2.6.6 毒性試験の概要文

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.5 がん原性試験 15
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 15
2.6.6.7 局所刺激性試験 16
2.6.6.8 その他の毒性試験 16
2.6.6.9 考察及び結論 21
2.6.6.10 図表 27
2.6.6.11 参考文献 28

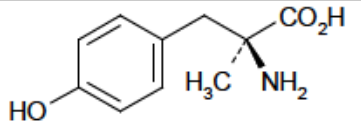
2.6.6 毒性試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.6-1，関連化合物の一覧を表 2.6.6-2 に示す．

表 2.6.6-1 用語及び略語一覧

用語及び略号	内容又は日本語名称
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC24h	時間 0 から投与後 24 時間時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
b.i.d	1 日 2 回の投与
BSP	ブロムサルファレン
BUN	血中尿素窒素
Cmax	最高血漿中濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LD_{25}，LD_{50}，LD_{75}	25，50，75%致死量
SD	Sprague Dawley
S9mix	補酵素添加肝臓ホモジネート上清画分
t.i.d	1 日 3 回の投与

表 2.6.6-2 関連化合物の一覧

名称	構造式	説明及びその他の名称
メチロシン		(2*S*)-2-アミノ-2-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸
不純物A*	[redacted]	[redacted]

2.6.6.1 まとめ

メチロシンの安全性を評価するため，一般毒性試験としてマウス，ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験並びにラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（ラット：13 週間及び 26 週間，イヌ：13 週間及び 33 週間），*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験，その他の毒性試験を実施した．がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった．ラット及びイヌは，いずれもメチロシンがカテコールアミン生合成抑制作用が確認された動物種であり，メチロシンの安全性を評価するのに適した動物種であると考えられた．メチロシンの非臨床毒性試験は，遺伝毒性試験を除いて [redacted] 年代以前に実施されているため GLP に準拠しておらず，また「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日薬食審発 0219 第 4 号）」を満たしていない．新た

＊新薬承認情報提供時に置換

な一般毒性試験は実施しなかったが，国内外の臨床使用で報告されている中枢神経系に関連した鎮静及び傾眠，錐体外路障害，消化器系に関連した下痢，メチロシンの析出に基づく結晶尿の発現などの有害事象はいずれも一般毒性試験において認められた変化（鎮静及び振戦，下痢，尿路結石など）と同質であり，メチロシンの一般毒性は既存の毒性試験で評価可能と考えられた．また，メチロシンの臨床における投与期間は 3 カ月間を超えると想定されるが，イヌを用いた反復投与毒性試験は上記のガイダンスで推奨された投与期間である 39 週間に満たない 33 週間で実施されている．しかし，メチロシンによる主要な毒性はいずれも薬理作用（カテコールアミン生合成抑制作用）に基づく変化又は尿中に排泄されたメチロシンの析出に基づく尿路結石及びこれに伴う泌尿器系に対する影響であり，13 週間から 33 週間への投与期間の延長による増悪が認められなかった．したがって，33 週間を超えて反復投与した場合でもカテコールアミン生合成抑制や尿路結石に起因して毒性が増悪する又は新たな毒性変化が発現する可能性は低いと考えられる．以上より，メチロシンの長期投与時の安全性は 33 週間反復投与毒性試験で評価可能と考えられた．上記の毒性試験パッケージは，独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（薬機審長発第 [redacted] 号，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）［1.13.2.1.1］における機構見解に基づいて設定した．

表 2.6.6.1-1　毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与方法	動物種/系統	GLP
単回投与毒性			
	強制経口	マウス/CF_1	不適
	静脈内	マウス/CF_1	不適
	皮下	マウス/CF_1	不適
	強制経口	マウス/CF_1S	不適
	腹腔内	マウス/CF_1S	不適
	強制経口	ラット/CRCD	不適
	腹腔内	ラット/CRCD	不適
	静脈内	ラット/Camm SD	不適
	静脈内	ウサギ/New Zealand White	不適
反復投与毒性試験：げっ歯類			
13 週間	強制経口，混餌	ラット/CRCD	不適
26 週間	混餌	ラット/CRCD	不適
反復投与毒性試験：非げっ歯類			
13 週間	強制経口	イヌ/ビーグル犬	不適
33 週間	強制経口	イヌ/ビーグル犬	不適
遺伝毒性試験			
復帰突然変異試験	*In vitro*	*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*	適
染色体異常試験	*In vitro*	ヒトリンパ球	適
小核試験	強制経口	ラット/Crl:CD(SD)	適
その他の毒性試験			
尿路結石の発現機序検討試験	強制経口	イヌ/ビーグル犬	不適

2.6.6.1.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験及びラットを用いた小核試験の用量設定試験における投与初期の所見に基づき，メチロシンの急性毒性を評価した．単回投与毒性試験は，マウス，ラット及びウサギを用い，強制経口，静脈内，皮下又は腹腔内投与した（2.6.6.2）．一般状態変化として，マウス及びラットでは易刺激性，自発運動減少，呼吸緩徐，眼瞼下垂及び流涙が，ウサギでは縮瞳が認められた．強制経口投与による LD_{50} はマウスで 387～442 mg/kg，ラットで 752～845 mg/kg であった．ラットを用いた小核試験の用量設定試験（強制経口投与：500 及び 1000 mg/kg）（2.6.6.4.3.1）では，500 mg/kg 以上で着色尿（白あるいは赤色），自発運動減少，鎮静，体重減少及び摂餌量の低値，1000 mg/kg で振戦，呼吸緩徐及び皮膚温低下が認められた．1000 mg/kg では，投与 3 日までに死亡例が認められた．

2.6.6.1.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は，ラット及びイヌを用い，ラットでは強制経口又は混餌投与により 13 週間及び 26 週間反復投与し，イヌでは強制経口投与により 13 週間及び 33 週間反復投与した．いずれの試験においても，メチロシンの投与により生じた毒性変化は，メチロシンの薬理作用に基づく中枢神経系及び消化器系に対する影響，あるいは尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響であった．

ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験（強制経口投与（投与 4 週まで）：20，40，80 及び 160 mg/kg，混餌投与（投与 5 週以降）：40，80 及び 160 mg/kg（理論値））（2.6.6.3.1）では，強制経口投与時に 80 mg/kg 以上で活動性亢進及び呼吸数増加，混餌投与時に 80 mg/kg 以上で鎮静及び 160 mg/kg で筋弛緩が認められた．また，80 mg/kg 以上で体重増加抑制が認められたが，摂餌量の変動は認められなかった．なお，80 mg/kg の雌 1 例が投与開始後 8 週に死亡したが，メチロシンの薬理作用に伴う鎮静及び尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響により，一般状態が悪化したことが死因と考えられた．40 mg/kg 以上で脾臓重量の高値が認められた．また，80 mg/kg 以上の雌で副腎重量の低値が認められた．しかし，いずれの器官も病理組織学的変化は認められなかった．160 mg/kg で膀胱内に結石が認められたが，膀胱や腎臓に病理組織学的変化は認められなかった．以上，最低用量である 40 mg/kg で脾臓重量の高値が認められたことから，無毒性量は 40 mg/kg/日未満と判断した．

ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験（混餌投与：50，100 及び 200 mg/kg（理論値））（2.6.6.3.2）では，50 mg/kg 以上で体重及び摂餌量の低値，100 mg/kg 以上で易刺激性及び充血が認められた．また，200 mg/kg で副腎重量の低値，脾臓重量の高値及び脾臓のうっ血が認められた．以上，最低用量である 50 mg/kg で体重増加抑制が認められたことから，無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断した．

イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験（強制経口投与（投与 1 週）：50，100 及び 200 mg/kg，（投与 2 週以降）：25，50 及び 100 mg/kg）（2.6.6.3.3）では，25 mg/kg 以上で鎮静，振戦，縮瞳，嘔吐，下痢及び脱毛が認められた．50 mg/kg 以上では瞬膜の弛緩及び尿中の白色沈殿物が，100 mg/kg では出血性下痢が認められた．尿中の白色沈殿物は，メチロシンと同定され（2.6.6.8.1.1），尿中に排泄されたメチロシンが析出したと考えられた．以上，最低用量である 25 mg/kg で中枢神経及び消化器症状が認められたことから，無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断した．

イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験（強制経口投与：25，50，100 及び 150 mg/kg）（2.6.6.3.4）では，25 mg/kg 以上で振戦，縮瞳，瞬膜の弛緩及び嘔吐などの一般状態変化が，50 mg/kg 以上で尿中の白色沈殿物及び尿潜血並びに副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣（散在性）が，100 mg/kg で膀胱にメチロシンの析出に基づく結石が認められた．また，100 mg/kg の雄 1/3 例及び 150 mg/kg の全例で自発運動減少や鎮静，体重及び摂餌量の減少などが認められ，一般状態の悪化により切迫剖検した．これらの例では，膀胱及び腎臓に結石が認められた．以上，最低用量である 25 mg/kg で中枢神経症状及び消化器症状が認められたことから，無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断した．

2.6.6.1.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（2.6.6.4.1.1），ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（2.6.6.4.2.1）及びラットを用いた小核試験（2.6.6.4.3.2）を実施した結果，いずれも陰性であった．

2.6.6.1.4 がん原性試験

がん原性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.7 その他の毒性試験

反復投与毒性試験（2.6.6.3.1，2.6.6.3.2，2.6.6.3.3，2.6.6.3.4）で認められた尿中の白色沈殿物及び尿路結石の発現機序に関する試験を実施した（2.6.6.8.1.1，2.6.6.8.1.2，2.6.6.8.1.3）．イヌの尿中の白色沈殿物及び尿路結石は，UV スペクトルの結果から，メチロシンの析出物

であることが確認された．また，ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解度は pH の上昇に応じて増加した．そこでイヌを用い，尿中におけるメチロシンの溶解度を上げる目的で炭酸水素ナトリウム又は水をメチロシン 150 mg/kg と 57 又は 20～22 日間反復併用投与した．その結果，膀胱の巣状出血及びうっ血などの尿中析出物に伴うと考えられる泌尿器系に対する影響は認められたが，イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験において肉眼的に認められた尿路結石は認められなかった．したがって，炭酸水素ナトリウム投与による尿 pH の上昇又は十分な水分摂取により，尿路結石の形成は軽減されると考えられた．

メチロシンの原薬中には，ICH Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）の安全性確認の閾値を超える不純物として，[redacted] A* が含有される可能性があり，その規格値は原薬の[redacted]%以下である［2.3.S.4.1］．[redacted] A* の安全性について，メチロシンとの構造類似性，[redacted] A* の薬理活性に関する情報，*in silico* での構造活性相関（(Q)SAR）による変異原性評価及びメチロシンの遺伝毒性試験の結果に基づき評価し，原薬中に[redacted]%以下で含有される [redacted] A* が安全性上の懸念を示す可能性は小さいと判断した．なお，メチロシンの製剤中には，ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日）の安全性確認の閾値を超える不純物はなかった．

2.6.6.1.7.1 依存性試験

依存性試験は実施しなかった．

2.6.6.1.7.2 光毒性試験

光毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.2 単回投与毒性試験

［参考資料 4.2.3.1-1］

単回投与毒性試験及びラットを用いた小核試験の用量設定試験における投与初期の所見に基づき，メチロシンの急性毒性を評価した．

単回投与毒性試験は，マウス，ラット及びウサギを用いて，強制経口，静脈内，皮下又は腹腔内投与により実施した．強制経口投与はマウスでは 2 時間，ラットでは 3～4 時間の絶食下で実施した．概要を表 2.6.6.2-1 に示した．

いずれの動物種及び投与経路においても，投与後 3 又は 4 日までに死亡例が認められた．強制経口投与したときの LD_{50} は，CF_1 系及び CF_1S 系の雌マウスでそれぞれ 442 及び 387

mg/kg，CRCD 系の雄及び雌ラットでそれぞれ 845 及び 752 mg/kg であった．一般状態変化として，マウス及びラットでは易刺激性，自発運動減少，呼吸緩徐，眼瞼下垂及び流涙が，ウサギでは縮瞳が認められた．

表 2.6.6.2-1　単回投与毒性試験の概要

動物種，系統	週齢	性	例数／群	投与経路	投与量範囲	LD_{50} (mg/kg)
マウス，CF_1 系	6 週齢	雌	10	強制経口	250～715	442
			10	静脈内	130～484	227
			10	皮下	200～572	281
マウス，CF_1S 系	6 週齢	雌	10	強制経口	250～960	387
			10	腹腔内	38.5～143	78
ラット，CRCD 系	6 週齢	雄	10	強制経口	385～1100	845
		雌	10		385～1100	752
		雄	10	腹腔内	91～260	146
		雌	10		91～338	137
ラット，Camm SD 系	3～4 週齢	雌雄	10	静脈内	90～455	258
ウサギ，New Zealand White 系	10 週齢	雌雄	5	静脈内	66.6～338	237

*：マウス及びラットは投与後 14 日までの LD_{50}，ウサギは投与後 7 日までの LD_{50} を示した．

ラットを用いた小核試験の用量設定試験（2.6.6.4.3.1）では，Crl:CD(SD)系ラット（雄各 3 例／群）にメチロシンを 500 及び 1000 mg/kg の投与量で 1 日 1 回，3 日間反復強制経口投与した．

1000 mg/kg では初回投与後に着色尿（白あるいは赤色）及び自発運動減少，投与 2 日に鎮静，振戦，呼吸緩徐，皮膚温低下，体重減少及び摂餌量の低値が認められ，その翌日までに死亡した．剖検では，腹部の赤色汚染，膀胱に白色内容物を伴う赤色尿が認められた．500 mg/kg では，初回投与後に着色尿（白あるいは赤色）が散見され，投与 2 日に振戦，投与 3 日に自発運動減少，鎮静，呼吸緩徐，皮膚温低下，体重減少及び摂餌量の低値などが認められたが，死亡には至らなかった．

2.6.6.3　　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は，ラット及びイヌを用い，ラットでは強制経口又は混餌投与により 13 週間及び 26 週間反復投与し，イヌでは強制経口投与により 13 週間及び 33 週間反復投与した．

いずれの試験も 1970 年代以前に実施された GLP 非適用試験だが，国内外の臨床使用で報告されている有害事象はいずれも一般毒性試験において認められた変化と同質であり，メチ

ロシンの一般毒性は既存の毒性試験で評価可能と考えられたことから，新たな一般毒性試験は実施しなかった．

2.6.6.3.1 ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験

［参考資料 4.2.3.2-1］

CRCD 系ラット（雌雄各 8 例／群）にメチロシンを 20，40，80 及び 160 mg/kg の投与量で 1 日 1 回の週 5 日，4 週間反復強制経口投与した後，投与 5 週に 20 mg/kg 群の雌雄各 8 例を各群に振り分け（対照群：雌雄各 8 例，40 及び 80 mg/kg 群：雌雄各 10 例，160 mg/kg 群：雌雄各 12 例），以降は 40，80 及び 160 mg/kg（理論値）の投与量で 9 週間反復混餌投与し，計 13 週間反復投与したときの毒性を評価した．対照群には，強制経口投与では媒体である 0.5 w/v%CMC 溶液を投与し，混餌投与では通常飼料を与えた．また，13 週間反復投与後に雌雄各 4 例／群について組織中カテコールアミン濃度を測定し，結果は［2.6.2.2.2.3］に記載した．混餌投与期間中の摂餌量から算出した 40，80 及び 160 mg/kg 群の平均投与量は，それぞれ雄で 80.4，122.0 及び 188.0 mg/kg，雌で 92.0，133.0 及び 188.0 mg/kg であった．以下，投与量は混餌投与したときの理論値で示した．

死亡例が 80 mg/kg の雌 1 例で投与 8 週に認められた．本例では，死亡に至るまでに鎮静，筋弛緩，衰弱，血尿及び体重減少が認められ，剖検で膀胱に多数の結石，膀胱壁の肥厚，膀胱粘膜の赤褐色斑及び尿管の拡張が認められた．膀胱及び尿管に認められた変化や血尿は，尿路結石の物理的な刺激に伴う変化と考えられた．死因は，メチロシンの薬理作用に基づく鎮静及び尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響による一般状態の悪化と考えられた．

一般状態観察では，強制経口投与時に 80 mg/kg 以上で活動性亢進及び呼吸数増加が認められた．混餌投与時には 80 mg/kg 以上で鎮静，160 mg/kg で筋弛緩が認められた．なお，40 mg/kg 以上で色素性鼻漏，尿による腹部汚染及び眼球突出が認められたが，これらの変化はいずれも散発的であり，26 週間反復投与毒性試験の対照群でも認められる変化，又は本試験でのみ認められた変化で 26 週間反復投与毒性試験では認められない変化であったことから，メチロシンの投与に起因した変化ではないと考えられた．

体重では，80 mg/kg 以上の雄で体重増加抑制が認められたが，いずれの投与群においても摂餌量の変動は認められなかった．40 mg/kg 以上の雌では体重の高値が認められたが，摂餌量の変動を伴わず，用量相関性に乏しい軽度な変動であることから，メチロシンの投与に起因した変化ではないと考えられた．

器官重量では，40 mg/kg 以上で脾臓重量の高値が認められた．また，80 mg/kg 以上の雌で副腎重量の低値が認められた．しかし，いずれの器官も病理組織学的変化は認められなかった．

剖検では，160 mg/kg で膀胱に結石が認められたが，膀胱や腎臓に病理組織学的変化は認められなかった．なお，40 mg/kg 以上で肝臓の退色が認められたが，軽微な変化であり，病理組織学的変化を伴わなかったことから，毒性学的意義に乏しい変化と考えられた．

病理組織学的検査では，40 mg/kg 以上で心臓の単核球浸潤，80 mg/kg 以上で脳の単核球浸潤及び骨髄の細胞密度減少の発現頻度の上昇が認められたが，26 週間反復投与毒性試験では対照群と比較して発現頻度の上昇は認められなかったことから，メチロシンの投与に起因した変化ではないと考えられた．

その他，血液学的検査，眼科学的検査及び病理組織学的検査では，メチロシン投与に起因した変化は認められなかった．

以上，最低用量である 40 mg/kg で脾臓重量の高値が認められたことから，無毒性量は 40 mg/kg/日未満と判断した．

2.6.6.3.2 ラットにおける 26 週間反復投与毒性試験

［参考資料 4.2.3.2-1］

CRCD 系ラット（5～6 週齢，雌雄各 15 例／群）にメチロシンを 50，100 及び 200 mg/kg（理論値）の投与量で 26 週間反復混餌投与したときの毒性を評価した．対照群には通常飼料を与えた．投与期間中の摂餌量から算出した 50，100 及び 200 mg/kg 群の平均投与量は，それぞれ雄で 42，84 及び 169 mg/kg，雌で 48，94 及び 188 mg/kg であった．以下，投与量は混餌投与したときの理論値で示した．

いずれの投与群においてもメチロシン投与に起因したと考えられる死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった．なお，200 mg/kg の雄 1 例が投与 96 日に死亡したが，死亡前に一般状態に変化は認められず，剖検でも異常は認められなかった．本試験以外のラット及びイヌの死亡例ではメチロシンの薬理作用に基づく鎮静などの中枢神経系に対する影響あるいは尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響による一般状態の悪化が認められたが，本試験の死亡例では同質の変化は認められなかったことから，死因はメチロシン投与に起因したものではない可能性が考えられた．また，200 mg/kg の雄 1 例を一般状態悪化のため投与 136 日に切迫剖検した．剖検では背部皮下に潰瘍性の腫瘤が認められ，病理組織学的検査の結果，乳腺腺がんであった．乳腺腺がんの原因の一つとして性ホルモンの分泌過剰に伴う乳腺の刺激 [1)] が考えられるが，本例を含めいずれの動物においても内分泌器及び雌雄生殖器に性ホルモンに対する影響を示唆する肉眼的及び病理組織学的変化は認められず，200 mg/kg の他の例では乳腺の異常は認められなかった．また，CRCD 系ラットにおいて乳腺腺がんは自然発生性に認められることが報告されている [2)] [3)]．これらのことから，本切迫剖検例で認められた乳腺腺がんは自然発生性の変化であり，メチロシン投与に起因した変化ではないと判断した．

一般状態観察では，100 mg/kg 以上で易刺激性及び充血が認められた．なお，50 mg/kg 以上でラッセル音，筋弛緩，色素涙及び色素性鼻漏が認められたが，対照群でも認められる変化であり，メチロシン投与に起因した変化ではないと考えられた．

体重及び摂餌量では，50 mg/kg 以上の雄及び 200 mg/kg の雌で体重増加抑制，50 mg/kg 以上で摂餌量の低値が認められた．なお，50 及び 100 mg/kg の雌で体重の高値が認められたが，摂餌量の変動と関連せず，また用量に応じた変化でないことから，メチロシン投与に起因した変化ではないと考えられた．

器官重量では，200 mg/kg で脾臓重量の高値が認められた．また，雌では副腎重量の低値も認められた．

病理組織学的検査では，200 mg/kg で脾臓のうっ血が認められ，脾臓重量の高値に関連した変化と考えられた．副腎にメチロシン投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった．

その他，血液学的検査，眼科学的検査及び剖検では，メチロシンに起因した変化は認められなかった．

以上，最低用量である 50 mg/kg で体重増加抑制が認められたことから，無毒性量は 50 mg/kg/日未満と判断した．

2.6.6.3.3 イヌにおける 13 週間反復投与毒性試験

［参考資料 4.2.3.2-1］

ビーグル犬（雌雄各 2 例／群）にメチロシンを 50，100 及び 200 mg/kg/日の投与量（25，50 及び 100 mg/kg を 1 日 2 回投与）で反復強制経口投与した．しかし，200 mg/kg で重篤な毒性が認められたため，投与 2 週から，25，50 及び 100 mg/kg の投与量で 1 日 1 回の週 5 日，12 週間反復強制経口投与したときの毒性を評価した．対照群にはプラセボカプセルを投与した．また，13 週間反復投与後に雌雄各 1 例／群について組織中カテコールアミン濃度を測定し，結果は［2.6.2.2.2.3］に記載した．以下，投与量は投与 2 週以降の投与量で示した．

いずれの投与群においても死亡あるいは切迫剖検例は認められなかった．

一般状態観察では，25 mg/kg 以上で鎮静，振戦，縮瞳，嘔吐及び下痢などが認められ，その程度及び頻度は用量に応じて増強した．また，25 mg/kg 以上で脱毛，50 mg/kg 以上で瞬膜の弛緩及び尿中の白色沈殿物，100 mg/kg で出血性下痢が認められた．尿中の白色沈殿物はメチロシンの析出物（2.6.6.8.1.1）と考えられた．なお，50 mg/kg の雌 1 例では投与 9 週から 11 週に乳汁分泌を伴う乳腺の肥大が認められたが，投与終了時には回復し，100 mg/kg では投与期間を通じて乳腺に異常は認められなかったことから，乳腺の肥大はメチロシン投与に起因した変化ではないと考えられた．

剖検では，100 mg/kg の雄 1 例で尿道内腔の砂状沈着物が認められ，病理組織学的検査の結果，層板状好酸性非晶質物質であったが，膀胱や腎臓に病理組織学的変化は認められなかった．

その他，体重，摂餌量，飲水量及び尿量，眼科学的検査，体温，心拍数及び心電図検査，尿検査，血液学的検査，血液生化学検査，肝機能検査（BSP 検査）及び器官重量ではメチロシン投与に起因した変化は認められなかった．

以上，最低用量である 25 mg/kg で中枢神経及び消化器症状が認められたことから，無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断した．

2.6.6.3.4　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験

［参考資料 4.2.3.2-1］

ビーグル犬（雌雄各 2～3 例／群）に，メチロシンを 25，50，100 及び 150 mg/kg/日の投与量（1 日 1～3 回）で反復強制経口投与した．各群の投与量を表 2.6.6.3.4-1 に示した．25 又は 50 mg/kg 群では，それぞれ 1 日 1 回，27 週間又は 33 週間反復強制経口投与した．50 mg/kg b.i.d 群では，100 mg/kg を 1 日 1 回，5 週間反復強制経口投与後に 5 日間休薬し，50 mg/kg を 1 日 2 回，27 週間反復強制経口投与した．また，150 mg/kg 群では，25 mg/kg を 1 日 1 回，2 週間反復強制経口投与後，150 mg/kg を 1 日 1 回，2 週間反復強制経口投与し，50 mg/kg t.i.d 群では，50 mg/kg を 1 日 3 回，25 日間反復強制経口投与した．対照群にはプラセボカプセルを 1 日 1 回，33 週間投与した．以下，投与量は変更後の 1 日当たりの投与量を示した．

表 2.6.6.3.4-1　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験の群構成

群	例数	投与量	1 日当たりの投与回数	投与日数
対照群	雌雄各 3 例	0 mg/kg	1 日 1 回	234 日
25 mg/kg	雌雄各 3 例	25 mg/kg	1 日 1 回	192 日
50 mg/kg	雌雄各 3 例	50 mg/kg	1 日 1 回	233 日
50 mg/kg b.i.d	雌雄各 3 例	100 mg/kg	1 日 1 回	37 日
		0 mg/kg	－	5 日
		50 mg/kg	1 日 2 回	191 日*
150 mg/kg	雌雄各 3 例	25 mg/kg	1 日 1 回	14 日
		150 mg/kg	1 日 1 回	14 日*
50 mg/kg t.i.d	雌雄各 2 例	50 mg/kg	1 日 3 回	25 日*

*：50 mg/kg b.i.d の雄 1 例並びに 150 mg/kg 及び 50 mg/kg t.i.d の雌雄全例については，状態悪化のため途中剖検した．

50 mg/kg b.i.d では，雄 1 例を一般状態の悪化により投与 12 週に切迫剖検した．また，150 mg/kg 及び 50 mg/kg t.i.d では，いずれも忍容性が認められず，全例を投与 3 から 5 週にかけて切迫剖検した．これらの例では，自発運動減少，鎮静，振戦，後肢伸展，眼瞼下垂，浅速呼吸，衰弱及び強直性痙攣などが認められ，体重減少及び摂餌量の低値も認められた．剖検及び病理組織学的検査では，膀胱及び腎臓に結石が認められ，これに伴い，BUN の高値，尿潜血陽性，膀胱の限局性炎症及び粘膜下のうっ血，腎臓（腎盂，腎乳頭，集合管）の限局性炎症及び上皮過形成などが認められた．その他，状態悪化に伴う心電図異常（徐脈，QRS 幅及び QT 間隔の延長，T 波上昇など），総タンパク質の低値，胃腸管の潰瘍（胃及び空腸，空腸では穿孔を伴う），胸腺の委縮，骨髄細胞密度の減少や肝機能パラメータの異常（AST 又は BSP の高値）なども認められた．切迫剖検に至った要因は，メチロシンの薬理作用に基づく鎮静などの中枢神経系に対する影響及び尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響による一般状態の悪化と考えられた．

生存例の一般状態観察では，25 mg/kg 以上で振戦，縮瞳，流涙，瞬膜の弛緩，眼瞼下垂，嘔吐，鼻端／歯肉の乾燥及び舌舐めずりが認められた．

体重では，50 mg/kg b.i.d の雌で 100 mg/kg の 1 日 1 回投与時に体重の低値が認められたが，50 mg/kg の 1 日 2 回投与に変更することで回復した．

尿検査では，50 mg/kg 以上で白色沈殿物が認められ，50 mg/kg の雌では尿潜血陽性も認められた．尿中の白色沈殿物はメチロシンの析出物（2.6.6.8.1.1）と考えられた．

剖検では，50 mg/kg b.i.d の雄で膀胱に結石が認められた．

病理組織学的検査では，50 mg/kg の雌及び 50 mg/kg b.i.d の雌で副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣（散在性）が認められ，その程度は対照群に比べ強く認められた．

その他，摂餌量，飲水量及び尿量，眼科学的検査，心拍数及び心電図検査，血液学的検査，血液生化学検査，肝機能検査（BSP 検査），便潜血検査及び器官重量においてメチロシン投与に起因した変化は認められなかった．

以上，最低用量である 25 mg/kg で中枢神経及び消化器症状が認められたことから，無毒性量は 25 mg/kg/日未満と判断した．

2.6.6.4 遺伝毒性試験

メチロシンの遺伝毒性について，*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験を実施し，*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験を実施した．

2.6.6.4.1 非哺乳動物細胞系での *In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

［評価資料 4.2.3.3.1-1］

Salmonella typhimurium TA98，TA100，TA1535，TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvrA* を用い，プレインキュベーション法により代謝活性化による場合（S9mix 存在下）及び代謝活性化によらない場合（S9mix 非存在下）について試験を実施した．メチロシンはアセトンに懸濁し，用量は 20.5～5000 μg/plate とした．

その結果，代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった．

以上，メチロシンは遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断した．

2.6.6.4.2 哺乳動物細胞系での *In vitro* 試験

2.6.6.4.2.1 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

［評価資料 4.2.3.3.1-2］

非喫煙健康成人より得られた末梢血リンパ球を用い，短時間処理（S9mix 存在下あるいは S9mix 非存在下でメチロシンを 3 時間処理後，新鮮培養液で 21 時間培養）及び連続処理（S9mix 非存在下でメチロシンを 24 時間連続処理）で試験を実施した．メチロシンは DMSO に懸濁して培養液に添加し，短時間処理法（S9mix 存在下及び S9mix 非存在下）及び連続処理法とも 50～400 μg/mL の濃度に設定した．標本観察は，いずれも 100，200 及び 400 μg/mL の 3 濃度について実施した．

その結果，短時間処理及び連続処理，代謝活性化の有無にかかわらず，いずれの濃度においても染色体構造異常や数的異常を有する細胞の増加は認められなかった．

以上，メチロシンは染色体異常誘発性を有さないと判断した．

2.6.6.4.3 哺乳動物系での *In vivo* 試験

2.6.6.4.3.1 ラットにおける小核試験の用量設定試験

［参考資料 4.2.3.3.2-1］

Crl:CD(SD)系ラット（雄 3 例／群）にメチロシンを 500 及び 1000 mg/kg の投与量で 1 日 1 回，3 日間反復強制経口投与し，反復投与の忍容性を検討した．投与容量は 500 mg/kg では 10 mL/kg，1000 mg/kg では 20 mL/kg とした．

1000 mg/kg では，2 例が死亡した．500 mg/kg では，鎮静，体重減少及び摂餌量の低値などが認められたが，死亡例は認められなかった．

以上，1000 mg/kg は致死量であった．500 mg/kg は死亡例が認められず，3 日間の反復投与が可能な投与量と判断した．

2.6.6.4.3.2 ラットにおける小核試験

［評価資料 4.2.3.3.2-2］

Crl:CD(SD)系ラット（雄 6 例／群）にメチロシンを 1 日 1 回，2 日間反復強制経口投与し，小核試験を実施した．メチロシンの投与量は 62.5，125，250 及び 500 mg/kg とした．投与容量は 10 mL/kg とし，陰性対照群には媒体である 0.5 w/v%CMC 溶液を投与した．最終投与後 24 時間に各群 5 例について骨髄塗抹標本を作製し，幼若赤血球を観察した．なお，いずれの投与群においても死亡及び切迫剖検例は認められなかったことから，骨髄塗抹標本の観察評価対象は 125，250 及び 500 mg/kg とした．また，サテライト動物（雄 3 例/群）を設け，500 mg/kg 初回投与後の血漿中メチロシン濃度を測定した．

その結果，評価したいずれの投与群においても小核を有する幼若赤血球の出現頻度の増加は認められなかった．なお，250 mg/kg 以上で着色尿（白あるいは赤色），500 mg/kg で自発運動減少，呼吸不整，腹臥位，被毛の汚れ，眼瞼下垂，皮膚温低下や顕著な体重減少が認められた．500 mg/kg 初回投与後の Cmax は 112000 ng/mL，AUC24h は 1390000 ng･h/mL であった．

以上，メチロシンはマウスにおいて小核誘発性を有さないと判断した．

2.6.6.5 がん原性試験

メチロシンのがん原性試験は実施しなかった．メチロシンはいずれの遺伝毒性試験においても陰性を示し，ラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験（2.6.6.3.2，2.6.6.3.4）では，メチロシンに起因すると考えられる前がん病変などの発がん性を示唆する病理組織学的変化は認められなかった．なお，イヌを用いた反復投与毒性試験で認められた膀胱又は腎臓における炎症や上皮過形成は，尿路結石の物理的刺激に起因した二次的変化であり，メチロシンの発がん性を示唆する変化ではないと判断した．

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施しなかったため，メチロシンの胚・胎児発生，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は不明である．ラット及びイヌの反復投与毒性試験（2.6.6.3.1，2.6.6.3.2，2.6.6.3.3，2.6.6.3.4）において雌雄生殖器に病理組織学的変化は認められなかった．なお，チロシン水酸化酵素のホモノックアウトマウスでは，カテコールアミン

の枯渇による心機能不全が原因で胎性致死となるが，心臓以外の主要な器官の形成に異常はなく，ヘテロノックアウトマウスは正常に発生することが報告されている[4) 5)]．

2.6.6.7 局所刺激性試験

メチロシンの臨床投与経路は経口投与のため，局所刺激性試験は実施しなかった．

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 反復投与毒性試験で認められた尿路結石の発現機序に関する試験

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた尿中の白色沈殿物及び尿路結石の発現機序に関して，イヌの尿中に認められる白色沈殿物を同定し，ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解性並びにイヌにおける尿路結石の生成に対する炭酸水素ナトリウム又は水投与の影響を検討した．

2.6.6.8.1.1 イヌ尿中に認められる白色沈殿物の同定

［参考資料 4.2.3.7.3-1］

イヌにおける 13 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.3）において，メチロシンを 25，50 及び 100 mg/kg の投与量で 4 週間反復投与したときの 24 時間蓄尿（白色沈殿物を含む）を分析した．

その結果，100 mg/kg において認められた尿中の白色沈殿物は，その UV スペクトルがメチロシンの UV スペクトルと一致したことから，メチロシンの析出物であることが確認された．また，いずれの投与量においても尿中にメチロシンが検出され，それぞれ 1 日投与量に対して 99，75 及び 73%のメチロシンが尿中に排泄された．

2.6.6.8.1.2 ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解性に関する検討

［参考資料 4.2.3.7.3-1］

ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解性について，尿の比重及び pH を調整して検討した．概要を表 2.6.6.8.1.2-1 に示した．

その結果，ヒト及びイヌの尿（比重：1.018）におけるメチロシンの溶解度はほぼ同程度であり，種による差は認められなかった．また，イヌの尿（比重：1.008 及び 1.032，pH8～10）において，比重の違いによるメチロシン溶解度の差は認められなかった．一方，pH によって溶解度は異なり，ヒト及びイヌともに pH7 及び 8 の尿と比較し，pH9 以上の尿で溶解度は増加した．

表 2.6.6.8.1.2-1　ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解性

動物種	尿比重 [a]	尿 pH[b]	メチロシンの溶解度（mg/mL）
ヒト	1.018	7	1.41
		8	1.26
		9	1.85
イヌ	1.018	7	1.26
		8	1.23
		9	1.70
	1.008	8	1.08
		9	1.72
		10	>4
	1.032	8	1.56
		9	2.07
		10	>4

a：イヌの尿比重は減圧又は水での希釈により調整した.
b：pH は水酸化ナトリウム溶液で調整した.

2.6.6.8.1.3　メチロシンによる尿路結石の生成に対する炭酸水素ナトリウム及び水投与の影響

［参考資料 4.2.3.7.3-1］

ビーグル犬（雌雄各 1 例／群）に，メチロシンの投与前あるいは投与後に炭酸水素ナトリウム又は水を投与して，メチロシンの析出物である尿路結石の生成が軽減されるか検討した.

炭酸水素ナトリウム投与群では，メチロシン及び炭酸水素ナトリウムをそれぞれ 150 及び 125 mg/kg の投与量で 1 日 1 回，57 日間反復強制経口投与した．メチロシンは炭酸水素ナトリウムの投与後 6 時間に投与した．水投与群では，メチロシンを 150 mg/kg の投与量で 1 日 1 回及び 500 mL の水を 1 日 2 回，20 又は 22 日間反復強制経口投与した．いずれの動物も水は自由に摂取させた．飲水量は群間での差は認められず，またイヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験の飲水量とも同等であった.

一般状態観察では，いずれの投与群においても活動性亢進，振戦，縮瞳，流涙，瞬膜の弛緩，唾液過多，浅速呼吸，舌舐めずり及び充血が認められたが，その程度は炭酸水素ナトリウム投与群に比べ水投与群で強い傾向が認められ，衰弱や摂餌廃絶などの一般状態の悪化を示す例も認められた.

体重及び摂餌量では，いずれの投与群においても体重減少及び摂餌量の低値が認められた.

血液生化学検査では，いずれの投与群においても BUN の高値が認められた.

尿検査では，炭酸水素ナトリウム投与群で尿 pH の高値及び白色沈殿物が認められた．なお，水投与群では尿検査を実施しなかった.

剖検では，いずれの投与群においても腎臓及び膀胱に結石は認められなかったが，膀胱の巣状出血及びうっ血が認められ，病理組織学的検査では，膀胱粘膜下の出血及び限局性うっ

血が認められた．また，炭酸水素ナトリウム投与群では腎臓の集合管に結石性物質，水投与群では腎乳頭の限局性上皮過形成も認められた．

以上，メチロシンのイヌを用いた反復投与毒性試験で認められた尿中析出物に起因した膀胱及び腎臓に対する影響は，メチロシンの投与に加えて炭酸水素ナトリウム又は水を投与した時にも認められた．しかし，イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験の 150 mg/kg において肉眼的に認められた尿路結石は，本試験では認められなかった．これらのことから，炭酸水素ナトリウム投与による尿 pH の上昇又は十分な水分摂取により，尿路結石の形成は軽減される可能性が考えられた．

2.6.6.8.2 依存性試験

メチロシンの依存性試験は実施しなかった．

2.6.6.8.3 光毒性試験

メチロシンの光毒性試験は実施しなかった．

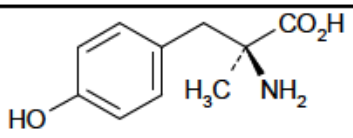
2.6.6.8.4 不純物の安全性評価

メチロシンの原薬中には，ICH Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）の安全性確認の閾値を超える不純物として，[redacted] A* が含有される可能性があり，その規格値は原薬の[redacted]%以下である［2.3.S.4.1］．なお，メチロシンの製剤中には，ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日）の安全性確認の閾値を超える不純物はなかった．

[redacted] A* 又は [redacted] A* を含むメチロシン原薬を用いた一般毒性試験及び遺伝毒性試験は実施されていないため，[redacted] A* の安全性評価として，メチロシンとの構造類似性，[redacted] A* の薬理活性に関する情報を確認し，*in silico* での構造活性相関（(Q)SAR）による変異原性評価を実施した．

[redacted] A* は，メチロシンの[redacted]化学構造を有し，メチロシンとの構造類似性が高かった（表 2.6.6.8.4-1）．また，[redacted] A* の薬理活性について文献調査した結果，[redacted] A* はチロシン水酸化酵素に対する阻害作用を有するが，その阻害率は 100 μmol/L で [redacted]%であり，メチロシンの阻害率 94%と比較して作用が弱かった（表 2.6.6.8.4-1）．

表 2.6.6.8.4-1　メチロシン及び　　不純物A*　　のチロシン水酸化酵素に対する阻害率

名称	構造式	濃度	チロシン水酸化酵素に対する阻害率
メチロシン		50 μ mol/L	94%[6)]
不純物A*	[redacted]	100 μ mol/L	[redacted]%[6)]

不純物A*　　の変異原性リスクについて，*in silico* での構造活性相関（(Q)SAR）により評価した．本評価では，細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 法（Derek Nexus：専門的経験に基づくルールベースの手法，Leadscope Model Applier：統計ベースの手法）を用いた．その結果，　　不純物A*　　に警告構造は認められず，変異原性リスクは示されなかった［2.3.S.3.2.2］．

2.6.6.8.5　　その他の試験

［参考資料 4.2.3.7.7-1］

米国 NDA 資料に記載されている試験のうち，メチロシンの安全性を評価する上で重要ではないと判断した試験結果の概要を表 2.6.6.8.5-1 に示した．

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.6.6.8.5-1　メチロシンのその他の毒性試験

試験項目	方法及び結果
ペルフェナジン又はクロルプロマジンとの単回併用投与	方法 マウスにメチロシンの致死量（LD_{25}，LD_{50} 及び LD_{75}）である 400，500 及び 640 mg/kg（強制経口投与）又は 168，252 及び 372 mg/kg（静脈内投与）の 100，75，50，25 及び 0%に相当する投与量とペルフェナジン又はクロルプロマジンの致死量の 0，25，50，75 及び 100%に相当する投与量を単回強制経口又は単回静脈内併用投与し，それぞれ投与後 14 日又は 7 日までの死亡率を求めた． 結果 メチロシンの致死量の 75%に相当する投与量とペルフェナジン又はクロルプロマジンの致死量の 25%に相当する投与量を併用投与したときの死亡率は，それぞれの致死量を単剤投与したときの死亡率と比較して高かった．一方，メチロシンの致死量の 25%に相当する投与量とペルフェナジン又はクロルプロマジンの致死量の 75%に相当する投与量を併用投与したとき死亡率は，それぞれの致死量を単剤投与したときの死亡率と比較して低かった．
レボドパとの単回併用投与	方法 マウスにメチロシンの致死量（LD_{25}，LD_{50} 及び LD_{75}）である 120，148 及び 184 mg/kg の 100，75，50，25 及び 0%に相当する投与量とレボドパの致死量の 0，25，50，75 及び 100%に相当する投与量を単回静脈内併用投与し，投与後 7 日までの死亡率を求めた． 結果 メチロシンの致死量とレボドパの致死量を併用投与したときの死亡率は，それぞれの致死量を単剤投与したときの死亡率と比較して低かった．
フェネルジン処置によるメチロシンの急性毒性に及ぼす影響	方法 ウサギにフェネルジンを処置後 24 時間にメチロシンを 66.6，100，150，225 及び 338 mg/kg の投与量で単回静脈内投与し，投与後 7 日までの死亡率を求めた． 結果 フェネルジンを前処置したときの死亡率は，前処置しなかったときと同等であった．
α-メチルチロシンの D 体，L 体及び DL 体の単回投与	方法 マウス及びラットにメチロシン（L 体），D 体又は DL 体の α-メチルチロシンを単回強制経口又は単回静脈内投与し，LD_{50} を求めた． 結果 メチロシンを強制経口投与したときの LD_{50} は，D 体又は DL 体を強制経口投与したときの LD_{50} とほぼ同等であった．メチロシンを静脈内投与したときの LD_{50} は，D 体又は DL 体を静脈内投与したときの LD_{50} の約 2 倍であった．

表 2.6.6.8.5-1　メチロシンのその他の毒性試験（続き）

試験項目	方法及び結果
α-メチルチロシンの DL 体の眼及び皮膚刺激性	方法 ウサギに DL 体のα-メチルチロシンを 100 mg の投与量で眼（左結膜嚢）に投与，又は 500 mg の投与量で擦過皮膚及び正常皮膚に 24 時間閉塞塗布した後に観察した． 結果 眼では，投与直後に結膜の充血，浮腫及び分泌物が認められたが，いずれの変化も投与後 24 時間又は 2 日までに消失した．皮膚では，擦過皮膚及び正常皮膚ともに変化は認められなかった．
タンパク質代謝に対する影響	方法 ラットにメチロシンを 100 mg/kg の投与量で腹腔内投与し，投与後 1 時間に C^{14} で標識したアミノ酸を静脈内投与した．メチロシン投与後 6 時間に同用量のメチロシンを再投与した．メチロシンの初回投与後 24 時間に採血し，メチロシンのタンパク質代謝に及ぼす影響を検討した．また，メチロシンを 7 日間反復投与したときの影響についても検討した． 結果 メチロシンは 1～2 回投与後にフェニルアラニン及びチロシンの血漿タンパク質への取り込みを減少させたが，7 日間反復投与後にはチロシンの血漿タンパク質への取り込みの減少は回復した．

2.6.6.9　　考察及び結論

1）急性毒性

メチロシンの単回投与毒性試験では，マウス及びラットにおいて，一般状態変化として易刺激性，自発運動減少，呼吸緩徐，眼瞼下垂及び流涙が認められ，強制経口投与による LD_{50} は，マウスで 387～442 mg/kg，ラットで 752～845 mg/kg であった．また，ラットを用いた小核試験の用量設定試験では，1000 mg/kg で着色尿（白あるいは赤色），自発運動減少，鎮静，振戦，呼吸緩徐，皮膚温低下，体重減少及び摂餌量の低値が認められ，投与 3 日までに死亡し，剖検では膀胱に白色内容物を伴う赤色尿が認められた．死因はメチロシンの過量投与による過度な中枢神経系に対する影響及び尿中に排泄されたメチロシンの析出に伴う泌尿器系に対する影響による一般状態の悪化と考えられた．

2）反復投与毒性

メチロシンの反復投与毒性試験では，ラットを用いた 13 週間及び 26 週間反復投与毒性試験，イヌを用いた 13 週間及び 33 週間反復投与毒性試験において，鎮静，振戦，易刺激性，嘔吐，下痢，縮瞳，瞬膜の弛緩，充血及び尿中白色沈殿物や尿路結石が認められた．また，

イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験では，副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣が認められた．死亡及び切迫剖検例は，ラットでは 13 週間反復投与毒性試験において 80 mg/kg で，イヌでは 33 週間反復投与毒性試験において 100 mg/kg 以上（50 mg/kg b.i.d，50 mg/kg t.i.d 及び 150 mg/kg）で認められ，これらの死因又は切迫剖検に至った要因は鎮静などの中枢神経系に対する影響及び尿路結石に伴う泌尿器系に対する影響による一般状態の悪化と考えられた．

以下にこれらの変化に対する考察を記載した．

中枢神経系及び消化器系などに対する影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では 80 mg/kg 以上，イヌを用いた反復投与毒性試験では 25 mg/kg 以上で，中枢神経系に対する影響として鎮静，振戦及び易刺激性，消化器系に対する影響として嘔吐及び下痢，その他の影響として縮瞳，瞬膜の弛緩及び充血などの一般状態変化が認められた．これらはメチロシンと類似した薬理作用を有するレセルピンやメチルドパなどの交感神経遮断薬でも認められる変化であり[7) ~10)]，メチロシンの薬理作用であるカテコールアミン生合成抑制に基づく中枢神経系の抑制，消化管運動の亢進，瞳孔括約筋の収縮，瞬膜や血管平滑筋の弛緩などによって生じた変化と考えられた．なお，脳及び脊髄や消化管などの器官には関連する病理組織学的変化は認められなかった．その他，ラットを用いた反復投与毒性試験では 80 mg/kg 以上で副腎重量の低値，200 mg/kg で脾臓重量の高値及び脾臓のうっ血が認められた．副腎はカテコールアミンが生合成及び貯蔵される器官であり，脾臓のうっ血は血管を拡張させるα1 受容体遮断薬でも認められる変化であることから[11)]，これら副腎や脾臓に対する影響もメチロシンのカテコールアミン生合成抑制作用に関連した変化と考えられた．

泌尿器系に対する影響

ラットを用いた反復投与毒性試験では 160 mg/kg で膀胱の結石が認められ，イヌを用いた反復投与毒性試験では 50 mg/kg 以上で尿中の白色沈殿物，100 mg/kg で膀胱に結石が認められた．イヌの尿中で認められた白色沈殿物はメチロシンであることが同定されたことから，ラット及びイヌで認められた尿中の白色沈殿物及び尿路結石は尿中に排泄されたメチロシンの析出物と考えられた．ラット及びイヌの死亡あるいは切迫剖検例では，膀胱及び腎臓に結石が認められ，更にラットでは血尿，膀胱壁の肥厚，膀胱粘膜の赤褐色斑及び尿管の拡張，イヌでは BUN の高値，尿潜血陽性，膀胱の限局性炎症及び粘膜下のうっ血，腎臓（腎盂，腎乳頭，集合管）の限局性炎症及び上皮過形成などが認められた．これらの膀胱又は腎臓における出血，炎症及び上皮過形成などは，尿路結石の物理的刺激に起因して二次的に生じた変化と考えられた．また，イヌ及びヒトの尿中メチロシンの溶解度は pH の上昇（pH9 以上）

に応じて増加したことから，尿中メチロシンの溶解度を高める目的でイヌに炭酸水素ナトリウム又は水をメチロシンと併用投与した．その結果，尿中の白色沈殿物及びこれに伴う出血や上皮過形成などの膀胱及び腎臓に対する影響は認められたものの，尿路結石は認められなかった．したがって，尿 pH を上昇させる又は尿量を増加させることにより尿中のメチロシンの溶解度を高めることで，尿路結石の形成は軽減されると考えられた．

その他の影響

イヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験では，50 mg/kg 以上で副腎束状帯の泡沫細胞の集簇巣（散在性）が認められた．本変化は，対照群でも認められる変化であったが，対照群よりも変化の程度が強かったことから，メチロシンに起因した変化である可能性が疑われた．しかし，壊死などの傷害性を示唆する変化を伴わず，糖質コルチコイド産生への影響を示唆する血中グルコースの変動なども認められなかったことから，副腎束状帯における本変化は機能的な異常を伴わない程度の軽度な変化と考えられた．

反復投与毒性試験の投与期間

メチロシンの臨床における投与期間は 3 カ月間を超えることが想定されるが，イヌを用いた反復投与毒性試験は，「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」（薬食審査発 0219 第 4 号，平成 22 年 2 月 19 日）で推奨された投与期間である 39 週間に満たない 33 週間で実施されている．しかし，メチロシンによる主要な毒性はいずれも薬理作用（カテコールアミン生合成抑制作用）に基づく変化又は尿中に排泄されたメチロシンの析出に基づく尿路結石及びこれに伴う泌尿器系に対する影響であり，13 週間から 33 週間への投与期間の延長によるこれらの毒性の明らかな増悪は認められなかったことから，33 週間を超えて反復投与した場合でもカテコールアミン生合成抑制や尿路結石に起因して毒性が増悪する又は新たな毒性が発現する可能性は低いと考えられる．したがって，長期投与時の安全性は 33 週間反復投与毒性試験で評価可能と考えられた．

3）ラットとヒトの血漿中メチロシン曝露量の比較

ラットを用いた小核試験の最高投与量である 500 mg/kg と臨床 1 日最大投与量である 4000 mg（1000 mg を 1 日 4 回）との Cmax 及び AUC に関する比較を表 2.6.6.9-1 に示す．ラットの 500 mg/kg におけるメチロシンの Cmax は 112000 ng/mL，AUC は 1390000 ng·h/mL であり，臨床 1 日最大投与量でのメチロシンの推定曝露量との比（ラット／ヒト）は，Cmax で 2.1 倍，AUC で 1.3 倍であった．ラットを用いた小核試験及びその用量設定試験の 500 mg/kg では，一般状態変化として自発運動減少，鎮静，振戦，呼吸緩徐，腹臥位，眼瞼下垂，皮膚温

低下や着色尿（白あるいは赤色）などが認められ，顕著な体重減少及び摂餌量の低値が認められた．これらの例ではメチロシンの過度な中枢神経系に対する影響（鎮静や振戦など）や尿中に排泄されたメチロシンの析出に伴う泌尿器系への影響（着色尿）により摂餌量が低下し，体重が減少したと考えられた．臨床 1 日最大投与量である 4000 mg では，ラットの 500 mg/kg 相当付近までメチロシンが曝露されると考えられる．一方，臨床におけるメチロシンの開始用量は 500 mg（250 mg を 1 日 2 回）であり，鎮静や振戦などの中枢神経系の症状並びに尿中の析出物及び泌尿器系に対する影響について注意深く観察しながら増量されるため，これらの変化が重篤化することなく臨床使用できると考えられる．

表 2.6.6.9-1　ラットを用いた小核試験の最高投与量（500 mg/kg）と臨床 1 日最大投与量（4000 mg）における血漿中メチロシン曝露量（Cmax 及び AUC）の比較

動物種	投与量	Cmax (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)	Cmax 比（動物／ヒト）	AUC 比（動物／ヒト）
ラット	500 mg/kg[a]	112000	1390000[b]	2.1	1.3
ヒト	1000 mg/person[c]	30700	179000[d]	—	—
	4000 mg/person[e f]	52100[g]	1050000[g]		

a：単回経口投与
b：AUC24h
c：日本人の健康成人に空腹時単回経口投与
d：AUCinf
e：臨床 1 日最大投与量
f：1000 mg を 1 日 4 回投与
g：1000 mg 投与時の血漿中濃度推移に基づく重ね合わせ法により予測し，算出した値

4）遺伝毒性

遺伝毒性試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を実施した結果，いずれも陰性を示したことから，メチロシンは遺伝毒性を示さないと判断した．

5）がん原性

がん原性試験は実施しなかったが，メチロシンは遺伝毒性試験で陰性を示したことから，遺伝毒性に基づく発がん性リスクは低いと考えられた．また，メチロシンのラット及びイヌを用いた長期反復投与毒性試験では，いずれの器官にもメチロシンに起因すると考えられる前がん病変などの発がん性を示唆する病理組織学的変化は認められなかった．なお，イヌを用いた反復投与毒性試験で認められた膀胱又は腎臓における炎症や上皮過形成は，尿路結石の物理的刺激に起因した二次的変化であり，メチロシンの発がん性を示唆する変化ではないと判断した．また，メチロシンは海外で発売開始から 30 年以上経過しているが，国内外の

臨床情報において，がん及び前がん病変の発現率の上昇など，メチロシンによる二次発がんを示す情報は報告されていない［2.5.5］．したがって，メチロシンががん原性を示す可能性は低いと考えられた．

6）生殖発生毒性

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかったが，ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において雌雄生殖器にメチロシンに起因すると考えられる病理組織学的変化は認められなかった（2.6.6.3）．

胚・胎児発生に関する試験，出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施しなかったことから，メチロシンの胚・胎児発生，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は不明である．

7）依存性

依存性試験は実施しなかった．依存性を形成する薬剤として，オピオイド，中枢神経興奮剤，鎮静剤及び精神安定剤，NMDA 拮抗剤などが知られている．中枢神経興奮剤の代表的な薬剤であるアンフェタミンやメタンフェタミンは，いずれもドパミンやノルアドレナリンなどのカテコールアミンの放出を促進し，中枢神経系を興奮させることによって依存性を形成するが，メチロシンはカテコールアミンの生合成を抑制することから，中枢神経興奮剤とは逆の作用を有すると考えられる．また，メチロシンと同様に中枢組織中のカテコールアミン含量を減少させるレセルピンは依存性を示さないことが報告されており[12) 13)]，薬理作用の面でメチロシンが依存性を形成する懸念は低いと考えられた．なお，メチロシンのラット及びイヌを用いた毒性試験において鎮静及び振戦が認められ（2.6.6.1.2），国内外の臨床情報においても，鎮静，錐体外路症状（言語障害や振戦など）及び不安などの中枢症状が認められているが［2.5.5］，これらの症状はいずれもカテコールアミン生合成の抑制に基づく変化と考えられた．また，国内外の臨床情報において，気分の高揚，多幸感といった薬物依存を示唆する有害事象は認められていない［2.5.5］．したがって，メチロシンが依存性を示す可能性は低いと考えられた．

8）光毒性

光毒性試験は実施しなかった．国内外の臨床情報において，眼又は皮膚に関連する有害事象は，眼乾燥，発疹，水疱あるいは接触性皮膚炎が散発的に認められたのみであり，その程度も軽度で臨床上問題となる変化ではなかった［5.3.3.1-1，5.3.3.1-2，5.3.5.2-1，5.3.5.4-1］．したがって，メチロシンが光毒性を示す可能性は低いと考えられた．

9）不純物

メチロシンの原薬中には，ICH Q3A「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）の安全性確認の閾値を超える不純物として，[redacted] が含有される可能性があり，その規格値は原薬の[redacted]%以下である［2.3.S.4.1］．なお，メチロシンの製剤中には，ICH Q3B「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（医薬審発第 0624001 号，平成 15 年 6 月 24 日）の安全性確認の閾値を超える不純物はなかった．

[redacted] 又は [redacted] を含むメチロシン原薬を用いた一般毒性試験及び遺伝毒性試験は実施されていないため，[redacted] の安全性について，メチロシンとの構造類似性，[redacted] の薬理活性に関する情報，*in silico* での構造活性相関（(Q)SAR）による変異原性評価及びメチロシンの遺伝毒性試験の結果に基づき評価した．

[redacted] は，[redacted]化学構造を有し，メチロシンとの構造類似性が高いことから，化学構造に由来する一般毒性学的なプロファイルがメチロシンに類似すると推察された．メチロシンのラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において認められた主な毒性変化は，鎮静，振戦，縮瞳，下痢及び尿路結石であり（2.6.6.3），中枢神経系や消化器系への影響はいずれもメチロシンの薬理作用であるチロシン水酸化酵素に対する阻害作用に基づく変化と考えられた．一方，[redacted] のチロシン水酸化酵素に対する阻害活性はメチロシンと比較して弱く（2.6.6.8.4），原薬中の [redacted] の含量は [redacted]%以下で管理されることを考慮すると，臨床使用において，その薬理作用に基づく毒性に [redacted] が寄与する可能性は低いと考えられた．なお，メチロシンで認められる尿路結石などの泌尿器系への影響については，尿中に排泄されたメチロシンの析出による影響と考察されるため，原薬中に [redacted]%以下しか含有されない [redacted] で懸念される変化ではないと考えられた．

また，細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 法（専門的経験に基づくルールベースの方法：Derek Nexus 及び統計ベースの方法：Leadscope Model Applier）を用いた評価において，[redacted] の変異原性リスクは示されず［2.3.S.3.2.2］，[redacted] と化学構造が類似するメチロシンは，細菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験において，いずれも陰性を示した（2.6.6.4）．以上の結果を踏まえると，[redacted] が遺伝毒性を示す懸念は低いと考えられた．

以上より，原薬中に [redacted]%以下で含有される [redacted] が安全性上の懸念を示す可能性は小さいと判断した．

10）結論

メチロシンによる主要な毒性として，メチロシンの薬理作用（カテコールアミン生合成抑制作用）に基づくと考えられる中枢神経系に対する影響（鎮静，振戦など），消化器系に対する影響（嘔吐及び下痢）及びその他の影響（縮瞳など）が認められた．また，尿中に排泄されたメチロシンの析出に基づく尿路結石及びこれに伴う泌尿器系に対する影響が認められた．これらの変化はいずれも臨床で重篤化する前に検出可能と考えられた．メチロシンのがん原性試験は実施しなかったが，メチロシンは遺伝毒性を示さず，ラットを用いた 26 週間及びイヌを用いた 33 週間反復投与毒性試験で発がん性を示唆する変化は認められなかったことから，メチロシンががん原性を示す可能性は低いと考えられた．また，メチロシンの依存性試験及び光毒性試験は実施しなかったが，メチロシンの薬理作用及び国内外の臨床情報を踏まえると，メチロシンが依存性あるいは光毒性を示す可能性は低いと考えられた．一方，メチロシンの生殖発生毒性試験は実施しなかったことから，メチロシンの胚・胎児発生，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は不明であり，妊婦又は妊娠している可能性がある婦人への投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとすべきである．更に，メチロシンの乳汁中への移行は検討されていないため，授乳中の婦人に投与する場合は授乳を中止させるべきである．

以上の非臨床成績から，メチロシンは臨床において鎮静，振戦などの中枢神経系の症状，嘔吐及び下痢などの消化器症状の発現に留意し，また尿中の析出物及び泌尿器系に対する影響について十分な水分摂取を注意喚起するとともに，尿検査などで注意深くモニタリングすることにより，褐色細胞腫患者のカテコールアミン分泌過剰に伴う諸症状を改善する薬剤として安全に使用することが可能と考えられる．

2.6.6.10　　図表

図表は本文中に記載した．

2.6.6.11 参考文献

1） 高橋道人, 福島昭治. 6.34 乳腺. 伊藤毒性病理学. 丸善. 2013;451-460.

2） Giknis ML, Clifford CB. Compilation of spontaneous neoplastic lesions and survival in Crl:CD (SD) rats from control groups-march 2004. Charles river laboratories. 2004:15.

3） Kuzutani K, Shibanushi T, Kangawa Y, Kihara T. Spontaneous mammary adenocarcinoma in a twelve-week-old female Sprague-Dawley rat. J Toxicol Pathol. 2012;25:221-4.

4） Zhou QY, Quaife CJ, Palmiter RD. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. Nature. 1995; 374(6523):640-3.

5） Kobayashi K, Morita S, Sawada H, Mizuguchi T, Yamada K, Nagatsu I, et al. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase locus results in severe catecholamine depletion and perinatal lethality in mice. J Biol Chem. 1995;270:27235-43.

6） Saari WS, Williams J, Britcher SF, Wolf DE, Kuehl FA Jr. Tyrosine hydroxylase inhibitors. Synthesis and activity of substituted aromatic amino acids. J Med Chem. 1967;10:1008-14.

7） National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of alpha-Methyldopa Sesquihydrate (CAS No. 41372-08-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Feed Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 1989;348:1-184.

8） Rosecrans JA. Effects of route of administration on the chronic toxicity of reserpine. Psychopharmacologia. 1967;10:452-6.

9） Adams HR, Smookler HH, Clarke DE, Jandhyala BS, Dixit BN, Ertel RJ, Buckley JP. Clinicopathologic effects of chronic reserpine administration in mongrel dogs. J Pharm Sci. 1971;60:1134-8.

10） Day MD, Rand MJ. Some observations on the pharmacology of α-methyldopa. Br J Pharmacol Chemother. 1964;22:72-86.

11） 三井田均司, 長瀬美智子, 倉島康彰, 松本英男, 樋口守. Terazosin の毒性研究（第 2 報）ラットにおける亜急性毒性試験. 医薬品研究. 1987;18:514-31.

12） 「薬物依存性に関する動物実験と臨床観察の適用範囲と実施要領」（薬麻第 113 号, 昭和 50 年 3 月 14 日）

13） Isbell H, Chruściel TL. Dependence liability of "non-narcotic" drugs. Bull World Health Organ. 1970;43 Suppl:5-104.

2.6.7 毒性試験の概要表

小野薬品工業株式会社

目次

2.6.7 毒性試験の概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 6
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 11
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 24
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 29
2.6.7.10 がん原性試験 31
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 31
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 31
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 31
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 31
2.6.7.15 新生児を用いた試験 31
2.6.7.16 局所刺激性試験 31
2.6.7.17 その他の毒性試験 32

2.6.7 毒性試験の概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

被験物質：メチロシン

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における記載箇所
単回投与毒性試験	マウス／CF_1	強制経口	単回	250，325，423，550，715	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
		静脈内	単回	130，169，220，286，372，484	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
		皮下	単回	200，260，338，440，572	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
	マウス／CF_1S	強制経口	単回	250，350，490，686，960	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
		腹腔内	単回	38.5，50，65，84.5，110，143	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
	ラット／CRCD	強制経口	単回	385，500，650，845，1100	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
		腹腔内	単回	91，118，154，200，260	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
		腹腔内	単回	91，118，154，200，260，338	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
	ラット／Camm SD	静脈内	単回	90，135，202，303，455	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
	ウサギ／NZW	静脈内	単回	66.6，100，150，225，338	不適	不明	不明	［4.2.3.1-1］
反復投与毒性試験	ラット／CRCD	強制経口，混餌	強制経口：4 週間 混餌：9 週間 （計 13 週間）	強制経口：20，40，80，160[a] 混餌：40，80，160	不適	不明	TT #[redacted]-27	［4.2.3.2-1］
	ラット／CRCD	混餌	26 週間	50，100，200	不適	不明	TT #[redacted]-62	［4.2.3.2-1］
	イヌ／ビーグル犬	強制経口	13 週間	投与 1 週：50，100，200[b] 投与 2 週以降：25，50，100[a]	不適	不明	TT #[redacted]-33	［4.2.3.2-1］
	イヌ／ビーグル犬	強制経口	33 週間	25[c]，50[d]，100[e]，150[f]	不適	不明	TT #[redacted]-61	［4.2.3.2-1］

a：1 日 1 回週 5 日投与
b：25，50，100 mg/kg を 1 日 2 回投与
c：1 日 1 回 192 日間投与
d：1 日 1 回 233 日間投与
e：100 mg/kg を 1 日 1 回 37 日間投与後に 5 日間休薬し，50 mg/kg を 1 日 2 回 191 日間投与
f：次の①又は②で投与；①25mg/kg を 1 日 1 回 14 日間投与後に 150 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間投与，②50 mg/kg を 1 日 3 回 25 日間投与

2.6.7.1　　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類		動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
遺伝毒性試験	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* *E. coli*	*In vitro*	－	S9mix＋/-：20.5～5000 μg/plate	適	[redacted]	F534 （083－299）	［4.2.3.3.1-1］
	染色体異常試験	ヒト末梢血 リンパ球	*In vitro*	－	S9mix＋/-： 100，200，400 μg/mL	適	[redacted]	F535 （083－300）	［4.2.3.3.1-2］
	小核用量設定試験	ラット／ Crl:CD(SD)	強制経口	3 日間	500，1000	不適	小野薬品工業株式会社	F[redacted]XT032	［4.2.3.3.2-1］
	小核試験	ラット／ Crl:CD(SD)	強制経口	2 日間	125，250，500	適	[redacted]	F753 （083－304）	［4.2.3.3.2-2］
尿路結石の発現機序に関する試験	尿中に認められる白色沈殿物の同定	イヌ／ ビーグル犬	強制経口	4 週間	25，50，100	不適	不明	不明	［4.2.3.7.3-1］
	尿におけるメチロシンの溶解性に関する検討	ヒト，イヌ	－	－	－	不適	不明	不明	［4.2.3.7.3-1］
	尿路結石の生成に対する炭酸水素ナトリウム及び水投与の影響	イヌ／ ビーグル犬	強制経口	炭酸水素ナトリウム投与群：57 日間 水投与群： 20 又は 22 日間	150	不適	不明	TT #[redacted]-87 TT #[redacted]-89	［4.2.3.7.3-1］

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類		動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD における 記載箇所
その他の試験	ペルフェナジン又はクロルプロマジンとの単回併用投与	マウス／CF_1	強制経口， 静脈内	単回	強制経口：400，500，640 静脈内：168，252，372 上記それぞれの 100，75，50，25，0%に相当する投与量	不適	不明	不明	［4.2.3.7.7-1］
	レボドパとの単回併用投与	マウス／CF_1	静脈内	単回	120，148，184 それぞれの 100，75，50，25，0%に相当する投与量	不適	不明	不明	［4.2.3.7.7-1］
	フェネルジン処置によるメチロシンの急性毒性に及ぼす影響	ウサギ／不明	静脈内	単回	66.6，100，150，225，338	不適	不明	不明	［4.2.3.7.7-1］
	α-メチルチロシンの D 体，L 体及び DL 体の単回投与	マウス／CF_1 ラット／ Camm-SD	強制経口， 静脈内 静脈内	単回	マウス強制経口：127～960 マウス静脈内：60～455 ラット静脈内：90～455	不適	不明	不明	［4.2.3.7.7-1］
	α-メチルチロシンの DL 体の眼及び皮膚刺激性	ウサギ／NZW	結膜嚢内 皮膚閉塞塗布	単回	眼刺激性：DL 体のα-メチルチロシン；100 mg/site 皮膚刺激性：DL 体のα-メチルチロシン；500 mg/site	不適	不明	TT#[redacted]-3709/10	［4.2.3.7.7-1］
	タンパク質代謝に対する影響	ラット／SD	腹腔内	1 日間／7 日間	1 日間：200[a] 7 日間：100[b]	不適	不明	不明	［4.2.3.7.7-1］

a：100 mg/kg を 1 日 2 回投与
b：100 mg/kg を 1 日 1 回投与

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 被験物質：メチロシン

試験の種類	試験系／系統	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	CTD における記載箇所
小核試験	ラット／Crl:CD(SD)	強制経口	500	適用	［4.2.3.3.2-2］

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 被験物質：メチロシン

最高血漿中濃度（Cmax）及び全身曝露量（AUC）に関する動物とヒトの比較

試験の種類	動物種	投与量	Cmax (ng/mL)	AUC (ng•h/mL)
小核試験	ラット	500 mg/kg[a b]	112000	1390000[c]
国内第 I 相試験	ヒト	1000 mg/person[d]	30700	179000[e]
		4000 mg/person[f] （1000 mg を 1 日 4 回）	52100[g]	1050000[c g]

a：単回経口投与
b：小核試験の最高投与量
c：AUC24h
d：日本人の健康成人に空腹時単回経口投与
e：AUCinf
f：臨床 1 日最大投与量
g：1000 mg 投与時の血漿中濃度推移に基づく重ね合わせ法により予測し，算出した値

2.6.7.4　　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧　　被験物質：メチロシン

バッチ番号	純度（%）	規格設定された不純物	試験番号	試験の種類
申請規格	原薬	[redacted] A* （%）		
	製剤			
[redacted]	不明		不明	マウス単回投与毒性試験（強制経口，静脈内，皮下，腹腔内）
	不明		不明	ラット単回投与毒性試験（強制経口，腹腔内）
	不明		不明	ラット単回投与毒性試験（静脈内）
	不明		不明	ウサギ単回投与毒性試験（静脈内）
	不明		TT #[redacted]-27	ラット 13 週間反復投与毒性試験（強制経口，混餌）
	不明		TT #[redacted]-62	ラット 26 週間反復投与毒性試験（混餌）
	不明		TT #[redacted]-33	イヌ 13 週間反復投与毒性試験（強制経口）
投与 23 週まで	不明		TT #[redacted]-61	イヌ 33 週間反復投与毒性試験（強制経口）
[redacted] 投与 24 週から	不明			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	F534（083－299）	細菌を用いた復帰突然変異試験
			F535（083－300）	ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験
			F[redacted]XT032	ラット小核用量設定試験
			F753（083－304）	ラット小核試験
	不明		不明	ペルフェナジン又はクロルプロマジンとの単回併用投与
	不明		不明	レボトパとの単回併用投与
	不明		不明	フェネルジン処置によるメチロシンの急性毒性に及ぼす影響
	不明		不明	α-メチルチロシンの D 体，L 体及び DL 体の単回投与

2.6.7.5　単回投与毒性試験　　被験物質：メチロシン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	死亡例数	LD_{50}（mg/kg）	特記すべき所見		CTD における記載箇所
マウス／CF_1	強制経口（塩酸（pH 1.0）／溶液）	250 325 423 550 715	雌 10	1 2 5 7 8	442	死亡例：投与後 3 日までに発現	易刺激性 自発運動減少 呼吸緩徐 眼瞼下垂 流涙	［4.2.3.1-1］
	静脈内（塩酸（pH 1.0）／溶液）	130 169 220 286 372 484	雌 10	0 2 4 8 10 10	227	死亡例：投与後 3 日までに発現		［4.2.3.1-1］
	皮下（塩酸（pH 1.0）／溶液）	200 260 338 440 572	雌 10	0 3 9 10 10	281	死亡例：投与後 3 日までに発現		［4.2.3.1-1］
マウス／CF_1S	強制経口（塩酸（pH 1.0）／溶液）	250 350 490 686 960	雌 10	0 4 8 10 10	387	死亡例：投与後 3 日までに発現		［4.2.3.1-1］
	腹腔内（塩酸（pH 1.0）／溶液）	38.5 50 65 84.5 110 143	雌 10	0 0 1 7 10 9	78.0	死亡例：投与後 2 日から 4 日までに発現		［4.2.3.1-1］

2.6.7.5　単回投与毒性試験（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	死亡例数	LD_{50}（mg/kg）	特記すべき所見		CTD における記載箇所
ラット／CRCD	強制経口（塩酸（pH 1.0）／溶液）	385 500 650 845 1100	雄 10	1 0 3 4 8	845	死亡例：投与後 4 日までに発現	マウスと類似した症状	［4.2.3.1-1］
		385 500 650 845 1100	雌 10	0 1 1 8 10	752	死亡例：投与後 4 日までに発現		［4.2.3.1-1］
	腹腔内（塩酸（pH 1.0）／溶液）	91 118 154 200 260	雄 10	0 2 5 10 10	146	死亡例：投与後 4 日までに発現		［4.2.3.1-1］
		91 118 154 200 260 338	雌 10	0 3 7 9 9 10	137	死亡例：投与後 3 日までに発現		［4.2.3.1-1］
ラット／Camm SD	静脈内（塩酸（pH 1.0）／溶液）	90 135 202 303 455	雄 5，雌 5	0 0 2 7 10	258	死亡例：投与後 1 日から 3 日までに発現		［4.2.3.1-1］
ウサギ／NZW	静脈内（塩酸（pH 1.0）／溶液）	66.6 100 150 225 338	雌雄 5	0 1 1 2 4	237	死亡例：投与後 4 日までに発現	縮瞳	［4.2.3.1-1］

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験は実施しなかった.

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A　ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験　　被験物質：メチロシン

報告書の題名：Thirteen-Week Oral Toxicity for the Rat　　試験番号：TT #[redacted]-27
動物種／系統：ラット／CRCD　　投与期間：13 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-1］
試験開始週齢：不明　　休薬期間：なし　　GLP 適用：不適
初回投与年月日：不明　　投与方法：強制経口；1 日 1 回（週 5 日）
混餌
溶媒／投与形態：強制経口；0.5%カルボキシメチルセルロース／懸濁
混餌；Wayne Lab Blox meal

特記事項：・0，20，40，80 及び 160 mg/kg の投与量で 4 週間（20 回）反復強制経口投与後，20 mg/kg の動物を 40，80 及び 160 mg/kg 群に振り分け，0，40，80 及び 160 mg/kg の投与量となるよう，混餌濃度を調整して反復混餌投与した．
・混餌濃度は混餌投与開始後 2 週間は 0，0.110，0.165 及び 0.250%，その後 0，0.165，0.250 及び 0.375%とし，混餌投与期間中の平均投与量は雄で 80.4，122 及び 188 mg/kg，雌で 92，133 及び 188 mg/kg であった．
・投与量は混餌投与したときの理論値で示した．
・13 週間反復投与後に雌雄各 4 例／群について組織中カテコールアミン濃度を測定し，結果は［2.6.2.2.2.3］に記載した．

無毒性量：40 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg）	0（対照）		40		80		160	
動物数	M:8	F:8	M:8+2[a]	F:8+2[a]	M:8+2[a]	F:8+2[a]	M:8+4[a]	F:8+4[a]
特記すべき所見								
死亡例数	0	0	0	0	0	1[b]	0	0
一般状態								
活動性亢進[c]	0	0	0	0	P		P	
呼吸数増加[c]	0	0	0	0	P		P	
鎮静[d]	0	0	0	0	P (1+)		P (3+)	
筋弛緩[d]	0	0	0	0	0	0	P	
眼球突出，色素性鼻漏，尿による腹部汚染	0	0	P		P		P	

P：所見が認められた．　（ ）：程度　1+：軽度，3+：高度
a：強制経口投与の 20 mg/kg 群から振り分けられた動物数
b：鎮静，筋弛緩，衰弱，血尿及び体重減少が認められ，投与 8 週に死亡
c：強制経口投与時に認められた．　d：混餌投与時に認められた．

2.6.7.7A　　ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-27（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		40		80		160	
動物数		M:8	F:8	M:8+2[a]	F:8+2[a]	M:8+2[a]	F:8+2[a]	M:8+4[a]	F:8+4[a]
体重（%[b]）	Week 13	527 g	260 g	-0.1	+13	-8.3	+13	-14	+10
平均摂餌量（%[b]）	Week 5～13	25.5 g/day	15.7 g/day	-2.3	+6.4	-6.7	-0.6	-7.8	-8.3
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量（%[b]）	評価動物数	6	6	8	8	8	7	10	10
脾臓　実重量		0.82 g	0.48 g	+23	+35	+16	+25	+22	+29
体重に対する相対重量		0.16 %	0.18 %	+19	+17	+19	+17	+31	+22
副腎　実重量		0.066 g	0.070 g	-	-	-6	-16	2	-21
体重に対する相対重量		0.0126 %	0.0270 %	-	-	0	-25	+10	-27
剖検									
死亡例	評価動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱									
結石（多数）							1		
壁肥厚							1		
粘膜赤褐色斑							1		
尿管拡張							1		
計画剖検例	評価動物数	6	6	8	8	8	7	10	10
肝臓									
退色	±～1＋	0		1		4		6	
膀胱									
結石（1 個）		0		0		0		1	

-：特記すべき所見なし.
±：極軽度，1+：軽度
a：強制経口投与の 20 mg/kg 群から振り分けられた動物数
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す.

2.6.7.7A　　ラットにおける 13 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-27（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		40		80		160	
動物数		M:8	F:8	M:8+2[a]	F:8+2[a]	M:8+2[a]	F:8+2[a]	M:8+4[a]	F:8+4[a]
病理組織学的検査	評価動物数	6	6	8	8	8	7	10	10
脳									
単核球浸潤	0+	0		0		0		1	
	0+～±	0		0		1		0	
	±～1+	0		0		0		1	
	1+～2+	0		0		0		1	
心臓									
単核球浸潤	0+	1		4		3		6	
	±	0		2		0		1	
	±～1+	0		0		0		1	
骨髄									
細胞密度減少	±	1		2		5		3	
	±～1+	0		3		2		2	
	1+	3		1		0		3	
	1+～2+	0		0		0		3	

0+：瘢痕，±：極軽度，1+：軽度，2+：中等度
a：強制経口投与の 20 mg/kg 群から振り分けられた動物数

2.6.7.7B　　ラットにおける 26 週間反復投与毒性試験　　被験物質：メチロシン

報告書の題名：Twenty-Six Week Oral Toxicity Study in the Rat　　試験番号：TT #[redacted]-62
動物種／系統：ラット／CRCD　　投与期間：26 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-1］
試験開始週齢：5～6 週齢　　休薬期間：なし　　GLP 適用：不適
初回投与年月日：不明　　投与方法：混餌
溶媒／投与形態：粉砕 Wayne Lab Blox meal

特記事項：・0，50，100 及び 200 mg/kg の投与量となるよう，混餌濃度を調整して反復混餌投与した．
・混餌濃度について，混餌投与開始時は 0，0.05，0.10 及び 0.20%，投与終了時は 0，0.11，0.22 及び 0.50%とし，混餌投与期間中の平均投与量は雄で 0，42，84 及び 169 mg/kg，雌で 0，48，94 及び 188 mg/kg であった．
・投与量は混餌投与したときの理論値で示した．

無毒性量：50 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg）	0（対照）		50		100		200	
動物数	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
特記すべき所見								
死亡例数	0	0	0	0	0	0	2[ab]	0
一般状態								
易刺激性	0	0	0	0	P		P	
充血	0	0	0	0	P		P	
ラッセル音，筋弛緩，色素涙，色素性鼻漏	P		P		P		P	
体重（%[c]）　Week 26	664 g	342 g	-6	+18	-9	+8	-20	-7
平均摂餌量	-	-	低値（軽度）		低値（軽度）		低値（軽度）	
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし．　　P：所見が認められた．
a：投与 14 週（投与 96 日）の死亡例では，一般状態及び剖検に異常は認められなかった．
b：投与 20 週（投与 136 日）の死亡例では，病理組織学的検査の結果，乳腺腺がんが認められた．
c：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．

2.6.7.7B　　ラットにおける 26 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-62（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		50		100		200	
動物数		M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
器官重量（%[a]）	評価動物数	15	15	15	15	15	15	13	14
脾臓　実重量		0.91 g	0.58 g	+5	+31	+4	+29	+20	+19
体重に対する相対重量		0.14%	0.17%	+7	+12	+14	+18	+43	+29
副腎　実重量		0.072 g	0.086 g	+1	0	0	-7	-8	-27
体重に対する相対重量		0.0107%	0.0254%	+7	-17	+11	-15	+15	-21
剖検		-	-	-	-	-	-	-	-
病理組織学的検査	評価動物数	5	5	NE	NE	NE	NE	5	5
脾臓									
うっ血	±	0	0					1	2
	1+	0	0					3	3

-：特記すべき所見なし．　　NE：評価せず．　　±：極軽度，1+：軽度

a：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．

2.6.7.7C　　イヌにおける 13 週間反復投与毒性試験　　被験物質：メチロシン

報告書の題名：Thirteen-Week Oral Subacute Toxicity in the Dog　　試験番号：TT #[redacted]-33
動物種／系統：ビーグル犬　　投与期間：13 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-1］
試験開始週齢：不明　　休薬期間：なし　　GLP 適用：不適
初回投与年月日：不明　　投与方法：強制経口　投与 1 週；1 日 2 回
投与 2 週以降；1 日 1 回（週 5 日）
溶媒／投与形態：カプセル

特記事項：・0，50，100 及び 200 mg/kg/日（0，25，50 及び 100 mg/kg を 1 日 2 回投与）の投与量で反復強制経口投与したとき，200 mg/kg で重篤な毒性が認められたため，投与 2 週から 0，25，50 及び 100 mg/kg の投与量で 1 日 1 回週 5 日反復強制経口投与した．
・投与量は投与 2 週以降の投与量で示した．
・13 週間反復投与後に雌雄各 1 例／群について組織中カテコールアミン濃度を測定し，結果は［2.6.2.2.2.3］に記載した．

無毒性量：25 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg）	0（対照）		25		50		100	
動物数	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2
特記すべき所見								
死亡又は切迫剖検例数	1[a]	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
鎮静	0	0	3（1+）		4		4（3+）	
振戦	0	0	2		3		4（3+）	
嘔吐	0	0	1		2		4	
軟便／下痢	0	0	3		4		4[b]	
縮瞳	0	0	P（1+～2+）		P（25 mg/kg よりも高度）		P（3+）	
瞬膜弛緩	0	0	0	0	3		4（3+）	
脱毛	0	0	2		1		3	
尿中白色物	0	0	0	0	P		P	
乳腺肥大（乳汁分泌伴う）	0	0	0	0	0	1	0	0

P：所見が認められた．　　（　）：程度　1+：軽度，2+：中等度，3+：高度
a：投与 10 週に切迫剖検
b：出血性下痢を含む

2.6.7.7C　　イヌにおける 13 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-33（続き）

投与量（mg/kg）	0（対照）		25		50		100	
動物数	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2	M:2	F:2
体重	-	-	-	-	-	-	-	-
摂餌量	-	-	-	-	-	-	-	-
飲水量及び尿量	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
体温	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査（心拍数含む）	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液化学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
肝機能検査（BSP）	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検　評価動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
前立腺								
尿道内腔　砂状沈着物	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA
病理組織学的検査　評価動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
前立腺								
尿道口　層板状好酸性非晶質物質	0	NA	0	NA	0	NA	1	NA

-：特記すべき所見なし.　　NA：評価対象なし.

2.6.7.7D　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験　　被験物質：メチロシン

報告書の題名：Six-Month Oral Toxicity Study in the Dog　　試験番号：TT #[redacted]-61
動物種／系統：ビーグル犬　　投与期間：33 週間　　CTD における記載箇所：［4.2.3.2-1］
試験開始週齢：7～10 カ月齢　　休薬期間：なし　　GLP 適用：不適
初回投与年月日：不明　　投与方法：強制経口　1 日 1～3 回
溶媒／投与形態：カプセル

特記事項：・0，25 及び 50 mg/kg では，それぞれ 1 日 1 回，234 日間，192 日間及び 233 日間反復強制経口投与した．
・50 mg/kg b.i.d では，100 mg/kg を 1 日 1 回，37 日間反復強制経口投与後に 5 日間休薬し，50 mg/kg を 1 日 2 回，191 日間反復強制経口投与した．
・150 mg/kg では，25 mg/kg を 1 日 1 回，14 日間反復強制経口投与後，150 mg/kg を 1 日 1 回，14 日間反復強制経口投与した．
・50 mg/kg t.i.d では，50 mg/kg を 1 日 3 回，25 日間反復強制経口投与した．
・投与量は投与 2 週以降の投与量で示した．

無毒性量：25 mg/kg/日未満

投与量（mg/kg）		**0（対照）**		**25 mg/kg**		**50 mg/kg**		**50 mg/kg b.i.d**		**150 mg/kg**		**50 mg/kg t.i.d**	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
特記すべき所見													
切迫剖検例数		0	0	0	0	0	0	1[b]	0	3[a]	3[a]	2[c]	2[c]
切迫剖検時期（例数）	Week 3											(1)	
	Week 4											(1)	(2)
	Week 5									(3)	(3)		
	Week 12							(1)					

a：投与 3 週（25 mg/kg から 150 mg/kg に増量）以降に自発運動減少及び鎮静，投与 4 週に振戦，後肢伸展，眼瞼下垂，浅速呼吸，衰弱，強直性痙攣が認められたため，投与 5 週に全例を切迫剖検した．
b：投与 6 週（100 mg/kg 投与時）に 1 例で 150 mg/kg 群と同様の一般状態悪化が認められ，5 日間の休薬により回復したが，投与 11 週（50 mg/kg b.i.d 投与時）に一般状態悪化が認められたため，投与 12 週に同例を切迫剖検した．
c：投与 2 又は 3 週に 150 mg/kg 群と同様の一般状態悪化が認められ，投与 3 又は 4 週に全例を切迫剖検した．

2.6.7.7D　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-61（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		25 mg/kg		50 mg/kg		50 mg/kg b.i.d		150 mg/kg		50 mg/kg t.i.d	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
一般状態													
切迫剖検例													
自発運動減少，鎮静，振戦，後肢伸展，眼瞼下垂，浅速呼吸，衰弱，強直性痙攣								1	0	P		P	
計画剖検例													
振戦，流涙，瞬膜の弛緩，眼瞼下垂，嘔吐		0	0	P		P		P					
縮瞳，鼻端／歯肉の乾燥，舌舐めずり		0	0	P		P		0	0				
体重増加量（kg）[a]	Week 3	0.4	0.3	-	-	-	-	-	0.1 (-0.2)[c]	-	-	(0.0)[f]	-0.5 (-1.1)[e]
	Week 4	0.4	0.3	-	-	-	-	0.2 (-0.6)[cd]	0.2 (-0.4)[c]	-0.2 (-1.4)[c]	-0.6 (-0.5, -1.5)[e]	(-0.5)[f]	-1.2 (-2.4)[e]
	Week 5	0.6	0.3	-	-	-	-	0 (-1.4)[cd]	0.2 (-0.3)[c]	NA	NA	NA	NA
	Week 6	0.5	0.1	-	-	-	-	-0.5 (-1.4)[cd]	-	NA	NA	NA	NA
	Week 12	0.7	0.9	-	-	-	-	-0.1 (-2.2)[cd]	-	NA	NA	NA	NA
摂餌量（%[b]）	Week 3	275 g/day	237 g/day	-	-	-	-	-	-	-	-	-6 (-51)[c]	-20 (-75)[c]
	Week 4	313 g/day	238 g/day	-	-	-	-	-25 (-74)[cd]	-	-36 (-76)[c]	-53 (-99, -59)[e]	(-15)[f]	-51 (-97)[c]
	Week 12	243 g/day	230 g/day	-	-	-	-	-22 (-90)[cd]	-	NA	NA	NA	NA

-：特記すべき所見なし．　　P：所見が認められた．　　NA：評価対象なし
a：投与 1 週の体重に対する増加量を示す．
b：対照群は平均値を示す．投与群は対照群との差を%で示す．
c：変化の認められた 1 例の値を括弧内に，3 例（50 mg/kg t.i.d については 2 例）の平均値を上段に示す．　　d：切迫剖検例
e：変化の認められた 2 例の値を括弧内に，3 例の平均値を上段に示す．　　f：変化の認められた 1 例の値を括弧内に示す．

2.6.7.7D　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-61（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		25 mg/kg		50 mg/kg		50 mg/kg b.i.d		150 mg/kg		50 mg/kg t.i.d	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
飲水量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿量	Week 4	314	349	-	-	-	-	--	-	594	504	365	293 (637)[a]
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査（心拍数含む）		-	-	-	-	-	-	異常[d]	-	異常[c]	異常[c]	異常[e]	-
便潜血		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿検査													
白色沈殿物		0	0	0	0	3	3	3	3	3	3	2	2
潜血反応陽性		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
血液学的検査													
リンパ球比率（%）	Week 4	34	32	-	-	-	-	20 (14)[ab]	-	-	-	-	-
	Week 8	34	31	-	-	-	-	24 (13)[ab]	-	NA	NA	NA	NA
	Week 12	31	34	-	-	-	-	23 (12)[ab]	-	NA	NA	NA	NA

-：特記すべき所見なし.　　NA：評価対象なし.
a：変化の認められた 1 例の値を括弧内に，3 例（50 mg/kg t.i.d については 2 例）の平均値を上段に示す.
b：切迫剖検例
c：25 mg/kg から 150 mg/kg に変更後に数例で状態悪化に伴う異常（徐脈，QRS 幅及び QT 間隔の延長，T 波上昇，ノッチ P 波）
d：切迫剖検例で投与 12 週に 150 mg/kg 群と同様の状態悪化に伴う異常
e：投与 4 週に 1 例で状態悪化に伴う異常（徐脈）

2.6.7.7D　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-61（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		25 mg/kg		50 mg/kg		50 mg/kg b.i.d		150 mg/kg		50 mg/kg t.i.d	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
血液化学的検査													
総タンパク質（g/dL）	Week 4	6.13	5.88	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.42 (4.65)[a]
	Week 12	6.41	6.14	-	-	-	-	5.43 (4.37)[ab]	-	NA	NA	NA	NA
A/G 比（%）	Week 4	1.14	1.59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2.31 (2.52)[a]
	Week 12	1.31	1.75	-	-	-	-	1.77 (2.44)[ab]	-	NA	NA	NA	NA
BUN（mg/dL）	Week 3	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NA	NA	(42.0)[d]	(26.3)[d]
	Week 4	12.5	12.6	-	-	-	-	-	-	18.1	20.2	14.8	31.1
	Week 5	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	36.5 (57.0, 35.0)[c]	39.0	NA	NA
	Week 12	12.7	12.3	-	-	-	-	17.8 (29.0)[ab]	-	NA	NA	NA	NA
肝機能検査													
AST（U/mL）	Week 4	17	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (28)[a]
	Week 5	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	-	23 (36)[a]	NA	NA
BSP（%）	Week 4	0.5	1.8	-	-	-	-	-	-	4.5 (6.0, 6.0)[c]	4.8 (8.6)[a]	-	5.2 (7.9)[a]
	Week 12	1.8	2.2	-	-	-	-	2.6 (5.6)[ab]	-	NA	NA	NA	NA
器官重量		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-：特記すべき所見なし.　　NA：評価対象なし.　　NE：評価せず.

a：変化の認められた 1 例の値を括弧内に，3 例（50 mg/kg t.i.d については 2 例）の平均値を上段に示す.

b：切迫剖検例

c：変化の認められた 2 例の値を括弧内に，3 例の平均値を上段に示す.

d：変化の認められた 1 例の値を括弧内に示す.

2.6.7.7D　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-61（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		25 mg/kg		50 mg/kg		50 mg/kg b.i.d		150 mg/kg		50 mg/kg t.i.d	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
剖検													
切迫剖検例	評価動物数							1		3	3	2	2
腎臓あるいは膀胱													
結石								1			5		3
腎臓													
尿管閉鎖								0		0	0	1	0
蒼白								0		0	0		1
胃													
幽門部潰瘍								0		1	1[a]	0	0
胸腺													
萎縮								0			3	0	0
計画剖検例	評価動物数	3	3	3	3	3	3	2	3				
膀胱													
結石		0	0	0	0	0	0	1	0				
病理組織学的検査													
切迫剖検例	評価動物数							1		3	3	2	2
膀胱													
結石	P							0		1	0	0	0
粘膜下うっ血	±～1+							0		2	3	0	0
限局性炎症	0+							0		0	2	0	0

P：所見あり，0+：瘢痕，±：ごく軽度，1+：軽度
a：空腸の潰瘍及び漿膜に達する穿孔を伴う．

2.6.7.7D　　イヌにおける 33 週間反復投与毒性試験　　試験番号：TT #[redacted]-61（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）		25 mg/kg		50 mg/kg		50 mg/kg b.i.d		150 mg/kg		50 mg/kg t.i.d	
動物数		M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:2	F:2
病理組織学的検査（続き）													
切迫剖検例	評価動物数							1		3	3	2	2
腎臓													
腎乳頭結石	P							0		0	1	0	0
集合管好酸性物質	0+							0		0	0	0	2
腎盂，腎乳頭，集合管限局性上皮過形成	0+～1+							0		2	2	0	0
腎乳頭上皮過形成	0+							0		0	0	1	0
腎盂，腎乳頭限局性炎症	±～1+							0		0	2	0	0
尿管限局性拡張	0+～2+							1		1	1	2	1
間質限局性線維化	0+～1+							1		0	0	1	1
間質限局性細胞浸潤	0+～±							1		0	0	1	1
水腎症（閉塞性）	±							0		0	0	1[a]	0
胃													
幽門部潰瘍	P							0		1	1[b]	0	0
粘膜びらん	P							0		0	0	0	1
胸腺													
萎縮	2+～3+							1		3	2	2	1
骨髄													
細胞密度減少	±～3+							1		2	0	0	1
計画剖検例	評価動物数	3	3	3	3	3	3	2	3				
副腎													
束状帯泡沫細胞集簇巣	0+	0	2	0	0	0	1	0	0				
	±～2+	0	0	0	0	0	1	0	2				

P：所見あり，0+：瘢痕，±：ごく軽度，1+：軽度，2+：中等度，3+：高度
a：限局性出血を伴う．
b：隣接した膵臓に軽度の脂肪壊死を伴う．

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A 復帰突然変異試験

被験物質：メチロシン

報告書の題名：細菌を用いる ONO-5371 の復帰突然変異試験
試験番号：F-534（083-299）
試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験
CTD における記載箇所：［4.2.3.3.1-1］
菌株：*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び *Escherichia coli* WP2*uvr*A
GLP 適用：適
独立した試験数：2　　プレート数：3
処理年月：[redacted] 年 [redacted] 月
代謝活性化系：ラット肝 S9mix　　分析細胞数／培養：該当せず
陽性対照物質：2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド，アジ化ナトリウム，9-アミノアクリジン塩酸塩，2-アミノアントラセン
溶媒：被験物質：アセトン，陽性対照物質：DMSO 又は注射用水
処理：S9mix 非存在下又は S9mix 存在下，37℃で 20 分間のプレインキュベーション実施後，37℃で 48 時間のインキュベーション
細胞毒性：S9mix 非存在下で細胞毒性あり.
遺伝毒性：遺伝子突然変異誘発性なし.

1 回目の試験							
代謝活性化	被験物質	用量レベル（μg/プレート）	平均コロニー数/プレート（平均±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
代謝活性化なし	アセトン	-	23 ± 4	148 ± 9	12 ± 4	10 ± 2	34 ± 4
	メチロシン	20.5	24 ± 3	168 ± 16	11 ± 4	11 ± 4	35 ± 3
		51.2	19 ± 5	155 ± 12	10 ± 2	12 ± 4	34 ± 5
		128	26 ± 2	146 ± 8	15 ± 3	14 ± 2	29 ± 4
		320	22 ± 5	152 ± 21	12 ± 5	12 ± 2	31 ± 2
		800	25 ± 3	142 ± 9	9 ± 3	11 ± 3	32 ± 4
		2000[a]	16 ± 3	150 ± 18	14 ± 2	11 ± 1	26 ± 4
		5000[a]	16 ± 4[b]	79 ± 8[b]	9 ± 3[b]	7 ± 1[b]	27 ± 8[b]
	2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド	0.01		780 ± 64			126 ± 10
		0.1	804 ± 32				
	アジ化ナトリウム	0.5			604 ± 21		
	9-アミノアクリジン塩酸塩	80				322 ± 20	

a：被験物質の沈殿あり.
b：細胞毒性あり.

2.6.7.8A　　復帰突然変異試験　　試験番号：F-534（083-299）（続き）

1回目の試験							
代謝活性化	被験物質	用量レベル（μg/プレート）	平均コロニー数/プレート（平均±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
代謝活性化あり	アセトン	-	34 ± 5	150 ± 4	12 ± 3	20 ± 3	30 ± 7
	メチロシン	20.5	33 ± 6	141 ± 14	12 ± 1	26 ± 3	31 ± 2
		51.2	30 ± 2	145 ± 11	12 ± 4	23 ± 2	30 ± 1
		128	29 ± 4	132 ± 8	10 ± 3	23 ± 5	37 ± 4
		320	33 ± 9	131 ± 7	11 ± 2	21 ± 3	40 ± 2
		800	33 ± 4	136 ± 13	15 ± 4	19 ± 4	31 ± 2
		2000	30 ± 9	142 ± 1	11 ± 2	20 ± 4	28 ± 7
		5000[a]	32 ± 8	134 ± 10	11 ± 3	20 ± 1	27 ± 3
	2-アミノアントラセン	0.5	471 ± 8				
		1		1274 ± 78			
		2			428 ± 10	199 ± 17	
		10					925 ± 101

a：被験物質の沈殿あり.

2.6.7.8A　　復帰突然変異試験　　試験番号：F-534（083-299）（続き）

2回目の試験							
代謝活性化	被験物質	用量レベル（μg/プレート）	平均コロニー数/プレート（平均±SD）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvr*A
代謝活性化なし	アセトン	-	25 ± 3	131 ± 3	13 ± 3	10 ± 1	39 ± 6
	メチロシン	156	21 ± 4	142 ± 10	13 ± 1	15 ± 1	28 ± 2
		313	28 ± 8	140 ± 8	11 ± 4	9 ± 3	35 ± 8
		625	21 ± 6	132 ± 7	13 ± 2	13 ± 2	30 ± 3
		1250	26 ± 5	116 ± 11	11 ± 2	12 ± 4	26 ± 2
		2500	20 ± 2	123 ± 6	8 ± 2	11 ± 5	27 ± 9
		5000[a]	14 ± 5[b]	75 ± 13[b]	5 ± 2[b]	5 ± 2[b]	25 ± 4[b]
	2-（2-フリル）-3-（5-ニトロ-2-フリル）アクリルアミド	0.01	-	763 ± 33			106 ± 5
		0.1	613 ± 15				
	アジ化ナトリウム	0.5			630 ± 13		
	9-アミノアクリジン	80				268 ± 39	
代謝活性化あり	アセトン	-	37 ± 5	135 ± 13	10 ± 3	17 ± 3	25 ± 4
	メチロシン	156	34 ± 4	135 ± 3	10 ± 1	20 ± 5	30 ± 1
		313	31 ± 7	118 ± 12	13 ± 3	20 ± 2	29 ± 6
		625	35 ± 3	147 ± 11	10 ± 2	21 ± 1	30 ± 1
		1250	35 ± 4	148 ± 14	13 ± 1	16 ± 4	25 ± 3
		2500	31 ± 5	141 ± 17	10 ± 2	18 ± 4	27 ± 6
		5000[a]	31 ± 6	149 ± 18	11 ± 3	17 ± 3	28 ± 4
	2-アミノアントラセン	0.5	488 ± 12				
		1		1284 ± 45			
		2			423 ± 12	213 ± 2	-
		10					962 ± 104

a：被験物質の沈殿あり.
b：細胞毒性あり.

2.6.7.8B　　**染色体異常試験**　　**被験物質：メチロシン**

報告書の題名：培養ヒトリンパ球を用いる ONO-5371 の染色体異常試験　　試験番号：F535（083-300）
試験の種類：染色体異常試験　　CTD における記載箇所：［4.2.3.3.1-2］
細胞：ヒト末梢血リンパ球　　GLP 適用：適
独立した試験数：1　　プレート数：2　　処理年月：[redacted] 年 [redacted] 月
代謝活性化系：ラット肝 S9mix
分析細胞数／培養：分裂指数については 500 個（1000 個／濃度），染色体異常については 100 個（200 個／濃度）
陽性対照物質：マイトマイシン C，シクロホスファミド
溶媒：被験物質：50 vol%DMSO，陽性対照物質：注射用水又は生理食塩液
処理：短時間処理（S9mix 非存在下又は S9mix 存在下，被験物質で 3 時間処理後，新鮮培養液で 21 時間培養）
　　連続処理（S9mix 非存在下，被験物質で 24 時間連続処理）
細胞毒性：細胞毒性なし.
遺伝毒性：染色体異常誘発性なし.

代謝活性化	処理方法	被験物質	処理濃度（μg/mL）	相対分裂指数（%）	染色体構造異常細胞出現頻度（%）	倍数体出現頻度（%）
代謝活性化なし	短時間処理	50 vol%DMSO	-	100.0	0.0	0.0
		メチロシン	100	103.7	0.5	0.5
			200	95.4	0.0	0.0
			400	97.3	0.5	0.0
		マイトマイシン C	0.5	89.9	19.0*	0.0
代謝活性化あり	短時間処理	50 vol%DMSO	-	100.0	0.0	0.0
		メチロシン	100	94.1	0.0	0.0
			200	96.1	0.0	0.0
			400	85.2	0.0	0.0
		シクロホスファミド	12.5	38.7	24.5*	0.0
			25	11.9	NE	NE

*p≦0.025：媒体対照群に対する Fisher の直接確率検定（片側）
NE：評価せず.

2.6.7.8B　　染色体異常試験　　試験番号：F535（083-300）（続き）

代謝活性化	処理方法	被験物質	処理濃度（μg/mL）	相対分裂指数（%）	染色体構造異常細胞出現頻度（%）	倍数体出現頻度（%）
代謝活性化なし	連続処理	50 vol%DMSO	-	100.0	0.0	0.0
		メチロシン	100	98.6	0.0	0.0
			200	100.0	0.0	0.5
			400	102.9	0.0	0.5
		マイトマイシン C	0.25	50.8	33.0*	0.0

*p≦0.025：媒体対照群に対する Fisher の直接確率検定（片側）

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

被験物質：メチロシン

2.6.7.9A ラットにおける小核試験

報告書の題名：ラットを用いる ONO-5371 の小核試験
試験番号：F753（083-304）
試験の種類：小核試験
CTD における記載箇所：［4.2.3.3.2-2］
動物種／系統：ラット／Crl:CD(SD)　　週齢：8 週齢
GLP 適用：適
投与方法：強制経口
投与年月：[redacted] 年 [redacted] 月
溶媒／投与形態：0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム／溶液
処理計画：被験物質；2 日間反復投与，陽性対照；単回投与
計測時間：最終投与の 24 時間後に骨髄塗抹標本を作製
評価した細胞：幼若赤血球（IE）
分析細胞数／動物：IE の割合については 500 個の赤血球，小核を有する幼若赤血球（MNIE）の割合については 4000 個の IE
評価動物数：各群 6 例中 5 例を評価
陽性対照物質：マイトマイシン C
特記事項：雄ラットを用いた用量設定試験（試験番号：F[redacted]XT032［4.2.3.3.2-1］）において，1000 mg/kg は 2/3 例が死亡する致死量であった．500 mg/kg 群では，鎮静，呼吸緩徐，体重減少及び摂餌量の低値などが認められたが死亡例は認められず，500 mg/kg は 2 日間の反復投与が可能な投与量と判断した．
本試験では，62.5，125，250 及び 500 mg/kg のいずれの投与群においても死亡及び切迫剖検例は認められなかったことから，骨髄塗抹標本の観察評価対象は 125，250 及び 500 mg/kg 群とした．
毒性／細胞毒性：250 mg/kg 以上で着色尿（白あるいは赤色），500 mg/kg で自発運動の減少，呼吸不整，腹臥位，被毛の汚れ，眼瞼下垂，顕著な体重減少が認められた．なお，500 mg/kg の 1 例で皮膚温低下が認められたため，本例は評価対象外とした．
遺伝毒性：小核誘発性なし．
曝露証明：0，250 及び 500 mg/kg 群にサテライト動物（雄 4 例／群）を設け，単回投与時の 0 及び 500 mg/kg 群 3 例について血漿中メチロシン濃度を測定した．

投与量（mg/kg）	0（媒体対照）	250	500
動物数	M:4	M:4	M:4
トキシコキネティクス　評価動物数	3	0	3
Tmax（h）	-		2.7±1.2
Cmax（ng/mL）	-		112000±18000
C24h（ng/mL）	-		28500±44100
AUC（ng･h/mL）	-		1390000±730000
CL/F（mL/h/kg）	-		427±320
V/F（mL/kg）	-		3700±590
T1/2（h）	-		17.0±22.7

ラットにメチロシンを 500 mg/kg で単回経口投与したときの血漿中濃度（ng/mL）	動物番号			平均値±標準偏差
採取時点（h）	2201	2202	2203	
0.5	30300	32300	39400	34000±4800
1	79300	71500	70800	73900±4700
2	129000	85400	112000	109000±22000
4	111000	93600	90000	98200±11200
8	99400	55800	34900	63400±32900
24	79300	4910	1210	28500±44100

-：算出せず．データは個々例又は平均値±標準偏差を示す.

2.6.7.9A　ラットにおける小核試験　試験番号：F753（083-304）（続き）

性	被験物質	投与量（mg/kg）	動物数	500 個の赤血球における IE の割合（%）	4000 個の IE における MNIE の割合（%）
雄	0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液	0	5	58.0	0.11
	メチロシン	125	5	59.5	0.12
		250	5	61.2	0.12
		500	5	56.3	0.09
	マイトマイシン C	2	5	48.9	4.87*

*p≦0.025：媒体対照群に対する Kastenbaum-Bowman 検定（片側）

2.6.7.10　　がん原性試験

該当する試験は実施しなかった.

2.6.7.11　　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験は実施しなかった.

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

該当する試験は実施しなかった.

2.6.7.13　　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当する試験は実施しなかった.

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

該当する試験は実施しなかった.

2.6.7.15　　新生児を用いた試験

該当する試験は実施しなかった.

2.6.7.16　　局所刺激性試験

経口投与のため，実施しなかった.

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17A　イヌ尿中に認められる白色沈殿物の同定　被験物質：メチロシン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
イヌ／ビーグル犬	強制経口（カプセル）	4 週間	投与 1 週： 0，50，100，200 （0，25，50，100 を 1 日 2 回） 投与 2 週以降 0，25，50，100 （1 日 1 回週 5 日）	雄 2，雌 2	尿中メチロシン量（イヌ 13 週間反復投与毒性試験で得られた投与 4 週時の 24 時間蓄尿を評価）： 100 mg/kg の蓄尿中に白色沈殿物が認められ，その UV スペクトルがメチロシンの UV スペクトルと一致した． いずれの投与量においても 1 日投与量の 73～99%のメチロシンが尿中に認められた．	不明

投与量（mg/kg）	0	25	50	100
蓄尿中排泄量（mg/kg）	-	24.7	37.7	73.3
蓄尿中回収率（%）	-	99	75	73

2.6.7.17B　ヒト及びイヌの尿におけるメチロシンの溶解性に関する検討　被験物質：メチロシン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
イヌ，ヒト	*In vitro*				イヌの尿を水でヒトの尿と同じ比重（1.018）に希釈後，それぞれを水酸化ナトリウム溶液を用いて pH 調整し，メチロシンの尿に対する溶解度を評価： イヌとヒトで溶解度の差は認められず，いずれも pH9 以上で溶解度は増加した．	不明

動物種	尿比重	尿 pH	メチロシン溶解度（mg/mL）
ヒト	1.018	7	1.41
		8	1.26
		9	1.85
イヌ	1.018	7	1.26
		8	1.23
		9	1.70

イヌの尿を減圧濃縮後，pH 調整し，メチロシンの尿に対する溶解度を評価：
比重の違いによる溶解度の差は認められず，pH9 以上で溶解度は増加した．

動物種	尿比重	尿 pH	メチロシン溶解度（mg/mL）
イヌ	1.008	8	1.08
		9	1.72
		10	>4
	1.032	8	1.56
		9	2.07
		10	>4

2.6.7.17C　メチロシンによる尿路結石の生成に対する炭酸水素ナトリウム及び水投与の影響　被験物質：メチロシン

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>イヌ／
ビーグル犬</td><td>強制経口
（カプセル）</td><td>57 日間</td><td>炭酸水素ナトリウム
投与群：
メチロシン；150
（1 日 1 回）
炭酸水素ナトリウム；125
（1 日 1 回メチロシン投与前 6 時間）</td><td rowspan="2">雄 1，雌 1</td><td rowspan="2">死亡例：なし
一般状態：いずれの投与群においても以下の変化が認められ，その程度は炭酸水素ナトリウム投与群に比べ水投与群で強い傾向を示した．炭酸水素ナトリウム投与群では投与期間を 57 日間としたが，水投与群では衰弱や摂餌廃絶など一般状態の悪化例も認められたため，投与期間を 20 又は 22 日間とした．
<table>
<tr><td>投与群</td><td>炭酸水素ナトリウム</td><td>水投与群</td></tr>
<tr><td>一般状態</td><td colspan="2">活動性亢進，振戦，縮瞳，流涙，瞬膜の弛緩，唾液過多，浅速呼吸，舌舐めずり，充血</td></tr>
</table>
体重及び摂餌量：炭酸水素ナトリウム投与群の雌で摂餌量低値を伴う体重減少，水投与群の雄で摂餌量低値を伴う体重減少，雌で体重減少が認められた．
<table>
<tr><td>投与群</td><td></td><td>炭酸水素ナトリウム</td><td></td><td>水</td><td></td></tr>
<tr><td>動物数</td><td></td><td>M:1</td><td>F:1</td><td>M:1</td><td>F:1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">体重増加量（%[a]）</td><td>Week 4</td><td>0.7</td><td>-0.2</td><td>-2.9</td><td>-0.6</td></tr>
<tr><td>Week 9</td><td>0.6</td><td>-0.8</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td rowspan="2">摂餌量（%[b]）</td><td>Week 4</td><td>-17</td><td>-22</td><td>-80</td><td>-34</td></tr>
<tr><td>Week 9</td><td>-54</td><td>-47</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
</table>
飲水量及び尿量：特記すべき所見なし．
眼科学的検査：特記すべき所見なし（炭酸水素ナトリウム投与群のみ検査）．
尿検査：炭酸水素ナトリウム投与群で尿 pH の高値及び白色沈殿物が認められた．
<table>
<tr><td>投与群</td><td></td><td>炭酸水素ナトリウム</td><td></td><td>水</td><td></td></tr>
<tr><td>動物数</td><td></td><td>M:1</td><td>F:1</td><td>M:1</td><td>F:1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">pH</td><td>Week 2</td><td>8.5</td><td>8.7</td><td>NE</td><td>NE</td></tr>
<tr><td>Week 3</td><td>8.7</td><td>9.1</td><td>NE</td><td>NE</td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td>9.0</td><td>8.5</td><td>NE</td><td>NE</td></tr>
<tr><td rowspan="3">白色沈殿物</td><td>Week 2</td><td>-</td><td>P</td><td>NE</td><td>NE</td></tr>
<tr><td>Week 3</td><td>-</td><td>P</td><td>NE</td><td>NE</td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td>P</td><td>-</td><td>NE</td><td>NE</td></tr>
</table>
血液化学的検査：いずれの投与群においても BUN の高値が認められた．
<table>
<tr><td>投与群</td><td></td><td>炭酸水素ナトリウム</td><td></td><td>水</td><td></td></tr>
<tr><td>動物数</td><td></td><td>M:1</td><td>F:1</td><td>M:1</td><td>F:1</td></tr>
<tr><td rowspan="3">BUN（mg/dL）</td><td>Week 2</td><td>13.0</td><td>10.3</td><td>21.1</td><td>20.4</td></tr>
<tr><td>Week 3</td><td>13.7</td><td>10.7</td><td>19.4</td><td>22.1</td></tr>
<tr><td>Week 4</td><td>13.5</td><td>26.9</td><td>16.1</td><td>13.8</td></tr>
</table>
肝機能検査：特記すべき所見なし．</td><td rowspan="2">TT
#[redacted]-87
TT
#[redacted]-89</td></tr>
<tr><td>20 又は
22 日間</td><td>水投与群：
メチロシン；150
（1 日 1 回）
水；500 mL/body
（1 日 2 回）</td></tr>
</table>

NA：評価対象なし．　NE：評価しなかった．　P：所見あり．
a：投与 1 週の体重に対する増加量を示す．
b：投与 1 週の摂餌量との差を%で示す．

2.6.7.17C　メチロシンによる尿路結石の生成に対する炭酸水素ナトリウム及び水投与の影響（続き）

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>（続き）
イヌ／
ビーグル犬</td><td>強制経口
（カプセル）</td><td>57 日間</td><td>炭酸水素ナトリウム
投与群：
メチロシン；150
（1 日 1 回）
炭酸水素ナトリウム；125
（1 日 1 回メチロシン投与前 6 時間）</td><td rowspan="2">雄 1，雌 1</td><td rowspan="2">器官重量：特記すべき所見なし．
剖検：いずれの投与群においても膀胱の巣状出血又はうっ血が認められた．
病理組織学的検査：いずれの投与群においても膀胱粘膜下の出血又はうっ血が認められた．また，炭酸水素ナトリウム投与群では腎臓の集合管に結石性物質，水投与群では腎乳頭の限局性上皮過形成も認められた．</td><td rowspan="2">TT
#[redacted]-87
TT
#[redacted]-89</td></tr>
<tr><td>20 又は
22 日間</td><td>水投与群：
メチロシン；150
（1 日 1 回）
水；500 mL/body
（1 日 2 回）</td></tr>
</table>

投与群		炭酸水素ナトリウム		水	
動物数		M:1	F:1	M:1	F:1
剖検					
膀胱					
巣状出血又はうっ血		1		2	
胃					
胃粘膜潰瘍		0		1	
骨髄					
退色		1		1	
病理組織学的検査					
腎臓					
集合管結石性物質	0+	0	1	0	0
乳頭限局性上皮過形成	0+	0	0	1	1
膀胱					
粘膜下出血	0+	0	1	1	0
粘膜下限局性うっ血	0+~±	1	1	1	0
胸腺					
萎縮	2+~3+	0	1	1	1

0+：瘢痕，±：ごく軽度，2+：中等度，3+：高度

2.6.7.17D　ペルフェナジン又はクロルプロマジンとの単回併用投与　被験物質：メチロシン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
マウス／CF_1	強制経口，静脈内（塩酸／溶液）	単回	メチロシン：LD_{25}，LD_{50}，LD_{75}（強制経口：400，500，640，静脈内：168，252，372）それぞれの 100，75，50，25，0% ペルフェナジン：LD_{25}，LD_{50}，LD_{75} それぞれの 0，25，50，75，100% クロルプロマジン：LD_{25}，LD_{50}，LD_{75} それぞれの 0，25，50，75，100%	雌 20	方法： メチロシンの致死量（LD_{25}，LD_{50} 及び LD_{75}）の 100，75，50，25 及び 0%に相当する投与量とペルフェナジン又はクロルプロマジンの致死量の 0，25，50，75 及び 100%に相当する投与量を併用投与し，それぞれ投与後 14 日又は 7 日までの死亡率を求めた． 結果： メチロシンの $LD_{25\sim75}$ の 75%に相当する投与量とペルフェナジン又はクロルプロマジンの $LD_{25\sim75}$ の 25%に相当する投与量を併用投与したときの死亡率は，それぞれの $LD_{25\sim75}$ を単剤投与したときの死亡率と比較して高かった．一方，メチロシンの $LD_{25\sim75}$ の 25%に相当する投与量とペルフェナジン又はクロルプロマジンの $LD_{25\sim75}$ の 75%に相当する投与量を併用投与したとき死亡率は，それぞれの $LD_{25\sim75}$ を単剤投与したときの死亡率と比較して低かった．	不明

2.6.7.17D　ペルフェナジン又はクロルプロマジンとの単回併用投与（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
（続き） マウス／CF_1	強制経口，静脈内（塩酸／溶液）	単回	メチロシン： LD_{25}，LD_{50}，LD_{75}（強制経口：400，500，640，静脈内：168，252，372）それぞれの 100，75，50，25，0% ペルフェナジン： LD_{25}，LD_{50}，LD_{75} それぞれの 0，25，50，75，100% クロルプロマジン： LD_{25}，LD_{50}，LD_{75} それぞれの 0，25，50，75，100%	雌 20	下表	不明

メチロシン			ペルフェナジン		死亡	
投与量（mg/kg）			投与量（mg/kg）		例数	（%）
強制経口投与					投与後 14 日まで	
LD_{25} の	100%	400	LD_{25} の 0%	0	9/20	45
	75%	300	25%	62.5	16/20	80
	50%	200	50%	125.0	10/20	50
	25%	100	75%	187.5	2/20	10
	0%	0	100%	250.0	2/20	10
LD_{50} の	100%	500	LD_{50} の 0%	0	13/20	65
	75%	375	25%	75.0	20/20	100
	50%	250	50%	150.0	14/20	70
	25%	125	75%	225.0	3/20	15
	0%	0	100%	300.0	6/20	30
LD_{75} の	100%	640	LD_{75} の 0%	0	18/20	90
	75%	480	25%	87.5	20/20	100
	50%	320	50%	175.0	17/20	85
	25%	160	75%	262.5	5/20	25
	0%	0	100%	350.0	10/20	50
静脈内口投与					投与後 7 日まで	
LD_{25} の	100%	168	LD_{25} の 0%	0	8/20	40
	75%	126	25%	13.8	7/20	35
	50%	84	50%	27.6	1/20	5
	25%	42	75%	41.4	1/20	5
	0%	0	100%	55.2	2/20	10
LD_{50} の	100%	252	LD_{50} の 0%	0	15/20	75
	75%	189	25%	15.6	18/20	90
	50%	126	50%	31.2	13/20	65
	25%	63	75%	46.8	1/20	5
	0%	0	100%	62.4	5/20	25
LD_{75} の	100%	372	LD_{75} の 0%	0	20/20	100
	75%	279	25%	17.6	20/20	100
	50%	186	50%	35.2	17/20	85
	25%	93	75%	52.8	2/20	10
	0%	0	100%	70.4	12/20	60

2.6.7.17D　ペルフェナジン又はクロルプロマジンとの単回併用投与（続き）

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
（続き） マウス／CF_1	強制経口，静脈内（塩酸／溶液）	単回	メチロシン：LD_{25}，LD_{50}，LD_{75}（強制経口：400，500，640，静脈内：168，252，372）それぞれの 100，75，50，25，0% ペルフェナジン：LD_{25}，LD_{50}，LD_{75} それぞれの 0，25，50，75，100% クロルプロマジン：LD_{25}，LD_{50}，LD_{75} それぞれの 0，25，50，75，100%	雌 20	下表	不明

メチロシン			クロルプロマジン			死亡	
投与量（mg/kg）			投与量（mg/kg）			例数	%
強制経口投与						投与後 14 日まで	
LD_{25} の	100%	400	LD_{25} の	0%	0	7/20	35
	75%	300		25%	62.5	8/20	40
	50%	200		50%	125.0	1/20	5
	25%	100		75%	187.5	0/20	0
	0%	0		100%	250.0	3/20	15
LD_{50} の	100%	500	LD_{50} の	0%	0	9/20	45
	75%	375		25%	97.5	13/20	65
	50%	250		50%	195.0	3/20	15
	25%	125		75%	292.5	9/20	45
	0%	0		100%	390.0	9/20	45
LD_{75} の	100%	640	LD_{75} の	0%	0	18/20	90
	75%	480		25%	112.5	20/20	100
	50%	320		50%	225.0	9/20	45
	25%	160		75%	337.5	11/20	55
	0%	0		100%	450.0	15/20	75
静脈内投与						投与後 7 日まで	
LD_{25} の	100%	168	LD_{25} の	0%	0	7/20	35
	75%	126		25%	8.2	11/20	55
	50%	84		50%	16.4	1/20	5
	25%	42		75%	24.6	2/20	10
	0%	0		100%	32.8	2/20	10
LD_{50} の	100%	252	LD_{50} の	0%	0	15/20	75
	75%	189		25%	9.8	20/20	100
	50%	126		50%	19.6	15/20	75
	25%	63		75%	29.4	3/20	15
	0%	0		100%	39.2	5/20	25
LD_{75} の	100%	372	LD_{75} の	0%	0	20/20	100
	75%	279		25%	11.6	20/20	100
	50%	186		50%	23.2	16/20	80
	25%	93		75%	34.8	6/20	30
	0%	0		100%	46.4	10/20	50

2.6.7.17E　　レボトパとの単回併用投与　　被験物質：メチロシン

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>マウス／
CF_1</td><td>静脈内
（塩酸／溶液）</td><td>単回</td><td>メチロシン：
LD_{25}，LD_{50}，LD_{75}
（120，148，184）
それぞれの 100，
75，50，25，0%

レボドパ：
LD_{25}，LD_{50}，LD_{75}
それぞれの 0，25，
50，75，100%</td><td>雌 20</td><td>方法：
メチロシンの致死量（LD_{25}，LD_{50} 及び LD_{75}）の 100，75，50，25 及び 0%に相当する投与量とレボドパの致死量の 0，25，50，75 及び 100%に相当する投与量を併用投与し，投与後 7 日までの死亡率及び LD_{50} を求めた．
結果：
メチロシンの致死量とレボドパの致死量を併用投与したときの死亡率は，それぞれの致死量を単剤投与したときの死亡率と比較して低かった．
<table>
<tr><th colspan="2">メチロシン</th><th colspan="2">レボドパ</th><th colspan="2">死亡</th><th colspan="2">LD_{50}（mg/kg）</th></tr>
<tr><th colspan="2">投与量（mg/kg）</th><th colspan="2">投与量（mg/kg）</th><th>例数</th><th>%</th><th>理論値</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>LD_{25} の 100%</td><td>120</td><td>LD_{25} の 0%</td><td>0</td><td>4/20</td><td>20</td><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">173.9</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 100%</td><td>148</td><td>LD_{50} の 0%</td><td>0</td><td>7/20</td><td>35</td></tr>
<tr><td>LD_{75} の 100%</td><td>184</td><td>LD_{75} の 0%</td><td>0</td><td>11/20</td><td>55</td></tr>
<tr><td>LD_{25} の 0%</td><td>0</td><td>LD_{25} の 100%</td><td>820</td><td>7/20</td><td>35</td><td rowspan="3"></td><td rowspan="3">971.2</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 0%</td><td>0</td><td>LD_{50} の 100%</td><td>1016</td><td>12/20</td><td>60</td></tr>
<tr><td>LD_{75} の 0%</td><td>0</td><td>LD_{75} の 100%</td><td>1280</td><td>15/20</td><td>75</td></tr>
<tr><td>LD_{25} の 75%</td><td>90</td><td>LD_{25} の 25%</td><td>205</td><td>0/20</td><td>0</td><td rowspan="3">405.4</td><td rowspan="3">874.2</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 75%</td><td>111</td><td>LD_{50} の 25%</td><td>254</td><td>0/20</td><td>0</td></tr>
<tr><td>LD_{75} の 75%</td><td>138</td><td>LD_{75} の 25%</td><td>320</td><td>2/20</td><td>10</td></tr>
<tr><td>LD_{25} の 50%</td><td>60</td><td>LD_{25} の 50%</td><td>410</td><td>1/20</td><td>5</td><td rowspan="3">654.3</td><td rowspan="3">896.9</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 50%</td><td>74</td><td>LD_{50} の 50%</td><td>508</td><td>3/20</td><td>15</td></tr>
<tr><td>LD_{75} の 50%</td><td>92</td><td>LD_{75} の 50%</td><td>640</td><td>7/20</td><td>35</td></tr>
<tr><td>LD_{25} の 25%</td><td>30</td><td>LD_{25} の 75%</td><td>615</td><td>3/20</td><td>15</td><td rowspan="3">773.1</td><td rowspan="3">1127.0</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 25%</td><td>37</td><td>LD_{50} の 75%</td><td>762</td><td>4/20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>LD_{75} の 25%</td><td>46</td><td>LD_{75} の 75%</td><td>960</td><td>7/20</td><td>35</td></tr>
</table>
</td><td>不明</td></tr>
</table>

2.6.7.17F　　フェネルジン処置によるメチロシンの急性毒性に及ぼす影響　　被験物質：メチロシン

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>ウサギ／
不明</td><td>静脈内
（不明／溶液）</td><td>単回</td><td>メチロシン：
66.6，100，150，
225，338

フェネルジン：
0，15</td><td>雌 5</td><td>方法：
フェネルジン処置後 24 時間にメチロシンを投与し，投与後 7 日までの死亡率を求めた．
結果：
フェネルジンを前処置したときの死亡率は，前処置しなかったときと同等であった．
<table>
<tr><th>メチロシン</th><th>フェネルジン無処置</th><th>投与前 24 時間
フェネルジン処置</th></tr>
<tr><td>投与量（mg/kg）</td><td>死亡例数</td><td>死亡例数</td></tr>
<tr><td>66.6</td><td>0/5</td><td>0/5</td></tr>
<tr><td>100</td><td>1/5</td><td>2/5</td></tr>
<tr><td>150</td><td>1/5</td><td>0/5</td></tr>
<tr><td>225</td><td>2/5</td><td>0/5</td></tr>
<tr><td>338</td><td>4/5</td><td>3/5</td></tr>
</table></td><td>不明</td></tr>
</table>

2.6.7.17G　　α-メチルチロシンの D 体，L 体及び DL 体の単回投与　　被験物質：メチロシン

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>マウス／
CF_1

ラット／
Camm-SD</td><td>強制経口，静脈内
（塩酸／溶液）</td><td>単回</td><td>マウス強制経口：
メチロシン；
127～960
D 体のα-メチルチロシン；178～960
DL 体のα-メチルチロシン；
350～1340

マウス静脈内：
メチロシン；
60～455
D 体のα-メチルチロシン；22.2～253
DL 体のα-メチルチロシン；40～202

ラット静脈内：
メチロシン：
90～455
D 体のα-メチルチロシン；50～380</td><td>マウス：雌 10

ラット：
雄 5，雌 5</td><td>方法：
メチロシン，D 体のα-メチルチロシン又は DL 体のα-メチルチロシンを投与し，LD_{50}を求めた．
結果：
メチロシンを強制経口投与したときの LD_{50} は，D 体又は DL 体を強制経口投与したときの LD_{50} とほぼ同等であった．メチロシンを静脈内投与したときの LD_{50} は，D 体又は DL 体を静脈内投与したときの LD_{50} の約 2 倍であった．
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">投与量（mg/kg）</th><th colspan="3">LD_{50}（mg/kg）</th></tr>
<tr><th>メチロシン
（L 体）</th><th>D 体の
α-メチルチロシン</th><th>DL 体の
α-メチルチロシン</th></tr>
<tr><td rowspan="2">マウス</td><td>強制経口投与</td><td>490</td><td>533</td><td>686</td></tr>
<tr><td>静脈内投与</td><td>195</td><td>106</td><td>82</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>静脈内投与</td><td>258</td><td>147</td><td>NE</td></tr>
</table>
一般状態変化として，いずれの投与群においても易刺激性，自発運動減少，呼吸緩徐，流涙が認められた．</td><td>不明</td></tr>
</table>

NE：評価しなかった

2.6.7.17G　　α-メチルチロシンの D 体，L 体及び DL 体の単回投与（続き）

<table>
<tr><th>動物種／
系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験
番号</th></tr>
<tr><td>（続き）
マウス／
CF_1</td><td>静脈内
（塩酸／溶液）</td><td>単回</td><td>マウス静脈内：
メチロシン；
LD_{20}，LD_{50} 及び LD_{80}（90，180，360）それぞれの 100，75，50，25，0%
D 体のα-メチルチロシン；
LD_{20}，LD_{50} 及び LD_{80} それぞれの 0，25，50，75，100%</td><td>雌 10</td><td>方法：
メチロシンの致死量（LD_{20}，LD_{50} 及び LD_{80}）の 100，75，50，25 及び 0%に相当する投与量と D 体のα-メチルチロシンの致死量の 0，25，50，75 及び 100%に相当する投与量を併用投与し，投与後 7 日までの死亡数及び LD_{50} を求めた．
結果：
メチロシンの $LD_{20\sim80}$ の 75%に相当する投与量と D 体のα-メチルチロシンの $LD_{20\sim80}$ の 25%に相当する投与量を併用投与したときの LD_{50} は，理論値と比較して高かったが，メチロシンの $LD_{20\sim80}$ の 50%又は 25%に相当する投与量と D 体のα-メチルチロシンの $LD_{20\sim80}$ の 50%又は 75%に相当する投与量を併用投与したときの LD_{50} は理論値と比較して低かった．しかし，いずれも明らかな差は認められなかった．
<table>
<tr><th colspan="2">メチロシン（L 体）
投与量（mg/kg）</th><th colspan="2">D 体のα-メチルチロシン
投与量（mg/kg）</th><th>死亡
例数</th><th>LD_{50}（mg/kg）
理論値</th><th>結果</th></tr>
<tr><td>LD_{20} の 0%</td><td>0</td><td>LD_{20} の 100%</td><td>45.00</td><td>2/10</td><td rowspan="3">-</td><td rowspan="3">78.6</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 0%</td><td>0</td><td>LD_{50} の 100%</td><td>90.00</td><td>6/10</td></tr>
<tr><td>LD_{80} の 0%</td><td>0</td><td>LD_{80} の 100%</td><td>180.00</td><td>9/10</td></tr>
<tr><td>LD_{20} の 100%</td><td>90</td><td>LD_{20} の 0%</td><td>0</td><td>1/10</td><td rowspan="3">-</td><td rowspan="3">177.0</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 100%</td><td>180</td><td>LD_{50} の 0%</td><td>0</td><td>4/10</td></tr>
<tr><td>LD_{80} の 100%</td><td>360</td><td>LD_{80} の 0%</td><td>0</td><td>10/10</td></tr>
<tr><td>LD_{20} の 75%</td><td>67.5</td><td>LD_{20} の 25%</td><td>11.25</td><td>0/10</td><td rowspan="3">150</td><td rowspan="3">196.0</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 75%</td><td>135</td><td>LD_{50} の 25%</td><td>22.50</td><td>3/10</td></tr>
<tr><td>LD_{80} の 75%</td><td>270</td><td>LD_{80} の 25%</td><td>45.00</td><td>9/10</td></tr>
<tr><td>LD_{20} の 50%</td><td>45</td><td>LD_{20} の 50%</td><td>22.50</td><td>1/10</td><td rowspan="3">125</td><td rowspan="3">94.9</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 50%</td><td>90</td><td>LD_{50} の 50%</td><td>45.00</td><td>9/10</td></tr>
<tr><td>LD_{80} の 50%</td><td>180</td><td>LD_{80} の 50%</td><td>90.00</td><td>10/10</td></tr>
<tr><td>LD_{20} の 25%</td><td>22.5</td><td>LD_{20} の 75%</td><td>33.75</td><td>1/10</td><td rowspan="3">101</td><td rowspan="3">78.9</td></tr>
<tr><td>LD_{50} の 25%</td><td>45</td><td>LD_{50} の 75%</td><td>67.50</td><td>9/10</td></tr>
<tr><td>LD_{80} の 25%</td><td>90</td><td>LD_{80} の 75%</td><td>135.00</td><td>10/10</td></tr>
</table>
</td><td>不明</td></tr>
</table>

2.6.7.17H　　α-メチルチロシンの DL 体の眼及び皮膚刺激性　　被験物質：メチロシン

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ウサギ／NZW	結膜嚢内（なし／乾燥粉末）	単回	眼刺激性： DL 体のα-メチルチロシン； 100 mg/site	4	方法： 左眼（結膜嚢）に投与し，投与後 15 分，2 時間，24 時間並びに投与後 2 週まで 1 日 1 回週 5 日観察した．右眼は無処置とした． 結果： 投与直後に結膜の充血，浮腫及び分泌物が認められたが，いずれも投与後 24 時間又は 2 日までに消失した．	TT#[redacted]-3709/10
	皮膚閉塞塗布（なし／結晶性物質）	単回	皮膚刺激性： DL 体のα-メチルチロシン； 500 mg/site	3	方法： 片側皮膚に擦過傷を作成し，反対側は正常皮膚とした．両側皮膚に 24 時間閉塞塗布し，塗布後 2 週まで 1 日 1 回週 5 日観察した． 結果： 擦過皮膚及び正常皮膚いずれも変化は認められなかった．	

2.6.7.17l　　タンパク質代謝に対する影響　　被験物質：メチロシン

<table>
<tr><th>動物種／系統</th><th>投与方法
（溶媒／投与形態）</th><th>投与期間</th><th>投与量
（mg/kg）</th><th>性別及び
一群の動物数</th><th>特記すべき所見</th><th>試験番号</th></tr>
<tr><td rowspan="2">ラット／
SD</td><td rowspan="2">腹腔内投与
（なし／乾燥粉末）</td><td>1 日間</td><td>メチロシン：200
（100 を 1 日 2 回）

C¹⁴ 標識アミノ酸：
0.4</td><td>雌 5</td><td>方法：
メチロシンを投与し，投与後 1 時間に C¹⁴標識アミノ酸を静脈内投与した．メチロシン投与後 6 時間に同用量のメチロシンを再投与した．メチロシンの初回投与後 24 時間に採血し，メチロシンのタンパク質代謝に及ぼす影響を検討した．
結果：
メチロシンの投与により，フェニルアラニン及びチロシンの血漿タンパク質への取り込みは減少した．
<table>
<tr><td colspan="3">C¹⁴アミノ酸の血漿タンパクへの取り込み（d/m/mL plasma）</td></tr>
<tr><td>メチロシン</td><td>無処置</td><td>処置</td></tr>
<tr><td>フェニルアラニン</td><td>53600</td><td>42800</td></tr>
<tr><td>チロシン</td><td>28800</td><td>20700</td></tr>
<tr><td>ロイシン</td><td>10600</td><td>11800</td></tr>
<tr><td>バリン</td><td>18700</td><td>17900</td></tr>
</table></td><td rowspan="2">不明</td></tr>
<tr><td>単回又は
7 日間</td><td>メチロシン：100
（1 日 1 回）

C¹⁴ 標識アミノ酸：
0.4</td><td>雌 6</td><td>方法：
メチロシンを投与し，最終投与後 1 時間に C¹⁴標識アミノ酸を静脈内投与した．メチロシンの最終投与後 6 時間に採血し，メチロシンのタンパク質代謝に及ぼす影響を単回投与時と 7 日間反復投与時で比較し，検討した．
結果：
メチロシンの反復投与により，チロシンの血漿タンパク質への取り込みの減少は回復した．
<table>
<tr><td colspan="4">C¹⁴アミノ酸の血漿タンパクへの取り込み（d/m/mL plasma）</td></tr>
<tr><td>メチロシン</td><td>無処置</td><td>処置（単回）</td><td>処置（7 日間）</td></tr>
<tr><td>チロシン</td><td>12800</td><td>9500</td><td>13000</td></tr>
</table></td></tr>
</table>