ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.6　非臨床概要

2.6.6　毒性試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 4
2.6.6.2.1 NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験 4
2.6.6.3 反復投与毒性試験 5
2.6.6.3.1 NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験 5
2.6.6.4 遺伝毒性試験 7
2.6.6.5 がん原性試験 7
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 7
2.6.6.7 局所刺激性試験 7
2.6.6.8 その他の毒性試験 7
2.6.6.8.1 新添加剤の安全性評価 7
2.6.6.9 考察及び結論 8
2.6.6.10 図表 9

略語一覧表

略語	英語	日本語又は説明
LDU	Lethal Dose Unit	致死量単位。A 型ボツリヌス毒素をマウスに単回腹腔内投与したときの LD_{50} を 1 単位とする。
NT 201	NT 201	被験薬の識別記号 インコボツリヌストキシン A を有効成分とする注射剤
SD	Sprague-Dawley	ラットの系統名
U	Unit	単位。A 型ボツリヌス毒素をマウスに単回腹腔内投与したときの LD50 を 1 単位とする。1 U は 1 LDU と同義。

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

NT 201 の成人における上肢痙縮適応での製造販売承認申請時に、NT 201 の毒性試験として、マウス及びラットを用いた筋肉内、経口、静脈内、又は腹腔内投与による単回投与毒性試験、マウス及びカニクイザルを用いた筋肉内投与による反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた筋肉内投与による生殖発生毒性試験、幼若ラットを用いた筋肉内投与による毒性試験、抗原性試験並びに局所刺激性試験等の試験成績を提出した。

今般、「慢性流涎」の適応を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり、NT 201 の毒性試験として、ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験、及び 26 週間反復投与毒性試験の試験成績を提出する[表 2.6.6-1]。NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験では、NT 201 の薬理作用である筋弛緩作用に関連する変化、又は自律神経伝達の遮断による全身的影響と考えられる変化がみられた。また、高用量では死亡例もみられた。NT 201 をラットに単回顎下腺内投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg と考えられた。NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験では、NT 201 の薬理作用に基づく、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値及び腺房萎縮がみられた。さらに、40 LDU/kg 群では、死亡例がみられ肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支肺炎が主な原因と考えられた。同例では体重及び摂餌量の顕著な減少を伴っていた。肺への異物混入は、NT 201 の薬理作用に関連した咽頭／喉頭周囲の筋肉の麻痺によるものと考えられた。左顎下腺の変化については回復性が示唆された。26 週間反復投与毒性試験における無毒性量は 10 LDU/kg/回（8 週間間隔で計 4 回投与）であった。ラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量は、本申請の最大投与量である 100 U/回［1.67 U/kg/回（体重 60 kg として計算）］に対して約 6 倍であった。

以上、顎下腺内投与による単回投与毒性試験及び 26 週間反復投与毒性試験において、筋肉内投与と同様の薬理作用に基づく投与部位の局所影響及び筋弛緩作用に関連する変化がみられた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量（LDU/kg）	GLP 適用
単回投与毒性試験	顎下腺内投与	ラット／SD 系	NT 201	0, 2, 20, 80/50	適
反復投与毒性試験	顎下腺内投与 筋肉内投与	ラット／SD 系	NT 201	顎下腺内投与：0, 2, 10, 40 筋肉内投与：40	適

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験

（試験番号：[redacted]）

（添付資料：4.2.3.1-1、概要表：2.6.7.4）

NT 201 をラット（Crl:CD（SD）、雌雄、投与開始時約 8～10 週齢）の各群 5 例／性に 0 LDU/kg（プラセボ）、2 LDU/kg、20 LDU/kg、80/50 LDU/kg（80 LDU/kg 群の雌全例で死亡又は状態悪化がみられたため、投与後 8 週剖検群の投与量は 50 LDU/kg に減量した）の投与量で単回顎下腺内投与（イソフルラン吸入麻酔下で左顎下腺に投与）した。なお、100 LDU/vial の被験物質に 1 mg/mL ヒト血清アルブミン含有 0.9%NaCl 溶液を添加することにより目的の濃度の投与液を調製した。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検（投与後 2 又は 8 週間）、器官重量、及び病理組織学的検査を行った。

80 LDU/kg 群の雌 1 例及び 50 LDU/kg 群の雌 1 例で、それぞれ投与後 2 及び 4 日に死亡がみられた。また、80 LDU/kg 群の雌 4 例及び 50 LDU/kg 群の雄 1 例で一般状態の悪化がみられたため、それぞれ投与後 4 及び 11 日に切迫解剖を行った。

80 LDU/kg 群の死亡／切迫解剖例でみられた主な変化として、一般状態では、喘鳴、削痩、被毛の汚れ（赤色）、流涎過多、鎮静、活動性低下又は跛行がみられた。また、雌 4 例で投与後 4 日に体重及び摂餌量の顕著な減少がみられた。50 LDU/kg 群の死亡／切迫解剖例でみられた主な変化として、一般状態では、喘鳴、削痩、被毛の汚れ（赤色）、流涎過多、鎮静、活動性低下、跛行、半眼又は色素涙がみられた。また、雄 1 例で投与後 4 及び 7 日に体重の顕著な減少がみられた。剖検では、雌 1 例で肺の変化（収縮不全及び暗色巣）がみられた。病理組織学的検査では、肺の剖検所見に関連する変化として、細気管支の炎症及び肺胞のうっ血／出血／浮腫がみられ、肺での変化が死因の一つと考えられた。

生存例においては、一般状態では、80/50 LDU/kg 群で、喘鳴、削痩、被毛の汚れ（赤色）、流涎過多、活動性低下、跛行及び色素涙がみられた。また、80/50 LDU/kg 群では、投与後数日間で体重及び摂餌量の顕著な減少がみられ、観察期間終了時の体重は対照群と比較して低値を示した。体重及び摂餌量の減少は 20 LDU/kg 群でもみられたが、変化の程度は 80/50 LDU/kg 群よりも軽度であった。血液生化学的検査では、20 及び 80 LDU/kg 群の雄で投与後 7 日にアミラーゼの低値がみられた。器官重量では、20 及び 80/50 LDU/kg 群で投与後 14 及び 56 日に、投与部位である左顎下腺の絶対重量（舌下腺を含む重量）が右顎下腺（非投与部位）と比較して低値を示した。

本試験条件下、NT 201 をラットに単回顎下腺内投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg と考えられた。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験

（試験番号：[redacted]）

（添付資料：4.2.3.2-1、概要表：2.6.7.5）

NT 201 をラット（Crl:CD（SD）、雌雄、投与開始時 8～9 週齢）の各群雌雄 15 匹に 0 LDU/kg/回（プラセボ）、2 LDU/kg/回、10 LDU/kg/回、40 LDU/kg/回の投与量（100 LDU/vial の被験物質に 1 mg/mL ヒト血清アルブミン含有 0.9%NaCl 溶液を添加することにより目的の濃度の投与液を調製）で 26 週間（8 週間間隔で計 4 回投与）、顎下腺内投与（イソフルラン吸入麻酔下で左顎下腺に投与）した。回復群として、各群雌雄 10 匹に 0 LDU/kg/回及び 40 LDU/kg/回の投与量で 26 週

間顎下腺内投与後、8 週間の休薬期間を設ける群を設定した。さらに、顎下腺内投与と筋肉内投与による全身性の影響を比較するため、筋肉内投与群として、雌雄 15 匹に 40 LDU/kg/回の投与量で 26 週間、筋肉内投与（イソフルラン吸入麻酔下、初回；左腓腹筋、2 回目；右腓腹筋、3 回目；左脛骨筋、4 回目；右脛骨筋）する群を設定した。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検（最終投与の 2 週間後）、器官重量、及び病理組織学的検査を実施した。

顎下腺内投与群では、40 LDU/kg/回群の雄 10 例及び雌 5 例で、2、3 又は 4 回目投与後数日に死亡又は切迫解剖例がみられた。当該死亡／切迫解剖例の一般状態では、喘鳴／努力性呼吸、鎮静／活動性低下、立毛、軽度な流涎過多又は被毛の汚れ（赤色）がみられた。剖検では、雄 7 例及び雌 4 例で肺の変化（収縮不全及び／又は暗色巣）が認められた。病理組織学的検査では、全例で急性気管支炎・肺炎がみられ、肺の出血、肺胞内異物及び/又は異物肉芽腫を伴う例もみられた。したがって、肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な死亡原因であると考えられた。肺への異物混入（誤嚥）は、NT 201 の薬理作用に関連した咽頭／喉頭周囲の筋肉の麻痺によるものと考えられた。

眼科学的検査、血液学的検査及び尿検査では、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

生存例の一般状態では、40 LDU/kg/回群の生存例で、2、3 及び 4 回目投与後に喘鳴及び被毛の汚れ（赤色）がみられた。

体重では、40 LDU/kg/回群で、初回投与後 1 週目まで体重増加量の低値（雄）及び軽度な体重減少（雌）がみられた。また、2、3 及び 4 回目投与後 3 又は 4 日目に雌雄で顕著な体重減少が認められ、雄では投与後 2 週目まで体重増加量の低値がみられた。同群の各回投与後 2 週～次回投与日の体重増加量は、対照群と同程度又はそれ以上の高値を示したが、投与期間終了時の最終体重は対照群と比較して低値を示した（雄：-22%、雌：-21%）。10 LDU/kg/回群では、各回投与後 1 又は 2 週目まで体重増加量の低値又は軽度な体重減少がみられたが、次回投与日までに回復した。

摂餌量では、40 LDU/kg/回群で、各回投与後 1（雌）又は 2 週目（雄）まで顕著な減少がみられた。10 LDU/kg/回群では、各回投与後 1 週目まで摂餌量の軽度な減少がみられた。

血液生化学的検査では、40 LDU/kg/回群でアミラーゼの低値がみられた。

投与期間終了時の器官重量では、すべての NT 201 投与群で投与部位である左顎下腺の絶対重量（舌下腺を含む重量）の低値が投与量依存的にみられた。また、左顎下腺の絶対重量は、同群の右顎下腺（非投与部位）の絶対重量と比較して統計学的に有意な低値を示した。

投与期間終了時の病理組織学的検査では、40 LDU/kg/回群の雄 4 例で左顎下腺の腺房萎縮（軽微）がみられ、雄 1 例で左舌下腺の腺房萎縮（軽微）もみられた。

8 週間の休薬期間による回復性試験では、40 LDU/kg/回群で左顎下腺の絶対重量が右顎下腺及び対照群と比較して軽度な低値を示したが、病理組織学的検査で左顎下腺の腺房萎縮は認められなかったことから、投与部位の変化について回復性が示唆された。40 LDU/kg/回群の休薬期間中の体重増加量は対照群と同程度又はそれ以上の高値を示したが、休薬期間終了時の最終体重は対照群と比較して低値を示した（雄：-16%、雌：-7%）。

筋肉内投与群では、死亡例は認められなかった。眼科学的検査、血液学的検査、尿検査及び器官重量では、毒性学的に意義のある変化は認められなかった。一般状態では、全例で初回投与翌日から投与期間終了時まで跛行及び投与部位の筋萎縮がみられた。体重では、各回投与後 2 週目まで減少がみられた。各回投与後 2 週～次回投与日の体重増加量は、対照群と同程度又はそれ以上の高値を示したが、投与期間終了時の最終体重は対照群と比較して低値を示した（雄：-21%、雌：-22%）。摂餌量では、各回投与後 2 又は 3 週目まで顕著な減少がみられた。剖検では、ほぼ全例で左右の腓腹筋及び脛骨筋の小型がみられた。病理組織学的検査では、ほぼ全例で左右の腓腹筋及び脛骨筋の筋線維サイズの減少（軽微～中等度）、筋線維の変性（軽微～軽度）又は脂肪細胞の増加（軽微～中等度）がみられた。

以上、当該試験では、NT 201 の薬理作用に関連した変化がみられた。顎下腺内投与では、すべての NT 201 投与群で、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値がみられ、40 LDU/kg/回群では左顎下腺の腺房萎縮がみられた。さらに、40 LDU/kg/回群では、死亡がみられ、肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な原因と考えられた。同例では体重及び摂餌量の顕著な減少を伴っていた。10 LDU/kg/回群でみられた変化は、いずれも軽度又は一過性の変化であることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。したがって、本試験条件下、ラットに NT 201 を 26 週間反復顎下腺内投与した場合の無毒性量は 10 LDU/kg/回と考えられた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当資料なし

2.6.6.5 がん原性試験

該当資料なし

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当資料なし

2.6.6.7 局所刺激性試験

該当資料なし

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 新添加剤の安全性評価

精製白糖及び人血清アルブミンは、静脈内注射、筋肉内注射及び皮下注射の使用前例はあるが、唾液腺内注射の使用前例はないため新添加剤に該当する。

精製白糖及び人血清アルブミンを製剤として含むNT201を用いて、臨床適用経路である顎下腺内投与によるラットにおける単回投与毒性試験及び26週間反復投与毒性試験を実施した［2.6.7.3項］。当該試験でみられた変化は、NT 201 の薬理作用に基づく投与部位の局所影響及び筋弛緩作用に関連する変化であった［2.6.6.2及び2.6.6.3項］。

ラットを用いた顎下腺内投与による26週間反復投与毒性試験の無毒性量におけるNT 201に含まれる精製白糖及び人血清アルブミンの投与量（それぞれ0.47 mg/kg 及び0.3 mg/kg）は、本申請の精製白糖及び人血清アルブミンの1日最大使用量［それぞれ0.157 mg/kg及び0.033 mg/kg（体重60 kgとして計算)］に対してそれぞれ約3倍及び9倍であった。

以上、唾液腺内注射において新添加剤に該当する精製白糖及び人血清アルブミンに、毒性学的懸念は示されなかった。

2.6.6.9　考察及び結論

NT201の成人における上肢痙縮適応での製造販売承認申請時に、NT201の毒性試験として、マウス及びラットを用いた筋肉内、経口、静脈内、又は腹腔内投与による単回投与毒性試験、マウス及びカニクイザルを用いた筋肉内投与による反復投与毒性試験、ラット及びウサギを用いた筋肉内投与による生殖発生毒性試験、幼若ラットを用いた筋肉内投与による毒性試験、抗原性試験並びに局所刺激性試験等の試験成績を提出した。

今般、「慢性流涎」の適応を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請にあたり、NT201の毒性試験として、ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験及び26週間反復投与毒性試験を実施し、その試験成績を併せて評価することで、NT201の顎下腺内投与時の安全性を考察した。

ラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験では、NT201の筋弛緩作用に関連する変化又は自律神経伝達の遮断による全身的影響と考えられる変化がみられ、高用量では死亡例もみられた。NT 201 をラットに単回顎下腺内投与したときの概略の致死量は 50 LDU/kg と考えられた。

ラットを用いた顎下腺内投与による26週間反復投与毒性試験では、すべてのNT201投与群で、投与部位である左顎下腺の絶対重量の低値がみられ、40 LDU/kg/回群では左顎下腺の腺房萎縮がみられた。さらに、40 LDU/kg/回群では、死亡例がみられ肺への異物混入（誤嚥）による急性気管支炎・肺炎が主な原因と考えられた。同例では体重及び摂餌量の顕著な減少を伴っていた。10 LDU/kg/回群でみられた変化は、いずれも軽度又は一過性の変化であることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。したがって、本試験条件下、ラットにNT 201を26週間反復顎下腺内投与した場合の無毒性量は10 LDU/kg/回と考えられた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。

以上、顎下腺内投与による単回投与毒性試験及び26週間反復投与毒性試験において、筋肉内投与と同様の薬理作用に基づく投与部位の局所影響及び筋弛緩作用に関する変化がみられた。顎下腺内投与及び筋肉内投与による全身性の影響に明らかな差は認められなかった。ラットを用いた顎下腺内投与による26週間反復投与毒性試験の無毒性量［10 LDU/kg/回（8週間間隔で計4 回投

与)］は、本申請の最大投与量である 100 U/回［1.67 U/kg/回（体重 60 kg として計算)］に対して約 6 倍であった。また、唾液腺内注射において新添加剤に該当する精製白糖及び人血清アルブミンに、毒性学的懸念は示されなかった。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に示した。

ゼオマイン筋注用 50 単位
ゼオマイン筋注用 100 単位
ゼオマイン筋注用 200 単位

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.6　非臨床概要

2.6.7　毒性試験概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験 3
2.6.7.2 トキシコキネティクス 4
2.6.7.3 毒性試験：被験物質一覧 5
2.6.7.4 単回投与毒性試験 6
2.6.7.5 反復投与毒性試験 7
2.6.7.6 In Vitro 遺伝毒性試験 17
2.6.7.7 In Vivo 遺伝毒性試験 18
2.6.7.8 がん原性試験 19
2.6.7.9 生殖発生毒性試験 20
2.6.7.10 その他の毒性試験 21

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：NT 201

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（LDU/kg）[a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	ラット／SD 系	顎下腺内投与	単回	0，2，20，80/50[b]	適	[redacted][d]	[redacted]	4.2.3.1-1
反復投与毒性試験	ラット／SD 系	顎下腺内投与 筋肉内投与	26 週間[c]	顎下腺内投与：0，2，10，40 筋肉内投与：40	適	[redacted][d]	[redacted]	4.2.3.2-1

a - 反復投与毒性試験については，無毒性量（NOAEL）に下線を引いた.
b - 80 LDU/kg 群の雌全例で死亡又は状態悪化が認められたため，投与後 8 週剖検群の投与量を 50 LDU/kg に減量した.
c - 8 週間間隔で計 4 回投与
d - 現在は [redacted]

2.6.7.2　トキシコキネティクス

該当試験なし

2.6.7.3　毒性試験：被験物質一覧

使用ロット　　被験物質：NT 201

ロット番号	力価又は含有量 [a]	試験番号	試験の種類
80402[b]	102 LDU/vial	[redacted]	NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による単回投与毒性試験
00821[b]	102 LDU/vial	[redacted]	NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による26 週間反復投与毒性試験

a - マウス腹腔内投与 LD_{50} を 1 LDU と規定した.
b - 精製白糖を 4.7 mg/vial、人血清アルブミンを 1.0 mg/vial 含有

2.6.7.4　単回投与毒性試験

被験物質：NT 201

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量（LDU/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（LDU/kg）	概略の致死量（LDU/kg）	特記すべき所見	試験番号
ラット/SD 系	顎下腺内投与（1 mg/mL ヒト血清アルブミン含有 0.9%NaCl 溶液）	0, 2, 20, 80/50[a]	10M[b] 10F[b]	20	50	80 LDU/kg 群の雌 1 例及び 50 LDU/kg 群の雌 1 例で，それぞれ投与後 2 及び 4 日に死亡が認められた．また，80 LDU/kg 群の雌 4 例及び 50 LDU/kg 群の雄 1 例で状態悪化が認められた，それぞれ投与後 4 及び 11 日に切迫解剖を行った． ＜死亡/切迫解剖例＞ 喘鳴，削痩，被毛の汚れ（赤色），流涎過多，鎮静，活動性低下，跛行，体重及び摂餌量の顕著な減少，細気管支の炎症及び肺胞のうっ血／出血／浮腫など ＜生存例＞ 20 LDU/kg 以上の群： 体重及び摂餌量の減少，血清中アミラーゼの低値，左顎下腺の絶対重量の低値 80/50 LDU/kg 群： 喘鳴，削痩，被毛の汚れ（赤色），流涎過多，活動性低下，跛行及び色素涙	[redacted]

M：雄，F：雌
a - 80 LDU/kg 群の雌全例で死亡又は状態悪化が認められたため，投与後 8 週剖検群の投与量を 50 LDU/kg に減量した．
b - 投与 2 週間後解剖群 5 例と投与 8 週間後解剖群 5 例の合計．

2.6.7.5　反復投与毒性試験

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験　　被験物質：NT 201

動物種/系統：　ラット/SD　　投与期間：　26 週間（8 週間間隔で計 4 回投与し，最終投与の 2 週間後に剖検を実施した）　　試験番号：　[redacted]

試験開始週齢：　8-9 週齢　　休薬期間：　8 週間　　CTD における記載箇所：　4.2.3.2-1

初回投与年月日：　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：　顎下腺内投与（左顎下腺）及び筋肉内投与（初回；左腓腹筋，2 回目；右腓腹筋，3 回目；左脛骨筋，4 回目；右脛骨筋）　　GLP 適用：　適

溶媒/投与形態：　1 mg/mL ヒト血清アルブミン含有 0.9%NaCl 溶液

特記事項：　筋肉内投与群を設定し，顎下腺内投与群と毒性像の比較を行った．

無毒性量：　10 LDU/kg

投与量（LDU/kg/回）	0（対照）		2		10		40		40（筋肉内投与）	
動物数	M:25	F: 25	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25	F:25	M:15	F:15
トキシコキネティクス:	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
特記すべき所見										
死亡及び屠殺動物数	0	0	1[a]	0	0	0	10[b]	5[b]	0	0
一般状態[c]										
喘鳴	0	0	0	0	0	0	21	20	0	0
被毛の汚れ（赤色）	3	0	0	0	3	1	22	12	0	0
努力性呼吸	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
鎮静／活動性低下	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0
立毛	0	0	0	0	2	0	6	5	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	7	7	0	0
跛行及び投与部位の筋萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	15	15

M：雄，F：雌　NE：実施せず．

a - 尿採取時における技術上の事故による．

b - 40 LDU/kg/回群（顎下腺内投与群）の雄 10 例及び雌 5 例で，2，3 又は 4 回目投与後数日に死亡又は切迫解剖例がみられた．

c - 投与期間中に所見が認められた動物数

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:25	F: 25	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25	F:25	M:15	F:15
体重（%）[a]										
投与期間終了時	700.01	344.31	0	0	-6*	-8*	-22**	-21**	-21**	-22**
体重増加量（g）[b]										
Day 0～4	24.68	8.45	19.85*	5.39	18.66*	1.51**	1.54**	-3.20**	-6.41**	-4.80**
Day 4～8	18.54	5.12	10.51**	2.89	7.13**	-0.36**	8.23**	-1.12**	-16.88**	-10.21**
Day 56～60	2.46	1.83	5.13	3.81	-7.82**	-4.04**	-54.01**	-23.50**	-12.32**	-8.71**
Day 60～63	2.20	1.81	1.87	3.79	1.87	-2.73	-17.10**	0.81	-20.93**	-11.28**
Day 63～70	17.35	5.04	18.79	5.81	8.89**	-1.68*	1.28**	4.22	-11.29**	-6.47**
Day 112/113～116	-1.05	1.90	-5.56*	2.71	-10.47**	-0.05	-70.47**	-21.35**	-8.58**	-3.69
Day 116～119/120	3.66	0.73	0.30*	-2.50	1.82*	-1.91	-21.64**	-3.26	-13.45**	-8.94**
Day 119/120～126	16.01	3.49	17.20	4.62	8.55**	0.52	1.41**	5.47	-10.07**	-6.07**
Day 168～172	-5.73	-1.61	-6.41	-0.79	-12.29**	-2.92	-58.98**	-32.91**	-9.83	-7.41*
Day 172～175	7.00	0.64	6.89	2.18	1.13**	-0.47	-9.38**	2.51	-6.79**	-10.17**
Day 175～181	4.44	5.20	7.06	1.73	3.62	0.73	1.86	1.20	-7.07**	-7.65**

M：雄，F：雌　* - p<0.05，** - p<0.01（Williams 又は Shirley’s test）

a - 対照群は平均値（g）を示した．投与群は対照群との差を%で示した．

b - 初回投与日を Day0 とした．投与日は Day0，Day56，Day112（雄），Day113（雌），Day168 である．

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:25	F: 25	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25	F:25	M:15	F:15
摂餌量（g/animal/day）[a]										
Day 0～4	27.00	18.18	27.58	16.99	26.37	16.78	22.10**	15.05**	22.15**	14.92**
Day 4～8	25.58	15.90	23.33	14.89	22.38	14.33	21.84*	14.31	15.46**	10.88**
Day 8～14	28.40	18.66	28.61	18.77	28.06	18.70	26.49*	18.00	23.66**	16.53**
Day 14～21	27.57	17.42	28.03	17.39	27.29	17.54	26.87	17.03	26.57	16.67
Day 56～60	28.24	16.96	28.27	16.77	25.60	15.65	16.39**	9.80**	23.73**	14.38*
Day 60～63	28.15	16.75	28.03	17.30	24.65	15.65	11.74**	12.07**	18.50**	11.71**
Day 63～70	27.43	17.60	28.10	17.27	25.69	16.33	21.04**	15.87	20.69**	13.88**
Day 70～77	28.21	17.37	28.72	17.91	27.95	16.84	27.91	15.79*	23.58**	14.53**
Day 112/113～116	25.88	16.67	24.00	16.47	22.07**	15.94	9.41**	9.95**	22.77*	14.25
Day 116～119/120	27.45	17.29	25.89	16.87	24.88	15.79	7.99**	8.87**	19.80**	12.73**
Day 119/120～126	28.26	17.26	27.83	17.62	26.15	17.12	21.24**	16.10	21.59**	13.47**
Day 126～133	29.06	17.77	28.29	18.48	26.99	17.87	26.92	17.72	23.77**	15.69*
Day 168～172	27.98	16.95	27.63	18.31	25.09	16.24	14.56**	7.59**	26.39	14.08
Day 172～175	27.91	17.24	27.96	18.08	24.90	16.14	12.03**	13.05*	21.98	10.48**
Day 175～181	29.01	18.20	29.56	19.76	27.06	18.97	25.51	19.82	23.92*	14.38*
眼科学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌　-：特記すべき所見なし．　* - p<0.05，** - p<0.01（Dunnett’s test）

a - 初回投与日を Day0 とした．投与日は Day0，Day56，Day112（雄），Day113（雌），Day168 である．

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:25	F:25	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25	F:25	M:15	F:15
評価動物数	15	15 [a]	14	15	15	15 [a]	15 [a]	15	15 [a]	15
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査 Amylase（IU/L）	631.5	407.5	560.7	397.7	768.5**	407.0	469.0**	326.8*	541.0	395.9
尿検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

M：雄，F：雌　-：特記すべき所見なし．　* - p<0.05，** - p<0.01（Williams 又は Shirley’s test）

a – 血液学的検査の評価動物数：14

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:25	F:25	M:15	F:15	M:15	F:15	M:25	F:25	M:15	F:15
評価動物数	15	15	14	15	15	15	10	12	15	15
器官重量（計画解剖例）										
左顎下腺（舌下腺含む）										
絶対重量（g）	0.44093	0.25905	0.42092	0.25055	0.40778	0.25365	0.38002**	0.23768	0.40519	0.26899
相対重量（体重比%）	0.06659	0.08110	0.06506	0.07916	0.06597	0.08829*	0.07303	0.09611**	0.07891**	0.11015**
右顎下腺（舌下腺含む）										
絶対重量（g）	0.43023	0.25459	0.44636	0.26115	0.45030	0.26923	0.45228	0.26598	0.40623	0.26877
相対重量（体重比%）	0.06489	0.07958	0.06889**	0.08268	0.07285**	0.09359**	0.08720**	0.10759**	0.07923**	0.10985**
左顎下腺と右顎下腺の絶対重量の差（%）	+2	+2	-6*	-4**	-9*	-6*	-16**	-11**	NE	NE

M：雄，F：雌　NE：実施せず.　* - p<0.05，** - p<0.01（Williams 又は Shirley’s test）

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
評価動物数	15	15	14	15	15	15	10	12	15	15
剖検（計画解剖例）[a]										
腓腹筋及び脛骨筋の小型（左右）	0	0	0	0	0	0	0	0	15	15[b]
病理組織学的検査[a]										
（計画解剖例）										
左顎下腺：腺房萎縮	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
軽微	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
左舌下腺：腺房萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
軽微	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
左腓腹筋：筋線維の減少	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	12	14
軽微	0	0							10	12
軽度	0	0							2	2
右腓腹筋：筋線維の減少	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	14	15
軽微	0	0							2	1
軽度	0	0							7	5
中等度	0	0							5	9

M：雄，F：雌　NE：実施せず.

a - 所見が認められた動物数を示す.

b - 2 例は右脛骨筋には所見なし.

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
評価動物数	15	15	14	15	15	15	10	12	15	15
病理組織学的検査 [a]										
（計画解剖例）										
左脛骨筋：筋線維の減少	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	14	15
軽微	0	0							9	10
軽度	0	0							4	5
中等度	0	0							1	0
右脛骨筋：筋線維の減少	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	14	14
軽微	0	0							11	14
軽度	0	0							1	0
中等度	0	0							2	0
左腓腹筋：筋線維の変性	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	5	5
軽微	0	0							5	4
軽度	0	0							0	1
右腓腹筋：筋線維の変性	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3	4
軽微	0	0							2	4
軽度	0	0							1	0
左脛骨筋：筋線維の変性	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	9	13
軽微	0	0							7	13
軽度	0	0							2	0
右脛骨筋：筋線維の変性	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	8	14
軽微	0	0							8	14

M：雄，F：雌　NE：実施せず.

a - 所見が認められた動物数を示す.

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
動物数	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15	M:15	F:15
評価動物数	15	15	14	15	15	15	10	12	15	15
病理組織学的検査 [a]										
（計画解剖例）										
左腓腹筋：脂肪細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	8	6
軽微	0	0							7	6
軽度	0	0							1	0
右腓腹筋：脂肪細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	10	6
軽微	0	0							6	0
軽度	0	0							4	5
中等度	0	0							0	1
左脛骨筋：脂肪細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	5	11
軽微	0	0							4	10
軽度	0	0							1	1
右脛骨筋：脂肪細胞の増加	0	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3	6
軽微	0	0							3	6

M：雄，F：雌　NE：実施せず.

a - 所見が認められた動物数を示す.

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**40**	
死亡及び瀕死動物の評価		
死亡及び瀕死動物数	M:10	F:5
剖検 [a]		
肺：収縮不全	4	2
肺：暗色巣	5	3
病理組織学的検査 [a]		
肺：急性気管支炎・肺炎	10	5
軽度	1	0
中等度	8	4
重度	1	1
肺：出血	9	3
軽度	3	2
中等度	6	1
肺：肺胞内異物	8	4
肺：異物肉芽腫	3	1
軽微	3	1

M：雄，F：雌

a - 所見が認められた動物数を示す.

報告書の題名：NT 201 のラットを用いた顎下腺内投与による 26 週間反復投与毒性試験（続き）　被験物質：NT 201

投与量（LDU/kg/回）	**0（対照）**		**2**		**10**		**40**		**40（筋肉内投与）**	
回復性の検討										
動物数	M:10	F:10	NE	NE	NE	NE	M:10	F:10	NE	NE
評価動物数	10	10					5	8		
体重（%）[a]										
休薬期間終了時	717.00	343.54					-16**	-7		
体重増加量（g）[b]	27.61	12.71					96.12**	40.54**		
器官重量										
左顎下腺（舌下腺含む）										
絶対重量（g）	0.43169	0.26283					0.38578	0.25574		
相対重量（体重比%）	0.06402	0.08167					0.06872	0.08721		
右顎下腺（舌下腺含む）										
絶対重量（g）	0.42343	0.26512					0.42920	0.28576		
相対重量（体重比%）	0.06286	0.08240					0.07624*	0.09756*		
左顎下腺と右顎下腺の絶対重量の差（%）	+2	-1					-10	-11*		
病理組織学的検査	-	-					-	-		

M：雄，F：雌　-：特記すべき所見なし．　NE：実施せず．　* - p<0.05，** - p<0.01（Dunnett’s test）

a - 対照群は平均値を示した．投与群は対照群との差を%で示した．

b - 休薬期間開始時から休薬期間終了時にかけての体重増加量を示す．

2.6.7.6 In Vitro 遺伝毒性試験

該当試験なし.

2.6.7.7　In Vivo 遺伝毒性試験

該当試験なし.

2.6.7.8　　がん原性試験

該当試験なし.

2.6.7.9　　生殖発生毒性試験

該当試験なし

2.6.7.10　その他の毒性試験

該当試験なし