

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

対象：6週齢の雄性SD系ラット(各群8例)

方法：イヌリンの500、1,000、2,000mg/kg及び生理食塩液を単回尾静脈内投与し、投与前、投与後5、30分及び2時間に機能観察総合評価法に基づいてホームケージ及びオープンフィールド内での観察、ハンドリングによる評価、感覚・運動機能検査及び体温測定を行った。

結果：いずれの用量においても中枢神経系への影響を及ぼさないものと考えられた。

2) 循環器系に及ぼす影響

対象：雄性カニクイザル(4例)

方法：3期のクロスオーバー法により実施した。イヌリン100、300mg/kg投与群及び対象群(生理食塩液)の計3群を設定し、30分間かけて持続静脈内投与した。

結果：いずれの用量群も、対照群と比較して心電図各波の持続時間(QTc、PQ、QRS)や心拍数及び平均血圧に有意差は認められず、心電図波形にもイヌリン投与による影響は認められなかった。

3) 補体系に及ぼす影響(抗補体性否定試験: *in vitro*)

方法：生物学的製剤基準に基づき、緬羊の保存血を用いて *in vitro* でイヌリンの抗補体価を測定し、補体系への影響を検討した。

結果：イヌリンの抗補体価は以下のものであった。イヌリンの血中濃度が2.0mg/mLまでは補体系に影響がないと考えられた。

イヌリン濃度 (mg/mL)	抗補体価
1.0	2.2 単位
2.0	4.6 単位

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

対象：SD系ラット(各群雄6例)、ビーグル犬(各群雌雄各1例)、カニクイザル(雄4例)。

方法：イヌリンを下記条件下で投与した。

動物種	投与経路	投与量	投与速度
SD系ラット	尾静脈	500, 1,000, 2,000mg/kg	約20mL/min
ビーグル犬	前腕橈側皮静脈	500, 1,000, 2,000mg/kg	100mL/hr
カニクイザル	頸静脈	100mg/kg	12mL/min
		300mg/kg	36mL/min

結果：SD系ラット、ビーグル犬及びカニクイザルの全ての群において死亡は認められなかった。

動物種	性別	致死量
SD系ラット	雄	>2,000mg/kg
ビーグル犬	雄	>2,000mg/kg
	雌	>2,000mg/kg
カニクイザル	雄	>300mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

対象： 雄性ビーグル犬(各群 3 例)

方法： イヌリン 0(対照群)、250、500 及び 1,000mg/kg/日の投与量でインフュージョンポンプを用いて 1 日 1 回、4 週間持続静脈内投与した。対照群及び 1,000mg/kg/日群については別に設けた雄性ビーグル犬各群 2 例を投与終了後 2 週間休薬させ、回復性についても検討した。

結果： 投与及び休薬期間中、いずれの投与群においても死亡はみられなかった。一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液科学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、イヌリン投与に起因する変化はみられなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

10% (w/v) のイヌリン溶液 0.05mL を雄性ウサギの耳介後静脈に 1 日 1 回(3 分間貯留)、8 日間注入した結果、イヌリンは刺激性を示さないと判断された。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし