ルラシドン塩酸塩
製造販売承認申請
CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表
2.6.7　毒性試験概要表

大日本住友製薬株式会社

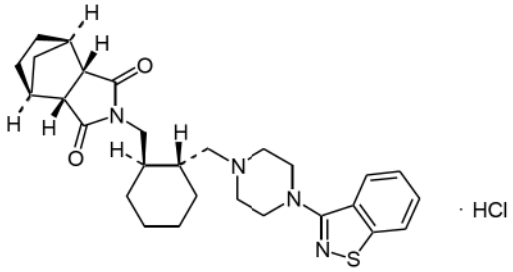
目次

2.6.7 毒性試験概要表

1. 毒性試験 7
   1.1 一覧表 7
2. トキシコキネティクス 13
   2.1 トキシコキネティクス試験の一覧表 13
3. トキシコキネティクス 15
   3.1 トキシコキネティクス試験成績の一覧 15
   3.2 トキシコキネティクス試験成績の一覧(ヒト主要代謝物 ID-20219 及び ID-20220) 17
4. 毒性試験：被験物質一覧 18
   4.1 使用ロット 18
5. 単回投与毒性試験 21
   5.1 単回投与毒性試験 21
6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 22
   6.1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 22
7. 反復投与毒性試験：重要な試験 25
   7.1 反復投与毒性試験：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 25
   7.2 反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 29
   7.3 反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験） 37
   7.4 反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 41
   7.5 反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験 46
   7.6 反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験 51
   7.7 反復投与毒性試験：サル 13 週間反復経口投与毒性試験 59
   7.8 反復投与毒性試験：サル 52 週間反復経口投与毒性試験 62
8. In Vitro 遺伝毒性試験 66
   8.1 In Vitro 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験） 66
   8.2 In Vitro 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いる染色体異常試験 69
9. In Vivo 遺伝毒性試験 72
   9.1 In Vivo 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験 72
10. がん原性試験 74
   10.1 がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験 74

10.2 がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験 101
11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 117
11.1 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 117
12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験 119
12.1 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響 119
12.2 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響 122
13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 125
13.1 生殖発生毒性試験：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 125
13.2 生殖発生毒性試験：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 127
14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 129
14.1 生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 129
15. 新生児を用いた試験 134
15.1 新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験 134
16. 局所刺激性試験 142
17. その他の毒性試験 143
17.1 その他の毒性試験 143
17.2 その他の毒性試験：In Vitro 遺伝毒性試験 146

【本項における用語の説明】

用語	定義、読み替え等
ルラシドン	一般名： ルラシドン塩酸塩 化学名： (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-2-{(1*R*,2*R*)-2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl] cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2*H*-isoindole-1,3-dione hydrochloride 化学式（分子量）： $C_{28}H_{36}N_4O_2S$・HCl（529.14） 構造式： 

【一般的略号】

略号	省略しない表現	日本語
A/G	albumin to globulin ratio	アルブミン･グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ASA	active systemic anaphylaxis	能動的全身性アナフィラキシー
$AUC_{0\text{-}tau}$	area under the serum drug concentration time curve from 0 to tau	投与間隔における血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the serum drug concentration time curve from 0 to the last measureable concentration	測定可能時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
C_{max}	maximum measured serum drug concentration	最高血清中濃度
CHL/IU	Chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来細胞
Cl	chloride	クロライド
ECG	electrocardiogram	心電図
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MNPCE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
Na	sodium	ナトリウム
Na/K	sodium to potassium ratio	ナトリウム/カリウム比
NAG	N-acetyl-β-glucosaminidase	N－アセチル－β－グルコサミニダーゼ
NCE	normochromatic erythrocytes	正染性赤血球
NOAEL	no-observed-adverse-effect level	無毒性量
PCA	passive cutaneous anaphylaxis	受身皮膚アナフィラキシー
PCE	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
S9	rat liver metabolic activation system	ラット肝代謝活性化系
TK	Toxicokinetics	トキシコキネティクス

TA98	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
TA100	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
TA1535	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
TA1537	a strain of Salmonella typhimurium	ネズミチフス菌株
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
WP2*uvrA*	a strain of Escherichia coli	大腸菌株

1. 毒性試験

1.1 一覧表

表 2.6.7.1-1　一覧表

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	単回	0、1000、2000	適	[redacted]	2737	4.2.3.1.01
	サル/ カニクイザル	強制経鼻的経口	単回	0、10、50、250、1000、2000	適		2756	4.2.3.1.02
反復投与毒性	マウス/ Crl:CD-1(ICR)BR	強制経口	2 週間	0、100、300、1000	適（参考資料）		6645-135	4.2.3.2.14
	マウス/ Crl:CD-1(ICR)BR	強制経口	13 週間	0、25[b]、125、250、500	適		6645-136	4.2.3.2.07
	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	2 週間	0、10[b]、50、150、500、1000	適（参考資料）		2759	4.2.3.2.11
	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	13 週間	雄：0、3[b]、30、150 雌：0、3[b]、30、300、1000	適		2813	4.2.3.2.01
	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	13 週間	0、0.03、0.1、0.3、3.0	適		2927	4.2.3.2.02
	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	26 週間	0、0.03、1、10、100	適		3259	4.2.3.2.03

a　反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す。
b　無毒性量（NOAEL）は低用量未満であった。

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与毒性	イヌ/ビーグル	強制経口	4 週間	0、30[b]、100、300	非適（参考資料）	[redacted]	L0485	4.2.3.2.13
	イヌ/ビーグル	強制経口	39 週間	0、30[b]、100、200	適		3879	4.2.3.2.06
	サル/カニクイザル	強制経鼻的経口	2 週間	0、4[b]、20、100	適（参考資料）[c]		2811	4.2.3.2.12
	サル/カニクイザル	強制経口	13 週間	0、2、10、50	適			4.2.3.2.04
	サル/カニクイザル	強制経口	52 週間	0、2[b]、10、50	適			4.2.3.2.05
遺伝毒性								
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	In vitro	20 分間プレインキュベーション後、48 時間培養	15～5000 µg/plate	適	[redacted]	2773	4.2.3.3.1.01
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL/IU）	In vitro	直接法：24 及び 48 時間処理 代謝活性化法：6 時間処理後、18 時間培養	50～5000 µg/mL	適		2749	4.2.3.3.1.02
小核試験	マウス/CD-1(ICR)	強制経口	単回	0、500、1000、2000	適		2767	4.2.3.3.2.01

a　反復投与毒性試験の下線を施した投与量は無毒性量（NOAEL）を示す。
b　無毒性量（NOAEL）は低用量未満であった。
c　トキシコキネティクスは非 GLP で実施した。

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
がん原性	マウス/ Crl:CD-1(ICR)BR	強制経口	雄：104 週間 雌：98 週間	雄：0、30、100、300、1200/650 雌：0、30、100、300、650	適	[redacted]	6645-138	4.2.3.4.1.01
	ラット/ Crl:CD(SD)IGS BR	強制経口	104 週間	0、3、12、50/36	適		6645-139	4.2.3.4.1.02
生殖発生毒性								
雄受胎能	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	交配前 64 日間、交配期間を通して交尾成立まで	0、6、30、150	適		2771	4.2.3.5.1.01
雌受胎能及び初期胚発生	ラット（非妊娠）/ Crj:CD(SD)	強制経口	2 週間	0、0.04、0.5、1、6、30、150	適（参考資料）		2839	4.2.3.5.1.03
	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	交配前 15 日間、交配期間を通して妊娠 7 日まで 回復性検討：28 日間投与後、14 日間休薬して交配	0、0.1、1.5、15、150	適		2865	4.2.3.5.1.02
胚・胎児発生	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	妊娠 7 日から妊娠 17 日まで	0、25、50、100、150	適（参考資料）		2784	4.2.3.5.2.03
	ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口	妊娠 6 日から妊娠 17 日まで	0、3、10、25	適		3850	4.2.3.5.2.01

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
胚・胎児発生	ウサギ（非妊娠）/ Kbl:NZW	強制経口	2 週間	0、50、100、200	適（参考資料）	[redacted]	2812	4.2.3.5.2.04
	ウサギ/ Kbl:NZW	強制経口	妊娠 6 日から妊娠 18 日まで	0、2、10、50	適		2874	4.2.3.5.2.02
出生前及び出生後の発生	ラット/ Crj:CD(SD)IGS	強制経口	妊娠 6 日から分娩後 20 日まで	0、0.3、1、3、10	非適（参考資料）		D0254	4.2.3.5.3.02
	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	妊娠 6 日から分娩後 21 日まで	0、0.4、2、10	適		[redacted]	4.2.3.5.3.01
幼若動物毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	生後 21 日から生後 48 日まで	0、0.3、3、30、150/300	非適（参考資料）			4.2.3.5.4.02
	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	生後 21 日から生後 91 日まで	0、3、30、150/300	適			4.2.3.5.4.01
その他の毒性試験								
代謝物 ID-11614 の単回投与毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	静脈内	単回	0、10、20	適	[redacted]	3159	4.2.3.7.5.02
代謝物 ID-11614 の復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	In vitro	20 分間プレインキュベーション後、48 時間培養	19.5～5000 µg/plate	適		3117	4.2.3.7.5.01

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
抗原性	モルモット/ Hartley	感作： 経口又は皮下	3 週間 経口：3 回/週 皮下：1 回/週	経口：0.35、3.5 mg 皮下：3.5 mg	適	[redacted]	2968	4.2.3.7.1.01
		皮内反応： 皮内 ASA 反応及び PCA 反応： 静脈内	単回	皮内反応：50 µg ASA 反応：500 µg PCA 反応：200 µg				
光毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	単回	ルラシドン 照射：0、100、300、1000 非照射：1000 8-メトキシソラレン （陽性対照）：10	適		[redacted]	4.2.3.7.7.04
心毒性	イヌ/ ビーグル	経口（カプセル）	単回	0、5、15、50	適			4.2.3.7.7.01
	サル/ カニクイザル	強制経口	単回	0、10、50、250	適			4.2.3.7.7.02
	イヌ/ ビーグル	経口（カプセル）	2 週間	0、5、50	適			4.2.3.7.7.03

表 2.6.7.1-1　一覧表（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
薬物依存性	サル/ アカゲザル	一般症候観察及びバルビタール退薬症候抑制： 強制経口 胃内連続自己投与： 食道内又は胃内カテーテル	一般症候観察及びバルビタール退薬症候抑制： 単回 胃内連続自己投与： 14 又は 21 日間	一般症候観察： 1～512 バルビタール退薬症候抑制： 4～256 胃内連続自己投与： 1～64	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.7.4.01
	ラット/ Jcl:SD	一般症候観察： 強制経口 身体依存形成： 混餌	一般症候観察： 単回 身体的依存形成： 4 週間	一般症候観察： 4～1024 身体的依存形成： 19～316				

2. トキシコキネティクス

2.1 トキシコキネティクス試験の一覧表

表 2.6.7.2-1　トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与	ラット/Crj:CD(SD)	強制経口	単回	0.03、1、10、100	適	[redacted]	3340	4.2.3.1.03
	ラット/Crj:CD(SD)	強制経口	単回	0、10、50、150、500、1000	非適（参考資料）		S0260	4.2.3.1.04
反復投与	マウス/Crlj:CD-1(ICR)	強制経口	単回又は2 週間	単回：2000 2 週間：650	適		G0020	4.2.3.2.10
	マウス/Crl:CD-1(ICR)BR	強制経口	13 週間	0、25、125、250、500	適		6645-136	4.2.3.2.07
	ラット/Crj:CD(SD)	強制経口	2 週間	0、10、50、150、500、1000	非適（参考資料）		S0262	4.2.3.2.15
	ラット/Crl:CD(SD)	強制経口	2 週間	36、100、150	適		G0018	4.2.3.2.08
	ラット/Crj:CD(SD)	強制経口	13 週間	雄：0、3、30、150 雌：0、3、30、300、1000	適		2813	4.2.3.2.01
	ラット/Crj:CD(SD)	強制経口	13 週間	0、0.03、0.1、0.3、3.0	適		2927	4.2.3.2.02
	ラット/Crj:CD(SD)	強制経口	26 週間	0、0.03、1、10、100	適		3259	4.2.3.2.03

表 2.6.7.2-1　トキシコキネティクス試験の一覧表（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
反復投与	イヌ/ ビーグル	強制経口	2 週間	30, 100、200	適	[redacted]	[redacted]	4.2.3.2.09
	イヌ/ ビーグル	強制経口	4 週間	0、30、100、300	非適（参考資料）		L0485	4.2.3.2.13
	イヌ/ ビーグル	強制経口	39 週間	0、30、100、200	適		3879	4.2.3.2.06
	サル/ カニクイザル	強制経口	13 週間	0、2、10、50	適		[redacted]	4.2.3.2.04
	サル/ カニクイザル	強制経口	52 週間	0、2、10、50	適			4.2.3.2.05
がん原性	マウス/ Crl:CD-1(ICR)BR	強制経口	雄：104 週間 雌：98 週間	雄：0、30、100、300、1200 雌：0、30、100、300、650	適		6645-138	4.2.3.4.1.01
	ラット/ Crl:CD(SD)IGS BR	強制経口	104 週間	0、3、12、50	適		6645-139	4.2.3.4.1.02
胚・胎児発生	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	妊娠 6 日から 妊娠 17 日まで、 又は妊娠 6 日から 分娩後 4 日まで	妊娠 17 日まで： 0、10、25 分娩後 4 日まで： 0、10	適		[redacted]	4.2.3.5.2.05
	ウサギ/ Kbl:NZW	強制経口	妊娠 6 日から 妊娠 18 日まで	0、50	適			4.2.3.5.2.06

3. トキシコキネティクス

3.1 トキシコキネティクス試験成績の一覧

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験成績の一覧

被験物質：ルラシドン

試験の種類	投与量（mg/kg）	血清中ルラシドン濃度（ng/mL）[a]				投与期間	GLP 適用	試験番号
		投与後 30 分又は 1 時間 [b]		投与後 24 時間				CTD における記載箇所
		雄	雌	雄	雌			
マウス								
13 週間反復経口投与毒性試験	25	88.1 ± 17.3	148 ± 33	BLQ	BLQ	13 週間	適	6645-136
	125	471 ± 347	430 ± 74	9.20 ± 3.04	8.09 ± 3.31			4.2.3.2.07
	250	404 ± 102	877 ± 277	5.57 ± 4.91	11.3 ± 4.1			
	500	859 ± 471	1112 ± 799	12.9 ± 4.4	33.0 ± 14.4			
ラット								
26 週間反復経口投与毒性試験	0.03	0.15 ± 0.047	0.07 ± 0.054	BLQ	BLQ	26 週間	適	3259
	1	8.53 ± 3.769	9.34 ± 4.254	0.64 ± 0.451	0.89 ± 0.583			4.2.3.2.03
	10	88.24 ± 21.630	166.68 ± 133.422	9.10 ± 4.651	14.67 ± 6.646			
	100	528.43 ± 279.7	608.11 ± 82.850	100.10 ± 71.339	171.36 ± 37.035			
イヌ								
39 週間反復経口投与毒性試験	30	836.0 ± 523.9	566.4 ± 322.6	146.9 ± 110.6	95.34 ± 56.56	39 週間	適	3879
	100	982.7 ± 1091.6	1016 ± 932	377.2 ± 462.2	182.1 ± 165.9			4.2.3.2.06
	200	2138 ± 1609	1023 ± 916	1349 ± 1301	340.8 ± 336.9			

a　反復投与最終日の平均値 ± 標準偏差を示す。
b　マウス及びイヌについては投与後 30 分、ラットについては投与後 1 時間の値を示す。
BLQ：定量下限未満

表 2.6.7.3-1　トキシコキネティクス試験成績の一覧（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	投与量（mg/kg）	血清中ルラシドン濃度（ng/mL）[a]				投与期間	GLP 適用	試験番号
		投与後 1 時間		投与後 24 時間				CTD における記載箇所
		雄	雌	雄	雌			
サル								
52 週間反復経口投与毒性試験	2	5.83 ± 3.54	2.47 ± 2.57	BLQ	BLQ	52 週間	適	[redacted]
	10	9.06 ± 4.89	7.11 ± 7.59	BLQ	BLQ			4.2.3.2.05
	50	18.24 ± 9.07	36.14 ± 22.10	4.09 ± 1.14	5.54 ± 4.50			
ヒト								
海外 P2 継続長期試験	80 mg	NA		12.172 ± 4.594 [b]		52 週間	対象外	D1050199
								5.3.5.2.7

a　サルについては反復投与最終日の平均値 ± 標準偏差を示す。
　　ヒトについては投与 308 日（44 週）の患者 5 例の平均値 ± 標準偏差を示す。
b　男性及び女性を含む。
BLQ：定量下限未満、NA：該当なし

3.2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（ヒト主要代謝物 ID-20219 及び ID-20220）

表 2.6.7.3-2　トキシコキネティクス試験成績の一覧（ヒト主要代謝物 ID-20219 及び ID-20220）

被験物質：ルラシドン

動物種 （試験の種類／試験番号／CTD における記載箇所）	投与量（mg/kg）	ID-20219 の $AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）[a]		ID-20220 の $AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）[a]	
		雄	雌	雄	雌
マウス （2 週間トキシコキネティクス試験／G0020／4.2.3.2.10）	650	808	2940	1050	3950
	2000[b]	4130	4120	2810	3960
ラット （2 週間トキシコキネティクス試験／G0018／4.2.3.2.08）	36	568	322	1540	135
	100	1890	1560	2560	451
	150	2740	2350	2630	618
イヌ （2 週間トキシコキネティクス試験／[redacted]／4.2.3.2.09）	30	1010	1580	398	697
	100	1110	2790	404	926
	200	2410	1940	664	780
ヒト （海外 DDI（リチウム）試験／D1050247／5.3.3.4.06）	120 mg[c]	271		174	

a　2 週間反復投与後の $AUC_{0\text{-}8hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}24hr}$

b　単回投与時の $AUC_{0\text{-}24hr}$

c　8 日間反復投与後の $AUC_{0\text{-}tau}$

4. 毒性試験：被験物質一覧

4.1 使用ロット

表 2.6.7.4-1　使用ロット

被験物質：ルラシドン

ロット番号[a]	含量（%）[b]	試験番号	試験の種類
3CG001M	99.95	2737	ラットにおける単回投与毒性試験
3CG001M	99.95	3340	ラットにおける単回投与トキシコキネティクス試験
3CG001M	99.95	S0260	ラットにおける血清中プロラクチン濃度測定試験
3CG001M	99.95	2756	サルにおける単回投与毒性試験
3CG001M	99.95	6645-135	マウスにおける 2 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	G0020	マウスにおける 2 週間トキシコキネティクス試験
3CG001M	99.95	6645-136	マウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	2759	ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	S0262	ラットにおける 2 週間トキシコキネティクス試験
3CG001M	99.95	G0018	ラットにおける 2 週間トキシコキネティクス試験
3CG001M	99.95	2813	ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	2927	ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）
3CG001M	99.95	3259	ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	イヌにおける 2 週間トキシコキネティクス試験
3CG001M	99.95	2811	サルにおける 2 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	サルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験

a　3CG001M は、3CG001 の微粉砕品を示す。
b　ルラシドン：99.95%、不純物 ID-11614 及び ID-15399：0.03%、その他（未同定）：0.02%

表 2.6.7.4-1　使用ロット（続き）

被験物質：ルラシドン

ロット番号[a]	含量（%）[b]	試験番号	試験の種類
3CG001M	99.95	[redacted]	サルにおける 52 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	2773	復帰突然変異試験（Ames 試験）
3CG001M	99.95	2749	哺乳類細胞を用いる染色体異常試験
3CG001M	99.95	2767	マウスを用いる小核試験
3CG001M	99.95	2839	非妊娠雌ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	2771	受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響
3CG001M	99.95	2865	受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響
3CG001M	99.95	2784	ラットにおける胚・胎児発生に関する試験のための予備試験
3CG001M	99.95	2812	非妊娠雌ウサギにおける 2 週間反復経口投与毒性試験
3CG001M	99.95	2874	ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験
3CG001M	99.95	[redacted]	ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験
3CG001M	99.95	2968	抗原性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	ラットにおける単回経口投与光毒性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	イヌにおける単回経口投与心毒性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	サルにおける単回経口投与心毒性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	イヌにおける 2 週間反復経口投与心毒性試験
3CG001M	99.95	[redacted]	サル及びラットにおける薬物依存性試験

a　3CG001M は、3CG001 の微粉砕品を示す。
b　ルラシドン：99.95%、不純物 ID-11614 及び ID-15399：0.03%、その他（未同定）：0.02%

表 2.6.7.4-1　使用ロット（続き）

被験物質：ルラシドン

ロット番号[a]	含量（%）	試験番号	試験の種類
E-278	99.97[b]	L0485	イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験
E-278	99.97[b]	3879	イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験
E-278	99.97[b]	6645-138	マウスにおける 104 週間経口投与がん原性試験
E-278	99.97[b]	6645-139	ラットにおける 104 週間経口投与がん原性試験
E-278	99.97[b]	[redacted]	妊娠及び哺育ラットにおけるトキシコキネティクス試験
E-278	99.97[b]	3850	ラットにおける胚・胎児発生に関する試験
E-278	99.97[b]	[redacted]	妊娠ウサギにおけるトキシコキネティクス試験
E-278	99.97[b]	D0254	ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験のための予備試験
E-278	99.5[c]	[redacted]	幼若ラットにおける毒性試験のための予備試験
E-278	99.5[c]	[redacted]	幼若ラットにおける毒性試験

a　E-278 は、203CG001 の微粉砕品を示す。
b　ルラシドン：99.97%、不純物 ID-14347：0.01%、その他（未同定）：0.02%
c　ルラシドン：99.5%、不純物 ID-14347：0.01%、ID-15399：0.01%、その他（未同定）：0.24%

被験物質：ID-11614

ロット番号	含量（%）[d]	試験番号	試験の種類
5CG001	99.9	3159	ラットにおける単回静脈内投与毒性試験
5CG001	99.9	3117	復帰突然変異試験（Ames 試験）

d　ID-11614：99.9%、不純物トルエン：0.09%、ヘキサン：＜0.05%、水分：＜0.05%

5. 単回投与毒性試験

5.1 単回投与毒性試験

表 2.6.7.5-1　単回投与毒性試験

被験物質：ルラシドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
ラット/ Crj:CD(SD)	強制経口 （0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	0、1000、2000	雄：5 雌：5	2000	> 2000	死亡：なし 一般状態： ≥ 1000　自発運動減少、眼瞼下垂 2000　失調性歩行（雌） 体重：≥ 1000　体重増加抑制又は体重減少 剖検：2000　子宮角の結節（雌 1 例）	2737 4.2.3.1.01
		0、2000	雌：20	2000	> 2000	死亡：なし 剖検：子宮角の結節なし	
サル/ カニクイザル	強制経鼻的経口 （0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	0、10、50、250、1000、2000	雄：1 雌：1	2000	> 2000	死亡：なし 一般状態： ≥ 10　自発運動減少、動作緩慢 ≥ 50　持続的な異常姿勢、振戦などの錐体外路症状 ≥ 250　閉瞼（雄） 2000　縮瞳（雄）、嘔吐（雌） 摂餌量：≥ 250　減少 血液生化学：2000　ALT 高値（雌、病理組織異常なし） 剖検：2000　肝臓の散在性褐色斑（雄） 病理組織：2000　軽微な巣状肝細胞萎縮（雄）	2756 4.2.3.1.02

6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

6.1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.6-1　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ルラシドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量(mg/kg)	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
マウス/Crl:CD-1(ICR)BR	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	2 週間	0、100、300、1000	雄：6 雌：6	100	一般状態：≥300　振戦、自発運動減少 体重、摂餌量：1000　体重増加抑制及び摂餌量低値 血液：1000　リンパ球数（絶対、相対）の軽度な低値（雄） 血液生化学：1000　尿素窒素の軽度な高値（雄） 器官重量：1000　卵巣及び子宮重量低値	6645-135 4.2.3.2.14

表 2.6.7.6-1　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ルラシドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
ラット/Crj:CD(SD)	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	2 週間	0、10、50、150、500、1000	雄：6 雌：6	< 10	一般状態：≥ 50　眼瞼下垂、≥ 150　自発運動減少 体重：低値（雄 ≥ 150、雌 1000） 摂餌量：低値（雄 ≥ 10、雌 ≥ 50） 摂水量：低値（雄 ≥ 150、雌　≥ 50） 眼検査：縮瞳（雄 ≥ 50、雌 ≥ 10） 血液： ≥ 50　赤血球数及びヘモグロビン濃度の高値（雄） ≥ 150　ヘマトクリット値の高値（雄）、平均赤血球容積の低値（雌） ≥ 500　好中球数及び好中球比率の高値（雌） 1000　平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値及び赤血球数の高値（雌） 血液生化学： 10、50、1000　トリグリセリド及びリン脂質の高値（雌） ≥ 500　総コレステロールの高値（雄） 1000　総コレステロールの高値（雌） 器官重量：≥ 50　卵巣重量の低値又は低値傾向 剖検：1000　卵巣の小型化（雌 2 例） 病理組織： ≥ 10　乳腺の過形成、黄体数の減少、閉鎖卵胞及び嚢胞状卵胞の増加、子宮内膜の萎縮、膣粘膜の粘液円柱上皮化（雌） ≥ 500　肺の泡沫細胞浸潤の増加（雌） 1000　肺の泡沫細胞浸潤の増加（雄）	2759 4.2.3.2.11

表 2.6.7.6-1　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ルラシドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	無毒性量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
サル/ カニクイザル	強制経鼻的経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	2 週間	ルラシドン： 0、4、20、100 ハロペリドール： 1、3、5（漸増）	雄：2 雌：2	< 4	一般状態： ≥4　自発運動減少 ≥20　振戦、動作緩慢及び異常姿勢の持続 体重：100　減少 摂餌量：≥20　低値 血液、血液生化学：異常なし 病理組織： ≥4　乳腺の腺腔内分泌物、導管拡張、並びに腺房あるいは上皮細胞の過形成（雌）	2811 4.2.3.2.12

7. 反復投与毒性試験：重要な試験

7.1 反復投与毒性試験：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-1　反復投与毒性試験：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：13-Week Oral Gavage Preliminary Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with SM-13496 in Mice		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：マウス/ Crl:CD-1(ICR)BR	投与期間：13 週間	試験番号：6645-136
投与開始週齢：39～45 日齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2.07
初回投与年月日：20■年■月■日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：性周期検査及び血清中プロラクチン濃度測定を実施した。		
無毒性量：＜25 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		125		250		500	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
トキシコキネティクス（n=3/時点）											
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	／	／	181	141	327	586	633	639	812	947
	投与 13 週	／	／	88.1	148	471	430	404	877	859	1112
AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	投与 1 日	／	／	531	444	2111	1746	3028	3115	5912	6402
	投与 13 週	／	／	337	540	2306	3548	3411	7801	7756	15,560

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-1　反復投与毒性試験：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		125		250		500	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
特記すべき所見											
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	1 [a]	0	0	0	0	0	0	1 [b]
体重（%）[c]		–	31.4 g	–	+15*	–	+9	–	+10	–	+10
体重増加量（%）[c]	投与 8～15 日	1.9 g	1.6 g	0	+31	0	+19	-26	-13	-58*	-19
	投与 1～92 日	9.2 g	7.7 g	+10	+57*	-24	+35*	+1	+39*	-16	+39*
摂餌量（%）[c]	投与 8～15 日	41.8 g	36.5 g	+2	+4	-6	0	-6	-5	-7*	-12*
	投与 85～92 日	45.2 g	44.3 g	+6	+5	-1	-1	-6	+6	-11*	-7
一般状態											
白発運動減少		–	–	++	++	++	++	++	++	++	++
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量											
子宮	検査例数	／	10	／	10	／	10	／	10	／	9
	絶対重量（g）	／	0.2949	／	0.1853*	／	0.1809*	／	0.1973*	／	0.1771*
	相対重量（g%）	／	0.97953	／	0.53269*	／	0.54224*	／	0.60243*	／	0.55556*
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

／　測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし、++：所見あり

*：$p < 0.05$（one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）

a　25 mg/kg/日群の雄 1 例は腹腔内へのマイクロチップ埋入の誤操作による合併症がみられたため、投与 14 日に安楽死させた。

b　500 mg/kg/日群の雌 1 例を状態悪化のため投与 89 日に安楽死させた。状態悪化の原因は不明であった。

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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

表 2.6.7.7-1　反復投与毒性試験：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		125		250		500	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
病理組織学的検査											
子宮	検査例数	／	10	／	10	／	10	／	10	／	9
子宮内膜及び筋層の萎縮	軽微	／	0	／	0	／	4	／	2	／	1
	軽度	／	0	／	5	／	3	／	4	／	5
	中等度	／	0	／	1	／	1	／	1	／	3
子宮頚内膜及び筋層の萎縮	軽微	／	0	／	6	／	6	／	7	／	5
	軽度	／	0	／	0	／	0	／	0	／	1
子宮頚部の非角化性萎縮の増加		／	0	／	7	／	7	／	4	／	6
膣	検査例数	／	10	／	10	／	10	／	10	／	9
膣上皮の非角化性萎縮の増加		／	0	／	6	／	4	／	1	／	5
膣上皮粘液化の増加		／	0	／	6	／	3	／	1	／	3
乳腺	検査例数	／	10	／	10	／	10	／	9	／	9
過形成	軽微	／	0	／	8	／	6	／	4	／	5
	軽度	／	0	／	0	／	2	／	4	／	1

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-1　反復投与毒性試験：マウス 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		25		125		250		500	
動物数		雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
病理組織学的検査											
肺	検査例数	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
肺胞マクロファージ浸潤	軽微	0	0	0	0	4	3	4	5	5	5
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
リンパ組織球性浸潤	軽微	2	1	0	1	0	3	1	5	3	5
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
性周期	検査例数	／	10	／	10	／	10	／	10	／	10
	投与 12 ~13 週	／	–	／	–	／	–	／	–	／	–
血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	投与 13 週	12.483	29.508	72.331*	266.10*	115.07*	313.90*	85.916*	316.32*	104.76*	246.79*

／　測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$（one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）

7.2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：SM-13496 のラットにおける 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：ラット/ Crj:CD(SD)	投与期間：13 週間	試験番号：2813
投与開始週齢：5 週齢	休薬期間：約 6 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.2.01
初回投与年月日：19■年■月■日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：骨塩量測定、性周期検査及び血清中ホルモン濃度測定を実施した。		
無毒性量：< 3 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
トキシコキネティクス（n=5/時点）										
C_{max}（ng/mL）	投与 13 週	／	／	18.2	29.4*	200	326*	465	1290	1270
$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）	投与 13 週	／	／	NC	NC	1.61	4.33	6.61	17.9	18.5
特記すべき所見										
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与終了時	495 g	282 g	+3	+9**	-3	+7*	-9**	-6*	-16**
摂餌量（%）[a]	投与終了時	25 g/日	17 g/日	0	0	-4	0	-4	-6	-18**
摂水量（%）[a]	投与 71 日	38 g/日	46 g/日	0	-7	-13	-33**	-16	-43**	-41**
	投与 90 日	38 g/日	36 g/日	+3	-11	-13	-31	-11	-25	-19

／　測定又は検査対象動物なし、NC：算出せず

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（トキシコキネティクス：one-way 又は two-way ANOVA、体重・摂餌量・摂水量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

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

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
一般状態										
自発運動減少		–	–	–	–	++	++	++	++	++
カタレプシー		–	–	–	–	–	–	++	–	++
眼瞼下垂		–	–	–	–	++	++	++	++	++
流涙		–	–	–	–	++	++	++	++	++
陰嚢部の筋弛緩		–		–		++		++		
眼科学的検査	検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	縮瞳	–	–	–	–	–	++**	–	++**	++**
血液学的検査	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12
赤血球数（10^6/μL）		8.13	7.73	8.47*	7.66	8.42*	7.65	8.53**	7.64	7.65
ヘモグロビン濃度（g/dL）		14.8	14.6	15.1	14.4	15.3**	14.8	15.6**	14.5	14.6
好中球数（10^3/μL）		0.94	0.69	1.07	0.88	1.01	0.91	1.34**	0.84	1.01

／ 測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし、++：所見あり

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（一般状態（カタレプシーを除く）：χ^2 検定、眼科検査（縮瞳検査）・血液学的検査：one-way ANOVA 及び LSD 法）

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
血液生化学的検査	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12
総蛋白（g/dL）		5.9	6.5	6.0	6.2*	6.1*	6.4	6.2**	6.1**	6.3
アルブミン（%）		55.1	61.7	55.1	60.8	54.6	59.6	55.0	57.9**	59.5*
α_1-グロブリン（%）		17.6	10.8	17.7	11.3	17.2	12.3**	16.8	13.5**	12.8**
A/G		1.24	1.63	1.24	1.56	1.22	1.48*	1.23	1.38**	1.48*
クレアチニン（mg/dL）		0.8	0.6	0.8	0.6	0.8	0.6	0.9**	0.6	0.6
γ-グルタミルトランスフェラーゼ（U/L）		0	2	0	2	0	2	0	2*	3**
グルコース（mg/dL）		183	174	198	189	178	180	189	168	152**
AST（U/L）		102	92	99	97	101	101	100	86	79*
尿検査	検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6
尿量（mL）		21.4	12.2	21.6	12.0	18.7	8.4	10.1*	11.0	14.1
Na 排泄量（µmol/日）		443.8	316.0	307.6	529.7*	427.3	434.6	239.8	408.6	704.2**
Cl 排泄量（µmol/日）[a]		< 584.2	< 372.0	< 481.2	644.5*	< 623.1	573.8	522.2	523.5	1006.1**
Na/K		0.33	0.49	0.25	0.53	0.32	0.48	0.20	0.49	0.71

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血液生化学的検査・尿検査（Cl 排泄量を除く）：one-way ANOVA 及び LSD 法、Cl 排泄量：Wilcoxon 検定）

a　平均値は定量下限未満（< 15 µmol/L）のデータも含めて算出した。

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
器官重量	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12
副腎	相対重量（mg%）	12.0	26.1	11.4	22.6*	13.2	21.8**	15.2**	23.8	26.9
心臓	相対重量（g%）	0.28	0.31	0.27	0.31	0.28	0.29*	0.28	0.31	0.34**
腎臓	相対重量（g%）	0.65	0.68	0.63	0.63**	0.64	0.62**	0.63	0.65	0.72*
肝臓	相対重量（g%）	3.22	3.19	3.25	3.24	3.21	3.16	3.21	3.45**	3.78**
肺	相対重量（g%）	0.30	0.38	0.30	0.38	0.31	0.37	0.30	0.40	0.42**
下垂体	絶対重量（mg）	13	19	14	18	14	15**	14	15**	14**
	相対重量（mg%）	2.6	6.6	2.6	5.7*	2.9*	5.1**	3.1**	5.4**	5.7*
精巣	相対重量（g%）	0.66	N.E.	0.65	N.E.	0.71	N.E.	0.75**	N.E.	N.E.
剖検	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12
乳腺：発達		0	0	0	10*	0	12*	0	12*	12*
子宮：小型化		／	0	／	0	／	0	／	0	1

／ 測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（器官重量：one-way ANOVA 及び LSD 法、剖検：Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定、及び Cochran-Armitage 法）

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
病理組織学的検査										
乳腺	検査例数	12	12	10	12	9	12	11	12	12
腺房過形成	軽微	0	0	0	8	0	8	0	5	7
	軽度	0	0	0	3	0	4	0	7	5
分泌物増加	軽微	0	0	0	1	0	5	1	4	1
	軽度	0	0	0	0	0	2	0	2	2
導管－腺房構造		0	0	3	0	8*	0	11*	0	0
子宮	検査例数	／	12	／	12	／	12	／	12	12
萎縮	軽微	／	0	／	3	／	4	／	5	5
	軽度	／	0	／	4	／	2	／	3	4
	中等度	／	0	／	0	／	2	／	0	1
膣	検査例数	／	12	／	12	／	12	／	12	12
膣粘膜の粘液円柱上皮化	軽微	／	0	／	0	／	2	／	4	3
	軽度	／	0	／	2	／	4	／	2	4
	中等度	／	0	／	1	／	1	／	2	2

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$（Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定、及び Cochran-Armitage 法）

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
病理組織学的検査										
卵巣	検査例数	／	12	／	12	／	12	／	12	12
間質腺増加	軽微	／	1	／	2	／	3	／	5	5
	軽度	／	0	／	1	／	2	／	1	1
黄体数の減少	軽微	／	0	／	0	／	1	／	3	3
	軽度	／	0	／	0	／	3	／	1	2
大腿骨	検査例数	12	12	／	12	／	12	12	12	12
骨梁減少	軽微	0	0	／	1	／	3	0	4	1
骨髄脂肪浸潤の増加	軽微	4	0	／	2	／	7	6	5	6
	軽度	0	0	／	0	／	2	0	6	5
胸骨	検査例数	12	12	／	12	／	12	12	12	12
骨髄脂肪浸潤の増加	軽微	0	0	／	2	／	1	0	6	8

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
血清中ホルモン濃度	検査例数	7～8	8	7	7	7	7	7	7	7
プロラクチン（ng/mL）[a]	最終投与後 1 時間	6.9	< 18.7	43.3**	297.3**	64.7**	118.4**	36.3**	48.1*	40.4*
	最終投与後 24 時間	9.4	26.2	13.7	< 7.7*	7.7	16.3	7.7	34.0	20.2
エストラジオール（pg/mL）	最終投与後 1 時間		60		28		24		20	23
性周期	検査例数		8		7		7		7	7
発情休止期	最終投与後 1 時間		0		7		7		7	7
	最終投与後 24 時間		2		6		6		6	6
骨塩量（大腿骨）[b]	検査例数		11		11		10		11	11
骨塩量（mg）			295.6		318.5*		295.4		274.3*	248.6**
骨塩密度（mg/cm^3）			140.2		141.7		137.5		129.6**	126.5**

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血清中ホルモン濃度・骨塩量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

a　平均値は定量下限未満（< 0.7 ng/mL）のデータも含めて算出した。

b　骨塩量測定は非 GLP で実施した。

表 2.6.7.7-2　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300	1000
動物数		雄：18	雌：18	雄：12	雌：12	雄：18	雌：12	雄：18	雌：18	雌：18
回復性の評価										
眼科学的検査	検査例数	6	6			6		6	6	6
	縮瞳	–	–			–		–	–	++**
血液学的検査	検査例数	6	6			6		6	6	6
ヘモグロビン濃度（g/dL）		14.6	14.0			14.6		15.2*	13.7	14.1
血液生化学的検査	検査例数	6	6			6		6	6	6
アルブミン（%）		53.6	62.3			53.3		53.3	58.8**	58.8**
A/G		1.16	1.66			1.15		1.14	1.43**	1.43**
剖検	検査例数	6	6			6		6	6	6
乳腺：発達		–	–			–		–	1	6*
病理組織学的検査										
乳腺	検査例数	6	6					6	6	6
腺房過形成	軽微	0	0					0	3	5
	軽度	0	0					0	1	0
	合計	0	0					0	4*	5*
子宮	検査例数		6						6	6
萎縮	軽度		0						0	1
卵巣	検査例数		6						6	6
間質腺増加	軽微		1						0	1

／ 測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし、++：所見あり

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（眼科検査（縮瞳検査値）・血液学的検査・血液生化学的検査：one-way ANOVA 及び LSD 法、剖検・病理組織学的検査：Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定、及び Cochran-Armitage 法）

7.3　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）

表 2.6.7.7-3　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）

報告書の題名：SM-13496 のラットにおける 3 ヵ月間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：ラット/ Crj:CD(SD)	投与期間：13 週間	試験番号：2927
投与開始週齢：5 週齢	休薬期間：約 6 週間（雌のみ）	CTD における記載箇所：4.2.3.2.02
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：性周期検査及び血清中ホルモン濃度測定を実施した。		
無毒性量：0.3 mg/kg/日（雄）、0.1 mg/kg/日（雌）		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		0.1		0.3		3	
動物数		雄：12	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：18	雄：12	雌：18
トキシコキネティクス（n=5/時点）											
C_{max}（ng/mL）	投与 13 週	／	／	0.07	0.16	0.30	0.34	1.20	1.49	22.38	32.62
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	投与 13 週	／	／	NC	NC	NC	NC	NC	NC	144.5	159.0
特記すべき所見											
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与終了時	551 g	298 g	-3	-1	-3	-1	-3	+6	-5	+13**
摂餌量（%）[a]	投与 45 日	27 g/日	19 g/日	0	+5	0	0	0	+5	0	+11**
	投与 87 日	28 g/日	21 g/日	0	-10	-4	-10	-4	0	-7	-5

／　測定又は検査対象動物なし、NC：算出せず

**：$p < 0.01$（トキシコキネティクス：one-way 又は two-way ANOVA、体重・摂餌量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

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

表 2.6.7.7-3　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		0.1		0.3		3	
動物数		雄：12	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：18	雄：12	雌：18
一般状態		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量	検査例数	／	11	／	12	／	12	／	12	／	12
下垂体	相対重量（mg%）	／	5.5	／	5.6	／	5.5	／	5.6	／	5.1
剖検	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
乳腺：発達		0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
病理組織学的検査											
乳腺	検査例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
腺房過形成	軽微	0	1	0	0	0	0	0	0	0	7*
分泌物増加	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*
導管－腺房構造		0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
子宮	検査例数	／	12	／	12	／	12	／	12	／	12
萎縮	軽微	／	1	／	0	／	0	／	0	／	5**
	軽度	／	0	／	0	／	0	／	0	／	3**
膣	検査例数	／	12	／	12	／	12	／	12	／	12
膣粘膜の粘液円柱上皮化	軽微	／	1	／	0	／	0	／	0	／	3**
	軽度	／	0	／	0	／	0	／	0	／	3**

／　測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（一般状態：χ^2 検定、血液学的検査・血液生化学的検査・器官重量：one-way ANOVA 及び LSD 法、剖検・病理組織学的検査：Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定）

表 2.6.7.7-3　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		0.1		0.3		3	
動物数		雄：12	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：18	雄：12	雌：18
病理組織学的検査											
大腿骨	検査例数	／	12	／	12	／	12	／	12	／	12
骨髄脂肪浸潤の増加	軽微	／	0	／	1	／	0	／	1	／	4*
血清中ホルモン濃度											
プロラクチン（ng/mL）[a]	検査例数	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7
	最終投与後 1 時間	23.0	< 23.7	25.1	27.4	27.5	41.7	28.9	< 134.6	54.8**	482.1**
	最終投与後 24 時間	21.6	20.1	16.5	13.3	18.8	< 15.2	17.0	8.9	21.2	< 1.9**
エストラジオール（pg/mL）	検査例数	／	20	／	19	／	19	／	19	／	19
	投与終了時	／	30	／	24	／	19	／	14*	／	9**
性周期	検査例数	／	20	／	19	／	19	／	19	／	19
性周期の乱れ		／	1	／	2	／	2	／	5	／	19**

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（病理組織学的検査：Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定、血清中ホルモン濃度：one-way ANOVA 及び LSD 法、性周期：Fisher 直接確率法）

a　平均値は定量下限未満（< 0.7 ng/mL）のデータも含めて算出した。

表 2.6.7.7-3　反復投与毒性試験：ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（無毒性量検討試験）（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		0.1		0.3		3	
動物数		雄：12	雌：18	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：18	雄：12	雌：18
回復性の評価											
体重（%）[a]	検査例数		5						6		6
	休薬終了時		313 g						+12		+12
病理組織学的検査											
大腿骨	検査例数		5						6		6
骨髄脂肪浸潤の増加	軽微		1						0		3

／ 測定又は検査対象動物なし

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

7.4　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-4　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：SM-13496 のラットにおける 6 ヵ月間反復経口投与毒性試験		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：ラット/ Crj:CD(SD)	投与期間：26 週間	試験番号：3259
投与開始週齢：5 週齢	休薬期間：13 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.2.03
初回投与年月日：19■年■月■日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：性周期検査、骨代謝パラメータ測定、骨密度測定及び血清中ホルモン濃度測定を実施した。		
無毒性量：0.03 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		1		10		100	
動物数		雄：12	雌：12	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=6/時点）											
C_{1hr}（ng/mL）	投与 1 日 [a]	／	／	< 0.05	< 0.05	2.48	2.32	58.63	46.33	343.48	478.63
	投与 26 週	／	／	0.15	0.07	8.53	9.34	88.24	166.68	528.43	608.11
特記すべき所見											
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[b]	投与終了時	638 g	338 g	+7	-5	-3	+8*	-5	+1	-17**	-14**
摂餌量（%）[b]	投与終了時	25 g/日	17 g/日	+4	-6	0	0	-4	-6	-20**	-18**

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重・摂餌量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

a　ラットにおける単回投与トキシコキネティクス試験（試験番号 3340、資料 4.2.3.1.03）の成績を示す。

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

表 2.6.7.7-4　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		1		10		100	
動物数		雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
一般状態											
自発運動減少		–	–	–	–	–	–	++	++	++	++
カタレプシー		–	–	–	–	–	–	–	–	++	++
眼瞼下垂		–	–	–	–	–	–	++	++	++	++
陰嚢部の筋弛緩		–	–	–	–	–	–	++	–	++	–
眼科学的検査	検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	縮瞳	–	–	–	–	–	–	–	++	–	++
血液学的検査	検査例数	12	12	9	12	12	12	12	11	12	12
ヘモグロビン濃度（g/dL）		14.2	13.6	14.3	13.6	14.6*	13.8	14.7**	13.5	14.8**	13.8
MCH（pg）		17.4	18.9	17.3	19.0	18.0*	19.0	17.6	18.7	18.1*	19.0
MCHC（g/dL）		33.7	34.7	33.5	35.1	34.4**	35.0	34.2	34.7	34.1	34.9
血液生化学的検査	検査例数	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12
総蛋白（g/dL）		6.2	7.1	6.3	7.1	6.4*	6.7*	6.5**	6.8	6.5**	6.7*
アルブミン（g/dL）		2.74	3.75	2.73	3.82	2.83	3.50*	2.87*	3.50**	2.90**	3.40**
γ-グロブリン（g/dL）		0.56	0.57	0.56	0.54	0.61	0.58	0.64*	0.66*	0.71**	0.64
A/G		0.79	1.12	0.77	1.19	0.79	1.09	0.80	1.06	0.80	1.04*
ロイシンアミノペプチダーゼ（U/L）		68	59	64	56	65	62	69	65*	72	69**
クレアチニン（mg/dL）		0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9**	0.9
総ビリルビン（mg/dL）		0.17	0.21	0.19	0.21	0.19	0.20	0.19	0.18*	0.17	0.17*

／ 測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし、++：所見あり

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（一般状態：χ^2 検定、眼科検査（縮瞳検査）・血液学的検査・血液生化学的検査：one-way ANOVA 及び LSD 法）

表 2.6.7.7-4　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		1		10		100	
動物数		雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
尿検査	検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Na 排泄量（µmol/日）		222.0	213.4	196.1	221.4	222.4	306.8	356.2	494.1**	386.3*	471.9**
Na/K		0.21	0.40	0.17	0.37	0.21	0.38	0.31	0.61*	0.33*	0.65**
器官重量（%）[a]	検査例数	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12
副腎	絶対重量（mg）	50	73	0	0	+4	-18**	+8	-19**	+20**	-27**
	相対重量（mg%）	7.8	22.0	-8	+3	+8	-27**	+14	-19**	+45**	-19**
下垂体	相対重量（mg%）	2.2	6.2	0	+18	+9	-16	+14	-13	+41**	-3
卵巣	絶対重量（mg）	／	66	／	0	／	+20*	／	+24*	／	+8
子宮	絶対重量（g）	／	0.88	／	+18	／	-36**	／	-49**	／	-55**
剖検	検査例数	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12
乳腺：発達		0	0	0	0	0	1	0	10**	0	12**
病理組織学的検査											
乳腺	検査例数	12	12	9	12	12	12	12	12	11	12
腺房過形成		0	0	0	0	0	1	0	9**	0	12**
分泌物増加		0	0	0	0	0	0	0	3	0	6**
導管－腺房構造		0	0	0	0	4	0	9**	0	11**	0

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$（尿検査・器官重量：one-way ANOVA 及び LSD 法、剖検・病理組織学的検査：Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定）

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

表 2.6.7.7-4　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		1		10		100	
動物数		雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
病理組織学的検査											
子宮	検査例数		12		12		12		12		12
萎縮			0		0		4*		7**		7**
膣	検査例数		12		12		12		12		12
粘液円柱上皮化			1		0		7		5		9**
卵巣	検査例数		12		12		12		12		12
黄体数の減少			0		0		3		9**		7**
黄体の大型化			1		2		4		11**		11**
大腿骨	検査例数	12	12		12		12		11	12	12
骨髄脂肪浸潤の増加		0	1		2		5		6*	0	11*
副腎	検査例数	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12
副腎皮質球状帯の肥厚		2	2	3	3	3	7*	4	10**	5	12**
血清中プロラクチン（ng/mL）	検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	最終投与後 1 時間	36.5	23.2	27.9	152.1	135.8**	616.0**	185.3**	276.7*	109.3*	130.8
血清中エストラジオール（pg/mL）	検査例数		12		12		12		12		12
	最終投与後 24 時間		32.0		58.4**		38.8		19.2		14.0

／ 測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$（病理組織学的検査：Fisher 直接確率法又は Wilcoxon 検定、血清中ホルモン濃度：one-way ANOVA 及び LSD 法）

表 2.6.7.7-4　反復投与毒性試験：ラット 26 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		0.03		1		10		100	
動物数		雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12	雄：12	雌：12
血清中オステオカルシン（ng/mL）	検査例数		12		12		12		12		12
	最終投与後 24 時間		20.7		20.7		25.6**		23.0		24.8*
骨密度（大腿骨）[a]	検査例数		11		11		11		12		12
総骨密度（mg/cm^3）			767.1		819.4		697.7*		697.2*		667.7**
性周期	検査例数		18		18		18		18		18
性周期の乱れ			0		0		18**		18**		18**
回復性の評価											
動物数		雄：6	雌：6				雌：6		雌：6	雄：6	雌：6
		雌における海綿骨骨密度の低値、大腿骨骨髄内における脂肪浸潤、並びに卵巣の絶対重量及び相対重量の高値を除いて 13 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。									

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（骨代謝パラメータ・骨密度：one-way ANOVA 及び LSD 法、性周期：χ^2 検定）

a　骨密度測定は非 GLP で実施した。

7.5　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-5　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：SM-13496 のイヌにおける 4 週間反復経口投与試験		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：イヌ/ ビーグル	投与期間：4 週間	試験番号：L0485
投与開始月齢：13 ヵ月齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2.13
初回投与年月日：20■年■月 ■日	投与方法：強制経口	GLP 適用：非適（参考資料）
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：なし		
無毒性量：< 30 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
トキシコキネティクス									
AUC_{0-24}（μg·hr/mL）[a]	投与 1 日			0.44, 0.19	0.27, 4.66	2.20, 23.12	28.60, 0.28	55.96, 29.84	35.30, 12.48
	投与 7 日			4.70, 8.01	2.12, 3.81	0.70, 4.64	28.67, 2.33	25.85, 11.69	5.50, 16.46
	投与 14 日			0.34, 1.80	0.74, 4.80	3.15, 0.91	3.26, 3.07	55.25, 8.85	8.11, 12.48
	投与 28 日			1.11, 2.47	1.28, 6.34	1.74, 1.00	23.63, 11.39	26.15, 10.23	8.11, 7.71
C_{max}（μg/mL）[a]	投与 1 日			0.1194, 0.07445	0.1138, 0.5302	0.9376, 1.683	2.343, 0.05403	3.385, 1.539	2.264, 1.184
	投与 7 日			0.5269, 0.7674	0.4102, 0.8782	0.09409, 0.6764	2.573, 0.6215	2.286, 1.557	0.6356, 1.196
	投与 14 日			0.1645, 0.2382	0.1247, 1.318	0.3114, 0.1295	0.3136, 0.5512	4.062, 1.572	1.034, 1.602
	投与 28 日			0.1975, 0.5251	0.4663, 1.943	0.1822, 0.1441	4.732, 1.217	2.615, 1.259	1.279, 1.378

／　測定又は検査対象動物なし
a　数値は個別値を示す。

表 2.6.7.7-5　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見									
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（kg）[a]	投与前日	11.5, 9.4	10.1, 9.9	8.7, 10.9	10.6, 8.3	10.7, 8.8	12.7, 9.9	8.8, 10.8	11.2, 8.6
	投与 28 日	11.8, 10.0	9.1, 9.9	8.0, 10.2	9.5, 7.3	9.8, 8.1	12.1, 9.9	7.0, 8.9	10.3, 7.1
摂餌量（g）[a]	投与前日	300, 300	300, 300	300, 210	180, 300	300, 300	300, 250	300, 300	300, 190
	投与 14 日	300, 300	230, 300	300, 150	70, 190	210, 240	280, 140	300, 220	210, 50
	投与 28 日	300, 260	230, 300	200, 270	140, 180	300, 300	230, 300	140, 300	300, 160
一般状態									
白発運動減少		0	0	2	2	2	2	2	2
鼻鏡乾燥		0	0	2	2	2	2	2	2
削痩		0	0	0	1[a]	0	0	1	1
乳汁分泌		0	0	0	0	0	1	0	1
縮瞳		0	0	2	2	2	2	2	2
傾眠		0	0	2	2	2	2	2	2
乳腺部の肥厚		0	0	0	1	0	2	0	1
振戦		0	0	2	2	2	2	2	2

a　数値は個別値を示す。

表 2.6.7.7-5　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
眼科学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査									
QT 間隔（msec）[a]	投与 4 週 投与後 4 時間	183, 191	168, 188	188, 188	181, 190	198, 211	188, 190	311, 158	195, 216
	投与 4 週 投与後 24 時間	185, 193	175, 195	176, 176	205, 220	220, 198	193, 205	326, 210	201, 221
血液学的検査	投与 2 週	–	–	–	–	–	–	白血球数・好中球数・単球数・フィブリノーゲン量・プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間↑（雄 1 例）	
	投与 4 週	–	–	–	–	赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値↓、血小板数・フィブリノーゲン量↑（雌 1 例）		–	–
血液生化学的検査	投与 2 週	–	–	–	–	–	–	ALP・α_2-グロブリン・γ-グロブリン↑、α_1-グロブリン・A/G↓（雄 1 例）	
	投与 4 週	–	–	–	–	ALP↑（雌 1 例）		ALP・AST・ALT↑（雄 1 例）	
血清中ホルモン濃度		–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし
↑：高値、↓：低値
a　数値は個別値を示す。

表 2.6.7.7-5　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
尿検査	投与 2 週	–	–	–	–	–	–	NAG 排泄量↑（雄 2 例）、潜血：軽度（雌雄各 1 例）	
	投与 4 週	–	–	–	–	NAG 排泄量・尿量↑、浸透圧↓（雌 1 例）		NAG 排泄量↑（雄 2 例）、グルコース：軽度↑（雄 1 例）	
器官重量		–	–	–	–	–	–	胸腺：絶対・相対↓、副腎：相対↑（雌雄各 1 例）	
剖検									
乳汁分泌		0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺：肥厚		0	0	0	1	0	2	0	2
乳腺：暗赤色又は褐色		0	0	0	1	0	0	0	2
乳頭：大型化		0	0	0	1	0	2	0	1
胸腺：小型化		0	0	0	0	0	0	1	1
病理組織学的検査									
胸腺：萎縮又は退縮	軽微	1	0	1	0	0	0	0	0
	軽度	0	0	1	1	2	0	1	2
	中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎：副腎皮質内空胞の減少	軽微	0	0	0	0	0	0	1	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0

–：特記すべき所見なし又は異常なし
↑：高値、↓：低値

表 2.6.7.7-5　反復投与毒性試験：イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		300	
動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
病理組織学的検査									
乳腺：腺房過形成	軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	重度	0	0	0	0	0	2	0	1
乳腺：導管拡張	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺：分泌物増加	軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	1	0	1

7.6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Thirty Nine-Week Oral Toxicity Study of SM-13496 in Dogs		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：イヌ/ ビーグル	投与期間：39 週間	試験番号：3879
投与開始月齢：8 ヵ月齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2.06
初回投与年月日：20■年■月■ 日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：なし		
無毒性量：薬物を高曝露させた毒性評価であるため無毒性量は評価していない。		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		200	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス									
$AUC_{0\text{-}24}$（μg·hr/mL）									
ルラシドン	投与 4 週	／	／	10.2	8.7	12.1	12.3	32.1	15.6
	投与 39 週	／	／	10.1	8.3	20.1	10.5	67.0	16.7
代謝物 ID-14283	投与 4 週	／	／	2.9	4.8	5.9	4.8	8.0	6.9
	投与 39 週	／	／	4.9	3.9	6.7	4.6	9.4	5.9
代謝物 ID-14326	投与 4 週	／	／	1.2	2.3	3.2	1.6	4.1	4.0
	投与 39 週	／	／	3.2	2.3	3.3	1.6	4.8	3.6

／　測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		200	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
C_{max}（μg/mL）									
ルラシドン	投与 4 週			0.91	1.28	1.50	1.45	2.68	1.99
	投与 39 週			1.15	1.15	2.08	1.21	5.86	1.77
代謝物 ID-14283	投与 4 週			0.21	0.42	0.40	0.37	0.49	0.52
	投与 39 週			0.38	0.36	0.43	0.36	0.62	0.41
代謝物 ID-14326	投与 4 週			0.10	0.22	0.23	0.13	0.27	0.32
	投与 39 週			0.26	0.22	0.23	0.12	0.35	0.27
特記すべき所見									
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 週	11.1 kg	9.7 kg	-7	-7	-6	-13	-3	-6
	投与 13 週	12.2 kg	10.4 kg	-5	-3	-13	-8	-21	+4
	投与 39 週	12.9 kg	11.3 kg	+5	-2	-23	-9	-14	+19
摂餌量（%）[a]	投与 1 週	2100 g	1990 g	-39	-25	-54*	-47**	-56*	-64**
	投与 2 週	2100 g	2040 g	-6	-4	-26*	-23*	-31*	-44**
	投与 3 週	2100 g	2060 g	-9	-1	-18*	-9	-20*	-30**
	投与 4 週	2100 g	2020 g	-7	+1	-15	-11	-16*	-28*
	投与 5 週	2100 g	2040 g	-4	+2	-12	-3	-11	-19*

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

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		200	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
一般状態									
自発運動減少		0	0	4	4	4	4	4	4
傾眠		0	0	4	2	4	4	4	4
振戦		0	0	4	3	4	4	4	4
鼻乾燥		0	0	4	2	4	4	4	4
縮瞳		0	0	4	4	4	4	4	4
乳腺の肥厚		0	0	0	2	0	2	0	2
乳汁分泌		0	0	0	2	0	2	0	2
眼科学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
網膜電図検査		–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査									
心室性期外収縮	投与 13 週（投与後 2、24 時間）	–, –	–, –	–, –	–, –	–, –	–, –	+, +	–, –
	投与 17 週（投与後 2、6、24 時間）	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, +, +	–, –, –
	投与 22 週（投与後 2、6、24 時間）	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, –	–, –, +	–, –, –

–：特記すべき所見なし又は異常なし、+：所見あり

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		200	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
心電図検査									
QT 間隔（msec）	投与 13 週（投与後 2、24 時間）	176, 183	188, 194	170, 171	180, 183	179, 195	180, 184	178, 207↑	174, 171
	投与 17 週（投与後 2、6、24 時間）	175, 182, 181	183, 180, 185	169, 162, 177	182, 178, 185	163, 172, 182	184, 190, 189	183↑, 187↑, 198↑	170, 177, 181
	投与 30 週（投与後 2、6、24 時間）	179, 176, 180	180, 181, 186	179, 170, 177	177, 178, 186	183, 171, 199↑	187, 189, 190	183, 173, 189	184, 179, 182
	投与 35 週（投与後 2、6、24 時間）	173, 176, 179	189, 184, 194	179, 170, 178	187, 181, 184	181, 178, 197	186, 185, 183	193, 206↑, 213↑	177, 181, 186
	投与 39 週（投与後 2、6、24 時間）	191, 182, 186	187, 186, 189	173, 176, 176	185, 183, 196	177, 177, 182	191, 187, 202	214↑, 196, 215↑	184, 183, 183
血液学的検査									
白血球数（10^3/μL）	投与 13 週	10.89	9.93	9.81	8.82	8.00	8.50	6.70*↓	9.47
	投与 26 週	11.06	9.95	11.14	8.74	8.38	8.83	7.16↓	11.00
	投与 39 週	9.13	11.61	9.36	8.50	10.32	9.15	7.11↓	11.29
好中球数（10^3/μL）	投与 13 週	7.00	5.83	6.02	5.16	4.80	4.90	4.15*↓	5.24
	投与 26 週	7.27	5.78	7.32	5.47	5.17	5.54	4.32	6.70
	投与 39 週	5.82	7.48	5.73	5.48	7.09	6.07	4.64	6.97

↑：高値、↓：低値

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血液学的検査：Bartlett 検定及び Dunnett 又は Steel 検定）

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		200	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
血液生化学的検査									
総コレステロール（mg/dL）	投与 4 週	152	147	143	188↑	137	183↑	161	180↑
	投与 13 週	153	148	186↑	191↑	158	203↑	164↑	221*↑
	投与 26 週	144	219	184↑	204	149	202	176↑	248↑
	投与 39 週	141	193	196↑	241↑	149	221↑	192↑	244↑
リン脂質（mg/dL）	投与 4 週	332	310	319	380↑	311	385↑	339	381↑
	投与 13 週	339	306	384↑	391↑	339	413↑	329	433↑
	投与 26 週	315	406	381↑	413↑	328	413↑	363↑	477↑
	投与 39 週	313	375	406↑	457↑	329	443↑	388↑	495↑
ALT（U/L）	投与 13 週	32	33	40	37	182↑	30	219↑	32
AST（U/L）	投与 13 週	34	29	27	27	34	31	62↑	30
血清中ホルモン濃度									
プロラクチン（ng/mL）	投与 4 週（投与後 2、24 時間）	5.38, 4.53	5.14, 4.76	33.30**↑, 22.86↑	40.52↑, 23.71↑	30.16**↑, 21.70↑	37.58↑, 28.51↑	30.40**↑, 26.32↑	37.03↑, 33.06↑
	投与 13 週（投与後 2、24 時間）	4.65, 5.95	4.48, 4.04	31.49↑, 29.77↑	32.10↑, 21.65↑	28.55↑, 28.24↑	34.95↑, 39.15↑	23.84↑, 28.62↑	40.10↑, 38.00↑
	投与 26 週（投与後 2、24 時間）	3.31, 3.47	2.91, 2.63	23.99↑, 21.40↑	35.99↑, 14.79↑	12.39↑, 12.26↑	40.42↑, 22.11↑	25.17↑, 23.26↑	30.77↑, 36.69↑
	投与 39 週（投与後 2、24 時間）	1.86, 1.41	1.94, 2.84	29.76↑, 14.62↑	27.78↑, 11.93↑	10.34↑, 6.07↑	19.65↑, 9.43↑	23.04↑, 12.23↑	12.08↑, 11.79↑

↑：高値、↓：低値

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血液生化学的検査・血清中ホルモン濃度：Bartlett 検定及び Dunnett 又は Steel 検定）

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		30		100		200	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
尿検査									
pH [a]	投与 13 週	8.5 - ≥ 9.0	> 9.0	7.5 - ≥ 9.0	8.0 – 8.5	6.0↓ - 8.5	7.5 – 8.5	5.5↓ - ≥ 9.0	6.5↓ - ≥ 9.0
	投与 26 週	≥ 9.0	≥ 9.0	7.5 - ≥ 9.0	8.5 - ≥ 9.0	7.5 - ≥ 9.0	6.5↓ - ≥ 9.0	5.5↓ - ≥ 9.0	6.0↓ - ≥ 9.0
	投与 39 週	8.5 - ≥ 9.0	8.0 - ≥ 9.0	7.0 - ≥ 9.0	8.0 - ≥ 9.0	6.5↓ - ≥ 9.0	6.5↓ - ≥ 9.0	5.5↓ - ≥ 9.0	7.0 - 8.5
器官重量									
前立腺	絶対重量（g）	9.9		3.1**↓		4.0*↓		3.5**↓	
	相対重量（g%）	0.076		0.024**↓		0.041↓		0.031*↓	
精巣	絶対重量（g）	16.0		16.7		10.8↓		13.0↓	
剖検									
前立腺：小型化		0		4		2		1	
卵巣：小型化			0		2		2		2
子宮：小型化			0		2		0		1
肺：黄色～白色病巣		0	0	0	1	2	1	3	0

／ 測定又は検査対象動物なし
↑：高値、↓：低値
*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（器官重量：Bartlett 検定及び Dunnett 又は Steel 検定）
a　数値は個別値の範囲を示す。

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		200	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査								
前立腺：萎縮	0		4		2		3	
精巣								
精細管内腔の剥脱細胞又は巨細胞	0		0		2		3	
精細管内腔の精子蓄積	0		0		1		1	
多巣性又はびまん性精細管萎縮	0		0		2		2	
精巣上体								
精液過少	0		0		2		3	
精細管内腔の細胞残屑	0		0		0		2	
導管上皮空胞化	0		0		0		1	
卵巣：二次卵胞の減少		0		3		2		3
子宮：萎縮		0		2		0		1
乳腺								
導管上皮の水腫化	0	0	0	2	0	3	0	2
びまん性リンパ系細胞浸潤	0	0	0	1	0	1	0	1
色素沈着	0	0	0	1	0	2	0	1
コレステリン肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
コレステリン結晶を含む入管の拡張	0	0	0	0	0	0	0	1

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-6　反復投与毒性試験：イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）		30		100		200	
動物数	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査								
大腿骨又は胸骨								
骨梁減少	0	0	0	0	1	0	2	0
骨髄脂肪浸潤の増加	0	0	0	0	0	0	3	0
膀胱：上皮細胞質内の好酸性顆粒の増加	0	0	4	4	3	4	2	4
肺								
泡沫細胞集簇	1	2	1	2	2	3	3	1
コレステリン結晶又は炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	2	0	2	0
腸間膜リンパ節：泡沫細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	2	0
副腎：副腎皮質内空胞の減少	0	0	0	0	1	2	1	1
胸腺：萎縮	0	0	1	0	3	2	2	1

7.7　反復投与毒性試験：サル 13 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：サル 13 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Toxicity to Cynomolgus Monkeys by Repeated Oral Administration for 13 Weeks Followed by a 6-Week Recovery Period		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：サル/ カニクイザル	投与期間：13 週間	試験番号：[redacted]
投与開始時齢：2.5～4.5 歳	休薬期間：6 週間	CTD における記載箇所：4.2.3.2.04
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：血清中プロラクチン濃度測定及び骨髄検査を実施した。		
無毒性量：2 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
トキシコキネティクス（n=3～5/時点）									
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	／	／	5.7	3.1	13.1	12.7	29.6	29.9
	投与 14 日	／	／	7.4	3.4	13.5	18.1	59.4	49.2
	投与 13 週	／	／	4.7	< 2.0	14.8	19.1	49.3	72.0
$AUC_{0\text{-}t}$（ng·hr/mL）	投与 1 日	／	／	NC	NC	51.6	46.7	285.8	370.4
	投与 14 日	／	／	NC	NC	86.1	59.5	557.4	380.6
	投与 13 週	／	／	NC	NC	57.6	73.0	401.1	959.5

／　測定又は検査対象動物なし、NC：算出せず

表 2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
特記すべき所見									
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	1 [b]	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 1 週	3841 g	2832 g	-13	-3	-5	-1	-8	-4
	投与 13 週	4046 g	2935 g	-11	-1	+4	0	-7	+1
摂餌量（%）[a]	投与 1～13 週	987 g/週	1097 g/週	0	-8	-2	-10	-5*	-30**
一般状態									
行動抑制 [c]		0	1	1	0	3	3	5 [d]	5 [d]
振戦		0	0	0	0	0	0	4	4
流涎 [e]		0	0	2	0	1	2	4	5
眼科学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査		–	–	–	–	–	–	–	–
直腸温測定		–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
血液生化学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査		–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重・摂餌量・心拍数・直腸温・血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査：Student の t 検定又は Williams 検定）

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

b　投与 11 週に全身状態の悪化により安楽死させた。当該動物には、大腸の炎症がみられ、肝小葉周辺性の空胞化及び胸腺の退縮もみられたが腸病変に起因した変化と考えられた。したがって、全身状態の悪化は被験物質に関連した変化ではないと判断された。

c　行動抑制として鎮静、動作緩慢/不安定又は活動低下がみられた。

d　50 mg/kg/日群の雌雄で発現頻度及び程度の増加がみられた。

e　投与後に多量の流涎がみられた。

表 2.6.7.7-7　反復投与毒性試験：サル 13 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：5	雌：5	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：5	雌：5
器官重量		–	–	–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
骨髄検査		–	–	–	–	–	–	–	–
血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	投与 1 週（投与後 4、24 時間）	0.5, 3.0	2.00, 7.00	12.50[a], 2.75[a]	13.00, 6.00	13.00*, 3.00	26.00*, 0.50	14.00**, 4.00	39.00**, 14.00
	投与 13 週（投与後 4、24 時間）	1.50, 9.00	1.50, 8.00	17.50[a], 4.75[a]	20.00, 5.00	31.00*, 1.50	39.00*, 1.50	24.00**, 1.50**	60.00**, 4.00
回復性の評価									
動物数		雄：2	雌：2					雄：2	雌：2
		休薬期間に行動抑制及び振戦がみられたが、投与期間中にみられた所見は 6 週間の休薬により回復あるいは回復傾向を示した。							

／ 測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血清中プロラクチン濃度：Williams 検定）

a　n=2

7.8　反復投与毒性試験：サル 52 週間反復経口投与毒性試験

表 2.6.7.7-8　反復投与毒性試験：サル 52 週間反復経口投与毒性試験

報告書の題名：Toxicity to Cynomolgus Monkeys by Repeated Oral Administration for 52 Weeks		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：サル/ カニクイザル	投与期間：12 ヵ月齢	試験番号：[redacted]
投与開始時齢：37～41 ヵ月齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2.05
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：なし		
無毒性量：すべての被験物質群で行動抑制及び異常姿勢の持続がみられたため、無毒性量は 2 mg/kg/日を下回ると判断された。		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス									
C_{max}（ng/mL）									
ルラシドン	投与 1 日	／	／	2.16	4.19	37.51	11.48	43.11	26.52
	投与 30 日	／	／	6.86	1.79	22.19	9.51	57.70	39.96
	投与 13 週	／	／	3.96	1.60	21.38	13.09	48.87	49.10
	投与 26 週	／	／	6.38	2.54	20.66	19.60	72.46	85.39
	投与 52 週	／	／	5.83	2.77	9.52	22.14	85.84	89.70

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-8　反復投与毒性試験：サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
C_{max}（ng/mL）									
代謝物 ID-14283	投与 1 日			2.70	3.37	14.08	8.37	20.65	16.72
	投与 30 日			4.41	2.46	15.79	8.78	32.89	24.28
	投与 13 週			3.73	2.35	13.27	11.32	22.83	24.64
	投与 26 週			4.34	3.70	10.83	12.62	27.28	39.34
	投与 52 週			4.15	2.57	7.89	9.62	34.61	43.68
AUC_{0-24}（ng·hr/mL）									
ルラシドン	投与 1 日			12.8	17.2	143.2	89.1	504.4	282.6
	投与 30 日			24.7	8.0	175.4	90.3	592.5	431.8
	投与 13 週			12.5	6.7	167.4	105.8	619.7	560.9
	投与 26 週			15.1	10.7	196.8	180.5	710.3	927.1
	投与 52 週			23.8	13.7	110.1	154.4	625.5	558.1
代謝物 ID-14283	投与 1 日			35.4	38.5	94.9	56.7	239.2	170.1
	投与 30 日			26.2	20.2	149.2	85.0	382.7	305.0
	投与 13 週			16.7	11.3	125.8	93.8	309.0	312.8
	投与 26 週			18.5	17.4	123.7	123.0	315.1	527.3
	投与 52 週			21.3	14.8	84.4	84.4	322.2	360.1

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.7-8　反復投与毒性試験：サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見									
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重（%）[a]	投与 0 週	3186 g	2673 g	-6	-1	-3	+6	-4	0
	投与 3 週	3115 g	2628 g	-4	+1	-2	+8	-2	0
	投与 52 週	4227 g	3149 g	0	+2	-3	+6	+1	-8
摂餌量（%）[a]	投与-4～-1 週	955 g/週	798 g/週	-5	+6	+4	+9	+11	+20
	投与 1～3 週	730 g/週	487 g/週	-7	+47	-9	+19	-27	+4
	投与 4～52 週	1103 g/週	1058 g/週	+8	+10	+8	+5	+4	-14
一般状態									
行動抑制 [b]		1	2	4	4	4	4	4	4
異常姿勢の持続		0	0	1	0	2	3	4	4
振戦		0	0	0	0	3	2	4	4
流涎 [c]		0	0	0	0	0	0	2	2
眼科学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
心電図検査		–	–	–	–	–	–	–	–
血液学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
血清生化学的検査		–	–	–	–	–	–	–	–
尿検査		–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

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

b　行動抑制として鎮静、動作緩慢/不安定、活動低下又は円背姿勢がみられた。

c　投与後 1.5～6 時間に流涎がみられた。

表 2.6.7.7-8　反復投与毒性試験：サル 52 週間反復経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		2		10		50	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
器官重量		–	–	–	–	–	–	–	–
剖検		–	–	–	–	–	–	–	–
病理組織学的検査									
下垂体前葉：淡染性細胞の肥大		0	0	0	0	0	0	3	3
骨髄検査		–	–	–	–	–	–	–	–
血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	投与 13 週（投与後 4、24 時間）	4.6, 3.9	6.1, 8.6	9.9*, 4.3	14.7, 3.3*	32.1**, 2.4	48.4**, 3.5*	34.2**, < 1.0	45.2**, 3.1*
	投与 26 週（投与後 4、24 時間）	< 1.0, 1.5	2.6, 7.1	8.9, 1.7	7.5, 2.1	25.0*, < 1.0	37.5*, 1.5	31.0**, < 1.0	43.3*, 2.9
	投与 39 週（投与後 4、24 時間）	1.7, 1.6	2.2, 2.4	6.0, 2.1	6.2, 1.8	9.1, < 1.0	25.7*, 1.6	36.8**, < 1.0	32.8*, 1.5
	投与 52 週（投与後 4、24 時間）	7.0, 7.9	9.4, 3.6	22.5, 4.8	21.8, 9.2	33.2**, 4.2	33.5, 3.2	58.3**, 2.5*	94.8**, 14.8*

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血清中プロラクチン濃度：Williams 検定）

8. In Vitro 遺伝毒性試験

8.1 In Vitro 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）

表 2.6.7.8-1　In Vitro 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）

報告書の題名：SM-13496 の細菌を用いる復帰突然変異試験			被験物質：ルラシドン
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：2773
菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌		プレート数：3	CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.01
代謝活性化系：ラット肝 S9 mix		分析細胞数/ 培養：–	GLP 適用：適
溶媒：	被験物質：ジメチルスルホキシド（DMSO）		
	陽性対照：滅菌精製水又は DMSO		
処理：20 分間プレインキュベーション後、48 時間培養			処理年月：19[redacted]年[redacted]月
細胞毒性：なし			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
用量設定試験							
代謝活性化なし	DMSO		30	108	11	6	23
	陽性対照 [a]		354	541	324	751	184
	ルラシドン	15	32	104	12	7	14
		50	30	99	14	11	18
		150	30	105	10	9	20
		500 [b]	29	103	7	9	16
		1500 [b]	22	105	8	5	16
		5000 [b]	32	82	8	6	21

表 2.6.7.8-1　In Vitro 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）（続き）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
用量設定試験							
代謝活性化あり	DMSO		36	91	8	10	23
	陽性対照 [c]		292	549	120	170	695
	ルラシドン	15	31	101	11	12	30
		50	42	113	9	13	26
		150	52	117	10	11	29
		500 [b]	34	92	10	9	21
		1500 [b]	35	97	10	10	19
		5000 [b]	33	96	8	7	20
本試験							
代謝活性化なし	DMSO		26	88	8	6	13
	陽性対照 [a]		276	654	337	770	174
	ルラシドン	156	28	119	6	4	13
		313	24	122	9	7	18
		625 [b]	24	99	7	7	19
		1250 [b]	27	100	8	10	15
		2500 [b]	29	106	8	8	17
		5000 [b]	27	102	10	9	14

表 2.6.7.8-1　In Vitro 遺伝毒性試験：復帰突然変異試験（Ames 試験）（続き）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化あり	DMSO		36	87	10	7	28
	陽性対照 [c]		266	496	144	120	681
	ルラシドン	156	42	108	7	8	25
		313	46	101	9	7	26
		625 [b]	49	112	10	8	21
		1250 [b]	32	102	7	5	24
		2500 [b]	39	107	9	7	27
		5000 [b]	33	102	8	8	28

a
TA98	2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド	0.1 μg/plate
TA100	2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド	0.01 μg/plate
TA1535	アジ化ナトリウム	0.5 μg/plate
TA1537	9-アミノアクリジン	80 μg/plate
WP2*uvrA*	2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド	0.01 μg/plate

b　被験物質の析出

c
TA98	2-アミノアントラセン	0.5 μg/plate
TA100	2-アミノアントラセン	1.0 μg/plate
TA1535	2-アミノアントラセン	2.0 μg/plate
TA1537	2-アミノアントラセン	2.0 μg/plate
WP2*uvrA*	2-アミノアントラセン	10 μg/plate

8.2　In Vitro 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いる染色体異常試験

表 2.6.7.8-2　In Vitro 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：SM-13496 のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞（CHL/IU）を用いた In vitro 染色体異常試験		被験物質：ルラシドン
試験の種類：染色体異常試験	独立して実施した試験数：1	試験番号：2749
系統：チャイニーズハムスター肺細胞（CHL/IU）	プレート数：2	CTD における記載箇所：4.2.3.3.1.02
代謝活性系：ラット肝 S9 mix	分析細胞数/ 培養：100	GLP 適用：適
溶媒：被験物質：1% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液（CMC-Na）		
溶媒：陽性対照：生理食塩水		
処理：直接法では 24 時間及び 48 時間連続処理 代謝活性化法では 6 時間処理後、18 時間培養		処理年月：19[redacted]年[redacted]月
細胞毒性：あり（溶媒対照群に対する増殖率が 50%以下に抑制された濃度は、直接法 24 時間処理群では 625 µg/mL 以上、48 時間処理群では 313 µg/mL 以上であった。代謝活性化法では S9 mix 存在下、非存在下ともに、いずれの濃度においても細胞毒性を示さなかった。）		
遺伝毒性：なし		

被験物質及び対照物質	濃度（µg/mL）	観察細胞数	構造異常細胞数						構造異常細胞の出現頻度（%）		判定	倍数性細胞の出現頻度（%）	判定
			gap	ctb	cte	csb	cse	frg	+ g	- g			
直接法（24 時間連続処理）													
溶媒対照 [a]	–	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
陽性対照 [b]	0.03	200	5	44	51	0	0	0	43.0	41.0	+	0.0	-
ルラシドン	50	200	1	1	1	0	0	0	1.5	1.0	-	0.0	-
	100	200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-
	200 [c]	200	1	0	1	0	0	0	1.0	0.5	-	0.5	-
	400 [c]	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.5	-

表 2.6.7.8-2　In Vitro 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いる染色体異常試験（続き）

被験物質及び対照物質	濃度（μg/mL）	観察細胞数	構造異常細胞数						構造異常細胞の出現頻度（%）		判定	倍数性細胞の出現頻度（%）	判定
			gap	ctb	cte	csb	cse	frg	+ g	- g			
直接法（48 時間連続処理）													
溶媒対照 [a]	–	200	0	1	0	0	1	0	1.0	1.0	-	0.0	-
陽性対照 [b]	0.03	200	4	57	93	0	2	0	61.5	61.0	+	0.0	-
ルラシドン	50	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
	100	200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-
	200 [c]	200	0	1	1	0	1	0	1.5	1.5	-	0.0	-
	400 [c]	200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-
代謝活性化法（S9 mix 添加）													
溶媒対照 [a]	–	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
陽性対照 [d]	15	200	2	83	139	0	0	0	78.0	77.5	+	0.0	-
ルラシドン	625 [c]	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	1.0	-
	1250 [c]	200	1	1	0	0	0	0	1.0	0.5	-	0.5	-
	2500 [c]	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	1.0	-
	5000 [c]	200	0	1	1	0	0	0	1.0	1.0	-	0.5	-

表 2.6.7.8-2　In Vitro 遺伝毒性試験：哺乳類細胞を用いる染色体異常試験（続き）

被験物質及び対照物質	濃度（μg/mL）	観察細胞数	構造異常細胞数						構造異常細胞の出現頻度（%）		判定	倍数性細胞の出現頻度（%）	判定
			gap	ctb	cte	csb	cse	frg	+ g	- g			
代謝活性化法（S9 mix 非添加）													
溶媒対照 [a]	–	200	1	2	0	0	0	0	1.5	1.0	-	0.5	-
陽性対照 [d]	15	200	0	2	1	0	0	0	1.5	1.5	-	0.0	-
ルラシドン	625 [c]	200	0	2	1	0	0	0	1.5	1.5	-	0.0	-
	1250 [c]	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
	2500 [c]	200	2	3	1	0	0	0	3.0	2.0	-	0.5	-
	5000 [c]	200	0	2	1	0	0	0	1.5	1.5	-	1.0	-

本試験結果の判定には統計学的手法を用いなかった。
gap：染色分体ギャップ及び染色体ギャップ、ctb：染色分体切断、cte：染色分体交換、csb：染色体切断、cse：染色体交換、frg：断片化
+ g：ギャップを含む異常、- g：ギャップを除く異常
a　1% CMC-Na
b　マイトマイシン C
c　被験物質のほぼ均一な懸濁がみられた。
d　シクロホスファミド

9. In Vivo 遺伝毒性試験

9.1 In Vivo 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験

表 2.6.7.9-1　In Vivo 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験

報告書の題名：SM-13496 のマウスを用いた小核試験		被験物質：ルラシドン
試験の種類：マウス小核試験	処理計画：単回投与	試験番号：2767
動物種/ 系統：マウス/ CD-1(ICR)	計測時間：投与後 24、48 及び 72 時間	CTD における記載箇所：4.2.3.3.2.01
投与時週齢：8 週齢	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
評価した細胞：多染性赤血球（PCE）	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	
分析細胞数/ 動物：1000		投与年月：19[redacted]年[redacted]月
特記事項：なし		
毒性/ 細胞毒性：ルラシドン投与群では、いずれの投与群においても自発運動減少及び眼瞼下垂の毒性症状が認められた。		
遺伝毒性：なし		
曝露証明：:なし		

被験物質及び対照物質	投与量（mg/kg）	計測時間	動物数	PCE/PCE+NCE（%）[a]	MNPCE/PCE（%）[a]
経時変化試験					
無処理対照	–	–	5	54.3 ± 10.68	0.26 ± 0.182
溶媒対照（0.5%メチルセルロース水溶液）	–	24	5	53.5 ± 10.58	0.26 ± 0.167
陽性対照（シクロホスファミド）	80	24	5	44.4 ± 12.17	4.50 ± 1.806**
ルラシドン	2000	24	5	59.2 ± 5.01	0.08 ± 0.084*
	2000	48	5	55.0 ± 4.18	0.44 ± 0.297
	2000	72	5	59.7 ± 8.04	0.20 ± 0.187

表 2.6.7.9-1　In Vivo 遺伝毒性試験：マウスを用いる小核試験（続き）

被験物質及び対照物質	投与量（mg/kg）	計測時間	動物数	PCE/PCE+NCE（%）[a]	MNPCE/PCE（%）[a]
用量設定試験					
無処理対照	–	–	5	41.9 ± 3.67*	0.28 ± 0.205
溶媒対照（0.5%メチルセルロース水溶液）	–	48	5	51.6 ± 7.68	0.14 ± 0.055
陽性対照（シクロホスファミド）	80	24	5	35.1 ± 11.14*	4.88 ± 1.599**
ルラシドン	500	48	5	45.6 ± 9.01	0.16 ± 0.055
	1000	48	5	47.1 ± 4.71	0.20 ± 0.071
	2000	48	5	51.2 ± 5.47	0.22 ± 0.110

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（MNPCE 出現頻度：Kastenbaum-Bowman 法、PCE の割合：t 検定）

a　平均値 ± 標準偏差

10. がん原性試験

10.1 がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験

報告書の題名：104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with SM-13496 in Mice		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：マウス/ Crl:CD-1(ICR)BR	投与期間：98 及び 104 週間	試験番号：6645-138
投与開始時齢：38～44 日齢（雄）、41～47 日齢（雌）	投与方法：強制経口	CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.01
初回投与年月日： 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雄）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（雌）	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	GLP 適用：適
対照群の処理：0.5%メチルセルロース水溶液		
高用量の設定根拠：マウスにおける 14 日間反復経口投与毒性試験（試験番号 6645-135）及びマウスにおける 13 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 6645-136）の結果、500 mg/kg/日群の雄で体重増加量の低値（対照群と比較して-16%）が認められ、25 mg/kg/日以上の群の雌で子宮、子宮頚部、膣、及び乳腺に病理組織変化（ドーパミン D_2 受容体遮断作用又は血中プロラクチン濃度及び血中エストロゲン濃度の変化による可能性がある所見）が認められた。		
特記事項：溶媒対照群を雌雄それぞれ 2 群設定した。血清プロラクチン濃度測定を実施した。		

投与量（mg/kg/日）[a]		0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
トキシコキネティクス（n=3/時点）													
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	／	／	／	／	123	193	266	495	383	731	870	665
	投与 52 週	／	／	／	／	138	420	403	558	518	748	1124	956
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	投与 1 日	／	／	／	／	428	714	1397	2126	3949	5131	11958	6909
	投与 52 週	／	／	／	／	418	1130	1142	4217	2844	9927	12947	13599

／　測定又は検査対象動物なし

a　1200 mg/kg/日群の雄は投与 410 日以降、650 mg/kg/日に減量した。

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数		雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	検査例数	10	10			10	10	9	10	9	9	9	8
	投与 52 週	5.1	21.3			78.4 [a]	346.6 [a]	94.4 [a]	316.5 [a]	126.2 [a]	268 [a]	103.1 [a]	315.5 [a]
動物数	開始時	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	死亡/ 切迫殺	33	35	31	40	36	36	38	41	37	46	40	50
	計画剖検時 [b]	27	25	29	20	24	24	22	19	23	14	20	10
生存率（%）[c]		45	42	49	40	40	41	38	33	41	24	38	22
体重（対照群 1 との差、%）[d,f]		45.8 g	40.3 g			-4.6	+3.0	-5.2	-3.2	-5.2	-1.7	-8.7*	-4.5
体重（対照群 2 との差、%）[d,f]				46.6 g	39.9 g	-6.2*	+4.0	-6.9*	-2.3	-6.9*	-0.8	-10.3*	-3.5
摂餌量（対照群 1 との差、%）[e,f]		42.4 g	41.3 g	43.3 g	43.2 g	-2.1	+1.9	+2.4	+0.2	-3.8	-2.7	-4.0	-1.0

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重・摂餌量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

a　高値傾向（統計学的な比較は行っていない。）

b　投与 105 週（雄）、投与 99～100 週（雌）

c　投与 104 週（雄）、投与 98 週（雌）

d　投与 104 週（雄）、投与 98 週（雌）

e　投与 101 週（雄）、投与 97 週（雌）

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

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
特記すべき所見 [a]												
病理組織学的検査 – 腫瘍性病変												
乳腺												
M-腺棘細胞癌	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	3/4	0/0	2/4	0/0	2/5	0/0	0/5
M-癌	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	3/4	0/0	3/9	0/0	3/15	0/0	3/10
M-癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/2	0/0	1/1
下垂体前葉												
B-腺腫	0/1	1/2	0/0	3/1	0/0	7/4	1/0	10/7	0/0	9/18	0/1	7/22
脂肪組織												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
副腎皮質												
B-腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/7	0/1	1/5	0/1	0/2	0/1	0/1	0/0	0/2
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	1/3
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
B-被膜下細胞腺腫	2/2	0/0	3/0	0/0	4/1	0/0	3/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0
M-被膜下細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

a　発現頻度を計画剖検時／死亡又は切迫殺時で示す。

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
副腎髄質												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
B-褐色細胞腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	2/1	0/0	0/0
大動脈												
N-転移性細気管支/肺胞癌	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/1	0/6	0/0	1/6	0/1	0/3	0/0	0/1	0/2	0/4
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
外耳道皮脂腺												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/2	0/0	0/5	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
大腿骨												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/2	0/0	0/3	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
胸骨												
N-浸潤性細気管支/肺胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/1	0/1	0/1	0/6	0/0	0/6	0/1	0/1	0/0	0/1	0/2	0/2
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
脳												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/1	0/0	0/4	0/0	0/3	0/0	0/0	0/0	0/1
M-髄膜肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
頭蓋冠/頭蓋												
N-浸潤性髄膜肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
腹腔												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
M-悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
鼻腔												
X-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/1	0/0	0/4	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1	0/1
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性髄膜肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-歯牙腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
胸腔												
B-大動脈体腫瘍	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性細気管支/肺胞癌	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
盲腸												
M-血管肉腫	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	1/2	0/2	0/5	0/0	1/5	0/0	0/3	0/1	0/2	0/3	1/6
子宮頚部												
B-子宮内膜間質ポリープ	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-組織球性肉腫	／	1/2	／	0/2	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
B-平滑筋腫	／	0/1	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
N-浸潤性平滑筋肉腫	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-悪性リンパ腫	／	1/1	／	0/5	／	1/5	／	0/0	／	0/1	／	0/0
N-悪性神経鞘腫	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
N-浸潤性悪性神経鞘腫	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-骨髄性白血病	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
N-浸潤性子宮腺癌	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
陰核腺												
X-組織球性肉腫	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-悪性リンパ腫	／	1/1	／	0/3	／	0/2	／	0/1	／	0/0	／	0/0
N-転移性乳癌	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1
N-転移性乳癌肉腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0
結腸												
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/2	0/1	0/0	0/3	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
N-浸潤性子宮腺癌	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
横隔膜												
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
十二指腸												
B-腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	1/0	0/2	0/1	0/0	1/5	0/1	0/0	0/1	0/1	0/2	0/0
精巣上体												
X-悪性リンパ腫	0/1	／	0/2	／	0/0	／	1/1	／	0/0	／	0/1	／
食道												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
眼												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/2	0/2	0/0	1/2	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
足部/足蹠												
B-血管腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
胆嚢												
B-乳頭状腺腫	0/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/2	0/2	0/0	1/4	0/0	0/3	0/1	0/0	0/0	0/3
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ハーダー腺												
B-腺腫	6/3	3/2	2/4	0/3	6/2	6/1	2/2	1/1	4/0	0/5	2/6	2/5
M-癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	1/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/4	0/0	0/6	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
心臓												
N-転移性細気管支/肺胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/1	0/8	0/1	1/7	0/1	0/3	0/0	0/2	0/1	0/4
N-転移性乳腺腺棘細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
造血器腫瘍												
M-組織球性肉腫	0/1	1/2	0/2	1/5	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/0
M-悪性リンパ腫	0/2	6/5	1/2	0/12	0/1	3/10	1/1	0/6	2/2	1/4	0/4	2/8
M-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
回腸												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/2	0/1	0/0	0/3	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
空腸												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	1/1	0/4	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
腎臓												
N-浸潤性線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/1	0/1	1/3	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	4/4	0/2	0/11	0/0	1/9	0/1	0/5	1/1	1/3	0/3	0/5
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-尿細管細胞腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-尿細管細胞癌	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
喉頭												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/1	0/2	0/0	0/2	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
肝臓												
M-血管肉腫	0/1	0/0	2/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-肝細胞腺腫	2/1	0/0	3/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-多発性肝細胞腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-肝細胞癌	3/5	0/0	7/0	1/0	1/3	0/0	2/0	0/1	1/1	0/1	0/3	0/0
X-組織球性肉腫	0/1	0/1	0/2	1/4	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	3/5	0/2	0/9	0/1	2/8	0/1	0/4	0/1	1/3	0/3	0/5
N-転移性乳腺腺棘細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/0	0/2	0/0	0/1
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
M-骨肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性未分化肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
肺												
B-多発性細気管支/肺胞腺腫	0/0	0/0	2/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
B-細気管支/肺胞腺腫	5/3	1/3	7/4	3/4	3/2	4/2	2/6	2/3	1/3	0/4	4/1	0/2
M-細気管支/肺胞癌	4/1	2/2	3/3	2/3	1/1	5/2	0/1	1/2	1/1	1/2	1/0	0/1
M-多発性細気管支/肺胞癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
N-転移性血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
N-転移性肝細胞癌	0/2	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/1	1/1	0/2	0/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/1	5/3	0/2	0/10	0/0	3/9	0/1	0/6	0/1	1/4	0/3	0/7
N-転移性乳腺腺棘細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	1/1	0/0	1/5	0/0	0/5	0/0	1/4
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性骨肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性未分化肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
前腸間膜／膵臓リンパ節												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	1/0
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腋窩リンパ節												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳腺腺棘細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0
鼠径リンパ節												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
腰／腸骨リンパ節												
X-組織球性肉腫	0/0	0/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	2/1	0/2	0/4	0/1	1/2	0/0	0/2	0/1	0/0	0/1	0/2
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
下顎リンパ節												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	2/2	0/2	0/2	0/0	0/2	0/1	0/3	1/0	0/0	0/2	1/2
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）[a]	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
縦隔リンパ節												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/1	1/2	0/1	0/3	0/1	2/1	0/0	0/0	0/1	0/1	0/2	1/1
N-転移性悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-転移性骨肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腸間膜リンパ節												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/2	0/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/1	4/5	1/2	0/9	0/1	2/9	0/1	0/5	2/1	0/2	0/4	2/6
N-転移性乳腺腺棘細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性子宮腺癌	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
その他のリンパ節												
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/2	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
膝窩リンパ節												
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
腎リンパ節												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	2/3	0/2	0/5	0/1	1/2	0/0	0/2	0/0	0/0	0/1	1/1
気管気管支リンパ節												
N-転移性細気管支/肺胞癌	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/0	0/1	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/3
乳腺												
B-腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
B-乳頭管腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
M-血管肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/0	0/4	0/0	1/5	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/3
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
大腿骨骨髄												
X-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/2	0/4	0/0	0/7	0/1	0/1	0/0	0/0	0/2	0/2
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
胸骨骨髄												
X-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/2	0/6	0/0	0/7	0/1	0/1	0/0	0/1	0/2	0/2
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
腸間膜												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	1/2	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/2
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
筋、骨格												
M-線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/1	0/3	0/0	0/5	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
M-横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
視神経												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
M-悪性神経鞘腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
その他の神経												
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
坐骨神経												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/0	0/2	0/0	1/6	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-悪性神経鞘腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
卵巣												
B-嚢胞腺腫	／	1/0	／	0/0	／	1/0	／	0/2	／	0/1	／	0/1
M-悪性顆粒膜細胞腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／	1/0
B-血管腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0
X-組織球性肉腫	／	0/1	／	0/2	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
N-浸潤性平滑筋肉腫	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
B-黄体腫	／	1/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-悪性リンパ腫	／	1/1	／	0/7	／	1/6	／	0/2	／	0/2	／	0/6
N-転移性乳癌	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/2
N-転移性乳癌肉腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0
X-骨髄性白血病	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
B-莢膜細胞腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0
B-管間質腺腫	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
膵臓												
B-腺房細胞腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-浸潤性線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
B-島細胞腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	1/2	0/0	0/1
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/2	0/6	0/0	1/7	0/1	0/3	0/1	0/1	0/0	0/3
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
上皮小体												
B-腺腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
耳介												
M-神経線維肉腫	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
下垂体												
B-中葉腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/2	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
包皮腺												
X-悪性リンパ腫	0/0		0/2		0/0		0/1		0/0		0/0	
前立腺												
B-腺腫	0/0		1/0		0/0		0/0		0/0		0/0	
X-組織球性肉腫	0/0		0/1		0/0		0/0		0/0		0/0	
X-悪性リンパ腫	0/0		0/2		0/0		0/1		0/0		0/1	
直腸												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/3	0/0	0/2	0/0	0/1	1/0	0/0	0/0	0/0
下顎腺												
X-悪性リンパ腫	0/0	2/2	0/2	0/6	0/1	1/8	0/1	0/5	0/1	1/1	0/0	0/2
精嚢												
M-腺癌	0/0		1/0		0/0		0/0		0/0		0/0	
X-悪性リンパ腫	0/0		0/1		0/0		1/1		0/0		0/0	
M-未分化肉腫	0/0		0/0		0/1		0/0		0/1		0/0	

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
皮膚												
M-基底有棘細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
M-線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
B-角化棘細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	2/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/2	0/0	0/3	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-肥満細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
B-扁平上皮乳頭腫	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
B-皮脂腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
M-扁平上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
脊髄												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	0/4	0/0	0/3	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
脾臓												
B-血管腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/1	0/0	0/1	0/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0
N-転移性平滑筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/1	3/5	0/2	0/11	0/1	3/9	1/1	0/5	2/1	1/3	0/3	0/5
N-浸潤性悪性神経鞘腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性子宮腺癌	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腺胃												
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/2	0/3	0/0	1/4	0/1	0/2	0/0	0/0	0/1	0/2
N-転移性乳癌肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
N-転移性横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
非腺胃												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/3	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
皮下組織												
M-線維肉腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0	0/1	0/0	0/2	0/0
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-悪性神経鞘腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-骨肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-横紋筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-未分化肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
尾												
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
B-角化棘細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
精巣												
B-血管腫	0/0		0/1		0/0		0/0		1/0		0/0	
B-間細胞腫	1/0		2/0		0/1		0/0		0/0		0/0	
X-悪性リンパ腫	0/0		0/0		0/0		0/1		0/0		0/0	
M-悪性神経鞘腫	0/1		0/0		1/0		0/0		0/0		0/0	

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
胸腺												
N-転移性細気管支/肺胞癌	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/1	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/2	4/4	0/2	0/9	0/1	3/9	0/1	0/6	0/1	1/4	0/2	0/6
N-転移性乳癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
甲状腺												
B-濾胞細胞腺腫	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/1	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-濾胞細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	1/1	0/1	0/2	0/0	0/3	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
舌												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/1	0/4	0/0	0/3	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
M-扁平上皮癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
気管												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/1	0/2	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/1	0/1

B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
尿管												
X-悪性リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
膀胱												
X-組織球性肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-悪性リンパ腫	0/0	2/2	0/2	0/7	0/0	1/8	0/1	0/4	0/0	0/2	0/0	0/4
X-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
子宮												
M-腺癌	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
B-子宮内膜間質ポリープ	／	1/1	／	1/1	／	1/0	／	0/0	／	1/0	／	0/0
B-血管腫	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
M-血管肉腫	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-組織球性肉腫	／	1/1	／	1/3	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0
B-平滑筋腫	／	1/0	／	0/1	／	0/1	／	0/0	／	1/0	／	0/0
M-平滑筋肉腫	／	0/1	／	1/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-悪性リンパ腫	／	0/1	／	0/6	／	1/6	／	0/0	／	0/1	／	0/2
M-悪性神経鞘腫	／	1/0	／	1/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-骨髄性白血病	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
M-未分化肉腫	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
膣												
X-組織球性肉腫	／	0/0	／	1/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-悪性リンパ腫	／	1/1	／	0/5	／	1/5	／	0/0	／	0/1	／	0/0
X-骨髄性白血病	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
B-扁平上皮乳頭腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1
全身												
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-1　がん原性試験：マウス 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		30		100		300		1200/650	650
動物数	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60	雄：60	雌：60
剖検												
下垂体：腫瘤	0/1	1/0	0/0	0/1	0/0	3/4	1/0	7/5	0/1	6/15	0/1	3/16
乳腺：腫瘤	0/0	0/3	0/1	0/2	0/0	5/7	0/1	3/13	0/3	5/19	0/2	2/14
子宮：腫瘤	／	6/6	／	6/5	／	3/3	／	1/0	／	1/2	／	0/0
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変												
子宮頚部：萎縮	／	2/0	／	0/2	／	0/10	／	0/12	／	2/16	／	2/26
乳腺												
過形成	0/0	1/2	0/0	0/6	0/0	10/13	0/0	10/26	0/0	9/30	0/0	7/27
乳瘤/分泌亢進	0/0	1/0	0/0	1/3	0/0	1/7	0/0	7/20	0/0	3/23	0/0	1/31
卵巣：萎縮	／	3/2	／	0/4	／	3/7	／	3/13	／	6/19	／	6/31
下垂体前葉：過形成	0/0	2/0	1/0	2/2	1/0	4/3	0/2	2/9	0/0	1/13	0/0	2/13
子宮												
腺筋症	／	2/1	／	0/2	／	15/15	／	9/13	／	7/18	／	2/13
萎縮	／	0/0	／	0/2	／	0/11	／	0/16	／	2/23	／	3/27
嚢胞状内膜増殖	／	24/30	／	18/28	／	13/8	／	12/17	／	7/8	／	6/11
膣												
萎縮	／	1/2	／	0/2	／	0/8	／	0/8	／	1/12	／	2/22
上皮の粘液上皮化	／	1/1	／	1/1	／	5/3	／	9/7	／	7/21	／	5/21

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

10.2 がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験

報告書の題名：104-Week Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with SM-13496 in Rats		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：ラット/ Crl:CD(SD)IGS BR	投与期間：104 週間	試験番号：6645-139
投与開始週齢：6 週齢	投与方法：強制経口	CTD における記載箇所：4.2.3.4.1.02
初回投与年月日：20■年■月■日（雄）、■日（雌）	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	GLP 適用：適
対照群の処理：0.5%メチルセルロース水溶液		
高用量の設定根拠：ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験（試験番号 3259）の結果、100 mg/kg/日群の雌雄で体重増加量の低値（対照群と比較して、雌雄とも-23.5%）が認められ、1 mg/kg/日以上の群の雌雄で乳腺に、雌で卵巣、子宮及び膣に病理組織変化（ドーパミン D_2 受容体遮断作用又は血中プロラクチン濃度及び血中エストロゲン濃度の変化による可能性がある所見）が認められた。		
特記事項：溶媒対照群を雌雄それぞれ 2 群設定した。		

投与量（mg/kg/日）[a]		0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
トキシコキネティクス（n=3/時点）											
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	／	／	／	／	14.8	22.4	74.0	121	239	513
	投与 52 週	／	／	／	／	66.5	67.6	210	408	440	1743
$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	投与 1 日	／	／	／	／	53.9	107	668	994	1531	6133
	投与 52 週	／	／	／	／	178	365	1216	1826	5276	10881

／　測定又は検査対象動物なし

a　50 mg/kg/日群の雄は投与 404 日以降、雌は投与 403 日以降、36 mg/kg/日に減量した。

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数		雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
血清中プロラクチン濃度（ng/mL）	投与 53～54 週	29.7	199			141**	1004**	217**	1117**	234**	341
動物数	開始時	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65
	死亡/ 切迫殺	47	50	43	53	47	45	51	49	36	44
	計画剖検時	18	15	22	12	18	20	14	16	29	21
生存率（%）		28	23	34	18	28	31	22	25	45	32
体重（対照群 1 との差、%） [a,c]		806 g	530 g			-8.8*	+2.6	-15.6*	-21.1*	-24.6*	-24.5*
体重（対照群 2 との差、%） [a,c]				762 g	600 g	-3.5	-9.3	-10.8*	-30.3*	-20.2*	-33.3*
摂餌量（対照群 1 との差、%） [b,c]		220 g	157 g			± 0	+2.5	-7.7	-11.5*	-12.3*	-16.6*
摂餌量（対照群 2 との差、%） [b,c]				219 g	171 g	+0.5	-5.8	-7.3	-18.7*	-11.9*	-23.4*
特記すべき所見 [d]											
病理組織学的検査 – 腫瘍性病変											
乳腺											
M-癌		0/0	4/15	0/0	0/14	0/1	9/12	1/1	11/19	0/1	16/16

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血清中プロラクチン濃度・体重・摂餌量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

a　投与 105 週（雌雄）

b　投与 101 週（雌雄）

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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

d　発現頻度を計画剖検時／死亡又は切迫殺時で示す。

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
脂肪組織										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
B-褐色脂肪腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-脂肪腫	0/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
副腎皮質										
B-腺腫	1/0	1/0	1/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	1/1	1/0
M-癌	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/2	0/1
副腎髄質										
B-神経節細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
M-悪性褐色細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/0
M-神経線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-褐色細胞腫	1/4	0/1	2/1	0/2	3/5	3/1	1/3	0/3	6/3	0/1
大動脈										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
外耳道皮脂腺										
M-扁平上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
胆管										
I-膵島細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
脳										
M-星状膠細胞腫	0/0	0/1	1/0	0/1	0/3	0/1	0/2	1/1	0/1	0/0
M-顆粒細胞腫	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/2	0/1
M-稀突起膠細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
I-脳下垂体癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/3	0/0	0/1
N-脳下垂体癌	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0
頭蓋冠/頭蓋										
M-肉腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-骨肉腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腹腔										
B-血管腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
B-褐色脂肪腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-脂肪腫	1/0	0/0	0/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
胸腔										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
盲腸										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/0	0/0	0/1	0/2
子宮頚部										
B-線維腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0
B-顆粒細胞腫	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
X-造血器腫瘍	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1
B-平滑筋腫	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
N-平滑筋肉腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0	／	0/0
B-子宮内膜間質ポリープ	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
M-子宮内膜間質肉腫	／	0/2	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0
陰核腺										
M-扁平上皮癌	／	0/0	／	0/0	／	0/1	／	0/0	／	0/0
X-造血器腫瘍	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1
B-導管乳頭腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0
結腸										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/1	0/3	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
十二指腸										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
精巣上体										
X-造血器腫瘍	0/0		0/0		1/1		0/1		0/2	
M-悪性中皮腫	1/0		0/0		0/0		0/0		0/0	
眼										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
足部/足蹠										
B-扁平上皮乳頭腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
歯肉										
M-扁平上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
ハーダー腺										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
心臓										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0
造血器腫瘍										
M-骨髄性白血病	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-リンパ腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/4	0/1	0/1	0/2	0/2	0/1
M-組織球性肉腫	1/0	0/1	1/2	0/1	1/3	0/0	0/0	1/0	0/3	0/1
回腸										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
M-平滑筋肉腫	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
空腸										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
腎臓										
B-尿細管細胞腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
M-尿細管細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/1	0/5	0/0	0/1	0/0	0/3	0/2
B-脂肪腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
M-脂肪肉腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
喉頭										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
I-甲状腺濾胞細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
肝臓										
B-肝細胞腺腫	1/1	1/1	2/1	1/1	1/0	0/0	1/0	1/0	1/0	0/0
N-副腎皮質癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
M-肝細胞癌	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	1/0	0/0
N-膵島細胞癌	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-胆管腫	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/2	0/1	1/4	0/0	0/1	1/2	0/4	0/1
N-悪性褐色細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
肺										
B-細気管支-肺胞腺腫	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-副腎皮質癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-扁平上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/2	0/1	1/5	0/0	0/1	1/0	0/3	0/1
I-線維肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-線維肉腫	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N-悪性褐色細胞腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
N-乳癌	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1
N-骨肉腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
前腸間膜／膵臓リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
腋窩リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
肝リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
腰／腸骨リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/1	0/0	0/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/2

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
下顎リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
縦隔リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/1	0/0	1/2	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
腸間膜リンパ節										
M-脈管肉腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-血管腫	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-血管肉腫	0/2	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/1	0/4	0/0	0/1	1/1	0/4	0/1
その他のリンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
膝窩リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
腎リンパ節										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1	0/0	0/0	0/1
気管気管支リンパ節										
N-癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
乳腺										
B-腺腫	0/0	2/9	0/1	0/5	0/0	1/9	1/0	5/15	0/0	4/8
B-線維腺腫	0/0	7/17	0/0	7/21	0/0	14/12	0/1	8/14	0/0	9/14
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
M-混合乳腺腫瘍	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-扁平上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
大腿骨骨髄										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/3	0/0	0/3	0/0	0/1	0/1	0/2	0/1
胸骨骨髄										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/2	0/0	0/3	0/0	0/1	0/1	0/2	0/1
腸間膜										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
筋、骨格										
M-線維肉腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/1
M-横紋筋肉腫	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-肉腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
鼻甲介										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
坐骨神経										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
卵巣										
X-造血器腫瘍	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/2
膵臓										
B-腺房細胞腺腫	1/1	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
B-島細胞腺腫	2/4	1/2	4/4	2/0	6/3	1/0	5/3	1/2	2/9	3/1
M-島細胞癌	0/1	1/1	0/2	0/0	0/1	1/1	0/1	0/2	2/1	0/1
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/1	0/4	0/0	0/1	0/0	0/3	0/1
上皮小体										
B-腺腫	0/1	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
心膜										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
耳介										
B-神経鞘腫	0/0	1/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
B-扁平上皮乳頭腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
下垂体										
B-腺腫	9/25	12/42	10/26	12/46	11/22	16/39	8/32	12/28	16/19	16/32
I-星状膠細胞腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-癌	0/1	1/1	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/3	0/0	1/1
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/3	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
包皮腺										
X-造血器腫瘍	0/0		0/0		0/3		0/0		0/2	
前立腺										
X-造血器腫瘍	0/0		0/0		0/4		0/1		0/3	
下顎腺										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
精嚢										
X-造血器腫瘍	0/0		0/0		0/1		0/1		0/3	

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
皮膚										
B-基底細胞腺腫	0/1	1/0	1/0	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0
B-皮脂腺腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
M-癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-扁平上皮癌	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
B-線維腫	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1
M-線維肉腫	0/1	0/1	0/0	0/1	0/2	2/2	1/4	0/1	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	1/0	0/1	0/1	0/1	1/2	0/0	0/1	0/0	0/3	0/1
B-角化棘細胞腫	2/0	0/0	1/0	0/0	3/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0
B-脂肪腫	0/1	1/0	0/0	0/1	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
M-脂肪肉腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-神経線維肉腫	0/0	0/0	0/0	1/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
B-扁平上皮乳頭腫	2/0	0/0	2/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
脊髄										
M-星状膠細胞腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
脾臓										
M-血管肉腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/1	0/0	1/5	0/0	0/1	1/1	0/2	0/2

B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
腺胃										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1
非腺胃										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
尾										
B-扁平上皮乳頭腫	0/0	0/0	0/1	0/0	1/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
精巣										
B-間細胞腫	1/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／
胸腔										
B-褐色脂肪腫	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
胸腺										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/1	0/1	1/4	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
M-褐色脂肪腫	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
M-胸腺癌	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
甲状腺										
B-C 細胞腺腫	4/4	2/2	5/2	1/3	2/3	2/0	5/6	2/1	7/2	3/4
B-濾胞細胞腺腫	0/4	0/0	1/1	0/1	2/0	0/1	0/1	1/0	0/2	0/0
M-C 細胞癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0
M-濾胞細胞癌	1/0	0/0	0/0	1/0	0/1	0/0	0/0	0/1	1/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0	0/1	0/0

／ 測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
舌										
M-扁平上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
気管										
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
膀胱										
M-移行上皮癌	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
B-血管腫	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
X-造血器腫瘍	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0
子宮										
M-癌	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0
X-造血器腫瘍	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1
B-平滑筋腫	／	0/0	／	0/0	／	1/0	／	0/0	／	1/0
B-子宮内膜間質ポリープ	／	0/3	／	1/1	／	1/0	／	0/3	／	0/0
膣										
I-子宮内膜間質肉腫	／	0/1	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0
B-線維腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0
B-顆粒細胞腫	／	1/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0
X-造血器腫瘍	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	0/1
M-平滑筋肉腫	／	0/0	／	0/0	／	0/0	／	1/0	／	0/0

／　測定又は検査対象動物なし、B：原発性、良性腫瘍、I：局所浸潤性腫瘍、M：原発性、悪性腫瘍、N：転移性腫瘍、X：その他の腫瘍

表 2.6.7.10-2　がん原性試験：ラット 104 週間経口投与がん原性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照 1）		0（対照 2）		3		12		50/36	
動物数	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65	雄：65	雌：65
剖検										
乳腺：嚢胞	1/1	0/5	0/0	0/7	2/1	3/2	2/0	0/2	3/4	1/2
病理組織学的検査 – 非腫瘍性病変										
乳腺										
乳汁分泌の増加	1/10	0/3	1/8	0/2	6/14	1/0	4/23	0/3	21/16	0/2
卵巣										
黄体欠如		7/39		4/40		16/28		14/36		20/32
膣										
角化		6/31		3/27		13/30		11/37		14/22

11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

11.1 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

表 2.6.7.11-1　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：ルラシドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
ラット/Crj:CD(SD)	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	2 週間	0、0.04、0.5、1、6、30、150	雌（非妊娠）：6	150 mg/kg/日群でカタレプシー、自発運動の減少、並びに体重及び摂餌量の低値が認められた。また、0.5 mg/kg/日以上の群でほぼ全例に性周期の延長がみられ、6 mg/kg/日以上の群で乳腺の発達の発現例数が増加した。	2839 4.2.3.5.1.03
ラット/Crj:CD(SD)	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	妊娠 7 日から妊娠 17 日まで	0、25、50、100、150	雌：11～12	F_0：150 mg/kg/日群で自発運動の減少及び流涙が認められた。25 mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値が、100 mg/kg/日以上の群で摂餌量の低値が認められた。 F_1:150 mg/kg/日群で発育抑制を示唆する胎児体重の減少及び骨化遅延が認められた。投与に起因した外形、内臓及び骨格の異常又は変異は認められず、催奇形性はなかった。	2784 4.2.3.5.2.03
ウサギ/Kbl:NZW	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	2 週間	0、50、100、200	雌（非妊娠）：4	50 mg/kg/日以上の群で体重増加量の低値及び摂餌量の低値がみられ、乳腺の発達も認められた。ウサギにおける胚 - 胎児発生に関する試験の高用量には 50 mg/kg/日が適切であると判断された。	2812 4.2.3.5.2.04
ラット/Crj:CD(SD) IGS	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/懸濁）	妊娠 6 日から分娩後 20 日まで	0、0.3、1、3、10	雌：6～7	F_0:1 mg/kg/日以上の群で妊娠期間中に体重増加量の低値が認められた。 F_1：10 mg/kg/日群で出生時の死亡率の上昇傾向が認められた。	D0254 4.2.3.5.3.02

表 2.6.7.11-1　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：ルラシドン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
ラット/Crl:CD(SD)	強制経口（0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁）	生後 21 日から生後 48 日まで	0、0.3、3、30、150/300	主群 雄：6 雌：6 ホルモン群 雄：3 雌：3	30 mg/kg/日以上の群の雌雄で半眼及び閉眼が認められた。150/300 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低値を伴う体重及び体重増加量の低値が認められた。150 mg/kg/日群の雄で陰茎包皮亀頭分離の遅延及び 300 mg/kg/日群の雌で膣開口の遅延が認められた。器官重量では、30 mg/kg/日以上の群の雌で子宮重量の低値が、300 mg/kg/日群の雌で卵巣重量の低値が認められた。いずれのルラシドン投与群でも雌雄の血清中プロラクチン濃度の上昇及び雌の血清中エストラジオール濃度の低下が認められた。	[redacted] 4.2.3.5.4.02

12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験

12.1 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響

表 2.6.7.12-1　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響

報告書の題名：SM-13496 のラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験（雄投与試験）		被験物質：ルラシドン
試験計画：ICH 4.1.1 に準拠	投与期間：交配前 64 日間、交配期間を通して交尾成立まで	試験番号：2771
動物種/ 系統：ラット/ Crj:CD(SD)	交尾成立日：妊娠 0 日目	CTD における記載箇所：4.2.3.5.1.01
投与開始週齢：6 週齢	帝王切開日：妊娠 20 日目	GLP 適用：適
初回投与年月日：19■年■月■日	投与方法：強制経口	
特記事項：なし	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	
無毒性量：雄親動物の一般毒性：6 mg/kg/日、雄親動物の生殖能：150 mg/kg/日、初期胚発生：150 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	6	30	150
雄				
評価動物数	雄：22	雄：22	雄：22	雄：22
死亡/ 切迫殺動物数	1	0	0	0
一般状態				
自発運動減少	–	–	++ [a]	++ [b]
カタレプシー	–	–	–	++ [b]
眼瞼下垂	–	–	–	++ [b]
剖検	–	–	–	–

／ 測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし、++：所見あり

a　投与 22～28 日

b　自発運動減少が投与 2～31 日に、カタレプシーが投与 1～17 日に散発的にみられ、眼瞼下垂は投与 1 日に 1 例で認められた。

表 2.6.7.12-1　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	6	30	150
体重（%）[a]	投与 64 日	516 ± 37.6 g	-0.6	-11.4**	-16.9**
摂餌量（%）[a]	投与 64 日	27 ± 3.1 g/日	-7.4	-14.8**	-22.2**
交尾動物数		21	22	22	21
交尾率（%）		100	100	100	95.5
授胎動物数		21	22	22	20
授胎率（%）		100	100	100	95.2

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	6	30	150
雌					
動物数（無処置）		雌：21	雌：22	雌：22	雌：22
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–
妊娠時体重（%）[a]	妊娠 20 日	428 ± 22.7 g	+2.1	+1.9	+0.7
妊娠動物数		21	22	22	20
平均黄体数[b]		16.3 ± 1.49	16.6 ± 1.65	16.3 ± 1.70	16.7 ± 1.59
平均着床数[b]		15.3 ± 2.95	16.0 ± 1.59	15.9 ± 1.46	15.7 ± 1.93
着床前死亡率（%）		6.1	3.3	2.8	6.3

–：特記すべき所見なし又は異常なし

**：$p < 0.01$（体重：Student の t 検定又は Aspin-Welch 検定、摂餌量：one-way ANOVA 及び LSD 法）

a　対照群は平均値 ± 標準偏差を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

b　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

表 2.6.7.12-1　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雄に及ぼす影響（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	6	30	150
平均生存胎児数 [a]	14.9 ± 2.8	15.4 ± 1.44	15.2 ± 1.76	14.9 ± 1.84
死亡胚・児数	9	14	15	16
着床後死亡率（%）	2.8	4.0	4.3	5.1
平均胎児体重（g） [a]	雄：3.74 ± 0.169 雌：3.57 ± 0.157	雄：3.78 ± 0.160 雌：3.57 ± 0.142	雄：3.75 ± 0.277 雌：3.59 ± 0.242	雄：3.78 ± 0.180 雌：3.57 ± 0.164
性比（雄比率%）	54	48	53	54
胎児検査				
外表異常	–	–	–	–
内臓異常	–	–	–	–
骨格異常	–	–	–	–
骨化進行度	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

a　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

12.2 生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響

表 2.6.7.12-2　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響

報告書の題名：SM-13496 のラットにおける妊娠前および妊娠初期経口投与試験（雌投与試験）		被験物質：ルラシドン
試験計画：ICH 4.1.1 に準拠	投与期間：交配前 15 日間、交配期間を通して妊娠 7 日まで。回復性検討では、雌ラットに 28 日間投与後、14 日間休薬した後交配。	試験番号：2865
動物種/ 系統：ラット/ Crj:CD(SD)	交尾成立日：妊娠 0 日目	CTD における記載箇所：4.2.3.5.1.02
投与開始週齢：10 週齢	帝王切開日：妊娠 20 日目	GLP 適用：適
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日	投与方法：強制経口	
特記事項：なし	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	
無毒性量：雌親動物の一般毒性：0.1 mg/kg/日、雌親動物の生殖能：0.1 mg/kg/日、初期胚発生：15 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	0.1	1.5	15	150	0 [a]	150 [a]
雌							
評価動物数	雌：22	雌：22	雌：22	雌：22	雌：22	雌：11	雌：11 + 7 [b]
死亡/ 切迫殺動物数	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	– [c]	–	–	–	– [c]	–	–
剖検	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

a　回復性試験群の 11 例について、28 日間投与後、14 日間休薬した後交配。

b　主群の 150 mg/kg/日群で交配期間中に交尾が成立しなかった 7 例について、14 日間休薬後に再度交配させた。

c　回復性試験群を含む 33 例の結果を示す。

表 2.6.7.12-2　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響（続き）

投与量（mg/kg/日）			0（対照）	0.1	1.5	15	150	0 [a]	150 [a]
動物数			雌：22	雌：22	雌：22	雌：22	雌：22	雌：11	雌：11 + 7 [b]
交配前体重（%） [d,e]			256 ± 14.9 g [c]	-0.4	+8.6**	+4.7*	-2.3 [c]	280 ± 20.8 g	-5.0
妊娠時体重（%） [d]		妊娠 7 日	296 ± 18.4 g	+2.0	+4.1*	-1.0	-12.5**	325 ± 30.5 g	-7.1
妊娠時体重増加量（g） [f]		妊娠 0～7 日	33 = 8.1	36 ± 10.1	27 ± 8.7*	15 ± 6.5**	3 ± 6.1**	31 ± 6.7	24 ± 9.8
交配前摂餌量（%） [d,e]			17 = 2.6 g/日 [c]	0.0	+11.8**	0.0	-5.9 [c]	18 ± 2.1 g/日	0.0
妊娠時摂餌量（%） [d]		妊娠 7 日	24 = 2.6 g/日	+4.2	-4.2	-16.7**	-33.3**	23 ± 8.1 g/日	+4.3
性周期 [g]	正常動物数		31 [c]	22	0	0	0 [c]	8	0
	延長動物数 [h]		1 [c]	0	22**	22**	33** [c]	2	3
	不規則動物数		1 [c]	0	0	0	0 [c]	0	0
	回復動物数 [i]		0 [c]	–	8	2	0 [c]	1	15
交尾動物数			22	22	22	22	15*	11	18
交尾成立日	交配 1～7 日		21	22	16	8	9	10	18
	交配 8～14 日		1	0	6	14	6	1	0
交尾率（%）			100	100	100	100	68.2	100	100

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重：Student の t 検定又は Aspin-Welch 検定、摂餌量：one-way ANOVA 及び LSD 法、性周期（延長）・交尾動物数：χ^2 検定）

a　回復性試験群の 11 例について、28 日間投与後、14 日間休薬した後交配。

b　主群の 150 mg/kg/日群で交配期間中に交尾が成立しなかった 7 例について、14 日間休薬後に再度交配させた。

c　回復性試験群を含む 33 例の結果を示す。

d　対照群は平均値 ± 標準偏差を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

e　主群：投与 15 日、回復性試験群：休薬 15 日

f　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

g　投与期間及び休薬期間を通じて交尾成立まで観察した。数値は動物数を示す。

h　6 日以上の性周期を示した動物数

i　主群：延長した動物のうち発情の回帰がみられた動物数、回復性試験群：4～5 日の発情周期が 1 回以上みられた動物数

表 2.6.7.12-2　生殖発生毒性試験：受胎能及び初期胚発生に関する試験－雌に及ぼす影響（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.1	1.5	15	150	0 [a]	150 [a]
動物数		雌：22	雌：22	雌：22	雌：22	雌：22	雌：11	雌：11 + 7 [b]
妊娠動物数		18	20	20	18	9	10	14
受胎率（%）		81.8	90.9	90.9	81.8	60.0	90.9	77.8
平均黄体数 [c]		18.5 ± 3.85	19.2 ± 2.95	19.9 ± 3.37	18.0 ± 4.55	16.0± 1.73*	20.2 ± 3.01	18.4 ± 3.59
平均着床数 [c]		15.6 ± 2.28	16.7 ± 1.59	16.0 ± 2.67	14.3 ± 4.47	13.8 ± 1.86*	14.6 ± 2.22	16.2 ± 1.89
着床前死亡率（%）		15.6	13.0	19.8	20.4	13.9	27.7	11.7 **
平均生存胎児数 [c]		14.9 ± 2.48	15.5 ± 1.70	15.0 ± 2.87	13.7 ± 4.28	12.7 ± 2.06*	13.8 ± 1.87	15.6 ± 1.82*
死亡胚・児数		12	24	20	11	10	8	8
着床後死亡率（%）		4.3	7.2	6.3	4.3	8.1	5.5	3.5
平均胎児体重（g） [c]	雄	3.38 ± 0.197	3.36 ± 0.228	3.51 ± 0.271	3.50 ± 0.266	3.12 ± 0.511	3.16 ± 0.207	3.44 ± 0.241**
	雌	3.18 ± 0.176	3.18 ± 0.238	3.37 ± 0.242*	3.41 ± 0.227**	2.97 ± 0.443	3.00 ± 0.210	3.26 ± 0.236*
性比（雄比率%）		48	44	51	45	59	43	53
胎児検査								
外表異常		–	–	–	–	–	–	–
内臓異常		–	–	–	–	–	–	–
骨格異常		–	–	–	–	–	–	–
骨化進行度		–	–	–	–	遅延	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（黄体数・着床数・生存胎児数・胎児体重：Student の t 検定又は Aspin-Welch 検定、着床前死亡率：Mann-Whitney の U 検定）

a　回復性試験群の 11 例について、28 日間投与後、14 日間休薬した後交配。

b　主群の 150 mg/kg/日群で交配期間中に交尾が成立しなかった 7 例について、14 日間休薬後に再度交配させた。

c　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

13.1 生殖発生毒性試験：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

表 2.6.7.13-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：Study for effects on embryo-fetal development of SM-13496 administered orally to rats		被験物質：ルラシドン
試験計画：ICH 4.1.3 に準拠	投与期間：妊娠 6 日目から 17 日目まで	試験番号：3850
動物種/ 系統：ラット/ Crj:CD(SD)	交尾成立日：妊娠 0 日目	CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.01
投与開始週齢：11～12 週齢	帝王切開日：妊娠 20 日目	GLP 適用：適
初回投与年月日：20■年■月■日	投与方法：強制経口	
特記事項：なし	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	
無毒性量：母動物の一般毒性：< 3 mg/kg/日、母動物の生殖能：25 mg/kg/日、胚・胎児発生：25 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	3	10	25
母動物					
妊娠動物数		20	20	20	20
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0
流産又は全胚吸収母動物数		0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–
妊娠時体重（%）[a]	妊娠 17 日	345 ± 18.7 g	-2.6	-3.5	-4.3*
妊娠時体重増加量（g）[b]	妊娠 6～17 日	77 ± 9.2	70 ± 9.1*	65 ± 11.5**	63 ± 8.9**
妊娠時摂餌量（%）[a]	妊娠 15～17 日	26 ± 2.4 g/日	-3.8	-7.7**	-11.5**

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重・体重増加量・摂餌量：Bartlett 検定及び Dunnett 又は Steel 検定）

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

b　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

表 2.6.7.13-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	3	10	25
妊娠動物数		20	20	20	20
平均黄体数 [a]		17.8 ± 1.94	18.0 ± 2.42	18.0 ± 2.37	17.0 ± 1.85
平均着床数 [a]		16.1 ± 1.73	16.1 ± 1.48	15.3 ± 3.08	16.5 ± 1.64
着床前死亡率（%）		9.8	10.3	14.8	2.7*
胎児					
評価母動物数		20	20	20	20
生存胎児数		308	310	293	315
平均生存胎児数 [a]		15.4 ± 1.93	15.5 ± 1.57	14.7 ± 3.12	15.8 ± 2.12
死亡胚・児数		13	12	13	15
着床後死亡率（%）		4.0	3.7	4.2	4.5
平均胎児体重（g） [a]	雄	3.46 ± 0.249	3.39 ± 0.231	3.39 ± 0.271	3.29 ± 0.231
	雌	3.28 ± 0.209	3.27 ± 0.199	3.21 ± 0.283	3.15 ± 0.233
性比（雄比率%）		52	48	47	55
胎児検査					
外表異常		–	–	–	–
内臓異常		–			–
骨格異常		–			–
骨化進行度		–			–

／　測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$（着床前死亡率：Steel 検定）

a　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

13.2 生殖発生毒性試験：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

表 2.6.7.13-2　生殖発生毒性試験：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：SM-13496 のウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験		被験物質：ルラシドン
試験計画：ICH 4.1.3 に準拠	投与期間：妊娠 6 日から妊娠 18 日まで	試験番号：2874
動物種/ 系統：ウサギ/ Kbl:NZW	人工授精日：妊娠 0 日目	CTD における記載箇所：4.2.3.5.2.02
投与開始週齢：21 週齢	帝王切開日：妊娠 28 日目	GLP 適用：適
初回投与年月日：19[redacted]年[redacted]月 [redacted] 日	投与方法：強制経口	
特記事項：なし	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	
無毒性量：母動物の一般毒性：< 2 mg/kg/日、母動物の生殖能：50 mg/kg/日、胚・胎児発生：50 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	2	10	50
母動物					
妊娠動物数		14	14	15	13
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0
流産又は全胚吸収母動物数		0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–
妊娠時体重（%）[a]	妊娠 18 日	4.15 ± 0.351 kg	-1.4	-2.7	-3.6
妊娠時体重増加量（kg）[b]	妊娠 6～9 日	0.01 ± 0.035	-0.03 ± 0.040**	-0.03 ± 0.067*	-0.04 ± 0.032**
	妊娠 6～12 日	0.04 ± 0.050	-0.01 ± 0.054*	-0.02 ± 0.063**	-0.04 ± 0.046**
	妊娠 6～18 日	0.09 ± 0.147	0.00 ± 0.131	-0.02 ± 0.129*	-0.05 ± 0.133*
妊娠時摂餌量（%）[a]	妊娠 18 日	141 ± 57.9 g/日	-11.3	-17.0	-29.1

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重・体重増加量：Student の t 検定又は Aspin-Welch 検定）

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

b　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

表 2.6.7.13-2　生殖発生毒性試験：ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	2	10	50
妊娠動物数		14	14	15	13
平均黄体数 [a]		10.8 ± 1.67	12.2 ± 2.08	11.7 ± 2.22	11.5 ± 1.66
平均着床数 [a]		8.6 ± 2.14	9.9 ± 2.60	7.7 ± 3.41	8.2 ± 3.24
着床前死亡率（%）		20.5	19.3	34.1	29.3
胎児					
評価母動物数		14	14	15	13
生存胎児数		113	126	104	97
平均生存胎児数 [a]		8.1 ± 2.16	9.0 ± 2.60	6.9 ± 2.87	7.5 ± 3.41
死亡胚・児数		7	12	12	9
着床後死亡率（%）		5.8	8.7	10.3	8.5
平均胎児体重（g） [a]	雄	36.6 ± 5.91	35.3 ± 4.51	36.7 ± 7.04	36.4 ± 4.98
	雌	35.8 ± 5.21	34.2 ± 4.07	35.6 ± 8.02	36.1 ± 6.99
性比（雄比率%）		45	47	56	55
胎児検査					
外表異常		–	–	–	–
内臓異常		–	–	–	–
骨格異常		–	–	–	–
骨化進行度		–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

a　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

14.1 生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

表 2.6.7.14-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験

報告書の題名：Study for effects of SM-13496 on pre- and postnatal development, including maternal function in rats by oral administration		被験物質：ルラシドン
試験計画：ICH 4.1.2 に準拠	投与期間：妊娠 6 日から分娩後 21 日まで	試験番号：[redacted]
動物種/ 系統：ラット/ Crl:CD(SD)	交尾成立日：妊娠 0 日目	CTD における記載箇所：4.2.3.5.3.01
投与開始週齢：11 週齢	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁	
特記事項：なし	同腹児数の調整/非調整：調整なし	
無毒性量：母動物の一般毒性：2 mg/kg/日、母動物の生殖能：10 mg/kg/日、出生児の成長及び発達：10 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	0.4	2	10
F_0：母動物				
妊娠動物数	22	22	22	22
死亡/ 切迫殺動物数	0	0	0	0
流産又は全胚吸収母動物数	0	0	0	0
一般状態	–	–	–	–
剖検	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

表 2.6.7.14-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.4	2	10
妊娠動物数		22	22	22	22
妊娠時体重（%）[a]	妊娠 20 日	415.5 ± 25.8 g	+0.2	+0.1	-4.2*
	分娩後 22 日	317.3 ± 16.5 g	+0.5	+0.4	-3.1
妊娠時体重増加量（g）[b]	妊娠 6～20 日	125.9 ± 16.4	127.5 ± 15.8	126.7 ± 12.8	114.0 ± 16.1*
妊娠時摂餌量（%）[a]	妊娠 17～20 日	24.84 ± 1.59 g/日	+3.7	+4.3	-3.6
	分娩後 18～22 日	70.16 ± 4.69 g/日	+3.0	+2.3	-1.5
妊娠期間（日間）[b]		22.0 ± 0.5	21.9 ± 0.3	21.8 ± 0.5	22.0 ± 0.0
異常分娩		0	0	0	0
F_1：出生児（離乳前）					
評価母動物数		22	22	22	22
平均着床数[b]		15.9 ± 1.7	15.3 ± 1.3	15.0 ± 1.1	15.0 ± 1.3
平均出生児数[b]		14.7 ± 2.4	14.5 ± 1.4	14.1 ± 1.3	14.3 ± 1.4
平均生存出生児数		14.5	14.5	14.1	14.2
死産児母動物数		2	0	1	3
生後 4 日生存率（%）[b]		98.8 ± 2.7	99.0 ± 2.5	99.0 ± 2.6	98.2 ± 3.7
生後 22 日生存率（%）[b]		100 ± 0.0	100 ± 0.0	100 ± 0.0	99.4 ± 2.7
出生児全死亡母動物数		0	0	0	0

*：$p < 0.05$（体重・体重増加量：Bartlett 検定及び Dunnett 又は Steel 検定）

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

b　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

表 2.6.7.14-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.4	2	10
平均出生児体重（g）[a]	生後 21 日（雄）	62.10 ± 4.39	62.80 ± 4.31	63.99 ± 3.31	63.52 ± 3.68
	生後 21 日（雌）	59.15 ± 3.33	60.25 ± 3.67	60.59 ± 2.99	60.52 ± 3.34
性比（雄比率%）		49.4	45.9	50.6	51.1
一般状態		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–
身体的発達		–	–	–	–
反射反応		–	–	–	–
F_1：雄（離乳後）					
離乳後評価動物数		22	22	22	22
死亡/ 切迫殺動物数		1 [b]	0	0	0
一般状態		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–
体重（%）[c]	生後 98～110 日	584.8 ± 38.1 g	+4.7	+7.1*	+1.8
摂餌量（%）[c]	生後 70～77 日	30.72 ± 2.25 g/日	+6.0	+7.0*	+3.7
陰茎包皮亀頭分離（日齢）[a]		40.4 ± 1.4	40.4 ± 1.7	40.3 ± 1.3	41.1 ± 1.6
オープンフィールド試験		–	–	–	–
学習試験（多重 T 字型迷路）		–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$（体重・体重増加量：Bartlett 検定及び Dunnett 又は Steel 検定）

a　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

b　切歯破折及び不正咬合がみられたため、生後 28 日に安楽死させた。

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。統計学的有意性は実測値に基づく（%ではない）。

表 2.6.7.14-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）	0.4	2	10
交尾動物数		20	22	20	22
交尾率（%）		95.2	100	90.9	100
授胎動物数		20	21	20	20
授胎率（%）		100	95.5	100	90.9
F_1：雌（離乳後）					
離乳後評価動物数		22	22	22	22
死亡/ 切迫殺動物数		0	0	0	0
一般状態		–	–	–	–
剖検		–	–	–	–
体重（%）[a]	生後 77 日	286.2 ± 31.4 g	+2.3	+3.5	+4.4
	妊娠 15 日	381.9 ± 36.7 g	+2.4	+3.1	+1.9
摂餌量（%）[a]	生後 70～77 日	19.75 ± 2.17 g/日	+3.9	+6.5	+7.1
	妊娠 7～15 日	26.62 ± 2.70 g/日	+3.6	+5.4	+2.0
膣開口（日齢）[b]		31.0 ± 1.7	30.9 ± 1.6	31.2 ± 2.3	31.0 ± 2.2
オープンフィールド試験		–	–	–	–
学習試験（多重 T 字型迷路）		–	–	–	–
性周期		–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

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

b　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

表 2.6.7.14-1　生殖発生毒性試験：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg/日）	0（対照）	0.4	2	10
交尾動物数	22	22	21	22
交尾率（%）	100	100	95.5	100
妊娠動物数	22	21	21	20
受胎率（%）	100	95.5	100	90.9
平均黄体数 [a]	15.7 ± 1.6	15.7 ± 1.6	15.9 ± 1.8	15.3 ± 1.6
平均着床数 [a]	15.4 ± 1.9	15.2 ± 1.7	14.3 ± 3.4	14.1 ± 3.5
平均着床率（%） [a]	97.8 ± 4.6	96.6 ± 4.3	89.5 ± 17.1	91.2 ± 19.5
F_2：胎児（妊娠 15 日）				
平均生存胎児数 [a]	14.1 ± 1.9	14.2 ± 2.1	13.1 ± 3.4	13.3 ± 3.4
着床後死亡率（%） [a]	7.9 ± 8.7	6.4 ± 8.3	8.4 ± 7.3	5.4 ± 8.0

a　数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

15. 新生児を用いた試験

15.1 新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験

報告書の題名：An Oral (Gavage) Toxicity Study of SM-13496 in Juvenile Rats		被験物質：ルラシドン
動物種/ 系統：ラット/Crl:CD(SD)	投与期間：生後 21 日から生後 91 日まで	試験番号：[redacted]
投与開始時齢：生後 21 日齢	休薬期間：雄は生後 92 日から生後 160～177 日まで、 雌は生後 92 日から分娩後 14 日、交配 35 日又は交尾後 35 日まで	CTD における記載箇所：4.2.3.5.4.01
初回投与年月日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法：強制経口	GLP 適用：適
溶媒/ 投与形態：0.5%メチルセルロース水溶液/ 懸濁		
特記事項：トキシコキネティクス試験、血清中ホルモン濃度測定及び骨密度測定を実施した。		
無毒性量： F_0 成長及び発達：3 mg/kg/日（雌雄） F_0 神経行動発達：3 mg/kg/日（雄）、＜3 mg/kg/日（雌） F_0 生殖毒性：150 mg/kg/日（雄）、300 mg/kg/日（雌） F_1 次世代児毒性：3 mg/kg/日		

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
トキシコキネティクス（n=3/時点）									
$AUC_{0.5\text{-}24hr}$（ng·hr/mL）									
ルラシドン	生後 21 日	／	／	85.8	65.3	1500	2030	10200	24500
	生後 91 日	／	／	287	215	4120	5310	8530	24500

／ 測定又は検査対象動物なし

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
ID-20219	生後 21 日			206	237	5630	3390	20200	18700
	生後 91 日			118	44.4	1090	512	2980	6070
ID-20220	生後 21 日			210	223	2830	1920	5340	4610
	生後 91 日			125	33.5	622	181	1550	1260
ID-14283	生後 21 日			76.1	72.8	1020	1970	3810	6950
	生後 91 日			88.2	229	1050	1700	1770	3170
ID-14326	生後 21 日			7.63	6.54	218	527	698	1190
	生後 91 日			34.9	81.5	504	742	639	1180
特記すべき所見									
死亡/ 切迫殺動物数		0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/3	1/2
一般状態 [a]									
排便減少		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	218/35	166/33
小型便		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	148/32	62/26
鼻周囲の赤色物付着		10/8	0/0	16/12	5/3	28/16	5/4	35/20	32/19
泌尿生殖器周囲の黄色物付着		0/0	0/0	5/1	0/0	0/0	5/3	11/5	23/12

／　測定又は検査対象動物なし
a　発現頻度を発現回数／動物数で示す。

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
半眼	投与後 1 時間	0/0	0/0	0/0	3/3	144/35	182/38	308/39	341/41
	投与後 4 時間	0/0	0/0	0/0	0/0	61/30	115/32	444/43	683/41
軽度な眼瞼下垂	投与後 1 時間	0/0	0/0	0/0	0/0	3/3	14/8	29/17	36/13
	投与後 4 時間	0/0	0/0	0/0	0/0	6/5	37/16	115/33	206/37
体重（%）[a]									
投与期間	生後 21 日	46 g	45 g	-2.2	-2.2	0.0	-2.2	0.0	-2.2
	生後 91 日	520 g	289 g	-2.1	6.9**	-12.9**	-3.5	-20.2**	-17.0**
休薬期間	生後 91 日	520 g	293 g	0.2	5.1	-11.0**	-3.8	-18.5**	-15.4**
	生後 161/121 日 [b]	654 g	307 g	1.5	1.6	-6.0	-2.0	-8.0*	-10.7**
体重増加量（g）									
投与期間	生後 21～91 日	474	244	464	265**	406**	235	368**	195**
休薬期間	生後 94～121 日	49	14	54	1**	63**	16	76**	22
	生後 94～161 日	126	／	134	／	143	／	169**	／
摂餌量（g/日）									
投与期間	生後 28～31 日	17	15	16	15	16*	14*	14**	12**
	生後 87～91 日	29	19	28	20	25**	18	24**	15**
休薬期間	生後 94～98 日	32	21	32	22	29	21	28**	20
	生後 157～161/115～119 日 [c]	29	14	31	15	30	15	29	14

／　測定又は検査対象動物なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（体重・体重増加量・摂餌量：one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）

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

b　休薬終了時。雄は生後 161 日、雌は生後 121 日の値を示す。

c　休薬終了時。雄は生後 157～161 日、雌は生後 115～119 日の値を示す。

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
脛骨長（mm）									
投与期間	生後 42 日	35.2	33.1	35.1	32.6	33.9**	31.8**	32.2**	30.0**
	生後 63 日	41.5	37.4	41.0	37.9	40.2**	36.5	39.0**	35.2**
	生後 84 日	45.7	41.0	45.5	41.5	44.1**	40.3	43.9**	39.2**
	生後 92 日	44.8	40.6	44.3	41.4	43.1*	40.3	42.3**	39.1**
休薬期間	生後 105 日	48.3	43.2	47.6	43.5	46.6*	42.9	46.6*	41.4**
	生後 126 日	49.4	43.8	48.6	43.7	47.9	43.6	47.6	42.2**
	生後 147 日	50.1	44.5	49.7	44.4	48.8	44.2	48.6*	43.1**
自発運動量：総運動量（%）[a]									
投与期間	生後 81 日、0～60 分	5012	5864	8.0	20.6	7.2	9.4	-4.2	0.3
休薬期間	生後 106 日、0～60 分	4827	5827	13.2	24.8	49.0 +	76.2 +	47.3 +	91.9 +
	休薬終了時、0～60 分	2385	3735	14.3	39.0 +	46.6 +	59.9 +	50.6 +	68.5 +
自発運動量：歩行運動量（%）[a]									
投与期間	生後 81 日、0～60 分	937	1509	16.5	16.6	3.0	14.1	6.5	10.2
休薬期間	生後 106 日目、0～60 分	802	1520	22.7	36.5	78.4 +	97.6 +	86.4 +	137.0 +
	休薬終了時、0～60 分	365	916	22.2	53.8 +	40.8 +	75.0 +	57.3 +	83.4 +

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（脛骨長：one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）、+：$p \leq 0.031$（自発運動量：Repeated measures ANOVA）

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

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
血液学的検査									
投与期間	赤血球分布幅（%）	–	11.3	–	11.6	–	11.8	–	12.3**
	平均赤血球容積（fL）	52.4	–	53.4	–	54.2	–	54.4*	–
	プロトロンビン時間（秒）	17.2	–	17.5	–	17.8	–	18.2*	–
	リンパ球数（×10^3/μL）	10.80	8.19	10.27	7.99	9.12	6.94	8.11**	5.91
休薬期間	赤血球分布幅（%）	–	–	–	–	–	–	–	–
	平均赤血球容積（fL）	–	–	–	–	–	–	–	–
	プロトロンビン時間（秒）	–	–	–	–	–	–	–	–
	リンパ球数（×10^3/μL）	–	–	–	–	–	–	–	–
器官重量									
投与期間	最終体重（%）[a]	478 g	265 g	-2.3	9.1	-14.0**	-3.4	-22.4**	-16.2**
	甲状腺/上皮小体（g）	0.0256	–	0.0228	–	0.0198**	–	0.0169**	–
	下垂体（g）	–	0.0167	–	0.0146	–	0.0129**	–	0.0119**
休薬期間	最終体重（%）[a]	627 g	330 g	1.3	-2.1	-4.6	-3.0	-6.4	-8.8*
	甲状腺/上皮小体（g）	–	–	–	–	–	–	–	–
	下垂体（g）	–	–	–	–	–	–	–	–

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（血液学的検査・器官重量：one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）

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

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
病理組織学的検査									
投与期間									
甲状腺	検査例数	10	10	10	／	10	／	10	9
コロイド増加	発現例数	1	0	1	／	2	／	7	0
	軽微	1	–	0	／	2	／	5	–
	軽度	0	–	1	／	0	／	2	–
乳腺	検査例数	／	9	2	10	1	10	1	8
上皮細胞の過形成	発現例数	／	0	0	9	0	10	0	8
	軽微	／	–	–	2	–	1	–	3
	軽度	／	–	–	7	–	9	–	4
	中等度	／	–	–	0	–	0	–	1
前立腺	検査例数	10	／	10	／	10	／	10	／
炎症性変化 [a]	発現例数	3	／	3	／	3	／	5	／
	軽微	2	／	3	／	2	／	4	／
	軽度	1	／	0	／	1	／	0	／
	中等度	0	／	0	／	0	／	1	／

／　測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし

a　炎症（慢性、亜急性）、リンパ球浸潤を含む発現例数を示す。

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
卵巣	検査例数		10		10		10		9
閉鎖卵胞の増加	発現例数		4		7		6		9
	軽微		4		4		5		5
	軽度		0		3		1		4
膣	検査例数		10		10		10		9
粘液分泌の増加	発現例数		1		8		4		5
	軽微		1		3		3		2
	軽度		0		5		1		3
休薬期間									
甲状腺		–	–	–	–	–	–	–	–
乳腺		–	–	–	–	–	–	–	–
前立腺		–	–	–	–	–	–	–	–
卵巣		–	–	–	–	–	–	–	–
膣		–	–	–	–	–	–	–	–
神経病理組織学的検査									
投与期間	最終体重（%）[a]	525 g	290 g	-5.1	7.2	-14.5**	-4.1	-21.3**	-22.1**
	脳重量（g）	2.35	–	2.33	–	2.28	–	2.25*	–
	脳の幅（mm）	21.92	–	21.75	–	21.42*	–	21.31**	–

／ 測定又は検査対象動物なし、–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（神経病理組織学的検査：one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）

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

表 2.6.7.15-1　新生児を用いた試験：幼若ラット経口投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg/日）		0（対照）		3		30		150	300
動物数		雄：40	雌：40	雄：40	雌：40	雄：41	雌：40	雄：43	雌：41
休薬期間	最終体重（%）[a]	645 g	330 g	3.4	-2.1	-4.7	-3.0	-8.2	-8.8*
	脳重量（g）	–	–	–	–	–	–	–	–
	脳の幅（mm）	22.71	–	22.19	–	22.15	–	22.13*	–
血清中ホルモン濃度	検査例数	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：5	雄：6	雌：6
プロラクチン（ng/mL）	生後 91 日（投与後 1 時間）	12.8	99.4	100.4**	637.3**	85.1**	282.4	74.6*	166.9
	生後 92 日（投与後 24 時間）	16.0	13.5	9.8	62.1	14.7	18.0	19.4	47.9
エストラジオール（pg/mL）	生後 91 日（投与後 1 時間）		27.7		23.8		15.4		28.0
	生後 92 日（投与後 24 時間）		20.0		24.5		20.8		24.8
F_1：出生児									
評価出生児数		雄：17	雌：17	雄：17	雌：17	雄：16	雌：15	雄：17	雌：17
出生児体重（%）[a]	生後 1 日	7.8 g	7.4 g	-9.0*	-8.1	-15.4**	-16.2**	-15.4**	-17.6**
	生後 4 日	10.4 g	9.9 g	-3.8	-2.0	-11.5*	-14.1*	-16.3**	-16.2**
	生後 7 日	14.9 g	14.1 g	-3.4	-0.7	-13.4**	-14.9**	-17.4**	-17.0**
出生児体重増加量（g）	生後 1～4 日	2.6	2.5	2.8	2.8	2.6	2.4	2.2	2.1
	生後 4～7 日	4.5	4.3	4.3	4.3	3.7*	3.5*	3.5**	3.4*

–：特記すべき所見なし又は異常なし

*：$p < 0.05$、**：$p < 0.01$（神経病理組織学的検査・血清中ホルモン濃度・体重・体重増加量：one-way ANOVA 及び Dunnett 検定）

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

16. 局所刺激性試験

該当する試験なし。

17. その他の毒性試験

17.1 その他の毒性試験

表 2.6.7.17-1　その他の毒性試験

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
代謝物 ID-11614 の単回投与毒性	ラット/ Crj:CD(SD)	静脈内	単回	0、10、20	雄：5 雌：5	自発運動減少、失調性歩行、呼吸不規則、強直性痙攣	3159 4.2.3.7.5.02
抗原性	モルモット/ Hartley	感作： 経口又は皮下	3 週間 経口：3 回/週 皮下：1 回/週	経口：0.35、3.5 mg 皮下：3.5 mg 皮内反応：50 µg ASA 反応：500 µg PCA 反応：200 µg	雄：5	高用量のルラシドンをフロイント完全アジュバントとともに皮下投与した感作群では、皮内反応において遅延型のアレルギー反応が認められたが、ルラシドンを経口投与した感作群では、能動的全身性アナフィラキシー反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、ゲル内沈降反応において陰性を示した。	2968 4.2.3.7.1.01
		皮内反応： 皮内 ASA 反応及び PCA 反応： 静脈内	単回	惹起 50 µg/部位（皮内） 200 及び 500 µg/動物（静脈内）			
光毒性	ラット/ Crl:CD(SD)	強制経口	単回	ルラシドン 照射：0、100、300、1000 非照射：1000 8-メトキシソラレン（陽性対照）：10 UVA 照射：10 J/cm^2	雄：5	いずれのルラシドン投与群でも重篤な皮膚反応及び耳介厚の増加は認められなかった。	[redacted] 4.2.3.7.7.04

表 2.6.7.17-1　その他の毒性試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
心毒性	イヌ/ ビーグル	経口（カプセル）	単回	ルラシドン： 0、5、15、50 クロルプロマジン（陽性対照）： 120 mg/kg	雄：3 雌：3	50 mg/kg 群の雄で投与後 3～4 時間に元気消失及び振戦がみられた。ECG、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検では薬物に関連する変化は認められなかった。陽性対照群では、心拍数の増加、QTc の延長、PQ 間隔の短縮が認められた。	[redacted] 4.2.3.7.7.01
	サル/ カニクイザル	強制経口	単回	0、10、50、250	雄：3	250 mg/kg 群の 1 例でうずくまり姿勢及び元気消失がみられた。250 mg/kg 群で投与後 1 時間から心拍数の増加がみられたが、心臓の器質的変化を示唆する変化は認められず、薬物に関連する不整脈も認められなかった。	[redacted] 4.2.3.7.7.02
	イヌ/ ビーグル	経口（カプセル）	2 週間	0、5、50	雄：3	50 mg/kg/日群で縮瞳及び元気消失がみられた。50 mg/kg/日群の 1 例で投与 1～2 日の夜間に心拍数の生理的減少がみられなかった。	[redacted] 4.2.3.7.7.03

表 2.6.7.17-1　その他の毒性試験（続き）

被験物質：ルラシドン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 CTD における記載箇所
急性中枢神経効果（一般症候観察試験）	サル/アカゲザル	強制経口	単回	1、4、16、32、64、256、512	雄/雌：2～4	4 mg/kg 以上の群で急性中枢神経系抑制効果がみられた。	[redacted] 4.2.3.7.4.01
	ラット/Jcl:SD	強制経口		4、16、64、256、512、1024	雄：4	16 mg/kg 以上の群で急性中枢神経系抑制効果がみられた。	
精神依存性（強化効果確認試験）	サル/アカゲザル	経口（胃内連続自己投与）	14 又は 21 日間	1、4、16、64/1 回インフュージョン	雄/雌：2～4	いずれのサルのいずれの投与量でも、持続的な高頻度の自発摂取はみられなかった。	
交差身体依存性（バルビタール退薬症候抑制試験）	サル/アカゲザル	強制経口	単回	4、16、64、128、256	雄/雌：1～6	退薬症候は、64 mg/kg 以上の群で軽度又は顕著な抑制が認められたが、バルビタールとの間に交差身体依存性のない塩酸クロルプロマジンと同様、中枢神経系の全般的抑制に基づくものと考えられた。	
身体依存性（退薬症候観察試験）	ラット/Jcl:SD	混餌	4 週間	低用量：19～90 高用量：72～316	雄：10	退薬症候は認められなかった。	
薬物依存性：ルラシドンにはバルビタール型の交差身体依存性は認められず、身体依存形成能もないと考えられた。更に、強化効果も認められなかったことから、精神依存性もないと考えられた。							

17.2 その他の毒性試験：In Vitro 遺伝毒性試験

表 2.6.7.17-2　その他の毒性試験：In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名：ID-11614 の細菌を用いる復帰突然変異試験			被験物質：ルラシドン代謝物 ID-11614
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：3117
細胞株：ネズミチフス菌及び大腸菌		プレート数：2	CTD における記載箇所：4.2.3.7.5.01
代謝活性化系：ラット肝 S9 mix		分析細胞数/ 培養：–	GLP 適用：適
溶媒：	被験物質：ジメチルスルホキシド（DMSO）		
	陽性対照：滅菌精製水又は DMSO		
処理：20 分間プレインキュベーション後、48 時間培養			処理年月：19[redacted]年[redacted]月
細胞毒性：あり			
遺伝毒性：なし			

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（μg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
本試験 I							
代謝活性化なし	DMSO		14	136	14	10	22
	陽性対照 [a]		389	623	315	535	166
	ID-11614	19.5	21	NT	NT	NT	NT
		39.1	24	153	11	11	NT
		78.1	15	159	9	5	NT
		156	19	163	11	10	26
		313	28	150	9	16	27
		625	11 [b]	173	12	15	27
		1250	NT	1108 [b]	6 [b]	11 [b]	20
		2500	NT	NT	NT	NT	17 [b]
		5000	NT	NT	NT	NT	21 [b]

表 2.6.7.17-2　その他の毒性試験：In Vitro 遺伝毒性試験（続き）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化あり	DMSO		42	139	13	12	26
	陽性対照 [c]		242	654	216	142	550
	ID-11614	78.1	NT	NT	10	NT	NT
		156	36	195	12	13	30
		313	32	210	10	13	21
		625	41	217	8	11	23
		1250	30	202	6	17	30
		2500 [d]	39	163 [b]	6 [b]	14 [b]	33 [b]
		5000 [d]	0 [b]	92 [b]	NT	7 [b]	23 [b]
本試験 II							
代謝活性化なし	DMSO		18	128	8	7	22
	陽性対照 [a]		366	560	309	470	154
	ID-11614	19.5	21	NT	NT	NT	NT
		39.1	16	147	12	12	NT
		78.1	16	156	9	5	NT
		156	17	140	6	4	22
		313	16	138	9	8	25
		625	20 [b]	134	12	13	28
		1250	NT	128 [b]	13 [b]	10 [b]	22
		2500	NT	NT	NT	NT	15 [b]
		5000	NT	NT	NT	NT	17 [b]

表 2.6.7.17-2　その他の毒性試験：In Vitro 遺伝毒性試験（続き）

代謝活性化	被験物質及び対照物質	用量（µg/plate）	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
代謝活性化あり	DMSO		46	136	11	10	26
	陽性対照 [c]		253	611	205	131	511
	ID-11614	78.1	NT	NT	14	NT	NT
		156	31	194	14	13	27
		313	27	189	12	18	21
		625	39	202	16	14	27
		1250	39	240	10	15	25
		2500 [d]	30 [b]	165 [b]	12 [b]	12 [b]	28 [b]
		5000 [d]	0 [b]	0 [b]	NT	7 [b]	17 [b]

NT：試験せず

a　TA98　2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド　0.1 µg/plate
　　TA100　2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド　0.01 µg/plate
　　TA1535　アジ化ナトリウム　0.5 µg/plate
　　TA1537　9-アミノアクリジン　80 µg/plate
　　WP2*uvrA*　2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド　0.01 µg/plate

b　被験物質による生育阻害作用が認められた。

c　TA98　2-アミノアントラセン　0.5 µg/plate
　　TA100　2-アミノアントラセン　1.0 µg/plate
　　TA1535　2-アミノアントラセン　2.0 µg/plate
　　TA1537　2-アミノアントラセン　2.0 µg/plate
　　WP2*uvrA*　2-アミノアントラセン　10 µg/plate

d　被験物質の析出