

目 次

水 薬理作用	165
総括	165
1. 効力を裏付ける薬理試験	166
要約	166
(1) 効力を裏付ける薬理試験.....	166
1) In vivo 系でのゴセレリン徐放剤およびゴセレリン水性注射剤の抗腫瘍効果.....	166
2) In vitro 系でのゴセレリンの抗腫瘍効果.....	166
(2) 作用機序	167
1) In vitro 系における内分泌作用.....	167
2) In vivo 系における内分泌作用.....	167
(3) 不純物・代謝物の薬理試験	168
2. 一般薬理試験.....	171
(1) 一般薬理試験成績の要約.....	171
(2) 乳酸グリコール酸共重合体（1:1）の一般薬理試験成績の要約.....	171

略語一覧表

ゴセレリン	1-[5-Oxo-L-Pro-L-His-L-Trp-L-Ser-L-Tyr-D-Ser(Bu ¹)-L-Leu-L-Arg-L-Pro-]NHNHCONH ₂	
DMBA	7,12-ジメチルベンズアントラセン	7,12-Dimethyl(a)benzanthracene
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン GnRH と同義	Luteinizing Hormone- Releasing Hormone
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle-Stimulating Hormone
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing Hormone
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン	Human Chorionic Gonadotrophin
s.c.	皮下投与	subcutaneous route
i.m.	筋肉内投与	Intramuscular route
i.v.	静脈内投与	Intravenous route
p.o.	経口投与	per os

ホ 薬理作用

総括

ゾラデックス LA10.8mg デポ（以下 10.8mg デポと略）は、ゴセレリン 10.8mg を含有する徐放性製剤である。本薬の「前立腺癌」を適応症とした新剤型医薬品としての承認申請は、既承認の「前立腺癌」および「閉経前乳癌」申請時の製剤（ゾラデックス 3.6mg デポ、以下 3.6mg デポと略）のゴセレリン含量を 3 倍に増加し、少なくとも 12 週間にわたってゴセレリンを放出するように設計した製剤を用いて行われる。3.6mg デポは「前立腺癌」に対しては平成 3 年 6 月 28 日に、また「閉経前乳癌」に対しては平成 6 年 1 月 19 日に承認されており、ゴセレリンあるいはそれを徐放化した製剤の作用機序および動物モデルにおける有効性ならびに一般薬理試験の成績については、これら承認済みの資料中で十分に検討されている。今回申請する 10.8mg デポは新剤型医薬品であるので、参考として前立腺癌に対する 3.6mg デポの承認申請時に提出した薬理試験成績の要約と試験成績一覧表を示した（表 ホ-1及び表 ホ-2）。

1. 効力を裏付ける薬理試験

要約

ゴセレリンは視床下部ホルモンである黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) の類縁体 (LH-RH アナログ) である。ゴセレリンの持続投与により、下垂体 LH-RH 受容体のダウンレギュレーションが引き起こされ、下垂体-性腺系が抑制される。その結果、血中のアンドロゲンまたはエストロゲン濃度が低下し、ホルモン依存性の前立腺癌、乳癌に対する抗腫瘍効果が発揮される。

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) In vivo 系でのゴセレリン徐放剤およびゴセレリン水性注射剤の抗腫瘍効果

ラット皮下に移植した Dunning R3327 アンドロゲン感受性ラット前立腺癌に対し、ゴセレリン徐放剤 1mg/body を 28 日毎に 1 筒ずつ 8 回皮下投与すると、外科的去勢と同等の腫瘍増殖抑制効果を示した。精巣、腹側前立腺、精囊の各組織重量および血清 LH、FSH、テストステロンの有意な低下がみられた。

DMBA 誘発ラット乳癌に対し、ゴセレリン徐放剤 300 μ g/body を 28 日毎に 1 筒ずつ 1 回または 3 回皮下投与した。単回投与、3 回反復投与ともに腫瘍の退縮および増殖抑制作用を示した。3 回反復投与群では、単回投与群よりも腫瘍増殖抑制効果が強く、腫瘍が再増殖するまでの期間が長かった。

DMBA 誘発ラット乳癌に対し、ゴセレリン徐放剤 300 μ g/body を DMBA 投与後 30 日目から 28 日に 1 回の頻度で 3 回投与または死亡時まで生涯投与すると、継続的な発情抑制および腫瘍出現の遅延がみられた。3 回投与よりも生涯投与の方が、腫瘍の出現及び増殖遅延作用が優れていた。

DMBA 誘発ラット乳癌にゴセレリン水性注射剤を 5 μ g/body の用量で 1 日 2 回 28 日間皮下投与すると、一部の腫瘍の消失がみられた。新規腫瘍の出現も抑制された。完全に消失しなかった残りの腫瘍でも退縮または増殖停止がみられ、まれに非常に緩慢な増殖を示す腫瘍が認められた。腫瘍面積の平均値は減少し、新規の腫瘍出現は認められなかった。同様の腫瘍増殖抑制効果は、筋肉内投与でもみられた。

ラット皮下に移植したプロラクチン分泌下垂体腫瘍 7315a に対し、ゴセレリン水性注射剤を 5 または 25 μ g/body の用量で 1 日 2 回 12 日間皮下投与すると、両群で腫瘍の増殖抑制作用がみられた。同時に、血中エストラジオール濃度の低下、卵巣および子宮重量の低下が認められた。

2) In vitro 系でのゴセレリンの抗腫瘍効果

アンドロゲン依存性増殖を示すシオノギマウス乳癌細胞の培養液に、ゴセレリン 1 μ g/mL を添加し、増殖に及ぼす作用を検討した。テストステロン添加の有無にかかわらず、増殖抑制作用

は認められなかった。

(2)作用機序

1) In vitro 系における内分泌作用

^{125}I 標識リュープロライドの結合を 50% 阻害する LH-RH あるいはゴセレリンの濃度を指標として、未成熟雌ラット下垂体 LH-RH 受容体に対するゴセレリンの結合能を検討したところ、ゴセレリンの結合活性は LH-RH よりも約 7 倍強力であった。

雄ラット下垂体細胞にゴセレリンを $10^{-12} \sim 10^{-7}\text{M}$ の濃度で作用させると、濃度依存的に LH の分泌を刺激し、その作用は LH-RH よりも強力であった。

未成熟雌ラット卵巣の顆粒膜細胞からのホルモン分泌に及ぼす影響を検討した。ゴセレリンはエストラジオールおよびプロゲステロンの分泌を用量依存的に抑制し、その程度は LH-RH よりも 5~10 倍強力であった。

ラットのライディヒ細胞培養系にゴセレリンを作用させると、 $10 \sim 10^5 \text{ ng/mL}$ の濃度でわずかなテストステロン分泌増加がみられた。

2) In vivo 系における内分泌作用

成熟雄ラットにゴセレリン水性注射剤を 5、25、125 $\mu\text{g/kg/day}$ の用量で 21 日間皮下投与した。全用量で精巣および精嚢重量の有意な低下がみられ、25 および 125 $\mu\text{g/kg}$ の用量で腹側前立腺重量の低下がみられた。しかし、その程度は外科的去勢群と比較して弱かった。

雄ラットにゴセレリン徐放剤を 500 μg または 5 mg/body の用量で単回皮下投与することにより、血清 LH およびテストステロン濃度が低下した。投与後 8 週までにこれらのホルモン濃度は対照群の値にまで回復した。両群の精巣重量は、投与後 1 から 4 週までプラセボ投与群あるいは無処置対照群と比較して有意に低下した。精嚢および腹側前立腺の重量も投与後 4 週まで両群で増加抑制が認められた。これら副生殖器の重量は、投与後 6~8 週にかけて無処置対照群と同等の値にまで回復した。下垂体前葉重量に有意な変化は認められなかった。

雄サルにゴセレリン水性注射剤 (250 $\mu\text{g/body}$ を 1 日 1 回 30 日間) または徐放剤 (15 mg/body の用量で 28 日毎に 1 筒ずつ 3 回) を皮下投与した。水性注射剤により血漿中テストステロン濃度はわずかに低下したが、去勢レベル (<1 ng/mL) には達しなかった。徐放剤投与により、血漿中テストステロン濃度はほぼ去勢域にまで抑制され、最終投与後 40 日間にわたって効果が持続した。その後血漿中テストステロン濃度は正常値に回復した。

生後 3~5 日目にテストステロンを投与することにより、腔スミア中に角化上皮細胞が持続的に検出されるようになった雌ラットに、ゴセレリン水性注射剤を静脈内、経口、経腔、経鼻の 4 つの経路で単回投与した。静脈内投与では 0.005 $\mu\text{g/body}$ の用量で全例に排卵が誘発され、LH-RH の 50 倍の活性を示した。しかし、経口、経鼻、経腔の各投与経路での排卵誘発作用は、静脈内投与と比較して 1/2000 以下の活性であった。

雌ラットにゴセレリン水性注射剤を 5 μ g/body の用量で単回筋肉内投与したところ、血漿中 LH 濃度は一過性に上昇した後、急激に低下した。同用量を 1 日 2 回筋肉内投与すると、第 2 回投与後の血漿中 LH 濃度の最高値は、初回投与後よりも低値であった。さらにゴセレリン水性注射剤を 0.05 ~ 5 μ g/body の用量で 1 日 2 回 14 日間筋肉内投与したところ、投与最終日の血漿中 LH 濃度の最高値は、単回投与あるいは 1 日 2 回投与時の最高値よりも低値を示したが、第 2 回投与後の最高値が初回投与後の値よりも低くなるという放出パターンは維持されていた。これらの結果から、ゴセレリンの反復投与により下垂体 LH-RH 受容体のダウンレギュレーションが誘導され、LH 放出が漸減することが示された。

雌ラットにゴセレリン水性注射剤または同徐放剤をいずれも 500 μ g/body の用量で単回皮下投与すると、水性注射剤投与群では 3.4 日、徐放剤投与群では 33.2 日の継続的な発情抑制がみられた。

正常な性周期を示す成熟雌ラットに、250 μ g/kg の用量でゴセレリン水性注射剤を 3 日間皮下投与し、成熟雄ラットと同居させたところ、投与群全例で交尾が抑制された。

ゴセレリン水性注射剤 (10 μ g/kg) を妊娠 5 日目の雌ラットに 2 回、翌日 1 回皮下投与しても、妊娠に影響は認められなかった。ゴセレリン水性注射剤 10 μ g/body (約 40 μ g/kg) を妊娠 9 日目の雌ラットに 2 回、翌日同用量を 1 回皮下投与すると妊娠の中断がみられたが、これはプロゲステロン 5mg、エストロン 1 μ g の併用により回避された。ゴセレリン水性注射剤 10 μ g/body (約 40 μ g/kg) を妊娠 17 日目に 2 回、18 日目に 1 回皮下投与すると、流産または胎児吸収がみられたが、これはプロゲステロン併用により回避された。妊娠 11 日から 16 日の間にゴセレリンを投与すると、胎児吸収または分娩遅延のいずれかがみられた。

雌サルの卵胞相初期に 1 μ g/kg (5 μ g/body) の用量でゴセレリン水性注射剤を 20 日間皮下投与すると、発情周期の延長及び血漿中エストラジオール濃度の持続的な抑制がみられた。ゴセレリン投与中止により、血漿中エストラジオールおよび LH 濃度の回復が確認され、ゴセレリンの作用が可逆的であることが示唆された。

(3)不純物・代謝物の薬理試験

ゴセレリンの不純物、代謝物を雌ラットに単回皮下投与し、排卵誘発作用を指標として薬理作用を検討した。ゴセレリン中に低濃度で存在する 2 つの不純物、4-D-セリン-ゴセレリン及び 4-(アセチル-L-セリン)-ゴセレリン (それぞれの含有率は 0.25 ~ 0.40% および、0.15% 未満 ~ 0.25%

) の排卵誘発作用は、ゴセレリンの 50% 未満であった。また、ゴセレリンの代謝物である 5-10 ヘキサペプチドは、同一試験内で得られたゴセレリンの最小有効用量 (0.05 μ g/kg) の 10000 倍を投与しても排卵誘発作用を示さなかった。

表ホ-1 薬理試験成績一覧

試験項目	動物種	剤型	投与量 (投与期間、回数、投与経路)	試験成績
(1)-1) In vivo 系における抗腫瘍効果				
Dunning R3327 アンドロゲン感受性ラット前立腺癌に対する作用	雄ラット	徐放剤	1mg/rat (28日毎に8回、s.c.)	去勢群と同等の腫瘍増殖抑制効果を示した。精巣重量、腹側前立腺重量、精嚢重量および血清 LH、FSH、テストステロンの有意な低下が見られた。
DMBA 誘発ラット乳癌に対する作用 腫瘍退縮効果	雌ラット	徐放剤	300μg/rat (28日毎1回又は3回、s.c.)	単回投与、3回投与とも腫瘍退縮効果を示した。増殖抑制期間は投与回数に依存して延長された。
DMBA 誘発ラット乳癌に対する作用 腫瘍出現に対する作用	雌ラット	徐放剤	300μg/rat (28日毎3回又は生涯投与、s.c.)	3回投与、死亡までの継続投与とも腫瘍出現を遅延させた。継続投与群で、発情周期が抑制された。増殖抑制期間は投与回数に依存して延長された。
DMBA 誘発ラット乳癌に対する作用	雌ラット	水性注射剤	5μg/rat (1日2回28日間、s.c.)	腫瘍は退縮、不変又は非常に緩慢な増殖を示した。
			0.05, 0.5, 5μg/rat (1日2回20日間、i.m.)	0.5および5μg群では、タモキシフェン 100μg/rat群、卵巣摘除群と同等な抗腫瘍効果を示した。
エストロゲン誘発プロラクチン分泌性ラット下垂体腫瘍 7315a に対する作用	雌ラット	水性注射剤	5, 25μg/rat (1日2回12日間、s.c.)	両群で腫瘍の増殖抑制が認められた。
(1)-2) In vitro 系における抗腫瘍効果				
シオノギマウス乳癌細胞の増殖に対する作用	in vitro	-	1μg/mL	アンドロゲン感受性である同細胞の増殖に対し、テストステロンの添加の有無にかかわらず、抑制作用を示さなかった。
(2)-1) In vitro 系における内分泌作用 (作用機序)				
下垂体 LH-RH 受容体に対する作用	in vitro 未成熟雌ラット	-	$10^{-10} \sim 10^{-6}$ M	LH-RH の約 7 倍の結合活性を示した。
下垂体細胞からの LH 放出作用	in vitro 雄ラット	-	$10^{-12} \sim 10^{-7}$ M	ゴセレリンの LH 放出活性は、LH-RH よりも強力であった。
卵巣顆粒膜細胞からのホルモン分泌に及ぼす影響	in vitro 未成熟雌ラット	-	$10^{-10} \sim 10^{-7}$ M	ゴセレリンは LH-RH の約 5 ~ 10 倍のエストラジオール、プロゲステロン分泌抑制作用を示した。
ライディッチ細胞に及ぼす作用	in vitro 雄ラット	-	$10 \sim 10^5$ ng/mL	$10 \sim 10^5$ ng/ml の濃度でテストステロン分泌をわずかに増加させた。
(2)-2) In vivo 系における内分泌作用 (作用機序)				
副生殖器重量に及ぼす影響	雄ラット	水性注射剤	5 ~ 125μg/kg/day (1日1回21日間、s.c.)	精巣、精嚢及び腹側前立腺重量の低下が認められたが、外科的去勢群と比較して作用は弱かった。
血清 LH、テストステロン濃度および副性器重量におよぼす影響	雄ラット	徐放剤	500μg/rat 又は 5mg/rat (単回、s.c.)	徐放剤投与により血清 LH およびテストステロン濃度が低下した。精巣、精嚢、腹側前立腺の重量は、対照群と比較して有意に低下した。
血漿テストステロン濃度に及ぼす影響	雄サル	水性注射剤または徐放剤	注射剤 :250μg/body (1日1回30日間、s.c.) 徐放剤 :15mg/body (1日1回28日毎3回、s.c.)	水性注射剤により血漿中テストステロンのわずかな抑制が見られたが、去勢レベル (<1ng/mL) には達しなかった。徐放剤により血漿中テストステロンはほぼ去勢域まで抑制され、最終投与後 40 日間持続し、その後正常値に回復した。
排卵誘発作用	雌ラット	水性注射剤	0.00078 ~ 0.5μg/rat (単回、i.v.) 1 ~ 50μg/rat (単回、p.o.) 1 ~ 50μg/rat (単回、経腔) 1μg/rat (単回、経鼻)	静脈内投与により LH-RH の約 50 倍の排卵誘発作用を示した。その他の投与経路による作用は、静脈内投与の 1/2000 以下であった。

試験項目	動物種	剤型	投与量 (投与期間、回数、投与経路)	試験成績
血清中エストロジオール濃度に及ぼす影響	雌ラット	水性注射剤	5 μ g/rat (単回、i.m.) 5 μ g/rat (1日2回1日間、i.m.) 0.05-5 μ g/rat (1日2回14日間、i.m.)	反復投与により血漿 LH 濃度の漸減が見られた。
発情抑制作用	雌ラット	水性注射剤または徐放剤	500 μ g/rat	水性注射剤群で3.4日、徐放剤群で33.2日間の発情抑制が認められた。
交尾に及ぼす影響	雌ラット	水性注射剤	250 μ g/kg (1日1回3日間、s.c.)	交尾の抑制が認められた。
妊娠に及ぼす影響	雌ラット	水性注射剤	2~10 μ g/rat 1日目に2回、2日目に1回2日間、s.c.)	妊娠5及び6日目投与では影響は見られなかったが、妊娠9及び10日目の投与で流産がみられた。妊娠11~18日間に投与すると流産、胎児吸収あるいは分娩遅延が認められた。
雌サルの発情周期および血漿中エストロジオール濃度に及ぼす影響	雌サル	水性注射剤	1 μ g/kg (1日1回20日間、s.c.)	発情周期の延長及び血漿中エストロジオールの低下が認められた。

2. 一般薬理試験

(1) 一般薬理試験成績の要約

3.6mg デポの前立腺癌に対する承認申請時に提出した一般薬理試験の一覧を表 ホ-2に示した。ゴセレリンをラットに皮下投与したとき、グルコース経口負荷時の血漿中グルコース濃度及び血漿中インスリン濃度の低下、グルコース非負荷時の血漿中遊離脂肪酸濃度の低下、血漿中コレステロール濃度の低下がいずれも軽度に見られた。しかし、この変化がみられた用量はゴセレリンのラットにおける最小有効用量（排卵誘発作用を指標とし、ラットの体重を250gと仮定すると0.02 μ g/kgとなる）と比較して12500倍高く、臨床用量（10.8mg/60kg/12週=2.1 μ g/kg/day）と比較して約100倍高いことから、臨床用量の範囲では影響はないと考えられた。中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化管、腎機能及び血液凝固系に対する作用は認められなかった。

(2) 乳酸グリコール酸共重合体（1:1）の一般薬理試験成績の要約

3.6mg デポの前立腺癌に対する承認申請時に提出した乳酸グリコール酸共重合体（1:1）の一般薬理試験の一覧を表 ホ-3に示した。10.8mg デポに使用される担体は、ラクチドとグリコリドを95:5の割合で共重合させたものであるが、その混合比にかかわらず、生体内で乳酸とグリコール酸に分かれたのち、酵素の作用により水と二酸化炭素に分解されることが知られている。また10.8mg デポから12週間に放出される乳酸およびグリコール酸の量は、それぞれ約23.5mg、1.2mgであり、この量は3.6mg デポを1カ月毎に1回3カ月間投与した場合に放出される量と同等以下であることから、3.6mg デポの申請資料として提出した一般薬理試験の結果は、10.8mg デポの場合にも利用できるものと考えられる。なお、本試験で用いられた乳酸グリコール酸共重合体（1:1）の用量（2～150mg/kg）は、10.8mg デポ1筒をヒトに投与した場合に暴露される乳酸グリコール酸共重合体（95:5）の暴露量（24.7mg/60kg/12週=4.9 $\times 10^{-3}$ mg/kg/day）の400～30000倍に相当する。

腎機能に対する作用の検討において、尿量、尿中電解質排泄量及び尿浸透圧比の軽度な減少が認められたが、この用量は臨床使用量と比較して5100倍以上高いことから、臨床用量の範囲では影響はないと考えられた。中枢神経系、呼吸・循環器系及び消化管に対する作用は認められなかった。

表 ホ-2 一般薬理試験一覧表(1)

試験項目		動物種	ゴセレリン		
			投与量・投与経路・動物数 ¹⁾	判定	
中枢神経系	GABA に対する作用	ラット	10 ⁻⁵ M	作用なし	
	5-HT に対する作用	ラット	10 ⁻⁵ M	作用なし	
	一般症状(多次元観察法) 22 項目	マウス	250μg/kg, i.v., N=6	作用なし	
	ハロタン誘発睡眠時間に及ぼす影響	ラット	250μg/kg, i.v., N=6	作用なし	
	オキソトレモリン誘発振せんに対する作用	マウス	250μg/kg, i.v., N=6	作用なし ²⁾	
	テトラベナジン誘発抑鬱に対する作用	マウス	250μg/kg, i.v.	作用なし ²⁾	
	痙攣に対する作用	1) 電撃痙攣	マウス	250μg/kg, i.v., N=6	作用なし
		2) 3-メルカプトプロピオン酸誘発痙攣	マウス	250μg/kg, i.v., N=3	作用なし
	電撃誘発不安に対する作用	マウス	250μg/kg, i.v., N=3	作用なし ²⁾	
アンフェタミン誘発精神病作用への影響	ラット	250μg/kg, i.v.	作用なし ²⁾		
呼吸・循環器系	血圧・心拍数	ラット	250μg/kg, i.v., N=2	作用なし	
		ラット	250μg/kg, i.v., N=3	作用なし	
	イソプレナリン誘発の心臓反応	ラット	250μg/kg, i.v., N=3	作用なし	
	血圧・心拍数	腎性高血圧イヌ	250μg/kg, i.v., N=3	作用なし	
	血圧・心拍数	ネコ	10 ~ 300μg/kg, i.v., N=2	作用なし	
反射性気管支収縮に対する作用	モルモット	250μg/kg, i.v., N=2	作用なし ²⁾		
肺機能に及ぼす影響	モルモット	250μg/kg, i.v.	作用なし ²⁾		
自律神経系	摘出右心房(ヒスタミン H ₂ 受容体)	モルモット	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ M	作用なし	
	摘出回腸	モルモット	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ M	作用なし	
	摘出子宮筋(発情休止期)	モルモット	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ M	作用なし	
	摘出子宮角	ラット	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ M	作用なし	
	摘出胃底条片	ラット	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ M	作用なし	
	摘出輸精管	マウス	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ M	作用なし	
	瞬膜に対する作用	ネコ	10 ~ 300μg/kg, i.v., N=2	作用なし	

1) 動物数 (N) は 1 群あたりの匹数を示す。動物の性に関しては、マウス、ラットおよびモルモットは雄を使用し、ネコ、イヌは雌雄の区別なく用いた。

2) 陰性対照として 0.024M クエン酸緩衝液 (pH5) を用いた。

表ホ - 2 一般薬理試験一覧表 (2)

試験項目		動物種	ゴセレリン		
			投与量・投与経路・動物数 ¹⁾	判定	
消化管	胃液分泌に及ぼす影響	ラット	250µg/kg, i.v.	作用なし ²⁾	
	炭末輸送に及ぼす影響	マウス	250µg/kg, s.c., N=10	作用なし ³⁾	
代謝	血糖低下作用 1) 血漿中グルコース濃度の変化 2) 糖負荷	モルモット	250µg/kg, s.c., N=6	作用なし ⁴⁾	
		ラット	250µg/kg, i.v.	作用なし	
	グルコース経口負荷に対するインスリン反応の影響	ラット	250µg/kg, s.c., N=6	消化管からのグルコース吸収の軽度減少 ⁴⁾	
	グルコース経口負荷時、非負荷時の空腹時血糖、乳酸、遊離脂肪酸及びインスリンに対する影響	ラット	250µg/kg, s.c., N=6	遊離脂肪酸のわずかな低下 (非負荷時) ⁴⁾ 乳酸値のわずかな低下 (負荷後) ⁴⁾	
	血漿中コレステロール及びリポ蛋白 APO A1 に対する影響	ラット	250µg/kg, s.c., N=4	血漿中コレステロール濃度のわずかな減少 ⁴⁾	
腎機能	尿量および尿中電解質の排泄に及ぼす影響	ラット	250µg/kg, s.c.	作用なし	
その他	血液凝固に対する作用 (in vitro)	1) トロンビン時間	-	5mg/mL	作用なし
		2) 部分トロンボプラスチン時間	-	2.5mg/mL	作用なし
		3) 第 XIII 因子定性試験	-	2mg/mL	作用なし
	血液凝固に対する作用 (ex vivo)	4) トロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間に与える影響	ウサギ	250µg/kg, i.v., N=3	作用なし
		5) 血栓弾性試験	ウサギ	250µg/kg, i.v., N=3	作用なし

1) 動物数 (N) は 1 群あたりの匹数を示す。動物の性に関しては、マウス、ラットおよびモルモットは雌雄を使用し、ウサギは雌雄の区別なく用いた。

2) 陽性対照薬シメチジン (1mg/kg)、PGE₂ (10µg/kg) で胃酸分泌が著しく阻害された。

3) 陽性対照薬カルバコール (1mg/kg) で有意に増加、モルヒネ (10mg/kg) で有意に減少した。

4) 陰性対照として 0.024M クエン酸緩衝液 (pH5) を用いた。

表 ホ-3 乳酸グリコール酸共重合体(1:1)の一般薬理試験一覧表

試験項目	動物種	乳酸グリコール酸共重合体(1:1)		
		投与量・投与経路・動物数 ¹⁾	判定 ²⁾	
中枢神経系	行動観察	マウス	150mg/kg, s.c., N=8	作用なし
	運動量に対する作用	マウス	150mg/kg, s.c., N=8	作用なし
	正常体温に対する作用	マウス	150mg/kg, s.c., N=8	作用なし
	バルビタール Na 睡眠に対する作用	マウス	150mg/kg, s.c., N=8	作用なし
	電撃痙攣に対する作用	マウス	150mg/kg, s.c., N=5	作用なし
	鎮痛作用 (ホットプレート法)	マウス	150mg/kg, s.c., N=10	作用なし
呼吸・循環器系	血圧・心拍数・心電図に対する作用	イヌ (雄)	2mg/kg, s.c., N=3	作用なし
	肺動脈抵抗・動的肺コンプライアンス・1回呼吸量・呼吸数に対する作用	イヌ	2mg/kg, s.c., N=3	作用なし
消化器系	胃酸分泌に及ぼす影響	ラット	36mg/kg, s.c., N=6	作用なし
	胃腸管自動運動に及ぼす影響	マウス	150mg/kg, s.c., N=10	作用なし
腎機能	尿量および尿中電解質の排泄に及ぼす影響	ラット (雌雄)	25mg/kg, s.c. N=16	尿量、Na, K, Cl および尿重量オスモル濃度の軽度減少

1)動物数(N)は1群あたりの匹数を示す。

2)陰性対照群に対しては乳酸グリコール酸共重合体を投与する際の外科的処置のみをおこなった。