

5. サル血漿中及び脳脊髄液中の  
P092 濃度測定試験

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス(株) 鹿島研究所
2013年6月28日
試験責任者 大西 康之 印

## 最終報告書

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

(試験番号 : B130426)

三菱化学メディエンス株式会社

## 1. 試験実施概要

### 1.1 表題

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

### 1.2 試験番号

B130426

### 1.3 試験目的

P092 をカニクイザルに単回経口投与し、血漿中及び脳脊髄液中の濃度推移を確認する。

### 1.4 適用ガイドライン

なし

### 1.5 適用 GLP

なし

### 1.6 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

### 1.7 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

### 1.8 試験施設

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

### 1.9 試験責任者

大西 康之

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 : 0479-46-3461, FAX : 0479-46-7505

### 1.10 試験日程

試験開始 : 2013 年 5 月 23 日

動物移管 : 2013 年 5 月 24 日

投与： 2013年5月28日  
試験終了： 2013年6月28日

### 1.11 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。

### 1.12 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 使用動物に関する資料
- (4) 試験結果に関する資料
- (5) 通信記録等の記録文書
- (6) 最終報告書


2. 試験責任者署名

表 題：サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

試験番号：B130426

試験責任者：

2013 年 6 月 28 日

大西 康之   
大西 康之  
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

### 3. 材料及び方法

#### 3.1 被験物質

##### 3.1.1 名称

P092

##### 3.1.2 ロット番号

QV48N

##### 3.1.3 純度

99.1%

##### 3.1.4 性状

白色の粉末

##### 3.1.5 保存条件

冷蔵（許容範囲：1～10℃），遮光，密封（窒素封入）

#### 3.2 媒体

##### 3.2.1 名称

注射用水（株式会社大塚製薬工場）

#### 3.3 投与液

##### 3.3.1 調製方法及び頻度

被験物質投与液は，以下の手順で投与当日に調製した．調製は紫外線をカットした蛍光灯下で行った．

- (1) P092 を正確に秤量した．
- (2) IN の塩酸を少量ずつ加え，被験物質を溶解させた．
- (3) 続いて，注射用水を加え，所定量に定容した．
- (4) pH を測定し，pH 5 前後であることを確認した．

#### 3.4 試験動物

##### 3.4.1 動物

カニクイザル (*Macaca fascicularis*)

##### 3.4.2 性別

雌雄

**3.4.3 購入先**

株式会社日本医科学動物資材研究所

**3.4.4 仕出国**

ベトナム社会主義共和国（生産業者：NAFOVANNY）

**3.4.5 投与時年齢**

3～4 歳齢

**3.4.6 投与時体重**

2.5～4.0 kg

**3.5 群構成**

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

**3.6 投与****3.6.1 投与経路**

経口（強制経口投与）

**3.6.2 投与経路の選択理由**

予定臨床適用経路に準ずる。

**3.6.3 投与液量**

5 mL/kg とした。

各個体の投与液量は、投与日に測定した体重に基づいて算出した。

**3.6.4 投与回数・期間**

1回

**3.6.5 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。

**3.7 採血及び PK 測定試料の採取**

全動物から以下の通り採血し、血漿（PK 測定試料）を得た。

**(1) 採血時点**

投与後 1, 2, 4, 8, 24 時間

## (2) 採血方法

採血量： 約 0.5 mL/時点

採血部位： 橈側皮静脈又は伏在静脈

抗凝固剤： ヘパリン（ナトリウム塩）（ヘパリン加注射筒にて採血）

## (3) 血漿採取及び保管条件

採取した血液を遠心分離して個体毎に血漿を得た。

遠心条件： 約 10000×g, 3分, 約 4°C

保存条件： 遠心分離後, 直ちにドライアイス保冷

その後, 約-80°C（許容範囲：-60°C 以下）で保存

## 3.8 脳脊髄液の採取

全動物から以下の通り採取し, 脳脊髄液（測定試料）を得た。

### (1) 採取時点

投与後 2~4 時間に 1 回及び投与後 24 時間

### (2) 採取及び保管条件

採取量： 約 1 mL

採取部位： チオペンタールナトリウム（ラボナール, 田辺三菱製薬株式会社）の静脈内投与による麻酔下で, 椎間関節穿刺により採取した。

保存条件： 採取した脳脊髄液は, 直ちに採取容器に入れドライアイスで保冷。その後, 約 -80°C（許容範囲：-60°C 以下）で保存。

## 3.9 血漿中及び脳脊髄液中 P092 濃度の測定

試験計画書の方法に従い, 血漿中及び脳脊髄液中 P092 濃度を測定した。

## 4. 結果

次ページ以降に血中濃度測定結果を示す。なお, 脳脊髄液中濃度については, いずれのポイントにおいても, 定量限界以下であった。



## 本試験データ (B130426)

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)					C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
250	10101	5.25	BLQ	6.93	BLQ	BLQ	6.93	4	-
	50101	5.97	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	5.97	1	-

BLQ: Below the lower limit of quantification (&lt; 5 ng/mL)


## 【参考】前回試験データ(サル単回投与試験, B120717)

(mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 (ng/mL)							C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	120 h		
250 (雄)	10201	5.91	7.29	14.8	12.0	BLQ	BLQ	BLQ	14.8	4
	10202	7.34	10.9	16.7	13.1	7.86	5.84	BLQ	16.7	4
	10203	BLQ	8.18	10.0	5.57	BLQ	BLQ	BLQ	10.0	4
	Mean	BLQ	8.79	13.8	10.2	BLQ	BLQ	BLQ	13.8	4.0
	SD	NC	1.88	3.5	4.1	NC	NC	NC	3.5	0.0
250 (雌)	50201	5.66	6.46	7.81	6.24	BLQ	BLQ	BLQ	7.81	4
	50202	5.02	6.69	13.1	12.0	5.84	BLQ	BLQ	13.1	4
	50203	5.04	10.7	14.7	15.3	10.2	7.46	6.47	15.3	8
	Mean	5.24	7.95	11.9	11.2	5.35	BLQ	BLQ	12.1	5.3
	SD	0.36	2.38	3.6	4.6	5.12	NC	NC	3.8	2.3

## 【参考】ボゾリサーチのデータ(P092.HCl, 試験番号N-O359, 2010)

(mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 (ng/mL)					C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
250	1001	39.50	72.60	71.7	71.9	34.20	72.6	2	1380
	1101	104.00	121.0	83.1	79.6	92.90	121.0	2	2070

6. サル血漿中及び脳脊髄液中の  
P092 濃度測定試験  
(マレイン酸塩静脈内投与試験)

本写しは原本と相違ありません
三菱化学メディエンス(株) 鹿島研究所
2013年9月26日
試験責任者 大西 康之 

## 最終報告書

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験  
(マレイン酸塩静脈内投与試験)

(試験番号 : B130598)

三菱化学メディエンス株式会社

## 1. 試験実施概要

### 1.1 表題

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験（マレイン酸塩静脈内投与試験）

### 1.2 試験番号

B130598

### 1.3 試験目的

P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与し、血漿中及び脳脊髄液中の濃度推移を確認する。

### 1.4 適用ガイドライン

なし

### 1.5 適用 GLP

なし

### 1.6 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

### 1.7 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

### 1.8 試験施設

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

### 1.9 試験責任者

大西 康之

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 : 0479-46-3461, FAX : 0479-46-7505

### 1.10 試験日程

試験開始： 2013 年 7 月 12 日

動物移管： 2013年7月12日  
投与： 2013年7月17日，7月29日  
試験終了： 2013年9月26日

### 1.11 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。

### 1.12 保存する資料

- (1) 試験計画書
- (2) 被験物質に関する資料
- (3) 使用動物に関する資料
- (4) 試験結果に関する資料
- (5) 通信記録等の記録文書
- (6) 最終報告書

2. 試験責任者署名

表 題：サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験（マレイン酸塩静脈内投与試験）

試験番号：B130598

試験責任者：

2013 年 9 月 26 日

大西 康之



大西 康之

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

### 3. 材料及び方法

#### 3.1 被験物質

##### 3.1.1 名称

P092・マレイン酸塩

##### 3.1.2 ロット番号

W6ANM-JT

##### 3.1.3 保存条件

冷蔵（許容範囲：1～10℃），遮光，密封（窒素封入）

#### 3.2 媒体

##### 3.2.1 名称

注射用生理食塩液（株式会社大塚製薬工場）

#### 3.3 投与液

##### 3.3.1 調製方法及び頻度

被験物質投与液は，以下の手順で投与当日に調製した．調製は紫外線をカットした蛍光灯下で行った．

- (1) P092・マレイン酸塩を正確に秤量した．
- (2) 生理食塩液を少量ずつ加え，被験物質を溶解させた．
- (3) 続いて，生理食塩液を加え，所定量に定容した．
- (4) pHを測定し，記録した．
  - (40 µg/mL) : pH 5.43
  - (50 mg/mL) : pH 3.63
  - (12.5 mg/mL) : pH 3.74

#### 3.4 試験動物

##### 3.4.1 動物

カニクイザル (*Macaca fascicularis*)

##### 3.4.2 性別

雌

##### 3.4.3 購入先

株式会社日本医科学動物資材研究所

**3.4.4 仕出国**

ベトナム社会主義共和国（生産業者：NAFOVANNY）

**3.4.5 投与時年齢**

3～5 歳齢

**3.4.6 投与時体重**

2～3 kg

**3.5 群構成**

群	被験物質	投与用量	投与液量 (mL/kg)	投与液濃度	動物数 (動物番号)
					雌
1	P092・マレイン酸塩	40 µg/mL	1	40 µg/mL	1 (50101)
2	P092・マレイン酸塩	25 mg/kg	2	12.5 mg/mL	1 (50201)
3	P092・マレイン酸塩	100 mg/kg	2	50 mg/mL	1 (50301)

**3.6 投与****3.6.1 投与経路**

静脈内投与

**3.6.2 投与液量**

3.6 項参照。

各個体の投与液量は、投与日に測定した体重に基づいて算出した。

**3.6.3 投与回数・期間**

1 回

**3.6.4 投与方法**

ディスポーザブルシリンジ及び注射針（24G）を用いて伏在静脈より投与した。

**3.7 採血及び PK 測定試料の採取**

全動物から以下の通り採血し、血漿（PK 測定試料）を得た。なお、100 mg/kg 投与動物については、投与時ショックにより死亡したため、直後の開腹し、後大静脈より採血をして、PK 測定用サンプルとした。

**(1) 採血時点**

投与後 5 分, 2, 4, 8, 24 時間



**(2) 採血方法**

採血量： 約 0.5 mL/時点

採血部位： 橈側皮静脈又は伏在静脈

抗凝固剤： ヘパリン（ナトリウム塩）（ヘパリン加注射筒にて採血）

**(3) 血漿採取及び保管条件**

採取した血液を遠心分離して個体毎に血漿を得た。

遠心条件： 約 10000×g, 3分, 約 4°C

保存条件： 遠心分離後, 直ちにドライアイス保冷

その後, 約-80°C（許容範囲：-60°C 以下）で保存

**3.8 脳脊髄液の採取**

全動物から以下の通り採取し, 脳脊髄液（測定試料）を得た。

**(1) 採取時点**

投与後 2~4 時間に 1 回及び投与後 24 時間

**(2) 採取及び保管条件**

採取量： 約 1 mL

採取部位： チオペンタールナトリウム（ラボナール, 田辺三菱製薬株式会社）の静脈内投与による麻酔下で, 椎間関節穿刺により採取した。

保存条件： 採取した脳脊髄液は, 直ちに採取容器に入れドライアイスで保冷。その後, 約 -80°C（許容範囲：-60°C 以下）で保存。

**3.9 血漿中及び脳脊髄液中 P092 濃度の測定**

サル血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験（試験番号：B130426）の方法に従い, 薬物濃度を測定した。なお, 100 mg/kg 投与動物については, 投与時ショックにより死亡したため, 脳脊髄液採取は実施しなかった。

**3.10 病理学的検査****3.10.1 検査対象器官・組織**

下表に従い, 採材及び検査を行った。

器官・組織	採材	病理組織検査	
(1) 心臓	○ -	- -	
(2) リンパ節	下顎	○ 両側	- -
	鼠径	○ 両側	- -
	腸間膜	○ -	- -
(3) 胸腺	○ -	- -	
(4) 脾臓	○ -	- ○	
(5) 気管	○ -	- -	

器官・組織	採材	病理組織検査
(6) 肺/気管支	○ -	- -
(7) 舌	○ -	- -
(8) 食道	○ -	- -
(9) 胃	○ -	- -
(10) 十二指腸	○ -	- ○
(11) 空腸	○ -	- ○
(12) 回腸	パイエル板含 ○ -	- ○
(13) 盲腸	○ -	- ○
(14) 結腸	○ -	- ○
(15) 直腸	○ -	- -
(16) 唾液腺	耳下 ○ 両側	- -
	顎下 ○ 両側	- -
	舌下 ○ 両側	- -
(17) 肝臓/胆嚢	○ -	- ○
(18) 膵臓	○ -	- -
(19) 腎臓	○ 両側	- ○
(20) 膀胱	○ -	- -
(21) 下垂体	○ -	- -
(22) 甲状腺/上皮小体	○ 両側	- -
(23) 副腎	○ 両側	- -
(24) 大腿骨/骨髄	○ 両側	- -
(25) 胸骨/骨髄	○ -	- -
(26) 皮膚/乳腺	○ 両側	- -
(27) 眼球/視神経	○ 両側	- -
(28) 涙腺	○ 両側	- -
(29) 脳	○ -	- -
(30) 脊髄	頸部, 胸部, 腰部 ○ -	- -
(31) 大動脈	胸部 ○ -	- -
(32) 卵巣	○ 両側	- -
(33) 子宮	○ -	- -
(34) 膣	○ -	- -
(35) 骨格筋	大腿二頭筋 ○ 右側	- -
(36) 坐骨神経	○ 右側	- -
(37) その他肉眼的異常の器官/組織	○ -	- -

○：採材，検査対象； -：検査対象外または側性の区別なし

### 3.10.2 病理解剖検査 (KSOP/ANH/1009, 6012; PAT/2001, 2006, 2101)

投与後 24 時間の脳脊髄液採取終了後に、総頸動脈及び腋窩動・静脈から放血して安楽死させ、剖検した。なお、100 mg/kg 投与動物については、投与時ショックにより死亡したため、検査は実施しなかった。

### 3.10.3 病理組織学的検査 (KSOP/PAT/1001, 2102, 3003, 3005, 3006, 3104, 3201, 3206, 3301, 3401, 3501, 4001)

全動物の 3.10.1 項に示した器官・組織を採取し、10 vol %リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、眼球及び視神経はダビドソン液で固定後、10 vol %リン酸緩衝ホルマリン液で保存した。

全動物の 3.10.1 項に示した器官・組織について、常法によりヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。なお、100 mg/kg 群の動物については、投与時ショックにより死亡したため、検査を行わなかった。

## 4. 結果

次ページ以降に血中濃度測定結果及び病理組織検査結果を示す。40 µg/kg 投与動物 (No.50101) では、いずれの採血時点においても血漿中濃度は定量限界以下であった。また、脳脊髄液中濃度については、いずれの用量 (動物) 及び採取ポイントにおいても、定量限界以下であった。

一般状態については、100 mg/kg 群 (No.50301) において、投与時ショックにより死亡した。採血時に高度の溶血が認められたことから、溶血によるショック死と思われた。25 mg/kg 群の動物 (No.50201) についても溶血が認められたが、重篤な症状は認められなかった。40 µg/kg 群の動物 (No.50101) については、特筆すべき異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、25 mg/kg 群において脾臓の好中球浸潤が認められ、薬物関連の変化と考えられた。

Table 1 Plasma Concentrations of P092

Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)				
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h
40	50101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)				
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h
25	50201	768	146	73.7	26.6	BLQ
100	50301	247000	-	-	-	-

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)