レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.6 毒性試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 4

2.6.6 毒性試験の概要文 6

2.6.6.1 まとめ 6

2.6.6.2 単回投与毒性試験 11

2.6.6.2.1 ラットにおける単回経口投与毒性試験 11

2.6.6.2.2 サルにおける単回投与毒性試験 11

2.6.6.3 反復投与毒性試験 11

2.6.6.3.1 ラットの反復投与毒性試験 11

2.6.6.3.2 サルの反復投与毒性試験 15

2.6.6.4 遺伝毒性試験 19

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰変異試験 19

2.6.6.4.2 哺乳類細胞を用いた前進変異試験 19

2.6.6.4.3 哺乳類細胞を用いた染色体異常試験 20

2.6.6.4.4 ラットを用いた骨髄小核試験 21

2.6.6.4.5 ラットを用いた不定期 DNA 合成試験 21

2.6.6.5 がん原性試験 22

2.6.6.5.1 マウスの 2 年間投与がん原性試験 22

2.6.6.5.2 ラットの 2 年間投与がん原性試験 23

2.6.6.6 生殖発生毒性試験 25

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 25

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 26

2.6.6.6.3 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 27

2.6.6.6.4 幼若動物を用いた毒性試験 28

2.6.6.7 局所刺激性試験 30

2.6.6.7.1 急性局所刺激性試験 30

2.6.6.7.2 光安全性試験 30

2.6.6.8 その他の毒性試験 33

2.6.6.8.1 免疫毒性試験 33

2.6.6.8.2 毒性発現の機序に関する試験：脳及び精巣の病理組織学的変化 33

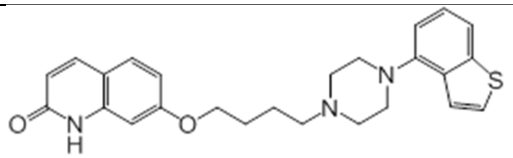
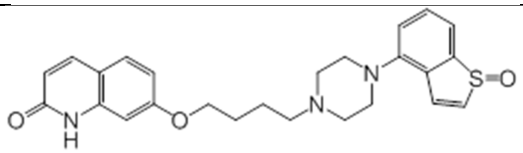
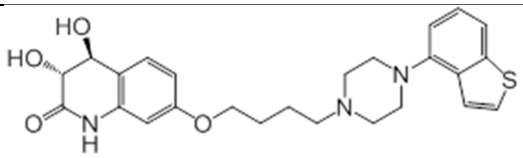
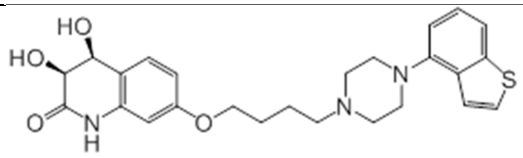
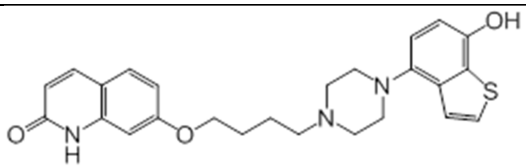
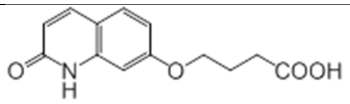
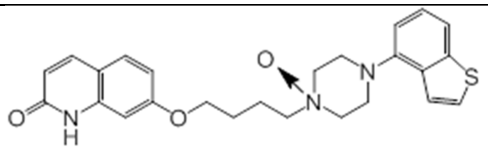
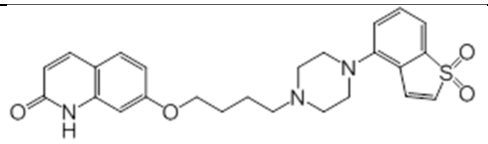
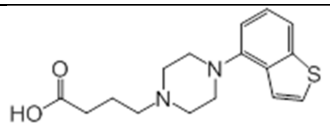
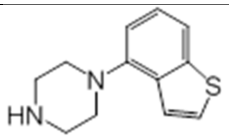
2.6.6.8.3 毒性発現の機序に関する試験：血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響 37

2.6.6.8.4 依存性試験 38

2.6.6.8.5 代謝物の毒性試験 40
2.6.6.8.6 0.01%注射液の毒性試験 40
2.6.6.9 考察及び結論 42
2.6.6.10 参考文献 51

略号一覧

略号	省略していない表現
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニントランスアミナーゼ
AST	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
CC	細胞数比
CHO	総コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
C_{max}	最高血漿中濃度
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
ED_{50}	50%効果量
GLU	グルコース
GTP	γ グルタミルトランスペプチダーゼ
Ht	ヘマトクリット
IC_{50}	50%抑制濃度
K	カリウム
LMFX	ロメフロキサシン塩酸
MF	遺伝子変異頻度
MI	分裂数比
MRHD	最大推奨臨床用量
MSH	メラニン細胞刺激ホルモン
Na	ナトリウム
NZW ウサギ	New Zealand White ウサギ
PAS 染色	Periodic acid-Schiff 染色
PL	リン脂質
QTc	QT 間隔補正値
RS	相対生存率
RTG	相対総増殖率
S9	肝ホモジネート 9,000×g 上清分画
SD	標準偏差
SD ラット	Sprague Dawley ラット
SRBC	ヒツジ赤血球
TG	トリグリセリド
UVA	紫外線 A 波

名称（由来）	構造式
ブレクスピプラゾール（JAN） OPC-34712 (OPC-331, Lu AF41156)	
スルホキシド体 DM-3411 （主要代謝物, Lu AF59163）	
トランス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3412 （代謝物，鏡像異性体を含む）	
シス-3,4-ジヒドロ-3,4-ジオール体 DM-3413 （代謝物，鏡像異性体を含む）	
7-ヒドロキシベンゾチオフェン体 DM-3404 （代謝物）	
脱ベンゾチオフェンピペラジン-カルボン酸体 OPC-3952 （代謝物）	
ピペラジン-1-オキシド体 OPC-34835 FRE （代謝物）	
スルホン体 OPC-54050 （代謝物）	
脱キノリノン-カルボン酸体 MOP-54522 （代謝物）	
ベンゾチオフェンピペラジン体 SFO-34318 （代謝物, MOP-34318FRE）	

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

ブレクスピプラゾールの非臨床安全性評価のため，単回投与毒性試験（ラット及びサル）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル），遺伝毒性試験（*in vitro* 及び *in vivo*），がん原性試験（マウス及びラット），生殖発生毒性試験（ラット及びウサギ），局所刺激性試験（ウサギ），光安全性試験（*in vitro* 及び *in vivo*），免疫毒性試験（ラット）及び依存性試験（ラット及びサル）を実施し，さらに，主に反復投与毒性試験でみられた変化に関する機序検討試験（マウス及びラット）を実施した。なお，幼若動物を用いた毒性試験も実施したが，これらは参考資料として扱い，本章（2.6.6.1）では触れていない。以下に，主な試験を示す。

表 2.6.6-1　　ブレクスピプラゾールの主な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
単回投与毒性試験	経口	ラット及びサル
反復投与毒性試験		
13 週間	経口	ラット及びサル
26 週間	経口	ラット
39 週間	経口	サル
遺伝毒性試験		
復帰突然変異，前進突然変異，染色体異常	*in vitro*	ﾈｽﾞﾐﾁﾌｽ菌，ﾏｳｽﾘﾝﾊﾟ腫細胞，ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ卵巣由来細胞
小核，不定期 DNA 合成	経口	ラット
がん原性試験		
2 年間	経口	マウス及びラット
生殖発生毒性試験		
受胎能	経口	ラット
胚・胎児発生	経口	ラット及びウサギ
出生前及び出生後発生	経口	ラット
局所刺激性試験		
急性刺激性	皮膚塗布及び眼添加	ウサギ
光安全性	*in vitro* 及び経口	マウス繊維芽細胞及びマウス
その他の試験		
免疫毒性試験	経口	ラット
機序検討試験：　脳及び精巣病変	経口	ラット
血清ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ濃度	経口	マウス及びラット
依存性試験	腹腔内，静脈内，混餌	ラット，サル

上記試験は全て GLP 適用

単回投与毒性

概略の致死量は，雄 SD ラットで 2000 mg/kg より高く，雌 SD ラットで 800 から 2000 mg/kg の間，雌雄カニクイザルでは 100 mg/kg より高いと推定された。

反復投与毒性

ラット試験: 13 週間反復投与試験では, 雌雄 SD ラットを用い, 雄は 300 mg/kg/日, 雌は 100 mg/kg/日を最高用量として 13 週間経口投与し，4 週間の回復期間を設けた。死亡又は切迫屠殺が最高用量の雌雄にみられた。本薬の中枢神経系を介した薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化（活動性低下，うずくまり，閉眼，半閉眼）及び体温低下がみられた。また，雌の低用量では体重増加亢進及び摂餌量増加がみられ，雌雄の高用量では体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。病理組織学的検査から，雄で乳腺の雌化，雌では乳腺の小葉過形成及び乳汁分泌並びに黄体の肥大並びに子宮及び膣上皮の粘液分泌がみられ，雌雄で下垂体中間葉の萎縮がみられた。これらの病理組織学的所見及び上記の雌の体重及び摂餌量の高値については, 本薬のドパミン D_2 受容体を介した薬理作用又はそれに伴うプロラクチン上昇に関連した変化と考えられた。最高用量の雄では死亡例も含めた少数例に脳，精巣及び精巣上体の病理組織学的変化が認められたが，機序検討試験の結果から，重度の低体温に起因したものと考えられた。これら以外にも，雌雄の副腎や肝臓の実質細胞やマクロファージ等にリポフスチンと考えられる黄褐色の色素顆粒の沈着が認められた。色素顆粒の沈着や精巣の病理組織学的変化は回復期間後にも観察されたが，それ以外には可逆性が認められた。無毒性量は雄が 3 mg/kg/日，雌が 10 mg/kg/日と判断された。

26 週間反復投与試験では，雌雄 SD ラットを用い，雌雄ともに 100 mg/kg/日を最高用量として 26 週間経口投与し, 13 週間の回復期間を設けた。最高用量の雌に死亡がみられ, 一般状態, 体重, 摂餌量，体温及び病理組織学的検査から，13 週間投与試験とほぼ同様の変化が認められ，無毒性量も同じく雄で 3 mg/kg/日，雌で 10 mg/kg/日と考えられた。

サル試験：13 週間投与試験では，雌雄カニクイザルを用い，30 mg/kg/日を最高用量として 13 週間経口投与し，4 週間の回復期間を設けた。最高用量の雌に死亡がみられた。本薬の薬理作用に基づくと考えられる一般状態の変化（活動性低下，半閉眼，傾眠，腹臥）が雌雄でみられ，摂餌量の減少，低体重，体温低下，QTc 延長，血圧下降，白血球及びリンパ球減少並びにリン脂質（PL）及び総コレステロール（CHO）の上昇が雌雄でみられた。これらの変化は 4 週間の回復期間で可逆性が確認された。無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日と判断した。なお，1 mg/kg/日でみられた一般状態の変化及び軽度な摂餌量減少について，無影響量を求める追加試験を実施したが，無影響量は 0.1 mg/kg/日と考えられた。

39 週間反復投与試験では，雌雄カニクイザルを用い，30 mg/kg/日を最高用量として 39 週間経口投与した。死亡又は切迫屠殺が 3 mg/kg/日以上の雌及び最高用量の雄にみられた。薬理作用を介したと考えられる一般状態の変化（活動性低下，傾眠，半閉眼），摂餌量減少，低体重が雌雄にみられ，血圧下降，白血球数及び好中球数の減少が雌に，アルカリフォスファターゼ（ALP）の上昇が雄にみられた。無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日と考えられた。

遺伝毒性

***In vitro* 試験**：ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では変異原性は認められなかった。マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では，S9 存在下の 3 時間処理において，細胞毒性の

みられる用量で変異原性が認められた。チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験では，S9 非存在下の 3 時間処理において，細胞毒性のみられる用量で構造異常の増加がみられた。

***In vivo* 試験**：SD ラットを用い，最高用量として雄に 2000 mg/kg，雌に 300 mg/kg を経口投与した骨髄小核試験及び肝細胞不定期 DNA 合成試験では，遺伝毒性は認められなかった。

<u>がん原性</u>

マウス 2 年間投与試験：雌雄 ICR マウスを用い，5 mg/kg/日を最高用量として経口投与した。実際の投与期間は，生存例数の減少を考慮し，雄に 91 週目まで，雌に 99 週目までとした。生存率について，雌の投与群では低下がみられ，乳腺腫瘍による死亡が増加した。体重増加量と摂餌量は雄の投与群で低値であったが，雌の投与群では高値であった。腫瘍性病変として，本薬投与群の雌で乳腺の腺癌及び腺扁平上皮癌並びに下垂体前葉の腺腫の頻度が上昇し，増殖性の非腫瘍性病変として乳腺の小葉過形成の頻度も上昇した。これらの所見は本薬のプロラクチン上昇作用に関連した変化と考えられた。

ラット 2 年間投与試験：雌雄 SD ラットを用い，雄には 10 mg/kg/日，雌には 30 mg/kg/日を最高用量として 104 週間経口投与した。生存率について，雌雄共に投与による低下はみられなかった。体重増加量及び摂餌量は雌の低用量では高値であり，雌雄の最高用量ではほぼ期間を通じ低値であった。腫瘍性病変の頻度の増加は雌雄いずれにもみられなかった。薬物に関連する非腫瘍性病変には，ラットの反復投与毒性試験でも観察された変化がみられた。

<u>生殖発生毒性</u>

ラット受胎能試験：雄受胎能試験では，雄 SD ラットに 100 mg/kg/日を最高用量として 9 週間経口投与し，無処置雌と交配させた。本薬の薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化と体重及び摂餌量の減少がみられたが，雄の受胎能に影響はみられなかった。無毒性量は，雄の一般毒性学的影響については 10 mg/kg/日，雄の生殖への影響については 100 mg/kg/日と考えられた。

雌受胎能試験では，雌 SD ラットに 30 mg/kg/日を最高用量として 2 週間経口投与し，無処置雄と交配させた後，妊娠 7 日まで投与を継続した。本薬の薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化，交配前の体重増加亢進及び摂餌量の増加，妊娠期の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。発情周期の異常（休止期延長），軽度な交配期間延長，受胎率低下及び着床前死亡率増加がみられた。無毒性量は，雌の一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響については 0.3 mg/kg/日，胚発生に及ぼす影響については 3 mg/kg/日と考えられた。

ラット胚・胎児発生に関する試験：妊娠 SD ラットに 30 mg/kg/日を最高用量として妊娠 7 日から妊娠 17 日にかけて経口投与した。母動物では，薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化，体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたが，胎児に影響はみられなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性学的影響が 3 mg/kg/日，母動物の生殖に及ぼす影響及び胚・胎児発生に及ぼす影響が 30 mg/kg/日であると考えられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験：妊娠 NZW ウサギに 150 mg/kg/日を最高用量として妊娠 6 日から妊娠 18 日にかけて経口投与した。母動物に薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化，体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ，最高用量で流産の頻度が増加した。胎児において奇形の頻度は増加しなかったが，最高用量で胎児体重低下，骨化遅延，内臓及び骨格変異の頻度増

加がみられた。無毒性量は，母動物の一般毒性学的影響が 10 mg/kg/日，母動物の生殖に及ぼす影響及び胚・胎児発生に及ぼす影響が 30 mg/kg/日と考えられた。

ラット出生前及び出生後発生に関する試験：妊娠 SD ラットに 30 mg/kg/日を最高用量として妊娠 7 日からから授乳 20 日（離乳前日）にかけて投与した。母動物では，薬理作用に関連すると考えられる一般状態の変化，体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ，最高用量では出生時生存率の低下，また，出生児散逸，出生児の冷感及び胃内の乳汁欠如がみられ，哺育不全が示唆された。F_1 出生児では，最高用量で，出生時体重の低下，生後 4 日生存率の減少，体重増加抑制及び耳介開展時期の遅延が，また，F_1 世代の交配から黄体数及び着床数の減少がみられた。無毒性量は，母動物の一般毒性学的影響が 3 mg/kg/日，母動物の生殖に及ぼす影響及び F_1 児の発生に及ぼす影響が 10 mg/kg/日と考えられた。

<u>局所刺激性</u>

急性刺激性試験：本薬は，ウサギを用いた急性皮膚刺激性試験及び急性眼刺激性試験から非刺激物と判定された。

光安全性試験：*In vitro* 光毒性試験では，マウス線維芽細胞を用い，光照射有無の各条件下で細胞増殖率を比較した結果，光照射による細胞増殖阻害が認められた。引き続き実施した *in vivo* 光毒性試験では，雌の ICR（白色）及び B6D2F1（有色）マウスを用いて 20 mg/kg/日を最高用量に，ICR マウスでは単回，B6D2F1 マウスでは 3 日間連日経口投与し，皮膚反応によって光毒性を評価した。その結果，いずれのマウスにおいても皮膚反応は確認されなかった。

<u>その他の毒性</u>

ラット免疫毒性試験:雌雄 SD ラットに 30 mg/kg/日を最高用量として 4 週間, 強制経口投与し，ヒツジ赤血球（SRBC）に対する液性免疫反応への影響を評価した。その結果，本薬はラットの液性免疫に影響を与えないことが示唆された。

毒性の発現機序に関する試験（脳及び精巣の病理組織学的変化）：ラットの反復投与毒性試験の高用量でみられた脳及び精巣の病理組織学的変化（脳病変として嗅球顆粒細胞の壊死，脱髄，稀突起膠細胞の壊死，空胞化，細胞密度の増加，神経細胞の色質融解，小脳プルキンエ細胞の壊死，精巣病変として生殖細胞減少，step 19 精子細胞の停滞，精細管の多核巨細胞，生殖細胞の変性・壊死）の機序を検討した。雄 SD ラットを用い，本薬を 1000 mg/kg/日の用量で経口投与した。脳については，各病変の発生部位を病理組織学的に特定した後，経時的変化及び回復性を検討したが，全ての脳病変は投与開始後 7 日間に発現し，その後投与を継続しても悪化せず，多くの所見の頻度に低下がみられ，休薬による可逆性も確認された。脳及び精巣の病変は，重度の体温低下を示す用量で出現したことから，床敷きケージでの集団飼育（通常は金網ケージ個別飼育）による体温低下軽減の影響を検討した。その結果，集団飼育による体温低下の軽減が確認され，脳病変は個別飼育群で多く観察されたのに対し，集団飼育群では全くみられなかった。一方，死亡頻度や時期，一般状態，体重，曝露量について 2 群間に明らかな差は認められなかった。精巣の病変についても，体温低下軽減により，病変発現の明らかな軽減が認められた。これらの結果から，脳と精巣の病変の発生機序に低体温が関与したことが示された。

毒性の発現機序に関する試験（血清中プロラクチン濃度への影響）：ラットの反復投与毒性試験並びにマウス及びラットのがん原性試験で認められた変化及び本薬の薬理作用である D_2 受容

体部分アゴニスト作用により，血清中プロラクチン濃度が上昇する可能性が考えられたことから，本薬の血清中プロラクチン濃度に対する影響を検討した。ICR マウスの雌雄に 5 mg/kg，SD ラットの雄に 100 mg/kg，雌に 30 mg/kg を単回強制経口投与したところ，雌雄にプロラクチン濃度の上昇が確認された。

依存性試験：雄の SD ラットにブレクスピプラゾールを腹腔内投与し，レバー押しによる餌の獲得により弁別刺激効果を評価した。少数例（38 例中 6 例）が媒体と本薬とを弁別する行動を獲得したが，この後，リスペリドンへの般化を検討する過程で，弁別刺激効果を持続できた動物数が徐々に減少したため，最終的にリスペリドンへの般化試験は不成立となった。本薬に弁別刺激効果があることは示されたが，リスペリドンへの般化は確認できなかった。

雄又は雌のアカゲザルに，レバー押し行動と連動させて，大腿静脈に挿管して自動的に本薬を注入（自己投与）させ，自己投与回数に及ぼす影響によって強化効果を評価した。1 日 2 時間の試行の後，1 日 24 時間の試行を行ったが，継続的に自己投与回数が基準値を上回ることはなかった。これらの結果より，本薬には強化効果がないことが示唆された。

雄の SD ラットに 4 週間本薬を混餌投与し（粉末飼料に混入し自由摂取），身体依存形成能を評価した。投与終了後，休薬期間として 1 週間通常食を与えた。投与期間中，摂餌量及び体重の軽度な減少がみられたが，休薬期間には，退薬症候として特徴的な行動や体重の一過性の減少はみられなかった。このように，本薬には身体依存形成能がないことが示唆された。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　ラットにおける単回経口投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5.1，資料番号 4.2.3.1-01 及び 4.2.3.1-02）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，雌雄 SD ラット各 3 例に，2000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与後は，一般状態，体重及び摂餌量を 2 週間検査した後剖検した。

雄に死亡例はなく，雌 2 例が投与後 4 日に死亡した。一般状態への影響として，雌雄に閉眼，活動性低下，異常姿勢（うずくまり，腹這い），異常固定姿勢（自発運動消失を伴う），体表冷感，流涙，雄に陰嚢の弛緩及び拡張，陰茎の突出，雌に耳介の蒼白がみられ，雌雄に低体重，低摂餌量がみられたが，これらは 2 週間の観察期間中に回復した。剖検では，死亡例に脂肪組織の減少がみられた以外，異常はみられなかった。

以上から，本薬のラットにおける概略の致死量は，雄では 2000 mg/kg より高く，雌では 2000 mg/kg より低いことが示された。

雌では，更に正確に概略（最小）の致死量を得るため，320 及び 800 mg/kg を各 3 例に単回強制経口投与する試験を追加実施した。

いずれの用量にも死亡はみられず，一般状態に上記試験同様の変化が観察され，体重及び摂餌量にも低値がみられたが回復性が確認された。剖検では，各群に異常はみられなかった。

以上から，本薬の雌ラットにおける概略の致死量は 800 mg/kg と 2000 mg/kg の間であることが示された。

2.6.6.2.2　サルにおける単回投与毒性試験

（概要表 2.6.7.5.1，資料番号 4.2.3.1-03）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し, 30 及び 100 mg/kg の用量で雌雄のカニクイザル各 1 例に単回強制経口投与した。投与後は，一般状態，体重及び摂餌量を 2 週間検査した後剖検した。

いずれの用量にも死亡はみられなかったが，30 mg/kg 以上で，雌雄に半閉眼，傾眠及び四肢の振戦が，雄にうずくまり姿勢，雌に活動性低下，腹臥，閉眼及び無排便が，また，雌雄に低摂餌量がみられ，100 mg/kg では，雌雄に昏眠，雄に閉眼，体温低下，心拍数減少，雌にうずくまり姿勢，また，雌雄に低体重がみられたが，両群の雌雄に特記すべき剖検所見はみられなかった。上記の変化は，100 mg/kg の雌の低摂餌量を除き，2 週間の観察期間中に回復した。

以上から, 本薬のサルにおける概略の致死量は, 雌雄共に 100 mg/kg より高いことが示された。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラットの反復投与毒性試験

2.6.6.3.1.1　ラットの 13 週間反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.1，資料番号 4.2.3.2-06）

ブレクスピプラゾールは5%アラビアゴム溶液に懸濁し，雄は0（媒体対照），3，10，100及び300 mg/kg/日，雌は0（媒体対照），3，10，30及び100 mg/kg/日の用量で雌雄各10例（さらに，回復群として対照群及び最高用量群で雌雄各5 例）のSDラットに13週間強制経口投与し，その後 4 週間の回復期間を設けた。最高用量は 1 週間投与試験及び 4 週間投与試験から（資料番号4.2.3.2-04 及び 4.2.3.2-05），明らかな毒性が予測される用量として，雄は 300 mg/kg/日，雌は100 mg/kg/日とした。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，体温，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査（光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡）及びトキシコキネティクスであった。

300 mg/kg/日の雄4例が死亡し（投与5日から46日），100 mg/kg/日の雌1例は重度の一般状態の悪化のため切迫屠殺した（投与84日）。これらの動物には死因や一般状態の悪化に直接結び付く病理組織学的変化はみられなかったが，体重低下，脂肪組織の減少，骨髄細胞の減少等がみられたことから，本薬の薬理作用（中枢神経抑制）の過剰発現による顕著な摂食行動抑制（摂餌量減少）及びそれに伴う低栄養によって一般状態が悪化したことが関与した可能性が考えられた。トキシコキネティクス群でも，100 mg/kg/日の雌雄各2例及び300 mg/kg/日の雄1例に死亡がみられた。

雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 100 mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。雌の3及び 10 mg/kg/日では体重増加亢進及び摂餌量増加がみられたが，本薬の D_2 受容体に対する機能的アンタゴニスト作用によるプロラクチン上昇に伴い，げっ歯類固有の黄体機能の賦活化（妊娠前半又は偽妊娠に相当）が起きた事に起因すると推察された。

一般状態の変化は，単回投与毒性試験で認められたものと同様であり，多くは本薬の中枢神経系を介した薬理作用の過剰発現に起因するものと考えられ，投与初期に顕著で，投与後半に減弱するが，高用量では期間を通じて観察された。10 mg/kg/日以上では雌雄に活動性低下，雄に半閉眼，30 mg/kg/日以上の雌に半閉眼，閉眼及びうずくまり，100 mg/kg/日の雌及び100 mg/kg/日以上の雄では活動性亢進（投与後期，投与前），体表の冷感及び流涙，雄に閉眼，うずくまり，陰茎の突出並びに陰嚢の弛緩及び拡張がみられた。

体温低下は雄の 10 mg/kg/日以上，雌の 30 mg/kg/日以上でみられた。雌雄の 100 mg/kg/日以上では投与初期に顕著で，雄の 300 mg/kg/日では投与 2 及び 3 日，雌の 100 mg/kg/日では投与 2 日に，平均体温が 30℃ 未満を記録した。

血液学的検査から，雄では 300 mg/kg/日で網赤血球の増加並びにリンパ球及び好酸球の減少が，雌では 100 mg/kg/日で赤血球数の減少及びヘマトクリット（Ht）値の低下がみられた。血液生化学的検査から，雄では，10 mg/kg/日以上でトリグリセリド（TG）の低下，100 mg/kg/日以上で，γグルタミルトランスペプチダーゼ(GTP)，無機リン及び$\alpha_{2,3}$グロブリンの上昇，グルコース(GLU)，カルシウム及び α_1 グロブリンの低下，300 mg/kg/日でクレアチンキナーゼ（CK），アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST），アラニントランスアミナーゼ（ALT），CHO，PL，及びナトリウム（Na）の上昇並びにカリウム（K）の低下がみられた。雌では 30 mg/kg/日以上でγグロブリンの増加並びに PL，TG 及び GLU の低下が，100 mg/kg/日で AST と総グロブリンの上昇，Na の減少がみられた。また，尿検査から雄の 300 mg/kg/日でクレアチニン排泄の減少と雌の 100 mg/kg/日で Na 排泄の増加がみられた。

雄の 300 mg/kg/日では脳梁，外側嗅索，前交連等に細胞密度の増加（神経膠症）及びカルビンジン染色陰性反応域（プルキンエ細胞の欠失）がみられた。同用量の死亡例では，脳梁及び外側嗅索等の稀突起膠細胞の壊死及び脱髄，大脳皮質及び小脳顆粒細胞層の空胞化，小脳プルキンエ細胞の壊死又は Fluoro-Jade C 陽性反応及びカルビンジン染色陰性反応域（プルキンエ細胞の欠失）及び嗅球顆粒細胞の壊死がみられた。これらの変化は低頻度であったが，1 週間及び 4 週間反復投与試験でも高用量でみられており，後述するように，低体温との関連性が検討された（2.6.6.8.2 参照）。

下垂体中間葉の萎縮が雄の 100 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上でみられた。本薬の D_2 受容体に対する機能的アゴニスト作用によると考えられるが，この組織はヒトでは殆ど発達しておらず，本薬の臨床適用への影響は殆どないものと考えられる。

雄の 10 mg/kg/日以上で乳腺の雌化がみられ，雌の投与全群で乳腺の小葉過形成及び乳汁分泌，子宮重量低下，子宮及び膣の粘液分泌，黄体の肥大がみられたが，前述の本薬によるプロラクチン上昇に起因すると考えられる変化で，雌の生殖器系の変化は，げっ歯類固有の黄体賦活化に関連した変化と考えられた。

黄褐色色素（色素顆粒）の沈着が，雄の 100 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上で，副腎の皮質細胞やマクロファージ，肺胞マクロファージ，肝細胞，Kupffer 細胞，甲状腺濾胞細胞，卵巣マクロファージにみられた。

雄性生殖器系の変化として，100 mg/kg/日以上で前立腺及び精嚢の萎縮，300 mg/kg/日で精巣の生殖細胞減少，精細管萎縮，step 19 精細胞の停滞，精細管の多核巨細胞がみられた。これらは，後述のように，低体温，低摂餌量及びプロラクチン上昇と関連する変化と考えられた。

腺胃部粘膜の黒色巣及び糜爛，脂肪組織の減少，副腎の重量増加及び副腎皮質束状帯の肥大が雄の 100 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上にみられたが，一般状態の悪化及びそれに伴うストレスに関連した変化と考えられた。なお，副腎皮質束状帯の肥大には本薬の機能的な 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用が関与する可能性も考えられた（2.6.6.9 参照）。

上記以外にも，雄の 300 mg/kg/日及び雌の 100 mg/kg/日で，肺胞の泡沫細胞，顎下腺及び舌下腺腺房細胞の腫大，脾臓及び腸間膜リンパ節の小肉芽腫又は心筋の限局性壊死といった変化が散見された。

4 週間の休薬後も雌雄の高用量群では，色素顆粒の沈着，精子形成抑制，脾臓及びリンパ節の小肉芽腫などの変化がみられ，これらの回復性の確認にはより長期の回復期間が必要と考えられたが，他の変化については回復及び回復傾向が認められた。

以上から，雄では体重増加抑制，摂餌量減少，体温低下が 10 mg/kg/日でみられ，雌については体温低下及び血液生化学的指標の変動（γ-グロブリンの上昇，PL，TG 及び GLU 低下）が 30 mg/kg/日でみられたことから，無毒性量は，雄が 3 mg/kg/日，雌が 10 mg/kg/日と考えられた。各無毒性量における投与 13 週の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄 3 mg/kg/日が 73 ng/mL 及び 459 ng·h/mL，雌 10 mg/kg/日が 421 ng/mL 及び 2292 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.1.2　ラットの 26 週間反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.2，資料番号 4.2.3.2-07）

ブレクスピプラゾールを 0（媒体対照），3，10，30 及び 100 mg/kg/日の用量で雌雄各 15 例（さ

らに,回復群として対照群及び最高用量群で雌雄各 5 例)の SD ラットに 26 週間強制経口投与し,その後 13 週間の回復期間を設けた。最高用量は 13 週間投与試験の結果から,雌雄共に 100 mg/kg/日とした。13 週間反復投与試験では,4 週間の回復期間後にも残存する変化がみられたことから,回復期間を 13 週間とした。検査項目は,一般状態,体重,摂餌量,眼科学的検査,聴覚検査,体温,血液学的検査,血液生化学的検査,尿検査,剖検,器官重量,病理組織学的検査(光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡)及びトキシコキネティクスであった。

本薬に関連した死亡は,100 mg/kg/日の雌 1 例(投与 5 日)にみられた。死因は明らかでないが,体重の顕著な低下,摂食の途絶,低栄養状態を示す剖検所見,顎下腺及び腸間膜リンパ節の濾胞の萎縮,白脾髄の萎縮,胸腺の萎縮がみられ,薬理作用(中枢神経抑制)の過剰な発現に起因した摂餌量減少による栄養状態の悪化が関与した可能性が考えられた。死亡はトキシコキネティクス群の 100 mg/kg/日の雌 1 例(投与 11 日)にもみられた。

投与期間を通じて,雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日以上で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。体重増加亢進が雌の 3 及び 10 mg/kg/日,摂餌量増加が 3 mg/kg/日でみられたが,これらはプロラクチン上昇を介した変化と考えられた。

一般状態観察から,30 mg/kg/日以上の雌雄に半閉眼及び間代性痙攣,雄に陰嚢の弛緩及び拡張が,100 mg/kg/日の雌雄に活動性低下,流涙,腹這い姿勢,よろめき歩行(雄),反応性亢進,攻撃性がみられた。これらの変化は主に本薬の薬理作用の過剰な発現に起因すると考えられた。

100 mg/kg/日の雌雄にみられた体温低下は,投与開始数日は顕著であったが,投与 7 日には既に正常に近い体温調節機能が回復していると考えられた。

血液学的検査から,100 mg/kg/日の雌で好中球,単球,大型非染色性球の増加がみられたが,比較的軽度であった。血液生化学的検査から,100 mg/kg/日の雌に AST 及び ALP の上昇がみられ,さらに,30 mg/kg/日以上又は 100 mg/kg/日で TG 低下(雌雄),PL 上昇(雄),GLU 低下(雌雄),無機リン上昇(雌雄),K 低下(雌雄),α_1 グロブリン減少(雄),γ グロブリン増加(雌雄)並びに A/G 比及びアルブミンの上昇(雄)がみられた。これらは,摂餌量及び体重の減少又は摂餌量減少に伴うストレスに起因すると考えられた。CK の上昇が 100 mg/kg/日の雌にみられたが,比較的軽度で,心筋や骨格筋の病理組織学的検査から関連する変化が認められなかったことから,毒性学的意義はないものと判断した。上記以外にも PL の低下(雌雄),A/G 比及びアルブミンの低下(雌)がみられたが,軽微で用量依存性も明らかでなく,生理的な変動の範囲内の変化と考えられた。

肝重量の低下が 10 mg/kg/日以上の雄でみられたが,同用量でみられた低体重に関連した変化と考えられた。肝臓については 100 mg/kg/日の雌 2 例に極軽度の単細胞壊死,雌 3 例に軽度の小肉芽腫がみられ,本薬との関連性が考えられたが,死亡例の出現する高用量での変化であった。

副腎重量の有意な増加が雌雄の 100 mg/kg/日にみられ,副腎皮質束状帯の肥大が 30 mg/kg/日以上の雌雄に,腺胃部の暗赤色巣及び糜爛が 100 mg/kg/日の雌雄にみられ,ストレスに関連した変化と考えられたが,副腎皮質束状帯の肥大については,本薬の機能的な 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用が関与している可能性も考えられた。

下垂体中間葉の萎縮は雄の 10 mg/kg/日以上及び雌の 3 mg/kg/日以上でみられた。13 週間反復投与試験でもみられた変化であり,本薬の臨床適用での影響は殆どないものと考える。

乳腺については，3 mg/kg/日以上の雄で雌化，雌で小葉過形成，30 mg/kg/日以上の雌で乳汁分泌の頻度がそれぞれ上昇し，生殖器系の変化として，子宮の重量減少，萎縮及び粘液分泌，卵巣の重量増加及び黄体肥大，膣上皮の粘液分泌が 3 mg/kg/日以上の雌にみられた。これらの変化は 13 週間反復投与試験でもみられ，本薬のプロラクチン上昇に起因した変化と考えられた。

精細管萎縮，前立腺及び精嚢の萎縮は 30 mg/kg/日以上の雄にみられたが，体温低下，摂餌量減少及びプロラクチン上昇に関連する変化と推察された。

色素顆粒の沈着は 30 mg/kg/日以上又は 100 mg/kg/日の用量で，雌雄の副腎の皮質細胞及びマクロファージ，肝細胞及び Kupffer 細胞，甲状腺の濾胞細胞，肺胞マクロファージ，脾臓のマクロファージ，雌の卵巣のマクロファージ等にみられた。これらの色素顆粒は，殆どがシュモール染色及び Periodic acid-Schiff（PAS）染色陽性，ベルリン青染色陰性で，透過型電子顕微鏡観察から，二次リソソームの増加がみられたことから，リポフスチンとの類似性が確認された。

肺胞の泡沫細胞並びに肝臓及び腸間膜リンパ節の小肉芽腫は 100 mg/kg/日の雌雄にみられたが，異物に対する食作用に関連する可能性が考えられる。この変化の毒性上の意義は明らかではなかった。

13 週間の休薬によって，投与期間にみられた変化の内，子宮及び卵巣重量の変化と色素顆粒の沈着を除き，回復性が認められた。

無毒性量は，体重増加抑制及び摂餌量減少が雄の 10 mg/kg/日，雌の 30 mg/kg/日にみられ，雌では更に同用量で色素顆粒の沈着が複数の組織にみられたことから，雄が 3 mg/kg/日，雌が 10 mg/kg/日と考えられた。各無毒性量における投与 26 週の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄 3 mg/kg/日が 91.28 ng/mL 及び 590.9 ng·h/mL，雌 10 mg/kg/日が 551.3 ng/mL 及び 3285 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.2　サルの反復投与毒性試験

2.6.6.3.2.1　サルの 13 週間反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.3，資料番号 4.2.3.2-09）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），1，3 及び 30 mg/kg/日の用量でカニクイザルの各群雌雄 3 例（さらに，回復群として対照群及び高用量群で雌雄各 2 例）に 13 週間強制経口投与し，その後 4 週間の回復期間を設けた。最高用量は 4 週間投与試験（資料番号 4.2.3.2-08）から，明らかな毒性が予測される用量として 30 mg/kg/日を設定した。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，体温，心電図，血圧，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査（光学顕微鏡，透過型電子顕微鏡）及びトキシコキネティクスであった。

30 mg/kg/日の雌 1 例の死亡を投与 15 日に確認した。死亡前には摂餌量の顕著な減少や途絶がみられ，死亡直前に顕著な体温低下がみられ，病理組織学的検査から副腎の束状帯肥大及び脂肪滴減少，毛細胆管拡張及び肝細胞の単細胞壊死がみられた。本薬の薬理作用（中枢神経抑制）の過剰な発現によって顕著に摂餌量が減少し，低栄養状態となって一般状態が悪化したものと考えられた。

活動性低下，腹臥，うずくまり，横臥，半閉眼，傾眠，四肢に限局した微細な振戦が 1 mg/kg/

日以上又は 3 mg/kg/日以上の雌雄に，口腔粘膜の充血が 3 mg/kg/日以上の雄と 30 mg/kg/日の雌にみられた。四肢の振戦及び口腔粘膜の充血を除けば，中枢神経系を介した本薬の薬理作用に関連した変化と考えられ，多くは投与初期にみられるが，後に減弱する傾向がみられた。口腔粘膜の充血は浮腫や腫脹を伴わず，剖検時にも確認できなかったことから毒性上の意義は不明であった。四肢の振戦は極めて微弱な変化で，他の変化のように投与初期に多く出現するような傾向はなく全期間一貫してみられており，投与期間前の心電図測定の際にも観察され，回復期間も一部の動物に一貫して観察されていたことから，毒性としての意義の乏しい変化と考えられた。

摂餌量の減少が 1 mg/kg/日以上の雌雄にみられたが，上記一般状態と同様，投与初期にみられ，後に減弱し，低体重を伴わなかった。体重は 30 mg/kg/日の雄 1 例と雌 2 例に一貫した低値がみられた。

体温低下が 30 mg/kg/日の雌雄にみられたが，投与初期に顕著であった。QTc（Bazett の補正式）の延長が投与初日の 30 mg/kg/日の雌雄にみられたが，投与 13 週にはみられなかった。血圧下降は，投与初日には 3 mg/kg/日の雌 1 例と 30 mg/kg/日の雌雄にみられ，投与 13 週にはより軽度に 30 mg/kg/日の雄 1 例と雌の全例にみられた。

白血球及びリンパ球の減少が 3 mg/kg/日の雄又は雌及び 30 mg/kg/日の雌雄にみられ，網赤血球の減少が 30 mg/kg/日の雌にみられた。CHO，PL 及び α_1-グロブリンの増加が 30 mg/kg/日の雌雄にみられた。

剖検から，胆汁に微細な顆粒又は濁りが 30 mg/kg/日の雌雄に認められたが，肝臓，胆管及び胆嚢の病理組織学的検査からは本薬の影響は認められなかった。

上記，投与期間及び投与期間後の剖検時にみられた変化は 4 週間の休薬により可逆性が認められた。

1 mg/kg/日では，一般状態の変化や体重低下を伴わない軽度な摂餌量減少がみられたのみで，これらは本薬の中枢神経系への薬理作用に関連したと考えられた。3 mg/kg/日では雌雄で白血球の減少，雄で口腔粘膜の充血及びリンパ球減少，雌で血圧下降が認められた。無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg/日と判断した。無毒性量における投与 13 週の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄が 155.3 ng/mL 及び 1821 ng·h/mL，雌が 155.1 ng/mL 及び 1847 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.2.2　サルの 2 週間反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.4，資料番号 4.2.3.2-10）

13 週間反復投与試験では，無毒性量の 1 mg/kg/日でも，一般状態の変化と軽度の摂餌量低下が認められたが，初回臨床用量算定のための無影響量を求る目的で本試験を実施した。ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），0.03 及び 0.1 mg/kg/日の用量でカニクイザルの各群雌雄 3 例に 2 週間強制経口投与した。投与期間は，これらの変化が顕著な投与初期として 2 週間とし，検査項目も一般状態観察，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査及びトキシコキネティクスに限定した。なお，低用量設定に当たっては，サルにおける効果用量として，アポモルヒネ誘発瞬目回数亢進に対するブレクスピプラゾールの抑制効果の ED_{50} 値が 0.03 mg/kg であることを考慮した（2.6.2.2.2.3 参照）。

本薬に関連すると考えられる変化はみられず，無影響量は 0.1 mg/kg/日と考えられた。無影響量における投与 14 日の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄が 15.53 ng/mL 及び 156.2 ng·h/mL，

雌が 10.49 ng/mL 及び 112.7 ng·h/mL であった。

2.6.6.3.2.3　サルの 39 週間反復投与毒性試験

（概要表 2.6.7.7.5，資料番号 4.2.3.2-11）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），1，3 及び 30 mg/kg/日の用量で雌雄各 4 例のカニクイザルに 39 週間強制経口投与した。最高用量は 13 週間投与試験から，長期反復投与可能な最大量として 30 mg/kg/日を設定した。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，聴覚検査，体温，心電図，血圧，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量及び病理組織学的検査（光学顕微鏡，透過型電子顕微鏡）及びトキシコキネティクスとした。

死亡又は切迫屠殺は 5 例であった。3 mg/kg/日の雌 1 例が投与 35 日に切迫屠殺，30 mg/kg/日の雄 1 例が投与 8 日に切迫屠殺，雌 2 例が投与 9 日又は 13 日に切迫屠殺，雄 1 例が投与 61 日に死亡した。これらの動物が死亡又は瀕死状態になる前には半閉眼，傾眠，活動性低下，うずくまり，横臥又は腹這い，振戦（全身性）がみられるとともに，顕著な摂餌量減少（途絶を含む）が継続し，体温低下もみられた。剖検から，胸腺縮小，胃粘膜の暗赤色領域，結腸や直腸の粘膜又は漿膜に暗赤色巣がみられた。30 mg/kg/日の死亡雄 1 例には胸腺皮質の可染小体マクロファージ及び毛細胆管の拡張がみられた。切迫屠殺例では，一般状態悪化に伴う萎縮性あるいはストレスに関連した変化として右冠状溝の脂肪組織，胸腺，脾臓，リンパ節，唾液腺，胃や消化管の粘膜上皮，膵臓の腺房細胞，副腎球状帯等の萎縮，骨髄の細胞減少や膠様髄，副腎束状帯の肥大，副腎の脂肪滴の減少，心筋線維の変性又は壊死，肝細胞の単細胞壊死，肝細胞の核や核小体の肥大，分裂期の肝細胞の増加，肝細胞や Kupffer 細胞の褐色色素の増加，尿細管の拡張，尿細管や膀胱上皮のアポトーシス小体がみられた。脳では神経細胞の色質融解が頭頂葉，橋，延髄及び脊髄にみられたが，これらの病変部はアルシアンブルー及びオイルレッド O に非染色性で，神経細胞の細胞質は PAS 染色に弱陽性であった。上記の萎縮性及びストレス性の病変並びに神経細胞の病変は，本薬の中枢神経抑制による摂餌量の著しい減少や行動抑制が継続し，一般状態が極度に悪化したために誘発された二次的な影響と考えられる。

生存例については，活動性低下が 1 mg/kg/日以上の雌雄に，うずくまり，腹臥，横臥及び全身の振戦（継続して発現）が 3 mg/kg/日以上の雌雄に，傾眠，半閉眼又は閉眼が 3 mg/kg/日の雌及び 30 mg/kg/日の雌雄にみられた。これらは本薬の薬理作用に関連する変化と考えられ，投与初期に顕著であった。

体重低下は 1 mg/kg/日以上の雄及び 3 mg/kg/日以上の雌の投与 8 日にみられたが，3 mg/kg/日以下ではその後回復がみられ，30 mg/kg/日の雌雄では，その後も投与期間を通じ低値が散見された。摂餌量減少は 1 mg/kg/日以上の雌雄で特に投与初期に明らかであったが，活動性低下の所見の頻度と概ね一致しており，これらの所見が関連するものと考えられた。

血圧及び心電図検査は投与 13 週以降に実施したが，認められた変化としては，血圧下降が 30 mg/kg/日の雌 1 例で投与 13 週にみられたのみであった。

白血球数及び好中球数の減少が 30 mg/kg/日の雌にみられた。ALP 上昇が 30 mg/kg/日の雄 1 例にみられた。

病理組織学的検査から，30 mg/kg/日の雄で唾液腺（耳下腺腺房細胞）の萎縮，胃及び盲腸粘膜

の萎縮，雌で脾臓の濾胞の萎縮がみられた。これらと同質の変化は切迫屠殺例でもみられ，萎縮性及びストレス性の変化と考えられるが，切迫屠殺例より軽度であった。

1 mg/kg/日では活動性の低下や一過性の摂餌量及び体重の低値がみられたのみで，これらは本薬の薬理作用に関連したと考えられた。3 mg/kg/日では雌雄に全身性の振戦及び雌に死亡がみられたことから，無毒性量は 1 mg/kg/日と考えた。無毒性量における投与 273 日の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄が 156.2 ng/mL 及び 1680 ng·h/mL，雌が 165.6 ng/mL 及び 1773 ng·h/mL であった。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

ブレクスピプラゾールの遺伝毒性を評価するため，細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験，哺乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた前進突然変異試験，チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験並びにラットを用いた骨髄小核試験及び不定期DNA 合成試験（トキシコキネティクスを含む）を実施した。これらと関連し，ラットを用いた試験のトキシコキネティクス試験として血漿中未変化体濃度及び代謝物濃度を測定する試験，復帰突然変異試験の雄 SD ラット肝 9000×g 上清による代謝系（以下, S9）添加条件における DM-3411 濃度測定試験，単回経口投与直後の未変化体と OPC-34835FRE を測定した試験を実施した。

2.6.6.4.1　細菌を用いた復帰変異試験

（概要表 2.6.7.8.1，資料番号 4.2.3.3.1-01）

ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102）を用い，S9 の添加（+S9）又は非添加（−S9）条件下で，37°C，48 時間のプレート法によって復帰突然変異試験を実施し，ブレクスピプラゾールの遺伝子突然変異誘発性を検討した。陰性対照としては，媒体のジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。

実験 1 では，5~5000 µg/plate の用量で各試験菌を処理した。−S9 では，TA98 を除く全ての菌株の処理系列で，生育阻害又は復帰コロニー数の不足により評価用量が 4 用量以上得られなかったことから，TA98 以外は評価の対象から除外した。+S9 では，全ての菌株の処理系列で評価用量が 4 用量以上得られ，有効であった。実験 2 では，実験 1 で S9 の有無にかかわらず全ての菌株で 500 µg/plate に生育阻害がみられたことから，5〜500 µg/plate の用量で各試験菌を処理した。−S9 では，TA98 の陰性対照の復帰変異コロニー数が背景データの平均+2SD を超えたので，この系列は無効としたが，+S9 も含めその他の系列は全て有効であった。実験 3 では，−S9 で全ての菌株を実験 2 と同じ用量で処理したが，全て有効と判断された。これら有効と判断された全ての処理系列において，被験物質処理群の復帰変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍未満であったことから，復帰変異判定は陰性となった。以上，全ての菌株の処理系列で陰性結果の再現性が確認されたので，本薬には復帰変異の誘発性がないことが示された。

なお，上記試験と同様の条件下で，+S9 反応液中の DM-3411（ヒトの主要代謝物）の産生量を求めた。ブレクスピプラゾールを 200 µg/plate で 60 分間反応後, 産生された DM-3411 は 5.1 µg/plate と計算された（資料番号 4.2.3.3.1-04）。

2.6.6.4.2　哺乳類細胞を用いた前進変異試験

（概要表 2.6.7.8.2，資料番号 4.2.3.3.1-02）

マウスリンパ腫由来 L5178Y $Tk^{+/-}$細胞を用い，+S9 又は−S9 条件下で，チミジンキナーゼ遺伝子の前進突然変異試験を実施し，ブレクスピプラゾールの遺伝子突然変異誘発性を検討した。−S9 では，3 及び 24 時間曝露，+S9 では 3 時間曝露とした。陰性対照としては，媒体の DMSO を用いた。本試験では用量反応性の検定及び同時処理陰性対照群との群間比較の検定によって統計学的評価を行い，陰性対照群の背景データから規定した陽性判定基準に基づく生物学的評価も併せた総合的評価を行った。

−S9，3 時間曝露では，5～200 μM で 6 用量設定した。50 μM では相対生存率（RS）が 0.71，相対総増殖率（RTG）が 0.59 であり，100 μM 以上では細胞毒性が強く（RS，RTG ともに 0.1 未満），遺伝子変異頻度（MF）は算定されなかった。5～50 μM の 4 用量の MF に統計学的及び生物学的に有意な上昇は認められなかった。−S9，24 時間曝露では，1～100 μM で 7 用量設定した。20 μM では RS が 0.19，RTG が 0.31 で細胞毒性が認められたが，2～20 μM の MF に統計学的及び生物学的に有意な上昇は認められなかった。+S9，3 時間曝露において，実験 1 では，5～200 μM で 6 用量設定した。50 μM では RS が 0.63，RTG が 0.55 であり，5～50 μM の MF を求めたが，50 μM で MF が統計学的に有意に上昇した。実験 2 では，10～100 μM で 7 用量設定した。50 及び 70 μM では RS が 0.55 及び 0.23，RTG が 0.55 及び 0.20 で細胞毒性が認められた。10～70 μM の MF を求めたが，50 及び 70 μM で MF が統計学的に有意に上昇した。以上から，本薬には，マウスリンパ腫由来 L5178Y $Tk^{+/-}$細胞において，細胞毒性の明らかな用量で変異原性ありと判断された。

2.6.6.4.3　　哺乳類細胞を用いた染色体異常試験

（概要表 2.6.7.8.3，資料番号 4.2.3.3.1-03）

チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞を用い，+S9 又は−S9 条件下で *in vitro* 染色体異常試験を実施し，ブレクスピプラゾールの染色体損傷誘発性を検討した。曝露時間は−S9 条件下で 3 及び 20 時間，+S9 では 3 時間とし，各々3 時間曝露の後には 17 時間の回復時間を設定した。いずれの条件でも処理した最高用量では，細胞毒性として，対照群に対する分裂指数比（MI）が 20%未満であったため，次用量からの 3 用量で染色体の観察を実施した。特定の範囲内の細胞毒性のみられる用量としては，−S9 の 3 及び 20 時間曝露で，それぞれ 50 及び 20 μM であった。陰性対照は，媒体として用いた DMSO とした。本試験では用量反応性の検定及び同時処理陰性対照群との群間比較の検定によって統計学的評価を行い，陰性対照群の背景データから規定した陽性判定基準に基づく生物学的評価も併せた総合的評価を行った。

−S9 の 3 時間曝露では，20～50 μM の 3 用量で検査した。50 μM で，対照群に対する細胞数比（CC）及び MI は 50%未満であり，構造異常細胞の出現頻度（SA）が有意に高く，再現性も確認された。−S9 の 20 時間曝露では 5～20 μM の 3 用量で検査した。20 μM で CC はほぼ 50%，MI は 50%未満であったが, SA について用量反応性は有意であったものの陰性対照群との群間比較では有意な増加はみられず，生物学的陽性判定からも正常範囲と考えられ，染色体異常の誘発はなかったと判断した。+S9 の 3 時間曝露では，30～70 μM の 3 用量で検査した。SA は群間比較では有意でなかったが用量反応性は有意で，70 μM で陰性対照背景データ上限を超え，同時処理陰性対照群の 2 倍を超えた。また，50 及び 70 μM で核内倍加を主とした数的異常が統計学的にも生物学的にも有意に増加した。そこで，同じ処置を繰り返したが，SA 増加の再現性は確認されず，結果は不確定と判断した。一方，70 μM で核内倍加を主とした数的異常が陰性対照群との群間比較で有意ではなかったが用量反応性検定では有意に増加し，生物学的陽性判定でも増加が示され，再現性が確認された。以上から，本薬には培養 CHO 細胞において，細胞毒性の明らかな用量で染色体損傷誘発性があることが示されたが，再現性が明らかだったのは，構造異常では−S9 の 3 時間曝露，数的異常では+S9 の 3 時間曝露のみであった。

2.6.6.4.4　　ラットを用いた骨髄小核試験

（概要表 2.6.7.9.1，資料番号 4.2.3.3.2-01）

ラットを用いて骨髄の小核試験を実施し，*in vivo* におけるブレクスピプラゾールの染色体損傷誘発性を検討した。本薬を 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，雌雄各 5 例の SD ラットに，雄は 0（媒体対照），300，1000 及び 2000 mg/kg/日，雌は 0（媒体対照），30，100，300 及び 1000 mg/kg/日の用量で 2 日間連日強制経口投与し，骨髄の多染性赤血球の小核頻度を求めた。

1000 mg/kg/日で雌 1 例が死亡したため，雌の小核検査は 300 mg/kg/日以下で実施した。活動性低下を含む本薬の中枢神経系への影響と思われる一般状態の変化が投与全群の雌雄に，体温低下が雄の 300 mg/kg/日以上，雌の 100 mg/kg/日以上に，体重低下が雌雄の 300 mg/kg/日以上にみられた。投与群の多染性赤血球比に用量に応じた減少はみられず，小核頻度にも対照群との間に有意な上昇はみられなかった。以上から，本薬には SD ラットにおいて，骨髄の多染性赤血球に小核を誘発しなかったことが示された。

この試験のトキシコキネティクスは別試験で検討され，SD ラットに本薬を雄に 2000 mg/kg/日，雌に 300 mg/kg/日の用量で 2 日間連日強制経口投与し，未変化体と代謝物を測定した。投与 2 日において，未変化体の AUC_{24h} は，雄 2000 mg/kg/日が 86500 ng·h/mL，雌 300 mg/kg/日が 59410 ng·h/mL であった（資料番号 4.2.3.3.2-03）。

2.6.6.4.5　　ラットを用いた不定期 DNA 合成試験

（概要表 2.6.7.9.2，資料番号 4.2.3.3.2-02）

ラット肝細胞を用いて，*in vivo* におけるブレクスピプラゾールの DNA 損傷誘発性を検討した。本薬を 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，雌雄の SD ラットに，雄は 0（媒体対照），300，1000 及び 2000 mg/kg，雌は 0（媒体対照），30，100 及び 300 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。各用量の雌雄は，さらに，投与 2 及び 16 時間後に肝臓の処置をする 2 群，各 4 例に割り付けて投与を行った。投与後，所定の時間に肝臓を灌流，摘出して肝細胞を単離し，^{3}H-thymidine と共に培養して，S 期以外で取り込みのあった細胞内のグレインを数えた。この試験では死亡例がいなかったため，雄は 1000 及び 2000 mg/kg，雌は 100 及び 300 mg/kg の各処置群 3 例のみを不定期 DNA 合成の評価対象とした。判定基準はネットグレイン数 5 以上，修復細胞数 20%以上をもって陽性と判断した。

投与全群の雌雄に活動性低下を含む一般状態の変化が，雄の 1000 mg/kg 以上及び雌の 300 mg/kg に低体温がみられた。各時点，用量におけるネットグレイン数は 5 未満で，修復細胞数も 20%未満であり，不定期 DNA 合成は陰性と判定された。以上から，本薬は SD ラットにおいて，DNA 損傷を誘発しなかったことが示された。

この試験ではトキシコキネティクスも検討しており，肝細胞単離時の投与後 2 及び 16 時間の血漿中未変化体濃度が測定されている。雄 2000 mg/kg 投与時の 2 及び 16 時間値はそれぞれ 2424 及び 5008 ng/mL，雌 300 mg/kg 投与時の 2 及び 16 時間値はそれぞれ 2846 及び 1321 ng/mL であった。

2.6.6.5　　がん原性試験

2.6.6.5.1　　マウスの 2 年間投与がん原性試験

（概要表 2.6.7.10，資料番号 4.2.3.4.1-01）

ブレクスピプラゾールを 5% アラビアゴム溶液に懸濁し，0（陰性対照，水投与），0（媒体対照），0.75，2 及び 5 mg/kg/日の用量で ICR マウスの各群雌雄 60 例に 2 年間強制経口投与した。最高用量は，用量設定のための 4 週間及び 13 週間反復投与試験（資料番号 4.2.3.2-02 及び 4.2.3.2-03）から，両試験を通じて死亡がみられず，最大耐量に近い用量とした。当初 104 週間投与を予定していたが，雄では陰性対照群で生存例の減少が多かったため，同群の生存数が 20 例になった時点（投与 91 週）で，また，雌では低用量群での減少が多く，同群の生存数が 15 例（投与 99 週）になった時点で，雌雄それぞれの全例を剖検した。検査項目は，生存性，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクスとした。

生存率は，雄では 5 mg/kg/日で有意に高く，雌では概して投与群で低く，0.75 及び 2 mg/kg/日で有意に低かった。一般状態，剖検所見及び病理組織学的所見から推定した死因別の死亡頻度から，雌では乳腺腫瘍による死亡が投与全群で対照群より多くみられた（表 2.6.6-2）。

表 2.6.6-2　　マウスがん原性試験：推定死因別死亡数（雌）

用量（mg/kg/日）	0（陰性対照[a]）	0（媒体対照）	0.75	2	5
動物数	60	60	60	60	60
死亡総数	32	35	45	41	37
腫瘍による死亡数	13	12	21	22	19
乳腺腫瘍による死亡数	3	1	9	13	9

[a] 水（注射用水）投与

一般状態観察から本薬の影響は認められなかった。触診から，皮下の腫瘤が雌の 0.75 mg/kg/日以上でみられた。雄では，体重及び摂餌量の低値が 0.75 mg/kg/日以上で，特に投与初期にみられたが，5 mg/kg/日では投与後期にも確認された。雌では，体重及び摂餌量の高値が 0.75 mg/kg/日以上で認められた。

血液学的検査から，雄において，リンパ球数の低値が 0.75 mg/kg/日以上，赤血球数，ヘモグロビン，Ht 及び平均赤血球容積の高値並びに白血球数及び大型非染色細胞の低値が 5 mg/kg/日にみられた。原因は不明であるが，類似の変化は用量設定試験でも雄にみられていた。雌に特記すべき変化はみられなかった。

雄の器官重量及び剖検所見に影響はみられなかった。子宮重量の低下が 0.75 mg/kg/日以上の雌にみられたが，病理組織学的検査から嚢胞性子宮内膜過形成の頻度の減少と子宮萎縮の頻度の増加によるものと考えられた。5 mg/kg/日の雌にみられた唾液腺と腎臓の重量増加は組織学的変化を伴わなかった。剖検所見から，0.75 mg/kg/日以上の雌で卵巣の小結節の頻度の減少，下垂体小結節の頻度の増加，皮膚又は皮下組織の小結節の頻度の増加，子宮内膜の嚢胞の頻度の減少がみられた。

病理組織学的検査から，雄に本薬の影響はみられなかった。雌では，腫瘍性の病変として，乳

腺の腺癌及び下垂体前葉の腺腫の頻度の増加が 0.75 mg/kg/日以上で，乳腺の腺扁平上皮癌の頻度の増加が 2 mg/kg/日以上でみられ，非腫瘍性の増殖性病変として，乳腺の小葉過形成の頻度及びグレードの上昇が 0.75 mg/kg/日以上でみられた（表 2.6.6-3 参照）。その他の非腫瘍性の病変としては，乳腺において，小葉過形成及び乳管又は腺房の拡張の頻度及びグレードの上昇が 0.75 mg/kg/日以上で，扁平上皮化生が 5 mg/kg/日の雌にみられた。卵巣においては嚢胞の頻度の低下が 0.75 mg/kg/日以上で，子宮においては，嚢胞性内膜過形成の頻度及びグレードの低下，萎縮及び腺筋症の頻度又はグレードの上昇が，膣においては粘膜萎縮及び粘液分泌の頻度増加が 0.75 mg/kg/日以上でみられた。

表 2.6.6-3　　マウスがん原性試験： ブレクスピプラゾール投与に関連した腫瘍及び増殖性病変（雌）

用量（mg/kg/日）	0[a]	0[b]	0.75	2	5
雌動物数	60	60	60	60	60
乳腺					
腺癌	4	2	14**	12	12**
腺扁平上皮癌	1	1	3	15*	6*
何れかの乳腺腫瘍を有する動物	4	3	16**	23**	16**
小葉過形成	16	14	42	42	47
極めて軽度	12	12	25	25	26
軽度	4	1	16	16	21
中等度	0	1	1	1	0
下垂体					
前葉，腺腫	2	0	5	7	7

[a] 陰性対照（水投与）群
[b] 媒体対照群
*p < 0.05 Peto 検定（稀な腫瘍），陰性対照群との比較
**p < 0.01 Peto 検定（一般的な腫瘍），陰性対照群との比較

以上のように，ICR マウスにブレクスピプラゾールを最大 5 mg/kg/日の用量で長期投与した結果，腫瘍性の病変として，乳腺の腺癌及び腺扁平上皮癌並びに下垂体前葉の腺腫がみられ，乳腺の小葉過形成も含め，乳腺，卵巣，子宮及び膣にも非腫瘍性の変化がみられたが，これらは本薬の D_2 受容体の機能的なアンタゴニスト作用に基づくプロラクチン上昇に関連する変化と考えられた。5 mg/kg/日における投与 26 週の未変化体の曝露量（AUC_{24h}）は雄が 12430 ng·h/mL，雌が 4321 ng·h/mL であった。

2.6.6.5.2　　ラットの 2 年間投与がん原性試験

（概要表 2.6.7.10，資料番号 4.2.3.4.1-02）

ブレクスピプラゾールを 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，雄は 0（陰性対照，水投与），0（媒体対照），1，3 及び 10 mg/kg/日，雌は 0（陰性対照，水投与），0（媒体対照），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で，SD ラットの各群雌雄 60 例に 2 年間（104 週間）強制経口投与した。最高用量は，4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験の結果から，死亡がみられず，軽度な体重の低値がみられた用

量とした。検査項目は，生存性，一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査及びトキシコキネティクスであった。

生存率は雄の 10 mg/kg/日と雌の 3 mg/kg/日以上の群で高値であった。一般状態，剖検所見及び病理組織学的所見から推定した死因別の死亡頻度から，雌雄とも下垂体腫瘍による死亡数を反映している可能性が考えられた（表 2.6.6-4）。

表 2.6.6-4　　ラットがん原性試験： 推定死因別死亡数

性別	雄					雌				
用量（mg/kg/日）	0 (陰性[a])	0 (媒体[b])	1	3	10	0 (陰性[a])	0 (媒体[b])	3	10	30
動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
総死亡数	37	31	30	30	25	38	39	23	24	17
腫瘍による死亡数	27	21	21	18	18	36	38	23	19	15
下垂体腫瘍による死亡数	13	14	14	7	4	25	28	18	13	11

[a] 陰性対照（水投与）群
[b] 媒体対照群

一般状態観察から雄に影響はみられなかった。雌では，30 mg/kg/日に半閉眼がみられた。触診から薬物に関連した腫瘤の出現頻度の増加はみられなかった。

体重及び摂餌量は雄の 10 mg/kg/日及び雌の 30 mg/kg/日で対照群より低値であり，雌の 3 mg/kg/日では高値であったが，雌の 10 mg/kg/日では，投与前半で高値に，後半には低値になった。雌にみられた体重及び摂餌量の高値にはプロラクチン上昇が関与しているものと考えられた。

血液学的検査所見に影響は認められなかった。

器官重量に影響はみられず，剖検では，肺の白色巣の頻度増加が雌の 3 mg/kg/日以上でみられた。病理組織学的検査から，腫瘍性病変に薬物に関連した増加はみられなかった。前述の下垂体腫瘍に起因した死亡頻度の減少に関連して，下垂体前葉の腺腫の頻度が雌の 3 mg/kg/日以上で低下した。非腫瘍性病変としては，下垂体前葉の過形成が雌の 3 mg/kg/日以上で増加したが，下垂体前葉の腺腫の頻度が低かったことを反映したものと考えられた。下垂体中間葉の萎縮が雄の 10 mg/kg/日，雌の 3 mg/kg/日以上でみられた。この変化は本薬の D_2 受容体に対する機能的アゴニスト作用に基づくと考えられるが，この組織はヒトでは発達がみられないことから，臨床使用上の問題は殆どないものと考える。黄褐色色素の沈着が，雌において，副腎の皮質細胞及びマクロファージに，それぞれ 10 mg/kg/日以上及び 30 mg/kg/日でみられた。肺の泡沫細胞の出現頻度の増加が雌の 30 mg/kg/日でみられた。

以上から，ブレクスピプラゾールを SD ラットに最大，10 mg/kg/日（雄）及び 30 mg/kg/日（雌）長期投与した結果，腫瘍性の病変を発生させなかった。高用量における投与 26 週の未変化体の曝露量（AUC_{24h}）は雄 10 mg/kg/日が 3912 ng·h/mL，雌 30 mg/kg/日が 17400 ng·h/mL であった。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

受胎能試験はラットを用いて実施した。ラットでは反復投与試験で雌雄の生殖器系に影響がみられ，ブレクスピプラゾールが受胎能に影響を及ぼす可能性が考えられたことから，雌雄を分けて評価した。胚・胎児発生試験はラットとウサギを用いて実施した。用量設定のため，妊娠ラットを用いた試験，非妊娠雌ウサギと妊娠ウサギを用いた試験を実施した。出生前及び出生後発生試験はラットを用いて検討した。トキシコキネティクスはラットについては 26 週間反復投与毒性試験の 13 週のデータを参照した。ウサギについては別試験を実施して検討した。当初非妊娠雌ウサギで行ったが，代謝物の情報を得るため，妊娠ウサギでデータを取り直した。

幼若動物を用いた毒性試験は，ラットを用いた 8 週間反復投与試験とイヌを用いた 26 週間投与試験を実施した。ラット試験では神経発達及び生殖能力の検査を組み入れ，イヌの試験では心電図検査を組み入れた。いずれも用量設定のための試験を実施して用量を決定した。

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　雄ラットの受胎能試験

（概要表 2.6.7.12.A，資料番号 4.2.3.5.1-01）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），3，10 及び 100 mg/kg/日の用量で，雄 SD ラット各群 20 例に 9 週間連日強制経口投与した後，無処置雌と最長 14 日間交配した。雌は妊娠 13 日に帝王切開し，雄は帝王切開終了後も投与を継続し，投与 93～99 日に剖検を行った。用量設定に当たっては，ラットの 13 週間反復投与試験（資料番号 4.2.3.2-06）から，明らかな毒性が確認される最大耐量と考えられる 100 mg/kg/日を最高用量に設定した。検査項目としては，雄動物の一般状態，体重，摂餌量，交配検査，帝王切開（黄体数，着床数，生存胚数，早期及び後期死亡数）及び剖検を実施した。

雄動物について，いずれの群においても死亡及び切迫屠殺はみられなかった。100 mg/kg/日で，ラットの反復投与毒性試験の雄動物でも観察された活動性低下，うずくまり，半閉眼，閉眼，流涙，陰嚢の弛緩及び拡張がみられ，体重低下及び摂餌量減少がみられ，精巣及び精巣上体の小さい動物，前立腺の小さい動物がそれぞれ 1 例みられた。交配に要した日数，交尾率，受胎率及び交尾相手の雌の生殖発生指標に影響は認められなかった。

無毒性量は，雄動物の一般毒性的影響が 10 mg/kg/日，生殖への影響が 100 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.1.2　雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

（概要表 2.6.7.12.B，資料番号 4.2.3.5.1-02）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），0.3，3 及び 30 mg/kg/日の用量で，雌 SD ラット各群 20 例に，交配開始前の 2 週間，さらに，無処置雄との最長 14 日間の交配期間を経て妊娠 7 日まで連日強制経口投与した。帝王切開は妊娠 13 日に行った。最高用量設定に当たっては，ラットの 4 週間反復投与毒性試験（資料番号 4.2.3.2-05）及びラットの胚・胎児発生試験（資料番号 4.2.3.5.2-02）の結果から，軽度な毒性が確認される用量として 30 mg/kg/日を設定した。検査項目としては，雌動物の一般状態，体重，摂餌量，発情周期，交配検査，帝王切開（黄体数，着床数，生存胚数，早期及び後期死亡数）及び剖検を実施した。

雌動物の一般毒性学的影響について，いずれの群においても死亡及び切迫屠殺はみられなかった。一般状態観察から，30 mg/kg/日でラットの反復投与毒性試験でもみられた活動性低下，半閉眼，閉眼，流涙がみられた。交配前には 3 mg/kg/日以上で体重増加亢進及び摂餌量増加がみられ，妊娠期では，3 mg/kg/日以上で体重増加抑制，30 mg/kg/日で摂餌量減少がみられた。発情周期異常数（発情休止期延長）が 3 mg/kg/日以上で多く出現し，受胎率低下がみられ，30 mg/kg/日では軽度な交配に要した日数延長及び着床前死亡率の上昇がみられた。交配前の体重及び摂餌量の高値及び発情周期の異常についてはプロラクチン上昇との関連性が考えられた。

無毒性量は，雌動物の一般毒性的影響及び生殖への影響が 0.3 mg/kg/日，発生への影響は 3 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットの胚・胎児発生試験

（概要表 2.6.7.13.1，資料番号 4.2.3.5.2-02）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で，交尾雌 SD ラット各群 20 例（妊娠動物 18～20 例）に対し，妊娠 7 日～17 日に連日強制経口投与した。帝王切開は妊娠 20 日に行った。最高用量設定に当たっては，妊娠動物を用いた用量設定試験（資料番号 4.2.3.5.2-01）を実施し，致死量には至らないが確実に母動物毒性が期待できる用量として 30 mg/kg/日を設定した。検査項目としては，母動物の一般状態，体重，摂餌量，剖検，帝王切開（黄体数，着床数，生存胎児数，吸収・死亡数，胎児体重，胎児外形検査）並びに胎児の内臓及び骨格検査を実施した。

母動物において死亡及び切迫屠殺はみられず，流産や全胚吸収もみられなかった。主な一般状態の変化として，10 mg/kg/日以上で活動性低下，半閉眼及び閉眼，さらに，30 mg/kg/日では腹這い姿勢及び流涙がみられたが，これらはラットの反復投与毒性試験でもみられた。10 mg/kg/日以上で摂餌量の低値が，30 mg/kg/日で体重増加量の低値がみられた。胎児の生存性，成長，外形，内臓，骨格の形態に特記すべき変化はみられなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性的影響が 3 mg/kg/日，母動物の生殖及び F_1 の発生への影響は 30 mg/kg/日であった。

2.6.6.6.2.2　ウサギの胚・胎児発生試験

（概要表 2.6.7.13.2，資料番号 4.2.3.5.2-05）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），10，30 及び 150 mg/kg/日の用量で，交尾雌 NZW ウサギ各群 21 例（評価妊娠動物 16～20 例）に対し，妊娠 6 日～18 日に連日強制経口投与した。帝王切開は妊娠 28 日に行った。最高用量設定に当たっては，非妊娠動物及び妊娠動物を用いた用量設定試験（資料番号 4.2.3.5.2-03 及び 4.2.3.5.2-04）を実施し，確実な毒性用量として 150 mg/kg/日を設定した。検査項目としては，母動物の一般状態，体重，摂餌量，剖検，帝王切開（黄体数，着床数，生存胎児数，吸収・死亡数，胎児体重，胎児外形検査）並びに胎児の内臓及び骨格検査を実施した。

母動物において死亡及び切迫屠殺はみられず，流産例は 150 mg/kg/日で増加がみられた。主な一般状態の変化として，30 mg/kg/日以上で軟便又は下痢が，150 mg/kg/日でラットの反復投与毒性

試験でもみられた活動性低下，半閉眼及び閉眼がみられた。体重及び摂餌量の低値が 30 mg/kg/日以上でみられた。胎児の生存性に影響はみられなかったが，150 mg/kg/日で胎児体重の低下及び骨化遅延がみられた。外形の形態異常並びに内臓及び骨格奇形の頻度に影響はみられなかったが，骨格変異として 8 腰椎，内臓変異として左方後大静脈（大動脈の左方を走行）の頻度の増加が 150 mg/kg/日でみられた。なお，30 mg/kg/日の左方後大静脈の頻度は高かったが，胎児数の少ない一腹の頻度の高値に影響された偶発的な高値と考えられた。無毒性量は母動物の一般毒性的影響が 10 mg/kg/日，母動物の生殖及び F_1 の発生への影響は 30 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.3　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

2.6.6.6.3.1　ラットの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

（概要表 2.6.7.14，資料番号 4.2.3.5.3 -01）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で，交尾した雌 SD ラット各群 22 例（妊娠動物 21～22 例）に対し，妊娠 7 日～授乳 20 日（離乳前日）に連日強制経口投与した。妊娠動物は自然分娩させ，F_1 児の生後発達に関する諸検査を実施した後，交配検査によって生殖能力を検査した。最高用量は胚・胎児発生試験（資料番号 4.2.3.5.2-01）に従い，致死量には至らないが母動物毒性が期待できる 30 mg/kg/日とした。検査項目としては，母動物の一般状態，体重，摂餌量，分娩及び哺育観察並びに剖検，F_1 出生児に対しては，一般状態，体重，発育分化検査，反射機能検査，学習能力検査，生殖能力検査及び剖検を実施した。

母動物において死亡，切迫屠殺及び流産はみられず，全児死亡もみられなかった。主な一般状態の変化として，10 mg/kg/日以上で呼吸不整，活動性低下及び半閉眼がみられた。また，初期の授乳期（生後 0～2 日）の行動異常として，30 mg/kg/日で出生児を分散したままの状態に放置する動物がみられた。体重増加抑制あるいは摂餌量減少が妊娠期及び授乳期を通じて 30 mg/kg/日でみられた。妊娠期間（日数）及び分娩に影響はみられなかった。

出生児については，出生時及び生後 4 日の生存率の低下が 30 mg/kg/日でみられた。10 mg/kg/日の生後 4 日の生存率（96.0%）も対照群に比し有意に低かったが，試験実施施設の背景データの範囲内（91.3～99.7%）であり，正常範囲内の数値の変動と考えられた。生後 4 日から離乳時までの生存性には影響はみられなかった。授乳期の出生児の一般状態の変化として，体表の冷感及び胃の乳汁欠如が生後 0～2 日に観察された。これは前記の母動物の出生児分散と考え合せ，本薬の中枢神経抑制作用の過剰発現によって，母動物の哺育行動が抑制されたことを示すと考えられた。出生児体重は 30 mg/kg/日の雌雄で出生時，離乳時（生後 21 日），更にそれ以降も（雄が生後 70 日，雌が生後 28 日まで）低値がみられた。発育分化検査から，耳介開展の陽性率が生後 2 日と 3 日（雌のみ）で低値だったが翌日以降，影響はみられなかった。これらは低体重による発育遅延の影響と考えられた。交配試験から，妊娠動物の黄体数減少及びそれに伴う着床数減少が 30 mg/kg/日でみられた。初期行動，反射機能検査，オープンフィールド検査，条件回避検査，交尾能，受胎能，F_1 剖検所見及び F_2 の初期胚発生に影響はみられなかった。

無毒性量は，母動物の一般毒性的影響が 3 mg/kg/日，母動物の生殖及び F_1 の生後の発生への影響は 10 mg/kg/日と考えられた。

2.6.6.6.4　幼若動物を用いた毒性試験

海外において，ブレクスピプラゾールの小児を対象とした臨床試験が実施されており，これに先立ってラット及びイヌの幼若動物を用いた毒性試験を実施した。これら幼若動物を用いた毒性試験は日本申請においては参考資料扱いとした。

2.6.6.6.4.1　幼若ラットの 8 週間投与毒性試験

（概要表 2.6.7.15. 1，資料番号 4.2.3.5.4-02）

ブレクスピプラゾールを 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，21 日齢の雌雄 SD ラットに 0（媒体対照），3，10 及び 20 mg/kg/日の用量で 8 週間強制経口投与した。投与後に剖検を行う群（主群）として各群雌雄 20 匹を割り付け，6 週間の休薬後交配を行う群（生殖群）として各群雌雄 20 匹を割り付け，4 週間の回復期間の後に剖検を行う群（回復群）として各群雌雄 10 匹を割り付け，投与初日の採血を行う群（トキシコキネティクス群）として対照群雌雄 6 匹，各投与群雌雄 15 匹を割り付けた。最高用量は，用量設定のための幼若動物を用いた 3 週間投与試験から，明らかな毒性が確認できる耐量とした（資料番号 4.2.3.5.4-01）。検査項目は，一般状態（通常より詳細な観察やオープンフィールド検査も含む），体重，摂餌量，体温測定，感覚機能検査，自発運動量測定，複式水 T 迷路学習試験，性成熟分化検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検，病理組織学的検査（神経病理学的検査も含む），交配検査，トキシコキネティクスであった。

死亡が 20 mg/kg/日の雄 2 例及び雌 1 例（投与 7～15 日）にみられた。これらの動物は成獣の死亡例と同じく，体温低下，体重低下，摂餌量減少，半閉眼，活動性低下，うずくまり，体表の冷感等を呈した。

一般状態の変化として，3 mg/kg/日以上の雌雄に半閉眼，10 mg/kg/日以上の雌雄に活動性低下，雄に閉眼，20 mg/kg/日の雌雄にうずくまり，腹這い，体表温の冷感，雌に閉眼がみられたが，投与開始後しばらくして消失又は減弱する傾向がみられた。詳細な一般状態検査では，オープンフィールド検査から，立ち上がり回数の減少が 20 mg/kg/日の雌にみられ，自発運動量の低下が同用量の雌雄にみられた。これらの変化は，本薬の中枢抑制作用に関連するものと考えられた。

体重及び摂餌量の低値が 10 mg/kg/日以上で，雄では投与期間を通じて，雌では投与初期にみられた。3 mg/kg/日の雌では高値がみられた。体温低下も 10 mg/kg/日以上で，投与初期にのみみられた。

複式水 T 迷路による学習能力検査から，ゴール到達までの所用時間の延長が 20 mg/kg/日の雌雄にみられたが，学習能力や記憶の障害ではなく，本薬の薬理作用である中枢神経抑制に関連するものと思われた。

性成熟の指標として包皮分離の陽性率が，20 mg/kg/日で投与 28 日（生後 48 日）に低値であったが，低体重で示される発育の遅れを反映したものと考えられた。

血液学的検査から，20 mg/kg/日の雌にリンパ球，好塩基球及び大型非染色細胞の増加を伴う白血球の増加がみられた。血液生化学的検査から，10 mg/kg/日以上の雄で α_1-グロブリンの減少を伴う A/G 比の増加，20 mg/kg/日の雄で γ-グロブリン及び無機リンの高値，雌で CK の高値がみられた。

子宮重量の低下が 3 mg/kg/日以上の雌に，下垂体重量及び卵巣重量の低下が 10 mg/kg/日以上の雌にみられた。病理組織学的検査から，3 mg/kg/日以上の雌雄で下垂体中間葉の萎縮が，雄で乳腺の雌化が，雌で乳腺の小葉過形成，黄体数減少，黄体肥大，子宮の萎縮，子宮頸部及び膣の粘液分泌がみられ，20 mg/kg/日の雌で卵巣の間質腺の増加がみられたが，これら病理組織学的変化は本薬の D_2 受容体を介した薬理作用に関連するものと考えられた。

4 週間の回復期間の後，器官重量では，対照群に比べ 20 mg/kg/日で卵巣重量は増加を示し，投与全群で子宮重量は低下を示した。病理組織学的検査から，雌では 10 mg/kg/日以上で子宮の萎縮が，20 mg/kg/日で下垂体中間葉の萎縮，乳腺の小葉過形成，子宮頸部及び膣の粘液分泌がみられたが，投与終了時に比べ頻度も低く，回復性は確認されたものと考えられた。

感覚機能検査，尿検査，神経病理組織学的検査，交配検査結果（受胎能，母体や胎児の帝王切開所見）に影響はみられなかった。

無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と考えた。無毒性量における投与 8 週の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄が 105.7 ng/mL 及び 670.6 ng·h/mL，雌が 132.5 ng/mL 及び 976.8 ng·h/mL であった。

2.6.6.6.4.2　幼若イヌの 26 週間投与毒性試験

（概要表 2.6.7.15.1，資料番号 4.2.3.5.4-04）

ブレクスピプラゾールを 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，8～9 週齢の雌雄ビーグル犬に 0（媒体対照），1，3 及び 30 mg/kg/日の用量で 26 週間強制経口投与し，8 週間の回復期間を設けた。動物数は各群雌雄 4 例（回復群として，更に対照群及び高用量群で雌雄各 2 例）とした。最高用量は，用量設定のための 4 週間反復投与試験から，雌雄に明らかな毒性が予測される 30 mg/kg/日とした（資料番号 4.2.3.5.4-03）。検査項目は，一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，血圧，体温，呼吸数，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検所見，病理組織学的検査，トキシコキネティクスであった。

死亡はみられなかった。活動性低下，傾眠及び瞬膜の弛緩（投与 1 週目），体重の低値（投与全期間）及び摂餌量の低値（投与 1 週目），QTc（Fridericia の補正式）の延長（投与初日），平均血圧の低下（投与全期間），体温低下（投与初日），呼吸数減少（投与 13 週目以降）が 30 mg/kg/日の雌雄にみられた。

網赤血球の減少並びに CHO 及び PL の高値が 30 mg/kg/日の雌雄にみられた。

副腎重量の増加と副腎皮質細胞の肥大（束状帯の細胞質のエオシン好性化及び脂肪滴の減少を伴う），肝重量の増加と小葉中心性の軽度な肝細胞の肥大が 30 mg/kg/日の雌雄にみられた。また，雄生殖器（精巣，精巣上体，前立腺）の明らかに未成熟な像が 30 mg/kg/日の雄でみられた。

8 週間の回復期間後にも極めて軽度ではあるが，精巣の未成熟な像がみられたが，投与末期に比べ変化も軽減していること，他の生殖器には異常所見がないことから，回復性が確認されたと考えられた。他の投与期間にみられた変化は消失し，可逆性が確認された。

以上から，無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と考えた。無毒性量における投与 26 週の未変化体の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は雄が 349.5 ng/mL 及び 4144 ng·h/mL，雌が 465.9 ng/mL 及び 3981 ng·h/mL であった。

2.6.6.7　局所刺激性試験

2.6.6.7.1　急性局所刺激性試験

ブレクスピプラゾールの化学物質としての安全性の観点から，急性皮膚刺激性試験及び急性眼刺激性試験を実施した。

2.6.6.7.1.1　急性皮膚刺激性試験

（概要表 2.6.7.16，資料番号 4.2.3.6-01，4.2.3.6-02）

急性皮膚刺激性試験開始に先立ち，ブレクスピプラゾールの 10%水懸濁液の pH は 7.14（27.7°C）であり腐食性でないことを確認した。

急性皮膚刺激性試験では，NZW ウサギ 3 例を用い，背部を毛刈りしてブレクスピプラゾール 0.5 g を半閉塞貼付した。4 時間貼付した後に本薬を拭取り，処置終了後 1，24，48 及び 72 時間に Draize 法で観察及び判定を行った。その結果，一次刺激性インデックスは 0.0 で，ブレクスピプラゾールは非刺激物と判定された。

2.6.6.7.1.2　急性眼刺激性試験

（概要表 2.6.7.16，資料番号 4.2.3.6-03）

NZW ウサギ 3 例を用い，右の結膜嚢に 45.5～48.2 mg（0.1 mL）のブレクスピプラゾールの原末を添加した。1 時間後に生理食塩液で眼に残存した薬物を洗い流した。眼刺激は Draize 法で，投与後 1，24，48 及び 72 時間に観察及び判定した。投与直後に中等度の痛み反応（グレード 3）がみられたが，各観察時点で角膜，虹彩，結膜に影響はみられず，24 時間後のフルオレセインによる判定でも角膜の混濁はみられなかった。以上，本薬は投与初期に中等度の痛み反応（グレード 3）はみられたが，平均総点は 0 で非刺激物（グレード 0）と判定された。

2.6.6.7.2　光安全性試験

ブレクスピプラゾールの光安全性を評価するため，哺乳類培養細胞（マウス線維芽細胞）を用いた *in vitro* 光細胞毒性試験を実施したところ，陽性の判定となったため，*in vivo* 皮膚光毒性試験（トキシコキネティクスを含む）を実施した。本薬にはメラニン親和性（2.6.4.1.3 参照）が示されていることから，白色及び有色マウスを用いた。

2.6.6.7.2.1　*In vitro* 光毒性試験

（概要表 2.6.7.16，資料番号 4.2.3.6-04）

ブレクスピプラゾールの光毒性をマウス線維芽細胞 BALB/3T3 clone A31 細胞を用いて検討した。細胞は，1 時間本薬で処理した後，紫外線 A 波（UVA）の照射量が 5 J/cm^2 となるよう擬似太陽光を 50 分間照射するか，又は暗所で静置させた。その翌日に，ニュートラルレッド取り込み法によって細胞生存率を測定した。細胞は，用量設定の予備検討では 0（媒体対照）及び 0.0632～200 μg/mL の濃度で処理し，主実験では 0（媒体対照）及び 0.6～10 μg/mL の濃度で処理した。

予備検討の非照射条件下において，本薬は沈殿が生じる 20 μg/mL で細胞毒性を示し，50%阻害濃度（IC_{50}）は 17.53 μg/mL と計算された。光照射条件下では，沈殿が生じない濃度で細胞毒性を

示し，IC_{50} は 3.285 µg/mL と計算された。

主実験の非照射条件下では，最高濃度の 10 µg/mL でも細胞生存率は 99.6%であったため，IC_{50} は計算できなかった。光照射条件下では，本薬はより低濃度で細胞毒性を示し，IC_{50} 値は 2.021 µg/mL であった。Mean Photo Effect 値は 0.506 と計算され，基準値である 0.15 を超えたことから，「光毒性あり」の判定となった。

2.6.6.7.2.2　白色マウスを用いた光毒性試験

（概要表 2.6.7.16，資料番号 4.2.3.6-05）

ブレクスピプラゾールの光毒性を雌の ICR（白色）マウスを用いて，皮膚反応によって評価した。本薬を，光照射群では 0（対照），5，10 及び 20 mg/kg の用量で各用量群 6 匹に，非照射群では 0（媒体対照）及び 20 mg/kg の用量で各用量群 3 例に，それぞれ単回強制経口投与を行った。20 mg/kg は短期間の投与における最大耐量と考えられた。投与 2 時間後，光照射群では，動物の背部皮膚を擬似太陽光に平均 2.3 時間照射し（UVA 照射量として 20 J/cm^2），照射終了 24，48 及び 72 時間後に紅斑及び浮腫に関する Draize のスコアに基づき皮膚反応を評価した。

ブレクスピプラゾールはどの用量においても皮膚反応を誘発しなかった。

この試験のトキシコキネティクスデータは，別に実施した試験（資料番号 4.2.3.6-07）から得られた。結果を下表に示す。

表 2.6.6-5　　白色雌マウスを用いた光毒性試験：20 mg/kg 経口投与後の組織内ブレクスピプラゾール濃度

光照射 [a]		あり		なし	
用量 (mg/kg)		20		20	
組織		血漿	皮膚	血漿	皮膚
ブレクスピプラゾール濃度(ng/mL 又は ng/g)	2 時間 [b]			1120	3214
	4.5 時間 [b]	670.8	818.5	1016	2491

[a] 投与 2 時間後から平均 2.4 時間照射
[b] 投与後の時間

2.6.6.7.2.3　有色マウスを用いた光毒性試験

（概要表 2.6.7.16，資料番号 4.2.3.6-06）

ブレクスピプラゾールの光毒性を雌の B6D2F1（有色）マウスを用いて，皮膚反応によって評価した。本薬を，光照射群では 0（対照），5，10 及び 20 mg/kg/日の用量で各用量群 6 例に，非照射群では 0（媒体対照）及び 20 mg/kg/日の用量で各用量群 3 例に，3 日間連日強制経口投与を行った。20 mg/kg/日は短期間の投与における最大耐量と考えられた。投与 2 時間後，光照射群では，動物の背部皮膚を擬似太陽光に平均 2.2 時間照射し（UVA 照射量として 20 J/cm^2），照射終了の 24, 48 及び 72 時間後に紅斑及び浮腫に関する Draize のスコアに基づき皮膚反応を評価した。

ブレクスピプラゾールはどの用量においても皮膚反応を誘発しなかった。

この試験のトキシコキネティクスデータは，別に実施した試験（資料番号 4.2.3.6-08）から得られた。結果を下表に示す。

表 2.6.6-6　　有色雌マウスを用いた光毒性試験：20 mg/kg/日経口投与後の組織内ブレクスピプラゾール濃度

光照射[a]		あり		なし	
用量 (mg/kg/日)		20		20	
組織		血漿	皮膚	血漿	皮膚
ブレクスピプラゾール濃度(ng/mL 又は ng/g)	2 時間[b]			993.7	3829
	4.5 時間[b]	922.0	1528	976.8	4144

[a] 投与 3 日の投与 2 時間後から平均 2.2 時間照射
[b] 投与後の時間

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　免疫毒性試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.2-01）

ブレクスピプラゾールを 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，0（媒体対照），3，10 及び 30 mg/kg/日の用量で，各群雌雄 10 例の SD ラットに 4 週間，連日強制経口投与した。用量はラット 4 週及び 13 週反復投与毒性試験の結果に基づき，ガイドライン（平成 18 年 4 月 18 日 薬食審査発第 0418001 号「医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて」）を参照し，高用量は無毒性量より高く，ストレス性の変化のみられない用量として 30 mg/kg/日を設定した。各動物には，SRBC を屠殺 4 日前に静脈内投与し，屠殺後，脾臓を摘出して脾臓細胞浮遊液を作成し，溶血斑を計数して脾臓内の抗体産生細胞の数を求めた。

その結果，投与群では反復投与試験でみられた一般症状，体重及び摂餌量への影響は確認されたが，一般状態の悪化はみられず，脾臓重量にも SRBC 特異的抗体反応にも変化は認められなかった。

2.6.6.8.2　毒性発現の機序に関する試験：脳及び精巣の病理組織学的変化

ラットの反復投与毒性試験（1 週間及び 4 週間投与試験も含む）の高用量（雄 300 mg/kg/日以上，雌 100 mg/kg/日以上）でみられた脳及び精巣の病理組織学的変化（脳については嗅球顆粒細胞の壊死，脱髄，稀突起膠細胞の壊死，空胞化，細胞密度の増加，神経細胞の色質融解，小脳プルキンエ細胞の壊死，精巣については生殖細胞減少，step 19 精子細胞の停滞，精細管の多核巨細胞，生殖細胞の変性・壊死）の機序を検討した。以下の試験では，雄 SD ラットを用い，ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，1000 mg/kg/日を強制経口投与した。

2.6.6.8.2.1　脳病変の分布の検討

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-01）

ブレクスピプラゾールによる脳の病理組織学的変化について，その発生部位を特定した。投与期間は 1 週間とした。脳を潅流固定後に摘出し，約 1 mm 間隔で切り出し，病理組織学的検査を実施した。

主な変化と比較的多くみられた部位は以下の通りであった。脱髄については外側嗅索，海馬交連，海馬采，嗅結節，脳梁及び前交連，稀突起膠細胞の壊死については脳梁及び前交連，空胞化については視床核，傍片葉の分子層，橋核あるいは延髄，Purkinje 細胞の壊死については小脳の虫部，半球，傍片葉及び片葉，また，嗅球に顆粒細胞の壊死がみられた。

類似の病変は，[redacted]投与によっても確認されている（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-04）。

2.6.6.8.2.2　脳病変の進展及び可逆性

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-02）

ブレクスピプラゾールによる脳の病理組織学的変化について，投与継続による経時的変化及び休薬による可逆性について検討した。ラットは最長 14 日間強制経口投与し，投与開始 2，3，4，

5，8 及び 15 日目に屠殺（脳を潅流固定後に摘出）し，脳の病理組織学的検査を実施した。また，これとは別に，雄ラットに 1 週間強制経口投与し，その後 4 週間休薬して屠殺（脳を潅流固定後に摘出）し，病理組織学的検査又は電子顕微鏡検査を実施した。試験結果を表 2.6.6-7 に要約した。

全ての脳病変は投与開始後 7 日間に発現し，その後 7 日間投与を継続してもその頻度やグレードは増強せず，多くはむしろ減弱した。1 週間投与後 4 週間休薬した動物では，大脳で稀突起膠細胞の壊死の修復像と考えられる細胞密度の増加（神経膠症）がみられた以外，病変は観察されなかった。

表 2.6.6-7　　ブレクスピプラゾール投与ラットの脳病変の進展と可逆性

屠殺日	2	3	4	5	8	8	12	15	R29
動物数	10	10	10	10	10	1[a]	1[a]	7	8
嗅球									
顆粒細胞の壊死	9	10	10	9	6	1	1	0	0
脳室上衣下細胞の壊死	8[b]	7[b]	1	0	0	0	0	0	0
大脳，脳梁									
稀突起膠細胞の壊死	0	4	1	5	0	1	1	0	0
空胞化	0	0	1	3	0	1	1	0	0
細胞密度増加 (神経膠症)	0	0	0	0	0	1	0	0	2
大脳，白質									
稀突起膠細胞の壊死	0	2	1	5	1	1	1	0	0
空胞化	0	0	1	3	1	1	1	0	0
細胞密度増加 (神経膠症)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
大脳，灰白質									
視床皮質の空胞化	0	0	1	2	1	1	1	0	0
小脳									
Purkinje 細胞の壊死	0	0	2	5	3	1	1	3	0
神経核の空胞化	0	0	3	5	0	1	1	0	0
白質の空胞化	0	0	0	0	0	1	1	0	0
神経細胞の色質融解	0	0	0	0	0	1	1	0	0
橋又は延髄									
空胞化	0	0	0	1	0	1	0	0	0
神経細胞の色質融解	0	0	0	0	0	1	0	0	0

数値は動物数

屠殺日は投与開始日を基点とした日数，R29 は 7 日間投与後回復 29 日目

[a] 切迫屠殺例

[b] 評価例数 9 匹

2.6.6.8.2.3　体温低下軽減による脳及び精巣の病変への影響検討試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-03）

ラットの反復投与毒性試験では，脳や精巣の病理組織学的変化が認められた群（雄 300 mg/kg/日以上，雌 100 mg/kg/日以上）で重度の体温低下（殆どが投与 2 日に群平均で 30°C 未満）がみられた。また，ラットの精巣を冷却すると精細管の生殖細胞が障害を受けるという報告[1]がある。このように，ブレクスピプラゾールによる重度の体温低下が脳や精巣の病理組織学的変化と関連す

ることが示唆されたことから，体温低下の軽減がこれらの変化に及ぼす影響を検討した。SD ラットを，個体別に金網ケージに飼育する群（A 群，反復投与毒性試験と同じ飼育形態）と集団（5 匹/ケージ）で紙製の床敷を敷いたプラスチックケージに飼育する群（B 群，体温低下の軽減）とに分け，それぞれに本薬を 1 週間強制経口投与し，脳及び精巣の病理組織学的検査を実施した。試験結果の概要を表 2.6.6-8 に示した。

A 群の体温低下は顕著であったが，B 群の低下は極めて軽度であった。一方，死亡の頻度や時期，低体温を除く一般状態の変化，投与開始後 4 日間の体重に 2 群間の差はみられなかった。また，この試験で行った未変化体血漿中濃度測定結果から，薬物の曝露量についても 2 群間に注目すべき差は認められなかった。病理組織学的検査の結果は，A 群では高頻度に脳病変がみられたが，B 群では観察されなかった。また，精巣の病変についても，A 群でみられた変化は B 群では消失又は軽減していた。Stage VII の生殖細胞の変性又は壊死は B 群で多くみられたが，この変化は本薬に起因する体温低下以外の要因（低栄養及びプロラクチン上昇）によるもので，体温低下軽減により顕在化したものと考えられた。これらの結果から，ラットの反復投与毒性試験でみられた脳と精巣の病変の発生機序に低体温が関与していることが示された。

表 2.6.6-8　　ブレクスピプラゾール投与ラット：体温低下軽減による脳及び精巣の病変への影響

投与量（mg/kg/日）	1000 (A 群)	1000 (B 群)
飼育条件	金網ケージに個別飼育	床敷入りプラスチックケージに集団飼育 [a]
動物数	20	20
死亡，切迫屠殺数	6 (Day 3, 4, 5, 7, 7 及び 8)	5 (Day 4, 6, 6, 6 及び 7)
一般状態（主な所見）	活動性低下，異常姿勢（うずくまり又は腹這い姿勢），閉眼又は半閉眼，　陰嚢の弛緩及び拡張	
	冷感（触診）	
平均体重		
投与初日	236.6 ± 8.8	233.3 ± 8.6
投与 4 日	194.3 ± 10.2	195.2 ± 10.5
投与 8 日	173.1 ± 7.3	192.3 ± 5.7**
平均体温(°C)		
投与前値（投与 1 日）	37.04 ± 0.36	36.85 ± 0.26
最低値 [b]	26.72 ± 1.15: 投与 2 日	35.13 ± 0.76**: 投与 3 日
病理組織学的検査（動物数）		
脳		
嗅球に顆粒細胞の壊死	14	0
稀突起膠細胞の壊死	4	0
大脳の空胞化	6	0
脱髄	4	0
Purkinje 細胞の壊死	10	0
Fluoro-Jade C 陽性 Purkinje 細胞	8	0
小脳に空胞化	7	0
延髄に空胞化	4	0

投与量（mg/kg/日）		1000 (A 群)	1000 (B 群)
精巣			
円形精子細胞の核の空胞化		12	0
生殖細胞 (stage VII)の変性/壊死		1	7
生殖細胞 (stage XIV)の変性/壊死		8	0
精細管に多核巨細胞		9	0
生殖細胞の減少		13	0
Step 19 精子細胞停滞		10	2
トキシコキネティクス			
C_{max} (μg/mL)	投与初日	4.41	3.63
	投与 7 日	10.87	7.95
AUC_{24h} (μg·h/mL)	投与初日	89.9	62.9
	投与 7 日	197	108

[a]5 匹/ケージ

[b] 投与期間中の平均体温の最低値

**A 群に比し $P < 0.01$.

2.6.6.8.2.4 [redacted]による低体温の影響

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-04 及び-08）

前記の試験から，ブレクスピプラゾールによる脳及び精巣の病理組織学的変化と重度の低体温との関連性が示唆されたことから，既存の抗精神病薬を用いてブレクスピプラゾールと同様の低体温を起こす条件下で類似の病理組織学的変化が誘発されるか確認した。

[redacted]の 750 mg/kg を雄 SD ラットに単回皮下投与し，投与 3 日後及び 5 日後に剖検する群（10 匹/群）を設定した。その結果，投与群において 30°C 未満の低体温が投与 3 日後まで継続することが確認され，死亡は投与 2～5 日後まで各日 1～2 例にみられた。病理組織学的検査から，嗅球において顆粒細胞の壊死及び上衣下層細胞の壊死，脳梁，前交連及び海馬采において空胞化及び稀突起膠細胞の壊死，視索において稀突起膠細胞の壊死，小脳核において空胞化がみられた（資料番号 4.2.3.7.3-04）。

更に，雄 SD ラットに対し，個体別に金網ケージに飼育する群（A 群：10 匹）と集団（5 匹/ケージ）で床敷を敷いたプラスチックケージに飼育する群（B 群：10 匹）とに分け，それぞれに上記と同じ投与を行い，投与 5 日後に剖検を行って，脳，精巣，肝臓，腎臓及び副腎について病理組織学的変化を観察した。その結果，A 群では，30°C 以下の平均体温が投与 5 日後まで継続したが，B 群では体温低下は軽度で 34°C を下回らず，重度の低体温はみられなかった。A 群では，嗅球における顆粒細胞及び上衣下層細胞の壊死，前交連，脳梁，海馬采，外側嗅索，視交叉及び視索における希突起膠細胞の壊死，前交連，脳梁，海馬采，外側嗅索，視交叉，視索及び小脳核における空胞化，肝臓における肝細胞の微小空胞化，腎臓における近位尿細管上皮の微小空胞化，副腎における球状帯肥大，皮質細胞壊死，髄質細胞の空胞化及びフィブリン沈着，精巣（両側）における円形精子細胞核空胞化及びステップ 19 精子細胞の停滞がみられたが，B 群ではこれら病変はみられなかった。また，A 群では，肝臓における肝細胞の好酸性顆粒状細胞質，副腎における皮質細胞の微小空胞化，精巣（両側性）におけるステージ XIV 生殖細胞の変性又は壊死，生殖細胞の減少及び多核巨細胞の形成，精巣上体（両側性）における剥離生殖細胞の出現及び精子数減少がみられたが，B 群では出現頻度は低下し，特に，精巣及び精巣上体の各所見の出現頻度は，

A 群では 3～9 例であったのに対し，B 群ではいずれも 1 例であった。以上のように，[redacted]投与による重度の体温低下条件下では，ラットの脳及び精巣を含む器官で病変がみられたが，集団飼育による体温低下軽減条件下では，病変の抑制又は抑制傾向が確認された（資料番号 4.2.3.7.3-08）。

2.6.6.8.3　毒性発現の機序に関する試験：血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響

マウスやラットの反復投与試験，がん原性試験，幼若動物試験及び生殖発生毒性試験から，ブレクスピプラゾール投与による血清中プロラクチン濃度上昇を反映したと考えられる変化が，生殖器系を中心にみられた。また，本薬の D_2 受容体の機能的なアンタゴニスト作用によるプロラクチン上昇の可能性も考えられた。そこで，マウス及びラットにおける本薬の血清中プロラクチン上昇作用を確認した。いずれも単回投与とし，用量は，マウスではがん原性試験，ラットでは反復投与毒性試験の結果を参照して決定した。採血時点は投与後 1 及び 4 時間とし，雌動物には発情前期を避けて投与した。

2.6.6.8.3.1　マウス血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-06）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム溶液に懸濁し，各群雌雄 6 匹の ICR マウスに，0（媒体対照）及び 5 mg/kg の用量で単回強制経口投与し，血清中プロラクチン濃度を酵素免疫測定法によって測定した。

試験結果を表 2.6.6-9 に示した。投与 1 時間後には雌雄に，4 時間後には雌に，有意な血清プロラクチン濃度の上昇がみられた。

表 2.6.6-9　　マウスの血清プロラクチン濃度

性	用量 (mg/kg)	動物数	血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	
			投与 1 時間後	投与 4 時間後
雄	0[a]	6	< 1.56	< 1.56
	5	6	4.47*	2.04
雌	0[a]	6	< 1.56	< 1.56
	5	6	90.15**	23.06**

< 1.56 ng/mL：定量下限未満

[a] 対照群では媒体（5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液）を投与

*，**対照群に比しそれぞれ P≦0.05，P≦0.01

2.6.6.8.3.2　ラット血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.3-07）

ブレクスピプラゾールは 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し，各群雌雄 6 匹の SD ラットに，雄は 0（媒体対照）及び 100 mg/kg，雌は 0（対照）及び 30 mg/kg の用量で単回強制経口投与し，血清中プロラクチン濃度を放射免疫測定法によって測定した。

試験結果を表 2.6.6-10 に示した。投与 1 及び 4 時間後のいずれにおいても，雄の 100 mg/kg 及び雌の 30 mg/kg 投与群で血清プロラクチン濃度の上昇がみられた。

表 2.6.6-10　　ラットの血清中プロラクチン濃度

性	投与量 (mg/kg)	動物数	血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	
			投与後 1 時間	投与後 4 時間
雄	0[a]	6	6.19	7.16
	100	6	42.05**	28.33**
雌	0[a]	6	4.29	1.49
	30	6	424**	140**

[a] 媒体（5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液）を投与

**対照群に比し $P < 0.01$

2.6.6.8.4　依存性試験

2.6.6.8.4.1　ラットの弁別試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.4-02）

ブレクスピプラゾールのラットにおける弁別刺激効果を検討した。本薬は注射用媒体（1.5% DMSO，1% Tween 80，0.1% 乳酸，5% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）に溶解して雄 SD ラットに腹腔内投与し，餌獲得のためのレバー押し行動により影響を評価した。本試験に先立ち，本薬のレバー押し行動抑制作用のみられない最高用量を求めたところ，0.125 mg/kg であった（資料番号 4.2.3.7.4-01）。

実験 1 では，本薬を上記媒体に溶解して単回腹腔内投与し，弁別刺激効果の有無を調べた。先ず，雄 SD ラット 40 例を各々検査箱に入れ，レバー押しによる餌ペレット獲得行動を条件付けしたが，38 例が基準に達した。この後，動物には本薬 0.125 mg/kg と媒体とを交互に腹腔内投与した。それぞれ投与を行った後，前記の検査箱にレバーを左右 2 つ取り付け（一方は餌と連動，他方は餌と無関係），動物を入れた。本薬を投与した動物を検査箱に入れた時，動物が一定回数一方のレバーを押すと餌のペレットが与えられるが，媒体が投与された時は，もう一方のレバーを押すことで餌が与えられる（正反応）。こうしたレバー押し操作によって，動物が本薬と媒体とを識別できるか（弁別刺激効果）検討した。実験 2 では，実験 1 で媒体と本薬との弁別を獲得した動物を用いて，本薬がリスペリドンで般化できるか検討した。先ず，本薬を弁別獲得に使用した 0.125 mg/kg から 0.06，0.03 mg/kg と用量を下げて用量反応を確認した。引き続きリスペリドンを 0.3 又は 0.1 mg/kg 投与した後，各動物は投与後検査箱に入れ，2 本のレバーを取り付け，いずれか一方を規定数連続して押せば餌を獲得できるように設定した。総レバー押し回数に対する被験物質レバー押し回数の比率 80%以上を般化基準とした。なお，実験 2 の各試験開始時には，本薬と媒体との弁別の維持を確認するセッションを行い，3 日間以上の正セッションの連続を開始基準とした。

実験 1 では，餌を得るレバー押し行動を獲得した 38 例の内 6 例が，媒体とブレクスピプラゾールとを弁別する行動を獲得した。しかし，引き続いて実施した実験 2（般化試験）の開始に当たって，開始基準を満たした動物は 3 例に減った。0.125 mg/kg で 3 例とも被験物質レバー押し回数の比率は基準の 80%を超えたが， 0.06 及び 0.03 mg/kg では基準を満たす動物はいなかった。その後のリスペリドンへの般化試験は，開始基準を満たす動物が更に減って 1 例での実施となり，被

験物質に対するレバー押し回数の比率は，0.3 及び 0.1 mg/kg ともに般化基準には満たなかった。このように，例数不足のため般化の判定は不成立となった。

以上の結果から，ブレクスピプラゾールに弁別刺激効果があることが示唆されたが，恐らくその効果は弱く，弁別刺激効果を獲得し，維持した動物数が少なかったため，リスペリドンへの般化は確認できなかった。

2.6.6.8.4.2　サルの静脈内自己投与試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.4-03）

ブレクスピプラゾールのサルにおける強化効果を評価した。雄又は雌のアカゲザルを用い，本薬はラットの弁別試験で用いた媒体で溶解して静脈内投与した。実験 1 では，0.1 及び 0.2 mg/kg を 6 例に単回静脈内投与した後，行動観察を行って最小効果用量を求め，実験 2 の用量を決定した。実験 2 では，本薬，媒体又はペントバルビタールは，大腿静脈への挿管により，動物のレバー押し行動と連動して自動的に注入させ（レバー押し 5 回につき 1 回注入），自己投与とした。まず，本薬の自己投与回数に及ぼす影響について，自己投与時間を 1 日 2 時間として検討した。自己投与回数の増加が確認できるまで 4 例にペントバルビタールの自己投与を継続させ，次にペントバルビタールを媒体に置き換え，投与回数の減少が確認できるまで継続させた。その後，本薬を 1 回の注入当たり 0.05，0.025，0.0125，0.006，及び 0.003 mg/kg の用量でそれぞれ 4 日間投与し，一定の時間内での用量に応じた自己投与回数の変動を確認した。最高用量の 0.05 mg/kg は最小効果用量の 1/4 に相当し，頻繁に自己投与したとしても重度な毒性変化は出現しないと予想された。次に，自己投与時間を 1 日 24 時間とし，時間の制限のない条件下での自己投与回数に及ぼす影響を検討した。上記同様，4 例に対して，ペントバルビタールによる自己投与回数の増加と媒体による減少を確認した後，本薬を 1 回の注入当たり 0.05，0.025 及び 0.0125 mg/kg の用量でそれぞれ 2 週間投与した。これらの用量は，1 日 2 時間の自己投与実験で，自己投与回数の明瞭な増加がみられなかったことに基づいて設定した。

1 日 2 時間の自己投与では，頻回摂取（1 日 11 回以上の自己投与）は 0.05 mg/kg の 1 例に 1 度みられたが継続はせず，他の用量にはみられなかった。1 日 24 時間の自己投与による検討結果から，各用量ではいずれの動物においても，自己投与回数は基準値（少なくとも 5 日間連続で 1 日 11 回以上の自己投与）を上回らず，特記すべき一般状態の変化もみられなかった。これらの結果より，ブレクスピプラゾールには強化効果がないことが示唆された。

2.6.6.8.4.3　ラットの身体依存性試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.4-05）

ブレクスピプラゾールのラットにおける身体依存形成能を検討した。本薬は粉末飼料に混餌し，雄ラットに 4 週間自由摂取させた。対照群には普通飼料のみ，低用量群には 0.5 mg/g･飼料（前半 2 週間）及び 0.75 mg/g･飼料（後半 2 週間），高用量には 0.75 mg/g･飼料（前半 2 週間）及び 1.0 mg/g･飼料（後半 2 週間），陽性対照群（ジアゼパム投与）には 2，4，6 及び 8 mg/g･飼料（1 週間ごとに増量）として 4 週間，各群 10 例の雄 SD ラットに自由摂取させた。投与終了後，全群の動物を 1 週間通常食に切り替え，休薬期間とした。用量は，これに先立って実施した用量設定試験で体重及び摂餌量の低値が 1.0 mg/g･飼料以上でみられ，影響は投与初期で強く，以降減弱する傾向が

確認されたことに基づいた（資料番号 4.2.3.7.4-04）。

投与期間を通じた薬物摂取量は，低用量群で 39.2～56.1 mg/kg/日，高用量群で 59.0～70.7 mg/kg/日，投与 28 日の午前及び午後の血漿中未変化体濃度は，低用量群 295.8 及び 181.6 ng/mL，高用量で 598.9 及び 458.2 ng/mL であった。投与期間中に，本薬投与群で活動性の低下及び半閉眼がみられ，本薬投与群及び陽性対照群では摂餌量及び体重の軽度な減少がみられた。休薬期間には，本薬投与群には一般症状の変化はみられず，摂餌量は初期に低値であったが回復し，体重は単調に増加した。一方，陽性対照群ではハンドリングに対する反応性亢進や摂餌量及び体重の低値といった退薬症候がみられた。したがって，ブレクスピプラゾールには身体依存形成能がないことが示唆された。

2.6.6.8.5　　代謝物の毒性試験

2.6.6.8.5.1　DM-3411 を用いた毒性試験

DM-3411 はヒトにおいて主要な代謝物（本薬に関連する全ての物質の曝露の 10%を超える）と考えられるが，主要な毒性試験において，少なくとも 1 種の動物種で最大曝露量が最大推奨臨床用量（MRHD）の曝露量と同等以上であったことから（2.6.6.9 参照），本代謝物を用いた毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.8.5.2　SFO-34318 の細菌を用いた復帰突然変異試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.5-01）

SFO-34318HCl は代謝物としてヒト試料で微量検出されている（2.7.2.3.3 参照）が，ブレクスピプラゾール製造過程で出現が予想される不純物でもある。本代謝物には，不純物の変異原性確認の一環として実施した，細菌を用いた復帰突然変異試験があるので，代謝物の毒性に関する資料としてここに記載した。

ネズミチフス菌（TA98, TA100, TA1535, TA1537）及び大腸菌（WP2*uvrA*/pKM101）を用い，+S9 又は−S9 条件下でプレインキュベーション法によって復帰突然変異試験を実施した。陰性対照としては，媒体の DMSO を用いた。

最初の実験では，各菌株とも 5000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄを最大量に検討したが，全ての菌株で S9 の有無にかかわらず生育阻害のみられる用量を含んでいた。次の実験では最初の試験結果に基づき，生育阻害のみられる用量を最高用量に設定した。いずれの実験においても対照群の 2 倍以上の変異コロニーの出現はみられず，本代謝物に変異原性はないものと考えられた。

2.6.6.8.6　　0.01%注射液の毒性試験

米国で計画されたブレクスピプラゾールの絶対的バイオアベイラビリティ試験において，静脈内投与を行うための非臨床安全性評価として，この臨床試験に用いられた 0.01%注射液を用い，SD ラット及びカニクイザルの拡張型単回静脈内投与毒性試験並びにヒト血液の溶血性試験を実施した。

2.6.6.8.6.1　ラットの拡張型単回投与毒性試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.6-01）

ブレクスピプラゾールは 0.01%注射液として，雌雄 SD ラットに 0（生理食塩液対照），0（プラセボ対照），0.06，0.24 及び 1.2 mg/kg の用量で，各群雌雄 15 例に単回静脈内投与し，各 10 例を投与後 1 日（投与翌日）に剖検し，各 5 例を 2 週間の観察期間の後に剖検した。臨床試験では本製剤で被験者当たり 0.5 mg 投与することになっているので，前記用量はそれぞれ，体表面積換算（体重 60 kg）で治験用量の 1，4 及び 20 倍に相当した。検査項目は一般状態，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，眼科学的検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及びトキシコキネティクスであった。

死亡はみられなかった。本薬投与に関連した変化は 1.2 mg/kg でみられ，雌雄に呼吸不整及び半閉眼，雄には活動性低下がみられたが，投与後 3 時間で消失した。これ以外に特記すべき変化はみられず，ラットの 1.2 mg/kg は耐量であると考えられた。この用量における未変化体の曝露量（$C_{0.0083h}$ 及び AUC_{24h}）は雄が 482.7 ng/mL 及び 436.2 ng·h/mL, 雌が 488.6 ng/mL 及び 527.8 ng·h/mL であった。

2.6.6.8.6.2　サルの拡張型単回投与毒性試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.6-02）

ブレクスピプラゾールは 0.01%注射液として，雌雄カニクイザルに 0（生理食塩液対照），0（プラセボ対照），0.03，0.12 及び 0.6 mg/kg の用量で，各群雌雄 5 例に単回静脈内投与し，各 3 例を投与後 1 日（投与翌日）に剖検し，各 2 例を 2 週間の観察期間の後剖検した。臨床試験では本製剤で被験者当たり 0.5 mg 投与することになっているので, 前記用量はそれぞれ, 体表面積換算（体重 60 kg）で治験用量の 1，4 及び 20 倍に相当した。検査項目は一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，体温，血圧，聴覚検査，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量測定，病理組織学的検査及びトキシコキネティクスであった。

死亡はみられなかった。本薬に関連した変化は一過性で，0.12 mg/kg 以上の雌雄で活動性低下を伴う傾眠及び 0.6 mg/kg の雌雄で振戦，摂餌量減少，体温低下及び血圧下降がみられた。これ以外に特記すべき変化はみられず，サルの 0.12 mg/kg は耐量であると考えられた。この用量における未変化体の曝露量（$C_{0.0083h}$ 及び AUC_{24h}）は雄が 49.36 ng/mL 及び 259.0 ng·h/mL, 雌が 55.34 ng/mL 及び 256.3 ng·h/mL であった。

2.6.6.8.6.3　ヒト血液を用いた溶血性試験

（概要表 2.6.7.17，資料番号 4.2.3.7.6-03）

ブレクスピプラゾール 0.01%注射剤の溶血性を評価するために，0%（プラセボ）又は 0.01%製剤を健康成人 5 例から採取した血液と容積比で 10 : 1 に混合し，37℃で 30 分間置いた。遠心分離後，溶血を上清の肉眼的観察により評価し，さらに，上清のヘモグロビン吸光度を 540 nm で測定した。

肉眼的観察及び吸光度測定のいずれにおいても，溶血性は認められなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

単回投与毒性試験：概略の致死量は，ラットの雄が 2000 mg/kg より高く，雌が 800 から 2000 mg/kg の間と考えられ，サルの雌雄では 100 mg/kg より高いと考えられた。観察された活動性低下，（半）閉眼，姿勢の異常，低体温といった一般状態の変化は，主に，本薬の中枢神経系を介した薬理作用の過剰発現によるものと考えられた。これらの変化は安全性薬理試験でも観察され，比較対照のリスペリドンでも類似の変化が低用量から観察された（2.6.2.4.1 参照）。

反復投与毒性試験：ラットでは最長で 26 週間（最高用量 100 mg/kg/日），サルでは最長で 39 週間（最高用量 30 mg/kg/日），反復経口投与する試験を実施した。死亡又は切迫屠殺は雌雄ラットで 100 mg/kg/日以上，雄ザルで 30 mg/kg/日，雌ザルで 3 mg/kg/日以上でみられた。この死因や重篤な一般状態の悪化と直接結びつく剖検や病理組織学的変化はみられず，死亡前の著しい体重及び摂餌量の低下や剖検での脂肪組織の減少がみられ，ストレスに起因すると考えられる消化管上皮の障害，副腎束状帯の肥大，胸腺萎縮等が観察された[2]。本薬の中枢神経系を介した過剰な薬理作用に起因する摂餌量減少及び低栄養並びにストレスの著しい個体が死亡したものと思われる。一般状態の変化は単回投与毒性試験でみられた変化と類似しており，ラットでは 10 mg/kg/日以上，サルでは 1 mg/kg/日以上の雌雄にみられた。主な変化としては活動性低下，傾眠，半閉眼又は閉眼，うずくまり姿勢が観察され，用量に応じた頻度やグレードの上昇がみられた。概して，低用量では投与初期に変化がみられても，投与継続に伴い徐々に軽減する傾向がみられ，本薬の過剰な薬理作用に対する適応性が示唆されたものと考えられたが，高用量では，一般状態の変化は全期間を通じて観察された。これらの変化は，アリピプラゾールを始め，他の非定型抗精神病治療薬でも観察されている。また，雄ラットには陰嚢の拡張が単回及び反復投与試験で比較的高用量にみられ，26 週間反復投与試験では，30 mg/kg/日以上でみられた。陰嚢内肉様膜の弛緩に関連すると考えられ，安全性薬理試験においてリスペリドンを投与したラットでもブレクスピプラゾールより低用量でみられた（2.6.2.4.1 参照）。

用量に応じた体温低下が，ラットでは雄の 10 mg/kg/日以上，雌の 30 mg/kg/日以上でみられ，雌雄とも明らかな低下は 100 mg/kg/日以上，30°C 以下に達する重度な低下は，雄の 300 mg/kg/日及び雌の 100 mg/kg/日でみられた。体温低下は投与初期に強く，投与の継続に伴い軽減又は消失した。サルでは，このような群平均体温の著しい低下はみられなかった。サルの 13 週間反復投与試験で，30 mg/kg/日の投与初日に比較的明瞭な体温低下（35～36°C）がみられたが，投与 13 週にはみられず，13 週以降に体温測定を行った 39 週間反復投与試験では 30 mg/kg/日でも体温低下は確認されなかった。体温調節中枢は視床下部にあり，ラットにおいてドパミン受容体やセロトニン受容体のリガンドが体温を変化させることが示されており[3,4]，非定型抗精神病薬による体温低下も報告されていることから[5]，体温低下には本薬の薬理作用の過剰発現が関与した可能性が考えられた。しかしながら，臨床試験から副作用として体温低下の報告はない。

QT 間隔又は QTc 延長は，サルの 13 週間反復投与試験では 30 mg/kg/日の投与初日の観察でみられたが，13 週目の観察では認められなかった。また，投与 13 週以降に心電図検査を実施した 39 週間反復投与試験でも認められていない。安全性薬理試験では，ブレクスピプラゾールによる hERG 電流の抑制（IC_{50} 0.117 μM）が示されており，無麻酔イヌでは 30 mg/kg の単回経口投与で QT 延長がみられた。単相性活動電位に及ぼす影響を，ハロセン麻酔イヌを用いて検討したが，本

薬の 3 mg/kg を静脈内投与したところ, 90%再分極レベルでの単相性活動電位持続時間の延長や有効不応期の軽度な延長はみられても，活動電位終末相に延長はみられず，催不整脈リスクは低いと考えられた（2.6.2.4.2.5 参照）。また，サルの反復投与試験では，QT 延長が体温低下と同様に投与初期にのみみられているが，QT 延長は体温低下で誘発されるという報告があることから[6]，本薬の体温低下作用によって誘発された二次的な影響の可能性も考えられた。なお，QT 延長は臨床試験では認められなかった（2.7.2.3.9.2 参照）。

血圧下降がサルの 13 週間及び 39 週間反復投与試験の 3 mg/kg/日以上でみられた。いずれの試験でも 30 mg/kg/日の投与初日に最も強くみられ，投与が進むにつれて軽減する傾向がみられた。血圧下降の機序は，ラットの摘出大動脈やペントバルビタール麻酔イヌを用いた安全性薬理試験で検討した（2.6.2.4.2.3 及び 2.6.2.4.2.4 参照）。本薬は 30 μM 以上で，α_1 受容体アゴニストのフェニレフリンで誘発される血管収縮を競合的に拮抗し（pA_2 値 6.91），0.3 mg/kg 以上の静脈内投与でフェニレフリン誘発血圧上昇を抑制したことから，末梢の α_1 受容体遮断によって降圧反応を誘発した可能性が考えられた。

血液生化学的指標の変動として，ラットでは CK，AST，ALT，GTP，CHO 及びリン脂質の増加が 13 週試験で，AST と ALP の上昇が 26 週試験でみられた。13 週試験では 300 mg/kg/日の雄の肝臓で空胞化，肝細胞の単細胞壊死，ミエリン様構造の増加，肝細胞及び Kupffer 細胞の二次リソソームの増加がみられた。これらの変化の原因は不明であったが, いずれも重度な変化でなく，高用量にしかみられなかった。また，本薬に関連する肝臓の病理組織学的変化はラット及びマウスのがん原性試験では認められず，サルの反復投与試験でも認められなかった。

白血球数の減少はいくつか異なる細胞成分の変動を伴い，ラット，サル及びマウスの高用量でみられた。毒性としての意義は明らかでないが，動物種を通じて，投与による体温低下，摂餌量減少や体重低下を含む一般状態の悪化が二次的に関与したものと考えられた。

脳の病理組織学的変化として，稀突起膠細胞の壊死，脱髄，白質及び灰白質の空胞化，神経細胞の色質融解，嗅球顆粒細胞の壊死及び小脳プルキンエ細胞の壊死が，ラットの反復投与試験において雄の 300 mg/kg/日以上及び雌の 100 mg/kg/日以上でみられた。これらの変化の頻度は低く，出現した用量では低頻度ながら死亡及び切迫屠殺例が出現した。脳病変を一連の反復投与試験で比較すると，投与期間延長によって変化の増悪や新たな病変の出現は認められなかった。

脳の病変について, 病変の分布, 進行及び可逆性並びに体温低下との関連性について検討した。雄ラットにブレクスピプラゾールを 1000 mg/kg/日の用量で 1 週間強制経口投与したところ，反復投与試験でみられたと同様の脳病変が確認された。この用量を投与した動物では全ての種類の病変は投与開始後 7 日以内に出現し，14 日間投与を継続してもこの変化は増強されず，休薬による可逆性が示唆された。すなわち，嗅球の顆粒細胞や上衣下細胞の壊死は神経細胞の新生による修復性が考えられ，稀突起膠細胞の壊死は神経膠症として瘢痕化し，白質及び灰白質の空胞化や神経細胞の色質融解は回復性を検討した動物でみられなかったことから，修復されたものと考えられた。

脳病変と重度の低体温（30°C 以下）の関連性が疑われたことから，体温低下を防ぐことによる病変発現への影響を検討した。ラットを通常の金網ケージでの個別飼育と，保温のための床敷きのあるプラスチックケージでの集団飼育（5 匹/ケージ）とに分け，ブレクスピプラゾールを

1000 mg/kg/日の用量で 7 日間投与して病変の出現を比較した。飼育形態の違いによる死亡率，一般状態及び曝露量の目立った差はなく，体重も投与 8 日のみ集団飼育でやや高値であったが，それ以前は同等であった。また，標識体を個別飼育及び集団飼育した 2 群に投与し，未変化体及び代謝物の脳内濃度を比較したが，特記すべき差はみられなかった（2.6.4.8.1 参照）。一方，体温低下は，個別飼育の動物では重度であったが，集団飼育では軽度であり，脳病変については，個別飼育では高頻度にみられたが，集団飼育では全くみられなかった。稀突起膠細胞の壊死を含む類似の病変は個別飼育した[redacted]投与ラットでもみられ，重度の体温低下の継続を伴っていた（資料番号 4.2.3.7.3-04）。しかしながら，集団飼育した場合には[redacted]投与による体温低下が軽減され，脳の病変の出現はみられなかった（資料番号 4.2.3.7.3-08）。また，本薬投与ラットのオートラジオグラフィー試験でも，病変に関連した放射能の分布は確認されなかった（2.6.4.8.1 参照）。これらのことから，本薬の致死量でみられた脳の病理組織学的変化は本薬の直接的な作用というより，本薬の薬理作用の過剰発現によると考えられる重度の体温低下を介した二次的な影響と考えられた（資料番号 4.2.3.7.3-05）。なお，前述のように臨床試験での副作用として体温低下の報告はない。

神経細胞の色質融解はサルの切迫屠殺例にもみられたが，ラットと異なり，脱髄や稀突起膠細胞の壊死等の病変を伴わなかったことから，著しい摂餌不良を伴った一般状態の悪化による二次的な影響と考えられた。

リポフスチンに相当すると考えられる色素顆粒の沈着の頻度やグレードの上昇は，ラットの 13 週間及び 26 週間反復投与試験の 30 mg/kg/日又はそれ以上の雌雄で，主に肝臓，脾臓，副腎及び甲状腺の実質細胞やマクロファージにみられ，ラットのがん原性試験では 10 mg/kg/日以上の雌で副腎にみられた。これらの試験では対照群でも投与期間に応じた出現頻度やグレードの上昇がみられ，がん原性試験の副腎マクロファージでは対照群の殆どの動物に出現していた。リポフスチンやセロイドは老化にともない増加するもので，変性した細胞内成分（脂質，膜蛋白，DNA 等）の貪食除去が不十分な状態と考えられる[7,8,9,10]。したがって，これらの所見は正常な生理的反応の強さの度合いを反映した変化で，重大な臨床使用上の問題には結び付かないと考えられた。

ラットの反復投与毒性試験では，30 mg/kg/日以上で胃粘膜の糜爛，副腎重量増加及び副腎皮質束状帯の肥大がみられたが，ストレスを反映したものと推察された[2]。なお，5-HT_{1A} 受容体アゴニストはラットにおいて血漿中副腎皮質刺激ホルモンやグルココルチコイドを上昇させたとの報告があり[11,12]，本薬にもこのアゴニスト作用がラットにおいて確認されている（2.6.2.2.2.2 参照）ことから，副腎束状帯の肥大には本薬の 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用が関与している可能性も考えられた。

ラットの反復投与毒性試験では，30 mg/kg/日以上の雄に精細管，前立腺及び精嚢の萎縮がみられ，300 mg/kg/日以上の雄には生殖細胞の変性又は壊死，生殖細胞減少，step 19 細胞の停滞がみられた。これらの変化については摂餌量の低下に伴う低栄養やプロラクチンの上昇（2.6.6.8.3.2 参照）が関与した可能性が考えられ[13,14]，更に高用量では重度の低体温による影響が考えられた（2.6.6.8.2.3 参照）。前述の脳病変の機序検討試験では，低体温と精巣毒性の関係についても検討した。個別飼育群では重度の体温低下と共に精巣毒性がみられたが，その変化は体温低下軽減によって消失又は軽減した。個別飼育群でみられた stage XIV の生殖細胞の変性又は壊死は体温低下

軽減によって消失したが，代わりに stage VII の生殖細胞の変性又は壊死が増加した。体温低下による精子形成障害の標的としては stage XIV[1]，低栄養については stage VII[13] との報告があり，また，高プロラクチン血症によるテストステロン低下[14] が知られているが，テストステロン低下の標的は stageVII 及び VIII[15] とされている。体温低下は投与初期に著しいことから，重度の体温低下による変化で隠されていた低栄養及びプロラクチン上昇の影響が，体温低下軽減によって顕在化した可能性が考えられた。また，精巣毒性は，[redacted]投与によって個別飼育のラットでもみられたが，集団飼育によって体温低下の軽減と共に完全又は明瞭な抑制がみられた（資料番号 4.2.3.7.3-08）。なお，雄ラットの受胎能試験では，最高用量の 100 mg/kg/日でも受胎能に影響はなく，サルの反復投与毒性試験では，死亡のみられた 30 mg/kg/日でも本薬の雄性生殖器への影響は認められなかった。

ラットの反復投与毒性試験では，3 mg/kg/日以上の雄で乳腺の雌化が，雌で乳腺の小葉過形成及び乳汁分泌，卵巣の黄体肥大，子宮の萎縮，子宮及び膣の粘液分泌がみられ，10 mg/kg/日以下の雌では，体重増加の亢進がみられた。これらの変化は他の抗精神病薬でも報告されている。雌雄の乳腺の変化は，本薬の D_2 受容体に対する機能的なアンタゴニスト作用に基づいたプロラクチン上昇に起因し，プロラクチン上昇は雌ラットで黄体を賦活化しうる（妊娠初期又は偽妊娠の状態）と考えられることから，更に体重増加亢進及び雌性生殖器系（卵巣，子宮及び膣）の変化を誘発したと考えられた。このプロラクチンによる黄体の賦活化の機序はげっ歯類固有と考えられ，後述の雌の受胎能試験でみられた発情休止期の延長もこれに関連する現象と考えられた。そこで，本薬を雄ラットに 100 mg/kg，雌ラットに 30 mg/kg 投与して血清中プロラクチン濃度を測定したところ雌雄に有意なプロラクチン濃度の上昇が確認された（2.6.6.8.3.2 参照）。

下垂体中間葉の萎縮がラットの 26 週間反復投与試験で雄の 10 mg/kg/日以上及び雌 3 mg/kg/日以上でみられた。同様の変化はドパミン D_2 部分アゴニスト活性を持つアリピプラゾールのラット反復投与毒性試験でもみられている。ラットにおいて，ドパミン作動神経系が中間葉のプロオピオメラノコルチン産生やメラニン細胞刺激ホルモン（MSH）産生細胞の増殖に関与すること，ドパミンアゴニストのブロモクリプチン投与は中間葉の層を薄くし，ドパミンアンタゴニストのハロペリドールは厚くすることが報告されていることから[16]，中間葉の萎縮は本薬の D_2 受容体に対する機能的アゴニスト作用による変化と考えられた。なお，下垂体中間葉はげっ歯類では成獣においても良く発達し，MSH 及び β-エンドルフィンの産生がみられる。ヒト（成人）ではこれらの産生は前葉で行われ，中間葉は出生後速やかに退縮することが知られており，それに伴い機能も低下するとされている[17]。ラットにみられた中間葉の萎縮には，臨床適用での影響はほとんどないものと考えられた。

遺伝毒性試験：遺伝毒性試験では，細菌を用いた復帰突然変異試験，哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験，げっ歯類を用いた骨髄の小核試験及び肝の不定期 DNA 合成試験を実施して評価した。ブレクスピプラゾールは，復帰突然変異試験，小核試験及び不定期 DNA 合成試験では遺伝毒性は示さなかった。前進突然変異試験では，S9 非存在下の 3 時間及び 24 時間処理で変異原性は認められなかったが，S9 存在下 3 時間処理で変異原性が認められた。染色体異常試験では，S9 非存在下 3 時間処理で構造異常の増加がみられたが，20 時間処理ではみられなかった。S9 存在下 3 時間処理では，構造異常がみられたが再現性はなく不確定と判断された。陽

性反応は概して軽度であり，細胞毒性の確認される高用量で発現したもので，臨床使用上，特別の注意が必要な変化ではないと考えられた。

がん原性試験： マウスのがん原性試験では，雌雄の最高用量を 5 mg/kg/日として投与したが，乳腺の小葉過形成，腺癌及び腺扁平上皮癌並びに下垂体前葉の腺腫がみられ，ラットの反復投与毒性試験でもみられた非腫瘍性の変化が乳腺，卵巣，子宮及び膣にみられた。腫瘍性の変化は，いずれもブレクスピプラゾールの薬理作用に関連するプロラクチン上昇あるいはそれに伴う内分泌の異常に起因した変化で，げっ歯類固有の機序によるものと考えられた[18,19]。雄には，薬物に関連した腫瘍性あるいは非腫瘍性変化はみられなかった。投与 26 週時における最高用量（5 mg/kg/日）での未変化体の AUC_{24h} は雄が 12430 ng·h/mL，雌が 4321 ng·h/mL であった。なお，これに関連し，マウスにおいても本薬を雌雄に 5 mg/kg 経口投与して血清中プロラクチン濃度を測定したところ，雌雄にプロラクチン濃度の上昇が確認された（2.6.6.8.3.1 参照）。

ラットでは，最高用量として雄が 10 mg/kg/日，雌が 30 mg/kg/日まで投与したが，腫瘍性病変はみられなかった。非腫瘍性の病変は，反復投与毒性試験でみられた変化とほぼ同様であった。投与 26 週における最高用量（雄 10 mg/kg/日，雌 30 mg/kg/日）での未変化体の AUC_{24h} は雄が 3912 ng·h/mL，雌が 17400 ng·h/mL であった。

生殖発生毒性試験： ラットを用いた受胎能試験では，反復投与毒性試験の結果から，雌雄の生殖器に影響がみられ，ブレクスピプラゾールが受胎能に影響を及ぼす可能性が考えられたことから，雌雄を分けて評価した。雄の受胎能試験では，雄に精子形成の全期間を満たす 9 週間投与した後，無処置雌と交配を行った。雄受胎能試験では最大 100 mg/kg/日投与したが，受胎能に影響はみられず，無毒性量は，親動物の一般毒性学的影響について 10 mg/kg/日，生殖への影響について 100 mg/kg/日であった。雄の生殖に関する無毒性量における未変化体の AUC_{24h} は 45930 ng·h/mL であった。

雌の受胎能及び初期胚発生への影響については，雌に 2 週間投与した後，無処置雄と交配し，妊娠 7 日まで投与を継続した。最大 30 mg/kg/日まで投与したが，発情周期の異常（発情休止期の延長）が 3 mg/kg/日以上にみられた。前述のように，プロラクチン上昇によるげっ歯類固有の黄体賦活化によるものと考えられ，アリピプラゾール始め他の抗精神病薬でも同様の現象がみられている。同用量では更に受胎率の低下，30 mg/kg/日では軽度な交配期間の延長，着床前死亡の増加がみられたが，こうした生理的変化を反映した可能性が考えられた。無毒性量は，親動物の一般毒性的影響及び生殖に及ぼす影響が 0.3 mg/kg/日，発生に及ぼす影響が 3 mg/kg/日であった。雌の生殖及び初期胚発生に関する無毒性量における未変化体の AUC_{24h} は，それぞれ 114 ng·h/mL（3 mg/kg/日の 1/10 として推定）及び 1140 ng·h/mL であった。

ラットの胚・胎児発生試験では最大 30 mg/kg/日まで投与したが，胎児の生存性，成長（体重，骨化），形態（外表，内臓，骨格）に影響は認められなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性への影響が 3 mg/kg/日，生殖及び発生に及ぼす影響が 30 mg/kg/日であった。発生に及ぼす影響の無毒性量における AUC_{24h} は 16390 ng·h/mL であった。

ウサギの胚・胎児発生試験では，最高用量の 150 mg/kg/日は母動物毒性が顕著で一般状態の異常，体重及び摂餌量低下，さらに，流産の頻度も増加し，妊娠はしていなかったが雌 1 例が死亡し，過剰な毒性量であったと考えられた。胎児の生存性には影響はなく，外表，骨格及び内臓奇

形の出現頻度に影響はなかったが，150 mg/kg/日で胎児体重の低下及び骨化遅延がみられ，左方後大静脈（内臓変異）及び 8 腰椎（骨格変異）の頻度の増加がみられた。これら内臓及び骨格変異はウサギでは自然発生的にみられ[20]，重大な影響とは考えられなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性的影響が 10 mg/kg/日，生殖及び発生に及ぼす影響が 30 mg/kg/日であった。発生に及ぼす影響の無毒性量における AUC_{24h} は 23220 ng·h/mL であった。

ラットの出生前及び出生後発生試験では，10 mg/kg/日以上で母動物に反復投与試験でもみられた一般状態の変化がみられ，30 mg/kg/日で妊娠期及び授乳期の体重及び摂餌量の減少並びに授乳期の出生児散逸がみられた。次世代については，30 mg/kg/日で出生児の体表の冷感及び胃内の乳汁欠如が観察され，出生時及び生後 4 日の生存率の減少，出生時及び生後の体重の低値，耳介開展の遅延，F_1 の交配検査からは黄体数減少がみられた。生後間もなく観察された出生児の散逸，冷感，乳汁欠如は母動物の哺育行動が本薬の中枢神経系を介した過剰な薬理作用によって抑制されたことを示唆し，次世代への影響も殆どがこうした哺育行動の抑制を介した発育抑制によるものと考えられた。母動物における剖検所見，妊娠期間，分娩，出生児における離乳時（生後 4 日からの）生存率，耳介開展を除く発育分化指標，初期行動，感覚機能，オープンフィールド検査，条件回避，交尾能，受胎能，剖検所見，F_2 胚の初期発生について影響は認められなかった。無毒性量は，母動物の一般毒性的影響が 3 mg/kg/日，母動物の生殖に及ぼす影響（妊娠の維持，分娩，授乳を含む）及び次世代（F_1）の発生に及ぼす影響が 10 mg/kg/日であった。次世代の発生に及ぼす影響の無毒性量における AUC_{24h} は 2659 ng·h/mL であった。

局所刺激性試験：ブレクスピプラゾールは皮膚及び眼刺激物ではないことが示された。本薬は *in vitro* では光毒性陽性であったが，白色及び有色マウスを用いた *in vivo* 皮膚光毒性試験では陰性であり，臨床使用上特別な注意の必要な変化とは考えられなかった。

免疫毒性試験： ブレクスピプラゾールは雌雄 SD ラットに最高 30 mg/kg/日までの用量で 4 週間経口投与し，SRBC 特異的抗体産生に及ぼす影響を検討したが，免疫毒性は認められなかった。

依存性試験： ラットにおいて，媒体とブレクスピプラゾール（0.125 mg/kg）との弁別が成立したことから，本薬に弁別刺激効果があることが確認された。アカゲザルを用いた静脈内自己投与試験では，ブレクスピプラゾールの強化効果はみられなかった。ラットに本薬を 4 週間混餌で与えたが，休薬期間中に退薬症候はみられず，身体依存形成能のないことが示された。

各動物種での代表的な毒性試験における無毒性量について，ブレクスピプラゾールと DM-3411（ヒトにおける主要な代謝物）の曝露量を比較し，表 2.6.6.9-1 に示した。これら無毒性量とヒト（患者）の MRHD（2 mg）における曝露量を比較すると，無毒性量が MRHD に満たない試験がみられた。

ラットの反復投与毒性試験では，無毒性量における未変化体の曝露量は，雌では MRHD より高かったものの，雄では C_{max} は同等で AUC_{24h} は低かった。最低毒性量の 10 mg/kg/日における曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は 525.3 ng/mL 及び 3603 ng·h/mL でそれぞれ MRHD の 6 倍及び 2 倍と計算された。この用量でみられた変化としては，摂餌量と体重の低値及び副腎重量の高値であったが，これらは本薬の薬理作用の過剰発現とこれに関連したストレスによる影響と考えられ，臨床使用上の重大な悪影響を示唆する変化ではないと考えられた。雌ラットの生殖については，発情

周期の異常が 3 mg/kg/日でもみられたことが，無毒性量が低くなった原因であったが，この異常はプロラクチンを介したげっ歯類固有の黄体機能賦活化に基づく変化で，ヒトへの外挿性に乏しい変化と考えられた。また，マウスがん原性（乳腺及び下垂体の腫瘍発生）についても，その機序はプロラクチンを介したげっ歯類固有の影響と考えられ，必ずしもヒトへの影響を示唆するものではないと考えられた。

なお，サルの反復投与毒性試験の無毒性量の曝露量は MRHD と同等であったが，39 週間反復投与試験の最低毒性量である 3 mg/kg/日では振戦及び雌 1 例の切迫屠殺が毒性変化としてみられた。切迫屠殺に至る一般状態悪化の原因は必ずしも明らかではなかったが，摂餌量減少とそれによる低栄養による一般状態の悪化が関係していると考えられ，振戦も含め，いずれも本薬の中枢神経系を介した薬理作用の過剰な発現に関連すると考えられた。一方，サルは本薬に対する感受性が極めて高いことが示唆されている。すなわち，推奨臨床用量 2 mg における統合失調症患者の血漿中未変化体濃度の C_{max} は 82.315 ng/mL（331-10-001 試験）であり，ラットを用いたアポモルヒネ誘発自発運動亢進に対する抑制作用の ED_{50} が 2.3 mg/kg で C_{max} は 24.7 ng/mL（2.6.5.3, 3 mg/kg のデータ参照）であったのに対し，サルを用いたアポモルヒネ誘発瞬目頻度亢進に対する抑制作用の ED_{50} は 0.03 mg/kg で C_{max} は 2.968 ng/mL（2.6.7.3-1 参照）であった（2.6.2.2.2.3 参照）。このように，サルでは極めて低い用量及び曝露量で薬理作用に関連した反応があることが考えられ，薬理作用に起因する毒性も低用量から出現する可能性が示唆された。そこで，無毒性量と薬効用量（ED_{50}）の比（治療効果比）を用量又は曝露量を基に求めた所，33～64 倍の開きがあることが確認された（表 2.6.6.9-2 参照）。このように，サルの無毒性量と MRHD とを曝露量で直接比較すると同等であったが，治療効果を基準とした曝露の差は決して小さくないと考えられた。

DM-3411 はヒトにおいて主要な代謝物で，薬物関連の全曝露量の 10%を超える（表 2.7.2.2-11 参照）。しかし，主要な毒性試験の少なくとも 1 種の動物種で，最大曝露量が MRHD の曝露量と同等以上であることから（表 2.6.6.9-3），DM-3411 の毒性の特徴づけは十分になされていると考えられた（平成 22 年 2 月 19 日 薬食審査発 0219 第 4 号「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」について）。

以上の試験成績から，ブレクスピプラゾールは推奨臨床用量の範囲において安全に使用し得ると考えられた。

表 2.6.6.9-1　　ブレクスピプラゾールと DM-3411 の無毒性量における曝露量比較

試験の種類	26 週間反復毒性		39 週間反復毒性		胚・胎児発生		受胎能		がん原性				臨床
動物種	ラット		サル		ラット	ウサギ	ラット		ラット		マウス		ヒト
性別	雄	雌	雄	雌	妊娠雌	妊娠雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
無毒性量（mg/kg/日）	3	10	1	1	30[b]	30[b]	100[c]	0.3[c]	10[d]	30[d]	5[d]	<0.75[d]	2 (mg/日)[e]
C_{max}													
ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ	91.3	551.3	156.2	165.6	1476[f]	1720	3425[f]	16.1[f]	418.5	1433	1076	<65.33	82.315
曝露量比[a]	1.11	6.70	1.90	2.01	17.93	20.90	41.61	0.20	5.08	17.41	13.07	<0.79	−
DM-3411	16.9	87.4	78.1	91.6	303.2[f]	72.0	580.3[f]	3.2[f]	104.3	259.7	19.03	<6.175	33.445
曝露量比[a]	0.51	2.61	2.34	2.74	9.07	2.15	17.35	0.10	3.12	7.76	0.57	<0.18	−
AUC_{24h}													
ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ	591	3285	1680	1773	16390[f]	23220	45930[f]	114[f]	3912	17400	12430	<772.5	1619
曝露量比[a]	0.37	2.03	1.04	1.10	10.12	14.34	28.37	0.07	2.42	10.75	7.68	<0.48	−
DM-3411	103	440.3	640.7	751.9	2123[f]	716.8	4647[f]	19.5[f]	861.4	2081	246.8	<58.56	733.5
曝露量比[a]	0.14	0.60	0.87	1.03	2.89	0.98	6.34	0.03	1.17	2.84	0.34	<0.08	−

[a] 動物のヒトに対する曝露量の比

[b] 発生に及ぼす影響

[c] 生殖に及ぼす影響

[d] がん原性に関する無影響量

[e] 最大推奨臨床用量（ブレクスピプラゾール及び代謝物の各パラメータは，331-10-001 試験の 4 mg/日，14 日目の数値を 1/2 倍して求めた）

[f] C_{max} 及び AUC_{24h} は 26 週間反復投与毒性試験（資料番号 4.2.3.2-07）の投与 13 週時点の値。0.3 mg/kg/日は 3 mg/kg/日の数値を基に算出した。

表 2.6.6.9-2　　ブレクスピプラゾールのサルにおける治療効果比

	サルを用いたアポモルヒネによる瞬目亢進抑制作用：ED_{50}	サルにおける 39 週間反復投与毒性試験：無毒性量	治療効果比 [a]
用量（mg/kg）	0.03	1	33
C_{max} (ng/mL)	2.968[b]	156.2[c]	53
AUC_{24h} (ng·h/mL)	26.33[b]	1680[c]	64

[a](無毒性量における値) / (ED_{50} における値)で算出

[b]2 週間反復投与毒性試験（資料番号 4.2.3.2-10）の投与初日の値

[c]39 週間反復投与毒性試験（資料番号 4.2.3.2-11）の投与 273 日の値

表 2.6.6.9-3　　ブレクスピプラゾールと DM-3411 の最高用量における曝露量比較

試験の種類	26 週間反復毒性		39 週間反復毒性		胚・胎児発生		受胎能		がん原性				臨床
動物種	ラット		サル		ラット	ウサギ	ラット		ラット		マウス		ヒト
性別	雄	雌	雄	雌	妊娠雌	妊娠雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
最高用量（mg/kg/日）	100	100	30	30	30	150	100	30	10	30	5	5	2 (mg/日)[b]
C_{max}													
ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ	2859	2651	537.3	412.9	1476	3709	3425	1476	418.5	1433	1076	412	82.315
曝露量比 [a]	34.7	32.2	6.5	5.0	17.9	45.1	41.6	17.9	5.1	17.4	13.1	5.0	−
DM-3411	605	491.3	320.9	330.9	303.2	166.6	580.3	303.2	104.3	259.7	19.0	45.2	33.445
曝露量比 [a]	18.1	14.7	9.6	9.9	9.1	5.0	17.4	9.1	3.1	7.8	0.6	1.4	−
AUC_{24h}													
ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ	44230	34420	7193	5235	16390	65350	45930	16390	3912	17400	12430	4321	1619
曝露量比 [a]	27.3	21.3	4.4	3.2	10.1	40.4	28.4	10.1	2.4	10.7	7.7	2.7	−
DM-3411	6830	3982	3818	3587	2123	2301	4647	2123	861.4	2081	246.8	465.5	733.5
曝露量比 [a]	9.3	5.4	5.2	4.9	2.9	3.1	6.3	2.9	1.2	2.8	0.3	0.6	−

[a]動物のヒトに対する曝露量の比

[b]最大推奨臨床用量（ブレクスピプラゾール及び代謝物の各パラメータは，331-10-001 試験の 4 mg/日，14 日目の数値を 1/2 倍して求めた）

2.6.6.10　参考文献

[1] Blanco-Rodríguez J, Martínez-García C. Mild hypothermia induces apoptosis in rat testis at specific stages of the seminiferous epithelium. J Androl. 1997;18:535-9.

[2] Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting stress responses during routine toxicology studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41:560-614.

[3] Chaperon F, Tricklebank MD, Unger L, Neijt HC. Evidence for regulation of body temperature in rats by dopamine D_2 receptor and possible influence of D_1 but not D_3 and D_4 receptors. Neuropharmacology. 2003;44:1047-53.

[4] Millan MJ, Rivet J, Canton H, Marouille-Girardon SL, Gobert A. Induction of hypothermia as a model of 5-hydroxytryptamine$_{1A}$ receptor-mediated activity in the rat: a pharmacological characterization of the actions of novel agonists and antagonists. J Pharmacol Exp Ther. 1993;264:1364-76.

[5] Oerther S, Athlenius S. Atypical antipsychotics and dopamine D_1 receptor agonism: an in vivo experimental study using core temperature measurements in the rat. J Pharmacol Exp Ther. 2000;292:731-6.

[6] Van der Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ. The effect of changes in core body temperature on the QT interval in beagle dogs: a previously ignored phenomenon, with a method for correction. Brit J Pharmacol. 2008;154:1474-81.

[7] Frith CH, Botts S, Jokinen MP, Eighmy JJ, Hailey JR, Morgan SJ, et al. Non-proliferative lesions of the endocrine system in rats. In: Guides for Toxicologic Pathology. 1st ed. STP/ARP/AFIP: Washington, DC; 2000.

[8] De Almeida H, Magalhães MC, Magalhães MM. Age-related changes in the inner zone of the adrenal cortex of the rat: a morphologic and biochemical study. Mech Ageing Dev. 1998;105:1-18.

[9] Yin D. Biochemical basis of lipofuscin, ceroid, and age pigment-like fluorophores. Free Radic Biol Med. 1996;21:871-88.

[10] Parker GA, Valerio MG. Lipogenic pigmentation, adrenal cortex, rat. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U, editors. Monographs on Pathology of Laboratory Animals: Endocrine System. New York: Springer-Verlog 1996;462-4.

[11] Sciullo AD, Bluet-Pajot MT, Mounier F, Oliver C, Schmidt B, Kordon C. Changes in anterior pituitary hormone levels after serotonin1A receptor stimulation. Endocrinology. 1990;127:567-72

[12] Calogero AE, Bagdy G, Szemeredi K, Tartaglia ME, Gold PW, Chrousos GP. Mechanisms of serotonin receptor agonist-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. Endocrinology. 1990;126:1888-94

[13] Rehm S, White TE, Zahalka EA, Stanislaus DJ, Boyce RW, Wier PJ. Effects of food restriction on testis and accessory sex glands in maturing rats. Toxicol Pathol. 2008;36:687-94.

[14] Katovich MJ, Cameron DF, Murray FT, Gunsalus GL. Alterations of testicular function induced by hyperprolactinemia in the rat. J Androl. 1985;6:179-89.

[15] O'Donnell L, McLachlan RI, Wreford NG, Robertson DM. Testosterone promotes the conversion of round spermatids between stages VII and VIII of the rat spermatogenic cycle. Endocrinology. 1994;135(6):2608-14.

[16] Chronwall BM, Millington WR, Griffin WST, Unnerstall JR, O'Donohue TL. Histopathological evaluation of the dopaminergic regulation of proopiomelanocortin gene expression in the intermediate lobe of the rat pituitary, involving in Situ hybridization and [^{3}H] thymidine uptake measurement. Endocrinology. 1987;120:1201-11.

[17] Mauri A, Volpe A, Martellotta MC, Barra V, Piu U, Angioni G, et al. α-Melanocyte-stimulating hormone during human perinatal life. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(1):113-7.

[18] Gopinath C. The predictive value of pathological findings in animal toxicity studies. Toxicol Pathol. 1995;8:89-100.

[19] Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, Jonghe SD, et al. An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. Toxicol Pathol. 2011;39:716-44.

[20] Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F. Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. Cong Anom. 1997;37:47-138.

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.6.7 毒性試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 3

2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 9

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 12

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 36

2.6.7.5 単回投与毒性試験 39

2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 40

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 44

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 77

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 86

2.6.7.10 がん原性試験 90

2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 100

2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 102

2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 108

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 122

2.6.7.15 幼若動物を用いた試験 128

2.6.7.16 局所刺激性試験 132

2.6.7.17 その他の毒性試験 134

2.6.7.1　毒性試験：　一覧表

2.6.7.1　毒性試験　一覧表（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	実施施設[b]	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
単回投与毒性試験	SD ラット	強制経口	–	2000	適	大塚製薬(株)	018982	4.2.3.1-01
		強制経口	–	雌: 320, 800	適	大塚製薬(株)	019227[S]	4.2.3.1-02
	カニクイザル	強制経口	–	30, 100	適	[redacted]	019096	4.2.3.1-03
反復投与毒性試験	ICR マウス	強制経口	15 日間	0, 30, 50, 100, 150	適	[redacted]	022240[Pc]	4.2.3.2-01 (参考資料)
		強制経口	4 週間	0, 5, 10, 20	適	[redacted]	022430[Pc]	4.2.3.2-02 (参考資料)
		強制経口	13 週間	0, 1, 5, 10	適	[redacted]	023553[Pc]	4.2.3.2-03 (参考資料)
	SD ラット	強制経口	1 週間	0, 300, 1000	適	大塚製薬(株)	019075	4.2.3.2-04 (参考資料)
		強制経口	4 週間	雄: 0, 30, 100, 300 雌: 0, 10, 30, 100	適	大塚製薬(株)	019254	4.2.3.2-05 (参考資料)
		強制経口	13 週間 (回復 4 週間)	雄: 0, 3, 10, 100, 300 雌: 0, 3, 10, 30, 100	適	大塚製薬(株)	020367	4.2.3.2-06
		強制経口	26 週間 (回復 13 週間)	雄: 0, 3, 10, 30, 100 雌: 0, 3, 10, 30, 100	適	[redacted]	023880	4.2.3.2-07
	カニクイザル	強制経口	4 週間	0, 3, 10, 30	適	[redacted]	019594	4.2.3.2-08 (参考資料)
		強制経口	13 週間 (回復 4 週間)	0, 1, 3, 30	適	[redacted]	020474	4.2.3.2-09
		強制経口	2 週間	0, 0.03, 0.1	適	[redacted]	020820[S]	4.2.3.2-10
		強制経口	39 週間	0, 1, 3, 30	適	[redacted]	024584	4.2.3.2-11

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	実施施設[b]	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
遺伝毒性試験								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537)	In vitro	±S9: 48 時間	0, 5~500 μg/plate[c]	適	大塚製薬(株)	018913	4.2.3.3.1-01
前進突然変異試験	マウス・リンパ腫 L5178Y *Tk*$^{+/-}$ 細胞	In vitro	±S9: 3 時間 −S9: 24 時間	--- 0, 5~200 μM[c] --- 0, 1~100 μM[c]	適	大塚製薬(株)	018869	4.2.3.3.1-02
染色体異常試験	ﾁｬｲﾆｰｽﾞﾊﾑｽﾀｰ CHO-K1 細胞	In vitro	±S9: 3 時間 −S9: 20 時間	--- +S9 0, 30~100 μM −S9 0, 20~70 μM --- 0, 5~30 μM	適	大塚製薬(株)	019460	4.2.3.3.1-03
骨髄小核試験	SD ラット	強制経口	2 日間	雄: 0, 300, 1000, 2000 雌: 0, 30, 100, 300, 1000	適	大塚製薬(株)	019196	4.2.3.3.2-01
肝細胞不定期 DNA 合成試験	SD ラット	強制経口	単回	雄: 0, 300, 1000, 2000 雌: 0, 30, 100, 300	適	[redacted]	019960	4.2.3.3.2-02
がん原性試験								
2 年間投与試験	ICR マウス	強制経口	雄: 91 週まで 雌: 99 週まで	0[d], 0, 0.75, 2, 5	適	[redacted]	028338	4.2.3.4.1-01
	SD ラット	強制経口	104 週まで	雄: 0[d], 0, 1, 3, 10 雌: 0[d], 0, 3, 10, 30	適	[redacted]	028376	4.2.3.4.1-02
生殖発生毒性試験								
雄受胎能試験	SD ラット	強制経口	交配前 9 週～剖検日 (93～99 日間)	雄 0, 3, 10, 100	適	大塚製薬(株)	020420	4.2.3.5.1-01

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（3）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	実施施設[b]	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
雌受胎能及び初期胚発生試験	SD ラット	強制経口	交配前 2 週～G7	雌 0, 0.3, 3, 30	適	大塚製薬(株)	020004	4.2.3.5.1-02
胚・胎児発生試験	SD ラット	強制経口	G7～17	雌 0, 10, 30, 100	適	大塚製薬(株)	019146[P]	4.2.3.5.2-01 (参考資料)
		強制経口	G7～17	雌 0, 3, 10, 30	適	大塚製薬(株)	019640	4.2.3.5.2-02
	NZW ウサギ	強制経口	13 日間	雌 0, 10, 100, 300, 1000	不適	大塚製薬(株)	019120[P]	4.2.3.5.2-03 (参考資料)
		強制経口	G6～18	雌 0, 30, 100, 150	適	大塚製薬(株)	019424[P]	4.2.3.5.2-04 (参考資料)
		強制経口	G6～18	雌 0, 10, 30, 150	適	大塚製薬(株)	020175	4.2.3.5.2-05
出生前及び出生後発生試験	SD ラット	強制経口	G7～L21	雌 0, 3, 10, 30	適	[redacted]	023985	4.2.3.5.3-01
幼若動物毒性試験	SD ラット	強制経口	3 週間	0, 3, 10, 30, 100	不適	[redacted]	022626[P]	4.2.3.5.4-01 (参考資料)
		強制経口	8 週間 (回復 4 週間)	0, 3, 10, 20	適	[redacted]	023805	4.2.3.5.4-02 (参考資料)
	ビーグル犬	強制経口	4 週間	0, 1, 3, 10, 30	不適	[redacted]	022488[P]	4.2.3.5.4-03 (参考資料)
		強制経口	26 週間 (回復 8 週間)	0, 1, 3, 30	適	[redacted]	024102	4.2.3.5.4-04 (参考資料)
局所刺激性試験								
pH 測定	–	–	–	–	適	大塚製薬(株)	018826	4.2.3.6-01 (参考資料)
急性皮膚刺激	NZW ウサギ	皮膚塗布	4 時間	0.5 g (各塗布部位)	適	大塚製薬(株)	018827	4.2.3.6-02 (参考資料)
急性眼刺激	NZW ウサギ	結膜嚢への添加	単回	45.5～48.2 mg (各眼)	適	大塚製薬(株)	019082	4.2.3.6-03 (参考資料)
光安全性試験								
In vitro 光毒性	マウス BALB/3T3 細胞	In vitro	前処置 1 時間（照射 50 分）	照射，非照射: 0, 0.6～10 μg/mL	適	大塚製薬(株)	023818	4.2.3.6-04
In vivo 光毒性	ICR マウス（白色）	強制経口	単回	照射: 雌 0, 5, 10, 20 非照射: 雌 0, 20	適	大塚製薬(株)	024516	4.2.3.6-05
	B6D2F1 マウス（有色）	強制経口	3 日間	照射: 雌 0, 5, 10, 20 非照射: 雌 0, 20	適	大塚製薬(株)	024515	4.2.3.6-06

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（4）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	実施施設[b]	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
その他の毒性試験								
免疫毒性試験	SD ラット	強制経口	4 週間	0, 3, 10, 30	適	大塚製薬(株)	025948	4.2.3.7.2-01
機序検討試験[e]								
脳病変：分布	SD ラット（雄）	強制経口	1 週間	雄: 0, 1000	適	大塚製薬(株)	019906	4.2.3.7.3-01 (参考資料)
脳病変:経時的変化及び回復性	SD ラット（雄）	強制経口	1~14 日間	雄: 0, 1000	適	大塚製薬(株)	020178	4.2.3.7.3-02 (参考資料)
脳病変及び精巣毒性:体温低下抑制の影響	SD ラット（雄）	強制経口	1 週間	雄: 1000	適	大塚製薬(株)	020031	4.2.3.7.3-03 (参考資料)
脳病変：[redacted]の影響	SD ラット（雄）	皮下投与	単回	雄: 750 ([redacted])	不適	大塚製薬(株)	020341	4.2.3.7.3-04 (参考資料)
[redacted]の臓器毒性： 体温低下抑制の影響	SD ラット（雄）	皮下投与	単回	雄: 750 ([redacted])	不適	大塚製薬(株)	020975	4.2.3.7.3-08 (参考資料)
血清プロラクチン濃度への影響	ICR マウス	強制経口	単回	0, 5	適	大塚製薬(株)	028842	4.2.3.7.3-06 (参考資料)
	SD ラット	強制経口	単回	雄: 0, 100 雌: 0, 30	適	大塚製薬(株)	020467	4.2.3.7.3-07 (参考資料)
依存性試験								
弁別試験	SD ラット(雄)	腹腔内	単回/ｾｯｼｮﾝ	行動観察: 雄 0, 0.5, 1, 2 レバー押し: 雄 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1	不適	[redacted]	024451[P]	4.2.3.7.4-01 (参考資料)
		腹腔内	単回/ｾｯｼｮﾝ	弁別: 雄 0, 0.125 般化: 雄 0.03, 0.06, 0.125	適	[redacted]	026220	4.2.3.7.4-02

2.6.7.1　　毒性試験　　一覧表（5）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)[a]	GLP 適用	実施施設[b]	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
自己投与試験	アカゲザル	静脈内（自己投与）	2 時間/日: 4 日間 24 時間/日: 2 週間	2 時間/日: 0.025, 0.0125, 0.006, 0.003 24 時間/日: 0.05, 0.025, 0.0125	適	[redacted]	025833	4.2.3.7.4-03
身体依存性試験	SD ラット(雄)	混餌	1 週間	雄: 0, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/g･飼料	不適	[redacted]	024933[P]	4.2.3.7.4-04 (参考資料)
		混餌	4 週間	雄: 0, 0.5/0.75[f], 0.75/1.0[f] mg/ g･飼料	適	[redacted]	025618	4.2.3.7.4-05
代謝物の毒性試験								
SFO-34318HCl: 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌, 大腸菌[h]	In vitro	48 時間	±S9: 0, 39.1~1250 µg/plate	適	[redacted]	025670	4.2.3.7.5-01 (参考資料)
0.01% 注製液の毒性試験								
単回投与試験	SD ラット	静脈内	単回	0[g], 0, 0.06, 0.24, 1.2	適	[redacted]	026191	4.2.3.7.6-01 (参考資料)
	カニクイザル	静脈内	単回	0[g], 0, 0.03, 0.12, 0.6	適	[redacted]	026192	4.2.3.7.6-02 (参考資料)
溶血性試験	ヒト血液	In vitro	処置 30 分	0[g], 0.01%	適	大塚製薬(株)	025953	4.2.3.7.6-03 (参考資料)

G: 妊娠日； L: 授乳日；S9: 雄 SD ラット肝 S9

[a] 単位は 1 日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示；投与量 0 は特記なければ媒体対照；雌雄の表記のない場合両性に投与；下線は無毒性量。

[b] 省略した施設名は次の通り： [redacted]

[c] 変異コロニー評価の濃度範囲

[d] 水対照

[e] 資料番号 4.2.3.7.3-05（参考資料）として脳病変評価報告書（報告書番号 020654）を収録

[f] 前半 2 週間の用量 / 後半 2 週間の用量

[g] 生理食塩液対照

[h] ネズミチフス菌は TA98，TA100，TA1535，TA1537，大腸菌は WP2*uvrA*/pKM101

[S] 上に記した試験の追加試験
[Pc] がん原性試験のための予備試験
[P] 下に記した試験の予備試験

2.6.7.2　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験の一覧表

2.6.7.2　トキシコキネティクス　トキシコキネティクス試験の一覧表（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類[a]	動物種/系統	投与方法	投与量 (mg/kg)[b]	GLP 適用	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
反復投与毒性試験						
4 週間投与 TK 試験 (Pc, B)	ICR マウス	強制経口	0, 5, 10, 20	不適	022578	4.2.3.2-12 (参考資料)
13 週間投与試験 (Pc, B)	ICR マウス	強制経口	0, 1, 5, 10	適	023553	4.2.3.2-03 (参考資料)
4 週間投与 TK 試験 (Pc, BM)	ICR マウス	強制経口	0, 1, 5, 10	適	023749	4.2.3.2-13 (参考資料)
4 週間投与毒性試験 (B)	SD ラット	強制経口	雄 0, 30, 100, 300 雌 0, 10, 30, 100	適	019254	4.2.3.2-05 (参考資料)
13 週間投与毒性試験 (回復 4 週間, B)	SD ラット	強制経口	雄 0, 3, 10, 100, 300 雌 0, 3, 10, 30, 100	適	020367	4.2.3.2-06
26 週間投与毒性試験 (回復 13 週間, BM)	SD ラット	強制経口	0, 3, 10, 30, 100	適	023880	4.2.3.2-07
4 週間投与毒性試験 (B)	カニクイザル	強制経口	0, 3, 10, 30	適	019594	4.2.3.2-08 (参考資料)
13 週間投与毒性試験 (回復 4 週間, B)	カニクイザル	強制経口	0, 1, 3, 30	適	020474	4.2.3.2-09
2 週間投与毒性試験 (S, B)	カニクイザル	強制経口	0, 0.03, 0.1	適	020820	4.2.3.2-10
39 週間投与毒性試験 (BM)	カニクイザル	強制経口	0, 1, 3, 30	適	024584	4.2.3.2-11
遺伝毒性試験						
復帰突然変異試験：S9 反応液中濃度測定 (D)	SD ラット S9	*In vitro*	10, 50, 200 µg/plate	適	023968	4.2.3.3.1-04 (参考資料)
肝細胞不定期 DNA 合成試験 (B)	SD ラット	強制経口	雄 0, 1000, 2000 雌 0, 100, 300	適	019960	4.2.3.3.2-02
2 日間投与 TK 試験 (BM)	SD ラット	強制経口	雄 0, 2000 雌 0, 300	適	023723	4.2.3.3.2-03 (参考資料)
単回投与後血中濃度測定試験 (BO)	SD ラット	強制経口	雄 2000 雌 300	不適	031082	4.2.3.3.2-04 (参考資料)

2.6.7.2　　トキシコキネティクス　　トキシコキネティクス試験の一覧表（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類[a]	系統	投与方法	投与量 (mg/kg)[b]	GLP 適用	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
がん原性試験						
2 年間投与試験 (BD)	ICR マウス	強制経口	0[c], 0, 0.75, 2, 5	適	028338	4.2.3.4.1-01
	SD ラット	強制経口	雄 0[c], 0, 1, 3, 10 雌 0[c], 0, 3 10, 30	適	028376	4.2.3.4.1-02
生殖発生毒性試験						
非妊娠ウサギ TK 試験 (B)	NZW ウサギ	強制経口	雌 (非妊娠) 10, 30, 150	適	020446	4.2.3.5.2-06 (参考資料)
妊娠ウサギ TK 試験 (BD)	NZW ウサギ	強制経口	雌 (妊娠)　0, 10, 30, 150	適	024787	4.2.3.5.2-07 (参考資料)
幼若動物毒性試験						
3 週間投与試験 (P, B)	SD ラット	強制経口	0, 3, 10, 30, 100	不適	022626	4.2.3.5.4-01 (参考資料)
8 週間投与試験（回復 4 週間, BM）	SD ラット	強制経口	0, 3, 10, 20	適	023805	4.2.3.5.4-02 (参考資料)
4 週間投与試験 (P, B)	ビーグル犬	強制経口	0, 1, 3, 10, 30	不適	022488	4.2.3.5.4-03 (参考資料)
26 週間投与試験（回復 8 週間, BM）	ビーグル犬	強制経口	0, 1, 3, 30	適	024102	4.2.3.5.4-04 (参考資料)
局所刺激性試験						
光安全性 - in vivo 光毒性						
単回投与試験 (B)	ICR マウス（白色）	強制経口	雌 非照射 0, 20；照射 20	適	024518	4.2.3.6-07 (参考資料)
3 日間投与試験 (B)	B6D2F1 マウス（有色）	強制経口	雌 非照射 0, 20；照射 20	適	024517	4.2.3.6-08 (参考資料)
その他の毒性試験						
機序検討試験- 脳病変及び精巣毒性：体温低下抑制の影響 (B)	SD ラット	強制経口	雄 1000	適	020031	4.2.3.7.3-03 (参考資料)
依存性試験　身体依存性試験 (P, B)	SD ラット	混餌	雄 0, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/g・飼料	不適	024933	4.2.3.7.4-04 (参考資料)
身体依存性試験 (B)	SD ラット	混餌	雄 0.5/0.75[d], 0.75/1.0[d] mg/g・飼料	適	025618	4.2.3.7.4-05
0.01%注射液の毒性試験						
単回投与試験 (BD)	SD ラット	静脈内	0, 0.06, 0.24, 1.2	適	026191	4.2.3.7.6-01 (参考資料)
	カニクイザル	静脈内	0[e], 0, 0.03, 0.12, 0.6	適	026192	4.2.3.7.6-02 (参考資料)

TK: トキシコキネティクス

[a] 本欄 ( ) 内の記号は次の通り，Pc: がん原性試験のための予備試験； S: 上に記した試験の追加試験； P: 下に記した試験の予備試験； B: 未変化体のみ測定； BM: 未変化体と 9 代謝物を測定； BD: 未変化体と DM-3411 を測定； BO: 未変化体と OPC-34835FRE を測定； D: DM-3411 を測定。
[b] 単位は 1 日量を表示；mg/kg 以外の単位は各欄に表示；投与量 0 は特記なければ媒体対照；雌雄の表記のない場合両性に投与
[c] 水対照
[d] 前半 2 週間の用量 / 後半 2 週間の用量
[e] 生理食塩液対照

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

2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　未変化体の C_{max} (ng/mL)（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の Cmax (ng/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	2 mg/日 (錠剤)	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	–	–	82.315[b]	331-10-001
経口	0.03	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	2.968	3.928	–	020820
経口	0.03	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	3.062	3.400	–	020820
経口	0.1	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	15.16	10.76	–	020820
経口	0.1	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	15.53	10.49	–	020820
経口	0.75	1 日目	113.1	78.15	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	13 週目	93.51	84.86	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	26 週目	129.6	65.33	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	1	1 日目	152.7	129.5								–	023749
経口	1	1 日目	151.2	123.6								–	023553
経口	1	1 日目			20.69							–	028376
経口	1	1 日目(J)						37.32	47.54			–	022488
経口	1	1 日目(J)						68.83	60.32			–	024102
経口	1	1 日目								123.3	111.4	–	020474
経口	1	1 日目								138.7	102.5	–	024584
経口	1	2 週目	169.3	154.9								–	023749
経口	1	4 週目	155.0	117.5									023749
経口	1	4 週目(J)						33.61	59.10				022488
経口	1	6 週目								133.2	141.9		020474
経口	1	13 週目	121.0	100.2									023553
経口	1	13 週目			18.60								028376
経口	1	13 週目								155.3	155.1		020474

2.6.7.3-1　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の C_{max} (ng/mL)（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	1	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	145.0	145.8	–	024584
経口	1	26 週目	–	–	20.37	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	26 週目(J)	–	–	–	–	–	114.9	94.56	–	–	–	024102
経口	1	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	156.2	165.6	–	024584
経口	2	1 日目	295.0	219.9	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	2	13 週目	260.3	218.7	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	2	26 週目	360.0	287.9	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	3	1 日目	–	–	52.72	78.16	–	–	–	–	–	–	020367
経口	3	1 日目	–	–	66.61	80.36	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	1 日目(J)	–	–	86.02	135.8	–	–	–	–	–	–	023805
経口	3	1 日目(J)	–	–	100.1	116.1	–	–	–	–	–	–	022626
経口	3	1 日目(J)	–	–	–	–	–	247.6	212.7	–	–	–	022488
経口	3	1 日目(J)	–	–	–	–	–	105.4	205.3	–	–	–	024102
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	270.4	289.5	–	019594
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	309.4	273.5	–	020474
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	142.1	267.0	–	024584
経口	3	1 日目	–	–	43.27	77.23	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	3 週目(J)	–	–	50.02	75.49	–	–	–	–	–	–	022626
経口	3	4 週目(J)	–	–	–	–	–	427.9	340.1	–	–	–	022488
経口	3	4 週目	–	–	–	–	–	–	–	247.9	266.5	–	019594
経口	3	6 週目	–	–	–	–	–	–	–	283.9	281.7	–	020474
経口	3	8 週目(J)	–	–	105.7	132.5	–	–	–	–	–	–	023805
経口	3	13 週目	–	–	72.75	114.9	–	–	–	–	–	–	020367
経口	3	13 週目	–	–	107.1	160.9	–	–	–	–	–	–	023880

2.6.7.3-1　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の C_{max} (ng/mL)（3）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	3	13 週目	–	–	61.37	114.8	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	230.2	453.2	–	020474
経口	3	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	348.4	368.4	–	024584
経口	3	26 週目	–	–	91.28	188.5	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	26 週目	–	–	65.09	139.2	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	26 週目(J)	–	–	–	–	–	349.5	465.9	–	–	–	024102
経口	3	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	206.4	306.5	–	024584
経口	5	1 日目	451.2	329.1	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	5	1 日目	506.5	516.5	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	1 日目	692.2	446.6	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	5	1 日目	512.9	368.1	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	2 週目	709.2	522.4	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	4 週目	507.7	400.6	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	5	4 週目	686.5	514.2	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	13 週目	644.5	472.5	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	5	13 週目	746.8	549.4	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	26 週目	1076	412.0	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	10	1 日目	686.5	616.1	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	10	1 日目	797.9	601.4	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	1 日目	896.6	826.7	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	10	1 日目	–	–	–	332.1	–	–	–	–	–	–	019254
経口	10	1 日目	–	–	240.6	323.7	–	–	–	–	–	–	020367
経口	10	1 日目	–	–	157.4	315.3	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	1 日目	–	–	200.8	287.7	–	–	–	–	–	–	028376

2.6.7.3-1　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の C_{max} (ng/mL)（4）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	10	1 日目(J)	–	–	255.9	248.3	–	–	–	–	–	–	022626
経口	10	1 日目(J)	–	–	200.7	368.4	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	1 日目	–	–	–	–	220.4	–	–	–	–	–	020446
経口	10	1 日目(G6)	–	–	–	–	205.0	–	–	–	–	–	024787
経口	10	1 日目(J)	–	–	–	–	–	579.9	659.8	–	–	–	022488
経口	10	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	496.9	430.6		019594
経口	10	13 日目	–	–	–	–	206.4	–	–	–	–	–	020446
経口	10	13 日目(G18)	–	–	–	–	1188	–	–	–	–	–	024787
経口	10	2 週目	1150	750.2	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	3 週目(J)	–	–	176.3	198.8	–	–	–	–	–	–	022626
経口	10	4 週目	716.6	763.5	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	10	4 週目	922.4	743.9	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	4 週目	–	–	–	487.3	–	–	–	–	–	–	019254
経口	10	4 週目(J)	–	–	–	–	–	967.3	795.7	–	–	–	022488
経口	10	4 週目	–	–	–	–	–	–	–	724.3	709.1	–	019594
経口	10	8 週目(J)	–	–	332.0	380.7	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	13 週目	869.0	1124	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	10	13 週目	–	–	475.9	421.0	–	–	–	–	–	–	020367
経口	10	13 週目	–	–	443.0	532.7	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	13 週目	–	–	435.2	396.4	–	–	–	–	–	–	028376
経口	10	26 週目	–	–	525.3	551.3	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	26 週目	–	–	418.5	431.7	–	–	–	–	–	–	028376
経口	20	1 日目	1101	1118	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	20	1 日目(J)			480.8	1002						–	023805

2.6.7.3-1　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の C_{max} (ng/mL)（5）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	20	4 週目	1614	1368	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	20	8 週目(J)	–	–	823.2	759.1	–	–	–	–	–	–	023805
経口	30	1 日目	–	–	660.3	709.7	–	–	–	–	–	–	019254
経口	30	1 日目	–	–	–	1118	–	–	–	–	–	–	020367
経口	30	1 日目	–	–	830.0	1274	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	1 日目	–	–	–	970.4	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	1 日目(J)	–	–	942.9	878.9	–	–	–	–	–		022626
経口	30	1 日目	–	–	–	–	663.5	–	–	–	–	–	020446
経口	30	1 日目(G6)	–	–	–	–	645.9	–	–	–	–	–	024787
経口	30	1 日目(J)	–	–	–	–	–	1689	1873	–	–	–	022488
経口	30	1 日目(J)	–	–	–	–	–	1298	1197	–	–	–	024102
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	1318	1428	–	019594
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	1427	1453	–	020474
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	510.6	798.0	–	024584
経口	30	13 日目	–	–	–	–	842.4	–	–	–	–	–	020446
経口	30	13 日目(G18)	–	–	–	–	1720	–	–	–	–	–	024787
経口	30	3 週目(J)	–	–	554.9	595.5	–	–	–	–	–	–	022626
経口	30	4 週目	–	–	–	–	–	–	–	1003	1187	–	019594
経口	30	4 週目(J)	–	–	–	–	–	3403	2674	–	–	–	022488
経口	30	4 週目	–	–	1453	1194	–	–	–	–	–	–	019254
経口	30	6 週目	–	–	–	–	–	–	–	895.6	870.3	–	020474
経口	30	13 週目	–	–	–	1294	–	–	–	–	–	–	020367
経口	30	13 週目	–	–	1696	1476						–	023880
経口	30	13 週目	–	–	–	1104	–	–	–	–	–	–	028376

2.6.7.3-1　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の C_{max} (ng/mL)（6）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	30	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	583.2	947.2	–	020474
経口	30	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	639.8	1271	–	024584
経口	30	26 週目	–	–	1619	1457	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	26 週目	–	–	–	1433	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	26 週目(J)	–	–	–	–	–	3742	2939	–	–	–	024102
経口	30	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	537.3	412.9	–	024584
経口	100	1 日目	–	–	1497	1850	–	–	–	–	–	–	019254
経口	100	1 日目	–	–	1918	2421	–	–	–	–	–	–	020367
経口	100	1 日目	–	–	1433	2449	–	–	–	–	–		023880
経口	100	1 日目(J)	–	–	1760	2929	–	–	–	–	–	–	022626
経口	100	4 週目	–	–	2530	3107	–	–	–	–	–	–	019254
経口	100	13 週目	–	–	3726	2447	–	–	–	–	–	–	020367
経口	100	13 週目	–	–	3425	3020	–	–	–	–	–	–	023880
経口	100	26 週目	–	–	2859	2651	–	–	–	–	–	–	023880
経口	150	1 日目(G6)	–	–	–	–	2059	–	–	–	–	–	024787
経口	150	1 日目	–	–	–	–	2085	–	–	–	–	–	020446
経口	150	13 日目	–	–	–	–	4190	–	–	–	–	–	020446
経口	150	13 日目(G18)	–	–	–	–	3709	–	–	–	–	–	024787
経口	300	1 日目	–	–	3648	–	–	–	–	–	–	–	019254
経口	300	1 日目	–	–	4349	–	–	–	–	–	–	–	020367
経口	300	2 日目	–	–	–	3259	–	–	–	–	–	–	023723
経口	300	4 週目	–	–	5989	–	–	–	–	–	–	–	019254
経口	300	13 週目	–	–	7962	–	–	–	–	–	–	–	020367

2.6.7.3-1　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の C_{max} (ng/mL)（7）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の C_{max} (ng/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	1000	1 日目 (個別飼育)	–	–	4413	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	1000	1 日目 (集団飼育)	–	–	3634	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	1000	7 日目 (個別飼育)	–	–	10870	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	1000	7 日目 (集団飼育)	–	–	7945	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	2000	2 日目	–	–	6097								023723
静注	0.03	1 日目（5 分後)	–	–						14.94	11.44		026192
静注	0.06	1 日目（5 分後)	–	–	39.88	35.85							026191
静注	0.12	1 日目（5 分後)	–	–						49.36	55.34		026192
静注	0.24	1 日目（5 分後)	–	–	154.6	137.8							026191
静注	0.60	1 日目（5 分後)								268.2	216.9		026192
静注	1.2	1 日目（5 分後)			482.7	488.6							026191

[a] プロファイリングを検討した試験

[b] 当該臨床試験の 4 mg/日の値を 1/2 倍した値

経口:　強制経口投与

G: 妊娠日，J: 幼若動物（ラットは生後 21 日，イヌは生後 8 ないし 9 週齢）

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（1）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	2 mg/日 (錠剤)	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1619[b]	331-10-001
経口	0.03	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	26.33	35.95	–	020820
経口	0.03	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	30.55	34.02	–	020820
経口	0.1	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	137.5	91.23	–	020820
経口	0.1	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	156.2	112.7	–	020820
経口	0.75	1 日目	1313	833.0	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	13 週目	1120	797.4	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	26 週目	1174	772.5	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	1	1 日目	1489	1134	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	1 日目	1446	1212	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	1	1 日目	–	–	109.7	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	1 日目(J)	–	–	–	–	–	291.0	310.4	–	–	–	022488
経口	1	1 日目(J)	–	–	–	–	–	317.2	323.6	–	–	–	024102
経口	1	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	1589	1180	–	020474
経口	1	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	1272	831.0	–	024584
経口	1	2 週目	1712	1088	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	4 週目	1538	1107	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	4 週目(J)	–	–	–	–	–	383.1	361.4	–	–	–	022488
経口	1	6 週目	–	–	–	–	–	–	–	1318	1349	–	020474
経口	1	13 週目	1547	977.3	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	1	13 週目	–	–	123.6	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	1821	1847	–	020474

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	1	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	1636	1461	–	024584
経口	1	26 週目	–	–	204.0	–	–	–	–	–	–	–	023876
経口	1	26 週目(J)	–	–	–	–	–	704.9	683.2	–	–	–	024102
経口	1	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	1680	1773	–	024584
経口	2	1 日目	3369	2586	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	2	13 週目	2748	1833	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	2	26 週目	4322	2280	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	3	1 日目	–	–	344.9	490.5	–	–	–	–	–	–	020367
経口	3	1 日目	–	–	387.3	495.4	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	1 日目	–	–	364.6	501.4	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	1 日目(J)	–	–	879.8	991.6	–	–	–	–	–	–	022626
経口	3	1 日目(J)	–	–	785.0	983.9	–	–	–	–	–	–	023805
経口	3	1 日目(J)	–	–	–	–	–	1244	1684	–	–	–	022488
経口	3	1 日目(J)	–	–	–	–	–	1106	1278	–	–	–	024102
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	3226	3587	–	019594
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	3648	3501	–	020474
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	1698	3037	–	024584
経口	3	3 週目(J)	–	–	262.4	397.5	–	–	–	–	–	–	022626
経口	3	4 週目(J)	–	–	–	–	–	2641	1923	–	–	–	022488
経口	3	4 週目	–	–	–	–	–	–	–	3429	3886	–	019594
経口	3	6 週目	–	–	–	–	–	–	–	3341	3432	–	020474
経口	3	8 週目(J)	–	–	670.6	976.8	–	–	–	–	–	–	023805
経口	3	13 週目	–	–	458.7	690.4	–	–	–	–	–	–	020367
経口	3	13 週目	–	–	889.0	1140	–	–	–	–	–	–	023880

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（3）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	3	13 週目	–	–	390.7	741.8	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	2852	5256	–	020474
経口	3	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	3890	3658	–	024584
経口	3	26 週目	–	–	590.9	939.5	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	26 週目	–	–	556.9	867.1	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	26 週目(J)	–	–	–	–	–	4144	3981	–	–	–	024102
経口	3	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	2588	3211	–	024584
経口	5	1 日目	6058	3913	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	5	1 日目	5965	4489	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	1 日目	7274	6601	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	5	1 日目	8663	4885	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	2 週目	6503	4776	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	4 週目	5656	3481	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	5	4 週目	7242	4334	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	13 週目	6781	4095	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	5	13 週目	5756	4195	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	26 週目	12430	4321	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	10	1 日目	11270	8827	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	10	1 日目	11190	8382	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	1 日目	12160	11520	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	10	1 日目	–	–	–	1754	–	–	–	–	–	–	019254
経口	10	1 日目	–	–	1313	1799	–	–	–	–	–	–	020367
経口	10	1 日目	–	–	1247	1682	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	1 日目	–	–	1265	1956	–	–	–	–	–	–	028376

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（4）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	10	1 日目(J)	–	–	2405	2533	–	–	–	–	–	–	022626
経口	10	1 日目(J)	–	–	1599	2980	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	1 日目	–	–	–	–	2037	–	–	–	–	–	020446
経口	10	1 日目(G6)	–	–	–	–	1987	–	–	–	–	–	024787
経口	10	1 日目(J)	–	–	–	–	–	7744	7101	–	–	–	022488
経口	10	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	8597	7347		019594
経口	10	13 日目	–	–	–	–	1958	–	–	–	–	–	020446
経口	10	13 日目(G18)	–	–	–	–	11870	–	–	–	–	–	024787
経口	10	2 週目	12200	6939	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	3 週目(J)	–	–	1193	1438	–	–	–	–	–	–	022626
経口	10	4 週目	8528	6211	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	10	4 週目	11970	7597	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	4 週目	–	–	–	2988	–	–	–	–	–	–	019254
経口	10	4 週目(J)	–	–	–	–	–	12150	9560	–	–	–	022488
経口	10	4 週目	–	–	–	–	–	–	–	10470	9377	–	019594
経口	10	8 週目(J)	–	–	2403	2592	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	13 週目	10400	7921	–	–	–	–	–	–	–	–	023553
経口	10	13 週目	–	–	2878	2292	–	–	–	–	–	–	020367
経口	10	13 週目	–	–	2666	2659	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	13 週目	–	–	3362	2506	–	–	–	–	–	–	028376
経口	10	26 週目	–	–	3603	3285	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	26 週目	–	–	3912	3644	–	–	–	–	–	–	028376
経口	20	1 日目	19730	18170	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	20	1 日目(J)			6043	8329						–	023805

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（5）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	20	4 週目	12820	15490	–	–	–	–	–	–	–	–	022578
経口	20	8 週目(J)	–	–	7166	5759	–	–	–	–	–	–	023805
経口	30	1 日目	–	–	3601	3464	–	–	–	–	–	–	019254
経口	30	1 日目	–	–	–	9385	–	–	–	–	–	–	020367
経口	30	1 日目	–	–	5907	8632	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	1 日目	–	–	–	7808	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	1 日目(J)	–	–	11680	13890	–	–	–	–	–		022626
経口	30	1 日目	–	–	–	–	8129	–	–	–	–	–	020446
経口	30	1 日目(G6)	–	–	–	–	7001	–	–	–	–	–	024787
経口	30	1 日目(J)	–	–	–	–	–	23110	25350	–	–	–	022488
経口	30	1 日目(J)	–	–	–	–	–	13500	12080	–	–	–	024102
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	23000	25590	–	019594
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	25080	24840	–	020474
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	9107	14680	–	024584
経口	30	13 日目	–	–	–	–	9202	–	–	–	–	–	020446
経口	30	13 日目(G18)	–	–	–	–	23220	–	–	–	–	–	024787
経口	30	3 週目(J)	–	–	4931	4934	–	–	–	–	–	–	022626
経口	30	4 週目	–	–	13590	10840	–	–	–	–	–	–	019254
経口	30	4 週目(J)	–	–	–	–	–	37680	34630	–	–	–	022488
経口	30	4 週目	–	–	–	–	–	–	–	14960	15790	–	019594
経口	30	6 週目	–	–	–	–	–	–	–	12290	11210	–	020474
経口	30	13 週目	–	–	–	13140	–	–	–	–	–	–	020367
経口	30	13 週目	–	–	20020	16390						–	023880
経口	30	13 週目	–	–	–	12870	–	–	–	–	–	–	028376

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧： 未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（6）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	30	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	7499	12600	–	020474
経口	30	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	8863	13650	–	024584
経口	30	26 週目	–	–	19350	15670	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	26 週目	–	–	–	17400	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	26 週目(J)	–	–	–	–	–	46200	39060	–	–	–	024102
経口	30	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	7193	5235	–	024584
経口	100	1 日目	–	–	19930	35540	–	–	–	–	–	–	019254
経口	100	1 日目	–	–	29120	38600	–	–	–	–	–	–	020367
経口	100	1 日目	–	–	21880	41810	–	–	–	–	–		023880
経口	100	1 日目(J)	–	–	35960	43150	–	–	–	–	–	–	022626
経口	100	4 週目	–	–	36630	37050	–	–	–	–	–	–	019254
経口	100	13 週目	–	–	58410	28030	–	–	–	–	–	–	020367
経口	100	13 週目	–	–	45930	38030	–	–	–	–	–	–	023880
経口	100	26 週目	–	–	44230	34420	–	–	–	–	–	–	023880
経口	150	1 日目	–	–	–	–	31170	–	–	–	–	–	020446
経口	150	1 日目(G6)	–	–	–	–	31640	–	–	–	–	–	024787
経口	150	13 日目	–	–	–	–	43680	–	–	–	–	–	020446
経口	150	13 日目(G18)	–	–	–	–	65350	–	–	–	–	–	024787
経口	300	1 日目	–	–	59510	–	–	–	–	–	–	–	019254
経口	300	1 日目	–	–	73680	–	–	–	–	–	–	–	020367
経口	300	2 日目	–	–	–	59410	–	–	–	–	–	–	023723
経口	300	4 週目	–	–	89630	–	–	–	–	–	–	–	019254
経口	300	13 週目	–	–	117800	–	–	–	–	–	–	–	020367

2.6.7.3-2　　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)（7）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	未変化体の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	1000	1 日目 (個別飼育)	–	–	89910	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	1000	1 日目 (集団飼育)	–	–	62940	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	1000	7 日目 (個別飼育)	–	–	196900	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	1000	7 日目 (集団飼育)	–	–	107500	–	–	–	–	–	–	–	020031
経口	2000	2 日目	–	–	86500	–	–	–	–	–	–	–	023723
静注	0.03	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	80.59	45.20	–	026192
静注	0.06	1 日目	–	–	26.45	24.66	–	–	–	–	–	–	026191
静注	0.12	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	259.0	256.3	–	026192
静注	0.24	1 日目	–	–	101.1	101.8	–	–	–	–	–	–	026191
静注	0.60	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	1538	1444	–	026192
静注	1.2	1 日目	–	–	436.2	527.8	–	–	–	–	–	–	026191

[a] プロファイリングを検討した試験

[b] 当該臨床試験の 4 mg/日の値を 1/2 倍した値

経口:　強制経口投与

G: 妊娠日，J: 幼若動物（ラットは生後 21 日，イヌは生後 8 ないし 9 週齢で投与開始）

2.6.7.3-3　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の C_{max} (ng/mL) (1)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の C_{max} (ng/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	2 mg/日 (錠剤)	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	–	–	33.445[b]	331-10-001
経口	0.75	1 日目	4.97	6.51	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	13 週目	2.86	5.69	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	26 週目	2.65	6.18	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	1	1 日目	5.254	9.075	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	1 日目	–	–	3.10	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	1 日目(J)	–	–	–	–	–	8.010	9.262	–	–	–	024102
経口	1	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	58.06	56.85	–	024584
経口	1	2 週目	7.245	15.20	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	4 週目	5.295	9.885	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	13 週目	–	–	4.80	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	66.03	86.31	–	024584
経口	1	26 週目	–	–	5.36	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	26 週目(J)	–	–	–	–	–	10.16	11.28	–	–	–	024102
経口	1	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	78.11	91.55	–	024584
経口	2	1 日目	14.02	19.96									028338
経口	2	13 週目	8.32	17.45									028338
経口	2	26 週目	8,09	20.16									028338
経口	3	1 日目			26.76	19.11							023880
経口	3	1 日目(J)			13.96	26.48							023805
経口	3	1 日目			8.47	14.47							028376

2.6.7.3-3　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の C_{max} (ng/mL) (2)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	3	1 日目(J)	–	–	–	–	–	14.40	31.40	–	–	–	024102
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	63.29	142.0	–	024584
経口	3	8 週目(J)	–	–	28.32	21.86	–	–	–	–	–	–	023805
経口	3	13 週目	–	–	26.10	31.97	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	13 週目	–	–	16.23	20.88	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	195.1	257.2	–	024584
経口	3	26 週目	–	–	16.92	24.69	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	26 週目	–	–	19.49	23.79	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	26 週目(J)	–	–	–	–	–	31.70	49.86	–	–	–	024102
経口	3	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	132.7	178.3	–	024584
経口	5	1 日目	26.49	39.57	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	1 日目	35.91	37.46	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	2 週目	36.11	41.32	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	4 週目	31.16	63.00	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	13 週目	23.87	46.26	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	26 週目	19.03	45.18	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	10	1 日目	52.20	79.09	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	1 日目	–	–	80.01	99.01	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	1 日目	–	–	69.25	72.04	–	–	–	–	–	–	028376
経口	10	1 日目(J)	–	–	84.00	112.4	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	1 日目(G6)	–	–	–	–	14.71	–	–	–	–	–	024787
経口	10	13 日目(G18)	–	–	–	–	42.74	–	–	–	–	–	024787

2.6.7.3-3　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の C_{max} (ng/mL) (3)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の C_{max} (ng/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	10	2 週目	51.84	75.96	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	4 週目	39.59	89.31	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	8 週目(J)	–	–	93.93	90.53	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	13 週目	–	–	83.48	140.2	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	13 週目	–	–	124.4	87.82	–	–	–	–	–	–	028376
経口	10	26 週目	–	–	75.58	87.40	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	26 週目	–	–	104.3	81.62	–	–	–	–	–	–	028376
経口	20	1 日目(J)	–	–	130.3	251.5	–	–	–	–	–	–	023805
経口	20	8 週目(J)	–	–	220.4	163.7	–	–	–	–	–	–	023805
経口	30	1 日目	–	–	295.2	307.2	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	1 日目	–	–	–	221.5	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	1 日目(G6)	–	–	–	–	39.89	–	–	–	–	–	024787
経口	30	1 日目(J)	–	–	–	–	–	68.10	66.56	–	–	–	024102
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	261.1	405.0	–	024584
経口	30	13 日目(G18)	–	–	–	–	72.04	–	–	–	–	–	024787
経口	30	13 週目	–	–	350.4	303.2	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	13 週目	–	–	–	253.3	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	492.0	685.1	–	024584
経口	30	26 週目	–	–	303.8	296.0	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	26 週目	–	–	–	259.7	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	26 週目(J)	–	–	–	–	–	76.45	66.94	–	–	–	024102
経口	30	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	320.9	330.9	–	024584

2.6.7.3-3　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の C_{max} (ng/mL) (4)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の C_{max} (ng/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	100	1 日目	–	–	566.6	570.1	–	–	–	–	–	–	023880
経口	100	13 週目	–	–	580.3	487.4	–	–	–	–	–	–	023880
経口	100	26 週目	–	–	605.0	491.3	–	–	–	–	–	–	023880
経口	150	1 日目(G6)	–	–	–	–	155.3	–	–	–	–	–	024787
経口	150	13 日目(G18)	–	–	–	–	166.6	–	–	–	–	–	024787
経口	300	2 日目	–	–	–	936.9	–	–	–	–	–	–	023723
経口	2000	2 日目	–	–	1821	–	–	–	–	–	–	–	023723

[a] プロファイリングを検討した試験

[b] 当該臨床試験の 4 mg/日の値を 1/2 倍した値

経口:　強制経口投与

G: 妊娠日，J: 幼若動物（ラットは生後 21 日，イヌは生後 8 ないし 9 週齢で投与開始）

2.6.7.3-4　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の AUC_{24h} (ng·h/mL) (1)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	2 mg/日 (錠剤)	14 日目	–	–	–	–	–	–	–	–	–	733.5[b]	331-10-001
経口	0.75	1 日目	44.72	67.22	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	13 週目	33.36	49.46	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	0.75	26 週目	35.05	58.56	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	1	1 日目	49.46	82.46	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	1 日目	–	–	16.49	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	1 日目(J)	–	–	–	–	–	32.20	40.83	–	–	–	024102
経口	1	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	445.4	368.0	–	024584
経口	1	2 週目	60.82	89.48	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	4 週目	44.18	80.25	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	1	13 週目	–	–	36.32	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	544.2	641.4	–	024584
経口	1	26 週目	–	–	53.17	–	–	–	–	–	–	–	028376
経口	1	26 週目(J)	–	–	–	–	–	66.23	75.33	–	–	–	024102
経口	1	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	640.7	751.9	–	024584
経口	2	1 日目	163.6	226.4									028338
経口	2	13 週目	79.52	119.2									028338
経口	2	26 週目	96.19	188.9									028338
経口	3	1 日目			119.3	126.4							023880
経口	3	1 日目(J)			144.1	186.3							023805
経口	3	1 日目			79.75	78.89							028376

2.6.7.3-4　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の AUC_{24h} (ng·h/mL) (2)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の AUC_{24h} (ng·h/mL)										報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	3	1 日目(J)	–	–	–	–	–	124.4	153.6	–	–	–	024102
経口	3	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	623.2	1222	–	024584
経口	3	8 週目(J)	–	–	171.1	153.5	–	–	–	–	–	–	023805
経口	3	13 週目	–	–	155.9	195.1	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	13 週目	–	–	95.02	130.3	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	1840	2062	–	024584
経口	3	26 週目	–	–	103.4	141.5	–	–	–	–	–	–	023880
経口	3	26 週目	–	–	154.9	145.7	–	–	–	–	–	–	028376
経口	3	26 週目(J)	–	–	–	–	–	273.4	313.3	–	–	–	024102
経口	3	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	1116	1427	–	024584
経口	5	1 日目	233.7	372.7	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	1 日目	449.2	442.0	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	2 週目	280.7	377.1	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	4 週目	245.4	379.9	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	5	13 週目	153.3	323.8	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	5	26 週目	246.8	465.5	–	–	–	–	–	–	–	–	028338
経口	10	1 日目	633.9	928.8	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	1 日目	–	–	536.4	468.8	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	1 日目	–	–	355.8	332.5	–	–	–	–	–	–	028376
経口	10	1 日目(J)	–	–	518.1	955.5	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	1 日目(G6)	–	–	–	–	88.22	–	–	–	–	–	024787
経口	10	13 日目(G18)	–	–	–	–	405.0	–	–	–	–	–	024787

2.6.7.3-4　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の AUC_{24h} (ng·h/mL) (3)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	10	2 週目	435.3	528.7	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	4 週目	462.8	924.9	–	–	–	–	–	–	–	–	023749
経口	10	8 週目(J)	–	–	662.5	501.1	–	–	–	–	–	–	023805
経口	10	13 週目	–	–	544.0	527.9	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	13 週目	–	–	766.1	417.4	–	–	–	–	–	–	028376
経口	10	26 週目	–	–	572.3	440.3	–	–	–	–	–	–	023880
経口	10	26 週目	–	–	861.4	539.0	–	–	–	–	–	–	028376
経口	20	1 日目(J)	–	–	1628	2143	–	–	–	–	–	–	023805
経口	20	8 週目(J)	–	–	1611	959.7	–	–	–	–	–	–	023805
経口	30	1 日目	–	–	1715	1730	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	1 日目	–	–	–	1404	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	1 日目(G6)	–	–	–	–	303.8	–	–	–	–	–	024787
経口	30	1 日目(J)	–	–	–	–	–	617.0	498.5	–	–	–	024102
経口	30	1 日目	–	–	–	–	–	–	–	4260	6962	–	024584
経口	30	13 日目(G18)	–	–	–	–	716.8	–	–	–	–	–	024787
経口	30	13 週目	–	–	2829	2123	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	13 週目	–	–	–	1483	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	13 週目	–	–	–	–	–	–	–	5620	7682	–	024584
経口	30	26 週目	–	–	2407	2147	–	–	–	–	–	–	023880
経口	30	26 週目	–	–	–	2081	–	–	–	–	–	–	028376
経口	30	26 週目(J)	–	–	–	–	–	783.8	687.2	–	–	–	024102
経口	30	39 週目	–	–	–	–	–	–	–	3818	3587	–	024584

2.6.7.3-4　トキシコキネティクス試験[a]成績の一覧：　主要代謝物（DM-3411）の AUC_{24h} (ng·h/mL) (4)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時の投与時点	DM-3411 の AUC_{24h} (ng·h/mL)									報告書番号
			マウス		ラット		ウサギ	イヌ		サル		ヒト	
			雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	雄	雌		
経口	100	1 日目	–	–	6523	8623	–	–	–	–	–	–	023880
経口	100	13 週目	–	–	4647	3763	–	–	–	–	–	–	023880
経口	100	26 週目	–	–	6830	3982	–	–	–	–	–	–	023880
経口	150	1 日目(G6)	–	–	–	–	1768	–	–	–	–	–	024787
経口	150	13 日目(G18)	–	–	–	–	2301	–	–	–	–	–	024787
経口	300	2 日目	–	–	–	14960	–	–	–	–	–	–	023723
経口	2000	2 日目	–	–	25200	–	–	–	–	–	–	–	023723

[a] プロファイリングを検討した試験

[b] 当該臨床試験の 4 mg/日の値を 1/2 倍した値

G: 妊娠日，J: 幼若動物（ラットは生後 21 日，イヌは生後 8 ないし 9 週齢で投与開始）

経口:　強制経口投与

2.6.7.3-5　トキシコキネティクス試験（プロファイリングを検討しなかった試験）成績の一覧：未変化体の血漿中濃度(ng/mL) (1)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時点	未変化体の血漿中濃度（ng/mL）				報告書番号
				マウス	ラット		ヒト	
				雌	雄	雌		
臨床薬理	経口	2 mg/日(錠剤)	投与 14 日	–	–	–	82.315[a] (C_{max})	331-10-001
肝細胞不定期 DNA 合成	強制経口	100	単回投与後 2 時間	–	–	2104	–	019960
		100	単回投与後 16 時間	–	–	150.4	–	019960
		300	単回投与後 2 時間	–	–	2846	–	019960
		300	単回投与後 16 時間	–	–	1321	–	019960
		1000	単回投与後 2 時間	–	2006	–	–	019960
		1000	単回投与後 16 時間	–	1366	–	–	019960
		2000	単回投与後 2 時間	–	2424	–	–	019960
		2000	単回投与後 16 時間	–	5008	–	–	019960
光毒性	強制経口	20	単回投与後 2 時間 (光非照射)	1120	–	–	–	024518
		20	単回投与後 4.5 時間 (光非照射)	1016	–	–	–	024518
		20	単回投与後 4.5 時間 (光照射)	670.8	–	–	–	024518
		20	投与 3 日, 投与後 2 時間 (光非照射)	993.7	–	–	–	024517
		20	投与 3 日, 投与後 4.5 時間 (光非照射)	976.8	–	–	–	024517
		20	投与 3 日, 投与後 4.5 時間 (光照射)	922.0	–	–	–	024517
依存性 (身体依存性) 経口	混餌	0.25 mg/g 飼料	投与 8 日	–	35.54	–	–	024933
		0. 5 mg/g 飼料	投与 8 日	–	72.67	–	–	024933
		0. 5 mg/g 飼料	投与 14 日，午前[b]	–	150.6	–	–	025618
		0. 5 mg/g 飼料	投与 14 日，午後[c]	–	129.1	–	–	025618
		0.75 mg/g 飼料	投与 14 日，午前[b]	–	375.3	–	–	025618
		0.75 mg/g 飼料	投与 14 日，午後[c]	–	277.6	–	–	025618
		0.75 mg/g 飼料	投与 28 日，午前[b]	–	295.8	–	–	025618
		0.75 mg/g 飼料	投与 28 日，午後[c]	–	181.6	–	–	025618

2.6.7.3-5　トキシコキネティクス試験（プロファイリングを検討しなかった試験）成績の一覧：未変化体の血漿中濃度(ng/mL) (2)

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	採血時点	未変化体の血漿中濃度（ng/mL）				報告書番号
				マウス	ラット		ヒト	
				雌	雄	雌		
依存性 (身体依存性) 経口	混餌	1.0 mg/g 飼料	投与 8 日	–	468.2	–	–	024933
		1.0 mg/g 飼料	投与 28 日，午前 [b]	–	598.9	–	–	025618
		1.0 mg/g 飼料	投与 28 日，午後 [c]	–	458.2	–	–	025618
		2.0 mg/g 飼料	投与 8 日	–	1004	–	–	024933

[a] 当該臨床試験の 4 mg/日の値を 1/2 倍した値

[b] 8:30～9:30

[c] 17:30～18:30

2.6.7.4　毒性試験：　被験物質（バッチ毎）一覧

2.6.7.4　毒性試験被験物質一覧（1）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

Lot No.	含量		報告書番号	試験の種類
	原薬	特定不純物 [a]		
規格値	98.0～102.0	–	–	–
05J72M	99.7	–	018982	単回投与毒性試験：ラット（経口）
			019227	単回投与毒性試験：ラット追加試験（経口）
			019096	単回投与毒性試験：サル（経口）
			019075	反復投与毒性試験：ラット，1 週間（経口）
			019254	反復投与毒性試験：ラット，4 週間（経口）
			019594	反復投与毒性試験：サル，4 週間（経口）
			018913	遺伝毒性試験：細菌復帰突然変異
			018869	遺伝毒性試験：哺乳類細胞前進突然変異
			019460	遺伝毒性試験：哺乳類細胞染色体異常
			019196	遺伝毒性試験：ラット，骨髄小核（経口）
			019960	遺伝毒性試験：ラット，肝細胞不定期 DNA 合成（経口）
			019146	生殖発生毒性試験：ラット，胚・胎児発生-用量設定（経口）
			019120	生殖発生毒性試験：ウサギ（非妊娠），胚・胎児発生-13 日間用量設定（経口）
			019424	生殖発生毒性試験：ウサギ，胚・胎児発生-用量設定（経口）
			019640	生殖発生毒性試験：ラット，胚・胎児発生（経口）
			018826	刺激性試験：10%溶液の pH 測定
			018827	刺激性試験：ウサギ，皮膚刺激性
			019082	刺激性試験：ウサギ，眼刺激性
			019906	機序検討試験，脳病変：ラット，病変の分布（経口）
			020178	機序検討試験，脳病変：ラット，病変の経時的変化及び回復性（経口）

2.6.7.4　　毒性試験被験物質一覧（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

Lot No.	含量		報告書番号	試験の種類
	原薬	特定不純物[a]		
05J73M	99.5	–	020367	反復投与毒性試験：ラット，13 週間（経口）
			020474	反復投与毒性試験：サル，13 週間（経口）
			020820	反復投与毒性試験：サル，2 週間-追加（経口）
			022240	がん原性試験：マウス，15 日間-用量設定（経口）
			022430	がん原性試験：マウス，4 週間-用量設定（経口）
			022578	がん原性試験：マウス，4 週間-用量設定 TK（未変化体測定，経口）
			020420	生殖発生毒性試験：ラット，雄受胎能（経口）
			020004	生殖発生毒性試験：ラット，雌受胎能（経口）
			020175	生殖発生毒性試験：ウサギ，胚・胎児発生（経口）
			020446	生殖発生毒性試験：非妊娠ウサギ，胚・胎児発生 TK（未変化体測定，経口）
			022488	幼若動物毒性試験：イヌ，4 週間-用量設定（経口）
			020031	機序検討試験，脳病変：ラット，体温低下抑制への影響（経口）
			020467	機序検討試験，血清プロラクチン濃度測定：ラット，単回投与（経口）
C07F70M	99.7	–	023880	反復投与毒性試験：ラット，26 週間（経口）
			024584	反復投与毒性試験：サル，39 週間（経口）
			023723	遺伝毒性試験：ラット，2 日間投与 TK（未変化体及び代謝物測定，経口）
			023968	遺伝毒性試験：細菌復帰突然変異試験 TK（S9 含有，DM-3411 測定）
			023553	がん原性試験：マウス，13 週間-用量設定（経口）
			023749	がん原性試験：マウス 4 週間 TK（未変化体及び代謝物測定，経口）
			023985	生殖発生毒性試験：ラット，出生前後発生（経口）
			022626	幼若動物毒性試験：ラット，3 週間用量設定（経口）
			023805	幼若動物毒性試験：ラット，8 週間（経口）
			024102	幼若動物毒性試験：イヌ，26 週間（経口）
			023818	光毒性試験：BALB/3T3 細胞 NRU 試験

2.6.7.4　　毒性試験被験物質一覧（3）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

Lot No.	含量		報告書番号	試験の種類
	原薬	特定不純物[a]		
C09G83M	99.8	–	028338	がん原性試験：マウス（経口）
			028376	がん原性試験：ラット（経口）
			024787	生殖発生毒性試験：ウサギ，胚・胎児発生 TK（未変化体及び DM-3411 測定，経口）
			025948	免疫毒性試験：ラット，4 週間（経口）
			024451	依存性試験：ラット，弁別刺激効果-用量設定（腹腔内）
			024933	依存性試験：ラット，身体依存性-用量設定試験（経口）
			025618	依存性試験：ラット，身体依存性（経口）
			025833	依存性試験：サル，強化効果（静脈内）
			026220	依存性試験：ラット，弁別刺激効果（腹腔内）
			024515	光毒性試験：有色マウス，3 日間（経口）
			024516	光毒性試験：アルビノマウス，単回（経口）
			024517	光毒性試験：有色マウス，3 日間 TK（経口）
			024518	光毒性試験：アルビノマウス，単回 TK（経口）
			028842	機序検討試験，血清プロラクチン濃度測定：マウス，単回投与（経口）

–：記述対象外

[a] 該当する特定不純物はない。

2.6.7.5　単回投与毒性試験

2.6.7.5.1　単回投与毒性試験　　重要な試験　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

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	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	雄 2000 雌 2000	雄 3，雌 3	雄 2000 雌 ＜2000	雄 ＞2000 雌 2000	雄に死亡なし。雌 2 例死亡。雌雄に低体重，低摂餌量，閉眼，活動性低下，異常姿勢（うずくまり，腹這い），異常固定姿勢（自発運動消失を伴う），体表冷感，流涙，雄に陰嚢の弛緩及び拡張，陰茎の突出，雌に耳介の蒼白。上記は 2 週間の観察期間で回復。剖検から，死亡例の脂肪組織の減少以外に所見なし。	018982	4.2.3.1-01
ラット/SD	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	雌 320, 800	雌 3	雌 800	雌 ＞800	雌の最小致死量を得る目的で実施。 全群に死亡なし。 ≧320 mg/kg：低体重，低摂餌量。閉眼，活動性低下，異常姿勢（うずくまり，腹這い），体表冷感，流涙。 800 mg/kg：尿による腹部の濡れ。	019227	4.2.3.1-02
サル/カニクイ	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	雄 30, 100 雌 30, 100	雄 1，雌 1	雄 100 雌 100	雄 ＞100 雌 ＞100	全群に死亡なし。 ≧30 mg/kg：雌雄に低摂餌量，半閉眼，傾眠，四肢の振戦，雄にうずくまり姿勢，雌に活動性低下，腹臥，閉眼，無排便。特記すべき剖検所見なし。 100 mg/kg：雌雄に低体重，昏眠，雄に閉眼，体温低下，心拍数減少，雌にうずくまり姿勢。 上記は 100 mg/kg の雌の低摂餌量を除き，2 週間の観察期間で回復。	019096	4.2.3.1-03

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

2.6.7.6　反復投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（1）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	無毒性量(mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
マウス ICR	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	15 日	0, 30, 50, 150	雄 6 雌 6	推定しなかった。	がん原性試験の用量設定試験の一環として実施。 死亡は 30 mg/kg/日の雄 3 例，雌 4 例，50 mg/kg/日以上の全例。 30 mg/kg/日の生存例 : 低体重，低摂餌量，低体温，活動性低下，腹這い姿勢，よろめき歩行，半閉眼，振戦等がみられ，投与初期に比較的強く表れた。	022240	4.2.3.2-01 (参考資料)
マウス/ ICR	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	4 週	0, 5, 10, 20	雄 6 雌 6	推定しなかった。	がん原性試験の用量設定試験の一環として実施。 死亡は 10 mg/kg/日の雌 1 例，20 mg/kg/日の雄 2 例及び雌 4 例。 ≧5 mg/kg/日：雌雄に体温低下及び下垂体中間葉のエオシン好性顆粒の減少。雄に低体重。 ≧10 mg/kg/日：雌雄に低摂餌量，半閉眼，活動性低下，よろめき歩行，振戦。雌に低体重。	022430	4.2.3.2-02 (参考資料)
マウス/ ICR	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	13 週	0, 1, 5, 10	雄 10 雌 10	推定しなかった。	がん原性試験の用量設定試験の一環として実施。 死亡は 10 mg/kg/日の雌 1 例。 ≧1 mg/kg/日： 雄に体温低下及び下垂体中間葉のエオシン好性顆粒の減少，雌に乳腺小葉過形成，乳汁分泌増加，黄体の肥大及び空胞化，子宮重量低下。 ≧5 mg/kg/日： 雄に低体重及び低摂餌量，雌に低体温，WBC 減少，子宮萎縮。 10 mg/kg/日：雌雄に半閉眼，活動性低下，よろめき歩行，雌に低体重及び低摂餌量。	023553	4.2.3.2-03 (参考資料)

2.6.7.6　反復投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（2）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	無毒性量(mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	1 週	0, 300, 1000	対照群： 雄 5 雌 5 各投与群： 雄 10 雌 10	推定しなかった。	死亡及び切迫屠殺は 300 mg/kg/日で雌 7 例，1000 mg/kg/日で雄 1 例，雌 8 例。 ≧300 mg/kg/日： 雌雄に活動性低下，閉眼，半閉眼，異常姿勢（うずくまり，腹這い），異常固定姿勢（自発運動消失を伴う），体表冷感，流涙，雄に陰嚢の弛緩及び拡張，雌に尿による腹部の濡れ。雌雄の低体重，低摂餌量及び低体温（各群最低平均体温 26.1～30.6 ℃）。血液及び血液生化学検査から，雌雄に WBC（Lym），Hb，Ht，RBC 及び Plat の低値，CHO，PL，LDH，AST，ALT，GTP，CK，BUN 及び CRE の高値及び ALP，TG，GLU，TP，Ca，P 及び Cl の低値等。雌雄の脂肪組織減少，胸腺小。病理組織学的所見として，雌雄，死亡・生存を問わず少数例の脳に，稀突起膠細胞の壊死（白質），脱髄，プルキンエ細胞の壊死，空胞化（白質）及び神経細胞の色質融解，肝細胞の核小体の腫大を伴う核の腫大，肝細胞の顆粒変性，主に生存例の精巣に生殖細胞の変性/壊死，生殖細胞減少，多核巨細胞及び step 19 精子細胞の停滞。	019075	4.2.3.2-04 (参考資料)

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	無毒性量(mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	4 週	雄：0，30，100，300 雌：0, 10, 30, 100	雄 10 雌 10	推定しなかった。	死亡は 100 mg/kg/日の雌 1 例（TK 群では，100 mg/kg/日で雌 2/6 例，300 mg/kg/日で雄 1/6 例）。 ≧10 mg/kg/日 [雌]：活動性低下，閉眼，半閉眼，うずくまり，体温低下，γ-G 高値，GLU 低値，子宮重量減少，下垂体中間葉萎縮，乳腺乳汁分泌，膣上皮粘液分泌 ≧30 mg/kg/日 [雄]：活動性低下，閉眼，半閉眼，うずくまり，低体重，低摂餌量，体温低下，γ-G 及び P 高値，GLU 及び Ca 低値，下垂体中間葉萎縮，乳腺雌化。[雌]：乳腺小葉状過形成，黄体肥大，子宮萎縮。 100 mg/kg/日 [雌]：腹這い，体表冷感，低体重，低摂餌量，体温低下（最低平均体温 29.8 ℃），AST 高値，副腎束状帯肥大，下顎腺腺房細胞腫大，脳の病変（死亡例を含む）として脱髄，細胞密度増加（白質），空胞化（白質，灰白質），稀突起膠細胞及びプルキンエ細胞壊死。 ≧100 mg/kg/日 [雄]：CHO 及び PL の高値 TG の低値等，副腎束状帯肥大，下顎腺腺房細胞腫大，肺泡沫細胞の限局性集簇。 300 mg/kg/日 [雄]：腹這い，体表冷感（最低平均体温 28.6 ℃），陰嚢弛緩及び拡張，AST，ALT 及び GTP の高値等。プルキンエ細胞壊死，精巣の生殖細胞変性，壊死及び減少，多核巨細胞，精細管萎縮，step 19 精子細胞停滞，精巣上体の精子減少等，前立腺及び精嚢萎縮。	019254	4.2.3.2-05 (参考資料)

2.6.7.6　反復投与毒性試験　　重要な試験以外の試験（4）　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	無毒性量(mg/kg/日)	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
カニクイザル	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	4 週	雌雄： 0，3，10，30	雌雄 3	推定しなかった。	死亡及び切迫屠殺なし。 ≧3 mg/kg/日： 雌雄に活動性低下，うずくまり，半閉眼，傾眠，四肢の振戦，摂餌量減少，体重低下，体温低下，血圧低下，WBC 及び Lym 減少，並びに胸腺萎縮。 ≧10 mg/kg/日： 雌雄に昏眠，QTc[a] 延長及び導乳管の拡張。雌に副腎束状帯の脂肪滴減少。 ≧30 mg/kg/日： 雌雄に CHO 増加。雄に閉眼及び CK 増加。雌に体表温の冷感，QT 間隔延長，NEU 減少，RET 減少，AST 及び ALT 増加。	019594	4.2.3.2-06 (参考資料)

ALP：ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ，ALT：ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ，AST：ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ，BUN：血液尿素窒素，Ca：ｶﾙｼｳﾑ，CHO：総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ，CK：ｸﾚｱﾁﾝｷﾅｰｾﾞ，Cl：ｸﾛｰﾙ，CRE：ｸﾚｱﾁﾆﾝ，Day 1：投与開始日，GLU：ｸﾞﾙｺｰｽ，GTP：γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ，Hb：ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ，Ht：ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ，LDH：乳酸脱水素酵素，Lym：リンパ球，NEU：好中球，P：無機ﾘﾝ，PL：ﾘﾝ脂質，Plat：血小板，RBC：赤血球，RET：網赤血球，TG：ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ，TP：総蛋白，WBC：白血球

[a]Bazett 式による補正

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験

2.6.7.7.1　ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（4 週間回復性）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書の題名：　Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-34712 with a 4-week Recovery Test in Rats

動物種/系統：　ラット / SD　　投与期間：　13 週間　　報告書番号：　020367

投与開始週齢：　6～7 週齢　　休薬期間：　4 週間　　CTD における記載箇所 (資料番号)：　4.2.3.2-06

初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日(雄), [redacted] 日(雌)　　投与方法：　強制経口　　GLP 適用：　適

溶媒/投与形態：　5% ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液 / 懸濁

特記事項：なし

無毒性量：　雄 3 mg/kg/日，雌 10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数：主試験群 (試験群 + 回復群) トキシコキネティクス群	雄 15 (10 + 5) 雄 3	雌 15 (10 + 5) 雌 3	雄 10 (10 + 0) 雄 6	雌 10 (10 + 0) 雌 6	雄 10 (10 + 0) 雄 6	雌 10 (10 + 0) 雌 6	雌 10 (10 + 0) 雌 6	雄 10 (10 + 0) 雄 6	雌 15 (10 + 5) 雌 8	雄 15 (10 + 5) 雄 8
未変化体血漿中濃度：										
C_{max} (ng/mL)　投与 1 日	BLLOQ	BLLOQ	53	78	241	324	1118	1918	2421	4349
投与 85 日	BLLOQ	BLLOQ	73	115	476	421	1294	3726	2447	7962
AUC_{24h} (ng·h/mL)　投与 1 日	NC	NC	345	491	1313	1799	9385	29120	38600	73680
投与 85 日	NC	NC	459	690	2878	2292	13140	58410	28030	117800
死亡又は切迫屠殺数：　主試験群	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雌 0	雄 0	雌 1[a]	雄 4[b]
ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ群	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雌 0	雄 2	雌 2	雄 1
体重 (%)[c]：　投与 22 日	362.7 g	223.5g	0	0	−9**	+6*	−3	−16**	−9**	−29**
投与 91 日	546.8 g	290.7 g	−1	+10**	−8	+11**	−5	−26**	−10**	−43**
摂餌量 (%)[c]：　投与 15-21 日	25.7 g/日	18.4 g/日	+3	−2	−9*	+7	−9	−16**	−13*	−22**
投与 85-90 日	26.0 g/日	17.0 g/日	−3	+15*	−5	+22**	+2	−15*	+6	−13*

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
一般状態：例数 [d]											
活動性低下	投与 1 週	0	0	0	0	8	4	10	10	15	15
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	2-10	9-10	14-15	11-14
半閉眼	投与 1, 2 週	0	0	0	0	0, 4	0	10, 9	9, 10	14,15	14
	投与 3-13 週	0	0	0	0	0	0	1-9	8-10	13-15	11-14
閉眼	投与 1, 2 週	0	0	0	0	0	0	6, 0	9, 1	15, 4	14, 9
	投与 3-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0-1	0-6	0-2
うずくまり	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	2	10	14	15
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	0-1	1-8	4-13	8-13
腹這い	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	0	0	3	14
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反応性亢進	投与 1 週	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
（投与前/投与後）	投与 2-13 週	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0-2/0	0-1/0	2-11/0-2
体表の冷感	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	0	3	5	10
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1
流涙	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	0	2	12	8
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰茎の突出	投与 1 週	0/0		0/0		0/0			0/0		8/6
（投与前/投与後）	投与 2-13 週	0/0		0/0		0/0			0/0-1		0-1/0-1
陰嚢の弛緩及び拡張	投与 1 週	0		0		0			10		15
	投与 2-13 週	0		0		0			8-10		1-14

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
体温 (°C)[e]										
投与 1 日，投与 3 時間後	36.7	37.2	36.4	36.5	36.0	36.1**	35.4**	33.5**	32.6**	33.1**
投与 1 日，投与 6 時間後	36.6	37.2	36.5	36.8	36.2	36.4	36.3	33.8**	32.1**	31.5**
投与 2 日，投与 3 時間後	36.7	37.2	36.7	36.5	36.4	36.3	35.6**	33.0**	31.7**	29.0**
投与 2 日，投与 6 時間後	37.1	37.0	36.9	36.6	36.9	36.3	36.2	32.3**	29.5**	29.2**
投与 3 日，投与 3 時間後	36.6	37.2	36.8	36.7	35.9	36.6	36.0*	33.9**	34.0**	30.2**
投与 3 日，投与 6 時間後	36.7	36.9	36.6	36.6	36.1	36.5	36.6	33.0**	33.4**	29.6**
投与 7 日，投与 3 時間後	36.7	37.4	36.7	36.8	35.1**	36.5**	36.2**	34.5**	36.1**	33.1**
投与 7 日，投与 6 時間後	37.0	36.9	36.8	36.7	35.4**	36.7	36.4**	35.1**	36.5*	33.2**
投与 21 日，投与 6 時間後	36.4	37.2	36.3	37.1	36.3	36.5**	36.3**	36.1	36.7**	36.0
投与 85 日[f]，投与 6 時間後	36.4	36.9	36.2	37.1	36.2	36.4*	36.5	36.1	36.5*	35.5**
眼科学的検査： 投与 13 週[g]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査： 投与 13 週[g]										
ﾅﾄﾘｳﾑ (mEq/day)	0.764	0.894	0.898	1.140	0.418	1.392*	1.172	1.308	1.488**	1.004
ｸﾚｱﾁﾆﾝ (mg/day)	13.608	6.968	13.530	7.548	12.892	7.898	6.948	11.634	6.788	6.138**
血液学的検査： 投与 92 日[h]										
赤血球数 ($\times 10^6$/mm^3)	8.517	8.140	8.694	7.926	8.714	7.828	8.123	8.523	7.623**	8.435
ヘマトクリット(%)	44.05	43.70	44.72	41.89	45.95	41.91	43.34	45.56	41.61*	44.30
網赤血球比 (%)	1.91	2.08	1.96	2.23	1.91	2.26	2.11	2.13	2.36	2.53**
網赤血球数 ($\times 10^4$/mm^3)	16.257	16.933	17.011	17.625	16.626	17.630	16.993	18.068	17.931	21.325**
好酸球比 (%)	1.40	1.32	1.43	1.92	1.18	1.51	1.37	0.99	1.43	0.68**
好酸球数($\times 10^3$/mm^3)	0.135	0.094	0.142	0.142	0.123	0.119	0.113	0.096	0.120	0.048**
ﾘﾝﾊﾟ 球比 (%)	72.96	80.17	72.69	77.70	76.82	75.51	78.09	77.26	77.14	68.13
ﾘﾝﾊﾟ 球数($\times 10^3$/mm^3)	7.338	5.885	7.240	5.687	7.809	6.193	6.864	7.639	6.702	4.852*

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
血液生化学的検査： 投与 92 日 [h]										
ｸﾚｱﾁﾝｷﾅｰｾﾞ (IU/L)	78.5	53.2	69.0	48.0	71.3	58.3	54.9	74.8	52.9	97.5*
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (IU/L)	27.0	26.5	25.0	24.9	26.0	29.8	22.2	30.7	28.4	89.8**
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ 酸 ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (IU/L)	61.9	62.2	58.3	59.2	60.7	72.4	59.0	89.7	75.8*	200.5**
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (IU/L)	0.4	0.3	0.6	0.5	0.7	0.4	0.3	1.6**	0.9	2.3**
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	60.9	70.3	58.6	66.7	55.5	69.4	53.4*	68.7	59.1	81.5**
ﾘﾝ 脂質 (mg/dL)	99.6	130.9	95.4	121.2	90.4	118.9	101.3**	108.4	106.3*	123.2*
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	66.4	29.9	56.6	20.2	36.3**	20.3	18.8*	20.2**	14.3**	10.5**
ｸﾞﾙｺｰｽ (mg/dL)	140.7	132.4	137.5	123.9	135.9	124.4	111.3**	119.2**	113.9**	114.3**
α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 比 (%)	19.43	12.26	20.11	13.04	19.64	13.21	12.77	15.24**	12.46	12.13**
α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	1.262	0.886	1.329	0.913	1.317	0.921	0.893	1.011**	0.906	0.792**
$\alpha_{2,3}$-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 比 (%)	6.41	5.83	6.69	5.81	6.45	6.24	5.98	7.40*	6.18	8.13**
$\alpha_{2,3}$-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	0.414	0.423	0.442	0.406	0.432	0.433	0.419	0.491*	0.450	0.530**
γ-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 比 (%)	7.64	8.26	6.96	8.63	6.94	9.66	10.42**	8.67	11.32**	9.35
γ-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	0.496	0.598	0.458	0.605	0.469	0.671	0.731*	0.576	0.824**	0.615
総ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	3.283	3.058	3.317	2.973	3.256	3.186	3.205	3.177	3.368*	3.177
ｶﾙｼｳﾑ (mg/dL)	10.013	9.600	10.010	9.708	9.907	9.582	9.449	9.588**	9.540	9.288**
無機ﾘﾝ (mg/dL)	6.212	4.950	6.289	5.268	6.226	5.123	5.595	7.190*	5.792	7.877**
ﾅﾄﾘｳﾑ (mEq/L)	144.7	146.0	144.6	145.3	144.5	143.9**	144.7	145.4	144.0*	146.7**
ｶﾘｳﾑ (mEq/L)	3.97	3.71	3.85	3.66	3.82	3.68	3.59	3.81	3.67	3.40**

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
器官重量 (%)[i]										
副腎	59.0 mg	64.9 mg	+6.4	−10	+3.4	−12	−2.8	+27*	+16	+77**
子宮		0.75 g		−35**		−45**	−37**		−55**	
剖検所見：例数[j]										
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	9 (1)	6 (4)
腺胃部粘膜白色又は黒色巣	0	0	0	0	0	0	0	2	2 (1)	2 (3)
腺胃部粘膜陥凹	0	0	0	0	0	0	1	0	1 (0)	0 (0)
脂肪組織減少	0	0	0	0	0	0	0	2	2 (1)	6 (4)
乳腺発達	0	0	0	0	0	1	6	0	6 (0)	0 (0)
病理組織学的所見：例数[j]										
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	9 (1)	6 (4)
[呼吸器系] 肺及び気管支										
肺胞 ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	±3/+2 (0)
肺胞内に泡沫細胞	±:1/+:1	±:3	±:2	±:1	±:2	±:3	±:3	±:1/ǂ:2	±:5 (+:1)	±:2/+:2/ǂ:1 (0)
[消化器系] 唾液腺										
下顎腺：腺房細胞腫大	0	0	0	0	0	0	0	±:8	±:1 (0)	±:2 (±:2/+:1)
舌下腺：腺房細胞腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	±:1 (0)	±:1 (0)
胃										
腺胃：糜爛	0	0	0	0	0	0	±:1	±:2	±:2 (+:1)	±:2 (±:1/+:1)
腺胃：主細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+:6

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 +回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
肝臓										
肝細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	±:1 (0)	±:4/+:1 (0)
Kupffer 細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	±1 (0)	±3/+3 (0)
肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±:3 (0)
[循環器系] 心臓										
限局性心筋壊死	±:4	0	±:4	0	±:4	0	0	±:7/+:1	0 (0)	±:4/+:2 (±:1)
[生殖器系] 精巣										
生殖細胞減少	0		0		0			0		±4 (+3)
精細管萎縮	+:1/卄:1		±:1		±:1			±:1		±:3/卄:1 (0)
Step 19 細胞停滞	0		0		0			0		±:2 (0)
精細管に多核巨細胞	0		0		0			0		±:1 (±:2)
生殖細胞の変性/壊死	0		0		±:1			0		0 (±:2)
精巣上体										
生殖細胞剥離	±:1		0		0			0		±:3/卄:1 (+:2/卄:1)
精巣上体管の精子減少	+:1/卄:1		0		0			0		±:1/卅:1 (+:1/卄:2)
前立腺										
萎縮	0		0		0			±:4		±:4 (±:1/+:2)
精嚢										
萎縮	0		0		0			±:5		±5 (+1)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 +回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
卵巣										
黄体肥大		0		+:2		+:5	+:4		+:7 (+:1)	
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素		0		0		0	0		±:9 (±:1)	
子宮										
頸部：粘液分泌		0		±:2		±:3	±:6		±:4/+:1 (0)	
膣										
粘液分泌		0		+:2		+:6	+:6		+:7 (+:1)	
[神経系] 脳										
脳梁，外側嗅索，前交連等：稀突起膠細胞の壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (+:1)
脳梁，外側嗅索：脱髄	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (+:1)
脳梁，外側嗅索等：細胞密度増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	+:1/卄:1 (0)
大脳皮質，小脳顆粒細胞層：空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (±:1)
小脳：ﾌﾟﾙｷﾝｴ 細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (±:1)
小脳：Fluoro-Jade C 染色陽性ﾌﾟﾙｷﾝｴ細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (+:2)
小脳：Carbindin 発現陰性領域	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	0	0 (0)	+1(±:1/+:1)
嗅球：顆粒細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	0 (±:1)
[造血器系] 脾臓										
小肉芽腫	±:2	0	±:1	0	±:1	0	0	±:3	0 (0)	±:6 (0)
腸間膜 ﾘﾝﾊﾟ節										
小肉芽腫	±:8	±:9	±:7/+:1	NE	±:7	NE	NE	±:8/+:1	±:9 (0)	±:1/+:5 (±:1)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数： 主試験群 (試験群 +回復群)	雄 15 (10 + 5)	雌 15 (10 + 5)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雌 10 (10 + 0)	雄 10 (10 + 0)	雌 15 (10 + 5)	雄 15 (10 + 5)
[内分泌系] 下垂体										
中間葉：萎縮	0	+:1	0	0	0	0	+:7	+:10	+:9 (+:1)	+:6 (0)
甲状腺										
濾胞上皮細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	±:6 (±:1)
副腎										
皮質細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	±:1	±:10	±:6/+:3 (+:1)	+:6 (±:1)
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	±:9	±:7/+:1 (0)	+:5/+:1 (0)
束状帯：肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (+:1)	±:1/+:5 (+:3)
[外表系] 乳腺										
雌化	0		0		+:2			+:6		+:4 (+:1)
小葉過形成	0	0	0	±:4/+:3	0	±:2/+:7	±:1/+:8	0	+:9 (0)	0
乳汁分泌	0	0	0	±:4	0	±:6	±:5/+:2	0	±:4/+:5 (0)	0
電子顕微鏡検査所見										
検査数	2	2							2	2
肝臓										
肝細胞： ﾐｴﾘﾝ 様構造増加	0	0							0	±:2
肝細胞：二次 ﾘｿｿｰﾑ 増加	0	0							0	+:2
Kupfer 細胞：二次 ﾘｿｿｰﾑ 増加	0	0							0	+:2

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数：回復群	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雌 0	雄 0	雌 5	雄 5
休薬期間の成績										
体重 (%)[c]：休薬 29 日(雄), 休薬 28 日(雌)	569.6 g	317.0 g							−10[##]	−24[#]
体重増加量[k](投与 91 日と上記体重の差)	34.8 g	18.4 g							18.2 g	120.5 g
摂餌量 (%)[c]：休薬 22-28 日(雄), 休薬 21-27 日(雌)	22.8 g/日	15.2 g/日							+5	+8
一般状態										
反応性亢進：　休薬 1 週	0	0							0	5
休薬 2-5 週	0	0							0	0
眼科学的検査	−	−							−	−
体温 (°C)										
休薬 1 日目（午前）	37.3	37.9							38.5[#]	39.8[##]
休薬 8 日目（午前）	37.1	37.5							37.8[#]	37.8[#]
血液学的検査	−	−							−	−
血液生化学的検査										
α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 比 (%)	17.66	12.26							11.62	14.94[#]
α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	1.152	0.882							0.806	0.948[#]
ｶﾙｼｳﾑ (mg/dL)	9.934	10.352							9.898[#]	9.668[#]
無機 ﾘﾝ (mg/dL)	5.484	5.314							5.744	6.346[#]
ﾘﾝ 脂質 (mg/dL)	105.4	167.8							121.8[#]	86.0[#]
尿検査：休薬 28 日(雄), 休薬 27 日(雌)	−	−							−	−
器官重量	−	−							−	−
剖検所見										
検査動物数	5	5							5	5
乳腺発達		0							4	

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数：回復群	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雌 0	雄 0	雌 5	雄 5
病理組織学的所見：例数										
検査動物数	5	5							5	5
[呼吸器系] 肺及び気管支										
肺胞 ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ に黄褐色色素	0	0							0	+:3
肺胞内に泡沫細胞	0	0							0	＋:1
[消化器系] 肝臓										
肝細胞に黄褐色色素	0	0							0	±:1
Kupffer 細胞に黄褐色色素	0	0							0	±:4/+:1
肝細胞空胞化	0	0							0	±:1
[生殖器系] 精巣										
生殖細胞減少	0									±:1/+:1
精細管萎縮	0									±:1/+:1/＋:1
Step 19 細胞停滞	0									±:1/+:1
精巣上体										
生殖細胞剥離	0									±:2/+:1
精巣上体管の精子減少	0									＋:1/＋:1
卵巣										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ に黄褐色色素		0							±:4/+:1	
[神経系] 脳										
脳梁，外側嗅索等：細胞集簇巣	0	0							0	±:1
[造血器系] 脾臓										
小肉芽腫	±2	±2							±:2	±:5

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30	100		300
動物数：回復群	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雌 0	雄 0	雌 5	雄 5
腸間膜 ﾘﾝﾊﾟ 節										
小肉芽腫	±5	±5							±:3/+:2	+:5
[内分泌系]										
甲状腺										
濾胞上皮細胞に黄褐色色素	0	0							0	±:5
副腎										
皮質細胞に黄褐色色素	0	0							+:5	+:5
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ に黄褐色色素	0	0							±:4/+:1	+:2/ǂ:3
電子顕微鏡検査所見										
検査動物数	2	2							2	2
肝臓										
肝細胞： ﾐｴﾘﾝ 様構造増加	0	0							0	±:2
肝細胞：二次 ﾘｿｿｰﾑ 増加	0	0							0	±:2
Kupfer 細胞：二次 ﾘｿｿｰﾑ 増加	0	0							0	ǂ:2

表中のデータは，特記ない限り群平均値を示す。

検査及び観察は，特記ない限り全例に対して実施した。

BLLOQ：定量下限未満； D：投与日； h：投与後時間； NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可； OPC-34712：ブレクスピプラゾール

－：特記すべき所見なし

±, +, ǂ, ǂǂ：それぞれ極めて軽度，軽度，中等度，重度。1 個体で複数の部位に異なるグレードを示した場合は，最も高いグレードで表示した。

*p < 0.05, **p < 0.01：一元配置分散分析及び Dunnett の検定

#p < 0.05, ##p < 0.01：等分散性の F 検定及び t 検定

[a] 投与 84 日に切迫屠殺。

[b] 投与 5 日，13 日，34 日，46 日に死亡を発見。

[c] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 投与後約 5 時間の観察で所見のあった動物数を週単位で示し，複数の週の観察結果は範囲を示した。投与前にも観察を行ったが，反応性亢進及び陰茎の突出以外の所見は投与前の頻度を超えて出現することはなかったので割愛した。

[e] 雌の 10 mg/kg/日の投与 1 及び 7 日（投与 3 時間後），投与 21 日（投与 6 時間後）及び投与 85 日（投与 6 時間後）に統計学的に有意差がみられたが，対照群の変動範囲のレベルであった。
[f] 当該期間の最終測定日。
[g] 5 例/群。
[h] 最終投与日（投与 91 日）翌日，剖検に用いた動物を検査。
[i] 絶対重量，相対重量とも同じ方向で対照群との差がみられた器官を示す。数字は絶対重量について対照群との差を%で示し，有意差検定は実測値に基づいて行った。
[j] 投与終了時点の計画屠殺での例数。( ) 内は死亡又は切迫屠殺例数。
[k] 有意差検定は実施していない。

2.6.7.7.2　ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（13 週間回復性）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書の題名：　Twenty-six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 with 13-week Recovery Test in Rats

動物種/系統：　ラット / SD
投与期間：　26 週間
報告書番号：　023880

投与開始週齢：　6 週齢
休薬期間：　13 週間
CTD における記載箇所 (資料番号)：　4.2.3.2-07

初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日(雄), [redacted] 日(雌)
投与方法：　強制経口
GLP 適用：　適

溶媒/投与形態：　5% ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液 / 懸濁

特記事項：　なし

無毒性量：　雄 3 mg/kg/日，雌 10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		3		10		30		100	
動物数：主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
トキシコキネティクス群		雄 5	雌 5	雄 8	雌 8	雄 8	雌 8	雄 8	雌 8	雄 8	雌 8
未変化体血漿中濃度											
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	BLLQ	BLLQ	66.61	80.36	157.4	315.3	830.0	1274	1433	2449
	投与 13 週	BLLQ	BLLQ	107.1	160.9	443.0	532.7	1696	1476	3425	3020
	投与 26 週	BLLQ	BLLQ	91.28	188.5	525.3	551.3	1619	1457	2859	2651
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	387.3	495.4	1247	1682	5907	8632	21880	41810
	投与 13 週	NC	NC	889.0	1140	2666	2659	20020	16390	45930	38030
	投与 26 週	NC	NC	590.9	939.5	3603	3285	19350	15670	44230	34420
死亡又は切迫屠殺数：	主試験群	0	0	0	0	0	0	0	0	1[a]	1[b]
	ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[b]
体重 (%)[c]：	投与 49 日	496 g	285 g	−2	+10**	−7*	+7*	−17**	−5*	−27**	−14**
	投与 182 日	706 g	363 g	−3	+13*	−13**	+5	−28**	−11*	−34**	−17**
摂餌量 (%)[c]：	投与 42-49 日	30 g/日	21 g/日	−3	+10**	−7	0	−13**	−10*	−23**	−10
	投与 175-182 日	29 g/日	19 g/日	−3	+11	−7	+5	−14**	0	−17**	+5

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
一般状態：例数 [d]											
活動性低下	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	0	0	20	20
	投与 2-7 週	0	0	0	0	0	0	0	0	2-17	3-15
	投与 8-26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
反応性亢進	投与 1-18 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与 19-26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	6-9	2-7
攻撃的	投与 1-20 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与 21-26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0-4	0
腹這い	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	0	0	5	8
	投与 2-26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
よろめき歩行	投与 1-3 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0-1
	投与 2-26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
間代性痙攣	投与 1-11 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与 12-26 週	0	0	0	0	0	0	0-1	0	0-2	0-1
半閉眼	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	15	15	20	20
	投与 2-26 週	0	0	0	0	0	0	3-9	3-14	7-17	8-19
流涙	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	0	0	12	20
	投与 2-26 週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢の弛緩及び拡張	投与 1 週	0		0		0		15		20	
	投与 2-26 週	0		0		0		3-13		2-19	

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
体温 (°C)										
投与 1 日，投与 6 時間後	36.6	37.0	36.6	36.6**	36.5	36.5**	36.3**	36.5**	32.9**	31.6**
投与 2 日，投与 6 時間後	36.9	37.1	36.8	37.0	36.7	36.6**	36.5	36.5*	32.4**	29.8**
投与 7 日，投与 6 時間後	36.5	36.8	36.4	36.7	36.4	36.6	36.2*	36.6	36.0**	36.1
投与 84 日，投与 6 時間後	35.6	35.7	35.7	35.9	35.5	35.7	35.5	35.7	35.6	35.6
投与 182 日, 投与 6 時間後	35.4	35.8	35.6	35.8	35.5	35.7	35.6	35.8	35.9**	36.0
眼科学的検査：　投与 13 及び 26 週 [f]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚検査：　投与 12 及び 25 週 [f]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査 (摂水を量含む) : 投与 12 及び 25 週 [f]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査：　投与 183 日 [g]										
好中球数 (10^2/μL)	20.1	13.1	21.7	15.0	24.7	17.5	18.9	12.6	16.4	19.6*
単球数 (10^2/μL)	2.1	1.7	2.8	2.0	2.5	2.0	1.7	1.8	1.6*	2.9**
大型非染色性球 (10^2/μL)	0.6	0.4	0.7	0.5	0.7	0.5	0.7	0.4	0.7	0.7**
血液生化学的検査：　投与 183 日 [g]										
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ 酸 ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (IU/L)	83	77	83	82	89	71	92	66	135*	127**
ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ (IU/L)	249	89	262	108	247	121*	248	112	236	135*
ｸﾚｱﾁﾝｷﾅｰｾﾞ (IU/L)	68	44	77	49	73	54*	74	50	123	60**
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ (mg/dL)	75	57	87	44	56	31	33**	28**	21**	25**
ﾘﾝ 脂質 (mg/dL)	106	179	124*	146**	106	139**	105	135**	127*	155*
ｸﾞﾙｺｰｽ (mg/dL)	148	129	142	134	145	127	125**	119	115**	105**
無機ﾘﾝ (mg/dL)	5.8	4.9	6.0	5.2	6.2	5.6	6.7*	5.8*	6.8*	6.1**

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
ｶﾘｳﾑ (mmol/L)	4.8	4.1	4.6	4.1	4.5	4.1	4.3**	4.1	4.2**	3.6**
α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 比 (%)	22.2	13.2	20.6	14.5	20.2	14.4	17.0**	14.5	15.4**	13.8
α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	1.5	1.0	1.4	1.0	1.3	1.0	1.1**	1.0	1.0**	1.0
γ-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 比 (%)	5.5	6.5	6.1	7.0	7.1	8.2	8.6*	8.6	9.0**	10.0**
γ-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ 量 (g/dL)	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6**	0.6	0.6**	0.7**
A/G 比	1.0	1.6	1.0	1.4	1.0	1.3**	1.0	1.4*	1.2**	1.3**
ｱﾙﾌﾞﾐﾝ 比 (%)	48.5	61.7	49.1	58.6	48.8	55.9**	50.3	57.5**	53.3**	56.2**
ｱﾙﾌﾞﾐﾝ 量 (g/dL)	3.1	4.5	3.2	4.1**	3.2	3.9**	3.3	4.0**	3.4**	4.0**
器官重量 (%)[h]										
肝臓	15.94 g	8.02 g	+2	+8	−18**	+2	−36**	−6	−40**	+1
副腎	60 mg	70 mg	−2	0	−3	−10	+13	−6	+23**	+16*
卵巣		65.2 mg		+35**		+31**		+33**		+6
子宮		663 mg		−29**		−36**		−33**		−28**
剖検所見：例数[i]										
検査数	15	15	15	15	15	15	15	15	14 (1)	14 (1)
腺胃部粘膜暗赤色巣	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	2 (1)
乳腺発達		0		0		5		15		14 (0)
病理組織学的所見：例数[i]										
検査数	15	15	15	15	15	15	15	15	14 (1)	14 (1)
[呼吸器系] 肺及び気管支 肺胞 ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	±:2 (0)	0 (0)
肺胞内に泡沫細胞	±:4	±:4	±:3	±:3	±:7/+:1	±:4	±:6	±:6	±:7/+:4 (0)	±:5/+:2 (0)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
[消化器系] 唾液腺										
下顎腺：腺房細胞腫大	0	0	0	0	0	0	±:1	±:1	±:4 (±:1)	±:2 (±:1)
胃										
腺胃：糜爛	0	0	0	0	0	0	0	0	±:3(±:1)	±:1/+:1 (+:1)
肝臓										
肝細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	±4 (0)
Kupffer 細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	±5 (0)	±9 (0)
肝細胞単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0)	±2 (0)
小肉芽腫	±:13	±:11	±:14	±:15	±:14	±:14/+:1	±:14	±:15	±:13 (0)	±:10/+:3 (0)
[生殖器系] 精巣										
精細管萎縮	0		0		0		±:1		±:5 (0)	
前立腺										
萎縮	0		0		0		±1		±4/+1 (0)	
精嚢										
萎縮	0		0		0		±4		±11/+1 (0)	
卵巣										
黄体肥大		0		±:12		±:11		±:13/+:1		±:6/+:4 (0)
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素		±:15		±:15		±:15		±:13/+:2		±:1/+:13 (0)
子宮										
萎縮		0		±:1		±:8/+:1		±:7/+:1		±:4 (0)
頸部：粘液分泌		0		±:13		±:9		±:10		±:8 (0)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
膣										
粘液分泌		0		±:8/+:5		±:8/+:1		±:8/+:2		±:4/+:4 (0)
[造血器系]										
脾臓										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素	±:13/+:2	+:6/卄:9	±:12/+:3	+:5/卄:10	±:11/+:4	+:6/卄:9	±:8/+:3/卄:4	+:6/卄:9	±:4/+:8/卄:2 (0)	+:1/卄:13 (0)
腸間膜ﾘﾝﾊﾟ節										
小肉芽腫	±:13	±:12/+:1	±:13/+:1	±:12	±:13	±:14/+:1	±:12	±:14	±:8/+:6 (0)	±:10/+:4 (0)
下顎ﾘﾝﾊﾟ節										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	±:1 (0)	0 (0)
[内分泌系]										
下垂体										
中間葉：萎縮	0	0	0	±:5	±:6	±:13	±:15	±:15	±:14 (0)	±:14 (0)
甲状腺										
濾胞細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	0	±:10/+:3 (0)	±:11/+:3 (0)
副腎										
束状帯：肥大	0	0	0	0	0	0	±:2/+:1	±:4	±:3/+:5 (0)	±:5/+:9 (0)
皮質細胞に黄褐色色素	0	0	0	0	0	0	±:3	±:7	±:1/+:10/卄:3 (0)	+:9/卄:5 (0)
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素	±:6	±:8	±:10	±:10	±:10	±:10	±:13/+:2	±:12	+:9/卄:5 (0)	±:3/+:9/卄:2 (0)
[外表系]										
乳腺										
雌化	0		±:5/+:1		±:9/+:1		±:9/+:4		±:7/+:7 (0)	

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
小葉過形成		±:2		±:9/+:1		±:7/+:8		±:1/+:7/卄:7		+:4/卄:10 (0)
腺房限局性過形成		0		0		0		0		+:1
乳汁分泌		±:2		±:2		±:3		±:5/+:2		±:5/+:4 (0)
特殊染色検査：ｼｭﾓｰﾙ，PAS 及びﾍﾞﾙﾘﾝ青染色による黄褐色色素の染色性[j]										
副腎										
検査数	1								2	
陽性数										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)	1/1/1								2/2/0	
皮質細胞 (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)	N/N/N								2/2/0	
肝臓										
検査数		1								2
陽性数										
肝細胞 (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)		N/N/N								2/2/0
Kupffer 細胞 (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)		N/N/N								2/2/0
肺										
検査数	1								2	
陽性数										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)	N/N/N								2/2/0	
下顎ﾘﾝﾊﾟ節										
検査数	1								1	
陽性数										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)	N/N/N								1/1/1	

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 15 (15 + 0)	雌 15 (15 + 0)	雄 20 (15 + 5)	雌 20 (15 + 5)
卵巣										
検査数		1								2
陽性数										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)		1/1/1								2/2/0
脾臓										
検査数	1								2	
陽性数										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)	1/1/1								2/2/2	
甲状腺										
検査数	1								2	
陽性数										
濾胞細胞 (ｼｭﾓｰﾙ / PAS / ﾍﾞﾙﾘﾝ青)	N/N/N								2/2/0	
電子顕微鏡検査所見										
検査数		1								2
肝臓										
小葉中心肝細胞：二次ﾘｿｿｰﾑ 増加		0								1
小葉周辺肝細胞：二次ﾘｿｿｰﾑ 増加		0								1
Kupfer 細胞：二次ﾘｿｿｰﾑ 増加		0								2
休薬期間の成績										
動物数： 回復群	**雄 5**	**雌 5**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 0**	**雌 0**	**雄 5**	**雌 5**
体重 (%)[c]： 休薬 91 日	823 g	414 g							−32[##]	−17
体重増加量[k] (休薬 1 日と上記体重との差)	75 g	45 g							141 g	44 g
摂餌量 (%)[c]： 休薬 84-91 日	30 g/日	20 g/日							−20[#]	−10

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 回復群	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
一般状態[l]										
反応性亢進： 休薬 1 週	0	0							1	0
休薬 2-13 週	0	0							0	0
体温 (°C)										
休薬 91 日(前 9:30-10:58)	35.6	36.3							36.5[#]	36.5
眼科学的検査： 休薬 4 週	–	–							–	–
聴覚検査： 休薬 4 週	–	–							–	–
尿検査 (摂水量を含む)： 休薬 4 週	–	–							–	–
血液学的検査： 休薬 92 日	–	–							–	–
血液生化学的検査： 休薬 92 日	–	–							–	–
器官重量 (%)[h]										
副腎	55 mg	88 mg							+13[m]	−28
卵巣		47.1 mg								+72[#]
子宮		897 mg								−37[#]
剖検所見：例数										
検査数	5	5							5	5
乳腺発達		0								5
病理組織学的所見：例数										
検査数	5	5							5	5
[呼吸器系] 肺及び気管支										
肺胞内に泡沫細胞	±:2	0							±:1	±:1
[消化器系] 肝臓										
小肉芽腫	±:5	±:4							±:5	±:5

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 回復群	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
[生殖器系]										
精巣										
精細管萎縮	0								±:1	
精嚢										
萎縮	0								±:1	
卵巣										
黄体肥大		0								±:3
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素		±:5								±:1/+:4
子宮										
頸部：粘液分泌		0								±:2
膣										
粘液分泌		0								±:2
[造血器系]										
脾臓										
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素	±:2/+:2/＋:1	+:2/＋:3							±:1/+3/＋1	+1/＋4
腸間膜ﾘﾝﾊﾟ節										
小肉芽腫	±:3/+:2	±:4/+:1							±:3/+:2	±:3/+:2
[内分泌系]										
甲状腺										
濾胞細胞に黄褐色色素	0	0							±:3	±:4/+:1
副腎										
皮質細胞に黄褐色色素	0	0							±:3/+:2	±:1/+:3/＋:1
ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞに黄褐色色素	±:5	±:5							+:1/＋:4	+:2/＋:3

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		3		10		30		100	
動物数： 回復群	雄 5	雌 5	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 0	雌 0	雄 5	雌 5
[外表系] 乳腺										
小葉過形成	0	±:3							0	±:4/+:1
乳汁分泌	0	+:1							0	0

表中のデータは，特記ない限り群平均値を示す。

検査及び観察は，特記ない限り全例に対して実施した。

BLLOQ：定量下限未満； D：投与日； N：黄褐色色素が検出されなかったため判定不可； NC：全時点で定量下限未満のため算出不可； OPC-331：ブレクスピプラゾール

－：特記すべき所見なし

±，+，＋：それぞれ極めて軽度，軽度，中等度

*p < 0.05, **p < 0.01：Bartlett の等分散検定の後 Dunnett の検定又は Steel の検定

#p < 0.05, ##p < 0.01：等分散性の F 検定の後 Student 又は Aspin-Welch の *t* 検定

[a] 投与 5 日に主試験群の雄 1 例が胃ゾンデ挿入の失敗により死亡。

[b] 投与 5 日に主試験群の雌 1 例，投与 11 日にトキシコキネティクスサテライト群の雌 1 例が死亡した。

[c] 投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 投与前，投与直後，投与後 4-6 時間の観察結果。所見のあった動物数を週単位（頻度）で示す。複数の週の観察結果は範囲で示した。

[e] ( ) 内は最低値を示した投与日。

[f] 5 例/群。

[g] 投与終了日（投与 182 日）の翌日，剖検を行った動物を検査。

[h] 絶対重量，相対重量とも同じ方向で対照群との差がみられた。数字は絶対重量について対照群との差を％で示す。

[i] 投与終了時点の計画屠殺での例数。( ) 内は死亡又は切迫屠殺例数。

[j] H-E 染色による病理組織学的検査でみられた，黄褐色色素検討のため，対照群の雄 1 例と 100 mg/kg/日群の雄 1 ないし 2 例の副腎，肺，下顎リンパ節，脾臓及び甲状腺，対照群の雌 1 例及び 100 mg/kg/日群の雌 2 例の肝臓及び卵巣にシュモール染色，ベルリン青染色及び PAS 染色を行って検査した。

[k] 有意差検定は実施しなかった。

[l] 毎日午前中に観察。

[m] 比重量は有意に高値。

2.6.7.7.3　サル 13 週間反復経口投与毒性試験（4 週間回復性）　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書の題名：　Thirteen-week repeated oral dose toxicity study of OPC-331 in cynomolgus monkeys with a four-week recovery test

動物種/系統：　サル / カニクイ
投与期間：　13 週間
報告書番号：　020474
投与開始年齢：　2 歳
休薬期間：　4 週間
CTD における記載箇所 (資料番号)：　4.2.3.2-09
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日
投与方法：　強制経口
GLP 適用：　適
溶媒/投与形態：　5% ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液 / 懸濁

特記事項：　なし

無毒性量：　雄 1 mg/kg/日，雌 1 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		1		3		30	
動物数：主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)
未変化体血漿中濃度									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	BLLOQ	BLLOQ	123.3	111.4	309.4	273.5	1427	1453
	投与 42 日	BLLOQ	BLLOQ	133.2	141.9	283.9	281.7	895.6	870.3
	投与 87 日	BLLOQ	BLLOQ	155.3	155.1	230.2	453.2	583.2	947.2
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	1589	1180	3648	3501	25080	24840
	投与 42 日	NC	NC	1318	1349	3341	3432	12290	11210
	投与 87 日	NC	NC	1821	1847	2852	5256	7499	12600
死亡数		0	0	0	0	0	0	0	1[a]
体重 (%)[b]：	投与 3 日	2.70 kg	2.45 kg	−6	−3	−14	−6	−8	−5
	投与 92 日[c]	2.82 kg	2.53 kg	+9	+18	+4	+13	−5	−3
摂餌量 (%)[b]：	投与 3 日	100 g/日	100 g/日	−31	−13	−69**	−49	−82**	−84**
	投与 92 日[c]	100 g/日	100 g/日	0	0	0	0	−6	0
一般状態：例数[d]									
活動性低下	投与 1-7 週	0	0	1-3	0-3	1-3	0-3	4-5	3-5
	投与 8-13 週	0	0	0	0	0	0	3-4	4

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		1		3		30	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)
四肢の軽微な振戦	投与 1-7 週	0	0	1-3	2-3	3	3	4-5	4-5
	投与 8-13 週	0	0	2-3	3	3	3	5	4
腹臥	投与 1 週	0	0	1	0	1	1	3	3
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0-1
横臥	投与 1-3 週	0	0	0	0	0-1	0-1	0-1	0-1
	投与 4-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0
うずくまり	投与 1, 2 週	0	0	0	0	2, 2	3, 1	5, 2	5, 4
	投与 3-13 週	0	0	0	0	0	0	1-2	1-4
傾眠	投与 1, 2 週	0	0	1, 0	1, 0	2, 2	3, 1	5, 3	5, 5
	投与 3-13 週	0	0	0	0	0	0	0-1	0-1
昏眠	投与 1, 2 週	0	0	0	0	0	0	0, 2	2, 1
	投与 3-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0
半閉眼	投与 1, 2 週	0	0	2, 0	1, 0	2, 2	3, 1	5, 3	5, 5
	投与 3-13 週	0	0	0	0	0	0	0-1	0-2
閉眼	投与 1 週	0	0	0	0	0	0	1	2
	投与 2-13 週	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜充血	投与 1-4 週	0	0	0	0	0	0	0	0
	投与 5-13 週	0	0	0	0	0-1	0	3	1-4
体温 [e]									
投与 1 日，投与前		37.5##	37.5	38.3*	38.1	38.9**	38.0	38.8**	38.4*
投与 1 日，投与 4 時間後		38.1	38.1	38.1	37.7	37.9#	37.9	36.1**##	36.4**##
投与 1 日，投与 24 時間後		38.2	38.4	37.8	38.2	38.1#	37.9	36.3**##	35.3**##
投与 13 週，投与 4 時間後		38.5	38.1	37.7*	38.1	38.3	37.8	38.3	37.5#
投与 13 週，投与 24 時間後		38.2	38.1	38.3	38.4	38.7*	38.4	38.4	38.1

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		30	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)
眼科学的検査：　投与 13 週	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査: QTc 間隔 (msec)[e]								
投与 1 日，投与 4 時間後	372	398	395	395	407	417	441**[##]	439*[##]
投与 1 日，投与 8 時間後	373	397	399	407	413*	434*	441**[#]	447**[##]
投与 13 週，投与 4 時間後	359	399	389	385	385	405	402**	389
投与 13 週，投与 8 時間後	370	389	390	393	387	411	398	383
血圧: 平均血圧 (mmHg)[e]								
投与 1 日，投与 4 時間後	85	82	74	83	80	63[f]	66**[##]	61*[#]
投与 1 日，投与 8 時間後	91	85	70*	82	81	70[f]	64**[##]	70
投与 13 週，投与 4 時間後	83	91	83	86	83	81	80[f]	66*[#]
投与 13 週，投与 8 時間後	80	94	83	90	94**	86	88	70**
尿検査：　投与 13 週	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査[e]：　投与 13 週								
白血球数 (10^3/μL)	9.34	9.04	9.33	7.23	6.77[f]	6.37[##f]	5.51[##f]	4.81**[#f]
ﾘﾝﾊﾟ球数 (10^3/μL)	6.07[#]	6.36	6.89	4.36	4.06[f]	4.08	3.63[##f]	2.81*[#f]
網赤血球数 (10^9/μL)	26.4	31.7	22.8	35.2	32.3	16.8[#]	14.0[##]	14.3*[##]
網赤血球比 (%)	0.4	0.6	0.3	0.6	0.5	0.2[#]	0.2[##]	0.2*[##]
血液生化学的検査[e]：　投与 13 週								
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ (mg/dL)	122	131	156[#]	126	155	155	198**[##f]	202**[##f]
ﾘﾝ脂質 (mg/dL)	182	219	206	191	236	214	271**[##f]	288*[#f]
α1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ濃度 (g/dL)	0.54	0.59[#]	0.57	0.56	0.59	0.63	0.74**[#]	0.75**[#]
α1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ比 (%)	7.9	8.5	8.0	7.8	8.6	8.8	9.8*[#]	9.7[#]
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		1		3		30	
動物数： 主試験群 (試験群 + 回復群)		雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 3 (3 + 0)	雌 3 (3 + 0)	雄 5 (3 + 2)	雌 5 (3 + 2)
剖検所見：例数 [g]									
検査数		3	3	3	3	3	3	3	2
胆汁に微細な顆粒		0	0	0	0	0	0	2	1
胆汁の濁り		0	0	0	0	0	0	1	0
病理組織学的所見		–	–	–	–	–	–	–	–
電子顕微鏡検査所見		–	–	–	–	–	–	–	–
休薬期間の成績 [h]									
動物数： 回復群		2	2					2	2
体重 (%)[b]：	休薬 29 日	3.10 kg	2.53 kg					−16.8	+6.7
体重増加量 (休薬 1 日と上記体重との差)		0.15	0					0.03	0.13
摂餌量 (%)[b]：	休薬 28 日	100 g	100 g					0	0
一般状態：例数 [d]									
活動性低下：	休薬 1 週	0	0					1	2
	休薬 2-4 週	0	0					0	0
四肢の軽微な振戦：	休薬 1 週	0	0					2	2
	休薬 2-4 週	0	0					0	2
体温：	休薬 4 週	–	–					–	–
眼科学的検査：	休薬 4 週	–	–					–	–
心電図：	休薬 4 週	–	–					–	–
血圧：	休薬 4 週	–	–					–	–
尿検査：	休薬 4 週	–	–					–	–
血液学的検査：	休薬 4 週	–	–					–	–

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)						30	
動物数: 回復群	2	2					2	2
血液生化学的検査：　休薬 4 週	–	–					–	–
器官重量	–	–					–	–
剖検所見	–	–					–	–
病理組織学的所見	–	–					–	–

表中のデータは，特記ない限り群平均値を示す。

検査及び観察は，特記ない限り全例に対して実施した。

BLLOQ：定量下限未満； NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可； OPC-331：ブレクスピプラゾール

–：特記すべき所見なし

*p < 0.05, **p < 0.01：Bartlett の等分散検定の後，一元配置分散分析を行い，Dunnett の検定又は Kruskal-Wallis の H 検定

#p < 0.05, ##p < 0.01：投与前値と比較する対応のある t 検定

[a] 投与 15 日に死亡発見。

[b] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[c] 最終投与日（投与 91 日）翌日，休薬 1 日に相当。

[d] 所見のあった動物数を週単位（頻度）で示す。複数の週の観察結果は範囲で示した。

[e] 個体別評価と統計学的評価による。統計学的評価では，投与前値との比較かつ対照群との比較において有意であった場合を統計学的に有意とみなした。

[f] 個体別評価から顕著な逸脱値がみられた。

[g] 投与終了時点の計画屠殺時の例数。

[h] 有意差検定は実施しなかった。

2.6.7.7.4　サル 2 週間反復経口投与毒性試験　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書の題名：　Supplementary two-week repeated oral dose toxicity study of OPC-331 in cynomolgus monkeys

動物種/系統：　サル / カニクイ　　投与期間：　2 週間　　報告書番号：　020820

投与開始年齢：　2 歳　　休薬期間：　なし　　CTD における記載箇所 (資料番号)：　4.2.3.2-10

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：　5% ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液 / 懸濁

特記事項：　13 週試験では，無毒性量とみなした 1 mg/kg/日でも，中枢神経系を介したと考えられる一般状態の変化並びに体重及び摂餌量の低値が軽微ながら投与初期に観察され，無影響量は得られなかった。最初の臨床試験における初回用量の算出に当たり，無影響量を得るため，この試験を実施した。これらの変化は投与初期に顕著であることから，投与期間は 2 週間と設定し，検査項目は，一般状態観察，体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査及びトキシコキネティクスに限定した。

無影響量：　雄 0.1 mg/kg/日，雌 0.1 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		0.03		0.1	
動物数	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3	雄 3	雌 3
未変化体血漿中濃度						
C_{max} (ng/mL)：　投与 14 日	BLLOQ	BLLOQ	3.062	3.400	15.53	10.49
AUC_{24h} (ng·h/mL)：　投与 14 日	NC	NC	30.55	34.02	156.2	112.7
死亡数	0	0	0	0	0	0
体重 (%)[a]：　投与 15 日(最終投与翌日)	2.40 kg	2.30 kg	−2.92	2.17	0.833	−0.87
摂餌量 (%)[a]：　投与 15 日(最終投与翌日)	100 g/day	100 g/day	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–	–	–
血液学的検査：　投与 13 日(投与前)	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査：　投与 13 日(投与前)	–	–	–	–	–	–

表中のデータは，特記ない限り群平均値を示す。

検査及び観察は全例に対して実施した。

BLLOQ：定量下限未満； NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可； OPC-331：ブレクスピプラゾール

–：特記すべき所見なし

[a] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

2.6.7.7.5　サル 39 週間反復経口投与毒性試験　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

報告書の題名：　Thirty-nine-week repeated oral dose toxicity study of OPC-331 in cynomolgus monkeys

動物種/系統：　サル / カニクイ　　投与期間：　39 週間　　報告書番号：　024584

投与開始年齢：　2 歳　　休薬期間：　なし　　CTD における記載箇所 (資料番号)：　4.2.3.2-11

初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (雄), [redacted] 日 (雌)　　投与方法：　強制経口　　GLP 適用：　適

溶媒/投与形態：　5% ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液 / 懸濁

特記事項：　特になし

無毒性量：　雄 1 mg/kg/日，雌 1 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		1		3		30	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
未変化体血漿中濃度									
C_{max} (ng/mL)	投与 1 日	BLLOQ	BLLOQ	138.7	102.5	142.1	267.0	510.6	798.0
	投与 91 日	BLLOQ	BLLOQ	145.0	145.8	348.4	368.4	639.8	1271
	投与 273 日	BLLOQ	BLLOQ	156.2	165.6	206.4	306.5	537.3	412.9
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日			1272	831.0	1698	3037	9107	14680
	投与 91 日			1636	1461	3890	3658	8863	13650
	投与 273 日			1680	1773	2588	3211	7193	5235
死亡又は切迫屠殺数		0	0	0	0	0	1[a]	2[a]	2[a]
体重 (%)[b]：	投与 8 日	2.83 kg	2.64 kg	−3	−2	−8	−5	−7	−11
	投与 57 日	3.03 kg	2.86 kg	5	3	5	4	−2	0
	投与 260 日	3.53 kg	3.23 kg	6	7	7	4	−1	−6
摂餌量 (%)[b]：	投与 4 日	100 g/day	100 g/day	−39	−15	−62*	−65**	−77**	−84**
	投与 7 日	100 g/day	100 g/day	0	0	−44	−14	−54*	−61**
	投与 58 日	100 g/day	100 g/day	0	0	0	0	−20*	0
	投与 273 日	100 g/day	100 g/day	0	0	0	0	0	0

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)		1		3		30	
動物数		雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
一般状態：例数[c]									
活動性低下	投与 1, 2 週	0	0	2, 4	1, 4	4	4	2, 3	2, 3
	投与 3-9 週	0	0	0	0	1-4	1-4 (4→3)	3 (3)	2 (2)
	投与 10-39 週	0	0	0	0	0	0-1 (3)	1-2 (2)	1-2 (2)
全身の振戦	投与 1, 2 週	0	0	2, 1[d]	1, 0[d]	0, 1	0	2,1	0
	投与 3-9 週	0	0	0	1-0[d]	0-1	1-3 (4→3)	1-3 (3)	0-1 (2)
	投与 10-39 週	0	0	0	0-1[d]	0-1	0-1 (3)	0-2 (2)	0-2 (2)
うずくまり姿勢	投与 1 週	0	0	0	0	4	4	4	3
	投与 2-19 週	0	0	0	0	0	0-1 (4→3)	0-2 (4→2)	0-2 (4→2)
	投与 20-39 週	0	0	0	0	0	0	0	0
腹臥	投与 1-19 週	0	0	0	0	0	0-1 (4→3)	0-3 (4→2)	0-3 (4→2)
	投与 20-39 週	0	0	0	0	0	0	0	0
横臥	投与 1-19 週	0	0	0	0	0	0-1 (4→3)	0-2 (4→2)	0-1 (4→2)
	投与 20-39 週	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	投与 1 週	0	0	0	0	0	2	4	3
	投与 2-39 週	0	0	0	0	0	0	0	0
半閉眼	投与 1, 2 週	0	0	0	0	0	0, 4	1, 4	4, 0
	投与 3-39 週	0	0	0	0	0	0	0	0
閉眼	投与 1, 2 週	0	0	0	0	0	0	1, 2	0, 3
	投与 3-39 週	0	0	0	0	0	0	0	0
体温：	投与 13，26，39 週	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査：	投与 13，26，39 週	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚検査：	投与 13，26，39 週	–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査：	投与 13，26，39 週	–	–	–	–	–	–	–	–
血圧：	投与 13，26，39 週	–	–	–	–	–	–	–	低値(1 例)[e]

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		1		3		30	
動物数	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4	雄 4	雌 4
尿検査：　投与 13，26，39 週	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査：　投与 39 週								
白血球数 (10^3/μL)	9.09	8.97	8.53	8.39	7.61	11.48	7.79	4.24
好中球数 (10^3/μL)	2.78	3.92	2.75	2.53	1.52	4.98	2.15	1.08
血液生化学的検査：								
ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ (U/L)	1838	1282	2242	1183	1996	1511	2630[f]	1488
器官重量	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見：例数								
検査数	4	4	4	4	4	3	2	2
胆嚢に微細な顆粒	0	0	1	1	0	1	1	2
病理組織学的所見：例数								
検査数	4	4	4	4	4	3	2	2
耳下腺腺房細胞：萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
胃粘膜：萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
盲腸粘膜：萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
脾濾胞：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
電子顕微鏡検査所見[g]	–	–					–	–

表中のデータは，特記ない限り群平均値を示す。

検査及び観察は，特記ない限り全例に対して実施した。

BLLOQ：定量下限未満； OPC-331：ブレクスピプラゾール

*p < 0.05, **p < 0.01：Bartlett の等分散検定の後，一元配置分散分析を行い，Dunnett の検定又は Kruskal-Wallis の H 検定

#p < 0.05, ##p < 0.01：前値と比較する対応のある t 検定

[a] 3 mg/kg/日の雌 1 例は投与 35 日に切迫屠殺。30 mg/kg/日の雄 1 例は投与 8 日に切迫屠殺，他の雄 1 例は投与 61 日に死亡発見。同用量の雌 2 例は投与 9 及び 13 日に切迫屠殺。

[b] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[c] 所見のあった動物数を週単位で示した。複数の週の観察結果は頻度の範囲で示した。( ) 内は検査動物数で，記載のない場合は 4 例。矢印は死亡による期間内の減少を示す。

[d] 雄では投与 6 日，7 日，11 日に 1，2 例に散見される程度，雌では 1 例のみ投与 6 日，52 日及び 245 日にみられた。他群では継続した発現がみられた。
[e] 平均血圧において，雌対照群の各測定週における 4 及び 8 時間値は 75-97 mmHg であったのに対し，この群の雌 1 例では投与 13 週の 4 時間値，26 週の 4 及び 8 時間値，39 週の 8 時間値は 58-70 mmHg の範囲にあった。
[f] 1 例で高値：雄対照群の投与 26 及び 39 週の値は 1636-2366 U/L であったのに対し，この雄の同投与時点の値は 3299 及び 3491 U/L であった。
[g] 対照群及び 30 mg/kg/日群において，雌雄各 2 例の肝臓と腎皮質及び雄各 1 例の大脳皮質（頭頂葉）に対して実施。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 報告書の題名 : OPC-34712: Reverse Mutation Test in *Salmonella typhimurium* Using Male Liver S9 by Plate Incorporation Method

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験
菌株： ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102)
代謝活性化系： Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9，7% v/v
溶媒： 被験物質は DMSO，陽性対照は注射用水 (NaN_3，MMC) 又は DMSO (AF-2, ACR, 2AA)
処理： 48 時間 プレート法
細胞毒性： 背景細菌叢の発育阻害が各菌株の高用量でみられた（下表参照）
遺伝毒性： なし

独立して実施した試験数： 2
培養系列数： 3
分析細胞数/培養： $1.8\sim3.5 \times 10^8$

報告書番号： 018913
CTD における記載箇所（資料番号）：4.2.3.3.1-01
実施施設： 大塚製薬㈱ 徳島研究所
GLP 適用： 適
処理年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日~同年 [redacted] 月 [redacted] 日

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 1: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	21 ± 3	97 ± 17[a]	14 ± 6[a]	6 ± 3[a]	180 ± 5[a]
	OPC-34712	5.00	21 ± 5	111 ± 9	16 ± 4	11 ± 7	196 ± 20
		15.0	25 ± 3	100 ± 12	11 ± 3	6 ± 7	202 ± 6
		50.0	25 ± 6	109 ± 17	10 ± 3	9 ± 4	207 ± 8
		150	24 ± 6	68 ± 1[c]	7 ± 4[c]	6 ± 1[b,c]	148 ± 5
		500	6 ± 2[b,c]	[b,c,e]	2 ± 1[b,c]	[b,c,e]	45 ± 74[b,c]
		1500	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	1 ± 1[b,c]
		5000	[b,d,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,e]
	AF-2	0.0100		474 ± 26			
		0.0500	369 ± 30				
	NaN_3	0.100			79 ± 10		

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 1: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	MMC	0.500					809 ± 29
	ACR	50.0				83 ± 32	
代謝活性化あり	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	24 ± 7	111 ± 7[##]	15 ± 2	12 ± 3	232 ± 7
	OPC-34712	5.00	28 ± 5	137 ± 15	10 ± 5	13 ± 5	257 ± 11
		15.0	34 ± 8	152 ± 24	13 ± 7	14 ± 3	280 ± 20
		50.0	30 ± 14	145 ± 10	21 ± 4	13 ± 4	274 ± 12
		150	32 ± 1	155 ± 7	10 ± 2	10 ± 3	255 ± 33
		500	[b,c,e]	10 ± 3[b,c]	[b,c,e]	[b,c,e]	14 ± 6[b,c]
		1500	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	3 ± 1[b,c]
		5000	[b,d,e]	[b,d,e]	[b,d,e]	[b,d,e]	[b,d,e]
	2AA	0.200	121 ± 8				
		0.500		507 ± 53	95 ± 14		
		2.00				201 ± 22	
		5.00					775 ± 36

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 2: 復帰コロニー数 (平均値±SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	30 ± 6[f]	117 ± 3	11 ± 2	8 ± 1	193 ± 19
	OPC-34712	5.00	32 ± 3	105 ± 6	9 ± 1	7 ± 1	208 ± 16
		10.0	27 ± 9	101 ± 11	10 ± 6	11 ± 3	203 ± 19
		20.0	33 ± 13	106 ± 6	9 ± 2	7 ± 5	205 ± 13
		50.0	26 ± 5	96 ± 8	11 ± 3	9 ± 1	226 ± 16
		100	26 ± 3	95 ± 6	5 ± 3	5 ± 4	197 ± 16
		200	22 ± 4[b]	63 ± 5[b,c]	7 ± 1[b,c]	4 ± 2[b,c]	106 ± 6[b]

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 2: 復帰コロニー数 TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	OPC-34712	500	b,c,e	b,c,e	b,c,e	b,c,e	b,c,e
	AF-2	0.0100		442 ± 12			
		0.0500	534 ± 15				
	NaN_3	0.100			82 ± 9		
	MMC	0.500					821 ± 23
	ACR	50.0				112 ± 34	
代謝活性化あり	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	31 ± 3#	112 ± 13##	11 ± 4	15 ± 8	226 ± 8
	OPC-34712	5.00	33 ± 5	114 ± 11	12 ± 5	17 ± 4	246 ± 10
		10.0	40 ± 10	129 ± 8	15 ± 6	14 ± 6	256 ± 14
		20.0	40 ± 5	145 ± 13	11 ± 2	14 ± 4	265 ± 5
		50.0	29 ± 14	162 ± 9*	14 ± 5	7 ± 3	284 ± 11**
		100	35 ± 8	158 ± 13*	10 ± 3	11 ± 4	277 ± 16
		200	45 ± 9	115 ± 9c	5 ± 2c	12 ± 7c	202 ± 21
		500	7 ± 2b,c	b,c,e	b,c,e	b,c,e	b,c,e
	2AA	0.200	122 ± 25				
		0.500		417 ± 30	86 ± 11		
		2.00				211 ± 29	
		5.00					721 ± 42

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	実験 3: 復帰コロニー数 (平均値±SD) TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	DMSO (媒体)	0.1 mL/plate	23 ± 5	115 ± 7	9 ± 1	11 ± 3	209 ± 10
	OPC-34712	5.00	27 ± 4	107 ± 18	7 ± 2	11 ± 3	218 ± 17
		10.0	30 ± 4	115 ± 12	9 ± 1	7 ± 3	223 ± 7
		20.0	26 ± 3	123 ± 13	11 ± 4	11 ± 2	217 ± 4

（続く）

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate)	Assay 3: 復帰コロニー数				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA102
代謝活性化なし	OPC-34712	50.0	33 ± 12	111 ± 5	9 ± 3	16 ± 6	234 ± 5
		100	23 ± 6	83 ± 18	10 ± 6	9 ± 3	222 ± 11
		200	19 ± 7[b]	44 ± 4[b,c]	5 ± 4[b,c]	3 ± 3[b,c]	115 ± 3[b]
		500	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]	[b,c,e]
	AF-2	0.0100		437 ± 58			
		0.0500	423 ± 43				
	NaN_3	0.100			77 ± 10		
	MMC	0.500					831 ± 33
	ACR	50.0				79 ± 20	

各処理系列で復帰変異コロニー数が対照群の 2 倍以上であり，用量に応じた増加が認められた場合を陽性と判定。

2AA : 2-aminoanthracene； ACR : 9-aminoacridine； AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide； DMSO : dimethyl sulfoxide； MMC : mitomycin C； NaN_3 : sodium azide； OPC-34712 : ブレクスピプラゾール； SD : 標準偏差.

*P < 0.05.　**P < 0.01.　Kruskal-Wallis 検定の後，ノンパラメトリック型 Dunnet 検定で有意。

#P < 0.05.　##P < 0.01.　Jonckheere の用量依存性検定で有意。

[a] 4 つ以上の処置群で復帰コロニーの評価ができなかったため再検討した。TA100, TA1535 及び TA1537 は背景細菌叢生育阻害のため，TA102 は復帰コロニー数が陰性対照背景データの平均値-2SD（153）に満たなかったため。

[b] 析出

[c] 背景細菌叢の生育阻害

[d] 析出が顕著で生育阻害の確認ができない。

[e] 析出が顕著でコロニーの計数ができなかった。

[f] 媒体 (DMSO) 対照群の復帰変異コロニー数が正常範囲を超えていたため再検討した。

2.6.7.8.2　**報告書の題名**：　OPC−34712: Forward Mutation Test at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using Male Rat Liver S9 by 96-well-plate Fluctuation Method

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類：　哺乳類細胞を用いる前進突然変異試験

細胞種：　マウスリンパ腫細胞 L5178Y *Tk*$^{+/-}$

代謝活性化系：　Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9, 3%v/v

溶媒：　被験物質は DMSO，陽性対照は注射用水

処理：　被験物質に S9 非存在下で 3 及び 24 時間，S9 存在下で 3 時間培養後 2 日間の発現培養

細胞毒性：　用量に応じた細胞増殖率及び細胞生存率の低値がみられた。

遺伝毒性：　S9 非存在下の 3 及び 24 時間曝露では変異原性は見られなかったが，S9 存在下の 3 時間曝露では 50 及び 70 μM で変異原性がみられた。

独立して実施した試験数：　1 (+S9 のみ 2)

培養系列数：　2 (陽性対象のみ 1)

分析細胞数/培養：　7.7×10^5

報告書番号：　018869

CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.3.1-02

実施施設：　大塚製薬㈱　徳島研究所

GLP 適用：　適

処理年月日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日~同年[redacted]月[redacted]日

実験 1					
代謝活性化 / 曝露時間	**被験物質**	**用量 (μM)**	**相対生存率** [a]	**相対総増殖率** [b]	**遺伝子変異頻度** [c]
代謝活性化なし 3 時間曝露	DMSO (媒体)	5 (mL/L)	1.00	1.00	23
	ブレクスピプラゾール	5	0.84	0.99	21
		10	0.91	0.96	20
		20	0.96	0.72	27
		50	0.71	0.59	23
		100	0.09[d]	0.08[d]	計数せず [d]
		200	0[d]	播種せず [e]	播種せず [e]
	MMS	10 (μL/L)	0.91	0.63	73[f,g,h]
		20 (μL/L)	0.56	0.30	168[f,g,h]

（続く）

代謝活性化 / 曝露時間	被験物質	用量 (μM)	相対生存率 [a]	相対総増殖率 [b]	遺伝子変異頻度 [c]
代謝活性化なし 24 時間曝露	DMSO (媒体)	2.5 (mL/L)	1.00	1.00	8
	ブレクスピプラゾール	1	0.75	播種せず [i]	播種せず [i]
		2	0.73	0.94	9
		5	0.70	0.77	12
		10	0.55	0.62	10
		20	0.19	0.31	8
		50	播種せず [J]	播種せず [J]	播種せず [J]
		100	播種せず [J]	播種せず [J]	播種せず [J]
	MMS	5 (μL/L)	0.37	0.62	114[f,g,h]
		10 (μL/L)	0.13	0.13	365[f,g,h]
代謝活性化あり 3 時間曝露	DMSO (媒体)	5 (mL/L)	1.00	1.00	13[###]
	ブレクスピプラゾール	5	0.95	0.96	15
		10	0.82	1.10	10
		20	0.84	0.84	21
		50	0.63	0.55	23*[h]
		100	0[c]	播種せず [e]	播種せず [e]
		200	0[c]	播種せず [e]	播種せず [e]
	DMN	100 (μL/L)	1.04	0.48	117[f,g,h]
		300 (μL/L)	0.80	0.27	172[f,g,h]
実験 2					
代謝活性化あり 3 時間曝露 (追加検討)[k]	DMSO (媒体)	2.5 (mL/L)	1.00	1.00	12[###]
	ブレクスピプラゾール	10	0.93	1.38	13
		15	0.95	1.35	17
		20	0.81	1.44	14
		30	0.79	1.24	15

（続く）

代謝活性化 / 曝露時間	被験物質	用量 (μM)	相対生存率 [a]	相対総増殖率 [b]	遺伝子変異頻度 [c]
代謝活性化あり 3 時間曝露 (追加検討)[k]	ブレクスピプラゾール	50	0.55	0.55	23*[h]
		70	0.23	0.20	30*[f,h]
		100	0.01[d]	播種せず [e]	播種せず [e]
	DMN	100 (μL/L)	0.86	0.83	115 [f,g,h]
		300 (μL/L)	0.61	0.57	207 [f,g,h]

DMN: *N*-nitrosodimethylamine; DMSO: dimethyl sulfoxide; MMS: methylmethanesulfonate; OPC-34712: ブレクスピプラゾール; S9: ラット肝 9000 *g* 上清; *Tk* = thymidine kinase.

*P < 0.05 Dunnett 検定で有意

###P < 0.001 重み付き線形回帰検定で有意。

[a] 処理終了時における被験物質処理群のコロニー形成率/陰性対照群のコロニー形成率

[b] 被験物質処置群の総増殖率/陰性対照群の 1 日当たり総増殖率

[c] 10^5 生存細胞あたりの変異数 = 突然変異細胞のコロニー形成率/変異選択時における生存細胞のコロニー形成率

[d] 顕著な毒性 (< 0.1)。

[e] 顕著な毒性, 相対増殖率（相対総増殖率はこれと相対生育率との積）が < 0.05。

[f] 遺伝子変異頻度が背景対照群値の上限（30）以上。

[g] 遺伝子変異頻度が生物学的に有意な高値 (≧50)。

[h] 誘発総変異頻度 (遺伝子変異頻度の対照群値との差) が生物学的に有意な高値 (≧10)。

[i] より高用量において細胞毒性のない用量が 3 用量得られたので除外。

[j] 洗浄後析出がみられた。

[k] 実験 1 でみられた変異頻度の上昇を確認するため実施した 。

2.6.7.8.3　報告書の題名：　OPC-34712: Chromosome Aberration Test in Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類：　哺乳類細胞を用いる染色体異常試験

独立して実施した試験数：　1(短時間処理は 2)

報告書番号：　019460

細胞種：　CHO-K1 細胞

培養系列数：　2 (陰性対象のみ 4)

CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.3.1-03

代謝活性化系：　Phenobarbital 及び 5,6-benzoflavone 誘導雄ラット肝 S9, 3%v/v

分析細胞数/培養：　100

実施施設：　大塚製薬㈱　徳島研究所

溶媒：　被験物質は DMSO，陽性対照は注射用水

GLP 適用：　適

処理：　S9 存在又は非存在下で 3 時間曝露後 17 時間回復，S9 非存在下で 20 時間曝露

処理年月日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日~20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

細胞毒性：　用量に応じた細胞増殖率及び細胞生存率の低値がみられた。

遺伝毒性：　S9 非存在下の 3 時間曝露では 50 μM で構造異常の増加がみられ，20 時間曝露ではみられなかった。S9 存在下 3 時間曝露では 70 μM で再現性のない構造異常の増加と 50 及び 70 μM で数的異常がみられた。

代謝活性化/曝露時間	被験物質	用量 (μM)	細胞毒性[a]		構造異常細胞 (%)	構造異常数（観察細胞当たり）	数的異常細胞 (%)
			細胞数比 (%)[b]	分裂指数比 (%)[b]			
代謝活性化なし 3 時間曝露	DMSO (媒体)	1 (%)	100	100	1.3##	0.013	3.1
	ブレクスピプラゾール	20	84	105	1.0	0.010	3.8
		30	72	92	1.0	0.010	6.5
		50	42	48	10.5**	0.170	3.4
		70	21	5	検査せず	検査せず	検査せず
	MMC	0.2 (μg/mL)	計数せず	計数せず	25.0**	0.355	4.3
代謝活性化なし 3 時間曝露 (追加実験)	DMSO (媒体)	1%	100	100	1.5##	0.015	5.0
	ブレクスピプラゾール	20	76	89	1.0	0.010	4.3
		30	70	73	1.0	0.010	3.8
		50	48	40	10**	0.115	6.1
		70	23	3	検査せず	検査せず	検査せず
	MMC	0.2 μg/mL	計数せず	計数せず	18.0**	0.240	4.3

（続く）

代謝活性化/曝露時間	被験物質	用量 (μM)	細胞毒性 [a]		構造異常細胞 (%)	構造異常数（観察細胞当たり）	数的異常細胞 (%)
			細胞数比 (%)[b]	分裂指数比 (%)[b]			
代謝活性化なし 20 時間曝露	DMSO (媒体)	1%	100	100	0.8#	0.018	3.4
	ブレクスピプラゾール	5	90	103	2.5	0.040	4.3
		10	68	54	1.5	0.015	2.4
		20	51	37	3.0	0.030	3.8
		30	38	11	検査せず	検査せず	検査せず
	MMC	0.1 μg/mL	計数せず	計数せず	34.5**	0.505	2.4
代謝活性化あり 3 時間曝露	DMSO (媒体)	1%	100	100	4.0#	0.058	4.5##
	ブレクスピプラゾール	30	111	102	2.0	0.020	4.3
		50	106	90	3.5	0.050	10.3*
		70	84	73	8.5	0.120	18.4**
		100	47	1	検査せず	検査せず	検査せず
	CP	5.0 μg/mL	計数せず	計数せず	73.0**	1.840	6.1
代謝活性化あり 3 時間曝露 (追加実験)	DMSO (媒体)	1%	100	100	3.8	0.053	8.5#
	ブレクスピプラゾール	30	127	113	2.0	0.020	5.2
		50	118	108	2.0	0.020	8.7
		70	92	84	2.0	0.030	13.8
		100	53	1	検査せず	検査せず	検査せず
	CP	5.0 μg/mL	計数せず	計数せず	45.5**	1.045	3.8

CP: cyclophosphamide monohydrate; DMSO: dimethyl sulfoxide; MMC: mitomycin C; OPC-34712: ブレクスピプラゾール; S9: ラット肝 9000 *g* 上清

*P < 0.05, **P < 0.01 Bonferroni の P 値調整を伴う Fisher-Irwin 検定で有意

#P < 0.05, ##P < 0.01 Cochran-Armitage の傾向検定で有意。

[a] 細胞数比≧20%及び<50% ， かつ分裂指数比<20% となる用量より低い用量で染色体の検査を行った。

[b] 媒体対照群との比率。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 報告書の題名： OPC-34712: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Oral Administration for 2 Consecutive Days

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種/系統：SD ラット
投与開始週齢：9-10 週齢
評価した細胞：多染性赤血球 (PCE)
分析細胞数/動物：2000

投与期間： 2 日間 (陽性対照群のみ単回)
骨髄採取時間： 最終投与の 24 時間後
投与方法： 強制経口投与（陽性対照群のみ静脈内投与）
媒体/投与形態：5% (w/v) ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁

報告書番号： 019196
CTD における記載箇所（資料番号）： 4.2.3.3.2-01
実施施設：大塚製薬㈱ 徳島研究所
GLP 適用：適
投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日, [redacted]日

特記事項： なし
毒性/細胞毒性：活動性低下を含む中枢神経系に関連する変化が投与全群に，体温低下が雄の 300 mg/kg/日以上，雌の 100 mg/kg/日以上で，体重低下が雌雄の 300 mg/kg/日以上にみられ，雌の 1000 mg/kg/日で 2 日投与翌日に 1 匹死亡した。
遺伝毒性：なし
曝露証明：トキシコキネティクス 資料番号 4.2.3.3.2-03（血漿中未変化体及び代謝物濃度について 2 日間投与後のプロファイリング）参照。

被験物質	用量 (mg/kg/日)	動物数	多染性赤血球比 (平均% ± SD)	小核頻度 (平均‰ ± SD)
雄				
5% アラビアゴム (媒体)	10 mL/kg	5	63 ± 7	2.1 ± 1.0
ブレクスピプラゾール	300	5	69 ± 3	1.7 ± 1.0
	1000	5	61 ± 13	2.2 ± 0.8
	2000	5	65 ± 12	1.4 ± 0.5
Mitomycin C	2	3	59 ± 9	22.3 ± 1.2$^{\$\$}$

（続く）

2.6.7.9.1　　ラットを用いる骨髄小核試験　　報告書番号：019196（続き 1）

被験物質	用量 (mg/kg/日)	動物数	多染性赤血球比 (平均% ± SD)	小核頻度 (平均‰ ± SD)
雌				
5% アラビアゴム (媒体)	10 mL/kg	5	72 ± 6	2.7 ± 0.8
ブレクスピプラゾール	30	5	62 ± 8	1.8 ± 0.6
	100	5	68 ± 3	1.6 ± 0.2
	300	5	59 ± 12	2.8 ± 1.0
	1000	5[a]		
Mitomycin C	2	3	61 ± 6*	19.8 ± 1.6$$

OPC-34712: ブレクスピプラゾール

SD: 標準偏差

*P < 0.05.　F 検定の後 Student の *t* 検定又は Aspin-Welch の検定で有意。

$$P <0.01　Cochran-Armitage 検定で有意。

[a] 投与 3 日で雌 1 例が死亡したので，この群は小核検査から除外した。.

2.6.7.9.2　　**報告書の題名**：　In vivo/in vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test of OPC-331 with Rat Hepatocytes

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験の種類：不定期 DNA 合成試験
動物種/系統：SD ラット
投与開始週齢：8 週齢
評価した細胞：肝細胞
分析細胞数/動物：100

投与期間：　単回
採取時点：　投与後 2 及び 16 時間
投与方法：　強制経口投与
媒体/投与形態：5% (w/v) ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁

報告書番号：　019960
CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.3.2-02
実施施設：[redacted]
GLP 適用：適
投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日

特記事項：　トキシコキネティクス用試料は肝細胞採取と同時に採取。
毒性/細胞毒性：活動性低下を含む中枢神経系に関連する一般症状の変化が投与全群に，低体温が雄の 1000 mg/kg/日以上，雌の 300 mg/kg/日でみられ，16 時間後採取群では体重増加抑制が投与全群にみられた。
遺伝毒性：なし
曝露証明：トキシコキネティクス　資料番号 4.2.3.3.2-02（単回投与後 2 及び 16 時間の血漿中未変化体濃度），4.2.3.3.2-03（単回投与後 2 及び 24 時間の血漿中未変化体及び代謝物濃度）参照

被験物質	投与後時点 (時間)	用量 (mg/kg)	動物数	ネットグレイン数 (平均± SD)	修復細胞数(平均% ± SD)
雄					
5% アラビアゴム (媒体)	2	10 (mL/kg)	3	−0.96 ± 0.33	2.7 ± 1.2
ブレクスピプラゾール	2	300[a]			
	2	1000	3	−0.67 ± 0.15	2.7 ± 0.6
	2	2000	3	−0.50 ± 0.17	6.3 ± 0.6
DMN	2	10	3	13.54 ± 0.50	94.3 ± 1.2
5% アラビアゴム (媒体)	16	10 (mL/kg)	3	−0.67 ± 0.27	4.3 ± 2.1
ブレクスピプラゾール	16	300[a]			
	16	1000	3	−0.58 ± 0.26	4.7 ± 1.2
	16	2000	3	−0.24 ± 0.45	4.7 ± 0.6
2-AAF	16	50	3	9.83 ± 0.39	88.7 ± 1.5

（続く）

被験物質	投与後時点 (時間)	用量 (mg/kg)	動物数	ネットグレイン数 (平均± SD)	修復細胞数(平均% ± SD)
雌					
5% アラビアゴム (媒体)	2	10 (mL/kg)	3	−0.08 ± 0.50	7.0 ± 2.6
ブレクスピプラゾール	2	30[a]			
	2	100	3	0.41 ± 0.10	5.0 ± 2.6
	2	300	3	0.07 ± 0.31	8.7 ± 1.2
DMN	2	10	3	8.50 ± 1.11	75.0 ± 8.2
5% アラビアゴム (媒体)	16	10 (mL/kg)	3	−0.23 ± 0.06	5.3 ± 2.5
ブレクスピプラゾール	16	30[a]			
	16	100	3	−0.27 ± 0.26	2.0 ± 0.0
	16	300	3	−0.24 ± 0.52	5.3 ± 0.6
2-AAF	16	50	3	6.57 ± 1.24	75.3 ± 4.9

2-AAF: 2-acetylaminofluorene; DMN: dimethylnitrosamine;　OPC-331: ブレクスピプラゾール;　SD: 標準偏差;　UDS = unscheduled DNA synthesis

有意差検定は実施せず，ネットグレイン数が 5 以上，修復細胞数が 20%以上の場合を陽性と判断した。

灌流による肝細胞採取が適切に行われたことの判定は肝細胞の生存性 (50%以上) を目安にしたが，陰性対照群の全個体で 61.4~90.0%であった。

[a] 各性の高用量 2 群は全例が生存したことから，低用量は UDS の検査対象から除外した。

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　試験の題名：　Oral Dose Carcinogenicity Study of OPC-331 in Mice　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統：ICR マウス　　投与期間：雄 91 週目まで，雌 99 週目まで　　報告書番号：028338
投与開始週齢：　6 週齢　　投与方法：強制経口投与[a]　　CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.4.1-01
初回投与年月日：　20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (雄)　　溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁　　GLP 適用：適
[redacted] 月 [redacted] 日 (雌)　　対照群の処理：媒体投与及び水投与

高用量の設定根拠：　用量設定のための 4 週間及び 13 週間反復経口投与試験を実施し，雌雄共に 5 mg/kg/日を適切な高用量と定めた。雄では，10 mg/kg/日で死亡及び明らかな低体重がみられ（13 週試験），雌でも 10 mg/kg/日以上で死亡がみられた（4 週試験）。

特記事項：　2 年間投与を予定していたが，雄では陰性対照群で生存例の減少が多かったため，同群の生存数が 20 例になった時点（投与 91 週）で，また，雌では低用量での減少が多く，同群の生存例が 15 例 (投与 99 週) になった時点で，雌雄それぞれの全例を剖検した。　　有意差検定は，陰性対照群と投与群，陰性対照群と媒体対照群の組み合わせで行った。

投与量(mg/kg/日)		陰性対照[b]		媒体対照		0.75		2		5	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
未変化体血漿中濃度											
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	1313	833.0	3369	2586	8663	4885
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	1120	797.4	2748	1833	5756	4195
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	1174	772.5	4322	2280	12430	4321
生存性											
生存数	投与終了時	20	28	29	25	31	15	28	19	35	23
生存率 (%)	投与終了時	33.3[#]	46.7	48.3	41.7	51.7	25.0[$]	46.7	31.7[$]	58.3[$]	38.3
死亡・切迫屠殺 (累積)	投与 1-26 週	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	投与 1-52 週	4	3	9	3	9	3	8	5	5	10

（続く）

投与量(mg/kg/日)		陰性対照[b]		媒体対照		0.75		2		5	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡・切迫屠殺 (累積)	投与 1-78 週	28	15	25	20	25	26	21	23	17	20
	投与 1-91 週	40	23	31	28	29	35	32	34	25	30
	投与 1-99 週		32		35		45		41		37
体重 (%)[c]	投与 13 週	39.3 (g)	32.3 (g)	−1	+1	−3*	+9**	−3*	+8**	−5**	+5**
	投与 25 週	40.5 (g)	33.9 (g)	0	0	−2	+12**	−1	+11**	−3	+6**
	投与 53 週	41.5 (g)	36.5 (g)	−1	−1	−1	+11**	−1	+9**	−4*	+4
	投与 77 週	42.6 (g)	38.3 (g)	−3	−2	−3	+10**	−3	+6*	−5*	+3
	投与終了時	41.9 (g)	39.2 (g)	−3	+2	−2	+4	−2	−1	−4	−1
摂餌量 (%)[c]	投与 13 週	5.0 (g)	4.7 (g)	0	+2	+2	+17**	−2	+17**	−2	+15**
	投与 25 週	5.2 (g)	4.7 (g)	+2	+4	0	+19**	0	+17**	0	+13**
	投与 53 週	5.2 (g)	5.1 (g)	+2	−2	0	+12**	0	+10**	−2	+6
	投与 77 週	5.2 (g)	5.0 (g)	−2	+4	0	+16**	−2	+12**	−2	+6
	投与終了時	4.8 (g)	5.0 (g)	+4	+8	−8*	0	−10	−12	−6	−10
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
腫瘤 (触診)[d]：動物数		2	9	4	8	5	21	2	21	4	15
頸部の腫瘤		1	0	1	2	2	4	0	5	1	7
腋下の腫瘤		0	0	1	0	0	4	1	8	0	5
腹部の腫瘤		0	0	1	0	0	1	0	5	0	1
陰部の腫瘤		0	5	0	1	3	2	1	3	3	2
背部の腫瘤		0	1	0	1	1	7	1	1	0	2

（続く）

投与量(mg/kg/日)	陰性対照 [b]		媒体対照		0.75		2		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
血液学的検査										
赤血球数 (10^4/μL)	891	811	884	836	889	855	854	775	967**	818
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ (g/dL)	12.9	12.4	13.0	12.5	13.4*	12.5	12.8	11.6	14.5**	12.3
ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ (%)	41.7	40.0	42.0	40.8	43.1*	40.1	41.5	38.0	47.0**	39.7
平均赤血球容積 (fL)	46.9	49.8	48.0	49.1	48.3	47.0	48.4	49.8	48.8*	48.9
白血球数 (10^2/μL)	45.1	68.6	44.2	38.6	41.4	49.7	51.1	71.0	30.5*	49.3
ﾘﾝﾊﾟ球比 (%)	58.1	49.8	53.5	55.3	48.4	41.9	42.0**	52.3	42.0**	47.3
ﾘﾝﾊﾟ球数(10^2/μL)	25.6	25.9	22.2	20.3	18.6*	16.7	18.3*	45.4	12.2**	21.2
好中球比 (%)	35.1	43.2	40.2	37.0	44.1	52.1	51.7**	41.8	50.8**	45.0
好中球数 (10^2/μL)	16.8	38.3	19.2	15.2	19.8	30.1	30.0	21.9	16.1	24.8
大型非染色細胞数 (10^2/μL)	0.5	1.4	0.4	0.7	0.7	0.6	0.5	1.1	0.2*	0.7
器官重量										
唾液腺　実重量 (mg)	256.6	147.6	262.5	161.6	255.8	172.5	256.2	164.3	236.3	174.6*
比重量 (mg/100g)	615.6	380.5	647.0	406.5	625.5	429.0	632.1	429.9	596.8	456.8**
腎臓　実重量 (mg)	798	541	790	548	825	608	841	565	829	615*
比重量 (mg/100g)	1908	1394	1940	1385	2019	1494	2075	1478	2084	1614**
子宮　実重量 (mg)		1914		2255		419**		382**		370**
比重量 (mg/100g)		4714		5384		981**		1006**		941**
剖検所見										
卵巣：　小結節		9		3		2		1		1
下垂体：　小結節	0	1	0	0	0	4	0	6	0	7
皮膚又は皮下組織：小結節	4	6	0	7	3	19	0	24	2	17
子宮, 内膜：　嚢胞		25		28		5		12		8

（続く）

投与量(mg/kg/日)	陰性対照 [b]		媒体対照		0.75		2		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
病理組織学的検査										
腫瘍性病変										
乳腺： 腺癌		4		2		14††		12		12††
腺扁平上皮癌		1		1		3		15†		6†
何れかの腫瘍を保有		4		3		16††		23††		16††
下垂体, 前葉：腺腫	0	2	0	0	0	5	0	7	0	7
非腫瘍性病変										
乳腺： 乳管又は腺房拡張		11		17		35		42		36
極めて軽度		7		13		17		21		19
軽度		4		3		17		19		16
中等度		0		1		1		2		1
扁平上皮化生		0		2		2		2		7
極めて軽度		0		1		2		2		6
軽度		0		1		0		0		1
小葉過形成		16		14		42		42		47
極めて軽度		12		12		25		25		26
軽度		4		1		16		16		21
中等度		0		1		1		1		0

（続く）

投与量(mg/kg/日)	陰性対照 [b]		媒体対照		0.75		2		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
卵巣： 嚢胞		45		44		37		36		29
極めて軽度		6		11		5		6		7
軽度		14		19		17		13		11
中等度		16		5		10		13		8
重度		9		9		5		4		3
子宮： 萎縮		4		12		21		18		15
軽度		1		1		4		3		0
中等度		3		11		12		10		11
重度		0		0		5		5		4
嚢胞性内膜過形成		45		37		20		23		24
極めて軽度		13		11		19		15		15
軽度		24		18		0		8		9
中等度		8		7		1		0		0
重度		0		1		0		0		0
腺筋症		1		1		11		9		5
極めて軽度		1		1		6		5		5
軽度		0		0		4		3		0
中等度		0		0		1		1		0
膣： 粘膜萎縮		24		31		49		48		46
極めて軽度		0		0		1		0		0
軽度		1		0		0		0		0
中等度		9		10		12		19		11
重度		14		21		36		29		35

（続く）

投与量(mg/kg/日)	陰性対照 [b]		媒体対照		0.75		2		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
粘液分泌		12		14		38		33		31
極めて軽度		7		5		17		13		11
軽度		4		7		12		10		13
中等度		1		2		9		10		7

－：特記すべき所見なし

NC： 各測定時点において定量下限未満であり算出しなかった。

OPC-331： ブレクスピプラゾール

[#]$p < 0.05$：Tarone の傾向検定

[$]$p < 0.05$：Log-rank 検定

*$p < 0.05$, **$p < 0.01$：Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Steel の検定

[†]$p < 0.05$, [††]$p < 0.01$：Peto の検定

[a] 全群において，投与液量は 10 mL/kg

[b] 水（注射用水）を投与。

[c] 陰性対照群は実測値，媒体対照群及び被験物質投与群は陰性対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[d] 主要な部位のみ記した。

2.6.7.10.2　**試験の題名：**　Oral Dose Carcinogenicity Study of OPC-331 in Rats　　**被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）**

動物種/系統： SD ラット
投与開始週齢： 6 週齢
初回投与年月日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (雄)
[redacted] 月 [redacted] 日 (雌)
投与期間：104 週間
投与方法：強制経口投与[a]
溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁
対照群の処理：媒体投与及び水投与
報告書番号：028376
CTD における記載箇所（資料番号）： 4.2.3.4.1-02
GLP 適用：適

高用量の設定根拠： 4 週間及び 13 週間反復経口投与試験の毒性所見に基づき，雄では 10 mg/kg/日，雌では 30 mg/kg/日を適切な高用量定めた。雄では 300 mg/kg/日で死亡が，30 mg/kg/日で体重の低値（4 週試験で対照群の 10%減）がみられ，雌では 100 mg/kg/日で死亡が，30 mg/kg/日以上で軽度な体重の低値（13 週試験で対照群の 5%減）がみられた。

特記事項： 有意差検定は，陰性対照群と投与群，陰性対照群と媒体対照群の組み合わせで行った。

投与量(mg/kg/日)		陰性対照[b]		媒体対照		低用量		中用量		高用量	
						1	3	3	10	10	30
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
未変化体血漿中濃度											
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日	NC	NC	NC	NC	109.7	501.4	364.6	1956	1265	7808
	投与 13 週	NC	NC	NC	NC	123.6	741.8	390.7	2506	3362	12870
	投与 26 週	NC	NC	NC	NC	204.0	867.1	556.9	3644	3912	17400
生存性											
生存数	投与終了時	23	22	29	21	30	37	30	36	35	43
生存率 (%)	投与終了時	38.3	36.7[#]	48.3	35.0	50.0	61.7[$]	50.0	60.0[$]	58.3	71.7[$]
死亡・切迫屠殺 (累積)	投与 1-26 週	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	投与 1-52 週	3	0	0	1	1	1	1	0	4	1
	投与 1-78 週	11	15	8	13	12	13	8	7	8	3
	投与 1-105 週	37	38	31	39	30	23	30	24	25	17

（続く）

投与量(mg/kg/日)		陰性対照[b]		媒体対照		1	3		10		30
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
体重 (%)[c]	投与 13 週	582 g	307 g	−1	+3	−1	+12**	−1	+9**	−6**	−2
	投与 25 週	680 g	350 g	−2	+1	−3	+10**	−3	+5*	−11**	−8**
	投与 53 週	811 g	430 g	−4	+2	−6	+6*	−7	−5	−18**	−19**
	投与 77 週	877 g	505 g	−2	0	−6	+4	−8*	−11*	−22**	−27**
	投与 104 週	828 g	529 g	+4	+4	−5	+1	−5	−13	−19**	−28**
摂餌量 (%)[c]	投与 13 週	30 g	20 g	−3	0	−3	+10**	0	+5**	−3	+5*
	投与 25 週	30 g	21 g	0	0	−3	+5**	0	+5*	−3*	0
	投与 53 週	30 g	22 g	−3	0	−3	−5	−7	−9*	−13**	−9**
	投与 77 週	31 g	24 g	−3	−4	−6*	−4	−3	−13**	−13**	−17**
	投与 104 週	29 g	24 g	+3	+4	+3	+4	+3	−8	−3	−8
一般状態：動物数											
半閉眼		0	0	0	0	0	0	0	0	0	60
腫瘤 (触診)		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見： 動物数											
肺：白色巣		4	0	2	3	4	16	4	15	4	25
病理組織学的検査											
腫瘍性病変											
下垂体, 前葉：腺腫		24	51	35	50	27	32	25	32	22	22

（続く）

投与量(mg/kg/日)	陰性対照 [b]		媒体対照		1	3		10		30
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価動物数 (主試験)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
非腫瘍性病変										
副腎, 皮質：黄褐色色素	0	10	0	8	0	12	0	33	0	60
極めて軽度	0	10	0	8	0	12	0	32	0	6
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	53
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎, ﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ：黄褐色色素	57	57	58	57	57	58	60	59	58	60
極めて軽度	44	43	38	45	47	46	41	41	38	8
軽度	13	14	20	12	10	12	19	18	20	35
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17
肺, 肺胞：泡沫細胞	30	25	20	30	19	29	20	33	24	45
極めて軽度	20	21	19	25	15	18	18	22	20	26
軽度	10	3	1	5	4	11	2	11	4	15
中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4
下垂体, 中間葉：萎縮	0	0	0	0	0	8	0	18	10	38
極めて軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	8	0	18	8	38
下垂体, 前葉：過形成	15	3	15	5	18	15	21	12	15	23
極めて軽度	7	1	8	0	10	9	16	10	11	12
軽度	8	2	7	5	8	6	5	2	4	11

－：特記すべき所見なし

[#]$p < 0.05$：Tarone の傾向検定

[$]$p < 0.05$：Log-rank 検定

*$p < 0.05$, **$p < 0.01$：Bartlett の等分散検定の後，Dunnett の検定又は Steel の検定

NC：　各測定時点において定量下限未満であり算出されなかった。

OPC-331：　ブレクスピプラゾール

[a] 全群において，投与液量は 5 mL/kg
[b] 水（注射用水）を投与。
[c] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量（mg/kg/日）	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD	強制経口投与(5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液/懸濁)	妊娠 7-17 日	0 (媒体), 10, 30, 100	妊娠雌：6~7 匹	ラット胚・胎児発生試験の用量設定のために実施した。 母動物への影響： 10 mg/kg/日以上で半閉眼及び活動性低下がみられ，30 mg/kg/日以上で摂餌量が減少し，胸腺が小さく，100 mg/kg/日で死亡が 2 例，切迫屠殺が 1 例みられ，体重が著しく低く，胃粘膜に赤色又は黒色巣，肺のうっ血，腸内に暗赤色物，肝臓及び腎臓の褪色がみられた。 胚・胎児発生への影響： 30 mg/kg/日以上で胸骨分節の骨化遅延がみられ，100 mg/kg/日では生存 4 腹中 3 腹が全胚早期吸収で，着床後死亡率が高値であり，生存胎児の体重も低かった。 以上から，主試験の高用量を 30 mg/kg/日に設定した。	019146	4.2.3.5.2-01
ウサギ/NZW	強制経口投与(5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液/懸濁)	13 日間	0 (媒体), 10, 100, 300, 1000	雌：3 匹	ウサギ胚・胎児発生試験の用量設定の一環として，非妊娠動物を用いて毒性を評価した。 10 mg/kg/日に影響はみられなかった。100 mg/kg/日以上で活動性低下，閉眼，半閉眼等，中枢神経系への作用を介したと思われる影響，軟便等がみられた。300 mg/kg/日以上で体重及び摂餌量が著しく低く，剖検から，胸腺は小さく，腎臓の褪色等がみられ，1000 mg/kg/日では全例が死亡するか切迫屠殺された。 以上から，妊娠動物を用いた用量設定試験の高用量は 100 mg/kg/日に近い用量を設定することとした。	019120	4.2.3.5.2-03

（続く）

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験（続き）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ウサギ/NZW	強制経口投与(5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液/懸濁)	妊娠 6-18 日	0 (媒体), 30, 100, 150	妊娠雌：4~7 匹	ウサギ胚・胎児発生試験の用量設定のために実施した。 母動物への影響： 30 mg/kg/日以上で軟便が，100 mg/kg/日以上では上記に加え，活動性低下，閉眼，半閉眼，縮瞳等がみられ，用量に応じて体重増加量及び摂餌量に低値がみられ，流産が 100 及び 150 mg/kg/日でそれぞれ 1 例出現した。 胚・胎児発生への影響： 150 mg/kg/日で，胎児体重に軽度な（統計学的に有意でない）低値がみられた。 以上から，主試験の高用量を 150 mg/kg/日に設定した。	019424	4.2.3.5.2-04

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

2.6.7.12.A　報告書の題名：Male Fertility Study of OPC-34712 Administered Orally to Rats

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験計画 ICH 4.1.1に準拠： 適
動物種/系統： SD ラット
試験開始週齢： 雄 6-7 週齢（投与開始）
雌 10-11 週齢（交配開始）
初回投与年月日： 雄 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項： 雄のみ投与，雌は無処置。
無毒性量：
F_0 雄： 10 mg/kg（一般毒性学的影響）； 100 mg/kg（生殖）

投与期間： (雄) 交配前 63 日間, 交配期間を経て剖検まで (計 93-99 日間)[a]
交尾成立日： 妊娠 0 日
帝王切開日： 妊娠 13 日
投与方法：強制経口投与 (5mL/kg)
溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁

報告書番号：020420
CTD における記載箇所（資料番号）： 4.2.3.5.1-01
GLP 適用：適

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	100
雄動物				
未変化体血漿中濃度[b]				
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NC	889.0	2666	45930
評価動物数	20	20	20	20
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態[c]： 動物数				
活動性低下	0	0	0	20
腹這い姿勢	0	0	0	2
うずくまり	0	0	0	20
振戦	0	0	0	2
半閉眼	0	0	0	20
閉眼	0	0	0	20

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	100
流涙	0	0	0	14
眼周囲の赤色の汚れ	0	0	0	6
鼻周囲の汚れ	0	0	0	3
肛門周囲の汚れ	0	0	0	2
軟便	0	0	0	2
陰嚢の弛緩及び拡張	0	0	0	20
剖検所見：動物数				
精巣及び精巣上体： 小，浮腫状 (精巣のみ)	0	0	0	1
前立腺： 小	0	0	0	1
体重[d]	471.2 g	+4	+5	−24**
体重増加量[d]	242.0 g	+7	+8	−48**
摂餌量[d]	26.1 g/日	+5	+6	−14**
雄生殖能に関する指標				
交配に要した日数	3.6	3.5	3.8	3.5
交尾雄数（交尾率%）	20 (100)	19 (95)	20 (100)	20 (100)
受胎能確認雄数（受胎率%）	16 (80)	19 (100)	18 (90)	17 (85)
雌動物（無処置）： 雌生殖能に関する指標				
評価雌数	20	20	20	20
交尾[e]雌数（交尾率%）	20 (100)	19 (95)	20 (100)	20 (100)
妊娠雌数（受胎率%）	16 (80)	19 (100)	18 (90)	17 (85)
流産及び全胚死亡数	0	0	0	0
黄体数	15.5	15.2	14.9	14.5
着床数	14.0	13.5	14.4	13.2
着床前死亡率 (%)	8.5	12.3	3.1	8.8
生存胚数	13.3	12.8	13.6	12.5

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	100
着床後死亡数	0.7	0.7	0.8	0.8
着床後死亡率 (%)	4.8	4.6	5.5	5.7

特記ない限り数値は群平均値

NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可

OPC-34712：ブレクスピプラゾール

－：特記すべき所見なし

**P < 0.01．一元配置分散分析の後 Dunnett の検定で有意。

[a] 交配前 63 日間，交配期間として最長 14 日間，交尾雌の妊娠 13 日の剖検終了まで。

[b] ラット 26 週間反復投与試験 (報告書番号 023880) の投与 13 週のデータを引用。

[c] 交配前期間の投与後 4 時間の観察結果。

[d] 交配前の投与期間の最終時点の値として，体重は投与 64 日，体重増加量は投与 1 日と 64 日の差，摂餌量は投与 57 日と 63 日の期間の値を示した。対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示す。有意差検定は実測値に基づいて行った。

[e] 交尾判定は膣栓又は精子確認による。

2.6.7.12.B　　**報告書の題名**：OPC-34712: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats

被験物質：**ブレクスピプラゾール（JAN）**

試験計画 ICH 4.1.1 に準拠： 適
動物種/系統： SD ラット
試験開始週齢： 雄：14-15 週齢 (交配開始)
雌：11-12 週齢 (投与開始)
初回投与年月日： 雌 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
特記事項： 雌のみ投与，雄は無処置

投与期間： (雌) 交配前 2 週間，交配期間を経て妊娠 7 日まで
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 13 日
投与方法：強制経口投与 (5mL/kg)
溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁

報告書番号：020004
CTD における記載箇所（資料番号）： 4.2.3.5.1-02
GLP 適用：適

無毒性量：
F_0 雌　0.3 mg/kg（一般毒性学的影響及び生殖に及ぼす影響）
F_1 胚　3 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	0.3	3	30
雄動物（無処置）： 雄生殖能に関する指標				
評価雄数	20	20	20	20
死亡･切迫屠殺数	0	0	0	0
交配に要した日数	2.6	3.1	4.1	6.0
交尾雄数 (交尾率%)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	19 (95)
受胎能確認雄数[a] (受胎率%)	19 (95)	18 (90)	16 (80)	15 (79)
雌動物				
未変化体血漿中濃度[b]				
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NC	該当なし	1140	16390
評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般状態[c]： 動物数				
交配前				
活動性低下	0	0	0	20

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	0.3	3	30
半閉眼		0	0	0	20
閉眼		0	0	0	10
流涙		0	0	0	12
軟便		0	0	0	2
妊娠期					
活動性低下		0	0	0	19
半閉眼		0	0	0	19
閉眼		0	0	0	3
流涙		0	0	0	6
剖検所見		−	−	−	−
体重[d]	交配前 (投与 8 日/15 日)	269.9/278.1 g	0/0	+3/+4	+3/+2
	妊娠期 (妊娠 7 日)	315.9 g	+1	+4	−4
体重増加量[d]	交配前 (投与 1 日-8 日/1 日-15 日)	11.8/19.9 g	−10/−8	+68**/+55**	+54**/+21
	妊娠期 (妊娠 0-7 日)	35.9 g	−1	−15	−63**
摂餌量[d]	交配前 (投与 1 日-7 日/8 日-15 日)	20.0 g/日	+1/+1	+9*/+9*	+8*/−1
	妊娠期 (妊娠 7-8 日)	24.9 g/日	+3	+4	−15**
雌生殖能に関する影響					
発情周期異常雌数（発情休止期延長）		0	1	16##	20##
交配に要した日数		2.6	3.1	4.1	6.0
交尾[e]雌数 (交尾率%)		20 (100)	20 (100)	20 (100)	19 (95)
妊娠雌数 (受胎率%)		19 (95)	18 (90)	16 (80)	15 (79)
流産又は全胚死亡		0	0	0	0
黄体数		15.4	16.2	15.9	16.7
着床数		14.9	14.3	14.4	13.7
着床前死亡率 (%)		3.0	10.4	9.4	16.7**

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	0.3	3	30
生存胚数	14.1	13.3	12.8	12.9
死亡胚数	0.8	1.1	1.7	0.9
着床後死亡率 (%)	5.3	7.3	11.1	7.0

特記ない限り数値は群平均値

NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可

OPC-34712：ブレクスピプラゾール

－：特記すべき所見なし

*P < 0.05, **P < 0.01.　一元配置分散分析の後 Dunnett の検定で有意。

##P < 0.01.　Fisher-Irwin 検定で有意。

[a] 交尾しなかった雄と交尾相手の雌が妊娠しなかった雄は，剖検時に精巣を観察し，精巣上体尾部から精液を採取し，精子の存在を確認した。対照群の 1 例は左右の精巣上体が小さく，精子の存在も確認されなかったが，他の群（0.3, 3, 30 mg/kg/日のそれぞれ 2，4，5 例）では異常はみられなかった。

[b] ラット 26 週間反復投与試験 (報告書番号 023880) の投与 13 週のデータを引用。

[c] 投与期間の投与後 4 時間の観察結果。

[d] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示し，有意差検定は実測値に基づいて行った。

[e] 交尾判定は膣栓又は精子確認による。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　報告書の題名：　Embryo-Fetal Development Study of OPC-34712 Administered Orally to Rats

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験計画 ICH4.1.3 に準拠：　適
動物種/系統：SD ラット
試験開始週齢：10-13 週齢 (妊娠 0 日)
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：　妊娠 7-17 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：強制経口投与 (5mL/kg)
溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁

報告書番号：　019640
CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.5.2-02
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雌：　3 mg/kg（一般毒性学的影響），　30 mg/kg（生殖）
F_1 胎児：　30 mg/kg

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
母体				
未変化体血漿中濃度 [a]				
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NC	1140	2659	16390
妊娠動物数	19	20	20	18
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0
流産及び全胚吸収母体数	0	0	0	0
一般状態				
活動性低下	0	0	14	18
腹這い姿勢	0	0	0	12
閉眼	0	0	2	14

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	3	10	30
半閉眼		0	0	9	18
流涙		0	0	0	9
眼周囲の赤色の汚れ		0	0	1	1
軟便		0	0	0	2
剖検所見		–	–	–	–
体重[b]	妊娠 12 日	332.3 g	0	0	−3
	妊娠 18 日	383.9 g	+1	0	−2
体重増加量 (妊娠 7 日との差)[b]	妊娠 12 日	23.7 g	+10	+3	−34**
	妊娠 18 日	75.4 g	+11	+4	−10
摂餌量[b]	妊娠 12-13 日	27.1 g/日	0	−2	−7
	妊娠 18-19 日	29.2 g/日	−1	−10*	−12**
黄体数		15.2	16.3	15.7	16.1
着床数		13.9	15.6	15.2	15.0
着床前死亡率 (%)		10.5	3.7	2.9	7.3
胎児					
評価母体数：総数		19	20	20	18
生存胎児数		12.7	14.6	14.4	14.2
早期吸収数		1.0	1.1	0.8	0.8
後期吸収数		0.2	0	0.1	0
死亡児数：総数		0	0	0	0
着床後死亡率 (%)		7.7	6.6	5.6	6.0
胎児体重 (g)	雄	3.73	3.69	3.71	3.72
	雌	3.44	3.46	3.47	3.55

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
性比 (雄児数/雌児数)	0.98	1.16	0.88	1.18
外形異常				
総計				
異常児数 (平均%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鎖肛及び糸状尾				
異常児数 (平均%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
内臓奇形				
総計				
異常児数 (平均%)	2 (1.7)	NE	NE	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11)	NE	NE	1 (5.6)
心室中隔欠損				
異常児数 (平均%)	2 (1.7)	NE	NE	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11)	NE	NE	1 (5.6)
内臓変異				
総計				
異常児数 (平均%)	10 (8.4)	NE	NE	9 (9.0)
異常児を有する母体数 (%)	7 (38.9)	NE	NE	8 (44.4)
胸腺頚部残留				
異常児数 (平均%)	2 (2.0)	NE	NE	2 (1.5)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11.1)	NE	NE	2 (11.1)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
右冠状動脈口過剰				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.6)	NE	NE	0 (0.0)
右奇静脈遺残				
異常児数 (平均%)	1 (0.9)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.6)	NE	NE	0 (0.0)
重複腎動脈				
異常児数 (平均%)	1 (0.9)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.6)	NE	NE	0 (0.0)
重複腎静脈				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	NE	1 (5.6)
腎盂拡張				
異常児数 (平均%)	1 (0.7)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.6)	NE	NE	0 (0.0)
尿管拡張				
異常児数 (平均%)	2 (1.5)	NE	NE	1 (2.8)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11.1)	NE	NE	1 (5.6)
尿管蛇行				
異常児数 (平均%)	4 (3.0)	NE	NE	2 (3.6)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11.1)	NE	NE	2 (11.1)
迷入腎静脈				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	3 (2.4)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.6)	NE	NE	3 (16.7)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
腸腰静脈の迷走				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	NE	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	NE	1 (5.6)
骨格奇形				
総計				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	0 (0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	NE	NE	0 (0)
仙椎及び尾椎の椎弓及び椎体の欠損				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	0 (0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	NE	NE	0 (0)
骨格変異				
総計				
異常児数 (平均%)	12 (9.1)	NE	NE	13 (9.4)
異常児を有する母体数 (%)	8 (42.1)	NE	NE	7 (38.9)
頚肋				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	NE	4 (2.7)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	NE	2 (11.1)
亜鈴様胸椎体				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	NE	NE	1 (5.6)
胸椎体二分骨化				
異常児数 (平均%)	2 (1.6)	NE	NE	2 (1.4)
異常児を有する母体数 (%)	2 (10.5)	NE	NE	2 (11.1)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
7 腰椎				
異常児数 (平均%)	1 (0.9)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	NE	NE	0 (0.0)
腰椎体半椎体				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	NE	NE	0 (0.0)
腰椎体二分骨化				
異常児数 (平均%)	1 (0.8)	NE	NE	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.3)	NE	NE	0 (0.0)
痕跡状 14 肋骨				
異常児数 (平均%)	8 (6.0)	NE	NE	6 (4.5)
異常児を有する母体数 (%)	5 (26.3)	NE	NE	4 (22.2)
骨化	−	NE	NE	−

特記ない限り数値は群平均値

NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可

NE：検査せず

OPC-34712：ブレクスピプラゾール

−：特記すべき所見なし

**P < 0.01. 一元配置分散分析の後 Dunnett の検定で有意。

[a] ラット 26 週間反復投与試験 (報告書番号 023880) の投与 13 週のデータを引用。

[b] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示し，有意差検定は実測値に基づいて行った。

2.6.7.13.2　**報告書の題名**：Embryo-Fetal Development Study of OPC-34712 Administered Orally to Rabbits

被験物質：**ブレクスピプラゾール（JAN）**

試験計画 ICH4.1.3 に準拠： 適
動物種/系統：NZW ウサギ
試験開始週齢：19-21 週齢 (妊娠 0 日)
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間： 妊娠 6-18 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 28 日
投与方法：強制経口投与 (5mL/kg)
溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁

報告書番号： 020175
CTD における記載箇所（資料番号）： 4.2.3.5.2-05
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雌： 10 mg/kg（一般毒性学的影響）； 30 mg/kg（生殖）
F_1 胎児： 30 mg/kg（胚・胎児発生）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	10	30	150
母体					
未変化体血漿中濃度 (妊娠動物)[a]					
AUC_{24h} (ng·h/mL)	投与 1 日 (妊娠 6 日)	NC	1987	7001	31640
	投与 13 日 (妊娠 18 日)	NC	11870	23220	65350
交尾動物数		21	21	21	21[b]
評価妊娠動物数		18	20	18	16[c]
死亡及び切迫屠殺動物数 (妊娠動物)		0	0	0	0
流産及び全胚吸収母体数		1[d]	0	1[e]	4[f]
一般状態（流産例以外）					
軟便又は下痢		0	0	7	12
活動性低下		0	0	0	12
半閉眼		0	0	0	8
閉眼		0	0	0	6

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	10	30	150
縮瞳		0	0	0	3
削痩		0	0	0	1
剖検所見（流産例以外）					
肝臓褪色		0	0	1	1
胃幽門部肥厚		0	0	0	1
胃内に毛球		0	0	1	0
胃粘膜に黒色巣		0	0	0	1
体重[g]	妊娠 19 日	3.945 kg	0	−1	−13**
	妊娠 28 日	4.072 kg	−1	−5*	−8**
体重増加量[g] (妊娠 6 日との差)	妊娠 19 日	0.152 kg	+10	+20	−266**
	妊娠 28 日	0.281 kg	−16	−55*	−99**
摂餌量[g]	妊娠 18-19 日	139.8 g/日	+9	+8	−43**
	妊娠 27-28 日	121.3 g/日	−8	−41**	+4
黄体数		10.8	9.5	9.5	9.3
着床数		8.5	7.9	7.9	8.1
着床前死亡率 (%)		19.8	17.1	18.2	13.9
胎児					
評価母体数：総数		17	20	17	12
生存胎児数		7.8	7.5	7.3	7.6
早期吸収数		0.4	0.2	0.3	0.1
後期吸収数		0.4	0.2	0.3	0.4
死亡児数：総数		0	0	0	0
着床後死亡率 (%)		10.0	5.6	7.0	4.6

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	150
胎児体重 (g)　　雄	33.94	34.18	33.52	30.94
雌	32.79	33.80	31.81	29.95
性比 (雄児数/雌児数)	1.32	0.88	1.21	1.28
外形異常				
総計				
異常児数 (平均%)	1 (0.7)	1 (0.5)	0 (0)	2 (1.7)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	1 (5.0)	0 (0)	2 (16.7)
短尾				
異常児数 (平均%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
後肢湾曲				
異常児数 (平均%)	1 (0.7)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	1 (5.0)	0 (0)	1 (8.3)
前肢手関節の屈曲拘縮				
異常児数 (平均%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)
内臓奇形				
総計				
異常児数 (平均%)	5 (3.3)	NE	4 (2.6)	5 (5.4)
異常児を有する母体数 (%)	5 (29.4)	NE	2 (11.8)	3 (25.0)
迷走右鎖骨下動脈				
異常児数 (平均%)	2 (1.2)	NE	0 (0)	0 (0)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11.8)	NE	0 (0)	0 (0)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	150
下大静脈後尿管				
異常児数 (平均%)	3 (2.2)	NE	4 (2.6)	3 (3.5)
異常児を有する母体数 (%)	3 (17.6)	NE	2 (11.8)	3 (25.0)
胆嚢欠損				
異常児数 (平均%)	0	NE	0	2 (1.9)
異常児を有する母体数 (%)	0	NE	0	1 (8.3)
内臓変異				
総計				
異常児数 (平均%)	56 (37.6)	NE	50 (43.2)	26 (29.8)
異常児を有する母体数 (%)	15 (88.2)	NE	17 (100)	12 (100)
重複後大静脈 - 右優位				
異常児数 (平均%)	35 (24.2)	NE	23 (17.0)	7 (8.5)[#]
異常児を有する母体数 (%)	13 (76.5)	NE	11 (64.7)	7 (58.3)
左方後大静脈 (大動脈に比し)				
異常児数 (平均%)	3 (2.4)	NE	9 (11.4)[h]	8 (10.0)[#]
異常児を有する母体数 (%)	3 (17.6)	NE	6 (35.3)	6 (50.0)
胸腺頚部残留				
異常児数 (平均%)	13(8.1)	NE	13 (12.5)	8 (8.4)
異常児を有する母体数 (%)	7 (41.2)	NE	9 (52.9)	5 (41.7)
右冠状動脈口過剰				
異常児数 (平均%)	4 (2.4)	NE	1 (0.5)	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	3 (17.6)	NE	1 (5.9)	1 (8.3)
胸部動脈分枝異常				
異常児数 (平均%)	1 (0.7)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	150
肺副葉欠損				
異常児数 (平均%)	4 (2.5)	NE	2 (2.0)	2 (3.3)
異常児を有する母体数 (%)	4 (23.5)	NE	2 (11.8)	1 (8.3)
肺副葉小さい				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	7 (4.3)#	1 (1.7)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	4 (23.5)	1 (8.3)
重複後大静脈 - 左側優位				
異常児数 (平均%)	3 (1.8)	NE	0 (0.0)	2 (1.7)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11.8)	NE	0 (0.0)	2 (16.7)
後大静脈の腹大動脈腹側走行				
異常児数 (平均%)	1 (0.6)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂拡張				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	1 (0.7)	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	1 (5.9)	1 (8.3)
骨格奇形				
総計				
異常児数 (平均%)	2 (2.0)	NE	1 (0.7)	3 (2.8)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	1 (5.9)	2 (16.7)
頸椎の椎体変形				
異常児数 (平均%)	1 (1.0)	NE	0	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	0	1 (8.3)
胸椎の半脊椎				
異常児数 (平均%)	1 (1.0)	NE	0	0
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	0	0

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	150
腰椎の椎体癒合及び椎弓変形				
異常児数 (平均%)	0	NE	0	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	0	NE	0	1 (8.3)
仙尾椎間癒合及び尾椎の椎体癒合及び変形				
異常児数 (平均%)	0	NE	0	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	0	NE	0	1 (8.3)
肋骨の癒合				
異常児数 (平均%)	1 (1.0)	NE	1 (0.7)	0
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	1 (5.9)	0
骨格変異				
総計				
異常児数 (平均%)	86 (66.1)	NE	81 (61.7)	70 (75.7)
異常児を有する母体数 (%)	17 (100)	NE	15 (88.2)	12 (100)
8 腰椎 (腰椎数過剰)				
異常児数 (平均%)	10 (7.0)	NE	17 (14.6)	25 (25.2)
異常児を有する母体数 (%)	7 (41.2)	NE	7 (41.2)	7 (58.3)
甲状舌骨屈曲				
異常児数 (平均%)	1 (0.7)	NE	2 (1.4)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	2 (11.8)	0 (0.0)
頚肋				
異常児数 (平均%)	5 (2.9)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
腰椎体半椎体				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (8.3)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	150
仙椎の腰椎化				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	2 (1.9)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (8.3)
尾椎体偏位				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (0.9)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	0 (0.0)	1 (8.3)
過剰 13 肋骨				
異常児数 (平均%)	59 (44.9)	NE	57 (44.4)	56 (58.8)
異常児を有する母体数 (%)	14 (82.4)	NE	15 (88.2)	11 (91.7)
痕跡状 13 肋骨				
異常児数 (平均%)	14 (11.9)	NE	15 (9.8)	9 (9.9)
異常児を有する母体数 (%)	11 (64.7)	NE	6 (35.3)	5 (41.7)
第 7 肋軟骨と胸骨との非関節				
異常児数 (平均%)	7 (5.3)	NE	9 (6.7)	4 (6.1)
異常児を有する母体数 (%)	4 (23.5)	NE	6 (35.3)	4 (33.3)
胸骨分節非対称				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	1 (1.2)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	1 (5.9)	0 (0.0)
胸骨分節癒合				
異常児数 (平均%)	3 (2.0)	NE	2 (1.7)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	2 (11.8)	NE	2 (11.8)	0 (0.0)
第 6 胸骨分節分岐				
異常児数 (平均%)	0 (0.0)	NE	1 (1.5)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	0 (0.0)	NE	1 (5.9)	0 (0.0)

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	10	30	150
過剰骨化核 (第 1 胸骨分節の頭側に骨化点)				
異常児数 (平均%)	1 (1.0)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
異常児を有する母体数 (%)	1 (5.9)	NE	0 (0.0)	0 (0.0)
骨化				
未骨化恥骨				
異常児数 (平均%)	3 (4.2)	NE	3 (2.0)	12 (10.9)

特記ない限り数値は群平均値。

NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可。

NE：検査せず。

OPC-34712：ブレクスピプラゾール

－：特記すべき所見なし

*P < 0.05, **P < 0.01.　一元配置分散分析の後 Dunnett の検定で有意。

#P < 0.05.　Wilcoxon の順位和検定で有意。

[a] 妊娠ウサギのトキシコキネティクス試験 (報告書番号 024787) のデータを引用。

[b] 交尾動物の内，非妊娠 1 例が妊娠（交尾後）23 日に死亡した。

[c] 妊娠動物数は 17 であったが，内，1 例は投与時にカテーテルを噛み切って嚥下したため評価対象から除外した。

[d] 妊娠 28 日に流産を発見した。主な剖検所見として肝臓の褪色，胃幽門部の肥厚及び粘膜の陥凹がみられた。

[e] 妊娠 24 日に流産を発見した。剖検所見に異常はみられなかった。

[f] 妊娠 23，24，25，26 日に各 1 例が流産した。主な剖検所見として心臓の褪色 (2 例)，肝臓の褪色 (3 例)，胃幽門部の肥厚 (3 例)，腎臓の褪色 (2 例)，胃粘膜ひだの減少 (2 例)，胃粘膜の赤色巣 (1 例)，胆嚢粘膜表面の隆起 (1 例) 及び毛球 (1 例) がみられた。

[g] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示し，有意差検定は実測値に基づいて行った。

[h] 一腹あたりの頻度の群平均は高値であったが，一腹（生存児数 3）全児が当該所見を呈した（この腹の頻度は 100%）ことによる偶発的な高値と考えられた。

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

報告書の題名：An Oral Dose Study for Effects of OPC-331 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

試験計画 ICH4.1.2 に準拠：　適
動物種/系統：　SD ラット
試験開始週齢：　10-12 週齢 (妊娠 0 日)
初回投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間：　妊娠 7～授乳 20 日
交尾成立日：妊娠 0 日
投与方法：強制経口投与, 5 mL/kg
溶媒/投与形態：5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁
同腹児数の調整/非調整：調整 (4 匹/性/腹)

報告書番号：023985
CTD における記載箇所（資料番号）：　4.2.3.5.3-01

GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：
F_0 雌：　3 mg/kg/日（一般毒性学的影響）；　10 mg/kg/日（生殖）
F_1 出生児　雌雄とも 10 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
母体				
未変化体血漿中濃度 [a]				
AUC_{24h} (ng·h/mL)	NC	1140	2659	16390
妊娠動物数	22	21	22	22
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0
流産及び全児死亡母体数	0	0	0	0
妊娠期				
一般状態：動物数				
呼吸不整	0	0	22	22
半閉眼	0	0	22	22

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	3	10	30
活動性低下		0	0	11	20
伏臥位		0	0	0	1
体重[b]	妊娠 20 日	397 g	+3	+1	−4
体重増加量[b](妊娠 0 日との差)	妊娠 20 日	151 g	+7	+3	−11**
摂餌量[b]	妊娠 20 日	26.6 g/日	+2	+1	−4
妊娠期間 (日数)		22.0	22.0	22.2	22.0
出産率[c] (%)		100	100	100	100
分娩異常		0	0	0	0
授乳期					
一般状態：動物数					
呼吸不整		0	0	11	19
半閉眼		0	0	8	18
活動性低下		0	0	0	5
立毛		0	0	0	2
出生児分散		0	0	0	2[d]
体重[b]	授乳 0 日	298 g	+1	−2	−7*
	授乳 21 日[e]	320 g	+2	0	−7**
体重増加量[b](授乳 0 日との差)	授乳 21 日[e]	22 g	+14	+36	−5
摂餌量[b]	授乳 11-14 日	61.5 g/日	+3	−3	−19**
剖検所見 (授乳 21 日)		−	−	−	−
F_1 出生児 (離乳前)					
評価母体数		22	21	22	22
着床数		13.4	14.8*	14.2	14.2
平均出生児数/腹		12.8	14.1	13.9	13.1
死亡児数		3	4	15	25

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	3	10	30
平均生存出生児数/腹		12.7	13.9	13.2	12.0
生存率 (%)	出生時[f]	94.2	94.1	93.1	84.5#
	生後 4 日[g]	100.0	98.9	96.0#	84.8##
	離乳時[h]	99.4	100.0	100.0	99.4
平均出生児体重[b]					
出生時	雄	6.78 g	−1	−1	−9**
	雌	6.38 g	−2	−3	−8**
離乳時	雄	60.0 g	+2	0	−9**
	雌	57.1 g	+2	0	−8**
性比 (雄出生児数× 100 /総出生児数)		48.5	51.5	48.4	46.9
一般状態：各所見を呈した乳呑児を有する腹数					
体表の冷感		0	0	0	7[1]
胃内乳汁不明		0	0	0	8[1]
発育分化検査[j]					
耳介展開 (陽性率%, 雄/雌)	生後 2 日	54.0/52.0	40.5/40.3	38.7/43.2	13.0**/19.6*
	生後 3 日	98.7/100.0	90.6/93.0	98.6/97.7	94.9/93.5*
	生後 4 日	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
反射機能検査[k]		−	−	−	−
離乳時剖検所見		−	−	−	−
F_1 雄 (離乳後)					
評価動物数		43	42	44	43
死亡･切迫屠殺数		0	0	0	0
一般状態		−	−	−	−
平均体重[b]	生後 28 日	105	−1	0	−9**
	生後 70 日	441	+1	0	−5*

（続く）

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	3	10	30
行動に関する検査					
評価動物数		21	21	22	21
反射機能検査[l]	4 週齢	–	–	–	–
オープンフィールド検査	5 週齢	–	–	–	–
条件回避検査	6 又は 7 週齢	–	–	–	–
剖検所見		–	–	–	–
生殖に関する検査					
評価動物数		22	21	22	22
包皮分離		–	–	–	–
交尾動物数 (%)		22 (100)	21 (100)	22 (100)	22 (100)
受胎能確認雄数 (%)[m]		21 (95.5)	20 (95.2)	21 (95.5)	22 (100)
剖検所見		–	–	–	–
F_1 雌 (離乳後)					
評価動物数		44	42	44	43
死亡･切迫屠殺数		0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–
平均体重[b]	生後 28 日	92	+1	+1	−5**
	生後 70 日	262	+2	0	−2
	妊娠 0 日	294	+3	+1	−2
	妊娠 13 日	360	+3	+1	−3
行動に関する検査					
評価動物数		22	21	22	21
反射機能検査[l]	4 週齢	–	–	–	–
オープンフィールド検査	5 週齢	–	–	–	–
条件回避検査	6 又は 7 週齢	–	–	–	–
剖検所見		–	–	–	–

（続く）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	3	10	30
生殖に関する検査				
評価動物数	22	21	22	22
膣開口	–	–	–	–
交尾動物数 (%)	22 (100)	21 (100)	22 (100)	22 (100)
妊娠雌数(%)[m]	21 (95.5)	20 (95.2)	21 (95.5)	22 (100)
剖検所見	–	–	–	–
平均黄体数	15.9	15.1	15.9	14.4**
平均着床数	15.0	14.5	14.6	13.4*
平均着床前死亡率, %	5.1	4.4	8.2	6.9
F_2 胚				
生存胚数	14.2	13.6	13.7	12.6
平均着床後死亡率, %	5.4	6.4	7.0	5.7
- 吸収	5.1	6.4	7.0	5.7
- 死亡	0.3	0	0	0

特記ない限り数値は群平均値。

NC：全例全時点で定量下限未満のため算出不可。

OPC-331：ブレクスピプラゾール

–：特記すべき所見なし

*P < 0.05, **P < 0.01.　Bartlett の等分散性の検定の後 Dunnett の検定及び Dunnett 型の順位検定で有意。

[#]P < 0.05, [##]P < 0.01.　Dunnett 型の順位検定で有意。

[a] ラット 26 週間反復投与試験 (報告書番号 023880) の投与 13 週のデータを引用。

[b] 対照群は実測値，投与群は対照群との差を%で示し，有意差検定は実測値に基づいて行った。授乳 11-14 日は摂餌量の授乳期における最終測定時点。F_1 妊娠 13 日は帝王切開日。

[c] (生存出生児分娩母体数/評価母体数) × 100

[d] 生後 0～2 日に観察された。

[e] 離乳日

[f] (生存出生児数/着床数) × 100

[g] (4 日生存児数/生存出生児数) × 100
[h] {離乳時生存児数/4 日 (児数調整後) 生存児数} × 100
[i] 胃内乳汁不明が 1 腹に生後 7 日にみられたことを除けば，他は生後 0～2 日に観察された。
[j] これ以外にも腹部毛生 (生後 11, 14 日), 上顎切歯萌出 (生後 11, 14 日) 及び眼瞼開存 (生後 14, 18 日) を検査したが，薬物の影響は認められなかった。
[k] 正向反射及び背地走性 (生後 11, 14 日)。
[l] 視覚性置き直し, 瞳孔反射, Preyer 反射及び痛覚反応。
[m] 交尾動物数に対する受胎能確認（雄）又は妊娠動物数（雌）。

2.6.7.15　幼若動物を用いた試験

2.6.7.15.1　幼若動物を用いた試験　　重要な試験以外の試験　　被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ラット/SD(投与開始時 3 週齢)	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	3 週	0，3，10，30，100	雄 40，雌 40(対照群：雄 20，雌 20)	主試験である 8 週間投与試験の用量設定のために実施した。 死亡は 30 mg/kg/日の雄 3 例及び雌 4 例並びに 100 mg/kg/日の雄 39 例及び雌全例。 ≧3 mg/kg/日：雌雄で半閉眼，活動性低下又はうずくまり。 ≧10 mg/kg/日：雌雄で閉眼又は振戦，雄で体重増加量及び摂餌量の低値及び体温低下。 30 mg/kg/日：雌で，腹這い，体重増加量及び摂餌量の低値，体温低下。 主試験の高用量は，明瞭な毒性が予想される耐量として 20 mg/kg/日と判断した。	022626	4.2.3.5.4-01(参考資料)
ラット/SD(投与開始時 3 週齢)	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	8 週(回復 4 週)	0，3，10，20	主群：雄 20，雌 20 回復群：雄 10，雌 10 生殖群：雄 20，雌 20 ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ群：雄 15，雌 15 (対照群：雄 6，雌 6)	検査群 動物は，主群 (投与期間終了時に剖検)，生殖群 (投与終了 6 週間後に交配開始)，回復群 (投与終了 4 週間後に剖検)，ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ群に振り分けた。 検査項目 一般状態及び詳細な行動観察（ｵｰﾌﾟﾝﾌｨｰﾙﾄﾞ検査を含む），体重，摂餌量及び体温測定，感覚機能検査，自発運動量測定，複式水 T 迷路学習試験，性成熟分化検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検所見，病理組織学的検査（神経病理学的検査も含む），交配検査，ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ。	023805	4.2.3.5.4-02(参考資料)

（続く）

2.6.7.15.1　幼若動物を用いた試験　（続き 1）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
					結果 死亡は 20 mg/kg/日の雄 2 例及び雌 1 例。 3 mg/kg/日：雌に体重及び摂餌量高値。 ≧3 mg/kg/日：雌雄に半閉眼及び下垂体中間葉萎縮。雄に乳腺の雌化。雌に子宮重量減少，乳腺の小葉過形成，黄体数減少，黄体肥大，子宮の萎縮，子宮頸部及び膣の粘液分泌。 ≧10 mg/kg/日以上：雌雄に活動性低下，体重及び摂餌量の低値（雌は投与初期）並びに体温低下。雄に閉眼，α_1-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ減少及び A/G 比上昇，雌に下垂体及び卵巣重量低下。 20 mg/kg/日：雌雄にうずくまり，腹這い，体表の冷感，振戦，自発運動量低下，水 T 迷路試験でゴール到達所要時間延長。雄に包皮分離陽性率の低値並びにγ-ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ及び無機ﾘﾝの高値。雌に閉眼，ｵｰﾌﾟﾝﾌｨｰﾙﾄﾞ検査の立ち上がり回数の減少，ﾘﾝﾊﾟ球，好塩基球及び大型非染色細胞増加を伴う白血球の増加，ｸﾚｱﾁﾝｷﾅｰｾﾞの高値並びに卵巣の間質腺の増加。 休薬後：≧3 mg/kg/日で雌に子宮重量低下，また，≧10 mg/kg/日で雌に子宮の萎縮，20 mg/kg/日で雌に卵巣重量増加，下垂体中間葉の萎縮，乳腺の小葉過形成，子宮頸部及び膣の粘液分泌。病理組織学的所見は，投与末期に比べ頻度は低減した。 無毒性量： 雌雄とも 3 mg/kg/日。投与 8 週の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{24h} は雄が 105.7 ng/mL 及び 670.6 ng·h/mL，雌が 132.5 ng/mL 及び 976.8 ng·h/mL。		

（続く）

2.6.7.15.1　幼若動物を用いた試験　（続き 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/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
イヌ/ビーグル(投与開始時 8-9 週齢)	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	4 週	0，1，3，10，30	雄 2，雌 2	主試験である 26 週間投与試験の用量設定のために実施した。 全群に死亡なし。 1 mg/kg/日：特記すべき所見なし。 ≧3 mg/kg/日：雌で体温低下。 ≧10 mg/kg/日：雌雄で，活動性低下及び瞬膜弛緩，体温低下，平均血圧の低下，総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙの高値，無機ﾘﾝ低値，副腎皮質細胞の極めて軽度な過形成，雌で QTc 延長。 30 mg/kg/日： 雌雄で傾眠，昏眠，ﾘﾝ脂質及び総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝの高値，雄で QTc 延長，白血球，好中球，単球及び大型非染色細胞の増加並びに副腎比重量の高値，雌で体重及び摂餌量の低値。 主試験の高用量は，明瞭な毒性変化の予想される 30 mg/kg/日と判断した。	022488	4.2.3.5.4-03 (参考資料)

（続く）

2.6.7.15.1　幼若動物を用いた試験　（続き 3）

動物種/系統	投与方法(溶媒/投与形態)	投与期間	投与量(mg/kg/日)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
イヌ/ビーグル(投与開始時 8-9 週齢)	強制経口（5%アラビアゴム溶液に懸濁）	26 週(回復 8 週)	0，1，3，30	対照及び高用量群：雄 6，雌 6（内，回復群雌雄各 2） 中及び低用量群：雄 4，雌 4	検査項目 一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図，血圧，体温，呼吸数，尿検査，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量，剖検所見，病理組織学的検査，ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ。 結果 30 mg/kg/日： 雌雄で嗜眠，傾眠，瞬膜弛緩，体重及び摂餌量の低値，QTc 延長，平均血圧下降，体温低下，呼吸数減少，網赤血球減少，総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ及びﾘﾝ脂質の高値，副腎重量増加及び副腎皮質細胞肥大（束状帯細胞質の好酸性化及び脂肪滴減少を伴う）並びに肝重量増加及び小葉中心性の軽度な肝細胞の肥大。雄で生殖器（精巣，精巣上体，前立腺）に未成熟な組織像。 休薬後：精巣に極めて軽度な未成熟な組織像。 無毒性量： 雌雄とも 3 mg/kg/日。投与 26 週の血漿中未変化体の Cmax 及び AUC24h は雄が 349.5 ng/mL 及び 4144 ng·h/mL，雌が 465.9 ng/mL 及び 3981 ng·h/mL。	024102	4.2.3.5.4-04(参考資料)

2.6.7.16　局所刺激性試験

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
急性局所刺激性試験							
該当なし	該当なし	該当なし	10% (注射用水懸濁)	該当なし	10%水懸濁液の pH は 7.14（27.7°C）で腐食性なしと判定された	018826	4.2.3.6-01 (参考資料)
ウサギ/NZW	塗布 (半閉塞貼付 : ｶﾞｰｾﾞに原末をとり，0.5 mL の注射用水を加え湿らせ，これを剪毛した背部に貼付。)	単回 (4 時間)	0.5 g (対照は注射用水)	雄 3	貼付直前，ﾊﾟｯﾁ 除去後 1, 24, 48 及び 72 時間の観察から，皮膚反応（紅斑・痂皮及び浮腫の形成）はみられず，一次刺激ｲﾝﾃﾞｯｸｽ は 0.0 であり，Draize の区分に従い，ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ は非刺激物に分類された。	018827	4.2.3.6-02 (参考資料)
ウサギ/NZW	点眼 (右眼の下眼瞼の結膜嚢内に原末添加。)	単回 (1 時間)[a]	0.1 mL (45.5-48.2 mg に相当，左眼を無処置対照)	雄 3	投与直後の痛み反応観察から中等度の痛み反応 (class 3) がみられた。投与直前，投与後 1, 24, 48 及び 72 時間の前眼部（角膜，虹彩，結膜）刺激症状観察（肉眼及び ｽﾘｯﾄﾗﾝﾌﾟ による観察）及び投与後 24 時間の ﾌﾙｵﾚｾｲﾝ による角膜障害性検査から，本薬による障害はみられず，ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ は非刺激物 (grade 0) に分類された。	019082	4.2.3.6-03 (参考資料)
光安全性試験							
BALB/3T3 clone A31 細胞	In vitro (DMSO に溶解)	1 時間処理後 50 分間光照射又は非照射	光照射，非照射とも 0, 0.6, 0.9, 1.3, 2, 3, 4.4, 6.7, 10 μg/mL	各濃度 6 ウェル	光非照射下で最高濃度の 10 μg/mL でも細胞生存率は 99.6%で 50%抑制濃度 (IC_{50}) は算定できなかったが，光（擬似太陽光）照射下で IC_{50} は 2.021 μg/mL と算定された。Mean Photo Effect は 0.506 と計算され，光毒性ありと判定された。	023818	4.2.3.6-04

（続く）

2.6.7.16　　局所刺激性試験　（続き 1）

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
ICR マウス（白色）	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	単回	照射：0, 5, 10, 20 非照射：0, 20	照射：雌 6 非照射：雌 3	単回投与 2 時間後に，照射群では動物の背部皮膚に疑似太陽光を 20 J/cm^2 照射し，照射後 24，48 及び 72 時間に Draize スコアに基づき皮膚反応を評価した。その結果，照射群では，20 mg/kg 投与群の 2 例が照射後に死亡したが，どの用量にも皮膚反応は認められず，本薬は最大耐量においても白色マウスに皮膚光毒性を示さなかった。	024516	4.2.3.6-05
B6D2F1 マウス（有色）	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	3 日間	照射：0, 5, 10, 20 非照射：0 20	照射：雌 6 非照射：雌 3	投与 3 日目の投与 2 時間後に，照射群では疑似太陽光を 20 J/cm^2 照射し，照射後 24，48 及び 72 時間に Draize スコアに基づき皮膚反応を評価した。その結果，照射群では，5 及び 20 mg/kg 投与のそれぞれ 2 及び 1 例が照射後に死亡したが，どの用量にも皮膚反応は認められず，本薬は最大耐量においても有色マウスに皮膚光毒性を示さなかった。	024515	4.2.3.6-06

[a] 点眼 1 時間後の観察で薬物の残存が明らかであり，生理食塩液で除去した。

2.6.7.17　その他の毒性試験

被験物質：ブレクスピプラゾール（JAN）

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所（資料番号）
免疫毒性試験							
SD ラット	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	4 週間	0, 3, 10, 30	雄 10，雌 10	ヒツジ赤血球（SRBC）への液性免疫反応で評価した。 10 mg/kg/日の雌で体重及び摂餌量の高値，30 mg/kg/日では雌雄で活動性低下及び半閉眼，雄で体重及び摂餌量の低値がみられたが，重篤な毒性変化は認められなかった。脾臓重量及び SRBC 特異的抗体反応にも影響はみられなかった。	025948	4.2.3.7.2-01
毒性発現の機序に関する試験：脳病変及び精巣毒性							
SD ラット	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	7 日間	0, 1000	雄 0 mg/kg: 3 1000 mg/kg: 20	ラット反復投与毒性試験でみられた脳の病理組織学的変化について，その分布を調べ，以後の試験で注目すべき部位を特定した。 顆粒細胞の壊死として嗅球，脱髄については外側嗅索，海馬交連，海馬采，嗅結節，脳梁及び前交連，稀突起膠細胞の壊死については脳梁及び前交連，空胞化については視床核，傍片葉の分子層，橋核あるいは延髄，Purkinje 細胞の壊死については小脳の虫部，半球，傍片葉及び片葉が示された。	019906	4.2.3.7.3-01 (参考資料)
SD ラット	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	1, 2, 3, 4，7 及び 14 日間 (対照群は 1 及び 3 日間を除く)	0, 1000	雄 0 mg/kg: 各投与期間 3 1000 mg/kg: 各投与期間 10	上記の脳の病理組織学的変化について，投与 14 日までの経時的変化と 7 日間投与 4 週間休薬後の回復性を検討した。 全ての脳病変は投与開始後 7 日間以内に発現し，その後 7 日間投与を継続してもその頻度や程度は増強しなかった。1 週間投与後 4 週間休薬した動物では，大脳で稀突起膠細胞の壊死の修復像と考えられる細胞密度増加（神経膠症）がみられ，希突起膠細胞壊死後の修復が示唆された。また，空胞化は観察されなかったことから，修復されたものと考えられた。	020178	4.2.3.7.3-02 (参考資料)

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験　　(続き 1)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
SD ラット	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	7 日間	1000	雄 20 (個別飼育群及び集団飼育群)[a]	ラットの反復投与毒性試験でみられた，脳や精巣の病理組織学的変化と重度の体温低下との関連性について検討した。 個別飼育群では重度な体温低下が認められたが，集団飼育群では明らかな低下は認められなかった。一方，死亡の頻度や時期，低体温を除く一般状態の変化，投与開始後 4 日間の体重，未変化体血漿中濃度については，2 群間に注目すべき差は認められなかった。病理組織学的検査の結果，個別飼育群では高頻度に脳病変がみられたが，集団飼育群では 1 例も観察されなかった。また，精巣でも個別飼育群で病変がみられていたが，集団飼育群では，ｽﾃｰｼﾞ VII 生殖細胞の壊死を除けば，頻度，程度ともに軽減していた。これらの結果から，ラットの反復投与毒性試験で見られた脳と精巣の病変の発生機序に低体温が関与していることが示された。	020031	4.2.3.7.3-03 (参考資料)
SD ラット	皮下投与（注射用水に溶解）	単回	750 ([redacted])	雄 0 mg/kg: 各剖検群 3 750 mg/kg: 各剖検群 10	既存の抗精神病薬投与（[redacted]）での病変の出現について調べた。各対照及び投与群に，投与 3 及び 5 日後剖検群を設定した。死亡は投与 5 日後までに 5 例。平均体温が 30°C 未満となる低体温が両投与期間で認められ，次の病変がみられた。嗅球: 顆粒細胞の壊死及び上衣下細胞壊死；脳梁，前交連，海馬采: 空胞化及び稀突起膠細胞の壊死；視索: 稀突起膠細胞の壊死；小脳核: 空胞化。	020341	4.2.3.7.3-04 (参考資料)

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験

(続き 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)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
SD ラット	皮下投与（注射用水に溶解）	単回	750 ([redacted])	雄 10 (個別飼育群及び集団飼育群)[a]	以前に実施した試験から，[redacted]による脳，精巣，肝臓，腎臓及び副腎の病変が低体温と関連する可能性が示唆されたので，体温低下抑制による影響を検討した。個体別飼育群では重度な体温低下（30°C 以下が投与 5 日目まで）が認められたが，集団飼育群では低下は軽度（34°C を下回らない）であった。体温低下抑制により完全な抑制（出現なし）がみられた病変は次の通り。嗅球：顆粒細胞及び上衣下層細胞の壊死； 前交連，脳梁，海馬采，外側嗅索，視交叉及び視索：希突起膠細胞の壊死； 前交連，脳梁，海馬采，外側嗅索，視交叉，視索及び小脳核：空胞化； 肝臓：肝細胞の微小空胞化； 腎臓：近位尿細管上皮の微小空胞化； 副腎：球状帯肥大，皮質細胞壊死，髄質細胞の空胞化及びﾌｨﾌﾞﾘﾝ沈着； 精巣（両側）：円形精子細胞核空胞化及びｽﾃｯﾌﾟ 19 精子細胞の停滞。また，抑制傾向がみられた病変は次の通り。肝臓：肝細胞の好酸性顆粒状細胞質； 副腎：皮質細胞の微小空胞化； 精巣（両側性）：ｽﾃｰｼﾞ XIV 生殖細胞の変性/壊死，生殖細胞の減少及び多核巨細胞の形成； 精巣上体（両側性）：剥離生殖細胞及び精子減少。なお，精巣及び精巣上体の所見については，それぞれ 3～9 例の出現が 1 例に減じた。	020975	4.2.3.7.3-08 (参考資料)
毒性発現の機序に関する試験：血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響							
ICR マウス	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	単回	0, 5	雄 6, 雌 6	マウスにおいて本薬が血清プロラクチン濃度を上昇させる作用があるか確認した。 その結果，投与群雌雄の血清プロラクチン濃度は，対照群に比し有意な高値を示すこと（雌では顕著）が確認された。	028842	4.2.3.7.3-06 (参考資料)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
SD ラット	強制経口投与 (5%ｱﾗﾋﾞｱｺﾞﾑ溶液に懸濁)	単回	雄 0, 100 雌 0, 30	雄 6, 雌 6	ラットにおいて本薬が血清プロラクチン濃度を上昇させる作用があるか確認した。 その結果，投与群雌雄の血清プロラクチン濃度は，対照群に比し有意な高値を示すこと（雌では顕著）が確認された。	020467	4.2.3.7.3-07 (参考資料)
依存性試験							
SD ラット	腹腔内投与 (溶媒[b]に溶解)	単回	実験 1 0, 0.5, 1, 2 実験 2 0, 0.125, 0.25, 0.5, 1	雄 2	ラットを用いた弁別刺激効果検討試験の用量設定のための予備試験として実施した。 実験 1 ブレクスピプラゾール投与後の一般行動に及ぼす影響を調べた。1 及び 2 mg/kg で半閉眼と自発運動低下がみられ，最小効果用量は 1 mg/kg とみなした。 実験 2 一定条件のレバー押しで餌を得るよう訓練づけされた動物に本薬を投与し，レバー押し回数に抑制がみられない用量を求めた。用量は最小効果用量の 1 mg/kg から順次 1/2 ずつ下げていった。その結果，0.125 mg/kg で投与後 30 分から一貫して基準の 24 回/分を上回ったことから，この用量を弁別刺激効果検討試験の訓練用量とし，投与後 30 分をレバー押し計数開始時点とした。	024451	4.2.3.7.4-01 (参考資料)

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験　　(続き 3)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
SD ラット	腹腔内投与 (溶媒[b]に溶解)	実験 1 最長 50 日 実験 2 最長 30 日	実験 1: 0, 0.125 実験 2: ﾌﾞﾚｸｽﾋﾟﾌﾟﾗｿﾞｰﾙ 0.03, 0.06, 0.125 ﾘｽﾍﾟﾘﾄﾞﾝ 0.1, 0.3	雄 実験 1: 38 実験 2: 3	ラットを用い，弁別刺激効果を評価した。 実験 1 一定条件のレバー押しで餌を得るよう訓練づけされた 38 例に，本薬と媒体を交互に投与し，弁別刺激効果を確認した所，6 例が 50 試行までに弁別を獲得した。 実験 2 上記，弁別を獲得した動物を用い，本薬がリスペリドンで般化できるか評価した。実験 2 に移る際，弁別能を維持していた動物は 3 例に減った。先ず，用量反応をみるために 0.125，0.06，0.03 mg/kg の順に検査したが，高い弁別能（正反応 80%以上）を示したのは 0.125 mg/kg のみであった。この試行の間に弁別能のある動物は減り，リスペリドンとの般化の評価は 1 例で行ったが，正反応率は低く，般化は明らかではなかった。 以上から，弁別刺激効果は本薬にあることは示されたが，獲得した動物数が少なく，リスペリドンとの類似性を適切に比較することはできなかった。	026220	4.2.3.7.4-02

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験　　(続き 4)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
アカゲザル	実験 1 静脈内投与 (溶媒[b] に溶解) 実験 2 大腿静脈内挿管による自己投与[c] (溶媒[b] に溶解)	実験 1 単回 実験 2 2 時間/日投与: 各用量 4 日間 24 時間/日投与: 各用量 2 週間	実験 1 0[a], 0.1 又は 0.2 実験 2 2 時間/日投与: 0.05, 0.025, 0.0125, 0.006, 0.003 24 時間/日投与: 0.05, 0.025, 0.0125	実験 1 雄 3，雌 3 実験 2 2 時間/日投与: 雄 3，雌 1 24 時間/日投与: 雄 2，雌 2	サルを用い，強化効果を評価した。 実験 1 単回静脈内投与による行動観察を行った。0.1 mg/kg に影響はみられず，0.2 mg/kg では活動性低下，うずくまり姿勢，閉眼，動作緩慢，歩行異常がみられ，最小効果用量は 0.2 mg/kg と考えられた。 実験 2 2 時間/日投与 : 各日 0.05 mg/kg～0.003 mg/kg まで各用量の自己投与回数を計数し，用量反応性を確認した。0.05 mg/kg の 1 例に基準 (≧11 回/日) を超える増加が 1 日みられたのみで，他は基準に満たず用量反応性は明らかでなかった。 24 時間/日投与 : 上記同様に自己投与回数を計数したが，基準を超える増加はみられなかった。 以上，アカゲザルの自己投与試験から，本薬に強化効果がないことが示唆された。	025833	4.2.3.7.4-03

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験　　(続き 4)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
SD ラット	混餌	1 週間	0 (通常飼料), 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 mg/g 飼料	雄 5	ラットを用いた身体依存性試験の用量設定のために実施した。 本薬の摂取量は，0.25，0.5，1.0 及び 2.0 mg/g 飼料でそれぞれ 23.1-26.4，43.1-50.9，61.9-74.2 及び 92.8-152.1 mg/kg/日と計算された。 ≧0.5 mg/g 飼料：眼瞼辺縁部の被毛の汚れ。 ≧1.0 mg/g 飼料：活動性低下，動作緩慢及び半閉眼 (2.0 mg/g 飼料のみ)。摂餌量減少及び体重低下がみられたが，期間後半又は終盤に回復傾向。 以上から，4 週間投与による身体依存性試験の高用量は，一般状態, 摂餌量及び体重に軽度な変化が予想される, 0.75 mg/g 飼料 (投与 1, 2 週) + 1.0 mg/g 飼料 (投与 3, 4 週) とし，低用量は 0.5 mg/g 飼料 (投与 1, 2 週) + 0.75 mg/g 飼料 (投与 3, 4 週) とした。	024933	4.2.3.7.4-04 (参考資料)

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験 (続き 5)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
SD ラット	混餌	4 週間	0 (通常飼料), 0.5/0.75[d], 0.75/1.0[d] mg/g 飼料 (陽性対照: ｼﾞｱｾﾞﾊﾟﾑ 2 / 4 / 6 / 8[d] mg/g 飼料)	雄 10 (別に血漿中未変化体濃度側測定用として各群雄 5 例)	ラットを用い身体依存性について評価した。 薬物摂取量は，低用量群で 39.2-56.1 mg/kg/日，高用量群で 59.0-70.7 mg/kg/日, 投与 28 日の午前及び午後の血漿中未変化体濃度は, 高用量でそれぞれ 598.9 及び 458.2 ng/mL であった。 投与期間中に，投与群で活動性の低下及び半閉眼がみられ，投与群では摂餌量の減少とそれに伴う体重の低下又は低下傾向がみられた。陽性対照群でも摂餌量及び軽度な体重の低下がみられた。 退薬期間 (1 週間) には，投与群では行動の異常はみられず，摂餌量は徐々に回復を示し，体重及び体重増加量の低下はみられなかった。一方，陽性対照 (ジアゼパム) 群では，ハンドリングに対する反応性亢進や摂餌量減少及び体重増加量減少がみられ，退薬初期の数日間が特に顕著であった。 以上のように，ブレクスピプラゾールは身体依存性を示唆する退薬症候を誘発しなかった。	025618	4.2.3.7.4-05
代謝物の毒性試験（変異原性試験）							
ネズミチフス菌及び大腸菌[f]	In vitro (DMSO に溶解)	48 時間曝露	ｱｯｾｲ 1 0, 1.22-5000 μg/plate (±S9) ｱｯｾｲ 2 0, 39.1-1250 μg/plate (±S9)	媒体対照: 4 ﾌﾟﾚｰﾄ SFO-34318HCl 及び陽性対照: 2 ﾌﾟﾚｰﾄ	生育阻害は，TA98 及び TA1537 で−S9，625 μg/plate でみられ，全菌株で， S9 の有無にかかわらず 1250 μg/plate 以上でみられた。復帰変異コロニー数の増加はどの処理においても認められなかったことから，SFO-34318HCl には変異原性はないものと判定された。	025670	4.2.3.7.5-01

（続く）

2.6.7.17　　その他の毒性試験　　(続き 6)

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与期間	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
0.01%注射液の毒性試験							
SD ラット	静脈内投与	単回	0 (生理食塩液), 0 (媒体), 0.06, 0.24, 1.2	雌雄 投与翌日剖検：10 投与 14 日後剖検：5 ﾄｷｼｺｷﾈﾃｨｸｽ：9 (媒体対照 3)	死亡例はみられなかった。1.2 mg/kg では，投与後雌雄に呼吸不整と半閉眼，雄に活動性低下がみられたが，3 時間以降にはみられなかった。2 週間の観察期間の体重及び摂餌量並びに投与翌日及び観察期間終末の眼科学的検査，血液検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査（投与部位を含む）に本薬の影響はみられなかった。 以上から，1.2 mg/kg は耐量と考えられた。この用量における血漿中未変化体濃度の AUC_{24h} は，雄が 436.2 ng·h/mL，雌が 527.8 ng·h/mL であった。	026191	4.2.3.7.6-01 (参考資料)
カニクイザル	静脈内投与	単回	0 (生理食塩液), 0 (媒体), 0.03, 0.12, 0.6	雌雄 投与翌日剖検：3 投与 14 日後剖検：2	死亡例はみられなかった。雌雄とも投与日のみ，0.12 mg/kg 以上で活動性の低下を伴う傾眠，0.6 mg/kg で一過性の振戦，体温低下，血圧下降，摂餌量減少がみられたが，以降みられなかった。その後 2 週間の観察期間の体重並びに投与後間もなく及び観察期間終末に実施された眼科学的検査，聴覚検査，血液検査，血液生化学的検査，尿検査，剖検，器官重量，病理組織学的検査（投与部位を含む）に本薬の影響はみられなかった。 以上から，0.12 mg/kg が耐量と考えられた。この用量における血漿中未変化体濃度の AUC_{24h} は，雄が 259.0 ng·h/mL，雌が 256.3 ng·h/mL であった。	026192	4.2.3.7.6-02 (参考資料)
ヒト (健康成人)	In vitro	該当なし	0%, 0.01% (注射液と血液を 10:1 で混合)	男性 5 人	0.01%注射製剤及びその 0%製剤の溶血性試験を実施した。肉眼的観察及び 540 nm での吸光度測定の結果から，両製剤共に溶血はみられなかった。	025953	4.2.3.7.6-03 (参考資料)

±S9: S9 による代謝活性化のある場合とない場合
[a] 個別飼育群では金網ケージ（通常の毒性試験と同じ）で，集団飼育群では 5 匹ごとに床敷のあるプラスチックケージで飼育した。
[b] 1.5% DMSO，1% Tween 80，0.1% 乳酸，5% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン。
[c] レバー押し回数 5 回に連動して 1 回投与。
[d] ブレクスピプラゾール投与群では，投与 1 及び 2 週の投与量 / 投与 3 及び 4 週の投与量，陽性対照群では投与 1 週 / 2 週 / 3 週 / 4 週の投与量を示す。
[e] ネズミチフス菌は TA98, TA100, TA1535, TA1537，大腸菌は WP2*uvrA*/pKM101。