

別添 4.

厚生労働行政推進調査事業費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
非ヒト霊長類の動物実験代替法等の薬事上の取り扱いに関する研究

令和5年度 分担研究報告書

コモンマーモセットを用いた安全性評価に関する調査

研究代表者 小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部 部長

研究協力者 松下 幸平

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部 室長

研究要旨

カニクイザル、アカゲザル等の非ヒト霊長類 (NHP: non-human primates) は、医薬品開発における有効性、安全性等の評価において重要な役割を果たしているが、現在世界的に供給不足と価格高騰が生じている。コモンマーモセットは国内で実験動物として繁殖されている NHP であり、医薬品開発における非臨床試験に適用できれば、これらの問題を解決する一助となることが期待される。本研究では免疫毒性試験である T 細胞依存性抗体産生試験へのコモンマーモセットの反応性/適用性について検討した。また、国内外の医薬品開発におけるコモンマーモセットの利用状況についても、情報収集をおこなった。

コモンマーモセット (雄、21-46 ヶ月齢) に免疫原である keyhole limpet hemocyanin (KLH, 2 mg/kg 体重/日, 皮下, 2 回) あるいは免疫抑制剤であるシクロスポリン (25 mg/kg 体重/日, 皮下, 28 日間) をそれぞれ単独あるいは併用投与した。抗 KLH 抗体産生に対するシクロスポリンの影響を検証する目的で、対照群および KLH 群の血清中抗 KLH 抗体価を ELISA にて測定した結果、対照群との間に差は認められなかった。一方、剖検時に採取した全身諸臓器の病理組織学的検査では種々の自然発生性病変が認められ、これらの情報は今後コモンマーモセットを安全性試験に適用するうえで重要な知見となることが期待された。引き続き、抗 KLH 抗体産生を誘導する KLH の至適投与条件を検討するため、アジュバントである Alum を併用投与する実験を立案してコモンマーモセットを導入した。入荷後に *Clostridium difficile* による下痢及び体重低下が認められたため、当初の予定通り実験を行うことが困難となった。抗生物質の投与及び糞便移植等を行うことにより症状は改善されたため、今後動物実験及び解析を行い、コモンマーモセットの免疫毒性試験への適用性について検証する予定である。

また、医薬品開発において、コモンマーモセットを用いた安全性評価は限定的ではあるものの、医薬品医療機器総合機構において評価資料として用いられている。不足する基礎的データを補うことにより、他の NHP よりも適切な場合の代替となる潜在性があると考えられた。

A. 研究目的

カニクイザル、アカゲザル等の非ヒト霊長類（NHP：non-human primates）は、医薬品開発における有効性、安全性等の評価において重要な役割を果たしている。特にNHPを用いた安全性試験は、抗体医薬品など近年開発が目覚ましい個別化医療の開発に必須とされている。国内で必要なNHPの多くは海外からの輸入に依存しているが、COVID-19のパンデミック以降、ワクチン等の開発におけるNHPの需要が急増するとともに、これまで主要な輸出国であった中国が輸出を停止したこと等により、現在、世界的にNHPの供給不足と価格高騰が生じている。本件は一過性の事象ではなく、パンデミック後も、バイオ医薬品の世界的な開発ペースの加速化に伴い、NHPの需要は引き続き高止まりすると予測される。このまま現状の供給不足が続いた場合、我が国での医薬品の開発・承認にも支障が生じるため、喫緊の対応が必要である。

コモンマーモセットは小型（体重 250-500 g）で繁殖が容易（1.5歳で性成熟に達し、1回の産子数は1-3匹）という特徴を持つNHPであり、国内でも実験動物として繁殖されている。よってコモンマーモセットを医薬品開発における非臨床試験に適用することができれば、NHPの海外からの供給不足および価格高騰の問題を解決する一助となることが期待される。既に一部の医薬品開発においてコモンマーモセットを用いた非臨床試験が行われているが、その多くは薬理試験であり、安全性試験に用いる実験動物としての適格性に関する基礎情報は限られている。

免疫毒性試験にはげっ歯類が用いられることが多いが、ヒトにおける免疫反応がげっ歯類よりもNHPに近いと考えられる場合には、NHPが適用されることも考えら

れる。さらに、NHPの主な対象となるバイオ医薬品では、免疫原性が副作用として問題になることもあり、適切な感受性を示すことも必要と考えられる。本研究では、代表的な免疫毒性試験であるT細胞依存性抗体産生試験（TDAR）へのコモンマーモセットの反応性/適用性について検討した。

また、国内外の医薬品開発におけるコモンマーモセットの利用状況についても、情報収集をおこなった。

B. 研究方法

B-1 コモンマーモセットを用いた試験

本動物実験は日本クレア株式会社で実施し、標本作製および鏡検を国立医薬品食品衛生研究所病理部に実施した。合計8頭の雄コモンマーモセット（21～46ヶ月齢）を4群（各群2匹）に配し、免疫原であるKLH（keyhole limpet hemocyanin）あるいは免疫抑制剤であるシクロスポリンをそれぞれ単独あるいは併用投与した。KLHは媒体をPBSとして2 mg/kg 体重/日の用量で2回（Day 7及び21）皮下投与し、シクロスポリンは生理食塩水を媒体として25 mg/kg 体重/日の用量で28日間皮下投与（Day 1-28）した。KLH及びシクロスポリンの投与用量及び回数はカニクイザル等の文献情報からそれぞれ免疫を誘導あるいは抑制することが十分に可能であることが予測される条件を設定した。また対照群にはそれぞれの媒体を同様に投与した。試験期間中は毎日一般状態を観察し、体重測定は被験物質投与開始日及び採材日を含め週に1回以上とした。

Day 29に0.04 mg/kg メデトミジン（ドミトール、日本全薬工業）、0.4 mg/kg ミダゾラム（ドルミカム注射液10mg、アステラス製薬）、0.4 mg/kg ブトルファノール混合液（ベトルファール5 mg、Meiji Seika ファ

ルマ)を筋肉内投与して鎮静後に1-3%イソフルラン(ファイザー、キャリアガスO₂)のマスク吸入によって麻酔を維持し、腹大動脈より採血して安楽死処置とした。採取後の血液から血清を分離し、対照群及びKLH投与群についてELISA法により抗KLH抗体の抗体価を測定した。また剖検時に全身諸臓器を採材し、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、肺、脳、胸腺、副腎及び精巣については重量を測定後、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬し室温で保管・固定後、定法に従って切出し・標本作製を行い、病理組織学的検査を実施した。

(倫理面への配慮)

本試験は「公益財団法人実験動物中央研究所 動物実験委員会」による試験計画書の審査、及び「国立医薬品食品衛生研究所 動物実験の適正な実施に関する規定」を遵守して動物実験計画書を作成し、同動物実験委員会による承認を得た上で、関係法令を遵守して実施した。動物愛護の精神に則って動物飼育を行い、動物の処置は倫理規定に十分配慮して熟練者が実施し、安楽死及び実験終了時、動物はすべて鎮静・麻酔下で大動脈からの脱血により安楽死させ、動物に与える苦痛を最小限に留めた。

B-2 コモンマーモセットの使用状況

医薬品開発におけるコモンマーモセットの使用状況について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医療用医薬品添付文書等情報検索(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)のインタビューフォーム検索を用いて検討した。インタビューフォームにおいて、薬効薬理、薬物動態、毒性試験のいずれの項目でコモンマーモセットが使用されたか確認した。また、ホームページや文

献情報等から、海外でのコモンマーモセットの使用に関する記載を検索した。

(倫理面への配慮)

文献等調査に基づく研究であるため、該当しない。

C. 研究結果

C-1 コモンマーモセットを用いた試験

シクロスポリン+KLH群の1例にClostridium difficileによる腸炎が認められ体重の減少が認められたものの、その他の個体において一般状態観察及び体重測定において異常は観察されなかった(Table 1)。血中KLH抗体価の測定では、対照群及びKLH群ともに十分な吸光値は得られなかった(Table 2)。

臓器重量測定において被験物質投与の影響と考えられる明らかな変化は認められなかった(Table 3)。病理組織学的検査においては、腎臓における進行性腎症など自然発生性病変が全群において認められたものの、被験物質投与の影響は観察されなかった(Table 4)。

C-2 コモンマーモセットの使用状況

インタビューフォーム検索上(Figure 1, Table 5)、2016年からPMDAへの医薬品申請資料への記載が認められ、2022年には9件の申請においてコモンマーモセットが用いられていた。2023年は2件であったが、2024年は5月現在で3件に使用されている。2022年は薬効薬理試験での使用が7件認められ突出していたが、毒性試験には毎年1~2件に用いられていた。米国の医薬品開発におけるコモンマーモセットの使用実態については、内容の確認が不十分であるが50品目において申請資料に“common marmoset”の用語が用いられていた。日本で承認されている品目は、同様

の申請書が提出されていると考えられる。NHP を用いた非臨床試験について、2022 年に FDA から発出されていた COVID-19 パンデミックに起因する NHP の供給不足を緩和するために、NHP を用いる試験の限定を要望する業界向けガイダンス <https://digirepo.nlm.nih.gov/master/borndig/9918451285806676/9918451285806676.pdf> は、2023 年 5 月に取り下げられており、<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230023001174> 今後も一定数の NHP を用いた試験が実施されると考えられる。また、医薬品開発に限らない、科学研究については、米国国立衛生研究所 (National Institutes of Health ; NIH) が支援する研究における NHP の使用に関する調査の結果、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37184189/> 神経科学及び神経変性疾患、予期せぬ感染症、免疫療法、生殖、老化、慢性炎症性疾患などの領域では、NHP の使用を増やす必要があると考えられ、特にアカゲザルとカニクイザルのマカク属及びマーモセットの使用増加が考えられるとされている。文献検索では、パーキンソン病のモデルとしての使用例も複数認められた。

D. 考察

D-1 コモンマーモセットを用いた試験

TDAR は KLH 等の投与により抗体産生を誘導し、それに対する被験物質の影響を評価する試験法である。本研究における一般状態観察及び体重測定では、全ての被験物質群投与において投与の影響は認められなかったことから、シクロスポリンは本投与条件にて TDAR へ適用可能と考えられた。一方、KLH 群における血清中の抗 KLH 抗体価に対照群との差は認められなかったため、抗 KLH 抗体の産生を誘導す

る KLH の投与条件を検討する必要があると考えられた。

全身諸臓器の病理組織学的検査では、腎臓における進行性腎症など種々の自然発生性病変が観察された。これらの基礎的な知見はコモンマーモセットを免疫毒性試験等の安全性試験に適用するうえで重要な情報となることが期待される。

引き続き、抗 KLH 抗体の産生を誘導する KLH の至適投与条件を検討することを目的とし、KLH とともにアジュバントとして Alum を併用投与する実験を計画した。当初の計画では本年度中に実験を終了する予定であったが、日本クレア株式会社から動物実験中央研究所に動物を導入したところ、Clostridium difficile による下痢及び体重低下を示す個体が認められたため、計画通りに実験を実施することが困難となった。Clostridium difficile の毒素産生例が見られたため、全例にバンコマイシン投与及び糞便移植を行うことによって症状は改善されたため、来年度には実験を遂行できると考えられる。

D-2 コモンマーモセットの使用状況

現在のところ、医薬品開発におけるコモンマーモセットの使用は限定的であるが、薬物代謝などの面で、使用が合理的と考えられる場合は、入手のしやすさ、低体重であるため被験物質が少量で検討可能となることなどのアドバンテージがある。成長発達や免疫反応など基礎的なデータの不足を補う研究が必要と考えられた。

E. 結論

E-1 コモンマーモセットを用いた試験

TDAR へのコモンマーモセットの反応性/適用性を検討する目的で実験を実施した。その結果、当初の条件では KLH 投与

群で抗 KLH 抗体価の上昇が認められなかったため、今後はアジュバントの併用投与を含む KLH の至適投与条件を検討する必要があると考えられた。一方、本実験により得られた背景データは、今後コモンマーモセットを安全性試験に適用するうえで重要な基礎的知見となることが期待される。

E-2 コモンマーモセットの使用状況

医薬品開発において、コモンマーモセットを用いた安全性評価は限定的ではあるものの、PMDA において評価資料として用いられている。不足する基礎的データを補うことにより、他の NHP よりも適切な場合の代替となる潜在性があると考えられた。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

該当なし

F.2 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Table 1. 体重の推移.

| Group | Animal No. | Days before administration (Day) | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|------------|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | -4 | 1* | 3 | 5 | 7 | 10 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 29 |
| control | 17824 | 328 | 314 | 316 | 322 | 319 | 318 | 324 | 320 | 320 | 323 | 320 | 320 |
| | 17260 | 365 | 360 | 370 | 375 | 372 | 369 | 370 | 366 | 368 | 365 | 358 | 356 |
| Ciclosporin 50 mg/kg, 4wks, s.c. | 17400 | 380 | 365 | 370 | 384 | 382 | 380 | 381 | 377 | 370 | 367 | 367 | 361 |
| | 17292 | 310 | 295 | 295 | 298 | 297 | 302 | 306 | 303 | 297 | 303 | 300 | 308 |
| KLH 2 mg/kg, two doses, s.c. | 17294 | 318 | 315 | 318 | 327 | 328 | 326 | 330 | 334 | 333 | 335 | 345 | 335 |
| | 17280 | 338 | 328 | 327 | 326 | 335 | 332 | 336 | 334 | 327 | 327 | 325 | 320 |
| Ciclosporin+KLH | 17821 | 328 | 330 | 325 | 327 | 313 | 310 | 313 | 306 | 298 | 296 | 285 | 280 |
| | 17284 | 345 | 335 | 345 | 352 | 352 | 355 | 368 | 364 | 358 | 353 | 360 | 340 |

* : First administration day

unit : g

Table 2. 血中抗 KLH 抗体価の測定

| KLH 投与 検体番号 | 希釈倍率 | 吸光値 | コントロール 検体番号 | 希釈倍率 | 吸光値 |
|----------------|-------|-------|----------------|-------|-------|
| 17294 | x50 | 0.004 | 17824 | x50 | 0.003 |
| | x100 | 0.011 | | x100 | 0.009 |
| | x1000 | 0.043 | | x1000 | 0.049 |
| 17280 | x50 | 0.002 | 17260 | x50 | 0.001 |
| | x100 | 0.004 | | x100 | 0.007 |
| | x1000 | 0.034 | | x1000 | 0.033 |
| 希釈液 | | 0.050 | 希釈液 | | 0.060 |

Table 3. 臓器重量

| Group Organs | control | | Ciclosporin 25 mg/kg, 4wks, s.c. | | KLH 2 mg/kg, two doses, s.c. | | Ciclosporin+KLH | |
|-----------------------|---------|-------|--|-------|------------------------------------|-------|-----------------|-------|
| | 17824 | 17260 | 17400 | 17292 | 17294 | 17280 | 17821 | 17284 |
| Brain | 7.47 | 7.09 | 7.59 | 7.24 | 7.40 | 7.61 | 7.28 | 7.57 |
| Thymus | 0.28 | 0.33 | 0.25 | 0.07 | 0.09 | 0.15 | 0.07 | 0.12 |
| Heart | 1.83 | 2.37 | 2.42 | 1.93 | 2.73 | 2.09 | 1.68 | 2.22 |
| Lung | 1.44 | 1.70 | 1.99 | 1.43 | 1.49 | 1.56 | 1.38 | 1.90 |
| Liver | 12.53 | 13.28 | 12.20 | 14.10 | 15.26 | 13.01 | 9.60 | 12.25 |
| Spleen | 0.42 | 0.36 | 0.33 | 0.49 | 0.23 | 0.38 | 0.41 | 0.34 |
| Kidney (right) | 1.04 | 1.07 | 1.01 | 0.96 | 1.21 | 0.96 | 0.77 | 1.27 |
| Kidney (left) | 1.07 | 1.05 | 1.03 | 0.88 | 1.14 | 0.96 | 0.73 | 1.38 |
| Adrenal gland (right) | 0.08 | 0.07 | 0.10 | 0.07 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | 0.10 |
| Adrenal gland (left) | 0.02 | 0.04 | 0.10 | 0.07 | 0.07 | 0.07 | 0.05 | 0.07 |
| Testis (right) | 0.42 | 0.73 | 0.66 | 0.68 | 0.60 | 0.68 | 0.49 | 0.58 |
| Testis (left) | 0.40 | 0.83 | 0.56 | 0.63 | 0.55 | 0.64 | 0.52 | 0.54 |

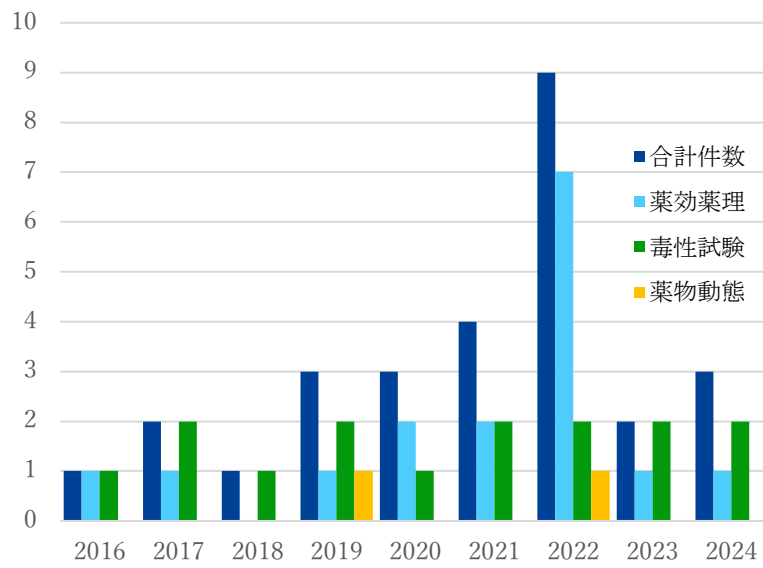
unit : g

Table 4. 病理組織学的検査

| | | 群 | コントロール | | シクロスポリン | | KLH | | シクロスポリン +KLH | |
|------|--------------|----|--------|-------|---------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
| | | | 年齢 | 個体番号 | 個体番号 | 個体番号 | 個体番号 | 個体番号 | 個体番号 | 個体番号 |
| | | | | 1歳8ヵ月 | 17824 | 17260 | 17400 | 17292 | 17294 | 17280 |
| 腎臓 | 進行性腎症 | ± | - | - | - | - | - | - | - | ○ |
| | | + | - | - | - | - | ○ | - | - | - |
| 十二指腸 | 潰瘍 | + | - | ○ | - | - | - | - | - | - |
| 副腎 | 髓外造血 | ± | ○ | ○ | ○ | - | - | ○ | ○ | ○ |
| | | + | - | - | - | - | ○ | - | - | - |
| | 皮質細胞の空胞化 | + | - | ○ | - | - | - | - | - | ○ |
| | | ++ | - | - | - | - | ○ | - | - | - |
| 甲状腺 | 異所性胸腺 | ± | ○ | - | - | - | - | - | ○ | ○ |
| | 限局性の濾胞上皮の小型化 | ± | - | - | - | - | - | - | ○ | - |
| | | + | ○ | - | - | ○ | - | - | - | ○ |
| | 単核球浸潤 | ± | ○ | - | - | - | ○ | - | - | ○ |
| | | + | - | - | - | ○ | - | - | - | - |

(±) Mild, (+) Slight, (++) Moderate, (+++) Marked, (++++ Severe

Figure 1. 医薬品医療機器総合機構におけるコモンマーモセットを用いた評価件数の推移



| | | | | | | | |
|----|------------|---------------------|------------------------------|--|---|--------------------------------|--|
| 14 | 2021-09-28 | アダリムマブ (遺伝子組換え) | ヒュミラ皮下注 40mgシリンジ 0.4mL | 製造販売元/サ アプイ合同会 社 販売元/エ ンヂイ株式会社、フ ロモーション提携 /EAファーマ株 式会社 | ヒト型抗ヒトTNFαモノクロー ナル抗体製剤 | 薬効薬理VI. 2 | ②TNFα中和作用の種特異性 TNFα誘発細胞傷害に対する中和作用を指標に、ヒト及び異種動物(アカゲザル、チンパンジー、ヒヒ、カニクイザル、イス、マウスマウス、ウサギ及びラット)由 来のTNFαに対するアダリムマブの種特異性を検討したところ、アダリムマブは、重鎖種及びヒス由来のTNFαによる誘発細胞死に対して、高い中和作用を示し、ヒトにお ける作用と近似した。一方、ウサギにおける作用は弱く、ブタ及びマウスにおいては、試験で用いたアダリムマブの最高濃度でも50%の中和作用は得られなかった。 |
| 15 | 2022-01-28 | デュピルマブ (遺伝子組換え) | デュピクセント 皮下注300mg シリンジ | 製造販売元/サ アプイ株式会社 販売元/リジェネ ロン社 | ヒト型抗IL-4/13受容体 モノクローナル抗体(遺伝子 組換え) | 薬効薬理VI. 2 | 1)ヒト及びその他の動物物のIL-4Raに対する結合親和性(in vitro) アカゲザルIL-4Ra(MmIL-4Ra)及びヒトIL-4Ra(HuIL-4Ra)単量体への結合親和性も同程度に弱かった。 |
| 16 | 2022-03-18 | チカグレロル | プリリン錠60 mg | 製造販売元/ア ストラゼネカ株 式会社 | 抗血小板剤 | 毒性試験IX. 2 | (1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、マウスマウス) (2) 反復投与毒性試験 (ラット、マウスマウス) 3) マウスマウス3か月間経口投与試験 4) マウスマウス12か月間経口投与試験 |
| 17 | 2022-03-18 | ロビニロール塩 酸塩 | レキップCR錠 2mg | 製造販売元/ダ ラクソ・スミスク ライン株式会社 | 除光性ドパミン D 2 受容体拮 抗薬 | 薬効薬理VI. 2 | 1) 抗パーキンソン病作用(マウスマウス) 7) 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)処置後のパーキンソン病様症状を呈したマウスマウスにおいて、ロビニロールは、15mg/kg以上で有意かつ用量依 存的に自発運動を増加させ、0.3mg/kg以上で巧緻運動を改善した。また、L-dopaと併用した場合には、L-dopa単独投与と比較して有意に自発運動を増加させた。 |
| 18 | 2022-04-08 | イストラデフィ リン | ノウリア錠 20mg | 製造販売元/協 和キリン株式会 社 | アデニンシトシン受容体拮抗 薬 | 薬効薬理VI. 2 | イストラデフィリンはパーキンソン病モデルである1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)処置マウスマウスの自発運動を増加させ、運動機能障害を改善 した。イストラデフィリンをレボドパと併用すると、レボドパの作用は増強され、レボドパの作用持続時間が延長された。 イストラデフィリンはMPTP処置マウスマウスのレボドパによる不随意運動の強度に影響しなかった。 |
| 19 | 2022-04-08 | ロビニロール塩 酸塩 | ハルロビデー P錠8mg | 製造販売元/久 光製薬株式会社 販売元/協和キ リン株式会社 | 経口吸収型ドパミン作動性 パーキンソン病治療薬 | 薬効薬理VI. 1 | 追加の記載 マウス、ラット及びマウスマウスにおいて抗不安作用及び抗うつ作用を示した。 |
| 20 | 2022-06-15 | ロチゴテン | ニューロパフ チP錠2.25mg | 製造販売元/大 塚製薬株式会社 | ドパミン作動性パーキンソン 病治療薬・レズレステレ グ症候群治療薬 | 薬効薬理VI. 2 | ⑥パーキンソン病サルモデル症候改善作用19) MPTP処置サルモデルにおいて、ロチゴテン(0.01875~0.3 mg/kg)を皮下投与した時の自発運動量に対する作用及び運動機能障害改善作用を検討した。ロチゴテン皮 下投与によりMPTP処置サルの自発運動量は顕著な増加を示し、その作用持続時間は用量依存的に持続した。また、運動機能障害スコアを指標とした場合、ロチゴテン は全ての用量で改善作用を示し、その効力は用量依存的に持続した。 |
| 21 | 2022-07-29 | アリスキレンフ マル酸塩 | ラジレス錠15 0mg | 製造販売元/株 式会社 オープン パンフィック | 直接的レニン阻害剤 | 薬効薬理VI. 2 毒性試験IX. 2 | ①マウスマウスにおけるPRA(血漿アンギオテンニン活性)阻害作用20) マウスマウスに試験: 週間前から実験期間終了まで低ナトリウム食を与えた軽度低ナトリウム処置マウスマウスと、さらに利尿薬のフロセミドを実験開始2日前から飲水投 与(6mg/kg/日)し、試験実施と20時間前にも低肉内投与(9mg/kg)した重度低ナトリウム処置マウスマウスを用い、アリスキレンのPRA阻害作用を検討した。重度低ナ トリウムマウスマウスにアリスキレンを単回経口投与(0.3、1.3、10mg/kg)したときの、血漿中アリスキレン濃度とPRA阻害率は下表のおりであった。(PRA阻害率は、各個体 における薬物投与前のPRAを基準値とした)。経口投与後、血漿中アリスキレン濃度は用量依存的に上昇し、0.3mg/kg投与群では、1.5時間及び3時間後にPRAは完全 に阻害され、投与6時間後のPRA阻害率は87%であったが、24時間後にその効果は消失した。アリスキレン3及び10mg/kg投与群で、24時間PRAを完全に阻害した。 ②マウスマウスにおける降圧作用 i) 単回経口投与20) 重度低ナトリウム処置マウスマウスに、アリスキレン0.3、1.3又は10mg/kgを単回経口投与し、無麻酔・無拘束下のテラメトリ法で平均動脈圧(MAP)と心拍数(HR)を測 定した。アリスキレン投与により、MAPは用量依存的に低下し、最大のMAP低下が3mg/kg投与群で認められた(30±3mmHg、p<0.001 vs 経口対照群)。20mmHgを超える低 下が約6時間持続した。10mg/kg投与群では、最大のMAP低下は3mg/kg投与群と同程度であったが、20mmHgを超え5MAPの低下は16時間持続した。 ii) 反復経口投与18) 軽度低ナトリウム処置マウスマウスに、アリスキレン3又は10mg/kgを1日1回、8日間反復経口投与し、無麻酔・無拘束下に降圧効果を検討した。アリスキレン3mg/kg は、初回投与直後から平均動脈圧(MAP)を10mmHg程度低下させ、その後も作用は持続した。アリスキレン10mg/kgの初回投与において、MAPは約13mmHg低下し、 投与を反復すると、変動はあるもののMAPの低下が認められた。アリスキレン投与を中止後、MAPは緩やかに上昇する傾向を示した。心拍数(HR)はいずれの群においても 有意な変化を認めなかった。アリスキレンの降圧効果は、反復投与で維持され、投与を中止してもMAPの反跳現象を誘発しなかった。 (1) 単回投与毒性試験 2) マウスマウス(雌雄各2例、精製水に溶解、強制経口投与) 非けつ歯類における急性毒性については、投与量漸増試験の結果を用いて評価した。アリスキレンの20及び50mg/kgを各4日間、100mg/kgを7日間、投与量を漸増し強 制経口投与した結果、死亡はみられなかった。一般状態の変化としては、100mg/kg投与において嘔吐、排便または下痢が観察された以外に変化はみられず、良好な忍 容性が認められた。以上のことから、単回経口投与によるマウスマウスにおける概略の致死量は100mg/kg超と考えられた。 |
| 22 | 2022-09-08 | ラサギリマン ドリン酸塩 | アジレト錠 0.5mg | 製造販売元/武 田薬品工業株式 会社 提携/Tea Pharmaceutical Industries Ltd. | パーキンソン病治療薬(選 択的MAO-B阻害剤) | 薬効薬理VI. 2 | 5) MPTP神経毒性に対する保護作用(マウスマウス)8) マウスマウス(Callithrix jacchus)にラサギリマンドリン酸塩及びセレギリン(いずれも10mg/kg)を反復投与(皮下投与: 15日間)したとき、行動学、組織学及び生化学 的に、1-Methyl-4-Fenethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP)による神経毒性が顕著された。 |
| 23 | 2022-09-16 | 三酸化ヒ素 | トリセノックス 注10mg | 製造販売元/日 本新薬株式会社 Licenser from/Cephalon, Inc. | 再発・難治性急性前骨髄球 性白血病治療薬 | 薬物動態VII. 4 | <参考> ヒ素は血流の多い組織に迅速に分布し、各種動物で肝臓、腎臓、脾臓などで高濃度に達した。皮膚や頭髪には他の組織に比べてより長期にわたって残存したが、ラットの 赤血球及びマウスマウスの肝臓を除き、どの動物種の組織にも顕著な蓄積は認められなかった。 |
| 24 | 2022-11-16 | スベリノマブ (遺伝子組換え) | スベドク点 滴注450mg 0mg | 製造販売元/日 本ペーリンガイ ンクヘルム株 式会社 | ヒト型抗ヒトIL-36レセプター モノクローナル抗体製剤 | 薬効薬理VI. 2 | スベリノマブは0.5µMの濃度までマウス、ラット、ハムスター、ミニプタ、マウスマウス及びアカゲザルのIL-36Rとの結合は示さず、カニクイザルIL-36Rに対してごく弱い結合 がみられたことがあった。 |
| 25 | 2023/5/9 | アリスキレンフ マル酸塩 | ラジレス錠15 0mg | 製造販売元/株 式会社 オープン パンフィック | 直接的レニン阻害剤 | 薬効薬理VI. 2. 毒性試験IX. 2 | ①マウスマウスにおけるPRA(血漿アンギオテンニン活性)阻害作用20) マウスマウスに試験: 週間前から実験期間終了まで低ナトリウム食を与えた軽度低ナトリウム処置マウスマウスと、さらに利尿薬のフロセミドを実験開始2日前から飲水投 与(6mg/kg/日)し、試験実施と20時間前にも低肉内投与(9mg/kg)した重度低ナトリウム処置マウスマウスを用い、アリスキレンのPRA阻害作用を検討した。 マウスマウスにおける降圧作用 i) 単回経口投与20) 重度低ナトリウム処置マウスマウスに、アリスキレン0.3、1.3又は10mg/kgを単回経口投与し、無麻酔・無拘束下のテラメトリ法で平均動脈圧(MAP)と心拍数(HR)を測 定した。 反復経口投与18) 軽度低ナトリウム処置マウスマウスに、アリスキレン3又は10mg/kgを1日1回、8日間反復経口投与し、無麻酔・無拘束下に降圧効果を検討した。 1) 単回投与毒性試験 マウスマウス(雌雄各2例、精製水に溶解、強制経口投与) 単回投与致死量は100mg/kg超 2) 反復投与毒性試験 マウスマウス 13週間反復投与毒性試験 無毒性量は2mg/kg/日 3) 26週間反復投与毒性試験 20mg/kg/日群の雄2例、雌1例で腎臓の傍糸球体装置に軽微から軽度の虚形が認められた。以上のことから、本試験における無毒性量は2mg/kg/日と考えられた。 4) ラット 26週間反復投与毒性試験では、150mg/kg/日以上群の雄で尿量の増加及び尿比重の低下、150mg/kg/日以上群の雌で腎臓の虚形、無毒性量は 50mg/kg/日 |
| 26 | 2023/6/20 | サブロプレテ リン酸塩 | ビオプテン顆粒 錠2.5% | 製造販売元/第 三共株式会社 | 天然型テラトドロピオプ テリン製剤 | 毒性試験IX. 2 | (1) 反復投与毒性試験 ラット、マウスマウスを用いた13週間及び52週間の反復経口投与試験において、ラットの無毒性量は13 週間投与で400mg/kg、52週間投与で40mg/kgであり、マウスマウスではいずれの投与期間においても 320mg/kgであった。 |
| 27 | 2024/2/29 | セレギリン塩酸 塩 | エフビーOD錠 2.5 | 製造販売元/エ フビー株式会社 | パーキンソン病治療薬(選 択的MAO-B阻害剤) | 薬効薬理VI. 2 | 4) 線条体ドパミン濃度の増加作用<ラット、サル> ラットを用いた脳内微小透析法による検討にて、セレギリン塩酸塩の単回投与(10.0 mg/kg、腹腔内)、3週間の反復投与(0.25、1.0 mg/kg/日 経口又は0.25 mg/kg/日 腹腔内)のいずれにおいても線条体細胞外ドパミン量の有意な増加が確認された。(p<0.05 Shiner-Williams test 15). マウスマウスにセレギリン0.1 mg/kg、腹腔内を2週間反復投与後、カルドバ/12.5 mg/kg及びレボドパ/10.0 mg/kgを投与し、脳内微小透析法を用いて線条体の 細胞外ドパミン濃度を測定した。セレギリン群の線条体細胞外ドパミン濃度はコントロール(レボドパ単独)群と比較してレボドパ投与後30~150分において有意に高 かった(p<0.05, Mann Whitney U test)。また、ドパミンの脳内抽出時間もコントロール群が150±210分であるのに対し、セレギリン群は330~630分となった16) |
| 28 | 2024/3/18 | オセルタミビル ナトリウム水和物 | オミコルパセ ル75 | 製造販売元/中 外製薬株式会社 | 抗-インフルエンザウイルス 剤 | 毒性試験IX. 2 | 2019-10-17と同じ 追加のデータ マウスマウスにおける反復投与試験62) マウスマウスに対する7日間(100、500、1,000、2,000mg/kg/日)、4週間(100、300、1,000mg/kg/日)、9か月間(50、200、1,000mg/kg/日)反復経口投与試験において、7 日間投与試験の0.200mg/kg/日群で投与直後の軽い嘔吐・流涎がみられ、投与2日目に死亡例が観察された。4週間及び9か月間投与試験では薬物に起因する死亡例はみ られなかった。 7日間投与試験の2,000mg/kg/日群の2日死亡例では、胃腸管に変化(粘膜炎の出血、潰瘍等)がみられた。一般状態としては、流涎、嘔吐が各試験の中・高用量群にみ られた以外、特に著変はみられなかった。無毒性量は4週間投与試験では1,000mg/kg/日、9か月間投与試験では200mg/kg/日と推定された。ラットでみられたような腎臓の異常 所見はマウスマウスではみられなかった。 |
| 29 | 2024/3/26 | サクビトリアル ナトリウム水和物 | エンレスト錠5 0mg | 製造販売元(輸入)/バルテイス ファーマ株式会 社 提携/大塚製 薬株式会社 | 選択的AT1受容体ブロッ カー | 毒性試験IX. 2 | 2019-12-02と同じ(内容は微妙に更新されている) LCZの反復投与毒性試験において、ラットでは100mg/kg/日、カニクイザルでは300mg/kg/日まで良好な忍容性がみられ、無毒性量はいずれの動物種においても 30mg/kg/日と考えられた。AHUの反復投与毒性試験では、AHU投与による新たな毒性学的障害は認められなかった。 LCZによる消化管への影響として、ラットでは排便のびらん及び出血が、カニクイザルでは嘔吐及び下痢が観察された。胃の病理組織学的変化はAHU投与されたラット 及びマウスマウスにおいても認められることから、LCZによる胃炎は主としてAHUの局所刺激性によるものと考えられる。 LCZによる腎臓への影響として、カニクイザルで傍糸球体細胞の肥大及び二次的変化(網状赤血球数及び赤血球数の低下)が認められた。同様の変化はVALの非臨床 毒性試験でも認められており、AT1受容体拮抗作用に関連したものと考えられる。 心臓重量の低下がLCZ及びAHUを投与されたラットで認められた。同様の変化はVALの非臨床毒性試験でも認められており、薬理作用である血圧低下によって心負荷が 低下したことによるものと考えられる。 サクビトリアル/VALサル多(以下LCZ)、サクビトリアル(以下AHU) (LCZのカニクイザルの39週試験のNOAELは、30 mg/kg/day、ラットの26週試験のNOAELは30 mg/kg/day) (AHUのマウスマウスは52週試験のNOAELは、25mg/kg/day、ラットの26週試験のNOAELは600 mg/kg/day) |