毒性評価報告書

内服用パプラール・PAPLAL®

平成 28 年　5 月 2 日

試験実施機関：東海大学医学部
試験実施責任者：坂部　貢

28日間飲水毒性試験に関する評価結果

1. 依頼者
   株式会社　東洋厚生製薬所（東京都日野市日野 1321）

2. 評価対象試薬（検体）
   内服用パプラール・PAPLAL®（3mLガラスバイアル瓶入り）

3. 試験担当者所属
   東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学（北里大学北里研究所病院・臨床環境医学センター・兼担）
   神奈川県伊勢原市下糟屋 143

4. 試験担当責任者
   東海大学医学部基礎医学系教授
   坂部　貢

5. 試験実施年月日及び試験条件（準備期間・解析期間含む）
   1）試験実施年月日
      平成 27 年 10 月 31 日 ～ 平成 28 年 2 月 15 日

   2）飼育条件
      ① 温度：25℃±1℃
      ② 湿度：20%±2%　以下

6. 試験概要
   依頼者指定の方法により、内服用パプラール PAPLAL®の飲水毒性試験を行った。

28日間飲水毒性試験に関する評価結果

Ⅰ．　試験設計

	28日　飲水曝露
被験物質	内服用パプラール・PAPLAL®
試験期間	28日（自由飲水）
動物数	投与群：雄5匹/群（対照群：雄5匹）
投与濃度	600μl/kg BW (3ml/50kg BW)
曝露濃度	毎日
臨床兆候	毎日2回
体重増加	毎週
摂餌量	毎週
血液学的検査	全動物
血液生化学的検査	全動物
臓器重量	全動物（脳・心臓・腎臓・肝臓・肺・脾臓）
肉眼的病理検査	全動物（同上・食道・胃）
組織学的病理検査	全動物（同上・食道・胃）

注）本試験の投与濃度は、ヒトで想定される“日常服用”における曝露濃度とした。動物愛護の観点から、想定される”最悪の事態”における曝露濃度設定は行っていない。

II.　試験結果

内服用パプラールの28日飲水毒性試験に基づき、試験結果を以下の通り示す。

SD系ラット（一群雄各5匹）を用いた飲水曝露（対照群並びに曝露群）による28日飲水毒性試験を試験設計に基づき実施した。

検査項目として、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査、組織学的病理検査が行われた。

試験期間中の死亡例は認められず、一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、肉眼的病理検査において、摂餌量を除き、飲水曝露と有意に関連する影響は認められなかった。

病理組織学的検査においても、飲水曝露影響を考慮する必要性のある病理学的所見は認められず、毒性学的意義はないと判断された。

以下、試験結果の総括を表に示す。

試験設計に基づく試験結果の総括

	28日　飲水曝露
被験物質	内服用パプラール・PAPLAL®
試験期間	28日（自由飲水）
動物数	投与群：雄5匹/群（対照群：雄5匹）
投与濃度	600μl/kg BW (3ml/50kg BW)
臨床兆候	有意な臨床兆候は認めない
体重増加	体重増加に関連する有意な影響は認めない
摂餌量	投与群において摂餌量減少を認めた
血液学的検査	有意な変化なし
血液生化学的検査	有意な変化なし
臓器重量	有意な変化なし
肉眼的病理検査	有意な所見なし
組織学的病理検査	有意な所見なし

III. 結論

内服用パプラールの28日飲水毒性試験を行った結果、毒性学的意義はないものと判断された。投与群において摂餌量低下が認められたが、体重増加ならびに臨床兆候、血液学的・血液生化学的所見、病理学的所見に有意な影響を認めなかったことから、生理学的な変動範囲で、毒性学的な意義はないと思われる。

以上のことから、本品のヒトに対する一般的服用については、安全性が十分確保できるものと推察される。

以上

本資料は、私（他4名）が実施した試験に基づいて作成されたものに相違ありません。

平成28年5月2日

坂部　貢　印

坂部　貢（東海大学医学部）

補足資料

Ⅰ．臓器重量（28 日）

グループ	最終体重(g)	脳 (g)	心臓 (g)	腎臓 (g)	肝臓 (g)	肺 (g)	脾臓 (g)
対照群 N=5	244±13	1.941± 0.068	1.235± 0.179	2.368± 0.264	10.268± 0.873	1.384± 0.119	0.683± 0.021
投与群 N=5	238±22	1.947± 0.064	1.141± 0.115	2.364± 0.293	10.476± 1.766	1.362± 0.074	0.612± 0.118

II. 血液生化学(28 日)

グループ	ALP	ALT	AST	gGT
対照群 N=5	168±16.2	39±5.8	68±3.4	0±0.4
投与群 N=5	172±24.4	44±11.4	71±7.2	0±0.2