

試験報告書

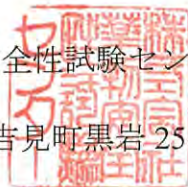
RESOMA マウスピースクリーナー (レゾマ マウスピース
クリーナー) のラットにおける単回経口投与毒性試験

試験番号: N21284

試験責任者: 藤澤 紘

株式会社 薬物安全性試験センター 吉見研究所

埼玉県比企郡吉見町黒岩 25-1 (〒355-0166)



試験委託者の名称および所在地

株式会社トレスバイオ研究所

東京都中央区日本橋本町 2-3-11 日本橋ライフサイエンスビルディング 5F (〒103-0023)

試験委託責任者: 川本 忠

試験施設の名称および所在地

株式会社 薬物安全性試験センター

吉見研究所

埼玉県比企郡吉見町黒岩 25-1 (〒355-0166)

運営管理者: 高橋 寛人

試験責任者

藤澤 紘 (株式会社 薬物安全性試験センター 第一研究部)

本試験は下記の者の責任において実施されたものであり、本報告書は、その結果を正しく記載したものである。

試験責任者: 藤澤 紘

2021年 11月 18日

1. 表題

RESOMA マウスピースクリーナー (レゾマ マウスピース クリーナー) のラットにおける単回経口投与毒性試験

2. 試験番号

N21284

3. 試験の目的

本被験物質の大量経口投与時の毒性を知り，安全性を評価する。

4. ガイドライン

本試験は，「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」(平成 5 年 8 月 10 日，薬新薬第 88 号)を参考にして実施した。

5. 動物の適正使用について

動物の飼育，取り扱いおよび安楽致死は，「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号，最終改正 令和元年 6 月 19 日 法律第 39 号)，「動物の殺処分方法に関する指針」(平成 7 年 7 月 4 日 総理府告示第 40 号，一部改正 平成 12 年 12 月 1 日 環境省告示第 59 号，平成 19 年 11 月 12 日 環境省告示第 105 号) ならびに「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日 環境省告示第 88 号，最終改正 平成 25 年 8 月 30 日 環境省告示第 84 号) および「株式会社薬物安全性試験センター動物実験倫理規程」(平成 20 年 9 月 1 日，最終改正 令和元年 11 月 11 日) に従い，適正に実施した (DSTC 動物実験倫理委員会承認番号: IACUCN21284)。

6. 試験の日程

動物入荷日:	2021 年 10 月 21 日
実験開始日:	2021 年 10 月 26 日
投与日:	2021 年 10 月 26 日
剖検日:	2021 年 11 月 09 日
実験終了日:	2021 年 11 月 09 日
試験終了日:	2021 年 11 月 18 日

7. 試験関係資料の保存

最終報告書作成後 3 年間とする。それ以降の保存は，試験委託者と株式会社薬物安全性試験センターが協議して決定する。

8. 要約

RESOMA マウスピースクリーナー (レゾマ マウスピース クリーナー) の単回経口投与毒性について6週齢のラット, Crl: CD (SD), SPF の雌雄を用いて検討を実施した。

投与用量は2000 mg/kg 用量とし, 動物数は雌雄各5匹とした。

その結果, 2000 mg/kg の用量で死亡は認められなかった。

一般状態, 体重および剖検所見では, いずれも雌雄ともに特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果, 本試験条件下において本被験物質の概略の致死量は雌雄ともに2000 mg/kg を超えるものと推察された。

9. 被験物質

名称:	RESOMA マウスピースクリーナー (レゾマ マウスピース クリーナー)
純度:	100%
ロット番号:	JL19
常温における性状:	無色透明液体
比重:	1.06
pH:	7
溶解性:	水溶性
安定性:	安定
有効期限:	2023年12月
保管条件:	室温, 暗所
取扱注意事項:	マスク, 手袋を着用する。

10. 試験系

10.1. 種, 系統および微生物学的統御レベル

ラット, Crl: CD (SD), SPF

10.2. 入荷時週齢, 性別および動物数 (体重範囲)

5週齢, 雌雄各6匹 (雄: 107 - 120 g, 雌: 97 - 104 g)

10.3. 供給源

日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター

10.4. 試験系選択理由

齧歯類の急性毒性試験に多く使用され, ガイドラインで推奨されているために選択した。

10.5. 識別方法

油性インクを用いて尾に線を付す方法で個体識別を行った。なお, 検疫馴化期間 (赤色) および試験期間 (青色) で色を変えた。

検疫馴化期間中は、試験番号、性別、被験物質名、ケージ番号、管理番号、試験の種類、試験責任者名、検疫又は馴化期間を示す検疫／馴化中ラベルを、また、試験期間中は、試験番号、被験物質名、ケージ番号、動物番号、群名、性別、試験の種類、試験責任者名、試験実施期間を示す試験中ラベルを、各ケージに貼付した。

10.6. 検疫・馴化

検疫期間: 入荷後 4 日間
 馴化期間: 入荷後 5 日間
 一般状態: 1 日 1 回観察
 体重測定: 動物入荷日, 入荷翌日, 検疫終了日 (群分け日) に行った。

検疫馴化期間中に一般状態の観察および体重測定を行い、健全と判断した全ての動物を群分けに供した。

10.7. 動物の群分け

投与前日に体重測定して、体重の最も小さい動物を除外して雌雄各 5 匹を選抜した。余剰動物 (雌雄各 1 匹) は試験から除外した。

10.8. 飼育環境

飼育室名: クリーン 4-1 号室
 温度: 設定値: 23°C, 許容範囲: 20 - 26°C
 相対湿度: 設定値: 50%, 許容範囲: 30 - 70%
 換気回数: 12 回/時間 (オールフレッシュエアー方式)
 照明時間: 12 時間/日 (午前 6 時点灯, 午後 6 時消灯)
 ケージ: ポリカーボネイト製平底ケージ (W260×D420×H180 mm, 株式会社夏目製作所)。1 週間に 1 回以上の頻度で床敷とともに交換した。
 ラック: ステンレス製 5 段
 給餌器: ケージ蓋一体型ステンレス製給餌器
 収容: 検疫馴化期間中は 1 ケージ当たり 3 匹, 試験実施期間中は 2 - 3 匹で雌雄別に収容した。
 飼料: 絶食期間を除き, 固型飼料 MF (オリエンタル酵母工業株) を自由に摂取させた。
 飲水: 町営水道水を 5 μm カートリッジフィルターに通過させ, さらに紫外線照射装置により殺菌したものを自動給水装置により自由に摂取させた。
 床敷: パルプ床敷ペーパークリーン (日本エスエルシー株式会社)。なお, 絶食期間中は排除した。

10.9. 飼料の分析

オリエンタル酵母工業株からロットごとに分析した結果を入手し、適正なものであることを確認した。

10.10. 飲水の分析

一般社団法人埼玉県環境検査研究協会に依頼し、水道法水質基準 (1 回 / 年) および浄水水質検査 (1 回 / 月) を行い、適正なものであることを確認した。

10.11. 床敷の分析

床敷の分析は製造業者が行った分析試験成績書を入手し、適正なものであることを確認した。

10.12. 清掃および消毒

飼育室は両性界面活性型殺菌消毒剤 (ニッサンアノン: 日油株) を用いて、休日を除く毎日、清掃および消毒した。

11. 試験方法

11.1. 投与量の設定理由

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」における「一般毒性試験のための高用量選択」の考え方において、急性、亜急性および慢性毒性試験での投与量の限界量は、1000 mg/kg/day が適切であると考えられている。しかし、条件によっては 2000 mg/kg/day の投与量を選択することが可能とされている。

本試験では、被験物質の安全性をより担保するため 2000 mg/kg を設定した。

11.2. 投与経路

経口

11.3. 投与回数

1回

11.4. 群構成

群名、投与量、動物数、動物番号を次に示す。

群名	投与量 (mg/kg)	動物数 (雌雄)	動物番号	
			雄	雌
被験物質投与群	2000	5 匹/性	1001 - 1005	2001 - 2005

11.5. 投与容量および投与液量の算定

投与容量は体重 1 kg 当たり 1.89 mL (比重 (1.06) から換算) とし、投与日に測定した各個体の体重を基に投与液量を小数第 3 位で四捨五入し、小数第 2 位まで算出した。

11.6. 投与試料の調製

投与試料は、被験物質の原液とし調製は実施しなかった。

投与試料の容器には、試験番号、被験物質名、被験物質濃度、分取日、使用期限、保管条件および分取者名を記入したラベルを貼付した。

11.7. 投与

11.7.1. 絶食

投与前日の凡そ午後 4 時より、投与終了後 3 時間まで、動物を床網のみを敷いたポリカーボネイト製平底ケージに移し、絶食を行った。

11.7.2. 投与时週齢 (投与时体重)

雄: 6 週齢 (134 - 149 g)

雌: 6 週齢 (116 - 122 g)

11.7.3. 投与方法

投与日に測定した各個体の体重を基に算出した投与液量を、金属製胃ゾンデを装着した 1 mL シリンジを用いて、午前 9 時 - 12 時の間に強制経口投与した。

11.8. 検査項目および検査方法

11.8.1. 死亡率

死亡率は投与動物数を分母とし、観察期間中の死亡数を分子として算出した。

11.8.2. 一般状態の観察

投与後 14 日間にわたって動物の一般状態を観察し、異常の種類、発現日時および経過を記録した。観察頻度は、投与日 (0 日) は投与 1 時間後までは連続して観察、その後、2, 3, 6 時間後とし、投与翌日 (1 日) からは 1 日 1 回行った。

11.8.3. 体重

投与日 (0 日の投与前) および投与 1, 2, 3, 7, 14 日後に測定した。

11.8.4. 剖検

観察期間終了後、ペントバルビタールナトリウム腹腔内投与による深麻酔下での放血致死後、剖検して諸臓器の肉眼的観察を行った。

12. 試験結果

12.1. 死亡状況および死亡率

結果を表 1 に示した。

雌雄ともに死亡例は認められず、死亡率は 0%であった。

12.2. 一般状態

結果を表 2 に示した。

雌雄ともに、いずれの動物においても異常は認められなかった。

12.3. 体重

結果を表 3 に示した。

雌雄ともに、いずれの動物においても投与 1 日後から増加傾向で推移し、14 日間の平均増加量は雄が 146.0 g、雌が 85.4 g であった。

12.4. 剖検所見

結果を表 4 に示した。

雌雄ともに、いずれの動物においても異常は認められなかった。

13. 考察および結論

RESOMA マウスピースクリーナー (レゾマ マウスピース クリーナー) の単回経口投与毒性について6週齢のラット, CrI: CD (SD), SPF の雌雄を用いて検討を実施した.

投与用量は2000 mg/kg 用量とし, 動物数は雌雄各5匹とした.

その結果, 2000 mg/kg の用量で死亡は認められなかった.

一般状態および剖検所見では雌雄ともにいずれの動物においても異常は認められず, 体重では投与1日後から増加傾向で推移した.

以上の結果, 本試験条件下において本被験物質の概略の致死量は雌雄ともに2000 mg/kg を超えるものと推察された.

表 1. 死亡状況および死亡率

用量 (mg/kg)	性別	供試 動物数	経日死亡数														死亡率 (%)
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
2000	雄	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2. 一般状態

用量 (mg/kg)	性別	動物 番号	観察日数														
			分 時間		日												
			0-60	2-6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
2000	雄	1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	雌	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 異常なし

表 3. 体重

(単位, g)

用量 (mg/kg)	性別	動物 番号	投与後日数						増加量
			0	1	2	3	7	14	
2000	雄	1001	149	171	186	200	247	310	161
		1002	142	162	174	184	225	283	141
		1003	136	156	169	180	226	292	156
		1004	134	159	169	181	216	280	146
		1005	134	156	163	173	206	260	126
	平均	139.0	160.8	172.2	183.6	224.0	285.0	146.0	
	標準偏差	6.5	6.2	8.6	10.0	15.2	18.2	13.7	
	雌	2001	122	142	145	154	181	208	86
		2002	121	141	148	153	175	197	76
		2003	118	141	145	152	173	201	83
2004		116	135	144	152	176	210	94	
2005		122	137	145	155	180	210	88	
平均	119.8	139.2	145.4	153.2	177.0	205.2	85.4		
標準偏差	2.7	3.0	1.5	1.3	3.4	5.9	6.6		

表 4. 剖検所見

用量 (mg/kg)	性別	動物 番号	生死	観察部位				
				外 観	頭蓋腔内	胸腔内	腹腔内	リンパ節
2000	雄	1001	生	-	-	-	-	-
		1002	生	-	-	-	-	-
		1003	生	-	-	-	-	-
		1004	生	-	-	-	-	-
		1005	生	-	-	-	-	-
	雌	2001	生	-	-	-	-	-
		2002	生	-	-	-	-	-
		2003	生	-	-	-	-	-
		2004	生	-	-	-	-	-
		2005	生	-	-	-	-	-

-: 異常なし