

最終報告書

試験表題：SR-0379の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験

試験番号：14K2906G

試験期間 2014年7月23日 ～ 2015年1月20日

株式会社シミックバイオリサーチセンター

試験責任者署名：

星合 清隆

星合 清隆

2015年 1月 20日

本報告書は表紙を含む57枚

目 次

	(頁)
1. 試験表題.....	5
2. 試験番号.....	5
3. 試験目的.....	5
4. 試験委託者.....	5
5. 試験施設.....	5
6. 試験場所.....	5
7. 試験実施.....	5
8. 試験責任者.....	6
9. 担当責任者.....	6
10. GLP 及びガイドライン.....	6
11. 動物実験倫理.....	6
12. 試験関係資料の保存.....	6
12.1. 試験施設.....	6
12.2. 試験場所.....	6
13. 要約.....	8
14. 試験材料及び方法.....	9
14.1. 被験物質及び投与液.....	9
14.1.1. 被験物質.....	9
14.1.2. 投与液.....	9
14.2. 使用動物及び飼育環境.....	10
14.2.1. 使用動物.....	10
14.2.2. 飼育環境.....	11
14.3. 個体及びケージの識別方法.....	11
14.4. 外科処置.....	11
14.4.1. 送信器埋込手術.....	11
14.4.2. アクセスポート埋込手術.....	12
14.4.3. 抗生剤及び鎮痛剤投与.....	12
14.5. 動物選別.....	12
14.6. 群構成及び投与量.....	12
14.7. 投与量設定の理由.....	12
14.8. 投与.....	13
14.9. 一般状態観察.....	13
14.10. 行動観察.....	13
14.11. 体重測定.....	13
14.12. 血圧, 心拍数及び心電図の測定.....	13
14.13. 瀕死動物の取扱い.....	14
14.14. 動物の管理.....	14
14.15. 統計学的処理.....	14
15. 結果.....	14

15.1.	血圧及び心拍数.....	14
15.1.1.	血圧	14
15.1.2.	心拍数.....	15
15.2.	心電図.....	15
15.3.	一般状態.....	15
15.4.	行動観察.....	15
15.5.	体重.....	15
16.	考察.....	15
17.	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	16
18.	参考文献.....	16
Fig. 1- 1	Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - Actual value	17
Fig. 1- 2	Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - %Change from the pre value.....	18
Fig. 2- 1	Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - Actual value.....	19
Fig. 2- 2	Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - %Change from the pre value	20
Table 1	Clinical signs in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379.....	21
Table 2	Observation of behavior in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379.....	22
Table 3	Body weights in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379	23
Table 4- 1	Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -Actual value.....	24
Table 4- 2	Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -Actual value (continued).....	25
Table 4- 3	Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -%Change from the pre value.....	26
Table 4- 4	Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -%Change from the pre value (continued).....	27
Table 5- 1	Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -Actual value.....	28
Table 5- 2	Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -Actual value (continued)	29
Table 5- 3	Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -%Change from the pre value.....	30
Table 5- 4	Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 -%Change from the pre value (continued).....	31

Appendix 1- 1	Clinical signs during quarantine period	32
Appendix 1- 2	Clinical signs during acclimation period	33
Appendix 1- 3	Body weights during quarantine and acclimation periods	34
Appendix 2- 1	Statistical results on blood pressure and heart rate --Actual value	35
Appendix 2- 2	Statistical results on blood pressure and heart rate -%Change from the pre-dosing	36
Appendix 3- 1	Statistical results on electrocardiography --Actual value	37
Appendix 3- 2	Statistical results on electrocardiography -%Change from the pre-dosing	38
添付資料 1	Certificate of analysis (特性試験)	39
添付資料 2	Certificate of analysis (原体安定性確認試験)	40
添付資料 3	投与液中の SR-0379 の濃度測定報告書	41

1. 試験表題

SR-0379 の無麻酔サルを用いた心血管系安全性薬理試験

2. 試験番号

14K2906G

3. 試験目的

SR-0379 を無麻酔・無拘束のサルに皮下投与し、心血管系に対する作用を評価すること。

4. 試験委託者

国立大学法人大阪大学大学院連合小児発達学研究所 健康発達医学寄附講座

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学最先端医療融合イノベーションセンター6階 0612B

TEL : 06-6210-8359 FAX : 06-6210-8360

委託責任者 : 中神 啓徳

委託担当者 : 富岡 英樹

5. 試験施設

株式会社シミックバイオリサーチセンター

〒408-0044 山梨県北杜市小淵沢町 10221 番地

TEL : 0551-36-2455 FAX : 0551-36-3895

6. 試験場所

株式会社 JCL バイオアッセイ 大阪ラボ 化学分析部門

〒564-0043 大阪府吹田市南吹田 5 丁目 16-26

TEL : 06-6338-8102 FAX : 06-6368-2756

試験主任者 : 北野 隆行

7. 試験実施

試験期間	2014年 7月 23日 ~ 2015年 1月 20日
試験開始日	2014年 7月 23日
動物受入日	2014年 7月 23日
送信器埋込日	2014年 8月 6日, 7日
動物選別日	2014年 8月 25日
第1回投与日	2014年 8月 27日
第2回投与日	2014年 9月 3日
第3回投与日	2014年 9月 10日
第4回投与日	2014年 9月 17日
試験終了日	2015年 1月 20日

8. 試験責任者

清水 茂一 (2014年7月23日～9月30日まで)
 星合 清隆 (2014年10月1日～2015年1月20日まで)
 株式会社シミックバイオリサーチセンター

9. 担当責任者

検疫	奥田 陽
馴化, 飼育	杉山 裕子
投与, 観察, 体重測定	横田 卓人
送信器埋め込み	園 真志
血圧, 心拍数及び心電図測定	星合 清隆
被験物質管理	小宮山芳幸
統計学的処理	正木 文夫
投与液濃度分析	北野 隆行 (株式会社 JCL バイオアッセイ)

10. GLP 及びガイドライン

遵守した GLP :

「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日厚生省令第21号, 一部改正 平成20年6月13日厚生労働省令第114号)

参照したガイドライン:

「安全性薬理試験ガイドライン」(平成13年6月21日医薬審発第902号), 「ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT 間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価」(平成21年10月23日薬食審査発1023第4号)

11. 動物実験倫理

本試験は IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee : 動物実験委員会) によって承認を受けた(承認番号: 2014-128)。なお, 当試験施設は AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, 国際実験動物管理評価認定協会) の認証を取得した施設である(認証番号: 001182)。

12. 試験関係資料の保存**12.1. 試験施設**

保存場所: 試験施設 資料保存施設

保存資料: 試験計画書(原本), 試験計画書変更書(原本), 最終報告書(原本), 複数場所試験に関する書類, 濃度測定計画書(写し), 濃度測定計画書変更書(写し), 濃度測定報告書(写し), 被験物質及び動物等に関する記録, 生データ, 試験操作記録, 交信文書等の記録文書

保存期間: 本試験終了後 10年間

12.2. 試験場所

保存場所: 試験場所 資料保存施設

14K2906G

保存資料：濃度測定計画書（原本），濃度測定計画書変更書（原本），標準物質に関する資料，濃度測定結果に関する資料，通信文書等の記録文書，濃度測定報告書（原本）

保存期間：本試験終了後 10 年間

13. 要約

雄4例のカニクイザルに生理食塩液に溶解したSR-0379を1, 3及び10 mg/kgの用量で皮下投与し, 無麻酔, 非拘束下で血圧(収縮期, 拡張期及び平均血圧), 心拍数及び心電図(PR間隔, QRS幅, QT間隔及びQTcB)をテレメトリー法で評価した. 測定は, 各測定日の投与前(投与開始1時間以上前と投与開始直前の平均値), 投与終了後5, 15, 30, 60及び120分の各時点で実施した. 投与は, 6日間の休薬期間をおき, 低用量から順次漸増投与した. また, 1 mg/kgのSR-0379を投与する7日前に対照として生理食塩液を投与し, 同様に測定した.

血圧, 心拍数及び心電図パラメータにおいて, 全ての用量で, SR-0379投与の影響は認められなかった. 行動観察ないし一般状態観察において, 全ての用量でSR-0379の影響は認められなかった.

以上の結果から, SR-0379は10 mg/kg以下の用量で, 心血管系に対する影響はないと考えられた.

14. 試験材料及び方法

14.1. 被験物質及び投与液

14.1.1. 被験物質

名称：SR-0379

ロット番号：Y01011C1

供給元：大阪大学大学院

受領日：2014年7月17日

使用量：0.894 g（試験場所送付分 0.084 gを含む）

性状：White lyophilized powder

純度：Peptide Purity：98.47%（Certificate of analysis, 2013年3月1日）

ペプチド含量：82.5%（合成時の Certificate of analysis, GLP 非適用, 2010年3月25日）

保存条件：冷凍（-40～-20°C）

保存温度：-32～-30°C

保存期間：2014年7月17日～9月4日

保存場所：研究本館 検体調製室 メディカルフリーザー（設定温度：-30°C, 許容範囲：-40～-20°C）

安定性：投与期間終了後に同一ロットの被験物質を用いて別途実施される特性試験の報告書を試験委託者から入手し、被験物質の投与期間中の安定性を確認した。

残余被験物質の処理：被験物質管理責任者に移管

14.1.2. 投与液

14.1.2.1. 媒体

名称：日本薬局方生理食塩液（以下、生理食塩液）

製造元：扶桑薬品工業株式会社

ロット番号：40310D

14.1.2.2. 投与液の調製方法

- 1) 被験物質をフリーザーから搬出し、相対湿度 30%以下の条件（デシケータ内）で2時間以上調湿した。
- 2) 電子天秤にて被験物質の 606.06 mg, 181.82 mg あるいは 60.61 mg（ペプチド含量 82.5%により補正された量）をそれぞれ正確に秤量し、ポリプロピレン（PP）製メスフラスコに入れた。
- 3) 媒体を加えて 100 mL とし、10回程度転倒混和して完全に溶解させ、5 mg/mL, 1.5 mg/mL あるいは 0.5 mg/mL 調製液を調製した。

保存条件：遮光, 気密, 冷蔵（2～8°C）

保存場所：第3動物実験棟 検体調製室 低温保管庫（設定温度：5°C, 許容範囲：2～8°C）

保存温度：5～7°C

保存期間：2014年8月21日～9月17日

14.1.2.3. 投与液の安定性

株式会社JCLバイオアッセイで実施された「SR-0379の0.9%生理食塩液中の分析法バリデーション及び安定性試験（試験番号：JCL12095351）」¹⁾において、0.01及び10 mg/mLの投与用試料が冷蔵（許容範囲：1～10°C）保存下で調製後14日間及びこれに続く室温24時間安定であることが確認されている。

使用期限：調製後14日間（投与検体は、調製後13日で使用した。）

14.1.2.4. 投与液の濃度測定

測定試料：0.5、1.5及び5 mg/kgの各投与液

測定方法：試験場所において、濃度測定計画書に従って測定した。

判定基準：表示濃度に対する割合（%）が90～110%の範囲内であること。

結果：実測した結果は以下の通り、判定基準を満たした。

投与液	表示濃度に対する割合（%）
0.5 mg/mL 投与液 (媒体：生理食塩液)	95.7
	95.5
1.5 mg/mL 投与液 (媒体：生理食塩液)	108.3
	102.6
5 mg/mL 投与液 (媒体：生理食塩液)	101.6
	101.4

14.1.2.5. 残余投与液の処理

感染性廃棄物として処分した。

14.2. 使用動物及び飼育環境

14.2.1. 使用動物

種及び品種：サル、カニクイザル

種及び品種の選択理由：安全性薬理試験に汎用されるカニクイザルを選択した。

供給源：ハムリー株式会社

生産国：中国

受入日：2014年7月23日

年齢・性別・数：3年齢，雄，5匹（試験開始時）

体重範囲：3.19～3.71 kg（受入時）

検疫・馴化：

供給源により、外観、B-ウイルス、赤痢、サルモネラ、ツベルクリン及び腸管内寄生虫の検査により健康であることが確認され、検疫の終了した動物を受入れた。

試験に受入れ後、血圧・心電図測定用のテレメトリー用送信器（TL11M2-D70-PCT, DATA SCIENCES INTERNATIONAL, INC.）及び投与用アクセスポートを埋め込み、ジャケットを装着した後、2週間以上の馴化飼育を行った。その間、一般状態観察及び外科処置部位の確認（毎日）、血圧（平均、収縮期、拡張期）・心電図波形の取得状態の確認（1回）及び体重測定（外科処置日、外科処置後1週間、動物選別日）を行い、異常のない動物を選別した。

14.2.2. 飼育環境

動物室：コンベンショナル飼育室（第3動物実験棟 S2-4室）

ケージ：ステンレス製ケージ（D70×H78×W65 cm），個別飼育

清掃：飼育室の床，飼育ケージ及び給餌器は毎日酸化水で消毒し，水洗した。

温度・相対湿度：23.0～25.0°C（設定温度 23°C，許容範囲 20～28°C），38.6～84.7%（設定湿度 50%，許容範囲 30～80%）

飼育期間：2014年7月23日～9月18日

換気回数：10～15回/時

照明時間：7～19時

飼料：1日1匹当たり固型飼料PS-A（オリエンタル酵母工業株式会社，ロット番号：140411，140513）80gを午後に与えた。投与日は，投与終了後120分以降に給餌した。

飲料水：公共水道水 自由摂取

汚染物質の分析：以下のデータについて，当試験施設で定めた飼料中の汚染物質の最大許容濃度（許容基準値）及び水質基準への適合を確認

飼料：飼料供給者から入手した全使用ロットの分析結果

飲料水：6か月ごとに採取した飲料水について，株式会社山梨県環境科学検査センターで測定した分析結果

14.3. 個体及びケージの識別方法

個体識別：左大腿部内側に入墨された番号（下4桁）で識別

ケージの識別：

受入から選別日の間：試験番号，性別及び個体番号を記したラベル

選別日以降：試験番号，性別，被験物質名，投与経路，投与群，投与量，動物番号及び個体番号を記載したカラーラベル

14.4. 外科処置

14.4.1. 送信器埋込手術

血圧・心電図測定用のテレメトリー用送信器（TL11M2-D70-PCT，DATA SCIENCES INTERNATIONAL, INC.）の埋込手術を以下の方法に従って実施した。

麻酔方法：チオペンタール（ラボナール[®]；田辺三菱製薬株式会社，ロット番号：V003）を25 mg/mLに調製して1 mL/kg（25 mg/kg）で投与し，導入麻酔を施した。但し，動物に気管挿管が可能となる状態になった時点で投与を中止した。速やかに気管挿管を行い，イソフルラン（エスカイン[®]；マイラン製薬，ロット番号：123ATA，121ASO），酸素と笑気の混合ガスを用いて麻酔状態を維持した（換気回数は15回/分，換気量20 mL/kg）。

手術方法：腹部を除毛した後，切開して送信器本体を埋め込んだ。大腿動脈から腹大動脈内へカテーテルを挿入し，固定した。また，心電図取得用の電極（リード線）を，胸部左右皮下（R-L誘導；-：胸郭右上方，第2肋骨付近，+：胸郭左下方，第11肋骨付近）に埋め込んだ。

手術中及び手術後のモニター確認：手術中は，体温，酸素飽和度（SpO₂）及び心拍数をモニターし，ヒーターで保温した。外科処置後は，血圧，心拍数及び心電図波形を1回以上モニターして，受信状況を確認した。

14.4.2. アクセスポート埋込手術

実施時期：血圧・心電図測定用のテレメトリー送信器埋込日

投与用ポート；実験動物用脈管アクセスポート（GPVAC-3.5H, アクセステクノロジー社）

手術方法：送信器埋込に引き続き、実験動物用脈管アクセスポートを埋め込んだ。腰背部を除毛した後、皮膚を切開してアクセスポート本体を皮下に埋め込み、カテーテル（約5 cm）を皮下に留置した。

14.4.3. 抗生剤及び鎮痛剤投与

抗生剤投与：感染防止のためセファゾリン（ラセナゾリン[®], 日医工株式会社, ロット番号：HK0300）20 mg/kg を手術日及び術後3日間、大腿筋内に投与した。

鎮痛剤投与：麻酔前及び手術後にカルプロフェン（リマダイル[®], ファイザー, ロット番号：03R1011AD）5 mg/kg を、手術後2日まで皮下投与した。

14.5. 動物選別

選別方法：馴化期間中にテレメトリーシステム（Dataquest A.R.T., DATA SCIENCES INTERNATIONAL, INC.）を用いて、収縮期（SBP）、拡張期（DBP）及び平均血圧 [MBP = (SBP+2DBP)/3]、心拍数並びに心電図の取得状況の確認を行った。この他、送信器の埋め込み後の一般状態観察及び体重測定結果から異常が認められなかった動物4匹を選別した。各動物に動物番号（1～4）を付けた。

余剰1匹の扱い：投与時の予期せぬ事態に備えて待機動物としたが、試験に組み入れなかったため、最終投与終了後、試験施設の管理に移管した。

14.6. 群構成及び投与量

1週間ごとに下表のように実施した。

投与 順序	投与群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	動物数 (動物番号)
①	対照群	0	0	2	4 (1-4)
②	SR-0379 (低用量)	1	0.5	2	4 (1-4)
③	SR-0379 (中用量)	3	1.5	2	4 (1-4)
④	SR-0379 (高用量)	10	5.0	2	4 (1-4)

14.7. 投与量設定の理由

「SR-0379のカニクイザルにおける1週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：HD13318）」²⁾においてSR-0379の1, 3及び10 mg/kgを投与した結果、投与部位局所に対する変化が認められ、TK測定で血漿中濃度の確実な上昇が認められたことから、同じ投与量である1, 3及び10 mg/kgを設定した。

14.8. 投与

投与経路及び選択理由：皮下投与，予定臨床適用経路の経皮投与では心血管系への影響を確認するために十分な暴露量が得られないことから，代替投与経路として皮下投与を選択した。

投与方法及び選択理由：外科処置により埋め込んだ実験動物用脈管アクセスポートに輸液ラインを接続し，動物飼育室外に設置したシリンジポンプ（model 11, HARVARD APPARATUS）とジャケットに装着したインフュージョンシステム（90 cm catheter, LOMIR BIOMEDICAL INC.）を用いて投与した。遠隔で無拘束サルに皮下投与を行う方法として選択した。

投与回数：単回，1週間の休薬期間において3用量を漸増投与した。

投与液量：2 mL/kg，投与日の体重から算出した。対照群には媒体のみを投与した。

投与速度：16 mL/min

投与時間：21～28秒

投与開始時刻：11:00

休薬期間の設定理由：1週間の休薬により SR-0379 は血漿中から消失すると考えられることから，1週間の休薬期間を設定した。

14.9. 一般状態観察

対象：全例

頻度：観察期間中は1日1回

方法：外観，行動，糞便などの一般状態を観察

14.10. 行動観察

対象：全例

頻度：各投与日

録画：各投与日の投与開始1時間以上前から投与後4時間以降：飼育室に立ち入らずに行動観察装置（ソニーブロードバンドソリューション株式会社）を用いてケージ内の動物の行動を録画した。

観察：心血管パラメータ測定時点における動物の行動を観察し，解析ポイントの選択に用いた。

14.11. 体重測定

対象：全例

測定日：外科処置日，外科処置後1週間，動物選別日，各投与日（投与動物のみ）

14.12. 血圧，心拍数及び心電図の測定

測定機器：テレメトリーシステム（データ取得ソフト；Open ART 2.30, DATA SCIENCES INTERNATIONAL, INC., 解析ソフト；NOTCORD-hem 4, NOTCORD SYSTEMS S.A.S.）

測定項目：収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP）及び平均血圧（MBP），心拍数（HR）並びに心電図持続時間（PR, QRS, QT, QTcB*）

データの取得期間：投与前日から投与終了後24時間以降

測定時期：馴化期間中1回、第1回～第4回投与

測定時点：各測定日の投与前（投与開始1時間以上前と投与開始直前の平均値を投与前値とした；以降投与前）、投与終了後5、15、30、60及び120分の各計測時点の前後5分以内（投与終了後5分は前後2分以内）。

測定時点設定理由：「SR-0379のカニクイザルにおける1週間反復皮下投与毒性試験（試験番号：HD13318）」²⁾のTK測定で t_{max} は5～15分、10 mg/kgでの投与後120分の血漿中SR-0379濃度は、 C_{max} の100分の1程度まで低下していたことから設定した。

血圧・心拍数・心電図評価：連続5拍の平均値

採用血圧、心拍数及び心電図：生波形にアーチファクトあるいは入室作業等の影響による一過性的変動があるものは使用しなかった。測定予定時刻の前後5分間（投与終了後5分は前後2分以内）で安定し、かつ測定予定時刻に近い波形計測値を採用した。10分間（投与終了後5分は4分以内）で安定したデータが得られない場合は、その直近の計測値を採用した。なお、計測に使用しない部分のデータは参考データとした。

測定時点の設定理由：投与における影響が十分観察できる時点を設定した。

$$* : QTcB = QT / \sqrt{RR}$$

14.13. 瀕死動物の取扱い

瀕死状態となった動物は、いなかった。

14.14. 動物の管理

試験終了後、試験施設の管理動物に移管した。

14.15. 統計学的処理

定量データについてMicrosoft® EXCEL 2003 Windows版（Version 11）を用いて、各群の各測定ポイントについて平均値と標準偏差の算出を行った。

心電図の波形計測値、心拍数及び血圧の実測値と投与前値を基準とした相対値について、SAS® Microsoft Windows版（Version 9.1.3）を用いて統計解析を行った。

データの経時推移について、MIXEDプロシジヤを用いて経時測定型分散分析を行った。

用量（DOSE）効果及び用量と投与後時間（TIME）の交互作用（DOSE×TIME）を検討した。有意水準は5%とした。

経時測定型分散分析でいずれか、あるいは両方に有意差が認められた場合には、測定時点ごとに対照群と被験物質投与群との比較をDunnnettの検定を用いて行った。有意水準は5%とした。

15. 結果

15.1. 血圧及び心拍数

血圧・心拍数の実測値の推移をFig. 1-1, Table 4-1, Table 4-2に投与前値からの変化率の推移をFig. 1-2, Table 4-3, Table 4-4に、統計検定の結果をAppendix 2-1, Appendix 2-2に示した。

15.1.1. 血圧

実測値及び投与前値からの変化率において、各測定時点の収縮期、拡張期及び平均血圧に

は、全ての用量で対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

15.1.2. 心拍数

実測値及び投与前値からの変化率において、各測定時点の心拍数には、全ての用量で対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

15.2. 心電図

心電図（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔，QTcB）の実測値の推移をFig. 2-1, Table 5-1, Table 5-2, 投与前値からの変化率の推移をFig. 2-2, Table 5-3, Table 5-4に，統計検定の結果をAppendix 3-1, Appendix 3-2に示した。

実測値及び投与前値からの変化率において，心電図の各測定項目には，全ての用量で対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

15.3. 一般状態

一般状態の推移をTable 1に示した。

全ての用量で対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

15.4. 行動観察

結果をTable 2に示した。

全ての用量で対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

15.5. 体重

体重の推移をTable 3に示した。

全ての用量で対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

16. 考察

雄4例のカニクイザルに生理食塩液に溶解したSR-0379を1, 3及び10 mg/kgの用量で皮下投与し，無麻酔，非拘束下で血圧（収縮期，拡張期及び平均血圧），心拍数及び心電図（PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔及びQTcB）をテレメトリー法で評価した。測定は，各測定日の投与前，投与後5, 15, 30, 60及び120分の各時点で実施した。投与は，6日間の休業期間をおき，低用量から順次漸増投与した。

血圧，心拍数及び心電図パラメータにおいて，全ての用量で，対照群と比較してSR-0379投与による明らかな変化はみられず，10 mg/kg以下の用量では心血管系に対する影響はないと考えられた。

行動観察ないし一般状態観察においても，10 mg/kg以下の用量では，対照群と比較して明らかな変化はみられなかった。

以上の結果から，SR-0379は10 mg/kg以下の用量で，心血管系に対する影響はないと考えられた。

17. 予見することができなかつ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つたこと

特記すべき事項はなかつた。

18. 参考文献

- 1) 北野隆行, SR-0379 の 0.9%生理食塩液中の分析法バリデーション及び安定性試験, 株式会社 JCL バイオアッセイ最終報告書; 2013, 試験番号: JCL12095351, 試験委託者: 大阪大学大学院
- 2) 高島宏昌, SR-0379 のカニクイザルにおける 1 週間反復皮下投与毒性試験, 株式会社イナリサーチ最終報告書; 2014, 試験番号: HD13318, 試験委託者: 大阪大学大学院

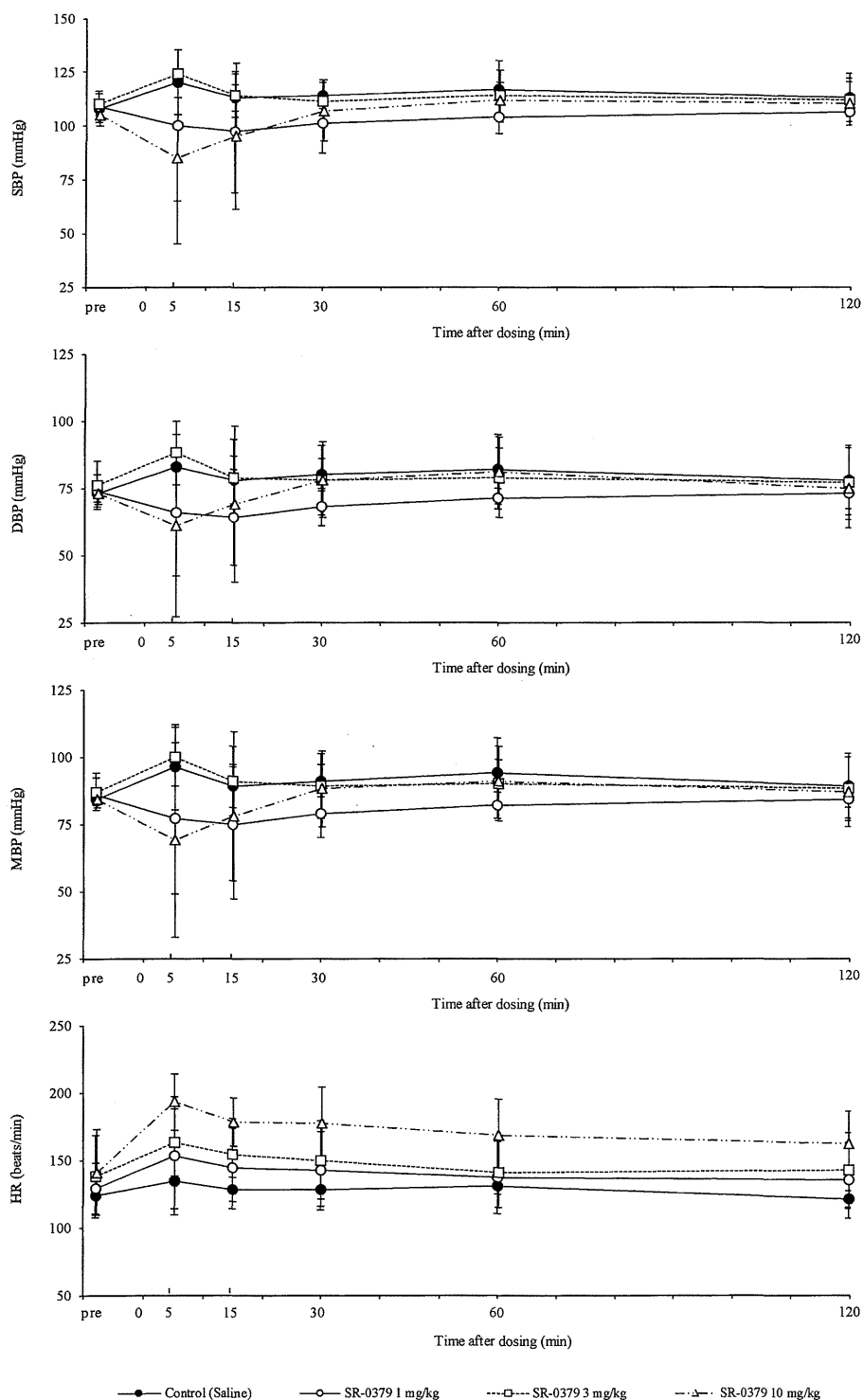


Fig. 1-1 Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - Actual value

Data are the mean \pm standard deviations of 4 animals.

No significant difference was noted between the control and SR-0379 treated groups.

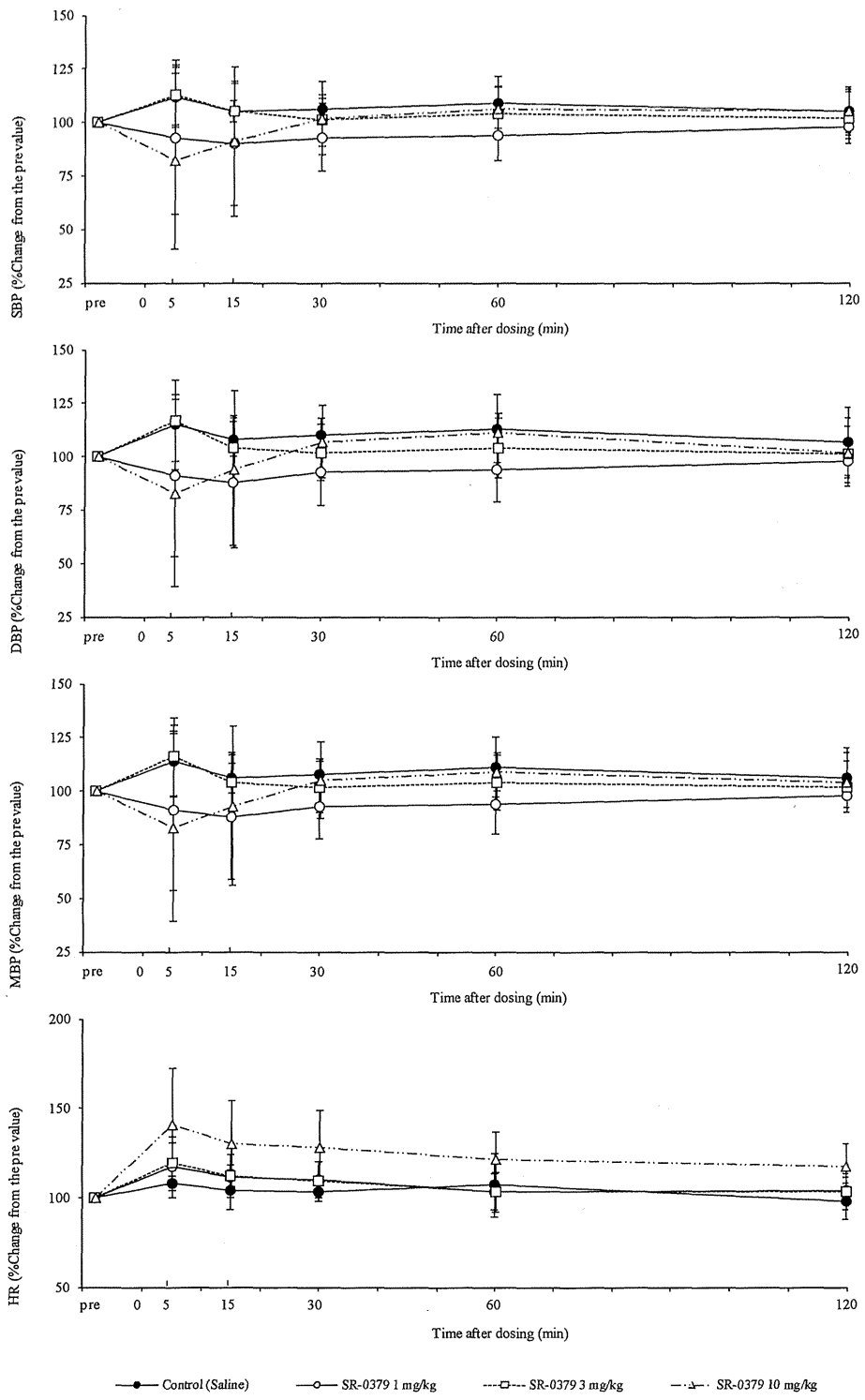


Fig. 1-2 Blood pressure and heart rate in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - %Change from the pre value

Data are the mean ± standard deviations of 4 animals.

No significant difference was noted between the control and SR-0379 treated groups.

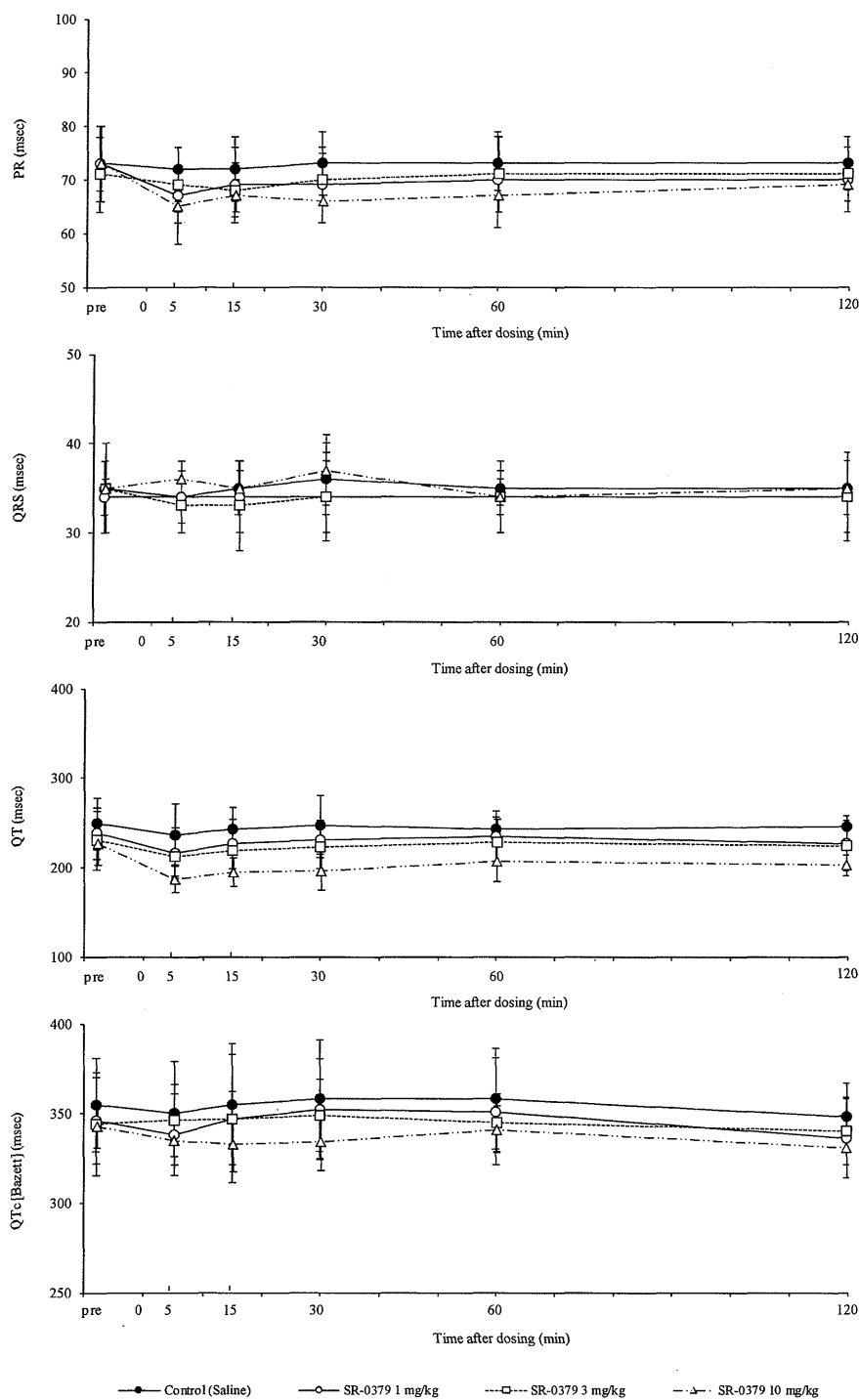


Fig. 2-1 Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379 - Actual value

Data are the mean \pm standard deviations of 4 animals.

No significant difference was noted between the control and SR-0379 treated groups.

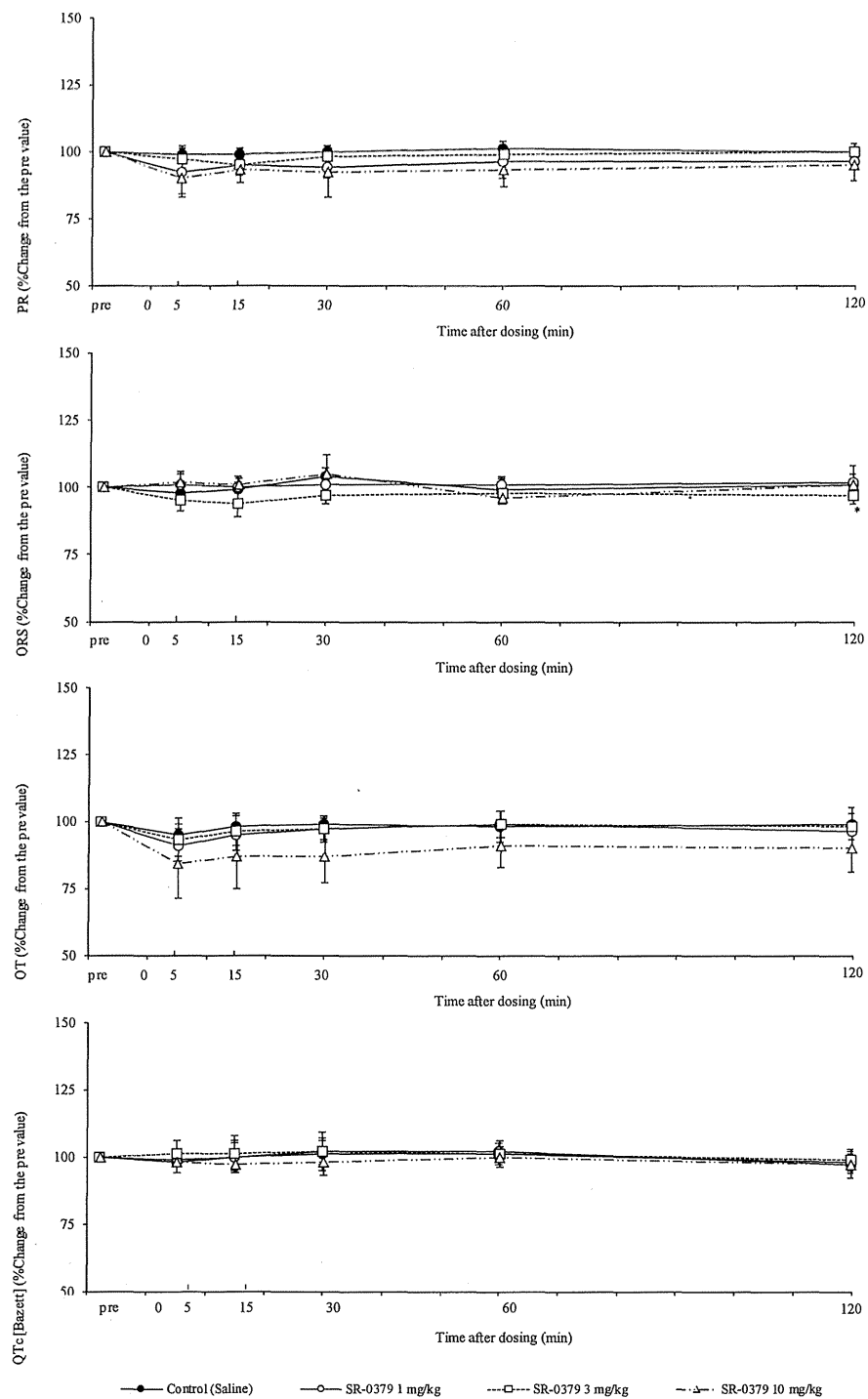


Fig. 2-2 Electrocardiography in conscious monkeys treated subcutaneously with SR-0379
- %Change from the pre value

Data are the mean \pm standard deviations of 4 animals.

No significant difference was noted between the control and SR-0379 treated groups.