

Appendix 2 - 1 Pathological Findings P092 2000 mg/kg/day Male

Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings
10101	De (Day 2)	Not examined
	Stomach	
	Dilatation(+)	
	Small intestine, duodenum	
	Dilatation(+)	
	Small intestine, jejunum	
	Dilatation(+)	
	Small intestine, ileum	
	Dilatation(+)	
	Large intestine, cecum	
	Dilatation(+)	
	Large intestine, colon	
	Dilatation(+)	

De , Death
+ , Present

Appendix 2 - 2 Pathological Findings P092 1000 mg/kg/day Male

Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings
10201	De (Day 3)	Not examined
	Stomach	
	Dilatation(+)	
	Small intestine, duodenum	
	Dilatation(+)	
	Small intestine, jejunum	
	Dilatation(+)	
	Small intestine, ileum	
	Dilatation(+)	
	Large intestine, cecum	
	Dilatation(+)	
	Large intestine, colon	
	Dilatation(+)	

De , Death
+ , Present

Appendix 2 - 3 Pathological Findings P092 500 mg/kg/day Male

Animal No.	Necropsy Findings		Histological Findings
10301	MS (Day 4)	Thymus Small(+) Small intestine, duodenum Dilatation(+) Small intestine, jejunum Dilatation(+) Small intestine, ileum Dilatation(+) Large intestine, cecum Dilatation(+) Large intestine, colon Dilatation(+) Large intestine, rectum Dilatation(+) Adrenal Enlargement, Bilateral(+)	Not examined
MS , Moribund sacrifice + , Present			

Appendix 2 - 4 Pathological Findings P092 100 mg/kg/day Male

Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings
10401 SS (Day 7)	Finding absent	Not examined

SS , Scheduled sacrifice

Appendix 2 - 5 Pathological Findings P092 2000 mg/kg/day Female

Animal No.		Necropsy Findings	Histological Findings
50101	De (Day 3)	Stomach Dilatation(+) Small intestine, duodenum Dilatation(+) Small intestine, jejunum Dilatation(+) Small intestine, ileum Dilatation(+)	Not examined

De , Death
+ , Present

Appendix 2 - 6 Pathological Findings P092 1000 mg/kg/day Female

Animal No.	Necropsy Findings	Histological Findings
50201 MS (Day 5)	Thymus Small(+) Spleen Small(+) Stomach Whitish patch, forestomach, mucosa(+) Small intestine, jejunum Dilatation(+) Small intestine, ileum Dilatation(+) Large intestine, cecum Dilatation(+) Large intestine, colon Dilatation(+) Adrenal Enlargement, Bilateral(+)	Not examined
MS , Moribund sacrifice + , Present		

Appendix 2 - 7 Pathological Findings P092 500 mg/kg/day Female

Animal No.	Necropsy Findings		Histological Findings
50301	SS	Stomach	Not examined
	(Day 7)	Whitish patch, forestomach, mucosa(+)	

SS , Scheduled sacrifice

+ , Present

Appendix 2 - 8 Pathological Findings P092 100 mg/kg/day Female

Animal No.	Necropsy Findings		Histological Findings
50401	SS	Finding absent	Not examined
(Day 7)			
SS , Scheduled sacrifice			

資料2 非臨床試験

6. ラットを用いる単回経口投与毒性試験

B120716

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス㈱ 鹿島研究所
2013年3月14日
試験責任者 中節 豊 印

最終報告書

P092 のラットを用いる単回経口投与毒性試験

(試験番号 : B120716)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 陳述書

表 題：P092 のラットを用いる単回経口投与毒性試験

試験番号：B120716

本試験は、厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 26 日，一部改正 厚生労働省令第 114 号，平成 20 年 6 月 13 日）に従って実施したものである。

試験責任者：

2013 年 3 月 14 日

中 舘 豊 

中 舘 豊

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター

安全性研究部

2. 目次

1. 陳述書.....	2
2. 目次.....	3
3. 試験実施概要.....	7
3.1 表題.....	7
3.2 試験番号.....	7
3.3 試験目的.....	7
3.4 適用ガイドライン.....	7
3.5 適用 GLP.....	7
3.6 試験委託者.....	7
3.7 試験受託者.....	7
3.8 試験施設.....	7
3.8.1 名称及び所在地.....	7
3.8.2 試験責任者.....	8
3.8.3 分担責任者.....	8
3.8.4 主な試験従事者.....	8
3.8.5 試験日程.....	8
3.8.6 保存.....	8
3.8.7 保存する資料.....	9
3.9 その他.....	9
4. 試験責任者署名.....	10
5. 要約.....	11
6. 材料及び方法.....	12
6.1 被験物質.....	12
6.1.1 名称.....	12
6.1.2 ロット番号.....	12
6.1.3 純度.....	12
6.1.4 性状.....	12
6.1.5 提供者.....	12
6.1.6 入手量.....	12
6.1.7 保存条件.....	12
6.1.8 取扱上の注意.....	12
6.1.9 安定性の確認.....	12
6.1.10 残余被験物質の処理.....	12
6.2 媒体.....	12
6.2.1 名称.....	12
6.2.2 試薬.....	12
6.2.3 媒体の調製法.....	13

6.2.4	保存条件.....	13
6.3	投与液.....	13
6.3.1	調製方法及び頻度.....	13
6.3.2	保管条件.....	13
6.3.3	安定性確認及び均一性確認.....	13
6.3.4	濃度及び均一性確認.....	14
6.4	投与液中の被験物質濃度分析方法.....	14
6.4.1	高速液体クロマトグラフ (HPLC) 操作条件.....	14
6.4.2	使用機器.....	14
6.4.3	標準溶液の調製.....	15
6.4.4	試料溶液の調製.....	15
6.4.5	HPLC 測定及び濃度算出.....	15
6.5	試験動物.....	15
6.5.1	動物種.....	15
6.5.2	系統.....	16
6.5.3	系統選択の理由.....	16
6.5.4	微生物レベル.....	16
6.5.5	供給源.....	16
6.5.6	購入時週齢.....	16
6.5.7	購入動物数及び性別.....	16
6.5.8	検疫・馴化.....	16
6.5.9	投与開始時週齢.....	16
6.5.10	投与開始時体重.....	17
6.5.11	群分け.....	17
6.5.12	動物の識別.....	17
6.5.13	余剰動物の取扱.....	17
6.6	飼育環境.....	18
6.6.1	飼育室.....	18
6.6.2	飼育環境.....	18
6.6.3	飼育器材.....	18
6.6.4	収容動物数.....	19
6.6.5	飼料.....	19
6.6.6	飲用水.....	19
6.7	群構成.....	20
6.7.1	主試験群.....	20
6.7.2	TK サテライト群.....	20
6.7.3	投与用量及びその設定理由.....	20
6.8	投与.....	20
6.8.1	投与経路.....	20

6.8.2	投与経路の選択理由	21
6.8.3	投与液量	21
6.8.4	投与回数・期間	21
6.8.5	投与回数の選択理由	21
6.8.6	投与方法	21
6.8.7	投与方法の選択理由	21
6.9	観察・検査項目	21
6.9.1	一般状態	21
6.9.2	体重	21
6.9.3	摂餌量	21
6.9.4	病理解剖検査	22
6.10	トキシコキネティクス (TK) 測定	22
6.10.1	採血及び TK 測定試料の採取	22
6.10.2	採血終了後動物の処理	22
6.10.3	血漿中 P092 濃度の測定方法	22
6.10.4	薬物動態パラメータの算出	28
6.10.5	残余 TK 測定試料の処理	29
6.11	統計学的解析	29
6.12	コンピュータシステムの使用	29
7.	結果	30
7.1	死亡・瀕死	30
7.2	一般状態	30
7.3	体重	30
7.4	摂餌量	30
7.5	病理解剖検査	30
7.6	トキシコキネティクス (TK) 測定	31
8.	考察	32
9.	特記事項	33
9.1	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	33
9.2	試験計画書に従わなかったこと	33

List of Annexes

Annex 1	分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA2)	34
Annex 2	分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA8)	36
Annex 3	Certificate of Analysis (Certification No.: B120716-001)	38
Annex 4	Certificate of Analysis (Certification No.: B120716-002)	39

List of Figures

Figure 1	Mean Plasma Concentration Time Profiles of P092	40
----------	---	----

Figure 2	Relationship between the dose and C_{\max} or AUC_{0-24h} of P092.....	41
----------	--	----

List of Tables

Table 1	Clinical Sign - Summary.....	42
Table 2	Body Weight - Summary.....	46
Table 3	Body Weight Gain - Summary.....	48
Table 4	Food Consumption - Summary.....	50
Table 5	Necropsy - Summary.....	52
Table 6	Plasma Concentrations and Toxicokinetic Parameters.....	53

List of Appendices

Appendix 1	Clinical Sign.....	55
Appendix 2	Body Weight.....	79
Appendix 3	Body Weight Gain.....	87
Appendix 4	Food Consumption.....	95
Appendix 5	Necropsy Findings.....	103
Appendix 6	Calibration standards and QC samples on each analytical day.....	143
Appendix 7	Incurred Sample Reanalysis (ISR).....	144
Appendix 8	Clinical Sign (TK satellite group).....	145
Appendix 9	Body Weight (TK satellite group).....	153

信頼性保証証明書.....	161
---------------	-----

最終ページ : 161

3. 試験実施概要

3.1 表題

P092 のラットを用いる単回経口投与毒性試験

3.2 試験番号

B120716

3.3 試験目的

P092 をラットに単回経口投与し、その影響について検討する。さらに、投与後の P092 の血漿中濃度を測定し、その推移を検討する。

3.4 適用ガイドライン

医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて（薬審 1 第 24 号，平成元年 9 月 11 日）

単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について（薬新薬第 88 号，平成 5 年 8 月 10 日）

トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンスについて（薬審第 443 号，平成 8 年 7 月 2 日）

3.5 適用 GLP

厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成 9 年 3 月 26 日，一部改正 厚生労働省令第 114 号，平成 20 年 6 月 13 日）

3.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

委託責任者 桑田 一夫

TEL : 058-230-6143, FAX : 058-230-6144

3.7 試験受託者

三菱化学メディエンス株式会社

〒108-8559 東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号

3.8 試験施設

3.8.1 名称及び所在地

三菱化学メディエンス株式会社 鹿島研究所

〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1

3.8.2 試験責任者

中舘 豊
 三菱化学メディエンス株式会社
 創薬支援事業本部 試験研究センター 安全性研究部
 TEL : 0479-46-7394, FAX : 0479-46-7505

3.8.3 分担責任者

投与液分析 : 紺野 邦裕
 病理学的検査 : 隈部 志野
 トキシコキネティクス (TK) 測定 : 松元 さなえ

3.8.4 主な試験従事者

動物入荷, 検疫及び馴化 :	相見 真紀
群分け, 個体識別 :	中舘 豊, 相見 真紀
安定性確認用投与液の調製 :	名雪 香織
投与液の安定性確認 :	大貫 順子
投与液の調製 :	鈴木 芙美恵
投与液分析 :	湊 健一
投与 :	佐々木 淳
一般状態観察 :	相見 真紀
体重測定 :	相見 真紀
摂餌量測定 :	船越 武
麻酔 :	相見 真紀
剖検 :	隈部 志野
TK 採血 :	大信 阿津子
TK 測定 :	明石 百恵

3.8.5 試験日程

試験開始 :	2012 年 11 月 13 日
動物入荷 :	2012 年 11 月 14 日
群分け :	2012 年 11 月 20 日
投与日 :	2012 年 11 月 21 日
TK 採血 :	2012 年 11 月 21, 22 日
観察期間終了後解剖 :	2012 年 12 月 5 日
試験終了 :	本最終報告書への試験責任者署名日とする。

3.8.6 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存室に保存する。保存期間は試験終了後 10 年間とし、以後の保存は試験委託者と協議の上、決定する。なお、コンピュータシステムに格納

されたデータについては、三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所 安全性研究棟 ホストコンピュータ室 (A007) のホストコンピュータ内に保管した。

3.8.7 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 試験計画書変更書 (No. 1)
- (3) 被験物質に関する資料
- (4) 使用動物に関する資料
- (5) 試験結果に関する資料
- (6) 通信文書等の記録文書
- (7) 最終報告書

3.9 その他

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針 (三菱化学メディエンス株式会社 試験研究センター)」に基づき、動物実験委員会審査及び試験研究センター長の承認 (承認番号: 2012-0717) を得た。

4. 試験責任者署名

表 題： P092 のラットを用いる単回経口投与毒性試験

試験番号： B120716

試験責任者：

2013 年 3 月 14 日

中 館 豊



中館 豊

三菱化学メディエンス株式会社

創薬支援事業本部 試験研究センター

安全性研究部

5. 要約

P092 をラット (Cri: CD (SD), 雌雄各 5 匹/群) に, 0, 50, 150 及び 500 mg/kg/day の用量で, 単回経口投与し, 発現する毒性変化を確認した. なお, 対照群 (0 mg/kg/day) には媒体 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) のみを投与した. また, サテライト群 (雌雄各 3 匹/群) を設け, P092 の血漿中濃度の推移を検討した.

その結果, 被験物質投与に起因した死亡あるいは瀕死動物は認められなかった.

一般状態観察において, 50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で下痢が, 投与後約 2 時間~第 3 日に一過性ないし継続して認められた.

体重及び体重増加量の低値又は低値傾向が 150 mg/kg/day 群の雄で第 2 日に, 500 mg/kg/day 群の雄で第 2 日~第 4 日に, 雌で第 2 日及び第 4 日に認められた. 500 mg/kg/day 群の雄では, 第 8 日にも体重の低値が認められた.

摂餌量の減少が, 500 mg/kg/day 群の雌雄で第 4 日に認められた.

病理解剖検査では, 被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった.

トキシコキネティクス測定において, P092 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は, 投与量の増加に伴い増加した. また, C_{max} 及び AUC_{0-24h} に明らかな性差は認められなかった.

以上の結果から, 本実験条件下での P092 の最小致死量は, 雌雄とも 500 mg/kg/day 以上であると考えられる.