

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	Jaffé 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

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）

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%ギ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, ディスポーザ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 μ L 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 時間遠心分離し, 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、投与前と比べて比較的軽度の増加で、他の 1 例には同様の上昇はなかったことから、投与手技による変動と考えられた。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 例ともに投与部位に暗赤色、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 µg/mL であった。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、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 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)		Animal No.	Day 1		Day 2		Day 3		Necropsy day	
		rapid (2min)	infusion (3h)		pre admin.	1h	pre admin.	1h	pre admin.	1h		
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)	rapid infusion (3h)	Animal No.	Day of treatment			Necropsy
					-1	1	2	
AcPepA	Male	20	60	111	3.70	3.63	3.74	3.62
				112	3.77	3.76	3.77	3.77
				113	3.66	3.66	3.69	3.65
				Mean	3.71	3.68	3.73	3.71
				SD	0.06	0.07	0.04	0.05

Unit: kg.

Table 3 Food consumption of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg)	rapid (2min) infusion (3h)	Animal No.	Day of treatment		
					0-1	1-2	2-3
AcPepA	Male	20	60	111	70	70	70
				112	70	70	70
				113	70	70	70
	Mean	70	70	70			
				SD	0	0	0

Unit: g. * Fast for blood sampling.

Table 4 Hematology in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	Dose (mg/kg) infusion (3h)	Animal No.	RBC (10 ⁴ /μL)		WBC (10 ² /μL)		Ht (%)		Hb (g/dL)		MCH (pg)		MCV (fL)	
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
AcPepA	Male	20	60	111	674	631	70.8	82.9	49.0	46.9	15.3	14.3	22.7	22.7	72.7	74.3
				112	634	587	113.9	88.2	47.5	44.6	14.7	13.8	23.2	23.5	74.9	76.0
				113	642	587	116.8	111.8	46.7	44.4	14.4	13.3	22.4	22.7	72.7	75.6
				Mean	650	602	100.5	94.3	47.7	45.3	14.8	13.8	22.8	23.0	73.4	75.3
				SD	21	25	25.8	15.4	1.2	1.4	0.5	0.5	0.4	0.5	1.3	0.9

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	Dose (mg/kg) infusion (3h)	Animal No.	MCHC (g/dL)		Ret (%)		Ret (10 ⁴ /μL)		Plt (10 ³ /μL)		PT (sec)		APTT (sec)	
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
AcPepA	Male	20	60	111	31.2	30.5	0.89	0.99	6.00	6.25	40.5	40.6	9.2	8.7	20.7	21.2
				112	30.9	30.9	0.87	1.22	5.52	7.16	32.3	25.1	9.4	9.0	24.3	23.5
				113	30.8	30.0	1.42	1.71	9.12	10.04	31.0	34.1	9.2	8.9	22.5	22.4
				Mean	31.0	30.5	1.06	1.31	6.88	7.82	34.6	33.3	9.3	8.9	22.5	22.4
				SD	0.2	0.5	0.31	0.37	1.95	1.98	5.2	7.8	0.1	0.2	1.8	1.2

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	Dose (mg/kg) infusion (3h)	Animal No.	Differential leukocyte counts ratio (%)											
					Baso		Eosi		Neut		Lym		Mono			
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post		
AcPepA	Male	20	60	111	0.4	0.2	1.1	0.7	26.9	38.6	68.2	56.0	3.4	4.5		
				112	0.1	0.1	4.6	1.4	43.1	46.6	49.0	48.8	3.2	3.1		
				113	0.1	0.1	1.3	1.9	47.8	50.4	46.6	44.0	4.2	3.6		
				Mean	0.2	0.1	2.3	1.3	39.3	45.2	54.6	49.6	3.6	3.7		
				SD	0.2	0.1	2.0	0.6	11.0	6.0	11.8	6.0	0.5	0.7		

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	Dose (mg/kg) infusion (3h)	Animal No.	Differential leukocyte counts (10 ⁷ /μL)											
					Baso		Eosi		Neut		Lym		Mono			
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post		
AcPepA	Male	20	60	111	0.3	0.2	0.8	0.6	19.0	32.0	48.3	46.4	2.4	3.7		
				112	0.1	0.1	5.2	1.2	49.2	41.2	55.8	43.0	3.6	2.7		
				113	0.1	0.1	1.5	2.1	55.9	56.4	54.4	49.2	4.9	4.0		
				Mean	0.2	0.1	2.5	1.3	41.4	43.2	52.8	46.2	3.6	3.5		
				SD	0.1	0.1	2.4	0.8	19.7	12.3	4.0	3.1	1.3	0.7		

pre: pre-administration (during quarantine period), post: post-administration (necropsy day).

Table 5 Blood chemistry in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	infusion (3h)	Animal No.	AST (IU/L)		ALT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		CK (IU/L)		γ-GTP (IU/L)		Glu. (mg/dL)	
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
AcPepA	Male	20	60	111	30.3	57.3	48.8	76.0	351.4	347.4	582.9	1182.2	44.4	204.1	58.26	55.51	92	86
				112	36.2	76.7	21.9	53.6	489.1	450.9	599.4	1168.3	53.8	218.9	58.09	56.18	105	120
				113	27.2	24.0	61.5	38.5	310.9	378.1	431.4	780.0	82.8	62.2	41.98	42.89	85	81
				Mean	31.2	52.7	44.1	56.0	383.8	392.1	537.9	1043.5	60.3	161.7	52.78	51.53	94	96
				SD	4.6	26.7	20.2	18.9	93.4	53.2	92.6	228.3	20.0	86.5	9.35	7.49	10	21

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	infusion (3h)	Animal No.	T.Cho. (mg/dL)		TG (mg/dL)		PL (mg/dL)		TP (g/dL)		Alb. (g/dL)		A/G		BUN (mg/dL)	
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
AcPepA	Male	20	60	111	155	135	17	19	218	213	6.9	6.5	4.1	3.8	1.46	1.41	24	21
				112	150	131	37	23	240	216	7.3	7.2	4.0	4.0	1.21	1.25	21	19
				113	133	120	24	26	207	210	7.6	7.2	4.1	3.8	1.17	1.12	32	28
				Mean	146	129	26	23	222	213	7.3	7.0	4.1	3.9	1.28	1.26	26	23
				SD	12	8	10	4	17	3	0.4	0.4	0.1	0.1	0.16	0.15	6	5

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min)	infusion (3h)	Animal No.	Crea. (mg/dL)		T.Bil. (mg/dL)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)		P (mg/dL)		Ca (mg/dL)	
					pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
AcPepA	Male	20	60	111	1.18	1.08	0.35	0.40	150	150	4.5	5.1	116	116	4.3	3.7	10.3	10.2
				112	1.09	1.01	0.32	0.41	148	148	5.3	4.5	119	112	5.2	4.1	10.0	9.6
				113	1.23	1.28	0.19	0.39	154	152	4.9	4.4	116	115	4.3	3.2	10.4	9.8
				Mean	1.17	1.12	0.29	0.40	151	150	4.9	4.7	117	114	4.6	3.7	10.2	9.9
				SD	0.07	0.14	0.09	0.01	3	2	0.4	0.4	2	2	0.5	0.5	0.2	0.3

pre: pre-administration (during quarantine period), post: post-administration (necropsy day).

Table 6 Gross pathological findings in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Animal No.	Findings
AcPepA	Male	20	60	Thymus: Small size
			111	Injection site: Dark red coloration, subcutaneous, hindlimbs (R,L)
			112	Injection site: Dark red coloration, subcutaneous, hindlimb (L)
			113	Injection site: Dark red coloration, subcutaneous, hindlimbs (R,L)

Table 7 Organ weights of monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Absolute weight												
			Brain (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid ¹⁾ glands (mg)	Submaxillary glands (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Lung ²⁾ (g)	Liver ³⁾ (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenal glands (mg)		
AcPepA	Male	20	60	111	66.8	55	285	2.08	692	12.5	17.4	62.5	2.40	14.0	718
			112	72.8	60	503	2.49	2385	12.7	15.5	51.6	2.59	13.6	596	
			113	64.3	41	496	2.24	3163	12.7	15.3	65.8	2.61	12.0	628	
			Mean	68.0	52	428	2.27	2080	12.6	16.1	60.0	2.53	13.2	647	
			SD	4.4	10	124	0.21	1263	0.1	1.2	7.4	0.12	1.1	63	

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Testes				Prostate			
			Animal No.	(g)	Epididymides (mg)	Seminal vesicles (mg)	Animal No.	(mg)	Seminal vesicles (mg)	Prostate (mg)
AcPepA	Male	20	60	111	21.86	4145	3910	911		
			112	15.87	2815	3859	683			
			113	10.36	2439	4570	642			
			Mean	16.03	3133	4113	745			
			SD	5.75	896	397	145			

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Relative weight (/1kg body weight)												
			Brain (g/kg)	Pituitary gland (mg/kg)	Thyroid ¹⁾ glands (mg/kg)	Submaxillary glands (g/kg)	Thymus (mg/kg)	Heart (g/kg)	Lung ²⁾ (g/kg)	Liver ³⁾ (g/kg)	Spleen (g/kg)	Kidneys (g/kg)	Adrenal glands (mg/kg)		
AcPepA	Male	20	60	111	18.5	15.2	79	0.57	191	3.5	4.8	17.3	0.66	3.9	198
			112	19.3	15.9	133	0.66	633	3.4	4.1	13.7	0.69	3.6	158	
			113	17.6	11.2	136	0.61	867	3.5	4.2	18.0	0.72	3.3	172	
			Mean	18.5	14.1	116	0.61	564	3.5	4.4	16.3	0.69	3.6	176	
			SD	0.9	2.5	32	0.05	343	0.1	0.4	2.3	0.03	0.3	20	

Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Testes						Prostate					
			Animal No.	(g/kg)	Epididymides (mg/kg)	Seminal vesicles (mg/kg)	Animal No.	(mg/kg)	Seminal vesicles (mg/kg)	Prostate (mg/kg)	Animal No.	(kg)	Body weight (kg)	
AcPepA	Male	20	60	111	6.04	1145	1080	252	3.62					
			112	4.21	747	1024	181	3.77						
			113	2.84	668	1252	176	3.65						
			Mean	4.36	853	1119	203	3.68						
			SD	1.61	256	119	43	0.08						

1) with parathyroid gland. 2) with bronchus. 3) with gallbladder.

Table 8 Histopathological findings in monkeys treated intravenously with AcPepA for 3 days

Findings	Test substance		AcPepA	
	Sex	Dose (mg/kg)	Male	Female
Thymus				
Decrease in lymphocyte			1	0
Injection site (hind leg)				
Right side				
Necrosis, wall of injected vein		20 [rapid (2min)]+	0	0
Hemorrhage, subcutaneous tissue		60 [infusion (3h)]	2	2
Inflammatory cell infiltration, perivascular tissue			2	1
Left side				
Necrosis, wall of injected vein			1	0
Hemorrhage, perivascular tissue			1	2
Inflammatory cell infiltration, perivascular tissue			1	1

0: No change, 1: Slight, 2: Moderate, 3: Marked.

No significant changes were detected: Cerebrum, Cerebellum, Meddulla oblongata, Pituitary gland, Adrenal gland, Thyroid gland, Parathyroid gland, Lung, Heart, Spleen, Submandibular gland, Mesenteric lymph node, Axillary lymph node, Submandibular lymph node, Liver, Gall bladder, Kidney, Urinary bladder, Testis, Epididymis, Prostate, Sernal vesicle, Sternum.

Table 9 Plasma concentration of AcPepA in intravenous administration of monkeys

Test substance	Sex	Dose (mg/kg)		Plasma concentration of AcPepA (µg/mL)					
		rapid (2min) infusion	60 infusion (3h)	Animal No.	just after end of rapid (2min) dosing	1 hour after start of infusion (3h) dosing	just after end of infusion (3h) dosing	1, 2 and 4hour after end of infusion (3h) dosing	
AcPepA	Male	20	60	111	26.2	1.62	1.49	Bld	
				112	62.7	2.10	0.789	Bld	
				113	40.0	1.15	1.54	Bld	
				Mean	43.0	1.62	1.27	-	
				SD	18.4	0.48	0.42	-	

Bld: Below the limited of detection (<0.15 µg/mL).

Appendix 1 Clinical signs during acclimation

Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	Day of acclimation							
			1	2	3	4	5	6	7	
Male	0123	111	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203	112	-	-	-	-	-	-	-	-
	1301	113	-	-	-	-	-	-	-	Ss+
	1899	(reserve)	-	-	-	-	-	-	-	-

1) Identification numbers after allocation to treatment groups.

Signs -: No abnormalities, Ss: Soft stool (+: small amount).

Appendix 2 Body weights during acclimation

Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	Day 7
Male	0123	111	3.70
	1203	112	3.77
	1301	113	3.66
	1899	(reserve)	3.85

Unit: kg.

1) Identification numbers after allocation to treatment groups.

Appendix 3 Food consumption during acclimation

Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	Day 7-8
Male	0123	111	70
	1203	112	70
	1301	113	70
	1899	(reserve)	70

Unit: g.

1) Identification numbers after allocation to treatment groups.

Appendix 4 Hematology

Period	Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	RBC (10 ⁶ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Ht (%)	Hb (g/dL)	MCH (pg)	MCV (fL)	MCHC (g/dL)	Ret (%)	Plt (10 ⁴ /μL)	PI ¹⁾ (sec)	APTT (sec)
pre	Male	0123	111	674	70.8	49.0	15.3	22.7	72.7	31.2	0.89	6.00	9.2	20.7
		1203	112	634	113.9	47.5	14.7	23.2	74.9	30.9	0.87	5.52	9.4	24.3
		1301	113	642	116.8	46.7	14.4	22.4	72.7	30.8	1.42	9.12	31.0	22.5
		1899	(reserve)	582	123.9	45.7	14.5	24.9	78.5	31.7	0.91	5.30	24.5	9.5

Period	Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	Differential leukocyte counts ratio (%)				Differential leukocyte counts (10 ² /μL)					
				Baso	Eosi	Neut	Lym	Mono	Baso	Eosi	Neut	Lym	Mono
pre	Male	0123	111	0.4	1.1	26.9	68.2	3.4	0.3	0.8	19.0	48.3	2.4
		1203	112	0.1	4.6	43.1	49.0	3.2	0.1	5.2	49.2	55.8	3.6
		1301	113	0.1	1.3	47.8	46.6	4.2	0.1	1.5	55.9	54.4	4.9
		1899	(reserve)	0.1	1.5	36.0	59.6	2.8	0.1	1.9	44.6	73.8	3.5

1) Identification numbers after allocation to treatment groups.

Period	Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Animal No.	RBC (10 ⁶ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Ht (%)	Hb (g/dL)	MCH (pg)	MCV (fL)	MCHC (g/dL)	Ret (%)	Plt (10 ⁴ /μL)	PT (sec)	APTT (sec)	
post	AcPepA	Male	20	111	631	82.9	46.9	14.3	22.7	74.3	30.5	0.99	6.25	8.7	21.2	
				112	587	88.2	44.6	13.8	23.5	76.0	30.9	1.22	7.16	25.1	9.0	23.5
				113	587	111.8	44.4	13.3	22.7	75.6	30.0	1.71	10.04	34.1	8.9	22.4

Period	Test substance	Sex	Dose (mg/kg) rapid (2min) infusion (3h)	Animal No.	Differential leukocyte counts ratio (%)					Differential leukocyte counts (10 ² /μL)				
					Baso	Eosi	Neut	Lym	Mono	Baso	Eosi	Neut	Lym	Mono
post	AcPepA	Male	20	111	0.2	0.7	38.6	56.0	4.5	0.2	0.6	32.0	46.4	3.7
				112	0.1	1.4	46.6	48.8	3.1	0.1	1.2	41.2	43.0	2.7
				113	0.1	1.9	50.4	44.0	3.6	0.1	2.1	56.4	49.2	4.0

Period pre: pre-administration (during quarantine period), post: post-administration (necropsy day).

Appendix 5 Blood chemistry

Period	Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)	CK (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	Glu. (mg/dL)	T.Cho. (mg/dL)	TG (mg/dL)	PL (mg/dL)	TP (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G
pre	Male	0123	111	30.3	48.8	351.4	582.9	44.4	58.26	92	155	17	218	6.9	4.1	1.46
		1203	112	36.2	21.9	489.1	599.4	53.8	58.09	105	150	37	240	7.3	4.0	1.21
		1301	113	27.2	61.5	310.9	431.4	82.8	41.98	85	133	24	207	7.6	4.1	1.17
		1899	(reserve)	35.1	32.6	458.7	741.7	113.6	51.40	92	165	15	265	7.4	4.0	1.18

Period	Sex	Individual No.	Animal ¹⁾ No.	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T.Bil. (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	P (mg/dL)	Ca (mg/dL)
pre	Male	0123	111	24	1.18	0.35	150	4.5	116	4.3	10.3
		1203	112	21	1.09	0.32	148	5.3	119	5.2	10.0
		1301	113	32	1.23	0.19	154	4.9	116	4.3	10.4
		1899	(reserve)	22	1.04	0.28	147	4.9	115	5.1	10.2

1) Identification numbers after allocation to treatment groups.

Period	Test substance	Sex	Dose (mg/kg)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	LDH (IU/L)	CK (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	Glu. (mg/dL)	T.Cho. (mg/dL)	TG (mg/dL)	PL (mg/dL)	TP (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	
post	AcPepA	Male	20	60	111	57.3	76.0	347.4	1182.2	204.1	55.51	86	135	19	213	6.5	3.8	1.41
					112	76.7	53.6	450.9	1168.3	218.9	56.18	120	131	23	216	7.2	4.0	1.25
					113	24.0	38.5	378.1	780.0	62.2	42.89	81	120	26	210	7.2	3.8	1.12

Period	Test substance	Sex	Dose (mg/kg)	Animal No.	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T.Bil. (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	P (mg/dL)	Ca (mg/dL)	
post	AcPepA	Male	20	60	111	21	1.08	0.40	150	5.1	116	3.7	10.2
					112	19	1.01	0.41	148	4.5	112	4.1	9.6
					113	28	1.28	0.39	152	4.4	115	3.2	9.8

Period pre: pre-administration (during quarantine period), post: post-administration (necropsy day).

信頼性保証部門陳述書

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：FBM 08-6523

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 10 日 ～2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
最終報告書及び生データ	2009 年 2 月 24 日 ～2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日

信頼性保証部門責任者

樋口 史郎

2009 年 2 月 25 日