	10	15
悪性腫瘍数	16	25	14	29	18	32	15	38	4	15
腫瘍性病変										
肺										
肺胞／細気管支腺腫	11	8	8	4	11	2	9	9	4	3
肺胞／細気管支癌腫	7	4	6	1	9	3	11	8	2	0
舌										
乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胃										
乳頭腫（前胃）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸										
腺腫	1	0	0	0	0	2	0	2	0	1
回腸										
腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

**：p＜0.01（Dunnett’s test）、#：p＜0.05（Fisher's Exact Test）

a：雄（231 日まで 100 mg/kg/day, 232～385 日まで 60 mg/kg/day, 386～最終日まで 40 mg/kg/day）、雌（385 日まで 100 mg/kg/day, 386 日～最終日まで 60 mg/kg/day）

2.6.7.10.3 がん原性試験：マウス 78 週間（3/5）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		6		25		100/60/40[a]	
性別：動物数	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
肝臓										
肝細胞腺腫	1	0	2	0	3	1	3	0	1	0
肝細胞癌腫	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
腎臓										
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱										
間葉腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精嚢										
腺腫	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
平滑筋種	0	NA	0	NA	3	NA	0	NA	0	NA
平滑筋肉腫	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA
卵巣										
血管腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Tubulostromal 腺腫	NA	4	NA	2	NA	4	NA	5	NA	1
セルトリ細胞腫瘍	NA	1	NA	0	NA	1	NA	1	NA	1
良性顆粒膜細胞腫瘍	NA	3	NA	2	NA	1	NA	2	NA	2
良性顆粒膜／莢膜細胞腫	NA	1	NA	1	NA	4	NA	0	NA	0
黄体腫	NA	2	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
悪性顆粒膜腫瘍	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
血管肉腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
Tubulostromal 癌腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
悪性顆粒膜／莢膜細胞腫	NA	2	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0

NA：該当せず

a：雄（231 日まで 100 mg/kg/day, 232～385 日まで 60 mg/kg/day, 386～最終日まで 40 mg/kg/day）、雌（385 日まで 100 mg/kg/day, 386 日～最終日まで 60 mg/kg/day）

2.6.7.10.3 がん原性試験：マウス 78 週間（4/5）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		6		25		100/60/40[a]	
性別：動物数	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
子宮										
子宮内膜ポリープ	NA	1	NA	3	NA	1	NA	4	NA	1
血管腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
平滑筋種	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
平滑筋肉腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	1
腺癌	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
間質性肉腫	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
脳下垂体										
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
甲状腺										
濾胞上皮細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体（副甲状腺）										
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎皮質										
B 細胞腺腫	3	1	0	0	0	0	8	0	2	0
悪性褐色細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎髄質										
神経節細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血液リンパ細網系										
肥胖（肥満）細胞腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫	6	14	3	20	7	18	2	23	1	8
組織球性肉腫	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0
ハーダー腺										
腺腫	2	0	1	1	4	2	1	1	2	4
癌腫	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1
乳腺										
線維腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腺腫	0	3	0	3	0	2	0	2	0	5

NA：該当せず

a：雄（231 日まで 100 mg/kg/day, 232～385 日まで 60 mg/kg/day, 386～最終日まで 40 mg/kg/day）、雌（385 日まで 100 mg/kg/day, 386 日～最終日まで 60 mg/kg/day）

2.6.7.10.3 がん原性試験：マウス 78 週間（5/5）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		6		25		100/60/40[a]	
性別：動物数	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
皮膚／皮下										
角化棘細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
扁平上皮癌腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
線維肉腫	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
肉腫 NOS	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
体腔										
肉腫 NOS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
特記所見：非腫瘍性変化										
舌										
過角化	4	2	1	2	4	4	2	8	16	9
前胃										
上皮過形成	0	0	0	0	0	0	2	1	7***	1
基底細胞過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	4**	1
卵巣										
黄体（過形成／肥大）	NA	0	NA	0	NA	9	NA	22	NA	24***
膣										
上皮粘液形成化	NA	24	NA	15	NA	6	NA	22	NA	28
脾臓										
リンパ様萎縮	16	7	4	6	6	3	14	9	35	27
組織球症	1	0	1	1	2	0	4	0	7	1
骨髄性過形成増大										
大腿骨	16	24	4	15	2	5	34	19	18	18
胸骨	17	28	4	11	4	5	33	25	20	18

NA：該当せず

：$p < 0.01$, *：$p < 0.001$（片側 Student's t-test）

a：雄（231 日まで 100 mg/kg/day, 232～385 日まで 60 mg/kg/day, 386～最終日まで 40 mg/kg/day）、雌（385 日まで 100 mg/kg/day, 386 日～最終日まで 60 mg/kg/day）

2.6.7.10.4　がん原性試験：ラット用量設定 13 週間（1/3）

報告書の題名：13 Week Oral（Dietary）Dose Rangingefinding Study in the Rat
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）BR/VAF plus　　投与期間：13 週間　　試験番号：UHS/33/C, CIN/108/[redacted]（トキシコキネティクス）
試験開始週齢：5 週齢　　休薬期間：なし　　資料番号：4.2.3.4.1.4
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：混餌　　GLP 適用：適
対照群の処理：被験物質無添加の飼料　　溶媒／投与形態：混餌
特記事項：高用量群は、投与 43 日まで 150 mg/kg/day を投与し、投与 44～50 日は被験物質無添加の飼料を与え、投与 51 日から 30 mg/kg/day を投与した。
がん原性試験の高用量は 30 mg/kg/day を超えない投与量が適切と判断した。トキシコキネティクス成績あり。

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10		75		150[a]/30[b]	
性別：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[c]（n=4）		4	4	12	12	12	12	12	12
ルパタジン（遊離塩基）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 28 日	NC	NC	215.8	199.3	2666.9	1833.6	6057.4	3894.7
C_{max}（ng/mL）	投与 28 日	NC	NC	18	12	178	121	396	225
UR-12790（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 28 日	NC	NC	520.6	726.0	12671.4	18850.0	24234.8	27578.8
C_{max}（ng/mL）	投与 28 日	NC	NC	34（n=3）	45（n=3）	660	850	1297	1260

NC：算出せず
a：投与 43 日まで 150 mg/kg/day。投与 44～50 日は、被験物質無添加の飼料。
b：投与 51 日から 30 mg/kg/day
c：平均値

2.6.7.10.4 がん原性試験：ラット用量設定 13 週間（2/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10		75		150[a]/30[b]	
性別：動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	1[c]	0	0	0	0	0	0
体重（%[d]）	投与 14 週	509 g	292 g	+5	-4	-10	-16	-11	-11
体重増加量（%[d]）	投与 1～14 週	341 g	152 g	+5	-11	-15	-28	-17	-23
累積摂餌量（%[d]）	投与 1～13 週	2543 g	1978 g	+7	-3	-2	-9	-5	-2
一般状態（発現例数／検査例数）									
脱毛		3/10	0/10	4/10	6/10	5/10	5/10	4/10	5/10
器官重量（%[d]）									
脳	絶対重量	2.13 g	1.96 g	-2	-1	0	-3	0	-1
	相対重量	0.42 g%	0.70 g%	-5	+1	+12**	+13**	+12**	+10**
心臓	絶対重量	1.64 g	1.04 g	-3	-3	-14*	-16***	-5*	-10**
	相対重量	0.32 g%	0.37 g%	-6	0	-3	-3	+9	0
肺	絶対重量	1.74 g	1.46 g	+11	+1	+23	+25	+5	+5
	相対重量	0.34 g%	0.52 g%	+6	+4	+38***	+44***	+18**	+15**
脾臓	絶対重量	0.75 g	0.55 g	+12	-2	-12	-18**	-8	-15*
	相対重量	0.149 g%	0.194 g%	+6	+1	-3	-4	+2	-5
肝臓	絶対重量	19.49 g	10.33 g	-2	-9*	-9	-19**	-1	-13**
	相対重量	3.84 g%	3.63 g%	-6	-6	+2	-5	+11**	-2
精巣	絶対重量	3.51 g	NA	+1	NA	+10	NA	+6	NA
	相対重量	0.70 g%	NA	-3	NA	+23**	NA	+17**	NA
卵巣	絶対重量	NA	0.079 g	NA	-6	NA	-1	NA	+9
	相対重量	NA	0.028 g%	NA	-4	NA	+14	NA	+21*
腎臓	絶対重量	3.38 g	2.11 g	+7	0	-4	-9	-4	-4
	相対重量	0.67 g%	0.74 g%	+3	+4	+7	+7*	+7	+8*

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（Student's t-test）

NA：該当せず

a：投与 43 日まで 150 mg/kg/day。投与 44～50 日まで被験物質無添加の飼料を与えた。

b：投与 51 日から 30 mg/kg/day

c：上唇を歯貫通したことにより安楽死させた。

d：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で表示。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10.4 がん原性試験：ラット用量設定 13 週間（3/3）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10		75		150[a]/30[b]	
性別：動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
器官重量（%[c]）									
副腎	絶対重量	0.052 g	0.067 g	+6	-6	-8	-12	-15*	-9
	相対重量	0.0103 g%	0.0239 g%	+1	-5	+2	+3	-6	0
胸腺	絶対重量	0.021 g	0.016 g	+5	+6	+5	0	0	+19*
	相対重量	0.0041 g%	0.0057 g%	+2	+7	+17*	+16*	+15*	+30***
剖検所見		－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, ***：$p<0.001$（Student’s t-test）

a：投与 43 日まで 150 mg/kg/day、投与 44～50 日まで薬物を含有しない餌を与えた。

b：投与 51 日から 30 mg/kg/day

c：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で表示。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.10.5　がん原性試験：ラット 104 週間（1/8）

報告書の題名：Oncogenicity（Feeding）Study with UR-12592 Fumarate (RUPATADINE)
動物種／系統：ラット/Wistar, Hannover 由来の非近交系
投与期間：条件 A：104 週間（がん原性試験）
（条件 B：28 日目トキシコキネティクス）
（条件 C：26 週間毒性所見確認）
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：RCC650441,
CIN/129[redacted]（トキシコキネティクス）
試験開始週齢：約 6 週齢（条件 A, C）、13 週齢（条件 B）
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.4.1.5
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：混餌
GLP 適用：適
対照群の処理：被験物質無添加の飼料
溶媒／投与形態：混餌
高用量の設定根拠：ラットを用いた 13 週間混餌試験の成績（UHS/33/C）を参考に高用量を 40 mg/kg/day とした。
特記事項：催腫瘍性なし

投与量（mg/kg/day）		0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40		40	
性別：動物数		雄：54	雌：54	雄：50	雌：50	雄：66	雌：66	雄：66	雌：66	雄：66	雌：66	雄：5	雌：5
条件 A：104 週間（がん原性試験）		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	NA	NA
条件 B：トキシコキネティクス		4	4	NA	NA	16	16	16	16	16	16	NA	NA
条件 C：26 週間毒性所見確認		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	5
最終評価動物数		54	54	50	50	66	66	66	66	66	66	5	5
剖検　投与 28 日目	条件 B	4	4	NA	NA	16	16	16	16	16	16	NA	NA
投与 26 週間目	条件 C	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	5
死亡及び瀕死屠殺動物数	条件 A	8	14	14	15	10	12	10	15	13	9	NA	NA
最終剖検例数		42	36	36	35	40	38	40	35	37	41	5	5
生存率（%）		78	67	72	70	61	58	61	53	56	62	100	100
トキシコキネティクス [a]													
ルパタジン（遊離塩基）													
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	投与 28 日	NC	NC	NA	NA	27.7	18.5	222.6	191.5	1520.3	1165.2	NA	NA
C_{max}（ng/mL）	投与 28 日	NC	NC	NA	NA	3.0	2.3	15.0	11.9	103.9	101.2	NA	NA
UR-12790（代謝物）													
$AUC_{0\text{-}24\,h}$（ng·h/mL）	投与 28 日	NC	NC	NA	NA	14.8	148.2	588.4	1380.2	4389.6	10221.4	NA	NA
C_{max}（ng/mL）	投与 28 日	NC	NC	NA	NA	2.5	8.7	38.5	98.0	279.2	483.9	NA	NA

NC：算出せず、NA：該当せず
a：平均値

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（2/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40		40	
性別：動物数	雄：54	雌：54	雄：50	雌：50	雄：66	雌：66	雄：66	雌：66	雄：66	雌：66	雄：5	雌：5
条件 A：104 週間（がん原性試験）	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	0	0
条件 B：トキシコキネティクス	4	4	0	0	16	16	16	16	16	16	0	0
条件 C：26 週間毒性所見確認	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
体重（%[a]） 投与 26 週	462 g	263 g	-1	+1	+2	-2	+2	-2	-6**	-6**	439 g	247 g
投与 104 週	621 g	356 g	-3	+4	+1	-1	+1	-1	-10*	-13**	NA	NA
平均摂餌量（%[a]）	20.1 g	14.5 g	0	+4	-2	-4	-2	-4	-6	-7	22.8[b]	17.5[b]
病理組織学的検査（発現例数／検査例数）												
肝臓：多巣性肝細胞空胞化（ごく軽度）	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4/5	0/5
甲状腺：びまん性濾胞細胞過形成	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0/5	1/5

NA：該当せず

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

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

b：投与 26 週

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（3/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40	
性別：動物数（条件 A：104 週間）	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
肉眼的所見										
肺										
病巣発生率増加	7	8	10	5	15#	20##	9	11	27##	17#
腫瘍発現のまとめ										
腫瘍発現総数	66	95	63	70	49	63	47	79	86	78
良性腫瘍数	59	75	48	60	42	50	36	66	74	69
分類不明腫瘍数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性腫瘍数	7	20	15	10	7	13	11	13	11	9
担腫瘍動物総数	34	49	34	42	36	36	29	42	41	41
担腫瘍動物総数（良性）	31	46	31	39	32	32	22	40	38	40
担腫瘍動物総数（分類不明）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
担腫瘍動物総数（悪性）	7	18	11	10	7	11	11	12	10	7
担腫瘍動物総数（複数腫瘍）	18	30	20	22	10	17	11	27	24	23
腫瘍性病変										
甲状腺										
C 細胞腺腫	7	5	10	6	6	9	7	7	9	10
濾胞細胞腺腫	2	0	4	0	2	1	4	2	9*	0
C 細胞癌腫	0	1	1	0	1	2	0	0	0	0
濾胞細胞癌腫	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0
脳										
顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0
星状細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
退形性神経膠腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺										
肺胞／細気管支腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0

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

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（4/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40	
性別：動物数（条件 A：104 週間）	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
胃										
扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮細胞乳頭癌腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸										
平滑筋種	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
肝臓										
肝細胞腺腫	3	1	2	0	1	0	3	2	4	0
肝細胞癌腫	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
膵臓										
膵島細胞腺腫	1	1	3	0	0	0	0	1	1	1
腺房細胞腺腫	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
膵島細胞癌腫	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
腎臓										
尿細管細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
尿細管細胞癌腫	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1
膀胱										
顆粒細胞腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣										
良性ライディヒ細胞腫瘍	1	NA	0	NA	1	NA	1	NA	1	NA
精巣上体										
平滑筋肉腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
前立腺										
腺癌	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
扁平上皮細胞癌腫	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
精嚢										
腺腫	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
包皮										
癌腫	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA

NA：該当せず

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（5/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40	
性別：動物数（条件 A：104 週間）	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
卵巣										
良性セルトリ細胞腺腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
良性顆粒細胞腫瘍	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA	2
セルトリフォーム管状腺腫	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
良性卵胞膜細胞腫	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
子宮										
間質性ポリープ	NA	11	NA	0	NA	1	NA	4	NA	3
顆粒細胞腫瘍	NA	1	NA	2	NA	1	NA	0	NA	3
平滑筋種	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
腺腫	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
腺癌	NA	1	NA	2	NA	4	NA	2	NA	1
肉腫 NOS	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
悪性シュワン細胞腫	NA	1	NA	2	NA	0	NA	1	NA	0
扁平上皮癌	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
脳下垂体										
前葉腺腫	22	35	12	30	13	21	5	33	22	32
中間部腺腫	3	0	0	1	0	1	0	0	1	2
上皮小体（副甲状腺）										
腺腫	2	0	2	0	2	0	2	0	1	0
副腎皮質										
腺腫	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0
腺癌	0	0	1	1	0	0	2	1	0	0

NA：該当せず

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（6/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40	
性別：動物数（条件 A：104 週間）	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
副腎髄質										
良性褐色細胞腫	1	1	2	0	0	1	0	2	2	0
複合的褐色細胞腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
神経節細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性褐色細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
血液リンパ細網系										
悪性リンパ腫	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1
組織球性肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺										
良性胸腺腫	2	5	0	5	1	4	0	3	2	3
扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓										
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節										
血管腫	6	0	2	3	5	0	2	4	9	1
リンパ節										
血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺										
腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳下腺										
腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺										
繊維腺腫	0	9	2	9	0	6	0	5	0	5
腺腫	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
腺癌	0	9	2	3	0	6	0	8	0	3

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（7/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40	
性別：動物数（条件 A：104 週間）	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
皮膚／皮下										
角化棘細胞腫	3	0	4	0	3	0	2	0	0	0
皮脂細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
繊維腫	0	0	2	1	3	0	1	0	1	1
膠原	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
基底細胞癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
悪性シュワン腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
悪性線維性組織球種	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0
腺腫 NOS	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ジンバル腺										
腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼										
悪性シュワン腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脂肪組織										
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.10.5 がん原性試験：ラット 104 週間（8/8）

投与量（mg/kg/day）	0（対照 1）		0（対照 2）		2.5		10		40	
性別：動物数（条件 A：104 週間）	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50	雄：50	雌：50
腫瘍性病変										
体腔										
線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性中皮腫	2	0	3	0	1	0	1	0	0	0
悪性シュワン腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
尾										
角化棘細胞腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
塩基性扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
非腫瘍性病変										
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大										
ごく軽度	0	0	0	0	8	2	11	10	4	8
軽度	0	0	0	0	2	1	26	2	10	18
中等度	0	0	0	0	0	0	7	0	20	2
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1
肺：肺胞組織球増加										
ごく軽度	13	18	16	9	16	19	9	11	39	32
甲状腺										
濾胞上皮細胞過形成										
軽度	1	0	0	0	0	1	3	0	4	0
中等度	0	0	4	0	1	1	1	1	3	0
重度	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
濾胞上皮細胞肥大										
ごく軽度	0	0	0	0	0	0	8	0	6	0
軽度	0	1	0	0	0	0	4	0	13	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（1/2）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	NOAEL	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
ラット/CD（SD）BR/VAF plus	強制経口（0.2%v/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁）	妊娠 0[a]～6 日目	0 50 100 200	妊娠雌：10	推定せず	剖検日：妊娠 10 日、死亡例なし 50：自発運動↓、呼吸数↓、摂水量↓ 100：自発運動↓、呼吸数↓、摂餌量↓、摂水量↓、体重増加↓ 200：自発運動↓、呼吸数↓、摂餌量↓、摂水量↓、体重増加↓ いずれの投与量において着床に異常なし	適	UHS/11/[redacted]
ラット/CD（SD）BR/VAF plus	強制経口（0.2%v/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁）	妊娠 6 日～分娩後 6 日目	0 5 25 75 120	交配した雌：6	推定せず	母親動物：薬物に関連した死亡はなかった 75：流涎（妊娠中）、体重増加↓、摂餌量↓ 120：流涎（妊娠中から授乳期）、白（淡色）糞、体重増加↓、摂餌量↓、肝臓相対重量↑ 胎児：5-75 mg/kg/day：同腹児パラメーターに異常なし。120 mg/kg/day：胎児死亡↑、瀕死、同腹児生存指数↓、体重↓	適	UHS/14/[redacted]

↑：増加又は上昇、↓：減少又は低下

a：妊娠 0 日は交配確認日

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（2/2）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg/day）	性別及び一群の動物数	NOAEL	特記すべき所見	GLP適用	試験番号
ウサギ/NZW	強制経口（0.2%v/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁）	第 1 相：漸増､3 日間(用量間で 2 日間休薬)	4, 8, 16, 32, 64, 128	非妊娠雌：3	推定せず	64：摂水量↑ 128：体重↓、体重増加↓、摂餌量↓、摂水量↓、糞量↓、軟便	適	UHS/15/[redacted]
		7 日間休薬投与開始 漸増、3 日間投与（用量間で 3 日間休薬）	128, 200, 250			200, 250 : 体重↓、体重増加↓、摂餌量↓、摂水量↓（250 の変化が大きかった） 剖検：いずれの投与量においても特記すべき所見なし		
		第 2 相：4～7 日間	100, 175	非妊娠雌：3	推定せず	100, 175 : 体重↓、体重増加↓、摂餌量↓、摂水量↓（175 の変化が大きかった） 剖検：いずれの投与量においても特記すべき所見なし		
		第 3 相：妊娠 6～18 日目	5, 25, 50, 100	妊娠雌：各 5	推定せず	50, 100：摂水量↓（100 mg/kg/day の変化が大きかった） 100：糞量↓、体重増加↓ 剖検：いずれの投与量においても特記すべき所見なし 生殖発生：特記すべき所見なし		

↑：増加又は上昇、↓：減少又は低下

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（1/6）

報告書の題名：Oral（Gavage）Rat Fertility and Embryonic Development Study
試験計画：ICH4.3 に準拠
動物種／系統：ラット/Crl:CD（SD）BR/VAF plus
試験開始週齢：雄 8 週齢、雌 13 週齢
初回投与年月日：雄 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、雌 19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
特記事項：トキシコキネティクス成績あり
NOAEL：5 mg/kg/day

投与期間：雄：交配前 61 日間～剖検前日
雌：交配前 14 日～妊娠 17 日
交配成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：強制経口
溶媒／投与形態：0.2% v/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁

被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験番号：UHS/16/[redacted]、
（CIN/065/[redacted]）（トキシコキネティクス）
資料番号：4.2.3.5.1.2
GLP 適用：適

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_0 雄					
動物数		25	25	25	25
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0
体重（%[a]）	投与 64 日	507 g	-3	-1	-7*
	投与 68 日	517 g	-3	0	-7*
	投与 71 日	524 g	-3	0	-7*
	投与 75 日	535 g	-3	0	-8*
	投与 78 日	544 g	-3	0	-8**
	投与 82 日	551 g	-3	0	-8*
	投与 85 日	556 g	-2	+1	-7*
摂餌量		－	－	－	－
摂水量		－	－	－	－
一般状態（%）					
流涎		－	－	10.3	94.6

－：特記すべき所見なし
*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（William's test）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2/6）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_0 雄					
動物数		25	25	25	25
器官重量（%[a]）					
肝臓	絶対重量	19.64 g	-8	+9*	+34***
	相対重量（× 1000）	35.28 g%	-5	+9**	+45***
精巣上体（尾側）	絶対重量	0.57 g	-2	-4	-7*
	相対重量（× 1000）	1.02 g%	+2	-2	+2
精巣（両側）	絶対重量	3.72 g	-1	0	+4
	相対重量（× 1000）	6.71 g%	+3	+1	+14**
交尾動物数	薬剤投与動物	25	23	24（23[b]）	16
	無投与動物を含む	25	25	25（24[b]）	25
受胎動物数	薬剤投与動物	25	21	21[b]	12
	無投与動物を含む	25	22	22[b]	20
交尾率（%）	薬剤投与動物	100.0	92.0	96.0	64.0***
	無投与動物を含む	100.0	100.0	100.0	100.0
受精率（%）	薬剤投与動物	100.0	91.3	91.3[b]	75.0*
	無投与動物を含む	100.0	88.0	91.7[b]	80.0*
精子検査数		24	24	25	25
直進運動性（μm/s）		33.59	31.44	31.42	19.64***
平均速度（μm/s）		62.07	63.10	63.40	53 99
運動性（%）		89.0	89.46	89.44	77.56
濃度（M/mL）		10.80	11.12	11.75	8.38*

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）

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

b：妊娠 6 日目に処分した 1 例を除いた数

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（3/6）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_0 雌					
トキシコキネティクス[a]（n=3）		0	9	0	10
ルパタジン（遊離塩基）					
投与開始日	C_0	NA	BLQ	NA	BLQ
	$C_{0.5hr}$	NA	131	NA	1382
	C_{1hr}	NA	86	NA	1074
妊娠 17 日	C_0	NA	BLQ	NA	6（n=l）
	$C_{0.5hr}$	NA	90	NA	371
	C_{1hr}	NA	63	NA	536（n=2）
UR-12790（代謝物）					
投与開始日	C_0	NA	BLQ	NA	BLQ
	$C_{0.5hr}$	NA	33	NA	193
	C_{1hr}	NA	59	NA	382
妊娠 17 日	C_0	NA	BLQ	NA	781（n=l）
	$C_{0.5hr}$	NA	28	NA	1916
	C_{1hr}	NA	46	NA	1394（n=2）

NA：該当せず、BLQ：＜5 ng/mL 未満を示す。
a：平均値

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（4/6）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_0 雌					
動物数		25	25	25	25
死亡及び瀕死屠殺動物数		1	0	2	1
体重（%[a]）[b]	投与 61 日	301 g	-1	+1	+3
	妊娠 12 日	360 g（24）	-1（23）	0（20）	-5*（15）
	妊娠 17 日	411 g（24）	-2（23）	-2（20）	-7**（15）
	妊娠 20 日	458 g（24）	-2（23）	-2（19）	-8***（15）
摂餌量（%[a]）	交配前 48～54 日	23.9 g/day	-2	+3	-6
	交配前 54～61 日	23.1 g/day	+5	+10*	+15**
	妊娠 0～6 日	25.9 g/day	+2	+3	-16***
	妊娠 6～12 日	28.7 g/day	+2	+2	-18***
	妊娠 12～17 日	32.2 g/day	0	+1	-17***
	妊娠 17～20 日	33.1 g/day	-5	-2	-12**
摂水量[b]	妊娠 7～14 日	53.0 g/day（24）	0（23）	+6（16）	-22##（15）
	妊娠 14～20 日	64.4 g/day（24）	-1（23）	+6（16）	-9（15）
一般状態（%）					
流涎		－	－	－	31.7

－：特記すべき所見なし

*：p＜0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（William's test）、##：P＜0.01（Shirley's test）

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

b：（）内数字は検査動物数

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（5/6）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_0 雌					
器官重量（%[a]）					
肝臓	絶対重量	18.3 g	-2	+3	-3
	相対重量（× 1000）	40.8 g%	-1	+6	+5
胎盤（%[a]）	絶対重量	0.5 g	-4	0	+16***
平均交配所要日数		2.1	3.6	3.0[#]	6.8[##]
精子が確認された動物数		25	25	24（23 [b]）	21
妊娠動物数		25	23	20	16
交配率（%）		100.0	100.0	96.0	84.0
受胎率（%）		100.0	92.0	87.0	76.2*
妊娠動物評価数		24	23	20	15
平均黄体数		17.8	18.4	17.4	16.3
平均着床数		16.3	16.7	15.8	14.5*
着床前死亡率（%）		7.6	8.6	8.7	11.4
平均生存胎児数		15.4	15.9	14.5	13.3*
平均吸収胚数		0	0	0	0
平均死亡胎児数		0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		4.9	4.7	7.7	8.6

*：p<0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（William’s test）、#：p＜0.05, ##：p＜0.01（Shirley’s test）

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

b：受精率を算出した例数

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（6/6）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_1 胎児					
評価母体数		24	23	20	15
生存胎児数		369	365	290	199
平均吸収胚数		0	0	0	0
平均死亡胎児数		0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）		4.9	4.7	7.7	8.6
平均胎児体重（g）：雄／雌		3.84/3.64	3.64/3.41*	3.66/3.43*	3.30***/3.07***
胎児の性比（%雄）		50.7	48.5	51.2	48.9
評価胎児数（腹数）		369（24）	365（23）	290（20）	199（15）
胎児の異常					
外表及び内臓：評価胎児数		369	365	290	199
重度な異常	胎児数（%）	1（0.2）	1（0.3）	2（0.6）	0（0）
	影響の見られた腹数	1	1	1	0
軽度な異常	胎児数（%）	1（0.2）	3（0.8）	20（6.4）	4（3.8）
	影響の見られた 腹数	1	1	4	2
変異	胎児数（%）	55（14.9）	55（15.0）	54（18.3）	38（18.5）
	影響の見られた腹数	17	19	17	12
骨格：評価胎児数		185	183	145	100
重度な異常	胎児数	0	0	0	0
軽度な異常	胎児数（%）	35（19.9）	72（37.4）	60（41.3）	47（49.5）
	影響の見られた腹数	16	19	17	15*, ##
変異	胎児数（%）	178（96.4）	178（97.3）	139（96.0）	99（99.0）
	影響の見られた腹数	24	23	20	15

*：p＜0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（William’s test）、##：p＜0.01（Trend 検定）

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（1/3）

報告書の題名：UR-12592 Fumarate Oral（Gavage）Rabbit Developmental Toxicity Study
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験計画：ICH4.1.3 に準拠
動物種／系統：ウサギ/NZW
投与期間：妊娠 6～18 日
試験番号：UHS/17/[redacted], UHS0040（CIN/222/[redacted]）トキシコキネティクス）
試験開始週齢：約 4 箇月齢
交配成立日：妊娠 0 日
資料番号：4.2.3.5.2.2, 4.2.3.5.2.3
初回投与年月日/19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
帝王切開日：妊娠 28 日
GLP 適用：適
特記事項：なし
投与方法：強制経口
NOAEL：F0：25 mg/kg/day, F1（雌雄）：100 mg/kg/day
溶媒／投与形態：0.2% Tween 80 含有 1%メチルセルロース水溶液／懸濁

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	100
F_0 雌					
トキシコキネティクス [a, b]		6	6	6	6
ルパタジン（遊離塩基）					
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与開始日（妊娠 6 日）	BLQ	7.7	16.9	174.2
	最終投与日（妊娠 18 日）	BLQ	11.8	141.7	728.3
C_{max}（ng/mL）	投与開始日（妊娠 6 日）	BLQ	3.6	10.5	77.7
	最終投与日（妊娠 18 日）	BLQ	5.5	73.5	233.1
UR-12790（代謝物）					
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与開始日（妊娠 6 日）	BLQ	2.3	51.1	428.4
	最終投与日（妊娠 18 日）	BLQ	13.3	205.5	1880.3
C_{max}（ng/mL）	投与開始日（妊娠 6 日）	BLQ	0.8	18.5	77.3
	最終投与日（妊娠 18 日）	BLQ	5.7	72.1	280.6

BLQ：＜1 ng/mL 未満を示す。
a：UHS0040（CIN/222/[redacted]）
b：平均値

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（2/3）

投与量（mg/kg/day）			0（対照群）	5	25	100
F_0 雌						
動物数			20	20	20	20
死亡及び屠殺動物数			0	0	0	1[a]
体重（%[b]）[c]	妊娠 6 日		3.81 kg	0	+1	-1
	妊娠 18 日		4.12 kg	+1	+2	-2（15）
	妊娠 28 日		4.37 kg	-1	+1	-3（15）
体重増加量（%[b]）	妊娠 6～28 日		0.56 kg	-5	+4	-9（15）
摂餌量（%[b]）[c]	妊娠 6～10 日		168.8 g/day	+15	+25	-6
	妊娠 10～14 日		158.2 g/day	+12	+27	-10
摂水量（%[b]）	妊娠 22～28 日		280.4 g/day	-8	-7	-8（15）
一般状態						
青白い眼及び縮瞳を伴う自発運動低下			0/20	0/20	0/20	20/20
糞便量低下			2/20	0/20	2/20	6/20
剖検所見			－	－	－	－
器官重量（%[b]）						
肝臓		絶対重量	104.3 g	-1	0	-2
		相対重量	2.41 g%	0	-2	0
胎盤			4.17 g	+3	+7	0
精子が確認された動物数			20/20	20/20	20/20	20/20
妊娠動物数			18/20	18/20	16/20	16/20
屠殺動物数			0/18	0/18	0/16	1/16
妊娠動物評価数			18	18	16	15
平均黄体数			10.5	11.3	10.3	10.5
平均着床数			9.8	10.1	8.8	9.6
平均着床前死亡率			6.4	11.2	11.8	9.2

－：特記すべき所見なし

a：流産の徴候を示したために妊娠 17 日に切迫屠殺したが、被験物質との関係は不明。

b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく。

c：() 内数字は検査動物数

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（3/3）

投与量(mg/kg/day)		0（対照群）	5	25	100
F_1 胎児					
評価母体数		18	18	16	15
生存胎児数		167	159	129	125
平均吸収胚数		0	0	0	0
死亡胎児数		0	0	1	0
平均着床後死亡率（%）		4.9	10.3	9.2	12.5
平均胎児体重（g）：雄／雌		37.1/36.5	37.6/37.4	37.5/38.7	38.0/37.8
平均性比（%雄）		49.8	51.3	48.5	45.5
観察胎児数（腹数）[a]		167（18）	159（18）	129（16）	125（15）
胎児の異常					
外表及び内蔵					
重度な異常	胎児数（%）	2（1.3）	2（1.3）	1（0.8）	0
	影響の見られた腹数	2	2	1	0
軽度な異常	胎児数（%）	33（20.1）	23（15.7）	20（14.3）	26（24.5）
	影響の見られた腹数	13	13	8	13
変異数		0	0	0	0
骨格					
重度な異常	胎児数（%）	1（0.6）	3（1.7）	3（2.1）	1（0.7）
	影響の見られた腹数	1	2	3	1
軽度な異常	胎児数（%）	17（9.9）	29（17.3）	16（16.5）	15（12.2）
	影響の見られた腹数	10	14	10	8
変異	胎児数	167（100.0）	150（94.7）	123（93.1）	119（95.4）
	影響の見られた腹数	18	18	16	15

a：（）内数字は検査動物数

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（1/7）

報告書の題名：UR-12592 Fumarate Oral（Gavage）Rat Developmental（Pre- and Post-natal）Toxicity Study
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
試験計画：ICH4.1.2 に準拠
動物種／系統：ラット/OFA（SD）IOPS-Caw
投与期間：妊娠 6 日目～分娩後 20 日目
試験番号：UHS/38[redacted]
試験開始週齢：約 9～10 週齢
交配成立日：妊娠 0 日
資料番号：4.2.3.5.3.2
初回投与年月日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
GLP 適用：適
特記事項：なし
投与方法：強制経口
NOAEL：5 mg/kg/day
溶媒／投与形態：0.2% v/v Tween 80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁

投与量(mg/kg/day)		0（対照）	5	25	120
F0 雌					
動物数		25	25	25	25
交配が確認された動物数		25	25	25	25
妊娠動物数		25	23	24	25
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	11
出産動物数		25	23	24	23
体重（%[a]）[b]	妊娠 12 日	322 g	-1	-1	-5*
	妊娠 20 日	429 g	-1	0	-7**
	分娩後 1 日	308 g	-1（22）	-1	-6*（13）
	分娩後 4 日	333 g	0（22）	-1	-8**（11）
	分娩後 7 日	343 g（24）	0（22）	-2	-7*（8）
	分娩後 21 日	338 g（24）	+1（22）	-2	-3（7）
体重増加量（%[a]）	妊娠 6～8 日	10 g	-20##	-30##	-60###
	妊娠 6～9 日	15 g	-20#	-20#	-80###
	妊娠 9～12 日	19 g	0	-5	-21**
	妊娠 15～20 日	83 g	-5	-4	-19***
	妊娠 6～20 日	141 g	-3	-2	-21***

*：p＜0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（William’s test）、#：p＜0.05, ##：p＜0.01, ###：p＜0.001（Shirley’s test）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。
b：（）内検査動物数

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（2/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F0 雌					
動物数		25	25	25	25
妊娠動物数		25	23	24	25
摂餌量（%[a]）[b]	妊娠 6～9 日	28.4 g/day	0	-1	-26***
	妊娠 9～12 日	29.3 g/day	+4	+2	-16***
	妊娠 12～15 日	30.8 g/day	+3	+5	-6
	妊娠 15～20 日	36.0 g/day	-4	-8*	-19***
	分娩後 1～7 日	44.4 g/day（24）	+1（22）	-2（23）	-23***（6）
	分娩後 7～14 日	61.1 g/day（24）	+1（22）	0（22）	-17***（7）
一般状態					
分娩あるいは授乳困難（立毛、円背位、不整呼吸及、呼吸数減少、蒼白、被毛の汚れ、自発運動低下）		－	－	－	11/25
剖検所見					
腸：脱水		－	－	－	10/25
子宮脱		－	－	－	1/25
蒼白色の肝臓		－	－	－	1/25
結腸膨満		－	－	－	1/25
肝臓重量		－	－	－	－
平均妊娠日数（日数）[b]		21.6	21.6	21.5	21.7#（24）
平均分娩時間（分）[b]		128.8（24）	144.6	128.3（23）	191.4*（14）

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）、#：$p<0.05$（Shirley's test）

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

b：（）内数字は検査動物数

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（3/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_1 出生児（離乳前）					
評価母体数		25	23	24	23
出産率		100.0	100.0	100.0	92.0
平均出生児数／腹		14.6	14.0	14.5	14.6
出生率（%）		97.2	95.1	97.9	80.4###
生存率[a]（%）	出生 4 日後[b]	97.5	94.8	98.0	39.6###
	出生 7 日後[c]	95.5	100.0（22）	100.0	72.7（11）
	出生 14 日後[d]	95.5	100.0（22）	100.0	85.7（8）
	出生 21 日後[e]	100.0（24）	100.0（22）	100.0	100.0（7）
	累積[f]	89.9	92.5	95.8	25.5###
出生児数		364	323	348	335
死亡及び瀕死屠殺動物数		27	18	11	245
Missing （presumed cannibalised）		3	1	4	6
調整後の出生児数（出生 4 日）		150	131	141	29
剖検数（離乳後）		144	133	152	14
出生児数（調整後）		40	40	40	41
出生児性比（%雄）		50.2	50.7	47.9	53.7
平均体重[a]（g）：雄／雌	出生時	6.2/6.0	6.3（23）/5.9（23）	6.1/5.8*	5.3***/5.0***
	出生 4 日	9.4/9.1	9.4/9.0	9.2/8.7	7.0***（11）/6.6***（11）
	出生 4 日調整後	9.3/9.2	9.4/9.0	9.2/8.7	7.0***（11）/6.6***（11）
	出生 7 日	15.8（23）/15.4（24）	16.0/15.4	15.8/15.1	11.7***（8）/10.8***（8）
	出生 14 日	33.1（23）/32.6（24）	33.3/32.5	32.7/31.4	25.6***（7）/24.5***（7）
	出生 21 日	54.5（23）/53.0（24）	53.3/52.2	52.7/51.1	42.3***（7）/40.9***（7）
体重増加量[a]（g）：雄／雌	出生 0～21 日	46.2/47.0	47.4/46.3	47.3/45.4	36.8**（7）/35.7***（7）

*：p＜0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（William's test）、###：p＜0.001（Shirley's test）

a：() 内数字は検査動物数、b：出生 4 日後の生存数／出生数 × 100、c：出生 7 日後の生存数／出生 4 日後の生存数 × 100、

d：出生 14 日後の生存数／出生 7 日後の生存数 × 100、e：出生 21 日後の生存数／出生 14 日後の生存数 × 100

f：（出生 21 日後の生存数／出生 4 日後の調整後数） ×（出生 4 日後の生存数／出生数） × 100

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（4/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_1 出生児（離乳前）					
評価母体数		25	22	24	7
身体発達・感覚反射機能 [a]（%）					
耳介開展時間の遅延	出生 3 日	27.9	30.8	20.9	13.2（13）
正向反射	出生 5 日	96.0	96.6	92.2	27.7###（10）
驚愕反応	出生 15 日	98.8（24）	100.0	95.8#	60.1###（7）
眼瞼開裂	出生 15 日	36.1（24）	41.5	37.0	42.9（7）
瞳孔反射試験	出生 21 日	100.0（24）	100.0	100.0	100.0（7）

#：$p < 0.05$, ###：$p < 0.001$（Shirley's test）
a：（）内数字は検査動物数

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（5/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F1 雄（離乳後）					
離乳後評価動物数		20	20	20	20
死亡及び瀕死動物数		0	0	0	0
一般状態		－	－	－	－
器官重量					
肝臓	絶対重量（g）	28.19	28.60	26.96	25.06*
	相対重量（g/kg）	50.35	50.08	49.91	50.12
体重（g）	4 週齢	82	81	80	60***
	13 週齢	511	517	487*	458***
	16 週齢	567	576	545	503***
体重増加量（g）	4～5 週齢	54	55	52	48**
	6～7 週齢	67±6	68	67	61**
	10～11 週齢	34	33	29*	29*
	15～16 週齢	20	19	18	11***
眼科的検査		－	－	－	－
包皮の分離		－	－	－	－
学習及び記憶（E 型水迷路）		－	－	－	－
聴覚性驚愕反応		－	－	－	－
交尾動物数／検査動物数		19/20	19/20	20/20	19/20
交尾率（%）		95.0	95.0	100.0	95.0
受胎動物数		18	18	20	19
受胎率（%）		94.7	94.7	100.0	100.0

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William’s 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（6/7）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	5	25	120
F_1 雌（離乳後）					
離乳後評価動物数		20	20	20	20
死亡及び瀕死動物数		0	0	0	0
一般状態		－	－	－	－
器官重量					
肝臓	絶対重量（g）	16.11（19）	15.78（18）	16.60（20）	15.43（19）
	相対重量（g/kg）	45.52（19）	45.95（18）	47.39（20）	46.40（19）
体重（g）[a]	4 週齢	77	76	76	59***
	8 週齢	226	223	229	206**
	13 週齢	294	288	300	276
	妊娠 0 日目	300（19）	296（18）	303	280*（18）
	妊娠 7 日	327（18）	321（18）	333	306*（18）
	妊娠 13 日	357	347（18）	357	330**（18）
体重増加量（g）	妊娠 0～7 日	29	25	30	26
	妊娠 7～13 日	28	26	24	25
膣開口までの平均日数		－	－	－	－
学習及び記憶（E 型水迷路）		－	－	－	－
平均交配所用日数（日数）		3.2	3.1	2.5	2.4
精子が確認された動物数／検査動物数		20/20	20/20	20/20	19/20
受胎動物数		19	18	20	19
交尾率（%）		100.0	100.0	100.0	95.0
受胎率（%）		95.0	90.0	100.0	100.0
評価妊娠動物数		19	18	20	19
平均黄体数		17.1	16.6	15.5*	14.8**, [#]
平均着床数		15.6	15.4	14.2	13.5*
着床前死亡率（%）		6.7	6.5	8.8	9.0

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$, ***：$p<0.001$（William's test）、#：$p<0.05$（Trend 検定）

a：（）内数字は検査動物数

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（7/7）

投与量（mg/kg/day）	0（対照）	5	25	120
F_1 雌（離乳後）				
F2 胎児				
生存胎児数／腹	14.7	14.9	13.7	13.0
平均吸収胚数	5.8	3.3	5.1	3.7
死亡胚数（初期）	17	9	11	9
平均着床率（%）	94.2	96.7	94.9	96.3

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（1/3）

報告書の題名：Oral（Gavage）Juvenile Toxicity Study of Rupatadine and 5% #UR-12784 in the Rat
被験物質：ルパタジンフマル酸塩
動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）
投与期間：28 日間（22～50 日齢）
試験番号：UHS0042
試験開始週齢：3 週齢
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.5.4.1
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
溶媒/投与形態：0.2 % w/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁
特記事項：なし
NOAEL： #UR-12784 ：1.5 mg/kg/day、ルパタジン：4.5 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day：遊離塩基）		0（対照）		4.5		30		30	
#UR-12784(mg/kg/day)		0		0.225		1.5		0	
性別：動物数		雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%[a]）	50 日齢	271.3 g	197.7 g	0	-2	-2	+4	-3	+4
体重増加量（%[a]）	22～50 日	218.2 g	146.5 g	+1	-3	-2	+5	-3	+4
摂餌量（%[a]）	39～43 日	26.0 g/day	19.0 g/day	-3	+5	0	+12**	-1	+17[#]
	43～46 日	28.3 g/day	20.0 g/day	-2	+5	-2	+22*	-4	+19
一般状態									
自発運動の低下		－	－	－	－	＋	＋	＋	＋
部分閉眼		－	－	－	－	＋	＋	＋	＋
性発達（平均日数）									
包皮の分離		43.0	NA	42.9	NA	42.8	NA	42.8	NA
膣の開口		NA	31.3	NA	31.3	NA	31.8	NA	31.8
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし、＋：所見を認める
NA：該当せず
*：p＜0.05, **：p＜0.01（william’s test）、#：p＜0.05（1 vs 4 群）（Student’s t-test）
a：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（2/3）

投与量（mg/kg/day：遊離塩基）		0（対照）		4.5		30		30	
#UR-12784 （mg/kg/day）		0		0.225		1.5		0	
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									
網状赤血球（%赤血球）		6.1	3.4	6.3	3.4	5.8	3.9	5.8	4.2***
プロトロンビン時間（秒）		18.6	18.9	18.2	19.6	18.7	20.3**	19.7***, ##	20.8***
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）		16.1	13.7	13.4**	13.7	13.9**	14.6	15.4	13.9
血液化学的検査									
グルコース（mg/dL）		214	208	229	204	251**	225	241**	234*
カルシウム（mg/dL）		10.7	10.8	10.9	10.7	10.8	10.5*	10.8	10.5*
器官重量（%[a]）									
胸腺	絶対重量	0.736 g	0.624 g	0	-5	0	+9	-3	-8#
	相対重量	0.262 g%	0.311 g%	0	-5	+3	+7	0	-10#
脾臓	絶対重量	0.67 g	0.50 g	+9	-4	+25*	0	+3	+2
	相対重量	0.24 g%	0.24 g%	+8*	0	+29*	0	+4	0
肝臓	絶対重量	13.84 g	9.47 g	-1	-1	+2	+3	-4	+9
	相対重量	4.94 g%	4.68 g%	-2	0	+3	+1	-1##	+6**, #
副腎	絶対重量	0.047 g	0.051 g	-6	+4	-6	0	-15***	+6
	相対重量	0.017 g%	0.025 g%	-6	+4	-6	0	-18**	+4
甲状腺	絶対重量	0.018 g	0.017 g	+6	-6	0	-6	+11	-18
	相対重量	0.006 g%	0.008 g%	+17	0	+17	0	+17*	-13
剖検所見		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

*：p＜0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（william's test）、#：p＜0.05, ##：p＜0.01（3 vs 4 群）（Student's t-test）

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

2.6.7.15.1 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（3/3）

投与量（mg/kg/day：遊離塩基）	0（対照）		4.5		30		30	
#UR-12784(mg/kg/day)	0		0.225		1.5		0	
性別：動物数	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
病理組織学的検査（発現例数／検査例数）								
腎臓：好塩基性尿細管皮質	1/12	1/12	－	－	4/12	1/12	2/12	0/12
ごく軽度	1/12	1/12	－	－	4/12	1/12	2/12	0/12
肝臓：血管周囲性炎症性細胞	0/12	0/12	－	－	3/12	0/12	0/12	0/12
ごく軽度	0/12	0/12	－	－	3/12	0/12	0/12	0/12
：限局性肝細胞退化	0/12	2/12	－	－	1/12	3/12	2/12	1/12
ごく軽度	0/12	1/12	－	－	1/12	3/12	2/12	1/12
軽度	0/12	1/12	－	－	0/12	0/12	0/12	0/12
卵巣：持続性黄体	NA	0/12	－	－	NA	10/12	NA	7/12
軽度	NA	0/12	－	－	NA	10/12	NA	7/12
：卵胞閉鎖増加	NA	0/12	－	－	NA	7/12	NA	5/12
軽度	NA	0/12	－	－	NA	6/12	NA	4/12
中等度	NA	0/12	－	－	NA	1/12	NA	1/12
乳腺：腺房増殖	NA	11/12	－	－	NA	11/12	NA	9/12
ごく軽度	NA	8/12	－	－	NA	2/12	NA	2/12
軽度	NA	3/12	－	－	NA	3/12	NA	4/12
中等度	NA	0/12	－	－	NA	6/12	NA	3/12
膣：発情休止期の持続	NA	0/12	－	－	NA	3/12	NA	4/12

NA：該当せず、－：実施せず

*：p＜0.05, **：p＜0.01, ***：p＜0.001（william's test）、#：p＜0.05, ##：p＜0.01（3 vs 4 群）（Student's t-test）

#新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（1/5）

報告書の題名：Rupatadine Fumarate：Oral（Gavage）Toxicity Study in the Juvenile Rat with a 28 Days Treatment-Free Period

被験物質：ルパタジンフマル酸塩

動物種／系統：ラット/Crl：CD（SD）

投与期間：28 日間（22～50 日齢）

試験番号：UHS0048

試験開始週齢：3 週齢

休薬期間：28 日間

資料番号：4.2.3.5.4.2

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：強制経口

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：0.2% w/v Tween80 含有 1% w/v メチルセルロース水溶液／懸濁

特記事項：トキシコキネティクス成績あり

NOAEL：5.76 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	3.2（2.5[a]）	5.76（4.5[a]）	38.4（30[a]）
性別：動物数		雌：12	雌：12	雌：12	雌：12
トキシコキネティクス[b]（n=4）		8	12	12	12
ルパタジン（遊離塩基）					
$AUC_{0\text{-}tlast}$（ng·h/mL）	22 日齢（投与 1 日）	NC	15.6	75.6	1100
	50 日齢（投与 29 日）	NC	28.9	81.3	978
C_{max}（ng/mL）	22 日齢（投与 1 日）	NC	11.6	26.3	483
	50 日齢（投与 29 日）	NC	14.5	38.8	392
UR-12790（代謝物）					
$AUC_{0\text{-}tlast}$（ng·h/mL）	22 日齢（投与 1 日）	NC	73.8	152	3390
	50 日齢（投与 29 日）	NC	81.5	504	4170
C_{max}（ng/mL）	22 日齢（投与 1 日）	NC	15.6	29.3	242
	50 日齢（投与 29 日）	NC	15.1	43.8	280

NC：算出せず

a：遊離塩基換算

b：平均値

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（2/5）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	3.2（2.5[a]）	5.76（4.5[a]）	38.4（30[a]）
性別：動物数		雌：12	雌：12	雌：12	雌：12
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0
体重（%[b]）	50 日齢	195.5 g	0	-5	-2
体重増加量（%[b]）	22～50 日	137.1 g	0	-6	-2
摂餌量（%[b]）	22～50 日	18.08 g/day	-1	-3	+1
摂水量		－	－	－	－
一般状態		－	－	－	－
性発達					
膣の開口（平均日数）		31.8	31.3	31.4	31.4
性周期（剖検前 10 日前からの平均回数）		1.8	1.8	1.5[#]	1.3[#]
血液学的検査（50 日齢）					
赤血球（× 10^6/μL）		7.214	7.126	7.266	7.344
好塩基球（× 10^3/μL）		0.011	0.012	0.017[#]	0.023[#]
ヘモグロビン量（g/dL）		13.88	13.78	14.25*	14.23*
赤血球容積粒度分布幅（%）		10.88	10.72	10.38**	10.66**
プロトロンビン時間（秒）		21.08	21.41	21.63	22.13*
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）		12.61	13.79	14.72[##]	15.12[##]
血液生化学的検査		－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（William’s test）、#：$p<0.05$, ##：$p<0.01$（Shirley’s test）

a：遊離塩基換算

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

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（3/5）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	3.2（2.5[a]）	5.76（4.5[a]）	38.4（30[a]）
性別：動物数		雌：12	雌：12	雌：12	雌：12
器官重量（%[b]）					
卵巣	絶対重量	0.086 g	-2	-8	-15**
	相対重量	0.043 g%	0	-5	-14*
剖検所見		－	－	－	－
病理組織学的検査					
乳腺：小葉過形成					
	ごく軽度	10	9	10	7
	軽度	1	2	1	2
	中等度	0	0	0	1
卵巣 ：黄体数の増加					
	軽度	4	3	0	0
スメア像（例数）					
発情後期		2	1	3	1
発情間期		6	5	4	3
発情前期		2	3	2	1
発情期		1	2	1	2
発情間期（乳汁分泌期様）		1	1	2	5
血漿中性ホルモン濃度（51 日齢）					
エストラジオール（pg/mL）		63.054	59.600	54.454	54.092
プロゲステロン（ng/mL）		4.945	4.757	3.777	7.060

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$, **：$p<0.01$（William’s test）

a：遊離塩基換算

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

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（4/5）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	3.2（2.5[a]）	5.76（4.5[a]）	38.4（30[a]）
性別：動物数		雌：12	雌：12	雌：12	雌：12
回復性の評価					
評価動物数		6	0	0	6
体重（%[b]）	79 日齢	273.3 g	NA	NA	-3
体重増加量（%[b]）	50～79 日	71.0 g	NA	NA	-16
摂餌量（%[b]）	50～78 日	22.7 g/day	NA	NA	-4
性周期（剖検前 10 日前からの平均回数）		1.8	NA	NA	1.3
血液学的検査（78 日齢）					
赤血球（$\times 10^6/\mu L$）		8.048	NA	NA	7.992
好塩基球（$\times 10^3/\mu L$）		0.015	NA	NA	0.012
平均血小板容積（fL）		7.78	NA	NA	8.02***
血小板分布幅（%）		40.78	NA	NA	44.38**
ヘモグロビン量（g/dL）		14.73	NA	NA	14.35
赤血球容積粒度分布幅（%）		10.95	NA	NA	10.67
プロトロンビン時間（秒）		21.30	NA	NA	22.22
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）		14.52	NA	NA	16.18
血液生化学的検査		－	－	－	－
器官重量（%[b]）					
卵巣	絶対重量	0.103 g	NA	NA	+1
	相対重量	0.038 g%	NA	NA	+3

－：特記すべき所見なし
NA：該当せず
：$p<0.01$, *：$p<0.001$（Dunnett's test）
a：遊離塩基換算
b：対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）。

2.6.7.15.2 新生児を用いた試験：幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験（5/5）

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	3.2（2.5 [a]）	5.76（4.5[a]）	38.4（30[a]）
性別：動物数		雌：12	雌：12	雌：12	雌：12
回復性の評価					
評価動物数		6	0	0	6
乳腺：小葉過形成	ごく軽度	3	NA	NA	2
	軽度	2	NA	NA	2
	中等度	0	NA	NA	1
卵巣 ：黄体数の増加					
	軽度	1	NA	NA	0
スメア像（例数）					
発情後期		1	NA	NA	1
発情間期		0	NA	NA	1
発情前期		2	NA	NA	2
発情期		3	NA	NA	2
血漿中性ホルモン濃度（79 日齢）					
エストラジオール（pg/mL）		84.383	NA	NA	74.908
プロゲステロン（ng/mL）		6.000	NA	NA	6.551

－：特記すべき所見なし
NA：該当せず
a：遊離塩基換算

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 その他の毒性試験：代謝物 UR-12788 の単回投与毒性試験（1/2）

動物種 ／系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の動物数	最大非致死量 （mg/kg）	概略の致死量 （mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
単回投与毒性試験：UR-12788							
マウス /Swiss	強制経口 （1%v/v Tween80 水溶液／懸濁）	2000	雄：3 雌：3	2000（雄）	LD_{50}＞2000 2000（雌） 最小致死量	観察期間：14 日間 雌：投与 4 時間までに死亡、呼吸困難、肺及び心臓にうっ血を認めた。2 例に自発運動の低下、1 例に心拍数の増加を認めた 観察期間中、他に特記すべき所見なし	TOX/091[redacted]
マウス /Swiss	静脈内 水溶液（0.1N 塩酸にて調製）	25 50 200	25 雄：3 雌：3 50 雄：3 雌：3 200 雄：1	25（雌雄）	LD_{50}＞50 50（雌雄） 最小致死量	観察期間：14 日間 25 特記事項なし 50 雌雄各 1 例死亡、呼吸困難、肺及び心臓にうっ血を認めた。投与部位に、壊死像を認め、雄の 1 例では尾を一部喪失した 200 雄：1 例死亡、呼吸困難、肺及び心臓にうっ血を認めた その他 注射部位の皮膚に壊死を認めた 剖検：特記すべき所見なし	TOX/092[redacted]

2.6.7.17.1 その他の毒性試験：代謝物 UR-12788 の単回投与毒性試験（2/2）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
ラット /SD	強制経口 （1%v/v Tween80 水溶液／懸濁）	2000	雄：3 雌：3	2000	＞2000	観察期間：14 日間 死亡例なし 特記すべき所見なし	TOX/093[redacted]
ラット /SD	静脈内 水溶液（0.1N 塩酸にて調製）	25 50 200	25 雄：3 雌：3 50 雄：3 雌：3 200 雌：2	50	200 最小致死量 LD_{50}＞50	観察期間：14 日間 25 特記すべき所見なし 50 特記すべき所見なし 200 雌：投与 5 分までに 2 例死亡、呼吸困難、肺及び心臓にうっ血を認めた	TOX/094[redacted]

2.6.7.17.2 その他の毒性試験：ラットにおける代謝物 UR-12788 の 4 週間反復投与毒性試験（1/2）

報告書の題名：Twenty-eight day Toxicity Study in Rats by Oral administration
被験物質：UR-12788
動物種／系統：ラット/Crl：SD
投与期間：4 週間
試験番号：TOX/099/[redacted] CIN/255/[redacted]（トキシコキネティクス）
試験開始週齢：6 週齢
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.7.5.5
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与方法：強制経口
GLP 適用：適
溶媒／投与形態：1% Tween80 含有 0.2%カルボキシメチルセルロース水溶液／懸濁
特記事項：トキシコキネティクス成績あり
NOAEL：120 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		3		30		120	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
トキシコキネティクス [a]		3[b]	3[b]	9	9	9	9	9	9
UR-12788									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	－	－	31.9	26.1	192.2	270.1	1388.7	1559.1
	投与 28 日	NC	NC	72.2	49.1	339.0	784.7	5554.3	3274.7
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	－	－	3.37	1.92	31.7	40.7	176.9	230.6
	投与 28 日	NC	NC	4.68	4.74	31.8	96.1	414.1	340.1
UR-12335（代謝物）									
$AUC_{0\text{-}24\ h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	－	－	6060.5	7300.5	66696.0	65615.8	282055.8	303428.0
	投与 28 日	NC	NC	5612.5	2800.0	41176.0	54670.8	257203.0	246801.8
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	－	－	1499	1353	13057	12372	19667	30878
	投与 28 日	NC	NC	695	450	5272	6077	19353	23973

－：設定せず、NC：算出せず、a：平均値、b：投与 28 日のみ

2.6.7.17.2 その他の毒性試験：ラットにおける代謝物 UR-12788 の 4 週間反復投与毒性試験（2/2）

投与量（mg/kg/day）		0（対照群）		3		30		120	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	1[a]	0
体重（%[b]）	投与 28 日	287.6 g	208.4 g	-2	0	-1	+4	0	0
摂餌量（%[b]）	投与 28 日	19.4 g/day	14.2 g/day	-7	+2	-8	+4	-4	0
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
ALP（U/L）	投与 28 日	126.8	67.1	142.1	90.0*	136.2	97.3*	144.4	83.1
中性脂肪（mg/dL）	投与 28 日	25.4	34.4	37.0*	32.4	30.7	34.1	30.8	34.9
カルシウム（mg/dL）	投与 28 日	1.340	1.373	1.330	1.350	1.385*	1.374	1.364	1.376
尿検査		－	－	－	－	－	－	－	－
器官重量（%[b]）									
副腎	絶対重量								
	右	22.4 mg	28.6 mg	-5	+2	-7	-13	+19	-11
	左	22.0 mg	27.8 mg	-4	+2	-13	-6	+15	+5
	相対重量								
	右	0.83 g%	1.48 g%	-1	+1	-6	-18*	+20	-11
	左	0.81 g%	1.44 g%	0	+1	-11	-10	+17	+5
腎臓	絶対重量								
	右	0.864 g	0.563 g	0	+11	0	+3	-1	+1
	左	0.852 g	0.551 g	+2	+13	0	+4	0	+1
	相対重量								
	右	0.322 g%	0.291 g%	+3	+10*	0	-1	-1	0
	左	0.318 g%	0.285 g%	+5	+12*	0	0	0	0
病理組織学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

*：$p < 0.05$（Dunnett's test）

a：被験物質の投与ミスにより投与 4 日に死亡した。投与被験物質の影響ではない。

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

2.6.7.17.3　その他の毒性試験：*In vitro* 遺伝毒性試験　代謝物 UR-12788 の細菌を用いた復帰突然変異試験（1/2）

報告書の題名：Ames Test of UR-12788 with *Salmonella typhimurium*
被験物質：UR-12788
試験の種類：復帰突然変異試験
独立して実施した試験：2
試験番号：MIC/121[redacted]
菌株：ネズミチフス菌（ TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535）
プレート数：3
資料番号：4.2.3.7.5.6
代謝経路：フェノバルビタール及びメチルコラントレンで誘導したラット肝 S9 mix
分析細胞数／培養：－
GLP 適用：適
溶媒：被験物質：DMSO, 陽性対照：DMSO
処理：プレート法
処理年：20[redacted] 年
細胞毒性：あり
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 1：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）				
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535
代謝活性なし	DMSO	0	126.8	17.8	139.5	390.0	17.0
	UR-12788	25	130.7	19.3	121.0	374.7	15.3
		50	110.0	21.3	120.7	381.0	14.0
		100	134.0	21.7	116.7*	354.7	14.7
		200	62.0*	19.7	113.0*	251.3*	14.0
		400	9.3*	0.0*	36.3*	26.3*	9.7*
	9-Aminoacridine	25	568, 646	NA	NA	NA	NA
	2-Nitrofluorene	1	NA	329, 374	NA	NA	NA
	Sodium azide	1	NA	NA	936, 956	NA	NA
	Cumene hydroperoxide	25	NA	NA	NA	767, 808	NA
	Sodium AZ	1	NA	NA	NA	NA	700, 706
代謝活性あり	DMSO	0	169.7	25.7	131.7	415.5	12.2
	UR-12788	25	190.0	28.3	128.0	448.3	16.3
		50	181.3	24.3	131.3	437.0	13.0
		100	186.7	31.0	141.7	434.3	12.3
		200	186.0	28.3	149.0	354.3*	10.0
		400	73.7*	0.0*	110.3*	241.3*	15.7
	2-Aminoanthracene	2	5164, 5022	5845, 6441	5476, －	1376, 1532	460, 494

DMSO：dimethylsulfoxide
NA：該当せず、－：プレートを損失、*：細胞毒性あり

2.6.7.17.3 その他の毒性試験：*In vitro* 遺伝毒性試験 代謝物 UR-12788 の細菌を用いた復帰突然変異試験（2/2）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 2：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）				
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535
	DMSO	0	204.2	24.7	120.7	436.3	11.8
代謝活性なし	UR-12788	25	200.7	19.0	116.7	418.0	15.0
		50	161.7	30.3	120.7	408.0	10.3
		100	157.0	29.7	103.3	373.3*	9.7
		200	166.0	33.7	108.7	312.7*	8.0
		400	87.7*	0.0*	58.3*	277.7*	12.7
	9-Aminoacridine	25	1224, 1266	NA	NA	NA	NA
	2-Nitrofluorene	1	NA	373, 366	NA	NA	NA
	Sodium azide	1	NA	NA	654, 711	NA	NA
	Cumene hydroperoxide	25	NA	NA	NA	774, 1078	NA
	Sodium AZ	1	NA	NA	NA	NA	724, 649
代謝活性あり	DMSO	0	216.8	46.3	120.8	453.3	12.0
	UR-12788	25	227.3	53.7	115.3	474.3	10.0
		50	237.0	55.3	134.7	486.7	12.0
		100	208.0	45.3	130.0	474.0	12.3
		200	79.7*	32.3	121.0	431.0	12.3
		400	1.7*	0.0*	119.5	327.5*	11.7
	2-Aminoanthracene	2	4852, 3830	6895, 8682	3632, 3206	1149, －	335, 353

DMSO：dimethylsulfoxide
NA：該当せず、－：不明、*：細胞毒性あり

2.6.7.17.4　その他の毒性試験：*In vitro* 遺伝毒性試験　代謝物 UR-12355 の細菌を用いた復帰突然変異試験（1/2）

報告書の題名：Ames Test of UR-12335 with *Salmonella typhimurium*
被験物質：UR-12335
試験の種類：復帰突然変異試験
独立して実施した試験：2
試験番号：MIC/127[redacted]
菌株：ネズミチフス菌（TA97a, TA98, TA100, TA102, TA1535）
プレート数：3（6 陰性対照）
資料番号：4.2.3.7.5.7
代謝経路
分析細胞数／培養：－
GLP 適用：適
試験 1：フェノバルビタール及びメチルコラントレンで誘導したラット肝 S9 mix
試験 2：アロクロール 1254 で誘発したラット肝 S9 mix
溶媒：被験物質及び陽性対照：水
処理：プレート法
処理年：20[redacted] 年
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 1：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）				
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535
	水	0	167.0	24.3	144.5	507.7	14.8
代謝活性なし	UR-12335	20	152.0	21.3	137.3	489.3	13.7
		60	166.3	25.7	157.3	518.0	18.3
		200	166.3	20.0	148.3	526.3	12.3
		600	166.3	23.7	141.3	501.3	12.7
		2000	159.3	25.7	137.3	468.7	10.3
	9-Aminoacridine	25	1002, 886	NA	NA	NA	NA
	2-Nitrofluorene	1	NA	420, 588	NA	NA	NA
	Sodium azide	1	NA	NA	1042, 944	NA	NA
	Cumene hydroperoxide	25	NA	NA	NA	1304, 3136	NA
	Sodium AZ	1	NA	NA	NA	NA	952, 706
代謝活性あり	水	0	199.7	34.8	122.7	613.0	12.8
	UR-12335	20	180.3	28.0	144.3	605.0	8.3
		60	114.3*	35.3	130.7	601.3	15.3
		200	160.3*	27.7	158.3*	609.0	11.0
		600	186.3	27.7	148.7	631.3	9.0
		2000	198.3	35.3	155.3*	637.3	11.0
	2-Aminoanthracene	2	4596, 6412	3461, 4937	5561, 5107	1458, 1516	357, 359

NA：該当せず、*：$p < 0.05$（Dunnett's test, vs. 溶媒対照群）

2.6.7.17.4 その他の毒性試験：*In vitro* 遺伝毒性試験 代謝物 UR-12355 の細菌を用いた復帰突然変異試験（2/2）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	試験 2：復帰突然変異コロニー数／プレート（平均値）				
			TA97a	TA98	TA100	TA102	TA1535
	水	0	202.5	14.8	114.6	490.7	9.3
代謝活性なし	UR-12335	20	164.0	17.7	115.7	468.0	6.0
		60	177.7	18.5	134.3	439.0	6.7
		200	191.0	17.7	118.7	432.0	9.0
		600	182.7	16.0	118.3	440.0	9.3
		2000	190.3	26.3	106.7	440.7	4.3
	9-Aminoacridine	25	1054, 840	NA	NA	NA	NA
	2-Nitrofluorene	1	NA	276, 284	NA	NA	NA
	Sodium azide	1	NA	NA	728, 852	NA	NA
	Cumene hydroperoxide	25	NA	NA	NA	915, 979	NA
	Sodium AZ	1	NA	NA	NA	NA	315, 317
代謝活性あり	水	0	247.2	25.8	119.8	467.8	7.2
	UR-12335	20	255.3	18.0	137.3	467.0	10.0
		60	261.3	21.0	140.7	453.7	9.7
		200	234.3	23.0	122.7	423.0*	11.7
		600	232.7	18.7	118.0	438.7	9.7
		2000	261.0	29.7	138.3	444.3	8.7
	2-Aminoanthracene	2	2108, 1676	2156, 1986	3007, 2327	1003, 999	125, 98

NA：該当せず、*：$p < 0.05$（Dunnett's test, vs. 溶媒対照群）