2.6.7.7B 反復投与毒性試験：マウス 4 週

報告書の題名：Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 4 Weeks　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：10829

試験開始週齢：39～43 日齢　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：添付資料番号　4.2.3.2-4

初回投与年月日：20[redacted]年 7 月 6 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：50 mg/kg/day (雄), 200 mg/kg/day (雌)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		50		100/150		150/200	
動物数	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12
トキシコキネティクス：(n=3/性) 第 28 回								
Lu AA21004 freebase								
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (b) 第 28 回	(c)	(c)	10,893	6876	14,155	17,344	40,756	23,008
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量% (d)	- (5)	44 g	-	+7	-	-5	-	-7
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
リンパ球数 (10^9/L)	-	4.68	-	4.83	-	4.20	-	3.01^
好中球数 (10^9/L)	-	0.86	-	0.79	-	0.92	-	0.56^
白血球数 (10^9/L)	-	5.89	-	6.03	-	5.49	-	3.80^

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：マウス 4 週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		50		100/150		150/200	
動物数	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12
特記すべき所見（続き）								
血液生化学的検査								
アルブミン (g/L)	-	27	-	31^^	-	31^^	-	31^^
アルブミン/グロブリン比	-	1.19	-	1.56^^	-	1.62^^	-	1.71^^
ALT (µ/L)	146	-	127	-	262	-	488^^	-
ALP (µ/L)	83	-	106	-	105	-	210^^	-
AST (µ/L)	139	-	129	-	195	-	570^^	-
Cl (mmol/L)	-	111	-	111	-	113^	-	114^^
コレステロール (mmol/L)	2.84	2.23	2.65	2.10	2.57	1.84^^	2.08^^	1.48^^
リン (mmol/L)	2.61	2.30	2.16^	2.12	2.41^	1.90^^	2.06^^	1.89^^
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見								
胆嚢								
異常内容物	0	0	0	0	2	0	11**	5*
肝臓								
小葉構造明瞭化	0	0	0	0	2	3	3	9**
病理組織学的検査								
肝臓								
胆管過形成								
合計	1	0	1	0	3	0	8**	0
軽微	1	0	1	0	3	0	3	0
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0
中等度	0	0	0	0	0	0	2	0
胆管内結晶性物質								
合計	0	0	0	0	0	0	5*	0
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7B 反復投与毒性試験：マウス 4 週（続き）

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		50		100/150		150/200	
動物数	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12	雄:12	雌:12
特記すべき所見（続き）								
病理組織学的検査（続き）								
肝臓（続き）								
肝細胞壊死								
合計	3	0	5	0	6	0	8	0
軽微	3	0	5	0	2	0	0	0
軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
中等度	0	0	0	0	2	0	4	0
重度	0	0	0	0	1	0	4	0
肝細胞分裂亢進	1	0	0	0	3	0	4	0
炎症性細胞浸潤								
合計	7	3	9	0	8	1	9	4
軽微	6	3	8	0	3	1	1	4
軽度	1	0	1	0	2	0	2	0
中等度	0	0	0	0	3	0	6	0
胆管周囲線維化								
合計	0	0	0	0	1	0	8**	0
軽度	0	0	0	0	1	0	8	0
門脈周囲炎症性細胞								
合計	0	0	0	0	4	0	9**	0
軽微	0	0	0	0	2	0	2	0
軽度	0	0	0	0	1	0	7	0
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0

Bartlett and Dunnetts tests: ^p<0.05, ^^p<0.01; Fisher exact test: *p<0.05, **p<0.01.

- = 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

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示した.

(b) 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.

(c) 対照群の 18 例中 8 例（雄 6 例、雌 2 例）については血漿中薬物濃度が Lu AA21004 の測定下限値（3.35 nmol·hr/L）を上回り 4.17～44.3 nmol·hr/L であった. Lu AA21004 の極めて微量な検出はマウスへの曝露ではなく試料汚染と推察された.

(d) 投与終了時．対照群は平均値を示した．投与群は対照群との差を%で示した．統計学的有意差は実測値に基づいた（%ではない）

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：マウス 13 週

報告書の題名：Repeat-Dose Toxicity: Lu AA21004: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：マウス/CD-1　投与期間：13 週間　試験番号/ドキュメント番号：10756

試験開始週齢：5-6 週齢　休薬期間：なし　CTD における記載箇所：添付資料番号　4.2.3.2-5

初回投与年月日：20[redacted] 年 9 月 22 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：50 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		12.5	50	25	150	50	200
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) (b)								
Lu AA21004 未変化体								
AUC(0-24) (ng·hr/mL)								
Day 1	(c)	(c)	2990	7235	5032	16,178	8391	24,770
Week 13	(c)	(c)	3623	6371	6373	10,771	12,695	13,109
Lu AA34443								
AUC(0-8) (ng·hr/mL)								
Day 1	(c)	(c)	199	2731	1568	3480	2018	6012
Week 13	(c)	(c)	189	1537	331	4943	1668	6351
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%)	-	33.8 g	-	-6	-	-7	-	-12
体重増加量(Week 0-13) (%) (d)	9.4 g	8.1 g	+12	-17	+19	-21	+36**	-33
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-
飼料利用効率(Week 1-13)	1.9%	1.6%	2.1%	1.3%	2.2%	1.3%	2.5%	1.1%
一般状態(発現匹数)								
自発運動亢進	0	0	0	2	0	9	0	7

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：マウス 13 週（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		12.5	50	25	150	50	200
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）								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査								
ALT (µ/L)	-	92	-	65	-	97	-	212
ALP (µ/L)	-	76	-	83	-	93	-	125**
AST (µ/L)	-	104	-	95	-	117	-	351
総コレステロール (mmol/L)	3.10	2.21	3.14	1.88*	3.02	1.64**	2.48**	1.43**
リン (mmol/L)	2.92	-	2.23**	-	2.38**	-	2.29**	-
トリグリセリド (mmol/L)	0.75	1.23	1.14**	0.93	1.05**	0.66*	1.20**	0.77*
器官重量 (%) (e)								
腎臓 (相対重量, %)	-	1.1987 g	-	+12	-	+11	-	+19^^
肝臓 (相対重量, %)	-	5.1284 g	-	+4	-	0	-	+15^^
剖検所見								
胆嚢								
異常内容物	0	0	0	0	0	3	1	6*
病理組織学的検査								
胆嚢								
胆嚢内結晶性物質	0	0	0	0	0	4	3	8**
肝臓								
胆管過形成								
合計	0	0	0	0	0	3	0	2
軽微	0	0	0	0	0	3	0	2
限局性肝細胞壊死								
合計	3	0	1	0	1	0	1	4
軽微	3	0	1	0	1	0	1	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
胆管周囲線維化								
合計	0	0	0	0	0	3	0	2
軽微	0	0	0	0	0	2	0	1
軽度	0	0	0	0	0	1	0	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7C 反復投与毒性試験：マウス 13 週（続き）

投与量 (mg/kg/日) [a)]	0 (対照)		12.5	50	25	150	50	200
動物数	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12
門脈周囲炎症性細胞								
合計	0	0	0	0	0	1	0	2
軽微	0	0	0	0	0	1	0	2

Fisher exact test: *p<0.05, **p<0.01; Dunnetts tests: ^^p<0.01.

-：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(0-8)：血漿中薬物濃度-時間（0-8 時間）曲線下面積、AUC(0-24)：血漿中薬物濃度-時間（0-24 時間）曲線下面積、F：雌、Lu AA34443：カルボン酸代謝物、M：雄.

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表示.

(b) AUC(0-24)値は nmol·hr/L として最終報告書に表示、nmol·hr/L から ng·hr/mL への換算係数は Lu AA21004 については 0.29845、Lu AA34443 については 0.32843.

(c) 対照群 36 匹中の 6 匹（雌雄各 3 匹）について血漿中 Lu AA21004 濃度が検出され、濃度範囲は 1.96 から 11.2 nmol/L であった．微量の Lu AA21004 が対照群で検出されたことについては、動物が暴露されたと考えるよりは、通常作業で起こりうる試料のコンタミネーションであると考えられた．その他の対照動物において Lu AA34443 は検出されなかった.

(d) 投与終了時．対照群については群平均値を表示、投薬群については対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）.

(e) 器官重量の絶対重量は投薬によって影響を受けなかった.

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット 4 週

報告書の題名：Repeat-Dose Toxicity: Lu AA21004: 4-Week Toxicity Study in Han Wistar Rats With Twice Daily Oral Gavage Administration　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：ラット/Han Wistar　　投与期間：4 週間　　試験番号/ドキュメント番号：10194

試験開始週齢：38～44 日齢　　休薬期間：無し　　CTD における記載箇所：添付資料番号　4.2.3.2-7

初回投与年月日：20[redacted]年 2 月 25 日　　投与方法：強制経口投与

溶媒/投与形態：4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%(w/v)HP-β-CD　　GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：20 mg/kg, BID

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコキネティクス：(3 匹/性)								
Lu AA21004 フリー体								
AUC(0-10) (ng/hr/mL) (b)								
Day 1	NA	NA	135	142	310	467	1015	1523
AUC(0-24) (ng/hr/mL) (b)								
Day 29	NA	NA	677	924	2039	3099	7322	9390
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%) (c)	-	195.2 g	-	+2	-	+4	-	+7
体重増加量(0-4 週) (%) (c)	-	54.3	-	+6	-	+10	-	+23**
摂餌量		-	-	-	-	-	-	-
飼料利用効率(1-4 週) (%)		11.4	-	12.3	-	12.7	-	14.7
一般状態(発現匹数)	-	-	-	-	-	-	-	-
流涎	0	0	9	10	10	10	10	10
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7D 反復投与毒性試験：ラット４週（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
特記すべき所見（続き）								
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量(%) (d)								
副腎	0.060 g	-	0	-	-5	-	+22 (e)	-
肝臓	-	8.36 g	-	+3	-	+6	-	+17(f)
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
副腎								
瀰漫性皮質肥大								
軽微	0	0	0	NE	0	NE	4	0
唾液腺								
腺房萎縮、舌下腺								
軽微	1	2	4	6	3	5	3	4
軽度	0	0	0	0	1	1	4	4
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
腺房脱顆粒、顎下腺								
軽微	0	0	0	0	2	2	4	5
線条導管の変性、顎下腺								
軽微	0	1	1	4	1	2	1	3
軽度	0	1	0	0	0	0	2	3

Williams test: *P≤0.05，**p ≤ 0.01.

-=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(0-10)=投与終了後から投与 10 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積，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，BID=1 日 2 回，F=雌，M=雄，NA=該当なし，NE＝検査未実施

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として示す.

(b) 最終報告書で AUC(0-24)値は nmol· hr/L の単位で示す．Lu AA21004 の 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.

(c) 投与期間の最終値．対照群は群平均値を示す．投与群は投与群は対照群との差を%で示す．統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）.

(d) 絶対重量で表中に表示した方向で対照群との差あり．数字は絶対器官重量の差を%で示す.

(e) 相対重量で統計学的に有意に増加した（**p≤0.01）.

(f) 相対重量で統計学的に有意に増加した（*p≤0.05）.

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：ラット 13 週+4 週回復

報告書の題名：Repeat-Dose Toxicity: Lu AA21004: Toxicity Study by Twice Daily Oral Gavage Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：ラット/Han Wistar　投与期間：13 週間　試験番号/ドキュメント番号：10304

試験開始日齢：37～43 日齢　休薬期間：4 週間　CTD における記載箇所：添付資料番号　4.2.3.2-8

初回投与年月日：20[redacted]年 11 月 3 日　投与方法：強制経口

溶媒/投与形態：4.4%（w/v）グルコース 1 水和物添加 10%（w/v）HP-β-CD　GLP 適用：適

特記事項：免疫毒性（脾臓リンパ球サブセット及びナチュラルキラー細胞機能

無毒性量：20 mg/kg b.i.d.（雄）、40 mg/kg b.i.d.（雌）

投与量 (mg/kg、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
トキシコキネティクス（n=3/性）								
Lu AA21004 フリー体								
AUC(0-10)（ng·hr/mL）(b)								
第 1 日	NA	NA	143	145	369	499	1047	1358
AUC(0-24)（ng·hr/mL）(b)								
第 13 週	NA	NA	839	1061	3112	3056	11436	9836
Lu AA34443 フリー体								
AUC(0-24)（ng·hr/mL）(b)								
第 13 週	NA	NA	8749	4575	19105	10999	44025	19932（c）
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(%)（d）	-	237 g	-	+2	-	+5	-	+6
体重増加量（第 0～13 週）(%)（d）	-	100 g	-	+7	-	+14^	-	+17^^
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
飼料利用効率（第 1～13 週）(%)	-	6.7	-	7.1	-	7.7	-	7.8
一般状態（発現例数）								
流涎	0	0	0	2	5	9	9	10
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：ラット 13 週+4 週回復（続き）

投与量 (mg/kg、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
特記すべき所見（続き）								
血液学的検査								
第 6 週								
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	21.8	19.5	19.7^	17.6^^	19.2^^	17.4^^	18.1^^	16.8^^
リンパ球数（×10^9/L）	-	3.45	-	3.40	-	4.17	-	4.75^
白血球数（×10^9/L）	-	4.57	-	4.39	-	5.23	-	5.92^
リンパ球空胞化率（%）	0.1	-	0.2	-	0.3	-	1.4##	-
第 13 週								
好中球数（×10^9/L）	-	0.62	-	0.76	-	0.99^^	-	0.98^^
血小板数（×10^9/L）	820	-	790	-	826	-	719^^	-
プロトロンビン時間（秒）	14.3	15.1	15.3^	15.2	15.5^	15.0	14.8^	15.9^
白血球数（×10^9/L）	-	3.72	-	3.71	-	4.43	-	4.90^
血液生化学的検査								
第 6 週								
ALP（μ/L）	94	62	118^	66	123^^	71	135^^	82^^
カルシウム（mmol/L）	2.72	-	2.80	-	2.72	-	2.81^^	-
クレアチニン（μmol/L）	-	49	-	49	-	47	-	46^
グルコース（mmol/L）	4.65	4.98	4.89	5.08	5.24	5.30	6.24^^	5.52^
リン（mmol/L）	-	1.83	-	1.75	-	1.84	-	2.03^
カリウム（mmol/L）	3.7	3.4	3.9	3.5	3.6	3.6	4.0^	3.8^^
蛋白（g/L）	65	-	68	-	66	-	68^^	-
トリグリセリド（mmol/L）	-	0.30	-	0.30	-	0.30	-	0.40^^
尿素（mmol/L）	-	6.60	-	6.17	-	5.69^	-	5.77^
第 13 週								
ALP（μ/L）	70	36	80	41	87^^	46^	92^^	57^^
カルシウム（mmol/L）	2.68	-	2.74	-	2.82^^	-	2.82^^	-
リン（mmol/L）	1.74	1.28	1.66	1.43	1.85	1.57^^	2.03^^	1.67^^
蛋白（g/L）	67	-	71^^	-	71^^	-	69^^	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：ラット 13 週+4 週回復（続き）

投与量 (mg/kg、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
特記すべき所見（続き）								
尿検査								
第 6 週								
クロライド（mmol）	0.24	-	0.39^	-	0.54^^	-	0.40^^	-
蛋白（g/L）	-	0.11	-	0.10	-	0.08	-	0.05^
尿量（mL）	-	2.9	-	2.5	-	2.6	-	1.8^^
第 13 週								
クロライド（mmol）	0.16	-	0.26	-	0.44^^	-	0.44^^	-
結晶（針状あるいは塊状）（発現例数）	0	0	0	0	2	0	10	7
pH	6.6	6.3	7.0^	6.6^	6.9^	6.6^	6.9^	6.9^^
カリウム（mmol）	0.53	0.56	0.70	0.51	0.78^	0.46	0.66^	0.41^
ナトリウム（mmol）	0.28	0.35	0.34	0.32	0.44^	0.34	0.41^	0.25^
尿比重（g/L）	1035	-	1030	-	1028^^	-	1023^^	-
尿量（mL）	4.1	4.7	4.6	3.8	5.5^	3.9	5.8^	2.8^^
器官重量（%）								
腎臓（e）	2.24 g	1.51 g	0	-1	-3	+1	+20@	+5@
肝臓（f）	14.01 g	8.05 g	+4	+10	+3	+10	+12	+20^^
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査								
腎臓								
糸球体腎炎								
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓								
胆管内結晶性物質								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
小葉中心性肝細胞肥大								
軽度	0	0	2	0	3	0	5*	7**
小葉中間帯肝細胞空胞化								
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7E 反復投与毒性試験：ラット 13 週+4 週回復（続き）

投与量 (mg/kg、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 15	F: 15	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 15	F: 15
特記すべき所見（続き）								
その他の検査								
脾臓リンパ球サブセット検査	-	-	-	-	-	-	-	-
ナチュラルキラー細胞機能	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価：	M: 5	F: 5	NA	NA	NA	NA	M: 5	F: 5
評価動物数								
体重増加量（第 0～4 週）(%)（g)	11	-4	NA	NA	NA	NA	-5^	-13^
血液学的検査								
血小板数（$\times 10^9$/L）	887	-	NA	NA	NA	NA	784	-
血液生化学的検査								
ALP（μ/L）	47	-	NA	NA	NA	NA	62^	-
カルシウム（mmol/L）	2.78	-	NA	NA	NA	NA	2.68^	-
器官重量（%）								
肝臓（e）	3.518 g	-	NA	NA	NA	NA	+6*	-
病理組織学的検査								
腎臓								
糸球体腎炎								
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

Dunnetts test: ^p<0.05, ^^p<0.01. Shirley test: ##p<0.01. Fisher test: @p<0.05. Fisher exact est: *p<0.05, **p<0.01. 評価尺度: 軽微、軽度及び中等度. -: 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(0-10): 投与 0～10 時間の血漿中濃度-時間曲線面積. AUC(0-16): 投与 0～16 時間の血漿中濃度-時間曲線面積. AUC(0-24): 投与 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線面積. b.i.d.: 1 日 2 回. F: 雌. Lu AA34443: カルボン酸代謝物. M: 雄. NA: 該当せず.

(a) Lu AA21004 のフリー体としての投与量を示す.

(b) 最終報告書では AUC(0-24)値は nmol·hr/L で示されている．nmol·hr/L から ng·hr/mL の変換には、Lu AA21004 では係数 0.29845 を、Lu AA34443 では係数 0.32843 を用いた.

(c) AUC(0-16)値.

(d) 対照群は投与期間終了時の平均値を示す．投与群は対照群に対する%変化率を示す．統計解析は%値でなく実測値に基づいて実施.

(e) 投与群の数値は対照群の腎臓の絶対重量に対する%変化率を示す．腎臓の相対重量は対照群と比べて低値を示した.

(f) 肝臓の相対重量は対照群と比べて表中と同一方向の差を示した．投与群の数値は対照群の肝臓の絶対重量に対する%変化率を示す.

(g) 対照群は回復期間 1～4 週の平均値を示す．投与群は対照群に対する%変化率を示す．統計解析は%値でなく実測値に基づいて実施.

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復

報告書の題名：Repeat-Dose Toxicity: Lu AA21004: Toxicity Study by Twice Daily Oral Gavage Administration to Wistar Rats for 26 Weeks Followed by a 12 Week Recovery Period

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：	ラット/Han Wistar	投与期間：	26 週間	試験番号/ドキュメント番号：	11013, 11013 Amended Final Report 1, 2, 3 及び 4
試験開始日齢：	39～45 日齢	休薬期間：	12 週間	CTD における記載箇所：	添付資料番号 4.2.3.2-9
初回投与年月日：	20[redacted]年 2 月 16 日	投与方法：	強制経口		
		溶媒/投与形態：	4.4%（w/v）グルコース 1 水和物添加 10%（w/v）HP-β-CD	GLP 適用：適	

特記事項：なし

無毒性量：10 mg/kg b.i.d.

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
トキシコキネティクス（n=3/性）								
AUC(0-24)（ng·hr/mL）(b)								
Lu AA21004								
第 1 日	BLQ	BLQ	NC	189	NC	759	NC	1687
第 26 週	BLQ	BLQ	1471	1026	4644	4120	NC	NC
Lu AA34443								
第 1 日	BLQ	BLQ	NC	2395	NC	6732	NC	14108
第 26 週	BLQ	BLQ	9792	5261	24589	14632	NC	NC
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	1（c）	1（d）	1（c）
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加量（第 0～26 週）(%)（e）	-	133 g	-	+2	-	+13$$	-	+10$$
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
飼料利用効率	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（発現例数）								
流涎	0	0	2	3	12	5	13	18
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
特記すべき所見（続き）								
血液学的検査								
第 13 週								
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	20.7	-	19.3	-	19.8	-	18.7^	-
プロトロンビン時間（秒）	15.4	15.8	14.9	16.1	15.9	17.0^^	16.0^	17.0^^
第 26 週								
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	18.8	20.4	18.8	18.5	19.7	19.5	17.1^	18.6^
好酸球数（×10^9/L）	0.09	-	0.09	-	0.09	-	0.14^^	-
リンパ球数（×10^9/L）	-	2.91	-	2.87	-	2.22^	-	3.80^^
好中球数（×10^9/L）	1.21	-	0.87	-	1.18	-	2.56&&	-
プロトロンビン時間（秒）	15.3	15.4	15.0	16.1	16.4^^	16.3	17.5^^	16.1^
白血球数（×10^9/L）	5.11	3.82	4.63	3.72	4.95	3.56	6.81^^	4.86^^
血液生化学的検査								
第 13 週								
アルブミン（g/L）	-	37	-	38	-	37	-	34^^
A/G 比	-	1.14	-	1.19	-	1.05	-	0.98^^
ALP（μ/L）	65	33	66	40	81^^	43^	84^^	50^^
カルシウム（mmol/L）	2.79	-	2.82	-	2.91^^	-	2.90^^	-
クロライド（mmol/L）	102	103	102	103	103	102	103^^	105^^
グルコース（mmol/L）	5.63	-	6.24	-	6.46^	-	6.33^	-
リン（mmol/L）	1.79	-	1.87	-	1.99^^	-	1.94^^	-
カリウム（mmol/L）	3.6	3.1	3.6	3.2	3.8^^	3.4^^	3.9^^	3.4^^
蛋白（g/L）	69	-	69	-	71^	-	71^	-
ナトリウム（mmol/L）	144	-	144	-	145^	-	147^^	-
尿素（mmol/L）	5.27	-	5.29	-	5.03	-	4.65^^	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
特記すべき所見（続き）								
血液生化学的検査（続き）								
第 26 週								
ALP（μ/L）	53	21	51	25	64	31^	76&&	37^
カルシウム（mmol/L）	2.77	2.80	2.82	2.84	2.86&&	2.78	3.00&&	2.86^^
クロライド（mmol/L）	102	101	102	101	103	102	104^^	103^
リン（mmol/L）	1.48	-	1.52	-	1.55	-	1.72^^	-
カリウム（mmol/L）	-	3.3	-	3.2	-	3.6^	-	3.5^^
蛋白（g/L）	70	-	71	-	74^^	-	75^^	-
ナトリウム（mmol/L）	143	-	144	-	144&&	-	146&&	-
尿素（mmol/L）	-	7.03	-	6.81	-	7.42	-	6.21^
尿検査								
第 13 週								
結晶（発現例数）								
なし	18	18	12	12	4	11	0	2
一部観察領域にあり	0	0	0	0	6	1	6	11
全観察領域にあり	0	0	0	0	2	0	12	5
赤血球(発現例数)								
なし	15	18	11	12	12	12	18	18
一部観察領域にあり	3	0	1	0	0	0	0	0
ナトリウム（mmol/L）	124.2	-	99.4	-	88.2^	-	78.9^^	-
尿比重（g/L）	1038	-	1035	-	1034	-	1030&	-
尿量（mL）	3.5	-	3.2	-	3.0	-	4.3	-
第 26 週								
結晶（発現例数）								
なし	18	17	12	12	7	11	7	4
一部観察領域にあり	0	1	0	0	5	0	7	9
全観察領域にあり	0	0	0	0	0	0	3	5
赤血球(発現例数)								
なし	17	18	12	12	12	11	8	18
一部観察領域にあり	1	0	0	0	0	0	4	0
全観察領域にあり	0	0	0	0	0	0	5	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
特記すべき所見（続き）								
尿検査（続き）								
第 26 週（続き）								
カリウム（mmol/L）	118.9	-	118.5	-	92.1^	-	94.2^^	-
ナトリウム（mmol/L）	80.6	-	58.8^^	-	46.9^^	-	55.0^^	-
尿比重（g/L）	1029	-	1029	-	1025	-	1020^^	-
尿量（mL）	6.4	-	5.3	-	6.2	-	12.9^^	-
器官重量（%）(f)								
腎臓	2.22 g	-	-4	-	+4	-	+45^^	-
肝臓	-	8.67 g	-	+6	-	+15^^	-	+13^^
剖検所見								
胆管								
異常内容物	0	0	0	0	0	0	4*	2
膨満	0	0	0	0	0	0	4*	3
肥厚	0	0	0	0	0	0	3	3
腎臓								
腫大	0	0	0	0	0	0	3	0
顆粒状	0	0	0	0	0	0	5*	0
退色/退色領域	0	0	0	0	0	0	7**	0
腎盂拡張	1	0	1	0	0	0	4	0
病理組織学的検査								
腎臓								
尿細管/腎乳頭/糸球体内結晶性物質	0	0	0	0	0	0	6	0
集合管の拡張	0	0	0	0	0	0	6	0
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
重度	0	0	0	0	0	0	1	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
特記すべき所見（続き）								
病理組織学的検査（続き）								
腎臓（続き）								
腎乳頭/腎盂上皮の過形成	0	0	0	0	0	0	6	0
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
間質線維化	0	0	1	0	0	0	6	0
軽微	0	0	1	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	4	0
腎乳頭壊死/縮小	0	0	0	0	0	0	5	0
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	3	0
腎乳頭/尿細管炎症	0	0	0	0	0	0	7	0
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0
軽度	0	0	0	0	0	0	5	0
腎盂拡張	2	0	4	0	0	0	6	0
軽微	1	0	2	0	0	0	1	0
軽度	1	0	1	0	0	0	5	0
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0
好塩基性尿細管/尿細管の再生性過形成	0	0	0	0	0	0	7	0
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	5	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	7	0
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	5	0
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
動物数	M: 18	F: 18	M: 12	F: 12	M: 12	F: 12	M: 18	F: 18
特記すべき所見（続き）								
病理組織学的検査（続き）								
肝臓								
胆管過形成	1	0	1	0	4	2	9	4
軽微	1	0	1	0	3	1	4	2
軽度	0	0	0	0	1	1	4	2
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
胆管内結晶性物質	0	0	0	0	0	0	2	1
小葉中心性肝細胞肥大								
軽微	5	1	2	2	3	2	10	4
限局性肝細胞壊死	0	0	0	0	1	1	2	1
軽微	0	0	0	0	0	1	1	1
軽度	0	0	0	0	1	0	1	0
胆管周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	3
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
軽度	0	0	0	0	0	0	0	3
色素沈着マクロファージ	0	0	0	0	0	0	3	3
軽微	0	0	0	0	0	0	3	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
回復性の評価								
評価動物数	M: 6	F: 6	NA	NA	NA	NA	M: 6	F: 5
病理組織学的検査								
腎臓								
尿細管/腎乳頭/糸球体内結晶性物質	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
集合管の拡張								
中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
腎乳頭/腎盂上皮の過形成								
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
間質線維化								
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7F 反復投与毒性試験：ラット 26 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日、b.i.d.)（a）	0 (対照)		10		20		40	
回復性の評価（続き）								
評価動物数（続き）	M: 6	F: 6	NA	NA	NA	NA	M: 6	F: 6
病理組織学的検査（続き）								
腎臓（続き）								
腎乳頭壊死/縮小								
中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
腎乳頭/尿細管炎症								
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
腎盂拡張								
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
好塩基性尿細管/尿細管の再生性過形成								
軽微	1	0	NA	NA	NA	NA	0	0
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
尿細管拡張								
中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
肝臓								
胆管過形成								
軽微	0	0	NA	NA	NA	NA	4	1
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

Dunnetts test: $$p<0.01. 片側 Fisher exact test: *p<0.05, **p<0.01. Williams test: ^p<0.05, ^^p<0.01. Shirley test: &p<0.05, &&p<0.01. 評価尺度: 軽微、軽度、中等度及び重度.
-: 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 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線面積. b.i.d.: 1 日 2 回. BLQ: 測定下限値未満. F: 雌. Lu AA34443: カルボン酸代謝物. M: 雄. NA: 該当せず. NC: 算出せず、TK 解析に利用可能な血漿中濃度の例数不足.
(a) Lu AA21004 のフリー体としての投与量を示す.
(b) 最終報告書では AUC(0-24)値は nmol·hr/L で示されている. nmol·hr/L から ng·hr/mL の変換には、Lu AA21004 では係数 0.29845 を、Lu AA34443 では係数 0.32843 を用いた.
(c) 投薬に起因する死亡ではない. 20 mg/kg b.i.d.群雌では広範囲炎症性変化が死因と判断し、40 mg/kg b.i.d.群雌では計画採血中続いた眼の外傷が死因と考えられた.
(d) 円背位、歩行異常及び筋緊張度低下により第 15 週に屠殺した. 軽度な腎盂、尿細管及び集合管の拡張、中等度の好塩基性尿細管/尿細管の再生性過形成及び尿管拡張を含む尿路障害が原因と考えられた.
(e) 対照群は平均値を示す. 投与群は対照群に対する%変化率を示す. 統計解析は%値でなく実測値に基づいて実施.
(f) 絶対及び相対重量ともに対照群と比べて同一方向の差を示した. 投与群の数値は対照群の絶対器官重量に対する%変化率を示す.

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌ 4 週

報告書の題名：Lu AA21004: 4-Week Toxicity Study in Dogs with Once Daily Administration by the Oral (Gavage) Route　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：　イヌ/ビーグル　　投与期間：　4 週間　　試験番号/ドキュメント番号：　10071

試験開始月齢：　7～11 ヵ月　　休薬期間：　なし　　CTD における記載箇所：　添付資料番号　4.2.3.2-11

初回投与年月日：　20[redacted]年 3 月 10 日　　投与方法：　強制経口

溶媒/投与形態：　5%(w/v) HP-β-CD 水溶液　　GLP 適用：適

特記事項：　血圧及び心拍数測定。肝臓標本のオイルレッド O 及び PAS(Periodic acid-Schiff) 染色。

無毒性量：　3.75 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		7.5		15	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
トキシコキネティクス：(n=3/性)								
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (b)								
Lu AA21004								
第 1 日	BLQ	BLQ	348	402	869	1000	3024	4088
第 28 日	BLQ	BLQ	817	667	1459	1638	5378	4950
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
一般状態（発現例数）								
散瞳	0	0	3	3	3	3	3	3
流涎	0	0	0	0	0	0	3	3
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査（ベースからの変化）								
QT 間隔	12.3	-	1.0	-	-9.0^	-	15.3^	-
PR 間隔	-	-4.0	-	3.0	-	14.7^	-	16.0^
雌雄合算								
PR 間隔	-4.2		3.8		13.0^		10.5^	
血液学的検査（凝固系検査を含む）	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌ４週（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		7.5		15	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
特記すべき所見（続き）								
血液生化学的検査								
総コレステロール（mmol/L）	4.75	-	4.24	-	4.59*	-	4.38	-
総蛋白（g/L）	54.4	-	55.9*	-	57.7*	-	55.7*	-
総ビリルビン（µmol/L）	-	3.1	-	3.3	-	2.5*	-	1.8*
雌雄合算								
総コレステロール（mmol/L）	4.93		4.39		4.69		4.52	
総ビリルビン（µmol/L）	3.0		3.4		2.2*		2.0*	
総蛋白（g/L）	55.6		55.6		57.0*		57.7*	
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量								
絶対重量								
副腎 (c)	0.94 g	-	+2	-	-1	-	+26*	-
心臓 (c)	93.23 g	-	+2	-	+17*	-	+12*	-
雌雄合算								
脳 (c)	85.55 g		-3		-2		-6 (d)	
胸腺 (c)	10.47 g		+24		+34		+53	
比体重 (e)								
脳（mg/100 g）	757.7	787.6	716.3	757.6	690.0	724.1	623.7*	650.5*
肺（g/100 g）	-	0.86	-	0.84	-	0.75	-	0.72
膵臓（mg/100 g）	268.8	-	250.1	-	199.9	-	186.9*	-
下垂体（mg/100 g）	0.68	0.78	0.64	0.70	0.64	0.65*	0.52	0.65*
雌雄合算								
心臓（mg/100 g）	861.6		855.6		861.1		774.2*	
肺（g/100 g）	0.86		0.81		0.75		0.73*	
膵臓（mg/100 g）	258.5		244.7		184.8*		209.3	
下垂体（mg/100 g）	0.73		0.67		0.65		0.59	
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7G 反復投与毒性試験：イヌ４週（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		7.5		15	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
特記すべき所見（続き）								
病理組織学的検査								
肝臓								
肝細胞の空胞化								
軽微	0	0	0	0	0	0	3	1
その他の検査								
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数：雌雄合算（ベースからの変化）	3.5		-4.8		-0.3		-24.8^	
肝臓標本のオイルレッド O 染色								
トリグリセリド	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
肝臓標本の PAS 染色								
グリコーゲン	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-

Mann-Whitney test：*p≤0.05．Null hypothesis：^≤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 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線面積．BLQ：定量限界未満．M：雄．F：雌．NE：検査せず

(a) Lu AA21004 のフリー体としての投与量を示す．

(b) AUC(0-24) は最終報告書では nmol·hr/L として記載。nmol·hr/L から ng·hr/mL への換算係数は 0.29845。

(c) 絶対・相対重量とも表中に表示した方向で対照群との差あり。投薬群は絶対器官重量の対照群に対する差を%で示す。

(d) 脳の相対重量に統計学的有意差あり（*p≤0.05）。

(e) 相対重量に統計学的有意差がみられたが、絶対重量に差はみられなかった。

2.6.7.7H 反復投与毒性試験：イヌ 13 週+4 週回復

報告書の題名：Lu AA21004: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks Followed by a 4 Weeks Recovery Period　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：　イヌ/ビーグル　投与期間：　13 週間　試験番号/ドキュメント番号：　10300, 10300 Amended Final Report, 10715(Lu AA34443 TK)及び 10459

試験開始週齢：　21～25 週齢　休薬期間：　4 週間　CTD における記載箇所：　添付資料番号　4.2.3.2-12、4.2.3.2-14 及び 4.2.3.2-13

初回投与年月日：　20[redacted]年 10 月 16 日　投与方法：　強制経口

溶媒/投与形態：　5%（w/v）HP-β-CD 水溶液　GLP 適用：適

特記事項：　血圧及び心拍数測定。残余の尿及び血漿を代謝物分析に使用（試験番号 10459 及び 10715 として分析・報告）。

無毒性量：　7.5 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		5.00		7.5		15.0/10.0/7.5 (b)	
動物数	M:5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5 (c)	F:5
トキシコキネティクス：(n=3/性)										
Lu AA21004										
AUC(0-inf) (ng·hr/mL) (d)										
第 1 日	BLLOQ	(e)	1031	849 (f)	1574	1103	2784	1504	5700	3890
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (d)										
第 91 日	BLLOQ	BLLOQ	1293	1057	2027	1514	2960	1920	3361 (g)	2917 (g)
Lu AA34443										
AUC(0-inf) (ng·hr/mL) (d)										
第 1 日	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (d)										
第 91 日	BLLOQ	BLLOQ	5464	5454	5708	7506	9597	9388	10,351	10,365
特記すべき所見										
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (h)
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7H 反復投与毒性試験：イヌ 13 週+4 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		5.00		7.5		15.0/10.0/7.5 (b)	
動物数	M:5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5 (c)	F:5
特記すべき所見（続き）										
一般状態（発現例数）										
散瞳 (i)	0	0	3	3	3	3	3	3	5	5
第 1 週										
歩行異常	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
多尿	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
円背位	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
自発運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1
立毛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
活動性低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
異常発声	0	0	0	0	1	2	1	1	1	0
第 2 週										
多尿	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0
第 3 週										
多尿	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
第 7 週										
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
一過性の攣縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
流涎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
異常発声	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
眼科学的検査（発現例数）										
対光反射										
軽度の減弱	0	0	0	2	0	1	2	3	0	2
減弱及び不完全	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
不完全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
重度の減弱	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7H 反復投与毒性試験：イヌ 13 週+4 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		5.00		7.5		15.0/10.0/7.5 (b)	
動物数	M:5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5 (c)	F:5
特記すべき所見（続き）										
血液学的検査										
第 6 週										
リンパ球空胞化率（%）	-	2.4	-	2.3	-	2.3	-	2.7	-	4.3**
第 13 週										
リンパ球空胞化率（%）	-	1.8	-	1.3	-	2.0	-	1.3	-	3.3*
血液生化学的検査										
第 6 週										
グルコース（mmol/L）	5.53	-	6.10	-	5.69	-	6.28**	-	6.32**	-
総蛋白（g/L）	54	-	54	-	58*	-	57*	-	58*	-
第 13 週										
AST（μ/L）	27	-	26	-	28	-	35*	-	36*	-
グルコース（mmol/L）	4.98	-	5.19	-	5.46	-	5.61*	-	6.15**	-
総蛋白（g/L）	55	-	55	-	55	-	59*	-	58*	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査（発現例数）										
胸腺										
退縮/萎縮										
軽微	0	1	0	0	2	2	1	0	NE	NE
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	NE	NE
その他の検査										
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7H 反復投与毒性試験：イヌ 13 週+4 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		5.00		7.5		15.0/10.0/7.5 (b)	
回復性の評価： 評価動物数	M: 2	F:2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	M: 3	F: 3
病理組織学的検査										
胸腺										
退縮/萎縮										
軽微	2	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	2
軽度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1	1
中等度	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2	0

Williams test：*p<0.05, **p<0.01．グレード：軽微、軽度、中等度．- 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 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線面積．AUC(0-inf)：投与 0～無限時間の血漿中濃度-時間曲線面積．b.i.d.：1 日 2 回．BLLOQ：定量限界未満．M：雄．F：雌．Lu AA34443：カルボン酸代謝物．NA：該当せず．NE：評価せず

(a) Lu AA21004 のフリー体としての投与量を示す．

(b) 15 mg/kg/日では投薬第 2 日に雌 1 例を切迫屠殺し、また散瞳、食欲不振、自発運動亢進、不安定または異常な歩行などの過度の薬理作用がみられたため、第 3 日に投薬を中止した。第 5 週の 1 日目に用量を 15 mg/kg/日から 10 mg/kg/日に減量して投薬した。10 mg/kg/日では、15 mg/kg/日とほぼ同様な所見がみられ、雌 1 例で痙攣がみられたため投薬は中止した。生存動物は 7.5 mg/kg/日の用量で 13 週間投薬し、4 週間休薬させた。

(c) 15 mg/kg/日の回復群に割り当てられた雄 2 例は 15 mg/kg/日を 2 回、10 mg/kg/日を 1 回投薬した後、散瞳の回復性を確認するため飼育を続けた。回復を確認した後、安楽死させ、剖検は行わなかった。

(d) 最終報告書では AUC(0-24) は nmol·hr/L として記載。nmol·hr/L から ng·hr/mL への換算係数は Lu AA21004 は 0.29845、Lu AA34443 は 0.32843。10 mg/kg/日投与の第 1 日の Lu AA21004 の AUC(0-inf)は雄雌それぞれ 3172 及び 2742 ng·hr/mL であった（表中には記載せず）。

(e) 対照群の雌 1 例で第 1 日の血中濃度が定量下限（3.35 nmol/L）を上回った。

(f) n=2

(g) 第 91 日の AUC(0-24)は、15 mg/kg/日を 2 回投薬した後 4 週間後に 10 mg/kg/日を 1 回投与し、さらに 7.5 mg/kg/日を 13 週間投薬した動物から得られた値である。

(h) 15 mg/kg/日を投与した雌 474 は、第 2 日に自発運動低下、散瞳、興奮性行動及び異常発声、顕著な虚脱、振戦並びに円背位を示し、切迫屠殺した。この動物は第 2 日の投薬 3 及び 4 時間後に計 2 回の痙攣を起こした。10 mg/kg/日を投与した雌 148 は第 2 日の投薬前に、自発運動低下、散瞳、流涎、歩行異常及び振戦を示し、切迫屠殺した。この動物は第 1 日の投薬 3～5 時間後及び 23 時間後に計 2 回の痙攣を起こした。

(i) 3.75 mg/kg/日以上の用量で散瞳がみられ、程度及び投与後の持続時間に用量依存性がみられた。投薬を重ねると翌日の投薬前までにほぼ回復し、3.75 及び 5.00 mg/kg の雌雄及び 7.5 mg/kg の雌では第 10 週以降は投薬前にみられることはほとんどなかった。顕著な散瞳は、3.75 mg/kg では第 7 週まで、5 mg/kg の雄では第 9 週まで、5 mg/kg の雌では第 3 週までみられ、その後、軽度あるいは中等度になった。7.5 mg/kg では散瞳が投薬期間中を通して顕著な傾向があり、7.5 mg/kg の雌 1 例 478 では投与後の散瞳が間欠的にみられたのに対して、同群の他の動物ではほぼ毎日みられた。

2.6.7.7I 反復投与毒性試験：イヌ 52 週+12 週回復

報告書の題名：Lu AA21004: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Beagle Dogs for 52 Weeks followed by a 12 Week Recovery Period　　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：　イヌ/ビーグル　　投与期間：　52 週間　　試験番号/ドキュメント番号：　10892, 10892 Amended Final Report
試験開始週齢：　20～23 週齢　　休薬期間：　12 週間　　CTD における記載箇所：　添付資料番号　4.2.3.2-15
初回投与年月日：　20[redacted]年 11 月 9 日　　投与方法：　強制経口
溶媒/投与形態：　5%（w/v）HP-β-CD 水溶液　　GLP 適用：適

特記事項：　血圧及び心拍数測定
無毒性量：　7.5 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		5.0		7.5	
動物数	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
トキシコキネティクス（n=4 あるいは 6/性）								
AUC(0-24)（ng·hr/mL）(b)								
Lu AA21004								
第 1 日	(c)	BLQ	905	433	1242	1372	2150	2143
第 26 週	(c)	BLQ	1068	548	1604	1776	3173	3489
第 52 週	(c)	BLQ	1270	679	2251	1978	3052	3150
Lu AA34443								
第 1 日	(c)	(c)	2572	2247	3823	4255	5919	5938
第 26 週	(c)	(c)	5354	5378	NE	NE	NE	NE
第 52 週	(c)	(c)	NE	NE	NE	NE	9547	NE
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量（%）(d)								
第 1 週	2707 g	2459 g	-4	-1	-16	-7	-9	-16
第 52 週	3006 g	2685 g	-2	+7	-4	-3	-10	-10
一般状態（発現例数）								
散瞳								
軽度	0	0	0	0	2	0	6	6
中等度	0	0	0	0	2	0	5	5
重度	0	0	0	0	0	0	2	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.7I 反復投与毒性試験：イヌ 52 週+12 週回復（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		3.75		5.0		7.5	
動物数	M: 6	F: 6	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 6	F: 6
特記すべき所見（続き）								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 グルコース（mmol/L）	4.69	4.87	5.20*	4.55	5.36*	4.79	5.31**	5.34**
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
その他の検査 血圧 心拍数（基準値からの変動）	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
回復性の評価： 評価動物数 血液生化学的検査 回復第 12 週 グルコース（mmol/L）	M: 2 5.01	F: 2 5.32	NA NA	NA NA	NA NA	NA NA	M: 2 5.0 (e)	F: 2 4.88

Williams test: *p<0.05, **p<0.01． -: 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 0～24 時間の血漿中濃度-時間曲線面積． BLQ: 測定下限値未満． F: 雌． Lu AA34443: カルボン酸代謝物． M: 雄． NA: 該当せず． NE: 評価せず、TK 解析に利用可能な血漿中濃度の例数不足により要約統計値は得られず．

(a) Lu AA21004 のフリー体としての投与量を示す．

(b) 最終報告書では AUC(0-24)値は nmol·hr/L で示されている．nmol·hr/L から ng·hr/mL の変換には、Lu AA21004 では係数 0.29845 を、Lu AA34443 では係数 0.32843 を用いた．

(c) 対照群雄 2 例で Lu AA21004 が、対照群雄雌 6 例で Lu AA34443 が検出された．

(d) 対照群は平均値を示す．投与群は対照群に対する%変化率を示す．統計解析は%値でなく実測値に基づいて実施．

(e) 雄 1 例 449 は回復第 12 週も 5.75 mmol/L と高い血中グルコース値を示した．高用量のその他の雄及び雌 2 例はいずれも回復した．

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A *In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：Ames Test in Four Strains of *Salmonella typhimurium* and Two Strains of *Escherichia coli*　　被験物質：Lu AA21004

試験の種類：	細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：	2	試験番号/ドキュメント番号：10073	
菌株：	*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*	プレート数：	3	CTD における記載箇所：	添付資料番号 4.2.3.3.1-1
代謝活性化系：	Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9	分析細胞数/培養：		GLP 適用：	適
溶媒：	被験物質：ジメチルスルフォキシド（DMSO）	陽性対照：ジメチルスルフォキシド（ダウノマイシン及びアジ化ナトリウム以外）または蒸留水（ダウノマイシン及びアジ化ナトリウム）		処理年月：	20[redacted] 年 2 月 20 日

処理：　プレートインコーポレーション法（実験 1 及び 1a）及びプレインキュベーション法（実験 2）

細胞毒性：　細胞毒性は、代謝活性化系存在下において実験 1、1a 及び 2 のそれぞれ 150、300 及び 75 µg/plate 以上で、また代謝活性化系非存在下においては、実験 1、1a 及び 2 のそれぞれ 37.5、75 及び 9.375 µg/plate 以上で認められた。

遺伝毒性：　なし

代謝活性化	被験物質	用量 (µg/plate) (a)	実験 1/1a　復帰変異コロニー数（平均値±SD）					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2*uvr*A pKM101
なし	DMSO	0	23.4±5.32	116.4±14.83	15.0±2.92	10.8±2.39	32.2±8.76	72.2±8.70
	Lu AA21004	2.344	22.7±6.35	110.3±12.70	13.7±3.79	11.7±4.16	38.0±6.56	75.7±3.79
		4.688	25.3±2.89	130.0±10.15	12.0±5.29	16.3±1.15	25.0±4.58	73.3±0.58
		9.375	24.7±6.81	120.3±4.16	13.7±1.15	12.3±3.51	33.3±4.16	75.3±16.92
		18.75	21.3±7.23	112.7±0.58	9.7±2.08	10.3±4.16	41.0±4.36	79.3±14.01
		37.50	11.3±1.53 (b)	65.3±1.53 (b)	8.7±0.58	9.7±2.52	35.0±2.65 (b)	45.7±4.04
		75.00	(b)	(b)	(b)	7.0 (b)	26.0 (b)	37.3±2.89 (b)
		150.0	(b)	(b)	(b)	(b)	6.7±2.08 (b)	(b)
		300.0	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
	ダウノマイシン	2.0	898.7±93.75	NA	NA	NA	NA	NA
	アジ化ナトリウム	1.5	NA	390.7±68.86	486.0±217.79	NA	NA	NA
	9-アミノアクリジン	25.0	NA	NA	NA	81.0±8.19	NA	NA
	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.3	NA	NA	NA	NA	280.7±53.0	917.3±281.97

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.8A *In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) (a)	実験 1/1a 復帰変異コロニー数（平均値±SD）					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2*uvr*A pKM101
あり	DMSO	0	28.8±3.27	164.0±15.43	15.8±5.45	19.8±4.44	55.8±5.26	104.8±8.90
	Lu AA21004	2.344	26.3±6.03	149.3±11.02	17.3±2.08	22.7±6.35	49.7±3.06	107.3±11.50
		4.688	37.7±6.03	157.3±5.03	16.3±3.06	22.0±5.57	47.3±1.53	110.7±20.31
		9.375	35.7±9.50	180.7±32.52	17.3±6.51	20.0±5.57	52.0±7.00	108.7±2.08
		18.75	31.3±2.52	177.3±17.93	19.3±2.52	17.7±1.53	47.3±8.62	118.7±8.14
		37.50	37.3±0.58	139.3±23.18	17.3±3.21	23.3±7.57	48.3±7.37	102.3±11.59
		75.00	35.3±2.52	138.0±31.24	14.7±5.51	19.0±0.00	43.7±4.51	92.0±33.94
		150.0	27.3±4.93 (b)	144.7±19.01	16.7±6.35	20.3±2.08	50.0±7.21	81.5±9.19
		300.0	(b)	(b)	10.0±3.61 (b)	19.7±2.08 (b)	22.7±2.08 (b)	42.0±6.00 (b)
	ベンゾ[a]ピレン	1.0	171.3±14.05	NA	NA	NA	NA	NA
	2-アミノアントラセン	1.5	NA	308.0±33.05	NA	NA	NA	NA
		5.0	NA	NA	NA	99.3±9.45	NA	432.0±73.43
		15.0	NA	NA	516.0±87.73	NA	238.0±53.03	NA
代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) (a)	実験 2 復帰変異コロニー数（平均値±SD）					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2*uvr*A pKM101
なし	DMSO	0	24.0±4.85	120.4±20.82	21.8±3.11	18.4±2.19	31.6±7.13	55.6±6.95
	Lu AA21004	2.344	19.7±3.51	114.7±9.71	19.7±4.51	16.3±2.08	42.3±1.53	53.3±3.21
		4.688	24.0±2.65	118.7±13.87	19.7±2.08	14.0±3.61	39.3±8.33	51.7±4.62
		9.375	15.3±4.62 (b)	90.7±12.90	15.0±3.00	11.7±3.21	33.7±7.51	48.0±6.08
		18.75	13.3±2.08 (b)	79.7±7.51	13.7±3.06 (b)	7.0±2.00 (b)	24.0±3.61 (b)	31.7±3.79 (b)
		37.50	38.0 (b)	(b)	1.7±2.89 (b)	3.7±3.21 (b)	(b)	27.0±5.29 (b)
		75.0	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	0.7±1.15 (b)
	ダウノマイシン	2.0	182.0±5.29	NA	NA	NA	NA	NA
	アジ化ナトリウム	1.5	NA	262.7±92.03	412.0±98.06	NA	NA	NA
	9-アミノアクリジン	25.0	NA	NA	NA	68.7±8.08	NA	NA
	4-ニトロキノリン-N-オキシド	0.3	NA	NA	NA	NA	195.3±27.15	1637.3±337.55

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.8A *In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate) (a)	実験 2　復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2 pKM101	WP2*uvr*A pKM101
あり	DMSO	0	35.6±3.51	221.0±41.26	13.0±2.92	26.8±4.66	69.2±5.67	109.2±16.35
	Lu AA21004	9.375	38.7±8.08	205.3±51.94	17.0±4.00	19.3±3.21	87.3±16.80	102.0±12.17
		18.75	38.3±4.93	166.0±13.11	16.0±2.00	23.3±3.21	85.3±5.51	113.0±6.56
		37.50	36.3±5.51	186.0±32.19	13.7±5.51	22.3±7.37	90.3±12.66	112.0±10.15
		75.0	39.7±6.43	132.0±23.58(b)	16.7±4.16	24.3±6.66	81.0±8.72	112.0±21.79
		150.0	5.0±2.65 (b)	180.0 (b)	(b)	16.0 (b)	17.7±4.16 (b)	54.0±13.75 (b)
		300.0	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)	(b)
	ベンゾ[a]ピレン	1.0	238.0±20.30	NA	NA	NA	NA	NA
	2-アミノアントラセン	1.5	NA	893.3±58.97	NA	NA	NA	NA
		5.0	NA	NA	NA	296.7±68.04	NA	784.0±167.04
		15.0	NA	NA	478.7±23.44	NA	255.3±7.02	NA

DMSO：ジメチルスルフォキシド、NA：実施せず
(a)：フリー体として
(b)：細胞毒性

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験：培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

報告書の題名：Chromosome Aberration Assay in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocyte　　被験物質：Lu AA21004
試験の種類：　染色体異常　　独立して実施した試験数：　2　　試験番号/ドキュメント番号：10204
菌株：　ヒト末梢血リンパ球　　プレート数：　2　　CTD における記載箇所：　添付資料番号 4.2.3.3.1-2
代謝活性化系：　Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9（2%）　　分析細胞数/培養：　100　　GLP 適用：　適
溶媒：　被験物質：　DMSO　陽性対照：　DMSO（メチルメタンスルフォネイト）　　処理年月：　20[redacted] 年 3 月 26 日
滅菌蒸留水及び 0.9% NaCl（シクロフォスファミド）
処理：　S9 存在下又は非存在下での 3 時間処理後 17 時間培養及び S9 非存在下での 20 時間連続処理
細胞毒性：　約 50%の分裂阻害が S9 非存在下では 6.83 から 8.68 µg/mL で、S9 存在下では 14.0 から 22.6 µg/mL で認められた。
遺伝毒性：　なし

		初回実験				
		処理濃度（µg/mL）(a)	処理-回復時間（hr）	細胞毒性（%抑制）(b)	構造異常を有する細胞（平均%）	倍数性細胞（総数）(c)
代謝活性化なし	DMSO	0	3-17	0	2	0
	Lu AA21004	3.34	3-17	35.7	0	0
		4.24	3-17	46.4	1	0
		6.83	3-17	53.6	1	1
	メチルメタンスルフォネイト	50	3-17	57.1	26	0
代謝活性化あり	DMSO	0	3-17	0	0	1
	Lu AA21004	8.68	3-17	16.7	0.5	0
		11.0	3-17	53.3	0.5	0
		14.0	3-17	43.3	2	0
	シクロフォスファミド	5	3-17	80	28	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.8B *In Vitro* 遺伝毒性試験：培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（続き）

		確認実験				
		処理濃度（μg/mL）(a)	処理-回復時間（hr）	細胞毒性（%抑制）(b)	構造異常を有する細胞（平均%）	倍数性細胞（総数）(c)
代謝活性化なし	DMSO	0	20-0	0	0.5	1
	Lu AA21004	3.34	20-0	19.6	1	0
		5.38	20-0	41.3	0	2
		8.68	20-0	54.3	2.5	4
	メチルメタンスルフォネイト	50	20-0	76.1	42	0
代謝活性化あり	DMSO	0	3-17	0	0.5	1
	Lu AA21004	6.83	3-17	21.2	1.5	2
		11.0	3-17	40.9	1	1
		22.6	3-17	65.2	2.5	4
	シクロフォスファミド	5	3-17	75.8	22	0

DMSO：ジメチルスルフォキシド、NA：該当なし、NaCl：塩化ナトリウム、S9：代謝活性化系

(a)：フリー体として

(b)：分裂指数に基づく

(c)：200 分裂中期像に基づく

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験：ラット小核試験

2.6.7.9A *In Vivo* 遺伝毒性試験：ラット小核試験

報告書の題名：Induction of Micronuclei in the Bone Marrow of Treated Rats　　被験物質：Lu AA21004

試験方法：	骨髄細胞の小核試験	処理計画：	1 日 1 回、2 日間投与	試験番号/ドキュメント番号：	11468, 11468 Amended Final Report 1, 2 及び 3
動物種/系統：	ラット/Wistar Crl: WI	計測時間：	最終投与 24 時間後	CTD における記載箇所：	添付資料番号 4.2.3.3.2-1
週齢：	7-8 週齢	投与方法：	強制経口投与	GLP 適用：	適
評価した細胞：	多染性赤血球	溶媒/投与形態：	15% (w/v) HP-β-CD	投与年月：	20[redacted] 年 3 月 20 日
分析細胞数/動物：	2000				

特記事項：用量設定試験を実施して本試験の用量を設定した。

毒性/細胞毒性：用量設定試験：500 mg/kg：流涎、立毛（雄）、円背位（雄）、自発運動低下（雄）、攻撃性（雌）
本試験：125 mg/kg 以上で流涎、305 mg/kg で体重増加抑制

遺伝毒性：なし

暴露証明：下記の Lu AA21004 及び Lu AA34443 の暴露値を参照。

トキシコキネティックス（n=3、雄）　　Analyte

投与量：305 mg/kg　　Lu AA21004　　Lu AA34443

Cmax (ng/mL) (a)　　1444　　6223

被験物質	投与量 (mg/kg/day) (b)	動物数 (d)	多染性赤血球（%）	小核を持つ多染性赤血球（%、±SD）
15% (w/v) HP-β-CD	0	6	41.60	0.03±0.06
Lu AA21004	125	6	44.72	0.00±0.00
	250	6	43.50	0.04±0.06
	305 (c)	6	45.82	0.00±0.00
シクロフォスファミド	20	6	38.84	0.90±0.45

HP-β-CD：2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、Cmax：最高血漿中濃度、F：雌、Lu AA34443：カルボキシル酸代謝物、M：雄

(a)：Cmax 値は最終報告書では nmol/L で表記。Lu AA21004 及び Lu AA34443 を nmol/L から ng/mL へ換算する係数はそれぞれ、0.29845 と 0.32843。

(b)：Lu AA21004 の投与量はフリー体として表記。

(c)：最高用量は 500 mg/kg を予定していたが、調製検体の分析結果から含量が 61%と判明したため、約 305 mg/kg の投与量。

(d)：毒性に顕著な雌雄差は認められなかったので、本試験には雄動物のみ使用。

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A がん原性試験：マウス

報告書の題名：Lu AA21004: Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD-1 mice for 103/104 weeks　被験物質：Lu AA21004
動物種/系統：マウス/CD-1　投与期間：103 週(雄)、104 週(雌)　被験物質：Lu AA21004
投薬開始週齢：~6 週齢　投与方法：強制経口投与　試験番号/ドキュメント番号：11688
初回投与年月日：　20[redacted]/4/12　溶媒/投与形態：　15% HP-β-CD　CTD における記載箇所：　添付資料番号 4.2.3.4.1-1
対照群の処理：　15% HP-β-CD　GLP 適用：適
高用量の設定根拠：　毒性所見に基づいて設定
特記事項：　なし

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス(n=5/性/採血ポイント)								
投与 2 時間後 (ng/mL) (b)								
Lu AA21004								
104/105 週	BLQ	BLQ	449	352	777	509	2130	1099
Lu AA34443								
104/105 週	BLQ	BLQ	31.4	75.5	97.5	498	785	1472
Lu AA39835								
104/105 週	BLQ	BLQ	0.780	0.579	3.62	4.18	18.5	16.9
動物数								
試験開始時動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
死亡／切迫屠殺例数	38	31	28	34	26	35	37	34
計画剖検例数	22	29	32	26	34	25	23	26
生存率(%)	36.7	48.3	53.3	43.3	56.7	41.7	38.3	43.3
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
担腫瘍動物数：(c)								
肝臓								
肝細胞腺腫、良性	11	2	13	0	9	0	18*	2
肝細胞癌、悪性	4	0	3	0	0	0	5	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)								
肝臓 (続き)								
肝細胞腺腫及び肝細胞癌、結合	14	2	15	0	9	0	22††	2
腹部								
リンパ腫、M/SM/S	0	3	0	1	0	0	0	0
脂肪組織								
組織球肉腫、M/SM/S	NE	1	0	0	1	0	1	1
白血病、M/SM/S	NE	0	0	2	0	0	0	0
脂肪腫、良性	NE	0	0	0	1	0	0	0
リンパ腫、M/SM/S	NE	2	1	6	1	3	0	4
副腎								
皮質細胞腫、良性	1	0	0	0	0	0	1	0
白血病、M/SM/S	0	1	2	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	5	1	2	0	6	0	7
褐色細胞腫、良性	0	0	0	1	0	0	0	0
被膜下細胞腫、良性	2	0	6	0	5	0	6	0
胸部大動脈								
白血病、M/S	0	0	0	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	2	4	1	2	0	7	0	4
胆管								
リンパ腫、M/S	0	1	0	1	0	1	0	1
骨								
リンパ腫、M/S	0	0	0	1	1	0	0	1
骨腫、良性	0	0	0	0	0	2	0	0
肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
脳								
組織球肉腫、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
白血病、M/S	0	0	2	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	1	0	2	1	5	0	2
髄膜肉腫、悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
球海綿体筋								
リンパ腫、M/S	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
盲腸								
腺腫、良性	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	4	2	3	4	6	0	6
陰核腺								
白血病、M/S	NA	1	NA	2	NA	0	NA	0
リンパ腫、M/S	NA	3	NA	7	NA	6	NA	5
結腸								
白血病、M/S	0	1	1	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	0	0	0	2	4	0	1
横隔膜								
組織球肉腫、M/S	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	NE
十二指腸								
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1
白血病、M/S	0	1	1	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	1	0	2	1	4	0	1
精巣上体								
組織球肉腫、M/S	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
精巣上体 (続き)								
白血病、M/S	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA
リンパ腫、M/S	3	NA	3	NA	4	NA	0	NA
眼球								
白血病、M/S	0	0	1	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	2	0	3	2	4	0	2
大腿骨（関節を含む）								
血管腫、良性	1	0	0	0	0	0	0	0
組織球肉腫、M/S	0	2	0	1	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	3	8	0	6	7	10	0	10
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1
胆嚢								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	1	1
白血病、M/S	0	1	0	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	4	3	6	2	9	0	5
肉腫 NOS、悪性	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺								
腺腫、良性	13	2	6	3	10	3	7	5
白血病、M/S	0	1	1	3	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	5	4	2	4	3	7	0	4
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
頭部								
線維肉腫、悪性	0	NE	0	NE	NE	NE	1	NE
リンパ腫、M/S	1	NE	0	NE	NE	NE	0	NE

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
心臓								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	1	1
白血病、M/S	0	1	2	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	3	2	2	8	5	8	0	5
胸腺腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1
造血系腫瘍								
組織球肉種、悪性	0	5	1	1	1	1	2	3
悪性リンパ腫、悪性	7	13	4	14	8	19	1	17
悪性肥満細胞腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0
骨髄性白血病、悪性	0	1	2	4	0	0	0	0
回腸/パイエル板								
白血病、M/S	0	1	1	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	4	0	3	1	9	0	6
空腸								
腺腫、良性	0	0	0	0	1	0	0	0
白血病、M/S	0	0	2	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	2	0	1	0	1	0	2
腎臓								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	1
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	5	7	3	9	5	13	0	11
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
尿細管腺腫、良性	0	0	0	0	0	0	1	0
尿細管腺癌、悪性	1	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
涙腺								
白血病、M/S	0	1	1	3	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	4	6	2	6	4	11	0	7
喉頭								
白血病、M/S	0	1	1	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	1	1	2	2	4	0	6
肝臓								
癌、M/S	0	0	0	0	1	0	0	0
胆管腫、良性	0	0	0	0	0	0	1	1
血管腫、良性	3	0	1	0	3	1	4	0
血管肉腫、悪性	0	1	0	0	1	0	0	1
組織球肉腫、M/S	0	5	1	1	1	1	1	3
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	6	12	3	11	6	16	0	15
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
肉腫、M/S	0	0	0	0	0	1	0	0
肺+気管支								
細気管支肺胞腺癌、悪性	4	1	11	2	5	3	1	2
細気管支肺胞腫、良性	18	10	17	9	22	8	16	7
癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球肉腫、M/S	0	2	1	1	0	0	1	1
白血病、M/S	0	1	2	3	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	5	9	3	10	7	15	0	12
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
腋窩リンパ節								
白血病、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	3	3	1	6	2	4	0	5
気管支リンパ節								
リンパ腫、M/S	1	NE	0	1	1	0	NE	3
頸部リンパ節								
リンパ腫、M/S	1	NE	NE	NE	1	1	NE	NE
深頸リンパ節								
白血病、M/S	0	1	NE	0	0	0	NE	0
リンパ腫、M/S	1	0	NE	1	1	2	NE	1
鼠径リンパ節								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	0	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	4	4	2	4	3	8	0	7
坐骨リンパ節								
リンパ腫、M/S	NE	NE	NE	NE	NE	1	NE	1
腰リンパ節								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	0	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	3	6	2	8	5	11	0	9
顎下リンパ節								
血管腫、良性	1	0	0	0	0	0	0	0
組織球肉腫、M/S	0	3	0	1	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	4	9	3	9	7	14	1	13
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
縦隔リンパ節								
癌、M/S	0	0	0	1	NE	0	NE	NE
リンパ腫、M/S	0	0	1	1	NE	1	NE	NE
腸間膜リンパ節								
血管肉腫、悪性	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球肉腫、M/S	0	3	1	0	0	0	1	1
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	6	10	3	11	8	15	1	15
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
膵リンパ節								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	1	0
白血病、M/S	0	0	1	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	5	5	1	4	3	6	1	7
膝窩リンパ節								
リンパ腫、M/S	3	1	NE	2	1	3	NE	1
腎リンパ節								
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	0
白血病、M/S	0	0	1	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	4	6	1	6	5	10	0	11
胸腺リンパ節								
組織球肉腫、M/S	0	1	NE	0	0	0	0	1
リンパ腫、M/S	2	2	NE	1	1	4	0	4
乳腺								
腺棘細胞腫、悪性	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺腺癌、悪性	0	1	0	1	0	1	0	2
白血病、M/S	0	1	0	3	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
乳腺 (続き)								
リンパ腫、M/S	1	5	2	6	3	10	0	8
顎下腺								
白血病、M/S	0	2	1	3	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	3	5	3	7	4	11	0	7
食道								
リンパ腫、M/S	0	0	0	0	1	0	0	0
視神経								
リンパ腫、M/S	1	0	0	1	1	2	0	0
卵巣								
腺癌、M/S	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
嚢胞腺腫、良性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
顆粒膜細胞腫、良性	NA	0	NA	2	NA	0	NA	1
組織球肉腫、M/S	NA	2	NA	0	NA	1	NA	2
白血病、M/S	NA	1	NA	4	NA	0	NA	0
黄体腫、良性	NA	3	NA	2	NA	4	NA	1
リンパ腫、M/S	NA	6	NA	9	NA	12	NA	11
卵管								
組織球肉腫、M/S	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
白血病、M/S	NA	1	NA	4	NA	0	NA	0
リンパ腫、M/S	NA	2	NA	6	NA	7	NA	7
膵臓								
腺癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球肉腫、M/S	0	1	0	1	0	0	1	1
膵島細胞腺腫、良性	0	2	1	0	0	1	0	0
白血病、M/S	0	1	1	4	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
膵臓 (続き)								
リンパ腫、M/S	1	10	4	9	5	10	0	12
上皮小体								
リンパ腫、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
耳下腺								
リンパ腫、M/S	NE	0	NE	0	1	0	NE	NE
四肢								
リンパ腫、M/S	0	NE	0	0	1	NE	0	NE
肉腫、M/S	0	NE	1	0	0	NE	0	NE
下垂体								
腺腫、前葉、良性	0	0	1	0	0	1	0	1
白血病、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	1	0	4	1	4	0	1
肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	0
包皮腺								
リンパ腫、M/S	1	NA	2	NA	4	NA	0	NA
前立腺								
リンパ腫、M/S	3	NA	2	NA	2	NA	0	NA
直腸								
白血病、M/S	0	1	1	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	1	0	0	2	2	0	2
坐骨神経								
白血病、M/S	0	1	0	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	2	1	4	1	3	0	5

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
精嚢								
癌、悪性	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
顆粒細胞腫、良性	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
組織球肉腫、M/S	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
リンパ腫、M/S	2	NA	3	NA	0	NA	0	NA
骨格筋								
血管肉腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	0	2	1	3	3	1	0	6
皮膚								
基底細胞腫、良性	0	0	0	1	0	0	0	0
線維肉腫、悪性	2	0	5	0	2	1	1	2
白血病、M/S	0	0	0	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	3	0	1	1	2	0	2
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
肉腫 NOS、悪性	0	1	0	1	0	0	0	0
頚髄								
組織球肉腫、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
白血病、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	0	0	0	1
腰髄								
白血病、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
胸髄								
組織球肉腫、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
白血病、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
脾臓								
血管腫、良性	4	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫、悪性	0	0	0	0	0	1	0	0
組織球肉腫、M/S	0	1	0	1	0	0	0	1
白血病、M/S	0	1	3	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	7	12	3	11	7	18	1	16
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
肉腫、M/S	0	1	0	0	0	0	0	1
胸骨+骨髄								
組織球肉腫、M/S	0	2	0	0	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	2	3	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	3	9	2	7	5	14	0	11
肥満細胞腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
胃								
腺癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1
血管腫、良性	0	0	1	0	0	0	0	0
組織球肉腫、M/S	0	1	0	0	1	0	0	1
白血病、M/S	0	1	2	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	4	3	7	4	9	0	7
扁平上皮乳頭腫、良性	1	0	1	1	0	1	0	0
尾								
白血病、M/S	0	0	1	1	0	0	0	0
精巣								
間(ライディッヒ)細胞腫、良性	4	NA	1	NA	1	NA	1	NA
白血病、M/S	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA
リンパ腫、M/S	2	NA	0	NA	1	NA	0	NA

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
胸部								
癌、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0
白血病、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	2	5	0	4	3	6	0	2
胸腺								
組織球肉腫、M/S	0	2	0	1	0	0	1	0
白血病、M/S	0	1	0	3	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	4	8	3	11	7	14	0	14
悪性胸腺腫、悪性	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺腫 (リンパ球型)、良性	0	2	0	1	0	2	0	0
甲状腺								
白血病、M/S	0	0	0	2	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	2	3	1	2	2	4	0	4
舌								
白血病、M/S	0	0	1	1	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	2	0	0	1	1	0	3
気管								
白血病、M/S	0	1	1	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	3	2	3	1	7	0	4
尿管								
組織球肉腫、M/S	0	2	0	0	0	0	0	0
白血病、M/S	0	1	1	4	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	2	3	3	7	4	9	0	12
膀胱								
白血病、M/S	0	1	1	3	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
膀胱 (続き)								
リンパ腫、M/S	1	5	1	6	1	7	0	7
子宮頸部								
腺癌、悪性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
腺癌、M/S	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
子宮内膜ポリープ、良性	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0
組織球肉腫、M/S	NA	1	NA	0	NA	1	NA	3
平滑筋腫、良性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
白血病、M/S	NA	1	NA	3	NA	0	NA	0
リンパ腫、M/S	NA	2	NA	8	NA	10	NA	7
子宮								
脱落膜腫、良性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
子宮内膜腺癌、悪性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
子宮内膜腺腫、良性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
子宮内膜ポリープ、良性	NA	6	NA	5	NA	5	NA	3
子宮内膜間質細胞肉腫、悪性	NA	1	NA	0	NA	1	NA	1
顆粒細胞腫、良性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
血管腫、良性	NA	1	NA	1	NA	0	NA	3
血管肉腫、悪性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
組織球肉腫、M/S	NA	3	NA	0	NA	1	NA	3
平滑筋腫、良性	NA	1	NA	2	NA	3	NA	1
白血病、M/S	NA	1	NA	2	NA	0	NA	0
リンパ腫、M/S	NA	2	NA	5	NA	8	NA	9

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
担腫瘍動物数：(c)（続き）								
膣								
白血病、M/S	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0
リンパ腫、M/S	NA	1	NA	4	NA	8	NA	3
特記すべき所見：								
一般状態観察	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検 (発現例数)								
胆管								
拡張	0	2	0	0	0	0	6	3
胆嚢								
内容物異常	0	3	4	6	2	3	41	40
拡張	9	24	9	30	13	23	16	30
肝臓								
腫瘤	22	10	22	3	24	4	30	9
退色巣	8	5	10	4	5	4	22	12
病理組織学適検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)								
胆管								
検査動物数	M: 21	F: 28	M: 33	F: 25	M: 33	F: 25	M: 23	F: 25
腔内結晶性物質								
軽微	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
上皮過形成								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
特記すべき所見：(続き)								
病理組織学適検査- 非腫瘍性病変 (発現例数) (続き)								
胆管 (続き)								
上皮下線維化/炎症/浮腫								
軽度	0	0	0	0	0	0	2	0
胆嚢								
検査動物数	M: 52	F: 59	M: 52	F: 56	M: 57	F: 53	M: 58	F: 56
結晶性物質								
軽微	0	0	0	0	0	0	12	3
軽度	0	0	0	0	0	0	20	19
中等度	0	0	0	0	0	0	13	9
重度	0	0	0	0	0	0	1	5
上皮過形成								
軽微	0	0	0	0	0	0	2	1
上皮細胞内好酸性封入体								
軽微	0	0	0	0	1	0	0	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
内腔拡張								
あり	7	17	11	21	8	21	23	36
肝臓								
検査動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
胆管過形成								
軽微	0	0	0	0	0	0	13	3
軽度	0	0	0	0	0	0	12	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10A がん原性試験：マウス（続き）

投与量 (mg/kg/日) (a)	0 (対照)		5	10	15	30	50	100
評価動物数	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60	M: 60	F: 60
特記すべき所見：(続き)								
病理組織学適検査- 非腫瘍性病変 (発現例数) (続き)								
肝臓 (続き)								
胆管内結晶性物質								
軽微	0	0	0	0	0	0	5	2
軽度	0	0	0	0	0	0	10	3
中等度	0	0	0	0	0	0	2	0
胆管上皮細胞内好酸性封入体								
軽微	0	0	0	0	0	0	8	3
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
胆管周囲線維化/炎症								
軽微	0	0	0	0	0	0	10	3
軽度	0	0	0	0	0	0	13	3
中等度	0	0	0	0	0	0	2	0

閉手順法による片側傾向検定：††p<0.01, *p<0.05. Control との対比較では統計的有意差なし。

グレード区分：軽微、軽度、中等度、重度

- = 特記すべき所見なし、BLQ = 定量限界以下、F = 雌、HP-β-CD =2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、Lu AA34443 = カルボン酸代謝物、Lu AA39835 = ヒドロキシ代謝物、M = 雄、NA = 該当せず、NE = 評価せず、NOS = 特定不能、M/S = 転移性/二次性腫瘍

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表記した。

(b) 最終報告書では暴露量は nmol/L で記載されており、nmol/L から ng/mL への換算計数は Lu AA21004、Lu AA34443 及び Lu AA39835 でそれぞれ 0.29845、0.32843 及び 0.31445 を用いた。

(c) 肝細胞腺腫の発現頻度の増加が 50 mg/kg 群の雄でみられた。本用量での発現頻度(18/60 例または 30.0%)は背景データ範囲 (82/644 例または 12.7%、試験変動範囲 6.1%-24.1%)を超えていた。

2.6.7.10B がん原性試験：ラット

報告書の題名：Lu AA21004: Carcinogenicity study by twice daily oral gavage administration to Wistar Han rats for 104 weeks　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：ラット/Wistar Han　投与期間：104 週　被験物質：Lu AA21004

投薬開始週齢：5-6 週　投与方法：強制経口投与　試験番号/ドキュメント番号：11689 及び 11689 Report Amendment 1

初回投与年月日：　20[redacted]/3/26　溶媒/投与形態：　4.4% (w/v)グルコース 1 水和物添加 10% (w/v) HP-β-CD　CTD における記載箇所：　添付資料番号 4.2.3.4.1-2

対照群の処理：　4.4% (w/v)グルコース 1 水和物添加 10% (w/v) HP-β-CD (溶媒対照) 及び検体調製用水　GLP 適用：適

高用量の設定根拠：　毒性所見に基づいて設定

特記事項：　一般状態観察及び身体検査、飲水量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞便検査が実施され、特記すべき所見に記載した。探索的代謝検討試験のために選別されたサテライト動物から肝臓及び腎臓サンプルを採取したが、別途報告する。

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (蒸留水)		0 (溶媒対照)		2	5	7	15	20	40
性別	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス動物数	NA	NA	15	15	15	15	15	15	15	15
トキシコキネティクス(n=5/性/採血ポイント)										
投与 2 時間後 (ng/mL) (b)										
Lu AA21004										
105 週	-	-	BLQ	BLQ	13.0	55.5	73.1	311	685	1651
Lu AA34443										
105 週	-	-	BLQ	BLQ	190	308	599	794	1839	1907
Lu AA39835										
105 週	-	-	BLQ	BLQ	0.245	0.714	1.12	1.99	3.49	4.26
動物数										
試験開始時動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	55	55
死亡／切迫屠殺例数	16	18	10	25	14	16	11	26	18	35&
計画剖検例数	39	37	45	30	41	39	44	29	37	20
生存率(%)	71	67	82	55	75	71	80	53	67	36&
体重	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
体重増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10B がん原性試験：ラット（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (蒸留水)		0 (溶媒対照)		2	5	7	15	20	40
評価動物数	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55
担腫瘍動物数：(c)										
肝臓										
肝細胞腺腫、良性	1	1	0	0	2	1	2	0	4#†	4††
肝細胞癌、悪性	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
肝細胞腺腫及び肝細胞癌、結合	1	1	0	0	3	1	2	1	5#†	4†
腸間膜リンパ節										
血管腫、良性	3	1	6	3	6	2	13†	1	15#††	4
血管肉腫、悪性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腹部										
癌、M/S	NE	0	0	1	0	NE	0	1	0	1
血管肉腫、悪性	NE	0	0	1	0	NE	0	0	0	0
組織球肉腫、M/S	NE	0	0	0	0	NE	1	0	0	0
平滑筋肉腫、悪性	NE	0	0	0	0	NE	1	0	0	0
悪性神経鞘腫、悪性	NE	0	1	0	0	NE	0	0	0	0
脂肪組織										
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脂肪腫、良性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
中皮腫、悪性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
中皮腫、M/S	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
肉腫、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫、M/S	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10B がん原性試験：ラット（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Water)		0 (Vehicle Control)		2	5	7	15	20	40
評価動物数	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55
担腫瘍動物数：(c)（続き）										
副腎										
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮質細胞腫、良性	2	0	0	1	0	2	1	0	1	1
皮質細胞癌、悪性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
悪性褐色細胞腫、悪性	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
褐色細胞腫、良性	3	1	1	1	1	0	2	0	0	1
胸部大動脈										
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脳										
星状膠細胞腫、悪性	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0
顆粒細胞腫、良性	3	1	2	0	4	1	1	0	2	0
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
悪性顆粒細胞腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
希突起膠細胞腫、悪性	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
盲腸										
線維腫、良性	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0
肉腫 NOS、悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10B がん原性試験：ラット（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (蒸留水)		0 (溶媒対照)		2	5	7	15	20	40
評価動物数	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55
担腫瘍動物数：(c)（続き）										
陰核腺										
扁平上皮細胞乳頭腫、良性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
結腸										
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
横隔膜										
癌、M/S	NE	NE	NE	1	NE	NE	NE	NE	NE	1
十二指腸										
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球										
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体										
組織球肉腫、M/S	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
リンパ腫、M/S	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA
中皮腫、悪性	0	NA	2	NA	0	NA	1	NA	2	NA
大腿骨（関節を含む）										
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
ハーダー腺										
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10B がん原性試験：ラット（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (蒸留水)		0 (溶媒対照)		2	5	7	15	20	40
評価動物数	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55
担腫瘍動物数：(c)（続き）										
頭部										
扁平上皮細胞癌、ジンバル腺、悪性	NE	NE	NE	NE	NE	1	NE	0	NE	NE
心臓										
心内膜神経鞘腫、良性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
造血系腫瘍										
組織球肉腫、悪性	1	0	0	0	0	0	1	0	3†	0
リンパ腫、悪性	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0
回腸/パイエル板										
リンパ腫、M/S	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
空腸										
平滑筋腫、良性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓										
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
腎脂肪肉腫、悪性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
神経鞘腫、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
涙腺										
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
喉頭										
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10B がん原性試験：ラット（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (蒸留水)		0 (溶媒対照)		2	5	7	15	20	40
評価動物数	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55
担腫瘍動物数：(c)（続き）										
肝臓										
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
胆管腫、良性	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
神経鞘腫、M/S	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺+気管支										
癌、M/S	0	0	1	1	0	1	0	2	0	3
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0
腋窩リンパ節										
リンパ腫、M/S	NE	NE	1	NE	1	NE	NE	NE	NE	NE
頸部リンパ節										
神経鞘腫、悪性	NE	NE	1	NE	NE	NE	NE	NE	0	NE
深頚リンパ節										
癌、M/S	1	0	1	2	1	0	0	2	1	0
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪肉腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
鼠径リンパ節										
リンパ腫、M/S	NE	NE	NE	NE	1	NE	NE	NE	NE	NE
腰リンパ節										
組織球肉腫、M/S	0	NE	0	0	0	NE	1	NE	0	NE
リンパ腫、M/S	0	NE	1	0	1	NE	1	NE	0	NE

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.10B がん原性試験：ラット（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (蒸留水)		0 (溶媒対照)		2	5	7	15	20	40
評価動物数	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55	M: 55	F: 55
担腫瘍動物数：(c)（続き）										
腰リンパ節 (続き)										
神経内分泌腫瘍、悪性	0	NE	0	1	0	NE	0	NE	0	NE
顎下リンパ節										
癌、M/S	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血管腫、良性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0
縦隔リンパ節										
組織球肉腫、M/S	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	NE
腸間膜リンパ節										
癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	1	1	0	1	0	1	0
膵リンパ節										
組織球肉腫、M/S	1	NE	0	NE	0	NE	0	NE	NE	NE
リンパ腫、M/S	0	NE	0	NE	0	NE	1	NE	NE	NE
神経鞘腫、M/S	0	NE	0	NE	1	NE	0	NE	NE	NE
腎リンパ節										
血管腫、良性	1	NE	0	NE	NE	NE	0	NE	0	NE
組織球肉腫、M/S	0	NE	0	NE	NE	NE	0	NE	1	NE
リンパ腫、M/S	0	NE	1	NE	NE	NE	1	NE	0	NE
胸腺リンパ節										
癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

脚注は本表最終ページに記載