

安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験⁸⁾

項目	動物種	評価項目・方法等	最大投与量	主な所見
中枢神経系	カニクイザル (雌雄各3匹/群)	一般状態	500IU/kg (28日間連続 静脈内投与)	本剤の投与に関連する中枢神経系への影響なし
心血管系		心電図		本剤の投与に関連する心血管系への影響なし
呼吸系		一般状態、病理組織学的検査		本剤の投与に関連する呼吸系への影響なし

毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁹⁾

動物種	投与経路	用量 (IU/kg)	主な所見	概略の致死量 (IU/kg)
雌雄ラット(SD)	静脈内	10,000	肝臓及び腎臓の蒼白化、脾臓のうっ血	10,000超
雌雄カニクイザル	静脈内 [*]	50, 500, 1,500	毒性変化なし	1,500超

^{*}28日間反復投与毒性試験のための用量設定試験において急性毒性を評価した。

(2) 反復投与毒性試験¹⁰⁾

動物種	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg)	主な所見	無毒性量 (IU/kg)
雌雄カニクイザル	静脈内	4週間 (1回/1日) +休薬2週間	0, 50, 500	500IU/kg群：出血(鼠径部、後腹膜等)、脾臓、肝臓、脾臓、腎臓、肺及び心臓の蒼白化、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの低値回復性：あり(出血を除く)	50

(3) 局所刺激性試験¹¹⁾

動物種	投与経路	用量(IU)	主な所見
ウサギ/NZW	静脈周囲	40	異常所見なし
ウサギ/NZW	静脈周囲	160, 200, 240, 320	異常所見なし

(4) 免疫原性試験¹²⁾

■ ex vivo試験 (T細胞アッセイEpiScreen™試験)

試験系	主な所見
ヒト末梢血単核細胞	第Ⅷ因子のリンカー配列に変異を加えた複数のペプチドに対するT細胞応答を検討した結果、第Ⅷ因子のリンカー配列に重要なT細胞エピトープは含まれないことが示された。

■ In vivo試験

動物種	性別/匹数	投与経路	投与期間	用量 (IU/kg)	主な所見
イヌ/ ビーグル犬	雄2	静脈内	単回投与	125	1匹でインヒビターが検出された。
サル/ カニクイザル	50IU/kg: 雄1、雌1 500→1,500IU/kg: 雄1、雌1	静脈内	21日間 (1~7、11、14、21日に 投与)	50	Day25に1匹で抗第Ⅷ因子抗体が検出された。 Day55に1匹で低力価インヒビター (<3BU)が検出された。
			500IU/kg 21日間 (1~7、11、14、21日に 投与) 1,500IU/kg 13日間 (29~41日、隔日投与)	500、 1,500	Day25以降、2匹に抗第Ⅷ因子抗体が検出された。
サル/ カニクイザル	50IU/kg: 雄3、雌3 500IU/kg: 雄5、雌5	静脈内	28日間(連日)	50	Day21に1匹(抗体価21.2μg/mL)、 Day29に3匹(41.4、23.0、22.2μg/ mL)に、バックグラウンド値をわずかに 超える抗第Ⅷ因子抗体価が認められ た。28日間の投与期においてインヒ ビターは検出されなかった。
				500	Day13にほとんどのサルで検出可能 レベルの抗第Ⅷ因子抗体価の増加が みられ、Day29まで増加し続けた。ま た、Day13以降にインヒビターが検 出され、Day29において平均インヒビ ター力価が最大となった。