

6.4.2	種	11
6.4.3	性別	11
6.4.4	系統選択の理由	11
6.4.5	購入先	11
6.4.6	仕出国	11
6.4.7	入荷日	11
6.4.8	入荷時年齢	11
6.4.9	輸入検疫・馴化	12
6.4.10	移管動物数及び性別	12
6.4.11	投与開始前検査	12
6.4.12	投与時年齢	12
6.4.13	投与開始時体重	12
6.4.14	動物の識別	12
6.4.15	試験動物の取扱	12
6.5	飼育環境	12
6.5.1	飼育室	12
6.5.2	飼育環境	12
6.5.3	飼育器材	13
6.5.4	収容動物数	13
6.5.5	飼料	13
6.5.6	飲用水	14
6.6	群構成	14
6.6.1	第1回	14
6.6.2	第2回	14
6.6.3	第3回	14
6.7	投与	14
6.7.1	投与経路	14
6.7.2	投与経路の選択理由	15
6.7.3	投与方法の選択理由	15
6.7.4	投与液量	15
6.7.5	投与回数	15
6.7.6	投与方法	15
6.8	観察・検査項目	15
6.8.1	一般状態	15
6.8.2	体重	15
6.8.3	病理解剖検査	15
7.	結果	16
7.1	死亡・瀕死	16
7.2	一般状態	16

7.3	体重	16
8.	考察	17
9.	特記事項	18
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.....	18
9.2	試験計画書に従わなかったこと	18

List of Tables

Table 1	Clinical Sign	19
Table 2	Body Weight	20

最終ページ : 20

3. 試験実施概要

3.1 表題

P092 のカニクイザルを用いる単回経口投与予備試験

3.2 試験番号

B121072

3.3 試験目的

P092 をカニクイザルに単回経口投与し、毒性変化を惹起する用量とその変化の内容を検討する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

なし

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 主な試験従事者

動物移管，馴化：	平嶋 昂
投与液の調製：	鈴木 芙美恵
投与：	小倉 宏之
一般状態観察：	小倉 宏之
体重測定：	小倉 宏之

3.8.4 試験日程

試験開始：	2012年10月24日
動物移管：	2012年10月24日
投与：	2012年10月25日（第1回） 2012年11月1日（第2回） 2012年11月9日（第3回）
試験終了：	本最終報告書への試験責任者署名日とする。

3.8.5 保存

次項に示す試験関係資料を試験施設の資料保存施設に保存する。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。

3.8.6 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：2012-0674）を得た。

4. 試験責任者署名

表 題： P092 のカニクイザルを用いる単回経口投与予備試験

試験番号： B121072

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 をカニクイザル（雌雄各 1 頭/群）に、100、250 及び 500 mg/kg/day の用量で、単回経口投与し、現れる毒性変化を確認した。

その結果、死亡又は瀕死は認められなかった。

一般状態では、100 mg/kg/day 投与において、嘔吐が投与後約 2 時間に雌雄で、軟便又は下痢が投与後約 6 時間に雄で認められた。250 mg/kg/day 投与においては、嘔吐が投与後約 30 分に雄で、雌では投与後約 2 時間に認められた。軟便又は下痢が投与後約 6 時間に雄で認められた。500 mg/kg/day 投与においては、嘔吐が投与後約 6 時間に雄で、雌では投与後約 2 及び 6 時間に認められた。下痢が投与後約 6 時間及び第 3 日に雄で、軟便又は下痢が投与後約 6 時間及び第 2 日に認められた。

体重では被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、重篤な症状はいずれの用量でも認められず、体重にも影響は認められなかった。2 週間反復投与毒性試験では、継続して投与が可能と考えられる 500 mg/kg/day を高用量に設定し、公比約 3 で 150 及び 50 mg/kg/day を設定する。

6. 材料及び方法

6.1 被験物質

6.1.1 名称

P092

6.1.2 ロット番号

7J7XB-FS

6.1.3 提供者

国立大学法人岐阜大学

6.1.4 保存条件

冷蔵（許容範囲：1°C～10°C），遮光，密封（窒素封入）

6.1.5 取扱上の注意

保護メガネ，マスク，ゴム手袋を着用した。

6.1.6 残余被験物質の処理

全て試験施設の被験物質管理責任者に移管した（9.2 項参照）。

6.2 媒体

6.2.1 名称

0.5 w/v%メチルセルロース水溶液（略称：0.5 w/v% MC）

6.2.2 試薬

メチルセルロース（ロット番号：WER5404，MC と略す，MC400，和光純薬工業株式会社）
日本薬局方注射用水（ロット番号：1F99 及び 2C71，略称：注射用水，株式会社大塚製薬工場）

6.2.3 媒体の調製法

- (1) 所定量の MC を正確に秤量した。
- (2) 調製量より少ない注射用水をビーカーに入れ，ホットマグネチックスターラーを用いて約 80°C に加熱した。加熱した注射用水を攪拌しながら，MC を少量ずつ加えて溶解させた。
- (3) 溶解後，室温になるまで冷まし，これをメートルグラスに移し，適宜注射用水を加えて 0.5 w/v% となるように定容した。
- (4) 調製した 0.5 w/v% MC を保存容器に入れ，8 日以内に使用した（使用期限：調製後 14 日間）。

6.2.4 保存条件

冷蔵（許容範囲：1°C～10°C）

6.3 投与液

6.3.1 調製方法及び頻度

被験物質投与液は、紫外線をカットした蛍光灯下で以下の手順で調製した。

- (1) P092 を正確に秤量した。
- (2) 乳鉢及び乳棒を用いて被験物質を破碎し、媒体で洗い流しながらメートルガラスに移した。
- (3) この混合液に媒体を加え、20、50 及び 100 mg/mL になるように正確にメスアップした。
- (4) 調製後、投与液は褐色ガラス瓶に入れた。採取及び希釈などにおける操作はマグネチックスターラーで攪拌しながら行った。投与液は、調製日に使用した。

6.4 試験動物

6.4.1 動物種

サル

6.4.2 種

カニクイザル (*Macaca fascicularis*)

6.4.3 性別

雌雄

6.4.4 系統選択の理由

非げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用されており、背景データが豊富である。

6.4.5 購入先

株式会社日本医科学動物資材研究所

6.4.6 仕出国

ベトナム社会主義共和国（生産業者：NAFOVANNY）

6.4.7 入荷日

2008 年 8 月 22 日，2009 年 7 月 24 日

6.4.8 入荷時年齢

2 歳齢

6.4.9 輸入検疫・馴化

指定動物（サル）の検査場所指定施設である当試験施設で、30日間以上の輸入検疫期間を含めて検疫・馴化を6週間以上行い、健康状態が良好であることを確認した動物を本試験へ移管した。

6.4.10 移管動物数及び性別

雌雄各1頭

6.4.11 投与開始前検査

動物移管後、投与開始前検査として以下の検査を実施した。観察及び検査方法は、6.8項に従った。

- ・ 一般状態観察（毎日）
- ・ 体重測定（動物移管日）

6.4.12 投与時年齢

5～6歳齢

6.4.13 投与開始時体重

3.1～4.4 kg

6.4.14 動物の識別

個体識別は入れ墨番号（動物生産施設の個体番号）により行った。また、個体管理は、入れ墨番号、試験施設の個体番号、ケージ番号及び本試験での動物番号の対応表を用いて行った。

動物のケージには以下の情報を記載したラベルを付けた。

試験番号、ケージ番号、被験物質名、投与用量、動物番号（6.6項参照）、入れ墨番号、性別及び試験施設の個体番号

6.4.15 試験動物の取扱

試験動物は観察期間終了後に試験から除外した。

6.5 飼育環境

6.5.1 飼育室

サル飼育室（13146室）

6.5.2 飼育環境

6.5.2.1 温度

許容範囲：23.0℃～29.0℃

6.5.2.2 相対湿度

許容範囲：35.0%～75.0%

6.5.2.3 換気

10～30回/時，オールフレッシュエアー供給

6.5.2.4 照明時間

12時間/日（7:00～19:00）点灯

6.5.3 飼育器材

6.5.3.1 ケージ

ステンレス製ケージ（680W×608/658D×770H mm，トキワ科学器械株式会社）
ケージは毎日水洗した。

6.5.3.2 給餌器

ステンレス製給餌器（トキワ科学器械株式会社）
給餌器は毎日水洗した。

6.5.3.3 給水装置

自動給水装置（トキワ科学器械株式会社）

6.5.3.4 架台

ステンレス製水洗式架台（2段，トキワ科学器械株式会社）
架台は毎日水洗した。

6.5.3.5 エンリッチメント

動物福祉向上のために，コングを使用した。

6.5.4 収容動物数

1頭/ケージ

6.5.5 飼料

6.5.5.1 種類

サル用固型飼料，CMK-2（CR-LPF，Lot No. K2052 及び K2072，日本クリア株式会社）

6.5.5.2 給餌法

制限給餌（100 g/日，1日1回給餌）

投与期間中は投与後約2時間の一般状態観察後に，その他の期間は10:00～15:00に給餌し，翌朝に残存している飼料を回収，廃棄した。

6.5.5.3 汚染物質の確認

飼料の供給元から分析結果を入手し，使用したロットの残留農薬等の汚染物質濃度が，試験施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

6.5.6 飲用水

6.5.6.1 種類

5 μm フィルター濾過後，紫外線照射した水道水

6.5.6.2 給水法

自由摂取

6.5.6.3 分析

株式会社三菱化学アナリテックで水質検査を定期的（2回/年）に実施し，その分析値が試験施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

6.6 群構成

6.6.1 第1回

群	被験物質	投与用量 (mg/kg/日)	投与液量 (mL/kg/日)	投与液 濃度 (mg/mL)	動物数（動物番号）	
					雄	雌
1	P092	100	5	20	1 (10101)	1 (50101)

6.6.2 第2回

群	被験物質	投与用量 (mg/kg/日)	投与液量 (mL/kg/日)	投与液 濃度 (mg/mL)	動物数（動物番号）	
					雄	雌
2	P092	250	5	50	1 (10101)	1 (50101)

6.6.3 第3回

群	被験物質	投与用量 (mg/kg/日)	投与液量 (mL/kg/日)	投与液 濃度 (mg/mL)	動物数（動物番号）	
					雄	雌
3	P092	500	5	100	1 (10101)	1 (50101)

6.7 投与

6.7.1 投与経路

経口（強制経口投与）

6.7.2 投与経路の選択理由

予定臨床適用経路に準じた。

6.7.3 投与方法の選択理由

サルに経口投与する方法として一般的に用いられており、被験物質を正確に投与できる。

6.7.4 投与液量

5 mL/kg

各個体の投与液量は、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

6.7.5 投与回数

単回投与：1回

6.7.6 投与方法

ディスポーザブルシリンジ及び経口カテーテルを用いて強制的に胃内に経口投与した。被投与直後にカテーテル内の投与液残留を防ぐため、空気でフラッシュした。なお、投与に際しては、投与液をマグネチックスターラーで攪拌しながら分取した。

6.8 観察・検査項目

全動物について、下記の項目を検査した。

6.8.1 一般状態

動物移管日から観察終了日まで毎日、生死、外観、行動及び排泄物等の異常の有無及び程度を観察した。観察頻度及び時刻を以下に示した。

投与日： 1日4回（投与前、投与後約30分、2時間及び6時間）

第2～7日： 1日1回（午前中）

6.8.2 体重

電子天秤（LDS-150H、島津製作所株式会社）を用いて、以下の日程で給餌前（投与日は投与前）に測定した。

測定日：投与日（第1日）、第2、5、7日

6.8.3 病理解剖検査

病理解剖検査は実施しなかった。

7. 結果

7.1 死亡・瀕死

結果を Table 1 に示す。

死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。

7.2 一般状態

結果を Table 1 に示す。

100 mg/kg/day 投与において、嘔吐が投与後約 2 時間に雌雄で、軟便又は下痢が投与後約 6 時間に雄で認められた。

250 mg/kg/day 投与において、嘔吐が投与後約 30 分に雄で、雌では投与後約 2 時間に認められた。軟便又は下痢が投与後約 6 時間に雄で認められた。

500 mg/kg/day 投与において、嘔吐が投与後約 6 時間に雄で、雌では投与後約 2 及び 6 時間に認められた。下痢が投与後約 6 時間及び第 3 日に雄で、軟便又は下痢が投与後約 6 時間及び第 2 日に認められた。

7.3 体重

結果を Table 2 に示す。

被験物質投与の影響は認められなかった。

8. 考察

P092 をカニクイザル（雌雄各 1 頭/群）に、100, 250 及び 500 mg/kg/day の用量で、単回経口投与し、現れる毒性変化を確認した。

その結果、死亡又は瀕死は認められなかった。

100 mg/kg/day 以上の用量で吐物（泡状物又は投与液）が投与後約 30 分～投与後 6 時間に、100 mg/kg/day 以上の雄及び 500 mg/kg/day の雌で下痢又は軟便が投与後約 6 時間～第 3 日にみられた。しかし、重篤な症状はいずれの用量でも認められず、体重にも影響は認められなかった。

以上の結果から、2 週間反復投与毒性試験では、継続して投与が可能と考えられる 500 mg/kg/day を高用量に設定し、公比約 3 で 150 及び 50 mg/kg/日を設定する。

9. 特記事項

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

なし

9.2 試験計画書に従わなかったこと

実験終了後の被験物質は、全て試験委託者に返却することになっていたが、他試験に使用する可能性があることから、全て試験施設の被験物質管理責任者に移管した。しかし、実験は終了しており、試験の信頼性に影響はないものと判断した。

Table 1 Clinical Sign

Test Substance	Sex	Animal Number	Findings	Day Time	1st dosing (100 mg/kg/day)											
					-1 am	1 10	20	30	40	2 am	3 am	4 am	5 am	6 am	7 am	
P092	Male	10101	Vomitus (Frothy material)					+								
			Loose stool						+							
			Diarrhea						+							
	Female	50101	Vomitus (Frothy material)					+								

Test Substance	Sex	Animal Number	Findings	Day Time	2nd dosing (250 mg/kg/day)											
					1 10	20	30	40	2 am	3 am	4 am	5 am	6 am	7 am		
P092	Male	10101	Vomitus (Dosing solution)				+									
			Loose stool						+							
			Diarrhea						+							
	Female	50101	Vomitus (Dosing solution)				+									
			Menses		+	+	+	+	+							

Test Substance	Sex	Animal Number	Findings	Day Time	3rd dosing (500 mg/kg/day)											
					-1 am	1 10	20	30	40	2 am	3 am	4 am	5 am	6 am	7 am	
P092	Male	10101	Vomitus (Dosing solution)						+							
			Diarrhea						+		+					
	Female	50101	Vomitus (Dosing solution)					+								
			Vomitus (Frothy material)						+							
			Loose stool							+						
			Diarrhea							+						

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10, Before dosing;

Time 20, 30m after dosing;

Time 30, 2h after dosing;

Time 40, 6h after dosing;


Table 2 Body Weight

Unit : kg

Test Substance	Sex	Animal Number	Day	1st dosing (100 mg/kg/day)				
				-1	1	2	5	7
P092	Male	10101		4.3	4.4	4.3	4.3	4.4
	Female	50101		3.1	3.1	3.0	3.0	3.0
Test Substance	Sex	Animal Number	Day	2nd dosing (250 mg/kg/day)				
				1	2	5	7	
P092	Male	10101		4.3	4.3	4.3	4.3	
	Female	50101		3.0	3.0	3.0	3.0	
Test Substance	Sex	Animal Number	Day	3rd dosing (500 mg/kg/day)				
				1	2	5	7	
P092	Male	10101		4.3	4.4	4.4	4.3	
	Female	50101		2.9	2.8	2.8	2.8	

資料2 非臨床試験

11. カニクイザルを用いる単回経口投与毒性試験

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0月14日
試験責任者 中館豊 

最終報告書

P092 のカニクイザルを用いる単回経口投与毒性試験

(試験番号：B120717)

三菱化学メディエンス株式会社

1. 陳述書

表題：P092 のカニクイザルを用いる単回経口投与毒性試験

試験番号：B120717

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