表 2.6.6.9-2　Lu AA21004 の臨床最大用量 20 mg/日に対する毒性試験無毒性量及び非発がん量の曝露量（Cmax）比較

非臨床毒性試験における評価指標	動物種	投与量	Cmax(a) (ng/mL) 雄/雌	曝露安全域(b) 雄/雌	添付資料番号
無毒性量／反復投与	マウス	50 mg/kg/日 (13 週間)	1451/762	44/23	[4.2.3.2-5]
無毒性量／反復投与	ラット	10 mg/kg BID (26 週間)	192/173	6/5	[4.2.3.2-9]
無毒性量／反復投与	イヌ	7.5 mg/kg/日 (52 週間)	309/289	9/9	[4.2.3.2-15]
非発がん量／がん原性	マウス	15/100 mg/kg/日 (雄/雌, 103/104 週間)	777/1099(c)	24/33	[4.2.3.4.1-1]
非発がん量／がん原性	ラット	2/15 mg/kg BID (雄/雌, 104 週間)	13.0/311(c)	0.4/9	[4.2.3.4.1-2]
無毒性量／胚・胎児発生	ラット	80 mg/kg BID	1615(d)	49	[4.2.3.5.2-3]
無毒性量／胚・胎児発生	ウサギ	15 mg/kg BID	190(d)	6	[4.2.3.5.2-7]
in vivo 小核 － 雄	ラット	305 mg/kg/日	1444(e)	44	[4.2.3.3.2-1]
無毒性量／生殖能	ラット	60 mg/kg BID	783/557	24/17	[4.2.3.5.1-3]
無毒性量／出生児発育	ラット	5 mg/kg BID	35(d)	1	[4.2.3.5.3-1]
無毒性量／F1 出生児発育	ラット	60 mg/kg BID	1026(d)	31	[4.2.3.5.3-1]

(a) 最終測定時のデータ。一部の試験では Cmax は限られた採血回数での最高平均曝露量（ng/mL）である（以前のトキシコキネティックスデータとの比較のため、採血回数を制限した。）
(b) 毒性 Cmax/臨床 Cmax.ヒト血漿 Cmax 値は、臨床最大用量 20 mg/日の値。曝露安全域計算は、20 mg/日でヒトにおいて得られた平均 Cmax 値（33 ng/mL）に基づく（2.7.2, 表 2.7.2.3-2）。
(c) 投与 2 時間後の血漿中濃度
(d) 雌
(e) 雄

表 2.6.6.9-3　Lu AA34443 の臨床最大用量 20 mg/日に対する毒性試験無毒性量の曝露量（AUC）比較

毒性試験における評価指標	動物種	投与量	AUC(0-24)(a) (ng·hr/mL) 雄/雌	曝露安全域(b) 雄/雌	添付資料番号
無毒性量／反復投与	マウス	50 mg/kg/日 (13 週間)	1668/1537(c)	3/3	[4.2.3.2-5]
無毒性量／反復投与	ラット	10 mg/kg BID (26 週間)	9792/5261	17/9	[4.2.3.2-9]
無毒性量／反復投与	イヌ	7.5 mg/kg/日 (52 週間)	9547/NC	17/NC	[4.2.3.2-15]
非発がん量／がん原性	マウス	15/100 mg/kg/日 (雄/雌, 103/104 週間)	NA	NA	[4.2.3.4.1-1]
非発がん量／がん原性	ラット	2/15 mg/kg BID (雄/雌, 104 週間)	NA	NA	[4.2.3.4.1-2]
無毒性量／胚・胎児発生	ラット	80 mg/kg BID	58,921(d)	105	[4.2.3.5.2-3]
無毒性量／胚・胎児発生	ウサギ	15 mg/kg BID	NA	NA	[4.2.3.5.2-7]

NA=トキシコキネティクス分析に必要な血漿中濃度データ数が十分でない又は測定していないため算出せず
NC=トキシコキネティクス分析のための信頼できる血漿中濃度データ数が十分でなかったため算出せず[4.2.3.7.7-6]
(a) 最終測定時のデータ
(b) 毒性試験 AUC(0-24)/臨床 AUC(0-24)。ヒト血漿 AUC(0-24) 値は、臨床最大用量 20 mg/日の値。曝露安全域計算は、20 mg/日でヒトで得た平均 AUC 値（563 ng·hr/mL）に基づく（CTD 5.3.5.3-1, Appendix 5, Table 5.2）。
(c) AUC(0-8) 値
(d) 雌

表 2.6.6.9-4 Lu AA34443 の臨床最大用量 20 mg/日に対する毒性試験無毒性量及び非発がん量の曝露量（Cmax）比較

非臨床毒性試験における評価指標	動物種	投与量	Cmax(a) (ng/mL) 雄/雌	曝露安全域(b) 雄/雌	添付資料番号
無毒性量／反復投与	マウス	50 mg/kg/日 (13 週間)	1091/665	33/20	[4.2.3.2-5]
無毒性量／反復投与	ラット	10 mg/kg BID (26 週間)	1722/1030	52/31	[4.2.3.2-9]
無毒性量／反復投与	イヌ	7.5 mg/kg/日 (52 週間)	963/NC	29/NC	[4.2.3.2-15]
非発がん量／がん原性	マウス	15/100 mg/kg/日 (雄/雌, 103/104 週間)	97.5/1472(c)	3/45	[4.2.3.4.1-1]
非発がん量／がん原性	ラット	2/15 mg/kg BID (雄/雌, 104 週間)	190/794(c)	6/24	[4.2.3.4.1-2]
無毒性量／胚・胎児発生	ラット	80 mg/kg BID	3875(d)	117	[4.2.3.5.2-3]
無毒性量／胚・胎児発生	ウサギ	15 mg/kg BID	NA	NA	[4.2.3.5.2-7]
in vivo 小核 - 雄	ラット	305 mg/kg/日	6223(e)	189	[4.2.3.3.2-1]
無毒性量／生殖能	ラット	60 mg/kg BID	3626/2552	110/77	[4.2.3.5.1-3]
無毒性量／出生児発育	ラット	5 mg/kg BID	152(d)	5	[4.2.3.5.3-1]
無毒性量／F1 出生児発育	ラット	60 mg/kg BID	2755(d)	83	[4.2.3.5.3-1]

NA=未測定
NC=トキシコキネティクス分析のための信頼できる血漿中濃度データ数が十分でなかったため算出せず[4.2.3.7.7-6]
(a) 最終測定時のデータ。一部の試験では Cmax は限られた採血回数での最高平均曝露量（ng/mL）である（以前のトキシコキネティックスデータとの比較のため、採血回数を制限した。）
(b) 毒性 Cmax/臨床 Cmax.ヒト血漿 Cmax 値は、臨床最大用量 20 mg/日の値。曝露安全域計算は、20 mg/日でヒトにおいて得られた平均 Cmax 値（33 ng/mL）に基づく（CTD 5.3.5.3-1, Appendix 5, Table 5.2）。
(c) 投与 2 時間後の血漿中濃度
(d) 雌
(e) 雄

2.6.6.9.1 考察

2.6.6.9.1.1 急性毒性

急性毒性試験における単回経口投与後の Lu AA21004 の概略の致死量は 500 mg/kg（マウス）及び>500 mg/kg（ラット）、MTD は、300 mg/kg（マウス）及び 500 mg/kg（ラット）であった。これらの用量での重要な所見は、外的刺激に対する反応亢進、呼吸促迫及び鼻周囲の褐色の汚れ等の症状であった。イヌの経口投与による概略の致死量は>25 mg/kg、MTD は 25 mg/kg/日であった。

2.6.6.9.1.2 一般状態

観察された主な症状は、流涎（ラット及びイヌ）並びに散瞳（イヌ）であった。イヌでは、自発運動低下、振戦、異常歩行及び異常発声を伴う攻撃的行動もみられた。

毒性試験において、Lu AA21004 を投与したイヌ 100 例中 2 例で痙攣が観察された。この所見は、イヌの 13 週間毒性試験における高用量投与（10 mg/kg 以上）のみに認められ、痙攣

に対する無毒性量は、イヌの 52 週間試験における 7.5 mg/kg/日であり、無毒性量における血漿曝露量は、Lu AA21004 の臨床最大用量 20 mg/日におけるヒト曝露量の約 5 倍に相当する。

反復投与毒性試験で観察された中枢神経系の症状のうち、流涎は経口投与で認められたが、静脈内投与ではみられなかったことから、この症状は投与液あるいは投与手技によって誘発されたものと考えられた。ラットでは、1 日 2 回投与によって流涎が増悪した。

2.6.6.9.1.3 心血管系への影響

イヌの 4 週間毒性試験では、投与 4 週目、15 mg/kg/日で心拍数（HR）の低下が認められた。また、PR 間隔の延長が、7.5 及び 15 mg/kg/日の雌及び雌雄合計で評価した場合に認められ、房室伝導と房室結節伝導の低下を示唆すると考えられた。PR 間隔は心拍数と逆相関関係にあることが知られているが、雌の PR 間隔に対する投与の影響を否定できなかった。イヌを用いた 13 週間及び 52 週間毒性試験では PR 間隔の延長は認められなかったことから、PR 間隔及び HR の変化に対する NOAEL は、イヌ 52 週間試験における 7.5 mg/kg/日であった。この無毒性量における血漿曝露量は、Lu AA21004 の臨床最大用量 20 mg/日におけるヒト曝露量の約 5 倍に相当する。

2.6.6.9.1.4 標的臓器

反復投与毒性試験で特定された標的臓器は腎臓（ラット）並びに肝臓（マウス及びラット）で、毒性はそれぞれ尿細管及び胆管の結晶性物質による閉塞に起因していた。

腎臓: ラットを用いた MTD 試験、13 週間及び 26 週間毒性試験において、40 mg/kg BID 以上を投与した雄で腎毒性が認められた。腎臓の変化は、13 週間毒性試験で最初に糸球体腎炎としてみられ、26 週間毒性試験では結晶による尿細管閉塞が示唆された。病理組織学的検査では結晶は尿細管全体に存在し、尿細管の閉塞が認められた。結晶性物質は、被験物質に関連する物質（すべての種における主代謝物である Lu AA34443 及び Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体である M3）と同定された。尿組成の変化（希釈による尿量増加、血液の混在、並びに血漿及び尿電解質の変動）は、本薬の腎機能に対する作用を示唆するものであった。回復群では休薬 12 週後において、26 週間投薬終了時点で認められたものと類似する腎臓所見が 40 mg/kg BID の雄 1 例のみでみられた。

肝臓: 肝細胞壊死、胆管過形成、胆管における結晶性物質及び肝細胞有糸分裂像の増加を特徴とする肝毒性が、100 mg/kg/日以上の Lu AA21004 を投与したマウスで観察された。これは、対象となる動物種の中で、マウスの胆汁中 Lu AA34443 濃度が計算上最も高いことと一致していた（2.6.4, 表 2.6.4.8-1）。

20 mg/kg BID 以上を投与したラットにおける肝重量の高値及び小葉中心性肝細胞肥大は、肝薬物代謝酵素の誘導を示すものと考えられた。40 mg/kg BID を投与した動物数例で認められた肝細胞壊死は投薬による毒性変化と考えられ、胆管過形成及び胆管結晶性物質の発現頻度増加は、被験物質に由来する結晶性物質の析出に関連した変化と考えられた。血漿中 ALP 活性の上昇は胆管の変化に起因すると推定され、血漿中尿素及び蛋白濃度に認められた変動並びに凝固時間のわずかな変動は、肝細胞の変化に起因するものと推定された。

26 週間毒性試験で 40 mg/kg BID を投与した雄では、12 週間の回復期間後も胆管過形成がみられたが、他の肝臓及び胆管に関する所見はすべて消失していた。

4 週間毒性試験で 15 mg/kg/日のイヌにおいて軽度の肝細胞空胞化がみられたが、この変化の原因は特定できなかった。肝臓の変化はイヌを用いた長期試験では認められなかった。

齧歯類でみられた結晶物形成のさらなる評価のため結晶物の組成を検討した結果、酸化代謝物 Lu AA34443 及び M3（Lu AA39835 のグルクロン酸抱合体）で構成されていることが判明した（2.6.4.8.1）。ラット、イヌ及びヒトの尿中における Lu AA34443 の溶解度を尿 pH5～9 の範囲で測定し、また、尿中濃度を算出して析出の可能性を評価した。ラットにおいては、Lu AA34443 の尿中濃度が溶解限度をしばしば上回ることで結晶が形成されると考えられた。一方、イヌにおける Lu AA34443 の尿中濃度は溶解限度を下回っており、イヌの腎臓で結晶形成が認められなかったことと一致した。ヒト尿中での Lu AA34443 濃度は溶解限度の 10 分の 1 であった。ヒトの胆汁中での Lu AA34443 濃度は、マウス及びラットと比較してそれぞれ 23 及び 5 分の 1 であった。結晶に含まれていた M3 については、ヒト排泄物中では定量下限（LLOQ）を下回り、齧歯類で高濃度に認められたこととは対照的に、非常に低濃度しか存在しなかった。

以上より、肝臓及び腎臓でみられた結晶物形成は齧歯類に特異的な所見であり、ヒトにおいては発現する可能性が低いと判断した。

2.6.6.9.1.5 遺伝毒性

Lu AA21004 は、復帰突然変異試験（Ames 試験）において変異原性はなく、細胞遺伝学的試験（染色体異常試験）において染色体異常誘発性はなかった。さらに、Lu AA21004 は、*in vivo* 試験でラットの骨髄では小核を誘発しなかった。以上の結果から、Lu AA21004 は遺伝毒性がないと判断した。

2.6.6.9.1.6 がん原性

マウス及びラットを用いた 2 つのがん原性試験において、Lu AA21004 の発がん性を検討した。2 年間がん原性試験の高用量群の雌雄ラット及び雌マウスにおいて、肝細胞腺腫の発現頻度の増加がみられた。その用量は、MTD または MTD を超えており、投薬に関連した持続的肝傷害を示唆する変化がみられた。齧歯類において Lu AA21004 は、肝胆道系における結晶沈着並びに結晶の刺激による反応と考えられる二次的な炎症性変化を引き起こした。雄ラットでは腸間膜リンパ節の良性血管腫の発現頻度に増加がみられ、血管腫様過形成の発現頻度の増加を伴っていた。この良性腫瘍はラットに特異的なもので、この種における血管増殖性刺激に対する過度の感受性に関連するものと考えられた[1][2]。

ポリープ様直腸腺腫が数例、高用量群の雌ラットでみられた。HP-β-CD はラットの大腸粘膜に対して成長促進作用があり、大腸においてラットに特異的なポリープ状腫瘍発生の原因になるとの知見から、この所見は溶媒に起因する大腸の上皮過形成及び炎症に関連していると考えられた[3][4]。また、溶媒対照群を含むすべての投与群で大腸粘膜の過形成がみられたことから、ポリープ様直腸腫瘍は HP-β-CD に起因する炎症及び過形成に関連するものであり、Lu AA21004 投与に関連しないものと考えられた。

投薬に関連する腫瘍発生率の増加はいずれもわずかであり、良性腫瘍のみであり、いずれの所見も、ヒトにおける Lu AA21004 の発がん性を示すものではないと考えられた。

2.6.6.9.1.7 生殖発生毒性

雌雄ラットに 60 mg/kg BID（毒性量）まで Lu AA21004 を投与しても、受胎能、交配能力、生殖器、または、精子形態及び運動性に影響を及ぼさなかった。

胚／胎児発生毒性試験において、Lu AA21004 はラット（最高用量 80 mg/kg BID）及びウサギ（最高用量 15 mg/kg BID）において奇形を誘発せず、また、胎児生存率に影響を及ぼさなかった。投薬関連所見として、胎児体重低値及び骨化遅延がみられた。

最高用量 60 mg/kg BID で実施したラットの出生前及び出生後の試験では、60 mg/kg BID を投与した母動物の出生児において、体重減少及び体重増加抑制がみられた。母体毒性が発現しない用量でも、Lu AA21004 は出生児発育に対し作用を示した。これらの作用は、出生児死亡率の増加、体重増加抑制及び開眼遅延であり、出生児の全身状態の軽微な衰弱を反映していると考えられた。出生児の発育の遅延が原因となって吸乳行動における脆弱性に繋がり、結果として胃に乳汁がみられず、さらなる状態の悪化を招いた可能性、あるいは、Lu AA21004 が母動物に育児放棄させるような影響を与えることにより新生児の成長に対して間接的に影響を与えた可能性が考えられた。出生児授乳はラットとヒトでは顕著に異なることから、この所見がヒトに対するリスクを示すものとは考えられない。

ラットを用いた幼若毒性に関する主試験において、20 あるいは 40 mg/kg BID 投与で、血液生化学的検査、尿検査及び血液学的検査パラメータに軽微な変化が認められた。Lu AA21004 を投与した雄の自発運動量は対照群よりも高値を示し、40 mg/kg BID の雄では驚愕反射強度のピーク値が高くなる傾向がみられた。これらの所見は、投薬動物における活動レベルの増加、並びに聴覚刺激に対する反応性の亢進を示唆している。回復期間後にこれらの所見はすべて正常に戻ったことから、完全に可逆的であった。肝臓及び腎臓に、それぞれ軽微な小葉中心性肝細胞肥大、空胞形成及び軽微な腎臓の鉱質沈着がみられた。いずれの所見も、部分的又は完全に可逆的であった。40 mg/kg BID を投与した動物の出生児では、1～7 日齢間における生存率が低かった。この群からの出生児は低体重を示す傾向があり、低体温で胃にほとんどあるいはまったく乳汁がなかったが、剖検では肉眼的異常所見はみられなかった。幼若ラットにおける試験結果を成体ラットにおける反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験と比較したところ、Lu AA21004 投与に関連する新規又は重篤な所見はみられなかったと判断し、NOAEL は 20 mg/kg BID であった。

2.6.6.9.2 結論

Lu AA21004 の投与は、一般毒性試験に用いた全ての動物種において主に中枢神経系関連の症状を発現した。

毒性標的器官は、腎臓（ラット）及び肝臓（マウス及びラット）に限定され、それぞれ主として尿細管及び胆管の結晶性物質による閉塞に起因した所見が認められた。結晶性析出物は臨床用量では発現する可能性は低いと考えられ、ヒトにおけるリスクは低いと考えられた。

一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において、Lu AA21004 の遺伝毒性は認められなかった。

Lu AA21004 は、齧歯類でごく軽微な良性腫瘍を誘発したが、ヒトにおいては発がん性のリスクは生じないものと考えられた。

Lu AA21004 は、ラットの受胎能、交配能力、生殖器、あるいは精子形態及び運動性に影響を及ぼさなかった。

ラット及びウサギでは催奇形性はなかったが、胎児体重及び骨化に対しては投薬に関連する影響がみられた。これらの所見から、ヒトの胎児発育に遅延が生じる潜在的なリスクは排除できない。

ラットの出生前及び出生後の試験において、Lu AA21004 は母体毒性が発現しない用量で、出生児死亡率の上昇、体重増加抑制及び出生児発育遅延という有害作用を示した。これらの所見に基づけば、ヒトにおける出生前後の発生に影響する可能性は否定できない。

幼若ラットを用いた試験では、成体ラットにおける反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験との比較において、Lu AA21004 投薬に関連する新規又は重篤な所見はみられなかった。

Lu AA21004 は、ヒトにおいては乱用性／依存性の可能性がないものと考えられた。

すべての毒性試験において、NOAEL が確立され、NOAEL 又は非発がん量での曝露量は、ラットにおける出生前及び出生後の試験における出生児発育及びラットがん原性試験における雄ラット腸間膜リンパ節における良性血管腫の発現頻度の増加を除き、臨床最大用量（20 mg/日）でヒトが曝露される量を上回っていることが示された。

2.6.6.10 参考文献

[1] Roe FJ, Lee PN, Conybeare G, Kelly D, Matter B, Prentice D, et al. The Biosure Study: influence of composition of diet and food consumption on longevity, degenerative diseases and neoplasia in Wistar rats studied for up to 30 months post weaning. Food Chem Toxicol 1995;33 Suppl 1:1S-100S.

[2] Ohnishi T, Arnold LL, Clark NM, Wisecarver JL, Cohen SM. Comparison of endothelial cell proliferation in normal liver and adipose tissue in B6C3F1 mice, F344 rats, and humans. Toxicol Pathol 2007;35(7):904-9.

[3] Gould S, Scott RC. 2-Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP-beta-CD): a toxicology review. Food Chem Toxicol 2005;43(10):1451-9.

[4] Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. Toxicol Pathol 2008;36(1):30-42.

[5] 医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について．平成 9 年 4 月 14 日薬審第 316 号 厚生省薬務局審査課長通知 平成 12 年 12 月 27 日医薬審第 1834 号一部改正.

[6] Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products. European Medicines Agency. 23 March 2006. Publication No. EMEA/CHMP/SWP/94227/2004.

[7] Guidance for industry: Assessment of abuse potential of drugs. Food and Drug Administration. January 2017.

[8] 医薬品の光安全性評価ガイドラインについて．平成 26 年 5 月 21 日、薬食審査発 0521 第 1 号

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表 11
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 16
2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧 26
2.6.7.5 単回投与毒性試験 30
2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験 36
2.6.7.7 反復投与毒性試験 42
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 73
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験：ラット小核試験 78
2.6.7.10 がん原性試験 79
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験 119
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 121
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 124
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 135
2.6.7.15 新生児を用いた試験 140
2.6.7.16 局所刺激性試験 147
2.6.7.17 その他の毒性試験 148

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
単回投与毒性試験	マウス/CD-1	強制経口/ 15%HP-β-CD	分割(1 時間間隔) 及び単回	Lu AA21004: 分割: 200, 300 及び 400 Lu AA21004: 単回：200, 300, 400 及び 500	適	[redacted]	10195	4.2.3.1-1	評価
	マウス/CD-1	静脈内/ 4.4%(w/v)グル コース 1 水和 物添加 10%HP-β-CD	単回	Lu AA21004: 20 及び 30	適		10197	4.2.3.1-2	評価
	ラット/Han Wistar	強制経口/ 15%HP-β-CD	分割(1 時間間隔) 及び単回	Lu AA21004: 分割: 200, 300, 400 及び 500 Lu AA21004: 単回：200, 400 及び 500	適		10196	4.2.3.1-3	評価
	ラット/Han Wistar	静脈内/ 4.4%(w/v)グル コース 1 水和 物添加 10%HP-β-CD	単回	Lu AA21004: 20, 30 及び 40	適		10198	4.2.3.1-4	評価
反復投与毒性試験	マウス/CD-1	強制経口/ 4.4%(w/v)グル コース 1 水和 物添加 10%HP-β-CD	7 日	Lu AA21004: 0, 40, 80 及び 120 BID	非適	H. Lundbeck A/S	10361	4.2.3.2-1	参考

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
反復投与毒性試験 （続き）	マウス/CD-1	強制経口/ 15%HP-β-CD	8 日	Lu AA21004: 0, 200 及び 300 BID	非適	H. Lundbeck A/S	10417	4.2.3.2-2	参考
	マウス/CD-1	強制経口/ 15%HP-β-CD	4 週	Lu AA21004: 0, 50, 100 (雄のみ)、150, 250(雌のみ) (d)	適	H. Lundbeck A/S	10427	4.2.3.2-3	評価
	マウス/CD-1	強制経口/ 15%HP-β-CD	4 週	0, 50, 100 (雄のみ), 150 及び 200 (雌のみ)	適	[redacted]	10829	4.2.3.2-4	評価
	マウス/CD-1	強制経口/ 15%HP-β-CD	13 週	Lu AA21004: 12.5 (雄のみ), 25 (雄のみ), 50, 150 (雌のみ)及び 200 (雌のみ)	適		10756	4.2.3.2-5	評価
	ラット/Han Wistar	混餌/基礎飼料 強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	10 あるいは 11 日	Lu AA21004: 混餌：500, 1000 及び 1500 Lu AA21004: 強制経口：0, 20/150(e), 40, 80, 100 BID	非適	H. Lundbeck A/S	10110	4.2.3.2-6	参考
	ラット/Han Wistar	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	4 週	Lu AA21004: 10, 20 及び 40 BID	適	[redacted]	10194	4.2.3.2-7	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
反復投与毒性試験 （続き）	ラット/Han Wistar	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	13 週（4 週回復）	Lu AA21004: 0, 10, 20 (雄)及び 40 (雌) BID	適	[redacted]	10304	4.2.3.2-8	評価
	ラット/Han Wistar	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	26 週（12 週回復）	Lu AA21004: 0, 10, 20 及び 40 BID	適		11013, 11013 Amended Final Report 1, 2, 3 及び 4	4.2.3.2-9	評価
	イヌ/ビーグル	強制経口/ 5%HP-β-CD	1-2 週	Lu AA21004: 0, 10, 15 及び 25	非適	H. Lundbeck A/S	10243	4.2.3.2-10	参考
	イヌ/ビーグル	強制経口/ 5%HP-β-CD	4 週	Lu AA21004: 0, 3.75, 7.5 及び 15	適	H. Lundbeck A/S	10071	4.2.3.2-11	評価
	イヌ/ビーグル	強制経口/ 5%HP-β-CD	13 週（4 週回復）	Lu AA21004: 0, 3.75, 5, 7.5 及び 15	適	[redacted]	10300 及び 10300 Amended Final Report, [10715 (Lu AA34443 TK)及び 10459]	4.2.3.2-12 (4.2.3.2-14, 4.2.3.2.-13)	評価 (一部参考)
	イヌ/ビーグル	強制経口/ 5%HP-β-CD	52 週（12 週回復）	Lu AA21004: 0, 3.75, 5 及び 7.5	適		10892 及び 10892 Amended Final Report	4.2.3.2-15	評価
遺伝毒性試験 Ames 試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	In vitro/ DMSO	該当せず	Lu AA21004: 2.344 － 300 µg/plate	適	H. Lundbeck A/S	10073	4.2.3.3.1-1	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
遺伝毒性試験 （続き） 染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	In vitro/ DMSO	該当せず	Lu AA21004: -S9 (3 時間): 0, 3.34, 4.24 及び 6.83 µg/mL -S9 (20 時間): 0, 3.34, 5.38 及び 8.68 µg/mL +S9 (3 時間): 0, 8.68, 11.0 及び 14.0 µg/mL +S9 (3 時間): 0, 6.83, 11.0 及び 22.6 µg/mL	適	H. Lundbeck A/S	10204	4.2.3.3.1-2	評価
小核試験	ラット/ Wistar Crl: WI	強制経口/ 5%HP-β-CD	2 日	Lu AA21004: 0, 125, 250 及び 305	適	[redacted]	11468, 11468 Amended Final Report 1, 2 及び 3	4.2.3.3.2-1	評価
がん原性試験	マウス/CD-1	強制経口/ 15% HP-β-CD	103 週 (雄) 104 週 (雌)	Lu AA21004: 5 (雄), 10 (雌), 15 (雄), 30 (雌), 50 (雄), 100 (雌)	適		11688	4.2.3.4.1-1	評価
	ラット/Han Wistar	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	104 週	Lu AA21004: 2 (雄), 5 (雌), 7 (雄), 15 (雌), 20 (雄), 40 (雌) BID	適		11689 及び 11689 Report Amendment 1	4.2.3.4.1-2	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
生殖発生毒性試験 受胎能・初期胚発生	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	雄: (g) 雌: 交配前 14 日 -分娩後 6 日	Lu AA21004: 0, 5, 15 及び 40 BID	適	[redacted]	11681	4.2.3.5.1-1	参考
14 日間非妊娠経口投与	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	14 日間	Lu AA21004: 60 BID	非適		11895	4.2.3.5.1-2	参考
受胎能・初期胚発生	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	雄: (h) 雌: 交配前 15 日 -妊娠 6 日	Lu AA21004: 0, 20, 40 及び 60 BID	適		11682, 11682 Amendment 1 及び 2	4.2.3.5.1-3	評価
胚・胎児発生 (用量設定)	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	妊娠 6-17 日	Lu AA21004: 0, 10, 20, 30 及び 40 BID	適	H. Lundbeck A/S	10145	4.2.3.5.2-1	参考
胚・胎児発生	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	妊娠 6-17 日	Lu AA21004: 0, 5, 15 及び 40 BID	適		10143	4.2.3.5.2-2	評価
胚・胎児発生	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	妊娠 6-17 日	Lu AA21004: 0, 60 及び 80 BID	適		12715 及び 12715 Amendment 1	4.2.3.5.2-3	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
生殖発生毒性試験 （続き） 最大耐量投与試験	ウサギ/NZW	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	第 1 フェーズ: 3 日間 第 2 フェーズ: 7 日間	Lu AA21004: 第 1 フェーズ: 0, 10→20 BID 第 2 フェーズ: 15 BID	適	[redacted]	10144 及び 10144 Amendment 1	4.2.3.5.2-4	参考
胚・胎児発生 (用量設定)	ウサギ/NZW	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	妊娠 6-18 日	Lu AA21004: 0, 5, 10 及び 15 BID	適		10237	4.2.3.5.2-5	参考
胚・胎児発生 （用量設定）	ウサギ/NZW	強制経口/ 10%HP-β-CD	妊娠 6-18 日	Lu AA21004: 0, 20 及び 30 BID	適		12876	4.2.3.5.2-6	参考
胚・胎児発生	ウサギ/NZW	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	妊娠 6-18 日	Lu AA21004: 0, 5, 10 及び 15 BID	適		10238	4.2.3.5.2-7	評価
胚・胎児発生	ウサギ/NZW	強制経口/ 10%HP-β-CD	妊娠 6-18 日	Lu AA21004: 0, 1 及び 30 BID	適		12875	4.2.3.5.2-8	評価
出生前・後の発生・母体機能	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	妊娠 6 日-分娩後 20 日	Lu AA21004: 0, 5, 20 及び 60 BID	適		12392 及び 12392 Amendment 1	4.2.3.5.3-1	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
新生児を用いた試験 血中濃度測定	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	単回	Lu AA21004: 10, 20 及び 40	非適	[redacted]	12592	4.2.3.5.4-1	参考
用量設定	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	4 週	Lu AA21004: 0, 10, 20 及び 40 BID	適		12685	4.2.3.5.4-2	参考
4 週回復を含む反復投与	ラット/ Sprague-Dawley	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	10 週	Lu AA21004: 0, 10, 20 及び 40 BID	適		12980	4.2.3.5.4-3	評価
その他の毒性試験/免疫毒性 反復投与	ラット/ Han Wistar	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	13 週	Lu AA21004: 0, 10, 20 及び 40 BID	適		10304	4.2.3.2-8	評価
その他の毒性試験/機作解明試験 反復投与	ラット/ Han Wistar (雄のみ)	強制経口/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	26 週 (40 mg/kg) 13 週 (60 mg/kg) 4 週 (80 mg/kg)	Lu AA21004: 0, 40, 60 及び 80 BID	適		12687	4.2.3.7.3-1	参考

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
その他の毒性試験/ 代謝物の毒性試験 (Lu AA34443) 持続注入	イヌ/ビーグル	静脈内/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 5%HP-β-CD	2 時間	Lu AA34443: 2.1	非適	H. Lundbeck A/S	10727	4.2.3.7.5-1	参考
持続注入	イヌ/ビーグル	静脈内/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 5%HP-β-CD	1 時間	Lu AA34443: 4.2	非適	H. Lundbeck A/S	13228	4.2.3.7.5-2	参考
その他の毒性試験/ その他 反復投与	ラット/Han Wistar	静脈内/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	7 日	Lu AA21004: 0, 5, 10 及び 20/15 BID (f)	非適	[redacted]	10295	4.2.3.7.7-1	参考
反復投与	ラット/Han Wistar	静脈内/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	14 日	Lu AA21004: 0, 3.75, 7 及び 12.5 BID	適		10305	4.2.3.7.7-2	評価
反復投与	イヌ/ビーグル	静脈内/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	7 日	Lu AA21004: 0.5, 1, 2 及び 4	非適		10302	4.2.3.7.7-3	参考

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	動物種 及び系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a) (b)	GLP 適用 (c)	実施施設	試験番号/ ドキュメント番号	添付資料番号	区分
その他の毒性試験/その他 反復投与	イヌ/ビーグル	静脈内/ 4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD	14 日	Lu AA21004: 0, 0.5, 1.5 及び 4	適	[redacted]	10301	4.2.3.7.7-4	評価
局所リンパ節評価	マウス/ CBA/CaOlaHsd	皮膚/DMSO	3 日	Lu AA21004: 30, 140 及び 210 mg/mL	非適		14319	4.2.3.7.7-5	参考

5% 2-HP-β-CD=5% (w/v) 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液, 10% 2-HP-β-CD=10% (w/v) 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液, 15% 2-HP-β-CD=15% (w/v) 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液, BID=1 日 2 回投与, DMSO=dimethyl sulfoxide, Lu AA34443=カルボン酸代謝物, TK=チミジンキナーゼ

(a) 特に断りのない限り、反復投与毒性試験については無毒性量(NOAEL)、生殖毒性試験については親動物あるいは胚/胎児の最も低い NOAEL について下線を引く。

(b) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示。

(c) 「Danish Law, Promulgation Orders No. 189 of 19 March 2001 and No. 1245 of 12 December 2005 (1,2,3) designed according to guideline No. 407 (4)」に準拠する「OECD Principles of GLP, ENV/MC/CHEM (98) 17」及び「OECD Principles of Good Laboratory Practice (as revised in 1997), Paris 1998」に基づく「United Kingdom Good Laboratory Practice Regulations (SI 3106), 1999」及び/あるいは「United Kingdom GLP Regulations 1999, SI 1999 No. 3106 as amended by SI 2004 No. 994」及び/あるいは 「OECD principles of Good Laboratory Practice ENV/MC/CHEM (98) 17 (2)」及び/あるいは「EC Commission Directive 2004/10/EC of 11 February 2004.」

(d) 高用量群の雌で死亡例増加のため投与第 2 日に投与量を 200 mg/kg BID に下げた。投与第 3 及び 4 日には高用量群は投与せず。重篤症状及び死亡のため、投与第 4 日より全投与群で 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に変更し 4 週間投与。

(e) 投与第 5 日に 20 mg/kg BID から 150 mg/kg BID に変更。

(f) 20 mg/kg BID 群は 3 回投与後の投与第 2 日に投与部位の状態悪化により投与できず、安楽死。15 mg/kg BID の 5 例/性の群を追加。

(g) 交配前 2 週間から剖検まで。.

(h) 交配前 29 日から剖検まで。.

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004 (1)

試験の種類	試験系	投与方法/媒体	投与量（mg/kg）(a) (b)	GLP 適用	試験番号/ドキュメント番号	添付資料番号	区分
4 週毒性	マウス/CD-1	経口/15% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 50, 100 (雄のみ), 150, 250 (雌のみ) b.i.d. (c)	適	10427	4.2.3.2-3	評価
4 週毒性	マウス/CD-1	経口/15% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 50, 100 (雄のみ), 150, 200 (雌のみ)	適	10829	4.2.3.2-4	評価
13 週毒性	マウス/CD-1	経口/15% HP-β-CD	Lu AA21004: 12.5 (雄のみ), 25 (雄のみ), 50, 150 (雌のみ), 200 (雌のみ)	適	10756	4.2.3.2-5	評価
10 あるいは 11 日毒性	ラット/Han Wistar	混餌/基礎飼料経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 混餌: 500, 1000, 1500 Lu AA21004: 経口: 0, 20, 40, 80, 100 (雌のみ), 150 (雌のみ) b.i.d.	非適	10110	4.2.3.2-6	参考
4 週毒性	ラット/Han Wistar	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 10, 20, 40 b.i.d.	適	10194	4.2.3.2-7	評価
13 週毒性+4 週回復	ラット/Han Wistar	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 10, 20 (雄のみ), 40 (雌のみ) b.i.d.	適	10304	4.2.3.2-8	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表（続き）

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法/媒体	投与量（mg/kg）(a) (b)	GLP 適用	試験番号/ドキュメント番号	添付資料番号	区分
26 週毒性+12 週回復	ラット/Han Wistar	経口/ 4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 10, 20, 40 b.i.d.	適	11013, 11013 Amended Final Report 1, 2, 3 及び 4	4.2.3.2-9	評価
1-2 週毒性	イヌ/ビーグル	経口/ 5% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 15, 25	非適	10243	4.2.3.2-10	参考
4 週毒性	イヌ/ビーグル	経口/ 5% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 3.75, 7.5, 15	適	10071	4.2.3.2-11	評価
13 週毒性+4 週回復	イヌ/ビーグル	経口/ 5% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 3.75, 5, 7.5, 15	適	10300 及び 10300 Amended Final Report	4.2.3.2-12	評価
52 週毒性+12 週回復	イヌ/ビーグル	経口/ 5% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 3.75, 5, 7.5	適	10892 及び 10892 Amended Final Report	4.2.3.2-15	評価
小核試験 (d)	ラット/ Wistar Crl: WI	経口/ 15% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 125, 250, 305	適	11468, 11468 Amended Final Report 1, 2 及び 3	4.2.3.3.2-1	評価
104 週がん原性 (d)	マウス/CD-1	経口/ 15% HP-β-CD	Lu AA21004: 5 (雄のみ), 10 (雌のみ), 15 (雄のみ), 30 (雌のみ), 50 (雄のみ), 100 (雌のみ)	適	11688	4.2.3.4.1-1	評価
104 週がん原性 (d)	ラット/Han Wistar	経口/ 4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 2 (雄のみ), 5 (雌のみ), 7 (雄のみ), 15 (雌のみ), 20 (雄のみ), 40 (雌のみ) b.i.d.	適	11689 及び 11689 Report Amendment 1	4.2.3.4.1-2	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表（続き）

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法/媒体	投与量（mg/kg）(a) (b)	GLP 適用	試験番号/ドキュメント番号	添付資料番号	区分
受胎能及び初期胚発生	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 20, 40, 60 b.i.d.	適	11682 及び 11682 Amendment 1 及び 2	4.2.3.5.1-3	評価
胚胎児発生－妊娠 6-17 日	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 5, 15, 40 b.i.d.	適	10143	4.2.3.5.2-2	評価
胚胎児発生－妊娠 6-17 日	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 60, 80 b.i.d.	適	12715 及び 12715 Amendment 1	4.2.3.5.2-3	評価
胚胎児発生（用量設定）－妊娠 6-18 日	ウサギ/NZW	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 5, 10, 15 b.i.d.	適	10237	4.2.3.5.2-5	参考
胚胎児発生－妊娠 6-18 日	ウサギ/NZW	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 5, 10, 15 b.i.d.	適	10238	4.2.3.5.2-7	評価
胚胎児発生－妊娠 6-18 日	ウサギ/NZW	経口/10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 1, 30 b.i.d.	適	12875	4.2.3.5.2-8	評価

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表（続き）

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法/媒体	投与量（mg/kg）(a) (b)	GLP 適用	試験番号/ドキュメント番号	添付資料番号	区分
出生前及び出生後の発生－妊娠 6 日から哺育 20 日	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 5, 20, 60 b.i.d.	適	12392 及び 12392 Amendment 1	4.2.3.5.3-1	評価
幼若トキシコキネティクス	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 10, 20, 40	非適	12592 Amended Final Report	4.2.3.5.4-1	参考
幼若用量設定毒性	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 10, 20, 40 b.i.d.	適	12685	4.2.3.5.4-2	参考
幼若反復投与毒性	ラット/SD	経口/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 10, 20, 40 b.i.d.	適	12980	4.2.3.5.4-3	評価
毒性発現の機序に関する試験	イヌ/ビーグル	静脈内/4.4 w/v%グルコース添加 5% HP-β-CD	Lu AA34443: 4.2	非適	13228	4.2.3.7.5-2	参考

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表（続き）

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類	試験系	投与方法/媒体	投与量（mg/kg）(a) (b)	GLP 適用	試験番号/ドキュメント番号	添付資料番号	区分
その他の毒性試験	ラット/Han Wistar	静脈内/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 3.75, 7, 12.5 b.i.d.	適	10305	4.2.3.7.7-2	評価
その他の毒性試験	イヌ/ビーグル	静脈内/4.4 w/v%グルコース添加 10% HP-β-CD	Lu AA21004: 0, 0.5, 1.5, 4	適	10301	4.2.3.7.7-4	評価

5% HP-β-CD=5 w/v% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液、10% HP-β-CD=10 w/v% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液、15% HP-β-CD=15 w/v% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液、b.i.d.=1 日 2 回投与、Lu AA34443=カルボン酸代謝物

(a) 特に指定のない限り、下線付き数字は反復投与毒性試験における無毒性量（NOAEL）と生殖発生毒性試験における母動物又は胚/胎児の最低無毒性量を示す。

(b) Lu AA21004 の投与量はフリー体の量で示す。

(c) 高用量群の雌で死亡例増加のため投与第 2 日に投与量を 200 mg/kg BID に下げた。投与第 3 及び 4 日には高用量群は投与せず。重篤症状及び死亡のため、投与第 4 日より全投与群で 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に変更し 4 週間投与。

(d) 当該試験における血漿中薬物濃度データは、2.6.7.3A 及び 2.6.7.3B には反映されていない。

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

2.6.7.3A トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 AUC（ng·hr/mL）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA21004 の定常状態での AUC（ng·hr/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
0.5							253 (n)	147 (n)	5	175 (u)
1						10.7 (s)			10	344 (u)
1.5							943 (n)	537 (n)	20	646 (u)
3.75			1398 (i)	973 (i)			817 (k)	667 (k)		
3.75							1293 (l)	1057 (l)		
3.75							1270 (m)	679 (m)		
4							2500 (n)	1812 (n)		
5				176 (o)		93.4 (q)	2027 (l)	1514 (l)		
5						153 (r)	2251 (m)	1978 (m)		
7			1788 (i)	1606 (i)						
7										
7.5							1459 (k)	1638 (k)		
7.5							2960 (l)	1920 (l)		
7.5							3361 (l)	2917 (l)		
7.5							3052 (m)	3150 (m)		
10			677 (f)	924 (f)		267 (q)				
10			839 (g)	1061 (g)		788 (r)				
10			1471 (h)	1026 (h)						
10			273 (t)	325 (t)						
12.5	3623 (e)		4439 (i)	4088 (i)						
15				1224 (o)		388 (q)		6303 (j)		
15						1275 (r)	5378 (k)	4950 (k)		
20			2039 (f)	3099 (f)						
20			3112 (g)	3056 (g)						

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3A トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 AUC（ng·hr/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA21004 の定常状態での AUC（ng·hr/mL）（続き）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
20			4644 (h)	4120 (h)						
20			1250 (t)	1072 (t)						
20										
25	6373 (e)						27492 (j)			
30						1900 (s)				
40			7322 (f)	9390 (f)						
40			11436 (g)	9836 (g)						
40			NC (h)	NC (h)						
40				6864 (o)						
40			2611 (t)	3133 (t)						
40										
50	11828 (c)	9361 (c)								
50	10893 (d)	6876 (d)								
50	12695 (e)	6371 (e)								
50										
60				7790 (p)						
80				11132 (p)						
100	21950 (c)									
100	14155 (d)									
100										
150	31592 (c)	16162 (c)								
150	40756 (d)	17344 (d)								
150		10771 (e)								
200		22925 (c)								
200		23008 (d)								
200		13109 (e)								

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3A トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 AUC（ng·hr/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA34443 の定常状態での AUC（ng·hr/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
1						948 (s)			5	158 (u)
3.75									10	287 (u)
5									20	563 (u)
7.5							9547 (m)			
10			8749 (g)	4575 (g)						
10			9792 (h)	5261 (h)						
10			3006 (t)	1614 (t)						
12.5	189 (e)									
20			19105 (g)	10999 (g)						
20			24589 (h)	14632 (h)						
20			7235 (t)	4557 (t)						
25	331 (e)									
30						39700 (s)				
40			44025 (g)	19932 (g)						
40			NC (h)	NC (h)						
40			12611 (t)	9966 (t)						
50	1668 (e)	1537 (e)								
60				19607 (p)						
80				29789 (p)						
150		4943 (e)								
200		6351 (e)								

Lu AA34443Glu の定常状態での AUC（ng·hr/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
1						2130 (s)				
30						91600 (s)				

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3A トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 AUC（ng·hr/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA39835 の定常状態での AUC（ng·hr/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
10			4.40 (t)	5.88 (t)					5	5.62 (u)
20			14.6 (t)	12.5 (t)					10	11.0 (u)
30						9.67 (s)			20	23.8 (u)
40			30.9 (t)	30.4 (t)						
60				62.6 (p)						
80				57.5 (p)						

AUC(0-24)=0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、Lu AA34443=カルボン酸代謝物、Lu AA39835=水酸化代謝物、NC=算出せず;トキシコキネティクス分析に必要な血漿中濃度値が不足

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の量で示す.

(b) AUC(0-24)は最終報告書では nmol·hr/L で示す．nmol·hr/L から ng·hr/mL への換算係数は Lu AA21004 では 0.29845、Lu AA34443 では 0.32843、Lu AA39835 では 0.31445.

(c) 10427: CD-1 マウス、4 週間反復投与、経口

(d) 10829: CD-1 マウス、4 週間反復投与、経口

(e) 10756: CD-1 マウス、13 間週反復投与、経口

(f) 10194: Han Wistar ラット、4 週間反復投与、経口

(g) 10304: Han Wistar ラット、13 週間反復投与、経口

(h) 11013: Han Wistar ラット、26 週間反復投与、経口

(i) 10305: Han Wistar ラット、14 日間反復投与、静脈内

(j) 10243: ビーグル犬、1-2 週間反復投与、経口

(k) 10071: ビーグル犬、4 週間反復投与、経口

(l) 10300: ビーグル犬、13 週間反復投与、経口

(m) 10892: ビーグル犬、52 週間反復投与、経口

(n) 10301: ビーグル犬、14 日間反復投与、静脈内

(o) 10143: SD ラット、胚胎児発生、経口、AUC(0-10)

(p) 12715 及び Amendment 1: SD ラット、胚胎児発生、経口、AUC(0-10)

(q) 10237: NZW ウサギ、用量設定胚胎児発生、経口

(r) 10238: NZW ウサギ、胚胎児発生、経口

(s) 12875: NZW ウサギ、胚胎児発生、経口

(t) 12980: 幼若 SD ラット、反復投与、経口、AUC(0-10)

(u) CPH-001、CPH-002、10467、13119A、111、117、11826A、113、116、104、10985 及び 12260A の併合解析: 健康成人、反復投与、経口

2.6.7.3B トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 Cmax（ng/mL）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA21004 の定常状態での Cmax（ng/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
0.5							90.7 (o)	63.6 (o)	5	8.69 (y)
1						2.93 (u)			10	17.9 (y)
1.5							297 (o)	187 (o)	20	33.0 (y)
3.75			258 (j)	202 (j)			101 (l)	83.9 (l)		
3.75							147 (m)	139 (m)		
3.75							133 (n)	88.9 (n)		
4							730 (o)	490 (o)		
5				29.8 (q)		29.8 (s)	255 (m)	192 (m)		
5						20.4 (t)	205 (n)	225 (n)		
5				34.5 (v)						
7			305 (j)	243 (j)						
7.5							154 (l)	208 (l)		
7.5							304 (m)	245 (m)		
7.5							348 (m)	299 (m)		
7.5						71.9 (s)	309 (n)	289 (n)		
10			89.5 (g)	138 (g)		138 (t)				
10			146 (h)	151 (h)						
10			192 (i)	173 (i)						
10			54.3 (w)	63.9 (w)						
10			83.9 (x)	110 (x)						
12.5	815 (e)		970 (j)	766 (j)		79.7 (s)				
15				194 (q)				427 (k)		

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3B トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 Cmax（ng/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA21004 の定常状態での Cmax（ng/mL）（続き）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
15						190 (t)	731 (l)	504 (l)		
20				277 (v)						
20			343 (g)	475 (g)						
20			392 (h)	481 (h)						
20			575 (i)	540 (i)						
20			311 (p)	253 (p)						
20			290 (w)	278 (w)						
20			393 (x)	324 (x)						
25	999 (e)						1045 (k)			
30						272 (u)				
40			222 (f)	48.1 (f)						
40			892 (g)	779 (g)						
40			908 (h)	852 (h)						
40			NC (i)	NC (i)						
40				955 (q)						
40			564 (p)	579 (p)						
40			581 (w)	608 (w)						
40			539 (x)	718 (x)						
50	1797 (c)	1485 (c)								
50	1360 (d)	806 (d)								
50	1451 (e)	762 (e)								

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3B トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 Cmax（ng/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA21004 の定常状態での Cmax（ng/mL）（続き）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
60				1026 (v)						
60			783 (p)	557 (p)						
60				1361 (r)						
80			621 (f)	160 (f)						
80				1615 (r)						
100	2851 (c)		1553 (f)	597 (f)						
100	1751 (d)									
150	3703 (c)	1985 (c)								
150	3618 (d)	1564 (d)								
150		1071 (e)								
200		2310 (c)								
200		2059 (d)								
200		1185 (e)								

Lu AA34443 の定常状態での Cmax（ng/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
1						150 (u)			5	9.18 (y)
3.75							NC (n)	NC (n)	10	17.3 (y)
5				152 (v)			NC (n)	NC (n)	20	32.9 (y)
7.5							963 (n)	NC (n)		
10			1397 (h)	881 (h)						
10			1722 (i)	1030 (i)						
10			717 (w)	328 (w)						
10			821 (x)	540 (x)						
12.5	75.5 (e)									

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3B トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 Cmax（ng/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA34443 の定常状態での Cmax（ng/mL）（続き）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
20				720 (v)						
20			2219 (h)	1551 (h)						
20			2618 (i)	1778 (i)						
20			1301 (p)	721 (p)						
20			1893 (w)	932 (w)						
20			2020 (x)	1266 (x)						
25	162 (e)									
30						4500 (u)				
40			3484 (h)	2017 (h)						
40			NC (i)	NC (i)						
40			2758 (p)	1400 (p)						
40			2841 (w)	2075 (w)						
40			2364 (x)	2053 (x)						
50	1091 (e)	665 (e)								
60				2755 (v)						
60			3626 (p)	2552 (p)						
60				3317 (r)						
80				3875 (r)						
150		951 (e)								
200		1415 (e)								

Lu AA34443Glu の定常状態での Cmax（ng/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
1						319 (u)				
30						10100 (u)				

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.3B トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 Cmax（ng/mL）（続き）

トキシコキネティクス試験成績の一覧　　被験物質：Lu AA21004

Lu AA39835 の定常状態での Cmax（ng/mL）(b)

1 日投与量	マウス		ラット		ウサギ		イヌ		1 日投与量	ヒト
（mg/kg）(a)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	（mg）(a)	健康成人
5				0.674 (v)					5	0.28 (y)
10			1.26 (w)	1.64 (w)					10	0.56 (y)
10			1.28 (x)	1.27 (x)					20	1.19 (y)
30						0.904 (u)				
20				2.56 (v)						
20			2.77 (p)	2.28 (p)						
20			3.40 (w)	2.48 (w)						
20			3.49 (x)	2.08 (x)						
40			6.19 (p)	2.91 (p)						
40			4.81 (w)	3.52 (w)						
40			7.45 (x)	3.43 (x)						
60				4.60 (v)						
60			7.45 (p)	4.94 (p)						
60				10.0 (r)						
80				8.36 (r)						

Cmax=最高血漿中濃度、Lu AA34443=カルボン酸代謝物、Lu AA39835=水酸化代謝物、NC=算出せず;トキシコキネティクス分析に必要な血漿中濃度値が不足

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の量で示す.

(b) Cmax は最終報告書では nmol/L で示す。nmol/L から ng/mL への換算係数は Lu AA21004 では 0.29845、Lu AA34443 では 0.32843、Lu AA39835 では 0.31445.

(c) 10427: CD-1 マウス、4 週間反復投与、経口

(d) 10829: CD-1 マウス、4 週間反復投与、経口

(e) 10756: CD-1 マウス、13 間週反復投与、経口

(f) 10110: Han Wistar ラット、8-10 日間反復投与、経口

(g) 10194: Han Wistar ラット、4 週間反復投与、経口

(h) 10304: Han Wistar ラット、13 週間反復投与、経口

(i) 11013: Han Wistar ラット、26 週間反復投与、経口

(j) 10305: Han Wistar ラット、14 日間反復投与、静脈内

(k) 10243: ビーグル犬、1-2 週間反復投与、経口

(l) 10071: ビーグル犬、4 週間反復投与、経口

(m) 10300: ビーグル犬、13 週間反復投与、経口

(n) 10892: ビーグル犬、52 週間反復投与、経口

(o) 10301: ビーグル犬、14 日間反復投与、静脈内

(p) 11682, Amendment 1 及び 2: SD ラット、受胎能及び初期胚発生、経口
(q) 10143: SD ラット、胚胎児発生、経口
(r) 12715 及び Amendment 1: SD ラット、胚胎児発生、経口
(s) 10237: NZW ウサギ、用量設定胚胎児発生、経口
(t) 10238: NZW ウサギ、胚胎児発生、経口
(u) 12875: NZW ウサギ、胚胎児発生、経口
(v) 12392 及び Amendment 1: SD ラット、出生前及び出生後の発生、経口（値は妊娠 11 日から）
(w) 12685: SD ラット、幼若用量設定反復、経口（値は 48 日齢から）
(x) 12980: SD ラット、幼若反復投与、経口
(y) CPH-001、CPH-002、10467、13119A、111、117、11826A、113、116、104、10985 及び 12260A の併合解析: 健康成人、反復投与、経口

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

使用ロット　　被験物質：Lu AA21004

ロット番号	純度 (%)	初期の試験	試験/ドキュメント番号	記載箇所	試験の種類
[redacted]			10110	4.2.3.2-6	ラット 8 日、経口
			10110	4.2.3.2-6	ラット 8 日、経口
			10243	4.2.3.2-10	イヌ 1-2 週、経口

ロット番号	規格設定された不純物 (%)		試験/ドキュメント番号	記載箇所	試験の種類
[redacted]	HPLC による総類縁物質	GC による総類縁物質			
[redacted]			10195	4.2.3.1-1	マウス単回、経口
			10197	4.2.3.1-2	マウス単回、静脈内
			10361	4.2.3.2-1	マウス 7 日、経口
			10417	4.2.3.2-2	マウス 8 日、経口
			10196	4.2.3.1-3	ラット単回、経口
			10198	4.2.3.1-4	ラット単回、静脈内
			10295	4.2.3.7.7-1	ラット 7 日、静脈内
			10305	4.2.3.7.7-2	ラット 14 日、静脈内
			10194	4.2.3.2-7	ラット 4 週、経口
			10144	4.2.3.5.2-4	ウサギ最大耐量、経口
			10302	4.2.3.7.7-3	イヌ 7 日、静脈内
			10301	4.2.3.7.7-4	イヌ 14 日、静脈内
			10073	4.2.3.3.1-1	復帰突然変異
			10204	4.2.3.3.1-2	染色体異常
			10143	4.2.3.5.2-2	ラット胚胎児発生、経口
			12715	4.2.3.5.2-3	ラット胚胎児発生、経口

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（続き）

使用ロット

被験物質：
Lu AA21004

ロット番号	規格設定された不純物 (%) [redacted] HPLC による総類縁物質	GC による総類縁物質	試験/ドキュメント番号	記載箇所	試験の種類
[redacted]			10427	4.2.3.2-3	マウス 4 週、経口
			10304	4.2.3.2-8	ラット 13 週+4 週回復、経口
			10300	4.2.3.2-12	ラット 13 週+4 週回復、経口
[redacted]			10829	4.2.3.2-4	マウス 4 週、経口
			10756	4.2.3.2-5	マウス 13 週、経口
			11013	4.2.3.2-9	ラット 26 週+12 週回復、経口
			10892	4.2.3.2-15	イヌ 52 週+12 週回復、経口
			11468	4.2.3.3.2-1	ラット小核
			11681	4.2.3.5.1-1	ラット用量設定生殖、経口
			11682	4.2.3.5.1-3	ラット受胎能及び初期胚発生、経口
			12875	4.2.3.5.2-8	ウサギ胚胎児発生
			12392	4.2.3.5.3-1	ラット出生前及び出生後の発生

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（続き）

使用ロット　　被験物質：Lu AA21004

ロット番号	規格設定された不純物 (%)			試験/ドキュメント番号	記載箇所	試験の種類
		HPLC による総類縁物質	GC による総類縁物質			
[redacted]				10071	4.2.3.2-11	イヌ 4 週、経口
				10145	4.2.3.5.2-1	ラット用量設定胚胎児発生
				10237	4.2.3.5.2-5	ウサギ用量設定胚胎児発生
				10238	4.2.3.5.2-7	ウサギ胚胎児発生
				12592	4.2.3.5.4-1	ラット幼若単回トキシコキネティクス
				12685	4.2.3.5.4-2	ラット幼若用量設定反復毒性
				12980	4.2.3.5.4-3	ラット幼若反復毒性
				11688	4.2.3.4.1-1	マウス 24 ヵ月がん原性、経口
				11689	4.2.3.4.1-2	ラット 24 ヵ月がん原性、経口
				12687	4.2.3.7.3-1	ラット機作解明試験
				14319	4.2.3.7.7-5	マウス皮膚感作：局所リンパ節アッセイ（LLNA）

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧（続き）

使用ロット　　被験物質：Lu AA34443

ロット番号	純度(%)	被験物質：Lu AA34443	試験/ドキュメント番号	記載箇所	試験の種類
[redacted]			10727	4.2.3.7.5-1	イヌ毒性発現の機序解明、静脈内インフュージョン
			13228	4.2.3.7.5-2	イヌ毒性発現の機序解明、静脈内インフュージョン

分析法は開発の過程で更新して適用した。各ロットは更新された分析法で再分析した結果から引用した.
#：液体クロマトグラフィーによる分析結果、$：ガスクロマトグラフィーによる分析結果
HPLC=液体クロマトグラフィー
GC＝ガスクロマトグラフィー
nd=実施せず

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (b)	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
マウス/CD-1	経口投与/ 15%(w/v)HP-β-CD	**分割投与：** 2 x 200, 2 x 300, 及び 2 x 400 (投与間隔 1 時間) **単回投与：**200, 300, 400 及び 500	**分割投与用量設定試験：**雌雄各 2 匹/群 **分割投与本試験：**雌雄各 5 匹/群 **単回投与用量設定試験：**雌雄各 2 匹/群 **単回投与本試験：**雌雄各 5 匹/群	単回投与：400	単回投与: 500 分割投与: 2 x 200	**分割投与用量設定試験：** 2 x 200 mg/kg 以上：歩行失調、振戦、眼球一部閉鎖。 2 x 300 mg/kg：安楽死 (雄 2，雌 2)、体表温度低下、被毛粗造、尾部低温 (雌)、協調運動失調、傾斜姿勢、側臥位 (雄 1)、軟便・粘液便、痙攣 (雄 1)。 2 x 400 mg/kg: 安楽死 (雄 2、雌 2)、体表温度低下、被毛粗造、自発運動低下 (雄、雌 1)、傾斜姿勢 (雄 1)、軟便・粘液便 (雄 1)、痙攣 (雄 1、雌 1)。 **単回投与用量設定試験：** 200 mg/kg： 触刺激に対する反応亢進 (顕著) (雌 1)。	10195	4.2.3.1-1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (b)	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
マウス/CD-1	経口投与/ 15%(w/v)HP-β-CD	**分割投与：** 2 x 200, 2 x 300, 及び 2 x 400 (投与間隔 1 時間) **単回投与：**200, 300, 400 及び 500	**分割投与用量設定試験：** 雌雄各 2 匹/群 **分割投与本試験：**雌雄各 5 匹/群 **単回投与用量設定試験：**雌雄各 2 匹/群 **単回投与本試験：**雌雄各 5 匹/群	単回投与：400	単回投与: 500 分割投与: 2 x 200	**単回投与用量設定試験：** 400 mg/kg： 触刺激に対する反応亢進 (顕著)、 頻呼吸 (雄 1、雌)、協調運動失調 (雄 1、雌 1)、歩行失調 (雌 1)、振戦 (雌 1)、傾斜姿勢 (雌 1)、軟便・粘液便 (雄 1)、自発運動亢進 (雌 1)。 500 mg/kg： 安楽死 (雌 1)、触刺激に対する反応亢進 (顕著)、頻呼吸 (雌)、呼吸困難、(雌 1), 呼吸音異常 (雄 1)、歩行失調 (雌)、振戦 (雌)、流涎、眼球一部閉鎖 (雄 1,、雌)、被毛粗造 (雌)、自発運動低下 (雌 1)、体表温度低下 (雌 1)。	10195	4.2.3.1-1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (b)	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
マウス/CD-1	経口投与/15%(w/v)HP-β-CD	**分割投与：** 2 x 200, 2 x 300, 及び 2 x 400 (投与間隔 1 時間) **単回投与：**200, 300, 400 及び 500	**分割投与用量設定試験：** 雌雄各 2 匹/群 **分割投与本試験：**雌雄各 5 匹/群 **単回投与用量設定試験：**雌雄各 2 匹/群 **単回投与本試験：**雌雄各 5 匹/群	単回投与：400	単回投与: 500 分割投与: 2 x 200	**分割投与本試験：** 2 x 200 mg/kg：安楽死 (雌 1)、振戦、触刺激に対する反応亢進 (顕著)、異常発声 (雌)、眼球一部閉鎖、協調運動失調、傾斜姿勢、立毛 (雄)、歩行失調、被毛粗造 (雌 1)、自発運動亢進 (雌)、痙攣 (雌 1)。 **単回投与本試験：** 300 mg/kg：振戦 (雄 1)、触刺激に対する反応亢進、眼球一部閉鎖 (雄 1)、自発運動亢進 (雄 1)、挙尾 (雄 1)。	10195	4.2.3.1-1
マウス/CD-1	静脈内投与/4.4% (w/v)グルコース 1 水和物添加 10% (w/v)HP-β-CD	20 及び 30	**用量設定試験：** 雌雄各 2 匹/群 **本試験：** 雌雄各 5 匹/群	20	30	**用量設定試験：** 20 mg/kg：なし。 30 mg/kg：安楽死 (雄 1)、 振戦 (雄)、 痙攣 (雄 1)。 **本試験：** 20 mg/kg：なし。	10197	4.2.3.1-2

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (b)	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
ラット/Han Wistar	経口投与/ 15% (w/v) HP-β-CD	**分割投与**：2 x 200、2 x 300、2 x 400 及び 2 x 500 (投与間隔 1 時間) **単回投与**：200、400 及び 500	**分割投与用量設定試験**：雌雄各 2 匹/群 **分割投与本試験**：雌雄各 5 匹/群 **単回投与用量設定試験**：雌雄各 2 匹/群 **単回投与本試験**：雌雄各 5 匹/群	単回投与 500	分割投与：2 x 200 単回投与 :>500	**分割投与用量設定試験**： 2 x 300 mg/kg：流涎、歩行失調、振戦 (雄 1、雌)、自発運動低下、立毛 (雌)、無便。 2 x 400 mg/kg：流涎、歩行失調、振戦、自発運動低下、立毛、呼吸不整、円背位、体表温度低下、挙尾、軟便。 2 x 500 mg/kg：死亡発見 (雄 2)、安楽死 (雌 2)、流涎、歩行失調 (雄)、自発運動低下 (雄)、立毛、体表温度低下、虚脱 (雌)、痙攣 (雌 1)。 **単回投与用量設定試験**： 200 mg/kg：死亡発見 (雄 1) (c)。 400 mg/kg：呼吸促迫、外部刺激に対する反応亢進 (顕著) 500 mg/kg：なし。	10196	4.2.3.1-3

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (b)	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
ラット/Han Wistar	経口投与/ 15% (w/v) HP-β-CD	**分割投与：** 2 x 200、2 x 300 2 x 400 及び 2 x 500 (投与間隔 1 時間) **単回投与：**200, 400 及び 500	**分割投与用量設定試験：**雌雄各 2 匹/群 **分割投与本試験：**雌雄各 5 匹/群 **単回投与用量設定試験：**雌雄各 2 匹/群 **単回投与本試験：**雌雄各 5 匹/群	単回投与 500	分割投与：2 x 200 単回投与 :>500	**分割投与本試験：** 2 x 200 mg/kg：安楽死 (雄 1)、自発運動低下、口腔周囲の着色、振戦 (d)、立毛、痙攣 (雄 1)。 2 x 300 mg/kg：安楽死 (雄 1)、死亡発見 (雌 2)、自発運動低下、口腔周囲の着色、鼻周囲の着色、振戦、立毛、流涎、歩行失調、軟便、痙攣 (雄 1)。 **単回投与本試験：** 500 mg/kg : 外部刺激に対する反応亢進 (顕著)、呼吸促迫、 鼻周囲の褐色汚染。	10196	4.2.3.1-3

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.5 単回投与毒性試験（続き）

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び動物数/群	最大非致死量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)	特記すべき所見 (b)	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
ラット/Han Wistar	静脈内投与/10% (w/v) HP-β-CD 及び 4.4% (w/v) グルコース 1 水和物	20、30 及び 40	**用量設定試験：** 雄 2 匹/群、雌 1-2 匹/群 **本試験：** 雌雄各 5 匹/群	20-30	30	**用量設定試験：** 30 mg/kg 以上：自発運動低下 40 mg/kg：安楽死 (雄 1)、死亡発見 (雌 1)、歩行失調、呼吸困難、呼吸緩徐 (雌 1)、振戦 (雌 1)、虚脱 (雌 1)、痙攣 (雄 1)。 **本試験：** 20 mg/kg 以上：自発運動低下。 30 mg/kg：死亡発見 (雄 1)、不規則呼吸、歩行失調、自発運動低下、腹臥位 (雄 1)、努力性呼吸(雄 1)、体重増加抑制 (雌 2)。	10198	4.2.3.1-4

HP-β-CD=2-ヒドロプロピル-β-シクロデキストリン/注射用水

(a) Lu AA21004 投与量はフリー体として表示。

(b) 記載のないものは両性にてみられた。

(c) 投薬起因ではないと考えられる。

(d) 雄 1 例のみで顕著であった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験

重要な試験以外の試験　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
マウス/CD-1	経口/ 4.4% (w/v) グルコース 1 水和物添加 10% (w/v) HP-β-CD	7 日間	0, 40, 80, 120 BID	M：10 匹/群、F：10 匹/群、0, 40, 80, 120 BID	>120	40 mg/kg BID：立毛(M3 匹)、肝臓の変色、大理石様変化及び/あるいは退色(M1 匹) 80 mg/kg BID：死亡発見(M1 匹、F2 匹) (c)、立毛、肝臓の大理石様変化及び退色(M3 匹、F3 匹) 120 mg/kg BID: 死亡発見(M3 匹)(c)、立毛、↓RBC、Hb、Hct、↑好中球、肝臓の大理石様変化及び退色(M4 匹、F6 匹)、↑相対及び絶対肝臓重量(F)	10361	4.2.3.2-1
マウス/CD-1	経口/ 15% (w/v) HP-β-CD	8 日間	0, 200, 300 BID	M：10 匹/群、F：10 匹/群	M: <200 F: <300	200 mg/kg BID: 死亡発見あるいは切迫屠殺(M10 匹、F2 匹(c))、固便(M)、腹部膨満、自発運動低下、↓体重(M)及び摂餌量(M) 300 mg/kg BID: 死亡発見あるいは切迫屠殺(M10 匹、F10 匹)、痙攣、↓体重及び摂餌量	10417	4.2.3.2-2

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験（続き）

重要な試験以外の試験　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
						≥200 mg/kg BID：呼吸音異常、立毛、体表温低下、振戦、↑RBC(M)、Hb(M)、WBC(M)、好中球、好塩基球、血小板(F)、↓リンパ球、網状赤血球(F)、肝臓の大理石様変化及び/あるいは退色、ガスによる胃及び/あるいは腸の膨張、↓肝臓(絶対重量、M)、肺(絶対重量、F)、腎臓(絶対重量、M)、脾臓(絶対重量、M；絶対及び相対重量、F)、精巣(絶対重量、M)、子宮(絶対及び相対重量、F)及び胸腺(絶対及び相対重量、F)及び↑脳(相対重量、M；絶対重量、F)、腎臓(相対重量、M；絶対重量、F)、心臓(絶対重量、F)、顎下腺(絶対及び相対重量、F)、及び精巣上体(相対重量、M)	10417（続き）	4.2.3.2-2（続き）

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験（続き）

重要な試験以外の試験　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
ラット/Han Wistar	混餌/基礎飼料 経口/ 4.4% (w/v) グルコース 1 水和物添加 10% (w/v) HP-β-CD	10 あるいは 11 日間	混餌：500、1000、1500 経口：0、20/150 (d)、40、80、100 BID	M：5 匹/群、F：5 匹/群(e)	NA	混餌：(f) 経口： 40 mg/kg BID：振戦、流涎、局所尿細管空胞化(M)及び片側性腎盂拡張(M). ≥40 mg/kg BID：鎮静(軽度)、異常発声(F)、被毛粗造、 ↑血小板(F)、↑好中球(F)、↑空胞化リンパ球(F)、↓トリグリセリド(M)、↑ALT(F)、↓胸腺、前立腺及び精嚢重量 80 mg/kg BID：振戦(F)、流涎、↑副腎重量(相対重量、M)、腎間質の炎症細胞浸潤(M)、腎微小膿瘍(M)、尿管の軽微拡張(M) ≥80 mg/kg BID：鎮静(中等度、M)、被毛粗造(F)、↓体重(M)、↓摂餌量(M)	10110	4.2.3.2-6

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験（続き）

重要な試験以外の試験　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
						≥80 mg/kg BID（続き）：↑血小板、↑WBC(F)、↑好中球(M)、↑空胞化リンパ球、↓リンパ球(M)、↑クレアチニン(M)、↑尿素(M)、↑Cl(M)、↑P(F)、↓コレステロール(F)、↓トリグリセリド(F)、腎臓の大理石様変化及び腫大(M)、白色/白黄色の粒子を伴う尿管の拡張(M)、↑腎臓重量(M)、↑副腎重量(相対重量、M)、↓脾臓及び唾液腺重量(絶対重量、M)、↑脳及び精巣重量(相対重量、M) M のみ：近位尿細管上皮の変化、水腎症、腎盂腎炎、皮質及び髄質外側部の尿細管の空胞変性、尿細管拡張、尿細管内の細胞性円柱、集合管の過形成、腎乳頭部間質の炎症及び腎盂の上皮過形成及び拡張、腎門部結合組織の炎症	10110（続き）	4.2.3.2-6（続き）

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験（続き）

重要な試験以外の試験　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
						100 mg/kg BID： 死亡発見(F1 匹)(g)、軟便及び/あるいは水様便(M)、↓体重(F)、↓ALP(M)、↑副腎重量(M)、尿管の軽微拡張(M) 20/150 mg/kg BID：死亡発見(M1 匹)(g)、異常発声(M)、振戦、流涎、軟便及び/あるいは水様便、赤色尿(M2 匹)、↓体重(F)、↓ALP(M)、↓尿素(F)、↑副腎重量(M)、↓脾臓、腎血管での血栓形成(M3 匹)、血管周囲の肉芽腫性炎症性変化(M1 匹)	10110（続き）	4.2.3.2-6（続き）

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.6 反復投与毒性試験：用量設定試験（続き）

重要な試験以外の試験　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/日) (a)	性別及び動物数/群	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見 (b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
イヌ/ビーグル犬	経口/ 5% (w/v) HP-β-CD	7 あるいは 14 日間	10, 15, 25	1 群:M2 頭, 2 群: F2 頭, 3 群: F2 頭	NA	10 mg/kg：軟便 ≥10 mg/kg：散瞳、後肢硬直及び/あるいは全身性硬直 15 mg/kg：軽度振戦、腹部疼痛様反応、軽度瞬膜脱出 ≥15 mg/kg：腹筋収縮、流涎、嘔吐、鳴き声（クンクン）及び軽度鎮静 25 mg/kg：水様便、鎮静	10243	4.2.3.2-10

HP-β-CD＝2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ALP＝アルカリフォスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ、BID＝1 日 2 回投与、F＝雌、Hb＝ヘモグロビン、Hct＝ヘマトクリット、M＝雄、NA＝非適用、NOAEL＝無毒性量、RBC＝赤血球、TK＝トキシコキネティクス、Tox＝毒性試験、WBC＝白血球

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示した。

(b) 指定がなければ、雌雄でみられた所見。

(c) 投与操作ミスによる死亡、あるいは投薬に起因しない死亡

(d) 20 mg/kg BID を Day 5 に 150 mg/kg BID に変更した。

(e) Day 3 に 100 mg/kg BID 群（雌雄各 2 匹）を追加した。

(f) 嗜好性に問題があり、摂餌量が著しく低下したため、投与経路を強制経口に変更した。

(g) 死亡の原因は証明されていない。

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：マウス 4 週

報告書の題名：Lu AA21004: 4-Week Toxicity Study in CD-1 Mice by Once Daily Oral Gavage Administration　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：　マウス/CD-1　　投与期間：　4 週間　　試験番号/ドキュメント番号：　10427

試験開始週齢：　7 週齢　　休薬期間：　なし　　CTD における記載箇所：　添付資料番号　4.2.3.2-3

初回投与年月日：　20[redacted]年 11 月 10 日　　投与方法：　強制経口投与

溶媒/投与形態：　15% (w/v) HP-β-CD　　GLP 適用：適

特記事項：　なし

無毒性量：　雌雄ともに 50 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) (a), (b)	0 (対照)		50		100	150	150	200 (c)
動物数	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
トキシコキネティクス(n=3/性)								
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (d)								
Lu AA21004 フリー体　初回	NA	NA	11,073	8520	24,587	23,553	33,041	52,451
25 回	NA	NA	11,828	9361	21,950	16,162	31,592	22,925
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	2 (e)	1 (e)	1 (e)	2 (e)	2 (e)
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態 (発現例数)								
腹部膨満	0	0	0	6	3	11	6	12
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	1
自発運動低下	0	0	0	0	5	0	7	0
立毛	4	0	4	8	11	12	11	12
痙攣	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸音異常	0	0	0	1	0	4	1	8
振戦	0	0	4	9	9	12	8	12
被毛汚染	0	0	0	0	1	0	0	2
啼鳴	0	0	0	0	0	0	0	2
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：マウス 4 週（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a), (b)	0 (対照)		50		100	150	150	200 (c)
動物数	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
特記すべき所見 (続き)								
血液学的検査								
好塩基球数 (10^9/L)	0.008	-	0.010	-	0.020	-	0.040	-
リンパ球率 (%)	78.22	-	72.14	-	69.43	-	58.68*	-
巨大未分化細胞率 (%)	0.83	-	0.62	-	0.87	-	1.55*	-
好中球数 (10^9/L)	0.722	-	0.776	-	1.070*	-	2.240	-
血小板数 (10^9/L)	-	979.3	-	1112.8	-	1201.5	-	1319.0
血液生化学的検査								
A/G 比	-	2.127	-	2.090	-	2.705	-	2.463
ALP (µkat/L)	1.485	-	1.683	-	3.034*	-	4.546	-
総コレステロール (mmol/L)	3.618	2.640	2.687*	2.612	2.688*	2.025	2.416	1.617*
グロブリン (g/L)	-	17.00	-	16.86	-	13.90	-	14.75
グルコース (mmol/L)	12.925	-	11.368	-	11.222	-	11.326	-
トリグリセライド (mmol/L)	-	1.480	-	0.936	-	0.730*	-	0.860*
器官重量 (%) (f)								
腎臓	-	0.233 g	-	+1	-	+9*	-	+16*
剖検所見 (発現例数)								
胆嚢								
緑色内容物	0	0	0	0	0	0	1	0
膨満 (黄色液状物質を含む)	0	0	0	0	0	0	1	1
固型粒状物 (g)	0	0	0	0	1	1	3	2
白色物質	0	0	0	0	1	1	2	0
肝臓								
大理石様変化	0	0	0	0	1	2	2	10
退色	0	1	0	0	1	1	1	2
白色結節	0	0	0	0	1	0	1	0
白色巣	0	0	0	0	0	0	3	0
黄色化	0	0	0	0	0	3	0	7

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7A 反復投与毒性試験：マウス 4 週（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a), (b)	0 (対照)		50		100	150	150	200 (c)
動物数	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12	M:12	F:12
特記すべき所見 (続き)								
病理組織学的検査 (h) (発現例数)								
胆嚢								
胆嚢内の複屈折性結晶性物質沈着	0	0	0	0	3	1	9	1
肝臓 (i)								
肝内胆管の結晶性物質沈着	0	0	0	0	0	0	2	0
肝細胞空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	2	2 (j)	6
軽度	0	0	0	0	0	1	1	3
肝細胞の多巣性壊死/炎症	1	0	0	0	4	0	9 (k)	0
胆管周囲炎	0	0	0	0	2	0	2	0
門脈炎症								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0

Mann-Whitney test: * - p<0.05, - = 特記すべき所見なし, HP-β-CD=2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン, AUC(0-24)=投与終了後から投与 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, F=雌, M=雄, NA=該当なし

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示した.

(b) 一般状態の悪化及び死亡発見のため投薬第 4 日から全群について 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に変更した.

(c) 雌の最高用量群で多数例が死亡したため投薬第 2 日に 250 mg/kg の 1 日 2 回投与から 200 mg/kg の 1 日 2 回投与に減らした．また、雌の最高用量群は投薬第 3 及び 4 日に投薬しなかった.

(d) 最終報告書で AUC(0-24)値は nmol· hr/L の単位で表示した．nmol· hr/L の単位から ng· hr/mL の単位に変換するための換算係数は 0.29845 である.

(e) 本試験の死亡動物数は主群で 8 例、TK サテライト群で 19 例であった．主群の 8 例中 2 例（150 mg/kg/日群の雄 1 例及び 200 mg/kg/日群の雌 1 例）及び TK サテライト群の 19 例中 2 例（150 mg/kg/日群の雌 2 例）は初回あるいは 2 回投与後に一般状態観察で痙攣がみられたために切迫屠殺された．主群の 8 例中 5 例及び TK サテライト群の 19 例中 4 例は投与過誤（あるいはその可能性も含む）による死亡と考えられたが、主群の 8 例中 1 例及び TK サテライト群の 19 例中 4 例の死亡原因は不明であった．さらに TK サテライト群の 19 例中 9 例は咬傷がみられており人道的理由から切迫屠殺された．主群の 2 例（50 mg/kg/日群及び 200 mg/kg/日群の各雌 1 例）及び TK サテライト群の 3 例（150 mg/kg/日群の雄 2 例及び 200 mg/kg/日群の雌 1 例）は投薬第 1 日にリプレース（本試験の群分け後の残余動物を主群あるいは TK サテライト群に組み込むこと）した.

(f) 絶対重量及び相対重量のいずれにおいても対照群との差がみられた．数値は絶対重量での変化率（%）を示した.

(g) 胆嚢末端部に少量かつ黄色の固型粒状物を含む.

(h) 死亡発見あるいは切迫屠殺された主群の 8 例中 4 例は誤って臓器を廃棄したため病理組織学的検査を実施しなかった．切迫屠殺された 150 mg/kg/日群の雄 1 例及び死亡発見された 200 mg/kg/日群の雌 1 例は病理組織学的検査を実施し、残る 2 例は投薬第 1 日にリプレースした.

(i) 左葉、右葉、中間葉、方形葉または/あるいは尾状葉を含む.

(j) 2 例中 1 例は所見の程度が記録されていなかった.

(k) 9 例中 1 例は石灰化を伴う限局性壊死及び軽微な炎症を含む.