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）										
乳腺										
線維腫、良性	0	1	2	0	3	0	3	0	1	0
線維肉腫、悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
脂肪腫、良性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
乳腺腺癌、悪性	0	6	0	2	0	1	0	1	0	1
乳腺腺腫、良性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺線維腺腫、良性	0	21	0	16	0	7	0	18	0	5
肉腫 NOS、悪性	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
食道										
癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
口腔										
扁平上皮細胞癌、悪性	NE	NE	1	NE	NE	NE	NE	NE	0	NE
卵巣										
癌、M/S	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
嚢胞腺腫、良性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
嚢胞腺癌、悪性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
顆粒膜細胞腫、良性	NA	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
悪性顆粒膜細胞腫、悪性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
卵黄嚢癌、悪性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
卵管										
癌、M/S	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	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）										
膵臓										
腺房細胞腫、良性	0	0	2	0	4	0	1	0	0	0
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3
組織球肉腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膵島細胞腫、良性	0	2	1	0	1	0	3	0	0	1
膵島細胞癌、悪性	1	1	1	0	0	0	2	0	3	0
リンパ腫、M/S	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
混合細胞腫、良性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉腫、M/S	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体										
主細胞腺腫、良性	2	0	1	1	5	0	1	0	2	1
耳介										
毛包腫瘍、良性	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	1	NE	0
神経鞘腫、良性	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	0	NE	1
下垂体										
腺腫、前葉、良性	14	38	8	33	13	29	14	33	14	31
腺腫、中間葉、良性	1	2	1	1	0	0	0	1	1	0
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	0	0	0	0	0	0	0	0
包皮腺										
組織球肉腫、M/S	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
リンパ腫、M/S	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA
扁平上皮細胞癌、悪性	0	NA	0	NA	2	NA	1	NA	0	NA
扁平上皮細胞乳頭腫、良性	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA

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）										
前立腺										
腺腫、良性	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
腺癌、悪性	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
組織球肉腫、M/S	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
直腸										
ポリープ様腺腫、良性	0	0	0	0	0	0	1	1	0	4#††
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
唾液腺										
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	0	0	0	0	0	0
精嚢										
癌、M/S	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA
リンパ腫、M/S	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA
骨格筋										
線維腫、良性	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血管肉腫、悪性	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
平滑筋肉腫、悪性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
皮膚										
基底細胞癌、悪性	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
基底細胞腫、良性	0	1	2	0	1	0	2	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）										
皮膚 (続き)										
線維腫、良性	0	0	1	0	0	1	1	0	2	0
血管肉腫、悪性	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
角化棘細胞腫、良性	3	1	3	0	3	0	5	0	1	1
平滑筋肉腫、悪性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
脂肪腫、良性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脂肪肉腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肉腫 NOS、悪性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮細胞乳頭腫、良性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
頚髄										
星状膠細胞腫、悪性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰髄										
髄膜腫、良性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓										
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2
血管腫、良性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫、悪性	0	0	0	0	2	0	0	0	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	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
中皮腫、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
胸骨+骨髄										
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

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）										
胃										
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
平滑筋腫、良性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ腫、M/S	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性神経鞘腫、悪性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
尾										
平滑筋腫、良性	0	NE	NE	NE	1	NE	0	NE	0	NE
精巣										
組織球肉腫、M/S	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
間（ライディッヒ）細胞腫、良性	2	NA	2	NA	1	NA	0	NA	3	NA
リンパ腫、M/S	1	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0	NA
中皮腫、悪性	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	1	NA
中皮腫、M/S	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	2	NA
胸腔										
リンパ腫、M/S	1	NE	NE	NE	NE	NE	0	NE	NE	NE
胸腺										
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	1	1	0	1	0	1	0
悪性胸腺腫、悪性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺腫、良性	4	5	1	5	1	3	4	1	0	4
甲状腺										
C 細胞腫、良性	4	5	7	2	7	11#	9	3	8	7
C 細胞癌、悪性	1	0	1	2	1	0	0	1	2	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）										
甲状腺 (続き)										
濾胞細胞腫、良性	4	1	4	4	2	3	3	1	7†	0
濾胞細胞癌、悪性	0	1	2	0	2	1	0	3	1	2
舌										
癌、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
扁平上皮細胞癌、悪性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
気管										
組織球肉腫、M/S	0	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
尿管										
癌、M/S	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
膀胱										
癌、M/S	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
組織球肉腫、M/S	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫、M/S	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
子宮頸部										
腺扁平上皮細胞癌、悪性	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
癌、M/S	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
子宮内膜間質ポリープ、良性	NA	0	NA	0	NA	3	NA	0	NA	0
平滑筋肉腫、悪性	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
悪性神経鞘腫、悪性	NA	1	NA	0	NA	1	NA	0	NA	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）										
子宮頸部 (続き)										
肉腫、M/S	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
神経鞘腫、良性	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
子宮										
癌、M/S	NA	0	NA	1	NA	1	NA	0	NA	0
子宮内膜腺腫、良性	NA	2	NA	3	NA	2	NA	0	NA	2
子宮内膜腺癌、悪性	NA	1	NA	2	NA	3	NA	2	NA	4
子宮内膜ポリープ、良性	NA	8	NA	11	NA	5	NA	7	NA	5
平滑筋腫、良性	NA	0	NA	2	NA	0	NA	0	NA	0
平滑筋肉腫、悪性	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
肉腫、M/S	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
神経鞘腫、M/S	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
腟										
肉腫、M/S	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
神経鞘腫、良性	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0
神経鞘腫、M/S	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
特記すべき所見：										
飲水量 (%) (d)										
25 週	-	25 mL/日	-	25 mL/日	-	+12	-	+20	-	+44
29 週	-	27 mL/日	-	27 mL/日	-	+4	-	+11	-	+26
眼科学的検査										
52 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102 週	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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
特記すべき所見：（続き）										
一般状態観察- 投薬起因変化 (1-104 週) (総発現例数)										
立毛	0	0	0	0	0	0	0	1	55	53
血液学的検査										
52 週										
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (g/dL)	-	33.1	-	32.9	-	33.2	-	33.4*	-	33.6**
平均赤血球容積 (fL)	53.5	57.9	54.5	58.1	54.7	57.3	54.6	56.9*	55.0	55.8**
単球数 (10^9/L)	0.13	0.08	0.11	0.10	0.11	0.10	0.16*	0.09	0.15*	0.13**
好中球数 (10^9/L)	-	0.73	-	0.84	-	0.85	-	0.70	-	1.17**
赤血球数 (10^{12}/L)	8.86	7.78	8.78	7.67	8.73	7.70	8.64	7.81	8.54*	7.98**
白血球数 (10^9/L)	-	3.29	-	3.71	-	3.63	-	3.33	-	4.20
104 週										
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	17.8	-	18.0	-	18.1	-	18.4	-	18.6*	-
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (g/dL)	34.5	35.3	34.3	35.3	34.6	35.4	34.9*	34.9	34.8*	34.9*
平均赤血球容積 (fL)	51.4	54.5	52.4	53.7	52.4	53.5	52.8	53.4	53.3	53.3
単球数 (10^9/L)	0.15	0.12	0.15	0.13	0.15	0.15	0.19	0.13	0.18	0.19**
好中球数 (10^9/L)	-	1.26	-	1.67	-	1.51	-	1.50	-	2.02$
赤血球数 (10^{12}/L)	8.85	-	8.68	-	8.63	-	8.58	-	8.46	-
白血球数 (10^9/L)	-	3.22	-	3.91	-	3.60	-	3.69	-	4.50
血液生化学的検査										
104 週										
アルカリフォスファターゼ (U/L)	55	27	76	25	68	35$$	68	37$$	84^^	43$$
カルシウム (mmol/L)	-	2.71	-	2.68	-	2.72	-	2.73^	-	2.79^

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
特記すべき所見：（続き）										
血液生化学的検査（続き）										
104 週 (続き)										
リン (mmol/L)	1.18	1.15	1.17	1.18	1.18	1.22	1.24	1.29^	1.30**	1.38^^
尿素 (mmol/L)	-	4.60	-	4.78	-	4.86	-	4.05^	-	3.53^^
カリウム (mmol/L)	-	4.1	-	3.9	-	4.1	-	4.3*	-	4.6**
尿検査										
103 週										
蛋白 (g/L)	0.78	0.69	0.72	0.59	1.22	0.30	1.91$$	0.53	2.38$$	2.02$$
比重 (g/L)	-	1020	-	1021	-	1020	-	1022	-	1025*
尿量 (mL)	12.6@@	-	8.2	-	9.7*	-	10.1**	-	10.3**	-
尿結晶検査										
検査動物数	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20	M: 20	F: 20
担結晶動物数	8	4	12	3	8	2	6	4	9	17
平均結晶数	3	0	12	1	4	0	2	0	2	16
剖検（発現例数）										
肝外胆管										
内容物異常	0	1	3	1	0	0	0	5	8	27
拡張	11	8	20	11	14	10	14	15	36	41
肥厚	1	0	0	2	0	1	0	4	12	23
腎臓										
暗調化	0	3	2	4	2	6	2	12	5	20
顆粒状	1	2	1	0	2	0	3	2	5	3
退色巣	4	3	5	2	9	3	9	4	15	10

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
剖検（発現例数）（続く）										
肝臓										
暗調化	0	1	0	2	1	1	0	4	2	8
腫瘤	2	2	2	3	3	2	3	4	8	12
退色巣	8	11	7	21	18	15	24	26	32	35
腸間膜リンパ節										
暗調化	2	3	2	5	6	2	12	1	19	8
腫大	1	0	2	0	1	0	6	1	6	2
直腸										
腸重積	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3
腫瘤	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)										
胆管 (肝外)										
腔内結晶性物質										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
極度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮過形成										
軽微	5	1	2	4	1	1	3	7	10	6
軽度	0	1	1	0	1	0	0	3	12	12
中等度	0	0	2	0	0	0	0	2	3	8
重度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5

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
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)（続き）										
胆管 (肝外)（続き）										
線維化										
軽微	1	1	4	1	1	0	0	1	7	9
軽度	1	0	1	0	0	0	0	1	1	12
中等度	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
炎症性細胞浸潤										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
拡張										
軽微	9	4	12	7	10	9	2	6	8	8
軽度	1	3	4	1	4	2	2	5	14	9
中等度	2	1	3	2	0	0	0	3	5	14
重度	0	0	1	1	0	0	1	2	0	5
極度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
十二指腸										
腔内結晶性物質										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓										
慢性進行性腎症										
軽微	29	17	26	13	18	15	29	19	27	21
軽度	6	3	3	2	5	1	10	1	8	10
中等度	2	1	2	1	5	0	3	0	5	2

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
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)（続き）										
腎臓 (続き)										
慢性進行性腎症 (続き)										
重度	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0
極度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮質尿細管拡張										
軽微	1	3	0	1	1	1	0	3	4	3
軽度	0	1	1	2	0	0	0	4	1	5
中等度	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2
結晶性物質										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
間質炎症										
軽微	16	1	11	3	7	1	16	2	15	3
軽度	3	0	2	1	7	0	7	1	8	4
中等度	0	1	1	0	1	0	2	0	1	3
尿細管円柱（細胞性）										
軽微	0	0	0	0	0	1	1	2	1	5
軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
肝臓										
膿瘍										
あり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

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
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)（続き）										
肝臓 (続き)										
細菌										
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胆管拡張										
軽微	2	2	1	1	0	0	0	0	2	9
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
胆管過形成										
軽微	6	8	1	1	1	2	0	6	6	10
軽度	0	0	0	1	0	0	0	4	2	13
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	7
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5
極度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
多胞性胆管嚢胞										
軽微	1	2	2	1	1	2	1	0	1	2
軽度	0	0	0	2	0	1	1	2	1	7
中等度	0	1	0	0	0	1	1	1	0	2
胆管炎/胆管周囲炎										
軽微	1	1	0	0	1	1	0	3	3	12
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	1	8
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5

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
病理組織学的検査- 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	0	6	7	16
軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	1	11
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小葉中心性肝細胞肥大										
軽微	0	0	1	5	3	4	10	4	19	3
軽度	0	1	0	0	0	0	1	1	8	0
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
限局性肝細胞壊死										
軽微	4	5	1	3	3	0	2	2	1	6
軽度	2	0	1	0	1	0	0	3	2	5
中等度	1	1	1	0	0	0	1	3	2	5
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
小葉中心性肝細胞空胞化										
軽微	2	0	1	0	4	0	10	1	4	2
軽度	1	1	0	1	0	1	3	2	14	1
中等度	3	1	0	0	0	0	0	0	6	0
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
炎症性細胞浸潤 (非門脈域)										
軽微	2	4	1	5	2	5	3	4	3	6
軽度	1	1	1	2	0	1	0	2	0	6
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

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
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)（続き）										
肝臓 (続き)										
卵形細胞増加										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5
胆管周囲線維化										
軽微	4	5	10	2	1	1	2	2	2	11
軽度	2	0	1	0	0	0	0	1	1	10
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
門脈周囲肥満細胞症										
軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
腸間膜リンパ節										
血管腫様過形成										
軽微	1	2	2	1	0	1	1	2	3	0
軽度	3	0	5	0	4	0	2	2	8	3
中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
マクロファージ集簇										
軽微	13	28	15	29	26	27	20	29	18	13
軽度	23	9	19	8	17	13	15	12	19	22
中等度	5	2	4	6	3	2	0	1	2	14
洞組織球症										
軽微	1	1	0	6	3	8	4	12	3	16
軽度	0	2	1	3	0	2	0	2	1	11
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2

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
病理組織学的検査- 非腫瘍性病変 (発現例数)（続き）										
直腸										
上皮過形成										
軽微	1	1	16	24	4	16	7	17	10	18
軽度	2	0	7	10	5	6	4	7	7	7
中等度	0	0	0	3	3	1	0	1	1	1
粘膜炎症										
軽微	0	0	4	7	1	3	1	6	3	4
軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
胃										
腺腔拡張 - 腺胃領域										
軽微	9	6	6	13	5	9	8	16	21	20
軽度	2	0	0	1	0	0	0	0	1	16
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5

傾向検定（Group 1 (Control water)を除く）. 全群では両側検定、その他は片側検定: &p=0.004.
片側傾向検定（Group 1 (Control water)を除く）: †p<0.05, ††p<0.01.
Peto の片側検定（Group 2 (Control vehicle)との比較）: #p<0.05.
Williams 検定（Group 2 (Control vehicle)との比較）: *p<0.05, **p<0.01.
対数変換のうえ Williams 検定（Group 2 (Control vehicle)との比較）: $p<0.05, $$p<0.01.
Shirley 検定（Group 2 (Control vehicle)との比較）: ^p<0.05, ^^p<0.01.
t 検定（Group 2 (Control vehicle)と Group 1 (Control water)の比較）: @@ p<0.01.
グレード区分：軽微、軽度、中等度、重度、極度
- = 特記すべき所見なし、BID = 1 日 2 回、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 で記載されている。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) Wistar Han ラットへの Lu AA21004 の 20 mg/kg BID（雄）あるいは 15 及び 40 mg/kg BID（雌）の経口投与により、肝胆道系及び泌尿系に結晶性物質の沈着がみられ、結晶性物質の刺激による二次的変化を伴っていた。これらの変化により雌 40 mg/kg BID 群の死亡率が増加した。肝胆道系及び泌尿系に加え、腸間膜リンパ節、造血系及び直腸が標的器官であることが判明し、腫瘍発現率の増加がみられた。なお、溶媒の HP-β-CD 成分の直腸腫瘍への関与は無視できなかった。さらに、高用量群において肝細胞腺腫の発現率増加がみられた。低用量は腫瘍形成に対する明確な無影響量であったことから、本試験における無毒性量（NOAEL）は雄で 2 mg/kg BID、雌で 15 mg/kg BID であった。
(d) 対照群は平均値をを示す。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。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験

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、BID) (a)	動物数/群	特記すべき所見	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
ラット/SD	強制経口投与 /10% [w/v] HP-β-CD and 4.4% [w/v] glucose monohydrate	雄：交配前2週から剖検まで 雌：交配前2週から分娩後6日まで	0, 5, 15, 40 BID	雄6匹/群 雌6匹/群	雄：影響なし 母動物：影響なし 哺育児：影響なし 無毒性量：40 mg/kg BID （一般毒性及び生殖機能）	11681	4.2.3.5.1-1
ラット/SD	強制経口投与 /10% [w/v] HP-β-CD and 4.4% [w/v] glucose monohydrate	14日間	60 BID	雄5匹/群 雌5匹/群	60 mg/kg BID：死亡(1 雌) (b)	11895	4.2.3.5.1-2
ラット/SD	強制経口投与 /10% [w/v] HP-β-CD and 4.4% [w/v] glucose monohydrate	妊娠6～17日	0, 10, 20, 30, 40 BID	妊娠雌6匹/群	≥10 mg/kg BID：↓摂餌量 40 mg/kg BID：鼻分泌物	10145	4.2.3.5.2-1
ウサギ/NZW	強制経口投与 /10% [w/v] HP-β-CD and 4.4% [w/v] glucose monohydrate	第1フェーズ：3日間 第2フェーズ：7日間	第1フェーズ：0, 10→20 BID 第2フェーズ：15 BID	雌3匹/群	第1フェーズ：≥10 mg/kg BID：↓体重・摂餌量 第2フェーズ：15 mg/kg BID：↓体重・摂餌量	10144 及び 10144 Amendment 1	4.2.3.5.2-4

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：予備試験（続き）

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg/day) (a)	動物数/群	特記すべき所見	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
ウサギ/NZW	強制経口投与 /10% [w/v] HP-β-CD and 4.4% [w/v] glucose monohydrate	妊娠 6～18 日	0, 5, 10, 15 BID	雌 5 匹/群	途中剖検（流産の徴候による）：0 (1 雌)、5 (1 雌)、10 mg/kg BID (1 雌) ≥0 mg/kg BID：↓糞量・体重・摂餌量 無影響量：15 mg/kg BID (母動物及び胎児発生)	10237	4.2.3.5.2-5
ウサギ/NZW	強制経口投与 /10% [w/v] HP-β-CD	妊娠 6～18 日	0 (媒体), 0 (UHP water), 20, 30 BID	雌 3～5 匹/群	20 mg/kg BID：外陰部の出血、床敷きの汚れ ≥20 mg/kg BID：↓糞量・体重・摂餌量 30 mg/kg BID：顕著な体重減少により妊娠 23 日に 1 雌を途中剖検、↓胎児体重	12876	4.2.3.5.2-6

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表示

(b) 投与過誤

BID＝1 日 2 回投与、HP-β-CD: 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、UHP water：超純水、↓：減少・低値

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

2.6.7.12A 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：ラット受胎能・初期胚発生

報告書の題名：Lu AA21004: Oral (Gavage) Twice Daily Dosing Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats　被験物質：Lu AA21004

試験計画　ICH4.1.1 に準拠　投与期間：雄：交配前 29 日間、交配中及び剖検まで；雌：交配前 15 日間、交配期間及び妊娠 6 日まで　試験番号/ドキュメント番号：11682, 11682 Amendments 1 及び 2

動物種/系統：ラット/SD　交尾成立日：妊娠 0 日　CTD における記載箇所：4.2.3.5.1-3

試験開始週齢：雄：7-8 週；雌：8-9 週　帝王切開日：妊娠 13 日

初回投与年月日：20[redacted] 年 2 月 26 日　投与方法：経口投与　GLP 適用：適

特記事項：雄：器官重量、精子検査（生存率、濃度及び形態）

無毒性量：雄　一般毒性：20 mg/kg BID、生殖能：60 mg/kg BID；雌　一般毒性：40 mg/kg BID、生殖能及び初期胚発生：60 mg/kg BID　溶媒/投与形態：4.4% (w/v) グルコース 1 水和物添加 10% HP-β-CD

投与量 (mg/kg BID) (a)	0 (対照)	20		40		60	
雄　トキシコキネティクス: (n=3) (b)							
		Cmax (ng/mL)	増加率 (c)	Cmax (ng/mL)	増加率 (c)	Cmax (ng/mL)	増加率 (c)
投与 29 日							
Lu AA21004	NA	311	1.0	564	1.8	783	1.4
Lu AA34443	NA	1301	1.0	2758	2.1	3626	1.3
Lu AA39835	NA	2.77	1.0	6.19	2.2	7.45	1.2
評価動物数	20	20		20		20	
死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0		1 (d)		2 (e)	
一般状態	-	-		-		-	
剖検所見 (f)							
尿管拡張	0	0		0		2	
下顎リンパ節の肥大	0	0		2		4	
腎盂拡張	0	0		2		7	
腎臓の白色及び/または黄色の結晶性物質	0	0		0		7	
体重							
60 日目 (%) (g)	488.7 g	-1		+2		-6 (h)	

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.12A 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：ラット受胎能・初期胚発生（続き）

投与量 (mg/kg BID) (a)		0 (対照)	20		40		60	
雄	体重変化							
(続き)	29-32 日目 (%) (g)	10.9 g	-57*		-65*		-106***	
	1-57 日目 (%) (g)	218.4 g	-3		+3		-14**	
	摂餌量							
	50-57 日目 (%) (g)	30.8 g	+2		+3		-9*	
	器官重量	-	-		-		-	
	精子検査	-	-		-		-	
	平均交配所要日数	2.7	2.4		2.7		2.2	
	交尾動物数	20	20		19		19	
	授胎動物数	20	20		18 (i)		19	
雌	トキシコキネティクス: (n=3) (b)							
			Cmax (ng/mL)	増加率(c)	Cmax (ng/mL)	増加率(c)	Cmax (ng/mL)	増加率(c)
	投与 15 日							
	Lu AA21004	NA	253	1.0	579	2.3	557	1.0
	Lu AA34443	NA	721	1.0	1400	1.9	2552	1.8
	Lu AA39835	NA	2.28	1.0	2.91	1.3	4.94	1.7
	評価動物数	20	20		20		20	
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0		1 (d)		0	
	一般状態	-	-		-		-	
	剖検所見	-	-		-		-	
	交配前体重	-	-		-		-	
	交配前体重変化	-	-		-		-	
	妊娠時体重	-	-		-		-	
	妊娠時体重変化	-	-		-		-	
	交配前摂餌量	-	-		-		-	
	妊娠時摂餌量							
	妊娠 0-7 日	26 g	0		-4*		-8*	
	器官重量	-	-		-		-	

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.12A 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：ラット受胎能・初期胚発生（続き）

投与量 (mg/kg BID) (a)		0 (対照)	20	40	60
雌	平均性周期-交配前（交配前 10 日間）	2.0	2.0	1.9	1.9
(続き)	平均交配所要日数	2.7	2.4	2.7	2.2
	精子が確認された動物数	20	20	20	20
	妊娠動物数	20	20	19 (i)	20
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
	平均黄体数	16.8	15.8	16.7	15.9
	平均着床数	16.2	14.3	15.5	15.0
	平均着床前死亡率（%）	3.7	9.3	6.9	4.9
	平均生存胚数	15.5	13.3	14.9	14.3
	平均吸収胚数（初期）	0.7	1.1	0.58	0.75
	死亡胚数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	4.2	6.9	3.7	5.3

分散分析及び Williams test: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, - = 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水溶液, Lu AA34443=カルボン酸代謝物, Lu AA39835=水酸化代謝物, NA=該当無し,

(a) Lu AA21004 フリー体として.

(b) Cmax は最終報告書にて nmol/L と表記する. nmol/L から ng/mL へ変換する換算係数は Lu AA21004 で 0.29845, Lu AA34443 で 0.32843, Lu AA39835 で 0.31445 である.

(c) 隣接する用量と比較した Cmax の増加率.

(d) 投与過誤による死亡.

(e) 雄 No. 73 及び No. 76 はそれぞれ投与 18 及び 52 日目に安楽死させた. 雄 No. 73 の一般状態所見として体表温低下, 歩行異常, 自発運動量の低下, 流涎, 円背位, 斜頚及び立毛が観察され, 剖検所見として食物を含む胃の膨張, 尿管拡張及び右側尿管に白色物質の蓄積, 重度の腎盂拡張及び白色物質が腎臓内にみられた. 雄 No. 76 の一般状態所見として赤色の排泄物が尿道口にみられ鼻及び頬周囲が茶色に汚れており, 剖検所見として食物を含む胃の拡張, 十二指腸粘膜の肥厚, 腎臓/尿管に白色物質の蓄積を伴う腎臓肥大がみられた.

(f) 途中剖検動物の剖検所見を含む.

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

(h) 投与 57 日目の体重は 60 mg/kg で統計学的に有意に減少した（P<0.05）。

(i) 交配した 1 例について妊娠 2 日目に安楽死させたため, 妊娠の成否は明かでは無かった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生

報告書の題名：Effects on Embryo-Fetal Development: Lu AA21004: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in the Rat　被験物質：Lu AA21004
試験計画：ICH4.1.3 に準拠　投与期間：妊娠 6-17 日　試験番号/ドキュメント番号：10143
交尾成立日：妊娠 0 日
動物種/系統：ラット/SD　帝王切開日：妊娠 20 日　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-2
試験開始週齢：不明　投与方法：経口投与　GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年 7 月 7 日　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
特記事項：なし
無毒性量：
母動物：15 mg/kg BID
胎児：40 mg/kg BID

投与量 (mg/kg, BID) (a)		0 (対照)	5	15	40
母体/雌動物：	トキシコキネティクス: (n=3) (b)				
	AUC（0-10）（ng· hr/mL）				
	妊娠 6 日				
	Lu AA21004	NA	155	985	4477
	妊娠 17 日				
	Lu AA21004	NA	176	1224	6864
	投与 10 時間後の血漿中濃度（C10hr）（ng/mL）				
	妊娠 6 日				
	Lu AA21004	NA	4.78	20.0	212
	妊娠 17 日				
	Lu AA21004	NA	7.16	68.6	478 (c)
	妊娠動物数	23	22	24	23
	死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0	0	0
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検所見	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)		0 (対照)	5	15	40
	体重	-	-	-	-
	摂餌量（%）(d)				
	妊娠 6 日	19.3 g	-5*	-7**	-24***
	妊娠 17 日	22.7	0	+3	-7***
	平均黄体数	13.4	14.4	13.5	13.5
	平均着床数	12.2	12.4	12.8	12.3
	平均着床前死亡率（%）	8.5	12.9	5.8	10.8
胎児：	評価母体数	23	22	24	22
	生存胎児数	272	250	285	272
	平均吸収胚数（初期及び後期）	9	23	21	9
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	1
	平均着床後死亡率（%）	3.3	8.1	6.8	7.5
	平均胎盤重量（g）	0.61	0.62	0.66**	0.63*
	平均胎児体重（雄/雌）（g）	4.03/3.83	4.13/3.90	4.09/3.88	4.01/3.81
	胎児の性比 [雄/(雄+雌)x100]	47.7	49.2	51.5	51.5
	胎児の異常：				
	外表異常	-	-	-	-
	内臓異常	-	-	-	-
	内臓変異				
	尿管拡張	5 [4.6]	18 [15.7^^]	11 [9.1]	10 [7.5]
	骨格異常	-	-	-	-
	骨格変異（胎児数[群平均%]）				
	1 つ以上の頸椎体の骨化あり	68 [48.5]	79 [59.3]	50 [33.4^^]	47 [34.0^^]

分散分析及び Williams test: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; Cochran Armitage trend test 及び Fisher exact test: ^p<0.05, ^^p<0.01.

- =特記すべき事項なし, HP-β-CD=2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液, AUC(0-10)=0 から 10 時間の血中濃度－時間曲線下面積, BID=1 日 2 回, C10hr=投与 10 時間後の最大血漿中濃度, NA=該当なし.

(a) Lu AA21004 濃度はフリー体として記載する.

(b) 最終報告書では C10hr は nmol/L で表記し， AUC(0-10)は nmol· hr/L で表記する. Lu AA21004 の nmol/L から ng/mL への変換及び nmol· hr/L から ng· hr/mL への変換に関する換算係数は 0.29845 である.

(c) n=2.

(d) 対照群は群平均で表記する. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測地に基づく (%ではない).

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（1 日 2 回投与）

報告書の題名：Effects on Embryo-Fetal Development: Lu AA21004: Oral (Gavage) Twice Daily Dosing Developmental Toxicity Study in the Rat

被験物質：Lu AA21004

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠

投与期間：妊娠 6-17 日
交尾成立日：妊娠 0 日

試験番号/ドキュメント番号：12715 及び 12715 Amendment 1

動物種/系統：ラット/SD

帝王切開日：妊娠 20 日

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2-3

試験開始週齢：9-10 週齢

投与方法：経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 10 月 21 日

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

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：<60 mg/kg BID

胎児：80 mg/kg BID

投与量 (mg/kg, BID) (a)		0 (対照)	60	80
母体/雌動物：	トキシコキネティクス: (n=3) (b) (c) 妊娠 17 日			
	Lu AA21004			
	AUC(0-10) (ng· hr/mL)	NA	7790	11,132
	Lu AA34443			
	AUC(0-10) (ng· hr/mL)	NA	19,607	29,789
	Lu AA39835			
	AUC(0-10) (ng· hr/mL)	NA	62.6	57.5
	妊娠動物数	19	20	18
	死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0	1 (d)
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0
	一般状態（異常のみられた例数）			
	流涎	0	5	5
	剖検	-	-	-
	体重(%) (e) 妊娠 6 日	261.6 g	-2	-3
	体重増加(%) (e) 妊娠 6-18 日	94.7 g	-10*	-14**

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（1 日 2 回投与）（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)		0 (対照)	60	80
母体/雌動物：（続き）	摂餌量(%) (e)			
	妊娠 6-9 日	25.5 g	-26***	-35***
	妊娠 18-20 日	26.1 g	+14***	+10***
	平均黄体数	13.9	14.0	15.5
	平均着床数	12.9	12.7	14.1
	平均着床前死亡率（%）	7.6	11.3	8.1
胎児：	評価母体数	19	20	18
	生存胎児数	228	243	241
	平均吸収胚数 (初期及び後期)	0.89	0.50	0.72
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0
	平均着床後死亡率（%）	6.5	6.4	5.2
	平均胎盤重量(g)	0.55	0.59	0.54
	平均胎児体重(雄/雌) (g)	4.23/4.00	3.95**/3.69**	3.81***/3.66**
	平均雄胎児（%）	45.4	56.8	54.8
	胎児の異常：			
	外表異常	-	-	-
	内臓異常	-	-	-
	内臓変異	-	-	-
	骨格異常	-	-	-
	骨格変異 (%)			
	1 つ以上の第 1-4 中手骨不完全骨化 (胎児数, [群平均 %])	3 [2.6]	4 [3.0]	13 [10.9##]
	1 つ以上の第 1-4 中手骨不完全骨化 (母体数)	2	4	7
	1 つ以上の腰椎弓不完全骨化 (胎児数, [群平均 %])	0 [0.0]	1 [0.6]	4 [2.9#]
	1 つ以上の腰椎弓不完全骨化 (母体数)	0	1	3

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験：ラット胚・胎児発生（1 日 2 回投与）（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)		0 (対照)	60	80
胎児：（続き）	頭頂間骨不完全骨化 (胎児数, [群平均 %])	25 [20.6]	45 [38.1#]	46 [35.2#]
	頭頂間骨不完全骨化 (母体数)	11	15	15
	後頭骨不完全骨化 (胎児数, [群平均 %])	17 [15.7]	35 [30.2#]	47 [36.6###]
	後頭骨不完全骨化 (母体数)	10	13	15
	頬骨弓不完全骨化（片側または両側） (胎児数, [群平均 %])	10 [8.0]	20 [18.8]	21 [15.5#]
	頬骨弓不完全骨化（片側または両側） (母体数)	6	12	10

分散分析及び Williams test: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; Cochran Armitage trend test: #p<0.05, ##p<0.01, ###p<0.001.

- =特記すべき事項なし, HP-β-CD=2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液, AUC(0-10)=0 から 10 時間の血中濃度－時間曲線下面積, BID=1 日 2 回投与, Cmax=最大血漿中濃度 Lu AA34443=カルボン酸代謝物, Lu AA39835=水酸化代謝物, NA=該当なし,

(a) Lu AA21004 フリー体としての投与量.

(b) 最終報告書では Cmax 値を nmol/L で表記し, AUC(0-10)は nmol· hr/L で表記する. nmol/L から ng/mL への変換及び nmol· hr/L から ng· hr/mL への変換に関する換算係数は Lu AA21004 で 0.29845, Lu AA3443 で 0.32843 そして Lu AA39835 で 0.31445 である.

(c) Lu AA21004 及び代謝物 Lu AA34443 が対照群の数例の雌動物で確認されたが, コンタミを示すデータはサンプルの取り扱いによる生体外のものであった.

(d) 瀕死のため妊娠 14 日で安楽死した.

(e) 対照群は群平均で表記する. 投与群は対照群との差を%で示す. 統計学的有意差は実測地に基づく (%ではない).

2.6.7.13C 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生

報告書の題名：Effects on Embryo-Fetal Development: Lu AA21004: Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study in the Rabbit　　被験物質：Lu AA21004

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠
投与期間：妊娠 6～18 日
交尾成立日：妊娠 0 日
試験番号/ドキュメント番号：10238

動物種/系統：ウサギ/New Zealand White
帝王切開日：妊娠 28 日
CTD における記載箇所：添付資料番号 4.2.3.5.2-7

試験開始月齢：4 ヶ月齢
投与方法：強制経口投与
GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 7 月 7 日
溶媒/投与形態：4.4%(w/v)グルコース 1 水和物
添加 10%HP-β-CD

特記事項：なし

無毒性量：

母動物：　<5 mg/kg BID

胎児：　15 mg/kg BID

投与量(mg/kg/日、BID)(a)	0 (対照)	5	10	15
母体/雌動物：　トキシコキネティクス：(n=3) (b)				
AUC(0-24) (ng·hr/mL)				
妊娠 18 日				
Lu AA21004	NA	153	788	1275
妊娠動物数	19	18	17	19
死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0	0	0
流産あるいは早産動物数	0	0	0	0
全胚吸収母体数	1	1	0	0
一般状態(動物数)				
水様便	2	0	0	0
軟便	1	0	1	0
無便	0	1	0	0
糞量減少	13	18	17	18
剖検	-	-	-	-
体重(%)(c)				
妊娠 6 日	3.504 kg	+5	+6	+7**
妊娠 19 日	3.422 kg	+4	+4	+6

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13C 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（続き）

投与量 (mg/kg/日、BID)(a)		0 (対照)	5	10	15
母体/雌動物：（続き）	体重変化量				
	妊娠 6～9 日	-0.027 kg	-0.090** kg	-0.106*** kg	-0.142*** kg
	妊娠 6～19 日	-0.082 kg	-0.121 kg	-0.127 kg	-0.148 kg
	摂餌量(%)(c)				
	妊娠 8～10 日	77.8 g	-49**	-59***	-70***
	妊娠 16～18 日	55.4 g	+13	-17	+12
	平均黄体数	8.8	10.1	9.9	10.1
	平均着床数	7.2	9.2	9.1	8.1
	平均着床前死亡率(%)	19.4	8.0	9.4	19.9
胎児：	評価母体数	18	17	17	19
	生存胎児数	115	119	126	127
	平均吸収胚数	1.00	2.3	1.7	1.4
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率(%)	18.3	26.9	16.4	14.9
	平均胎盤重量(g)	3.95	3.53	3.44	3.61
	平均胎児体重(雄/雌)(g)	35.6/34.9	31.6/31.1*	32.9/32.8*	32.8/31.5*
	胎児の性比[雄/(雄+雌)x100](%)	46.0	49.8	51.1	55.7
	胎児の異常：	-	-	-	-
	外表異常	-	-	-	-
	内臓異常	-	-	-	-
	内臓変異	-	-	-	-
	骨格異常	-	-	-	-
	骨格変異(胎児数[群平均%])				
	仙椎前椎骨数 27	16 [14.3]	17 [14.6]	51 [44.1^^^]	43 [36.5^^^]
	一つ以上の頸椎体不完全骨化	0 [0.0]	7 [5.3^^]	7 [5.5^^]	5 [3.8^]

分散分析及び Williams 検定：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001、Cochran Armitage の傾向検定及び Fisher の正確検定 ^p<0.05, ^^p<0.01, ^^^p<0.001.、-=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水溶液, 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 回投与、NA=該当なし。

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表示

(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 Lu AA21004 の換算計数は 0.29845

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

2.6.7.13D 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（1 日 2 回投与）

報告書の題名：Effects on Embryo-Fetal Development: Lu AA21004: Oral (Gavage) Twice Daily Dosing Developmental Toxicity Study in the Rabbit

被験物質：Lu AA21004

試験計画：ICH 4.1.3 に準拠

投与期間：妊娠 6～18 日
交尾成立日：妊娠 0 日

試験番号/ドキュメント番号：12875

動物種/系統：ウサギ/New Zealand White

帝王切開日：妊娠 28 日

CTD における記載箇所：添付資料番号 4.2.3.5.2-8

試験開始月齢：4 ヶ月齢

投与方法：強制経口投与

GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 5 月 18 日

溶媒/投与形態：10% (w/v) HP-β-CD

特記事項：

胎盤及び妊娠動物の子宮重量測定を実施し、リッターデータに含めた.

無毒性量：

母動物： 1 mg/kg BID
胎児： 1 mg/kg BID

投与量 (mg/kg/日、BID)(a)		0 (対照)	1	30	0 (超純水)
母体/雌動物：	トキシコキネティクス：(n=2-3) 妊娠 18 日				
	Lu AA21004 AUC(0-t) (ng·hr/mL) (b)	(c)	10.7	1900	NA
	Lu AA34443 AUC(0-24) (ng·hr/mL)	(c)	948	39,700	NA
	Lu AA39835 AUC(0-24) (ng·hr/mL)	(c)	(d)	9.67	NA
	Lu AA34443Glu AUC(0-24) (ng·hr/mL)	(c)	2130	91,600	NA
	妊娠動物数	20	15	19	18
	死亡及び瀕死安楽死動物数	2 (e)	1 (e) 及び 1 (f)	1 (f)	1 (e)
	流産あるいは早産母体数	2	2	0	1
	全胚吸収母体数	0	1	2	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13D 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（1 日 2 回投与）（続き）

投与量 (mg/kg/日、BID)(a)		0 (対照)	1	30	0 (超純水)
母体/雌動物：	一般状態(動物数)(g)				
	水様便	3	3	0	0
	軟便	1	2	4	0
	糞量減少	18	17	18	17
	剖検	-	-	-	-
	体重(%)(h)				
	妊娠 28 日	3.962 kg	-5*	-5*	-2
	体重変化量				
	妊娠 6～7 日	-0.053 kg	-0.076	-0.098**	-0.020
	妊娠 6-19 日	-0.035 kg	-0.094	-0.193**	-0.004
	摂餌量(%)(h)				
	妊娠 6-8 日	61.5 g	-31	-72***	+83
	妊娠 26-28 日	147.6 g	-1	-1	+5
	平均黄体数	10.8	10.7	11.3	10.9
	平均着床数	9.7	8.4	8.0	7.9
	平均着床前死亡率(%)	11.0	23.1	29.0*	29.3
胎児：	評価母体数	18	12	17	16
	生存胎児数	136	73	120	104
	平均吸収胚数	2.11	2.77	1.68	1.76
	死亡胎児を有する母体数	0	0	0	0
	平均着床後死亡率(%)	19.6	27.5	22.8	21.2
	平均胎盤重量(h)	4.03	4.28	3.76	4.76
	平均子宮重量(h)	442.3	342.0*	359.7*	386.6
	平均胎児重量(雄/雌)(h)	35.9/34.5	35.7/35.8	32.5/31.5	38.8/37.9
	胎児の性比(雄%)	47.4	52.0	54.8	54.4
	胎児の異常：				

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13D 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（1 日 2 回投与）（続き）

投与量 (mg/kg/日、BID)(a)	0 (対照)	1	30	0 (超純水)
胎児： 外表異常				
（続き） 矮小児(胎児数[群平均%])	2 [1.4]	2 [2.4]	7 [4.0^]	1 [0.6]
矮小児(母体数)	2	2	4	1
内臓異常	-	-	-	-
内臓変異				
左総頸動脈起始異常 (胎児数[群平均%])	3 [1.9]	6 [8.5^]	12 [13.2^^]	4 [3.3]
左総頸動脈起始異常(母体数)	2	3	7	3
骨格異常	-	-	-	-
骨格変異				
前肢の骨端未骨化（両側又は片側） (胎児数[群平均%])	50 [37.7]	26 [35.6]	65 [53.1^^]	28 [24.0]
前肢の骨端未骨化（両側又は片側） (母体数)	16	9	15	10
一つ以上の指骨不完全骨化 (胎児数[群平均%])	70 [54.7]	34 [48.2]	82 [60.7^^]	45 [36.5]
一つ以上の指骨不完全骨化 (母体数)	16	10	14	11
後肢の骨端未骨化（両側又は片側） (胎児数[群平均%])	80 [58.6]	52 [66.1]	93 [80.0^^^]	53 [49.9]
後肢の骨端未骨化（両側又は片側） (母体数)	18	12	17	13
一つ以上の趾指骨不完全骨化 (胎児数[群平均%])	21 [15.5]	17 [25.0]	38 [28.5^^]	11 [8.6]
一つ以上の趾骨不完全骨化 (母体数)	11	9	11	6
一つ以上の頸椎体不完全骨化 (胎児数[群平均%])	2 [1.3]	5 [5.1]	9 [7.5^]	1 [0.6]
一つ以上の頸椎体不完全骨化 (母体数)	2	3	6	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.13D 生殖発生毒性試験：ウサギ胚・胎児発生（1 日 2 回投与）（続き）

投与量 (mg/kg/日、BID)(a)		0 (対照)	1	30	0 (超純水)
胎児：（続き）	第 5 胸骨分節不完全骨化 (胎児数[群平均%])	18 [13.3]	13 [16.3]	29 [23.8^]	33 [27.1]
	第 5 胸骨分節不完全骨化 (母体数)	12	8	14	12

分散分析及び Williams/Shirleys 検定 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001、Cochran Armitage の傾向検定 ^p<0.05, ^^p<0.01, ^^^p<0.001、-=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水溶液、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 回投与、LLOQ=定量限界、Lu AA34443=カルボン酸代謝物．Lu AA39835=水酸化代謝物、NA=該当なし

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表示．

(b) 1 mg/kg/日の AUC(0-16)は 3 例中 2 例の AUC(0-16)及び 1 例の AUC(0-12)より算出、30 mg/kg/日は 2 例の AUC(0-24)より算出

(c) 数値は定量限界以下．ただし、雌 82 の投与後 12 時間の Lu AA21004 0.532 ng/mL を除くが、代謝物が認められないためコンタミネーションによるものであり、誤投与ではないと考えられた．

(d) 定量限界以下．

(e)流産後に安楽死させた．

(f) 雌 87 は、投与時に被験物質の残渣を吸入したことによると考えられる状態悪化を示したため安楽死させた．

(g) 投与期間後半において、30 mg/kg BID の数例で投与中の排尿がみられ、投薬の影響と考えられた．1 mg/kg BID でみられた 1 例は偶発的なものと考えられた．

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

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

2.6.7.14A 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：ラット出生前・後の発生・母体機能

報告書の題名：Lu AA21004: Oral (Gavage) Twice Daily Dosing Pre- and Post-natal Developmental Toxicity Study in the Rat　被験物質：Lu AA21004
試験計画：ICH 4.1.2 に準拠　投与期間：妊娠 6 日～哺育 20 日　試験番号/ドキュメント番号：12392 及び 12392 Amendment 1
交尾成立日：妊娠 0 日
動物種/系統：ラット/SD　投与方法：強制経口投与　CTD における記載箇所：添付資料番号 4.2.3.5.3-1
試験開始週齢：雌：9-10 週齢　溶媒/投与形態：4.4%(w/v)グルコース 1 水和物添加 10%HP-β-CD　GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted] 年 3 月 31 日　同腹児数の調整/非調整：4 匹/性/母体に調整
特記事項：F1 児（離乳前）の身体発達検査
無毒性量：
母動物：　20 mg/kg, BID
出生児（離乳児）：　5 mg/kg, BID
出生児（離乳後）：　60 mg/kg, BID

投与量 (mg/kg/、BID)(a)		0 (対照)	5	20	60
F0 雌：	トキシコキネティクス(n=3/ポイント)：)				
	Cmax (ng/mL)				
	妊娠 6 日				
	Lu AA21004	NA	30.5	257	555
	Lu AA34443	NA	147	871	1704
	Lu AA39835	NA	0.667	2.20	3.26
	哺育 11 日				
	Lu AA21004	NA	34.5	277	1026
	Lu AA34443	NA	152	720	2755
	Lu AA39835	NA	0.674	2.56	4.60
	妊娠動物数	22	20	22	21
	死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0	0	1 (b)
	流産あるいは全胚吸収母体数	0	0	0	0

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.14A 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：ラット出生前・後の発生・母体機能（続き）

	投与量 (mg/kg、BID)(a)	0 (対照)	5	20	60
F0 雌：	一般状態 妊娠期間(母体数)(c)				
（続き）	退色便	0	22	22	22
	流涎、重度	0	0	0	22
	一般状態 授乳期間(母体数)				
	退色便	0	0	22	20
	流涎、重度	0	0	22	20
	剖検	-	-	-	-
	妊娠時体重	-	-	-	-
	妊娠時体重変化(妊娠 6～7 日）(%)(d)	2.2 g	-27	+5	-173*
	妊娠時体重変化(妊娠 6～9 日)(%)(d)	13.2 g	-6	-5	-47***
	妊娠時体重変化(妊娠 6～20 日)(%)(d)	120.7 g	-2	-5	-13**
	授乳時体重	-	-	-	-
	授乳時体重変化(哺育 1～21 日)(%)(d)	44.3 g	+8	+17*	+26**
	妊娠時摂餌量(妊娠 6～9 日)(%)(d)	24.6 g	-3	-7*	-22***
	妊娠時摂餌量(妊娠 15～20 日)(%)(d)	29.6 g	0	-3	-7*
	授乳時摂餌量	-	-	-	-
	平均妊娠期間(日数)	22.6	22.6	22.8	22.8
	異常分娩	-	-	-	-
F1 出生児：					
(離乳前)	評価母体数	22	20	22	20
	平均着床数	13	14	14	14
	平均出生児数/腹	12.6	12.3	12.6	13.2
	平均生存出生児数/腹	12.5	12.3	12.3	12.6
	死亡産児を有する母体数	2	1	4	7
	平均生存出生児率(%)	99.3	99.7	96.8	95.5^^
	出生 4 日後生存率(%)	99.1	99.2	97.2	94.7^
	出生 21 日後生存率(%)	100.0	100.0	98.9^	97.5^^
	平均累積生存率(%)	98.4	98.9	92.9^^	89.0^^^
	全同腹児死亡母体数	0	0	0	0
	出生児体重変化(生後 1～21 日)(%)(d)(e)				
	雄	44.5 g	+8	+1	-10***
	雌	42.9 g	+10	+3	-10**

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.14A 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：ラット出生前・後の発生・母体機能（続き）

	投与量 (mg/kg、BID)(a)	0 (対照)	5	20	60
F1 出生児：	出生児性比[雄/(雄+雌)] (出生時)	0.53	0.60	0.43	0.48
(離乳前)	出生児一般状態				
（続き）	胃内に母乳なし	0	0	6	19
	出生児身体発達検査(f)				
	開眼(生後 15 日)(%)	64.2	55.0	51.5	40.1^
	出生児剖検	-	-	-	-
	胃内に母乳無し	0	2	9	20
F1 雄：					
(離乳後)	離乳後評価動物数(g)	20	20	20	20
	死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0	1 (h)	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	体重変化(%)(d)(i)				
	第 1 日	79.5 g	+3	-3	-16***
	第 64 日	479.4 g	+5	-2	-8***
	体重変化(%)(d)(i)				
	第 1～8 日	51.4 g	+3	-5	-13***
	第 8～15 日	64.5 g	-2	-10**	-15***
	第 15～22 日	64.0 g	-1	-13**	-11**
	第 1～64 日	399.9 g	+5	-2	-7**
	包皮の分離(日数)	43.2	43.6	44.2	43.7
	感覚機能(preyer 反射)	-	-	-	-
	運動機能(ロータロッド)	-	-	-	-
	学習及び記憶(E 字型迷路)	-	-	-	-
	平均交配所要日数	2.9	2.7	3.1	2.6
	交尾動物数	18	20	18	20
	授胎動物数	18	20	18	20
F1 雌：					
(離乳後)	離乳後評価動物数(g)	20	20	20	20
	死亡及び瀕死安楽死動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.14A 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：ラット出生前・後の発生・母体機能（続き）

	投与量 (mg/kg、BID)(a)	0 (対照)	5	20	60
F1 雌：	交配前体重(%)(c)				
(離乳後)	第 1 日	75.0 g	+2	-6*	-15***
（続き）	第 43 日	252.6 g	-1	-6*	-7*
	妊娠時体重(妊娠 0 日)(%)(d)	258.6 g	0	-5*	-6*
	交配前体重変化				
	第 15～22 日 (%) (d)	32.0 g	-8	-22**	-11**
	第 1～43 日 (i)	-	-	-	-
	妊娠時体重変化				
	妊娠 7～13 日 (%) (d)	32.0 g	+10	+15*	+15*
	妊娠 0～13 日	-	-	-	-
	膣開口までの平均日齢(日数)	33.7	34.6	34.6	34.9
	感覚機能(preyer 反射)	-	-	-	-
	運動機能(ロータロッド)	-	-	-	-
	学習及び記憶(E 字型迷路)	-	-	-	-
	平均交配所要日数	2.9	2.7	3.1	2.6
	精子が確認された雌動物数	20	20	20	20
	妊娠動物数	20	20	20	20
	平均黄体数	16.7	17.2	16.8	16.1
	平均着床数	15.7	16.2	15.0	15.1
	平均着床前死亡率（%）	5.8	5.6	9.2	8.3

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.14A 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：ラット出生前・後の発生・母体機能（続き）

投与量 (mg/kg、BID)(a)	0 (対照)	5	20	60
F2 胚：				
評価母体数	20	20	20	20
平均生存胚数/腹	14.7	15.4	14.6	14.7
平均吸収胚数	18	17	9	8
死亡胚を有する母体数	1	0	0	0
死亡胚数	1	0	0	0
平均着床後死亡率（%）	6.1	5.5	2.8*	2.4*

分散分析及び Williams 検定: *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, Jonckheere-Terpstra 検定: ^p<0.05, ^^p<0.01, ^^^p<0.001.、-=特記すべき所見なし．Lu AA34443=カルボン酸代謝物、Lu AA39835=水酸化代謝物、TPC=Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表示.

(b) 投与過誤による死亡発見.

(c) 不妊動物を含む

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

(e) 出生から離乳まで.

(f) 身体発達検査は、耳介展開、正向反射、驚愕反射、開眼及び瞳孔反射を実施.

(g) 各群の各母体から雌雄の最低 1 匹ずつを無作為に選別し、試験に使用した(F1 動物)

(h) 一般状態が悪化したため Day 39 に安楽死させた．安楽死前の一般状態観察では、蒼白、呼吸緩徐及び立毛がみられた．剖検では、リンパ節の肥大及び赤色化、腸間膜及び膵臓の膠様化、腹水、脾臓肥大、胆管の肥厚及び膨満並びに腎臓変色(緑)がみられた．肝臓右葉にクリーム状領域を伴う形態異常がみられ、肝臓全体は退色し蝋様で脆弱であった． これらは偶発的なものであり、Lu AA21004 の投薬の影響ではないと考えられた.

(i) 離乳から交配まで（離乳日＝生後 21 日）.

2.6.7.15 新生児を用いた試験

2.6.7.15A 新生児を用いた試験：用量設定試験

被験物質：Lu AA21004

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg)(a)	性別及び一群の動物数	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 /SD	強制経口投与/10% HP-β-CD and 4.4% (w/v) glucose monohydrate	単回投与、10, 20, 40	雄 18 匹/群 雌 18 匹/群	単回投与では良好な忍容性を示した。血漿中薬物濃度が低値であったため、以降の幼若毒性試験では BID 投与とした。 血漿中薬物濃度（雄/雌、3 匹/性/サンプリングポイント） 投与量 (mg/kg) 10 20 40 Lu AA21004: Tmax (hr) 2/1 1/1 1/1 Cmax (ng/mL) 151/176 490/467 764/1188 AUC (0-10hr) (ng· hr/mL) 639/740 1878/1833 3948/5064 Lu AA34443: Tmax (hr) 1/1 1/1 1/1 Cmax (ng/mL) 1406/1669 3197/3168 5708/6753 AUC (0-10hr) (ng· hr/mL) 5095/6109 13,375/12,091 22,933/26,299 Lu AA39835: Tmax (hr) 2/2 2/2 1/4 Cmax (ng/mL) 2.27/2.07 3.65/2.94 3.96/3.62 AUC (0-10hr) (ng· hr/mL) 10.3/NC 21.4/17.2 28.6/29.1	12592	4.2.3.5.4-1
ラット /SD	強制経口投与/10% HP-β-CD and 4.4% (w/v) glucose monohydrate	4 週間投与、0, 10, 20, 40 BID	雄 12 匹/群 雌 12 匹/群	Lu AA21004 の生後 21 日からの BID 投与では 40 mg/kg BID までが幼若ラットを用いた主毒性試験の投与量に適していると考えられた。投薬各群に流涎及び投与後に下顎を床にこすりつける行動がみられた。20 あるいは 40 mg/kg BID では雌の性成熟（膣開口）が用量に依存して軽度な遅延を示した。	12685	4.2.3.5.4-2

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.15A 新生児を用いた試験：用量設定試験（続き）

動物種/系統	投与方法/媒体	投与量 (mg/kg)(a)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見(b)	試験番号 ドキュメント番号	記載箇所
				血漿中薬物濃度（雄/雌、3 匹/性/サンプリングポイント） 投与量 (mg/kg, BID) 10 20 40 Lu AA21004: Cmax (ng/mL) (c) 21 日 57.9/58.8 185/152 326/336 48 日 54.3/63.9 290/278 581/608 Lu AA34443: Cmax (ng/mL) (c) 21 日 475/496 873/929 1525/1771 48 日 717/328 1893/932 2841/2075 Lu AA39835: Cmax (ng/mL) (c) 21 日 0.918/0.871 1.21/1.46 1.78/2.11 48 日 1.26/1.64 3.40/2.48 4.81/3.52	12685	

NC: not calculated

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として表示

(b) 特別な記載がない限り両性での観察

(c) Cmax は最終報告書では nmol/L として記載。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

2.6.7.15B 新生児を用いた試験：ラット 1 日 2 回投与試験

報告書の題名：Lu AA21004: Toxicity Study in the Juvenile CD Rat by Twice Daily Oral Gavage Administration

動物種/系統：ラット/SD
投薬日齢：生後 21-91 日齢
初回投与年月日：20[redacted] 年 7 月 21 日
特記事項：なし
投与期間：10 週間
投与後期間：4 週間
投与方法：強制経口投与
溶媒/投与形態：10% (w/v) HP-β-CD and 4.4% (w/v) glucose monohydrate
被験物質：Lu AA21004
試験番号/ドキュメント番号：12980
CTD における記載箇所：添付資料番号 4.2.3.5.4-3
GLP 適用：適
無毒性量：20 mg/kg, BID

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)		10		20		40	
性別	M	F	M	F	M	F	M	F
トキシコキネティクス：								
Lu AA21004 フリー体								
AUC(0-10) (ng·hr/mL) (b)								
生後 21 日	NA (c)	NA	84.8	73.4	304	279	388	462
生後 91 日	NA	NA	273	325	1250	1072	2611	3133
Lu AA34443 フリー体								
AUC(0-10) (ng·hr/mL) (b)								
生後 21 日	NA	NA	454	431	1451	1593	1909	2302
生後 91 日	NA	NA	3006	1614	7235	4557	12,661	9966
Lu AA39835 フリー体								
AUC(0-10) (ng·hr/mL) (b)								
生後 21 日	NA	NA	NC	NC	NC	NC	2.41	NC
生後 91 日	NA	NA	4.40	5.88	14.6	12.5	30.9	30.4
動物数								
試験開始時動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
死亡／瀕死安楽死数	0	0	0	0	1 (d)	0	1 (e)	1 (f)
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
体重増加	–	–	–	–	–	–	–	–

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.15B 新生児を用いた試験：ラット 1 日 2 回投与試験（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)		10		20		40	
摂餌量(%[a])	–	–	–	–	–	–	–	–
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚性驚愕反応 (6 週)	512.0	322.1	475.9	313.4	546.1	344.2	601.1*	357.1
最大振幅 1～50 試行								
モリス水迷路	–	–	–	–	–	–	–	–
行動量 (6 週)								
High beam 遮断数 (36 分)	5.5	–	55.2**	–	32.0**	–	34.6**	–
Low beam 遮断数 (36 分)	36.5	–	112.3**	–	97.8**	–	101.3**	–
尺骨長	–	–	–	–	–	–	–	–
性成熟 (g)	–	–	–	–	–	–	–	–
眼科学的検査	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査 (10 週)								
プロトロンビン時間 (秒)	14.8	14.8	14.7	15.4	15.2	15.6*	15.7*	16.0**
血液生化学的検査 (10 週)								
アルカリフォスファターゼ (U/L)	122	–	123	–	133	–	144*	–
クロール (mmol/L)	100	101	100	101	101*	101	103**	103**
グルコース (mmol/L)	6.19	5.86	6.33	6.14	7.24*	6.38	7.31**	7.38**
尿素 (mmol/L)	–	6.08	–	5.62	-	6.16	–	5.45^
尿生化学的検査 (10 週)								
尿中結晶	–	–	–	–	–	–	↑	↑
尿中クロール(mmol/L)	–	53.3	–	63.8	–	67.4	–	87.4**
尿量 (mL)	–	4.7	–	3.9	–	4.4	–	6.4*
器官重量 % (h)								
肝臓	21.532 g	11.082 g	-3	+10	+8 (i)	+18 (i)	+10 (i)	+21 (i)
唾液腺	0.703 g	–	-4	–	-10 (i)	–	-14 (i)	–
精嚢	1.765 g	NA	-9	NA	-7	NA	-15 (j)	NA

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.15B 新生児を用いた試験：ラット 1 日 2 回投与試験（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)		10		20		40	
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査								
肝臓								
小葉中心性肝細胞空胞化								
軽微	0	0	0	0	3	0	4	0
軽度	0	0	0	0	1	0	6	0
小葉中心性肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	1	4	3	6	5
腎臓								
皮髄境界部鉱質化								
軽微	0	0	0	1	0	1	1	6
投与期間終了後評価								
動物数								
試験開始時動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
死亡／瀕死安楽死数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
体重増加	–	–	–	–	–	–	–	–
摂餌量	–	–	–	–	–	–	–	–
一般状態	–	–	–	–	–	–	–	–
聴覚性驚愕反応	–	–	–	–	–	–	–	–
行動量	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査								
プロトロンビン時間 (秒)	13.9	–	14.3*	–	14.4*	–	14.3*	–
血液生化学的検査								
クロール (mmol/L)	101	101	101	101	101	101	102**	102**
グルコース (mmol/L)	7.67	–	8.48	–	8.38	–	9.17**	–
尿生化学検査								
尿中クロール (mmol/L)	–	37.9	–	57.6*	–	61.8*	–	50.8*

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.15B 新生児を用いた試験：ラット 1 日 2 回投与試験（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)		10		20		40	
器官重量 % (h)								
唾液腺	0.816 g	–	-8	–	-11 (i)	–	-11 (i)	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査								
肝臓								
小葉中心性肝細胞空胞化								
軽微	0	0	0	0	1	0	2	0
小葉中心性肝細胞肥大								
軽微	0	0	0	0	0	2	0	1
腎臓								
皮髄境界部鉱質化								
軽微	0	1	0	2	0	3	1	3
生殖能								
F0 母動物								
動物数	20		20		20		20	
性周期・交尾までの日数	–		–		–		–	
妊娠動物数	19		20		18		18	
死亡／切迫屠殺例数	0		0		0		1 (k)	
妊娠期間・出産率	–		–		–		–	
流産・全児死亡母動物数	0		1 (l)		1 (m)		0	
F1 児 (離乳前)								
評価腹数	19		18		16		17	
平均着床数	15.2		15.9		16.5		16.1	
平均出産児数/腹	13.7		14.5		15.1		14.2	
平均生児数/腹 (Day 1)	13.3		14.1		14.6		13.9	
平均出生率 (%)	96.8		97.2		97.1		98.0	
平均生存率 (%)	98.4		96.2		96.4		90.8^	
哺育児性比 (%雄)(出生時)	54.3		53.0		53.8		55.8	

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.15B 新生児を用いた試験：ラット 1 日 2 回投与試験（続き）

投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (対照)	10	20	40
一般状態 [児数 (腹数)]				
体温低下	14 (2)	25 (3)	23 (2)	55 (7)
胃内乳汁無し	0	9 (1)	8 (2)	5 (5)
体重変加	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–

Williams test: *p≤0.05, **p≤0.01、Shirley-Williamas test: ^p≤0.05

-：投薬の影響なし、↑：高値、HP-β-CD：2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、F：雌、M：雄、NA：該当しない、NC：サンプル数が不十分なため算出なし

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体として記載

(b) AUC(0-10)値は最終報告書には nmol·hr/L として記載されている。nmol·hr/L から ng·hr/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 を使用

(c) サンプルのコンタミネーションによって投与 1 時間後に 7.58 ng/mL が検出

(d) 投与 6 週に死亡、死因は明らかではない

(e) 投与 9 週で投与過誤のため安楽死

(f) 投与 6 週に安楽死したが、剖検記録の所在不明

(g) 膣開口及び亀頭包皮分離を含む

(h) 絶対重量は表示された方向で対照群との間に差がみられる、数字は絶対重量の変化率を示す

(i) 相対重量は統計学的に有意な高値を示す(**p≤0.01)

(j) 相対重量は統計学的に有意な高値を示す(*≤0.05)

(k) 分娩開始後に動物福祉の観点から安楽死

(l) 2 日齢時に動物福祉の観点から安楽死

(m) 3 日齢時に動物福祉の観点から安楽死

被験物質：Lu AA21004

2.6.7.16 局所刺激性試験

該当なし

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17A その他の毒性試験：免疫毒性

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) (a)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号ドキュメント番号	記載箇所
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	第 1 群: 雄 10/雌 10 + 雄 5/雌 5 (回復群) 第 2 群: 雄 10/雌 10 第 3 群: 雄 10/雌 10 第 4 群: 雄 10/雌 10 +雄 5/雌 5 (回復群)	リンパ球イムノフェノタイピング及びナチュラルキラー細胞機能検査において影響なし.	10304	4.2.3.2-8

BID=一日 2 回投与、HP-β-CD = 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示。

2.6.7.17B その他の毒性試験：機作解明試験

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) (a)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
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	40 mg/kg BID: 26 週 60 mg/kg BID: 13 週 80 mg/kg BID: 4 週 (b)	Lu AA21004: 0, 40, 60, 80 BID	第 1 群: 雄 15 第 2 群: 雄 10 第 3 群: 雄 20 第 4 群: 雄 20	80 mg/kg BID まで尿中及び胆管系での結晶形成を確認	12687	4.2.3.7.3-1

BID=一日 2 回投与、HP-β-CD = 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示。

(b) 投薬 14 日後に過度の毒性により剖検。

2.6.7.17C その他の毒性試験：代謝物試験: Lu AA34443

被験物質：Lu AA34443

動物種/系統	投与方法/媒体	投与期間	投与量 (mg/kg) (a)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
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	2.1	雄1，雌1	Lu AA34443のCmax (ng/mL) (b)は2076/2756 (雄/雌)。 Lu AA34443の高い血漿中濃度 (≥8000 nmol/L)はイヌで痙攣を惹起せず。	10727	4.2.3.7.5-1
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	4.2	雄2，雌2	2808 ng/mL/2729 ng/mL (雄/雌)のCmax (b)となる． Lu AA34443の静脈内持続投与中及び投与後に痙攣を含む中枢症状は惹起されず。	13228	4.2.3.7.5-2

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

(a) Lu AA34443の投与量はフリー体の含量として表示。

(b) Cmaxの値は最終報告書ではnmol/Lとして記載。Lu AA34443の変換係数(nmol/L to ng/mL)は0.32843。

2.6.7.17D その他の毒性試験：その他：ラット及びイヌ 7 日

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) (a)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
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(b) BID	雄 5, 雌 5	5 mg/kg BID 以上: 尾部暗色及び/あるいは白色巣,尾部暗色化/赤色化, 尾部潰瘍及び腫脹, 尾部低温, 足部低温, 軟便及び↓尿素 (雄). 15 mg/kg BID: 削痩, ↓Hct, ↓ Hb, ↓ RBC, ↓ 空胞化リンパ球, ↑ 網状赤血球, ↑ 好中球, ↓ リンパ球 (雌), ↓ WBC (雌), ↓ リン (雌), ↓ Ca(雌), ↓ 尿素 (雌), ↓ アルブミン, ↑β グロブリン及び ↓ A/G 比 (雌 2), ↑ 脾重量.	10295	4.2.3.7.7-1
イヌ/ビーグル	静脈内持続投与(30 分)/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	雄 1, 雌 1	0.5 mg/kg: 異常なし. 1 mg/kg: 運動量低下 (雄). 2 mg/kg: 運動量低下及び亢進, 散瞳, 異常歩行 (雄), 異常発声, 尿失禁 (雌), 異常行動 [不安 (雄), 興奮]. 4 mg/kg: 運動量低下, 散瞳, 異常歩行 (雄), 異常発声, 尿失禁, 粘性尿, 食欲不振, ↑ クレアチンホスホキナーゼ, ↑ 尿中 K (雄) 及び Na (雌), 尿中血色素及び赤血球, 腎臓皮質尿細管の多発性微細空胞 (空胞内好酸性物質) (雄).	10302	4.2.3.7.7-3

HP-β-CD = 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、BID = 一日 2 回投与、Hb = ヘモグロビン、Hc t= ヘマトクリット、RBC = 赤血球、WBC = 白血球
Lu AA34443 = カルボン酸代謝物
(a) Lu AA34443 の投与量はフリー体の含量として表示。
(b) 20 mg/kg BID 群は 3 回投与後の投与第 2 日に投与部位の症状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。

2.6.7.17E その他の毒性試験：その他：ラット 14 日

報告書の題名：Lu AA21004: Toxicity and Tolerability Study by Twice Daily Intravenous Infusion to Han Wistar Rats for 14 Days　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：　ラット/Han Wistar　投与期間：　14 日　試験番号/ドキュメント番号：　10305
試験開始週齢：　7-8 週齢　休薬期間：　なし　CTD における記載箇所：　添付資料番号　4.2.3.7.7-2
初回投与年月日　20[redacted] 年 8 月 18 日　投与方法：　静脈内持続投与
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：　赤血球形態観察
無毒性量：　7.0 mg/kg, BID

一日投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Control)		3.75		7.0		12.5	
動物数	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
トキシコカイネティクス (n=3/性)								
Lu AA21004								
AUC(0-8) (ng· hr/mL) (b)								
Day 1	NA	NA	497	560	768	786	1289	1824
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (b)								
Day 14	NA	NA	1398	973	1788	1606	4439	4088
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (%) (c)	323 g	-	+1	-	+1	-	-5	-
体重増加 (Days 0-13) (%) (c)	23 g	15 g	+13	+13	+9	+13	-57^	+47
摂餌量 (%) (c)	165 g	-	+7	-	+7	-	+1	-
飼料利用効率 (Weeks 1-2) (%) (c)	7.1	5.7	+7	+9	+3	+9	-55	+40
一般状態 (発現例数)								
尾部低温	10	7	10	10	10	10	10	10
尾部暗色化	3	7	10	10	10	10	10	10
尾部暗色巣	1	1	3	8	5	7	6	9
尾部擦過傷	0	0	0	1	0	0	3	4
尾部腫張	0	0	0	1	0	1	9	7
尾部潰瘍	0	0	0	0	0	0	5	5
尾部白色斑	3	1	9	8	3	6	10	7

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.17E その他の毒性試験：その他：ラット 14 日（続き）

一日投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Control)		3.75		7.0		12.5	
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）								
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査								
活性化部分トロンボプラスチン時間（秒）	18.6	18.4	17.9	17.6	17.5	17.2	16.2^	16.7^
ヘマトクリット (L/L)	0.395	0.379	0.392	0.379	0.39	0.379	0.358^^	0.359
ヘモグロビン (g/dL)	13.6	13.1	13.7	13	13.6	12.9	12.1^^	11.9^^
リンパ球数 ($\times 10^9$/L)	8.68	-	7.11^^	-	6.77^^	-	6.61^^	-
Mean cell volume (fL)	-	57.1	-	56.5	-	58.8	-	61.3^^
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	-	19.7	-	19.4	-	20.1	-	20.2
好中球数 (10^9/L)	2.9	1.98	3.26	2.53	2.94	1.72	6.02^^	3.19^
赤血球数 (10^{12}/L)	6.75	6.64	6.81	6.71	6.84	6.46	6.03^^	5.88^^
網状赤血球 (%)	7.55	7.25	6.73	6.76	7.8	7.67	10.39^^	13.21^^
空胞化リンパ球 (%)	6.8	-	6.8	-	6.1	-	4.4	-
血液生化学的検査								
アルブミン (g/L)	33	32	33	31	33	32	30&	29^^
アルブミン／グロブリン比	1.01	1.12	1	1	0.98	1.05	0.81&&	0.88^^
ALT (u/L)	41	-	43	-	43	-	50^^	-
AST (u/L)	78	-	83	-	85	-	101^^	-
β グロブリン (g/L)	14	13	14	14	14	14	18^^	16^^
グルコース (nmol/L)	6.66	6.26	6.34	5.85	5.81^^	5.77^	5.76^^	5.74^
総蛋白 (g/L)	66	-	66	-	67	-	69^	-
尿検査	-	-	-	-				

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.17E その他の毒性試験：その他：ラット 14 日（続き）

一日投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Control)		3.75		7.0		12.5	
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）								
器官重量 (%) (d)								
肝臓	-	8.26 g	-	+9	-	+11	-	+15^
脾臓	-	0.589 g	-	+11	-	+24^^	-	+35^^
剖検所見								
鼠径リンパ節腫大／鬱血	0	0	0	1	0	0	5*	4
腰部リンパ節腫大／鬱血	0	0	0	1	0	1	3	2
尾 (投与部位)								
暗調化	0	2	3	4	0	3	5*	4
陥没	0	0	0	0	0	0	1	3
剥離	0	0	3	1	2	1	1	0
硬化	0	0	0	0	0	0	1	1
痂皮	2	0	7	0	2	0	9**	4
腫張	0	0	1	0	0	1	5*	2
病理組織								
投与部位								
表皮過形成	10	9	10	10	10	9	10	10
軽微	5	5	3	4	5	1	1	1
軽度	4	4	4	3	3	6	0	2
中等度	1	0	1	2	1	1	5	3
重度	0	0	2	1	1	1	4	4
表皮潰瘍	0	0	2	3	2	0	6*	6*
軽微	0	0	1	1	1	0	1	0
軽度	0	0	1	2	1	0	2	1
中等度	0	0	0	0	0	0	1	3
重度	0	0	0	0	0	0	1	2
極度	0	0	0	0	0	0	1	0
出血	7	7	7	8	8	7	10	8
軽微	3	3	2	4	2	1	2	1
軽度	4	2	4	3	6	3	6	4
中等度	0	2	1	1	0	3	2	3

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.17E その他の毒性試験：その他：ラット 14 日（続き）

一日投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Control)		3.75		7.0		12.5	
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）								
病理組織（続き）								
投与部位（続き）								
血管周囲炎症反応	9	10	10	10	10	10	10	10
軽微	2	3	4	1	3	1	0	0
軽度	6	4	2	4	5	4	2	0
中等度	1	1	3	3	2	3	2	5
重度	0	2	1	2	0	2	6	4
極度	0	0	0	0	0	0	0	1
痂皮	2	1	7	4	6	3	8*	5
浮腫	1	1	1	2	4	3	9**	9**
軽微	1	1	0	1	2	1	1	0
軽度	0	0	0	1	2	2	2	4
中等度	0	0	1	0	0	0	1	2
重度	0	0	0	0	0	0	5	3
血栓	4	3	1	2	1	3	9	9*
血管内膜増生	3	5	4	2	6	5	7	9
軽微	2	3	1	1	6	4	1	2
軽度	1	2	3	1	0	1	4	5
中等度	0	0	0	0	0	0	2	1
重度	0	0	0	0	0	0	0	1
鼠径リンパ節								
検査例数	M: 0	F: 0	M: 0	F: 1	M: 0	F: 0	M: 5	F: 4
胚中心増加	NE	NE	NE	1	NE	NE	4	4
傍皮質細胞充実性増加	NE	NE	NE	1	NE	NE	5	4
形質細胞症	NE	NE	NE	1	NE	NE	2	3
反応性組織球症	NE	NE	NE	0	NE	NE	4	3
洞赤血球増多症	NE	NE	NE	0	NE	NE	3	3

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.17E その他の毒性試験：その他：ラット 14 日（続き）

一日投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Control)		3.75		7.0		12.5	
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）								
病理組織（続き）								
腰部リンパ節								
検査例数	M: 0	F: 0	M: 0	F: 2	M: 0	F: 1	M: 3	F: 2
胚中心増加	NE	NE	NE	2	NE	1	3	2
傍皮質細胞充実性増加	NE	NE	NE	2	NE	1	3	2
形質細胞症	NE	NE	NE	1	NE	1	2	2
反応性組織球症	NE	NE	NE	0	NE	1	1	2
洞赤血球増多症	NE	NE	NE	1	NE	0	2	2
脾臓								
髄外造血								
軽微	1	2	0	2	0	1	0	1
軽度	8	7	7	6	8	3	3	1
中等度	1	1	3	2	2	6	6	5
重度	0	0	0	0	0	0	1	3
舌下腺								
腺房萎縮								
軽微	0	1	0	0	2	1	1	2
軽度	0	0	0	2	0	2	1	1
中等度	0	0	0	0	0	1	0	0
顎下腺								
線条部導管脱顆粒								
軽微	0	0	0	5	0	1	1	2
軽度	0	1	0	0	0	0	0	2
重度	0	0	0	0	0	0	0	1

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.17E その他の毒性試験：その他：ラット 14 日（続き）

一日投与量 (mg/kg, BID) (a)	0 (Control)		3.75		7.0		12.5	
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）								
その他の検査								
赤血球形態所見								
細胞大小不同								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	5
血色素減少								
軽度	0	0	0	0	0	0	5	4
中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
大赤血球症								
軽度	0	0	0	0	0	0	0	2

Fisher 正確検定: *p<0.05, **p<0.01; Williams 検定: ^p<0.05, ^^p<0.01; Shirley test: &p<0.05, &&p<0.01. グレード評価: 軽微, 軽度, 中等度, 重度, 極度.

-=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(0-8)=投与終了直後から 8 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, AUC(0-24)=投与終了直後から 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, BID=一日 2 回投与, F=雌, M=雄, NA=該当せず, NE=検査せず.

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示.

(b) AUC(0-24)値は最終報告書では nmol·hr/L で表示.　Lu AA21004 の変換係数(nmol·hr/L to ng·hr/mL)は 0.29845.

(c) 特記しない限り投与最終時.対照群については平均値を記載. 投与群は対照群からの変化率を記載. 統計有意差は実測値に基づく(変化率ではない).

(d) 絶対及び相対重量が対照群から同様に変動したものを記載.数値は対照群からの絶対重量の変動率.

2.6.7.17F その他の毒性試験：その他：イヌ 14 日

報告書の題名：Lu AA21004: Toxicity Study by Intravenous Infusion (Slow Bolus) in Beagle Dogs for 14 Days　被験物質：Lu AA21004

動物種/系統：　イヌ/ビーグル　投与期間：　14 日　試験番号/ドキュメント番号：　10301

試験開始週齢：　20-24 週齢　休薬期間：　なし　CTD における記載箇所：　添付資料番号　4.2.3.7.7-4

初回投与年月日　20[redacted] 年 9 月 25 日　投与方法：　静脈内持続投与

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：　血圧及び心拍数

無毒性量：　1.5 mg/kg

投与量 (mg/kg/day) (a)	0 (Control)		0.5		1.5		4.0	
動物数	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3
トキシコカイネティクス (n=3/性)								
Lu AA21004								
AUC(0-24) (ng·hr/mL) (b)								
Day 14	BLLOQ	BLLOQ	253	147	943	537	2500	1812
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 (Days 1-14) (%) (c) (d)	400 g	368 g	0	-5	-2	-2	-5	-13**
一般状態 (発現例数)								
多尿	0	0	0	0	0	0	2	0
運動量低下	0	0	0	0	0	0	1	0
散瞳								
軽微拡張	0	0	0	0	1	1	3	0
拡張	0	0	0	0	1	0	3	3
振戦	0	0	0	0	0	0	0	2
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査								
クロライド (nmol/L)	111	112	112	112	111	110	108	108*

脚注は本表最終ページに記載

2.6.7.17F その他の毒性試験：その他：イヌ 14 日（続き）

投与量 (mg/kg/day) (a)	0 (Control)		0.5		1.5		4.0	
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）								
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織	-	-	-	-	-	-	-	-
その他の検査								
血圧	-	-	-	-	-	-	-	-
心拍数	-	-	-	-	-	-	-	-

Williams 検定: *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)=投与終了直後から 24 時間後までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積, BLLOQ=検出限界以下, F=雌, M=雄.

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示.

(b) AUC(0-24)値は最終報告書では nmol·hr/L で表示. Lu AA21004 の変換係数(nmol·hr/L to ng·hr/mL)は 0.29845.

(c) 投与第 1 週の個体別摂餌量は 4.0 mg/kg/day 投与の大部分の例、1.5 mg/kg/day 投与の少数例で対照群と比較して減少。本変化は雄よりも雌で顕著。

(d) 対照群については平均値を記載. 投与群は対照群からの変化率を記載. 統計有意差は実測値に基づく(変化率ではない).

2.6.7.17G その他の毒性試験：その他：局所リンパ節評価

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/mL) (a)	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号	記載箇所
マウス/CBA/CaOlaHsd	皮膚/DMSO	3 日	Lu AA21004: 0, 30, 140 及び 210	雌 4	マウス末梢リンパ節試験において Lu AA21004 が皮膚過敏症を誘発する可能性が示唆された。Lu AA21004 の 30, 140 及び 210 mg/mL の濃度における刺激指数はそれぞれ 3.1, 7.7 及び 9.1 で用量依存性あり。	14319	4.2.3.7.7-5

DMSO = ジメチルスルホキシド

(a) Lu AA21004 の投与量はフリー体の含量として表示。