

安全性薬理試験及び毒性試験

1 安全性薬理試験(マウス、ラット、サル)³³⁻³⁷⁾

調査項目	種、系統性/例数/群	用量(mg/kg)、投与経路	結果
血清カルシウム及びリンに対する作用 Non-GLP ³³⁾	Akp2 ^{-/-} マウス 雄10/雌9匹 雄12/雌7匹 雄10/雌10匹	0mg/kg 8.2mg/kg(単回皮下投与) 8.2mg/kg/日(4日間皮下投与)	低カルシウム血症又は低リン酸血症は誘導されなかった
急性注射反応 Non-GLP ³⁴⁾	雄の幼若SDラット 1群雄6匹 9群 1群雄5匹 8群	0又は90mg/kg(静脈内ボラス投与、15又は30分静脈内持続投与) 0又は180mg/kg(皮下投与) 0又は90mg/kg(静脈内ボラス投与、15分静脈内持続投与)	90mg/kgを静脈内にボラス投与した全例に一過性の急性反応が認められた。緩徐インフュージョン、あるいはジフェンヒドラミン又はデキサメタゾンの皮下前投与で急性反応は減弱したが、完全な消失には至らなかった。180mg/kgの皮下投与後には急性反応は認められなかった。
中枢神経系に対する作用 GLP ³⁵⁾	SDラット 雄10匹	0、3、30、88mg/kg(単回静脈内投与)	30、88mg/kgの単回静脈内投与で一般行動に対して急速な一過性の可逆的影響が認められた。これらの行動変化は足部腫脹及び赤色化と同時に発現した。
呼吸機能に対する作用 GLP ³⁶⁾	SDラット 雄8匹	0、3、30、90mg/kg(単回静脈内投与)	3mg/kg以上でラットの呼吸機能に対して何らかの用量依存的抑制作用を有することが示された。これらの作用は投与直後の2時間で最も顕著に認められ、他のラット毒性試験で認められた一過性の臨床徴候の発現時期及び持続時間と一致していた。
心血管系に対する作用 GLP ³⁷⁾	幼若カニクイザル 1群雌雄5匹ずつ	0、0.43、2.14、10mg/kg/日 (26週間皮下投与)	影響なし

開発の経緯

ストレンジツフ®の
特性

製剤情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見、製剤学的事項(取扱
上の注意、包装)関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

2 毒性試験(サル、ラット、ウサギ)³⁷⁻⁴⁶⁾

(1) 反復投与毒性試験(サル、ラット)

試験	動物種 動物数/群	投与量 投与期間/投与経路	無毒性量	特記すべき所見
ラット 4週 毒性試験 ³⁸⁾	幼若 アルビノラット 通常群 雄雌各10匹/群 回復群 雄雌各5匹/群	0、2.6、26、77mg/kg 週1回4週間 静脈内投与	26mg/kg/週	いずれの投与群においても、本剤投与と関連するX線所見、剖検所見、病理組織学的所見はなかった。2.6、26mg/kg群：投与に伴う反応は一過性で毒性評価項目に影響を及ぼさなかった。77mg/kg群：投与に伴う反応が重度で、雄に体重増加率の低下、摂食量の減少及び骨成長の抑制傾向が認められた。
ラット 26週 毒性試験 ³⁹⁾	幼若 アルビノラット 通常群 雄雌各12匹/群 回復群 雄雌各6匹/群	0、1、3、13mg/kg 毎日1回26週間 静脈内投与	13mg/kg/日	全ての本剤投与群で、投与期間を通じて一過性の一般症状変化が認められたが、全群ともに完全に可逆性を示し、毒性評価項目に影響はなかった。
サル 4週 毒性試験 ⁴⁰⁾	幼若 カニクイザル 通常群 雄雌各3匹/群 回復群 雄雌各2匹/群	0、5、15、45mg/kg 週1回4週間 静脈内投与	45mg/kg/週	いずれの投与群においても、毒性を示す変動は認められなかった。
サル 26週 毒性試験 ³⁷⁾	幼若 カニクイザル 通常群 雄雌各3匹/群 回復群 雄雌各2匹/群	0、0.43、2.14、10mg/kg 毎日1回26週間 皮下投与	10mg/kg/日	全ての本剤投与群で注射部位皮膚に痲皮、乾燥、発赤などの臨床症状が認められた。これらの所見は注射部位に局限しており、対照群では認められず、回復期間終了時には部分的又は完全に消失していた。病理組織学的検査では、全ての本剤投与群で注射部位に石灰化(異所性石灰化)と単球浸潤を伴う限局性の肉芽腫炎が見られたが、4週間の回復期間終了時には部分的又は完全に消失し、高用量群の一部で局所的な軽い炎症が残るのみだった。異所性石灰化あるいは石灰化として特徴づけられる注射部位の一般症状は部分的又は完全な回復性を示し、忍容性は良好だった。

(2) 局所刺激性試験(ラット)⁴⁵⁾

本剤を皮下投与したラットでは、試験期間中の観察で注射部位にDraizeの判定基準による局所反応は認められなかった。剖検時に数匹でリンパ節の腫大が認められた。顕微鏡的観察では、本剤を投与した個体の多くで、注射部位にごく軽度から軽度の単球浸潤が認められた。8.4mg/kg群の2匹及び25.2mg/kg群の2匹では、腋窩リンパ節にわずかなリンパ組織過形成が認められた。

安全性薬理試験及び毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ)

試験	動物種 動物数/群	投与量 投与期間/投与経路	無毒性量	特記すべき所見
静脈内投与によるラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験 ⁴¹⁾	アルビノラット 雄雌各25匹/群	0、10、25、50mg/kg 雌：4-5週間 雄：最低9週間 毎日1回静脈内投与	雄：25mg/kg/日 雌：50mg/kg/日 受胎能及び初期胚・胎児発生： 50mg/kg/日	いずれの本薬投与群においても、ラットに本薬を静脈内投与したこれまでの試験で投与後に認められた典型的な急性反応が発現した。50mg/kg/日投与群の雄では体重がわずかに減少した。50mg/kg/日以下の用量では溶媒対照群と比べて受胎能及び初期胚・胎児発生に違いは見られなかった。
静脈内投与によるラットの胚・胎児発生に関する試験 ⁴²⁾	妊娠アルビノラット 雌各25匹/群	0、13、25、50mg/kg 妊娠6日目から19日目 まで14日間1日1回 静脈内投与	母動物： 13mg/kg/日 胚・胎児発生： 50mg/kg/日	母動物では、25及び50mg/kg投与群で一過性の活動性低下、半眼及び不規則性呼吸が見られた。50mg/kg投与群では前後肢足蹠の皮膚青色化及び一過性の協調運動不全が認められた。50mg/kgまで本薬の投与に関連した胎児毒性、胚致死性又は催奇形性を示す所見はなかった。
静脈内投与によるウサギの胚・胎児発生に関する試験 ⁴³⁾	妊娠アルビノウサギ 雌各20匹/群	0、10、25、50mg/kg 妊娠7日目から19日目 まで13日間1日1回 静脈内投与	母動物： 25mg/kg/日 胚・胎児発生： 50mg/kg/日	50mg/kg投与群の妊娠雌ウサギ2匹で、中等度の尿管管石灰化を伴う腎臓の淡色化が肉眼で認められた。いずれの個体も病理組織学的観察で両腎の主には外皮質に限局し観察された ^{a)} 。50mg/kgまで本薬の投与に関連した胎児毒性、胚致死性又は催奇形性を示す所見はなかった。
静脈内投与によるラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 ⁴⁴⁾	妊娠アルビノラット 雌各25匹/群	0、10、25、50mg/kg 妊娠6日目から分娩後 21日目まで1日1回 静脈内投与	50mg/kg/日	F ₀ 世代(母動物)では投与期間を通じて投与4時間以内にいずれの投与群においても、一過性の臨床症状が発現した。分娩直後に食殺行動を示した母動物の割合は、25mg/kg群では3匹と背景値の範囲(1群当たり0~2匹)を上回っていた ^{b)} 。50mg/kg投与群のF ₁ 世代の成獣ラットでは、離乳後の体重及び摂餌量がやや低かった。F ₁ 世代及びF ₂ 世代出生仔の生存率、身体発育、行動機能及び生殖機能には影響がなかった。本薬の投与と関連した異所性石灰化を示す所見はなかった。

a) ウサギの生理機能及びカルシウム・リン代謝は他の草食動物と同じだが、げっ歯類、肉食動物及びヒトとは異なっている。ウサギは食餌からカルシウムを過剰に吸収し、腎臓を介して大量に排泄する。このように大量のカルシウムが排泄されることから、ウサギの腎臓では病理組織学的変化として限局的な石灰化が認められることも多い。カルシウム排泄がわずかに変動しただけでも腎臓のカルシウム恒常性が変化し、転移性の石灰化が生じる可能性がある。したがって、ウサギのカルシウム代謝の特異性を考えると本試験で認められた変化の関連性は明確でない。

b) 本薬の投与と食殺行動との関連性は明確でないが、投与後の反応である可能性は否定できないことから、本薬の投与に伴う食殺行動の臨床使用への影響は明らかでない。

開発の経緯

ストレンゾップ®の
特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び
毒性試験

有効成分に関する理化学的
知見、製剤学的事項(取扱
上の注意、包装)関連情報

主要文献/製造販売業者の
氏名又は名称及び住所

(4) 遺伝毒性及びがん原性試験⁴⁶⁾

本剤は大きなタンパク質分子であり、細胞膜及び核膜を通過しないため、細胞内のDNAや染色体成分と結合する可能性は低い。また、遺伝毒性試験を行う必要のある不純物は製剤及び原薬中に含まれていない。したがって、遺伝毒性試験は実施しなかった。

本剤によるタンパク質同化作用は報告されておらず、発癌性や細胞増殖誘導作用は示さないと考えられる。また、ヒドロキシアパタイトとの結合がシグナル伝達を惹起することはなく、がん原性試験を行う必要のある不純物は製剤及び原薬中に含まれていない。したがって、がん原性試験は実施しなかった。