

最終報告書

Twendee 4 のラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験

試験期間: 2007 年 7 月 12 日～2007 年 11 月 27 日

試験委託者: ブルックフィールドメディカル株式会社
〒540-0033 大阪市中央区石町 1 丁目 1 番 11 天満橋
ニュースカイハイツ 504 号

試験施設: 株式会社イナリサーチ
〒399-4501 長野県伊那市西箕輪 2148 番地 188

試験責任者: 2007 年 11 月 27 日
株式会社イナリサーチ
試験研究センター 試験管理部

佐藤 伸一

佐藤伸一

本件は正本と相違ありません。

2007 年 11 月 27 日

株式会社イナリサーチ

試験責任者 佐藤 伸一

1. 要約

この試験は、ブルックフィールドメディカル株式会社からの委託により実施された。Twendee 4 の 500, 1000 及び 2000 mg/kg/day を 1 群雌雄各 6 匹の Crl:CD(SD) ラットに 4 週間連日経口投与し、その反復投与毒性を調べた。なお、対照群 (雌雄各 6 匹) には媒体である注射用水を同様の方法で投与した。

いずれの用量にも死亡は認められなかった。また、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査に毒性変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は 2000 mg/kg 以上と判断された。

2. 試験目的

Twendee 4 をラットに 4 週間連日経口投与して、その反復投与毒性を調べた。

3. 試験分担責任者

検疫:	井戸大介
飼育、投薬及び臨床観察:	檀原康浩
被験物質調製:	飯野好美
眼科的検査:	井上 敏
血液及び尿検査:	中島実千代
剖検及び器官重量測定:	下井昭仁
病理組織標本作製:	下井昭仁
病理組織学的検査:	下井昭仁
統計解析:	柴野隆司

4. 試験期間

試験開始日:	2007 年 7 月 12 日
動物入手日:	2007 年 7 月 17 日
投与開始日:	2007 年 7 月 30 日
投与終了日:	2007 年 8 月 26 日
剖検日:	2007 年 8 月 27 日
試験終了日:	2007 年 11 月 27 日

5. 遵守する基準

申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第 43 条)

6. 材料及び方法

6.1 被験物質

名称、略称又はコード番号: Twendee 4

提供源: ブルックフィールドメディカル株式会社

ロット番号: 010607

6.13 試験関係資料の保存

保存対象:	試験計画書, 最終報告書草案及び最終報告書, 生データ並びに下記の標本類 - 血液塗抹標本 - 病理組織学的検査用に固定した器官・組織 - 病理組織標本 (パラフィンブロック及びプレパラート)
保存期間:	最終報告書提出後 5 年間. その後の処置については, 所定の保存期間終了時までには試験委託者と協議する.
保存場所:	株式会社イナリサーチ 大萱分室 (長野県伊那市西箕輪 8047 番地) における所定保管庫

6.14 動物倫理

本試験は,「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律」(2005年6月22日, 法律第68号)及び「株式会社イナリサーチ動物実験指針」(2004年1月1日改定)を遵守し, 当施設の動物実験審査委員会 (IACUC) による審査を受けた試験計画書に従って適正に実施された. なお, 当施設は AAALAC International により認証されている (認証番号: 001107).

7. 成績及び考察

7.1 死亡

いずれの群の動物にも死亡は認められなかった.

7.2 一般状態

(Table 1~2)

観察期間中, いずれの群の動物にも異常は認められなかった.

7.3 体重

(Fig. 1~2, Table 3~4)

いずれの被験物質投与群にも対照群と比較して有意な変動は認められなかった.

7.4 摂餌量

(Fig. 3~4, Table 5~6)

いずれの被験物質投与群にも対照群と比較して有意な変動は認められなかった.

7.5 眼科的検査

(Table 7~8)

いずれの群にも被験物質投与に起因した異常は認められなかった.

投与 4 週の検査において, 被験物質投与群で水晶体の核又は前皮質に白色点及び虹彩に出血がみられたが, いずれも用量に伴わない所見又は対照群でも認められている所見であり, 自然発生性の変化と考えられた.

7.6 血液学的検査

(Table 9～11)

投与期間終了時の検査において、いずれの被験物質投与群においても、対照群と比較して有意な変動は認められなかった。

7.7 血液生化学的検査

(Table 12～14)

投与期間終了時の検査において、対照群と比較して、2000 mg/kg 群の雄でカリウムの有意な高値及びクロールの有意な低値が認められた。ただし、いずれも正常範囲内の軽度な変動であり、毒性変化ではないと判断した。

その他、500 mg/kg 群の雄で AST 活性の低値、同群の雌でクレアチニンの高値がみられたが、いずれも用量に伴わない変動であることから、偶発的な変動と判断した。

7.8 尿検査

(Table 15～17)

投与 4 週の検査において、被験物質投与群で尿 pH が低下する傾向がみられたが、雄では明らかな用量相関性はなく、腎臓及び膀胱にも肉眼的又は組織学的に関連する結晶の析出などは観察されなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

7.9 剖検

(Table 18～19)

500 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 2M01) で両側の精巣及び精巣上体が小さかったが、用量に伴わない所見であり、自然発生性の変化と考えられた。

7.10 器官重量

(Table 20～21)

対照群と比較して、2000 mg/kg 群の雌雄で腎臓の体重比重量の有意な高値又は高値傾向が認められた。ただし、体重比重量のみの軽度な変動であり、病理組織学的検査においても関連する変化は認められなかったことから、毒性変化ではないと判断した。

7.11 病理組織学的検査

(Table 22～23)

2000 mg/kg 群の検査において、いずれの動物にも被験物質投与に起因した所見は認められなかった。なお、心臓、脾臓、肺・気管支、肝臓及び腎臓に所見がみられたが、いずれも少数例あるいは対照群でも観察された変化であり、投与とは関連のない自然発生性又は偶発的な変化と考えられた。

8. 結論

Twendee 4 の 500, 1000 及び 2000 mg/kg をラットに 4 週間反復経口投与した結果, いずれの用量にも死亡はなく, 一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科的検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 剖検, 器官重量及び病理組織学的検査に毒性変化は認められなかった.

したがって, 本試験条件下における無毒性量は 2000 mg/kg 以上と判断された.