

最終報告書


『ラクトクリエイト(パワーの泉)のラットを用いる単回経口投与毒性試験(限度試験)』

試験番号：H-05303

2006年2月2日

東京都中央区八丁堀 2-27-10

株式会社 SRD 生物センター

この報告書は、
原本と同意見であることを証明する。
2006年2月2日
試験責任者 曾根 繁美 

試験計画書の変更(1)

試験名称：ラクトクリエイト（パワーの泉）のラットを用いる単回経口投与毒性試験（限度試験）

試験番号：H-05303

1. 変更箇所

3 頁、Ⅲ. 試験材料および方法 2. 使用動物 (1) 動物試験室

[変更前] :

バリア方式動物試験室 3 号室で検疫後、4 号室にて飼育する。

[変更後] :

バリア方式動物試験室 3 号室で検疫後、2 号室にて飼育する。

[変更理由] : 4 号室消毒のため。

2. 変更者

試験受託者

株式会社 SRD 生物センター

試験責任者 曾根 愛美

2005 年 12 月 26 日



最終報告書の作成

試験名称：ラクトクリエイト（パワーの泉）のラットを用いる単回経口投与毒性試験（限度試験）

試験番号：H-05303

この試験はここに述べられた方法により行われ、この最終報告書は試験実施により得られた生データを正確に反映したものである。

株式会社 SRD 生物センター

試験責任者 曾根 愛美



2006 年 2 月 2 日



試験実施の概括

試験名称：ラクトクリエイト（パワーの泉）のラットを用いる単回経口投与毒性試験（限度試験）

試験番号：H-05303

1. 試験目的

ラクトクリエイト（パワーの泉）の安全性評価の一環として、本物質をラットに単回経口投与し、毒性徴候を観察するとともに概略の致死量が 2000mg/kg 以上であることを確認する。

2. GLP 対応

本試験は非 GLP 試験とした。

3. 参照したガイドライン

厚生労働省の「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）（以下、医薬品ガイドライン）

4. 試験委託者

名 称 株式会社クリエイト

所在地 佐賀県鳥栖市幸津町 923-3

5. 試験受託者

名 称 株式会社 SRD 生物センター

所在地 東京都中央区八丁堀 2-27-10

6. 試験施設

名 称 株式会社 SRD 生物センター 渋川ラボラトリー

所在地 群馬県渋川市有馬 1967-11

7. 記録、資料および標本の保存

保存期間

試験終了後 5 年間

保存物

試験計画書（原本）、試験に関する記録文書、最終報告書（原本）、試験実施
によって得られた生データ、資料類

保存場所および保存場所の所在地

株式会社 SRD 生物センター 渋川ラボラトリー

群馬県渋川市有馬 1967-11

8. 試験スケジュール

試験開始日	2005 年 12 月 20 日
動物搬入	2006 年 1 月 6 日
検疫・馴化期間終了	2006 年 1 月 10 日
動物の群分け	2006 年 1 月 10 日
実験開始日	2006 年 1 月 11 日
投与日	2006 年 1 月 11 日
剖 検	2006 年 1 月 25 日
実験終了日	2006 年 1 月 25 日
最終報告書草案提出	2006 年 1 月 31 日
最終報告書作成	2006 年 1 月 2 日
試験終了日	2006 年 1 月 2 日



9. 業務分担及び試験従事者

試験責任者、試験計画書の作成、業務の指示・管理、被験物質の管理、および最終報告書の作成 : 曾根愛美^{注)}

検疫、馴化中の一般状態観察 : 曾根愛美、太田将彦、松村直子

検疫、馴化中の体重測定 : 太田将彦、松村直子

動物の健康状態評価 : 唐沢徳章

被験物質の調製 : 曾根愛美

被験物質の投与 : 太田将彦

一般状態観察 : 曾根愛美、太田将彦、成田卓二、松村直子、
風間輝貴、前田修一郎

体重測定 : 太田将彦、成田卓二

剖 検 : 曾根愛美

注) 所属：株式会社 SRD 生物センター 安全性研究部

予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

試験名称：ラクトクリエイト（パワーの泉）のラットを用いる単回経口投与毒性試験（限度試験）

試験番号：H-05303

1. 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態

空調機付属の間接式加湿器の点検により、バリア方式動物試験室（3号室）の相対湿度が設定範囲から下記のように逸脱した。

2006年1月10日、8時56分21秒～9時02分49秒、26.6%

空調機付属の間接式加湿器の機能不全により、バリア方式動物試験室（2号室）の相対湿度が設定範囲から下記のように逸脱した。

2006年1月18日、8時57分59秒～8時58分46秒、29.7%

2006年1月18日、8時58分50秒～8時59分13秒、29.9%

2006年1月18日、8時59分16秒～9時00分04秒、29.8%

2. 計画書に従わなかつたこと

該当事項はなかつた。

3. 試験の信頼性に及ぼした影響：

予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態

動物の一般状態観察では異常は認められていなかったことから、試験の信頼性に影響はないと判断した。

目 次

	頁
最終報告書の作成	5 の 1
試験実施の概括	5 の 2
予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 及び試験計画書に従わなかつたこと	5 の 5
I. 要 約	1
II. 試験目的	1
III. 試験材料および方法	1
IV. 試験結果	5
V. 考察および結論	5

Figures

1. Body weight changes of male rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
2. Body weight changes of female rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)

Tables

1. Mortality of male rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
2. Mortality of female rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
3. Clinical signs of male rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
4. Clinical signs of female rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
5. Body weights of male rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
6. Body weights of female rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
7. Necropsy of male rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)
8. Necropsy of female rats treated orally with LACTO CREATE(power no izumi)

I. 要 約

ラクトクリエイト（パワーの泉）の 2000mg/kg を、6 週齢の SD 系ラット [Cr1:CD(SD)] に単回経口投与して、毒性徴候を観察するとともに概略の致死量が 2000mg/kg 以上であることを確認した。動物数は雌雄各 5 匹とし、溶媒には日本薬局方注射用水を用いた。投与後 14 日間観察を行い、観察終了時に剖検した。

一般状態においては、2000mg/kg 群の雌雄において、投与後 6 時間に軟便が各 1 例認められたが、投与後 2 日以降異常は認められなかった。また、観察期間を通して体重の減少も認められず、剖検所見においても被験物質投与による異常は認められなかった。

以上の結果より、2000 mg/kg 群で雌雄ともに死亡は認められなかったことから、本試験条件下におけるラクトクリエイト（パワーの泉）の概略の致死量は、雌雄ともに 2000mg/kg を超える用量と推定された。

II. 試験目的

ラクトクリエイト（パワーの泉）の安全性評価の一環として、本物質をラットに単回経口投与して、毒性徴候を観察するとともに概略の致死量が 2000mg/kg 以上であることを確認する。

III. 試験材料および方法

1. 被験物質

(1) 名 称	ラクトクリエイト（パワーの泉）
(2) 略 称	ラクトクリエイト（パワーの泉）
(3) Lot No.	51107
(4) 製造日	2005 年 11 月 7 日
(5) 外 観	無色透明から茶褐色を有する液体
(6) pH	3.41
(7) 溶解性	水に 100%可溶
(8) 保管条件	冷蔵
(9) 提供者	

名 称 太邦株式会社 研究開発課

所在地 西宮市西宮浜 1-29-5

(10) 残余被験物質の処理 実験終了後、残余被験物質の全てを廃棄する。

2. 被験物質投与液の調製

用時に、ザルトリウス電子天秤（型式：E1200S；ザルトリウス社製）で被験物質 6.010g をメスシリンダーに量り取り、日局注射用水（扶桑薬品工業株式会社 Lot No.50908D）を徐々に加えて 30mL にメスアップし、転倒混合して 200mg/mL 液を調製した。

3. 使用動物

5.5 週齢の Sprague-Dawley 系ラット [CrI:CD(SD)] を日本チャールス・リバー株式会社（筑波飼育センター、茨城県石岡市上林 955）から、雌雄各 7 匹（体重範囲：雄 142～154g、雌 118～132g）を購入した。動物入荷後 5 日間を検疫・馴化期間とした。搬入日および検疫・馴化期間終了日に体重を測定し、一般状態を毎日 1 回観察した。検疫・馴化期間終了日に動物の健康状態評価を行った。同日（検疫・馴化期間終了日）に健康な動物の中から、平均体重からかけ離れた動物を除外し、雌雄各 5 匹を選んで試験に用いた。投与日の週齢は 6 週齢、体重範囲は雄 167～172g、雌 136～140g であった。余剰動物はプール動物に譲渡した。

動物は尾根部に動物番号の略号を油性マーカーペンで記入して個体識別し、ケージには試験番号、投与経路、動物種、投与用量、動物番号などを記載した色ラベルを取り付けて識別した。

4. 飼育環境条件

(1) 飼育環境

動物は、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （3号室 実測値 $20.4 \sim 21.7^{\circ}\text{C}$ 、2号室 実測値 $20.5 \sim 21.6^{\circ}\text{C}$ ）、湿度 $50 \pm 20\%$ （3号室 実測値 $26.6 \sim 54.1\%$ 、2号室 実測値 $29.7 \sim 61.7\%$ ）、換気回数 10 回以上/時間（オールフレッシュエア方式）、照明 12 時間/日（午前 7 時より午後 7 時、照度 $150 \sim 300$ ルクス）に設定したバリア方式動物試験室（検疫・馴化期間：3号室、実験期間：2号室）で、ステンレス製ラット用ブラケットケージ（ $260\text{W} \times 380\text{D} \times 180\text{H}$ mm）に、1 ケージ当たり 1 匹ずつ収容し飼育した。

ケージ、給餌器、受皿および給水瓶はオートクレーブ滅菌（ 121°C 、30 分間）したものを使用した。受皿および給水瓶は 1 週に 2 回以上の頻度で交換した。ケージおよび給餌器は交換しなかった。動物室を毎日作業終了後に清掃し、塩化ベンゼトニウム（ハイアミン液、三共株式会社）の 400 倍希釈水溶液で床面を清拭消毒した。

(2) 飼料

飼料は、給餌器を用いて実験動物用固型飼料 CE-2 (Lot No. E2105、日本クレア株式会社：東京都東京都目黒区東山 1-2-7) を与え、自由に摂取させた。

販売者が試験に使用したロットについて財団法人東京顕微鏡院(東京都中央区日本橋箱崎町 44-1)に検査を依頼した分析結果の写しを入手し、それらの分析値が当施設の定めた許容基準値の範囲以内であることを確認した。

(3) 飲料水

飲料水は、渋川市水道水をポリカーボネート製給水瓶 (500mL) を用いて自由に摂取させた。

当施設が指定した場所より定期的に採取した飲料水について「水質基準に関する省令 (平成 15 年厚生労働省令第 101 号) 」および「水道法施行規則の一部を改正する省令 (平成 15 年厚生労働省令第 142 号) 」に基づいて、株式会社環境技研 (群馬県高崎市金古町 1709-1) に依頼して分析した。一般細菌および大腸菌 (1 回/月)、硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素・塩化物イオン・有機物・pH 値・味・臭気・色度・濁度 (4 回/年)、50 項目検査 (1 回/3 年) について実施し、これらの分析結果が上記水質基準に適合していることを確認した。

5. 群構成および投与用量

群構成は 2000mg/kg の 1 群とし、動物数は雌雄各 5 匹とした。

(1) 投与用量、投与液量、投与液濃度および使用動物数

群番号	被験物質	投与用量 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	使用動物数	
					雄	雌
00	ラクトクリエイト (パワーの泉)	2000	10	200	5	5
合計					5	5

(2) 動物番号

群番号	被験物質	投与用量 (mg/kg)	動物番号	
			雄	雌
00	ラクトクリエイト (パワーの泉)	2000	00M01~00M05	00F01~00F05

(3) 用量設定理由

医薬品ガイドラインの投与限量である 2000mg/kg を設定した。

6. 投与経路、投与回数および投与方法

投与経路は、医薬品ガイドラインに従い、ヒトへの暴露経路とされる経口投与とした。

投与方法では、投与直前の体重から投与液量（10mL/kg）を算出し、ラット用経口ゾンデおよびディスポーザブルシリンジ（2.5mL 容量）を用いて午前中に 1 回、強制経口投与した。なお、動物は投与する約 18 時間前から絶食させ、投与後約 3 時間を経てから給餌を行った。

7. 観察、測定および検査

投与日を投与後 1 日として起算した。以下の観察、測定および検査は、全例の動物を対象とした。

(1) 死亡推移および一般状態

観察期間は投与後 15 日までの 14 日間とした。投与日は、投与後約 15、30 分、1、3、6 時間まで、その後は毎日午前中に 1 回、一般状態の変化および死亡の有無を観察した。

(2) 体 重

投与日（投与直前）および投与後 2、3、4、8、15 日にザルトリウス電子天秤（型式：LC2200S；ザルトリウス社製）を用いて測定した。

(3) 剖 検

投与後 15 日の観察終了後に、エーテル麻酔下で腹大動脈を切断して放血致死させた後、体表、頭蓋腔内、胸腔内および腹腔内の諸器官、組織について肉眼的に観察した。

8. 統計学的解析方法

本試験で得られた体重測定値について、雌雄別の平均値および標準偏差を求めた。統計学的解析は行わなかった。

IV. 試験結果

1. 死亡推移 (Tables 1、2)

2000mg/kg 群の雌雄全ての動物で、死亡は認められなかった。

2. 一般状態 (Tables 3、4)

2000mg/kg 群の雌雄において、投与後 6 時間に軟便が各 1 例認められたが、投与後 2 日以降、異常は認められなかった。

3. 体重 (Figs. 1、2、Tables 5、6)

2000mg/kg 群の雌雄全ての動物で、観察期間を通して減少は認められなかった。

4. 剖検 (Tables 7、8)

2000mg/kg 群の雌雄全ての動物で、変化は認められなかった。

V. 考察および結論

ラクトクリエイト (パワーの泉) の 2000mg/kg を、雌雄各 5 例の SD 系ラット [CrI:CD(SD)] に単回経口投与して、毒性徴候を観察するとともに概略の致死量が 2000mg/kg 以上であることを確認した。

一般状態においては、2000mg/kg 群の雌雄において、投与後 6 時間に軟便が各 1 例認められたが、投与後 2 日以降異常は認められなかった。また、観察期間を通して体重の減少も認められず、剖検所見においても被験物質投与による異常は認められなかった。

以上の結果より、2000 mg/kg 群で雌雄ともに死亡は認められなかったことから、本試験条件下におけるラクトクリエイト (パワーの泉) の概略の致死量は、雌雄ともに 2000mg/kg を超える用量と推定された。

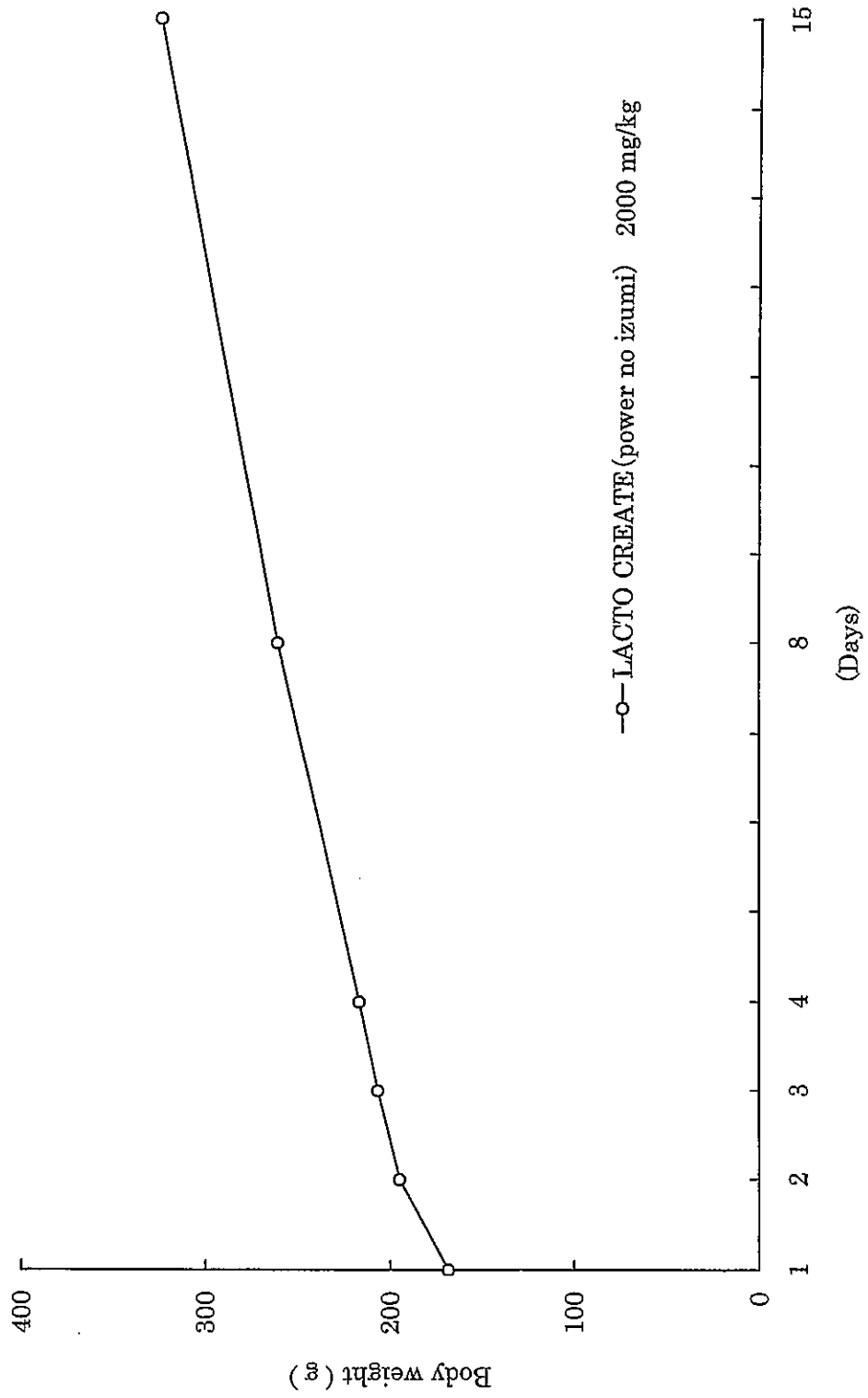


Fig.1 Body weight changes of male rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

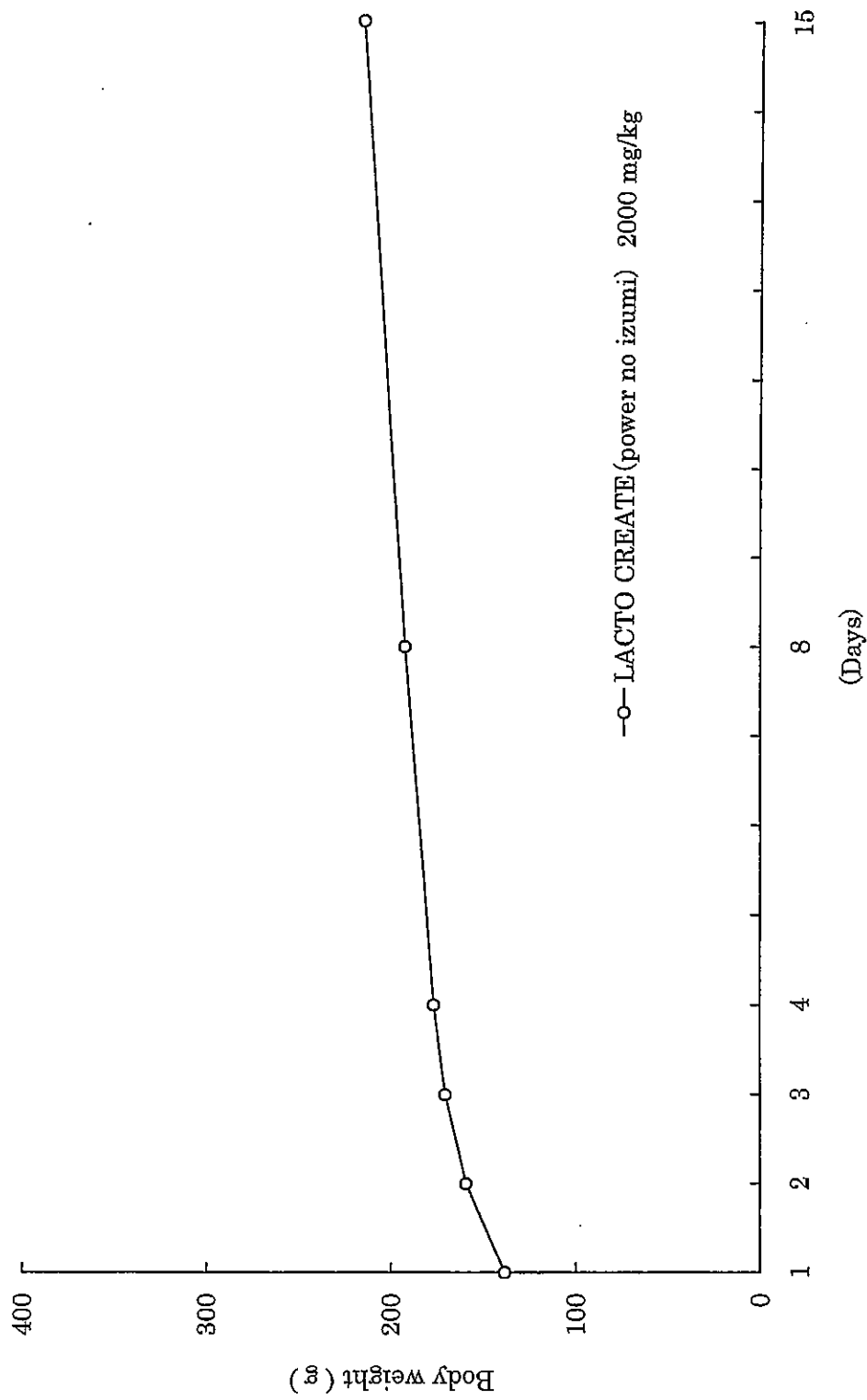


Fig.2 Body weight changes of female rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Table 1 Mortality of male rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No.	< Days >															Mortality	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Dose mg/kg	min		h														
	15	30	1	3	6												
00																	
LACTO CREATE (power no izumi)																	
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5	

Table 2 Mortality of female rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No.	< Days >															Mortality	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
Dose mg/kg	min		h														
	15	30	1	3	6												
00																	
LACTO CREATE (power no izumi)																	
2000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

Table 3 Clinical signs of male rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No.	< Days >																			
	1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15				
	min		h																	
Dose mg/kg	15	30		1	3	6														
00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
LACTO CREATE (power no izumi) 2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				

JB : Just before administration.

a : Loose stool

- : no abnormality.

Table 4 Clinical signs of female rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No.	Dose mg/kg	Animal JB No.	< Days >																
			1			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
			min		h														
00		00F01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
LACTO CREATE (power no izumi)		00F02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2000		00F03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		00F04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		00F05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

JB : Just before administration.

a : Loose stool

- : no abnormality.

Table 5 Body weights of male rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No. Dose mg/kg	Animal No.	< D a y s >					
		1	2	3	4	8	15
LACTO CREATE (power no izumi) 2000	00M01	167	194	203	215	256	318
	00M02	167	197	204	215	264	330
	00M03	167	191	205	213	262	327
	00M04	167	196	210	220	263	327
	00M05	172	196	212	222	263	326
N	5	5	5	5	5	5	
Mean	168	195	207	217	262	326	
S.D.	2	2	4	4	3	5	

Unit : g. N : No. of animals.

Table 6 Body weights of female rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No. Dose mg/kg	Animal No.	< Days >					
		1	2	3	4	8	15
LACTO CREATE (power no izumi) 2000	00F01	136	156	168	171	190	220
	00F02	140	160	169	176	191	211
	00F03	140	162	169	178	194	219
	00F04	140	162	175	176	189	210
	00F05	137	158	173	183	200	223
N	5	5	5	5	5	5	
Mean	139	160	171	177	193	217	
S.D.	2	3	3	4	4	6	

Unit : g. N : No. of animals.

Table 7 Necropsy of male rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No. Dose mg/kg	00				
	LACTO CREATE (power no izumi) 2000				
Animal No.	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	M	M	M	M	M
	0	0	0	0	0
	1	2	3	4	5
Organs / Findings					
abnormality	--	--	--	--	--
-- : negative.					

Study No.H-05303

Table 8 Necropsy of female rats treated orally with LACTO CREATE (power no izumi)

Group No.	00				
	LACTO CREATE (power no izumi)				
Dose mg/kg	2000				
Animal No.	0	0	0	0	
	0	0	0	0	
	F	F	F	F	
	0	0	0	0	
Organs / Findings	1	2	3	4	5
abnormality	-	-	-	-	-
- : negative.					

Study No.H-05303

