

## 信 頼 性 保 証 証 明 書

試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学  
 表 題 : [ $^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度, 排泄及び分布  
 試験番号 : B130899

本試験は下記の基準に従って実施され, 本最終報告書は, 試験の方法, 結果が正確に記載されていることを保証する. 調査の内容, 調査日および報告日を以下に示す.

申請資料の信頼性の基準

医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 第43条

調査内容	調査日	報告日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書			
試験計画書 (再調査)	2015年01月19日 2015年01月19日	2015年01月19日 2015年01月19日	2015年01月19日 2015年01月19日
試験計画書変更書 (1)	2015年01月21日	2015年01月21日	2015年01月21日
試験資料・最終報告書			
試験資料・最終報告書草案 (再調査)	2015年03月06日 ~2015年03月09日 2015年03月12日	2015年03月09日 2015年03月12日	2015年03月09日 2015年03月12日
試験資料・最終報告書	2015年03月18日	2015年03月18日	2015年03月18日

2015年 3 月 18 日  
 信頼性保証部門責任者

東川 国男

東川 国男  
 株式会社LSIメディエンス  
 鹿島研究所

19. [ $^{14}\text{C}$ ]P092 マレイン酸塩の  
カニクイザルにおける  
反復投与時の薬物動態予備試験

本写しは原本と相違ありません
㈱LSIメディエンス 鹿島研究所 2015年 3月 18日
試験責任者 中井弘司印

## 最終報告書

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験

(試験番号：B141136)

株式会社LSIメディエンス

1. 陳述書

表題：  $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験

試験番号：B141136

本最終報告書は試験結果を正しく反映したものである。

試験責任者：

2015年 3月 18日

中井 弘司

中井 弘司

株式会社LSIメディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部

## 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
3.9 試験責任者.....	7
3.10 分担責任者.....	8
3.11 主な試験従事者.....	8
3.12 保存.....	8
3.13 保存する資料.....	8
3.14 その他.....	8
4. 試験責任者署名.....	9
5. 要約.....	10
6. 材料及び方法.....	11
6.1 被験物質.....	11
6.1.1 標識化合物.....	11
6.1.2 非標識化合物.....	12
6.1.3 特記事項.....	13
6.2 媒体.....	13
6.2.1 名称.....	13
6.3 主な試薬.....	13
6.4 投与液.....	13
6.4.1 調製濃度.....	13
6.4.2 調製方法.....	13
6.4.3 放射能濃度の測定.....	14
6.4.4 放射化学的純度の確認.....	14
6.5 試験動物.....	15
6.5.1 動物種.....	15
6.5.2 選択の理由.....	15
6.5.3 購入先.....	15
6.5.4 仕出国.....	15

6.5.5	使用動物数.....	15
6.5.6	検疫, 馴化.....	15
6.5.7	動物移管日.....	15
6.5.8	環境馴化.....	15
6.5.9	投与開始時年齢.....	16
6.5.10	投与開始時又は投与时体重.....	16
6.5.11	動物の個体識別.....	16
6.5.12	瀕死動物の措置.....	16
6.6	動物飼育.....	16
6.6.1	飼育室.....	16
6.6.2	飼育環境.....	16
6.6.3	飼育器材.....	17
6.6.4	エンリッチメント.....	17
6.6.5	飼料.....	17
6.6.6	飲用水.....	17
6.7	投与.....	18
6.7.1	投与経路.....	18
6.7.2	投与経路の選択理由.....	18
6.7.3	投与方法.....	18
6.7.4	投与方法の選択理由.....	18
6.7.5	投与回数・期間.....	18
6.7.6	投与用量及びその設定理由.....	18
6.7.7	投与液量.....	18
6.8	試験項目及び試料採取.....	19
6.8.1	血液及び血漿中放射能濃度.....	19
6.8.2	組織中放射能濃度.....	19
6.9	代謝物分析.....	21
6.9.1	分析試料.....	21
6.9.2	前処理法及び分析条件.....	21
6.10	放射能の測定.....	21
6.10.1	投与液.....	21
6.10.2	放射化学的純度測定用試料.....	21
6.10.3	HPLC 溶出液.....	21
6.10.4	血液.....	22
6.10.5	血漿.....	22
6.10.6	脳脊髄液.....	22
6.10.7	胆汁.....	22
6.10.8	組織 A.....	22
6.10.9	組織 B.....	22

6.10.10	組織 C .....	22
6.10.11	抽出液及び HPLC 試料 (6.9 項) .....	22
6.11	残余試料の取扱い .....	22
6.12	コンピュータシステムの使用 .....	23
6.13	薬物速度論的解析 .....	23
6.14	試験結果の算出及び表示 .....	23
7.	結果及び考察 .....	25
7.1	投与液の放射能濃度及び均一性 .....	25
7.2	投与液中 [ <sup>14</sup> C]P092・マレイン酸塩の放射化学的純度 .....	25
7.3	血液及び血漿中放射能濃度 .....	25
7.4	組織中放射能濃度 .....	25
7.5	代謝物分析 .....	26
7.5.1	前処理回収率及びラジオ HPLC 測定での回収率 .....	26
7.5.2	代謝物組成 .....	26
8.	参考資料 .....	28
9.	特記事項 .....	29
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 .....	29

## Tables

Table 1	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after 1st, 2nd, 3rd, and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	30
Table 2	Radioactivity concentrations in tissues 168 h after 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	31
Table 3	Radioactivity distribution in tissues 168 h after 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	32
Table 4	Radioactivity concentrations in tissues 672 h after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg as free base .....	33
Table 5	Radioactivity distribution in tissues 672 h after single intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg as free base .....	34
Table 6	Recovery of radioactivity in sample pretreatment and radio-HPLC measurement .....	35
Table 7	Composition ratios and concentrations of radioactivity, P092, and its metabolites in blood 1 and 24 h after 3rd and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	36
Table 8	Composition ratios and concentrations of radioactivity, P092, and its metabolites in cerebrum after single or 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg/week as free base .....	37

## Figures

Figure 1	Radioactivity concentrations in blood and plasma after 1st and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	38
Figure 2	Radioactivity concentrations in blood after 1st, 2nd, 3rd, and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base .....	39
Figure 3	UV chromatogram of P092 maleate standard substance and radiochromatograms of blood after 3rd, and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to a male monkey at 1 mg/kg/week as free base.....	40
Figure 4	UV chromatogram of P092 maleate standard substance and radiochromatograms of cerebrum after single and 4th intravenous administration of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg/week as free base.....	41

## Appendices

Appendix 1	Radioactivity concentrations of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate in dosing formulations .....	42
Appendix 2	Radiochemical purity of [ <sup>14</sup> C]P092 maleate in dosing formulation .....	42

最終ページ : 42



### 3. 試験実施概要

#### 3.1 表題

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験

#### 3.2 試験番号

B141136

#### 3.3 試験目的

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩を雄性カニクイザルに1回/1週間の頻度で4回反復静脈内投与したときの放射能の血液及び血漿中濃度推移，組織移行性並びに代謝物組成について予備的に検討する。また，単回投与における放射能の残留性及び代謝物組成についても予備的に検討する。

#### 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

株式会社L S I メディエンス  
〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目13番4号

#### 3.8 試験施設

株式会社L S I メディエンス 鹿島研究所  
〒314-0255 茨城県神栖市砂山14番地1

#### 3.9 試験責任者

中井 弘司  
株式会社L S I メディエンス  
創薬支援事業本部 試験研究センター 分析代謝研究部  
TEL：0479-46-5392，FAX：0479-46-3173  
E-mail：Nakai.Hiroshi@ma.medience.co.jp

### 3.10 分担責任者

代謝物分析：後藤 優知

### 3.11 主な試験従事者

動物の飼育管理：朝日 啓介，大塚 康之，有田 孝幸，上田 智哉

投与液調製及び分析：佐藤 智洋，伊藤 まゆみ

投与：有田 孝幸，大塚 康之，朝日 啓介，上田 智哉，福田 康成

試料採取及び放射能測定：朝日 啓介，福田 康成，大塚 康之，有田 孝幸

代謝物分析：向後 克哉

### 3.12 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。

### 3.13 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) 試験操作に関する資料
- (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

### 3.14 その他

本試験の実施に際し、「動物実験に関する指針（試験研究センター指針）」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：2015-0010）を得た。

4. 試験責任者署名

表題： [ $^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける反復投与時の薬物動態予備試験

試験番号：B141136

試験責任者：

2015年 3月 18日

中井 弘司

中井 弘司

株式会社LSIメディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部

## 5. 要約

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩を雄性カニクイザルに 1 mg/kg (フリー体換算) の用量を 1 回/1 週間の頻度で 4 回反復静脈内投与したときの放射能の血液及び血漿中濃度推移, 組織移行性並びに代謝物組成について予備的に検討した. また, 1 mg/kg (フリー体換算) の用量で単回静脈内投与したときの放射能の残留性及び代謝物組成についても予備的に検討した.

血液中放射能濃度は反復投与により上昇し, 4 回目投与後 5 分値及び 168 時間値は, 初回投与時のそれぞれ 1.1 及び 2.3 倍となった. 血漿中放射能濃度も血液中放射能濃度と同様に反復投与により上昇し, 4 回目投与後 5 分値及び 168 時間値は, 初回投与時のそれぞれ 1.5 及び 2.1 倍となった. 2, 3 及び 4 回投与後の放射能濃度-時間曲線下面積 (AUC<sub>0-t</sub>) は, 血液については初回投与時のそれぞれ 1.7, 1.8 及び 2.3 倍に増加し, 血漿については初回投与時のそれぞれ 1.6, 2.0 及び 2.1 倍に増加した. 一方, 消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) は投与回数の増加に伴う大きな変動はなかった.

大部分の組織において, 放射能濃度は血漿中放射能濃度よりも高く, 特に, 脾臓, 腸間膜リンパ, 副腎及び肺では顕著に高い濃度の放射能が認められ, [<sup>14</sup>C]P092 及び/又はその代謝物は組織移行性が高いことが示唆された. また, 単回投与後 28 日においても, 脳脊髄液を除く全ての組織に放射能が検出され, [<sup>14</sup>C]P092 及び/又はその代謝物の組織からの消失は緩徐であると考えられた.

血液 (3 及び 4 回投与後 1 及び 24 時間) 並びに大脳 (単回投与後 28 日及び 4 回投与後 168 時間) から抽出した放射能を HPLC にて分析した結果, いずれにおいてもラジオクロマトグラム上, P092 がほぼ単一ピークとして検出され, 血液及び大脳中の放射能の主要成分は P092 未変化体であることが示唆された. なお, 単回投与後 28 日及び 4 回投与後 168 時間の大脳中 P092 濃度は, それぞれ 62.5 ng eq./g (0.124 nmol/g) 及び 276.6 ng eq./g (0.550 nmol/g) と算出された.

## 6. 材料及び方法

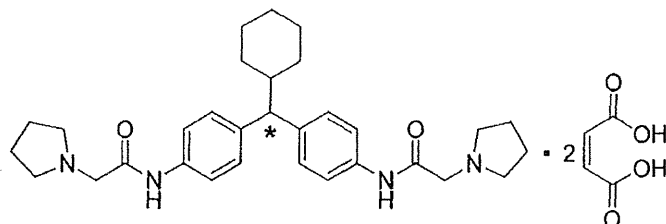
### 6.1 被験物質

#### 6.1.1 標識化合物

##### 6.1.1.1 名称

[<sup>14</sup>C]P092 maleate ([<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩)

##### 6.1.1.2 構造式及び標識位置



\* : <sup>14</sup>C 標識位置

##### 6.1.1.3 分子量

736.70 (at this specific activity)

##### 6.1.1.4 ロット番号

K0348-02

##### 6.1.1.5 化学的純度

99.5% (HPLC 法, 2014 年 12 月 26 日測定, Certificate of Analysis, Curachem)

##### 6.1.1.6 比放射能

58.4 mCi/mmol (2.933 MBq/mg, フリー体として 4.288 MBq/mg)

##### 6.1.1.7 放射化学的純度

98.9% (HPLC 法, 2014 年 12 月 26 日測定, Certificate of Analysis, Curachem)

##### 6.1.1.8 性状

エタノール溶液

##### 6.1.1.9 放射能濃度

5 MBq/mL (被験物質濃度 : 1.705 mg/mL, フリー体として 1.166 mg/mL)

##### 6.1.1.10 フリー体換算係数

1.4618 (非標識体での分子量比 フリー体 : マレイン酸塩 = 1 : 1.4618)

**6.1.1.11 合成先**

Curachem

**6.1.1.12 保存条件**

冷凍（-80℃，許容範囲：-60℃以下，実測値：-82.1~-74.8℃），遮光，気密容器

**6.1.1.13 保管場所**

被験物質保管場所（74）

**6.1.1.14 取扱上の注意**

保護メガネ，マスク，ゴム手袋を着用した。

**6.1.1.15 残余被験物質の処理**

残余の被験物質は，関連する薬物動態試験（株式会社LSIメディエンス 鹿島研究所）で使用することとした。

**6.1.2 非標識化合物****6.1.2.1 名称**

P092・マレイン酸塩

**6.1.2.2 ロット番号**

CMPG-RQ 及び KS14001

**6.1.2.3 フリー体換算係数**

1.4618

**6.1.2.4 性状**

白色の粉末

**6.1.2.5 提供者**

国立大学法人岐阜大学

**6.1.2.6 保存条件**

冷蔵（許容範囲：1~10℃，実測値：3.0~6.5℃），遮光，密封（窒素封入）

**6.1.2.7 保管場所**

被験物質保管場所（42），（59）及び（29）

### 6.1.2.8 取扱上の注意

保護メガネ、マスク、ゴム手袋を着用した。

### 6.1.2.9 残余被験物質の処理

残余の被験物質は、関連する薬物動態試験（株式会社LSIメディエンス 鹿島研究所）で使用することとした。

### 6.1.3 特記事項

本試験ではロット番号 KS14001 は直接使用せず、P092・マレイン酸塩標準溶液（別試験で調製）として使用した（6.4.4 項参照）。

## 6.2 媒体

### 6.2.1 名称

生理食塩液（日本薬局方，大塚製薬工場，Lot No. K4G99）

## 6.3 主な試薬

水は、超純水製造システム（Elix-UV 10, Milli-Q Advantage, メルク）で精製したものを精製水として用いた。試薬は、用途に応じて市販の一級品、試薬特級又は同等以上のものを使用した。

## 6.4 投与液

### 6.4.1 調製濃度

2 mg/4.288 MBq/mL（フリー体として）

### 6.4.2 調製方法

投与液は、以下の手順で各投与日に調製した（合計4回調製）。

調製は紫外線をカットした蛍光灯下で行い、可能な限り滅菌あるいは消毒済みの器材を使用した。

- (1) [<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩を①5.1 mL 及び②3.4 mL（フリー体としてそれぞれ 6.0 及び 4.0 mg）分取し、窒素気流下で乾固させた。
- (2) P092・マレイン酸塩を正確に秤量した（①8.8 mg 及び②5.8 mg，フリー体としてそれぞれ 6.0 及び 4.0 mg）。
- (3) 媒体を①6 mL 及び②4 mL 加え、スターラーで攪拌しつつ溶解させた。
- (4) 0.22 µm フィルター（MILLEX<sup>®</sup>-GV, メルク(旧社名 Millipore)）でろ過した。
- (5) 投与液の一部を分取し、pH を測定して記録した（実測値：pH 4.270～4.301）。
- (6) 使用後の投与液は冷蔵（許容範囲：1～10°C）条件下で保存し、試験終了時まで廃棄した。

### 6.4.3 放射能濃度の測定

全ロットの投与液について、投与後に 6.10 項において放射能濃度を測定した。放射能濃度の平均値が設定濃度の 90.0~110.0%の範囲内であること並びに測定時の変動係数 (CV) が 5.0% 以下であることを確認した。

### 6.4.4 放射化学的純度の確認

4 回目調製ロットの投与液について、調製日に放射化学的純度を測定した。

投与液の一部 (50  $\mu$ L, n=1) を採取し、380  $\mu$ L のアセトニトリル/精製水 (1:1, v/v) で希釈したのち、以下の HPLC 分析条件により測定した (n = 1)。このサンプルのラジオクロマトグラムと P092・マレイン酸塩標準溶液 (0.1 mg/mL) を同条件の HPLC で測定したときの UV クロマトグラムを比較して、 $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩の保持時間 (Rt) が P092・マレイン酸塩の Rt に相当することを確認した。なお、P092・マレイン酸塩標準溶液は、「 $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したときの放射能の血中濃度、排泄及び分布 (試験番号 B130899, 株式会社 L S I メディエンス)」で調製し、冷蔵 (許容範囲: 1~10°C, 実測値: 2.0~5.0°C) 条件下で保存したものを使用した。

HPLC 測定で得られたラジオクロマトグラムにおける全ピーク面積に対する  $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩ピークの割合を放射化学的純度として求めた。

HPLC 測定において、シンチレーションカクテルを含む全溶出液を回収し、その一部について 6.10 項に従い放射能を測定した。この溶出液中の放射能と、注入した試料中の放射能 (6.10 項において測定) の値を用いて、次式により HPLC システムからの放射能の回収率 (HPLC 回収率) を求めた。

$$\text{HPLC 回収率 (\%)} = \frac{\text{溶出液中放射能濃度 (dpm/g)} \times \text{溶出液全量 (g)}}{\text{注入試料中放射能 (dpm)}} \times 100$$

#### 【HPLC 条件】

ラジオ HPLC システム	L-2000 シリーズ (日立ハイテクノロジーズ) Radiomatic 625TR (PerkinElmer)
分析カラム	Inertsil ODS-2, 5 $\mu$ m, 4.6 mm I.D. $\times$ 250 mm (ジーエルサイエンス)
カラム温度	40°C
移動相	A = 0.2% Trifluoroacetic acid (TFA) Water B = Acetonitrile
グラジエントプログラム	Time (min) 0 20 50 50.1 60 %B 20 60 60 20 20
Injection volume	10 $\mu$ L
分析時間	60 分
流速	1.0 mL/min



検出	UV 254 nm 放射能（液体シンチレーションシステム） セル容量：0.5 mL シンチレーションカクテル：Flo-Scint II（PerkinElmer） シンチレーションカクテル流速：3.0 mL/min 積算時間：6 秒
----	--

## 6.5 試験動物

### 6.5.1 動物種

カニクイザル (*Macaca fascicularis*)

### 6.5.2 選択の理由

本化合物の薬理及び安全性試験にも使用されており，試験結果の相互理解と解釈に有益なため。

### 6.5.3 購入先

日本医科学動物資材研究所

### 6.5.4 仕出国

ベトナム社会主義共和国（生産業者：NAFOVANNY）

### 6.5.5 使用動物数

雄 2 匹

### 6.5.6 検疫、馴化

1 匹は指定動物（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。

もう 1 匹は指定動物（サル）の検査場所指定施設であるイブバイオサイエンスにて輸入検疫を終了した動物を購入し，当試験施設にて検疫，馴化を 4 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。

### 6.5.7 動物移管日

2015 年 1 月 19 日

### 6.5.8 環境馴化

動物を移管後，一般状態及び摂餌量を 2 日間以上観察して健康状態が良好であることを確認したのち，出生日の早い順に動物番号を付与し，投与に供した。

**6.5.9 投与開始時年齢**

5 年齢

**6.5.10 投与開始時又は投与時体重**

動物番号	体重 (kg)
01101	4.76
02102	5.48

**6.5.11 動物の個体識別**

動物供給業者による入れ墨番号により個体識別を行った。また、本試験に用いた動物番号との対応表を作成し、管理した。移管後の馴化期間中のケージには、試験番号、移管日、移管時年齢、入れ墨番号、個体番号、ケージ番号、動物種、性別、飼料の種類、馴化期間中である旨を記載したラベルを貼付した。

動物番号付与後のケージには、試験番号、被験物質名、試験項目、投与経路、用量、食餌条件、入れ墨番号、動物種、性別、動物番号、ケージ番号、採取時点を記載したラベルを貼付した。

**6.5.12 瀕死動物の措置**

瀕死動物はいなかった。

**6.6 動物飼育****6.6.1 飼育室**

5132 室

**6.6.2 飼育環境****6.6.2.1 温度**

許容範囲：23.0～29.0℃

実測値：23.6～27.1℃

**6.6.2.2 相対湿度**

許容範囲：35.0～75.0%

実測値：40.7～69.0%

**6.6.2.3 換気**

10～30 回／時間，オールフレッシュエア－供給

**6.6.2.4 照明時間**

12 時間／日（7:00～19:00）点灯

消灯時間帯であっても作業時間には点灯した (2015 年 2 月 17 日)。

#### 6.6.2.5 収容動物数

1 匹/ケージ

#### 6.6.3 飼育器材

##### 6.6.3.1 ケージ

ステンレス製代謝ケージ (600W × 600D × 620H mm, トキワ科学器械)

##### 6.6.3.2 給餌器

ステンレス製給餌器 (トキワ科学器械) を使用し, 毎日洗浄した。

##### 6.6.3.3 給水瓶

ポリカーボネート製給水瓶 (500 mL, トキワ科学器械) を使用し, 毎日洗浄した。

#### 6.6.4 エンリッチメント

動物福祉向上のために, 玩具 (ステンレス製ミラー) を与えた。

#### 6.6.5 飼料

##### 6.6.5.1 種類

サル用固型飼料, CMK-2 (日本クレア)

##### 6.6.5.2 給餌法

毎日午前中に 1 匹当たり約 100 g の飼料を給与し, 翌日に残餌を回収, 廃棄した。移管日は移管後に給餌した。なお, 投与に際して絶食はしなかった。

##### 6.6.5.3 汚染物質の確認

飼料の供給元から分析結果を入手し, 使用ロット (Lot No. K2084 及び K2094) 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。

#### 6.6.6 飲用水

##### 6.6.6.1 種類

5 μm フィルター濾過後, 紫外線照射した水道水

##### 6.6.6.2 給水法

自由摂取とし, 新鮮な飲用水に毎日交換した。

##### 6.6.6.3 分析

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。

## 6.7 投与

### 6.7.1 投与経路

静脈内投与

### 6.7.2 投与経路の選択理由

予定臨床投与経路に準じる。

### 6.7.3 投与方法

動物をモンキーチェアー (CL-4535, 日本クレア) に保定し, 翼付注射針 (25G×3/4", ニプロ) 及びディスプレイ注射筒 (5 mL, テルモ) を用いて, [2 mL/min]/kg の投与速度 (約 15 秒/body) で伏在静脈内に投与した。

なお, 動物番号 01101 は各回投与後 15 分の採血終了までモンキーチェアーに保定し, 以降は代謝ケージに戻した。動物番号 02102 は投与後速やかに代謝ケージに戻した。

### 6.7.4 投与方法の選択理由

カニクイザルに静脈内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。

### 6.7.5 投与回数・期間

動物番号 01101 : 1 週間に 1 回の頻度で 4 回投与

動物番号 02102 : 単回投与

### 6.7.6 投与用量及びその設定理由

1 mg/2.144 MBq/kg/回 (P092 フリー体としての用量)

「 $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩のカニクイザルにおける単回投与後の薬物動態予備試験 (試験番号 B130897, 株式会社 L S I メディエンス)」における静脈内投与 (Bolus) と同用量 (1 mg/kg) を設定した。

### 6.7.7 投与液量

0.5 mL/kg/回

投与日に測定した体重に基づいて投与液量を算出した。個体の投与実績量は重量法により算出した (投与前後の投与器材の総重量を測定し, 正確な投与量を把握した)。