目次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 3
2.6.6.1.1 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の毒性試験 3
2.6.6.1.2 放射性毒性 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.2.1 ラット単回静脈内毒性試験 4
2.6.6.2.2 イヌ単回静脈内毒性試験 5
2.6.6.3 反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1 ラット 42 日間反復静脈内投与毒性試験及び 3 ヶ月間回復性試験 6
2.6.6.3.2 イヌ 43 日間反復静脈内投与毒性試験及び 3 ヶ月間回復性試験 8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 11
2.6.6.4.1.2 マウスリンフォーマ TK 試験 (Fluctuation method) 11
2.6.6.4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験 11
2.6.6.4.2.1 ラット小核試験 11
2.6.6.5 がん原性試験 11
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 11
2.6.6.7 局所刺激性試験 12
2.6.6.8 その他の毒性試験 12
2.6.6.8.1 放射性毒性試験 12
2.6.6.8.1.1 急性放射性毒性試験 12
2.6.6.8.1.2 遅発性放射性毒性試験 13
2.6.6.9 考察及び結論 14
2.6.6.9.1 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の毒性試験 14
2.6.6.9.2 放射性毒性試験 15
2.6.6.10 図表 15
2.6.6.11 参考文献 16

表

表 2.6.6.1-1. 毒性試験プログラム 3
表 2.6.6.2-1. ラット単回投与毒性試験の投与概要 5
表 2.6.6.2-2. イヌ単回静脈内投与毒性試験 (第 1 相) の投与概要 5
表 2.6.6.2-3. イヌ単回静脈内投与毒性試験 (第 2 相) の投与概要 5
表 2.6.6.3-1. ラット反復静脈内投与毒性試験の概要 7
表 2.6.6.3-2. ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後のラットのトキシコキネティクスパラメータ 8
表 2.6.6.3-3. イヌ反復静脈内投与毒性試験の概要 9
表 2.6.6.3-4. ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後のイヌのトキシコキネティクスパラメータ

(平均値 ± 標準誤差).....10

図

図 2.6.6.8-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したラットの白血球数の変化 12
図 2.6.6.8-2. 腎毒性のスコアの経時的変化の例 14

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

2.6.6.1.1 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の毒性試験

毒性試験の被験物質として，放射線による影響を排除するため，^{177}Lu の代わりに非放射性同位体である ^{175}Lu を用いて臨床用の薬剤と同じ方法で製造した ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いた。ルタテラ静注 (以下，本剤) には放射線安定性を高めるため，添加剤としてゲンチジン酸及びアスコルビン酸が含まれているが，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は非放射性のため添加していない。これらは放射線により生じる酸化からペプチドを保護するために添加されており，試験結果に影響を与えないと考えられる。毒性試験に用いた投与液に含まれる総 DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate，及び DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の含量はバリデートされた RP-HPLC 法により確認した。また，すべての試験は GLP に準拠して実施した。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いた毒性試験プログラムを表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1. 毒性試験プログラム

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	GLP
単回投与毒性試験	静脈内	ラット	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	適
単回投与毒性試験	静脈内	イヌ	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	適
反復投与毒性試験 42 日間反復投与 3 ヶ月間回復性試験	静脈内	ラット	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	適
反復投与毒性試験 43 日間反復投与 3 ヶ月間回復性試験	静脈内	イヌ	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	適
遺伝毒性試験 細菌を用いる復帰突然変異試験	*In vitro*	ネズミチフス菌及び大腸菌	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	適
遺伝毒性試験 マウスリンフォーマ TK 試験	*In vitro*	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	適

雌ラットで実施した単回投与毒性試験では最高用量の 20455 μg/kg (体表面積換算で予定臨床投与量の約 792 倍に相当[a,1]) まで，いかなる毒性徴候も生じなかった。

イヌ単回静脈内投与毒性試験にて，用量漸増法による ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 400, 800, 1600, 3200 μg/kg の静脈内投与及び, 6400 又は 10000 μg/kg の単回静脈内投与により，死亡は認められなかった。400～3200 μg/kg の用量で消化管の赤色変化，6400 及び 10000 μg/kg の用量で消化管の暗赤色変化を認めたが，その他に明らかに

[a] 体重60 kgのヒトに^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 7.4 GBq (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotateとして0.25 mg) 全量を投与したときの用量を予定臨床投与量 (DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotateとして4.2 μg/kg) とした。FDAのガイダンスに基づき，以下の式により算出したヒト相当投与量を，予定臨床投与量 (7.4 GBq又は4.2 μg/kg) で除すことで，倍率を算出した。

ヒト相当投与量 (MBq/kg又はμg/kg)
= 動物への投与量 (MBq/kg又はμg/kg)／体表面積換算係数*

* 体表面積換算係数　ラット：6.2，イヌ：1.8

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する毒性は認めなかった。本試験に基づき，イヌ反復静脈内投与毒性試験の投与量を，80，500 及び 3200 μg/kg とした。

ラット反復静脈内投与毒性試験では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 1250, 5000 又は 20000 μg/kg の用量で 4 回 (2 週間に 1 回) 静脈内投与した。すべての用量で致死は誘発されず，重大な毒性徴候を生じなかった。一方で，5000 又は 20000 μg/kg の用量を投与した雌雄で膵腺房細胞のアポトーシスが観察された。よって，NOEL は 1250 μg/kg (実投与量の最小値 1240 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 48 倍に相当 [a,1]) であると考えられた。

イヌ反復静脈内投与毒性試験では ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 80，500 又は 3200 μg/kg の用量で 4 回 (2 週間に 1 回) 静脈内投与した。すべての用量で ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する死亡及び重大な毒性徴候は生じなかった。また，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した群において，液状便及びわずかな体温上昇がみられ，3200 μg/kg 用量の群では異常発声やわずかな摂餌量の低下が認められたが，これらは一過性かつ可逆的であった。病理組織学的検査の結果，Day44 で軽微から中等度の膵腺房細胞のアポトーシスが認められ，500 及び 3200 μg/kg 投与群において，アポトーシスの発生の程度が対照群と比べ増加しており，用量依存性が認められた。よって，NOAEL は 80 μg/kg (実投与量の最小値 92.5 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 12 倍に相当 [a,1]) であると考えられた。

遺伝毒性試験では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，S9 代謝活性化の有無に関わらず，細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験のいずれも陰性であった。

2.6.6.1.2 放射性毒性

放射性毒性について文献をもとに知見を示す。これらの文献には GLP 適用に関する情報はない。

急性放射性毒性については，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 4536.2 MBq/kg までの用量でラットに投与した結果，血液生化学検査，赤血球及び血小板数はすべての時点で正常の範囲内であった。162.8 MBq/kg を超える用量で，白血球数が用量依存的に減少したが，投与後 1 ヶ月で全例が正常値まで回復した。以上より，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の MTD は 4536.2 MBq/kg (体表面積換算で予定臨床投与量の約 6 倍に相当 [a,1]) 以上であると推定された。

遅発性放射性毒性については，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 555 MBq までの用量でラットに投与した結果，投与後 101～200 日の時点で用量依存的な腎毒性が発現した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の分割投与 (555 MBq の単回投与の代わりに 278 MBq を 1 週間間隔で 2 回投与) 及び 0.4 mg/g リシンの同時投与によって腎毒性が低減された。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回静脈内毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.1 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を雌ラット (Sprague Dawley) に静脈内単回投与した (Day1)。投与液量は 5 mL/kg で実施した。試験デザインを表 2.6.6.2-1 に示す。

表 2.6.6.2-1. ラット単回投与毒性試験の投与概要

1 群例数 (性別)	用量 (μg/kg)	投与液量 (mL/kg)
3 匹 (雌)	1000	5
3 匹 (雌)	5000	5
3 匹 (雌)	25000*	5

* 25000 μg/kg で実施する予定であったが, 調製可能な最大濃度が 20455 μg/kg であったため，実際の用量は 20455 μg/kg

死亡個体の有無及び一般状態を Day 11 (1000 及び 5000 μg/kg 群) 又は Day 14 (25000 μg/kg 群) まで記録し, 体重測定は Day 1 (投与後 1 ± 0.5 時間)及び Day 7 に実施した。25000 μg/kg 群のみ Day 14 にも実施した。機能及び神経行動試験は，Day 1 (投与後 1 ± 0.5 時間) 及び Day 7 に Irwin の変法を用いて実施した。結果，いずれの用量においても，観察期間中に死亡個体は発生せず，体重増加への影響，一般状態，及び機能及び神経行動試験で異常は認められなかった。25000 μg/kg 用量群は，観察期間が終了した後，剖検を行った。結果，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与に起因する所見は認められなかった。

本試験の条件では，雌ラットにおける 20455 μg/kg までの ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 単回静脈内投与は，死亡及びいずれの毒性徴候も示さなかった。よって，雌ラットでの MTD は 20455 μg/kg 以上であり, これは体表面積換算で予定臨床投与量の約 792 倍に相当する。

2.6.6.2.2 イヌ単回静脈内毒性試験

(添付資料 4.2.3.1.2 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を雌雄イヌ (ビーグル) に表 2.6.6.2-2 及び表 2.6.6.2-3 に要約した試験デザインに従って静脈内単回投与した (Day1)。投与液量は 2.5 mL/kg とした。試験の第 1 相では 6 匹 (雌雄各 3 匹)，第 2 相では 4 匹 (雌雄各 2 匹) で評価した。

第 1 相では雌雄各 1 匹に ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 400 から 3200 μg/kg まで, 4 段階に用量を増加させて 3 日ごとに投与した。また，雌雄各 2 匹に溶媒を投与し，対照群とした。

表 2.6.6.2-2. イヌ単回静脈内投与毒性試験 (第 1 相) の投与概要

群	1 群例数及び性別	用量 (μg/kg)				投与液量 (mL/kg)
		Day 1	Day 4	Day 7	Day 10	
1	雌雄各 2 匹	0	0	0	0	2.5
2	雌雄各 1 匹	400	800	1600	3200	2.5

第 1 相終了時点で ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した動物は安楽死処置を施し，Day 13 に剖検を行った。対照群の動物は第 2 相に割り当てた。第 2 相では雌雄各 1 匹の 2 群を設定し，それぞれの群に 6400 μg/kg 又は 10000 μg/kg の用量で ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を単回静脈内投与した。

表 2.6.6.2-3. イヌ単回静脈内投与毒性試験 (第 2 相) の投与概要

群	1 群例数及び性別	用量 (μg/kg)	投与液量 (mL/kg)
1	雌雄各 1 匹	6400	2.5
2	雌雄各 1 匹	10000	2.5

第 1 相では Day 12 まで，第 2 相では Day 7 まで，死亡，一般状態，体重，摂餌量及び摂水量を観察した。更に，第 2 相では血液学的検査及び血液生化学検査を投与前，Day 2 及び Day 8 に実施した。第 2 相終了時点で動物に安楽死処置を施し，Day 8 に剖検を実施した。結果，すべての用量で死亡は認めなかった。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した群において，軽度の液状便がみられたが，対照群でも認められた。また，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した群において，唾液分泌過多がみられたが，これらの症状は対照群でもみられたため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因するものではないと考えられた。体重，摂餌量及び摂水量は対照群と比較していずれの用量の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群でも特筆すべき影響はなく，1600 µg/kg を投与した雌で摂餌量に，6400 µg/kg を投与した雌で摂餌量及び摂水量にわずかな低下が認められたのみであった。6400 又は 10000 µg/kg 投与した動物の血液学的検査及び血液生化学検査では，投与前の値と比較して変化は認めなかった。第 1 相の剖検では ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した雌で空腸に赤色変化が認められた。第 2 相では，6400 µg/kg 用量の雌及び 10000 µg/kg 用量の雄の空腸及び回腸，10000 µg/kg を投与した雌の結腸で暗赤色変化が認められた。

結論として，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 400，800，1600，3200 µg/kg の静脈内漸増投与，及び 6400 又は 10000 µg/kg の静脈内単回投与において，死亡は認められなかった。また，3200 µg/kg 以外の用量の投与後に液状便を認め，400～3200 µg/kg の漸増投与で消化管の赤色変化，6400 及び 10000 µg/kg の用量で消化管の暗赤色変化を認めたが，その他に明らかに ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する毒性は認めなかった。本試験に基づき，イヌ 43 日間反復静脈内投与毒性試験及び 3 ヶ月間回復性試験の投与量を，80，500 及び 3200 µg/kg とした。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の忍容性又は潜在的な毒性を検出することを目的として，ラット及びイヌを用いて反復投与毒性試験を実施した。2 週間ごとに計 4 回，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を静脈内投与した。有害作用の可逆性，継続性，遅発性発現を検証するため，対照群及び ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の最高用量群の一部には，3 ヶ月の休薬期間を設定した。更に，並行してトキシコキネティクスパラメータを評価した。

2.6.6.3.1 ラット 42 日間反復静脈内投与毒性試験及び 3 ヶ月間回復性試験

(添付資料 4.2.3.2.1 参照)

1250，5000 及び 20000 µg/kg の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 42 日間の投与期間中，2 週間に 1 回，計 4 回ラット (Sprague Dawley) に静脈内投与した (初回投与日を Day1 とした)。また，溶媒及び最高用量を投与した群には回復性試験群を設定した。更に，トキシコキネティクス試験のためのサテライト群を設定した。各群の例数，用量，投与液量を表 2.6.6.3-1 に示す。

表 2.6.6.3-1. ラット反復静脈内投与毒性試験の概要

群	1 群例数及び性別 主試験群	1 群例数及び性別 回復性試験群	用量 (μg/kg)	投与液量 (mL/kg)	サテライト群
1	雌雄各 10 匹	雌雄各 5 匹	0 (溶媒)	5	雌雄各 3 匹
2	雌雄各 10 匹	-	1250	5	雌雄各 6 匹
3	雌雄各 10 匹	-	5000	5	雌雄各 6 匹
4	雌雄各 10 匹	雌雄各 5 匹	20000	5	雌雄各 6 匹

-：該当なし

死亡，一般状態，機能及び神経行動試験，体温，体重増加率，摂餌量及び摂水量，眼科学的検査，臨床検査を定期的に記録した。投薬又は休薬期間が終了した時点で剖検を実施した。トキシコキネティクス測定のための血液試料は初回投与及び最終投与の投与前，投与後 5，20，60，120，180 分で採取した。

すべての群で死亡はみられず，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する一般状態の異常は認められなかった。投薬期間の終了時点で ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したすべての群の雌で，統計学的有意差を伴うわずかな体温の上昇がみられた。しかし，これらの値は変動の範囲内の変化であり，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与に起因する可能性は低いと考えられた。休薬期間中，最高用量を投与した雌の体温は対照群及び投与前と同様であった。また，対照群及び ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群の雌では，いずれの用量でも体重の増加に影響は認められなかったが，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した群の雄で，用量非依存的にわずかな体重増加の減少を認めた。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した雄では摂餌量の低下が認められており，体重増加の減少はこれに起因している可能性があると考えられた。休薬期間中の対照群と 20000 μg/kg 投与群の体重にわずかな差が認められたが，有意差はなかった。血液学的検査において 20000 μg/kg を投与した雌で休薬期間中に白血球数 (特にリンパ球) の低下，血液生化学検査において検査値 (AST，カリウム，カルシウム，グルコース)の変化，尿検査において検査値 (クレアチニン，ナトリウム，尿量)に変化を認めたが，これらは軽微な変化であり，毒性との関連はないと考えられた。投薬期間又は休薬期間終了時の剖検では，種々の臓器で色調の変化等のいくつかの所見が ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群で認められたが，これらの所見は対照群でも認められたため，投薬との関連性はないものと考えられた。また，器官重量 (肝臓，心臓，腎臓，精巣，及び卵巣) が投薬期間の終了時点で低下した。これらの変化は大きなものではなく，用量依存性も認められなかったため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与に起因するものとは考えられなかった。投薬期間終了時点の検査で，5000 及び 20000 μg/kg 投与群の雌雄に，軽度及び中等度の膵腺房細胞のアポトーシスを認めた。20000 μg/kg 投与群では休薬期間後，この組織傷害の発生率は減少した (投与終了時点では 20 匹中 16 匹，休薬期間後では 10 匹中 3 匹)。他の臓器に関して，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与に起因する所見は認められなかった。摂水量，眼科学的検査では，異常は認められなかった。

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したすべての雌雄で血漿中に ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が検出，定量された。サンプリングを行った両日 (Day1 及び Day42)で，C_{max} と AUC_{all} は投与量に比例して増加し，明らかな蓄積性はみられなかった。トキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6.3-2 に示す。

結論として，1250, 5000 又は 20000 μg/kg の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 2 週間に 1 回，計 4 回投与した場合，ラットでは死亡及び目立った毒性徴候を認めず，雄でわずかな体重

減少と摂餌量の低下が観察されたのみだった。しかし，5000 及び 20000 μg/kg を投与した雌雄で膵腺房細胞のアポトーシスが検出された。よって，NOEL は 1250 μg/kg であり，この群の実投与量の最小値 1240 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 48 倍に相当する。

表 2.6.6.3-2. ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後のラットのトキシコキネティクスパラメータ

性別	雄			雌		
群	2 群	3 群	4 群	2 群	3 群	4 群
用量 (μg/kg)	1250	5000	20000	1250	5000	20000
	1 日目					
C_{max} (ng/mL)	1580.8	7028.6	27237.7	1359.3	6931.2	28434.8
T_{max} (min)	5	5	5	5	5	5
AUC_{all} (ng･min/mL)	45109.6	175137.1	588731.7	40170.0	189918.9	670288.5
C_{max}/Dose ((ng/mL)/(μg/kg))	1.26	1.41	1.36	1.09	1.39	1.42
AUC_{all}/Dose ((ng･min/mL)/(μg/kg))	36.1	35.0	29.4	32.1	38.0	33.5
	42 日目					
C_{max} (ng/mL)	2149.2	6975.0	26257.9	1863.6	6299.2	26631.7
T_{max} (min)	5	5	5	5	5	5
AUC_{all} (ng･min/mL)	59575.7	184100.1	687521.1	47260.2	164711.6	719279.4
C_{max}/Dose ((ng/mL)/(μg/kg))	1.72	1.40	1.31	1.49	1.26	1.33
AUC_{all}/Dose ((ng･min/mL)/(μg/kg))	47.7	36.8	34.4	37.8	32.9	36.0

(添付資料 4.2.3.2.1 の Appendix D，Table 4 及び Table 5 より抜粋，改変)

2.6.6.3.2　イヌ 43 日間反復静脈内投与毒性試験及び 3 ヶ月間回復性試験

(添付資料 4.2.3.2.2 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate をイヌ (ビーグル) に 3 用量 (80，500 及び 3200 μg/kg) を 2 週間に 1 回，計 4 回 (投与期間 43 日間) 静脈内投与した (初回投与日を Day 1 とした)。また，回復性試験群として溶媒及び最高用量を投与した群を試験デザインに含めた。更に，トキシコキネティクスパラメータを測定した。表 2.6.6.3-3 に示すように，主試験群では 1 群例数 8 匹のイヌ (雌雄各 4 匹) の 4 群，回復性試験群では 1 群例数 4 匹 (雌雄各 2 匹) の 2 群を使用した。

表 2.6.6.3-3. イヌ反復静脈内投与毒性試験の概要

群	1 群例数及び性別 主試験群	1 群例数及び性別 回復性試験群	用量 (μg/kg)	投与液量 (mL/kg)
1	雌雄各 4 匹	雌雄各 2 匹	0 (溶媒)	2.5
2	雌雄各 4 匹	-	80	2.5
3	雌雄各 4 匹	-	500	2.5
4	雌雄各 4 匹	雌雄各 2 匹	3200	2.5

-：該当なし

初回投与前に，一般状態の観察及び体重測定を行い，死亡，一般状態，体温，体重，摂餌量及び摂水量，眼科学的検査，心電図及び収縮期血圧，血液学的検査，血液生化学検査，及び尿検査を定期的に実施，記録した。Day 44 (主試験群) 又は Day 128 (回復性試験群) に剖検及び器官重量の測定を行なうとともに病理組織学的検査を実施した。また，トキシコキネティクスパラメータ測定のための血液試料は Day1 及び Day43 に採取した。

80 μg/kg の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与した雌 1 匹が Day 5 に死亡した。肺の病理組織学的検査により死因は ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate ではなく，肺疾患に起因することが確認された。それ以外の死亡は対照群及び ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群で認められなかった。唾液分泌の増加，異常発声及び液状便等のいくつかの症状が ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群で認められ，3200 μg/kg を投与した群では顕著だった。これらの症状は一時的かつ可逆的であった。その他の目立った一般症状は認められなかった。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群でわずかな体温の上昇が認められたが，いずれの用量も投与期間中のみであり，可逆的だった。投与期間終了時及び休薬期間中に 3200 μg/kg 用量で投与した群で，わずかに摂餌量が低下した。血液生化学検査及び尿検査において，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群で，投与期間終了時点にわずかな血漿尿素窒素の上昇，尿量の増加，尿浸透圧の低下，尿中クレアチニンの低下，尿中カリウム濃度の低下を認めた。これらの変化のほとんどは大きな変動ではなく，可逆的であったため，有害作用ではないと考えられた。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群で，小腸の暗色変化，胸腺肥大，卵巣肥大，投与部位の暗色変化等のいくつかの所見が認められた。これらの所見は，対照群でも認められたため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate によるものではないと考えられた。病理組織学的検査の結果，主試験群で軽微から中等度の膵腺房細胞のアポトーシスが認められた。500 及び 3200 μg/kg 投与群において，アポトーシスの発生の程度が，対照群と比べ増加しており，用量依存性が認められた。回復性試験群においては，雄ではいずれの群でも膵腺房細胞のアポトーシスは認められず，雌では 3200 μg/kg を投与した群で 1 匹にわずかなアポトーシスが認められたが，同様の所見が対照群でもみられた。このことから，毒性試験群でみられた組織学的変化は可逆性であると考えられた。体重，摂水量，眼科学的検査，心電図及び収縮期血圧，血液学的検査，及び器官重量では，異常及び変化は認められなかった。^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与群の血漿で，定量可能なレベルの ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate が検出された。また，わずかなずれはあるものの，C_{max} と AUC_{all} について用量依存性が確認された。トキシコキネティクスパラメータを表 2.6.6.3-3 に示す。

結論として，本実験下において，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 80，500 及び 3200 μg/kg の用量で 4 回 (2 週間に 1 度) の静脈内投与はいずれの用量でも致死的ではなく，80 又は 500 μg/kg を投与したイヌ (ビーグル) では臨床症状として，一過性の唾液分泌過多，液状便が認められた。最高用量である 3200 μg/kg では，これらの臨床症状はより顕著であり，

更に，異常発声，投与期間中のわずかな摂餌量の低下を認めた。しかし，すべての変化は可逆的であった。病理組織学的検査の結果，Day44 で軽微から中等度の膵腺房細胞のアポトーシスが認められた。500 及び 3200 μg/kg 投与群において，アポトーシスの発生の程度が，対照群と比べ増加しており，用量依存性が認められた。これらの結果から，イヌ毒性試験での実質的な NOAEL は最低用量の 80 μg/kg であり，この群の実投与量の最小値 92.5 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 12 倍になると考えられた。

表 2.6.6.3-4. ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 投与後のイヌのトキシコキネティクスパラメータ
(平均値 ± 標準誤差)

1 日目			
雄			
用量 (μg/kg)	80	500	3200
C_{max} (ng/mL)	109.4 ± 6.0	590.3 ± 76.9	4245.1 ± 169.1
T_{max} (min)	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0
AUC_{all} (ng･min/mL)	8026.5 ± 549.4	32129.1 ± 2094.0	253960.0 ± 19696.9
C_{max}/Dose ((ng/mL)/(μg/kg))	1.37 ± 0.08	1.18 ± 0.15	1.33 ± 0.05
AUC_{all}/Dose ((ng･min/mL)/(μg/kg))	100 ± 7	64 ± 4	79 ± 6
雌			
用量 (μg/kg)	80	500	3200
C_{max} (ng/mL)	99.7 ± 6.8	681.1 ± 65.4	4340.3 ± 416.6
T_{max} (min)	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0
AUC_{all} (ng･min/mL)	6346.9 ± 269.5	40981.3 ± 3065.9	240018.1 ± 14656.1
C_{max}/Dose ((ng/mL)/(μg/kg))	1.25 ± 0.09	1.36 ± 0.13	1.36 ± 0.13
AUC_{all}/Dose ((ng･min/mL)/(μg/kg))	79 ± 4	82 ± 6	75 ± 5
43 日目			
雄			
用量 (μg/kg)	80	500	3200
C_{max} (ng/mL)	153.8 ± 10.5	798.7 ± 105.9	4308.6 ± 313.0
T_{max} (min)	5 ± 0	9 ± 4	5 ± 0
AUC_{all} (ng･min/mL)	6428.1 ± 647.7	41714.3 ± 4043.3	234593.4 ± 7281.8
C_{max}/Dose ((ng/mL)/(μg/kg))	1.92 ± 0.13	1.60 ± 0.21	1.35 ± 0.10
AUC_{all}/Dose ((ng･min/mL)/(μg/kg))	80 ± 8	84 ± 8	73 ± 2
雌			
用量 (μg/kg)	80	500	3200
C_{max} (ng/mL)	142.0 ± 7.6	648.9 ± 95.5	4642.9 ± 396.2
T_{max} (min)	5 ± 0	5 ± 0	5 ± 0
AUC_{all} (ng･min/mL)	7817.2 ± 607.6	35323.9 ± 4243.4	228920.7 ± 10396.2
C_{max}/Dose ((ng/mL)/(μg/kg))	1.77 ± 0.10	1.30 ± 0.19	1.45 ± 0.12
AUC_{all}/Dose ((ng･min/mL)/(μg/kg))	98 ± 7	71 ± 8	72 ± 3

(添付資料 4.2.3.2.2 の Appendix D，Table 4 及び Table 5 より抜粋，改変)

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

(添付資料 4.2.3.3.1 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の遺伝子突然変異誘発性の有無を確認するため，ネズミチフス菌 (TA1535，TA1537，TA98，TA100) 及び大腸菌 (WP2uvrA) を用い，復帰突然変異試験を実施した。試験はフェノバルビタールと 5,6-ベンゾフラボンで処理したラット肝 S9 を用いて代謝活性化有り又は無しの条件で実施した。9.02～902 μg/plate の 5 濃度の被験物質 (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate) について予備検討した。いずれの濃度でも培養終了時に沈殿はみられなかった。また，S9 代謝活性化の有無に関わらず，いずれの濃度及び菌株でも毒性はみられなかった。予備試験結果に基づき，被験物質の濃度を 56.4～902 μg/plate の 5 濃度に設定し，復帰突然変異誘発性を試験 1 (プレート法) 及び試験 2 (プレインキュベーション法) で評価した。試験 1 及び 2 の両試験において，S9 代謝活性化の有無に関わらず，いずれの濃度及び菌株でも復帰突然変異コロニー数の増加を誘発しなかった。以上のことから，本試験の条件下では，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，S9 代謝活性化の有無に関わらず，ネズミチフス菌及び大腸菌の復帰突然変異を誘発しなかった。

2.6.6.4.1.2 マウスリンフォーマ TK 試験 (Fluctuation method)

(添付資料 4.2.3.3.2 参照)

^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の遺伝子突然変異誘発性の有無を確認するため，マウスリンフォーマ TK 試験を行った。S9 代謝活性化有り又は無しの条件下で，マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に被験物質 (^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate) を曝露させ，TK 遺伝子座の変異を分析した。1.42～363 μg/mL の 9 濃度の被験物質について，S9 代謝活性化存在下及び非存在下で濃度設定のための予備検討を行ったが，いずれの条件でも毒性はみられず，沈殿物も確認されなかった。予備検討から得られた結果に基づき，12.3～395 μg/mL の 6 濃度の被験物質について，S9 代謝活性化存在下及び非存在下で 3 時間の短時間処理を行ったところ，陰性であったため，S9 代謝活性化非存在下で 24 時間処理及び S9 代謝活性存在下で高濃度 (162～363 μg/mL) 3 時間処理による評価を行った。結果，S9 代謝活性化の有無に関わらず，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 処理による突然変異頻度の増加は観察されなかった。以上のことから，本試験の条件下で，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は，S9 代謝活性化の有無に関わらず，マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の TK 遺伝子座の突然変異を誘発しなかった。

2.6.6.4.2 *In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.6.4.2.1 ラット小核試験

実施していない。

2.6.6.5 がん原性試験

本剤は，放射性同位体 (RI) を利用した抗がん剤であるため，実施していない。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

本剤は，RI を利用した抗がん剤であるため，実施していない。

2.6.6.7 局所刺激性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験 (2.6.6.3 参照) において，投与部位に影響はなかった。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 放射性毒性試験

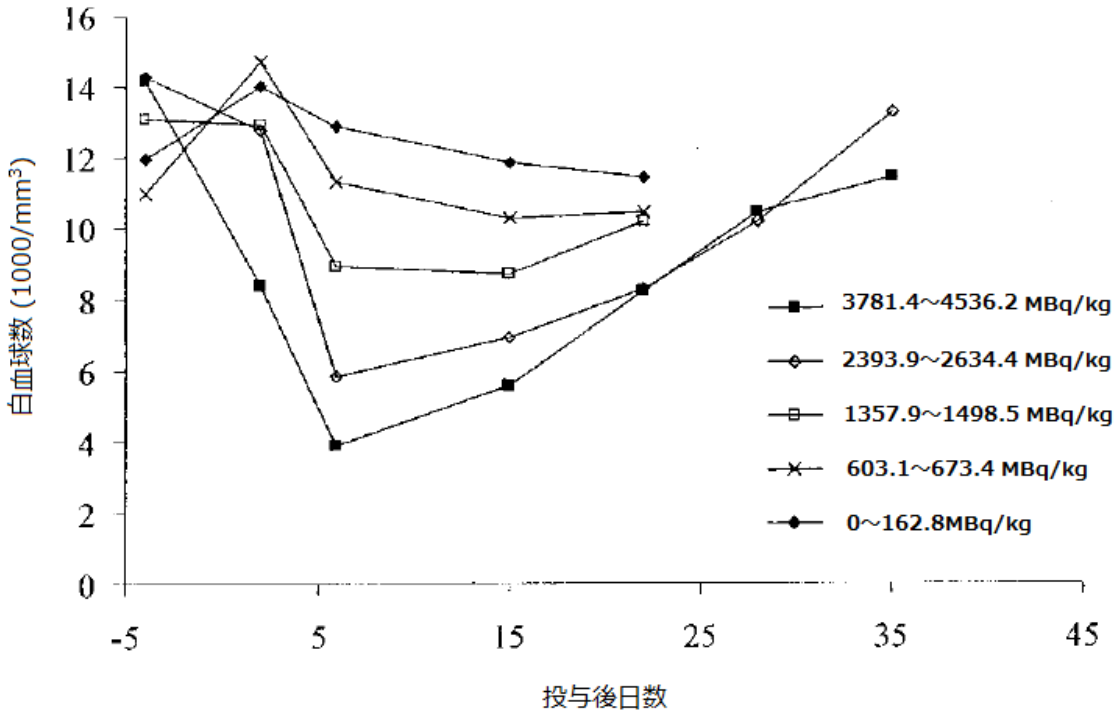
放射性毒性について文献をもとに得られた知見を示す。

2.6.6.8.1.1 急性放射性毒性試験

(添付資料 4.2.3.7.1.1 参照)

Lewis らは，正常ラット (Lewis)における ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の投与後 35 日までの放射性毒性評価した。0～4536.2 MBq/kg の範囲で単回静脈内投与を行い，血液学的検査と血液生化学検査を実施した。すべての用量で，明らかな毒性徴候 (体重減少，嗜眠，被毛の汚れ，下痢)は観察されなかった。血液生化学検査 (クレアチニン，アラニンアミノトランスフェラーゼ，血中尿素窒素)，赤血球数及び血小板数はすべての時点で正常の範囲内であった。白血球数は用量依存的に減少したが，162.8 MBq/kg 以下の用量では白血球数に顕著な影響はなかった。図 2.6.6.8-1 に示すように，3781.4～4536.2 MBq/kg の用量の群では白血球数は減少したが，投与後 1 ヶ月で全例が正常値まで回復した。以上より，本検討での ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の MTD は 4536.2 MBq/kg (体表面積換算で予定臨床投与量の約 6 倍に相当) 以上であると推定された。

図 2.6.6.8-1. ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を投与したラットの白血球数の変化



(添付資料 4.2.3.7.1.1 の FIGURE 2 より抜粋，改変)

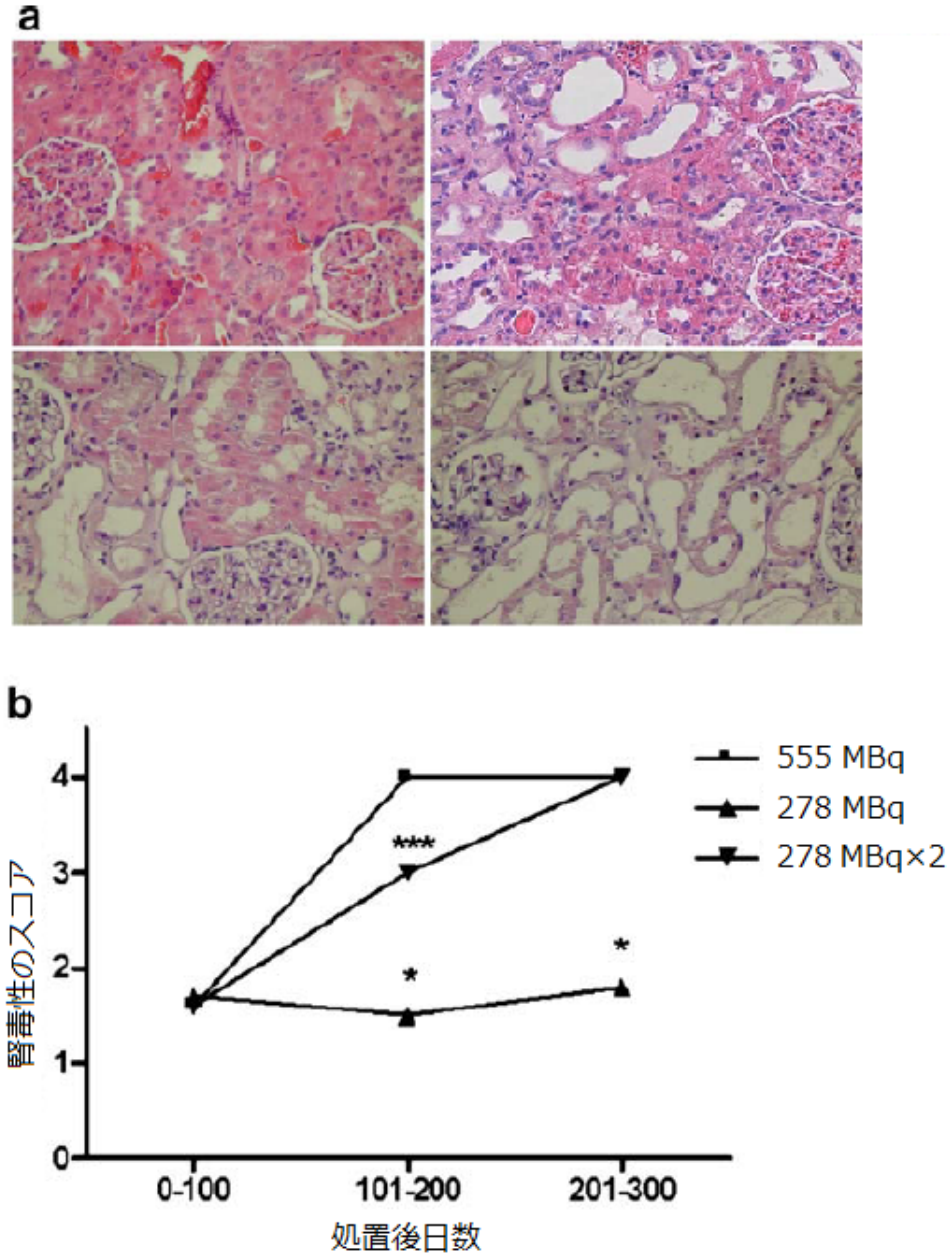
2.6.6.8.1.2　遅発性放射性毒性試験

(添付資料 4.2.3.7.1.2 参照)

Rolleman らは，CA20948 又は AR42J を移植した雄性ラット (Lewis) を用いて，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の遅発性腎毒性を評価した。555 MBq 単回投与及び 278 MBq を 2 回投与した動物では，投与開始後 101～200 日に血清クレアチニン増加や蛋白尿を示す顕著な腎毒性が発現した。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 555 MBq 単回投与したラットでは，血清クレアチニン値の上昇は顕著であり，278 MBq の単回投与及び 278 MBq を 1 週間間隔で 2 回投与したラットでは，血清クレアチニンの上昇は小さかった。病理組織学的検査では，蛋白円柱を含む上皮の扁平化を伴う重度の尿細管拡張が認められた。図 2.6.6.8-2 に示すように，腎毒性のスコア (グレード 1～4) は 555 MBq 投与したラットで最も高く，278 MBq を単回投与又は 2 回投与した群は，それよりも低かった。185 MBq を 1 日，1 週間又は 1 ヶ月間隔で 3 回投与し，最終投与後 150 日に血清クレアチニン値の測定及び腎臓の病理組織学的検査を行った。その結果，病理組織学的検査により評価した腎毒性のスコアと投与間隔には関連性が認められなかったが，血清クレアチニンの平均値は投与間隔によって大きく変動した (1 日間隔：469 μmol/L，1 週間隔：134 μmol/L，1 ヶ月間隔：65 μmol/L，すべての投与間隔で未処置群に対して $p < 0.001$)。また，1 週間隔で 185 MBq を 3 回投与する際に 0.4 mg/g の D-リシンを同時投与することで，血清クレアチニンと蛋白尿が顕著に低下した。

これらの結果から，^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の 555 MBq の投与は，ラットでは血清クレアチニン増加，蛋白尿及び重度の尿細管拡張といった重篤な腎毒性を発現することが示された。この有害作用は用量依存的であり，投与後 101～200 日の時点で明確となった。^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の分割投与及び 0.4 mg/g のリシンの同時投与は腎毒性を低減させる効果があった。

図 2.6.6.8-2. 腎毒性のスコアの経時的変化の例



a: グレード 1 (左上), グレード 2 (右上), グレード 3 (左下), グレード 4 (右下) の腎毒性像を示す (パラフィン包埋切片, ヘマトキシリン-エオジン染色, × 20)。
b: ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate 555 MBq (■) 又は 278 MBq (▲)の単回投与又は 278 MBq を 1 週間隔で 2 回投与 (▼)した後 0～100 日, 101～200 日又は 201～300 日で屠殺したラットの腎毒性スコア。各群最低 8 匹で構成した。
* 同時点の 278 MBq × 2 及び 555 MBq に対して $p < 0.001$
*** 同時点の 555 MBq に対して $p < 0.001$

(添付資料 4.2.3.7.1.2 の Fig. 3.より抜粋, 改変)

2.6.6.9 考察及び結論

2.6.6.9.1 ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の毒性試験

非放射性の ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を用いた単回投与毒性試験はラット及びイヌのいずれでも高い忍容性を示した。雌ラットで実施した単回投与毒性試験では最高用量の

20455 μg/kg (体表面積換算で予定臨床投与量の約 792 倍に相当) まで, いかなる毒性徴候も生じなかった。イヌ単回静脈内投与毒性試験では, 6400 及び 10000 μg/kg の用量で消化管の暗赤色変化を認めたが, その他に明らかに ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する毒性は認めなかった。

ラット反復静脈内投与毒性試験では, ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 1250, 5000 又は 20000 μg/kg の用量で 4 回 (2 週間に 1 回) 静脈内投与したところ, ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate による致死は誘発されず, 重大な毒性徴候を生じなかった。5000 又は 20000 μg/kg の用量で膵腺房細胞のアポトーシスが検出され, NOEL は 1250 μg/kg (実投与量 1240 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 48 倍に相当) であると考えられた。

イヌ反復静脈内投与毒性試験では ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 80, 500 又は 3200 μg/kg の用量で 4 回 (2 週間に 1 回) 静脈内投与したところ, すべての用量で死亡及び重大な毒性徴候は生じなかった。認められた症状 (流涎, 異常発声, 液状便, 摂餌量の低下) は一過性のものだった。病理組織学的検査の結果, Day44 で軽微から中等度の膵腺房細胞のアポトーシスが認められた。500 及び 3200 μg/kg 投与群において, アポトーシスの発生の程度が, 対照群と比べ増加しており, 用量依存性が認められた。よって, 実質的な NOAEL は 80 μg/kg (実投与量の最小値 92.5 μg/kg は体表面積換算で予定臨床投与量の約 12 倍に相当) であると考えられた。

これらの結果から, ラットでの NOEL は体表面積換算で予定臨床投与量の約 48 倍, イヌでの NOAEL は体表面積換算で予定臨床投与量の約 12 倍であり, ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は十分に広い安全域を有しているといえる。

遺伝毒性試験では, ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate は, S9 代謝活性化の有無に関わらず, 細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ TK 試験のいずれも陰性であった。

2.6.6.9.2 放射性毒性試験

ラットにおける ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の急性及び遅発性放射性毒性について文献をもとに評価した。

急性放射性毒性試験にて, 162.8 MBq/kg を超える用量での投与にて, 白血球数が用量依存的に減少したが, 投与後 1 ヶ月で全例が正常値まで回復した。以上より, ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の MTD は, 本実験で最高用量である 4536.2 MBq/kg 以上であると推定された。

遅発性放射性毒性試験にて, ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate を 555 MBq までの用量でラットに投与した結果, 投与開始後 101～200 日の時点で用量依存的な腎毒性が発現した。しかし, ^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate の分割投与 (555 MBq の単回投与の代わりに 278 MBq を 1 週間間隔で 2 回投与) 及び 0.4 mg/g リシンの同時投与によって腎毒性が低減されることが示された。そのため, 本剤による放射性毒性の軽減には, 分割投与及びライザケア輸液 (2.5% L-リシン塩酸塩及び 2.5% L-アルギニン塩酸塩を含む輸液) の併用が有効であると考えられる。

2.6.6.10 図表

図表は文中に含めた。

2.6.6.11 参考文献

1) Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July, 2005.

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験 : 一覧表 2
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 4
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表 5
2.6.7.4 毒性試験 : 被験物質（バッチ毎）一覧 6
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験 : 重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験 : 重要な試験 10
2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験 18
2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験 22
2.6.7.10 がん原性試験 22
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 22
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 22
2.6.7.13 生殖発生毒性試験 : 胚・胎児発生に関する試験 22
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 22
2.6.7.15 新生児を用いた試験 22
2.6.7.16 局所刺激性試験 23
2.6.7.17 その他の毒性試験：放射性毒性 24

2.6.7 毒性試験概要表
2.6.7.1 毒性試験 : 一覧表

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (μg/kg)[a]	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD Section
単回投与毒性試験	Sprague Dawley ラット	静脈内	-	1000 5000 25000[b]	適	[redacted], France	20100179[redacted]	4.2.3.1.1
	ビーグル犬	静脈内	-	400 800 1600 3200 6400 10000	適	[redacted], France	20100181[redacted]	4.2.3.1.2
反復投与毒性試験	Sprague Dawley ラット	静脈内	42 日間 (2 週間に 1 回, 計 4 回)	1250 5000 20000	適	[redacted], France	20100180TRP	4.2.3.2.1
	ビーグル犬	静脈内	43 日間 (2 週間に 1 回, 計 4 回)	80 500 3200	適	[redacted], France	20100182TCP	4.2.3.2.2
遺伝毒性試験：復帰突然変異試験	ネズミチフス菌 (TA1535, TA1537, TA98, TA100) 及び大腸菌 (WP2uvrA)	*In vitro*	-	56.4 ～ 902 μg/plate	適	[redacted], Italy	81900	4.2.3.3.1
遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*	-	12.3 ～ 395 μg/mL	適	[redacted], Italy	81910	4.2.3.3.2

1/2

[redacted]

2.6.7.1 毒性試験：一覧表 (続き)

被験物質 ：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	CTD Section
その他の毒性試験：急性放射性毒性	Lewis ラット	静脈内	-	0～4536.2 MBq/kg	非適	-	Lewis et al., 2001	4.2.3.7.1.1
その他の毒性試験：遅発性放射性毒性	Lewis ラット (CA20948 又は AR42J 移植モデル)	静脈内	単回 278 MBq : 1 週間間隔 2 回 185 MBq : 1 日，1 週間，1 ヶ月間隔 3 回	278 MBq 単回 555 MBq 単回 278 MBq × 2 185 MBq ×3	非適	-	Rollman et al., 2007	4.2.3.7.1.2

[a] 下線を施した投与量は，ラットは無作用量，イヌは実質的な無毒性量を示す。
[b] 調製可能な最大濃度が 20455 µg/kg であったため，実際の用量は 20455 µg/kg

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 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	GLP 適用	試験番号	CTD Section
42 日間反復投与毒性試験	Sprague Dawley ラット	静脈内	1250 5000 20000	適 トキシコキネティクスは適用外	20100180TRP	4.2.3.2.1
43 日間反復投与毒性試験	ビーグル犬	静脈内	80 500 3200	適 トキシコキネティクスは適用外	20100182TCP	4.2.3.2.2

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表

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

定常状態での未変化体の AUC (ng·min/mL) 及び C_{max} (ng/mL)

1 日投与量 (mg/kg)	AUC (ng·min/mL)				C_{max} (ng/mL)			
	ラット		イヌ		ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1 日目								
80	NA	NA	8026.5	6346.9	NA	NA	109.4	99.7
500	NA	NA	32129.1	40981.3	NA	NA	590.3	681.1
1250	45109.6	40170.0	NA	NA	1580.8	1359.3	NA	NA
3200	NA	NA	253960.0	240018.1	NA	NA	4245.1	4340.3
5000	175137.1	189918.9	NA	NA	7028.6	6931.2	NA	NA
20000	588731.7	670288.5	NA	NA	27237.7	28434.8	NA	NA
42 日目(ラット) 又は 43 日目 (イヌ)								
80	NA	NA	6428.1	7817.2	NA	NA	153.8	142.0
500	NA	NA	41714.3	35323.9	NA	NA	798.7	648.9
1250	59575.7	47260.2	NA	NA	2149.2	1863.6	NA	NA
3200	NA	NA	234593.4	228920.7	NA	NA	4308.6	4642.9
5000	184100.1	164711.6	NA	NA	6975.0	6299.2	NA	NA
20000	687521.1	719279.4	NA	NA	26257.9	26631.7	NA	NA

NA : 該当なし

2.6.7.4 毒性試験 : 被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

ロット番号	含量 (%)	規格設定された不純物 (%)	試験番号	試験の種類
申請規格	＞90	[redacted]		
[redacted]100803[redacted]-4	99.8	-	20100179[redacted]	ラット単回投与毒性試験
[redacted]100804[redacted]-1	99.3	-		
[redacted]100804[redacted]-1	97.8	-		
[redacted]100809[redacted]-2	99.8	-	20100181[redacted]	イヌ単回投与毒性試験
[redacted]100811[redacted]-1	98	-		
[redacted]100810[redacted]-1	99.6	-		
[redacted]100810[redacted]-1	99.8	-		
[redacted]100819[redacted]-1	98.5	-		
[redacted]100819[redacted]-1	99.69	-		
[redacted]100819[redacted]-1	99.7	-		
[redacted]100819[redacted]-1	97.23	-		
[redacted]100909[redacted]-1	99.8	-		
[redacted]100909[redacted]	99.7	-		
[redacted]100917[redacted]-2	92.29	7.4	20100180TRP	ラット反復投与毒性試験
[redacted]100924[redacted]-2	98.77	0.93		
[redacted]101013[redacted]-2	99.06	0.71		
[redacted]100927[redacted]-2	97.5	2.33		
[redacted]101020[redacted]-2	98.2	1.36		
[redacted]100917[redacted]-2	99.35	0.35		
[redacted]100909[redacted]-2	99.83	0.17		
[redacted]101013[redacted]-1	99.68	0.18		
[redacted]101013[redacted]-4	99.4	0.42		
[redacted]101020[redacted]-2	99.4	0.55		
[redacted]100917[redacted]-1	99.65	0.15		
[redacted]100917[redacted]-1	99.64	0.18		
[redacted]100927[redacted]-1	99.78	0.18		
[redacted]100924[redacted]-3	99.36	0.58		
[redacted]101013[redacted]-1	99.84	0.1		
[redacted]101006[redacted]-3	99.8	0.08		

2.6.7.4 毒性試験 : 被験物質（バッチ毎）一覧 (続き)

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

ロット番号	含量 (%)	規格設定された不純物 (%)	試験番号	試験の種類
申請規格	＞90	[redacted]		
[redacted]101020[redacted]-1	99.7	0.32	20100180TRP	ラット反復投与毒性試験
[redacted]101013[redacted]-1	99.5	0.32		
[redacted]101020[redacted]-2	99.7	0.3		
[redacted]100924[redacted]-1	97.6	1.9	20100182TCP	イヌ反復投与毒性試験
[redacted]101006[redacted]-2	97.08	2.18		
[redacted]101013[redacted]-5	93.7	5.62		
[redacted]101103[redacted]-3	97.4	1.96		
[redacted]100924[redacted]-2	99.23	0.56		
[redacted]101006[redacted]-2	99.15	0.63		
[redacted]101013[redacted]-6	97.5	0.95		
[redacted]101103[redacted]-1	98.8	0.65		
[redacted]100924[redacted]-3	99.36	0.27		
[redacted]100924[redacted]-1	99.71	0.2		
[redacted]101006[redacted]-1	99.7	0.18		
[redacted]101006[redacted]-1	99.69	0.22		
[redacted]101020[redacted]-1	99.7	0.23		
[redacted]101020[redacted]-1	99.7	0.19		
[redacted]101103[redacted]-1	99.7	0.12		
[redacted]101111[redacted]-1	99.7	0.24		
[redacted]101124[redacted]	99.7	0.15	81900	遺伝毒性試験：復帰突然変異試験
[redacted]101124[redacted]	99.67 (retest)	0.28	81910	遺伝毒性試験：マウスリンフォーマ TK 試験
[redacted]101124[redacted]	99.7 (retest)	0.24		

-：記載なし

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (μg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (μg/kg)	概略の致死量 (μg/kg)	特記すべき所見	試験番号
Sprague Dawley ラット	静脈内 (-)	1000 5000 25000[a]	各用量 3F	20455	NA	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する死亡及び毒性徴候はみられなかった。	20100179[redacted]
ビーグル犬	急速静脈内 (0.3～1.78%v/v 酢酸緩衝液/生理食塩液)	0 400 800 1600 3200 6400 10000	0 μg/kg : 2M + 2F (用量漸増法の期間に 3 日ごと) 400～3200 μg/kg : 1M + 1F (用量漸増法 3 日ごと) 6400，10000 μg/kg : 1M + 1F	10000	NA	10000 μg/kg においても死亡はみられなかった。軽度の液状便が，対照群の雄 (1/2)，400 μg/kg の雌雄 (各 1/1)，800 μg/kg の雌 (1/1), 1600 μg/kg の雄 (1/1), 6400 μg/kg の雌雄 (各 1/1)，10000 μg/kg の雌雄 (各 1/1) でみられた。唾液分泌過多が，400 μg/kg の雄 (1/1), 800 μg/kg の雌雄 (各 1/1)，でみられたが，対照群の雌雄 (各 1/2) でもみられたため，^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因するものではないと考えられた。400～3200 μg/kg の漸増投与をした雌 (1/1) で消化管の赤色変化，6400 μg/kg の用量の雌 (1/1) 及び 10000 μg/kg の用量の雌雄 (各 1/1) で消化管の暗赤色変化を認めた。 その他， ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate に起因する毒性徴候はみられなかった。	20100181[redacted]

[a] 調製可能な最大濃度が 20455 μg/kg であったため，実際の用量は 20455 μg/kg
NA : データなし

2.6.7.6 反復投与毒性試験 : 重要な試験以外の試験

実施していない。

2.6.7.7 反復投与毒性試験 : 重要な試験

2.6.7.7A ラット 42 日間反復投与毒性試験

報告書の題名： 42-day intravenous toxicity study in the rat by including recovery period and toxicokinetics

被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

動物種/系統 : Sprague Dawley ラット
試験開始週齢 : 7~8 週齢
初回投与年月日 : 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

投与期間 : 42 日間 (2 週間に 1 回，計 4 回)
休薬期間 : 3 ヶ月

溶媒/投与形態 : 生理食塩液 + 酢酸緩衝液

試験番号 : 20100180TRP
CTD における記載箇所 :4.2.3.2.1
投与方法 : 静脈内
GLP 適用 : 適用，
トキシコキネティクスは適用外

特記事項 : なし
無作用量 : 1250 µg/kg

投与量 (µg/kg/日)		0 (対照)		1250		5000		20000	
動物数 [a]		M:10+5+3	F: 10+5+3	M: 10+6	F: 10+6	M: 10+6	F: 10+6	M: 10+5+6	F: 10+5+6
トキシコキネティクス [b] :									
初回投与日	C_{max} (ng/mL)[c]	NA	NA	1581	1359	7029	6931	27238	28435
	AUC (ng·hr/mL) [c]	NA	NA	45110	40170	175137	189919	588732	670289
最終投与日	C_{max} (ng/mL) [c]	NA	NA	2149	1864	6975	6299	26258	26632
	AUC (ng·hr/mL) [c]	NA	NA	59576	47260	184100	164712	687521	719279
特記すべき所見 [d]									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
体重 [e] (Day 41)		432 g	244g	-12%**	+3%#	-6%**	+1%#	-7%**	+1%#
(Day 126)		536 g	295 g	NA	NA	NA	NA	-3%#	+2%#
体温 [e] (Day 42)		38.8 ºC	38.7 ºC	0%#	+2%**	+1%#	+2%**	+1%#	+2%**
(Day 126)		37.0 ºC	39.3 ºC	NA	NA	NA	NA	-1%#	-1%#
摂餌量 [e,§] (Week 6)		28.4 g	20.7 g	-12%	-4%	-9%	-8%	-7%	-1%
摂水量 [e,§] (Week 6)		33.3 g	27.8 g	-15%	+2%	-6%	+5%	0%	+8%
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-
眼科学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査 [e,f]									
白血球数 (Day 71)		8.9	8.8	NA	NA	NA	NA	8.8#	5.0**

2.6.7.7A ラット 42 日間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号 : 20100180TRP (続き)

投与量 (μg/kg/日)	0(対照)		1250		5000		20000	
動物数 [a]	M:10+5+3	F: 10+5+3	M: 10+6	F: 10+6	M:10+5+3	F: 10+5+3	M: 10+6	F: 10+6
血液生化学検査 [c,f]								
AST (IU/L) (Day 127)	83	90	NA	NA	NA	NA	99#	71*
グルコース (mmol/L) (Day 71)	8.8	6.5	NA	NA	NA	NA	7.6#	7.9*
カルシウム (mmol/L) (Day 43)	2.74	2.62	2.66**	2.58#	2.69*	2.50**	2.66**	2.59#
(Day 127)	2.57	2.51	NA	NA	NA	NA	2.48**	2.40#
カリウム (mmol/L) (Day 71)	4.1	3.8	NA	NA	NA	NA	4.3#	3.5*
尿検査 [c,f]								
クレアチニン (μmol/L) (Day 43)	5344	5505	4585*	6499#	4526*	5828#	3851**	4131*
ナトリウム (mmol/L) (Day 43)	32	28	19*	23#	14**	26#	26#	28#
尿量 (mL) (Day 43)	15	8	15#	6#	15#	8#	19*	11*
剖検所見 (動物数) [g]								
心臓 (Day 43) ; Dark	0	0	0	0	0	0	1	0
肺 (Day 43) ; Motteled	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓 (Day 43) ; Dark	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓 (Day 43) ; Dark	1	0	1	0	0	0	0	0
胸腺 (Day 43) ; Enlarged	0	0	0	0	0	0	1	0
; Dark	0	0	0	0	1	0	0	1
; Punctate or point	0	1	0	0	1	1	2	0
; Area	1	0	1	1	0	2	1	1
顎下リンパ節 (Day 43) ; Enlarged	1	0	0	2	1	1	1	0
; Decreased	0	1	0	0	0	0	1	0
; Dark	2	2	3	1	1	0	2	3
; Punctate or point	2	2	0	1	1	1	1	0
(Day 127) ; Enlarged	1	0	NA	NA	NA	NA	0	1
; Dark	0	2	NA	NA	NA	NA	0	0
脳 (Day 43)	0	0	0	0	0	0	1	0
子宮角 (Day 43) ; Dilatation	NA	2	NA	2	NA	1	NA	3
(Day 127) ; Enlarged	NA	1	NA	NA	NA	NA	NA	0

2.6.7.7A ラット 42 日間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号 : 20100180TRP (続き)

投与量 (μg/kg/日)	0(対照)		1250		5000		20000	
動物数 [a]	M:10+5+3	F: 10+5+3	M: 10+6	F: 10+6	M:10+5+3	F: 10+5+3	M: 10+6	F: 10+6
器官重量 (g) [e,f] (Day 43)								
肝臓	12.1	5.97	-20%**[h,i]	+8%#	-12%**	+3%#	-12%**	+2%#
心臓	1.56	1.045	-10%#	-5%#	-3%#	-5%#	-9%#	-14%**[h,i]
腎臓	2.80	1.52	-12%*	+5%#	-11%*	+1%#	-17%**[h,i]	+2%#
精巣	3.66	NA	-7%*	NA	+1%#	NA	-2%#	NA
卵巣	NA	0.1078	NA	-12%#[h]	NA	-10%#	NA	-13%#
病理組織学的検査 [j]								
膵臓腺房細胞のアポトーシス	+ (1/10)	+ (1/10)	+ (1/10)	-	+ (2/10)	+ (1/10) ++ (1/10)	+ (4/10) ++ (4/10)	+ (3/10) ++ (4/10) +++ (1/10)
回復性の評価 :								
膵臓腺房細胞のアポトーシス	-	-	NA	NA	NA	NA	+ (1/5) ++ (1/5)	+++ (1/5)

[a] 主試験群 : 10M + 10F / 群, 回復性試験群 (対照群及び 20000 μg/kg 投与群のみ) : 5M + 5F / 群, サテライト群 : 3M + 3F ; 対照群, 6M + 6F / 群 ; 用量群
[b] サテライト群のみで評価した。
[c] 平均値を示した。
[d] サテライト群以外で評価した。
[e] 対照群は平均値, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。
[f] 対照群と比較し, 変化がみられたパラメータ又は臓器のみを示した。
[g] 変化がみられたパラメータ又は臓器のみを示した。
[h] 体重当たりの重量%において, 対照群と差がみられた。
[i] 脳重量当たりの重量%において, 対照群と差がみられた。
[j] 投薬の影響による変化と判定された箇所のみを示した。
有意差なし, * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$ (Dunnett's 検定, 対照群と比較), § 統計学的処理なし
- 特記すべき所見なし, + 軽微, ++ 軽度, +++ 中等度, ++++ 重度
NA : 該当なし

2.6.7.7B イヌ 43 日間反復投与毒性試験

報告書の題名： 43-day intravenous toxicity study in the dog including recovery and toxicokinetic

被験物質 ：^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

動物種/系統 ： ビーグル犬
試験開始週齢 ：7 ヶ月
初回投与年月日 ：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

投与期間 ：43 日間 (2 週間に 1 回)
休薬期間 ：3 ヶ月

溶媒/投与形態 ： 生理食塩液 + 酢酸緩衝液

試験番号 ：20100182TCP
CTD における記載箇所 ：4.2.3.2.2
投与方法 ： 急速静脈内
GLP 適用 ： 適用
トキシコキネティクスは適用外

特記事項 ： なし
実質的な無毒性量 ：80 µg/kg

投与量 (µg/kg/日)		0 (対照)		80		500		3200	
動物数		M: 4+2	F: 4+2	M: 4	F: 4	M: 4	F: 4	M: 4+2	F: 4+2
トキシコキネティクス[b]:									
初回投与日	C_{max} (ng/mL)[c]	0	0	109	100	590	681	4245	4340
	AUC (ng·min/mL)[c]	0	0	8027	6347	32129	40981	253960	240018
最終投与日	C_{max} (ng/mL)[c]	0	0	154	142	799	649	4309	4643
	AUC (ng·min/mL)[c]	0	0	6428	7817	41714	35324	234593	228921
特記すべき所見[d]									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	1†	0	0	0	0
体重[e] (Day 42)		8.9 kg		+1%#		-1%#		-8%#	
体温[e] (Day 43)		38.8ºC		+1%#		+2%**		+1%#	
摂餌量[f] (Week 6)		300 g		300 g#		300 g#		280 g#	
摂水量[e] (Week 6)		0.75 L		+20%#		+11%#		+1%#	

2.6.7.7B イヌ 43 日間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号 : 20100182TCP (続き)

投与量 (μg/kg/日)	0 (対照)		80		500		3200	
動物数 [a]	M: 4+2	F: 4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M: 4+2	F: 4+2
一般状態 [g,h] (動物数)								
唾液分泌過多 (Day 1)	2/12		0/8		0/8		2/12	
(Day 15)	3/12		0/7		0/8		4/12	
(Day 29)	1/12		0/7		0/8		3/12	
(Day 31)	1/12		0/7		0/8		0/12	
(Day 43)	5/11		0/7		2/8		7/12	
眼瞼下垂 (Day 43)	0/11		0/7		1/8		0/12	
便秘 (Day 31)	0/12		0/7		0/8		1/12	
液状便 (Day 1)	0/12		0/8		2/8		6/12‡‡	
(Day 2)	1/12		0/8		2/8		4/12	
(Day 5)	0/12		1/8		0/8		0/12	
(Day 12)	0/12		0/7		1/8		0/12	
(Day 15)	0/12		0/7		0/8		1/12	
(Day 16)	0/12		1/7		1/8		4/12‡	
(Day 21)	0/12		0/7		1/8		0/12	
(Day 29)	0/12		0/7		0/8		2/12	
(Day 30)	0/12		0/7		0/8		10/12‡‡	
(Day 43)	0/11		0/7		1/8		3/12	
(Day 62)	0/4		NA		NA		1/4	
呼吸困難 (Day 5)	0/12		1/8		0/8		0/12	
伏臥・横臥 (Day 5)	0/12		1/8		0/8		0/12	
異常発声 (Day 1)	0/12		0/8		0/8		3/12	
(Day 15)	0/12		0/7		0/8		3/12	
(Day 29)	0/12		0/7		0/8		4/12‡	
(Day 43)	0/11		0/7		0/8		4/12	
自発運動の低下 (Day 5)	0/12		1/8		0/8		0/12	
眼科学的検査	-		-		-		-	
心電図検査	-		-		-		-	
収縮期血圧 [e] (Day 43)	148 mmHg		-1%#		-4%#		0%#	

2.6.7.7B イヌ 43 日間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号 : 20100182TCP (続き)

投与量 (μg/kg/日)	0 (対照)		80		500		3200	
動物数 [a]	M: 4+2	F: 4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M: 4+2	F: 4+2
血液学的検査	-		-		-		-	
血液生化学検査 [g] (Day 44)								
尿素窒素 (mmol/L)	3.91		+16%#		+28%#		+26%#	
尿検査 [e,g] (Day 44)								
尿量	105 mL		+41%#		+99%#		+102%#	
尿浸透圧	1772 mosm		-45%**		-51%**		-62%**	
尿中クレアチニン	12503 μmol/L		-35%*		-41%**		-55%**	
尿中カリウム	191 mmol/L		-40%#		-41%#		-53%**	
器官重量	-		-		-		-	
剖検 [g]								
舌 (Day 44) ; Decreased	0/8		0/7		1/8		0/8	
肺 (Day 44) ; Dark	1/8		0/7		0/8		1/8	
; Viscous	0/8		0/7		0/8		1/8	
膀胱 (Day 44) ; Thickened	1/8		0/7		0/8		0/8	
; Dark	0/8		0/7		1/8		0/8	
膵臓 (Day 44) ; Dark	1/8		0/7		0/8		0/8	
十二指腸 (Day 44) ; Dark	2/8		1/7		3/8		0/8	
; Mass	0/8		0/7		1/8		0/8	
空腸 (Day 44) ; Dark	1/8		1/7		3/8		0/8	
回腸 (Day 44) ; Dark	0/8		1/7		0/8		0/8	
(Day 128) ; Area	0/4		NA		NA		1/4	
直腸 (Day 44) ; Punctate or point	0/8		0/7		0/8		1/8	
肝臓 (Day 44) ; Dark	0/8		0/7		1/8		0/8	
; Multiple punctate or punctate	0/8		0/7		1/8		0/8	
脾臓 (Day 44) ; Extremity	2/8		2/7		3/8		2/8	
; Dark	1/8		0/7		0/8		0/8	
(Day 128) ; Dark	1/4		NA		NA		0/4	
; Area	2/4		NA		NA		3/4	

2.6.7.7B イヌ 43 日間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号 : 20100182TCP (続き)

投与量 (μg/kg/日)	0 (対照)		80		500		3200	
動物数 [a]	M: 4+2	F: 4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M: 4+2	F: 4+2
剖検 [g] (続き)								
脾臓 (Day 44) ; Extremity	2/8		2/7		3/8		2/8	
; Dark	1/8		0/7		0/8		0/8	
(Day 128) ; Dark	1/4		NA		NA		0/4	
; Area	2/4		NA		NA		3/4	
胸腺 (Day 44) ; Enlarged	2/8		1/7		0/8		1/8	
; Decreased	1/8		0/7		1/8		2/8	
腸管膜リンパ節; Dark	1/8		1/7		0/8		1/8	
顎下リンパ節 (Day 44) ; Enlarged	0/8		0/7		0/8		1/8	
; Decreased	0/8		0/7		0/8		1/8	
; Dark	1/8		0/7		0/8		0/8	
副腎 (Day 44) ; Enlarged	0/8		0/7		0/8		1/8	
下垂体 (Day 44) ; Area	0/8		1/7		0/8		0/8	
眼 (Day 44) ; Liquid	0/8		0/7		1/8		0/8	
; Pale	0/8		0/7		1/8		0/8	

2.6.7.7B イヌ 43 日間反復投与毒性試験 (続き)

試験番号 : 20100182TCP (続き)

投与量 (μg/kg/日)	0 (対照)		80		500		3200	
動物数 [a]	M: 4+2	F: 4+2	M:4	F:4	M:4	F:4	M: 4+2	F: 4+2
剖検 [g] (続き)								
前立腺 (Day 44) ; Decreased	0/4	NA	0/4	NA	1/4	NA	1/4	NA
卵巣 (Day 44) ; Enlarged	NA	2/4	NA	1/3	NA	2/4	NA	2/4
; Mass	NA	1/4	NA	0/3	NA	0/4	NA	0/4
子宮角 (Day 44) ; Enlarged	NA	0/4	NA	0/3	NA	1/4	NA	1/4
; Dilatation	NA	1/4	NA	1/3	NA	0/4	NA	0/4
; Thickened	NA	0/4	NA	1/3	NA	0/4	NA	1/4
(Day 128) ; Dilatation	NA	1/2	NA	NA	NA	NA	NA	1/2
膣 (Day 44) ; Enlarged	NA	0/4	NA	0/3	NA	1/4	NA	0/4
; Decreased	NA	1/4	NA	0/3	NA	0/4	NA	0/4
投与部位 (Day 44); Dark	3/8		1/7		4/8		5/8	
組織病理学的検査 [i]								
膵臓腺房細胞のアポトーシス	+ (1/4)	+ (2/4) ++ (1/4)	+ (1/4)	+ (1/3) +++ (1/3)	+ (1/4) +++ (1/4)	+ (1/4) ++ (1/4) +++ (1/4)	+ (1/4) ++ (2/4) +++ (1/4)	+ (1/4) +++ (2/4)
回復性の評価:								
膵臓腺房細胞のアポトーシス	-	+ (1/4)	NA	NA	NA	NA	-	+ (1/4)

[a] 主試験群 : 4M + 4F / 群, 回復性試験群 (対照群及び 3200 μg/kg 投与群のみ) : 2M + 2F / 群
[b] 主試験群のみで評価した。
[c] 平均値を示した。
[d] 主試験群及び回復性試験群で評価した。
[e] 対照群は平均値, 投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく (%ではない)。
[f] 中央値を示した。
[g] 変化がみられたパラメータ又は臓器のみを示した。
[h] 記号なし > 0.05, ‡ p ≤ 0.05, ‡‡ p ≤ 0.01 (Fisher's 検定, 対照群と比較)
[i] 投薬の影響による変化と判定された箇所のみを示した。
† 雌 1 匹が投与 5 日目に死亡。死因は被験物質ではなく, 肺疾患に起因した。
# 有意差なし, * p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01 (Dunnett's 検定, 対照群と比較), § 統計学的処理なし
- 特記すべき所見なし, + 軽微, ++ 軽度, +++ 中等度, ++++ 重度
NA : 該当なし

2.6.7.8 *In vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名： Bacterial mutation assay (*S. typhimurium* and *E. coli*)　　被験物質 : ^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類 : 細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験数 : 2　　試験番号 : 81900
菌株 : *S. typhimurium* 及び *E. coli*　　プレート数 : 3　　CTD における記載箇所 : 4.2.3.3.1
代謝活性化系 : フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで処理したラット肝 S9　　分析細胞数/培養 : データなし　　GLP 適用 : 適用
溶媒 : 被験物質，酢酸緩衝液　　陽性対照，蒸留水又は DMSO　　処理年月 : 20[redacted] 年[redacted] 月
処理 : プレート法(代謝活性化系存在下及び非存在下), プレインキュベーション法 (代謝活性化系存在下及び非存在下)
細胞毒性 : なし
遺伝毒性 : なし

プレート法(代謝活性化系存在下及び非存在下)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2uvrA
代謝活性化なし	未処置	0	18	18	29	127	28
	溶媒	0	20	21	36	124	29
	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	56.4	18	22	37	126	28
		113	18	23	37	121	28
		226	20	22	38	123	23
		451	20	23	40	130	22
		902	19	21	36	128	26
	陽性対照		SA 1 μg/plate	9-AA 50 μg/plate	2-NF 2 μg/plate	SA 1 μg/plate	MMS 500 μg/plate
			449	225	145	556	183
代謝活性化あり	未処置	0	18	23	37	146	31
	溶媒	0	19	22	36	138	30
	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	56.4	17	21	36	145	31
		113	22	23	36	153	35
		226	21	22	38	149	28
		451	18	24	35	147	29
		902	19	23	36	151	31
	陽性対照 2-AA		1 μg/plate	1 μg/plate	1 μg/plate	1 μg/plate	10 μg/plate
			105	100	323	1076	213

SA : アジ化ナトリウム　2-AA : 2-アミノアントラセン　9-AA : 9-アミノアントラセン　2-NF : 2-ニトロフルオレン　MMS : メタンスルホン酸メチル

1/2

2.6.7.8A 細菌を用いる復帰突然変異試験験 (続き)

試験番号 : 81900 (続き)

プレインキュベーション法 (代謝活性化系存在下及び非存在下)

代謝活性化	被験物質	用量段階 (μg/plate)	復帰変異コロニー数 (平均)				
			TA1535	TA1537	TA98	TA100	WP2uvrA
代謝活性化なし	未処置	0	19	20	28	147	29
	溶媒	0	16	20	29	142	30
	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	56.4	19	21	30	158	29
		113	18	22	28	145	32
		226	17	21	30	146	27
		451	18	21	32	153	31
		902	17	21	27	152	28
	陽性対照		SA 1 μg/plate	9-AA 50 μg/plate	2-NF 2 μg/plate	SA 1 μg/plate	MMS 500 μg/plate
			447	213	139	550	187
代謝活性化あり	未処置	0	17	25	34	163	31
	溶媒	0	18	26	33	162	30
	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	56.4	22	26	36	166	33
		113	23	23	38	159	31
		226	21	25	41	163	34
		451	19	24	36	170	32
		902	19	25	34	173	31
	陽性対照 2-AA		1 μg/plate	1 μg/plate	2 μg/plate	2 μg/plate	20 μg/plate
			84	99	371	1136	186

SA : アジ化ナトリウム　2-AA : 2-アミノアントラセン　9-AA : 9-アミノアントラセン　2-NF : 2-ニトロフルオレン　MMS : メタンスルホン酸メチル

2/2

2.6.7.8B マウスリンフォーマ試験

報告書の題名：Mutation in L5178Y TK$^{+/-}$ mouse lymphoma cells (fluctuation method)　被験物質：^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

試験の種類：哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：81910
細胞株：マウスリンパ腫由来 L5178Y TK$^{+/-}$ マウスリンパ腫由来細胞　プレート数：2　CTD における記載箇所：4.2.3.3.2
代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで処理したラット肝 S9　分析細胞数/培養：データなし　GLP 適用：適用
溶媒：被験物質，酢酸緩衝液　陽性対照，蒸留水又は DMSO　処理年月：20[redacted] 年[redacted] 月
処理：短時間処理 (代謝活性化系存在下及び非存在下で 3 時間処理)，連続処理 (代謝活性化系非存在下で 24 時間処理)
細胞毒性：なし
遺伝毒性：なし

短時間処理(代謝活性化系存在下及び非存在下で 3 時間処理)

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	細胞増殖率 (%)	10^{6}cells 当たりの異常細胞数	p* (Dunnett's 検定)	小コロニーの割合
代謝活性化なし	溶媒	0.00	100	67.9	-	0.36
	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	12.3	101	61.9	NS	NC
		24.7	98	43.6	NS	NC
		49.4	91	61.4	NS	NC
		98.8	104	68.0	NS	NC
		198	91	61.2	NS	NC
		395	95	57.9	NS	NC
	メタンスルホン酸メチル	10.0	58	409.0	-	0.61
代謝活性化あり	溶媒	0.00	100	59.3	-	0.36
	^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate	12.3	92	64.3	NS	NC
		24.7	98	58.4	NS	NC
		49.4	90	55.6	NS	NC
		98.8	95	63.6	NS	NC
		198	99	53.3	NS	NC
		395	101	67.6	NS	NC
	ベンゾピレン	2.0	35	506.2	-	0.72

* 対溶媒群，-：実施なし，NS：有意差なし
NC：算出なし

2.6.7.8B マウスリンフォーマ試験 (続き)

試験番号 :81910 (続き)

短時間処理 (代謝活性化系存在下で 3 時間処理)

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	細胞増殖率 (%)	10^6cells 当たりの異常数	p* (Dunnett's 検定)	小コロニーの割合
代謝活性化あり	溶媒	0	100	57.9	-	0.40
	^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	162	92	56.5	NS	NC
		202	92	57.7	NS	NC
		253	92	49.9	NS	NC
		316	96	49.8	NS	NC
		395	103	54.7	NS	NC
	ベンゾピレン	2.0	28	670.1	-	0.57

* 対溶媒群，-：実施なし，NS：有意差なし
NC：算出なし

連続処理 (代謝活性化系非存在下で 24 時間処理)

代謝活性化	被験物質	濃度 (μg/plate)	細胞増殖率 (%)	10^6cells 当たりの異常数	p* (Dunnett's 検定)	小コロニーの割合
代謝活性化なし	溶媒	0	100	54.2	-	0.28
	^{175}Lu-DOTA^0-Tyr^3-Octreotate	24.7	116	43.6	NS	NC
		49.4	103	50.6	NS	NC
		98.8	98	55.9	NS	NC
		198	85	49.1	NS	NC
		395	114	40.9	NS	NC
	メタンスルホン酸メチル	5.0	53	393.8	-	0.54

* 対溶媒群，-：実施なし，NS：有意差なし
NC：算出なし

2.6.7.9 *In vivo* 遺伝毒性試験

実施していない。

2.6.7.10 がん原性試験

実施していない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

実施していない。

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

実施していない。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験 ： 胚・胎児発生に関する試験

実施していない。

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

実施していない。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

実施していない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質 ：^{175}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験に含めた (2.6.6.4 参照)。

2.6.7.17 その他の毒性試験：放射性毒性

被験物質 ：^{177}Lu-DOTA^{0}-Tyr^{3}-Octreotate

動物種/系統	投与方法	投与量	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
Lewis ラット	静脈内	0～162.8 603.1～673.4 1357.9～1498.5 2393.9～2634.4 3781.4 ～ 4536.2 (単位 ：MBq/kg)	6M	体重減少，嗜眠，被毛の汚れ，下痢はいずれの用量でも認められなかった。赤血球数及び血小板数は正常の範囲内であった。162.8 MBq/kg を超える用量では，白血球数の減少がみられたが, 投与後 1 ヶ月で全例が正常値まで回復した。MTD は 4536.2 MBq/kg 以上と推定された。	Lewis et al., 2001
Lewis ラット (CA20948 又は AR42J 移植モデル)	静脈内	278 MBq 単回, 555 MBq 単回, 278 MBq × 2 (1 週間間隔), 185 MBq × 3 (1 日，1 週間，1 ヶ月間隔) 185 MBq × 3 (1 週間間隔)と 0.4 mg/g の D-リシン併用	185 MBq × 3 (1 日 ：3M，1 週間 ：20M，1 ヶ月 ：7M) 185 MBq × 3 (1 週間間隔)と 0.4 mg/g の D-リシン併用 ：3M その他の群は雄，動物数は示されていない。	555 MBq 単回投与及び 278 MBq を 2 回投与した動物で, 投与開始後 101～200 日に血清クレアチニン増加や蛋白尿を示す顕著な腎毒性が発現した。病理組織学的検査では，蛋白円柱を含む上皮の扁平化を伴う重度の尿細管拡張が認められた。555 MBq 単回投与したラットでは，血清クレアチニンの値が顕著に上昇した。一方，278 MBq の単回投与及び 278 MBq を 1 週間間隔で 2 回投与したラットでは，血清クレアチニンの上昇は低かった。腎毒性のスコアは 555 MBq 投与したラットで最も高く，278 MBq を単回投与又は 2 回投与した群は，それよりも低かった。185 MBq を 1 日，1 週間又は 1 ヶ月間隔で 3 回投与した結果，最終投与後 150 日の血清クレアチニン値は 1 日間隔で 469 μmol/L，1 週間隔で 134 μmol/L，1 ヶ月間隔で 65 μmol/L であった。腎毒性のスコアと投与間隔には関連性が認められなかった。また, 1 週間隔で 185 MBq を 3 回投与する際に 0.4 mg/g の D-リシンを同時投与することで, 血清クレアチニンと蛋白尿が顕著に低下した。	Rollman et al., 2007