オクトレオスキャン静注用セット

CTD 第 2 部

2.6　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6　毒性試験の概要文

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

2.6.6　目次

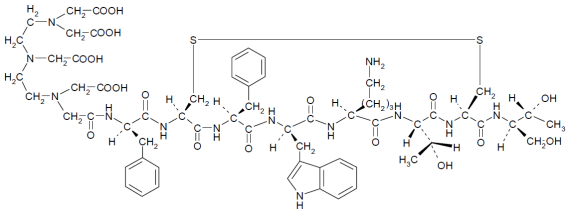
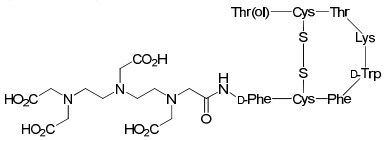
2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 6
2.6.6.2　単回投与毒性試験 8
2.6.6.2.1　マウスにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチドの単回投与毒性試験 8
2.6.6.2.2　ラットにおけるペンテトレオチドの単回投与毒性試験 8
2.6.6.2.3　イヌにおけるペンテトレオチドの単回投与毒性試験 9
2.6.6.3　反復投与毒性試験 9
2.6.6.3.1　ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の 2 週間反復投与毒性試験 9
2.6.6.4　遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.1　マウスリンフォーマ TK 試験 11
2.6.6.4.2　マウスを用いる小核試験 12
2.6.6.5　がん原性試験 13
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 13
2.6.6.7　局所刺激性試験 13
2.6.6.8　その他の毒性試験 13
2.6.6.9　考察及び結論 13
2.6.6.10　図表 14
2.6.6.11　参考文献 14

2.6.6　毒性試験の概要文

表 2.6.6-1　毒性試験の概要文及び概要表で用いた略語一覧表

略語	内容
BUN	Blood urea nitrogen 血中尿素窒素
EEC	European Economic Community 欧州経済共同体
EPA	Environmental Protection Agency 米国環境保護庁
ICR	Institute of Cancer Research マウスの系統名
LDH	Lactate dehydrogenase 乳酸脱水素酵素
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration 平均赤血球ヘモグロビン濃度
NCE	Normochromatic erythrocyte 正染性赤血球
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development 経済協力開発機構
PCE	Polychromatic erythrocyte 多染性赤血球
P/N 比	Polychromatic erythrocyte / Normochromatic erythrocyte ratio 多染性赤血球／正染性赤血球比
S9 mix	— 薬物代謝酵素系の誘導剤で前処理したラットの肝臓ホモジネートを 9000×g で 10 分間遠心分離した上清（S9）に補酵素などを添加したもの
SD	Sprague-Dawley ラットの系統名
TK 又は *tk*	Thymidine kinase チミジンキナーゼ

表 2.6.6-2　毒性試験の概要文及び概要表で用いたインジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液関連化合物略語一覧表

<table>
<tr><th>略語</th><th>構造式</th><th>化学名又は説明</th></tr>
<tr><td>ペンテトレオチド</td><td>
（略式表記）
</td><td>JAN：
(-)-N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-L-cysteinamide, cyclic (3-8)-disulfide

CAS：
L-Cysteinamide, N-[2-[[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl](carboxymethyl)amino]ethyl]-N-(carboxymethyl)glycyl-D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]-,cyclic (3-8)-disulfide
オクトレオチドにジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）を結合させた化合物</td></tr>
<tr><td>注射用ペンテトレオチド a)</td><td></td><td>1 バイアル中に以下のものを含む凍結乾燥品。<table><tr><th>成分</th><th>分量</th></tr><tr><td>ペンテトレオチド</td><td>10 μg</td></tr><tr><td>イノシトール</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>5.6 mg</td></tr><tr><td>クエン酸水和物</td><td>0.40 mg</td></tr><tr><td>ゲンチジン酸</td><td>2.0 mg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>毒性試験用注射用ペンテトレオチド b)</td><td></td><td>1 バイアル中に以下のものを含む凍結乾燥品。<table><tr><th>成分</th><th>分量</th></tr><tr><td>ペンテトレオチド</td><td>10 μg</td></tr><tr><td>イノシトール</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>クエン酸塩</td><td>5.4 mg</td></tr><tr><td>ゲンチジン酸</td><td>2.0 mg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液 c)</td><td></td><td>注射用水 1 mL 中に以下のものを含む溶液。<table><tr><th>成分</th><th>分量</th></tr><tr><td>ペンテトレオチド</td><td>10 μg</td></tr><tr><td>イノシトール</td><td>10 mg</td></tr><tr><td>クエン酸塩</td><td>5.4 mg</td></tr><tr><td>ゲンチジン酸</td><td>2.0 mg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>インジウムペンテトレオチド（^{111}In）</td><td></td><td>ペンテトレオチドとインジウム 111 が 1：1 で配位結合した錯体</td></tr>
<tr><td>インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液</td><td></td><td>注射用ペンテトレオチドをインジウム 111 で標識したもの</td></tr>
</table>

a) インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の調製に用いるもの。

b) マウスにおける単回投与毒性試験で被験物質としたもの。

c) ラットにおける 2 週間反復投与毒性試験で被験物質としたもの。

表 2.6.6-3　毒性試験の概要文及び概要表で用いたその他の化合物略語一覧表

略語	化学名
Ethyl methansulfonate	Methanesulfonic acid ethyl ester
20-Methylcholanthrene	1,2-Dihydro-3-methylbenz[j]aceanthrylene
Mitomycin C	(1a*S*,8*S*,8a*R*,8b*S*)-6-Amino-4,7-dioxo-8a-methoxy-5-methyl-1,1a,2,8,8a,8b-hexahydroazirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2-*a*]indol-8-ylmethyl carbamate
Aroclor 1254	Polychlorinated biphenyl

2.6.6.1　まとめ

インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は、注射用ペンテトレオチド（ペンテトレオチドとして 10 μg を含む）をインジウム 111 で標識して調製する放射性医薬品であり、調製後はインジウム 111 とペンテトレオチドが 1：1 で錯体を形成してインジウムペンテトレオチド（^{111}In）が生成される。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液において、未標識のペンテトレオチドに対するインジウムペンテトレオチド（^{111}In）の存在比は 1%未満とわずかであり、主を占めるのは未標識のペンテトレオチドである。そのため、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の毒性を評価するにあたり、ペンテトレオチド、毒性試験用注射用ペンテトレオチド、又は毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液を用いて単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。なお、動物への投与経路はすべての試験において、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の予定臨床投与経路と同じ静脈内投与とした。

雌雄マウスにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチドの単回静脈内投与毒性試験（投与量：ペンテトレオチドとして 0 及び 300 μg/kg）で、死亡例はなかった。概略の致死量は、ペンテトレオチドとして 300 μg/kg を超える量と考えられた。

雌雄ラットにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与毒性試験（投与量：0、500 及び 1000 μg/kg）で、死亡例はなかった。概略の致死量は 1000 μg/kg を超える量と考えられた。また、一般状態及び剖検所見にも、異常は見られなかった。

雌雄イヌにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与毒性試験（投与量：0、250 及び 500 μg/kg）で、死亡例はなかった。概略の致死量は 500 μg/kg を超える量と考えられた。また、一般状態、摂餌量推移、体重推移、剖検所見及び器官質量にも、異常は見られなかった。

雌雄ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の 2 週間反復静脈内投与毒性試験（投与量：ペンテトレオチドとして 0、25 及び 50 μg/kg/日）で、被験物質に起因すると考えられる死亡例はなかった。50 μg/kg/日の雌で軽度の血小板数増加及び血中尿素窒素（BUN）のわずかな低下が見られ、また 50 μg/kg/日の雄で乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇が見られたが、いずれも毒性学的な意義のないものと考えられた。以上より、無毒性量はペンテトレオチドとして 50 μg/kg/日と考えられた。

遺伝毒性試験として、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いる遺伝子突然変異試験（適用濃度：代謝活性化系非存在下で 10～100 μg/mL、代謝活性化系存在下で 5～100 μg/mL）及び雌

雄マウスを用いる小核試験（投与量：0 及び 50 mg/kg）を実施した。その結果、いずれの試験においても遺伝毒性は示されなかった。

表 2.6.6-4　実施した毒性試験の一覧表

試験の種類、動物種及び投与期間など	被験物質の種類	投与経路	被験物質投与量	実施施設	GLP適用
単回投与毒性試験					
雌雄マウス	毒性試験用注射用ペンテトレオチド	静脈内	0（対照）、300 μg/kg（ペンテトレオチドとして）	[redacted]	適
雌雄ラット	ペンテトレオチド	静脈内	0（対照）、500、1000 μg/kg	[redacted]	適
雌雄イヌ	ペンテトレオチド	静脈内	0（対照）、250、500 μg/kg	[redacted]	適
反復投与毒性試験					
雌雄ラット、2 週間	毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液	静脈内	0（対照）、25、50 μg/kg/日（ペンテトレオチドとして）	[redacted]	適
遺伝毒性試験					
マウスリンフォーマ TK 試験 マウスリンフォーマ L5178Y $tk^{+/-}$-3.7.2c 細胞	ペンテトレオチド	*in vitro*	試験 1 代謝活性化系非存在下： 0、10、25、50、100 μg/mL 代謝活性化系存在下： 0、5、10、50、100 μg/mL 試験 2 代謝活性化系非存在下： 0、10、25、50、100 μg/mL 代謝活性化系存在下： 0、10、25、50、100 μg/mL	[redacted]	適
マウスを用いる小核試験 雌雄マウス	ペンテトレオチド	静脈内	0（陰性対照）、50 mg/kg	[redacted]	適

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　マウスにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチドの単回投与毒性試験

..... 添付資料 4.2.3.1.1

雌雄 ICR 系マウス（投与時 4～7 週齢、各群雌雄 5 匹ずつ）に、毒性試験用注射用ペンテトレオチドをペンテトレオチドとして 0（対照）及び 300 μg/kg 単回静脈内投与し、14 日間観察した。また、投与日（試験 1 日目とする）、試験 8 及び 15 日目に体重を測定した。すべての動物を試験 15 日目に剖検した。なお対照群には、滅菌水に 0.1 mol/L 塩酸溶液を添加して pH 5.2 とし、さらに塩化ナトリウムを添加して浸透圧を 410 mOsm としたものを、被験物質投与群と同容量（10 mL/kg）投与した。

すべての動物で、死亡は見られなかった。毒性試験用注射用ペンテトレオチドをマウスに静脈内投与したときの概略の致死量は、ペンテトレオチドとして 300 μg/kg を超える量と考えられた。300 μg/kg は、注射用ペンテトレオチドの申請用量（ペンテトレオチドとして 10 μg/ヒト）の 1800 倍に相当する。

投与後 5 分以内に、300 μg/kg の雌雄とも全例で呼吸促迫が見られたが、5 分以降には認められなかった。対照群を含むすべての動物で、投与後 5 分以内に立毛及び四肢の蒼白が見られ、投与日（試験 1 日目）を通じて持続したが、試験 2 日目には見られなかった。

体重推移には、被験物質に起因すると考えられる異常は認められなかった。

剖検においては、対照群を含むすべての動物で、異常所見は認められなかった。

2.6.6.2.2　ラットにおけるペンテトレオチドの単回投与毒性試験

..... 添付資料 4.2.3.1.2

雌雄 SD 系ラット（投与時 6 週齢、各群雌雄 5 匹ずつ）にペンテトレオチドを 0（対照）、500 及び 1000 μg/kg 単回静脈内投与し、14 日間観察した。また、投与後 0、1、2、3、7、10 及び 14 日（投与日を投与後 0 日とする）に体重を測定した。すべての動物を投与後 14 日に剖検した。なお対照群には、生理食塩液を 1000 μg/kg 投与群と同容量（10 mL/kg）投与した。

すべての動物で、死亡は見られなかった。ペンテトレオチドをラットに静脈内投与したときの概略の致死量は、1000 μg/kg を超える量と考えられた。1000 μg/kg は、ペンテトレオチドの申請用量（10 μg/ヒト）の 6000 倍に相当する。

一般状態観察においては、対照群を含むすべての動物で、異常は見られなかった。

体重推移は、すべての投与群で、対照群との間に差は認められなかった。

剖検においては、対照群を含むすべての動物で、異常所見は認められなかった。

2.6.6.2.3　イヌにおけるペンテトレオチドの単回投与毒性試験

..... 添付資料 4.2.3.1.3

雌雄ビーグル犬（投与時 6 箇月齢、各群雌雄 1 頭ずつ）にペンテトレオチドを 0（対照）、250 及び 500 μg/kg 単回静脈内投与し、14 日間の観察及び摂餌量測定を行った。また、投与後 0、1、2、3、7、10 及び 14 日（投与日を投与後 0 日とする）に体重を測定した。すべての動物を投与後 14 日に剖検し、器官質量を測定した。なお対照群には、生理食塩液を 500 μg/kg 投与群と同容量（1 mL/kg）投与した。

すべての動物で、死亡は見られなかった。ペンテトレオチドをイヌに静脈内投与したときの概略の致死量は、500 μg/kg を超える量と考えられた。500 μg/kg は、ペンテトレオチドの申請用量（10 μg/ヒト）の 3000 倍に相当する。

一般状態観察においては、対照群を含むすべての動物で異常は見られなかった。

摂餌量は、対照群を含むすべての動物で、投与に起因すると考えられる異常は見られなかった。

体重推移は、対照群を含むすべての動物で異常は見られなかった。

剖検においては、対照群を含むすべての動物で、異常所見は認められなかった。

器官質量においては、対照群を含むすべての動物で、投与に起因すると考えられる変化はなかった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の 2 週間反復投与毒性試験

..... 添付資料 4.2.3.2.1

雌雄 SD 系ラット（初回投与時 5 週齢、各群雌雄 10 匹ずつ）に、毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液をペンテトレオチドとして 0（対照）、25 及び 50 μg/kg/日の用量で 2 週間反復静脈内投与し、その毒性について検討した。用量設定は、静脈内投与として技術的に実施可能な最大量を高用量群（50 μg/kg/日）に設定し、以下、25 及び 0 μg/kg/日と設定した。なお対照群には、0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を添加して pH 5.4 とした生理食塩液を、50 μg/kg/日投与群と同容量（5 mL/kg/日）投与した。

50 μg/kg/日の雄 1/10 例が、投与 13 日目（初回投与日を投与 1 日目とする）のエーテル麻酔下での採血後、麻酔から回復せず死亡した。この動物の死亡は麻酔事故によるものと考えられ、また死亡前に特記すべき一般状態の変化はなかった。これ以外の動物には、死亡例はなかった。

一般状態観察においては、対照群及びすべての投与群で、被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

体重推移及び最終体重においては、対照群及びすべての投与群で、投与に起因すると考えられる変化は見られなかった。

摂餌量は、25 及び 50 μg/kg/日の雌で、1 週目（投与 1～7 日目の累積）に軽度の低下（P<0.05）が見られたが、体重に影響が見られていないことから、偶発的なものと考えられた。

血液学的検査においては、25 及び 50 μg/kg/日の雌で赤血球数の軽度な上昇（両用量とも P<0.05）、50 μg/kg/日の雌でヘマトクリット値の軽度な上昇（P<0.05）、並びに 25 及び 50 μg/kg/日の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の低下（両用量とも P<0.05）がそれぞれ見られた。しかし、これらはいずれも軽度な変化であり、また個別の値の多くが対照群の範囲内であった（上記所見の見られた各群において、赤血球数は 25 μg/kg/日の雌 6/10 例及び 50 μg/kg/日の雌 6/10 例、ヘマトクリット値は 50 μg/kg/日の雌 6/10 例、MCHC は 25 μg/kg/日の雌 9/10 例が対照群の範囲内）ことから、偶発的なものと考えられた。50 μg/kg/日の雌で、血小板数の増加（P<0.01）及びトロンボテスト活性の上昇（P<0.01）が見られた。血小板数の増加については、個別の値の多くが施設背景値の範囲内であったが、背景値を超える頻度が用量依存的に上昇した（25 μg/kg/日の雌 1/10 例、50 μg/kg/日の雌 5/10 例が背景値より高値）ことから、被験物質の影響によるものである可能性が考えられた。なお、剖検及び病理組織学的検査においては、血小板数の増加に関連する所見は見られなかった。また、トロンボテスト活性の上昇については、個別の値がいずれも施設背景値の範囲内であったことから、被験物質に起因するものではないと考えられた。雌の上記以外の血液学的検査値、並びに雄の血液学的検査値には、被験物質に起因すると考えられる変化はなかった。

血液生化学検査においては、50 μg/kg/日の雄で、血漿中の総たん白（P<0.05）及びグロブリン（P<0.05）がわずかに低下し、また、50 μg/kg/日の雌でアルブミンの軽度な低下（P<0.05）と、それに伴うアルブミン／グロブリン比の低下（P<0.01）が認められた。しかし、これらはいずれも小さな変化であったことから、偶発的なものと考えられた。雌雄の被験物質投与群で血中尿素窒素（BUN）のわずかな低下が見られ、50 μg/kg/日の雌では統計学的に有意であった（P<0.05）。しかし個別の値の多くが対照群の範囲内であった（25 μg/kg/日の雄 9/10 例及び雌 7/10 例、50 μg/kg/日の雄 9/10 例及び雌 8/10 例が対照群の範囲内）こと、並びに剖検及び病理組織学的検査で関連する所見が見られなかったことから、ここで見られた軽度の低下は毒性学的に重要ではないものと考えられた。雄の被験物質投与群で乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇が見られ、50 μg/kg/日では有意であった（P<0.01）。25 μg/kg/日の雄では、平均値は対照群に比較して高値であったが、主として 1/10 例における著しい高値によるものであった。剖検及び病理組織学的検査で関連する所見が見られなかったことから、ここで見られた LDH の上昇は、毒性学的な意義のないものと考えられた。そのほか、25 及び 50 μg/kg/日の雄でカルシウムイオン及び塩素イオンの上昇、50 μg/kg/日の雄でカリウムイオンの上昇、並びに 50 μg/kg/日の雌でカルシウムイオンの上昇が見られたが、これらはいずれも小さな変化であるため、偶発的なものと考えられた。上記以外の血液生化学検査値には、いずれも対照群と被験物質投与群の間に差は認められなかった。

尿検査においては、25 及び 50 μg/kg/日の雌雄共に、対照群に比較して尿量の増加が見られ

た。しかし、用量依存性が明らかでなかったことから、偶発的なものと考えられた。25 及び 50 μg/kg/日の雄で、尿 pH の有意な（P<0.01）上昇が見られ、雌でも軽度の上昇が見られた。しかし、個別の値の多くが施設背景値の範囲内であった（対照群の雄 9/10 例及び雌 5/10 例、25 μg/kg/日の雄 9/10 例及び雌 10/10 例、50 μg/kg/日の雄 8/10 例及び雌 7/10 例が背景値の範囲内）ことから、これらは偶発的なものと考えられた。25 及び 50 μg/kg/日の雌雄で、対照群に比較して尿比重の低下が見られ、雄では両用量群共に統計学的に有意（P<0.01）であったが、両用量群の個別の値は 50 μg/kg/日の雌の 1/10 例を除いて施設背景値の範囲内であった。対照群の雄 7/10 例、雌 1/10 例で、施設背景値よりわずかに高い値が見られたことから、被験物質投与群に見られた尿比重の低下は、対照群の高値の影響を受けたものと考えられた。25 及び 50 μg/kg/日の雌雄で、尿たん白のわずかな低下が見られた。しかし、個別の値の多くは対照群の値の範囲内であった（25 μg/kg/日の雄 8/10 例及び雌 7/10 例、50 μg/kg/日の雄 8/10 例及び雌 8/10 例が対照群の範囲内）ことから、これらは被験物質に起因するものではないと考えられた。上記以外の尿検査値には、いずれも対照群と被験物質投与群の間に差は認められなかった。

剖検においては、対照群及びすべての投与群で、投与に起因すると考えられる変化は見られなかった。

器官質量においては、50 μg/kg/日の雌で、体重補正した肝臓及び脾臓の質量が対照群に比較して増加した。しかし、体重補正しない個別の値は対照群と被験物質投与群の間で同等であったことから、偶発的なものと考えられた。上記以外の器官質量には、対照群を含むすべての投与群で、投与に起因すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査は対照群及び 50 μg/kg/日の全例について実施した。対照群及び 50 μg/kg/日の雌雄で、投与部位に軽度の血管周囲炎が見られた。また、対照群の雌及び 50 μg/kg/日の雄で、投与部位に軽度の血管周囲出血が見られた。これらはいずれも、投与操作に起因するものと考えられた。上記以外の病理組織学的検査には、対照群及びすべての投与群で、毒性学的に意義のある変化はなかった。

以上の成績から、本試験条件における毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の無毒性量は、ペンテトレオチドとして 50 μg/kg/日であると結論付けた。50 μg/kg は、注射用ペンテトレオチドの申請用量（ペンテトレオチドとして 10 μg/ヒト）の 300 倍に相当する。

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　マウスリンフォーマ TK 試験

..... 添付資料 4.2.3.3.1.1

ペンテトレオチドの遺伝子突然変異誘発性の有無を評価するために、マウスリンフォーマ L5178Y *tk* $^{+/-}$-3.7.2c 細胞を用いる遺伝子突然変異試験を実施した。本試験においては、代謝活性化系の非存在下及び存在下において、それぞれ 2 回ずつの独立した試験を行った。なお、

本試験は経済協力開発機構（OECD）ガイドライン 476（1984 年）[1] 並びに米国環境保護庁（EPA）の方法（1982 年）[2] に基づいて実施した。

代謝活性化系非存在下では、ペンテトレオチド 10～100 μg/mL、陰性対照として滅菌脱イオン水並びに陽性対照として Ethyl methansulfonate 500 μg/mL を、代謝活性化系存在下では、ペンテトレオチド 5～100 μg/mL（1 回目試験）及び 10～100 μg/mL（2 回目試験）、陰性対象として滅菌脱イオン水並びに陽性対照として 20-Methylcholanthrene 2.5 μg/mL を、それぞれ用いた。代謝活性化系存在下では、Aroclor 1254 で薬物代謝酵素系を刺激したラット肝臓の S9 mix を用いた。37 ℃で 3 時間の暴露終了後に 48 時間の発現を行った後、半流動カンテン平板法により 11～12 日間培養して突然変異頻度を測定した。

代謝活性化系の非存在下及び存在下のいずれの試験においても、ペンテトレオチドの暴露による細胞毒性並びに突然変異頻度の上昇は認められなかった。陽性対照については、代謝活性化系の非存在下及び存在下のいずれの試験においても、突然変異頻度の有意な上昇が認められた。以上より、ペンテトレオチドは本試験条件において、遺伝毒性を示さなかったと結論付けた。

2.6.6.4.2　マウスを用いる小核試験

..... 添付資料 4.2.3.3.2.1

雌雄 CD-1 系マウス（投与時 5 週齢、陰性対照及びペンテトレオチド投与群は雌雄各 15 匹、陽性対照は雌雄各 5 匹）にペンテトレオチド 50 mg/kg、陰性対照として生理食塩液、陽性対照として Mitomycin C 4 mg/kg をそれぞれ単回静脈内投与した。投与後 24、48 及び 72 時間に、陰性対照及びペンテトレオチド投与群の雌雄各 5 匹から骨髄塗抹標本を得た。陽性対照群は、投与後 24 時間に雌雄 5 匹から、骨髄塗抹標本を得た。塗抹標本を 10% Giemsa で染色し、1 個体あたり 1000 個の多染性赤血球（PCE）における小核保有細胞の出現頻度を測定した。また、1 個体あたり 1000 個以上の赤血球を観察し、PCE の正染性赤血球（NCE）に対する存在比（P/N 比）を求めた。なお、本試験は OECD ガイドライン 474（1982 年）[3] 並びに欧州経済共同体（EEC）Annex Committee No. L251B（1984 年）[4] に基づいて実施した。

小核保有細胞の出現頻度は、ペンテトレオチド投与群と陰性対照群の間で差が認められなかった。また、P/N 比についても、ペンテトレオチド投与群は陰性対照に比較して差が見られなかった。陽性対照群においては、小核保有細胞の出現頻度が陰性対照群に比較して有意に上昇した（$P<0.001$）。以上より、ペンテトレオチドは本試験条件下の小核試験において、陰性であると結論付けた。なお、50 mg/kg は、ペンテトレオチドの申請用量（10 μg/ヒト）の 300000 倍に相当する。

2.6.6.5　がん原性試験

該当資料なし。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.6.8　その他の毒性試験

該当資料なし。

2.6.6.9　考察及び結論

雌雄マウスにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチドの単回静脈内投与試験（投与量：ペンテトレオチドとして 0 及び 300 μg/kg）では、死亡例はなく、概略の致死量はペンテトレオチドとして 300 μg/kg を超える量であった。300 μg/kg は、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の申請用量（ペンテトレオチドとして 10 μg/ヒト）の 1800 倍に相当する。雌雄ラットにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与試験（投与量：0、500 及び 1000 μg/kg）では、死亡例はなく、概略の致死量は 1000 μg/kg を超える量であった。1000 μg/kg は、申請用量の 6000 倍に相当する。雌雄イヌにおけるペンテトレオチドの単回静脈内投与試験（投与量：0、250 及び 500 μg/kg）では、死亡例はなく、概略の致死量は 500 μg/kg を超える量であった。500 μg/kg は、申請用量の 3000 倍に相当する。以上より、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をヒトに単回静脈内投与したとき、致死的となる可能性は低いと考えられた。

雌雄ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の 2 週間反復静脈内投与試験（投与量：ペンテトレオチドとして 0、25 及び 50 μg/kg/日）では、被験物質に起因すると考えられる死亡例はなかった。50 μg/kg/日の雌で血小板数の軽度増加及び BUN の軽度低下、並びに 50 μg/kg/日の雄で LDH の上昇が見られたが、いずれも毒性学的な意義のないものと考えられ、本試験条件下での無毒性量はペンテトレオチドとして 50 μg/kg/日であった。ペンテトレオチドとして 50 μg/kg は、申請用量の 300 倍に相当し、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液をヒトに単回静脈内投与したとき、これらの変化が発現する可能性は低いと考えられた。なお、診断用放射性医薬品の臨床評価方法に関するガイドライン等で推奨される反復投与毒性試験の投与期間は 4 週間であるが、以下の理由で実施しなかった。インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液は臨床において原則単回投与であり、かつ医療機関の放射線管理区

域内で医療従事者の管理の下に投与されるものであるため、大量曝露の危険性は極めて低い。国内外で実施された臨床試験においては良好な忍容性が確認され、また既に市販されている海外ではこれまでに推定[redacted]万人に投与され、十分な安全性が確認されている。臨床投与期間に比べて十分に長い 2 週間のラット反復投与毒性試験において、申請用量の 300 倍に相当するペンテトレオチドを投与しても毒性が認められなかったことも踏まえ、4 週間の反復投与毒性試験を実施しなくても、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の臨床使用における安全性は評価可能であると判断した。

マウスリンフォーマ TK 試験（適用濃度：代謝活性化系非存在下で 10～100 μg/mL、代謝活性化系存在下で 5～100 μg/mL）及び雌雄マウスを用いる小核試験（投与量：0 及び 50 mg/kg）において、いずれも試験結果は陰性であり、遺伝毒性は示されなかった。

局所刺激性については、ラットにおける毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液の 2 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）（投与量：ペンテトレオチドとして 0、25 及び 50 μg/kg/日）において、投与部位に被験物質に起因すると考えられる変化は見られなかったことから、臨床使用上問題となる可能性は低いと考えられた。なお、50 μg/kg は、注射用ペンテトレオチド溶液の申請用量（ペンテトレオチドとして 10 μg/ヒト）の 300 倍に相当する。

以上の試験成績を総合的に考察した結果、インジウムペンテトレオチド（^{111}In）注射液の臨床使用における安全性について、問題となる可能性は低いと判断した。

2.6.6.10　図表

表は各項に記載した。図は該当なし。

2.6.6.11　参考文献

以下の参考文献は、すべて「4.3　参考文献」項にコピーを添付した。

1. OECD Guideline for Testing of Chemicals No.476: “Genetic toxicology: *In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Tests.” 1984 Apr 4.
2. US Environmental Protection Agency, Method: HG-Gene Muta-Somatic Cells: Detection of gene mutations in somatic cells in culture. 1982 Aug.
3. OECD Guideline for Testing of Chemicals No.474: “Genetic Toxicology: Micronucleus Test.” 1983 May 26.
4. European Economic Community. Legislation Part B: Methods for the determination of toxicity: B12: Other effects – Mutagenicity (micronucleus test). Official Journal of the European Communities 1984; L251: 137-9.

（最終ページ）

オクトレオスキャン静注用セット

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

富士フイルム RI ファーマ株式会社

（空白ページ）

目次

2.6.7 毒性試験概要表 4
2.6.7.1 毒性試験： 一覧表 4
2.6.7.2 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス： トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験： 重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験 10
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 14
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 16
2.6.7.10 がん原性試験 17
2.6.7.11 生殖発生毒性試験： 重要な試験以外の試験 17
2.6.7.12 生殖発生毒性試験： 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 17
2.6.7.13 生殖発生毒性試験： 胚・胎児発生に関する試験 17
2.6.7.14 生殖発生毒性試験： 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 17
2.6.7.15 新生児を用いた試験 17
2.6.7.16 局所刺激性試験 17
2.6.7.17 その他の毒性試験 17

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：　一覧表

被験物質：ペンテトレオチド、毒性試験用注射用ペンテトレオチド[a]
又は毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液[b]

試験の種類	動物種、系統及び性別	投与方法	被験物質の種類	投与期間	被験物質投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	雌雄 ICR 系マウス	静脈内	毒性試験用注射用ペンテトレオチド[a]	単回	0、300 μg/kg	適	[redacted]	920345[redacted] 22[redacted]	4.2.3.1.1
	雌雄 SD 系ラット	静脈内	ペンテトレオチド	単回	0、500、1000 μg/kg	適	[redacted]	[redacted]2255	4.2.3.1.2
	雌雄ビーグル犬	静脈内	ペンテトレオチド	単回	0、250、500 μg/kg	適	[redacted]	[redacted]2254	4.2.3.1.3
反復投与毒性試験	雌雄 SD 系ラット	静脈内	毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液[b]	2 週間	0、25、50 μg/kg/日	適	[redacted]	[redacted] 21/911188	4.2.3.2.1

a - 1 バイアル中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - 注射用水 1 mL 中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。

2.6.7.1 毒性試験： 一覧表（続き）

被験物質：ペンテトレオチド

試験の種類	動物種、系統及び性別	投与方法	被験物質の種類	投与期間	被験物質投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
遺伝毒性試験	マウスリンフォーマ細胞：L5178Y $tk^{+/-}$-3.7.2c	*In vitro*	ペンテトレオチド		試験 1 代謝活性化系非存在下： 0、10、25、50、100 μg/mL 代謝活性化系存在下： 0、5、10、50、100 μg/mL 試験 2 代謝活性化系非存在下： 0、10、25、50、100 μg/mL 代謝活性化系存在下： 0、10、25、50、100 μg/mL	適	[redacted]	[redacted] 25/920870	4.2.3.3.1.1
	雌雄 ICR 系マウス	静脈内	ペンテトレオチド	単回	0、50 mg/kg	適	[redacted]	[redacted] 26/920806	4.2.3.3.2.1

2.6.7.2　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験の一覧表

該当資料なし。

2.6.7.3　トキシコキネティクス：　トキシコキネティクス試験成績の一覧

該当資料なし。

2.6.7.4 毒性試験： 被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：ペンテトレオチド、毒性試験用注射用ペンテトレオチド[a]
又は毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液[b]

ロット番号	被験物質の種類	純度（%）	規格設定された不純物[c]	試験番号	試験の種類
2618	毒性試験用注射用 ペンテトレオチド[a]		該当なし	920345[redacted] 22[redacted]	マウス単回投与毒性試験
2633	毒性試験用注射用 ペンテトレオチド溶液[b]		該当なし	[redacted] 21/911188	ラット 2 週間反復投与毒性試験
2637	毒性試験用注射用 ペンテトレオチド溶液[b]		該当なし	[redacted] 21/911188	ラット 2 週間反復投与毒性試験
91803	ペンテトレオチド	99.4	該当なし	[redacted]2255 [redacted]2254	ラット単回投与毒性試験 イヌ単回投与毒性試験
91804	ペンテトレオチド		該当なし	[redacted] 25/920870 [redacted] 26/920806	マウスリンフォーマ TK 試験 マウス小核試験

a - 1 バイアル中にペンテトレオチド 10 µg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - 注射用水 1 mL 中にペンテトレオチド 10 µg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
c - 被験物質は放射性医薬品として開発するものであり、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（平成 14 年 12 月 16 日　医薬審発第 1216001 号）の対象とされていない。

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：毒性試験用注射用ペンテトレオチド[a]又はペンテトレオチド

動物種/系統/投与時齢	投与方法（溶媒/投与形態）	被験物質	投与量[b]（μg /kg）	性別及び動物数/群	最大非致死量（μg/kg）	概略の致死量（μg/kg）	特記すべき所見	試験番号
ICR 系 マウス 4～7 週齢	静脈内 （滅菌水）	毒性試験用注射用ペンテトレオチド[a]	0[c] 300	5M、5F/群	M：300 F：300	＞300	死亡例なし 一般状態：立毛[d]、四肢の蒼白[d]、呼吸促迫（300 μg/kg：5M、5F） 体重推移：異常なし 剖検所見：異常なし	920345[redacted] [redacted] 22[redacted]
SD 系 ラット 6 週齢	静脈内 （生理食塩液）	ペンテトレオチド	0[e] 500 1000	5M、5F/群	M：1000 F：1000	＞1000	死亡例なし 一般状態：異常なし 体重推移：異常なし 剖検所見：異常なし	[redacted]2255
ビーグル犬 6 箇月齢	静脈内 （生理食塩液）	ペンテトレオチド	0[e] 250 500	1M、1F/群	M：500 F：500	＞500	死亡例なし 一般状態：異常なし 摂餌量推移：異常なし 体重推移：異常なし 剖検所見：異常なし 器官質量：異常なし	[redacted]2254

a - 1 バイアル中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - ペンテトレオチドとしての投与量。
c - 対照（0.1 mol/L の塩酸溶液を添加して pH 5.2 に調整し、さらに塩化ナトリウムを添加して浸透圧を 410 mOsm に調整した滅菌水）。
d - 投与後 5 分以内に、対照群も含めた全例で認められた。投与日（試験 1 日目）を通じて持続したが、試験 2 日目には認められなかった。
e - 対照（生理食塩液）。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：　重要な試験以外の試験

該当資料なし。

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験

報告書の題名：Pentetreotide
Fourteen-day intravenous toxicity study in rats

被験物質：毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液 [a]

動物種/系統/性：雌雄 SD 系ラット
試験開始時齢：5 週齢
初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
特記事項：初回投与日を 1 日目と起算
無毒性量：50 μg/kg/日

投与期間：2 週間
回復期間：なし
投与方法：静脈内
溶媒/投与形態：注射用水

試験番号：[redacted] 21/911188
CTD における記載箇所：4.2.3.2.1
GLP 適用：適

被験物質投与量 [b]（μg/kg/日）	0 [c]		25		50	
被験物質投与容量（mL/kg/日）	5		2.5		5	
動物数／性別	10M	10F	10M	10F	10M	10F
特記すべき所見						
死亡及び屠殺動物数	0	0	0	0	1M [d]：採血後、麻酔から回復せず死亡。	0
一般状態	2M：投与 13 日目に右眼の軽度又は中等度の腫脹 [e]。そのうち 1M は屠殺時まで持続。	—	—	—	—	—

（Page 1 of 4）

—：特記すべき所見なし。
a - 注射用水 1 mL 中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - ペンテトレオチドとしての投与量。
c - 対照（0.1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液を添加して、pH 5.4 に調整した生理食塩液）。
d - 投与 13 日目に死亡。麻酔事故によるものと考えられた。死亡前に特記すべき一般状態の変化はなかった。
e - 眼窩採血操作に伴う外傷に起因すると考えられた。

2.6.7.7　反復投与毒性試験：　重要な試験（続き）

試験番号：[redacted] 21/911188（続き）　　被験物質：毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液 [a]

被験物質投与量 [b]（μg/kg/日）	0 [c]		25		50	
被験物質投与容量（mL/kg/日）	5		2.5		5	
動物数	10M	10F	10M	10F	10M	10F
特記すべき所見						
体重推移及び最終体重	—	—	—	—	—	—
摂餌量推移（g）						
投与 1～7 日目	167	131	171	123 *	166	130 *
投与 8～14 日目	170	126	175	121	162 [d]	123
血液学的検査 [e]						
赤血球数（$\times 10^6/mm^3$）	5.7	5.7	5.8	6.0 *	5.9	6.0 *
ヘマトクリット値（%）	43	45	44	47	44	47 *
平均赤血球ヘモグロビン濃度（%）	32.9	31.3	32.4	30.5 *	32.6	30.9 *
血小板数（$\times 10^3/mm^3$）	1250	1129	1264	1248	1294	1314 **
トロンボテスト活性（秒）	22	19	20	19	21	21 **

－：特記すべき所見なし。
* - Williams 検定：P＜0.05。
** - Williams 検定：P＜0.01。
a - 注射用水 1 mL 中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - ペンテトレオチドとしての投与量。
c - 対照（0.1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液を添加して、pH 5.4 に調整した生理食塩液）。
d - 投与 13 日目に 1 例死亡。
e - 50 μg/kg/日投与群の雄については、投与 13 日目の死亡例も含む。
追記 - 特記すべき所見の数値は、すべて各群における平均値。

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験（続き）

試験番号：[redacted] 21/911188（続き）　　被験物質：毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液 [a]

被験物質投与量 [b]（μg/kg/日）	0 [c]		25		50	
被験物質投与容量（mL/kg/日）	5		2.5		5	
動物数	10M	10F	10M	10F	10M	10F
特記すべき所見						
血液生化学検査 [d]						
総たん白（g/dL）	6.2	6.3	6.2	6.2	6.0 *	6.3
グロブリン（g/dL）	3.3	3.3	3.3	3.3	3.2 *	3.4
アルブミン（g/dL）	2.9	3.0	2.9	3.0	2.8	2.9 *
アルブミン／グロブリン比	0.87	0.94	0.87	0.92	0.90	0.86 **
血中尿素窒素（mg/dL）	12	14	11	12	10	11 *
乳酸脱水素酵素（mU/mL）	189	130	327	121	532 **	103
カルシウムイオン（mEq/L）	5.3	5.4	5.5 **	5.4	5.5 **	5.6 **
塩素イオン（mEq/L）	95	98	97 **	99	96 **	98
カリウムイオン（mEq/L）	3.9	3.8	4.1	3.7	4.2 *	3.7
尿検査 [d]						
尿量（mL）	6.1	3.0	8.4 **	4.5 *	8.0 **	4.1 *
pH	6.1	6.1	6.4 **	6.2	6.5 **	6.2
尿比重 [e]	1032	1046	1026 **	1038	1026 **	1039
尿たん白（mg/dL）	127	77	116	67	110	70

(Page 3 of 4)

* - Williams 検定：P＜0.05。
** - Williams 検定：P＜0.01。
a - 注射用水 1 mL 中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - ペンテトレオチドとしての投与量。
c - 対照（0.1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液を添加して、pH 5.4 に調整した生理食塩液）。
d - 50 μg/kg/日投与群の雄については、投与 13 日目の死亡例も含む。
e - 屈折計法、水の値を 1000 として比較した値。
追記 - 特記すべき所見の数値は、すべて各群における平均値。

2.6.7.7 反復投与毒性試験： 重要な試験（続き）

試験番号：[redacted] 21/911188（続き）　　被験物質：毒性試験用注射用ペンテトレオチド溶液 [a]

被験物質投与量 [b]（μg/kg/日）	0 [c]		25		50	
被験物質投与容量（mL/kg/日）	5		2.5		5	
動物数	10M	10F	10M	10F	10M	10F
特記すべき所見						
剖検	―	―	―	―	―	―
器官質量 [d]（g）						
肝臓（絶対質量）	17.0	11.1	16.3	11.0	16.1	12.0
肝臓（体重補正値）	16.9	11.0	16.1	11.0	16.4	12.0*
脾臓（絶対質量）	0.91	0.57	0.83	0.55	0.87	0.65
脾臓（体重補正値）	0.89	0.57	0.82	0.56	0.88	0.65**
病理学的検査 [e]						
投与部位：						
血管周囲炎（軽度）	5/10	4/10	Not Tested	Not Tested	8/10	2/10
血管周囲出血（軽度）	0/10	3/10	Not Tested	Not Tested	4/10	0/10

－：特記すべき所見なし。
* - Williams 検定：P＜0.05。
** - Williams 検定：P＜0.01。
a - 注射用水 1 mL 中にペンテトレオチド 10 μg、イノシトール 10 mg、クエン酸塩 5.4 mg 及びゲンチジン酸 2.0 mg を含む。
b - ペンテトレオチドとしての投与量。
c - 対照（0.1 mol/L の水酸化ナトリウム溶液を添加して、pH 5.4 に調整した生理食塩液）。
d - 数値は各群における平均値。ただし、50 μg/kg/日投与群の雄については、死亡例を除いた 9 例の平均値。
e - 50 μg/kg/日投与群の雄については、投与 13 日目の死亡例も含む。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

報告書の題名：Pentetreotide
Mouse lymphoma TK locus assay

被験物質：ペンテトレオチド

試験の種類：マウスリンフォーマ TK 試験
系統：マウスリンフォーマ細胞（L5178Y $tk^{+/-}$-3.7.2c）
代謝活性化系：Aroclor 1254 誘導ラット肝臓の S9 mix
被験物質及び陽性対照の溶媒：滅菌脱イオン水
処理：S9 mix 非存在下又は存在下で 3 時間処理。その後、共に 48 時間の発現時間。
分析細胞数：10^6 cells（突然変異数測定プレート）、200 cells（生存数測定プレート）
独立して実施した試験数：S9 mix 非存在下（n = 2）、S9 mix 存在下（n = 2）
細胞毒性：陰性　　遺伝毒性：陰性

試験番号：[redacted] 25/920870
CTD における記載箇所：4.2.3.3.1
GLP 適用：適
試験期間：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
プレート数：3

試験	代謝活性化系	被験物質	濃度（μg/mL）	突然変異頻度（×10^{-6}）	相対生存率（%）
試験 1	非存在下	滅菌脱イオン水（陰性対照）	0	113	100
		ペンテトレオチド	10	101	108
			25	115	105
			50	133	97
			100	100	115
		Ethyl methansulfonate （陽性対照）	500	659 *	53
	存在下	滅菌脱イオン水（陰性対照）	0	154	100
		ペンテトレオチド	5	118	115
			10	135	107
			25	a	a
			50	122	100
			100	112	72
		20-Methylcholanthrene（陽性対照）	2.5	682 *	13

（Page 1 of 2）

a - 細胞懸濁液中での生育率が低かったため、培養を実施しなかった。
* - 重み付け分散分析：P＜0.001。

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

試験番号：[redacted] 25/920870（続き）　　被験物質：ペンテトレオチド

試験	代謝活性化系	被験物質	濃度（μg/mL）	突然変異頻度（$\times 10^{-6}$）	相対生存率（%）
試験 2	非存在下	滅菌脱イオン水（陰性対照）	0	118	100
		ペンテトレオチド	10	135	84
			25	125	77
			50	97	80
			100	120	81
		Ethyl methansulfonate （陽性対照）	500	683 *	51
	存在下	滅菌脱イオン水（陰性対照）	0	121	100
		ペンテトレオチド	10	87	89
			25	92	89
			50	82	89
			100	89	81
		20-Methylcholanthrene（陽性対照）	2.5	580 *	31

* - 重み付け分散分析：P＜0.001。

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

報告書の題名：Pentetreotide
Mouse micronucleus test

被験物質：ペンテトレオチド

試験の種類：マウスを用いる小核試験
動物種/系統/性：雌雄 CD-1 系マウス
計測時間：投与より 24、48 及び 72 時間後
（陽性対照は 24 時間のみ）
評価した細胞：多染性赤血球（PCE）
分析細胞数/動物：PCE 1000 個（小核を有する PCE の出現頻度測定）
赤血球 1000 個以上（PCE の正染性赤血球（NCE）に対する存在比（P/N 比）測定）
毒性/細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし
暴露証明：なし

処理計画：単回投与
投与時齢：5 週齢
投与方法：静脈内
溶媒/投与形態：灌注用水

試験番号：[redacted] 26/920806
CTD における記載箇所： 4.2.3.3.2
GLP 適用：適
投与年月日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

被験物質	投与量（mg/kg）	採取時期（時間）	動物数	P/N 比（平均値）	小核を有する PCE の頻度（%）（平均値）
生理食塩液（陰性対照）	0	24	5M、5F	1.184	0.10
		48	5M、5F	1.106	0.10
		72	5M、5F	1.156	0.07
ペンテトレオチド	50	24	5M、5F	1.569	0.08
		48	5M、5F	1.035	0.14
		72	5M、5F	0.959	0.16
Mitomycin C（陽性対照）	4	24	5M、5F	0.861	7.67 *

* - Wilcoxon の順位和検定、片側：P＜0.001。

2.6.7.10　がん原性試験

該当資料なし。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：　重要な試験以外の試験

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：　胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし。

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

該当資料なし。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当資料なし。

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当資料なし。

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当資料なし。

（最終ページ）