

# 总结报告

专题名称: CreNeuroS® CNS Fish Oil Plus Softgels 大鼠 28 天经  
口毒性试验

专题编号: M2518001B021

版本号: V01

CONFIDENTIAL

## 研究机构

名称: 苏州西山中科药物研究开发有限公司  
地址: 江苏省苏州市吴中区吴中大道 1336 号, 215104  
电话: +86(0512)65982476

## 委托方

名称: 四川科瑞德制药股份有限公司  
地址: 成都市高新区科园南路 88 号天府生命科技园 B3 栋 701 室  
电话: +8618482100330

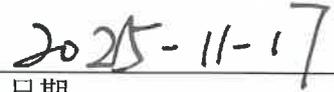
研究起止日期: 2025-07-18 至 2025-11-17

## 签字页



柳伟荣

专题负责人



日期

CONFIDENTIAL

## 摘要

### 目的

本试验通过观察 SD 大鼠经口灌胃给予 CreNeuroS® CNS Fish Oil Plus Softgels，每天给予 1 次，连续 28 天的毒性反应及其严重程度、剂量-反应关系，揭示毒性作用的靶器官或靶组织，为评价临床长期服用的安全性提供参考信息。

### 方法

SD 大鼠 80 只，雌雄各半，雌雄动物分别使用 Provantis 10.5.0.4 系统按动物体重进行随机分组，共分为 4 组，分别为溶媒对照组（葵花籽油），供试品低、中和高剂量组（0.47、1.4 和 4.2 g/kg）。各组大鼠经口灌胃给予各浓度供试品或溶媒，每天灌胃 1 次，连续 4 周，灌胃体积为 4 mL/kg。试验结束 D29 所有动物进行解剖。本试验中首次灌胃日定义为试验第 1 天（D1），首次灌胃前 1 天定义为（D-1），灌胃第 1 周定义为（W1），灌胃结束日为试验第 28 天（D28），以此类推。

检测指标：试验期间所有动物每天进行临床观察；体重：试验前称量 1 次，试验期间每周称重 1 次；摄食量：试验开始后每周测定 1 次动物摄食量；眼科检查：分组后对所有动物检查 1 次，试验期 D27 对解剖的溶媒对照组和高剂量组动物各检查 1 次；尿液：试验期 D27 测定 1 次；试验结束解剖日 D29，采血进行血液学、血凝、血液生化指标测定，对动物进行大体剖检、脏器称重和组织病理学检查，并对试验结束解剖的溶媒对照组和高剂量组动物进行骨髓细胞分类计数。

### 结果

**临床观察：**试验期间，无动物濒死或死亡。各剂量组雌雄动物在试验期均未见与供试品相关的异常临床症状。

**体重：**试验期间，各剂量组雌雄动物体重均保持正常增长，均未见与供试品相关的异常改变。

**摄食量：**试验期间，在试验第 2 周至第 4 周，高剂量组雌性动物摄食量略高于溶媒对照组，在试验第 4 周，低和中剂量组雌性动物摄食量也轻微升高。供试品组动物摄食量轻微升高，但动物体重未见明显影响，动物亦未观察到明显异常临床症状，以上改变认为无明显毒理学意义。

**眼科检查：**分组后对所有动物进行眼科检查，试验期 D27 对溶媒对照组和高剂量组动物进行眼科检查，所有检查动物均未见与供试品相关异常改变。

**血液学：**试验结束时，各剂量组雌雄动物血液学指标均未见明显量效相关性改变，未见与供试品相关的异常改变。

**血凝：**试验结束时，各剂量组雌雄动物血凝指标均未见明显量效相关性改变，未见与供试品相关的异常改变。

**血液生化：**试验结束时，各剂量组血液生化指标均未见明显量效相关性改变，未见与供试品相关的异常改变。

**尿液：**试验期 D27，各剂量供试品组雌雄动物尿液各指标均呈无规律性变化，未见与供试品相关的异常改变。

**骨髓细胞检查：**对试验期结束解剖的溶媒对照组和高剂量组雌雄动物进行骨髓分类细胞计数，结果显示均未见明显异常骨髓象。

**大体剖检：**试验结束所有动物剖检均未见供试品相关性肉眼异常改变。

**脏器重量：**试验结束时，可见高剂量组雌性动物肝脏重量、肝脏脏体比和脏脑比轻微升高，但肝脏未见异常组织病理学改变。

**组织病理学检查：**试验结束，组织病理学检查发现供试品相关性改变出现在雌雄动物胃和雄性动物肾脏；胃表现为界限嵴鳞状细胞增生/非腺胃鳞状细胞弥漫性增生，肾脏表现为肾小管透明小滴蓄积。胃的改变考虑为供试品对大鼠胃黏膜的轻微的刺激作用，主要在高剂量组部分雌雄动物和中剂量个别雌性动物出现，改变程度较轻，且在人体无界限嵴鳞状细胞；肾小管内的透明小滴考虑为 a<sub>2u</sub>-球蛋白的可能性大，a<sub>2u</sub>-球蛋白由雄激素调节，仅在雄性大鼠肝脏大量合成。因此上述改变具有性别和种属特异性，不能反推至人。

## 结 论

本试验条件下，SD 大鼠连续 4 周经口灌胃给予 0.47、1.4 和 4.2 g/kg 的 CreNeuroS® CNS Fish Oil Plus Softgels，试验期间无动物濒死/死亡，各剂量的 CreNeuroS® CNS Fish Oil Plus Softgels 对动物的临床观察、体重、眼科检查、血液学指标、血凝指标、血液生化指标、尿液指标、骨髓细胞检查、大体剖检均未见明显影响。试验期间主要可见雌性动物摄食量轻微升高，试验结束解剖时可见高剂量组雌性动物肝脏重量、肝脏脏体

比和脏脑比轻微升高，但肝脏未见异常组织病理学改变，上述改变均考虑为非不良反应。

组织病理学检查发现，部分高剂量组雌雄动物和个别中剂量组雌性动物的胃出现界限嵴鳞状细胞增生/非腺胃鳞状细胞弥漫性增生，部分雄性供试品组动物肾脏出现轻微至轻度的肾小管透明小滴蓄积。上述病理改变程度均较轻，且在人体无界限嵴鳞状细胞，而肾小管内的透明小滴考虑为  $\alpha_2\text{u}$ -球蛋白，仅在雄性大鼠肝脏大量合成。因此上述改变具有性别和种属特异性，不能反推至人。

综上，在本试验条件下，SD 大鼠连续 4 周经口灌胃给予 0.47、1.4 和 4.2 g/kg 的 CreNeuroS® CNS Fish Oil Plus Softgels，未观察到临床不良反应的剂量水平（NOAEL）为 4.2 g/kg。