2.6.6 毒性試験の概要文

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
略号一覧 6
1 まとめ 7
2 単回投与毒性 9
2.1 マウスを用いた単回皮下投与毒性試験 9
2.2 ラットを用いた単回皮下投与毒性試験 9
3 反復投与毒性 9
3.1 マウスを用いた 14 日間反復皮下投与毒性試験 9
3.2 ラットを用いた経口投与による用量設定試験 10
3.3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 10
3.4 ラットを用いた 2 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験 11
3.5 ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 13
3.6 ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験 15
3.7 用量漸増試験を含むラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 17
3.8 ラットを用いた 3 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 18
3.9 雄ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 20
3.10 用量漸増試験を含むイヌを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験 22
3.11 カニクイザルを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性試験 23
3.12 カニクイザルを用いた用量漸増／2 週間反復皮下（1 日 2 回）投与毒性試験 23
3.13 カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験 23
3.14 カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 1 回）皮下投与毒性試験 24
3.15 カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験 25
3.16 カニクイザルを用いた用量漸増静脈内投与毒性試験 26
3.17 カニクイザルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験 27
3.18 カニクイザルを用いた 1 ヵ月間単回筋肉内投与毒性試験 28
4 遺伝毒性 29
4.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験 29
4.2 培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 29
4.3 ラットを用いた皮下投与骨髄小核試験 30
5 がん原性 31
5.1 CB6F1/Tg.rasH2 マウスを用いた 4 週間反復皮下投与毒性用量設定試験 31
5.2 CB6F1/Tg.rasH2 野生型マウスを用いた 4 週間反復皮下投与毒性用量設定試験 31
5.3 CB6F1/Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間皮下投与がん原性試験 32
5.4 ラットを用いた SOM の 2 年間皮下投与がん原性試験 33

6 生殖発生毒性 34
6.1 ラットを用いた皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 34
6.2 ラットを用いた皮下（1 日 2 回）投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験 35
6.3 ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験 35
6.4 ウサギを用いた皮下投与（1 日 2 回）による胚・胎児発生に関する用量設定試験 36
6.5 ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験 37
6.6 ラットを用いた皮下投与による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 38
7 局所刺激性 39
7.1 眼刺激性 39
7.1.1 ウサギを用いた眼刺激性試験 39
7.2 皮膚刺激性 39
7.2.1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 39
7.3 筋肉内投与による刺激性 40
7.3.1 ラットを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験 40
7.3.2 ウサギを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験 40
7.3.3 ラットを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験 41
8 その他の毒性試験 41
8.1 免疫毒性 41
8.2 抗原性 42
8.3 不純物に関する試験 42
8.3.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験 42
8.3.2 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験 42
8.3.3 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験 43
8.3.4 培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 43
8.3.5 培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 43
8.3.6 培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験 44
8.3.7 不純物含有 SOM のラットを用いた 4 週間皮下投与毒性試験 44
8.3.8 不純物のラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験 45
8.4 その他の試験 46
8.4.1 光毒性 46
8.4.2 新規添加剤の安全性評価 47
9 考察及び結論 49
10 参考文献 57

表 一 覧

Table 1-1 毒性試験一覧 8
Table 3-1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 11
Table 3-2 ラットを用いた 2 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 12
Table 3-3 ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 15
Table 3-4 ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 17
Table 3-5 ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 18
Table 3-6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 20
Table 3-7 雄ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 22
Table 3-8 カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 24
Table 3-9 カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 1 回）皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 25
Table 3-10 カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 26
Table 3-11 カニクイザルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 28
Table 3-12 カニクイザルを用いた 1 ヵ月間単回筋肉内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 29
Table 5-1 ラットを用いた SOM の 2 年間皮下投与がん原性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 34
Table 6-1 ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 36
Table 6-2 ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 38
Table 8-1 不純物のラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約 46
Table 8-2 PLGA(1:1)及びその分解物の本剤における一日最大量及び国内使用前例 48
Table 8-3 SOM LAR の筋肉内投与毒性試験におけるプラセボ投与群の成績 49
Table 9-1 ラットに SOM LAR を筋肉内投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較 54

Table 9-2 動物に SOM を反復皮下投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較 54
Table 9-3 パシレオチドパモ酸塩（原薬）の不純物評価 55
Table 9-4 SOM LAR（製剤）の不純物評価 55

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentrationtime curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t,ss	area under the drug plasma concentrationtime curve (time 0 to t) at steady state	定常状態における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
Ca	calcium	カルシウム
Cl	chloride	クロール
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
Cmax,ss	maximal drug plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中薬物濃度
DMF	N,N-dimethylformamide	N,N-ジメチルホルムアミド
EC_{50}	effective concentration resulting in 50%	50%有効濃度
GH	growth hormone	成長ホルモン
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GnRH	gonadotropin-releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
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
IGF-1	insulin-like growth factor 1	インスリン様成長因子-1
LAR	long acting release formulation	長時間作用型徐放性製剤
MPE	micronucleated polychromatic erythrocytes	小核を有する多染性赤血球
Na	sodium	ナトリウム
P	phosphate	リン
PIF	photo irritation factor	ー
PLGA	poly lactic-co-glycolic acid	乳酸・グリコール酸共重合体
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
TDAR	T-dependent antigen response	T 細胞依存性抗体産生
UV	ultraviolet	紫外線

1 まとめ

SOM230（パシレオチド，以降 SOM）は，アミノ酸のリシン，トリプトファン，フェニルグリシン，アミノエチルカルバモイル-ヒドロキシプロリン，フェニルアラニン及び O-ベンジルチロシンを含有する新規シクロヘキサペプチド構造を有するソマトスタチンアナログであり，先端巨大症・下垂体性巨人症の治療薬として，持続性マイクロスフェア型徐放性製剤の開発を行っている。パシレオチド徐放性製剤（SOM LAR）では，原薬としてパシレオチドパモ酸塩を使用し製剤化しており，筋肉内投与により実施した毒性試験では当該塩製剤を用いている。一方で，皮下投与，経口投与及び静脈内投与により実施した毒性試験では，被験物質としてパシレオチド二アスパラギン酸塩を用いた（不純物の 1 試験を除く）。なお，本概要文中の投与量はすべて遊離塩基量で示した。

SOM の非臨床安全性評価を目的としてマウス，ラット，ウサギ及びサルを用いた皮下投与による一連の毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，及びその他の毒性試験）を実施した。さらに，申請製剤である SOM LAR の毒性プロファイルを把握するため，ラット，サル及びウサギで評価した（全身性の毒性は月 1 回筋肉内投与により評価）。SOM LAR を用いた毒性試験で得られた全身性の毒性プロファイルは，皮下投与で実施した毒性試験でみられた所見と同様に SOM の薬理作用に起因する変化が主として認められ，投与経路または塩が違っても毒性プロファイルに大きな違いはみられなかった。

実施した毒性試験をTable 1-1に示した。主要な毒性試験は，日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の M3(R2) ガイドライン（医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠し，ノバルティス社又はノバルティス社が委託した研究機関で実施した。

Table 1-1 毒性試験一覧

試験の種類		投与経路	種・系統	被験物質／投与方法
単回投与毒性		皮下	マウス・ラット	SOM
反復投与毒性	1 週間以内	皮下	イヌ	SOM ／連投 (1 日 2 回)
		経口	ラット	SOM ／連投
		静脈内	サル	SOM ／連投
	2 週間	皮下	マウス・サル	SOM／連投
		皮下	ラット	SOM ／連投 (1 日 2 回)
		静脈内	ラット・サル	SOM ／連投
		経口	サル	SOM ／連投
	4 週間	経口	ラット	SOM ／連投
		皮下	ラット・サル	SOM／連投(1 日 2 回)
		筋肉内	サル	SOM LAR／ (1 月 1 回)
	13 週間	筋肉内	ラット	SOM LAR／ (1 月 1 回)
	26 週間	皮下	ラット	SOM ／連投
		筋肉内	ラット	SOM LAR／ (1 月 1 回)
	39 週間	皮下	サル	SOM ／連投
遺伝毒性	復帰突然変異試験	*In vitro*	ネズミチフス菌	SOM
	染色体異常試験	*In vitro*	ヒトリンパ球	SOM
	小核試験	皮下	ラット	SOM
がん原性	26 週間	皮下	マウス (Tg.rasH2)	SOM ／連投
	104 週間	皮下	ラット	SOM／連投
生殖発生毒性	受胎能及び初期胚発生	皮下	ラット	SOM ／連投
	胚・胎児発生	皮下	ラット・ウサギ	SOM ／連投
	出生前及び出生後発生	皮下	ラット	SOM ／連投
その他の毒性	眼刺激性	眼内	ウサギ	SOM
	皮膚刺激性	経皮	ウサギ	SOM
	筋肉刺激性	筋肉内	ラット・ウサギ	SOM LAR
	免疫毒性	皮下	ラット	SOM
	光毒性	*In vitro*	Balb/C 3T3	SOM

2 単回投与毒性

2.1 マウスを用いた単回皮下投与毒性試験

本試験は，マウスに SOM を単回皮下投与した際の急性毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.5-0220024]。

マウス（Han1bm: NMRI）に，SOM（バッチ番号 Y067 0701）を 15 mg/kg（雌 3 匹）及び 30 mg/kg（雌雄各 3 匹）の用量（15 及び 30 mL/kg）で頸部に皮下投与した。また，対照群にはプラセボとして酢酸緩衝液を同容量投与（15 及び 30 mL/kg）した。

試験期間中，死亡は認められなかった。30 mg/kg 群の雌 1 例で，頸部の痂皮が 8 日目以降から観察期間終了時までみられた。他の投与群では，一般状態の変化はみられなかった。体重及び剖検で投薬に起因する変化は認められなかった。

本試験の結果，概略の致死量は 30 mg/kg 超であった。

2.2 ラットを用いた単回皮下投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM を単回皮下投与した際の急性毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.5-0220025]。

ラット（Wistar）に，SOM（バッチ番号 Y067 0701）を，15 mg/kg（雌 3 匹）及び 30 mg/kg（雌雄各 3 匹）の用量（15 及び 30 mL/kg）で頸部に皮下投与した。また，対照群にはプラセボとして酢酸緩衝液を同容量投与（15 及び 30 mL/kg）した。

試験期間中，死亡は認められなかった。15 mg/kg 投与群の雌全例で，投与 5 日目から観察期間終了時まで投与部位のびらんが認められた。30 mg/kg 投与群でも，投与部位のびらんが，雄全例で 5～15 日目に，雌全例で 4～15 日目にみられた。投与 1 週目に，体重減少が 30 mg/kg 群の雌 1 例を除く投与群の雌雄全例に認められた。

剖検では，SOM 15 mg/kg 投与群の雌全例の上背部及び 30 mg/kg 投与群の雄全例の後背部にびらんが観察された。その他に肉眼的所見は認められなかった。

本試験の結果，概略の致死量は 30 mg/kg 超であった。

3 反復投与毒性

3.1 マウスを用いた 14 日間反復皮下投与毒性試験

本試験は，マウスに SOM を 14 日間皮下投与したときの忍容性を評価することを目的として GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.6-0220072]。

SOM（バッチ番号 Y067 0701）を，酢酸緩衝液に溶解し，雌雄の CD-1 マウスに，0.2，1，5 又は 10 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で連日 14 日間皮下投与した。別途，雌雄各 6 匹のマウスに酢酸緩衝液を同容量（10 mL/kg）で投与し，対照群とした。

試験期間中に死亡例は認められず，一般状態及び摂餌量に投薬関連の変化は認められなかった。全群雌雄の体重増加量では投与 2 週目に用量依存的な減少がみられ，5 及び 10 mg/kg/日投与群では有意差が認められた。剖検時に投薬関連の肉眼的変化はみられなかった。全例の投与部位に，用量に依存した軽度から中等度の刺激性変化がみられたが，投薬群では，軽微から軽度の炎症性変化（慢性かつ部分的に活動性の皮膚炎）の発現頻度が増加し，軽微から中等度の表皮及び真皮の壊死が認められた。損傷治癒過程にみられる軽度から中等度の線維性変化が，投薬群の動物でより高頻度でみられたが，皮膚付属器の瘢痕化及び減少は投薬群の動物のみに認められた。これらの変化に伴って，軽度の過角化及び軽微から軽度の表皮過形成がみられた。また，投与部位の深部皮下組織で，発育期毛包数の増加を示す軽微から中等度の多毛が，主として投薬群の動物に認められた。

以上，本試験条件下では皮膚への影響がみられたため無毒性量は決定できなかった。

3.2 ラットを用いた経口投与による用量設定試験

本試験は，ラットを用いた SOM の 4 週間反復経口投与毒性試験の用量設定を目的として GLP 非適用で実施した [Table 2.6.7.6- 0410111]。

SOM（バッチ番号 0424005）を，1 群雌雄各 5 匹の Wistar 系ラットに，30，100 及び 300 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，7 日間経口投与した。300 mg/kg 投与群は 2 日目の投与後に重度の一般状態変化（横臥位，自発運動低下，立毛）がみられたため投与を中止し，切迫殺した。本投与群では，初回投与後に体重減少もみられた。100 mg/kg/日以下の投与群では死亡は認められなかった。100 mg/kg/日投与群では投与期間終了時に一般状態の変化（横臥位及び自発運動低下）並びに体重及び摂餌量の減少が認められた。

本試験結果から，長期の反復投与毒性試験の投与量として 100 mg/kg/日が推奨された。

3.3 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM を 4 週間反復経口投与した際の毒性及びその回復性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.7A-0520005]。

SOM（バッチ番号 0424006）を，1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに，10，30 及び 80 mg/kg/日の用量で 4 週間，1 日 1 回経口投与した。別途，雌雄各 10 匹のラットに注射用水を同容量（5 mL/kg）で投与し，対照群とした。また，対照群及び高用量群には別途 1 群雌雄各 6 匹のラットを供し，回復性試験群として 4 週間の休薬期間を設けた。

投与 2，4 及び 9 日目にそれぞれ雌 1 例（80 mg/kg/日群，動物番号：426），雌 1 例（対照群，動物番号：129）及び雌 1 例（80 mg/kg/日群，動物番号：421）が誤投与により死亡した。用量依存的な体重増加抑制（雌雄）がすべての本薬投与群で投与 7 日目までにみられ，28 日目まで継続的にみられた。一般状態の変化として，80 mg/kg/日投与群で投与直後に鼻口部腫脹並びに散発的な行動及び反応性の低下が認められたが，これらの所見が増悪することはなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査ではわずかな変動がみられたが，毒性学的意義は明らかではなかった。また，中枢神経系及び呼吸系への影響は認められなかった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-1）。

以上，本試験条件下では毒性学的な標的臓器は認められず，無毒性量は 80 mg/kg/日と考えられた。

Table 3-1 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h(ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h(ng·hr/mL)
1 日目	10	1.5	-	1.6	-
	30	4.0	9.6	5.1	9.4
	80	15.8	79.8	7.7	19.4
29 日目	10	2.4	6.7	2.2	4.6
	30	5.6	41.9	5.8	24.5
	80	10.2	73	8.1	72.2

3.4 ラットを用いた 2 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM を 1 日 2 回 2 週間皮下投与したときの毒性及びその回復性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.6-017039]。

SOM（バッチ番号 0121001）を，酢酸緩衝液溶液に溶解し，1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに， 0.04，0.4 及び 4 mg/kg/日の用量（0.5 mL/kg）で 2 週間，1 日 2 回（約 6 時間間隔）皮下投与した。別途，雌雄各 10 匹のラットに酢酸緩衝液を同容量（0.5 mL/kg）で投与し，対照群とした。対照群及び高用量群では別途雌雄各 6 匹のラットを供し，回復性試験群として 4 週間の休薬期間を設けた。

試験期間中に死亡は認められなかった。摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査及び尿検査，並びに剖検（肉眼検査）において，投薬起因の変化は認められなかった。一般状態の変化として，4 mg/kg/日投与群のみに鼻口部及び足の腫脹並びに耳介，足及び尾の紅潮が雌雄にみられ，耳介の腫脹が雄のみに認められた。耳介及び足の紅潮は投与期間を通して観察されたが，その他の一般状態の変化は概ね試験 10 日目以降には消失した。0.04 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌で用量依存的な体重及び体重増加量の減少が認められた。

血液生化学的検査では，0.04 mg/kg/日以上の投与群では総蛋白質濃度及びアルブミンの減少，並びにクロール（Cl）及びコレステロールの増加，0.4 mg/kg/日以上の投与群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加，並びにカルシウム（Ca）濃度及びグロブリンの減少，4 mg/kg/日の投与群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の増加がみられた。休薬期間終了時には 4 mg/kg/日投与群の雄の ALT 及び 4 mg/kg/日投与群の雌雄の AST の増加，並びに総蛋白質濃度及びグロブリン濃度の減少が依然として認められた。AST 及び ALT の増加，

蛋白質濃度（総蛋白質，アルブミン，グロブリン）の減少及びコレステロール濃度の増加は，膜透過性の亢進並びに肝細胞による合成及び代謝の変化を反映している可能性があり，肝細胞に対する SOM の直接作用及び種々の内分泌及びサイトカイン対する SOM の分泌阻害作用の影響も考えられた。Ca 減少及び Cl 増加は SOM による膵外分泌機能及び消化管機能の変化に伴う内分泌及びサイトカイン分泌阻害作用に起因する変化と考えられた。投薬により血漿中のインスリン（4 mg/kg/日の雄），成長ホルモン（GH）（4 mg/kg/日の雄），及びインスリン様成長因子-1（IGF-1，0.04 mg/kg/日以上の雄，4 mg/kg/日の雌）の濃度減少が認められた。インスリン濃度は，休薬期間終了時には対照群と同程度まで回復性がみられたが，4 mg/kg/日投与群における GH 及び IGF-1 濃度は，休薬期間終了時にも依然として低値を示していた。インスリン，GH，及び IGF-1 の濃度減少はソマトスタチンアナログとしての SOM の薬理学的作用であり，予期し得る変化であった。

剖検では，投薬群で下垂体（4 mg/kg/日の雌雄），肝臓（0.4 mg/kg/日以上の雄，0.04 mg/kg/日以上の雌），胸腺（0.04 mg/kg/日以上の雄，4 mg/kg/日の雌）並びに脾臓（4 mg/kg/日の雄）の重量減少が認められた。雌での肝臓及び下垂体重量の減少，並びに雄での胸腺重量の減少は休薬期間終了後にも認められた。

病理組織学的検査では，下垂体（0.4 mg/kg/日以上の雌雄での下垂体前葉の好酸性低下），脾臓（4 mg/kg/日の雄でのリンパ組織枯渇，0.4 mg/kg/日以上の雄及び 4 mg/kg/日の雌での脾髄外造血低下），投与部位（4 mg/kg/日の雌雄での隣接した骨格筋の変性）及び骨髄（0.04 mg/kg/日以上の雄での造血組織の細胞密度低下）に変化が認められた。また，発情周期の延長が 4 mg/kg/日投与群の雌にみられた。休薬期間終了時にも，雄で骨髄及び下垂体の変化並びに雌で発情周期の延長が認められた。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-2）。

以上，0.04 mg/kg/日以上の投与群で体重の減少，血液生化学的検査値の変化，器官重量の減少及び病理組織学的変化が認められたことから無毒性量は決定できなかった。

Table 3-2　ラットを用いた 2 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0.5-2h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0.5-2h (ng·hr/mL)
1 日目	0.04	22.80	26.4	15.76	13.9
	0.4	181.1	226.0	114.2	146.0
	4	471.3	570.0	323.8	466.0
14 日目	0.04	30.41	30.3	20.43	17.6
	0.4	225.0	326.0	169.05	221.0
	4	1803.25	2126.0	1226.10	1621.0

3.5 ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM を 4 週間皮下投与したときの毒性変化及び約 8 週間の休薬期間による回復性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.7B-0170115]。

SOM（バッチ番号 0121001）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに 0.008（第 2 群），0.08（第 3 群），0.8（第 4 群）及び 0.8 mg/kg/日（第 5 群）の用量（1 mL/kg，5 群では 2 mL/kg）で 4 週間皮下投与（第 2～4 群は 6 時間間隔で 1 日 2 回投与，第 5 群は 1 日 1 回投与）した。対照群（雌雄各 10 匹）には同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を 6 時間間隔で 1 日 2 回投与した。対照群及び高用量群（第 4，5 群）には別途 1 群雌雄各 6 匹のラットを供し，回復性試験群として 8 週間の休薬期間を設けた。

試験期間中に死亡は認められなかった。一般状態の変化として，耳介紅潮，鼻口部腫脹及び尾端暗色化がみられた。また，第 5 群（1 日 1 回投与）では四肢の腫脹及び軽度の自発運動の低下も認められた。耳介紅潮及び尾端暗色化が 0.008 及び 0.08 mg/kg/日投与群の雄並びに 0.08 mg/kg/日投与群の雌にみられたが，0.8 mg/kg/日投与群（第 4，5 群）と比較すると発現頻度は低かった。一般状態の変化は主に 0.8 mg/kg/日投与群（第 4，5 群）でみられ，第 5 群（1 日 1 回投与）は第 4 群（1 日 2 回投与）に比べわずかに重症度及び発現頻度が高かった。対照群の雄 2 例においても耳介紅潮が 1～2 日間認められた。これら一般状態の変化は，8 週間の休薬期間中はみられなかった。

用量依存的な体重及び体重増加量の減少が，0.08 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.8 mg/kg/日の雌で認められた。また，4 週間の投与期間終了時点で，0.008 mg/kg/日投与群の雄及び 0.08 mg/kg/日投与群の雌においても体重増加量の減少が認められた。8 週間の休薬により，雌雄の体重及び体重増加量はわずかに回復した。摂餌量の減少が，0.8 mg/kg/日投与群（第 4，5 群）の雄で投与 2 週間後から認められたが，8 週間の休薬期間中に回復した。

眼科学的検査及び尿検査では投薬起因の変化は認められなかった。

血液学的検査では，対照群と比較し，0.8 mg/kg/日投与群の雄で赤血球数及びヘマトクリット（第 4，5 群）並びにヘモグロビン濃度（第 5 群）の軽微な増加がみられたが，その変化は正常範囲内の変化であると考えられることから，毒性学的意義はないと判断した。休薬期間終了時の検査値に異常はみられなかった。

血液生化学的検査では，0.08 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.008 mg/kg/日以上の投与群の雌で，ALT，AST，アルカリホスファターゼ（ALP），総蛋白，アルブミン，グロブリン，尿素，クレアチニン，ナトリウム（Na），Cl，Ca，リン（P），コレステロール及びトリグリセリドの増加又は減少が認められた。これらの変化の多くは消化器系に対する本薬の薬理作用に関連する変化であり，軽微かつ回復性の変化であることから毒性学的意義はないと考えられた。0.08 mg/kg/日以上の投与群（第 3，4，5 群）の雄並びに 0.8 mg/kg/日投与群（第 4，5 群）の雌で IGF-1 の血漿中濃度が減少した。

剖検では，雄で副腎（0.08 mg/kg/日以上），下垂体（0.8 mg/kg/日），肝臓（0.8 mg/kg/日），脾臓（0.008 mg/kg/日以上）及び胸腺（0.008 mg/kg/日以上）の重量の減少が認められた。下垂体及び脾臓における重量減少の程度は 0.8 mg/kg/日の第 4 群（1 日 2 回投与）でわずかに高かったが，副腎，肝臓及び胸腺の変化の重症度には投与頻度の影響はみられなかった。雄では休薬期間終了時の器官重量に回復又は回復傾向がみられた。雌では副腎，肝臓，胸腺及び卵巣の重量減少が 0.8 mg/kg/日投与群（第 4 群及び第 5 群）のみで認められた。卵巣重量の減少は第 4 群（1 日 2 回投与）より第 5 群（1 日 1 回投与）で顕著であったが，その他の変化には投与頻度の影響はみられなかった。休薬期間終了時に，第 4 群（1 日 2 回投与）では雌の肝臓及び卵巣重量の減少，第 5 群（1 日 1 回投与）では副腎重量の減少が継続して認められた。胸腺重量は第 4 群（1 日 2 回投与）及び第 5 群（1 日 1 回投与）ともに減少がみられたが，減少の程度は休薬前における変化と比較し軽度であり，部分的な回復性が示された。

投薬に関連した剖検所見は認められなかった。病理組織学的検査では，雄で骨髄（0.08 mg/kg/日以上で細胞密度低下），投与部位（0.8 mg/kg/日で筋肉変性／再生），膵臓の外分泌腺腺房内（0.8 mg/kg/日でチモーゲン顆粒の増加），膵臓（0.008 及び 0.08 mg/kg/日でチモーゲン顆粒の減少），下垂体（0.008 mg/kg/日以上で末端部の好酸性低下），脾臓（0.008 mg/kg/日以上でリンパ球枯渇，0.08 mg/kg/日以上で髄外造血低下）及び副腎（0.08 mg/kg/日以上で皮質単細胞壊死）で変化が認められた。雌では副腎（0.8 mg/kg/日で皮質単細胞壊死），卵巣（0.8 mg/kg/日で間質細胞過形成），投与部位（0.8 mg/kg/日で筋肉変性／再生）及び膵臓（0.008 及び 0.08 mg/kg/日でチモーゲンの減少）で変化が認められた。

膵臓及びその他分泌腺房内に認められたチモーゲン顆粒の変化は，ソマトスタチン及びソマトスタチンアナログによる膵外分泌の抑制によるものであり，ラットでは散見される所見である（Matsushita et al. 1993，Maouyo and Morisset 1997，Lee et al. 1999）。膵チモーゲン含有量には摂餌量が関与することから，当該試験でみられた摂餌量の減少や，また本薬によるホルモンの複雑な変化がチモーゲン顆粒の変動に関与している可能性が考えられた。本所見は回復性が認められる変化であり，その他に膵臓における病理組織学的変化はみられなかった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-3）。

以上，0.008 mg/kg/日以上の投与群で投薬に起因する毒性変化が認められたことから，無毒性量は決定できなかった。

Table 3-3 ラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-6h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-6h (ng·hr/mL)
1 日目	0.008	5.3	12.7	2.2	5.6
	0.08	83.9	157	20.7	36.4
	0.8 (1 日 2 回)	213.3	838	128.3	359
	0.8 (1 日 1 回)	364.7	1448	167.0	679
3 週目	0.008	6.9	16.1	5.3	8.38
	0.08	61.7	153	38.9	71.3
	0.8 (1 日 2 回)	344.8	1291	339.2	558
	0.8 (1 日 1 回)	597.4	2329	319.0	876

3.6 ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM を 26 週間反復皮下投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.7C-0210056]。

SOM（バッチ番号 Y067 0701）を，酢酸緩衝液に溶解し 1 群雌雄各 20 匹の Wistar 系ラットに雄では 0.008，0.024，0.08，雌では 0.024，0.08，0.24 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で 26 週間，1 日 1 回皮下投与した。雄では，投与後 6 週目より 0.08 mg/kg/日投与群の投与量を 0.24 mg/kg/日に増量し，投与期間終了時まで投与を行った。別途，雌雄各 10 匹のラットに酢酸緩衝液を同容量（1 mL/kg）で投与し，対照群とした。対照群及び高用量群では別途雌雄各 10 匹のラットを供試し，回復性試験群として 8 週間の休薬期間を設けた。

投与期間中に本薬の投与に起因する死亡又は一般状態の変化は認められなかった。

体重増加抑制が 0.24 mg/kg/日投与群の雌及び 0.008 mg/kg/日以上の投与群の雄に認められた。休薬期間中の体重増加量は，SOM 投与群の雄で対照群より高値を示した。摂餌量に投薬の影響はみられず，13 及び 26 週目の眼科学的検査では投薬に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査では，0.024 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.08 mg/kg/日以上の投与群の雌に総白血球数，リンパ球数，好中球数及び単球数の減少が認められた。0.024 mg/kg/日以上の投与群の雌で凝固パラメータ（プロトロンビン時間（PT）の延長及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の短縮（高用量のみ））の軽度の変化がみられた。26 週間の投与期間終了時の骨髄塗抹検査では，造血細胞系の形態及び成熟に異常は認められなかった。

血液生化学的検査では， 0.008 mg/kg/日以上の投与群の雄で血清蛋白質（主にグロブリン），グルコース，トリグリセリド及びコレステロールの減少がみられた。雌では 0.08 mg/kg/日投与群以下でコレステロールの増加が認められた。一部の電解質（P，Mg^{2+} 及び Ca^{2+}）の軽微な減少が 0.024 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.024 mg/kg/日以上の投与群の雌にみられた。休薬期間終了時に，SOM 投与群の雄ではコレステロール，トリグリセリド及び α-1 グロブリンの減少が依然として認められた。

SOM の投与により雄で IGF-1 の低下及び，雌では増加が認められた。IGF-1 の変化は 8 週間の休薬期間後には回復し，対照群及び SOM 投与群での IGF-1 濃度は同程度であった。

尿検査では，腎臓の病理組織学的変化を伴わない軽度の尿比重，クレアチニン及びクレアチニンクリアランスの低下がみられた。

剖検では，雄の 0.08 mg/kg/日以上の投与群で下垂体，脾臓及び肝臓重量の軽度又は軽微な減少が認められた。0.024 mg/kg/日以上の投与群で卵巣重量の減少がみられたが，0.24 mg/kg/日投与群では，この変化に伴い子宮重量増加が認められた。すべての臓器重量変化は 8 週間の休薬により回復性が認められた。

肉眼所見として，0.08 mg/kg/日以上の投与群の一部の雌に子宮角の液貯留及び子宮拡大が，0.08 mg/kg/日の雌 1 例に子宮結節が認められた。投与部位の皮下紅潮が，投薬群及び対照群の雄で主に観察された。

病理組織学的検査では，雄では 0.024 mg/kg/日以上の投与群で下垂体前葉（好酸性細胞／成長ホルモン分泌細胞の細胞質量減少），0.08 mg/kg/日以上の投与群で脾臓（リンパ系及び造血系の細胞密度低下）及び骨髄（細胞密度低下）に変化が認められた。これらの変化は軽微または軽度であり，休薬により完全に回復した。雌では 0.08 mg/kg/日以上の投与群で卵巣の黄体数減少，膣粘膜の過形成又は肥厚及びそれに伴う粘液産生亢進，0.024 mg/kg/日投与群で膣粘膜の肥厚，0.08 mg/kg/日投与群で軽度の子宮蓄膿症，並びに 0.24 mg/kg/日投与群で子宮角の拡大の発現頻度の増加が認められた。剖検で子宮結節が認められた 0.08 mg/kg/日投与群の雌の 1 例では良性の脱落膜腫がみられた。0.08 mg/kg/日以上の投与群では，対照群及び低用量群と比較して，発情前期及び発情期に典型的な子宮及び膣の変化を示す動物数の増加がみられ，雌性生殖器でみられた病理組織学的変化は，発情周期の延長に関連する変化と考えられた。投与部位における皮下の変化（局所的出血，炎症及び壊死）は投薬群と対照群の間で差はみられず，概ね軽微かつ可逆的であった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-4）。

本試験での無毒性量は病理組織学的所見に基づき決定しており，0.024 mg/kg/日投与群でみられた雄の下垂体での変化は薬理作用に由来し，かつ雌の生殖器における変化も加え，本用量での変化は頻度及び程度共に重篤ではないことから，無毒性量は 0.024 mg/kg/日と判断した。

Table 3-4 ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
1 日目	0.008	5.8	15.8	-	-
	0.024	16.7	48.9	22.6	38.5
	0.08	95.9	359	80.4	249
	0.24	-	-	192.2	708
4 週目	0.008	8.9	20.5	-	-
	0.024	37.7	86.9	22.5	46.1
	0.08	83.8	321	71.0	190
	0.24	-	-	218.5	715
22 週目	0.008	9.03	19.4	-	-
	0.024	26.8	95.9	16.05	44.3
	0.08	-	-	42.92	143
	0.24	142.6	748	144.38	560

3.7 用量漸増試験を含むラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM を反復静脈内投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.6-0410037]。

用量漸増試験では，SOM（バッチ番号 Y210 1103）を，1 群雄 1～2 匹及び雌 2 匹の Wistar 系ラットに，0（プラセボ投与液：マンニトールを含む酒石酸溶液, pH4.3，バッチ Y113 1202），0.05，0.15，0.3，0.5，1.5 及び 4.5 mg/kg/日の用量（投与容量：0.56～5 mL/kg）で尾静脈内に投与した。各用量について 1 日 1 回，1～4 日間の連続投与を実施した。

4.5 mg/kg/日投与群の 1 例が途中死亡した。また用量に関連した一般状態の変化が 0.05 mg/kg/日以上の投与群でみられ，主な所見として局所性及び全身性チアノーゼ，呼吸困難及び活動性低下が認められた。0.15 及び 0.3 mg/kg/日では投与 2～4 日後に鼻及び四肢の腫脹も観察された。用量漸増試験の一般状態変化の結果に基づき，2 週間反復投与試験での用量として，0.015， 0.05 及び 0.15 mg/kg/日を選択した。

主試験では，SOM（バッチ Y210 1103）を，1 群雌雄各 10 匹のラットに，0（バッチ Y113 1202），0.015，0.05 又は 0.15 mg/kg/日の用量で，1 日 1 回 17～18 日間，尾静脈内に投与した（投与容量は 1.5 mL/kg）。

死亡は認められなかった。一般状態の変化として，0.15 mg/kg/日で全身性及び局所性の尾のチアノーゼ，呼吸困難，横臥位，活動性低下，眼の紅斑（網膜暗赤色化），鼻腫脹及び耳介の紅斑（赤色化）が 1 及び 2 週目に観察された。0.05 mg/kg/日投与群では 2 週目に一部の動物で尾のチアノーゼがみられた。0.015 mg/kg/日では投薬に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重，摂餌量，尿検査値，及び剖検所見において，投薬に関連する変化はみられなかった。

血液学的検査では，0.05 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.015 mg/kg/日以上の投与群の雌で網状赤血球数の減少がみられた。これは造血組織への直接作用を示唆するものであり，これに伴い骨髄細胞密度の低下及び脾臓の造血低下が認められた。

血液生化学的検査では，0.05 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で肝臓の代謝機能の変化を示唆する変化として，総蛋白質，アルブミン及び総ビリルビンの減少を伴う又は伴わない尿素の減少並びにコレステロール及びトリグリセリドの増加が認められた。

剖検では，雄の 0.15 mg/kg/日投与群のみで胸腺重量減少及び雌の子宮重量増加がみられた。下垂体，脾臓（雄）及び肝臓（雌雄）の重量は対照群の変動の範囲内であった。

病理組織学的検査では軽微な下垂体好酸性細胞（成長ホルモン分泌細胞）の細胞質減少及び軽微から軽度の胸腺萎縮が雌雄で観察された。雄では 0.15 mg/kg/日投与群で脾臓の髄外造血の低下，及び胸骨又は大腿骨骨髄での軽微な細胞密度低下が観察された。雌では 0.15 mg/kg/日投与群で子宮角拡大の発現頻度が他群と比較して増加し，それに伴って膣の粘膜過形成／肥大がみられた。性周期検査では 0.15 mg/kg/日投与群で発情前期及び発情期を示す動物数が対照群及び低用量群よりわずかに多かったが，卵巣の黄体数は投薬群と対照群で同程度であった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-5）。

以上，本試験の無毒性量は 0.015 mg/kg/日と判断した。

Table 3-5　ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h(ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h(ng·hr/mL)
17 日目	0.015	69.2	58.8	20.2	16.6
	0.05	218	191	121	91.1
	0.15	543	504	487	368

3.8　ラットを用いた 3 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験

本試験は，ラットに SOM の長時間作用型徐放性（LAR）製剤を，月 1 回の頻度で 3 ヵ月間（3 サイクル），反復筋肉内投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.7E-0770082] 。

SOM LAR A（ロット 0321003）を，雌雄各群 20 匹の Wistar 系ラットに，6 mg/body（投与液濃度 12.5 mg/mL；投与容量：0.66 mL/body）の用量で月 1 回の頻度で 3 ヵ月間筋肉内投与した。SOM LAR B（ロット C0001）を，1 群雌雄各 20 匹からなる 2 群の Wistar 系ラットに，3 mg/body 及び 6 mg/body で（初回：投与液濃度：10.0 mg/mL，投与容量：0.41 又は 0.82 mL/body；2 回目及び 3 回目：投与液濃度：12.5 mg/mL，投与容量：0.33 又は 0.66 mL/body）の用量で同様に投与した。別途雌雄各 20 匹のラットに媒体を投与し，対照群とした。各群の雌雄 10 例は 3 ヵ月間の投与後 21 週間（投与後 232 日）休薬し，回復群とした。

投与後 86 日目に SOM LAR B 3 mg/body 投与群の雌 1 例及び SOM LAR B 6 mg/body 投与群の雌 2 例に採血が原因と考えられる死亡がみられた。SOM LAR B 6 mg/body 投与群の雌 1 例が，肺及び卵巣にみられた全身性炎症により休薬期間中（214 日目）に死亡した。いずれの死亡も投薬に関連するものではないと考えられた。すべての投与群の投与部位で，軽度の紅斑が雌雄ともに月 1 回の各投与後に観察され，6 mg/body 投与群の発現頻度は他群より高かった。明らかな紅斑が 3 mg/body 投与群の雄及び SOM LAR B 6 mg/body 投与群の雌雄各 1 例に認められた。浮腫は対照群及び 6 mg/body 投与群に散発的に認められた。

投与第 1 週にすべての投与群で体重減少が認められ，投与期間を通して体重増加量減少が用量依存的にみられた。

体重増加量の減少による体重低値に伴い，摂餌量の減少も認められた。体重増加量及び摂餌量の減少は SOM LAR B 3 mg/body 投与群と SOM LAR B 6 mg/body 投与群では同程度であったが，SOM LAR A 投与群における変化は，SOM LAR B 投与群と比較し軽度であった。体重増加量及び摂餌量の減少は，21 週間の休薬期間後においても認められたが，回復傾向が認められた。すべての投薬群で被験物質関連の血小板数及びフィブリノゲンの減少（最大 34.2%）並びに APTT 延長（最大 13.3 秒）が，主試験終了時（85/86 日目）に認められた。血液学的パラメータの変化では SOM LAR B 投与群の方が大きかった。休薬により回復性が認められた。

一般状態観察，眼科学的検査，赤血球形態及び鏡検下の尿検査では投薬に関連する変化は認められなかった。血液生化学検査では総ビリルビン，総蛋白質，アルブミン，グロブリン，A/G 比，Ca 及び P の変化が 3 及び 6 mg/body 投与群でみられた。多くのパラメータでは休薬による回復性が認められたが，Ca 及び P は，休薬期間を通して統計学的に有意な増加がみられた。

投薬に関連した尿量減少（最大 49.2%）がみられ，両製剤間で同程度であった。休薬期間終了時の尿検査では変化は認められなかった。剖検では副腎，下垂体及び甲状腺の相対重量の減少がみられた。最大の減少がみられたのは，SOM LAR B の 3 及び 6 mg/body 投与群であった。投薬関連の剖検所見として，投与部位の黄褐色化が認められた。

病理組織学的検査では，3 mg/body 以上の投与群において副腎束状帯の萎縮（両側性）及び球状帯における空砲化，上腕骨における一次海綿骨の萎縮，投与部位における肉芽性炎症及び好酸性物質の集簇，並びに下垂体前葉における主として好酸性細胞の萎縮が認められた。また， 6 mg/body 投与群では胸骨における一次海綿骨及び緻密骨の萎縮，並びに甲状腺濾胞上皮細胞の萎縮が認められた。副腎，骨及び甲状腺の病理組織学的変化は，SOM の下垂体機能の抑制により生じた二次的変化と考えられた。発現頻度及び程度は SOM LAR A と SOM LAR B で同等であった。また， 3 mg/body SOM LAR B 投与群での発現頻度は，6 mg/body SOM LAR B 投与群よりも低かった。投与部位での所見を除く病理組織学的変化は 21 週間の休薬により回復性を示した。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-6）。

以上，本試験条件下では SOM LAR A 及び SOM LAR B の無毒性量は決定できなかった。

Table 3-6 ラットを用いた 3 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/body/月)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0.083-27d(ng·d/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0.083-27d(ng·d/mL)
1 日目	3	143	1230	166	1100
	6*	253	2070	1170	5300
	6#	46.5	408	227	1750
29 日目	3	1120	13700	1920	18700
	6*	1960	29700	4730	45200
	6#	2020	18900	1350	17600
57 日目	3	3910	49400	2550	36200
	6*	4000	58200	3680	59500
	6#	2090	34000	3980	46900

#: SOM LAR A, *: SOM LAR B

3.9 雄ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験

本試験は，雄ラットに SOM の長時間作用型徐放性（LAR）製剤を 6 サイクル（月 1 回，6 ヵ月間）で反復筋肉内投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.7D-0470138]。

SOM の長時間作用型徐放性製剤（SOM LAR，製剤バッチ番号 Y024 0204， SOM：ポリマーの 50：50 混合物：ポリマーは D, L-POLYMI/D-グルコース及び POLY (LAC-GLYC)の 50：50 混合物）を，媒体（バッチ番号 Y040 0501；マンニトールパイロジェンフリー45 mg/mL，ポロキサマー188 2 mg/mL，カルボキシメチルセルロースナトリウム 7LFD 型 7 mg/mL 及び注射用水を含有）に懸濁し投与液とした。プラセボは SOM LAR プラセボ（D, L-POLYMI/D-グルコース及び POLY (LAC-GLYC)の 50：50 混合物）を同媒体に懸濁し，投与液とした。

SOM LAR を，2 群の Wistar 系雄性ラット（1 群 30 匹）に，3.125 mg（0.25 mL/body）及び 6.25 mg（0.5 mL/body）/body の用量で，4 週間に 1 回，6 サイクル（1，5，9，13，17 及び 21 週目）で筋肉内投与した。別の 2 群のラット（1 群 30 匹）に媒体又は SOM LAR プラセボを 0.5 mL の容量で投与し，それぞれ媒体対照及びプラセボ対照とした。1 群 30 匹の動物のうち，10 匹は主試験群として投与終了後（25 週）に剖検し，残りの 20 匹は各群 10 匹の回復性試験群として休薬後それぞれ 14 週間及び 21 週間後に剖検を行った。

試験期間中に投薬に関連する死亡は認められなかった。投与部位の観察では，プラセボ及び SOM LAR 投与群の動物で，紅斑の発現頻度及び程度のわずかな増加がみられたが，紅斑は投与後 5 日以内にほぼ消失したことから，毒性学的意義は低いと考えられた。6.25 mg/body 投与群の雄 1 例で削痩，円背位，被毛の汚れ，自発運動低下，紅涙，脱水，粗毛及び糞排泄減少がみられたが，散発的な発現であったため投薬との関連は明らかではなかった。SOM LAR の 3.125 mg/body 及び 6.25 mg/body 投与群で，統計学的に有意な体重減少（それぞれ 36.4%及び

37.3%減少，168 日目，媒体対照群との比較），体重増加量減少（それぞれ 78.2%及び 80.5%減少，168 日目，媒体対照群との比較）及び摂餌量減少（それぞれ 23.6%及び 23.1%減少，168 日目，媒体対照群との比較）が 8 又は 15 日目以降にみられ，投与期間終了時（168 日目）まで継続して認められた。体重パラメータの減少は 21 週間の休薬期間により部分的に回復した。SOM LAR 投与群の摂餌量は 21 週間の投与期間終了時には回復性が示された。媒体対照群とプラセボ対照群の体重及び摂餌量に統計学的有意差は認められなかった。

血液学的検査では，SOM LAR 投与群（3.125 及び 6.25 mg/body）で，軽微かつ用量依存的なリンパ球数及び血小板数の減少，並びに軽微な血漿フィブリノゲン濃度の減少が認められた。休薬 141 日目には，対照群と同程度の値にまで回復した。

血液生化学的検査では，SOM LAR 投与群（3.125 及び 6.25 mg/body）で，グロブリン，クレアチニン，Ca 及び P の軽微な減少並びにコレステロール，Cl 及び尿素の軽微な増加が認められた。6.25 mg/body 投与群では，Na 並びに AST 及び ALP の増加もみられたが，休薬 141 日目（21 週目）には対照群と同程度に回復した。

病理組織学的検査では，SOM LAR 投与群（3.125 及び 6.25 mg/body）で投与部位，下垂体，膵臓，甲状腺，骨及び骨髄に変化がみられた。回復群を含む SOM LAR 投与群（3.125 及び 6.25 mg/body）並びにプラセボ対照群で，投与部位に巨細胞肉芽腫がみられた。SOM LAR 投与群の投与部位で確認された好酸性顆粒状物質を含有するマクロファージ及び巨細胞は，本薬を包含する微粒子を貪食したものと考えられた。回復性試験群では好酸性顆粒状物質は減少し，休薬期間の経過とともに肉芽腫の程度及び頻度は軽減した。SOM LAR 投与群で，膵臓のチモーゲン顆粒の増加及び下垂体前葉の好酸性低下が認められた。膵臓でのチモーゲン顆粒の増加は休薬 14 週目までに完全に回復した。下垂体の変化は休薬 14 週目以降に回復性が認められたが，完全な回復はみられなかった。SOM LAR 6.25 mg/body 投与群で甲状腺の濾胞上皮細胞の菲薄化を伴う濾胞拡大がみられた。上皮菲薄化を伴わない甲状腺濾胞拡大は対照群においてもみられ，この変化は加齢とともに発現頻度が増加した。6.25 mg/body 投与群でみられた濾胞上皮菲薄化を伴う甲状腺濾胞拡大は休薬 14 週目には部分的に回復し，21 週目には完全な回復が認められた。

脛骨及び大腿骨の骨端板下での骨新生の低下が，SOM LAR 投与群（3.125 及び 6.25 mg/body）にみられたが，休薬 14 週目には回復し，回復性試験群の対照群と比較してより活発な骨新生が認められた。また，SOM LAR 投与群で骨髄の細胞密度低下がみられた。3.125 mg/body 投与群では休薬 14 週目に完全な回復がみられたが，6.25 mg/body 投与群では休薬 14 週目の回復は部分的であり，休薬 21 週目においても 5/10 例で軽微な細胞密度低下が認められた。骨髄の細胞構成及び比率は正常であった。

トキシコキネティクスでは，薬物投与群に SOM による曝露が認められた（Table 3-7）。SOM LAR 投与群の 26/59 例で抗 SOM 抗体が検出されたが，投薬に関連する薬理学的変化が観察されたことから，これらの抗体は SOM に対して中和作用を示す可能性は低いと考えられた。

以上，投与局所でみられた変化は対照群でも認められる変化であることから，SOM LAR に対する無毒性量は，6.25 mg/body でみられた AST 及び ALP の増加に基づき，3.125 mg/body と判断した。

Table 3-7　雄ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/body/月)	雄	
		Cmax (ng/mL)	AUC2-648h(ng·hr/mL)
1 日目	3.125	68.8	14900
	6.25	133	25500
29 日目	3.125	87	42900
	6.25	354	172000
57 日目	3.125	521	164000
	6.25	1900	710000
85 日目	3.125	1410	320000
	6.25	2820	919000
113 日目	3.125	1800	403000
	6.25	2690	834000
141 日目	3.125	1740	388000
	6.25	2050	682000

3.10　用量漸増試験を含むイヌを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験

本試験は，イヌに SOM を皮下投与（1 日 2 回，12 時間間隔）したときの毒性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.6- 0110034]。

SOM（バッチ番号 0121001）を，用量漸増試験として 1 群雌雄各 1 匹のビーグル犬に 0.07, 0.1, 1 及び 5 mg/kg/日で投与した。

すべての SOM 投与群で重度の嘔吐及び下痢が認められ，この変化に伴う重度の体重減少がみられたことから投与を中止した。一般状態の不良は，投与中止数日後でもみられた。一般状態の悪化により，動物番号 101（5 mg/kg/日）及び 103（1 mg/kg/日）を，それぞれ最終投与の 7 及び 3 日後に切迫殺とした。

病理組織学的検査では，1 mg/kg/日投与群の雌で胃幽門部の軽微な局所的びらんがみられ，5 mg/kg/日の雄では遠位食道粘膜の多発性びらん及び胃幽門部の中等度の潰瘍が認められた。胃粘膜表層（胃底部／幽門部の粘膜固有層）の多発性鉱質沈着が，1 mg/kg/日の雄及び 5 mg/kg/日の雌でみられた。5 mg/kg/日投与群の雌で，投与部位の皮下脂肪組織で軽微から軽度の壊死後空洞形成及び線維増殖並びにそれに伴うマクロファージ，巨細胞，形質細胞及びリンパ球の浸潤が認められた。

薬理作用に関連すると考えられる重篤な一般状態の変化が 0.07 mg/kg/日の投与でみられたことから，試験は中止した。

3.11 カニクイザルを用いた 2 週間反復強制経口投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM を 2 週間強制経口投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した [Table 2.6.7.6-0580075]。

100 mg/kg/日までの用量では，投薬に関連する変化は認められなかった。すべての SOM 投与動物に本薬の曝露が認められた。

これらの結果に基づき，本試験条件下での無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

3.12 カニクイザルを用いた用量漸増／2 週間反復皮下（1 日 2 回）投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM を漸増または 2 週間反復皮下投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 非適用で実施した [Table 2.6.7.6-0170060]。

用量漸増試験では SOM を雌雄各 1 例のカニクイザルに 0.04，0.8，1.6，4 mg/kg/日（1 日 2 回投与）で投与したが，投薬に関連する変化はみられなかった。

雌雄各 2 例のカニクイザルに SOM を 0.04，0.8，1.6 mg/kg/日（1 日 2 回投与）までの用量で連日投与したとき，1.6 mg/kg/日の雌で投与初期に軽度の体重減少（SOM の 3 回投与後に 8～15%の減少）がみられたが，その他に投薬に起因する一般状態の変化は認められなかった。

血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査では，投薬関連の変化はみられなかった。

また，剖検及び病理組織学的検査において投薬に関連する変化は認められなかった。投与部位の皮下組織に変化がみられ，軽微な刺激性が示唆された。

以上，SOM をカニクイザルに 1.6 mg/kg/日までの用量で 2 週間反復皮下投与（1 日 2 回）したときの忍容性は良好であり，無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断した。

3.13 カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM を 1 日 2 回，4 週間反復皮下投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.7F- 0170114]。

SOM（バッチ番号 0121001）を，酢酸緩衝液に溶解し 0.4，0.8 及び 1.6 mg/kg/日（0.2，0.4 及び 0.8 mg/kg の 1 日 2 回投与）の用量（0.5 mL/kg/日，0.25 mL/kg/回）で，1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに 4 週間皮下投与した。別途，雌雄各 3 匹のカニクイザルに酢酸緩衝液を同容量（0.5 mL/kg/日，0.25 mL/kg/回）で投与し，対照群とした。対照群及び高用量群にはさらに 2 匹のカニクイザルを供し，回復性試験群として 8 週間の休薬期間を設けた。

試験期間中に死亡は認められなかった。いずれの用量でも投薬に関連する一般状態の変化はみられず，体重，摂餌量，心電図，眼科学的検査，血液学的検査，血液生化学的検査，剖検において投薬に関連する変化は認められなかった。病理組織学的所見として 0.8 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌で投与部位の皮下骨格筋の変性及び再生変化がみられ，0.8 mg/kg/日以上の投与群の雌雄では炎症の程度が増悪した。これらの病理組織学的変化は休薬により回復した。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-8）。

以上，SOM を 1.6 mg/kg/日までの用量で 4 週間反復皮下投与（1 日 2 回）したときの忍容性は良好であり，本試験条件下での無毒性量は 1.6 mg/kg/日と判断した。

Table 3-8　カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 2 回）皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-6h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-6h (ng·hr/mL)
1 日目	0.4	136	419	157	385
	0.8	354	981	483	1222
	1.6	1245	2705	984	2384
22 日目	0.4	330	637	306	584
	0.8	869	1802	928	1723
	1.6	1560	3869	1668	4203

3.14　カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 1 回）皮下投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM を 1 日 1 回，4 週間皮下投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.7G-0270087]。

SOM（バッチ番号 0121001）を，酢酸緩衝液に溶解し 1.6，3.2 及び 6.4 mg/kg/日の用量（0.5 mL/kg）で，1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに，1 日 1 回，4 週間皮下投与した。別途，雌雄各 3 匹のカニクイザルに酢酸緩衝液を同容量（0.5 mL/kg）で投与し対照群とした。対照群及び高用量群にはさらに 1 群雌雄各 2 匹のカニクイザルを供し，回復性試験群として 4 週間の休薬期間を設けた。

試験期間中，死亡は認められなかった。3.2 mg/kg/日以上の投与群で投与部位の皮膚変化（皮膚の腫脹，発赤，痂皮形成又は肥厚など）がみられ，6.4 mg/kg/日投与群では発現頻度及び重症度がより高かった。これらの一般状態の変化は 1～2 週目からみられ，試験終了時まで持続し，4 週間の休薬により部分的に回復した。体重，摂餌量，眼科学的検査及び心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査では，投薬に関連する変化はみられなかった。

血中のホルモン分析では，1.6 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で成長ホルモン（GH）濃度の減少，6.4 mg/kg/日投与群の雌雄でグルカゴン濃度の減少がみられた。これらの変化は SOM のソマトスタチン作用に対して予想される反応であった。休薬期間終了時に採取した試料で測定した血中 GH 濃度は試験前値及び対照群での値と同程度であったが，6.4 mg/kg/日の回復性試験群の雌ではグルカゴン濃度の低下が継続してみられた。

剖検では，皮膚の肥厚及び赤色化及び硬い糞便状物質による大腸拡張がみられた。軽度の甲状腺重量の減少が，1.6 mg/kg/日以上の投与群の雄並びに 1.6 及び 6.4 mg/kg/日投与群の雌で認められた。

病理組織学的検査では，投与部位の炎症，線維化，出血及び肉芽組織が認められた。すべてのSOM 投与群（1～3 例）で，盲腸及び結腸粘膜陰窩の蛋白様物質の蓄積並びに散発的な好酸球及びリンパ球浸潤が認められた。甲状腺濾胞上皮に軽微な濾胞上皮菲薄化，濾胞小型化及び泡沫状細胞質が認められた。すべての投与群で，骨髄細胞密度低下及び下垂体前葉の好酸性増加が認められた。4 週間の休薬期間後には盲腸及び結腸粘膜陰窩の蛋白様物質はみられなかった。4 週間の休薬により甲状腺の変化及び雌での下垂体及び骨髄の変化は回復したが，雄での下垂体及び骨髄での変化は回復性がみられなかった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM の曝露が認められた（Table 3-9）。

以上，SOM をカニクイザルに 4 週間反復皮下投与（1 日 1 回）した際，6.4 mg/kg/日までの用量で忍容性はみられたが，病理組織学的変化が 1.6 mg/kg/日投与群で認められたことから，無毒性量は決定できなかった。

Table 3-9　カニクイザルを用いた 4 週間反復（1 日 1 回）皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
1 日目	1.6	1629.8	6909	1834.6	8466
	3.2	2132.1	14334	2680.2	21093
	6.4	3357.3	28952	4490.8	48191
4 週目	1.6	1772.8	7096	1986.1	10197
	3.2	2171.6	18227	3446.7	26743
	6.4	4918.1	42562	4406.1	42257

3.15　カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM を 39 週間皮下投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.7H-0270130]。

SOM（バッチ番号 0121001）を，酢酸緩衝液に溶解し，0.4，1.6 及び 3.2 mg/kg/日の用量（0.5 mL/kg）で，1 群雌雄各 4 匹のカニクイザルに 39 週間皮下投与した。別途，雌雄各 4 匹のカニクイザルに酢酸緩衝液を同容量（0.5 mL/kg）で投与し，対照群とした。対照群及び高用量群にはさらに雌雄各 2 匹のカニクイザルを供し，回復性試験群として 4 週間の休薬期間を設けた。

試験期間中，投薬に関連する死亡は認められなかった。一般状態の変化として，主に 3.2 mg/kg/日投与群で投与部位の所見（皮膚の腫脹，発赤，痂皮形成及び肥厚）が認められた。これらの変化は 0.4 及び 1.6 mg/kg/日投与群でも散見されたが，その発現頻度及び持続時間共に 3.2 mg/kg/日投与群での変化と比較し軽度であった。これらの変化は，回復性試験群の動物ではみられなかった。体重，摂餌量，眼科学的検査，心電図検査，血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査では，投薬に関連する変化はみられなかった。

剖検では，投与部位の皮膚の肥厚及び赤色化，硬い糞便様物質による大腸拡張がみられた。また，0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で甲状腺重量の減少がみられた。

病理組織学的検査では，投与部位の浮腫，炎症，線維化及び出血が認められた。また，盲腸及び結腸の粘膜陰窩に蛋白様物質がみられた。0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で SOM の薬理作用に起因する変化と考えられる下垂体前葉の好酸性増加が認められた。1.6 mg/kg/日投与群の雌 1 例及び 3.2 mg/kg/日の雌 2 例では，前葉に蛋白様物質を伴う空胞化が認められた。1.6 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌では軽微から軽度の甲状腺濾胞小型化がみられた。いずれの変化も 4 週間の休薬により回復性がみられた。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-10）。

以上，SOM をカニクイザルに 3.2 mg/kg/日までの用量で 39 週間反復皮下投与したときの忍容性は良好であり，投薬関連の変化としては主に一般状態として投与部位での変化，並びに病理組織学的変化として下垂体，甲状腺，大腸及び投与部位の変化が認められた。病理組織学的変化の多くは本薬の薬理作用と考えられることから，本試験条件下での無毒性量は投与部位の病理組織学的変化に基づき 1.6 mg/kg/日と判断した。

Table 3-10　カニクイザルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
1 日目	0.4	473.0	1575	601.3	1748
	1.6	1469.0	6957	1857.1	9267
	3.2	2845.5	13870	3426.4	16130
4 週目	0.4	544.8	2315	705.0	2390
	1.6	1734.2	9218	2695.6	14970
	3.2	3180.6	23854	3059.8	21045
22 週目	0.4	760.8	2896	1103.0	4777
	1.6	2556.4	13212	4039.9	19031
	3.2	4948.1	27486	6783.2	39297
35 週目	0.4	855.2	3544	1149.8	3870
	1.6	2245.2	11371	2972.9	15919
	3.2	4849.9	27984	5443.4	29881

3.16　カニクイザルを用いた用量漸増静脈内投与毒性試験

本試験は，SOM のカニクイザルを用いた反復静脈内投与毒性試験の用量設定を目的として GLP 非適用で実施した [Table 2.6.7.6-0580074]。

SOM（バッチ番号 0424005）を，酢酸緩衝液に溶解し，カニクイザルに静脈内投与した。用量漸増試験では，雌雄各 1 匹のカニクイザルに 0.019，0.038，0.135 及び 0.376 mg/kg の用量でそれ

ぞれ 1，3，5 及び 7 日目に単回投与した。別途，1 群雌雄各 1 匹のカニクイザルに 0 及び 0.135 mg/kg/日の用量で 5 日間連続投与した。

いずれの試験でも死亡は認められなかった。また，体重，摂餌量，剖検に異常は認められなかった。用量漸増試験の 0.376 mg/kg（7 日目）投与の雌が投与中に顔面紅潮を呈し，投与後に異常呼吸がみられ，投与後約 30 分間にわたり横臥位が認められた。0.376 mg/kg（7 日目）の用量の雄は投与直後に異常呼吸を示し，顔面がわずかに赤くなったが，すぐに回復した。連続投与試験の 2 日目に雄 1 例で投与直後に顔面紅潮がみられ，約 10 分間の投与中に不動及び横臥位を呈した。本動物は 5 日目の投与中にも顔面の紅潮がみられ，投与直後に横臥位を呈した。雌 1 例でも 2 日目の投与後に軽度の顔面紅潮が認められた。剖検日（6 日目，連続投与群）にみられた体重減少は，絶食だけでなく，投薬の影響である可能性も考えられた。

連続投与試験の雄 1 例で 2 日目にトリグリセリドの軽度の増加，6 日目にクレアチンキナーゼの増加が認められた。雌 1 例で，軽度の P の増加及びクレアチニンクリアランスの低値が 6 日目にみられた。同個体（雌）でみられた投与部位の皮下の線維増殖は，注射針の挿入による物理的損傷に起因すると考えられた。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた。

以上，本試験条件下では，無毒性量を決定することはできなかった。

3.17 カニクイザルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM を 2 週間反復静脈内投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.6-0580076]。

SOM（バッチ番号 0424005）をプラセボ（マンニトールを含む酒石酸溶液, pH4.3）に溶解し，1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに， 0.015，0.075 及び 0.15 mg/kg/日の用量（0.025, 0.125 及び 0.25 mL/kg）で，静脈内に連日 14 日間投与した。別途，雌雄各 3 匹のカニクイザルに同プラセボを 0.25 mL/kg で投与し，対照群とした。

本試験で死亡は認められなかった。SOM の全投与群で顔面皮膚紅潮，0.075 mg/kg/日以上の投与群で SOM の静脈内投与中及び投与直後に横臥位がみられた。その他の一般状態の変化として，投薬直前の興奮，散瞳及び努力性呼吸（0.15 mg/kg/日）が認められた。一般状態の変化はいずれも一過性であったことから，SOM 投与の急速注入による反応と考えられた。0.15 mg/kg 投与群では，摂餌量減少及び体重増加量減少が認められた。

0.15 mg/kg 投与群の雌で SOM の薬理作用に起因する変化と考えられる甲状腺又は上皮小体の重量減少がみられた。投薬に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-11）。

以上，0.15 mg/kg/日投与群で投与中及び投与直後に軽度かつ一過性の一般状態変化（顔面紅潮及び横臥位）がみられた。また，0.15 mg/kg/日投与群の雌では，投薬に関連する可能性がある甲

状腺／上皮小体の重量減少が認められた。したがって，本試験条件下における最大耐量は0.15 mg/kg/日と判断した。

Table 3-11 カニクイザルを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0.083-24h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0.083-24h (ng·hr/mL)
1 日目	0.015	133	145	193	195
	0.075	891	901	655	595
	0.150	1760	2140	1510	2330
13 日目	0.015	128	176	228	302
	0.075	919	1040	752	633
	0.150	1820	1810	1830	2110

3.18 カニクイザルを用いた 1 ヵ月間単回筋肉内投与毒性試験

本試験は，カニクイザルに SOM の徐放性製剤を月 1 回の単回筋肉内投与した際の毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.7I-1370775]。

SOM の長時間作用型徐放性製剤（SOM LAR，バッチ番号 Y140 0709， SOM：ポリマーの 50：50 混合物：ポリマーは D, L-POLYMI/D-グルコース及び POLY (LAC-GLYC) の 50：50 混合物）を，媒体（バッチ番号 Y032 0312）に懸濁し投与液とした。プラセボは SOM LAR プラセボ（D, L-POLYMI/D-グルコース及び POLY (LAC-GLYC)の 50：50 混合物；バッチ番号 Y018 0210）を同媒体に懸濁し，投与液とした。

SOM LAR を，1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに 5（0.25 mL/kg）及び 30 mg/kg（1.5 mL/kg）の用量で単回筋肉内投与した。別途，1 群雌雄各 3 匹のカニクイザルに高用量群と同容量（1.5 mL/kg）のプラセボを投与し，対照群とした。対照群及び高用量群にはさらに雌雄各 2 匹のカニクイザルを供し，回復性試験群として 9 週間の休薬期間を設けた。

SOM LAR の 30 mg/kg までの忍容性は良好で，死亡はみられなかった。本試験期間及び回復性試験期間に投薬に関連する一般状態，体重，摂餌量，眼科学的検査，血液学的検査値，血液凝固系及び尿検査値に変化はみられなかった。SOM LAR の投与により用量依存的な心拍数の減少が認められたが，休薬により回復した。投薬による QTc の延長はみられなかった。30 mg/kg 投与群では回復性の総ビリルビンの増加がみられたが，関連する血液学的，血液生化学的及び病理組織学的変化を伴わなかった。また，同群では軽微な回復性の尿素の増加もみられており，関連する一般状態の変化を伴わない無症候性の脱水の可能性が考えられた。

5 mg/kg 以上の投与群で肉眼的及び病理組織学的変化を伴わない脾臓重量の低下がみられた。病理組織学的変化が，投与部位，盲腸，及び胸腺で認められた。投与部位の変化は用量依存的であり 5 mg/kg 以上の投与群で粒状物質の蓄積を伴う慢性炎症が認められた。また，5 mg/kg 以上

の投与群の盲腸粘膜陰窩では，蛋白質様物質の蓄積がみられた。5 mg/kg 以上の投与群で肉眼的変化（小型化）や重量減少を伴う胸腺のリンパ球の枯渇が認められた。

9 週間の休薬により，投与部位，及び盲腸での変化，脾臓重量並びに胸腺でのリンパ球の枯渇には回復傾向又は回復性が認められた。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 3-12）。

以上，本試験条件下，無毒性量は 30 mg/kg と判断した。

Table 3-12　カニクイザルを用いた 1 ヵ月間単回筋肉内投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-624h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-624h (ng·hr/mL)
1 日目	5	121	21200	190	28700
	30	640	184000	541	146000

4　遺伝毒性

4.1　ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験

本試験は，ネズミチフス菌の菌株 TA1535，TA97a，TA98，TA100 及び TA102 を用いて SOM の遺伝子突然変異誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.8A-0112017]。

SOM（バッチ番号 0121001）を DMF に溶解させて希釈し，以下の濃度を調製した：1 回目の実験（プレート法）：3.2，16，80，400 及び 2000 µg/プレート；2 回目の実験（プレインキュベーション法）：31.25，62.5，125，250 及び 500 µg/プレート [TA1535（-S9）及び TA100（–S9）]，62.5，125，250，500 及び 1000 µg/プレート [TA1535（+S9），TA97a（+S9），TA100（+S9）及び TA102（–S9）] 又は 125，250，500，1000 及び 2000 µg/プレート [TA97a（–S9），TA98（+/-S9）及び TA102（+S9）]；3 回目の実験 [実験 2 で菌毒性がみられなかったため TA97（+/-S9）で実施した：500，1000 及び 2000 µg/プレート]。

使用したいずれの試験菌株でも，SOM による復帰突然変異数の増加は認められなかった。

以上，本試験条件下で SOM の突然変異原誘発性は認められなかった。

4.2　培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験

本試験は，ヒト末梢血リンパ球を用いて SOM の染色体異常誘発性の評価を目的として GLP 適用で実施した[Tbale 2.6.7.8B-0112206]。

SOM（バッチ番号 0121001）を DMF に溶解し，次に示す濃度で試験を実施した（*を付した濃度では沈殿がみられた）：代謝活性化非存在下：201.6，274.3 及び 373.3* µg/mL（実験 1：20 時

間処理）；200.0，302.1，371.3，560.9*及び 689.4* µg/mL（実験 2：3 時間処理，17 時間回復）。代謝活性化存在下（3 時間処理，17 時間回復）：274.3，373.3*及び 508.0* µg/mL（実験 1）。

試験の結果，染色体異常の値は背景対照の範囲内であった。

陽性対照であるシクロホスファミド（+S9）又はエチルメタンスルホネート（-S9）では，明らかな染色体異常を有する細胞の数的増加が示された。

以上，本試験条件下，SOM はヒト末梢血リンパ球に対し染色体異常誘発能を示さなかった。

4.3 ラットを用いた皮下投与骨髄小核試験

本試験は，ラット骨髄中の多染性赤血球における SOM の小核誘発性を評価することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.9A-0412410]。

予備試験では SOM（バッチ番号 0323004）を Wistar 系ラットに 50 mg/kg の用量で 2 日間，異なる投与部位に皮下投与した。50 mg/kg の投与により，一般状態の変化として自発運動低下，横臥位，円背位，傾眠，驚愕反応増加，痙攣，呼吸困難，紅斑（耳介及び足），立毛，眼瞼閉鎖，投与部位の掻き傷，軟便，摂水量増加及び体重減少が，1 回目及び 2 回目投与後に認められた。1 例では投与部位に壊死がみられた。雌雄間で毒性の差異は認められなかったため，主試験では雄のみを使用した。

予備試験の結果に基づき，本試験では 5，16 及び 50 mg/kg の用量で試験を実施した。1 群 7 匹の雄に 24 時間間隔で 2 回皮下投与し，48 時間後に骨髄を採取した。7 匹の動物に SOM の媒体をプラセボとして投与し，陰性対照とした。陽性対照群（雄 3 匹）には，シクロホスファミドの 10 mg/kg/日（5 mL/kg）を 24 時間間隔で 2 回経口投与した。

小核試験での多染性赤血球の比率は，媒体対照群で 52.5 ± 3.8%，投与群 5，16 及び 50 mg/kg でそれぞれ 45.6 ± 11.0%，43.9 ± 10.8%及び 36.6 ± 7.9%であった。統計解析の結果，50 mg/kg 投与群と媒体対照群間で多染性赤血球の比率に統計学的有意差が認められた。陽性対照群（シクロホスファミド 10 mg/kg）での多染性赤血球の比率は 44.7 ± 3.8%であった。

5，16 及び 50 mg/kg の用量での小核を有する多染性赤血球（MPE）の平均値は，それぞれ 0.16 ± 0.05%，0.24 ± 0.07%及び 0.22 ± 0.08%であった。陰性対照群の平均値は 0.23 ± 0.10%であった。統計解析では，投与群と媒体対照群の間で小核発現頻度の平均値に統計学的有意差は示されなかった。陽性対照群（シクロホスファミド 10 mg/kg）での MPE の平均比率は 3.00 ± 0.65%であり，陰性対照値より明らかに高値を示した。

以上， *in vivo* ラット骨髄小核試験では，検討した SOM の最高用量（50 mg/kg）でもラット骨髄細胞では小核は誘発されなかった。したがって，SOM は *in vivo* で染色体構造異常及び数的異常誘発能を示さないと考えられる。

5 がん原性

5.1 CB6F1/Tg.rasH2 マウスを用いた 4 週間反復皮下投与毒性用量設定試験

本試験は，CB6F1/Tg.rasH2 マウスに SOM を 4 週間反復皮下投与したときの毒性を検討し，26 週間がん原性試験の用量設定を目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.10A-0470037]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 10 匹の CB6F1/Tg.rasH2 マウスに，1，2.5，5 及び 10 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で，4 週間反復皮下投与した。別途，雌雄各 10 匹のマウスに同容量（10 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

試験期間中，瀕死及び死亡は認められなかった。一般状態の変化，摂餌量及び眼科学的検査では，本薬に関連する所見はみられなかった。SOM の投与による体重減少がすべての投与群で 8 日目にみられ，その後は投与終了時までに軽減した。

血液学的検査に関して被験物質関連の所見は認められなかった。血液生化学的検査では，すべての投与群の雌雄で AST の増加がみられたが，これは皮下投与による筋肉への影響が関与する変化と考えられた。本薬に関連する変化として，対照群と比較した ALT の増加が，2.5 mg/kg/日以上の投与群の雄でみられ，5 mg/kg/日以上の投与群の雄に血清総蛋白質及びグロブリン濃度の軽度の減少が認められた。

心臓及び脾臓重量の減少が 10 mg/kg/日の雌にみられたが，剖検時の体重が低値であったことによる二次的変化と考えられた。5 mg/kg/日以上の投与群で，投薬に起因すると考えられる炎症性の皮膚損傷及び皮膚骨格筋の皮筋層で再生性変化がみられた。2.5 mg/kg/日以上の投与群の雌で下垂体前葉の好酸性細胞の好酸性低下並びに膵チモーゲン顆粒の局所的増加の発現頻度及び重症度の軽度の増加が認められた。

トキシコキネティクスでは，投与群の全例で SOM への曝露がみられた。

以上，SOM の皮下投与により，すべての投与群で投与 1 週目以降に体重減少がみられ，2.5 mg/kg/日以上の投与群で臨床検査値の変化及び病理組織学的変化が認められたため，無毒性量は 1 mg/kg/日と判断した。5 mg/kg/日以上の用量で投与部位の損傷がみられたことから，がん原性試験での高用量は 5 mg/kg/日未満が適正と考えられた。

5.2 CB6F1/Tg.rasH2 野生型マウスを用いた 4 週間反復皮下投与毒性用量設定試験

本試験は，CB6F1/Tg.rasH2 野生型マウスに SOM を 4 週間反復皮下投与したときの毒性を検討し，最大耐量の特定及び 26 週間がん原性試験の用量設定を目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.10A-0570087]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 10 匹の CB6F1/Tg.rasH2 マウスに，10，20，及び 30 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で，4 週間反復皮下投与した。別途，雌雄各 10 匹のマウスに同容量（10 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

試験期間中，被験物質に関連した瀕死及び死亡は認められなかった。被験物質投与による一般状態の変化として，用量に依存した投与部位の皮膚病変（脱毛及び痂皮形成）が観察された。すべての SOM 投与群で被験物質関連の体重減少又は体重増加量減少がみられた。雄の高用量群を除くすべての投与群では摂餌量減少も認められた。眼科学的検査で投薬による変化は認められなかった。

血液学的検査値の変化として，30 mg/kg/日投与群で軽度から中等度の赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの減少がみられた。血液生化学的変化として，20 mg/kg/日以上の投与群で軽度の AST 及び ALT の増加がみられた。また，20 mg/kg/日以上の投与群の雌 2 例に軽度の窒素血症（血清尿素，クレアチニン及び P 濃度の軽度の増加による）も認められた。

10 mg/kg/日以上の投与群の雄の胸腺，心臓及び腎臓の重量が減少し，雌の副腎，卵巣及び子宮の重量が減少した。剖検では，30 mg/kg/日投与群で投与部位の痂皮形成及び脱毛の発現頻度が増加し，これに伴う病理組織学的変化として潰瘍，線維化及び壊死が認められた。皮筋の炎症，線維化，浮腫，壊死及び再生並びに皮膚及び下部組織の潰瘍が投与部位にみられ，SOM の用量増加に伴って重症度が増加した。その他の変化として，10 mg/kg/日以上の投与群で下垂体前葉の好酸性細胞の好酸性低下並びに膵チモーゲン顆粒の局所的増加の発現頻度及び重症度の軽度の増加が認められた。10 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で脛骨及び大腿骨成長板の骨幹端での一次海綿骨の軽微な減少がみられた。20 mg/kg/日以上の投与群で黄体のサイズ及び数の減少がみられ，それに伴い卵巣重量の減少が認められたが，投与群の雌では発情周期の全ステージが対照群と同様に認められることから，発情周期への影響はないと考えられた。20 mg/kg/日以上の投与群で，子宮重量の減少を伴う子宮萎縮が認められた。SOM 投与群の数例にみられた骨格筋筋線維に軽微から中等度の鉱質沈着及び再生がみられたが，その発生の頻度及び程度に用量性はなかった。みられた骨格筋での変化は投与部位の皮筋から拡大した可能性が考えられた。

以上，SOM を CB6F1/Tg.rasH2 マウスに皮下投与したところ，すべての SOM 投与群で体重又は体重増加量減少，投与部位の皮膚病変，病理組織学的変化がみられた。また，雄の 30 mg/kg/日投与群を除くすべての投与群で摂餌量減少，20 mg/kg/日以上の投与群で臨床検査値の変化が認められた。したがって，本試験条件下，CB6F1/Tg.rasH2 マウスに対する最大耐量は 10 mg/kg/日未満と判断した。

5.3 CB6F1/Tg.rasH2 マウスを用いた 26 週間皮下投与がん原性試験

本試験は，SOM を CB6F1/Tg.rasH2 マウスに 26 週間皮下投与したときのがん原性を評価することを目的とし GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.10C-0470111]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 25 匹の CB6F1/Tg.rasH2 マウスに 0.5，1 及び 2.5 mg/kg/日の用量（10 mL/kg）で，また同数の CB6F1 野生型マウスに 2.5 mg/kg/日の用量で 1 日 1 回，26 週間皮下投与した。に別途，雌雄各 25 匹の CB6F1/Tg.rasH2 及び CB6F1 野生型マウスに同容量（10 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。陽性対

照群として，CB6F1/Tg.rasH2 マウス（雌雄各 25 匹）に N-メチル-N-ニトロソウレアを 75 mg/kg の用量で 1 日目に単回腹腔内投与した。

試験期間中，CB6F1/Tg.rasH2 マウス及び野生型マウスのいずれでも，SOM の投薬に関連した死亡及び瀕死は認められなかった。1 mg/kg/日以上の投与群で少数例の雄にみられた投与部位の軽度の変化（痂皮及び損傷）を除き，投薬関連の一般状態の変化は認められなかった。

SOM 投与群では，統計学的に有意な体重及び体重増加量の減少が認められた。183 日目における CB6F1/Tg.rasH2 マウスの体重減少率は，対照群と比較し 0.5，1 及び 2.5 mg/kg/日投与群の雄でそれぞれ 9.5%，13%及び 11.2%，雌でそれぞれ 6.3%，6.7%及び 8.7%であった。183 日目での野生型マウスの平均体重減少率は，対照群と比較し 2.5 mg/kg/日の雄で 15%，雌で 9.1%であった。SOM の 2.5 mg/kg/日投与群では，平均摂餌量減少がみられた。

0.5 mg/kg/日以上の投与群では，雌雄の CB6F1/Tg.rasH2 マウスで心臓，腎臓，及び肝臓重量の減少が認められた。雌雄の野生型マウスで心臓，腎臓，肝臓，脾臓及び精巣重量の減少もみられた。

SOM 投与群では，CB6F1/Tg.rasH2 及び野生型マウスを含めて触知可能な腫瘤の発現率の増加はなく，病理組織学的検査でも SOM の投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

投薬に関連した非腫瘍性病変が，膵臓及び投与部位に観察された。CB6F1/Tg.rasH2 マウスでは，0.5 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で膵臓腺房細胞におけるチモーゲン顆粒の増加が認められた。また，0.5 mg/kg/日以上の投与群の雄では，投与部位の皮下で炎症，出血，線維化及び皮筋再生の発現頻度の増加がみられた。いずれの変化も用量依存性はみられなかった。

トキシコキネティクスでは，雌雄共に SOM による曝露が認められた（投与後 2 時間までの測定）。

以上，本試験条件下，2.5 mg/kg/日までの用量でがん原性は認められなかった。なお，N-メチル-N-ニトロソウレア陽性対照群では，触知可能な腫瘤の発現率が有意に増加し，多中心性リンパ腫，前胃及び皮膚の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌，子宮内膜間質ポリープ，小腸腺癌並びにハーダー腺の腺腫及び腺癌の発現率増加が観察されたことから試験系の妥当性が確認された。

5.4 ラットを用いた SOM の 2 年間皮下投与がん原性試験

本試験は，ラットに SOM を 104 週間反復皮下投与したときのがん原性を評価することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.10B-0670694]。

SOM（バッチ番号 0524008）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 50 匹の Wistar 系ラットに，0.01，0.05 及び 0.3 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で 104 週間皮下投与した。別途，雌雄各 50 匹のラットに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

104 週間の投与期間終了時の生存率は，雄で 72～90%，雌で 68～84%であり，死亡率は雌雄ともにすべての群で同程度であった。動物の途中死亡，切迫殺に寄与した腫瘍性又は非腫瘍性病変の発現に，投薬との関連は認められなかった。

一般状態の変化として，0.05 mg/kg/日以上の投与群の雄で皮膚の青色化及び褐色化（多くの場合，それぞれ腫瘤又は尾）の発現率が増加した。雌では 0.01 mg/kg/日以上の用量で削痩の発現率が増加し，0.3 mg/kg/日投与群で赤色液状膣分泌物及び皮膚の剥離（多くの場合は尾）の発現率が増加した。

投薬により，体重減少が，0.01 mg/kg/日以上の用量の雄（15～27%，104 週目）及び 0.3 mg/kg/日投与群の雌（11%，104 週目）で認められた。また，摂餌量の減少が，0.05 mg/kg/日以上の投与群の雄（10～18%，104 週目）及び 0.3 mg/kg/日の投与群の雌（最大で 12%）にみられた。摂餌量の減少は，体重減少と一致しており，本薬の薬理作用に基づく変化と考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では，本薬投薬に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性の病理組織学的変化として，0.05 mg/kg/日以上の投与群では，投与部位で皮筋変性の発現頻度が増加した。

トキシコキネティクスで，雌雄共に SOM による曝露が認められた（Table 5-1）。

以上，本試験条件下で SOM のがん原性は認められなかった。

Table 5-1　ラットを用いた SOM の 2 年間皮下投与がん原性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
4 週目	0.01	17.9	35.8	10.1	17.4
	0.05	111	309	63.7	100
	0.3	438	2160	394	985
39 週目	0.01	17.7	56.2	9.99	28.8
	0.05	94.8	347	168	363
	0.3	883	3980	499	1900

6　生殖発生毒性

6.1　ラットを用いた皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本試験は，ラットに SOM を皮下投与した際の受胎能及び初期胚発生に対する影響について評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.12-0470174]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，1 群雌雄各 25 匹の Wistar 系ラットに，0.1，1.0 及び 10 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で，雄では交配 28 日前，交配期間中，及び剖検日まで，雌では交配 14 日前，交配期間，及び妊娠 6 日目まで皮下投与した。別途，雌雄各 25 匹のラットに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

本試験で死亡は認められなかった。一般状態の変化として 1.0 mg/kg/日以上の投与群では足及び鼻の腫脹，耳介の紅潮，又は尾の紫色化（雌のみ）がみられ，SOM の血管拡張作用による変

化と考えられた。投薬に関連する一般状態変化として 1.0 mg/kg/日以上の雄及び 0.1 mg/kg/日の雌で投与部位の創傷，切り傷，掻き傷，痂皮形成及び脱毛がみられた。10 mg/kg/日投与群の雄で活動性低下，立毛及び被毛の汚れ，雌で肛門及び生殖器周辺の汚れ並びに複数の動物にみられた糞便異常がみられた。10 mg/kg/日の雄で剖検時にみられた皮膚の変色は，一般状態の変化として確認された皮膚所見を反映するものであった。

SOM の全投与群の雌雄で体重パラメータの減少が認められた。体重増加量には交配前期間中及び妊娠中に散発的な減少が認められた。これに伴う摂餌量の減少が，0.1 mg/kg 以上の投与群の雄でみられた。一方，10 mg/kg/日での雌の摂餌量は交配前 1～8 日目に減少したが，8～15 日目では対照より増大した。1.0 mg/kg/日以下の投与群の雌では摂餌量に変化は認められなかった。

雌の 1.0 mg/kg/日以上の投与群で発情周期の異常（延長及び非周期性）が認められた。ラットを用いた一般毒性試験においても発情周期延長の発現率の増加がみられており，SOM の薬理作用に起因するものと考えられた。1.0 mg/kg/日以上の投与群でみられた黄体数減少及び全用量でみられた平均着床数及び生存胎児数の減少は，投薬に起因する変化と考えられた。雄の生殖パラメータには変化は認められなかった。

以上，親動物の一般毒性に対する無毒性量は雄では 0.1 mg/kg/日であり，雌では設定できなかった。雄の生殖パラメータに変化は認められなかったため，雄親動物の生殖毒性に対する無毒性量は 10 mg/kg/日であり，雌親動物では特定できなかった。

6.2 ラットを用いた皮下（1 日 2 回）投与による胚・胎児発生に関する用量設定試験

本試験は，SOM のラットを用いた 1 日 2 回の皮下投与による胚・胎児発生に関する試験の投与量を設定するため GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.11-0370135]。

SOM（バッチ番号 0322002）を酢酸緩衝液に溶解し，1 群 6 匹の妊娠 Wistar 系ラットに，0.5，1，5 及び 10 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で，1 日 2 回皮下投与した。別途，1 群 6 匹の妊娠ラットに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

試験期間中に死亡は認められなかった。被験物質に起因すると考えられる一般状態の変化として，0.5 mg/kg/日以上の投与群で鼻及び足の腫脹並びに 10 mg/kg/日投与群で軽度の投与部位の刺激性変化がみられた。5 mg/kg/日以上の投与群では妊娠 6～9 日より体重減少がみられた。その他の検査では毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

以上，本試験条件下において母動物に対する忍容性が示され，胎児への催奇形性は認められなかった。したがって，胚・胎児発生に関する試験の最高用量は 10 mg/kg/日と判断した。

6.3 ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

本試験は，ラットに SOM を皮下投与したときの胚・胎児発生に対する影響を検討することを目的とし GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.13A-0470017]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群 25 匹の妊娠 Wistar 系ラットに，1，5 又は 10 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で妊娠 6 日から 17 日まで皮下投与した。別途，1 群 25 匹の妊娠ラットに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

10 mg/kg/日投与群では投与後 5 日目（妊娠 10 日目）に 1 例が死亡した。この動物では死亡前に重度の体重及び摂餌量減少がみられ，一般状態の変化として鼻腫脹，活動低下，糞排泄減少／軟便及び被毛汚れが認められた。剖検では異常はみられなかった。

一般状態の変化として SOM による血管拡張の結果と考えられる足及び鼻の腫脹が全用量でみられた。5 mg/kg/日以上の投与群で活動性の低下が単発的にみられた。投与部位の創傷，痂皮形成及び脱毛は，概ね投与期間の後半にみられた。また，5 mg/kg/日以上の投与群で被毛の汚れ，10 mg/kg/日投与群で糞排泄減少及び軟便が認められた。

すべての投薬群で妊娠 9 日より体重減少，並びに妊娠 6～9 日の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。

5 mg/kg/日以上の投与群の剖検時に投薬に関連すると考えられる皮膚の変色がみられた。

10 mg/kg/日投与群では早期及び総吸収胚数の増加，生存胎児数の減少及び胎児体重の減少がみられた。また，10 mg/kg/日投与群では異常回転肢の発現増加がみられた。

トキシコキネティクスでは，いずれの処置群でも SOM による曝露が認められた（Table 6-1）。

以上，母動物の一般毒性に対する無毒性量は特定できず，生殖毒性及び胎児に対する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

Table 6-1　ラットを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
妊娠 17 日目	1	1104.58	4930
	5	3096.00	25594
	10	3221.45	42179

6.4　ウサギを用いた皮下投与（1 日 2 回）による胚・胎児発生に関する用量設定試験

本試験は，ウサギを用いた SOM の 1 日 2 回の皮下投与による胚・胎児発生に関する試験の投与量を設定するため GLP 非適用で実施した[Table 2.6.7.11-0370125]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群 3 又は 6 匹のニュージーランドホワイトウサギに，0.1，0.25，0.5，1，5 又は 10 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で 1 日 2 回（約 6 時間の間隔）妊娠 7～20 日に皮下投与した。別途，1 群 6 匹の妊娠ウサギに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

試験期間中に死亡は認められなかった。一般状態の変化として，0.25 mg/kg/日以上の投与群で糞排泄減少がみられ，5 mg/kg/日以上の投与群で無便が認められた。10 mg/kg/日投与群では投与部位の創傷，切り傷，掻き傷及び痂皮形成がみられ，剖検では皮膚の皮下変色が認められた。

0.1 mg/kg 以上の投与群で体重増加量及び摂餌量減少が認められたが，0.5 mg/kg/日以下の投与群での減少は軽度かつ一過性であった。投与終了後の体重増加量及び摂餌量は対照と同程度又はわずかに高値であった。

5 mg/kg/日以上の投与群で後期吸収胚数及び総吸収胚数が増加し，10 mg/kg/日投与群で早期吸収胚数が増加した。5 mg/kg/日以上の投与群では吸収胚数の増加により生存胎児数が減少し，着床後死亡率が増加した。

以上，本試験では 0.1 mg/kg 以上の用量で母動物に対する影響及び，5 mg/kg/日以上の用量では胚・胎児への影響がみられていることから，本試験の最高用量は，10 mg/kg/日未満の用量で実施することが妥当であると考えられた。

6.5 ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験

本試験は，ウサギに SOM を皮下投与したときの胚・胎児発生に対する影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.13B-0470018]。

SOM（バッチ番号 0322002）を，酢酸緩衝液に溶解し，1 群 20 匹のニュージーランドホワイトウサギに，0.05，1.0 又は 5.0 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で，妊娠 7 日から 20 日まで皮下投与した。別途，1 群 20 匹の妊娠ウサギに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

5.0 mg/kg/日投与群で 2 例の死亡が認められた。明らかな剖検所見はみられず，いずれの動物も死因は特定できなかった。5.0 mg/kg/日投与群の別の 2 例では，投与期間中に体重減少，摂餌量減少，並びに一般状態の変化として糞排泄減少及び無便並びに流産がみられた。

1.0 mg/kg/日以上の投与群では糞及び尿排泄減少，並びに粘液便， 無便及び無尿がみられ，摂餌量及び体重減少による二次的な変化と考えられた。

5.0 mg/kg/日投与群で，有意な体重減少が投与 14 日目以降に，1.0 mg/kg/日投与群では投与 21 日目のみに認められた。1.0 mg/kg/日以上の投与群では体重増加量の減少が妊娠 7～10 日にみられた。実体重（（29 日目の体重－子宮重量）－投与日の体重）は，1.0 mg/kg/日以上の投与群で減少した。摂餌量は，1.0 mg/kg/日以上の投与群で投与期間を通して有意に減少し，妊娠 7～9 日では 0.05 mg/kg/日投与群でも減少した。

1.0 mg/kg/日以上の投与群で早期吸収胚数及び総吸収胚数の増加がみられ，5.0 mg/kg/日投与群では生存胎児数の減少が認められた。1.0 mg/kg/日以上の投与群で胎児体重減少が認められた。

胎児の外表及び内臓検査では投薬関連の変化は認められなかった。1.0 mg/kg/日以上の投与群で前肢指骨未骨化の増加並びに 5.0 mg/kg/日投与群で距骨未骨化及び骨格変異を有する胎児数の増加がみられたが，胎児体重減少による二次的変化と考えられた。

トキシコキネティクスでは，いずれの処置群でも SOM による曝露が認められた（Table 6-2）。

以上，本試験の結果に基づき，母動物及び胎児の無毒性量は 0.05 mg/kg/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

Table 6-2 ウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
妊娠 20 日目	0.05	45.04	114.0
	1.0	753.39	1906
	5.0	2708.58	11766

6.6 ラットを用いた皮下投与による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

本試験は，ラットに SOM を皮下投与したときの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.14-0670042]。

SOM（バッチ番号 0524008）を，酢酸緩衝液に溶解し 1 群各 24 匹の妊娠 Wistar 系ラットに 2，5 及び 10 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で妊娠 6 日から分娩後 21，22 又は 23 日まで皮下投与した。別途，1 群 24 匹の妊娠ラットに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。

F0：

5 mg/kg/日投与群の雌 1 例（番号 3521）が妊娠 9 日に死亡した。また，10 mg/kg/日投与群の雌 3 例（番号 4508，4512 及び 4514）を，一般状態の悪化によりそれぞれ妊娠 9 日，妊娠 12 日及び分娩後 3 日に切迫殺した。死亡前にみられた一般状態の変化として，眼瞼下垂，立毛，活動性低下，筋緊張度低下，呼吸数の異常，異常歩行，横臥位，円背位，皮膚変色，又は足腫脹が認められた。また，投薬群における生存例では一般状態変化として，活動性低下，筋緊張度低下，円背位，眼瞼下垂，立毛，被毛の汚れ，削痩，鼻口部・四肢及び足の腫脹及び皮膚の青色化がみられ，投与部位又はその周囲の被毛菲薄化，痂皮形成及び皮膚病変の用量依存的な増加が投与期間を通して観察された。2 mg/kg/日以上の投与群の雌では，妊娠 6～9 日より体重減少がみられ，摂餌量減少が妊娠 6～9 日にみられた。母動物の生殖能パラメータ（出産率，妊娠期間，生存児数，死亡児数，着床痕数，性比及び出生率）に投薬の影響はみられなかった。剖検時に肉眼所見（痂皮又は潰瘍）が 5 mg/kg/日以上の投与群の母動物の投与部位に顕著にみられ，10 mg/kg/日投与群では発現頻度又は重症度の増加が認められた。

F1：

2 mg/kg/日以上の投与群で F1 世代児の離乳前期間の体重減少が認められた。離乳時では 10 mg/kg/日投与群で体重減少が認められた。すべての SOM 投与群でみられた耳介開展の軽度の遅延は，出生児体重の減少に関連すると考えられた。出生児の剖検では投薬関連の変化は認められなかった。

F1 世代成獣：

投薬関連の死亡及び一般状態の変化は認められなかった。2 mg/kg/日以上の投与群で，離乳児に認められた体重減少が 7 週目まで認められた。F1 世代成獣の視覚機能，身体発達，運動機能，感覚機能，学習及び記憶，生殖能，並びに剖検に投薬の影響は認められなかった。

以上，本試験条件下で，F0 世代の母動物では 5 及び 10 mg/kg/日投与群で死亡又は切迫殺例がみられ，一般状態の変化，摂餌量及び体重の減少並びに投与部位への影響がすべての SOM 投与群で認められたことから無毒性量は特定できなかった。また，F1 世代についてもすべての SOM 投与群で体重の低下や一過性の身体発達の遅延がみられたことから無毒性量は特定できなかった。

7 局所刺激性

7.1 眼刺激性

7.1.1 ウサギを用いた眼刺激性試験

本試験は，SOM をウサギの眼に適用したときの眼刺激性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.16A-0320041]。

SOM（バッチ番号 0322002）原末の約 12 mg（0.1 mL に相当する重量）を，ニュージーランドホワイト種ウサギ（3 匹）の右眼の結膜嚢に適用した。左眼は無処置のまま対照とした。適用後 1，24，48 及び 72 時間に，両眼の刺激性変化の有無を検討し，投与後 8 日目まで観察を行った。

全例で適用 72 時間後まで結膜紅潮，2 例の動物で適用 1 時間後のみに結膜浮腫，3 例の動物で適用 1 時間後のみに分泌物がみられた。いずれのスコアーも 1～2 の範囲であった。対照眼ではいずれの時点でも変化は認められなかった。

以上，本試験条件下，SOM はウサギの眼に対して懸念すべき刺激性を示さないと考えられた。

7.2 皮膚刺激性

7.2.1 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

本試験は，SOM をウサギの皮膚に適用したときの皮膚一次刺激性を検討することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.16B-0320047]。

0.5 g の SOM（バッチ番号 0322002）を，2 匹のニュージーランドホワイト種ウサギの背部皮膚に水で湿らせたガーゼにより適用し，半閉塞テープで保定後，4 時間曝露した。対照部位は SOM の適用を除く同処置を行った。すべての部位について 4 時間の曝露後 1，24，48 及び 72 時間後に刺激性変化の有無を調べた。

1 例の動物で極めて軽度の紅斑が 24 時間後まで観察されたが，浮腫はみられなかった。

以上，本試験条件下で，SOM はウサギの皮膚に対して刺激性を示さないと考えられた。

7.3 筋肉内投与による刺激性

7.3.1 ラットを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験

本試験は，ラットに SOM LAR を筋肉内投与したときの局所刺激性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.16C-0320065]。

18 匹の SD 系ラットの右後肢に，SOM LAR（バッチ番号 Y160 0703）の 5 mg を，0.5 mL の用量で単回筋肉内投与した。対照群として 9 匹のラットを供し，SOM LAR プラセボ（バッチ番号 Y159 0703，Y173 1003）を投与した。2，5，10，22，33，46，60，75 又は 92 日目に，それぞれプラセボ群の 1 例及び SOM LAR 群の 2 例を剖検し，血液試料及び投与部位の組織を採取した。

投与期間を通じて死亡は認められなかった。一般状態変化はみられず，投与部位の紅斑及び浮腫も認められなかった。SOM LAR 投与群では，体重減少が 5 日目までみられ，試験期間中の体重増加量は低値を示した。

対照群の 9 例中 3 例で投与部位に空胞化した異物がみられ，SOM LAR 投与群の 18 例中 16 例では着色した異物が認められた。それに伴い，いずれの群においても炎症又は異物反応がみられ，時間とともに器質化が認められた。投与後 46 日目まで SOM LAR 投与群とプラセボ投与群に炎症反応の違いはみられなかったが， SOM LAR 投与群では投与後 92 日目においても投与部位に軽微な炎症を伴う SOM と考えられる物質の沈着が認められた。

トキシコキネティクスでは SOM LAR の曝露が 92 日間にわたってみられ，最高濃度は 46 日目（30.28 ng/mL 及び 51.52 ng/mL）であった。

以上，SOM LAR（5 mg/body）又は SOM LAR プラセボをラットに単回筋肉内投与したときの局所忍容性は良好であった。

7.3.2 ウサギを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験

本試験は，ウサギに SOM LAR を筋肉内投与したときの局所刺激性を検討することを目的として GLP 適用で実施した[Table 2.6.7.16C-0320064]。

9 匹のニュージーランドホワイトウサギに，SOM LAR の 28，34 又は 40 mg を，1.0 mL 又は 0.7 mL の用量で 2 箇所（左右の後肢）に筋肉内投与した。別の 9 匹のウサギに SOM LAR プラセボを投与して対照群とした。1 群 2 匹の動物（1 匹にはプラセボを，1 匹には SOM LAR を投与）を，それぞれ 2，5，10，22，33，46，60，75 又は 92 日目に剖検した。

一般状態の変化は認められなかった。SOM LAR 投与群の全例で 22～36 日目に体重減少がみられた。この所見は SOM LAR の薬理作用に関連したものと考えられる。

剖検では，SOM LAR 投与群及び対照群で，投与部位の蒼白又は暗色化巣が観察された。投与部位の異物沈着が，対照群の 9 例中 7 例及び SOM LAR 投与群の 9 例全例に認められ，SOM LAR 投与群では沈着物の着色がみられた。SOM LAR 及び対照群で，異物沈着に伴って亜急性，慢性又は慢性活動性炎症がみられ，沈着物周囲の慢性炎症が経時的に顕在化した。75 及び 92 日目に

はプラセボ投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。軽微な炎症を伴う異物の沈着が，SOM LAR 投与部位で 92 日目に依然として観察された。

以上，SOM LAR（28～40 mg/匹）又は SOM LAR プラセボをウサギに単回筋肉内投与（2 箇所）したところ，投与部位に軽微又は軽度の反応しかみられなかったことから，投与局所での忍容性は良好と考えられた。

7.3.3 ラットを用いた筋肉内投与による局所刺激性試験

本試験は，ラットに SOM LAR の最終製剤を筋肉内投与したときの局所刺激性を検討することを目的として GLP 適用で実施した。 [Table 2.6.7.16C-0470162]。

1 群 3 匹からなる 5 群の Wistar 系ラットに SOM LAR（バッチ番号 Y024 0204）の 6 mg を，0.5 mL の用量で単回筋肉内投与し，投与 2，33，60，75 及び 92 日後に剖検した。

一般状態の変化として，投与部位の腫脹が投与 1 時間後にみられ，紫斑又は紅潮が投与翌日に認められた。いずれの動物でも，休薬 3 日目には投与部位の明らかな変化はみられなかった。投与 1 時間後より投与部位に極めて軽度の紅斑（2 例/15 例）又は極めて軽度からごく軽度の浮腫（11 例/15 例）がみられたが，投与 72 時間後に消失した。剖検では，投与による外傷に起因する初期の炎症及び局所に存在する異物による肉芽腫性炎症が経時的に認められ，92 日間の観察期間終了後にも認められた。

8 その他の毒性試験

8.1 免疫毒性

本試験は，ラットに SOM を 28 日間皮下投与したときの免疫毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17A-0680209]。

SOM（バッチ番号 0424005）を酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 20 匹の Wistar 系ラットに 0.08，0.24 及び 0.8 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で 28 日間皮下投与した。別途，雌雄 20 匹のラットに同容量（1 mL/kg）の酢酸緩衝液を投与し，対照群とした。さらに，1 群雌雄各 10 匹の動物を T 細胞依存性抗体産生（TDAR）試験に，他の 1 群雌雄各 10 匹の動物を表現型検査に供した。

本試験で死亡は認められなかった。血液，腸間膜リンパ節，及び胸腺の免疫表現型検査（指標は CD3+，CD3+/CD4+/CD8a-，CD3+/CD4-/CD8a+又は CD45RA+リンパ球の相対比率），器官重量並びに TDAR 反応（指標は抗 KLH IgM 及び抗 KLH IgG の結果）に，投薬に関連する変化はみられなかった。一般状態の変化として，0.8 mg/kg/日投与群の雌雄に腫脹（頭部，鼻口部及び四肢）の発現頻度増加が認められた。また，体重，体重増加量及び摂餌量の減少が，0.24 及び 0.8 mg/kg/日投与群の雌雄でみられた。

剖検で異常は認められなかった。病理組織学的検査では，骨髄及びリンパ組織（脾臓，胸腺及び特定のリンパ節）に変化がみられた。0.08 mg/kg/日以上の投与群の雄及び 0.8 mg/kg/日投与群

の雌の骨髄でみられた造血細胞の密度低下（及び脂肪組織増加）は，SOM の薬理学的作用に起因する，軽微から軽度の変化であることから毒性変化ではないと考えられた。

脾臓の免疫表現型検査では，0.24 及び 0.8 mg/kg/日投与群の雄で，総リンパ球数並びに総 T リンパ球（CD3+），ヘルパーT リンパ球（CD3+/CD4+/CD8a-），細胞傷害性 T リンパ球（CD3+/CD4-/CD8a+），ナチュラルキラーリンパ球（CD3-/CD161a+）及び B リンパ球（CD45RA+）の絶対数の用量依存的な減少が認められた。

トキシコキネティクス試験では，いずれの処置群でも SOM による曝露が認められた。

以上，本試験条件下での無毒性量は，雌雄の体重増加量及び摂餌量の減少，並びに雄にみられた脾臓の総リンパ球数及び絶対数（すべてのリンパ球サブ集団）の減少に基づき 0.08 mg/kg/日と判断した。

8.2 抗原性

SOM LAR の雄ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 [Table 2.6.7.7D-0470138] で抗原性を評価したところ，投薬群の 59 例中 26 例の動物で抗 SOM 抗体が検出された。同様に，SOM LAR のラットを用いた 3 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験 [Table 2.6.7.7E-0770082] では，大部分のラットで抗 SOM 抗体が認められた。しかし，両試験で SOM の薬理作用に関連する変化が試験を通して観察されたことから，これらの抗体には SOM に対する中和作用はないと考えられた。

8.3 不純物に関する試験

8.3.1 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験

本試験は，TOX3/SOM230（類縁物質 E*: [redacted]%，類縁物質 F*: [redacted]%）の復帰突然変異原性を，ネズミチフス菌の菌株 TA1535，TA97a，TA98，TA100 及び TA102 を用いて評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17B-0512013]。

試験法はプレート法で実施し，TOX3/SOM230（バッチ番号 05/2）を 4.38，21.9，110，548 及び 2740 µg/プレートとし，代謝活性化存在下及び非存在下で試験を実施した。

その結果，いずれの試験菌株でも復帰コロニー数の増加は認められなかった。

以上，TOX3/SOM230 は，本試験条件下において復帰突然変異原性を示さなかった。

8.3.2 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験

本試験は，不純物類縁物質 A*を含有する SOM230-BTA/DS 02 の復帰突然変異原性を，ネズミチフス菌の菌株 TA1535，TA97a，TA98，TA100 及び TA102 を用いて評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17B-0870592]。

試験法はプレート法で実施し，SOM230-BTA/DS 02（類縁物質 A*を [redacted]%含有）を 0.8，4，20，100，500 及び 2510 µg/プレートとし，代謝活性化存在下及び非存在下で試験を実施した。

その結果，いずれの試験菌株でも復帰コロニー数の増加は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

以上，SOM230-BTA/DS 02 は，本試験条件下において復帰突然変異原性を示さなかった。

8.3.3 ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異原性試験

本試験は，不純物類縁物質 A*，類縁物質 B*及び類縁物質 C*を含有する TOX4/SOM230 の復帰突然変異原性を，ネズミチフス菌の菌株 TA1535，TA97a，TA98，TA100 及び TA102 を用いて評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17B-0970214]。

試験法はプレート法で実施し，TOX4/SOM230（バッチ番号 09/1）を 0.64，3.2，16，80，400 及び 2000 μg/プレートとし，代謝活性化存在下及び非存在下で試験を実施した。

その結果，いずれの試験菌株でも復帰コロニー数の増加は認められなかった。

以上，TOX4/SOM230 は，本試験条件下において復帰突然変異原性を示さなかった。

8.3.4 培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

本試験は，TOX3/SOM230（類縁物質 E*: [redacted]%，類縁物質 F*: [redacted]%）の染色体異常誘発性を，ヒト末梢血リンパ球を用いて評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17B-0512103]。

TOX3/SOM230（バッチ番号 05/2）の濃度は代謝活性化非存在下で 108.9，148.1 及び 201.6 μg/mL（20 時間連続処理，実験 A）；1.6，3.3，58.5 及び 119.6 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 B），代謝活性化存在下で 108.9，148.1 及び 201.6 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 A）とした。

いずれの条件下でも TOX3/SOM230 は染色体異常及び倍数性細胞の発現頻度の増加を示さなかった。

以上，TOX3/SOM230 は，本試験条件下において染色体異常誘発能を示さなかった。

8.3.5 培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

本試験は，不純物類縁物質 A*を含有する SOM の染色体異常誘発性を，ヒト末梢血リンパ球を用いて評価することを目的とし GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17B-0870591]。

SOM [redacted]% 類縁物質 A*含，バッチ番号 R0001）の濃度は代謝活性化非存在下で 70.0，100.1 及び 119.7 μg/mL（20 時間連続処理，実験 A），116.7，136.1 及び 147.0 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 B），代謝活性化存在下で 100.1，119.7 及び 143.1 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 A），136.1，158.7 及び 171.4 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 B）とした。

実験 A（3 時間，+S9）では 100.1 μg/mL 及び 143.1 μg/mL の処理により，背景値をわずかに上回る染色体異常発現頻度が誘発されたが，統計学的有意差は認められなかった。倍数性細胞の発現頻度には明らかな増加はみられなかった。

以上，SOM [redacted]% 類縁物質 A*含，バッチ R0001）は，本試験条件下において染色体異常誘発能を示さなかった。

8.3.6 培養ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

本試験は，不純物を含有する TOX4/SOM230 の染色体異常誘発性を，ヒト末梢血リンパ球を用いて評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17B-0970216]。

TOX4/SOM230（バッチ番号 09/1）の濃度は代謝活性化非存在下で 70.0，100.1，119.7 及び 143.1 μg/mL（20 時間連続処理，実験 A），83.7，119.7，143.1 及び 171.2 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 B），代謝活性化存在下で 119.7，143.1 及び 171.2 μg/mL（3 時間処理，17 時間回復，実験 A）とした。いずれの条件下でも TOX4/SOM230 は染色体異常及び倍数性細胞の発現頻度の増加を示さなかった。

以上，TOX4/SOM230 は，本試験条件下において染色体異常誘発能を示さなかった。

8.3.7 不純物含有 SOM のラットを用いた 4 週間皮下投与毒性試験

本試験は， TOX3/SOM230（類縁物質E*: [redacted]%，類縁物質F*: [redacted]%）をラットに 4 週間反復皮下投与したときの毒性を検討することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17C-0520067]。

1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに，TOX3/SOM230（バッチ番号 05/2）を 0.008 及び 0.8 mg/kg/日の用量（1 mL/kg）で 4 週間皮下投与した。別途，雌雄各 10 匹の動物に同容量（1 mL/kg）の媒体を投与し，対照群とした。

本試験において死亡はみられず，一般状態の変化もみられなかった。0.8 mg/kg/日投与群（不純物含有及び非含有）では，投与後 7 日間まで体重減少が認められ，試験終了時まで体重増加抑制がみられた。また， SOM（不純物非含有及び含有）投与群の摂餌量の低下が投与 2 週間後に認められた。

投薬に関連する眼科学的変化は認められなかった。

血液生化学的検査では， 0.8 mg/kg/日投与群（不純物含有及び非含有）で血液凝固系の変化（フィブリノゲン減少及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮）が認められた。血中電解質（Na，Cl の増加），蛋白質（減少）及びコレステロール（増加）の変化及び尿量の減少がすべての投与群で認められた。

肝臓，脾臓及び卵巣重量に減少がすべての用量でみられたが，関連する病理組織学的変化は認められなかった。いずれの所見も，不純物の有無による違いは認められなかった。

0.8 mg/kg/日投与群の少数例で皮下の泡沫状マクロファージ集簇及び軽度の炎症性細胞集簇／線維化がみられたが，不純物の有無による明らかな違いはみられなかった。0.8 mg/kg/日投与群では真皮での発育期毛包の減少傾向がみられた。

0.8 mg/kg/日投与群では肉眼的な下垂体小型化がみられ，それに伴って病理組織学的検査で末端部細胞の好酸性低下／萎縮が認められた。また，膵腺房細胞のチモーゲン顆粒の増加及び副腎球状帯細胞の肥大がみられた。副腎球状帯細胞の肥大は細胞質の微細な空胞の増加によるものであった。0.8 mg/kg/日投与群では大腿骨及び胸骨骨髄の脂肪空胞の増加がみられたが，骨幹端骨梁骨形成の程度は低下していた。脾臓の小型化がみられたが，リンパ組織萎縮の発現頻度は低く，概ね軽度であった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

トキシコキネティクスでは，いずれの SOM 投与群でも曝露が確認され，不純物の有無による曝露量の差はみられなかった。

以上，本試験でみられた所見は，SOM の薬理作用に関連するものと考えられ，無毒性量は 0.8 mg/kg/日と判断された。また，不純物の有無に起因すると考えられる差異は認められなかった。

8.3.8 不純物のラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験

本試験は，不純物類縁物質 B* ([redacted]%）及び類縁物質 C* ([redacted]%）を添加した TOX4/SOM230 及び非添加の SOM230-BTS.002 をラットに 4 週間反復皮下投与することで，不純物の添加の有無による毒性について比較することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17C- 0970162]。

不純物含有（バッチ番号 09/1）及び不含有（バッチ番号 R0001）の SOM をそれぞれ酢酸緩衝液に溶解し，1 群雌雄各 10 匹の Wistar 系ラットに，0.01 mg/kg/日（不純物添加）又は 1.0 mg/kg/日（不純物添加及び非添加の SOM）の用量で 4 週間皮下投与した。なお，不純物類縁物質 A*は TOX4/SOM230 には [redacted]%，SOM230-BTS.002 には [redacted]%の濃度で含有していた。別途，雌雄各 10 匹の動物に酢酸緩衝液（1.0 mL/kg）を投与し，対照群とした。

試験期間中に死亡は認められなかった。一般状態の変化として，1.0 mg/kg/日投与の両群で鼻の腫脹，耳介の紅潮及び尾端の暗色化がみられた。不純物非添加の SOM 1.0 mg/kg/日投与群で立毛及び自発運動低下がみられた。1.0 mg/kg/日の両投与群で，投与部位の変色（多くは赤色だが青色，褐色及び黄色もあり）及び痂皮形成がみられ，これらの変化は対照群及び 0.01 mg/kg/日投与群でも散発的に認められた。0.01 mg/kg/日投与群では鼻の腫脹が認められた。

1.0 mg/kg/日の両投与群では軽度の体重減少が主として投与開始後 2 週間にみられた。また，0.01 mg/kg/日投与群では対照群と比較した軽微から軽度の体重増加量減少がみられた。0.8 mg/kg/日の両投与群で軽度の摂餌量減少が主として雄にみられたが，0.01 mg/kg/日投与群では摂餌量の変化は認められなかった。眼科学的検査で投薬による変化はみられなかった。

血液学的検査の変化として 1.0 mg/kg/日の両投与群で赤血球数，ヘモグロビン及び／又はヘマトクリットの増加，並びに網状赤血球数の減少がみられ，これらの群では血液濃縮を示唆する Na，Cl 及び尿素の増加も認められた。

血液生化学的検査では，0.01 mg/kg/日及び 1.0 mg/kg/日投与群では，ALT，AST，ALP 及びコレステロールの増加，並びにトリグリセリド，グルコース及びアルブミンの減少がみられた。また，0.01 mg/kg/日投与群及び 1.0 mg/kg/日投与群ではカリウム，Ca，P 及びマグネシウム並びにグロブリン及びクレアチンキナーゼの減少がみられたが，全体として軽度であったことから，毒性学的な意義はないと考えられた。

器官重量の減少が，1.0 mg/kg/日投与群雌雄の肝臓，脾臓，胸腺，副腎及び下垂体，雄の甲状腺，並びに雌の心臓に認められた。子宮重量は不純物添加 SOM 投与群でわずかに減少した。0.01 mg/kg/日投与群の雄で胸腺，下垂体及び甲状腺重量の軽微な減少がみられた。肝臓，副腎，

*新薬承認情報提供時に置き換え

甲状腺，心臓及び子宮重量の減少に関連するような病理組織学的所見は認められなかった。単発的にみられた膵臓の灰色化及び子宮角の透明液を除くと，剖検所見は投与部位皮下組織の紅潮のみであり，投与群及び対照群間，並びに不純物の添加の有無で明らかな違いはみられなかった。

病理組織学的変化として，1.0 mg/kg/日の両投与群では雌雄の肝臓（門脈領域マクロファージ，門脈周囲肝細胞の鉄含有色素，又は造血低下），骨髄（脂肪細胞による置換を伴う細胞密度低下），脾臓（造血低下，リンパ球枯渇），胸腺（リンパ球枯渇），膵臓（チモーゲン顆粒増加），副腎（球状帯の細胞空胞化），下垂体（好酸性細胞の細胞質量減少），腹部皮膚（発育期毛包の減少又は喪失）で，0.01 mg/kg/日投与群では雄の骨髄（脂肪細胞による置換を伴う細胞密度低下），胸腺（リンパ球枯渇），副腎（球状帯の細胞空胞化），及び下垂体（好酸性細胞の細胞質量減少），並びに雌の膵臓（チモーゲン顆粒増加）で変化がみられた。1.0 mg/kg/日の両投与群の投与部位では，皮筋の筋貪食を伴う変性及び再生並びに隣接する小血管での散発的かつ軽微な血管炎又は脈管障害がみられた。

トキシコキネティクスでは，SOM 投与群の全例で被験物質への曝露が認められた（Table 8-1）。

以上，不純物の添加及び非添加の SOM を用いて 4 週間皮下投与を行った結果，みられた変化は SOM の投与により概ね予期し得る変化であり，不純物の有無による毒性学的な違いは認められなかった。

Table 8-1　不純物のラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験でのトキシコキネティクスパラメータの要約

試験日	用量 (mg/kg/日)	雄		雌	
		Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng·hr/mL)
28 日目	0.01*	15.1	38.4	11.2	19.9
	1.0*	1200	7250	1050	5530
	1.0#	856	5250	1130	3630

*: 不純物添加，#: 不純物非添加

8.4　その他の試験

8.4.1　光毒性

本試験は，SOM の光毒性を *in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験で評価することを目的として GLP 適用で実施した [Table 2.6.7.17D-0680088]。

SOM で処理した細胞（第 1 試験：0.079～250 µg/mL，第 2 試験：0.32～1000 µg/mL）に，人工太陽光を 1.7 ± 0.1 mW/cm^2 UVA（+UV）で 45 分間照射した（UVA 照射線量 4.6 ± 0.3 J/cm^2 ）。UV 非照射対照群は細胞を暗所に 45 分間静置した（-UV）。

SOM では 2 試験実施し，EC_{50} 値は，UV 照射下ではそれぞれ 200.7 及び 130.5 µg/mL であり，UV 非照射の EC_{50} 値は第 1 試験では特定できなかったが，第 2 試験で 203.9 µg/mL であった。

陽性対照であるクロルプロマジンの photo irritation factor（PIF）は 19.6 及び 17.7 であり，試験が適切に行われたことを示していた。

OECD 試験ガイドライン 432 に基づき，SOM の MPE 値の 0.034（第 1 試験）及び 0.010（第 2 試験）並びに PIF 値の 1.6（第 2 試験）から光毒性はないことが示された。

8.4.2 新規添加剤の安全性評価

本剤の添加物である乳酸・グリコール酸共重合体（1：1）（poly lactic-co-glycolic acid (1:1)；PLGA(1:1)）は皮下注射において一日最大使用量 14.2 mg の使用経験はあるが，本剤の臨床投与経路である筋肉内投与においての使用経験がないことから，新規添加剤と判断されている。したがって，既存の毒性試験成績並びに公表論文からその安全性を評価した[1.13.4-4-新添加物に関する概要]。

ラットを用いたパシレオチド徐放性製剤（SOM LAR）の 6 ヵ月間筋肉内投与試験（1 回／月）のプラセボ投与群では，投与局所に対する影響を除き（肉芽腫），一般状態観察，体重，血液学的検査，血液生化学検査，臓器重量，剖検，及び病理組織学的検査について PLGA(1:1)の投与による影響は認められなかった（Table 8-3）。また，サルを用いた SOM LAR の 1 ヵ月間単回筋肉内投与毒性試験においても，投与局所での所見（軽微～軽度の慢性炎症）を除きプラセボ投与群で PLGA(1:1)によると考えられる毒性は認められなかった（Table 8-3）。

予定臨床用量における PLGA(1:1)の一日最大使用量は 78.87 mg であり，ヒトにおける投与量は 1.3 mg/kg となる（体重を 60 kg と仮定）。一方，ラットの 6 ヵ月間筋肉内投与試験に用いたプラセボ投与群の PLGA(1:1)投与量は，12.5 mg/kg であり（12.5 mg/mL，0.5 mL/body，体重を 500 g と仮定），ヒトでの投与量と比較すると約 10 倍量であった。また，サルでは，プラセボ群における PLGA(1:1)の投与量は 30 mg/kg（20 mg/mL，1.5 mL/kg；最大 0.5 mL/kg/site）であり，ヒトでの投与量を 20 倍上回る量であった。いずれの動物種においても，臨床用量を上回る量で投与しているが，特筆すべき PLGA(1:1)の投与に関連する毒性は認められないことから，本申請用量における PLGA(1:1)の使用について一般毒性に係わる安全性上の懸念はないものと判断した。

PLGA(1:1)は皮下注射剤の添加剤としての使用が許可されていることから，遺伝毒性に関する安全性は既に確認されているものと判断した。また，ラット及びサルの筋肉内投与毒性試験におけるプラセボ投与群で生殖器への影響はみられないこと，乳酸及びグリコール酸の構成比が異なる PLGA のラット及びウサギを用いた試験において 1000 mg/kg の投与においても催奇形性を示されていないことから PLGA(1:1)に生殖発生毒性に関する危惧は無いと考えられた。

ラット及びサルを用いた筋肉内投与毒性試験の病理組織学的検査において，PLGA(1:1)投与による投与局所での肉芽腫または軽微～軽度の慢性炎症が確認されている。ラットでは 14 週の休薬により回復したが，サルでは休薬 9 週間後においても同様な所見が観察されたが程度は軽減した（Table 8-3）。PLGA(1:1)の局所刺激性については，投与経路は異なるがウサギ（投与後 4 及び 8 日）又はサル（投与後 28 日）で報告されており，PLGA(1:1)を約 100 mg/mL/site で皮下投与

した場合においても，みられた変化は投与部位の軽度な炎症又は典型的な異物に対する生体防御反応であるマクロファージの集簇や多核巨細胞の出現のみであった。また，ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（500 mg/cm^2）及び眼粘膜刺激試験（10 mg/眼）において，刺激性は認められていない。

PLGA(1:1)を含む PLG ポリマーは生分解性ポリマーであり，投与後に乳酸及びグリコール酸に分解・代謝され，最終的に水と炭酸ガスとして排泄される。したがって，高分子ポリマーでの安全性評価に加え，乳酸及びグリコール酸単体分子について既存の情報より安全性評価を行った。乳酸については日本添加物事典に掲載されており，静脈内投与において本剤で使用される PLGA(1:1)から分解生成される乳酸量を上回る量（静脈内注射で 214.5 mg）の使用が許可されていることから，本用量までの一般毒性，遺伝毒性，及び生殖発生毒性に関する安全性は確認されているものと判断した（Table 8-2）。グリコール酸は，遺伝毒性を示さず，ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験及び経口投与による生殖発生毒性試験における無毒性量は，それぞれ 150 mg/kg/日及び 600 mg/kg/日であった。ラットを用いた毒性試験はいずれも経口投与であり，筋肉内投与である申請製剤とは投与経路が異なる。しかし，グリコール酸は，経口摂取後にほとんどが尿中へ代謝されず排泄されることが報告されているため，経口投与による肝臓での代謝量はわずかであると推測される。したがって，経口投与による毒性試験成績は初回通過効果の影響を受けない筋肉内投与での安全性評価に使用し得ると考えた。PLGA(1:1)のすべてがグリコール酸に分解し吸収された場合，その一日曝露量は，0.65 mg/kg/日（1.3 mg/kg/日／2）であり，ラットの反復投与毒性試験又は生殖発生毒性試験の無毒性量は 200 倍を上回る量であった。以上のことから，乳酸及びグリコール酸単体分子についても，安全性上の懸念はないものと考えられた。

以上，PLGA(1:1)は，一般毒性，遺伝毒性，及び生殖発生毒性に関して懸念はなく，局所でみられた変化も軽度な回復性の刺激性変化であり，臨床使用においては同部位に連続して投与することは避けるよう添付文書（案）上で指導することからも（1.8.1 添付文書（案）），申請用量における PLGA(1:1)の使用は安全性上問題ないと考えられた。

Table 8-2　PLGA(1:1)及びその分解物の本剤における一日最大量及び国内使用前例

添加剤及び分解物		使用前例 [b)]		
		PLGA(1:1)	乳酸	グリコール酸 [c)]
投与経路（mg/日）	静脈内	-	214.5	-
	皮下	14.2	34	-
	筋肉内	-	36	-
本剤における一日最大使用量（mg/kg/日）		1.3 [a)]	0.65[d)]	0.65 [d)]

a) 体重を 60 kg と仮定して算出した，b) 医薬品添加物事典 2007 を参照，c) 医薬品添加物辞典 2007 に収載なし，d) ポリマーのすべてが分解した場合の最大量として算出

Table 8-3 SOM LAR の筋肉内投与毒性試験におけるプラセボ投与群の成績

試験の種類	PLGA(1:1)の投与量		結果	試験番号
	mg/kg	mg/site(mg/mL)		
ラット 月 1 回，6 ヵ月	12.5	6.25* (12.5)	一般毒性に関連する変化なし， 投与局所の病理組織学的変化として，軽微～軽度の肉芽がみとめられたが，14 週間の休薬後には完全に回復した。	0470138
カニクイザル 月 1 回，1 ヵ月	30	25～44# (20)	一般毒性に関連する変化なし， 投与局所の病理組織学的変化として，軽微～軽度の慢性炎症がみられ，9 週間の休薬期間後には程度は軽減したが，依然として同所見が観察された。	1370775
ヒト	1.3	78.87 (39.4)	-	-

*: 投与時の体重を 500 g と仮定，#: 投与時の体重：2.5 kg～4.4 kg

9 考察及び結論

SOM を用いた一般毒性試験で認められた主要な変化はラットの下垂体，造血器官及び生殖器，並びにカニクイザルの下垂体，甲状腺，大腸における変化であった。いずれの変化もソマトスタチンアナログとしての薬理作用に関連するものであり，投与局所の変化を除いては投与経路または塩の違いにかかわらず共通して認められるものであった。

反復投与毒性試験での SOM の忍容性は動物種により異なり，毒性試験に用いた動物種の中では，イヌが最も高い感受性を示し，重度の消化管障害により投与の継続が困難となった。イヌの消化管での所見は消化管輸送に対する既知の所見であり，薬理作用に基づく種特異的な変化と考えられたため，非げっ歯類の試験動物種としては長期間の反復投与毒性試験の実施が可能なカニクイザルを選択した。

SOM のラットを用いた 2 週間以上の反復皮下投与毒性試験では，体重増加量の減少が認められた。26 週間反復投与毒性試験における体重増加量の減少は，雄（0.008 mg/kg/日以上）で雌（0.24 mg/kg/日）よりも低用量で発現した。雄ラットでは，下垂体重量の減少，下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞の好酸性低下が認められた。ソマトスタチンアナログは成長ホルモン分泌細胞を標的細胞とし GH の産生を変化させることから，下垂体における変化は薬理学的作用に関連する変化であると考えられた。また，雄で雌より高頻度に下垂体での変化がみられたが，雄では下垂体前葉の成長ホルモン分泌細胞が雌よりも少ないことから，ソマトスタチンアナログの薬理作用による成長ホルモン産生への影響が顕著にみられたと考えられる。また，雄（0.08 mg/kg/日，4 週間投与）で雌（0.8 mg/kg/日，4 週間投与）よりも低用量で血中 IGF-1 が減少したが，GH 及びソマトスタチンの制御には，性的二型性が報告されており（Wehrenberg and Giustina 1992），GH の制御をうける IGF-1 の産生はこの性的二型性を反映した結果と考えられる。また，ラットを用いた SOM の 4 週間反復皮下投与毒性試験及び不純物含有 SOM のラットを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験において SOM の薬理作用による下垂体からの副腎皮質刺激ホルモンの分泌

抑制に起因すると考えられる副腎での病理組織学的変化（皮質単細胞壊死，球状帯細胞の空胞化を伴う肥大）が認められた。

サルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験において 1.6 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で血中 GH 濃度の減少が，1.6 mg/kg/日以上の雌及び 6.4 mg/kg/日の雄でグルカゴン濃度の減少がみられたが，体重への影響は認められなかった。また，4 週間反復皮下投与毒性試験の 1.6 mg/kg/日以上の投与群の雌雄及び 39 週間反復皮下投与毒性試験の 0.4 mg/kg/日以上の投与群の雌雄で下垂体前葉の好酸性増加がみられた。サルを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験において，投与 1 週後に，雌で軽度の体重減少がみられたが，その他のサルを用いた毒性試験において毒性学的に問題となる GH 濃度の変化または体重減少はみられず，全体的に忍容性は良好であった。

SOM の投与により，胸腺重量の減少及び胸腺の細胞密度低下，並びに脾臓及び骨髄の造血機能の低下が認められた。血球系の細胞に対するソマトスタチンの増殖抑制は，既知の作用であり（van Hagen et al. 1994，Weinstock and Elliott 2000），骨髄及び脾臓でみられた造血細胞密度の低下は，SOM がリンパ球，単球及び造血前駆細胞（CD34 陽性細胞）上のソマトスタチン受容体に作用することにより，細胞増殖を抑制したためと考えられる。また，IGF-1 は赤血球産生刺激作用を有することが知られていることから（Mirza et al. 1997），SOM 投与後の IGF-1 濃度の減少が，造血組織に対して抑制的に作用した可能性も考えられた。実際，ラットにおいて赤血球前駆細胞の IGF-1 への結合親和性は，成熟赤血球よりもはるかに高いことが報告されている（Shimon and Shpilberg 1995）。同様な変化（骨髄細胞密度低下）は，カニクイザルを用いた 4 週間反復皮下投与毒性試験でもみられ，SOM LAR を用いた月 1 回筋肉内投与（5 mg/kg 以上）による毒性試験では，胸腺小型化及び重量の低下を伴う胸腺リンパ球の枯渇が認められた。なお，ラットを用いた免疫毒性試験の結果からは，SOM の造血抑制による免疫機能への影響はみられていない。

サルを用いた 39 週間反復皮下投与毒性試験では，甲状腺において軽微から軽度の濾胞の小型化が，0.4 mg/kg/日投与群の雌，1.6 mg/kg/日以上の投与群の雄雌でみられた。この変化は，休薬後に雄で回復したが，雌では依然として認められた。ソマトスタチンは甲状腺ホルモンの分泌を抑制することから，濾胞小型化は SOM の薬理作用に起因すると考えられる（Barnett 2003）。甲状腺刺激ホルモンの分泌低下は濾胞上皮におけるサイロキシン及びトリヨードサイロニンの合成・分泌を低下させ，その結果濾胞上皮の菲薄化及び小型化を引き起こすものと考えられた。一方，ラットを用いた 6 ヵ月間反復筋肉内投与毒性試験では，甲状腺濾胞における拡大及び上皮の菲薄化が認められた。これらの変化についても SOM による甲状腺刺激ホルモンの抑制が関与しているものと考えられ，甲状腺刺激ホルモンの低下は，甲状腺ホルモンの濾胞からの分泌を抑制し，濾胞におけるコロイド蓄積に伴う拡大及び濾胞上皮の菲薄化が認められたものと考えられた（Barnett 2003）（Takano et al. 1995）。

イヌを用いた SOM の 2 週間反復皮下投与毒性試験では，重度の消化管に対する影響（重度の嘔吐及び下痢）がみられた。また，サルを用いた 4 及び 39 週間試験の各用量群 1～4 例の個体においても胃腸での変化がみられており，剖検所見において大腸拡張がみられ，それに伴い病理組

織学的所見として盲腸及び結腸粘膜陰窩に蛋白性物質を認めた。これらは薬理作用による二次的変化と考えられ，経時的な悪化及び腸ヘルニアはみられず，休薬後に回復した。ソマトスタチンは生理学的に胆汁流量及び腸分泌を減少させるとともに，消化管の平滑筋収縮も抑制する。また，オクトレオチドは，ヒトにおいて口-盲腸通過時間を延長したとの報告がある（Gyr and Meier 1993）。したがって，イヌ又はサルでみられた胃腸での変化は，SOM の薬理作用に起因する変化と考えられた。ラット及びマウスを含むすべての試験動物種の消化管で，ソマトスタチン受容体の発現が確認されているが（Zeyda et al. 2001， Siehler et al. 2008），げっ歯類では消化管での所見は認められなかった原因として，受容体に対する SOM の低感受性が考えられた。

ラットの 2 週間及び 4 週間反復皮下投与毒性試験，並びに 2 週間反復静脈内投与毒性試験では，耳介，足及び尾の末梢性紅潮，並びに耳介，鼻口部，及び足の腫脹がみられた。ソマトスタチンは血管内皮細胞からの一酸化窒素放出を介して（Szentivanyi et al. 1996，Wallengren 1997），血管拡張作用を示すことから（Holzer 1998，Lam and Ng 2003），認められた変化は SOM による血管拡張に起因する変化と考えられた。これらの変化はラットの 26 週間反復投与毒性試験ではみられなかったが， 2 週又は 4 週の試験に比べ用量が低かったためと考えられた。SOM の静脈内投与により，投与直後に顔面紅潮及び横臥位などが認められたが，これらの所見は，SOM の血管拡張作用に加え，SOM がグルコースの調節（Sprecher et al. 2010）にも影響を与えた可能性が考えられる。

ラットの試験全般で認められた雌の生殖器官及び発情周期における抑制的な変化が認められた。これらは，SOM が雌の神経内分泌・生殖軸においてエストラジオールの作用を生じるのに必要な IGF-1 を減少させたことに起因すると考えられた（Etgen et al. 2006）。雌ラットの排卵は，発情前期に視床下部への刺激が生じた場合（エストラジオールへの感受性が増加する）にのみ誘発され，性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の分泌が促される。視床下部への刺激がなかった場合は，GnRH 及び黄体形成ホルモンの分泌が十分量に達しないため，排卵及び発情は生じず，多くの場合発情周期は発情前期から進まない。また，SOM の投与により卵巣の形態学的変化（間質細胞過形成，軽微から軽度の重量減少及び黄体数の減少）がみられており，ホルモンによる刺激レベルが低い状態では正常な排卵が起こらないという機序と一致していた。生殖器官の変化は完全又は部分的に回復性が認められた。また，血清 IGF-1 に関連する変化として，ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で受胎能の低下が認められた。

ラットを用いた SOM LAR の 6 ヵ月筋肉内投与毒性試験で脛骨及び大腿骨の骨端板下の新生骨形成低下が認められた。本所見の発現機序は明らかではないが，骨成長での GH 及び IGF-1 の役割は既知であること（Wang et al. 2004），骨と骨髄の境界面に存在するソマトスタチン免疫応答細胞は，カルシトニン及びソマトスタチンに反応を示すことから（Godlewski 1990），これらの変化は SOM の薬理作用に起因する可能性が考えられる。ラットでみられた本所見は，げっ歯類では，霊長類と異なり持続的な骨成長がみられるため生じた変化と考えられた。また，カニクイ

ザルでは骨への影響は認められなかったことから，ラットでみられた骨形成の抑制は，成人患者を対象とする本薬にとって問題にはならないと考えられる。

ラットを用いた 2 週間，4 週間及び 26 週間反復皮下投与毒性試験で ALT 増加及びアルブミン減少などの血液生化学的変化又は肝重量の減少がみられた。これらは，IGF-1 の減少による二次的変化と考えられた。血清アルブミンの減少及びトランスアミナーゼの増加は，ソマトスタチンアナログのオクトレオチド及びランレオチドでも既に報告されている。また，コレステロール，トリグリセリド及び α 1 グロブリンの減少などの体重増加抑制を伴う血液生化学的変化がみられた。これらは，SOM の内分泌及びサイトカイン分泌に対する二次的作用である可能性が高く，肝の脂質代謝に対する GH の直接作用（Fan et al. 2009），並びにソマトスタチンの投与に関連する摂餌量の減少と一致しており，この摂餌量の減少は腸管運動の抑制及びラットの摂食行動の変化によるものと考えられる（Scalera and Tarozzi 1998）。

ラットを用いた 26 週間反復皮下投与毒性試験で SOM を 0.024 mg/kg/日以上で投与した雌及び 3.0 mg/月以上で SOM LAR を投与した雌雄で，PT 及び APTT の増加が認められた。これらの変化は SOM の薬理作用を反映したものと考えられ，肝臓の GH により制御される凝固因子の産生が変化したことに起因する可能性が考えられた（Erem et al. 2008）。しかし，ラットでの凝固パラメータの変化は軽度かつ可逆的であり，それに伴う肝臓の病理組織学的変化はみられなかったことから毒性学的意義はないと判断した。なお，カニクイザルでは，より高濃度の SOM の曝露では凝固系への影響はみられず，ヒトにおいても凝固パラメータに本薬の投与に関連した臨床上意義のある変化は報告されていない。なお，26 週間反復皮下投与毒性試験で本所見に性差がみられたが，この原因として GH の産生には性差があるため，GH が関与する肝臓由来の凝固系因子の発現に性差が生じるためと考えられている（Wong et al. 2008）。

SOM は遺伝毒性を示さず，ラット及びトランスジェニックマウスを用いた試験でがん原性を示さなかった。

ラット及びウサギを用いて実施した SOM の胚・胎児発生への影響に関する試験で，催奇形性は認められなかった。同試験では発情周期延長／無周期性並びに黄体数，着床数及び生存胎児数の減少がみられたが，これらの所見は前述したとおりソマトスタチンアナログの薬理作用から，予測可能な変化であった。

ラット及びウサギを用いた SOM LAR の筋肉内投与による局所刺激性試験で，SOM LAR の忍容性は良好であった。ウサギでは皮膚刺激性及び眼刺激性は認められず，3T3 NRU 試験により SOM は光毒性を生じる可能性がないことが示された。

ラットに SOM LAR を 6 サイクル筋肉内投与した際の曝露量及びカニクイザルに SOM LAR を 1 サイクル筋肉内投与した際の曝露量と健康被検者に SOM LAR を予定最大臨床用量（60 mg）で投与した際の曝露量を比較した（Table 9-1）。ラットでは無毒性量の AUC0-t の比較で 1.3 倍，カニクイザルの無毒性量での AUC0-t の比較では 10 倍以上の安全域が得られた。

さらに，皮下投与により実施した SOM のラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験，カニクイザルを用いた 39 週間反復投与毒性試験，ラットを用いた 104 週がん原性試験，並びにラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験の曝露量を 28 日間の曝露量として換算した AUC0-28d と健康被検者に SOM LAR を予定最大臨床用量（60 mg）で投与した際の曝露量を比較した（Table 9-2）。その結果，曝露量比は 0.1～60 倍であり，ラットの 26 週間反復皮下投与毒性試験及びウサギの胚・胎児への影響に関する毒性試験での曝露量比を除き，ヒト曝露量との安全域が確保された。ラットの 26 週間反復投与毒性試験では雌雄両群で SOM の過剰な薬理学的作用が主にみられた最小毒性用量との比較を行い 1 以上の曝露量比が得られている。SOM のウサギの胚・胎児毒性試験においても，安全域は認められなかったが，本試験での毒性用量（1.0 mg/kg/日）は予備試験では胚・胎児への影響がみられなかったことを考慮し，本動物種の胚・胎児に対する無毒性量は 1.0 mg/kg/日に近似していると考えると，当該用量との曝露量比は約 4 倍であった。

Table 9-1 ラットに SOM LAR を筋肉内投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較

	性	投与量* (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (ng･d/mL)	曝露量比 (動物／ヒト)	
					Cmax から算出	AUC0-t から算出
ラット	雄	3.125 [a]	68.8 [b]	620.8 [b]	2.7	1.3
	雄	6.25	133 [b]	1062.5 [b]	5.2	2.3
カニクイザル	雄	5	121	883	4.7	1.9
	雌	5	190	1195	7.4	2.6
	雄	30 [a]	640	7666[d]	24.8	16.6
	雌	30 [a]	541	6083[d]	21.0	13.1
ヒト		60 mg/body	25.8 [c]	463 [c]		

*= 遊離塩基として表示，[a]：本試験の無毒性量，[b]：反復投与後の曝露量は，免疫原性により変化している可能性があるため，安全域の算出には，抗薬物抗体の影響がより少ないと考えられる初回投与後の全身曝露量を使用，[c]：健康被験者に SOM LAR の月 1 回（28 日ごと）反復投与した際の Cmax,ss 及び AUC0-t,ss は，SOM LAR の 60 mg を単回投与したときの血中データに基づき推定，[d]：単回投与時

Source：Table 2.6.7.7D-0470138，Table 2.6.7.7I-1370775

Table 9-2 動物に SOM を反復皮下投与したときの全身曝露量及び健康被験者に 60 mg の SOM LAR を反復筋肉内投与したときの推定全身曝露量の比較

試験	性	投与量*	曝露量			曝露量比 (動物/ヒト)	
		(mg/kg/日)	Cmax (ng/mL)	AUC0-24h (ng･h/mL)	AUC0-28d (ng･d/mL)	Cmax で算出	AUC0-28d で算出
ラット 26 週間	雄	0.024[#]	26.8	95.9	111.9 [b]	1.0	0.24
	雌	0.024[#]	16.1	44.3	51.7 [b]	0.6	0.1
	雄	0.24[$]	143	748	872.7[b]	5.5	1.9
	雌	0.24[$]	144	560	653.3 [b]	5.6	1.4
カニクイザル 39 週間	雄	1.6[#]	2245	11371	13266 [b]	87	28.7
	雌	1.6[#]	2972	15919	18572 [b]	115	40.1
ラット，がん原性	雄	0.3[+]	883	3980	4643 [b]	34.2	10.0
	雌	0.3[+]	499	1900	2217 [b]	19.3	4.8
ラット，胚・胎児毒性	雌	5[#]	3096	25594	29860 [b]	120	64.5
ウサギ，胚・胎児毒性	雌	0.05[#]	45.04	114	133 [b]	1.7	0.29
		1.0[$]	753.39	1906	2224 [b]	29	4.8
ヒト	-	60 mg/body	25.8 [a]		463 [a]		

*= 遊離塩基として表示，#= 無毒性量，$= 最小毒性量，+= 非発癌量，a：健康被験者に SOM LAR の月 1 回（28 日ごと）反復投与した際の Cmax,ss 及び AUC0-t,ss は，SOM LAR の 60 mg を単回投与したときの血中データに基づき推定，b: AUC0-24h 値より推定

Source：Table 2.6.7.7C-0210056，Table 2.6.7.7H-0270130，Table 2.6.7.10A-0670694，Table 2.6.7.13A-0470017，Table 2.6.7.13B-0470018

原薬中に含まれる不純物は ICH Q3A(R2)ガイドラインを参考にした場合，安全性確認の必要な閾値を超える規格値（原薬：>0.15%）となる。原薬中に含まれる不純物の安全性評価は，原薬中に不純物が含まれる，または添加した 2 種の被験物質（TOX3/SOM230 及び TOX4/SOM230）を用いた遺伝毒性試験及びラットを用いた一般毒性試験により評価した。これら被験物質を用いて 2 種の *in vitro* 遺伝毒性試験を実施したが，いずれの試験でも不純物が存在することによる遺伝毒性の発現は認められなかった。また，ヒトでの曝露を十分に上回る量の不純物を含有した被験物質（Table 9-3）を用いたラットの 4 週間反復皮下投与毒性試験でも不純物が存在することによる毒性の違いは認められなかった（8.3.7 項，8.3.8 項）。これらの結果は，パシレオチドパモ酸塩の原薬の規格値として，SOM LAR を申請用量の 1 日用量である 2.14 mg（60 mg/28 日）までの用量で投与する際の安全性を担保するものである。なお，本薬はペプチドであることから ICH Q3A(R2)ガイドラインの適用外であるが，欧州薬局方の 7th edition 7.1, general monographs, “Substances for Pharmaceutical Use” では，化学合成によって得られるペプチド中の有機不純物については，報告の閾値は 0.1%，構造決定が必要とされる閾値は 0.5%，安全性の確認が必要とされる閾値は 1.0%とされており，これらを考慮し設定した規格に基づく安全性評価は妥当であると考える。

また，製剤中に含まれる不純物の内，2 種の不純物の規格値は ICH Q3B(R2)ガイドラインを参考とした場合，構造決定の必要な閾値を超えるものであった（Table 9-4）。しかし，いずれの不純物についても，不純物の評価のため実施したラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験（8.3.7 項）に用いた被験物質中に高濃度で含まれていることから（Table 9-4），設定した規格値までの安全性は十分に確認されているものと考えられた。

Table 9-3　パシレオチドパモ酸塩（原薬）の不純物評価

分解産物	規格値（%）	ヒトでの最大投与量*（μg/kg/日）	被験物質中の含量（%）	動物試験での投与量（μg/kg/日）	動物試験での投与量/ヒト最大投与量
類縁物質 A*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	24
類縁物質 B*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	46
類縁物質 C*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	38
類縁物質 D*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12

*: SOM LAR 推定 1 日量 2.14 mg/日は 4 週間の投与量（60 mg/28 日）から算出した。またヒトの体重は 60 kg とした。

Table 9-4　SOM LAR（製剤）の不純物評価

分解産物	規格値（%）	ヒトでの最大投与量*（μg/kg/日）	被験物質中の含量（%）	動物試験での投与量（μg/kg/日）	動物試験での投与量/ヒト最大投与量
類縁物質 E*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	70
類縁物質 F*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	56

*: SOM LAR 推定 1 日量 2.14 mg/日は 4 週間の投与量（60 mg/28 日）から算出した。またヒトの体重は 60 kg とした。

以上，SOM 及び SOM LAR を用いた毒性試験で発現した変化の多くは，いずれもソマトスタチンアナログとしての特性に起因するものであり，この種の薬理作用を有する化合物の作用として予期し得るものであった。また，遺伝毒性試験，並びに生殖発生毒性試験で，SOM は遺伝毒性及び催奇形性を示さないことが明らかにされた。以上のことから，SOM 及び SOM LAR の非臨床安全性成績は，添付文書（案）に従った用法・用量で先端巨大症・下垂体性巨人症の治療を目的とした成人患者への使用を支持するものと判断した。

10 参考文献

Barnett P (2003) Somatostatin and somatostatin receptor physiology. Endocrine; 20: 255-64. (available upon request)

Erem C, Nuhoglu I, Kocak M, et al. (2008) Blood coagulation and fibrinolysis in patients with acromegaly: increased plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and an inverse correlation between growth hormone and TFPI. Endocrine; 33:270-6. (available upon request)

Etgen AM, Gonzalez-Flores O, Todd BJ (2006) The role of insulin-like growth factor-1 and growth factor-associated signal transduction pathways in estradiol and progesterone facilitation of female reproductive behaviors. Front Neurodendocrinol; 27: 363-75. (available upon request)

Fan Y, Menon RK, Cohen P, et al. (2009) Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism. J Biol Chem; 284: 19937-44. (available upon request)

Godlewski A (1990) Calcitonin and somatostatin immunoreactive cells are present in human bone marrow and bone marrow cells are responsive to calcitonin and somatostatin. Exp Clin Endocrinol; 96(2):219-33. (available upon request)

Gyr KE and Meier R (1993) Pharmacodynamic effects of Sandostatin® in the gastrointestinal tract. Digestion; 54 Suppl 1: 14-9. (available upon request)

Holzer P (1998) Neurogenic vasodilation and plasma leakage in the skin. Gen Pharmac; 30:5-11. (available upon request)

Lam FF and Ng ES (2003) Characterisation of somatostatin actions on knee joint blood vessels of the rat. Eur J Pharmacol; 474:295-301 (available upon request)

Lee HS, Kim KH, Kim CD, et al. (1999) Exogenous cysteamine increases basal pancreatic exocrine secretion in the rat. J Korean Med Sci; 14:52-6. (available upon request)

Maouyo D and Morisset J (1997) Modulation of pancreatic secretion of individual digestive enzymes in octreotide (SMS 201-995)-infused rats. Pancreas; 14(1):47-57. (available upon request)

Matsushita K, Okabayashi Y, Hasegawa H, et al. (1993) *In vitro* inhibitory effect of somatostatin on secretin action in exocrine pancreas of rats. Gastroenterology; 104: 1146-52. (available upon request)

Mirza AM, Ezzat S, Axelrad AA (1997) Insulin-like growth factor binding protein-1 is elevated in patients with polycythemia vera and stimulates erythroid burst formation *in vitro*. Blood; 89(6):1862-69. (available upon request)

Scalera G and Tarozzi G (1998) Somatostatin administration modifies food intake, body weight, and gut motility in rat. Peptides; 19(6):991-7. (available upon request)

Shimon I and Shpilberg O (1995) The insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis. Leukemia Research; 19(4):233-40. (available upon request)

Siehler S, Nunn C, Hannon J, et al. (2008) Pharmacological profile of somatostatin and corticostatin receptors. Molecular and Cellular Endocrinology: 286:26-34. (available upon request)

Sprecher U, Mohr P, Martin RE, et al. (2010) Novel, non-peptidic somatostatin receptor subtype 5 antagonists improve glucose tolerance in rodents. Regul Pept; 159:19-27. (available upon request)

Szentivanyi MJr, Nadasy GL, Dezsi L, et al. (1996) Nitric oxide-dependent opposite effects of somatostatin on arterial and venous caliber in situ. Am J Physiol; 271: H2238-45. (available upon request)

Takano K, Ajima M, Teramoto A, et al. (1995) Mechanisms of action of somatostatin on human TSH-secreting adenoma cells. Am J Physiol; 268: E558-64. (available upon request)

van Hagen PM, Krenning EP, Kwekkeboom DJ, et al. (1994) Somatostatin and the immune and haematopoietic system; a review. Eur J Clin Invest; 24:91-9. (available upon request)

Wallengren J (1997) Vasoactive peptides in the skin. J Investig Dermatol Symp Proc; 2(1):49-55. (available upon request)

Wang J, Zhou J, Cheng CM, et al. (2004). Evidence supporting dual, IGF-1-independent and IGF-1-dependent roles for GH in promoting longitudinal bone growth. J Endocrinol; 180:247-55. (available upon request)

Wehrenberg WB and Giustina A (1992) Basic counterpoint: mechanisms and pathways of gonadal steroid modulation of growth hormone secretion. Endocrine reviews; 13(2):299-308.(available upon request)

Weinstock JV and Elliott D (2000) The somatostatin immunoregulatory circuit present at sites of chronic inflammation. Eur J Endocrinol; 143:S15-9. (available upon request)

Wong JH, Dukes J, Levy RE, et al. (2008) Sex differences in thrombosis in mice are mediated by sex-specific growth hormone secretion patterns. J Clin Invest; 118 (8):2969-78. (available upon request)

Zeyda T, Diehl N, Paylor R, et al. (2001) Impairment in motor learning of somatostatin null mutant mice. Brain Res; 906(1-2):107-14. (available upon request)

2.6.7 毒性試験概要表

目　　次

目　　次 2
略号一覧 4
2.6.7.1 毒性試験一覧 5
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一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表 12
2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物 17
2.6.7.5 単回投与毒性試験 19
2.6.7.6 反復投与毒性試験 20
2.6.7.7 反復投与毒性試験 30
2.6.7.7A 反復投与毒性試験 30
2.6.7.7B 反復投与毒性試験 32
2.6.7.7C 反復投与毒性試験 36
2.6.7.7D 反復投与毒性試験 40
2.6.7.7E 反復投与毒性試験 47
2.6.7.7F 反復投与毒性試験 52
2.6.7.7G 反復投与毒性試験 54
2.6.7.7H 反復投与毒性試験 57
2.6.7.7I 反復投与毒性試験 61
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 64
2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験 64
2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験 67
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 69
2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験 69
2.6.7.10 がん原性試験 70
2.6.7.10A 重要な試験以外の試験（用量設定試験） 70
2.6.7.10B がん原性試験 73
2.6.7.10C がん原性試験 82
2.6.7.11 生殖発生毒性試験 90
2.6.7.12 生殖発生毒性試験 91
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 94
2.6.7.13A 生殖発生毒性試験 94
2.6.7.13B 生殖発生毒性試験 96
2.6.7.14 生殖発生毒性試験 98
2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験 102
2.6.7.16 局所刺激性試験 103

2.6.7.16A 局所刺激性試験－眼粘膜刺激 103
2.6.7.16B 局所刺激性試験－皮膚一次刺激性試験 104
2.6.7.16C 局所刺激性試験－筋肉刺激性試験 105
2.6.7.17 その他の毒性試験 106
2.6.7.17A その他の毒性試験－免疫毒性試験 106
2.6.7.17B その他の毒性試験－不純物の遺伝毒性試験 107
2.6.7.17C その他の毒性試験－不純物の毒性試験 108
2.6.7.17D その他の毒性試験－光毒性試験 109

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
b.i.d. / bid	bis in die (twice daily)	1日2回
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
DMF	N,N-dimethylformamide	ジメチルホルムアミド
DMSO	dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	electrocardiogram	心電図
F	female	雌
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 harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米EU医薬品規制調和国際会議
i.v. / iv	Intravenous	静脈内
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOQ	limit of quantification	定量限界
M	Male	雄
MNU	N-nitroso-N-methylurea	N-メチル-N-ニトロソ尿素
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
NA	not applicable	該当なし
NC	not conducted.	実施せず
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
o.d. / od	omne in die (every day / once daily)	1日1回
PCE	polychromatic erythrocytes	多染性赤血球
p.o.	per os (orally)	経口
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
RBC	red blood cell	赤血球
s.c. /sc	subcutaneous	皮下
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TP	total protein	総蛋白
WBC	white blood cell	白血球
wk	week	週

2.6.7.1 毒性試験一覧

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Single-dose toxicity:	Mouse: HanIbm	subcutaneous	once	15, 30	yes	[redacted]	[0220024]	4.2.3.1-1
	Rat: HanBrl	subcutaneous	once	15, 30	yes	[redacted]	[0220025]	4.2.3.1-2
Repeated-dose toxicity:	Mouse: CD-1	subcutaneous	2 weeks	0.2, 1, 5, 10	no	[redacted]	[0220072]	4.2.3.2-1
	Rat: Wistar Han	oral	1 week	30, 100, 300	no	NVS, Basel, Switzerland	[0410111]	4.2.3.2-2
	Rat: Wistar Han	oral	4 weeks	10, 30, 80	yes	[redacted]	[0520005]	4.2.3.2-3
	Rat: Wistar Han	subcutaneous (b.i.d.)	2 weeks	0.04, 0.4, 4	yes	NVS - East Hanover, NJ	[017039]	4.2.3.2-4
	Rat: Wistar Han	subcutaneous (b.i.d.)	4 weeks	0.008, 0.08, 0.8, 0.8	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0170115]	4.2.3.2-5
	Rat: Wistar Han	subcutaneous	26 weeks	0.008, 0.024, 0.08, 0.24	yes	NVS -Basel, Switzerland	[0210056]	4.2.3.2-6
	Rat: Wistar Han	intramuscular	6 months (monthly dose)	3.125 mg, 6.25 mg/animal	yes	NVS - East Hanover	[0470138]	4.2.3.2-7
	Rat: Wistar Han	Intramuscular	3 months (monthly dose)	3 mg, 6 mg/animal	yes	[redacted]	[0770082]	4.2.3.2-8
	Rat: Wistar Han	intravenous	2 weeks with sighting	0.05, 0.15, 0.3, 0.5, 1.5, 4.5	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0410037]	4.2.3.2-9
	Dog: beagle	subcutaneous (b.i.d.)	2 weeks	0.07, 0.1, 1. 5	no	NVS - Basel, Switzerland	[0110034]	4.2.3.2-10
	Monkey: cynomolgus	oral	2 weeks	10, 30, 100	no	[redacted]	[0580075]	4.2.3.2-11

2.6.7.1 毒性試験一覧（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous (b.i.d.)	Rising dose/ 2 weeks	Rising dose: 0.05, 1, 2, 5 (salt) 2 weeks: 0.05, 1, 2 (salt)	no	NVS - East Hanover, NJ	[0170060]	4.2.3.2-12
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous (b.i.d.)	4 weeks	0.4, 0.8, 1.6	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0170114]	4.2.3.2-13
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous	4 weeks	1.6, 3.2, 6.4	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0270087]	4.2.3.2-14
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous	39 weeks	0.4, 1.6, 3.2	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0270130]	4.2.3.2-15
	Monkey: cynomolgus	intravenous	Rising dose/ 5 days	0.019, 0.038, 0.135, 0.376 / 0.135	no	[redacted]	[0580074]	4.2.3.2-16
	Monkey: cynomolgus	intravenous	2 weeks	0.015, 0.075, 0.15	yes	[redacted]	[0580076]	4.2.3.2-17
	Monkey: cynomolgus	intramuscular	4 weeks	5, 30	yes	[redacted]	[1370775]	4.2.3.2-18
Genotoxicity:								
Mutagenicity	Salmonella typhimurium (TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102)	*In vitro*	3 days	3.2 to 2000 µg/plate	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0112017]	4.2.3.3.1-1
Chromosome aberration	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	20 hours / 3 hours	200 to 689.4 µg/mL	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0112206]	4.2.3.3.1-2
Micronucleus	Rat: Wistar Han	subcutaneous	2 days	5, 16, 50	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0412410]	4.2.3.3.2-1

2.6.7.1 毒性試験一覧（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Carcinogenicity (dose range finding)	Mouse: CB6F1/TgrasH2@ Tac	subcutaneous	4 weeks	1, 2.5, 5, 10	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0470037]	4.2.3.4.2-1
	Mouse: CB6F1/TgrasH2 wild-type	subcutaneous	4 weeks	10, 20, 30	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0570087]	4.2.3.4.2-2
Carcinogenicity	Rat: Wistar Han	subcutaneous	104 weeks	0.01, 0.05, 0.3	yes	[redacted]	[0670694]	4.2.3.4.1-1
	Mice: CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type	subcutaneous	26 weeks	0.5, 1, 2.5	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0470111]	4.2.3.4.2-3
Reproductive and development toxicity:								
Fertility & early embryonic development	Rat: Wistar Han	subcutaneous	Males: 4 weeks prior to mating Females: 2 weeks prior to mating	0.1, 1, 10	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0470174]	4.2.3.5.1-1
Embryo-fetal development	Rat: Wistar Han	Subcutaneous (b.i.d)	Gestation day 6-17	0.5, 1, 5, 10	no	NVS - East Hanover, NJ	[0370135]	4.2.3.5.2-1
	Rat: Wistar Han	subcutaneous	Gestation day 6-17	1, 5, 10	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0470017]	4.2.3.5.2-2
	Rabbit: New Zealand White	Subcutaneous (b.i.d)	Gestation day 7-20	0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 10	no	NVS - East Hanover, NJ	[0370125]	4.2.3.5.2-3
	Rabbit: New Zealand White	Subcutaneous	Gestation day 7-20	0.05, 1, 5	yes	NVS - East Hanover, NJ	[0470018]	4.2.3.5.2-4
Pre- and post-natal development	Rat: Wistar Han	Subcutaneous	Gestation day 6 to day 21-23 post-partum	2, 5, 10	yes	[redacted]	[0670042]	4.2.3.5.3-1

2.6.7.1 毒性試験一覧（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Local tolerance:	Rabbit: New Zealand White	Ocular	Once	12mg	yes	[redacted]	[0320041]	4.2.3.6-1
	Rabbit: New Zealand White	Dermal	4 hour exposure	0.5g	yes	[redacted]	[0320047]	4.2.3.6-2
	Rat: SD	Intramuscular	Single dose	5.0	yes	[redacted]	[0320065]	4.2.3.6-3
	Rabbit: New Zealand white	Intramuscular	Single dose	28, 34, 40	yes	[redacted]	[0320064]	4.2.3.6-4
	Rat: Wistar Han	Intramuscular	Single dose	6.0	yes	NVS - East Hanover	[0470162]	4.2.3.6-5
Other toxicity studies:								
Immunotoxicity	Rat: Wistar Han	Subcutaneous	28 days	0.08, 0.24, 0.8	yes	[redacted]	[0680209]	4.2.3.7.2-1
Impurities studies (*In vitro*)	Salmonella typhimurium	*In vitro*	3 days	4.38 to 2740 µg/plate	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0512013]	4.2.3.7.6-1
	Salmonella typhimurium	*In vitro*	3 days	0.8 to 2510 µg/plate	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0870592]	4.2.3.7.6-2
	Salmonella typhimurium	*In vitro*	3 days	0.64 to 2000 µg/plate	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0970214]	4.2.3.7.6-3
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	3 hours treatment/ 17 hours recovery	1.6 to 201.6 µg/mL	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0512103]	4.2.3.7.6-4
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	3 hours treatment/ 17 hours recovery	116.7 to 171.4 µg/mL	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0870591]	4.2.3.7.6-5
	Human peripheral blood lymphocytes	*In vitro*	3 hours treatment/ 17 hours recovery	83.7 to 171.2 µg/mL	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0970216]	4.2.3.7.6-6

2.6.7.1　毒性試験一覧（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg [a])	GLP compliance	Testing facility	Study number	Location in CTD
Impurities studies (*In vivo*)	Rat: Wistar Han	Subcutaneous	4 weeks	0.008 and 0.8	yes	[redacted]	[0520067]	4.2.3.7.6-7
	Rat: Wistar Han	Subcutaneous	4 weeks	0.01 and 1.0	yes	NVS - Basel, Switzerland	[0970162]	4.2.3.7.6-8
Phototoxicity	Balb/c 3T3	*In vitro*	45 minutes	Not applicable	yes	[redacted]	[0680088]	4.2.3.7.7-1

[a] daily doses

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一覧表

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg/) (base)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Repeated-dose toxicity:	Mouse: CD-1	subcutaneous	2 weeks	0.2, 1, 5, 10	no	0220072	4.2.3.2-1
	Rat: Wistar Han	oral	1 week	30, 100, 300	no	0410111	4.2.3.2-2
	Rat: Wistar Han	oral	4 weeks	10, 30, 80	yes	0520005	4.2.3.2-3
	Rat: Wistar Han	subcutaneous (b.i.d.)	2 weeks	0.04, 0.4, 4	yes	017039	4.2.3.2-4
	Rat: Wistar Han	subcutaneous (b.i.d.)	4 weeks	0.008, 0.08, 0.8, 0.8(qd)	yes	0170115	4.2.3.2-5
	Rat: Wistar Han	subcutaneous	26 weeks	0.008, 0.024, 0.08, 0.24	yes	0210056	4.2.3.2-6
	Rat: Wistar Han	intramuscular	6 months (monthly dose)	3.125,6.25 (mg/injection)	yes	0470138	4.2.3.2-7
	Rat: Wistar Han	intramuscular	3 months (monthly dose)	3, 6 (mg/injection)	yes	0770082	4.2.3.2-8
	Rat: Wistar Han	intravenous	2 weeks with sighting	0.015, 0.05, 0.15, 0.3, 0.5, 1.5, 4.5	yes	0410037	4.2.3.2-9
	Monkey: cynomolgus	oral	2 weeks	10, 30, 100	no	0580075	4.2.3.2-11
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous (b.i.d.)	Rising dose/ 2 weeks	Rising dose: 0.04, 0.8, 1.6, 4 2 weeks: 0.02, 0.4, 1.6	no	0170060	4.2.3.2-12
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous (b.i.d.)	4 weeks	0.4, 0.8, 1.6	yes	0170114	4.2.3.2-13
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous	4 weeks	1.6, 3.2, 6.4	yes	0270087	4.2.3.2-14
	Monkey: cynomolgus	subcutaneous	39 weeks	0.4, 1.6, 3.2	yes	0270130	4.2.3.2-15
	Monkey: cynomolgus	intravenous	Rising dose/ 5 days	Rising dose: 0.019, 0.038, 0.135, 0.376 5 days: 0.135	no	0580074	4.2.3.2-16
	Monkey: cynomolgus	intravenous	2 weeks	0.015, 0.075, 0.15	yes	0580076	4.2.3.2-17
	Monkey: cynomolgus	intramuscular	4 weeks	5, 30	Yes	1370775	4.2.3.2-18

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一覧表（続き）

Study type	Species and strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Carcinogenicity	Mouse: CB6F1/TgrasH2@Tac	subcutaneous	4 weeks	1, 2.5, 5, 10	yes	0470037	4.2.3.4.2-1
	Mouse: CB6F1/TgrasH2 wild-type	subcutaneous	4 weeks	10, 20, 30	yes	0570087	4.2.3.4.2-2
	Mice: CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type	subcutaneous	26 weeks	0.5, 1, 2.5	yes	0470111	4.2.3.4.2-3
	Rat: Wistar Han	subcutaneous	104 weeks	0.01, 0.05, 0.3	yes	0670694	4.2.3.4.1-1
Embryo-fetal development	Rat: Wistar Han	subcutaneous	Gestation day 6-17	1, 5, 10	yes	0470017	4.2.3.5.2-2
	Rabbit: New Zealand White	subcutaneous	Gestation day 7-20	0.05, 1, 5	yes	0470018	4.2.3.5.2-4
Immunotoxicity	Rat: Wistar Han	subcutaneous	4 weeks	0.08, 0.24, 0.8	yes	0680209	4.2.3.7.2-1
Impurities	Rat: Wistar Han	subcutaneous	4 weeks	0.008, 0.8	yes	0520067	4.2.3.7.6-7
	Rat: Wistar Han	subcutaneous	4 weeks	0.01, 1.0	yes	0970162	4.2.3.7.6-8

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表

Steady-state AUC0-24 (ng・h/mL) or the last TK measurement of each study was presented

Daily dose:	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans	Study number	Location in CTD
(mg/kg) [a]	M	F	M	F	F	M	F			
Repeated dose										
0.015, od, iv			58.8	16.6					0410037	4.2.3.2-9
0.015, od, iv						176	302		0580076	4.2.3.2-17
0.05, od, iv			191	91.1					0410037	4.2.3.2-9
0.075, od, iv						1040	633		0580076	4.2.3.2-17
0.135, od, iv						684	385		0580074	4.2.3.2-16
0.15, od, iv			504	368					0410037	4.2.3.2-9
0.15, od, iv						1810	2110		0580076	4.2.3.2-17
10, od, po			6.71	4.56					0520005	4.2.3.2-3
10, od, po						922	1080		0580075	4.2.3.2-11
30, od, po			44.0	27.5					0410111	4.2.3.2-2
30, od, po			41.9	24.5					0520005	4.2.3.2-3
30, od, po						8200	1380		0580075	4.2.3.2-11
80, od, po			73.0	72.2					0520005	4.2.3.2-3
100, od, po			1300	81.3					0410111	4.2.3.2-2
100, od, po						35300	16200		0580075	4.2.3.2-11
300, od, po			1240	9390					0410111	4.2.3.2-2
0.008, bid, sc			16.1 (AUC0-6h)	8.38 (AUC0-6h)					0170115	4.2.3.2-5
0.008, od, sc			19.4	NA					0210056	4.2.3.2-6
0.024, od, sc			95.9	44.3					0210056	4.2.3.2-6
0.04, bid, sc			30.3 (AUC0.5-2h)	17.6 (AUC0.5-2h)					017039	4.2.3.2-4
0.04, bid, sc						112	144		0170060	4.2.3.2-12

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

Steady-state AUC0-24 (ng･h/mL) or the last TK measurement of each study was presented

Daily dose:	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans	Study number	Location in CTD
(mg/kg) [a]	M	F	M	F	F	M	F			
0.08, bid, sc			153 (AUC0-6h)	71.3 (AUC0-6h)					0170115	4.2.3.2-5
0.08, od, sc			NA	143					0210056	4.2.3.2-6
0.2, od, sc	30.3	12.4							0220072	4.2.3.2-1
0.24, od, sc			748	560					0210056	4.2.3.2-6
0.4, bid, sc			326 (AUC0.5-2h)	221 (AUC0.5-2h)					017039	4.2.3.2-4
0.4, bid, sc						637 (AUC6h)	584 (AUC6h)		0170114	4.2.3.2-13
0.4, od, sc						3540	3870		0270130	4.2.3.2-14
0.8, bid, sc			1290 (AUC0-6h)	558 (AUC0-6h)					0170115	4.2.3.2-5
0.8, bid, sc						3290	3570		0170060	4.2.3.2-12
0.8, bid, sc						1800 (AUC6h)	1720 (AUIC6h)		0170114	4.2.3.2-13
0.8, od, sc			2330 (AUC0-6h)	876 (AUC0-6h)					0170115	4.2.3.2-5
1, od, sc	75.3	48.4							0220072	4.2.3.2-1
1, od, sc	4560	948							0470037	4.2.3.4.2-1
1.6, bid, sc						6580	9310		0170060	4.2.3.2-12
1.6, bid, sc						3870 (AUC6h)	4200 (AUC6h)		0170114	4.2.3.2-13
1.6, od, sc						7100	10200		0270087	4.2.3.2-14
1.6, od, sc						11400	15900		0270130	4.2.3.2-15
2.5, od, sc	3770	3030							0470037	4.2.3.4.2-1
3.2, od, sc						18200	26700		0270087	4.2.3.2-14

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

Steady-state AUC0-24 (ng･h/mL) or the last TK measurement of each study was presented

Daily dose:	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans	Study number	Location in CTD
(mg/kg) [a]	M	F	M	F	F	M	F			
3.2, od, sc						28000	29900		0270130	4.2.3.2-15
4, bid, sc			2130 (AUC0.5-2h)	1620 (AUC0.5-2h)					017039	4.2.3.2-4
5, od, sc	20600	278							0220072	4.2.3.2-1
5, od, sc	19300	10500							0470037	4.2.3.4.2-1
6.4, od, sc						42600	42300		0270087	4.2.3.2-14
10, od, sc	8290	12600							0220072	4.2.3.2-1
10, od, sc	55700	42200							0470037	4.2.3.4.2-1
10, od, sc	29800	22400							0570087	4.2.3.4.2-2
20, od, sc	57700	36400							0570087	4.2.3.4.2-2
30, od, sc	66300	42300							0570087	4.2.3.4.2-2
3, im			49400 (AUC0.083-27d)	36200 (AUC0.083-27d)					0770082	4.2.3.2-8
3 im			388000 (AUC2-648h)						0470138	4.2.3.2-7
5,im						21200 (AUC0-624h)	28700 (AUC0-624h)		1370775	4.2.3.2-18
6,im			58200 (AUC0.083-27d)	59500 (AUC0.083-27d)					0770082	4.2.3.2-8
6,im			34000 (AUC0.083-27d)	46900 (AUC0.083-27d)					0770082	4.2.3.2-8

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

Steady-state AUC0-24 (ng･h/mL) or the last TK measurement of each study was presented

Daily dose:	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans	Study number	Location in CTD
(mg/kg) [a]	M	F	M	F	F	M	F			
6,im			682000 (AUC2-648h)						0470138	4.2.3.2-7
30,im						184000 (AUC0-624h)	146000 (AUC0-624h)		1370775	4.2.3.2-18
Human study										
0.0171, b.i.d., sc [b]								99.7 (AUC0-8h)	CSOM230B2208	--
Reproductive development										
0.05, od, sc					114				0470018	4.2.3.5.2-4
1, od ,sc				4930					0470017	4.2.3.5.2-2
1, od, sc					1910				0470018	4.2.3.5.2-4
5, od, sc				25600					0470017	4.2.3.5.2-2
5, od, sc					11800				0470018	4.2.3.5.2-4
10, od, sc				42200					0470017	4.2.3.5.2-2
Carcinogenicity										
0.01, od, sc			56.2	28.8					0670694	4.2.3.4.1-1
0.05, od, sc			347	363					0670694	4.2.3.4.1-1
0.3, od, sc			3980	1900					0670694	4.2.3.4.1-1
0.5, od, sc	404* (Cmax)	393* (Cmax)							0470111	4.2.3.4.2-3
1, od, sc	815* (Cmax)	555* (Cmax)							0470111	4.2.3.4.2-3
2.5, od, sc	1340* (Cmax)	793* (Cmax)							0470111	4.2.3.4.2-3

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（続き）

Steady-state AUC0-24 (ng･h/mL) or the last TK measurement of each study was presented

Daily dose:	Mice		Rats		Rabbits	Monkeys		Humans	Study number	Location in CTD
(mg/kg) [a]	M	F	M	F	F	M	F			
2.5, od, sc (wild type)	1900* (Cmax)	793* (Cmax)							0470111	4.2.3.4.2-3
Immunotoxicity										
0.08, od, sc			68.1 (C0.5h)*	58.4 (C0.5h)*					0680209	4.2.3.7.2-1
0.24, od, sc			199 (C0.5h)*	129 (C0.5h)*					0680209	4.2.3.7.2-1
0.8, od, sc			499 (C0.5h)*	483 (C0.5h)*					0680209	4.2.3.7.2-1
Impurities										
0.008 /imp, od, sc			14.5	10.6					0520067	4.2.3.7.6-7
0.008, od, sc			22.3	13.3					0520067	4.2.3.7.6-7
0.008, od, sc			38.4 (AUC6h)	19.9 (AUC6h)					0970162	4.2.3.7.6-8
0.8, od, sc			4650	4240					0520067	4.2.3.7.6-7
0.8, od, sc			5250	3630					0970162	4.2.3.7.6-8
0.8/imp, od, sc			3140	2280					0520067	4.2.3.7.6-7
0.8/imp, od, sc			7250	5530					0970162	4.2.3.7.6-8

PK values were rounded up to 3 significant figures; bid = twice a day; od = once daily; LAR= long acting release; sc = subcutaneous; po = oral; iv = intravenous; im = intramuscular,; imp = impurities; m = male; f = female; * = concentration (ng/mL) instead of AUC; NA = not available; [a] = expressed as free base [b] = calculated based on a theoretical body weight of 70 kg and corresponding dose of 0.00857 mg/kg (twice daily) and AUC results from Day 15.

2.6.7.4 毒性試験に用いた原薬／不純物

Batch no.	Specified impurity profile (%)				Study number	Study type
	類縁物質 A*	類縁物質 B*	類縁物質 C*	類縁物質 D*		
0121001	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0220024	Acute mouse
					0220072	2-wk mouse
					0220025	Acute rat
					017039	2-wk rat
					0170115	4-wk rat
					0210056	26-wk rat
					0110034	2-wk dog
					0170060	Rising dose/2-wk monkey
					0170114	4-wk bid monkey
					0270087	4-wk monkey
					0270130	39-wk monkey
					0112017	*In vitro* mutagenicity (Ames)
					0112206	Chromosomal aberration
0322002	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0470037	4-wk mouse
					0570087	4-wk mouse
					0470111	26-wk mouse carcinogenicity
					0470174	Fertility and early embryonic development
					0370135	DRF rat embryo-fetal development (bid)
					0470017	Rat embryo-fetal development
					0370125	DRF rabbit embryo-fetal development (bid)
					0470018	Rabbit embryo-fetal development
					0320041	Rabbit acute eye irritation
					0320047	Rabbit acute dermal irritation

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.4　毒性試験に用いた原薬／不純物（続き）

Batch no.	Specified impurity profile (%)				Study number	Study type
	類縁物質 A*	類縁物質 B*	類縁物質 C*	類縁物質 D*		
0323004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0412410	*In vivo* rat micronucleus
					0410037	2-wk IV rat
0424005	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0410111	DRF oral rat
					0580075	2-wk oral monkey
					0580074	Rising dose IV monkey
					0580076	2-wk IV monkey
					0680209	4-wk rat immunotox
					0680088	3T3 NRU Phototoxicity
0424006	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0520005	4-wk oral rat safety pharm
0524008	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0670694	2-yr rat carcinogenicity
					0670042	Rat pre- and post-natal development
0423007	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0520067	4-wk rat
0321003	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0770082	3 month rat
					0470138	6 month rat
0824015	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1370775	1 month monkey
Tox 3/ SOM230 05/2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0512013	Ames assay
					0512103	Chromosomal aberration
					0870592	Chromosomal aberration
					0970216	Chromosomal aberration
					0520067	4-wk rat
Tox 4/ SOM230 091	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0970214	Ames assay
					0970216	Chromosomal aberration
					0970162	4-wk rat
R0001 (DS02)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0870592	Ames assay

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5 単回投与毒性試験

Species/ strain:	Method of administration: (vehicle/ formulation)	Doses: (mg/kg)	Gender and no. per group:	Observed maximum non-lethal dose: (mg/kg)	Observed minimum lethal dose: (mg/kg)	Noteworthy findings:	GLP compliance:	Study number:	Location in CTD:
Mouse, Hanlbm: NMRI (SPF)	Subcutaneous (SOM230 and placebo as supplied by sponsor)	15, 30	3 male and /or 3 female per test article dose and placebo	30 mg/kg/bw	-	No deaths occurred during the study. Crusts were observed on the neck of one female animal treated with the test item at 30 mg/kg from test day 8 to the end of the observation period. No clinical signs were observed in the other test or placebo groups. The body weight of all animals was within the normal range commonly recorded for animals of this strain and age. No macroscopic findings were observed at necropsy.	yes	[0220024]	4.2.3.1-1
Rat, HanBrl: Wist (SPF)	Subcutaneous (SOM230 and placebo as supplied by sponsor)	15, 30	3 male and /or 3 female per test article dose and placebo	30 mg/kg/bw	-	No deaths occurred during the study. Sores were noted on the application area of all female animals (15 mg/kg from test day 5 to the end of the observation period), all males and females (30 mg/kg from test day 5 to 15 and 4 to 15, respectively). Loss of body weight was observed during the first week of observation after the treatment in all test item-treated males and females except one female at 30 mg/kg. Several sores were seen in all females treated with SOM230 at 15 mg/kg and all males treated with SOM230 at 30 mg/kg at their scheduled necropsy. On the day of the scheduled necropsy performed in the females treated at 30 mg/kg, sores were noted under clinical signs.	yes	[0220025]	4.2.3.1-2

bw : body weight

2.6.7.6 反復投与毒性試験

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
CD-1 Mice, SPF	Subcutaneous / sodium acetate trihydrate – 0.983 mg/mL, mannitol pyrogenfree – 43.5 mg/mL, glacial acetic acid – 1.068 mg/mL, aqua ad injectable	2-weeks	0 (Control), 0.2, 1, 5, 10	Six animals per group and sex	NA	Dose dependent reduction in body weight gain in males and females Skin: increased incidence of minimal to slight inflammatory changes - chronic, partially active dermatitis, minimal to moderate epidermal and dermal necrosis, higher incidences of slight to moderate fibrotic which could be interpreted as healing after injury, scarring and loss of dermal adnexes, slight hyperkeratosis, minimal to slight epidermal hyperplasia, minimal to moderate hypertrichosis referring to an increased number of anagen phase follicles in deep subcutaneous tissue beneath the treatment site.	[0220072]	4.2.3.2-1

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rats, Crl:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR.	Oral (gavage) / SOM230 dissolved in millipore water obtain concentrations of 6 (7.5), 20 (25) and 60 (75) mg/mL ( ): salt	At least 1-week	30, 100, 300	5 animals per group and sex	NA	No mortality occurred at dosages ≤ 100 mg/kg/day. Recumbency and reduced motor activity was noted at the end of the 100 mg/kg/day treatment period and after treatment day 2 in 300 mg/kg group (subsequently all animals were sacrificed in 300 mg/kg group). Incipient effects on body weight and food consumption were noted at 100 mg/kg at the end of treatment period. T_{max} was detected 30 minutes for the doses 30 and 100 mg/kg/day and one hour postdose for the dose 300 mg/kg/day in both sexes. Conclusions about dose dependence and gender difference of SOM230 plasma concentrations could not be drawn due to high inter-animal variability in100 and 300 mg/kg dose groups. An oral dose of 100 mg/kg/day is recommended as a high dose for subsequent longer term studies in rats.	[0410111]	4.2.3.2-2

2.6.7.6　反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rats, Crl:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR.	Subcutaneous (b.i.d.) Acetate buffered solution	2 weeks	0 (Control), 0.04, 0.4, 4	10 animals per group and sex	NA	Test article-related clinical signs were noted only at 4 mg/kg/day, including swollen muzzle, red ears, red feet, swollen feet, and red tail in males and females and swollen ears in males only. Generally speaking, red ears and red feet were noted for the majority of the treatment period whereas the other clinical signs listed were not noted after approximately study day 10. Since somatostatin can act as a vasodilator mediated by the release of nitric oxide from endothelial cells, it is postulated that the peripheral reddening noted for the ears, feet and tail, and the swollen ears, muzzle and feet are likely to be the result of SOM230-induced vasodilatation. There were test article- and dose-related decreases in body weight and absolute body weight gain in males at doses ≥ 0.04 mg/kg/day and in females at doses ≥ 0.4 mg/kg/day, compared with concurrent controls. There was a test article-related net loss in body weight in males and females at doses ≥ 0.04 mg/kg/day beginning with the initiation of dosing and a general trend towards recovery during the dosing phase. Compared to concurrent controls, the mean body weight at 4 mg/kg/day was approximately 14% less in males and 9% less in females at the end of the 2-week dosing phase and approximately 15% less in males and 9% less in females at the end of the 4-week recovery period.	[017039]	4.2.3.2-4

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
						Test article-related effects on clinical chemistry parameters included: increased aspartate aminotransferase (AST) activity in males at doses ≥ 0.4 mg/kg/day and females at 4 mg/kg/day; increased alanine aminotransferase (ALT) activity in males at 4 mg/kg/day; decreased total protein concentration in males at doses ≥ 0.4 mg/kg/day and females at doses ≥ 0.04 mg/kg/day; decreased albumin concentration in females at doses ≥ 0.04 mg/kg/day; decreased globulin concentration in males at doses ≥ 0.4 mg/kg/day and females at 4 mg/kg/day; increased chloride concentration in males and females at doses ≥ 0.04 mg/kg/day; decreased calcium concentration in males and females at doses ≥ 0.4 mg/kg/day; increased cholesterol concentration in males at doses ≥ 0.04 mg/kg/day and females at 4 mg/kg/day. Four of the analytes were comparable to concurrent control values at the end of the recovery period. Those that remained abnormal included ALT activity in males at 4 mg/kg/day and AST activity and total protein and globulin concentrations in males and females at 4 mg/kg/day. The biochemical alterations identified in serum from rats receiving SOM230 are considered to be test article-related, with few effects noted at the lowest dose and more pronounced alterations observed in males. Four of the hormones potentially affected by SOM230, namely insulin, growth hormone (GH), glucagon, and insulin-like growth factor–1		

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
						(IGF-1), were measured at the end of dosing and again at the end of recovery. Sequential values were not determined on individual animals and large standard deviations in the group results, while not unusual for these hormones, may have masked or subdued test article impact. Effects believed to be due to the test article include decreased concentrations of insulin (males at 4 mg/kg/day), GH (males at 4 mg/kg/day) and IGF-1 (males at doses ≥ 0.04 mg/kg/day, females at 4 mg/kg/day). Insulin concentrations were comparable to concurrent control values at the end of the recovery period. Concentrations of GH in males at 4 mg/kg/day and IGF-1 in males and females at 4 mg/kg/day remained decreased at the end of the recovery period. The decreased concentrations of insulin, GH, and IGF-1 were expected and verify that SOM230 functions as an analogue of somatostatin. Administration of the test article was associated with decreased mean absolute pituitary weight (males and females at 4 mg/kg/day), decreased mean absolute and relative liver weight (males at doses ≥ 0.4 mg/kg/day; females at doses ≥ 0.04 mg/kg/day), decreased mean absolute and relative thymus weight (males at doses ≥ 0.04 mg/kg/day, females at 4 mg/kg/day) and decreased mean relative spleen weight (males at 4 mg/kg/day), when compared with concurrent control values. Changes still remaining at the end of the recovery period consisted of decreased absolute and relative liver weight and absolute		

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
						pituitary weight in females and decreased absolute and relative thymus weight in males. Test article-related microscopic findings were observed in the pituitary (decreased acidophilia, pars distalis, in both sexes at doses ≥ 0.4 mg/kg/day), spleen (depletion of lymphoid tissue in males at 4 mg/kg/day; reduced splenic extramedullary hematopoiesis in males at doses ≥ 0.4 mg/kg/day and females at 4 mg/kg/day), injection site (degeneration of the adjacent skeletal muscle in both sexes at 4 mg/kg/day), and bone marrow (minimally to slightly reduced cellularity in the hematopoietic component in males at doses ≥ 0.04 mg/kg/day). Prolongation of the estrus cycle was observed in females at 4 mg/kg/day without associated microscopic abnormalities in the genital tract. Following the recovery period, changes were still present in the bone marrow and pituitary in males and in estrus cycle length in females.		

2.6.7.6　反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rats, Crl:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR.	IV Bolus injection, tail vein. placebo formulation, batch Y113 1202	Up to 2 weeks	0.015, 0.05 or 0.15	10 animals per group and sex	0.015	Prominent transient cyanosis, dyspnea, recumbency, hypoactivity, dark red eyes, and erythema of ears at 0.15mg/kg/day Local tail cyanosis at ≥ 0.05 mg/kg/day. Hematology: minimal to moderate, dose related decrease in reticulocyte counts in males at ≥0.05 mg/kg/day and in females at ≥0.015 mg/kg/day, accompanied by minimal decreases in total white blood cell and lymphocyte counts in the same males and in females at 0.15 mg/kg/day. Clinical chemistry: in males and females at ≥0.05 mg/kg/day, by decreases in urea with or without decreases in total protein (females only), albumin (females only) and total bilirubin, suggestive of altered metabolic liver function. Minimal increases in cholesterol and triglyceride in males at ≥0.05 mg/kg/day. Pathology: Suppressive changes in lymph-hematopoietic organs, decreased cytoplasmic mass in acidophilic cells of the anterior pituitary, and the effects on estrus cycle with related morphological changes of female genital organs were observed at 0.15 mg/kg/day.	[0410037]	4.2.3.2-9

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Dog / Beagle	Subcutaneous (b.i.d.)/ SOM230 dissolved in acetic acid, sodium acetate trihydrate, mannitol and demineralized water.**	I day for groups receiving 0.07, 0.1, 1 mg/kg/ day 3 days for groups receiving 5 mg/kg/ day	0.07, 0.1, 1, 5	1 animal per group and sex	NA	Systemic clinical signs (severe vomiting and diarrhea with the consequence of severe body weight loss and bad general health condition) were noted in all dose levels. Two animals - 101 (5 mg/kg/day) and 103 (1 mg/kg/day) were killed due to bad general health condition. Drug plasma was around 3 to 16 ng/mL at 0.07 and 0.1 mg/kg/day and after cessation of treatment 44 ng/mL (7 days after 5 mg/kg/day) and 4 ng/mL (3 days after 1 mg/kg/day). Post mortem examination of the gastrointestinal tract revealed minimal focal erosion in the pylorus of the female dog (1 mg/kg/day), multifocal erosion of the distal esophageal mucosa and moderate ulceration of the pyloric region of the stomach in the male dog (5 mg/kg/day). Multifocal mineralization of the superficial gastric mucosa (lamina propria of fundus/pylorus) was observed in the male dog (1 mg/kg/day) and in the female dog (5 mg/kg/day). Minimal to slight changes at the site of injection were observed in the female dog (5 mg/kg/day) which consisted of formation of postnecrotic cavities and fibroplasia in the subcutaneous fatty tissue with infiltration of macrophages, giant cells, plasma cells and lymphocytes. The severe findings most likely related to exaggerated pharmacology seen already at 0.07 mg/kg/day indicated a very low safety margin to the highest intended clinical dose.	[0110034]	4.2.3.2-10

2.6.7.6　反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Monkeys/ Cynomolgus	Oral SOM230 in acetate buffered solution	2 weeks	0, 10, 30, 100	1 or 2 animal(s) per group and sex	100	No test article-related findings	[0580075]	4.2.3.2-11
Monkeys/ Cynomolgus	Subcutaneous (b.i.d.)/ SOM230 in acetate buffered solution	Rising dose phase: Days 1, 3, 5, 12 Repeat dose phase: 2 weeks	Rising dose: 0.04, 0.8, 1.6, 4 Repeat dose: 0.04, 0.8, 1.6	Dose rising study: 1 animal per group and sex Repeat dose phase: 2 animals per group and sex (Control and the highest dose group have 2 extra recovery animals per group and sex)	1.6	Test article related body weight loss was evident in all high dose females beginning on Day 4 and continued for the dosing period. The animals regained their initial body weight by end of recovery period. Slight test article related increase in severity of subacute inflammation and muscle degeneration at the injection sites at doses ≥ 0.8 mg/kg/day. No toxic effect level was established at 1.6 mg/kg/day	[0170060]	4.2.3.2-12
Monkey/ Cynomolgus	Intravenously in placebo	single doses for all + 5 days for 0.135	0.019, 0.038, 0.135, and 0.376 / 0.135	1 animal per group and sex	NA	At 0.376 mg/kg (rising dose) and 0.135 mg/kg (5 days), transient red face and recumbency	[0580074]	4.2.3.2-16

2.6.7.6 反復投与毒性試験（続き）

重要な試験以外の試験（続き）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Monkey / Cynomolgus	Intravenously in placebo	2 weeks	0 (Control), 0.015, 0.075, 0.150	3 animals per group and sex	0.150 (MTD)	No mortality occurred in this study. SOM230 intravenous injection resulted in clinical signs during and immediately post-dose, including recumbency/ immobility in 1/3 Group 3 males (0.075 mg/kg/day), and 4/6 (2 males and 2 females) Group 4 animals (0.150 mg/kg/day). Facial skin redness was observed 2/6 (1 male and 1 female) Group 2 animals (0.015 mg/kg/day), and in all Group 3 (0.075 mg/kg/day) and Group 4 (0.150 mg/kg/day) animals. Additional signs at the 0.150 mg/kg dose level included excitement just prior to completion of test article administration (3/3 females and 3/3 males), dilated pupils (1/3 males), and labored breathing (1/3 males). One Group 4 (0.150 mg/kg) female had a 26% reduction in food consumption and a 10% reduced body weight gain. There were no toxicologically significant changes in any clinical pathology parameters, but the downward trends in creatinine in two female animals could be linked to the pharmacology of SOM230. The decrease in weight of the thyroids /parathyroids in Group 4 (0.150 mg/kg/day) females was considered a test article-related effect as a consequence of the putative pharmacologic activity of SOM230. There were no histopathology findings attributed to test article effect.	[0580076]	4.2.3.2-17

Footnotes: [a)] = no observed adverse-effect level. NA : Not applicable

** In study 0110034, three different vehicles were used - acetic acid, 2.5% glycerol or mannitol.

2.6.7.7 反復投与毒性試験

2.6.7.7A 反復投与毒性試験

Report Title: 4 Week Oral Toxicity Study in Rats Including Safety Pharmacology (Nervous and Respiratory System) with a 4-week Recovery Period

Species/Strain:	Rat: Crl:WI (GLX/BRL/HAN) IGS BR	Duration of Dosing:	28 days		
Initial Age:	10 weeks	Duration of Postdose:	28 days	Study No.	[0520005]
Date of First Dose:	[redacted]20[redacted]	Method of Administration:	oral	Location in CTD:	4.2.3.2-3
		Vehicle/Formulation:	water	GLP Compliance:	yes
Special Features:	Safety Pharmacology Investigations – no effect of treatment (Behavioural and Respiratory Investigations)				
No Observed Adverse-Effect Level:	80 mg/kg				

Daily Dose (mg /kg)	0 (Control)		10		30		80	
	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals								
Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Toxicokinetics: AUC0-24h								
(ng·h/mL) Day 1	NA	NA	na	na	9.57	9.40	79.8	19.4
Day 29	NA	NA	6.71	4.56	41.9	24.5	73.0	72.2
Noteworthy Findings								
Died or Sacrificed Moribund	0	1[a]	0	0	0	0	0	2[b]
Body Weight								
Main study (%c)	377	233	-3	0	-7**	-1	-14***	-4
Recovery (%c)	407	237	NE	NE	NE	NE	-9[d]	0
Food Consumption								
Main study (%c)	21.8	14.8	-7	0	-6	-5	-14***	-2
Recovery (%c)	22.7	14.8	NE	NE	NE	NE	-4	+5

2.6.7.7A 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: 4 Week Oral Toxicity Study in Rats Including Safety Pharmacology (Nervous and Respiratory System) with a 4-week Recovery Period Study No. 0520005

Daily Dose (mg SOM230/kg)	0 (Control)		10		30		80	
	M:	F:	M:	F:	M:	F:	M:	F:
Number of Animals								
Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6
Clinical signs:								
Swollen muzzles (marked)	-	-	-	-	-	-	P	P
Subdued (marked)	-	P	-	-	-	-	P	P
Hematology								
Reticulocytes								
Main study	226	-	194*	-	177**	-	155***	-
Recovery	217	-	NE	NE	NE	NE	248**	-
Clinical Chemistry								
Chloride								
Main study	102	105	104**	105	105***	106	106***	108**
Recovery	102	102	NE	NE	NE	NE	103	103
Organ weights (%[e])								
Spleen								
Main study	0.76	-	-11	-	-18 **	-	-28***	-
Recovery	0.68	-	NE	NE	NE	NE	-6	-
Histopathology	No	No	NE	NE	NE	NE	No	No

- = no noteworthy findings, * - p<0.05, ** - p<0.01, *** - p<0.001; For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.; na – not applicable only 2 values > LLOQ in TK profile; NA – Not applicable; NE – Not examined; No = No findings of toxicological importance; P= Present

[a] – accidental death (ruptured oesophagus) on Day 4 of dosing

[b] – indeterminate cause of death (killed in extremis on Days 2 and 9 but considered likely to be accidental (misplaced dose)

[c] - at end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[d] – body weight gain over the recovery period was significantly greater than control (indicating regression)

[e] – For controls, group means are shown. For treatment groups, percent difference from controls are shown.

2.6.7.7B 反復投与毒性試験

Title: 4-week subcutaneous toxicity study in rats with an 8-week recovery period

Species/strain: IGS Wistar Hannover Rat; Crl: WI(Glx/BRL/Han)IGS BR

Duration of treatment: At least 4 weeks

Study Number: [0170115]

Initial age: 9 weeks old

Observation period after the end of dosing: At least 8 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2-5

Date of First Dose: [redacted] 2[redacted]

Administration route: Subcutaneous

GLP compliance: yes

Dose volume: 1 mL/kg at each of two daily dosing for the groups 1-4 and 2 mL/kg/day for the group 5

Vehicle/Formulation: Acetate buffered solution

Treatment days per week: 7 (twice daily at 6 hours apart for groups 1-4 and once daily for group 5)

Additional information: An additional six animals/sex in groups 1,4 and 5 were placed on an eight-week recovery period.

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.008		0.08		0.8		0.8	
Dose frequency	Twice daily		Twice daily		Twice daily		Twice daily		Once daily	
Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of Animals										
Main Study	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Recovery	6	6	0	0	0	0	6	6	6	6
Toxicokinetics: AUC0-6h										
(ng·h/mL) Day 1	NA	NA	12.7	5.60	157	36.4	838	359	1448	679
Week 3	NA	NA	16.1	8.38	153	71.3	1291	558	2329	876
Noteworthy Findings										
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
In –life findings:										
Clinical signs										
Red ear(s)	2	0	2	0	6	1	10	2	12	4
Swollen muzzle	0	0	0	0	0	0	7	6	16	14
Dark tail tip	0	0	1	0	3	1	8	2	8	5
Swollen appendages	0	0	0	0	0	0	0	0	9	2
Decreased locomotor activity, slight	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
Body Weight (%[a])	320.9	206.2	-4.3	-2.0	-10.5 **	-2.4	-21.4 **	-11.6 **	-21.5 **	-13.1 **
Food consumption (%[a])	22.4	16.4	-8.5	1.2	-2.7	5.5	-10.7 $$	-2.4	-13.8 $$	-2.4

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

Title: 4-week subcutaneous toxicity study in rats with an 8-week recovery period Study Number: 0170115

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.008		0.08		0.8		0.8	
Dose frequency	Twice daily		Twice daily		Twice daily		Twice daily		Once daily	
Important findings	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Clinical pathology:										
Hematology										
RBC	8.19	7.66	8.09	7.52	8.18	7.70	8.67**	7.89	8.81**	8.05*
hematocrit	41.9	39.9	41.3	40.0	41.7	40.6	43.0	40.4	43.5**	41.1
Hemoglobin	15.3	14.6	15.1	14.6	15.0	15.0	15.6	14.7	15.8*	15.0
Blood chemistry										
ALT	35	32	36	30	41	35	53**	40**	51**	39*
AST	85	79	95	95*	109*	95*	99	102**	100	114
ALP	165	89	146	124**	149	130**	146	123**	160	122**
Total protein (TP)	6.3	6.6	6.1	5.9**	5.9**	6.0**	6.0**	5.9**	6.0**	5.9**
Albumin	4.3	4.7	4.3	4.2**	4.3	4.3**	4.4	4.2**	4.2	4.1**
Globulins	2.1	1.9	1.9*	1.8*	1.5**	1.7**	1.6**	1.7**	1.8**	1.8
Urea	18.5	19.6	17.7	18.9	19.8	18.5	21.9**	21.5	21.5**	21.3
Creatinine	0.29	0.28	0.27	0.25	0.26	0.24*	0.25	0.24**	0.26	0.24**
Na	141	142	142	143	143**	143	144**	143*	143**	143
Cl	98	101	99	102	101**	101	101**	103*	101**	102
Ca	10.9	10.6	10.8	10.4	10.5**	10.5	10.5**	10.1**	10.4**	10.1**
Cholesterol	64	48	68	52	64	60*	89**	62**	87**	58*
Triglycerides	197	137	149	92*	185	97*	166	84**	191	82**

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

Title: 4-week subcutaneous toxicity study in rats with an 8-week recovery period Study Number: 0170115

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.008		0.08		0.8		0.8	
Dose frequency	Twice daily		Twice daily		Twice daily		Twice daily		Once daily	
Important findings	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Organ weight changes (%[b])										
Adrenal	0.066	0.072	-11	1	-30	-7	-35	-22	-33	-24
Pituitary	0.009	0.012	-11	8	-11	8	-33	-8	-22	-8
Liver	7.83	4.992	-11	-4	-14	-4	-30	-15	-29	-17
Spleen	0.746	0.633	-17	1	-17	-1	-38	-6	-32	-17
Thymus	0.495	0.379	-23	11	-21	0	-35	-21	-38	-23
Ovary	NA	0.087	NA	7	NA	-1	NA	-11	NA	-16
Microscopic changes:										
Bone Marrow										
Depletion	1	0	2	0	4	0	6	0	7	0
Injection Site										
Muscle degeneration	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
Pancreas										
Zymogen increase	0	0	0	0	0	0	5	0	7	1
Zymogen decrease	0	0	4	6	2	4	0	0	0	0
Pituitary										
Decreased eosinophilia	0	1	1	0	5	0	8	2	6	1
Spleen										
Lymphoid depletion	0	1	1	0	2	0	3	1	1	2
Decreased extramedullary hematopoiesis	1	0	1	0	4	0	7	0	8	1
Adrenal										
Cortical single-cell necrosis	0	2	0	3	1	3	2	5	3	3
Ovary										
Interstitial cell hyperplasia	NA	1	NA	1	NA	1	NA	5	NA	6

2.6.7.7B 反復投与毒性試験（続き）

Title: 4-week subcutaneous toxicity study in rats with an 8-week recovery period Study Number: 0170115

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.008		0.08		0.8		0.8	
Dose frequency	Twice daily		Twice daily		Twice daily		Twice daily		Once daily	
Important findings	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Postdose Evaluation:										
Number of animals	6	6	NA	NA	NA	NA	6	6	6	6
In –life findings:										
Body Weight (%[a])	397.2	230.9	NA	NA	NA	NA	-18*	-9	-14*	-7
Food consumption (%[a])	19.4	14.9	NA	NA	NA	NA	-5	5	5	3
Organ weight changes (%[b])										
Adrenal	0.057	0.070	NA	NA	NA	NA	-26	-11	-16	-21
Liver	9.107	5.343	NA	NA	NA	NA	-20	-15	-15	-3
Thymus	0.401	0.320	NA	NA	NA	NA	-27	-10	-21	-12
Ovary	NA	0.091	NA	NA	NA	NA	NA	-12	NA	-2
Microscopic changes:										
Pituitary										
Decreased eosinophilia	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0
Ovary										
Interstitial cell hyperplasia	NA	0	NA	NA	NA	NA	NA	1	NA	0

[a] = at the end of dosing period and/or recovery period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[b] = For control, group means are shown. For treated group, percent difference from controls are shown.

Dunnett's test: * - p>0.05, ** - p>0.01; Modified T test: $$ - p>0.01

NA = Not applicable

2.6.7.7C 反復投与毒性試験

Report Title: 26-week subcutaneous toxicity study in rats

Species/Strain: Rat/Crl:WI(GLX/BRL/HAN)IGS BR
Duration of Dosing: 26 weeks
Initial Age: Approx. 8 weeks
Duration of Postdose: 8 weeks
Study No.: [0210056]
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]
Method of Administration: subcutaneous
Location in CTD: 4.2.3.2-6
Special Features: none
Vehicle/Formulation: mannitol/acetate solution
GLP Compliance: yes
No Observed Adverse-Effect Level: 0.024 mg/kg/day (based on histopathology)

Daily Dose (mg/kg) Number of Animals	0 (Control) M: 30	0 (Control) F: 30	0.008 M: 20	0.024 F: 20	0.024 M: 20	0.08 F: 20	0.08→0.24 M: 30	0.24 F: 30
Toxicokinetics (week 22): AUC0-24h (ng·h/mL)	NA	NA	19.4	44.3	95.9	143	748	560
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	1 [a]	0	0	0	0	0	0	1 [b]
Body Weight (%[c])	422	239	-7.6 **	+1.7	-6.2 *	+3.3	-20.9 **	-8.4 **
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy	-	-	NE	NE	NE	NE	-	-
Hematology:								
Total WBC	6.11	3.33	6.05	3.06	5.90	3.74	5.32	3.59
Lymphocytes	4.80	2.59	4.73	2.30	4.04	2.92	3.82	2.68
Neutrophils	1.02	0.56	1.05	0.60	1.61	0.64	1.24	0.72
Monocytes	0.10	0.08	0.10	0.07	0.10	0.08	0.10	0.08
PT	17.4	17.0	17.5	17.6	17.7	18.1+	17.4	18.0+
APTT	18.6	19.5	18.6	18.6	18.0	19.3	17.4	17.9+

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験

Report Title: 26-week subcutaneous toxicity study in rats　Study No.: 0210056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0 (Control)	0.008	0.024	0.024	0.08	0.08➔0.24	0.24
Number of animals evaluated	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Clinical Biochemistry:								
Glucose	5.39	4.88	4.93	4.53	5.22	4.64	5.76	4.75
Cholesterol	1.44	0.88	1.22	1.10	1.17	1.17	1.29	0.93
Triglycerides	0.51	0.21	0.33	0.22	0.37	0.19	0.37	0.19
Total protein	66.3	71.0	65.1	63.9+	64.2	65.3+	62.5+	63.8+
Albumin	31.3	40.7	34.4	35.2+	33.5	34.8+	34.5+	35.2+
∝1-globulin	18.8	13.7	14.3+	12.6	14.5+	12.8	12.6+	11.6+
β-globulin	10.8	10.5	11.0	9.6+	10.8	10.4	10.0	9.8
γ-globulin	1.5	2.4	1.5	2.4	1.3	3.0	1.3	2.6
Phosphate	1.44	1.21	1.48	1.29	1.56	1.42+	1.35	1.23
Mg^{2+}	0.93	1.05	0.92	0.98+	0.88+	0.97+	0.87+	0.93+
Ca^{2+}	2.38	2.42	2.35	2.33+	2.35	2.37+	2.34	2.33+
IGF-1	1224.9	717.2	906.9 *	960.5 *	917.7 *	1023.6 *	524.6 *	814.2
Urinalysis:								
Volume	7.0	4.7	6.6	5.4	9.0	6.8	8.6	3.8
Specific gravity	1.038	1.031	1.028	1.025	1.029	1.023	1.024	1.026
pH	6.8	6.3	6.8	6.4	6.9	7.0+	7.0	6.7
Creatinine	12.29	7.80	9.11	5.79	9.24	4.96	6.81	5.94
Creatinine clearance	0.88	0.35	0.75	0.38	0.86	0.41	0.72	0.27
Bone marrow smears:	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験

Report Title: 26-week subcutaneous toxicity study in rats Study No.: 0210056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0 (Control)	0.008	0.024	0.024	0.08	0.08➔0.24	0.24
Number of animals evaluated	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Organ Weights[d] (%):								
Pituitary	0.00852	-	-3.1	-	-3.8	-	-23.7 ##	-
Spleen	0.70674	-	-4.2	-	-4.6	-	-24.9 **	-
Liver	13.78	-	-9.9 **	-	-9.6 **	-	-27.3 **	-
Ovaries	NE	0.18418	NE	-10.1	NE	-16.4 **	NE	-18.5 **
Uterus	NE	0.80004	NE	+9.8	NE	+10.4	NE	+22.0
Gross Pathology:								
Uterus								
Fluid accumulation and dilatation	NE	0	NE	0	NE	1	NE	3
Nodule	NE	0	NE	0	NE	1	NE	0
Histopathology:								
Pituitary								
Somatotrophs , decreased cytoplasmic mass	0	1	0	0	2	0	20	1
Spleen								
Lymphoid atrophy	0	0	NC	NC	0	NC	11	0
Decreased hematopoiesis	1	3	NC	NC	1	NC	6	3
Bone marrow								
Hypocellularity (Sternum)	5	4	NC	NC	3	NC	4	4
Hypocellularity (Femur)	3	0	NC	NC	4	NC	10	0
Ovaries								
Decreased no. corpora lutea (very few corpora lutea or absence of corpora lutea)	NE	0	NE	1	NE	6	NE	4

2.6.7.7 C　反復投与毒性試験

Report Title: 26-week subcutaneous toxicity study in rats Study No.: 0210056

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)	0 (Control)	0.008	0.024	0.024	0.08	0.08➔0.24	0.24
Number of animals evaluated	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10
Uterus								
Dilatation of horns (estrous cycle-related)	NE	6	NE	10	NE	7	NE	11
Deciduoma	NE	0	NE	0	NE	1	NE	0
Pyometra	NE	0	NE	0	NE	1	NE	0
Vagina	NE		NE		NE		NE	
Mucosal hypertrophy with mucification	NE	0	NE	1	NE	3	NE	1
Mucosal hyperplasia	NE	0	NE	0	NE	1	NE	2
Postdose Evaluation:								
Number of animals	M: 10	F: 10	NA	NA	NA	NA	M: 10	F: 9
Clinical Biochemistry:								
Cholesterol	1.25	0.95	NA	NA	NA	NA	1.01	1.00
Triglycerides	0.21	0.15	NA	NA	NA	NA	0.17	0.24
∝1-globulin	14.9	11.5	NA	NA	NA	NA	13.8	13.3 +
Urinalysis:								
Creatinine	10.45	9.68	NA	NA	NA	NA	12.06	7.89
Histopathology:								
Ovaries								
Decreased no. corpora lutea (very few corpora lutea or absence of corpora lutea)	NE	0	NA	NA	NA	NA	NE	1

- = no noteworthy findings, NC = not conducted

[a] = sacrificed on humane grounds following an husbandry accident in week 6. [b] = found dead in week 5 with focal hemorrhage of the cerebellum, consistent with a traumatic incident., [c] = at the end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)., [d] = Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percentage difference for the absolute values.

Dunnett's test: * - p>0.05, ** - p>0.01; Dunn's test: ## - p>0.01; Steel-test: + - p>0.05

NA = Not applicable; NE = Not examined; NC = Not conducted.

2.6.7.7D　反復投与毒性試験

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation　Study no.: [0470138]

Species/strain: Rat/Crl:WI(GLX/BRL/HAN)IGS BR
Duration of dosing: One injection every 4 weeks for 6 cycles
Location in CTD: 4.2.3.2-7

Initial age: Approx 8 weeks (at start of dosing)
Duration of postdose: 14- or 21-week recovery period
GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]20[redacted]
Method of administration: Intramuscular
Vehicle/formulation: Vehicle for microparticles, liquid in ampoule

Special features: None

No Observed Adverse-Effect Level: 3.125 mg/injection

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Noteworthy findings				
Toxicokinetics:				
AUC 0-648h (ng･h/mL)				
-Cycle 1/Cycle 6	NA	NA	14900/388000	25500/682000
Tmax (h)				
-Cycle 1/cycle 6	NA	NA	648/2	648/168
Died or sacrificed moribund	1[a]	1[a]	1[b]	0
Body weight (%)[c,d]	459.0/507.2	+2.3/+7.7	-36.4$$/-17.4**	-37.3$$/-21.5**
Food consumption (%)[c,d]	19.9/21.1	+2.5/+6.6	-23.6**/-5.7	-23.1**/-7.6
Clinical observations[e]				
-thin appearance	0	0	0	1 (11)
-hunched posture	0	0	0	1(14)
-staining of fur	1(7)	3 (69)	4(4)	6(9.2)
-decreased locomotor activity	0	0	0	1(11)
-chromodacryorrhea	0	1(1)	0	1(1)
-dehydration	0	0	0	1(1)
-unkempt coat	0	0	0	2(1)
-reduced feces	0	1(5)	1(2)	2(4)
Ophthalmoscopy	-	-	NE	-

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation Study no. 0470138

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals:	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Hematology:				
Absolute lymphocyte count (K/uL) day 125	4.41	4.74	3.60**	3.39**
Absolute lymphocyte count (K/uL) day 163	4.65	4.52	3.38**	3.23**
Platelets (K/uL) day 125	809.6	828.6	696.1**	629.8**
Platelets (K/uL) day 163	805.8	825.9	721.8	638.5$$
Fibrinogen (mg/dL) day 125	240	243	208	174**
Fibrinogen (mg/dL) day 163	246	242	227	183$$
Animal #3013 absolute neutrophil ct. (K/uL) day 163	0.78		10.77	
Animal #3013 platelets(K/uL) day 163	805.8		1325.0	
Animal #3013 fibrinogen (mg/dL) day 163	246		528	
Animal #3016 absolute neutrophil ct.(K/uL) day 125	0.66		9.78	
Animal #3016 platelets(K/uL) day 125	809.6		1230.0	
Animal #3016 fibrinogen (mg/dL) day 125	240		581	

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation Study no. 0470138

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals:	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Clinical biochemistry:				
AST (U/L) day 125	67	60	74	110$$
AST (U/L) day 163	77	70	90$	109$$
ALP (U/L) day 125	87	89	96	106**
ALP (U/L) day 163	90	91	99	114**
Globulins (g/dL) day 125	2.5	2.6	1.8$$	1.7$$
Globulins (g/dL) day 163	2.7	2.7	2.0**	1.8**
Urea (mg/dL) day 125	17.2	17.0	20.5**	20.8**
Urea (mg/dL) day 163	16.9	16.9	20.2$$	20.4$$
Creatinine (mg/dL) day 125	0.30	0.30	0.29	0.27**
Creatinine (mg/dL) day 163	0.35	0.34	0.28**	0.28**
Sodium (mEq/L) day 125	142	143	145*	146**
Chloride (mEq/L) day 125	103	103	107**	108**
Chloride (mEq/L) day 163	107	107	111**	111**
Calcium (mg/dL) day 125	10.7	10.6	9.9**	10.1**
Calcium (mg/dL) day 163	11.6	11.6	10.6$$	10.9$$
Phosphorus (mg/dL) day 125	5.0	5.0	4.3**	4.4**
Phosphorus (mg/dL) day 163	5.5	5.6	4.6**	5.0**
Cholesterol (mg/dL) day 125	79	76	97**	107**
Cholesterol (mg/dL) day 163	94	86	109**	113**
Urinalysis	-	-	-	-
Organ weight	-	-	-	-

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation Study no. 0470138

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals:	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Histopathology:	25-week end of dosing necropsy	25-week end of dosing necropsy	25-week end of dosing necropsy	25-week end of dosing necropsy
Number evaluated	10	10	11	10
Injection site R				
Granuloma	0	0	7	9
Eosinophilic granular material	0	0	7	9
Injection site L				
Granuloma	0	7	10	10
Eosinophilic granular material	0	0	10	10
Pancreas				
Retention zymogen	0	0	11	10
Pituitary				
Acidophilia decreased	0	0	11	9
Thyroid				
Dilation follicular and attenuated epithelia	0	0	2	8
Bone marrow				
Hypocellularity (increased fat)	0	0	11	10
Femur				
Decreased primary spongiosa	0	0	11	10

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation Study no. 0470138

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals:	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Postdose evaluation:				
Number evaluated	10	10	10	10
Hematology:				
Absolute lymphocyte count (K/uL) day R 90	3.96	4.05	3.14**	3.04**
Clinical biochemistry:				
Globulins (g/dL) day R90	2.9	2.8	2.6**	2.4**
Creatinine (mg/dL) day R90	0.37	0.41	0.33	0.29**
Chloride (mEq/L) day R90	103	102	103	105$$
Histopathology:				
Injection site R				
Granuloma	0	0	2	8
Eosinophilic granular material	0	0	2	8
Injection site L				
Granuloma	0	0	3	7
Eosinophilic granular material	0	0	3	7
Pancreas				
Retention zymogen	0	0	0	0
Pituitary				
Acidophilia decreased	0	0	4	10
Thyroid				
Dilation follicular and attenuated epithelia	0	0	1	2

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation Study no. 0470138

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals:	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Bone marrow				
Hypocellularity (increased fat)	0	0	0	9
Femur				
Decreased primary spongiosa	0	0	0	0
Postdose evaluation:				
Number evaluated	10	10	9	10
Clinical observations [e]				
-thin appearance	0	0	0	1(122)
-hunched posture	0	0	0	1(2)
-staining of fur	5(26.6)	6(36.3)	1(32)	3(26.3)
-decreased locomotor activity	0	0	0	1(6)
-reduced feces	0	0	0	1(4)
Histopathology:				
Injection site R				
Granuloma	0	0	3	6
Eosinophilic granular material	0	0	3	6
Injection site L				
Granuloma	0	0	4	3
Eosinophilic granular material	0	0	4	3
Pancreas				
Retention zymogen	0	0	0	0
Pituitary				
Acidophilia decreased	0	0	2	2

2.6.7.7D 反復投与毒性試験（続き）

Report title: 6-cycle intramuscular (one injection/month) toxicity study in male rats with recovery using a new long acting release (LAR) formulation Study no. 0470138

Daily dose (mg/injection)	0 (Vehicle control)	0 (Placebo (Microparticle) control)	3.125	6.25
Number of animals:	M: 30	M: 30	M: 30	M: 30
Thyroid				
Dilation follicular and attenuated epithelia	0	0	0	0
Bone marrow				
Hypocellularity (increased fat)	0	0	0	5
Femur				
Decreased primary spongiosa	0	0	0	0

- = no noteworthy findings

[a] = Found dead on recovery day 90 with deaths attributed to the blood collection procedure. [b] = Sacrificed for humane reasons on day 166 due to a fractured limb.

[c] = At the end of the dosing phase/at the end of the 21-week recovery phase.

[d] = For vehicle controls, group means are shown. For placebo and treated groups, percent differences from vehicle controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[e] = Number of animals affected (mean number of animal days with clinical signs)
Dunnett's test: *- p>0.05, **- p>0.01 R= recovery phase, Modified T test: $- p>0.05, $$- p>0.01

NA = Not applicable, NE = Not examined

2.6.7.7E　反復投与毒性試験

Report Title: A 3-cycle (1 injection per month) toxicity study of SOM230 administered by the intramuscular route to rats with a 21-week recovery phase

Species/Strain: Rat/Crl:WI(GLX/BRL/HAN)IGS BR
Initial Age: Approx. 9 weeks at randomization
Date of First Dose: [redacted]

Duration of Dosing: 1 injection/month for 3 months
Duration of Postdose: 21 weeks
Method of Administration: Intramuscular injection
Vehicle/Formulation: Vehicle for microparticulates (VEH FUER MP 2ML LIAM.014)

Study No. [0770082]
Location in CTD: 4.2.3.2-8
GLP Compliance: yes

Special Features: None

No Observed Adverse Effect Level: The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) could not be determined for either Formulation A or Formulation B at the dose levels tested in this study.

Monthly Dose: mg/injection	0 (Vehicle)		3 (Formulation B)		6 (Formulation B)		6 (Formulation A)	
Number of Animals (Recovery)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)
Toxicokinetics:								
AUC 0.083-27 d (ng·h/mL)								
1st Dose	NA	NA	1230	1100	2070	5300	408	1750
2nd Dose	NA	NA	13700	18700	29700	45200	18900	17600
3rd Dose	NA	NA	49400	36200	58200	59500	34000	46900
Noteworthy Findings:								
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	1[a]	0	3[a,b]	0	0
Body weight (% [c])								
DAY 84	526	312	-33*	-24*	-35*	-26*	-33*	-26*
DAY 231	651	383	-17+	-10	-19+	-19+	-15+	-14+
Food Consumption (% [c])								
DAY78 to 84	32	26	-19+	-15+	-19+	-12+	-13+	-8+
DAY218 to 225	34	27	-12+	-4	-12+	-4	-6	-4

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 3-cycle (1 injection per month) toxicity study of SOM230 administered by the intramuscular route to rats with a 21-week recovery phase Study No. 0770082

Monthly Dose: mg/injection	0 (Vehicle)		3 (Formulation B)		6 (Formulation B)		6 (Formulation A)	
Number of Animals (Recovery)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)
Clinical Observations	--	--	--	--	--	--	--	--
Injection Site Observations (total observations/animals affected)								
Erythema – very slight	6/4	7/5	20/8	8/4	53/12	27/11	22/9	14/4
Erythema – well defined	0/0	0/0	1/1	0/0	2/1	2/1	0/0	0/0
Edema – very slight	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0
Ophthalmoscopy	--	--	--	--	--	--	--	--
Hematology								
Platelets ($10^3/cm^2$)	893	959	752+	794*	798	687*	768+	820*
Fibrinogen (mg/dL)	258	175	170*	160	172*	152	176*	145+
APTT (scds)	18.0	15.6	28.1+	23.7+	31.3+	23.4+	27.6+	22.5+
Clinical Chemistry								
Total bilirubin (mg/dL)	0.48	0.53	0.64	0.81*	0.70*	0.75*	0.66*	0.68*
Total protein (g/dL)	5.82	6.09	5.20+	5.22+	5.25+	5.00+	5.20+	5.11+
Albumin (g/dL)	3.12	3.35	3.02	3.01+	3.07	2.95+	3.05	2.99+
Globulin (g/dL)	2.70	2.74	2.17+	2.22+	2.18+	2.09+	2.14+	2.12+
A/G ratio	1.16	1.22	1.40+	1.37+	1.42+	1.42+	1.43+	1.43+
Calcium (mg/dL)	10.16	10.21	9.63+	9.80+	9.90+	9.66+	9.79+	9.66+
Phosphorus (mg/dL)	5.8	5.3	5.5	6.3*	6.4+	7.6*	6.6+	6.6*
Urinalysis								
Total volume (mL)	4.900	4.100	2.675*	2.445*	2.490*	2.190*	2.580*	2.140*
Organ Weights (absolute) (%[c])								
Adrenal gland (g)	0.0547	0.0872	-19.1+	-38.9*	-20.7+	-47.4*	-18.2+	-43.3*
Pituitary gland (g)	0.0132	0.0158	-42.7*	-34.8+	-45.5*	-33.0+	-35.7	-33.1+
Thyroid gland (g)	0.0268	0.0196	-30.5+	-17.3	-28.3+	-26.7+	-18.5+	-18.5

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 3-cycle (1 injection per month) toxicity study of SOM230 administered by the intramuscular route to rats with a 21-week recovery phase Study No. 0770082

Monthly Dose: mg/injection	0 (Vehicle)		3 (Formulation B)		6 (Formulation B)		6 (Formulation A)	
Number of Animals (Recovery)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)
Gross Pathology								
Injection sites – tan	0	0	6	7	8	10	9	10
Histopathology								
Adrenal gland								
Atrophy, zona fasciculate, bilateral								
minimal	0	0	0	2	0	0	4	1
mild	0	0	0	2	8	4	4	4
moderate	0	0	0	0	2	5	1	5
Vacuolation, zona glomerulosa								
minimal	0	0	8	1	1	1	2	0
mild	0	0	2	9	9	9	7	10
Bone, humerus								
Atrophy, primary spongiosa								
Minimal	0	0	0	1	0	0	0	0
Mild	0	0	3	4	0	5	2	4
Moderate	0	0	0	0	9	5	8	6
Bone, sternum								
Atrophy, primary spongiosa								
Mild	0	0	0	0	4	5	8	8
Moderate	0	0	0	0	3	4	2	2
Atrophy, compact bone								
Minimal	0	0	0	0	6	6	3	1
Mild	0	0	0	0	4	4	1	6

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 3-cycle (1 injection per month) toxicity study of SOM230 administered by the intramuscular route to rats with a 21-week recovery phase Study No. 0770082

Monthly Dose: mg/injection	0 (Vehicle)		3 (Formulation B)		6 (Formulation B)		6 (Formulation A)	
Number of Animals (Recovery)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)
Injection site								
Granulomatous inflammation								
Minimal	0	0	1	1	0	0	0	0
Mild	0	0	8	6	4	0	3	2
Moderate	0	0	1	3	6	10	7	8
Accumulation, (eosinophilic) amorphous material								
Minimal	0	0	2	2	1	0	1	2
Mild	0	0	8	6	7	8	5	5
Moderate	0	0	0	1	0	1	4	2
Pituitary gland, pars distails, secretory cells (particularly acidophils)								
Atrophy								
Minimal	0	0	4	0	4	4	2	2
Mild	0	0	4	9	5	3	1	7
Moderate	0	0	1	1	1	3	1	1
Thyroid gland, follicular cell								
Atrophy								
Minimal	0	1	0	0	5	2	2	5
Mild	0	0	0	0	1	1	0	2
Postdose Evaluation:								
Clinical Chemistry								
Calcium (mg/dL)	10.09	9.90	10.36	10.65+	10.63+	10.80+	10.52+	10.76+
Phosphorus (mg/dL)	4.6	3.8	6.0+	6.4*	7.4+	6.7*	7.3+	6.5*

2.6.7.7 E 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: A 3-cycle (1 injection per month) toxicity study of SOM230 administered by the intramuscular route to rats with a 21-week recovery phase Study No. 0770082

Monthly Dose: mg/injection	0 (Vehicle)		3 (Formulation B)		6 (Formulation B)		6 (Formulation A)	
Number of Animals (Recovery)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)	M: 10 (10)	F: 10 (10)
Histopathology								
Injection site								
Granulomatous inflammation								
Minimal	0	0	9	9	10	7	8	10

-- = No noteworthy findings. Dunn's Test * = p≤0.05. Dunnett's Test + = p≤0.05

[a] One female in 3 mg/injection and two females in 6 mg/injection (Formulation B) were found dead on Day 86, most likely due to the blood collection procedures.

[b] One female in 6 mg/injection (Formulation B) was found dead during the recovery period (Day 214) due to generalized inflammation present in the lung and ovary.

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

NA = Not applicable

2.6.7.7F　反復投与毒性試験

A 4-week subcutaneous (b.i.d.) toxicity study in monkeys with at least an 8-week recovery period

Species/strain: Cynomolgus monkey *(macaca fascicularis)*　Duration of treatment: At least 4 weeks　Study number: [0170114]

Initial Age: approximately 2.5 years　Duration of post dose: At least 8 weeks　Location in CTD: 4.2.3.2-13

Date of First Dose: [redacted]　Administration route: Subcutaneous injection, twice a day　GLP compliance: yes

Vehicle/Formulation: 0, 1, 2 and 4 mg/mL/day SOM230 solutions in an acetate buffered solution Treatment of controls: Acetate buffered solution: Sodium acetate trihydrate, USP (1234 mg/L); Acetic acid, ACS (956.6 mg/L); Mannitol, USP (43.5 g/L); Sterile Water for Injection, USP to make 1L; pH was approximately 4.5

Additional examinations: Ophthalmoscopic examinations were performed pretest and on all surviving control and high dose animals during week 3. Electrocardiographic examinations were performed pretest, during week 4 and recovery week 4. Hormone analyses were performed pretest during week 4 and recovery weeks 4 and 9. Plasma samples for toxicokinetic analyses were collected during weeks 1 and 4 (following the first daily subcutaneous injection) and recovery weeks 2 and 6.

No Observed Adverse Effect Level: 1.6 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)		0.4		0.8		1.6	
Sex (M/F)	M	F	M	F	M	F	M	F
Number of test animals	5	5	3	3	3	3	5	5
Toxicokinetics (ng･h/mL):								
AUC0-6h (Day 1)	NA	NA	419	385	981	1222	2705	2384
AUC0-6h (Day 22)	NA	NA	637	584	1802	1723	3869	4203
Noteworthy Findings								
Number of animals died or sacrificed *in extremis*	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight/ Food consumption:	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations:	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology/ Clinical chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Ophthalmology/ ECG	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ Weight/ Gross observation	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic pathology								
Injection site								
Degeneration of subcutaneous skeletal muscle	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	2/3
Regeneration of subcutaneous skeletal muscle	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	2/3	1/3
Slight increase in severity of inflammation	1/3	2/3	2/3	1/3	2/3	3/3	1/3	2/3

- = No noteworthy findings, NA = Not applicable

2.6.7.7G　反復投与毒性試験

Report Title: Repeat 4-week subcutaneous (once daily) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period

Species/Strain: Cynomolgus monkey *(macaca fascicularis)*
Initial Age: Approximately 2 to 3 years of age at start of dosing
Date of First Dose: [redacted]20[redacted]

Duration of Dosing: At least 4 weeks
Duration of Postdose: At least 4 weeks
Method of Administration: Subcutaneous
Vehicle/Formulation: acetate buffer solution

Study No.: [0270087]
Location in CTD: 4.2.3.2-14
GLP Compliance: yes

Special Features: Selected hormones were analyzed in samples collected in pretest, week 4 and recovery week 4.
No Observed Adverse-Effect Level: Not defined

Daily Dose (mg/kg)	0 (Control)		1.6		3.2		6.4	
Number of Animals	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Toxicokinetics								
AUC0-24 (ng･h/mL) on days 1/2	NA	NA	6906	8466	14334	21093	28952	48191
Cmax (ng/mL) on days 1/2	NA	NA	1629.8	1834.6	2132.1	2680.2	3357.3	4490.8
AUC0-24 (ng･h/mL) in weeks 4/5	NA	NA	7096	10197	18227	26743	42562	42257
Cmax (ng/mL) in weeks 4/5	NA	NA	1772.8	1986.1	2171.6	3446.7	4918.1	4406.1
Noteworthy Findings								
Died of Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Injection site								
Swelling	0	0	0	0	0	0	3	2
Redness	0	0	0	0	0	0	2	2
Scab(s)	0	0	0	0	0	1	1	0
Thickened skin	0	0	0	0	3	0	4	4
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7G 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: SOM230: Repeat 4-week subcutaneous (once daily) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period Study no. 0270087

Daily Dose (mg/kg):	0 (Control)		1.6		3.2		6.4	
Number of Animals:	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Clinical pathology:								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical chemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Hormone:								
Growth hormone (ng/mL) (%)[a]	5.212	2.062	-89.5%	-98%	-69%	-73.7%	-82.1%	-37.7%
Glucagon (pg/mL) (%)[a]	211.218	247.486	20.5%	-2.2%	12.8%	-5.7%	-25.6%	-35.9%
Organ Weights (%)[b]								
Thyroid	0.310	0.211	-33[#]	-27[#]	-17[#]	-	-17[#]	-20[#]
Gross Pathology:								
Thickened skin at injection sites	0	0	0	0	2	0	3	2
Distention of the large intestine (cecum)	0	0	2	1	1	2	2	2
Distention of the large intestine (colon)	0	0	1	1	1	2	2	2
Histopathology: Number examined (at term)	3	3	3	3	3	3	3	3
Injection site (skin):								
Inflammation, fibrosis, hemorrhage and granulaton tissue	2	0	2	1	3	3	3	3
Pituitary								
Acidophilia increased	0	0	2[#]	3[#]	3[#]	3[#]	3[#]	3[#]
Bone marrow								
Reduced cellularity	0	0	3[#]	2[#]	3[#]	2[#]	3[#]	3[#]
Cecum/colon								
Proteinaceous material	0	0	2[#]	3[#]	3[#]	1[#]	2[#]	2[#]
Thyroid								
Follicle small/attenuated epithelial	0	0	3[#]	2	3[#]	0	2[#]	2[#]
Vascular change epitherial	0	0	1	0	0	0	0	1

2.6.7.7G 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: SOM230: Repeat 4-week subcutaneous (once daily) toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period Study no. 0270087

Daily Dose (mg/kg):	0 (Control)		1.6		3.2		6.4	
Number of Animals:	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Postdose Evaluation (recovery):								
Histopathology: Number examined	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Injection site (skin):								
Inflammation, fibrosis, hemorrhage and granulation tissue	1	0	NA	NA	NA	NA	2	2
Pituitary								
Acidophilia increased	0	0	NA	NA	NA	NA	2#	0
Bone marrow								
Reduced cellularity	0	0	NA	NA	NA	NA	2#	0
Cecum/colon								
Proteinaceous material	0	0	NA	NA	NA	NA	0	0

- = no noteworthy findings, #= treatment-related in histopathologic findings.

[a] = percentage changes noted in samples collected in week 4 as compared with the controls

[b]= both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

NA = Not applicable

2.6.7.7H　反復投与毒性試験

Report Title: 39-week subcutaneous toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period

Species/Strain: Cynomolgus monkey *(macaca fascicularis)*
Initial Age: Approximately 2 to 3.5 years of age at start of dosing
Date of First Dose: [redacted]

Duration of Dosing: At least 39 weeks
Duration of Postdose: At least 4 weeks
Method of Administration: Subcutaneous
Vehicle/Formulation: : Acetate buffered solution

Study No.: [0270130]
Location in CTD: 4.2.3.2-15
GLP Compliance: yes

Special Features: Two additional monkeys/sex were included in the control and high dose groups and served as recovery animals.
Selected hormones (growth hormone and IGF-1) were analyzed in samples collected in pretest, weeks 13, 26 and 39 and recovery week 4.

No Observed Adverse-Effect Level: 1.6 mg/kg/day

Daily Dose[a], (mg/kg)	0 (Control)		0.4		1.6		3.2	
Number of Animals (main/recovery animals)	M: 4/2	F: 4/2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4/2	F: 4/2
Mean toxicokinetic parameters:								
AUC0-24 (ng·h/mL) on days 1/2	NA	NA	1575	1748	6957	9267	13870	16130
Cmax (ng/mL) on days 1/2	NA	NA	473.0	601.3	1469.0	1857.1	2824.5	3426.4
AUC0-24 (ng·h/mL) in week 4	NA	NA	2315	2390	9218	14907	23854	21045
Cmax (ng/mL) in week 4	NA	NA	544.8	705.0	1734.2	2695.6	3180.6	3059.8
AUC0-24 (ng·h/mL) on week 22	NA	NA	2896	4777	13212	19031	27486	39297
Cmax (ng/mL) on week 22	NA	NA	760.8	1103.0	2556.4	4039.9	4948.1	6783.2
AUC0-24 (ng·h/mL) in week 35	NA	NA	3544	3870	11371	15919	27984	29881
Cmax (ng/mL) in week 35	NA	NA	855.2	1149.8	2245.2	2972.9	4849.9	5443.4

2.6.7.7H 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: 39-week subcutaneous toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period Study no. 0270130

Daily Dose[a], (mg/kg)	0 (Control)		0.4		1.6		3.2	
Number of Animals (main/recovery animals)	M: 4/2	F: 4/2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4/2	F: 4/2
Noteworthy Findings:								
In-life findings								
Died or Sacrificed Moribund	1[a]	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
Injection sites								
Swelling	0	0	0	0	0	0	5	1
Redness	2	1	1	2	1	1	5	3
Scab(s)	2	1	0	0	0	0	1	2
Thickened skin	0	0	0	0	2	2	6	4
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical pathology								
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Biochemistry	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Hormone	-	-	-	-	-	-	-	-

2.6.7.7H 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: 39-week subcutaneous toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period Study no. 0270130

Daily Dose[a], (mg/kg)	0 (Control)		0.4		1.6		3.2	
Number of Animals (main/recovery animals)	M: 4/2	F: 4/2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4/2	F: 4/2
Pathology								
Number of animals examined	4	4	4	4	4	4	4	4
Organ Weights[b] (%):								
Thyroid	0.44	0.41	-8	-42	-24	-27	-35	-41
Gross Pathology:								
Injection site								
Thickened	0	0	0	0	1	0	1	0
Red discoloration	1	2	0	0	0	0	1	2
Large intestine								
Distended (cecum)	0	0	0	1	2	3	2	3
Distended (colon)	0	0	0	1	4	3	2	4
Distended (rectum)	0	0	0	1	3	2	1	1
Histopathology:								
Thyroid								
Small follicles	1	0	1	2	2	3	2	4
Pituitary								
Acidophilia increased	0	0	1	2	2	2	4	4
Vacuolar change	0	0	0	0	0	1	0	2
Large intestine								
Inspissated secretion in crypts (cecum)	0	0	0	0	0	1	0	0
Inspissated secretion in crypts (colon)	0	0	0	0	1	0	0	1
Injection site (skin):								
Mixed cell inflammation	3	2	0	1	3	2	4	3
Fibrosis	2	1	1	2	3	3	4	1
Edema	0	0	1	1	0	0	2	0
Hemorrhage	0	0	0	1	0	1	2	2

2.6.7.7H 反復投与毒性試験（続き）

Report Title: 39-week subcutaneous toxicity study in monkeys with a 4-week recovery period Study no. 0270130

Daily Dose[a], (mg/kg)	0 (Control)		0.4		1.6		3.2	
Number of Animals (main/recovery animals)	M: 4/2	F: 4/2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4/2	F: 4/2
Postdose Evaluation (recovery animals):								
Number of animals examined	2	2	NA	NA	NA	NA	2	2
Clinical Observations								
Injection sites								
Thickened skin	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1
Organ Weights[b] (%)								
Thyroid	0.46	0.47	NA	NA	NA	NA	-11	-38
Gross Pathology:								
Injection site								
Discolored	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0
Large intestine								
Distended (cecum)	0	0	NA	NA	NA	NA	2	0
Distended (colon)	0	0	NA	NA	NA	NA	1	1
Histopathology:								
Thyroid								
Small follicles	0	0	NA	NA	NA	NA	0	2
Injection site (skin):								
Mixed cell inflammation	0	0	NA	NA	NA	NA	0	1
Fibrosis	0	0	NA	NA	NA	NA	2	1
Hemorrhage	0	0	NA	NA	NA	NA	1	0

- = no noteworthy findings; NA: not applicable

[a]= one male control animal (no. 1001) was sacrificed on day 36 due to an injury.

[b]= Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights

2.6.7.7l 反復投与毒性試験

Report title: A single intramuscular injection toxicity study of a long acting release (LAR) formulation with recovery (estimated 4-weeks of observation followed by 9 weeks of recovery period) in the cynomolgus monkey

Study no.: [1370775]

Species/strain: Cynomolgus monkey

Duration of dosing: single

Location in CTD: 4.2.3.2-18

Initial age: 2 to 5 years at start of dosing

Duration of post dose: 4 weeks observation and 9 weeks of recovery

GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]and[redacted]20[redacted]

Method of administration: intramuscular injection

Vehicle/formulation: VEH FOR MP LIAM 2 ML 02GLW.015

Special features: NA

No Observed Adverse-Effect Level: 30 mg/kg

Dose (mg/kg)		0 (Control)		5		30	
Number of animals		M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Toxicokinetics:							
AUC0-624 h (ng·h/mL)		NA	NA	21200	28700	184000	146000
Cmax (ng/mL)		NA	NA	121	190	640	541
Noteworthy findings							
Died or Sacrificed Moribund		0	0	0	0	0	0
Body Weight		-	-	-	-	-	-
Food Consumption		-	-	-	-	-	-
Clinical Observations		-	-	-	-	-	-
Ophthalmoscopy		-	-	-	-	-	-
Hematology		-	-	-	-	-	-
Urinalysis		-	-	-	-	-	-
Electrocardiography:							
Heart rate (bpm)	prestudy	231.2	254.0	232.7	260.7	237.0	243.2
	Day 1	217.8	236.2	230.7	219.7	204.6	209.2
	Day 20	229.8	237.2	220.7	243.7	204.8	218.2

2.6.7.7I 反復投与毒性試験（続き）

Report title: A single intramuscular injection toxicity study of a long acting release (LAR) formulation with recovery (estimated 4-weeks of observation followed by 9 weeks of recovery period) in the cynomolgus monkey Study no.: 1370775

Dose (mg/kg)		0 (Control)		5		30	
Number of animals		M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
PR (ms)	prestudy	72.4	69.4	80.0	63.3	67.4	66.2
	Day 1	74.2	68.0	82.3	75.0	72.2	70.6
	Day 20	71.2	69.0	82.7	65.0	75.6	70.0
QT (ms)	prestudy	167.0	150.2	156.3	147.0	163.0	156.6
	Day 1	169.0	160.0	159.0	171.3	181.4	176.6
	Day 20	165.6	157.8	158.7	159.0	181.6	170.8
Clinical biochemistry							
TBIL (mg/dL)	Week 4	0.100	0.186	0.100	0.237	0.164	0.362
UREAN (mg/dL)	Week 4	24.6	21.2	24.7	22.3	28.0	27.6
Organ weights (% [a])							
Thymus		2.2723	3.1497	+16	-32	-45	-61
Spleen		6.1033	4.4600	+36	-40	-47	-31
Gross pathology							
Thymus							
Small		0	0	0	1	2	2
Histopathology							
Injection site							
Chronic inflammation;		3	3	3	3	3	3
Granular material accumulation,		0	0	3	3	3	3
Cecum							
Proteinaceous material accumulation, crypt		1	0	2	3	2	3
Thymus							
Lymphoid depletion;		0	0	1	2	3	3

2.6.7.7I 反復投与毒性試験（続き）

Report title: A single intramuscular injection toxicity study of a long acting release (LAR) formulation with recovery (estimated 4-weeks of observation followed by 9 weeks of recovery period) in the cynomolgus monkey Study no.: 1370775

Dose (mg/kg)	0 (Control)		5		30	
Number of animals	M: 5	F: 5	M: 3	F: 3	M: 5	F: 5
Postdose Evaluation (recovery animals):						
Number of animals examined	2	2	NA	NA	2	2
Organ weights (% [a])						
Spleen	6.2750	2.3135	NA	NA	-20	+37
Gross pathology						
Thymus						
Small	0	0	NA	NA	1	0
Histopathology						
Injection site						
Chronic inflammation;	2	1	NA	NA	2	2
Granular material accumulation,	0	0	NA	NA	2	2
Cecum						
Proteinaceous material accumulation, crypt	0	0	NA	NA	0	2

- = no SOM230 detected or no noteworthy findings

NA = not applicable

[a] = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls values are shown.

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験

Report Title: Mutagenicity test using *Salmonella typhimurium*

Test for Induction of: Reverse gene mutations | No. of Independent Assays: 3 | Study No. [0112017]

Strains: *S.typhimurium* TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 | No. of Replicate Cultures: 3 | Location in CTD: 4.2.3.3.1-1

Metabolizing System: rat liver S9, Aroclor 1254-induced, 50 µl/plate | No. of Cells Analyzed/Culture: ca.10^8 | GLP Compliance: yes

Vehicles: For Test Article: DMF For Positive Controls: DMSO | Experimental starting date: [redacted]

Treatment: Plate incorporation or preincubation (20 min at 37°C), 3 days incubation

Cytotoxic Effects: cytotoxic at ≥ 400 µg/plate (plate incorporation), at ≥ 62.5 µg/plate (preincubation)

Genotoxic Effects: Not genotoxic within dose-range tested

Results (numbers represent mean colony numbers per dose group):

Experiment 1 (plate incorporation)

Strain:		TA1535		TA97a		TA98		TA100		TA102	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Dose (µg/ plate):	0	22 ± 5	14 ± 5	167 ± 40	202 ± 5	28 ± 7	42 ± 5	141 ± 8	163 ±13	406 ± 46	428 ± 32
	3.2	18 ± 2	14 ± 1	199 ± 22	170 ± 8	36 ± 13	46 ± 8	137 ± 8	173 ± 12	382 ± 30	432 ± 13
	16	18 ± 4	16 ± 5	194 ± 19	176 ± 6	31 ± 5	43 ± 12	160 ± 4	146 ± 7	393 ± 19	427 ± 28
	80	21 ± 2	19 ± 4	193 ± 18	182 ± 18	35 ± 8	46 ± 7	142 ± 14	164 ± 17	382 ± 39	423 ± 12
	400	15 ± 1 B	15 ± 4 B	170 ± 1	171 ± 70 B	40 ± 4	46 ± 6	125 ± 42 B	145 ± 47	330 ± 45	420 ± 15
	2000	Ne B	22 B	104 ± 51 B	164 ± 41 B	29 ± 10 B	24 ± 5 B	Ne B	Ne B	Ne B	132 ± 81 B
Sodium azide	3	1131						861			
2-aminoanthracene	3		290				2331		1149		
	10				1997						1468
9- aminoacridine	100			3214							
2-nitrofluorene	2					37					
Benzo(a)pyrene	3						383				
Mitomycine C	0.5									798	

B: bacteriotoxicity, Ne: not evaluable

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report Title: Mutagenicity test using *Salmonella typhimurium*

Experiment 2 (preincubation) Study no. 0112017

Strain:		TA1535		TA97a		TA98		TA100		TA102	
S9:		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Dose (µg/ plate):	0	25 ± 5	23 ± 6	210 ± 14	185 ± 13	24 ± 0	48 ± 2	159 ± 27	181 ± 6	405 ± 40	321 ± 44
	31.25	20 ± 2	Nd	Nd	Nd	Nd	Nd	152 ± 9	Nd	Nd	Nd
	62.5	20 ± 8 B	26 ± 5	Nd	198 ± 5	Nd	Nd	157 ± 8	196 ± 6	296 ± 31	Nd
	125	16 ± 3 B	22 ± 7	213 ± 6	191 ± 5	25 ± 1	63 ± 8	132 ± 10	175 ± 9	236 ± 33	361 ± 47
	250	19 ± 4 B	27 ± 9	200 ± 16	215 ± 46	45 ± 4	55 ± 10	90 ± 5 B	167 ± 9	179 ± 26 B	415 ± 10
	500	18 B	20 ± 4	217 ± 20 B	209 ± 13	33 ± 5 B	53 ± 7	Ne B	154 ± 14	151 ± 31 B	338 ± 11
	1000	Nd	16 ± 6 B	Ne B	236 ± 12	36 ± 5 B	36 ± 10	Nd	106 ± 7	Ne B	159 ± 13 B
	2000	Nd	Nd	Ne B	Nd	Ne B	28 ± 3 P B	Nd	Nd	Nd	Ne B
Sodium azide	3	1085						793			
2-aminoanthracene	3		288				1650		1003		
	10				2278						646
9- aminoacridine	100			2329							
2-nitrofluorene	2					269					
Benzo(a)pyrene	3						588				
Mitomycine C	0.5									710	

P: precipitation, B: bacteriotoxicity, Ne: not evaluable, Nd: experiment not conducted

2.6.7.8A *In vitro* 遺伝毒性試験（続き）

Report Title: Mutagenicity test using *Salmonella typhimurium* Study no. 0112017

Experiment 3 (preincubation)

Strain:		TA97a	
S9:		-	+
Dose (µg/ plate):	0	222 ± 10	191 ± 7
	500	Nd	221 ± 15
	1000	Nd	218 ± 9
	2000	Nd	87 ± 17 P B
9- aminoacridine	100	2811	
2-aminoanthracene	10		1800

P: precipitation, B: bacteriotoxicity, Nd: experiment not conducted

2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験

Report title: Chromosome Aberration Test with Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes
Study no.: [0112206]
Test for induction of: Chromosome aberrations
Location in CTD: 4.2.3.3.1-2
No. of independent assays: 2
No. of replicate cultures: 2
Cell type: Primary human lymphocytes
No. of cells analyzed/culture: approx 100.
Metabolizing system: Aroclor-induced rat liver S9, 1%
GLP Compliance: yes
Vehicles: for Test article: 1% DMF/HCL (89.9% DMF; 11.1% 5 N HCl) For Positive controls: PBS (EMS) and Millipore water (Cyclophosphamide)
Experimental starting date: [redacted]
Treatment: Continuous treatment for 20-hr without S9; pulse treatment 3 hr; and recovery time 17 hr with and without S9.
Cytotoxic effects: Reduction of mitotic index in non-precipitating range
Genotoxic effects: not clastogenic. No increase in polyploidy.

Metabolic Activation	Test item	Concentration (µg/ml)	Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant Cells Mean %	Abs/Cell	Polyploid cells %
Without Activation (Exp 1) 20h-S9	DMF	-	100.0	2.0	0.020	1.5
	SOM230	201.6	87.9	1.5	0.015	0.0
		274.3	94.4	2.0	0.025	0.0
		373.3 p	91.6	1.0	0.010	0.0
	EMS	7.7 mM	16.7	18.0	0.180	0.0

2.6.7.8B *In vitro* 遺伝毒性試験

Report title: Chromosome Aberration Test with Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes Study no.0112206

Metabolic Activation	Test item	Concentration (mcg/ml)	Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant Cells Mean %	Abs/Cell	Polyploid cells %
Without Activation (Exp 2) 3h-S9	DMF	-	100.0	1.5	0.015	1.0
	SOM230	200.0	106.6	0.5	0.005	0.5
		302.1	56.3	1.5	0.015	0.5
		371.3	38.9	1.0	0.010	1.5
		560.9 p	40.2	1.0	0.010	1.0
		689.4 p	54.6	1.1	0.011	0.0
	EMS	12.1 mM	26.1	36.0	0.360	0.0

Metabolic Activation	Test item	Concentration (mcg/ml)	Cytotoxicity[a] (% of control)	Aberrant Cells Mean %	Abs/Cell	Polyploid cells %
With Activation (Exp 1) 3h+S9	DMF	-	100.0	0.5	0.010	0.0
	SOM230	274.3	94.4	1.0	0.010	0.0
		373.3 p	58.4	0.0	0.000	0.5
		508.0 p	36.6	1.0	0.010	0.0
	Cyclophosphamide	60 µM	38.3	15.0	0.150	0.0

a - Based on mitotic indices.

Abs/Cell – aberrations/cell (exclu. Gaps)

% Total num. Aberr. Cells: The frequency of cells with numerical aberrations (polyploidy)

p: Precipitation

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9 A *In vivo* 遺伝毒性試験

Report title: Subcutaneous bone marrow micronucleus test in rats
Study no.: [0412410]
Test for induction of: Micronuclei
Location in CTD: 4.2.3.3.2-1
Species / strain: Rat/ CRL:WI (GLX/BRL/HAN)IGS BR
Treatment schedule: Two daily doses
Age: 7-9 weeks
Sampling time: 48 h after last dose
Cells evaluated: Bone marrow
Method of administration: Subcutaneous
Special features: None
Vehicle / formulation: Placebo (tartaric acid containing solution)
Toxic / cytotoxic effects: bone marrow toxicity at 50 mg/kg
No. of cells analyzed/culture: 4000 PCE per animal
Genotoxic effects: None
GLP compliance: yes
Evidence of exposure: Clinical symptoms and toxicity at the bone marrow (statistically significant reduction in polychromatic erythrocytes (PCE)) at the highest tested dose i.e. 50 mg/kg
Experimental starting date: [redacted] (arrival date of animals)

Test Article:	Dose (mg/kg)	No. of animals	Mean % PCEs (±SD)	Mean % MN-PCEs (±SD)
Vehicle:	0	7M	52.5 ± 3.8	0.23 ± 0.10
Test Article:	5	7M	45.6 ± 11.0	0.16 ± 0.05
	16	7M	43.9 ± 10.8	0.24 ± 0.07
	50	7M	36.6 ± 7.9 *	0.22 ± 0.08
Cyclophosphamide	10	3M	44.7 ± 3.8	3.00 ± 0.65

* statistically significantly different from the negative control at the 0.01 level (Dunn's test)

2.6.7.10 がん原性試験

2.6.7.10A 重要な試験以外の試験（用量設定試験）

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Mice/ CB6F1/Jic-TgrasH2@ Tac	Subcutaneous SOM230 (Batch no. 0322002) as salt as solutions in acetate buffer	4 weeks	0 (Control), 1, 2.5, 5 and 10	10 animals per group and sex	1	Body weight losses noted in all treated groups following the first week dosing. Increases in serum AST activity occurred in all dose groups of either sex. Increases in serum ALT, in one or more of the male mice/dose group at doses ≥ 2.5 mg/kg/day, and slight decreases in total serum protein and globulin concentrations in male mice at doses ≥ 5 mg/kg/day. Heart and spleen weights were decreased in females at 10 mg/kg/day, probably secondary to the lower body weights at necropsy. Decreased eosinophilia of the acidophile cells of the pars distalis of the pituitary and a slight increase in incidence and severity of focally increased zymogen in the pancreas were seen in females at doses ≥ 2.5 mg/kg/day. Dose-related dermal inflammation and regeneration of panniculus carnosus were observed at dose ≥ 5 mg/kg.	[0470037]	4.2.3.4.2-1
Mice / CB6F1/ TgrasH2 wild type	Subcutaneous SOM230 (Batch no. 0322002) as salt as solutions in acetate buffer	4 weeks	0 (Control), 10, 20, 30	10 animals per group and sex	NA	Test article-related clinical signs were skin lesions at the injection sites and included hair loss and scab. The severity and incidence of the skin lesions were increased in the high dose group. Test article-related mean body weight loss or decreased mean body weight was noted in all dose groups treated with SOM230. Correspondingly, decreased food consumption was also noted in all dose groups except for the high dose male group. Test article-related effects noted on clinical pathology data	[0570087]	4.2.3.4.2-2

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
						included mild to moderate decreases in the red blood cell (RBC) count, hemoglobin concentration and/or hematocrit at 30 mg/kg/day and a mild increase in serum transaminase activities including AST and ALT at doses ≥ 20 mg/kg/day. Mild azotemia (reflected by a mild increase in serum urea, creatinine and phosphorus concentrations) was also noted in the two females at doses ≥ 20 mg/kg/day. Thymus, heart and kidney weights were decreased in males and adrenal gland weights were slightly decreased in females at doses ≥ 10 mg/kg/day. Ovary and uterus weights were decreased at doses ≥ 10 mg/kg/day. Macroscopic findings of scab and alopecia were present at the injection sites with increased frequency at 30 mg/kg/day and this correlated with the microscopic findings of ulceration, fibrosis and necrosis. Inflammation, fibrosis, edema, necrosis and regeneration of the panniculus muscle and ulceration of the skin and underlying tissue were present at the injection sites with increased severity with increasing doses of SOM230. Other findings included decreased eosinophilia of the acidophil cells of the pars distalis of the pituitary and a slight increase in incidence and severity of focally increased zymogen (retention, zymogen) in the pancreas at doses ≥ 10 mg/kg/day. There was minimally decreased primary spongiosa in the metaphysis below the growth plate of the tibia and femur in males and females at doses ≥ 10 mg/kg/day. Reduced size and numbers of corpora lutea were present at doses ≥ 20 mg/kg/day, correlating with the reduction in ovary weights, although there appeared to be no changes in the estrous cycle in that treated females were distributed in all stages of the estrous cycle comparable to those in the control group. Uterine atrophy at doses ≥ 20 mg/kg/day correlated with the reduction in uterine weights. Minimal to moderate		

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Duration of dosing	Doses (mg/kg/day)	Gender and no. per group	NOAEL[a)] (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
						mineralization and regeneration of skeletal muscle myofibers in several animals in all treated groups may be an extension from the panniculus muscle at the injection site.		

2.6.7.10B　がん原性試験

Report title: A 2 year subcutaneous injection carcinogenicity study of SOM230 in the albino rat　Study no.: [0670694]

Species/strain: IGS Wistar Hannover Rat; Crl:WI(Han)　Duration of dosing: 2 years　Location in CTD: 4.2.3.4.1-1

Initial age: 7 weeks at start of dosing　Method of administration: Subcutaneous injection　GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted] 20[redacted]　Vehicle/formulation: Acetate buffered solution, pH 4.5　Treatment of controls: Daily subcutaneous injection with acetate buffered solution, pH 4.5

Special features: not applicable

Basis for high-dose selection: Doses for this carcinogenicity study were based on the results from a 26-week subcutaneous toxicity study in rats (Study no. 0210056) in which doses of 0, 0.008, 0.024 or 0.08 to 0.24 mg(base)/kg/day were administered to males and doses of 0, 0.024, 0.08 and 0.24 mg/kg/day were administered to females.

Daily dose (mg/kg/day)	0 (Control)		0.01		0.05		0.3	
Gender	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50	M: 50	F: 50
Toxicokinetics:								
Week 4								
Cmax (ng/mL)	NA	NA	17.9	10.1	111	63.7	438	394
AUC0-24h (ng・h/mL)	NA	NA	35.8	17.4	309	100	2160	985
Week 39								
Cmax (ng/mL)	NA	NA	17.7	9.99	94.8	168	883	499
AUC0-24h (ng・h/mL)	NA	NA	56.2	28.8	347	363	3980	1900

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Died/sacrificed moribund	10	16	14	12	8	13	5	8
Terminal sacrifice	40	34	36	38	42	37	45	42
Survival (%)	80	68	72	76	84	74	90	84
Clinical Observations								
Skin blue	5	6	5	1	7	3	9	2
Skin brown	5	30	4	16	10	13	16	24
Thin	4	13	5	16	6	17	2	17
Vaginal discharge (liquid red)	NA	2	NA	4	NA	0	NA	6
Flaking of skin	9	3	1	2	4	4	3	12
Body weight (%[a]):								
Week 26	489.1	263.1	-9.6***	- 0.3	-16.9***	- 3.1	-31.6***	-14.3***
Week 104	651.2	393.1	-15.0***	- 5.1	-17.6***	+ 0.9	-27.1***	-11.4**
Food consumption (%[a]):								
Week 26-27	22.6	16.8	- 4.9$	+ 4.2*	-10.6$$$	+ 5.4*	-19.5$$$	-8.9***
Week 104-105	23.0	19.5	- 7.8	- 2.1	-10.4*	+ 15.4$$	-18.3$$$	-3.6
Number of animals with neoplastic lesions:								
Abdomen								
Carcinoma: metastasis	0	2	0	0	0	0	0	1
Sarcoma: metastasis	1	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma (not otherwise specified)	0	0	0	0	0	1	0	0
Lipoma	1	0	0	0	0	0	0	0

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Adrenal								
Adenoma: cortical	6	3	1	0	4	0	3	2
Benign pheochromocytoma	0	0	0	0	0	2	0	0
Malignant pheochromocytoma	1	0	1	0	0	0	0	0
Sarcoma: metastasis	0	0	1	1	0	0	0	0
Bile duct								
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	0
Bone miscellaneous								
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1
Brain								
Benign granular cell tumor	0	2	1	0	2	1	0	1
Benign mixed glioma	0	0	0	0	0	0	1	1
Carcinoma: metastasis	0	1	0	1	0	0	0	0
Malignant astrocytoma	0	0	0	0	1	1	0	0
Malignant meningioma	0	0	1	0	1	0	0	0
Cecum								
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	0
Clitoral gland								
Adenoma	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Diaphragm								
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	2
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0
Colon								
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0
Duodenum								
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Eye								
Leiomyoma: uvea	0	0	0	1	0	0	0	0
Fat								
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	1
Mesothelioma	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Sarcoma: metastasis	0	0	0	1	0	0	0	0
Heart								
Sarcoma: metastasis	0	0	0	1	0	0	0	0
Hemolymphoreticular tissue								
Malignant lymphoma	3	0	0	0	1	0	0	1
Histiocytic sarcoma	0	1	0	0	1	0	0	0
Injection Site								
Fibrosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma: sebaceous	1	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma: squamous cell	1	0	0	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	1	1	0	0	3	0	0	0
Fibroma	0	0	0	0	1	0	3	0
Hemangioma	0	0	0	1	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Sarcoma (not otherwise specified)	1	0	0	0	0	0	0	0
Jejunum								
Malignant teratoma	0	0	1	0	0	0	0	0
Leiomyoma	0	0	0	0	1	1	0	0
Carcinoma: metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0
Kidney								
Liposarcoma	0	0	0	1	0	0	0	0

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Liver								
Adenoma: hepatocellular	2	3	0	2	0	3	0	1
Carcinoma: hepatocellular	0	0	0	1	0	0	0	0
Carcinoma: metastasis	0	2	0	0	0	0	0	1
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0
Lung								
Adenoma: alveolar/bronchiolar	1	0	0	1	1	0	0	0
Carcinoma: metastasis	0	2	0	0	0	1	0	2
Sarcoma: metastasis	1	0	1	1	0	0	0	1
Lymph node								
Hemangiosarcoma	2	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma: metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1
Sarcoma: metastasis	1	0	0	0	0	1	0	0
Lymph node mandibular								
Carcinoma: metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1
Lymph node mesenteric								
Hemangioma	0	0	0	0	0	2	1	0
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	1	0	1	0
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	0
Lymph node tracheobronchial								
Carcinoma: metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1
Sarcoma (not otherwise specified)	0	0	0	0	0	1	0	0
Mammary gland								
Fibroadenoma	0	8	0	10	0	15	0	8
Adenoma	0	3	0	1	0	0	0	1
Adenocarcinoma	0	3	0	5	0	6	0	2

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Muscle skeletal miscellaneous								
Hemangiosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Benign granular cell tumor	0	0	0	0	0	0	1	0
Ovary								
Adenoma: sertoliform tubular	NA	1	NA	3	NA	1	NA	0
Malignant granulose-theca cell tumor	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Benign granulose-theca cell tumor	NA	0	NA	1	NA	0	NA	0
Cystadenoma	NA	0	NA	2	NA	1	NA	0
Carcinoma: metastasis	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Oviduct								
Carcinoma: metastasis	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1
Pancreas								
Adenoma: islet cell	3	1	0	0	2	0	1	0
Carcinoma: acinar cell	0	1	0	0	1	0	0	0
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	1
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0
Pituitary								
Adenoma: pars distalis	21	32	12	22	10	29	8	23
Adenoma: pars intermedia	0	0	2	0	2	0	0	0
Carcinoma: pars distalis	0	1	0	1	0	0	0	0
Prostate								
Adenocarcinoma	0	NA	0	NA	1	NA	0	NA
Rectum								
Carcinoma: metastasis	0	1	0	0	0	0	0	1
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	0	0	1

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Skin								
Fibroma	0	1	0	0	1	0	0	0
Skin miscellaneous								
Papilloma: squamous cell	2	0	0	0	0	0	0	0
Keratoacanthoma	4	0	2	0	2	0	0	0
Adenoma: sebaceous	0	0	0	0	0	0	1	0
Carcinoma: sebaceous	0	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma: basal cell	0	0	0	0	1	0	0	1
Carcinoma: squamous cell	0	0	1	0	0	0	0	0
Spleen								
Sarcoma (not otherwise specified)	1	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma: metastasis	0	0	1	0	0	0	0	0
Carcinoma: metastasis	0	3	0	0	0	0	0	0
Stomach								
Leiomyosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Adenoma	0	0	0	0	0	0	1	0
Adenocarcinoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Fibrosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	0
Carcinoma: metastasis	0	2	0	0	0	0	0	1
Subcutaneous tissue								
Benign granular cell tumor	0	0	0	0	0	0	0	1
Carcinoma (not otherwise specified)	0	0	0	0	0	1	0	0
Fibrosarcoma	2	0	1	0	1	0	0	2
Fibroma	0	0	0	0	1	1	1	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0
Lipoma	3	0	1	0	0	2	0	0
Liposarcoma	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Malignant schwannoma	0	0	1	0	0	0	1	0
Osteosarcoma	1	0	0	0	0	0	0	0
Sarcoma: metastasis	1	0	0	0	0	0	0	0
Testis								
Adenoma: interstitial cell	3	NA	5	NA	1	NA	1	NA
Thorax								
Sarcoma (not otherwise specified)	0	0	0	1	0	0	0	0
Thymus								
Benign thymoma	1	1	0	4	1	2	0	1
Sarcoma: metastasis	1	0	0	0	0	0	0	0
Malignant thymoma	0	1	0	1	0	1	0	0
Thyroid								
Adenoma: follicular cell	3	3	1	4	1	1	0	0
Adenoma: C-cell	11	2	9	6	5	2	6	3
Carcinoma: C-cell	0	2	0	1	0	2	0	0
Urinary bladder								
Carcinoma: metastasis	0	2	0	0	0	0	0	0
Sarcoma: metastasis	0	0	0	0	0	1	0	0
Uterus								
Benign granular cell tumor	NA	1	NA	1	NA	0	NA	1
Polyp: endometrial stromal	NA	3	NA	6	NA	3	NA	6
Sarcoma: endometrial stromal	NA	1	NA	3	NA	0	NA	1
Adenoma: endometrial	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Adenocarcinoma: endometrial	NA	2	NA	0	NA	0	NA	3
Hemangioma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0
Leiomyoma	NA	1	NA	0	NA	0	NA	0

2.6.7.10 B がん原性試験（続き）

Report title: A 2 Year Subcutaneous Injection Carcinogenicity Study of SOM230 in the Albino Rat Study no.: 0670694

Sarcoma: metastasis	NA	0	NA	0	NA	1	NA	0
Vagina								
Leiomyosarcoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Polyp	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Benign granular cell tumor	NA	0	NA	0	NA	2	NA	0
Vas deferens								
Fibrosarcoma	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Gross pathology:	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology - Non-neoplastic lesions								
Injection sites								
Panniculus muscle degeneration	4	8	6	7	14	14	40	25

- = no noteworthy findings
NA = not applicable
a = For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ***$p < 0.001$ (Dunnett)
$ $p < 0.05$, $$ $p < 0.01$, $$$$p < 0.001$ (Dunn)

2.6.7.10C　がん原性試験

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice　Study no.: [0470111]

Species/strain: Mouse, CB6F1/Tgras H2 hemizygous and CB6F1 wildtype wild-type　Duration of dosing: At least 26 weeks　Location in CTD: 4.2.3.4.2-3

Initial age: Approx 8-9 weeks (at start of dosing)　Method of administration: Subcutaneous　GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]　Vehicle/formulation: SOM230 solutions in Acetate buffered solution　Treatment of controls: Acetate buffered solution

Special features: N-nitroso-N-methylurea (MNU) was used as a positive reference article (single i.p. dose on Day 1)..

Basis for high-dose selection: Skin lesions at injection site from the 4-week dose range finding study (Study no. 0470037)

CB6F1/Tgras H2 hemizygous

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)		0.5		1		2.5		75 (positive reference article)	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Toxicokinetics										
Number of TK animals at start	4	4	8	8	8	8	8	8	0	0
Mean concentration at	NA	NA	91.093	59.685	214.070	67.898	1032.703	339.587	N/E	N/E
1 and 2 hours post dose in week 4 (ng/mL)[a]	NA	NA	23.254	9.434	112.921	21.042	182.076	27.451	N/E	N/E
Number of animals at start (main):	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
Died/sacrificed moribund	3	1	3	4	2	3	1	2	16	20
Terminal sacrifice	22	24	22	21	23	22	24	23	9	5
Survival (%)	88	96	88	84	92	88	96	92	36	20
Body weight (%[b])	34.7	25.2	-9.5*	-6.3*	-13**	-6.7**	-11.2*	-8.7**	-2.6	-10.7**
Food consumption (%[b])	6.8	5.9	-19.1	6.8	11.8	18.6	-4.4	-6.8	-17.6	-18.6*
Clinical Observations										
Scab in injection site	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
Lesion in injection site	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Number of animals with palpable mass	0	0	0	0	1	0	1	0	5	6

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

Daily dose (mg/kg):	0 (Control)		0.5		1		2.5		75 (positive reference article)	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Histopathology – Neoplastic lesions										
Adrenal										
Gland cortex adenoma spindle cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Epididymides										
Carcinoma	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	2	NA
Hemangiosarcoma	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
Esophagus										
Carcinoma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Papilloma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gallbladder										
Adenoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Gums / gingival										
Papilloma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Harderian gland										
Adenoma	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Kidney										
Adenoma tubule	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Carcinoma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Carcinoma tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Large intestine										
Cecum adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Colon adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Lung										
Adenoma	4	1	0	0	0	0	2	1	6	4
Carcinoma	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

Daily dose (mg/kg):	0 (Control)		0.5		1		2.5		75 (positive reference article)	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Mammary										
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Ovary										
Hemangiosarcoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Salivary gland										
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin										
Fibroma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Carcinoma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Papilloma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	3	11
Keratoacanthoma	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2
Hemangiosarcoma	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Small intestine										
Ileum adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Jejunum adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8
Spleen										
Carcinoma, squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hemangiosarcoma	1	1	0	2	0	3	1	0	2	2
Stomach										
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Carcinoma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6
Papilloma squamous cell	0	0	0	0	0	0	0	0	21	24
Hemangiosarcoma	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Systemic										
Lymphoma	0	0	1	0	0	0	0	0	12	13
Thymus										
Thymoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

Daily dose (mg/kg):	0 (Control)		0.5		1		2.5		75 (positive reference article)	
Gender	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Uterus										
Endometrial stromal polyp	NA	1	NA	0	NA	0	NA	1	NA	7
Leiomyoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Vagina										
Leiomyoma	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA	1
Organ weights (%[c])										
Heart	0.20514	0.15230	-8.71	-4.74	-13.77##	-7.24	-15.20##	-7.96#	NE	NE
Kidney	0.62991	0.38579	-13.82#	-6.71#	-17.72##	-6.06#	-21.20##	-9.68##	NE	NE
Liver	1.46	1.16	-10.45	-8.68##	-13.00#	-8.81#	-14.38#	-11.84##	NE	NE
Ovaries	NA	0.01114	NA	-7.64	NA	6.64	NA	-6.27	NE	NE
Spleen	0.07736	0.09591	1.50	-8.41	-3.95	-4.30	-0.84	-11.49	NE	NE
Testes	0.29454	NA	-1.36	NA	-1.27	NA	-3.08	NA	NE	NE
Gross pathology:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology – Non neoplastic lesions										
Pancreas										
Zymogen increased	0	7	12	19	16	18	11	12	14	17
Injection site										
Mixed cell inflammation subcutaneous	16	23	22	21	23	22	24	25	NA	NA
Hemorrhage	2	11	12	7	11	15	12	7	NA	NA
Fibrosis	0	6	6	6	8	8	10	8	NA	NA
Nuclear proliferation (regeneration) panniculus muscle	2	17	22	14	19	21	21	22	NA	NA

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

CB6F1 wildtype

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)		2.5	
Gender	M	F	M	F
Toxicokinetics				
Number of TK animals at start	4	4	8	8
Mean concentrations at	NA	NA	1235.349	358.467
1 and 2 hours post dose in week 4 (ng/mL)	NA	NA	141.872	93.672
Number of main study animals at start	25	25	25	25
Died/sacrificed moribund	1	1	2	1
Terminal sacrifice	24	24	23	24
Survival (%)	96	96	92	96
Body weight (%[b])	47.1	31.7	-15.1$$	-9.1$$
Food consumption (%[b])	7.2	7.1	-22.2$	-11.3
Number evaluated:	25	25	25	25
Number of animals with palpable mass	0	0	0	0
Histopathology – Neoplastic lesions				
Adrenal				
Cortex adenoma spindle cell	0	0	0	0
Epididymides				
Carcinoma	0	NA	0	NA
Hemangiosarcoma	0	NA	0	NA
Esophagus				
Carcinoma, squamous cell	0	0	0	0
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0
Gallbladder				
Adenoma	0	0	0	0
Gums / gingival,				
Papilloma, squamous cell	0	0	0	0

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)		2.5	
Gender	M	F	M	F
Harderian gland				
Adenoma	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	0	0
Kidney				
Adenoma, tubule	0	0	0	0
Carcinoma, tubule	0	0	0	0
Large intestine				
Cecum adenocarcinoma	0	0	0	0
Colon adenocarcinoma	0	0	0	0
Lung				
Adenoma	3	0	2	0
Carcinoma	0	0	0	0
Mammary				
Adenocarcinoma	0	0	0	0
Salivary gland				
Adenocarcinoma	0	0	0	0
Skin				
Fibroma	0	0	0	0
Carcinoma squamous cell	0	0	0	0
Papilloma squamous cell	0	0	0	0
Keratoacanthoma	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0
Small intestine				
Ileum adenocarcinoma	0	0	0	0
Jejunum adenocarcinoma	0	0	0	0

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)		2.5	
Gender	M	F	M	F
Spleen				
Hemangiosarcoma	0	0	0	0
Stomach				
Adenocarcinoma	0	0	0	0
Carcinoma squamous cell	0	0	0	0
Papilloma squamous cell	0	0	0	0
Hemangiosarcoma	0	0	0	0
Systemic				
Lymphoma	0	0	0	0
Thymus				
Thymoma	0	0	0	0
Uterus				
Endometrial stromal polyp	NA	0	NA	0
Leiomyoma	NA	0	NA	0
Vagina				
Leiomyoma	NA	0	NA	0
Organ weights (%[c])				
Heart	0.23098	0.15784	-17.84**	-7.95**
Kidney	0.69934	0.40081	-23.19**	-7.99**
Liver	1.77	1.21	-19**	-7.98**
Ovaries	NA	0.01172	NA	-1.42
Spleen	0.09296	0.09488	-10.79**	-7.32&
Testes	0.31348	NA	-4.54&	NA
Gross pathology	-	-	-	-

2.6.7.10 C がん原性試験（続き）

Report title: 26-week subcutaneous carcinogenicity study in CB6F1/TgrasH2 hemizygous and wild-type mice Study no.: 0470111

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)		2.5	
Gender	M	F	M	F
Histopathology – Non-neoplastic lesions				
Pancreas				
Zymogen increased	6	9	10	15
Injection site				
Mixed cell inflammation subcutaneous	23	21	25	22
Hemorrhage	13	10	13	9
Fibrosis	14	4	13	9
Nuclear proliferation (regeneration) panniculus muscle	9	9	12	7

[a]TK samples were not collected for the positive reference group.

[b]At 6 months. For controls, group means (g) are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

[c] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

Modified T-test: * p<0.05, ** p=0.01, Dunnett's test: $ p<0.05, $$ p<0.01, Dunn's test: # p<0.05, ## p<0.01, Wilcoxon's test: & P<0.05

NA = Not applicable, N/E = Not examined

2.6.7.11 生殖発生毒性試験

重要な試験以外の試験

Species/ strain	Method of administration (vehicle/ formulation)	Dosing period	Doses, base (mg/kg)	No. per group	Noteworthy findings	Testing facility	Study number	Location in CTD
Rat/Wistar Hannover, Crl:WI (Glx/BRL/Han)IGS BR	Subcutaneous injection (b.i.d.)/solution in acetate buffered solution	Gestation day 6-17	0 0.5 1 5 10	6 6 6 6 6	Swollen nose and/or paws ≥ 0.5 mg/kg/day; Slight injection site irritation 10 mg/kg/day; Transient body weight loss ≥ 5 mg/kg/day; ↓ Body weight gain ≥ 5 mg/kg/day; No reproductive or fetal effects	Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ	[0370135]	4.2.3.5.2-1
Rabbit/New Zealand White, Hra(NZW) SPF	Subcutaneous injection (b.i.d.)/solution in acetate buffered solution	Gestation day 7-20	0 0.1 0.25 0.5 1 5 10	6 3 6 6 3 3 3	Decreased stool ≥ 0.25 mg/kg/day; No stool ≥ 5.0 mg/kg/day; ↓ food consumption ≥0.1 mg/kg/day; ↓ body weight gain ≥ 0.1 mg/kg/day; ↑ late/total resorptions ≥ 5 mg/kg/day; ↑ early resorptions at 10 mg/kg/day; ↓ number viable fetuses ≥ 5 mg/kg/day; ↑ percent post-implantation loss at ≥ 5 mg/kg/day.	Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ	[0370125]	4.2.3.5.2-3

↓: decrease/reduction, ↑: increase/elevation

2.6.7.12 生殖発生毒性試験

Report title: A subcutaneous fertility and early embryonic development study in rats

Study no.: [0470174]

Fertility and early embryonic development to implantation

Duration of dosing:
Male: Once daily for at least 28 days prior to mating and during the mating period until terminal necropsy
Female: Once daily for the two week premating period during mating and through gestation day 6

Location in CTD: 4.2.3.5.1-1

Species/strain: Rat, Wistar Hannover
Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGS BR

Necropsy: Males: Following the completion of mating and at the direction of the Study Director; Females: On gestation day 13 for sperm positive females

GLP compliance: yes

Initial age: At least 12 weeks (at start of dosing)

Method of administration: Subcutaneous

Date of first dose: [redacted]2[redacted]

Vehicle/formulation: SOM230 solutions in acetate buffered solution

Special features: None

No observed reproductive adverse effect level: F_0 males: 10 mg/kg/day F_0 females: Not established F_1 litters: Not applicable

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	0.1	1.0	10
Males	No. evaluated	25	25	25	25
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations:				
	Swollen forepaws/hindpaws and/or nose	0	0	25	25
	Reddened ears	0	0	0	6
	Wounds/cuts/scratches/scabs	0	0	6	25
	Hairloss	0	0	0	23
	Piloerection	0	0	0	1
	Decreased activity	0	0	0	1
	Staining of the fur	0	0	0	1
	Decreased stool	0	0	0	11
	Soft stool	0	0	0	7

2.6.7.12 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: A subcutaneous fertility and early embryonic development study in rats Study no.: 0470174

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	0.1	1.0	10
Males (cont'd)	No stool	0	0	0	1
	Necropsy observations:				
	Skin – discoloration	0	0	0	2
	Body weight (%[a])	411	-10**	-20**	-24**
	Food consumption (%[a])	27	-11**	-15**	-11**
	Mean no. days prior to mating	2.8	3.3	3.4	2.6
	No. of males that mated	25	25	25	25
	No. of pregnant females	24	25	24	22
	Epididymal weight	1.4756	1.4412	1.3756	1.3664
	Testes weight	3.8120	3.7048	3.6836	3.5916
	% Motile sperm	81	82	83	80
	Sperm count (x 10^6) /gram Testes	100.0124	93.0320	98.3480	105.9280
Females	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations:				
	Swollen forepaws/hindpaws and/or nose	0	0	25	25
	Reddened ears	0	0	0	13
	Purple tails	0	0	3	25
	Wounds/cuts/scratches/scabs	0	1	1	24
	Hairloss	1	1	1	19
	No stool	0	0	0	4
	Ano-genital staining	0	0	0	2
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Premating body weight (%[b])	223	-1	-8**	-9**
	Gestation body weight (%[b])	277	-3	-10$$	-13$$
	Premating food consumption (%[b])	20	-5	0	10**
	Gestation food consumption (%[b])	26	0	-4	0
	Animals with abnormal estrus cycles	3	2	9	16$$$

2.6.7.12 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: A subcutaneous fertility and early embryonic development study in rats Study no.: 0470174

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	0.1	1.0	10
Mean no. days prior to mating	2.8	3.3	3.4	2.6
No. of females sperm positive	25	25	25	25
No. of pregnant females	24	25	24	22
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean no. corpora lutea	13.5	13.1	11.4$$	9.4$$
Mean no. implantations	12.3	10.0$	10.0$	8.1$$
Mean % preimplantation loss	9.3	23.9	12.2	13.6
Mean no. live fetuses	11.7	9.4$	9.6$	7.6$$
Mean no. resorptions	0.5	0.5	0.4	0.5
Mean % postimplantation loss	4.4	5.2	4.3	6.4

- No noteworthy findings; * p<0.05, ** p<0.01 (Duncan's test), $ p<0.05, $$ p<0.01, $$$ p<0.001 (Dunnet's test)

[a] After 4 weeks of dosing. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences). If the duration of dosing is greater than 4 weeks, additional results may be included.

[b] At the end of premating or gestation period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.13 生殖発生毒性試験

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験

Report title: A subcutaneous embryo-fetal development study in rats

Effect on embryo-fetal development | Duration of dosing: gestation days 6-17 | Study no.: [0470017]

Species/strain: Rat, Wistar Hannover Crl:WI(Glx/BRL/Han)IGS BR | Day of C-section: gestation day 21 | Location in CTD: 4.2.3.5.2-2

Initial age: 10-12 weeks at arrival | Method of administration: subcutaneous | GLP compliance: yes

Date of first dose: [redacted]20[redacted] | Vehicle/formulation: acetate buffered solution, pH 4.5

Special features: None

No observed adverse effect level: F_0 females: not determined | F_1 litters: 5 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	1	5	10
Dams/does	Toxicokinetics: AUC0-24h (ng·h/mL)	NA	4930 ± 1055	25594 ± 5051	42179 ± 15237
	Cmax (ng/mL)	NA	1104.58 ± 110.66	3096.00 ± 867.10	3221.45 ± 1144.85
	No. pregnant	25	25	23	24
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	1
	No. aborted or with total resorption of litter	0	1	0	0
	Clinical observations				
	- Swollen nose	0	24	25	24
	- Swollen paws	0	12	23	22
	- Activity decreased	0	0	1	3
	- Wounds/cuts/scratches/scabs	1	0	11	20
	- Hair loss	1	0	9	17
	- Staining of the fur	0	0	2	2
	- Soft stool	0	0	0	1
	- Decreased stool	0	0	0	2

2.6.7.13A 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: A subcutaneous embryo-fetal development study in rats Study no.: 0470017

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	1	5	10
	Necropsy observations				
	- Discoloration of the skin	0	0	2	6
	Body weight (%[a])	276 grams	- 4.7*	- 8.7**	- 8.3**
	Food consumption (%[a])	27 grams/day	+ 7.4*	+ 0.0	+ 0.0
	Mean no. corpora lutea	11.2	11.2	11.9	11.3
	Mean no. implantations	9.1	8.5	10.0	9.6
	Mean % preimplantation loss	19.2	24.2	16.4	15.2
Litters	No. litters evaluated	25	25	23	21
	No. live fetuses	215	200	217	176**
	Mean no. resorptions	0.5	0.5	0.5	1.2
	No. of litters with dead fetuses	0	0	0	0
	No. dead fetuses	0	0	0	0
	Mean % postimplantation loss	5.3	6.1	5.2	12.4
	Mean fetal body weight (g)	5.3	5.1	5.1	4.9**
	Fetal sex ratios (% males)	45.1	48.0	43.8	57.4
	Fetal malformations: [b]				
	Gross external malformations (litters)				
	- Malrotated limbs	5(4)	0(0)	6(5)	13*(6)
	Visceral malformations (litters)	-	-	-	-
	Skeletal malformations (litters)	-	-	-	-
	Fetal variations: [b]				
	Gross external variations (litters)	-	-	-	-
	Visceral variations (litters)	-	-	-	-
	Skeletal variations (litters)	-	-	-	-

NA: Not applicable, - No noteworthy findings; * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnet's test)

[a] BW on gestation day 18 and FC during gestation day15 – 18. For controls, group means are shown. For treated groups, percentage changes of control are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percentages).

[b] Test article-related malformations and variations

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験

Report title: A subcutaneous embryo-fetal development study in rabbits
Study no.: [0470018]
Effect on embryo-fetal development
Duration of dosing: gestation days 7-20
Location in CTD: 4.2.3.5.2-4
Species/strain: Rabbit/NZW Hra: (NZW)SPF
Day of C-section: gestation day 29
GLP compliance: yes
Initial age: Approx. 24-25 weeks at dosing initiation
Method of administration: subcutaneous
Date of first dose: [redacted]
Vehicle/formulation: acetate buffered solution, pH 4.5
Special features: None
No observed adverse effect level:　F_0 females: 0.05 mg/kg/day　F_1 litters: 0.05 mg/kg/day

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	0.05 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day	5.0 mg/kg/day
Dams/does	Toxicokinetics: AUC0-24h (ng·h/mL)	NA	114.0 ± 26.7	1906 ± 363	11766 ± 2867
	Cmax (ng/mL)	NA	45.04 ± 4.61	753 ± 150	2709 ± 456
	No. pregnant	20	18	20	19
	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	2
	No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	3
	Clinical observations				
	- Decreased stool	3	4	15	20
	- Mucoid stool	0	0	3	2
	- Soft stool	2	2	6	2
	- No stool	0	0	2	18
	- No urine	0	0	0	1
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight (%[a])(grams)(gestation day 21)	3807	-1	-7*	-12**
	Food consumption (%[a])(grams) (gestation day 20-21)	179	-9	-28**	-59**
	Mean no. corpora lutea	11.2	11.1	11.5	11.4
	Mean no. implantations	9.1	9.4	10.1	10.1
	Mean % preimplantation loss	18.9	15.0	11.9	11.7

2.6.7.13B 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: SOM230: A subcutaneous embryo-fetal development study in rabbits Study no.: 0470018

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	0.05 mg/kg/day	1.0 mg/kg/day	5.0 mg/kg/day
Litters	No. litters evaluated	19	18	19	14
	No. live fetuses	158	156	165	123**
	Mean no. resorptions	0.7	0.8	1.4	1.9
	No. of litters with dead fetuses	0	0	0	0
	No. dead fetuses	0	0	0	0
	Mean % postimplantation loss	8.1	8.2	14.1	18.5
	Mean fetal body weight (g)	44.5	45.2	40.3	36.5**
	Fetal sex ratios (% males)	50.0	50.0	45.5	56.1
	Fetal malformations:				
	Gross external malformations (litters)	-	-	-	-
	Visceral malformations (litters)	-	-	-	-
	Skeletal malformations (litters)	-	-	-	-
	Fetal variations:				
	Gross external variations (litters)	-	-	-	-
	Visceral variations (litters)	-	-	-	-
	Skeletal variations (litters)				
	- Unossified forepaw phalanx	0(0)	4(3)	8##(2)	9##(3)
	- Unossified talus	0(0)	0(0)	0(0)	5#(2)

NA: Not applicable, - No noteworthy findings; * $p<0.05$, ** $p<0.01$ (Dunnet's test), # $p<0.05$, ## $p<0.01$ (Fisher's test)

[a] For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance based on actual data (not on the percent differences).

2.6.7.14 生殖発生毒性試験

Report title: A subcutaneous injection pre and postnatal study in the rat
Study no. [0670042]
Effects on pre-and postnatal development, including maternal function
Species/strain: Rat/Crl:WI (Han)
Duration of dosing: daily from G 6 to day 21, 22 or 23 pp
Location in CTD: 4.2.3.5.3-1
Initial age: 11 to 12 weeks at initiation of dosing
Method of administration: oral gavage
GLP compliance: yes
Date of first dose: [redacted]20[redacted]
Vehicle/formulation: acetate buffered solution
Special features: Standard pre and postnatal study
No observed adverse effect level: F_0 females: Not determined
F_1 generation: Not determined

Daily dose (mg/kg)	Base	0 (Control)	2	5	10
F_0 females	No. pregnant	20	24	22	24
	No. died or sacrificed moribund	0	0	1	3
	Clinical observations				
	Findings in died or sacrificed moribund animals			Decreased activity, decreased muscle tone, hunched posture, lying of side, ptosis, piloerection, shallow breathing, abnormal gait, discoloration of the skin, and/or swelling of the paws	
	Decreased activity	0	7	11	22
	Decreased muscle tone,	0	1	6	7
	Hunched posture	0	1	3	9
	Ptosis (left/right)	0/0	1/1	3/3	8/8
	Piloerection	0	3	6	11
	Findings in injection site (thin fur, scab and/or skin lesion)	0	P	P	P
	Necropsy observations				
	Findings in injection site (scab and/or ulceration)	0	P	P	P
	Gestation body weight (%[a]) (g)	327.5 g	-6.3##	-7.2###	-8.2###
	Lactation body weight (%[a]) (g)	268.3	-4.8##	-6.0###	-6.4###
	Gestation food consumption (%[b]) (g)	342.8	1.4	-5.6	-9.9##
	Mean duration of gestation (days)	21.7	21.4	21.5	21.7
	Abnormal parturition	0	0	0	0

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: A subcutaneous injection pre and postnatal study in the rat Study no. 0670042

Daily dose (mg/kg)	Base	0 (Control)	2	5	10
F_1 litters	No. litters evaluated	20	24	21	22
(Preweaning)	Mean no. of implantations	12.0	12.3	12.0	11.7
	Mean no. liveborn pups/litter	11.7	11.3	11.4	11.0
	No. of litters with dead pups	1	0	0	0
	Postnatal survival to day 4 (%)	99.59	98.64	95.04	98.89
	Postnatal survival to weaning (%)	99.16	99.65	99.13	100.00
	No. of total litter losses	0	0	0	0
	Pup body weights[c] (g) - male	45.35	-11.4*	-11.3*	-16.5***
	Pup body weights[c] (g) - female	44.01	-11.4##	-10.9##	-16.7###
	Pup sex ratios (% males)	52.33	53.55	50.23	56.75
	Physical development (Pinna unfolding)	2.28	2.72@@	2.45	2.65@@
	Pup clinical signs	-	-	-	-
	Reflex and sensory development	-	-	-	-
	Pup necropsy observations	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: A subcutaneous injection pre and postnatal study in the rat Study no. 0670042

Daily dose (mg/kg) Base		0 (Control)	2	5	10
Behavioral/Reproductive Phase					
F_1 males	No. evaluated postweaning	20	24	21	21
(Postweaning)	No. died or sacrificed moribund	1	0	0	1
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Body weight[d] (g)	212.0	-6.2	-4.3	-2.7
	Body weight[e] (g)	391.4	-1.9	0.2	3.4
	Preputial separation (Day of development)	42.5	42.7	43.2	43.1
	Visual functions	-	-	-	-
	Motor activity	-	-	-	-
	Learning and memory	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating	2.5	2.5	2.8	2.7
	No. of males mated [e]	19	24	21	20
	No. of fertile males	19	23	21	19
	Necropsy observations	-	-	-	-

2.6.7.14 生殖発生毒性試験（続き）

Report title: A subcutaneous injection pre and postnatal study in the rat Study no. 0670042

Daily dose (mg/kg)	Base	0 (Control)	2	5	10
F_1 females	No. evaluated postweaning	20	24	21	21
(Postweaning)	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Premating body weight [f] (g)	207.5	-4.8	-5.5	-1.0
	Gestation body weight [f] (g)	260.8	-3.0	-3.4	1.2
	Mean age of vaginal patency (days)	31.5	32.3	31.3	32.0
	Visual functions	-	-	-	-
	Motor activity	-	-	-	-
	Learning and memory	-	-	-	-
	Mean no. days prior to mating	2.5	2.5	2.8	2.7
	No. of females sperm positive	19	24	21	20
	No. of pregnant females	19	23	21	19
	No. with total resorption of litter	0	0	0	1
	Mean no. implantation scars	12.0	12.1	12.0	11.1 / 11.7[g]
	Number of live embryos	10.8	11.7	11.5	10.4 / 10/9 [g]
	Pre-implantation loss (%)	11.15	4.25@	5.04@	14.66 / 10.26[g]
	Number of dead embryos	0.0	0.0	0.0	0.1 / 0.1 [g]
	Post implantation loss (%)	10.41	3.17@@	4.01@@	10.94 / 5.99[g]
	Necropsy observations	-	-	-	-

- No noteworthy findings; P = Present,
Body weight and food consumption: For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
*p ≤ 0.05, **p ≤ 0.01, ***p ≤ 0.001 (Dunn). #p ≤ 0.05 ##p ≤ 0.01, ###p ≤ 0.001 (Dunnett) , @ p ≤ 0.05, @@ p ≤ 0.01, @@@ p ≤ 0.001 (Wilcoxon).
[a] At the end of gestation or lactation. [b] from gestation Day 6 to 20.
[c] At weaning. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[d] At Week 7. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[e] At the end of the postweaning period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.
[f] At the end of the premating period (Day 77 post partum) or at gestation Day 13. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.,
[g] Including animal(s) with total resorption/Excluding animal(s) with total resorption.

2.6.7.15 幼若動物を用いた毒性試験

該当資料なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16A　局所刺激性試験－眼粘膜刺激

Species/ Strain:	Method of Administration: (Vehicle/ Formulation)	Doses: (ml/animal)	Gender and No. per Group:	Observed Maximum Non-Lethal Dose: (mg/kg)	Observed Minimum Lethal Dose: (mg/kg)	Noteworthy Findings:	GLP Compliance:	Study Number:	Location in CTD:
Rabbit/ New Zealand White[1]	Ocular As supplied	Weight equivalent of 0.1ml/animal (approximately 12 mg/animal)	3F	NA	NA	SOM230 is considered to be essentially non-irritating to rabbit eyes	yes	[0320041]	4.2.3.6-1

[1] Approximately 4 months old, NA: Not applicable

2.6.7.16B　局所刺激性試験－皮膚一次刺激性試験

Species/ Strain:	Method of Administration: (Vehicle/ Formulation)	Doses: (g/animal)	Gender and No. per Group:	Observed Maximum Non-Lethal Dose: (mg/kg)	Observed Minimum Lethal Dose: (mg/kg)	Noteworthy Findings:	GLP Compliance:	Study Number:	Location in CTD:
Rabbit/ New Zealand White	Dermal, 4h As supplied	0.5	2F	NA	NA	SOM230 is considered to be non-irritating to rabbit skin	yes	[0320047]	4.2.3.6-2

NA: Not applicable

2.6.7.16C　局所刺激性試験－筋肉刺激性試験

Species/ strain	Method of administration	Doses (mg/kg)	Gender, no./group	Noteworthy findings	Study number	Location in CTD
Rat/CRL:CD IGSBR	Intramuscular	5 mg/body	18M SOM230 9M SOM230 placebo	A single intramuscular administration to rats of SOM230 or SOM230 placebo resulted in minimal to moderate inflammatory or foreign body reactions at injection sites. 5 mg/kg well tolerated locally.	[0320065]	4.2.3.6-3
Rat/WI(Glx/BRL/Han)IGS BR	Intramuscular	6 mg/body	15M	Slight injection site changes including slight to very slight erythema/edema which were no longer apparent after recovery day 3. Histopathological changes were still evident by the end of the recovery and included inflammation due to mechanical trauma and a local foreign body reaction which over time became a granulomatous response.	[0470162]	4.2.3.6-5
Rabbit/HSdIf: NZW	Intramuscular	28 to 40 mg/ animal	9M	Test item deposition was evident at one or both injection sites in 7 out of 9 animals given SOM230 placebo, and in all 9 animals given SOM230. In the animals given SOM230 the deposition was pigmented. In all cases, SOM230 and SOM230 Placebo, test item deposition was accompanied by subacute, chronic or chronic active inflammation, with the chronic inflammation noted around the deposition becoming increasingly predominant over time. By Days 75 and 92 there were no histological findings associated with administration of SOM230 placebo. Test item deposition associated with minimal inflammation was still evident at the injection sites given SOM230 at Day 92. SOM230 was well tolerated locally.	[0320064]	4.2.3.6-4

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17A　その他の毒性試験－免疫毒性試験

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rats/ (Crl:WI (G1x/BRL/Han) IGS BR)	s.c. injection	28 days	0, 0.08, 0.24, 0.8	20M, 20F	Increased incidence of swelling in the head, muzzle, and extremities at the 0.8 mg/kg/day. Decreases in body weights, body weight gains, and food consumption at the 0.24 and 0.8 mg/kg/day. Minimal to slight hematopoietic hypocellularity (and increased adipose tissue) in bone marrow in females at 0.8 mg/kg/day and in males at doses of ≥ 0.08 mg/kg/day. Decreases in splenic total lymphocyte counts and absolute counts of all lymphocyte sub-populations in males dosed at 0.24 and 0.8 mg/kg/day. No Observed Adverse-Effect Level: 0.08 mg/kg/day.	yes	[0680209]	4.2.3.7.2-1

2.6.7.17B　その他の毒性試験－不純物の遺伝毒性試験

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Salmonella TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 (TOX3/SOM230 batch 05/2)	*In vitro*	3 days	4.38, 21.9, 110, 548, 2740 µg/ plate	NA	No evidence of mutagenicity	yes	[0512013]	4.2.3.7.6-1
Salmonella TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 (SOM230-BTA/DS 02 (batch 830362R0001 containing [redacted]% of impurity 類縁物質 A*)	*In vitro*	3 days	0.8, 4, 20, 100, 500, 2510 µg/ plate	NA	No evidence of mutagenicity	yes	[0870592]	4.2.3.7.6-2
Salmonella TA1535, TA97a, TA98, TA100, TA102 (TOX4/SOM230 batch 09/1)	*In vitro*	3 days	0.64, 3.2, 16, 80, 400 and 2000 µg/ plate	NA	No evidence of mutagenicity	yes	[0970214]	4.2.3.7.6-3
Human peripheral blood lymphocytes (TOX3/SOM230 batch 05/2)	*In vitro*	3 h treated 17 h recovery	1.6, 3.3, 58.5, 119.6 µg/mL (-S9) 108.9, 148.1, 201.6 µg/mL (+S9)	NA	No evidence of clastogenic potential	yes	[0512103]	4.2.3.7.6-4
Human peripheral blood lymphocytes (SOM230-BTA/DS 02 (batch 830362R0001 containing [redacted]% of impurity 類縁物質 A*	*In vitro*	3 h treated 17 h recovery	116.7, 136.1, 147.0 µg/mL (-S9) 136.1, 158.7, 171.4 µg/mL (+S9)	NA	No evidence of clastogenic potential	yes	[0870591]	4.2.3.7.6-5
Human peripheral blood lymphocytes (TOX4/SOM230 batch 09/1)	*In vitro*	3 h treated 17 h recovery	83.7, 119.7, 143.1, 171.2 µg/mL (-S9) 119.7, 143.1, 171.2 µg/mL (+S9)	NA	No evidence of clastogenic potential	yes	[0970216]	4.2.3.7.6-6

NA: not applicable

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17C　その他の毒性試験－不純物の毒性試験

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Rat/ Wistar Han Crl: WI (TOX3/SOM230 batch 05/2)	Subcutaneous	4 weeks	0.008, 0.8 mg/kg/day	10M/10F	No evidence of an effect of treatment attributable to the presence of impurities at 0.008 or 0.8 mg/kg/day	yes	[0520067]	4.2.3.7.6-7
Rat/ Han Rcc: Wist (TOX4/SOM230 batch 09/1 spiked with the drug substance impurities 類縁物質 B* at [redacted]% and 類縁物質 C* at [redacted]% for qualification)	Subcutaneous	4 weeks	0.01, 1.0 mg/kg/day	10M/10F	No toxicologically relevant differences between the two batches at 0.01 or 1.0 mg/kg/day	yes	[0970162]	4.2.3.7.6-8

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17D　その他の毒性試験－光毒性試験

Species/ strain	Method of administration	Duration of dosing	Doses (mg/kg)	Gender and no. per group	Noteworthy findings	GLP compliance	Study number	Location in CTD
Balb/c 3T3	*In vitro*	Treatment:60 min; Irradiation: 45 min	Exp 1: 0.079 to 250 µg/mL; Exp 2: 0.32 to 1000 µg/mL	NA	The test item showed no phototoxicity in both experiments. Conclusion: no phototoxic potential for SOM230 can be assumed.	yes	[0680088]	4.2.3.7.7-1

NA: not applicable