

信頼性保証部門陳述書

試験表題：AcPepA のラットを用いた3日間反復静脈内投与による用量設定試験

試験番号：FBM 08-2522

報告書に記載された内容と生データとの整合性について、以下の調査を実施した。
その結果、最終報告書には生データが正確に反映されていることを確認した。

調査日および報告日は下記のとおりです。

項目	調査日	試験責任者への 報告日	運営管理者への 報告日
報告書第1稿・生データ	2009年2月13日 ～2月17日	2009年2月17日	2009年2月17日
最終報告書	2009年4月3日 ～4月6日	2009年4月6日	2009年4月6日

信頼性保証部門責任者

樋口 史郎 

2009年4月6日

DRAFT

FBM 08-6523

最終報告書

(第1稿)

試験表題：AcPepA のサルを用いた3日間反復静脈内投与による用量設定試験

試験番号：FBM08-6523

株式会社富士バイオメディックス
小淵沢総合研究所

試験責任者署名：

清水 茂一

年 月 日

本報告書は表紙を含む 枚

目次

	(頁)
1. 試験表題.....	4
2. 試験番号.....	4
3. 試験目的.....	4
4. 試験施設.....	4
5. 試験委託者.....	4
6. 試験実施期間.....	4
7. 試験責任者.....	4
8. 担当責任者.....	5
9. 業務分担及び試験従事者の氏名.....	5
10. GLP 及びガイドライン.....	5
11. 信頼性保証.....	5
12. 動物倫理.....	6
13. 試験関係資料の保存.....	6
14. 要約.....	7
15. 試験材料及び方法.....	8
15.1. 被験物質.....	8
15.2. 媒体.....	8
15.3. 投与検体.....	8
15.4. 使用動物及び飼育環境.....	8
15.5. 個体及びケージの識別方法.....	10
15.6. 投与区分.....	10
15.7. 投与量の設定理由.....	10
15.8. 投与.....	10
15.9. 観察, 測定及び検査.....	11
15.10. トキシコキネティクス (TK).....	14
15.11. データ統計学的処理.....	14
16. 試験結果.....	15
16.1. 一般状態.....	15
16.2. 体重.....	15
16.3. 摂餌量.....	15
16.4. 血液学的検査.....	15

16.5.	血液生化学的検査	15
16.6.	病理学的検査	15
16.7.	TK	16
17.	考察及び結論	16
18.	予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び 試験計画書に従わなかつたこと	17
Table 1	Clinical signs of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 2	Body weights of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 3	Food consumption of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 4	Hematology in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 5	Blood chemistry in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 6	Gross pathological findings in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 7	Organ weights of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 8	Histopathological findings in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days	
Table 9	Plasma concentration of AcPepA in intravenous administration of monkeys	
Appendix 1	Clinical signs during acclimation	
Appendix 2	Body weights during acclimation	
Appendix 3	Food consumption during acclimation	
Appendix 4	Hematology	
Appendix 5	Blood chemistry	

1. 試験表題

AcPepA のサルを用いた 3 日間反復静脈内投与による用量設定試験

2. 試験番号

FBM 08-6523

3. 試験目的

AcPepA をサルに静脈内投与した際の毒性を検索し、2 週間反復投与毒性試験の用量を設定する目的で、サルに 3 日間静脈内投与し、その毒性について検討した。同時に経時的なトキシコキネティクス (TK) 測定による血中濃度推移の評価も行った。

4. 試験施設

株式会社富士バイオメディックス 小淵沢総合研究所
〒408-0044 山梨県北杜市小淵沢町 10221 番地
TEL 0551-36-2455 FAX 0551-36-3895

5. 試験委託者

医療法人さわらび会福祉村病院 長寿医学研究所
〒411-8124 愛知県豊橋市野依町山中 19-14
TEL 0532-46-7501 FAX 0532-46-8940
岡田秀親

6. 試験実施期間

試験期間	2008 年 12 月 1 日 ~ 2009 年 月 日
試験開始日	2008 年 12 月 1 日
馴化開始日	2008 年 12 月 1 日
投与開始日	2008 年 12 月 8 日
剖検日	2008 年 12 月 11 日
試験終了日	2009 年 月 日

7. 試験責任者

清水茂一
株式会社富士バイオメディックス 小淵沢総合研究所 毒性試験部

8. 担当責任者

馴化, 飼育, 投与, 観察, 測定	中根史行
血液学的検査	諸角芳友
血液生化学的検査	塚原みゆき
病理学的検査	小林吉彦
統計学的処理	正木文夫

9. 業務分担及び試験従事者の氏名

馴化	中根史行, 高橋友安, 星合清隆, 杉山 賢, 清 基城, 國枝正幹, 相良聡美
飼育, 投与, 観察, 測定	中根史行, 國枝正幹, 清 基城, 高橋友安, 清水茂一, 相良聡美,
採血, 分離 (TK)	中根史行, 高橋友安, 清 基城, 杉山 賢, 河原田奈美
採血, 分離 (血液検査)	高橋友安, 國枝正幹, 諸角芳友, 赤羽且行, 葛岡 律
血液学的検査	鈴木修三, 赤羽且行, 葛岡 律
血液生化学的検査	塚原みゆき, 葛岡 律
剖検	清水茂一, 江田 景, 小林吉彦, 楯 美樹
病理組織標本作製	江田 景, 楯野恵美子, 小林吉彦
病理組織学的検査	小林吉彦
統計学的処理	正木文夫
被験物質の管理	高橋善康
投与検体の調製	中根史行

10. GLP 及びガイドライン

本試験は非 GLP とした。

11. 信頼性保証

株式会社富士バイオメディックス 小淵沢総合研究所の信頼性保証部門が最終報告書に記載したデータと生データの整合性について確認し, 最終報告書に確認証明 (信頼性保証部門報告) を添付する。

12. 動物倫理

本試験は、株式会社富士バイオメディックスの動物実験承認規定に基づいて実施した（承認番号 2008-167）

13. 試験関係資料の保存

保存場所：株式会社富士バイオメディックス 小淵沢総合研究所 資料保存施設

保存資料：最終報告書（原本），試験計画書（原本），試験計画書変更書（原本），被験物質及び動物に関する記録，生データ，標本，試験操作記録，その他の記録文書

保存期間：本試験終了後 5 年間保存し，その後の措置については試験委託者と協議の上決定する。

14. 要約

AcPepA の3日間反復静脈内投与による毒性及び全身への暴露を評価し、2週間反復投与毒性試験の用量を設定する目的で、4~5年齢の雄カニクイザル3匹を用いて臨床用量の10倍である20 mg/kgを2分間で急速静注し、その後60 mg/kgを3時間持続静注した。投与期間中、一般状態の観察及び体重並びに摂餌量の測定を行った。最終投与の翌日に血液学的検査及び血液生化学的検査を行い、剖検して病理組織学的検査を実施した。また、投与開始日に経時的に採血を行い、トキシコキネティクス (TK) 測定を行った。

その結果、死亡例はなく、一般状態、体重及び摂餌量に投与期間を通して全例に異常は認められず、AcPepAによる急性毒性はみられなかった。血液生化学的検査でAST、LDH及びCKの軽度の上昇が認められたが、投与前の検査結果との差はわずかでAcPepAに起因する変化ではなかった。剖検で1例の胸腺に小型が認められ、組織学的検査で胸腺にリンパ球の減少がみられたが、他のすべての器官・組織に病理学的変化は認められなかった。投与部位の組織学的検査では、3例ともに血管周囲の出血及び炎症性細胞浸潤、2例に静脈の壊死が認められたが、いずれも投与に起因する変化でAcPepAによる局所刺激性はみられなかった。

TKでは、急速静注直後の血中濃度は43.0 µg/mL、持続静注開始後1時間では1.62 µg/mL及び3時間では1.27 µg/mLで投与による暴露が確認された。投与終了後の血中濃度はいずれの時点においても検出限界下で、投与後の速やかな血中濃度の減少が認められた。

以上により、本試験の条件下では急性毒性及び3日間反復投与毒性のいずれもないものと判断された。

15. 試験材料及び方法

15.1. 被験物質

名称：AcPepA

ロット番号：2K08045

供給元：株式会社バイオロジカ (NeoMPS)

性状：凍結乾燥品 (in compliance with Good Manufacturing Practices)

含量：97.7%

溶解性：4 mg/mL in saline

保存条件：冷凍 (-20°C 以下)，遮光，気密

保存場所：研究本館 検体調製室 メディカルフリーザー (設定温度：-30°C，許容範囲：-40 ~ -20°C)

保存期間及び保存温度：2008年12月5日～10日，-32～-28°C

取扱い上の注意：マスク及び手袋を着用した。

15.2. 媒体

日本薬局方生理食塩液 (ロット番号：71111D，扶桑薬品工業株式会社，以下，生理食塩液と記載する)

15.3. 投与検体

15.3.1. 調製方法

電子天秤 (ME235S，ザルトリウス株式会社) で被験物質を 1200 mg 秤量し，媒体 (生理食塩液) に溶解後，メスフラスコで 300 mL にメスアップして 4 mg/mL の溶液を調製した。調製後，調製液をフィルター (MILLEX GV 0.22 µm，日本ミリポア株式会社) でろ過したものを投与検体とした。投与検体は用時調製とした。

15.3.2. 残余投与検体の処理

焼却処分した。

15.4. 使用動物及び飼育環境

15.4.1. 使用動物

動物種及び品種：サル，Cynomolgus Monkey (カニクイザル)

動物選択の理由：本動物種及び品種は医薬品毒性試験に汎用されており，バックグラウンドデータが豊富にあり，実験動物として安定供給されているため。

輸入：株式会社ケアリー

販売：株式会社日本医科学動物資材研究所

生産国：ベトナム

年齢・性別・数：4～5 年齢（試験開始時），雄，4 匹

体重範囲：3～5 kg（試験開始時）

検疫：株式会社ケアリーにて実施した検査（外観，行動並びに B-ウィルス，赤痢菌，サルモネラ，TB 及び消化管寄生虫の検査）により健康であることが確認された動物を当施設に搬入した。搬入後，2 週間の検疫期間中，B-ウィルス及び赤痢菌検査並びに一般状態観察を行い，健康であることを確認した。

選別：検疫を終了した株式会社富士バイオメディックスの所有動物 5 匹から試験開始前に採血し，血液学的検査及び血液生化学的検査を行って，異常の認められない動物 4 匹を選別した。なお，その結果は投与開始前のデータとして採用した。

馴化：試験開始後，投与開始前日まで第 3 動物実験棟 S2-8 室で馴化飼育を行った。この間，一般状態の観察を毎日，体重及び摂餌量を馴化最終日に 1 回測定した。同時に，モンキーチェアに対する馴化を行った。

15.4.2. 飼育環境

動物室：第 3 動物実験棟，S2-8 室

ケージ：ステンレス製ケージ（W65×D70×H78 cm）で個別飼育した。

温度：22.2～25.6°C（設定：23°C，許容範囲：20～28°C）

湿度：31.0～77.3%（設定：50%，許容範囲：30～80%）

換気回数：10～15 回/時

照明時間：6～18 時（ただし，TK 採血日は作業終了まで点灯した）

清掃：毎日，飼育ケージ及び飼育室の床を酸化水散布にて消毒した後，水洗した。

飼料：1 匹 1 日当たり固型飼料 PS（ロット番号：080922，オリエンタル酵母工業株式会社）70 g を午前中（投与中は投与直後）に与えた。なお，血液学的検査及び血液生化学的検査の採血及び剖検の前日は夕刻（16 時以降）に残餌を取り除いた。剖検日の給餌は行わなかった。

飲料水：公共水道水を自由摂取させた。

汚染物質の分析：飼料の汚染物質の分析は全使用ロットについて供給者から Eurofins Scientific 社に依頼し，その結果を入手した。飲料水の水質分析は 6 か月ごとに採取した試料について株式会社メデカジャパン・ラボラトリーに依頼し，実施した。得られた結果は，株式会社富士バイオメディックスで定めた飼料における汚染物質の最大許容濃度

(許容基準値)及び水質基準に適合していることを確認した。

15.5. 個体及びケージの識別方法

個体識別：入荷時、大腿部外側に入墨した通し番号（個体番号）で識別した。

ケージの識別：馴化期間中は試験番号、性別及び個体番号を記したラベルを、投与期間中は試験番号、性別、投与量、動物番号及び個体番号を記載したラベルを付けて識別した。

15.6. 投与区分

以下のとおり1群とした。

投与区分	投与量 (mg/kg)		投与液濃度 (mg/mL)	動物数（動物番号）*
	急速投与	持続投与		雄
① AcPepA	20	60	4	3 (111-113)

*動物4匹のうち1匹は待機動物としたが、3匹に異常がなかったため投与を行わず、株式会社富士バイオメディックスの所有動物とした。

15.7. 投与量の設定理由

AcPepAの臨床での投与は、2 mg/kgを2～3分間で急速静注した後、6 mg/kgを3時間で持続投与することを想定している。本試験では、臨床投与方法に準じて2分間で物理的に急速静脈内投与可能な最大用量である20 mg/kg（臨床投与量の10倍）を投与し、その後の3時間持続投与についても臨床投与量の10倍である60 mg/kgを投与した。したがって、1日あたりの投与量は80 mg/kg/dayであった。

15.8. 投与

投与経路及び理由：臨床における適用経路に準じて、静脈内投与とした。

投与方法及び理由：サルの静脈内投与として一般的な伏在静脈投与とした。留置針を静脈内に刺入し、インジェクションプラグを装着した。ディスプレイブルシリンジに接続した翼静針をインジェクションプラグに刺入し投与した。投与はモンキーチェアに動物を保定して行った。

投与回数、期間及び理由：2週間反復投与試験の投与量設定に必要な情報が得られる投与期間として3日間の反復投与とし、1日1回投与した。

投与時間：臨床の投与時間に準じて、2分間急速静脈内投与した後、3時間持続投与した。

投与液量：急速投与は 5 mL/kg，持続投与は 15 mL/kg とし，最近時の体重から算出した。
 投与速度：急速投与はそのまま投与した。持続投与はハーバードデジタルインフュージョ
 ンポンプ (Model-11 E Econoflo, Model-22, HARVARD APPARATUS) を用いて，投与速
 度を設定した。

15.9. 観察，測定及び検査

投与開始日を投与第 1 日とした。

15.9.1. 一般状態

全例について，馴化期間中は 1 日 1 回（午前），投与期間中は 1 日 3 回（投与前，投与中，
 投与終了直後～約 1 時間後），生死及び一般状態を観察した。なお，剖検日は 1 回実施した。

15.9.2. 体重

全例について，馴化最終日及び投与期間中は毎日及び剖検日に測定した。

15.9.3. 摂餌量

全例について，馴化最終日及び投与期間中は毎日残量を測定し，前日の給餌量（70 g）か
 ら 1 日当たりの摂餌量を算出した。なお，血液学・血液生化学的検査の採血日及び剖検日の
 前日は，絶食時に残量を測定した。

15.9.4. 血液学的検査及び血液生化学的検査

全例について，剖検日の剖検前に，無麻酔下でモンキーチェアに固定して大腿静脈から採
 血し，以下の項目を検査した。検査前日は夕刻（16 時以降）に残餌を取り除いた。

15.9.4.1. 血液学的検査

測定は EDTA-2K 加血液を用いた。ただし，プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボ
 プラスチン時間の測定には 3.2% クエン酸 Na 加血漿を用いた。なお，白血球分画については，
 Wright 染色標本の作製も行った。

項目と方法

No.	測定項目	単位	測定方法
1	赤血球数 (RBC)	$10^4/\mu\text{L}$	シーフロー DC 検出法
2	白血球数 (WBC)	$10^3/\mu\text{L}$	フローサイトメトリー法
3	ヘマトクリット値 (Ht)	%	赤血球パルス波高値検出法

4	ヘモグロビン量 (Hb)	g/dL	SLS-ヘモグロビン法
5	平均赤血球色素量 (MCH)	pg	計算
6	平均赤血球容積 (MCV)	fL	計算
7	平均赤血球色素濃度 (MCHC)	g/dL	計算
8	網状赤血球数 (Ret)	%, $10^4/\mu\text{L}$	フローサイトメトリー法
9	血小板数 (Plt)	$10^4/\mu\text{L}$	シーセルフローDC 検出法
10	プロトロンビン時間 (PT)	sec	光散乱検出方式
11	活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	sec	光散乱検出方式
12	白血球分画	%, $10^2/\mu\text{L}$	フローサイトメトリー法

白血球分画：リンパ球 (Lym), 好中球 (Neut), 単球 (Mono), 好塩基球 (Baso), 好酸球 (Eosi)

測定機器：

No. 1~9, 12：多項目自動血球分析装置 (XT-2000iV, シスメックス株式会社)

No. 10, 11：全自動血液凝固測定装置 (CA-1500, シスメックス株式会社)

15.9.4.2. 血液生化学的検査

測定は採取した血液を1時間室温放置後、3000 rpm, 4°C, 15分間遠心分離して得られる血清を用いた。ただし、乳酸脱水素酵素の測定にはヘパリン・Na加血漿を用いた。タンパク分画は総タンパク、アルブミン、A/G比等の関連検査項目に被験物質投与によると思われる影響が認められなかったため実施しなかった。

項目と方法

No.	測定項目	単位	測定方法
1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	IU/L	酵素レート法 (ヘンリー法)
2	アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	IU/L	酵素レート法 (ヘンリー法)
3	アルカリホスファターゼ (ALP)	IU/L	2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール酵素法
4	乳酸脱水素酵素 (LDH)	IU/L	酵素レート法
5	γ-グルタミルトランスアミナーゼ (γ-GTP)	IU/L	酵素レート法 (Szasz法)
6	クレアチンキナーゼ (CK)	IU/L	酵素レート法 (Rosalki法)
7	グルコース (Glu.)	mg/dL	ヘキソキナーゼ法
8	総コレステロール (T.Cho.)	mg/dL	コレステロール酸化酵素法
9	トリグリセリド (TG)	mg/dL	酵素法
10	リン脂質 (PL)	mg/dL	酵素法

11	総タンパク (TP)	g/dL	ビウレット法
12	アルブミン (Alb.)	g/dL	BCG 法
13	アルブミン/グロブリン比 (A/G)		計算
14	尿素窒素 (BUN)	mg/dL	酵素法
15	クレアチニン (Crea.)	mg/dL	Jaffe 法
16	総ビリルビン (T.Bil.)	mg/dL	ジアゾ法
17	ナトリウム (Na)	mEq/L	電極法
18	カリウム (K)	mEq/L	電極法
19	クロール (Cl)	mEq/L	電極法
20	無機リン (P)	mg/dL	リンモリブデン酸法
21	カルシウム (Ca)	mg/dL	アルセナゾⅢ法
22	タンパク分画	%	電気泳動法

測定機器：

No. 1～12, 14～21：臨床化学自動分析装置 (シンクロン CX7, ベックマン株式会社)

No. 22：電気泳動装置 (タイタンジェルチャンパー, 株式会社ヘレナ研究所) 及び
デンシトメーター (クリニスキャン 2, 株式会社ヘレナ研究所)

15.9.5. 病理学的検査

15.9.5.1. 剖検

投与全例について、最終投与日の夕刻 (16 時以降) から絶食させ、翌日、約 25 mg/kg の
ペントバルビタールナトリウム (ソムノペンチル[®], 共立製薬株式会社) による麻酔下で、
腋窩動脈から放血安楽死させて剖検した。

15.9.5.2. 器官重量

全剖検例について、電子天秤 (LA620S, ザルトリウス株式会社) を用いて以下の器官重量
を測定し、剖検日の体重から体重比重量を算出した。両側性器官は両側を合わせた重量を測
定した。

脳、心臓、胸腺、脾臓、肺 (気管支を含む)、顎下腺、肝臓 (胆嚢を含む)、腎臓、精巣、
精巣上体、前立腺、精嚢、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む) 及び副腎。

15.9.5.3. 病理組織学的検査

全剖検例について以下の器官、組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定し、包埋、薄切の
後、ヘマトキシリン・エオジン (H・E) 染色を施して鏡検した。骨組織は 10% 酸ホルマリ

ン液で脱灰した。

大脳、小脳、延髄、心臓、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、腋窩リンパ節、肺、顎下腺、肝臓、胆嚢、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸骨（骨髄を含む）及び投与部位

15.10. トキシコキネティクス (TK)

15.10.1. 採血

採血動物：投与全例。

採血日：投与開始日（投与第1日）

採血時点：急速静注直後，持続投与開始後1時間，持続投与終了直後，投与終了後1，2，4時間後の計6時点。

採血方法：無麻酔下でモンキーチェア又は手保定で固定し，ディスプレイサブルシリンジ及び針を用いて，橈側皮静脈から約0.5 mL採血した。試験管に予め氷冷した100 mmol/LのEDTA-2Na水溶液100 µLを入れておき，採血後，直ちに0.5 mLの血液を試験管に入れた。軽く攪拌した後，遠心分離して，血漿を採取した。なお，凍結保存までの間，採取した血液及び血漿は可能な限り氷冷下で保存した。

血漿分離：3000 rpm，4°C，15分間遠心分離し，得られた血漿を0.1 mLずつサンプルチューブに分注後，研究本館 分析室（4）のメディカルフリーザー（設定温度：-30°C，許容範囲：-40～-20°C，MDF-U536，三洋電機バイオメディカ株式会社）で凍結保存した。保存期間は2008年12月8日～24日，保存温度は-30～-24°Cであった。

15.10.2. 試料の送付

採取した血漿は，ドライアイスと共に梱包し，凍結状態（冷凍便）で下記の送付先に送付した。後日，測定結果を入手し，報告書に反映させた。

送付先：名古屋市立大学大学院薬学研究科 感染症制御学分野

〒467-8603 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

前田 康博 様

TEL&FAX 052-836-3413

15.11. データ統計学的処理

定量データについてMicrosoft® EXCEL 2000 Windows版（Version 9）を用いて平均値と標準偏差の算出を行った。

16. 試験結果

16.1. 一般状態

一般状態の観察結果を Table 1 に示した。

投与期間中、全例ともにすべての観察時点において異常は認められなかった。

16.2. 体重

体重推移を Table 2 に示した。

全例の体重推移に投与期間を通して、異常は認められなかった。

16.3. 摂餌量

摂餌量の成績を Table 3 に示した。

すべての測定日において、給餌した 70 g の餌の全量摂取が認められた。

16.4. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 4 に示した。

全例とも、すべての項目において投与前と比べて投与後の検査で明らかな変化は認められなかった。

16.5. 血液生化学的検査

血液生化学的検査の成績を Table 5 に示した。

3 例中 2 例 (No. 111, 112) で AST, LDH 及び CK の上昇が認められたが、投与前と比べて軽度の増加で、他の 1 例には明らかな変動は認められなかった。その他の項目では投与前と比べて投与後の検査で明らかな変化はみられなかった。

16.6. 病理学的検査

16.6.1. 剖検

剖検所見を Table 6 に示した。

3 例ともに投与部位の出血、1 例 (No. 111) に胸腺の小型が認められた。

16.6.2. 器官重量

器官重量の成績を Table 7 に示した。

1 例 (No. 111) の胸腺に絶対・相対重量の低値が認められたが、その他の重量に異常は認められなかった。

16.6.3. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 8 に示した。

3 例ともに投与部の血管周囲の出血及び炎症性細胞浸潤、2 例に静脈の壊死が認められた。剖検時の肉眼的検査で胸腺の小型がみられた例 (No. 111) には胸腺のリンパ球減少が認められた。

16.7. TK

TK 測定の成績を Table 9 に示した。

急速静注直後の血中濃度は 43.0 $\mu\text{g/mL}$ であった。持続静注開始後 1 時間では 1.62 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3 時間では 1.27 $\mu\text{g/mL}$ で、持続投与中はほぼ一定の推移を示した。投与終了後の血中濃度はいずれの時点においても検出限界下であった。

17. 考察及び結論

AcPepA の 3 日間反復静脈内投与による毒性及び全身への暴露を評価するため、雄カニクイザル 3 匹を用いて 20 mg/kg を 2 分間で急速静注し、その後 60 mg/kg を 3 時間持続静注した。一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理学的検査を行った。さらに、投与開始日に経時的に採血を行い、トキシコキネティクス (TK) 測定を行った。

3 日間の投与期間中、死亡例はなく、一般状態の観察、体重及び摂餌量にも全例に異常は認められず、AcPepA による急性毒性はみられなかった。血液生化学的検査では 3 例中 2 例で AST、LDH 及び CK の軽度の上昇が認められたが、投与前の検査結果との差はわずかで、他の 1 例には明らかな変動はみられなかったことから、AcPepA 投与による影響ではないと考えられた。病理学的検査では、剖検で投与部位の出血、組織学的検査で 3 例に投与部の血管周囲の出血及び炎症性細胞浸潤、2 例に静脈の壊死並びに 1 例の胸腺にリンパ球の減少が認められた。いずれの変化も軽度から中等度で投与の物理的影響によるもので、AcPepA による局所刺激性はないものと判断された。その他、1 例の胸腺に肉眼的に小型及び組織学的にリンパ球の減少が認められたが、他の全例の器官・組織には病理学的変化は認められず、毒性学的意義に乏しいと考えられた。

TK では、急速静注直後の血中濃度は 43.0 $\mu\text{g/mL}$ 、持続静注開始後 1 時間では 1.62 $\mu\text{g/mL}$ 及び 3 時間では 1.27 $\mu\text{g/mL}$ で、投与による暴露が確認された。投与終了後の血中濃度はいずれの時点においても検出限界下であったことから、投与終了後は速やかに血中濃度が減少すると考えられた。

以上により、本試験の条件下では急性毒性及び3日間反復投与毒性のいずれもないものと判断された。

18. 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと
該当する事態はなかった。

Table 1 Clinical signs of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	Dose (mg/kg) infusion (3h)	Animal No.	Day 1 pre admin.	Day 1 1h	Day 2 pre admin.	Day 2 1h	Day 3 pre admin.	Day 3 1h	Necropsy day
AcPepA	Male	20	60	111	-	-	-	-	-	-	-
				112	-	-	-	-	-	-	-
				113	-	-	-	-	-	-	-

pre: pre-administration, admin.: during administration, 1h: from finish of administration to 1 hour after administration.

-: No abnormalities.

Table 2 Body weights of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg)		Animal No.	-1	Day of treatment			Necropsy
		rapid (2min)	infusion (3h)			1	2	3	
AcPepA	Male	20	60	111	3.70	3.63	3.74	3.67	3.62
				112	3.77	3.76	3.77	3.76	3.77
				113	3.66	3.66	3.69	3.69	3.65
		Mean	3.71	3.68	3.73	3.71	3.68		
				SD	0.06	0.07	0.04	0.05	0.08

Unit: kg.