

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験

(資料 No.T-34)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度：

供試動物： Wistar 系 (Bor: WISW/SPF Cpb) ラット、投与開始時 5~7 週齢、投与開始時体重：雄 88~132g、雌 105~135g、一群雌雄各 30 匹

投与期間： F₀ 世代； 投与開始から F₁B 児離乳時までの約 30 週間
F₁ 世代； 離乳時から F₂B 児離乳時までの約 31 週間
(試験期間：1988 年 8 月 9 日~1989 年 10 月 9 日)

投与方法： 検体を 0、5、40、320 ppm の濃度で含有した飼料を 2 世代にわたり自由に摂取させた。
なお、飼料に混入する際に 1%ピーナッツ油を添加した。対照群の動物には検体を含まない基礎飼料のみを同様に投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：概要を次々頁の表にまとめた。

親動物：

一般状態及び死亡率；実験期間を通じて、全動物の一般状態及び生死を毎日 2 回 (週末、祝日は 1 回) 観察した。

体重；雄は剖検時までは週 1 回、雌は交尾成立まで週 1 回、その後妊娠 0、7、14 及び 20 日、哺育 0、4、7、14 及び 21 日に測定した。離乳後、次の交配まで再び週 1 回測定し、雌雄とも剖検日当日に体重を測定し、対体重比を算出した。

摂餌量；雌雄とも交尾成立までは週 1 回、その後、雌は妊娠 0、7、14 及び 20 日、哺育 0、4、7、14 及び 21 日に測定した。個体当たりの平均摂餌量 (g) /日及び体重 (kg) 当たりの平均摂餌量 (g) /日を算出した。交配期間及び哺育第 3 週の測定値については評価に加えなかった (F₁B 親動物では測定せず)。

交配及び妊娠の確認；同群内の雌雄を 1 対 1 で 1 晩同居させて、翌朝、膣栓又は膣垢中の精子に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

より交配を確認した。交配確認日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産をもって行った。1 回目交配による出生児 (F₁A) の離乳後、最低 2 週間の待機期間において 1 回目と同様に 2 回目交配を行った。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び出産時期の観察に基づき、次の指標を算出した。児動物を分娩した動物を妊娠動物とした。

$$\text{交尾率} = (\text{交尾した動物数} / \text{交配させた動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾した動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{出生児のいる動物数} / \text{妊娠動物数}) \times 100$$

コリンエステラーゼ (ChE) 活性；各世代の親動物についてそれぞれ剖検日に雌雄各 10 匹を無作為抽出し、眼窩静脈叢から採血して血漿及び赤血球 ChE 活性を測定した。さらに脳の左半分を摘出し、脳 ChE 活性を測定した。

病理学的検査；実験期間中に死亡又は瀕死状態により屠殺した F₀ 及び F₁B (F₀ の 2 回目交配で出生した世代) 親動物、ならびに児動物の離乳後屠殺した F₀ 及び F₁B 雌親動物のすべてについて肉眼的病理検査を行った。F₀ 及び F₁B 雄親動物は交配相手の雌が児動物を出産したことを確認後、屠殺して同様に肉眼的病理検査を行った。予定日に屠殺した F₀ 及び F₁B 親動物の肝臓、脾臓、脳、腎臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。F₀ 及び F₁B 世代とも対照群及び 320 ppm 投与群の全親動物、及び実験期間中に屠殺又は死亡した全動物の肝臓、腎臓、脾臓、脳、下垂体、副腎、膈、子宮、卵巣、皮膚、乳腺、精巣、精巣上体、凝固腺、精囊、前立腺及び肉眼的異常所見を呈するその他すべての臓器をホルムアルデヒド溶液中で固定し、病理組織学的検査を行った。さらに 5 及び 40 ppm 投与群においても肉眼的異常所見を呈する組織について病理組織学的検査を行った。

児動物：

一般状態、死亡率及び体重；出生日 (哺育 0 日) に生存児数、死産児数及び性別 (可能であれば死亡児の性別も含む) を記録し、哺育期間中の生死を毎日観察した。哺育 0、4、7、14 及び 21 日に外表異常などについての児動物検査を行い、体重は哺育 0、4 (児数調整前)、7、14 及び 21 日に測定した。

胎児に関する指標；以下の指標を算出した。

$$\text{出生率} = (\text{出生児数} / \text{総産児数}) \times 100$$

$$\text{生存率} = (\text{出生 4 日後の生存児数 (児数調整前)} / \text{出生児数}) \times 100$$

$$\text{離乳率} = (\text{出生 3 週間後の生存児数} / \text{4 日後の生存児数 (児数調整後)}) \times 100$$

病理学的検査；出生後 4 及び 21 日に屠殺した F₁ 及び F₂ 児動物についてすべて肉眼的病理検査を行った。可能な限り死亡児及び瀕死状態により屠殺した児動物についても同様に肉眼的病理検査を行った。肉眼的異常所見を呈するすべての臓器をホルムアルデヒド溶液中で固定し、病理組織学的検査を行った。

試験の概要

| 世代 | 期間 (週間) | 交配・調整・選抜 | 観察・検査項目 |
|------------------|-------------------------------|--|---|
| F ₀ | 生育 (約 10 週) | | 一般状態、生死を毎日観察 雄は剖検まで、雌は交尾成立まで体重、摂餌量を週 1 回測定 |
| | 1 回目交配 (3 週) | 雌雄 1 対 1 で 1 晩同居交配。 交配は翌朝、膣栓又は精子の有無で確認 (妊娠 0 日) | |
| | 妊娠 (3 週) | | 母動物の妊娠 0、7、14 及び 20 日の体重、摂餌量測定 |
| | 出産 | F ₁ A 児動物 (哺育 0 日) | 出産状況の観察 生存児数、死産児数、性別、同腹児数の測定 |
| | 哺育 (3 週) | 哺育 4 日に同腹児数を可能な限り雌雄各 4 匹に調整 | 母動物の分娩後 0、4、7、14 及び 21 日の体重及び摂餌量の測定 哺育児の生死を毎日確認 哺育児の哺育 0、4、7、14 及び 21 日の外表検査及び児体重測定。途中死亡・瀕死及び哺育 4 日に屠殺の新生児の剖検 |
| | 離乳 (哺育 21 日) | F ₁ A 児動物をすべて屠殺 | 児動物の剖検 |
| | 待機 (最低 2 週) | | 体重、摂餌量を週 1 回測定 |
| | 2 回目交配 (3 週) | (1 回目に準ずる) | (1 回目に準ずる) |
| | 妊娠 (3 週) | | |
| | 出産 哺育 (3 週) 離乳 | F ₁ B 児動物 (哺育 0 日) (1 回目に準ずる) 継代用の各群雌雄各 30 匹を無作為に選択 継代用以外の児動物を屠殺 離乳後親動物をすべて屠殺 | 親動物の剖検、体重及び臓器重量測定、コリンエステラーゼ活性測定、及び病理組織学的検査 児動物の剖検及び病理組織学的検査 |
| F ₁ B | 生育 (約 11 週) | | |
| | 1 回目交配 (3 週) | (F ₀ 世代に準ずる) | |
| | 妊娠 (3 週) | | |
| | 出産 | F ₂ A 児動物 (哺育 0 日) | |
| | 哺育 (3 週) | (F ₀ 世代に準ずる) | |
| | 離乳 (哺育 21 日) | F ₂ A 児動物をすべて屠殺 | (F ₀ 世代に準ずる。但し、交配期間中及び哺育 3 週目の摂餌量は測定せず) |
| | 待機 (最低 2 週) | (F ₀ 世代に準ずる) | |
| 2 回目交配 (3 週) | | | |
| 妊娠 (3 週) | | | |
| 出産 | F ₂ B 児動物 (哺育 0 日) | | |
| 哺育 (3 週) | (F ₀ 世代に準ずる) | | |
| 離乳 (哺育 21 日) | F ₂ B 児動物をすべて屠殺 | | |
| F ₂ B | 生育 (0 週) | | 離乳後 (哺育 21 日) 児動物の剖検 |

結 果： 概要を末尾の表に示す。

親動物に対する影響：

一般状態；F₀世代では320 ppm 投与群の雌3匹に異常（体重減少及び全身状態の悪化）が認められた。うち2匹の症状は一時的なものであったが、残りの1匹は2回目の哺育4日に全身状態の悪化に加え腹部の腫脹及び腔出血が認められ、瀕死状態に陥ったため屠殺した。剖検及び病理組織学的検査の結果、子宮の拡張（死亡胎児1匹を含む）及び化膿性炎症、腹膜炎等が認められ、全身状態の悪化は難産による子宮内の炎症性変化が原因と推測された。同群の他の雌に難産は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。40 ppm 投与群の雄1匹も投与5週時に瀕死状態に陥ったため屠殺した。この雄では、一般状態の異常所見として認められていた壊死性の傷口からの感染が一般状態悪化の原因と考えられた。しかし、高用量である320 ppm 投与群の雄では死亡及び瀕死状態が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。従って、F₀世代では、全ての投与群の雄及び40 ppm 以下の投与群の雌に検体投与に関連した変化は認められなかった。

F₁B世代では320 ppm 投与群で投与開始の最初の週に死亡、又は瀕死状態のため屠殺した動物数が対照群と比較し僅かに多かった（対照群；雄1匹、5 ppm 投与群；雌2匹、40 ppm 投与群なし、320 ppm 投与群；雄2匹、雌1匹）。いずれの投与群でも、このような動物のほとんどで投与開始前から削瘦が認められており、肉眼的病理所見と病理組織学的所見との関連性が認められないことから、この変化は検体投与に関連しないと考えられた。40 ppm 投与群のF₁B雄1匹は生後27週に呼吸困難、立毛等を示した後に死亡したが、320 ppm 投与群では死亡が認められなかった（離乳後に死亡した3例を除く）ことから偶発的な変化と考えられた。従って、F₁B世代では、40 ppm 以下の投与群の雄及び全ての投与群の雌に検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化；F₀世代においては、320 ppm 投与群の雄で、投与開始4週以降ほぼすべての測定日に対照群と比較して統計学的に有意な低値を示した。320 ppm 投与群の雌では、待機期間及び2回の哺育期間中に対照群と比較し体重の低値が認められ、検体投与の影響と考えられた。

F₁B世代においては、320 ppm 投与群の雄で投与開始4週以降ほぼすべての測定日、雌では複数の測定日で対照群と比較し統計学的に有意な体重の低値が認められ、検体投与の影響と考えられた。

摂餌量；F₀世代においては、40 ppm 以上の投与群の雄で対照群と比較し統計学的に有意な減少が多く、多くの測定日で認められた。40 ppm 以上の投与群の雌では妊娠及び哺育期間中に統計学的に有意な減少が認められた。5 ppm 投与群の雌では初回哺育期間の第1週に統計学的に有意な減少が認められたが、同群の2回目の哺育期間では減少が認められなかったことから毒性学的な意義はないと考えられた。

F₁B世代においては、雄では5 ppm 投与群から対照群と比較し統計学的に有意な増減が認められたが、いずれも散発的であるため偶発所見と考えられた。雌では、320 ppm 投与群で哺育及び待機期間中に統計学的に有意な減少が認められた。又、雌で散発的に認められた統計学的に有意な増加については、毒性学的な意義はないと考えられた。

ChE 活性 ; F₀ 及び F₁B 世代ともに、血漿及び赤血球の ChE 活性は、雌雄とも 40 ppm 以上の投与群で活性値が統計学的に有意な低値を示し、顕著な阻害 (>20%) が認められた。[申請者注:]

脳 ChE 活性については、雌雄とも 320 ppm 投与群で活性値が統計学的に有意な低値を示し、顕著な阻害 (>20%) が認められた。なお、F₁B 世代の 40 ppm 投与群の雄では、脳 ChE 活性値が統計学的に有意な低値を示したが、阻害率はわずか (8.4%) であったため、検体投与の影響とは判断しなかった。

病理学的所見 ; F₀ 及び F₁B 世代のいずれの投与群においても、親動物に投与に関連した肉眼病理所見及び病理組織学的所見は認められなかった。

臓器重量 ; F₀ 及び F₁ 世代ともに、雌雄ともいずれの投与群においても測定臓器に検体投与に関連した重量変化は認められなかった。いくつかの臓器で統計学的に有意な重量変化が認められたが、低体重に起因した変化あるいは用量との関連性の認められない変化であった。

繁殖に対する影響 ; 1 回目交配における 320 ppm 投与群の F₀ 親動物の受胎率は対照群と比較し僅かに低かったが、統計学的な有意性はなく、2 回目の交配では対照群の数値を上回っていたことから、毒性学的な意義はないと考えられた。320 ppm 投与群の F₀ 雌では、いずれの交配においても交尾後児動物を分娩しなかった動物数が対照群を僅かに上回ったが、F₁B 世代では 320 ppm 投与群のすべての雌が少なくとも 1 回は生存児を分娩したことから、検体投与の影響はないと考えられた。いずれの投与群においても交尾率及び出産率に対する検体投与の影響は認められなかった。

児動物についての影響 :

出生率 ; F₂ 世代の 320 ppm 投与群で、2 回目交配の出生率及び両交配の同腹児数が、対照群と比較し統計学的に有意な減少を示した。又、40 ppm 投与群の F₂B 児動物では死産児数が対照群の数値を僅かに上回ったが、出生率に統計学的有意差は認められず、背景対照データの範囲内 (0~16 匹) であったことから、毒性学的な有意性はないと考えられた。F₁ 及び F₂ 世代のいずれの投与量においても、性比、一般状態及び先天性異常について検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化 ; F₁B、F₂A 及び F₂B の児動物については、出生児 (哺育 0 日) の平均体重が 5 及び 320 ppm 投与群で統計学的に有意な高値が散見されたが、いずれも背景データの範囲内 (5.2~6.2 g) であった。又、2 回目の交配における 320 ppm 投与群では、両世代とも出生後 14 及び 21 日の体重値が低値傾向又は統計学的に有意な低値を示した。

生存率及び離乳率 ; F₁ 世代では、いずれの投与群においても生存率及び離乳率は対照群と同等又は対照群の数値を上回っていた。

F₂ 世代では、いずれの投与群においても生存率に影響は認められなかった。離乳率については、1 及び 2 回目の交配において、320 ppm 投与群で対照群の数値を下回り、F₂A 児動物では統計学的に有意な低値が認められた。

病理学的所見 ; F₁ 及び F₂ 世代のいずれの投与群においても、児動物に毒性学的に有意な異常所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物では40 ppm以上の投与群で摂餌量減少及び赤血球 ChE 活性阻害、320 ppm 投与群で体重の低値あるいは低値傾向、脳 ChE 活性阻害が認められた。児動物では、320 ppm 投与群で F₁ 及び F₂ 世代の2回目交配において体重の低値、F₂ 世代で出生率及び同腹児数の減少並びに離乳率の低下が認められた。したがって、親動物に対する無毒性量は5 ppm (F₀: 雄 0.5 mg/kg/日、雌 0.5 mg/kg/日、F₁: 雄 0.64 mg/kg/日、雌 0.80 mg/kg/日)、児動物に対する無毒性量は40 ppm (約 5.0 mg/kg/日)、繁殖に対する無毒性量は40 ppm (F₀: 雄 3.5 mg/kg/日、雌 4.5 mg/kg/日、F₁: 雄 5.57 mg/kg/日、雌 6.49 mg/kg/日) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結果

| 世代 | | 親 : P | | | | 親 : F ₁ | | | |
|-----------|-------------------------------|---------|---------|-----|-----|--------------------|---------|---------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 40 | 320 | 0 | 5 | 40 | 320 |
| 動物数 | 雄 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | 雌 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 親 | 一般状態 | | | | | | | | |
| | 死亡 | | | | | 雄 1 | 雌 1 | 雄 1 | 雄 1、雌 1 |
| | 切迫屠殺 | | | 雄 1 | 雌 1 | | 雌 1 | | 雄 1 |
| | 一般状態の悪化 | | | | 雌 1 | | 雌 1 | 雄 1 | |
| | 削瘦 | 雄 1 | | | 雌 2 | 雄 1、雌 1 | | 雄 2 | 雄 3 |
| | 衰弱 | 雄 1 | | | 雌 1 | | | 雄 1 | 雄 1 |
| | 体重減少 | 雄 1 | 雄 1 | | 雌 2 | | 雄 1 | 雄 1 | 雄 3 |
| | 呼吸困難 | | | | | | | 雄 1 | |
| | 外傷 | | | 雄 1 | | 雄 1 | 雌 1 | 雄 1、雌 1 | |
| | 腫脹 | | | | 雌 2 | | | | |
| | 立毛 | | | | | | | 雄 1 | |
| | 胴周囲増加 | | | | | | 雌 1 | | |
| | 眼周囲血液汚れ | 雄 1、雌 1 | 雄 2、雌 1 | 雄 1 | 雄 1 | 雄 2 | 雄 1、雌 1 | 雄 1 | 雄 1 |
| | 鼻周囲血液汚れ | 雄 1 | | | | 雌 1 | 雄 1、雌 1 | 雌 1 | |
| | 鼻口部血液汚れ | | | | | | 雌 1 | 雄 1 | |
| 腔出血 | | | | 雌 1 | | | | | |
| 動物 | 体重 (g) ^U (生育期間) | | | | | | | | |
| | 雄 | -2 週 | N | N | N | N | | | ↓ (88) |
| | | -1 週 | N | N | N | N | | | ↓ (85) |
| | | 4 週 | | | | ↓ (94) | | | ↓ (94) |
| | | 5 週 | | | | ↓ (93) | | | |
| | | 6 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (95) |
| | | 7 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (95) |
| | | 8 週 | | | | ↓ (92) | | | |
| | | 9 週 | | | | ↓ (92) | | | ↓ (95) |
| | | 10 週 | | | | ↓ (92) | | | ↓ (93) |
| | | 11 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (94) |
| | | 12 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (95) |
| | | 13 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (94) |
| | | 14 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (94) |
| | | 15 週 | | | | ↓ (93) | | | ↓ (94) |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↑↓ : p < 0.01

() 内の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

N は検査対象外を示す。空白は、0 (ゼロ) もしくは異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | | 親 : P | | | | 親 : F ₁ | | | |
|-----------|-----|-------|----|--------|--------|--------------------|---------|---------|--------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 40 | 320 | 0 | 5 | 40 | 320 |
| 動物数 | 雄 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | 雌 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 親動物 | 雄 | 16週 | | | ↓ (93) | | | | ↓ (94) |
| | 17週 | | | | ↓ (93) | | | | ↓ (92) |
| | 18週 | | | | ↓ (94) | | | | ↓ (93) |
| | 19週 | | | | ↓ (93) | | | | ↓ (92) |
| | 20週 | | | | | | | | ↓ (92) |
| | 21週 | | | | ↓ (94) | | | | ↓ (92) |
| | 22週 | | | | ↓ (94) | | | | ↓ (92) |
| | 23週 | | | | ↓ (94) | | | | ↓ (92) |
| | 24週 | | | | | | | | ↓ (92) |
| | 25週 | | | | ↓ (93) | | | | ↓ (93) |
| | 26週 | | | | ↓ (94) | | | | ↓ (93) |
| | 27週 | | | | | | | | ↓ (94) |
| | 28週 | | | | | | | | ↓ (93) |
| | 雌 | 0週 | | | | | ↑ (107) | | |
| | 5週 | | | | | | ↑ (105) | | |
| | 7週 | | | | | | | | ↓ (96) |
| | 8週 | | | | | | ↑ (104) | | ↓ (97) |
| | 9週 | | | | | | | ↑ (104) | ↓ (96) |
| | 17週 | | | | ↓ (96) | | | | |
| | 18週 | | | | | | | | ↓ (96) |
| 19週 | | | | | | | | ↓ (96) | |
| 20週 | | | | ↓ (96) | | | | ↓ (96) | |
| 21週 | | N | N | N | N | | | ↓ (96) | |
| (1回目妊娠期間) | | | | | | | | | |
| | 0日 | | | | | | | ↓ (95) | |
| | 7日 | | | | | | | ↓ (95) | |
| (1回目哺育期間) | | | | | | | | | |
| | 4日 | | | ↓ (96) | | | | | |
| | 7日 | | | | | | | ↓ (95) | |
| | 14日 | | | | ↓ (94) | | | ↓ (94) | |
| | 21日 | | | | ↓ (94) | | | ↓ (90) | |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓↓ : p < 0.01

() 内の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

N は検査対象外を示す。

空白は、0 (ゼロ) もしくは異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世 代 | | 親 : P | | | | 児 : F ₁ | | | |
|-------------|------------------------|-------|----|----|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 40 | 320 | 親 : F ₁ | | 児 : F ₂ | |
| 動物数 | 雄 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | 雌 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 親 動 物 | 体重 (g) ^U | | | | | | | | |
| | (2回目妊娠期間) | | | | | | | | |
| | 7日 | | | | | | | | ↓ (96) |
| | (2回目哺育期間) | | | | | | | | |
| | 0日 | | | | | | ↑ (105) | | |
| | 7日 | | | | ↓ (96) | | | | ↓ (95) |
| | 14日 | | | | ↓ (93) | | | | ↓ (91) |
| | 21日 | | | | ↓ (95) | | | | ↓ (92) |
| | 摂餌量 (g/日) ^D | | | | | | | | |
| | (生育期間) | | | | | | | | |
| | 雄 | -1週 | N | N | N | N | | | ↓ (86) |
| | | 2週 | | | ↓ (93) | ↓ (94) | | | |
| | | 3週 | | | ↓ (90) | ↓ (91) | | | ↑ (109) |
| | | 4週 | | | ↓ (95) | ↓ (93) | | | ↑ (111) |
| | | 5週 | | | ↓ (97) | ↓ (92) | | | ↑ (108) |
| | | 6週 | | | ↓ (94) | ↓ (93) | ↓ (89) | | ↑ (108) |
| | | 7週 | | | ↓ (94) | ↓ (91) | ↓ (92) | | |
| | | 8週 | | | | ↓ (92) | | | ↑ (110) |
| | | 9週 | | | ↓ (92) | ↓ (93) | ↓ (90) | | |
| | | 10週 | N | N | N | N | | | ↓ (88) |
| | | 14週 | | | | ↓ (91) | N | N | N |
| | | 15週 | | | | | ↓ (90) | | |
| | | 16週 | | | ↓ (96) | | | | ↑ (109) |
| | | 17週 | | | | ↓ (94) | ↓ (92) | | |
| | | 18週 | | | | | ↓ (93) | | |
| | 雌 | 1週 | | | ↑ (111) | | | | ↑ (109) |
| | | 18週 | | | | | | | ↑ (115) |
| | | 20週 | | | | | ↑ (112) | | ↓ (80) |
| | 21週 | N | N | N | N | | | ↓ (91) | |
| | 28週 | N | N | N | N | | | ↑ (132) | |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05, ↑↑↓ : p < 0.01

() 内の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

N は検査対象外を示す。 空白は、0 (ゼロ) もしくは異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | | 親 : P | | 児 : F ₁ | | 親 : F ₁ | | 児 : F ₂ | | |
|-----------|------------------------|-------|--------|--------------------|--------|--------------------|---------|--------------------|--------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 40 | 320 | 0 | 5 | 40 | 320 | |
| 動物数 | 雄 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | |
| | 雌 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | |
| 親動物 | 摂餌量 (g/日) ^U | | | | | | | | | |
| | (1回目妊娠期間) | | | | | | | | | |
| | 0-7日 | | | ↓ (89) | ↓ (91) | | ↑ (111) | | | |
| | 7-14日 | | | | | | | ↑ (110) | | |
| | (1回目哺育期間) | | | | | | | | | |
| | 0-4日 | | ↓ (79) | ↓ (78) | ↓ (65) | | | | ↓ (83) | |
| | 4-7日 | | ↓ (87) | ↓ (83) | ↓ (81) | | | | | |
| | 7-14日 | | | | | | | | ↓ (80) | |
| | (2回目哺育期間) | | | | | | | | | |
| | 0-4日 | | | ↓ (90) | ↓ (76) | | | | ↓ (85) | |
| | 4-7日 | | | | ↓ (81) | | | | ↓ (78) | |
| | 7-14日 | | | | | | | | ↓ (82) | |
| | 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 0.0 | 0.5 | 3.5 | 29.0 | 0.0 | 0.64 | 5.57 | 49.87 |
| | | 雌 | 0.0 | 0.5 | 4.5 | 34.9 | 0.0 | 0.80 | 6.49 | 57.20 |
| 動物 | ChE 活性値 ^T | | | | | | | | | |
| | (雌雄各 10 匹) | | | | | | | | | |
| | 雄 血漿 (kU/L) | 0.44 | 0.42 | ▽0.30 | ▽0.14 | 0.50 | 0.54 | ▽0.33 | ▽0.14 | |
| | 赤血球 (kU/L) | 0.67 | 0.68 | ▽0.23 | ▽0.04 | 0.96 | 1.18 | ▽0.44 | ▽0.05 | |
| | 脳 (U/g) | 2.54 | 2.62 | 2.47 | ▽1.52 | 1.91 | 2.03 | ↓1.75 | ▽1.12 | |
| | 雌 血漿 (kU/L) | 0.73 | 0.59 | ▽0.26 | ▽0.09 | 0.56 | 0.62 | ▽0.27 | ▽0.08 | |
| | 赤血球 (kU/L) | 0.64 | 0.71 | ▽0.16 | ▽0.06 | 0.95 | 0.91 | ▽0.20 | ▽0.06 | |
| | 脳 (U/g) | 2.91 | 3.13 | 2.67 | ▽0.90 | 2.76 | 3.21 | 2.79 | ▽0.84 | |
| | ChE 阻害率 (%) | | | | | | | | | |
| | 雄 血漿 | | 4.6 | 31.8 | 68.2 | | | 34.0 | 72.0 | |
| | 赤血球 | | | 65.7 | 94.0 | | | 54.2 | 94.8 | |
| | 脳 | | | 2.8 | 40.2 | | | 8.4 | 41.4 | |
| | 雌 血漿 | | 19.2 | 64.4 | 87.7 | | | 51.8 | 85.7 | |
| | 赤血球 | | | 75.0 | 90.6 | | 4.2 | 79.0 | 93.7 | |
| 脳 | | | 8.3 | 69.1 | | | | 69.6 | | |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

T : F-検定後、t 検定又は Welch の t 検定 ↑↓ : p < 0.05、△▽ : p < 0.001

() 内の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

空白は、0 (ゼロ) もしくは異常なしを示す。

検体摂取量は、交配前 63 日間 (P 世代)、84 日間 (F₁ 世代) の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世 代 | | 親 : P | | 児 : F ₁ | | 親 : F ₁ | | 児 : F ₂ | |
|----------------------|-------------------|-------|---------|--------------------|---------|--------------------|--------|--------------------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 40 | 320 | 0 | 5 | 40 | 320 |
| 動物数 | 雄 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | 雌 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| 親 動 物 | 臓器重量 ^U | | | | | | | | |
| | 雄 脳 重量 | | | | | | | | |
| | 相対重量 | | | | ↑ (107) | | | | ↑ (107) |
| | 腎臓 重量 | | | | | | | | ↓ (89) |
| | 相対重量 | | | | | | | | |
| | 脾臓 重量 | | | | ↓ (91) | | | | |
| | 相対重量 | | | | | | | | |
| | 雌 脳 重量 | | | | | | | | |
| | 相対重量 | | | | | | | | ↑ (110) |
| | 肝臓 重量 | | ↑ (111) | | | | | | ↓ (89) |
| | 相対重量 | | ↑ (109) | | | | | | |
| | 腎臓 重量 | | | | | | | | ↓ (92) |
| | 相対重量 | | | | | | | | |
| | 脾臓 重量 | | | | | | ↓ (91) | | ↓ (84) |
| | 相対重量 | | | | | | ↓ (90) | | ↓ (92) |
| | 肉眼的病理検査 | | | | | | | | |
| 病理組織学検査 | | | | | | | | | |
| 1 回目交配 (A) | | | | | | | | | |
| 交尾率 (%) ^F | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 受胎率 (%) ^F | | 86.7 | 96.7 | 86.7 | 76.7 | 96.7 | 93.1 | 100 | 86.7 |
| 出産率 (%) ^F | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 平均妊娠期間 (日) | | 22.4 | 22.3 | 22.4 | 22.4 | 22.3 | 22.2 | 22.2 | 22.4 |
| 2 回目交配 (B) | | | | | | | | | |
| 交尾率 (%) ^F | | 100 | 100 | 96.7 | 100 | 100 | 100 | 96.7 | 96.7 |
| 受胎率 (%) ^F | | 83.3 | 83.3 | 89.7 | 86.7 | 83.3 | 96.6 | 93.1 | 96.6 |
| 出産率 (%) ^F | | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| 平均妊娠期間 (日) | | 22.4 | 22.1 | 22.3 | 22.6 | 22.3 | 22.4 | 22.3 | 22.6 |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↑↓ : p < 0.01、F : Fisher の正確確率検定で有意差なし。

() 内の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。空白は、0 (ゼロ) もしくは有意な異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | 親：P、児；F ₁ | | | | 親：F ₁ 、児；F ₂ | | | |
|------------------------|----------------------|-------|-------|-------|------------------------------------|-------|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | 0 | 5 | 40 | 320 | 0 | 5 | 40 | 320 |
| 1回目哺育 (A) | | | | | | | | |
| 検査動物数 (腹数) | 26 | 29 | 26 | 23 | 29 | 27 | 30 | 26 |
| 総出産児数 | 275 | 323 | 288 | 234 | 322 | 282 | 336 | 264 |
| 総死亡児数 | 3 | 5 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 出生率 (%) | 98.9 | 98.5 | 99.3 | 99.2 | 100 | 100 | 99.1 | 100 |
| 性比 (雄%) | 53.7 | 47.8 | 50.3 | 54.3 | 52.5 | 47.9 | 53.8 | 56.1 |
| 同腹生存児数 ^U | | | | | | | | |
| 哺育 0日 | 10.5 | 11.0 | 11.0 | 10.1 | 11.1 | 10.4 | 11.1 | ↓10.2 |
| (調整前) 4日 | 9.8 | 10.9 | 10.9 | 9.9 | 9.4 | 9.5 | 10.2 | 9.0 |
| (調整後) 4日 | 7.5 | 7.6 | 7.8 | 7.9 | 7.3 | 7.6 | 7.6 | 7.3 |
| 7日 | 7.3 | 7.4 | ↑7.8 | 7.4 | 6.4 | 6.9 | 6.8 | 6.2 |
| 14日 | 5.9 | 6.8 | ↑7.2 | 6.7 | 6.3 | 5.6 | 5.2 | ↓4.5 |
| 21日 | 5.8 | 6.8 | ↑7.2 | 6.7 | 6.3 | 5.5 | 5.2 | ↓4.3 |
| 生存率 (%) ^F | 93.4 | ↑99.4 | ↑99.3 | ↑97.9 | 85.1 | ↑90.8 | ↑92.2 | 88.6 |
| 離乳率 (%) ^F | 74.7 | ↑88.7 | ↑88.2 | ↑84.5 | 71.1 | 67.7 | 66.2 | ↓52.4 |
| 平均児体重 (g) ^U | | | | | | | | |
| 0日 | 5.8 | 5.7 | 5.7 | 5.9 | 5.7 | 5.9 | 5.8 | ↑6.0 |
| (調整前) 4日 | 5.6 | 5.4 | 5.5 | 5.7 | 5.4 | 5.6 | 5.5 | ↑5.7 |
| (調整後) 4日 | 8.0 | 8.2 | 8.2 | 8.1 | 7.4 | 7.9 | 7.9 | 7.6 |
| (調整後) 4日 | 7.9 | 7.8 | 8.0 | 8.0 | 7.2 | 7.9 | 7.6 | 7.6 |
| 7日 | 8.0 | 8.1 | 8.2 | 8.1 | 7.4 | 7.9 | 7.8 | 7.6 |
| 7日 | 7.9 | 7.7 | 8.0 | 8.0 | 7.2 | 7.8 | 7.7 | 7.5 |
| 14日 | 11.4 | 12.0 | 11.9 | 11.2 | 10.9 | 11.6 | 10.7 | 10.4 |
| 14日 | 11.2 | 11.9 | 11.6 | 11.0 | 10.9 | 11.0 | 11.2 | 9.9 |
| 21日 | 23.2 | 23.4 | 23.3 | 21.8 | 22.4 | 25.1 | 24.1 | 23.1 |
| 21日 | 22.9 | 23.7 | 22.8 | 21.4 | 23.7 | 24.9 | 24.3 | 22.7 |
| 21日 | 36.0 | 36.1 | 35.4 | 33.6 | 36.3 | 39.7 | 38.4 | 36.4 |
| 21日 | 35.6 | 36.1 | 34.9 | 32.3 | 37.3 | 39.3 | 38.1 | 34.7 |
| 一般状態 | | | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | | | | |
| 病理組織学検査 | | | | | | | | |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

F : Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

平均児体重は上段に雄、下段に雌を示す。

空白は、有意な異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | | 親：P、児；F ₁ | | | | 親：F ₁ 、児；F ₂ | | | | |
|------------|------------------------|----------------------|-------|-------|-------|------------------------------------|------|-------|-------|------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 40 | 320 | 0 | 5 | 40 | 320 | |
| 2 回目哺育 (B) | | | | | | | | | | |
| 検査動物数 (腹数) | | 25 | 25 | 26 | 26 | 25 | 28 | 27 | 28 | |
| 児動物 | 総出産児数 | 284 | 290 | 288 | 263 | 274 | 294 | 317 | 268 | |
| | 総死亡児数 | 2 | 5 | 8 | 2 | 4 | 1 | 8 | 14 | |
| | 出生率 (%) | 99.3 | 98.3 | 97.2 | 99.2 | 98.5 | 99.7 | 97.5 | ↓94.8 | |
| | 性比 (雄%) | 47.9 | 54.7 | 54.6 | 49.0 | 45.9 | 50.2 | 55.3 | 52.4 | |
| | 同腹生存児数 ^U | | | | | | | | | |
| | 哺育 | 0 日 | 11.3 | 11.4 | 10.8 | 10.0 | 10.8 | 10.5 | 11.4 | ↓9.1 |
| | (調整前) | 4 日 | 10.9 | 11.1 | 10.7 | 9.5 | 10.4 | 10.2 | 11.0 | 9.0 |
| | (調整後) | 4 日 | 7.8 | 8.0 | 7.6 | 7.4 | 7.8 | 7.8 | 7.8 | 7.3 |
| | | 7 日 | 7.0 | 7.6 | 7.5 | 6.9 | 7.2 | 6.9 | 7.3 | 6.4 |
| | | 14 日 | 4.3 | ↑6.6 | ↑6.5 | 5.3 | 6.0 | 5.7 | 6.9 | 6.1 |
| | | 21 日 | 4.3 | ↑6.4 | ↑6.5 | 5.1 | 6.0 | 5.6 | 6.9 | 6.0 |
| | | 生存率 (%) ^F | 96.5 | 97.9 | ↑99.6 | 94.6 | 92.6 | ↑97.3 | 96.4 | 96.1 |
| | | 離乳率 (%) ^F | 52.8 | ↑80.0 | ↑84.9 | 58.9 | 72.9 | 67.3 | ↑85.2 | 64.1 |
| | 平均児体重 (g) ^U | | | | | | | | | |
| | | 0 日 | 5.9 | 6.0 | 6.2 | ↑6.1 | 6.0 | ↑6.2 | 6.0 | 6.1 |
| | | | 5.7 | 5.7 | 5.9 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.7 | 5.9 |
| | | (調整前) 4 日 | 8.0 | 8.5 | ↑9.2 | 7.8 | 8.3 | ↑9.0 | 8.7 | 8.4 |
| | | | 7.9 | 8.2 | 8.7 | 7.5 | 7.9 | 8.5 | 8.2 | 8.2 |
| | | (調整後) 4 日 | 8.0 | 8.6 | ↑9.2 | 7.8 | 8.2 | ↑8.9 | 8.8 | 8.4 |
| | | | 7.9 | 8.2 | 8.7 | 7.6 | 8.0 | 8.5 | 8.2 | 8.2 |
| | 7 日 | 11.0 | ↑12.5 | ↑13.8 | 11.5 | 11.6 | 12.7 | 12.7 | 11.1 | |
| | | 10.9 | ↑12.4 | ↑13.3 | 10.9 | 11.2 | 12.0 | 12.1 | 11.1 | |
| | 14 日 | 24.3 | 24.7 | 27.0 | 21.8 | 25.2 | 26.4 | 25.2 | ↓22.8 | |
| | | 24.1 | 24.6 | 26.0 | 23.0 | 24.8 | 25.8 | 24.0 | 23.1 | |
| | 21 日 | 39.0 | 39.1 | 40.8 | ↓33.1 | 39.6 | 42.8 | 39.8 | ↓36.6 | |
| | | 37.8 | 38.0 | 39.3 | 35.1 | 38.9 | 40.5 | 37.9 | 36.9 | |
| 一般状態 | | | | | | | | | | |
| 肉眼的病理検査 | | | | | | | | | | |
| 病理組織学検査 | | | | | | | | | | |

U : Mann-Whitney の U 検定+Wilcoxon 検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

F : Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

平均児体重は上段に雄、下段に雌を示す。

空白は、有意な異常なしを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) ラットを用いた多世代繁殖毒性試験

(資料 No.T-35)

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体の純度：

供試動物： CD (Long - Evans) 系ラット、F₀ 世代；一群雌雄各 25 匹、
[申請者注：]

投与期間：F₀ 世代；交配前 90 日～F₁B 世代の離乳まで。

F₁ 世代；出生～F₂B 世代の離乳まで。

F₂ 世代；出生～F₃C 世代の離乳まで。

F₃ 世代；出生～離乳 90 日後まで。

投与方法： 検体を 0、3、30 及び 180 ppm の濃度で含有した飼料を自由に摂食させた。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目； 概要を以下の表に示す。

一般状態及び死亡率：全動物について一般状態及び生死を毎日観察した。

体重：体重は試験開始時、その後交配まで週 1 回の頻度で測定した。次世代の動物は誕生時、誕生後 4、12、21 日及び次の交配まで 1 週間間隔で測定した。

摂餌量：週当たりの平均摂餌量を次のように記録した。親動物については交配前約 90 日間、餌箱当たりの総摂餌量/動物数で示した。

交配及び妊娠の確認：動物は 19 日間雄 1 対雌 1 で交配させた。F₁A 離乳約 10 日後に F₀ 世代を 19 日間再交配した。膣腔垢中に精子を確認した日を妊娠 0 日とした。

検査項目：以下の項目について検査を行った。

妊娠率、交配成績、妊娠期間、同腹児数、同腹児体重、出生児の平均体重、出生児の死亡率、
コリンエステラーゼ (ChE) 活性、催奇形性、剖検所見及び F₃ 世代の病理組織学的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | | 期間 | 交配・調整・選抜 | 観察・検査項目 |
|------------------|------------------|------------------|--------------------------------------|--|
| 親 | 児 | | | |
| F ₀ | F ₁ A | 生育 (90日) | 雌雄1:1で交配。交尾は膣垢中の精子で確認(妊娠0日) | <p>一般状態・生死を毎日観察。 体重、摂餌量を週1回測定 交配状況の観察</p> <p>妊娠雌は、妊娠0、7、14及び20日に体重を測定。</p> <p>出産後は週1回体重を測定。 摂餌量を毎週1回測定 出産状況の観察 同腹児数、生存児数、死産児数、外表異常及び性別の観察。 哺育0、4、12及び21日に児動物の体重測定。</p> <p>F₁A 児全例を屠殺解剖。</p> |
| | | 交配 (19日間) | | |
| | | 妊娠 (3週) | | |
| | | 出産 哺育 (3週) | | |
| | | 離乳 | | |
| F ₁ B | F ₁ B | 生育 (約10日) | 雌雄1:1で交配。交尾は膣垢中の精子で確認(妊娠0日) | <p>妊娠雌は、妊娠0、7、14及び20日に体重を測定。 妊娠20日に各群雌5匹を剖検し、子宮内検査及び胎児の催奇形性(同腹児の1/3を内臓検査、残り2/3を骨格検査)を検査した。</p> <p>同腹児数、生存児数、死産児数、外表異常及び性別の観察。 哺育0、4、12及び21日に児動物の体重測定。</p> <p>F₀及び余剰F₁B児について剖検、雌雄6匹については血液(血漿、赤血球)及び脳ChE活性測定。</p> |
| | | 再交配 (19日間) | | |
| | | 妊娠 (3週) | | |
| | | 出産 哺育 (3週) | | |
| | | 離乳 | F ₁ 親のための継代用に各群雌雄25匹ずつを選抜 | |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | | 期間 | 交配・調整・選抜 | 観察・検査項目 |
|---------------------|---------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|
| 親 | 児 | | | |
| F ₁ B | F ₂ A | 生育 (90日) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 交配 (19日間) | 兄妹交配を避けて実施した。 | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 妊娠 (3週) | | |
| | 出産 哺育 (3週) 離乳 | | | |
| | F ₂ B | 生育 (約10日) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 再交配 (19日間) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| 妊娠 (3週) | | | | |
| 出産 哺育 (3週) 離乳 | | | | |
| | | | | |
| F ₂ B | F ₃ A | 生育 (90日) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 交配 (19日間) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 妊娠 (3週) | | |
| | 出産 哺育 (3週) 離乳 | | | |
| | F ₃ B | 生育 (約10日) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 再交配 (19日間) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| 妊娠 (3週) | | | | |
| 出産 哺育 (3週) 離乳 | | | | |
| | | | | |

F₃B 世代の児数が1群あたり雌雄各25匹に満たなかったため、F₃C 世代を作出。
F₃B 世代児については、90日間飼育後病理組織学的検査、血液（血漿、赤血球）及び脳の ChE 活性を測定。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 世代 | | 期間 | 交配・調整・選抜 | 観察・検査項目 |
|------------------|---------------------------|----------------|--|-------------------------|
| 親 | 児 | | | |
| F ₂ B | | 生育 (約 10 日) | (F ₀ 世代に準ずる) | (F ₀ 世代に準ずる) |
| | | 再交配 (19 日間) | (F ₀ 世代に準ずる) | |
| | F ₃ C 妊娠 (3 週) | | | |
| | 出産 | | | |
| | | 哺育 (3 週) | | |
| | 離乳 | | F ₃ C 世代児については、90 日間飼育後病理組織学的検査、血液 (血漿、赤血球) 及び脳の ChE 活性を測定。 | |

結果：概要を表 [結果の概要] に示した。

親動物に対する影響：

一般状態；試験期間中、F₀、F₁、F₂ 及び F₃ のいずれの世代においても、対照群を含む各投与群で数例の死亡が認められたが、用量相関性もなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。いずれの世代においても、その他に検体投与による一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；F₀ 雄、F₁ 雌、F₂ 雄及び F₃ 雌雄で体重増加量の増減が認められたが、単発性 (F₀ 雄、F₃ 雌) 雌雄、世代あるいは時期により変化に一貫性がない (F₀ 雄、F₁ 雌、F₂ 雄、F₃ 雄)、用量相関性がない (F₂ 雄) などの理由から、検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量；F₁ 雌雄、F₂ 雄及び F₃ 雌雄で摂餌量の増減が認められたが、単発性 (F₁ 雌雄、F₂ 雄、F₃ 雌) 雌雄、世代あるいは時期により変化に一貫性がない (F₁ 雄、F₂ 雄、F₃ 雄)、用量相関性がない (F₃ 雌) などの理由から、検体投与の影響とは考えられなかった。

ChE 活性；各世代で 30 及び/あるいは 180 ppm 投与群で ChE 活性阻害が認められた。F₀ の 30 ppm 以上の投与群雌雄で血漿、同群雄で赤血球、180 ppm 投与群雌雄で脳 ChE 活性に、F₁ の 180 ppm 投与群雌雄で血漿、赤血球、脳 ChE 活性に、F₂ の 180 ppm 投与群雌雄で赤血球、同群雌で血漿 ChE 活性に、F₃ の 30 ppm 以上の投与群雄で赤血球、30 ppm 投与群雌で血漿、180 ppm 投与群雌で赤血球 ChE 活性に対照群の 20% を超える阻害が認められた。 [申請者注：

.....] したがって、F₀ 及び F₃ の 30 ppm 投与群雄の赤血球 ChE 並びに各世代の 180 ppm 投与群雌雄あるいは片性で認められた赤血球及び/あるいは脳 ChE 活性阻害は検体投与の影響と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

剖検及び F₃ 世代の病理組織学的検査；各世代の剖検及び F₃ 世代の病理組織学的検査において特に異常所見は認められず、検体投与に関連する影響は認められなかった。

繁殖に対する影響：F₀ の 2 回目交配時の妊娠期間に対照群と比較し有意な短縮が認められたが、1 回目あるいは他の世代の妊娠期間は対照群と大差なかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。その他の交配成績及び妊娠率は対照群と大差なく、検体投与の影響はみられなかった。

児動物に対する影響：

平均出生児数、平均死産児数、平均離乳児数、哺育期間中の平均死亡児数；各項目で有意な増減が散見されたが、いずれも変化量が小さく、単発的用量相関性がないか、世代あるいは時期により変化に一貫性がないなどの理由から検体投与の影響とは考えられなかった。

平均出生児体重、同腹児総重量、哺育児平均体重；F₃A の平均出生児体重及び哺育児平均体重が 3 ppm 以上の投与群で有意に高値を示した。他の世代ではこの傾向が認められないため、検体投与の影響とは考えられなかった。その他の項目にも有意な増減が散見されたが、いずれも変化量が小さく、単発的用量相関性がないか、世代あるいは時期により変化に一貫性がないため、検体投与の影響とは考えられなかった。

催奇形性検査；30 ppm 以上の投与群の F₂B 動物の黄体数に有意な減少が認められたが、他の世代では同様の傾向が認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。その他の項目には有意差が認められず、検体投与に起因する影響は認められなかった。

以上の結果より、多世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物では F₀ 及び F₃ の 30 ppm 投与群雄の赤血球 ChE 並びに各世代の 180 ppm 投与群雌雄あるいは片性で赤血球及び/あるいは脳 ChE 活性の阻害が認められた。児動物に対しては特に検体投与の影響を認めなかった。したがって、親動物に対する無毒性量は雄 3 ppm (F₀: 0.193 mg/kg/日、F₁: 0.277 mg/kg/日、F₂: 0.267 mg/kg/日及び F₃: 0.240 mg/kg/日)、雌 30 ppm (F₀: 2.05 mg/kg/日、F₁: 2.37 mg/kg/日、F₂: 2.37 mg/kg/日及び F₃: 2.46 mg/kg/日)、児動物に対する無毒性量は 30 ppm (約 2.4 mg/kg/日)、繁殖に対する無毒性量は 180 ppm (F₀: 雄 12.4 mg/kg/日、雌 12.2 mg/kg/日、F₁: 雄 15.4 mg/kg/日、雌 13.3 mg/kg/日、F₂: 雄 16.7 mg/kg/日、雌 13.5 mg/kg/日及び F₃: 雄 14.8 mg/kg/日、雌 13.5 mg/kg/日) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要]

| 世代 | | 親 : F ₀ 児 : F ₁ A, F ₁ B | | | | 親 : F ₁ B 児 : F ₂ A, F ₂ B | | | | 親 : F ₂ B 児 : F ₃ A, F ₃ B, F ₃ C | | | | 親 : F ₃ B, F ₃ C | | | |
|-----------|---------|---|------------|--------|---------|---|-----|-----|-----|---|---------|---------|-----|--|---------|---------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 |
| 動物数 | 雄 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| | 雌 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 |
| 一般状態 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 死亡数 | | 雄 1 | 雄 1 雌 1 | 雌 1 | — | — | 雄 2 | 雄 1 | — | 雌 1 | 雌 1 | 雌 1 | 雌 2 | — | 雌 1 | — | 雄 1 |
| 親動物 | 体重 雄 0週 | | | ↓ (93) | ↓ (95) | | | | | | ↑ (113) | ↑ (114) | | | | | |
| | 1週 | | | ↓ (94) | | | | | | | | | | | ↑ (112) | ↑ (109) | |
| | 2週 | | | | | | | | | | | | | | ↑ (110) | ↑ (110) | ↑ (108) |
| | 3週 | | | | | | | | | | ↑ (109) | | | | ↑ (109) | ↑ (109) | ↑ (110) |
| | 4週 | | | | ↑ (103) | | | | | | ↑ (109) | | | | ↑ (106) | ↑ (107) | ↑ (109) |
| | 5週 | | | | ↓ (95) | | | | | | ↑ (108) | | | | ↑ (106) | ↑ (105) | ↑ (111) |
| | 6週 | | | | | | | | | | ↑ (106) | | | | ↑ (106) | | ↑ (108) |
| | 7週 | | | | | | | | | | ↑ (107) | | | | ↑ (105) | | ↑ (107) |
| | 8週 | | | | | | | | | | | | | | ↑ (105) | | ↑ (108) |
| | 9週 | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (107) |
| | 10週 | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (106) |
| | 11週 | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (107) |
| | 12週 | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (106) |

2標本 t-検定あるいは Welch 法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↑↓↓ : p < 0.01、空欄 : 変化なし、— : 異常なし
括弧内の数値は、対照群を 100 とした場合の数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要 (続き)]

| 世代 | | 親 : F ₀ 児 : F ₁ A, F ₁ B | | | | 親 : F ₁ B 児 : F ₂ A, F ₂ B | | | | 親 : F ₂ B 児 : F ₃ A, F ₃ B, F ₃ C | | | | 親 : F ₃ B, F ₃ C | | | | |
|-------------|--------------------|---|---|----|-----|---|--------|--------|---------|---|---|----|-------------|--|---|----|---------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | |
| 親 動 物 | 体重 雌 0週 | | | | | | | | ↑ (113) | | | | | | | | | |
| | 1週 | | | | | | | | ↑ (106) | | | | | | | | | |
| | 2週 | | | | | | | | ↑ (109) | | | | | | | | | |
| | 4週 | | | | | | ↓ (95) | ↓ (94) | | | | | | | | | ↑ (106) | |
| | 5週 | | | | | | ↓ (94) | ↓ (94) | | | | | | | | | | |
| | 6週 | | | | | | ↓ (95) | ↓ (96) | | | | | | | | | | |
| | 7週 | | | | | | | ↓ (94) | | | | | | | | | | |
| | 8週 | | | | | | | ↓ (95) | | | | | | | | | | |
| | 9週 | | | | | | | ↓ (96) | | | | | | | | | | |
| | 10週 | | | | | | | ↓ (96) | | | | | | | | | | |
| | 12週 | | | | | | | ↓ (96) | | | | | | | | | | |
| | 妊娠期間 中の雌の 体重 | 7日 A B C | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | | | | ↑ (106) |
| | | 14日 A B C | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | ↓ (95) N | ↑ (108) N | | | | |
| | | 20日 A B C | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | | | | ↑ (105) |

2標本 t-検定あるいは Welch 法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01, 空欄 : 変化なし, - : 異常なし, N : 実施せず, A : F₁A, F₂A, F₃A, B : F₁B, F₂B, F₃B, C : F₃C。

括弧内の数値は、対照群を 100 とした場合の数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要 (続き)]

| 世代 | | 親 : F ₀ 児 : F ₁ A, F ₁ B | | | | 親 : F ₁ B 児 : F ₂ A, F ₂ B | | | | 親 : F ₂ B 児 : F ₃ A, F ₃ B, F ₃ C | | | | 親 : F ₃ B, F ₃ C | | | | |
|-------------|---------------------|---|--------|--------|--------|---|---------|---------|---------|---|---------|---------|---------|--|---------|---------|---------|--------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | |
| 親動物 | 摂餌量 雄 4週 | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (110) | |
| | 5週 | | | | | | | ↑ (116) | | | | | | | | | ↑ (113) | |
| | 6週 | | | | | | ↑ (117) | ↑ (125) | ↑ (123) | | | ↓ (85) | ↓ (83) | ↓ (84) | | | | |
| | 7週 | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (114) | |
| | 9週 | | | | | | | | | | | | ↓ (82) | | | | ↑ (120) | |
| | 11週 | | | | | | | | ↓ (87) | | | | | | | | ↑ (120) | |
| | 雌 6週 | | | | | | | ↑ (119) | ↑ (120) | | | | | | | | | |
| | 7週 | | | | | | | | | | | | | | | ↑ (109) | | |
| | 検体摂取量* (mg/kg/日) | — | 0.193 | 2.030 | 12.374 | — | 0.277 | 2.655 | 15.363 | — | 0.267 | 2.648 | 16.695 | — | 0.240 | 2.433 | 14.808 | |
| | | — | 0.201 | 2.049 | 12.179 | — | 0.226 | 2.371 | 13.321 | — | 0.226 | 2.367 | 13.474 | — | 0.242 | 2.457 | 13.539 | |
| | 交配成績 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | N | N | N | N |
| | 妊娠率 (%) A | 100 | 96 | 100 | 100 | 96 | 88 | 92 | 68 | 88 | 100 | 100 | 92 | N | N | N | N | |
| | B | 56 | 56 | 71 | 72 | 32 | 38 | 52 | 40 | 40 | 40 | 44 | 38 | N | N | N | N | |
| | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 43 | 38 | 56 | 29 | N | N | N | N | |
| 妊娠期間 (日) A | 22.1 | 22.0 | 22.0 | 22.1 | 22.0 | 22.0 | 22.2 | 22.5 | 21.8 | 22.0 | 22.1 | 22.4 | N | N | N | N | | |
| B | 22.1 | 21.9 | 22.1 | ↓21.6 | 22.3 | 22.3 | 22.1 | 22.1 | 22.6 | 22.0 | 22.3 | 22.3 | N | N | N | N | | |
| コリンエステラーゼ活性 | 脳 | 雄 | | (105) | (109) | ↓ (82) | | (100) | (101) | ↓ (82) | | (60) | (46) | (76) | | (88) | (98) | (98) |
| | | 雌 | | (102) | (95) | ↓ (77) | | (107) | (90) | ↓ (77) | | ↑ (119) | ↑ (144) | (98) | | (84) | (97) | (71) |
| | (雌雄各6匹) | 赤血球 | 雄 | (111) | ↓ (70) | ↓ (63) | | ↑ (134) | (114) | ↓ (72) | | ↑ (133) | (100) | ↓ (48) | | (104) | ↓ (77) | ↓ (62) |
| | 雌 | (116) | (107) | (84) | | (94) | ↓ (82) | ↓ (67) | | ↑ (247) | ↑ (240) | ↓ (73) | | ↑ (113) | ↓ (92) | ↓ (71) | | |
| Michel変法 | 血漿 | 雄 | (86) | (86) | (71) | | (92) | (100) | ↓ (75) | | (114) | (100) | (129) | | ↑ (167) | (100) | (100) | |
| | 雌 | (115) | ↓ (54) | ↓ (38) | | (100) | (130) | ↓ (60) | | ↑ (129) | ↑ (123) | ↓ (76) | | (83) | ↓ (58) | (71) | | |
| 剖検所見 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 病理組織学検査 | | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | — | — | — | — | |

2標本 t-検定あるいは Welch 法 ↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01, 空欄: 変化なし, —: 異常なし, N: 実施せず。*: 投与 0週~12週までの平均値を示す (上段; 雄動物、下段; 雌動物)、A: F₁A, F₂A, F₃A、B: F₁B, F₂B, F₃B、C: F₃C。括弧内の数値は、対照群を 100 とした場合の数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要 (続き)]

| 世代 | | 親 : F ₀ 児 : F ₁ A, F ₁ B | | | | 親 : F ₁ B 児 : F ₂ A, F ₂ B | | | | 親 : F ₂ B 児 : F ₃ A, F ₃ B, F ₃ C | | | | |
|-------------------|-----------------|---|---------|---------|----------|---|---------|---------|---------|---|----------|----------|---------|---------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | |
| 児 動 物 | 平均出生児数 | A | 9.0 | 8.9 | 10.5 | 10.0 | 8.3 | 9.7 | ↑10.1 | 9.2 | 9.5 | ↑11.2 | 10.0 | 8.1 |
| | | B | 9.1 | 8.9 | 10.1 | 10.3 | 7.4 | 10.3 | 8.4 | 8.1 | 6.6 | 6.3 | 5.3 | 6.3 |
| | | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 5.0 | 6.0 | 4.0 | N |
| | 平均出生児数 (雄/雌) | A | 4.8/4.2 | 4.7/4.3 | 5.4/5.1 | 5.4/4.6 | 4.5/3.7 | 5.1/4.6 | 5.5/4.6 | 4.9/4.4 | 4.4/5.1 | ↑6.0/5.2 | 5.0/5.0 | 3.7/4.4 |
| | | B | 5.1/4.1 | 4.4/4.5 | 5.2/4.9 | 5.4/4.9 | 3.3/4.1 | 5.7/4.7 | 4.1/4.2 | 3.1/4.9 | 3.8/2.8 | 2.7/3.6 | 3.8/2.5 | 3.8/2.6 |
| | | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 1.7/3.3 | 3.7/2.3 | 2.2/1.8 | N |
| | 平均死産児数 | A | 0.8 | 1.2 | 0.8 | 0.3 | 0.8 | 1.0 | 0.4 | 0.2 | 0.6 | ↓0.0 | 0.1 | 1.2 |
| | | B | 1.4 | 0.5 | 1.4 | 0.6 | 1.4 | 0.1 | 0.5 | 1.3 | 1.9 | 0.5 | 0.9 | 1.9 |
| | | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 0.0 | 1.7 | 0.0 | N |
| | 平均離乳児数 | A | 8.5 | 8.2 | 9.4 | 8.2 | 7.8 | 9.2 | ↑9.8 | 8.3 | 7.8 | ↑10.5 | 8.6 | 6.0 |
| | | B | 8.1 | 7.0 | 8.1 | 5.6 | 7.3 | 10.0 | 8.3 | 7.9 | 6.0 | 5.2 | 4.1 | 5.4 |
| | | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 5.0 | 5.7 | ↓1.6 | N |
| 平均離乳児数 (雄/雌) | A | 4.5/4.2 | 4.4/4.3 | 4.8/5.1 | 4.2/4.6 | 4.3/3.7 | 4.9/4.6 | 5.3/4.6 | 4.4/4.3 | 3.9/5.1 | ↑5.8/5.2 | 4.4/5.0 | 2.8/4.4 | |
| | B | 4.5/4.1 | 3.6/4.5 | 3.9/4.9 | ↓2.7/4.9 | 3.3/4.1 | 5.6/4.7 | 4.2/4.2 | 3.1/4.9 | 3.5/2.8 | 2.1/3.6 | 2.0/2.5 | 3.3/2.6 | |
| | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 1.7/3.3 | 3.3/2.3 | ↓0.4/1.8 | N | |
| 哺育期間中 平均死亡児数 | A | 0.5 | 0.7 | 1.0 | 1.8 | 0.5 | 0.3 | 0.3 | 0.9 | 1.7 | 0.7 | 1.4 | 2.2 | |
| | B | 1.1 | 1.9 | 2.0 | ↑4.7 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.4 | 1.0 | 1.2 | 0.9 | |
| | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 0.0 | 0.3 | 0.2 | N | |
| 平均出生児体重 (g) | A | 5.9 | 5.9 | 6.0 | 6.0 | 6.2 | 5.9 | 6.1 | 6.2 | 5.9 | ↑6.2 | ↑6.3 | ↑6.1 | |
| | B | 5.7 | 5.7 | 5.6 | 5.9 | 6.1 | 6.0 | 5.9 | 6.1 | 5.9 | 5.8 | ↓5.6 | 5.8 | |
| | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 7.3 | ↓6.2 | 6.6 | N | |
| 出産時同腹児 総重量 (g) | A | 52 | 54 | 64 | 61 | 52 | 58 | 61 | 58 | 56 | ↑69 | 63 | 54 | |
| | B | 55 | 51 | 61 | 58 | 43 | 62 | 49 | 55 | 39 | 36 | 30 | 41 | |
| | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 37 | 37 | 26 | N | |
| 離乳時同腹児 総重量 (g) | A | 345 | 340 | 361 | 367 | 362 | 426 | 424 | 353 | 305 | ↑405 | 358 | 322 | |
| | B | 354 | 321 | 349 | ↓242 | 320 | 729 | 337 | 332 | 276 | 263 | 220 | 279 | |
| | C | N | N | N | N | N | N | N | N | 238 | 274 | 138 | N | |

2 標本 t-検定あるいは Welch 法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01、空欄 : 変化なし、- : 異常なし、N : 実施せず、A : F₁A, F₂A, F₃A、B : F₁B, F₂B, F₃B、C : F₃C。
括弧内の数値は、対照群を 100 とした場合の数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要 (続き)]

| 世代 | | 親 : F ₀ 児 : F ₁ A, F ₁ B | | | | 親 : F ₁ B 児 : F ₂ A, F ₂ B | | | | 親 : F ₂ B 児 : F ₃ A, F ₃ B, F ₃ C | | | | |
|-----------|--|---|------|------|------|---|------|------|------|---|------|-------|-------|-------|
| 投与量 (ppm) | | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | 0 | 3 | 30 | 180 | |
| 児動物 | 哺育児平均 体重 (g) | A 4日 | 9.5 | 9.6 | 9.8 | 9.7 | 10.8 | 10.4 | 10.2 | 9.8 | 9.5 | ↑10.5 | ↑10.1 | ↑10.0 |
| | | 12日 | 23.4 | 23.5 | 22.4 | 22.4 | 25.5 | 23.5 | 23.8 | 24.3 | 22.6 | 23.3 | 23.3 | 23.1 |
| | | 21日 | 43.3 | 42.8 | 39.3 | 40.7 | 46.0 | 43.6 | 41.2 | 43.9 | 37.2 | ↑38.5 | ↑39.9 | ↑39.9 |
| | B | 4日 | 10.0 | 9.4 | 9.0 | 9.4 | 12.9 | 9.9 | 12.2 | 9.9 | 9.5 | 10.0 | ↓9.3 | 10.4 |
| | | 12日 | 24.5 | 23.2 | 22.4 | 22.2 | 26.0 | 23.2 | 25.6 | 23.7 | 24.6 | 24.0 | ↓22.8 | 24.5 |
| | | 21日 | 43.8 | 43.3 | 40.0 | 44.7 | 47.8 | 42.3 | 45.5 | 45.0 | 45.9 | 45.1 | 44.6 | 44.2 |
| | C | 4日 | N | N | N | N | N | N | N | N | 10.5 | 11.2 | 9.1 | N |
| | | 12日 | N | N | N | N | N | N | N | N | 25.8 | 25.2 | 25.3 | N |
| | | 21日 | N | N | N | N | N | N | N | N | 47.6 | 48.4 | 49.9 | N |
| | 催奇形性検査 : 2回目 (F ₁ B, F ₂ B, F ₃ B) の妊娠 20 日目に 5 匹を屠殺し検査 | | | | | | | | | | | | | |
| | | 黄体数 | 11.6 | 12.0 | 11.6 | 11.4 | 13.0 | 12.4 | 12.4 | 11.4 | 12.5 | 10.2 | ↓9.5 | ↓9.5 |
| | | 吸収数 | 0.2 | 1.8 | 0.6 | 0.2 | 0.4 | 1.8 | 1.0 | 0.2 | 1.8 | 1.8 | 2.4 | 2.2 |
| | 生存胎児数 | 11.6 | 9.2 | 12.0 | 13.6 | 13.4 | 10.1 | 11.4 | 12.2 | 10.2 | 8.0 | 6.6 | 7.2 | |
| | 同腹児体重 | 41.0 | 31.2 | 38.0 | 43.2 | 44.8 | 34.0 | 41.8 | 45.8 | 27.9 | 26.5 | 23.1 | 24.5 | |
| | 異常胎児 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 水腎増加 | 水腎増加 | |

2 標本 t-検定あるいは Welch 法 ↑↓ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01、空欄 : 変化なし、— : 異常なし、N : 実施せず、A : F₁A, F₂A, F₃A、B : F₁B, F₂B, F₃B、C : F₃C。
括弧内の数値は、対照群を 100 とした場合の数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：

供試動物： ウィスター系 (Bor: WISW/SPF Cpb) ラット、一群雌 25 匹

妊娠 0 日の体重； 198～244 g [申請者注：

]

投与期間： 10 日 (妊娠 6 日～15 日)

投与方法： 検体を 0.5% Cremophor EL 水溶液に懸濁し、0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間 (膣垢中に精子を確認した日を妊娠 0 日とした)、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には媒体のみを投与した。投与液については、0.2 及び 20 mg/mL で 7 日間の安定性、1、2、6 及び 20 mg/mL で濃度及び均一性がそれぞれ確認されている。

投与量設定の根拠；

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日 2 回 (週末、祝日は 1 回) 観察し、体重を妊娠 0 日、6～15 日の毎日及び 20 日に測定した。又、妊娠 0～20 日の体重増加量から妊娠子宮重量を差引いた補正体重増加量を算出した。摂餌量は妊娠 0～6、6～11、11～16、及び 16～20 日について測定し、平均 1 日摂取量を算出した。飲水量は残余量を目視により観察した。

妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を検査し、帝王切開時に剖検を行った。

生存胎児； 性別、体重、頭臀長、胎盤重量を測定し、全胎児について外表異常の観察を行った。同腹児の約 1/2 の胎児について Wilson 法で内臓異常の有無を検査し、残りの胎児について、水酸化カリウム溶液を用いて胎児を清浄後、アリザリンレッド S で染色して骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結 果： 概要を「表：結果の概要」に示す。

親動物； 100 mg/kg/日投与群で、投与期間中の体重増加量が統計学的に有意な減少を示し、妊娠期間中の体重増加量も有意な低値を示した。又、同群では投与及び妊娠期間中の摂餌量が統計学的に有意な低値を示した。100 mg/kg/日投与群では、一般状態においても消化

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

器異常、運動障害、振戦及び立毛などが認められ、重篤な消化器障害により4例が死亡した。30 mg/kg/日投与群では、投与期間中の体重増加量が統計学的に有意な低値を示し、体重増加抑制が認められた。着床所見については、100 mg/kg/日投与群で早期吸収胚率が、2例の全胚吸収に起因して統計学的に有意な上昇を示した。しかし、後期吸収胚率は対照群より低く、総吸収胚率にも有意差が認められないことから投与には関連しないと考えられた。

胎児動物；100 mg/kg/日投与群で、胎盤及び胎児重量に統計学的に有意な低下が認められ、骨化遅延を伴う胎児数及び脊柱の骨化遅延を示す胎児数が統計学的に有意に増加した。30 mg/kg/日以上投与群から奇形を有する胎児数及び腹数に軽度の増加が認められたが、試験機関の背景データの範囲内（73 試験[1983～1992年に実施]、検査胎児数；46～284 匹/試験、奇形胎児数 [%]；0～9 匹 [0～3.02] /試験／検査親動物数；6～25 匹/試験、奇形胎児を有する腹数 [%]；0～5 匹 [0～30.00] /試験）であり、統計学的な有意差がないことから毒性学的意義はないと考えられた。又、30 及び 100 mg/kg/日投与群に認められた奇形（肋骨、椎体及び椎弓の癒合等）は、それぞれ1例及び同腹の2例のみであったため、催奇形性を示すものではないと考えられた。

胎児毒性は重篤な母体毒性に起因した二次的なものと考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの親動物に対する無影響量は 10 mg/kg/日、胎児については 30 mg/kg/日であった。又、胎児に対し胎児毒性は認められるが催奇形性を示すものではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表：結果の概要

| 投与量 (mg/kg/日) | | 対照 | 10 | 30 | 100 | |
|---------------------------------|----------|--------------|------|-------|--------|----|
| 一群当たり動物数 | | 25 | 25 | 25 | 25 | |
| 死亡数 | | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| 体重増加量 (g) * ^s | | | | | | |
| 妊娠 6~15 日 | | 19.4 | 20.6 | ↓16.3 | ↓-15.9 | |
| 妊娠 0~20 日 | | 75.7 | 82.5 | 79.2 | ↓48.7 | |
| 補正体重増加量 (g) ** | | | | | | |
| 妊娠 0~20 日 | | 26.1 | 26.7 | 25.6 | ▽-3.0 | |
| 摂餌量/日 (g) ** | | | | | | |
| 妊娠 0~6 日 | | 18.2 | 18.6 | 18.8 | 18.7 | |
| 妊娠 6~11 日 | | 17.8 | 18.2 | 18.5 | ▽11.3 | |
| 妊娠 11~16 日 | | 19.4 | 19.5 | 19.8 | ▽13.2 | |
| 妊娠 16~20 日 | | 21.5 | 21.3 | 22.2 | 19.8 | |
| 妊娠 0~20 日 | | 19.0 | 19.3 | ↑19.6 | ▽15.7 | |
| 親動物 | 外観 | 立毛 | 0 | 1 | 0 | 20 |
| | | 痩せ | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 側腹部の痩せ | 0 | 0 | 0 | 17 |
| | | 膣部出血 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 眼 | 眼瞼の血性痂皮 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 体位 | | | | |
| | 一般状態 | 側臥位 (投与後) | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 振戦 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| | | 腹臥位 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 行動 | 運動失調 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 運動性低下 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | | よろめき歩行 | 0 | 0 | 0 | 13 |
| | 摂水量 (目視) | 減少 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 増加 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 排泄物 | 多尿 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| | | 糞 (ほとんど無) | 0 | 0 | 0 | 12 |
| | | 糞 (淡色) | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 糞 (ほとんど無、淡色) | 0 | 0 | 0 | 7 |
| | | 糞 (少量) | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 剖検所見 | 腸内寄生虫 | 5 | 0 | 2 | 0 |
| (死亡) | | 0 | 0 | 0 | 4 | |
| 空の胃及び 重度の腸拡張 | | — | — | — | 2 | |
| 重度の腸拡張 | | — | — | — | 1 | |
| 漿液で満たされた腸 多量の胃粘膜出血 (各所に膿) | | — | — | — | 1 | |

*生存胎児が得られた親動物についてのみ算出

^s : Wilcoxon-Mann-Whitney-U-検定 (↑↓ ; p < 0.025、↑↓ ; p < 0.0005)

: F-検定後、t-検定又は Welch の t-検定 (↑↓ ; p < 0.05、↑↓ ; p < 0.01、△▽ ; p < 0.001)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表：結果の概要（続き）

| | | 投与量 (mg/kg/日) | 対照 | 10 | 30 | 100 |
|----------------|-------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 親動物 | 着床所見 | 妊娠動物数 (%) † | 22 (88.0) | 21 (84.0) | 23 (92.0) | 17 (68.0) |
| | | 生児の認められた親動物数 (%) † | 22 (100.0) | 20 (95.2) | 23 (100.0) | 15 (88.0) |
| | | 平均黄体数 (a) # | 13.8 | 13.1 | 13.5 | 13.5 |
| | | 平均黄体数 (b) # | 13.8 | 13.1 | 13.5 | 13.8 |
| | | 平均着床数 (%) (a) # | 11.1 (80.5) | 10.9 (82.6) | 10.8 (79.7) | 11.4 (83.9) |
| | | 平均着床数 (%) (b) # | 11.1 (80.5) | 11.1 (84.4) | 10.8 (79.7) | 11.4 (82.6) |
| | | 平均着床前胚損失数 (%) (a) ^c | 2.7 (19.5) | 2.3 (17.4) | 2.7 (20.3) | 2.2 (16.1) |
| | | 平均着床前胚損失数 (%) (b) ^c | 2.7 (19.5) | 2.1 (15.6) | 2.7 (20.3) | 2.4 (17.4) |
| | | 平均生存胎児数 (b) # | 8.8 | 10.0 | 9.3 | 9.8 |
| | | 生存胎児率* (%) (b) # | 78.6 | ↑89.2 | ↑86.7 | 85.7 |
| | | 平均吸収胚数 (a) ^c | 2.3 | ↓1.4 | ↓1.4 | 2.7 |
| | | 平均吸収胚数 (b) ^c | 2.3 | ↓1.2 | ↓1.4 | 1.6 |
| | | 平均早期吸収胚数 (%) (a) ^c | 0.4 (3.3) | 0.6 (5.3) | 0.2 (2.0) | △1.6 (14.5) |
| | | 平均早期吸収胚数 (%) (b) ^c | 0.4 (3.3) | 0.3 (2.7) | 0.2 (2.0) | 0.4 (3.5) |
| | | 平均後期吸収胚数 (%) (a) ^c | 2.0 (17.6) | ↓0.8 (7.5) | 1.2 (11.3) | 1.1 (9.3) |
| | | 平均後期吸収胚数 (%) (b) ^c | 2.0 (17.6) | ↓0.9 (7.7) | 1.2 (11.3) | 1.2 (10.5) |
| | | 平均着床後胚損失率 (%) (a) | 20.9 | 12.7 | 13.3 | 23.8 |
| | | 平均着床後胚損失率 (%) (b) | 20.9 | 10.4 | 13.3 | 14.0 |
| 胎児動物 | 胎児所見 | 検査胎児数 / 検査腹数 | 193 / 22 | 199 / 20 | 215 / 23 | 147 / 15 |
| | | 平均腹単位胎児体重 (g) # | | | | |
| | | 雌 | 3.56 | 3.54 | 3.49 | ↓3.31 |
| | | 雄 | 3.67 | 3.64 | 3.56 | ▽3.33 |
| | | 雌 | 3.44 | 3.45 | 3.44 | ↓3.28 |
| | | 平均胎児体重 (g) # | | | | |
| | | 雌 | 3.54 | 3.53 | 3.51 | ▽3.28 |
| | | 雄 | 3.66 | 3.60 | 3.60 | ▽3.33 |
| | | 雌 | 3.42 | 3.45 | 3.43 | ▽3.21 |
| | | 矮小児数 | 8 | 5 | 8 | 20 |
| | | 巨大児数 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 性比 (雄/雌) (%) ^c | 49.7/50.3 | 50.3/49.7 | 45.1/54.9 | 54.4/45.6 |
| | | 胎盤重量 (g) # | | | | |
| | | 腹単位平均重量 | 0.65 | 0.62 | 0.63 | ↓0.56 |
| | | 胎児単位平均重量 | 0.63 | 0.62 | 0.62 | ▽0.56 |
| | | 胎盤所見 (腹数) | | | | |
| | | 拡張 | 2 (2) | 0 | 1 (1) | 0 |
| | | 壊死 (辺縁/各所) | 20 (5) | 2 (1) | 1 (1) | 12 (2) |
| 奇形胎児数 (%) | 3 (1.55) | 1 (0.50) | 5 (2.33) | 4 (2.71) | | |
| 奇形胎児を有する腹数 (%) | 3 (13.64) | 1 (5.00) | 4 (17.39) | 3 (20.00) | | |
| 奇形胎児数/腹 | 0.14 | 0.05 | 0.22 | 0.27 | | |
| 検査胎児数 [腹数] | 193 [22] | 199 [20] | 215 [23] | 147 [15] | | |
| 外表面異常 | 滞留精巣 [腹数] | 1 [1] | 0 | 0 | 0 | |
| | 曲尾 [腹数] | 1 [1] | 0 | 0 | 0 | |
| | 四肢の低形成 [腹数] | 1 [1] | 0 | 0 | 0 | |

(a) は着床が確認された動物についての平均値、(b) は生存胎児が得られた動物についての平均値
[] 内は異常を有する腹数を示す。当該データについて Fisher 検定 (p ≤ 0.05) を申請者で実施した。

*: 生存胎児率 = 生存胎児数 / 着床数 × 100, †: Fisher の正確確率検定 (↑↓; p < 0.05, ↑↑↓; p < 0.01)

#: F-検定後、t-検定又は Welch の t-検定 (↑↓; p < 0.05, ↑↑↓; p < 0.01, △▽; p < 0.001)

C: Yates の補正 χ^2 検定 (↑↓; p < 0.05, ↑↑↓; p < 0.01, △▽; p < 0.001)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表：結果の概要（続き）

| 投与量 (mg/kg/日) | | 対照 | 10 | 30 | 100 | |
|------------------|-----------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| 胎 児 動 物 | c 内 臓 異 常 | 検査胎児数 | 90 [22] | 95 [20] | 102 [23] | 69 [15] |
| | | 水腎症/腎盂拡張 | 1 [1] | 0 | 3 [2] | 0 |
| | | 小眼球 | 0 | 0 | 1 [1] | 1 [1] |
| | | 水頭症 | 0 | 0 | 0 | 1 [1] |
| | c 骨 格 異 常 | 検査胎児数 | 103 [22] | 104 [20] | 113 [23] | 78 [15] |
| | | 骨化遅延を伴う胎児数 (%) | 42 [22] (40.8) | 44 [20] (42.3) | 42 [23] (37.2) | ↑50 [15] (64.1) |
| | | 胸骨 | 6 [5] | 2 [2] | 3 [3] | 8 [5] |
| | | 脊柱 | 24 [11] | 33 [12] | 17 [10] | ↑30 [11] |
| | | 肋骨 | 11 [8] | 8 [5] | 2 [2] ▼ | 16 [7] |
| | | 骨盤 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 四肢 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 頭蓋骨 | 23 [11] | 12 [7] | 22 [11] | 23 [12] |
| 舌骨 | 5 [4] | 4 [4] | 11 [7] | 7 [7] | | |
| 異常所見 | 肋骨癒合 | 0 | 0 | 1 [1] | 2 [2] | |
| | 椎体/椎弓の癒合、 非対称又は欠損 | 0 | 0 | 1 [1] | 1 [1] | |

[] 内は異常を有する腹数を示す。当該データについて Fisher 検定 (▼; $p \leq 0.05$) を申請者で実施した。

C: Yates の補正 χ^2 検定 (↑↓; $p \leq 0.05$ 、↑↓; $p < 0.01$ 、△▽; $p < 0.001$)、

[申請者注：胎児動物の奇形胎児数 (%) について、内臓及び骨格奇形の検査胎児数はそれぞれ約半数、奇形胎児数の割合はすべての奇形胎児数/総胎児数で算出されている]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-37)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-41)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

(修正報告書作成年；1994 年)

検体の純度：

供試動物： CHBB：HM 系妊娠ウサギ、一群 18 匹、妊娠 0 日の体重； 2,481～3,118 g

投与期間： 13 日間（妊娠 6 日～18 日）

試験期間：1987 年 4 月 27 日～1987 年 6 月 23 日

投与方法： 検体を 0.5% Cremophor EL を含む脱塩水に乳化させ、0、10、30 及び 100 mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、体重については妊娠 0 日、6～18 日の毎日、及び 29 日に測定した。又、妊娠 0～29 日にかけての体重増加量から子宮重量を差引いた補正体重増加量を算出した。摂餌量及び摂水量は妊娠 0～29 日の期間毎日観察し、残余量を目視で測定した。交尾確認日を妊娠 0 日とした。

妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、子宮重量、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を検査した。帝王切開時に母動物の剖検を行った。

生存胎児；性別、体重、頭臀長、胎盤重量、外表異常及び内臓異常の観察を行った。さらにこれらの胎児について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果： 概要を表 [結果の概要] に示す。

親動物；

死亡は認められなかった。親動物に対する毒性として、30 mg/kg/日以上の投与群で、投与に関連した持続的な摂餌量の減少が認められた。10 mg/kg/日投与群でも対照群より多くの動物で摂餌量の減少が認められたが、持続的な 2 日以上減少が認められたのは 1 例のみであったため、毒性学的有意性はないと判断した。摂水量及び糞変化（少

量、明色、軟便)が10 mg/kg/日以上 of 投与群で、対照群よりも多く認められた。体重推移について、統計学的に有意な体重増加量の減少が30 mg/kg/日以上 of 投与群で認められた。さらに100 mg/kg/日投与群では、妊娠14~18日にかけて平均体重が継続的に減少し、補正体重増加量が統計学的に有意な低値を示した。剖検時の肉眼的観察においては、100 mg/kg/日投与群で5匹の動物に肝変化(明色化、腫脹、境界明瞭な肝葉)が認められ、そのうち3匹に流産が認められた。その他の一般状態及び剖検時の所見は、用量との関係がないか、あるいは単発性の所見であるため、偶発的なものと考えられた。着床所見について、妊娠率(着床が認められた母動物数に対する生存胎児が得られた母動物数の割合)の低下が30 mg/kg/日以上 of 投与群で認められた。30 mg/kg/日投与群では背景データ(84.6~100.0%; 121腹、10試験、1984~1987)の範囲内の軽度の低下、100 mg/kg/日投与群では背景データを下回る低下が認められた。流産は30 mg/kg/日投与群で1匹(妊娠27日)及び100 mg/kg/日投与群で3匹(それぞれ妊娠20及び21、25、27日)、全胚吸収は30及び100 mg/kg/日投与群で各1匹に認められ、着床が認められた母動物当たりの吸収胚率は30 mg/kg/日以上 of 投与群で対照群と比較し統計学的に有意に増加した。100 mg/kg/日投与群では生存胎児を有する母動物当たりの後期吸収胚率が有意に増加した。吸収胚率の増加に伴い、着床が認められた母動物当たりの平均生存胎児数についても30 mg/kg/日の用量から減少が認められ、100 mg/kg/日投与群では統計学的に有意な減少が認められた。又、100 mg/kg/日投与群では、着床数に対する生存胎児数の割合に統計学的に有意な減少が認められた。肉眼病理所見を示す胎盤(明色又は淡色、硬化、壊死領域)の増加が100 mg/kg/日投与群で認められた。

胎児動物;

100 mg/kg/日投与群で平均体重及び体長に統計学的に有意な減少が認められ、統計学的有意性はないが背景データ(0~0.33; 121腹、10試験、1984~1987)の範囲を超える矮小児数の増加が認められた。奇形を示す胎児数は30 mg/kg/日以上 of 投与群で増加し、100 mg/kg/日投与群では統計学的に有意な増加が認められた。30 mg/kg/日投与群では統計学的有意性が認められず、5匹の奇形胎児中2匹は対照群の胎児と同じ奇形(関節拘縮)であったが、複合奇形を示す胎児が2匹(異腹児)認められたことから投与との関連は除外できないと考えられた。100 mg/kg/日投与群では母動物1匹に複合奇形を示す胎児が3匹認められた。又、同群では異なる母動物の胎児に、眼瞼開裂、捻転肋骨及び大腿骨異形成が高い頻度で認められた。

以上の結果より、本試験条件下における母動物の無作用量(NOEL)は10 mg/kg/日未満、胎児における無作用量(NOEL)は10 mg/kg/日であった。又、胎児毒性は母体毒性と相関していることから、特異的な胎児毒性を示す十分な証拠は認められなかった。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要]

| 投与量 (mg/kg/日) | | 0 | 10 | 30 | 100 | |
|---------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|---|
| 一群当たり動物数 | | 18 | 18 | 18 | 18 | |
| 親動物 | 死亡率 (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 平均体重増加量 (g) * | | | | | |
| | 妊娠 6~18 日 | - 6.4 | - 15.6 | - 31.7 | ↓ - 151.1 | |
| | 妊娠 0~29 日 | 157.0 | 94.6 | ↓61.5 | ↓ - 108.5 | |
| | 補正平均体重増加量 (g) † | | | | | |
| | 妊娠 0~29 日 | - 200.3 | ↑ - 288.4 | - 269.9 | ▽ - 383.9 | |
| | 摂水量の減少 (匹数) | 1 | 6 | 8 | 8 | |
| | 摂餌量の減少 (匹数) | 1 | 2 | 1 | 0 | |
| | 摂餌量及び糞の減少 (匹数) | 3 | 6 | 9 | 16 | |
| | 糞の減少 (匹数) | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| | 糞変化 (色、固さ; 匹数) | 0 | 4 | 8 | 11 | |
| | 一般状態 | | | | | |
| | 流産 | 0 | 0 | 1 | 3 | |
| | 剖検所見 | 肝臓 | | | | |
| | | 明瞭な肝葉 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 明瞭な肝葉、明色 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 明瞭な肝葉、腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 明色、腫脹 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 暗赤色、硬化 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| | 着床が認められた母動物数 (%) | 16 (88.9) | 16 (88.9) | 16 (88.9) | 18 (100.0) | |
| 妊娠動物数 | 16 | 16 | 14 | 14 | | |
| 妊娠率 (%) ‡ | 100.0 | 100.0 | 87.5 | 77.8 | | |
| 着床所見/腹 | 黄体数 (a) * | 9.1 | 9.0 | 8.7 | 8.8 | |
| | 黄体数 (b) † | 9.1 | 9.0 | 8.8 | 8.8 | |
| | 着床数* (率) (a) | 6.9 (75.3) | 7.2 (79.9) | 6.5 (74.8) | 6.9 (78.0) | |
| | 着床数† (率) (b) | 6.9 (75.3) | 7.2 (79.9) | 6.4 (72.4) | 6.8 (77.2) | |
| | 着床前胚損失数 (率; a) * | 2.3 (24.7) | 1.8 (20.1) | 2.2 (25.2) | 1.9 (22.0) | |
| | 着床前胚損失数 (率; b) | 2.3 (24.7) | 1.8 (20.1) | 2.4 (27.6) | 2.0 (22.8) | |
| | 生存胎児数 (a) * | 6.1 | 6.4 | 4.9 | ↓3.8 | |
| | 生存胎児数 (b) † | 6.1 | 6.4 | 5.6 | 4.9 | |
| | 生存数/着床数 (b) (%) † | 90.0 | 89.9 | 90.0 | ↓73.0 | |
| | 吸収胚率 (a) ‡ | 0.8 | 0.8 | ↑1.6 | △3.1 | |
| | 吸収胚率 (b) ‡ | 0.8 | 0.8 | 0.8 | ↑1.9 | |
| | 早期吸収胚率 (a) ‡ | 0.3 | 0.1 | 0.5 | 0.4 | |
| 早期吸収胚率 (b) ‡ | 0.3 | 0.1 | 0.2 | ▽0.0 | | |
| 後期吸収胚率 (a) ‡ | 0.4 | 0.7 | ↑1.1 | △2.6 | | |
| 後期吸収胚率 (b) ‡ | 0.4 | 0.7 | 0.6 | △1.9 | | |

妊娠率 = 着床した母動物数 / 妊娠動物数 (生存胎児が得られなかった動物は非妊娠とみなす)

* : Wilcoxon - Mann - Whitney U 検定 ↑↓ ; p < 0.05、↑↓ ; p < 0.01

† : F 検定及び t 検定 ↑↓ ; p < 0.05、↑↓ ; p < 0.01、△▽ ; p < 0.001

着床所見/腹 : 母動物単位の平均

(a) : 着床が認められた動物についての平均値、(b) : 生存胎児が得られた動物についての平均値

‡ : Yates 補正 χ^2 検定 ↑↓ ; p ≤ 0.05、↑↓ ; p ≤ 0.01、△▽ ; p ≤ 0.001

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要] (続き)

| 投与量 (mg/kg/日) | | 0 | 10 | 30 | 100 |
|-------------------|--------------------|-----------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| 胎 児 動 物 | 総生存児数 | 98 | 103 | 78 | 69 |
| | 体重 (g) /腹 | 42.02 | 41.81 | 40.34 | ↓35.91 |
| | 雄 | 42.00 | 43.06 | 40.70 | ↓36.10 |
| | 雌 | 41.16 | 40.84 | 40.20 | ↓35.12 |
| | 体重 (g) /胎児† | 41.00 | 41.31 | 39.84 | ▽35.61 |
| | 雄 | 41.48 | 42.37 | 39.97 | ▽36.11 |
| | 雌 | 40.43 | 40.31 | 39.70 | ▽35.06 |
| | 頭臀長 (cm) § | 9.1 | 9.0 | 9.0 | ↓8.6 |
| | 矮小児数‡ | 0.38 | 0.13 | 0.43 | 1.36 |
| | 性比‡ (雄/雌) (%) | 54.1/45.9 | 48.5/51.5 | 53.8/46.2 | 52.2/47.8 |
| | 胎盤重量† (g) | | | | |
| | /腹 | 4.92 | 4.80 | 4.83 | 4.70 |
| | /胎児 | 4.62 | 4.70 | 4.60 | 4.51 |
| | 胎盤病理所見 [腹数] | | | | |
| | 正常より大きな胎盤 | 0 | 1 [1] | 0 | 0 |
| 壊死 | 0 | 0 | 1 [1] | 1 [1] | |
| 淡色及び顆粒状 | 0 | 0 | 0 | 3 [1] | |
| 明色及び硬化 | 0 | 0 | 0 | 1 [1] | |
| 検査胎児数 | 98 | 103 | 78 | 69 | |
| 検査腹数 | 16 | 16 | 14 | 14 | |
| 奇形胎児数‡ (%) | 2 (2.0) | 0 (0.0) | 5 (6.4) | △20 (29.0) | |
| 奇形胎児を有する腹数 (%) | 2 (12.5) | 0 (0.0) | 3 (21.4) | 5 (35.7) | |
| 奇形胎児数/腹‡ | 0.13 | 0 | 0.36 | ↑1.43 | |
| 多発奇形胎児数 (腹数) | 0 | 0 | 2 (2) | 3 (1) | |
| 外 表 異 常‡ | 検査数 [腹数] | 98 [16] | 103 [16] | 78 [14] | 69 [14] |
| | 頭蓋変形 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 2 ^{cd} [1] |
| | 眼瞼開裂 | 0 | 0 | 0 | 6 ^{cde} (3) |
| | 口蓋裂 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 0 |
| | 耳の位置異常 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 0 |
| | 胸郭裂、腹壁裂 (胸骨裂)、臓器露出 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 0 |
| | 鳩胸 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [2] | 0 |
| | 扁平側方胸郭 | 0 | 0 | 0 | 10 ^{cde} (7) |
| | 脊椎裂 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 0 |
| | 胸椎弯曲 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 |
| | 関節拘縮 | 2 [2] | 0 | 4 ^{ab} (2) | 3 [2] |
| | 短小、変形前肢 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 0 |
| | 前肢位置異常 | 0 | 0 | 0 | 1 [1] |
| | 後肢位置異常 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 2 ^{de} [1] |
| | 軽微な後肢浮腫 | 0 | 0 | 0 | 2 ^{cd} [1] |
| つま先形態異常、狭足 | 0 | 0 | 0 | 3 ^{cde} [1] | |
| 痕跡尾 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 | |

胎児体重及び胎盤重量について、/腹は腹の平均、/胎児は胎児の平均として算出。

†: F検定及びt検定、Welchのt検定重: †↓; p<0.05、†↑↓; p<0.01、△▽; p<0.001、§: F検定 †↑↓; p<0.005

‡: Yates補正χ²検定 †↓; p<0.05、†↑↓; p<0.01、△▽; p<0.001

a, b, c, d, e: それぞれ同一の多発奇形胎児に発生。()内の数字は多発奇形胎児を除く奇形胎児数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

[結果の概要] (続き)

| | | 投与量 (mg/kg/日) | 0 | 10 | 30 | 100 |
|-----------|-------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| 胎児動物 | 内臓異常 [‡] | 検査数 [腹数] | 98 [16] | 103 [16] | 78 [14] | 69 [14] |
| | | 肺低形成 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 |
| | | 腎臓癒合 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 |
| | 骨格異常 [‡] | 検査数 [腹数] | 98 [16] | 103 [16] | 78 [14] | 69 [14] |
| | | 複合奇形 | 0 | 0 | 2 [2] | 3 [1] |
| | | 肋骨 | | | | |
| | | 附着、分岐、癒合 | 0 | 0 | 3 ^{ab} (1) [2] | 0 |
| | | 隆起 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 0 |
| | | 欠損 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [1] | 0 |
| | | 捻転 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [1] | 15 ^{cde} (12△) [5] |
| | | 脊椎体/椎弓 | | | | |
| | | 無形成、低形成 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [1] | 0 |
| | | 癒合 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [1] | 0 |
| | | 非対称 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 |
| | | 骨盤 | | | | |
| | | 骨盤狭窄 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [1] | 0 |
| | | 癒合骨化核 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 |
| | | 四肢 | | | | |
| | | 上腕骨、橈骨、尺骨異形成 | 0 | 0 | 2 ^{ab} [1] | 0 |
| | | 指節骨異形成 | 0 | 0 | 1 ^a [1] | 1 ^c [1] |
| 大腿骨異形成 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 12 ^{cde} (9△) [4] | | |
| 脛骨、腓骨異形成 | 0 | 0 | 1 ^b [1] | 0 | | |
| 骨化遅延 | | | | | | |
| 第12肋骨 | 1 [1] | 0 | 0 | 0 | | |
| 第13肋骨 | 0 | 0 | 1 [1] | 0 | | |
| 肩甲骨 (痕跡状) | 0 | 0 | 0 | 2 [1] | | |

a, b, c, d, e: それぞれ同一の多発奇形胎児に発生。()内の数字は多発奇形胎児を除く奇形胎児数。

‡: Yates 補正 χ^2 検定 $\triangle \nabla$; $p < 0.001$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-42)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

7) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-43)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

供試動物： Dutch系妊娠ウサギ、一群10匹

投与期間： 10日間（妊娠7～16日）

投与方法： 検体をゴマ油に懸濁し、0、0.15、1.5、15及び50mg/kg/日の用量で、妊娠7日目から16日目まで毎日強制経口投与した。交尾確認日を妊娠0日とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物；中毒症状を毎日観察した。体重を投与期間中は毎日測定し、その後は妊娠17、20、23、26及び29日に測定した。妊娠29日目に屠殺して着床数、着床部位、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数及び部位を検査した。

生存胎児；体重測定及び外表異常の観察を行った。胎児の1/3を用いて、内臓を取り除き、皮膚を除去後、エタノールで固定し、アリザリンレッドSで染色して骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については、ブアン液で固定後、内臓異常の有無を検査した。また、Wilson法により、中枢神経系を検査した。

結果： 概要を次表に示した。

| 投与量 (mg/kg/日) | | 0 | 0.15 | 1.5 | 15 | 50 | |
|---------------|----------|---------|-------|-------|-------|-------|-----|
| 一群当たり動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 妊娠動物数 | | 10 | 9 | 9 | 10 | 9 | |
| 親動物 | 死亡数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 一般状態 | — | — | — | — | — | |
| | 着床所見 | 妊娠率 (%) | 100 | 90 | 90 | 100 | 90 |
| | | 平均着床数 | 7.5 | 7.7 | 6.8 | 7.2 | 8.8 |
| | | 生存胎児数 | 71 | 67 | 57 | 67 | 62 |
| | | 吸収胚数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 13 |
| | 死亡胎児数 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | |
| 胎児動物 | 平均体重 (g) | 36.55 | 36.06 | 35.58 | 37.89 | 34.05 | |
| | 外表異常 | — | — | — | — | — | |
| | 骨格異常 | — | — | — | — | — | |
| | 内臓異常 | — | — | — | — | — | |

—：異常なし

申請者注：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

親動物において、一般状態及び体重推移に異常は認められなかった。50 mg/kg/日投与群において死亡胎児数、吸収胚数の増加が認められた。これらの変化は、同群の 3/10 例の母動物において、死亡胎児数及び吸収胚数が多数認められたことに起因する変化であり、検体投与との関連は不明であった。胎児動物の検査において、異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与した場合の母動物及び胎児における無毒性量は 50 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 50 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-38)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-39)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-40)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-44)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-45)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No. T-46)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987/1995 年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、1 回目の試験では 20~12500 µg/プレート の範囲の 5 濃度、2 回目の試験では 600~9600 µg/プレート の範囲の 5 濃度、さらに S-9 Mix の存在下では 3 回目の試験として 600~9600 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。なお、1 及び 2 回目の試験では S-9 Mix 中の S9 画分の割合を 30% で、3 回目の試験では 10% で試験を行った。各試験は 4 連で行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を「表：復帰突然変異試験 (1~3 回目)」に示した。

500 µg/プレート以上の濃度で一部の菌株に対して弱い生育阻害が認められた。9600 µg/プレート以上の濃度で析出が認められ、12500 µg/プレートでは評価不能であった。本試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム、ニトロフラントイン、4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン及び 2-アミノアントラセンでは対応するすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む当該試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

復帰突然変異試験 (1回目)

(表中の数値は4プレートの平均値)

| 薬剤 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9 Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | |
|-------------|-------------------------------------|-------------------|----------------|--------|----------|--------|----|
| | | | 塩基置換型 | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 | |
| 陰性対照 (DMSO) | 0 | — | 83 | 14 | 15 | 9 | |
| 検体 | 20 | — | 96 | 20 | 9 | 6 | |
| | 100 | — | 87 | 13 | 17 | 5 | |
| | 500 | — | 91 | 16 | 19 | 5 | |
| | 2500 | — | 69 | 15 | 15 | 7 | |
| | 12500 | — | -- | -- | -- | -- | |
| 陽性 対照 | NF | 0.2 | — | 331 | | | |
| | Na-Azid | 10 | — | | 1074 | | |
| | 4-NPDA | 0.5 | — | | | 77 | |
| | 4-NPDA | 10 | — | | | | 75 |
| 陰性対照 (DMSO) | 0 | + | 160 | 20 | 30 | 9 | |
| 検体 | 20 | + | 131 | 13 | 35 | 9 | |
| | 100 | + | 160 | 23 | 30 | 7 | |
| | 500 | + | 126 | 14 | 29 | 9 | |
| | 2500 | + | 100 | 13 | 23 | 5 | |
| | 12500 | + | -- | -- | -- | -- | |
| 陽性 対照 | 2-AA | 3 | + | 1421 | 194 | 704 | 81 |

--: 析出により測定不能

NF: ニトロフラントイン

Na-Azid: アジ化ナトリウム

4-NPDA: 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン

2-AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異試験 (2回目)

(表中の数値は4プレートの平均値)

| 薬剤 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9 Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | |
|-------------|-------------------------------------|----------------|----------------|--------|----------|--------|----|
| | | | 塩基置換型 | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 | |
| 陰性対照 (DMSO) | 0 | — | 118 | 20 | 14 | 6 | |
| 検体 | 600 | — | 101 | 13 | 14 | 7 | |
| | 1200 | — | 104 | 15 | 14 | 5 | |
| | 2400 | — | 106 | 15 | 18 | 7 | |
| | 4800 | — | 110 | 8 | 17 | 6 | |
| | 9600 | — | 96 | 18 | 15 | 6 | |
| 陽性 対照 | NF | 0.2 | — | 323 | | | |
| | Na-Azid | 10 | — | | 1052 | | |
| | 4-NPDA | 0.5 | — | | | 91 | |
| | 4-NPDA | 10 | — | | | | 76 |
| 陰性対照 (DMSO) | 0 | + | 136 | 13 | 34 | 8 | |
| 検体 | 600 | + | 129 | 17 | 27 | 6 | |
| | 1200 | + | 125 | 14 | 26 | 9 | |
| | 2400 | + | 107 | 15 | 25 | 6 | |
| | 4800 | + | 125 | 11 | 24 | 7 | |
| | 9600 | + | 130 | 10 | 27 | 6 | |
| 陽性 対照 | 2-AA | 3 | + | 1753 | 584 | 870 | 62 |

NF: ニトロフラントイン
 Na-Azid: アジ化ナトリウム
 4-NPDA: 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン
 2-AA: 2-アミノアントラセン

復帰突然変異試験 (3回目)

(表中の数値は4プレートの平均値)

| 薬剤 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9 Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | |
|-------------|-------------------------------------|----------------|----------------|--------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | TA98 | TA1537 | |
| 陰性対照 (DMSO) | 0 | + | 131 | 17 | 34 | 8 | |
| 検体 | 600 | + | 108 | 10 | 27 | 8 | |
| | 1200 | + | 94 | 13 | 26 | 10 | |
| | 2400 | + | 108 | 16 | 25 | 8 | |
| | 4800 | + | 101 | 14 | 24 | 8 | |
| | 9600 | + | 114 | 12 | 27 | 6 | |
| 陽性 対照 | 3 | 3 | + | 2924 | 557 | 870 | 324 |

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) 細菌を用いる突然変異試験

(資料 No. T-47)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

(1) Rec-assay

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) 及び欠損株 (M45) を用いた。この両菌株の一夜培養液を固型培地上にストリークし、検体を DMSO に溶解して含ませた円形のろ紙をそのストリークの両先端に置いて、37°C で一夜培養後、阻止帯の長さを測定した。陽性対照としてマイトマイシン C (MC) を用いた。

試験結果： 結果を下表に示した。

Rec-assay の結果

| 薬剤 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$) | 阻止域 (mm) | | 差 (mm) |
|----------------|-------------------------------------|----------|-----|-----------|
| | | H17 | M45 | |
| 検体 | 300 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 陽性対照 (MC) * | 0.3 | 1 | 9 | 8 |

*MC : マイトマイシン C

本試験において検体は両菌株の生育を阻害しなかった。

一方、陽性対照として用いた MC では組換修復機構保持株に比べ修復機構欠損株の生育を顕著に阻害した。

以上の結果より、検体は DNA 損傷性を有しないと判断された。

(II) 復帰変異性試験

試験方法： ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) を用い、ラット及びマウス肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
 検体を DMSO に溶解し、0.1~1000 µg/プレートの 3 濃度で実施した。

試験結果： 結果を下表に示した。

(ラット由来 S-9 Mix 使用)

| 薬剤 | 濃度 (µg/プレート) | S-9 Mix | 復帰変異コロニー数/プレート | | | |
|------------------|-----------------|------------|----------------|--------|----------|--------|
| | | | 塩基置換型 | | フレームシフト型 | |
| | | | TA1535 | TA100 | TA1537 | TA98 |
| 検体 | 1000 | — | 2 | 330 | 16 | 6 |
| 対照 (DMSO) | 0 | + | 4 | 248 | 15 | 12 |
| 検体 | 0.1 | + | 3 | 262 | 10 | 9 |
| | 10 | + | 7 | 242 | 17 | 19 |
| | 1000 | + | 2 | 254 | 14 | 9 |
| 陽 性 対 照 | AAF | 50 | + | — | — | > 1000 |
| | AF-2 | 0.05 | — | — | > 1000 | — |
| | 9-AA | 200 | — | — | — | > 1000 |
| | NTG | 10 | — | > 1000 | — | — |

AAF：アセチルアミノフルオレン

AF-2：フリルフラミド

9-AA：9-アミノアクリジン・HCl

NTG：N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

(マウス由来 S-9 Mix 使用)

| 薬剤 | 濃度 (µg/プレート) | S-9 Mix | 復帰変異コロニー数/プレート | | | |
|------------------|-----------------|------------|----------------|--------|----------|------|
| | | | 塩基置換型 | | フレームシフト型 | |
| | | | TA1535 | TA100 | TA1537 | TA98 |
| 検体 | 1000 | — | 4 | 296 | 16 | 30 |
| 対照 (DMSO) | 0 | + | 4 | 198 | 6 | 29 |
| 検体 | 0.1 | + | 7 | 208 | 21 | 15 |
| | 10 | + | 17 | 218 | 16 | 27 |
| | 1000 | + | 3 | 276 | 16 | 22 |
| 陽 性 対 照 | DMNA | 50 | + | > 1000 | > 1000 | — |
| | AF-2 | 0.5 | — | — | > 1000 | — |
| | 9-AA | 200 | — | > 1000 | — | — |
| | NTG | 10 | — | > 1000 | — | — |

DMNA：ジメチルニトロサミン

AF-2：フリルフラミド

9-AA：9-アミノアクリジン・HCl

NTG：N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、最高用量（1000 µg/プレート）においても、いずれの菌株でも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたフリルフラミド、アセチルアミノフルオレン、9-アミノアクリジン・HCl、ジメチルニトロサミン及び *N*-メチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジンではすべての菌株で顕著な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は Rec-assay 及び代謝活性化を含む復帰変異性試験で、DNA 損傷性及び突然変異誘発性を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) 細菌を用いる突然変異試験

(資料 No. T-48)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

(I) Rec-assay

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) 及び欠損株 (M-45) を用いた。両菌株の-80℃保存株を融解後、小型ピペットを用いて B-2 寒天培地上に出発点が接触しないようにストリークした。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、直径 10 mm のろ紙に 0.02 mL 含ませ、ストリークの開始点を覆うように置き、37℃で一晩培養後、阻止帯の長さを測定した。陰性対照として DMSO、カナマイシン (KM)、陽性対照としてマイトマイシン C (MMC) を用いた。

試験結果： 結果を下表に示した。

Rec-assay の結果

| 薬剤 | 濃度 (%v/v) | 阻止域 (mm) | | 差 (mm) |
|---------------|--------------------------------------|----------|------|-----------|
| | | M-45 | H-17 | |
| 対照 (DMSO) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検体 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 |
| | 10 | 0 | 0 | 0 |
| | 25 | 0 | 0 | 0 |
| | 50 | 0 | 0 | 0 |
| | 100 | 0 | 0 | 0 |
| 陰性対照 KM* | 10 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$) | 4 | 3 | 1 |
| 陽性対照 MMC** | 0.1 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$) | 9 | 1 | 8 |

*KM：カナマイシン

**MMC：マイトマイシン C

本試験において検体は両菌株の生育を阻止しなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C は、組換修復機構保持株 (H-17) に比べ修復機構欠損株の生育を顕著に阻止し、陰性対照として用いた KM では両株に同程度の生育阻止を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(II) 復帰変異性試験

試験方法： ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2*hcr*) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。試験は2連制で1回行った。

試験結果： 結果を次頁の表に示した。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、5000 µg/プレートまでの濃度で、対照に比べ復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド、β-プロピオクラクトン、9-アミノアクリジン及び2-ニトロフルオレンでは S-9 Mix の非存在下で、2-アミノアントラセンは S-9 Mix の存在下でそれぞれ顕著な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は Rec-assay 及び代謝活性化を含む復帰変異性試験で、DNA 損傷性及び突然変異誘発性を有しないと判断される。

復帰突然変異原性試験の結果

| 薬剤 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9 Mix | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | | |
|--------------|-------------------------------------|------------|----------------|--------|-------|----------|--------|--------|--------|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | | |
| | | | WP2 hcr | TA1535 | TA100 | TA1537 | TA1538 | TA98 | |
| 対照 (DMSO) | 0 | - | 14 | 5 | 116 | 4 | 13 | 22 | |
| | | | 20 | 2 | 123 | 8 | 20 | 21 | |
| 検体 | 10 | - | 20 | 8 | 102 | 4 | 14 | 16 | |
| | | | 10 | 11 | 117 | 3 | 13 | 18 | |
| | 50 | - | 18 | 8 | 92 | 8 | 14 | 17 | |
| | | | 15 | 6 | 90 | 7 | 12 | 16 | |
| | 100 | - | 15 | 3 | 98 | 6 | 12 | 19 | |
| | | | 11 | 4 | 104 | 2 | 6 | 13 | |
| | 500 | - | 18 | 4 | 105 | 5 | 7 | 20 | |
| | | | 11 | 6 | 104 | 7 | 10 | 28 | |
| 1000 | - | 18 | 4 | 91 | 2 | 10 | 16 | | |
| | | 8 | 6 | 102 | 4 | 17 | 19 | | |
| 5000 | - | 16 | 4 | 83 | 2 | 7 | 24 | | |
| | | 15 | 2 | 105 | 6 | 8 | 17 | | |
| 対照 (DMSO) | 0 | + | 9 | 3 | 115 | 12 | 18 | 13 | |
| | | | 13 | 5 | 130 | 2 | 18 | 27 | |
| 検体 | 10 | + | 10 | 8 | 110 | 4 | 21 | 27 | |
| | | | 18 | 3 | 138 | 4 | 14 | 22 | |
| | 50 | + | 16 | 3 | 94 | 7 | 10 | 29 | |
| | | | 13 | 4 | 130 | 7 | 14 | 15 | |
| | 100 | + | 17 | 2 | 128 | 8 | 14 | 28 | |
| | | | 16 | 2 | 114 | 8 | 19 | 27 | |
| | 500 | + | 12 | 2 | 129 | 8 | 11 | 22 | |
| | | | 18 | 4 | 143 | 6 | 11 | 16 | |
| 1000 | + | 22 | 8 | 116 | 5 | 17 | 20 | | |
| | | 17 | 6 | 134 | 6 | 8 | 17 | | |
| 5000 | + | 12 | 8 | 122 | 7 | 11 | 22 | | |
| | | 18 | 9 | 123 | 5 | 15 | 16 | | |
| 陽性対照 | 2-AA | 10 | - | 17 | 12 | 146 | 6 | 22 | 47 |
| | | | 22 | 4 | 137 | 13 | 21 | 33 | |
| | AF-2 | 10 | + | 176 | 194 | > 3000 | 654 | > 3000 | > 3000 |
| | | | | 198 | 210 | > 3000 | 562 | > 3000 | > 3000 |
| | | | | 0.05 | - | | 1108 | | |
| | AF-2 | 0.1 | - | | | | | | 301 |
| | | | | | | | | | 322 |
| | AF-2 | 0.25 | - | > 2000 | | | | | |
| | | | | > 2000 | | | | | |
| | β -PL | 50 | - | | 808 | | | | |
| | | | | 848 | | | | | |
| 9-AA | 200 | - | | | | > 10000 | | | |
| | | | | | | > 10000 | | | |
| 2-NF | 50 | - | | | | | > 3000 | | |
| | | | | | | | > 3000 | | |

2-AA : 2-アミノアントラセン

β -PL : β -プロピオラクトン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

AF-2 : 2- (2-フリル) -3- (5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

9-AA : 9-アミノアクリジン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

(資料 No.T-49)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験方法： チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来細胞を用い、代謝活性化系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下において遺伝子突然変異誘発性を検定した。

細胞は検体暴露前に 16~24 時間培養し、S-9 Mix の存在下及び非存在下で、DMSO に溶解した検体を添加した培地で 5 時間培養した。暴露した細胞を PBS で洗浄後、トリプシン処理で剥離し、細胞毒性あるいは変異頻度測定用培地に再播種し培養を続けた。細胞毒性の測定には、3 枚の培養皿 (直径 60 mm) にそれぞれ 200 細胞を播種し、7 日間培養した。培養後、溶媒対照に対する相対増殖率及び相対生存率を算出した。変異頻度の測定には、250 mL フラスコ当たり 1.5×10^6 細胞を播種し、突然変異発現期間として 6 日間継代培養した。その後変異コロニー選定のため、6-チオグアニン (TG) を添加した 8 枚の培養皿 (直径 100 mm) にそれぞれ 2×10^5 細胞を再播種し 7 日間培養した。絶対コロニー形成率測定用として、上記と並行して TG を不含の 3 枚の培養皿 (直径 60 mm) にそれぞれ 200 細胞を再播種し同様に培養した。培養後、ギムザ染色標本作製し、変異頻度及び絶対コロニー形成率を算出した。試験はすべて 2 連とし、S-9 Mix の非存在下では 3 回、S-9 Mix の存在下では 2 回の独立した試験を行った。

陽性対照群として、S-9 Mix の非存在下ではメタンスルホン酸エチル (EMS) 1.2 mg/mL、S-9 Mix の存在下ではジメチルベンゾアントラセン (DMBA) 20 μ g/mL を用いた。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を 452~456 頁の表に示す。

S-9 Mix の有無にかかわらず相対生存率及び相対増殖率のいずれについても有意な用量相関的な減少は認められず、細胞毒性は認められなかった。変異頻度については、S-9 Mix 非存在下の 3 濃度で変異コロニーが全く認められず、1 濃度で汚染のため絶対コロニー形成率が測定できず、変異頻度が算出できなかった。又、S-9 Mix 存在下でも、2 濃度で変異コロニーが全く認められず変異頻度が算出できなかった。しかし、いずれの場合も、2 連のうちの別の 1 連で測定が可能であった。S-9 Mix 非存在下の 1 回目の試験において、6.25 及び 25.0 μ g/mL の 1 連で変異頻度に統計的に有意な増加が認められたが、同濃度の別の 1 連では増加は認められなかった。さらに、用量相関性及び再現性も認められなかった。S-9 Mix 非存在下の 2 及び 3 回目試験並びに S-9 Mix 存在下における 1 回目試験においても、いくつかの濃度の 1 連でわずかな増加が認められたが、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

同濃度の別の1連では増加は認められなかった。又、用量相関性及び再現性は認められず、溶媒対照の変動の範囲内 ($1\sim 20\times 10^{-6}$) であった。S-9 Mix 存在下の1試験では、変異頻度に全く有意な増加は認められなかった。いずれの試験においても最高濃度で検体の析出が認められた。

一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸エチル及びジメチルベンゾアントラセンでは変異頻度に統計的に有意な増加 ($62.2\sim 589.7\times 10^{-6}$) が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む当該試験条件下において、突然変異誘発性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1 回目試験

| S-9 Mix | 処理 (µg/mL) | 細胞毒性 | | | 変異頻度 | | |
|---------|-------------------|------------------|-----------|----------------|------------|------------------------|---------------------------|
| | | 生存コロニー数 (平均値±SD) | 相対生存率 (%) | 相対増殖率 (%) | 総変異コロニー数 | 絶対コロニー形成率±SD | 変異頻度 (×10 ⁻⁶) |
| - | 陰性対照 | 156 ± 1 | 139.3 | 78.6 86.8 | 19 12 | 69.3 ± 4 58.0 ± 16 | 17.1 12.9 |
| | 溶媒対照 (DMSO) | 112 ± 18 | 100.0 | 100.0 100.0 | 17 9 | 78.7 ± 5 51.0 ± 21 | 13.5 11.0 |
| | EMS (1.2 mg/mL) | 1 ± 1 | 0.6 | 3.6 13.8 | 218 217 | 25.0 ± 6 23.0 ± 4 | ↑545.0 ↑589.7 |
| | 1.56 | 102 ± 11 | 91.1 | 80.5 97.0 | 5 5 | 81.5 ± 15 57.3 ± 6 | 3.0 5.5 |
| | 3.12 | 86 ± 9 | 76.7 | 373.5 140.4 | 5 8 | 32.3 ± 7 54.2 ± 2 | 9.7 9.2 |
| | 6.25 | 96 ± 9 | 86.0 | 460.3 192.4 | 1 32 | 31.7 ± 6 47.5 ± 4 | 2.0 ↑48.1 |
| | 12.5 | 144 ± 11 | 129.0 | 57.8 65.4 | 16 13 | 65.0 ± 13 73.0 ± 28 | 15.4 11.1 |
| | 25.0 | 131 ± 9 | 117.0 | 88.4 85.0 | 16 47 | 69.0 ± 6 65.3 ± 10 | 14.5 ↑45.0 |
| | 37.5 ^I | 151 ± 11 | 135.5 | 66.5 80.4 | 17 23 | 80.7 ± 2 76.3 ± 9 | 15.0 18.8 |
| + | 陰性対照 | 120 ± 9 | 97.7 | 116.0 128.8 | 4 5 | 60.2 ± 3 66.7 ± 9 | 3.7 4.7 |
| | 溶媒対照 (DMSO) | 122 ± 13 | 100.0 | 100.0 100.0 | 1 1 | 65.3 ± 4 73.0 ± 5 | 1.0 0.9 |
| | DMBA (20 µg/mL) | 130 ± 26 | 106.6 | 76.8 51.0 | 86 57 | 55.7 ± 6 67.3 ± 3 | ↑96.5 ↑70.6 |
| | 1.56 | 114 ± 32 | 92.9 | 85.4 76.1 | 1 0 | 44.5 ± 7 60.7 ± 8 | 1.4 0 |
| | 3.12 | 104 ± 11 | 84.7 | 99.5 206.7 | 0 2 | 72.5 ± 7 42.7 ± 2 | 0 2.9 |
| | 6.25 | 82 ± 15 | 66.8 | 117.8 140.6 | 10 3 | 64.5 ± 3 66.0 ± 9 | ↑9.7 3.2 |
| | 12.5 | 161 ± 31 | 131.9 | 117.6 121.6 | 1 4 | 56.8 ± 5 59.2 ± 1 | 1.1 4.2 |
| | 25.0 | 140 ± 9 | 114.4 | 91.6 118.2 | 4 2 | 73.5 ± 7 47.5 ± 4 | 3.4 2.6 |
| | 37.5 ^I | 90 ± 10 | 73.6 | 71.4 103.4 | 3 8 | 73.5 ± 1 57.7 ± 6 | 2.9 ↑8.7 |

Kastenbaum and Bowman 法 ↓↑: p<0.05, ↑↓: p<0.01

相対生存率 (%) = (処理培養当りの平均コロニー数/溶媒対照当りの平均コロニー数) × 100

相対増殖率 (%) = (発現期間中の処理培養細胞の増殖数/発現期間中の溶媒対照細胞の増殖数) × 100

絶対コロニー形成率 (%) = (培養皿当りの平均生存コロニー数/200) × 100

変異頻度 (×10⁻⁶) = [総変異コロニー数 / (プレート数 × 2 × 10⁵)] × (絶対コロニー形成率)

I: 検体析出

EMS: メタンサルホン酸エチル、DMBA: ジメチルベンゾアントラセン

2回目試験

| S-9 Mix | 処理 (µg/mL) | 細胞毒性 | | | 変異頻度 | | |
|-------------------|-------------------|------------------|-----------|----------------|--------------|-----------------------|---------------------------|
| | | 生存コロニー数 (平均値±SD) | 相対生存率 (%) | 相対増殖率 (%) | 総変異コロニー数 | 絶対コロニー形成率±SD | 変異頻度 (×10 ⁻⁶) |
| - | 陰性対照 | 127 ± 3 | 79.9 | 61.7 73.3 | 8 1 | 68.7 ± 4 71.3 ± 8 | 7.3 0.9 |
| | 溶媒対照 (DMSO) | 159 ± 1 | 100.0 | 100.0 100.0 | 4 5 | 67.5 ± 4 57.0 ± 15 | 3.7 5.5 |
| | EMS (1.2 mg/mL) | 30 ± 6 | 18.9 | 17.5 15.4 | 88 75 | 25.2 ± 1 39.2 ± 3 | ↑18.3 ↑136.7 |
| | 1.56 | 137 ± 7 | 86.4 | 62.9 68.2 | 5 16 | 79.7 ± 6 61.7 ± 10 | 3.9 ↑16.2 |
| | 3.12 | 91 ± 7 | 57.2 | 118.7 73.1 | 2 3 | 61.5 ± 12 47.2 ± 6 | 2.0 4.0 |
| | 6.25 | 81 ± 8 | 50.9 | 67.1 64.3 | 4 12 | 63.2 ± 7 C | 4.0 |
| | 12.5 | 98 ± 11 | 61.4 | 77.8 70.3 | 0 5 | 37.2 ± 1 62.7 ± 8 | 0 5.0 |
| | 25.0 | 101 ± 2 | 63.7 | 54.1 79.7 | 8 3 | 60.5 ± 11 55.2 ± 7 | 8.3 3.4 |
| | 37.5 ^I | 128 ± 9 | 80.5 | 73.5 56.0 | 4 12 | 62.3 ± 8 58.3 ± 10 | 4.0 ↑12.9 |
| | + | 陰性対照 | 144 ± 11 | 125.7 | 72.4 84.2 | 6 4 | 76.0 ± 21 64.3 ± 12 |
| 溶媒対照 (DMSO) | | 114 ± 12 | 100.0 | 100.0 100.0 | 8 7 | 74.3 ± 9 59.0 ± 4 | 6.7 7.4 |
| DMBA (20 µg/mL) | | 147 ± 11 | 128.6 | 60.2 55.3 | 33 42 | 44.2 ± 3 39.0 ± 2 | ↑62.2 ↑67.3 |
| 1.56 | | 131 ± 6 | 114.6 | 86.9 73.6 | 7 1 | 58.3 ± 5 57.5 ± 1 | 7.5 1.1 |
| 3.12 | | 106 ± 7 | 92.4 | 74.8 154.1 | 5 8 | 56.8 ± 4 40.7 ± 6 | 5.5 12.3 |
| 6.25 | | 103 ± 6 | 90.4 | 73.3 93.7 | 1 6 | 41.0 ± 10 76.0 ± 6 | 1.5 4.9 |
| 12.5 | | 126 ± 9 | 109.9 | 69.0 148.7 | 4 3 | 62.0 ± 7 40.7 ± 8 | 4.0 4.6 |
| 25.0 | | 85 ± 11 | 74.6 | 68.1 194.3 | 8 10 | 56.0 ± 7 57.5 ± 6 | 8.9 10.9 |
| 37.5 ^I | | 166 ± 24 | 145.2 | 71.3 84.2 | 7 2 | 64.3 ± 7 76.0 ± 3 | 6.8 1.6 |

Kastenbaum and Bowman 法 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

相対生存率 (%) = (処理培養当りの平均コロニー数/溶媒対照当りの平均コロニー数) × 100

相対増殖率 (%) = (発現期間中の処理培養細胞の増殖数/発現期間中の溶媒対照細胞の増殖数) × 100

絶対コロニー形成率 (%) = (培養皿当りの平均生存コロニー数/200) × 100

変異頻度 (×10⁻⁶) = [総変異コロニー数 / (プレート数 × 2 × 10⁵)] × (絶対コロニー形成率)

I: 検体析出、C: 汚染のため測定不可能

EMS: メタンсульホン酸エチル、DMBA: ジメチルベンゾアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3 回目試験

| S-9 Mix | 処理 ($\mu\text{g/mL}$) | 細胞毒性 | | | 変異頻度 | | |
|------------|----------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|--------------|-------------------------------|--------------------------------------|
| | | 生存 コロニー数 (平均値 \pm SD) | 相対 生存率 (%) | 相対 増殖率 (%) | 総変異 コロニー数 | 絶対コロニー 形成率 \pm SD | 変異頻度 ($\times 10^{-6}$) |
| - | 陰性対照 | 82 \pm 7 | 70.0 | 100.3 114.7 | 1 2 | 70.3 \pm 11 53.7 \pm 6 | 1.0 2.3 |
| | 溶媒対照 (DMSO) | 118 \pm 6 | 100.0 | 100.0 100.0 | 2 4 | 51.8 \pm 7 68.7 \pm 7 | 3.2 3.6 |
| | EMS (1.2 mg/mL) | 14 \pm 3 | 11.9 | 27.7 20.0 | 254 127 | 33.8 \pm 2 23.5 \pm 2 | \uparrow 469.7 \uparrow 337.8 |
| | 1.56 | 165 \pm 5 | 140.2 | 147.4 91.7 | 2 0 | 53.0 \pm 4 56.0 \pm 5 | 2.7 0 |
| | 3.12 | 101 \pm 10 | 86.1 | 122.3 222.3 | 1 2 | 61.5 \pm 5 40.7 \pm 5 | 1.0 3.1 |
| | 6.25 | 176 \pm 9 | 149.9 | 124.5 289.8 | 1 2 | 45.5 \pm 4 42.2 \pm 11 | 1.4 3.0 |
| | 12.5 | C | | 110.9 138.4 | 0 8 | 56.3 \pm 4 63.8 \pm 3 | 0 7.8 |
| | 25.0 | 95 \pm 5 | 81.0 | 110.5 189.3 | 13 5 | 59.0 \pm 1 57.0 \pm 4 | \uparrow 15.7 5.5 |
| | 37.5 ^I | 126 \pm 12 | 107.1 | 82.3 132.4 | 5 10 | 91.0 \pm 0 64.0 \pm 6 | 3.9 \uparrow 9.8 |

Kastenbaum and Bowman 法 \uparrow : $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$

相対生存率 (%) = (処理培養当りの平均コロニー数/溶媒対照当りの平均コロニー数) \times 100

相対増殖率 (%) = (発現期間中の処理培養細胞の増殖数/発現期間中の溶媒対照細胞の増殖数) \times 100

絶対コロニー形成率 (%) = (培養皿当りの平均生存コロニー数/200) \times 100

変異頻度 ($\times 10^{-6}$) = [総変異コロニー数 / (プレート数 $\times 2 \times 10^5$)] \times (絶対コロニー形成率)

I: 検体析出, C: 汚染のため測定不可能

EMS: メタンサルホン酸エチル

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. T-50)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験方法： 男女各 1 名の健康なドナーから得たヒトリンパ球を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。

培養 48 時間後に検体及び S-9 Mix を処理し、培養 50.5 時間後に細胞を洗浄した。その後、培養 69 時間後にコルセミドを添加し、72 時間後に標本を作製した。

試験は、代謝活性化系の非存在下で 2 回、代謝活性化系の存在下で 1 回実施した。1 濃度当たり 4 培養器（ドナー当たり 2：評価用 1、予備 1）を使用し、染色体構造異常の評価のために 1 濃度当たり約 200 個（片性当たり約 100 個）の分裂中期像を観察した。また、1 濃度当たり 400 個（片性当たり約 200 個）の分裂中期像中の倍数体細胞数を記録した。有糸分裂指数決定のために 1 培養器（予備を含む）当たり 1000 個（濃度当たり 4000 個）の細胞を観察した。

陽性対照群として、代謝活性化系の非存在下ではマイトマイシン C (MMC) 0.15 µg/mL、代謝活性化系の存在下ではシクロホスファミド (CYCL) 15 µg/mL を用いた。

判定は、染色体構造異常を有する細胞の数が同時陰性対照と比較して統計学的に有意に増加し、かつ、その増加に用量相関性が認められた場合を陽性とした。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を表 1~3 に示した。検体は代謝活性化の有無にかかわらず、すべての処理群で染色体異常を示す細胞数の増加を示さなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミドでは染色体異常を示す細胞数が明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む当該試験条件下において、染色体異常を誘発しないと判断される。

表 1：代謝活性化系非存在下における試験（1回目）

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 中期細胞数 | | 染色体構造異常 | | | | | 数的異常 | | |
|----------------|----------------------------|-------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|------|---------------|------------|-----|
| | | | | 観察した 中期細胞数 | ギャップを 含む 異常細胞数 | | ギャップを 除く 異常細胞数 | | 観察した 中期細胞数 | 倍数体 細胞数 | |
| | | 数 | M.I. | | 数 | 割合 | 数 | 割合 | | 数 | 割合 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | 158 | 100.0 | 200 | 8 | 4.0 | 2 | 1.0 | 400 | 2 | 0.5 |
| 検体 | 100 | ↓82 | 51.9 | 200 | 8 | 4.0 | 1 | 0.5 | 400 | 2 | 0.5 |
| | 300 | ↓26 | 16.5 | 141 | 12 | 8.5 | 6 | 4.3 | 300 | 1 | 0.3 |
| | 500 | ↓1 | 0.6 | 細胞毒性により評価不可能 | | | | | | | |
| 陽性対照 MMC | 0.15 | 165 | 104.4 | 200 | ↑70 | 35.0 | ↑40 | 20.0 | 400 | 1 | 0.3 |

M.I.：有糸分裂指数

MMC：マイトマイシンC

カイ2乗検定（片側、補正有り） $\uparrow\downarrow$ ： $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$ ： $p < 0.01$ （有糸分裂指数：陰性対照群より処理群の値が低い場合にのみ検定を実施、異常細胞数：陰性対照群より処理群の割合が高い場合にのみ検定を実施、陰性対照群と処理群で検定を実施）

表 2：代謝活性化系非存在下における試験（2回目）

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 中期細胞数 | | 染色体構造異常 | | | | | 数的異常 | | |
|----------------|----------------------------|-------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|------|---------------|------------|-----|
| | | | | 観察した 中期細胞数 | ギャップを 含む 異常細胞数 | | ギャップを 除く 異常細胞数 | | 観察した 中期細胞数 | 倍数体 細胞数 | |
| | | 数 | M.I. | | 数 | 割合 | 数 | 割合 | | 数 | 割合 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | 82 | 100.0 | 200 | 14 | 7.0 | 5 | 2.5 | 400 | 0 | 0 |
| 検体 | 140.8 | ↓41 | 50.0 | 200 | 9 | 4.5 | 3 | 1.5 | 400 | 3 | 0.8 |
| | 176 | ↓40 | 48.8 | 200 | 7 | 3.5 | 2 | 1.0 | 400 | 3 | 0.8 |
| | 220 | ↓19 | 23.2 | 151 | 6 | 4.0 | 2 | 1.3 | 400 | 0 | 0 |
| | 275 | ↓29 | 35.4 | 200 | 12 | 6.0 | 9 | 4.5 | 400 | 0 | 0 |
| 陽性対照 MMC | 0.15 | 98 | 119.5 | 200 | ↑82 | 41.0 | ↑56 | 28.0 | 400 | 1 | 0.3 |

M.I.：有糸分裂指数

MMC：マイトマイシンC

カイ2乗検定（片側、補正有り） $\uparrow\downarrow$ ： $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$ ： $p < 0.01$ （有糸分裂指数：陰性対照群より処理群の値が低い場合にのみ検定を実施、異常細胞数：陰性対照群より処理群の割合が高い場合にのみ検定を実施、陰性対照群と処理群で検定を実施）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

表 3 : 代謝活性化の存在下における試験

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | 中期細胞数 | | 染色体構造異常 | | | | | 数的異常 | | |
|----------------|-----------------------------------|-------|-------|---------------|----------------------|------|----------------------|------|---------------|------------|-----|
| | | | | 観察した 中期細胞数 | ギャップを 含む 異常細胞数 | | ギャップを 除く 異常細胞数 | | 観察した 中期細胞数 | 倍数体 細胞数 | |
| | | 数 | M.I. | | 数 | 割合 | 数 | 割合 | | 数 | 割合 |
| 溶媒対照 (DMSO) | 0 | 173 | 100.0 | 200 | 12 | 6.0 | 2 | 1.0 | 400 | 3 | 0.8 |
| 検体 | 30 | 223 | 128.9 | 200 | 9 | 4.5 | 1 | 0.5 | 400 | 0 | 0 |
| | 100 | ↓81 | 46.8 | 200 | 8 | 4.0 | 1 | 0.5 | 400 | 3 | 0.8 |
| | 300 | ↓36 | 20.8 | 200 | 9 | 4.5 | 4 | 2.0 | 400 | 1 | 0.3 |
| 陽性対照 CYCL | 15 | 172 | 119.5 | 200 | ↑63 | 31.5 | ↑36 | 18.0 | 400 | 1 | 0.3 |

M.I. : 有糸分裂指数

CYCL : シクロホスファミド

カイ2乗検定 (片側、補正有り) $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (有糸分裂指数 : 陰性対照群より処理群の値が低い場合にのみ検定を実施、異常細胞数 : 陰性対照群より処理群の割合が高い場合にのみ検定を実施、陰性対照群と処理群で検定を実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) マウスを用いた小核試験

(資料 No.T-51)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

供試動物： Bor:NMRI 系マウス、一群雌雄各 5 匹、8~12 週齢、開始時体重；28~41 g

試験方法： 検体を 0.5% Cremophor 水溶性乳剤に懸濁し、750 mg/kg の投与量で、単回強制経口投与した。なお、陽性対照群にシクロホスファミド (CP) 20 mg/kg を、陰性対照群には 0.5% Cremophor 水溶液乳剤を投与容量 10 mL/kg で同様に投与した。

投与 24、48 及び 72 時間後に動物を屠殺し、各動物の大腿骨から骨髓を採取してスライドグラス上に塗抹・固定後、Ames Hema-Tek Slide Strainer で染色し、メタノールで脱色して骨髓標本とした。

陽性及び陰性対照群は、24 時間後に動物を屠殺した。

各標本について、1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球 (MNPCE) を計数した。

用量設定根拠；

結 果： いずれの投与群においても死亡は認められなかった。検体投与後、屠殺時まで投与に関連した症状、無関心、被毛状態の異常、削瘦、痙攣、呼吸困難、閉瞼及び流涙が観察された。動物の摂食行動は正常であった。

各投与群における MNPCE の出現頻度を次頁の表に示す。

[申請者確

認])。又、検体投与群雄の他の採取時間並びに雌のみ及び雌雄併合の場合には、MNPCE の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められなかったことから、72 時間に認められた検体投与群雄の有意差は陰性対照群の値が低かったことによる偶発的な結果で、毒性的な意義がないものと判断した。一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、当該試験条件下において検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。

小核試験結果

| 採取時間 (hr) | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 性 | 観察動物数 | MNPCE/1000PCE (平均値±SD) | | | PCE/全赤血球* (平均値±SD) | | |
|-----------|-----------------------|-------------|----|-------|------------------------|---|------|--------------------|---|------|
| | | | | | | | | | | |
| 24 | 陰性対照 (0.5% Cremophor) | 10 (mL/kg) | 雄 | 5 | 0.8 | ± | 0.4 | 0.51 | ± | 0.05 |
| | 検体 | 750 | | 5 | 1.6 | ± | 1.1 | 0.54 | ± | 0.11 |
| | 陽性対照 (CP) | 20 | | 4 | ↑24.8 | ± | 10.8 | 0.60 | ± | 0.11 |
| 48 | 検体 | 750 | | 5 | 1.8 | ± | 0.8 | 0.44 | ± | 0.14 |
| 72 | | 750 | | 5 | ↑2.0 | ± | 0.7 | 0.44 | ± | 0.07 |
| 24 | 陰性対照 (0.5% Cremophor) | 10 (mL/kg) | 雌 | 5 | 2.0 | ± | 1.1 | 0.51 | ± | 0.06 |
| | 検体 | 750 | | 5 | 1.2 | ± | 1.3 | 0.51 | ± | 0.07 |
| | 陽性対照 (CP) | 20 | | 4 | ↑13.6 | ± | 7.6 | 0.52 | ± | 0.10 |
| 48 | 検体 | 750 | | 5 | 2.3 | ± | 1.0 | 0.45 | ± | 0.14 |
| 72 | | 750 | | 5 | 1.2 | ± | 0.8 | ↓0.36 | ± | 0.07 |
| 24 | 陰性対照 (0.5% Cremophor) | 10 (mL/kg) | 雌雄 | 10 | 1.4 | ± | 1.1 | 0.51 | ± | 0.05 |
| | 検体 | 750 | | 10 | 1.4 | ± | 1.2 | 0.53 | ± | 0.09 |
| | 陽性対照 (CP) | 20 | | 9 | ↑18.6 | ± | 10.3 | 0.56 | ± | 0.11 |
| 48 | 検体 | 750 | | 9 | 2.0 | ± | 0.9 | 0.44 | ± | 0.13 |
| 72 | | 750 | | 10 | 1.6 | ± | 0.8 | ↓0.40 | ± | 0.08 |

Wilcoxon のノンパラメトリック検定： ↑↓： p ≤ 0.05

PCE：多染性赤血球数、NCE：正染赤血球数、MNPCE：小核を有する多染性赤血球数

CP：シクロホスファミド

*：報告書に記載されている個体別値から申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

7) 優性致死試験

(資料 No. T-52)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体の純度：

供試動物： NMRI系マウス、一群雄20匹、雌480匹、約11週齢

開始時体重； 雄 33～37g、雌 28～33g

投与方法： 検体を0.5% Cremophor 乳濁液に懸濁し、雄マウスに500 mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。対照群には0.5% Cremophor 乳濁液を10 mL/kgの容量で投与した。投与後間もなくから投与した雄マウスに3匹の無処置の雌マウスを交配させ、この交配を1週間毎に8回連続して実施した。

用量設定根拠；

観察・検査項目：妊娠約14日目あるいは雄と別居させた後14日目に雌を屠殺し、卵巣と子宮を検査し、黄体数、着床数、生存胚数及び死胚数を計数した。

結 果：

一般症状；雄マウスは投与後、全く毒性症状を示さず、死亡例も認められなかった。

優性致死試験；主な検査項目の観察結果を次頁の表に示す。

雄マウスの授精能に検体投与の影響は認められなかった。突然変異誘発作用の評価に重要な指標である死胚数、生存胚数、着床前死胚数及び総着床数に関し、投与群と対照群との間に差は認められなかった。

以上の結果より、検体は当該試験条件下で優性致死作用を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

授精能及び着床前死亡

| 交配期 | 妊娠率* | | 黄体数/腹 | | 着床数/腹 | |
|----------------|---------|---------|-------|------|-------|------|
| | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 |
| 1 | 41/60 | 44/60 | 11.9 | 12.2 | 11.2 | 11.8 |
| 2 | 43/60 | 43/60 | 12.3 | 12.6 | 12.0 | 12.2 |
| 3 | 43/60 | 50/60 | 11.9 | 12.0 | 11.5 | 11.5 |
| 4 | 39/60 | 45/60 | 12.1 | 11.8 | 11.8 | 11.4 |
| 5 | 41/60 | 43/60 | 12.5 | 12.0 | 12.3 | 11.5 |
| 6 | 38/60 | 39/60 | 11.8 | 11.7 | 11.1 | 11.2 |
| 7 | 35/60 | 40/60 | 12.3 | 12.8 | 12.2 | 12.2 |
| 8 | 25/60 | 39/60 | 13.6 | 12.8 | 13.4 | 12.4 |
| 累積 又は 平均 | 305/480 | 343/480 | 12.2 | 12.2 | 11.9 | 11.8 |

*：分子は妊娠雌数、分母は交配雌数
数についてはF検定で分散を検討した後 Tukey 検定を実施した。
頻度については Koimogorov-Smirnov 検定を実施した。

着床前及び着床後死亡

| 交配期 | 着床前死胚/腹 | | 生存胚数/腹 | | 死胚数/腹 | |
|-----|---------|------|--------|------|-------|------|
| | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 | 対照群 | 投与群 |
| 1 | 0.63 | 0.36 | 10.8 | 11.3 | 0.44 | 0.61 |
| 2 | 0.33 | 0.35 | 11.3 | 11.7 | 0.67 | 0.60 |
| 3 | 0.37 | 0.46 | 11.1 | 10.9 | 0.51 | 0.74 |
| 4 | 0.33 | 0.42 | 11.3 | 10.9 | 0.49 | 0.51 |
| 5 | 0.22 | 0.56 | 11.9 | 11.0 | 0.46 | 0.51 |
| 6 | 0.66 | 0.51 | 10.7 | 10.7 | 0.29 | 0.64 |
| 7 | 0.09 | 0.65 | 11.9 | 12.1 | 0.40 | 0.17 |
| 8 | 0.20 | 0.38 | 12.8 | 12.0 | 0.60 | 0.49 |
| 平均 | 0.36 | 0.46 | 11.4 | 11.3 | 0.48 | 0.54 |

数についてはF検定で分散を検討した後 Tukey 検定を実施した。
頻度については Koimogorov-Smirnov 検定を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

8) 有糸分裂組換え誘発試験

(資料 No. T-53)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験方法： 酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* D7) を用い、ラット肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下及び非存在下で、Zimmermann らの方法を用いて有糸分裂組換え誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、試験は 625～10000 µg/mL の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 回繰り返した。

陽性対照として、S-9 mix の存在下ではメチルメタンスルフォネート (MMS) 及び非存在下ではシクロフォスファミド (CP) を用いた。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次頁の表に示した。なお、統計学的方法に基づく比較は実施しなかった。最高濃度である 10000 µg/mL においても、検体の細胞毒性作用は認められないことが明らかとなった。総細胞数も陰性対照のそれとほぼ同等であり、ごく僅かな差が認められた場合もあったが、生物学的には問題のない変化であった。1 回目の実験では、S-9 mix の有無にかかわらず全濃度において陰性対照群と比べて生物学的に意義のある組換え数の増加は認められなかった。2 回目の実験においても再現性が認められた。一方、陽性対照物質であるメチルメタンスルフォネート及びシクロフォスファミド処理では、陰性対照と比較して組換え数を顕著に増加させた。従って、当該試験系の感受性が確認された。さらに、代謝活性化を受けなければ変異原性を生じないシクロフォスファミドで陽性反応が認められたことから、S-9 mix の有効性も同様に保証された。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で有糸分裂組換え誘発性を有さないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

有糸分裂組換え誘発試験 (1回目)

| 薬剤 | | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | S-9 mix の有無 | 細胞 毒性 Titer $\times 10^5$ | 乗換え率 $\times 10^{-2}$ | 遺伝子変換率 $\times 10^{-5}$ |
|-------------|-----|----------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 陰性対照 (DMSO) | | 0 | — | 147.2 | 0.14 | 1.556 |
| 検体 | | 625 | — | 133.9 | 0.15 | 1.277 |
| | | 1250 | — | 130.2 | 0.15 | 1.398 |
| | | 2500 | — | 136.3 | 0.15 | 1.262 |
| | | 5000 | — | 135.8 | 0.18 | 1.274 |
| | | 10000 | — | 104.9 | 0.14 | 1.439 |
| 陽性 対照 | MMS | 30 nL/mL | — | 55.6** | 4.32* | 29.029* |
| 陰性対照 (DMSO) | | 0 | + | 163.0 | 0.06 | 1.497 |
| 検体 | | 625 | + | 126.6 | 0.04 | 1.137 |
| | | 1250 | + | 110.5 | 0.09 | 1.701 |
| | | 2500 | + | 102.7 | 0.24 | 1.402 |
| | | 5000 | + | 128.3 | 0.08 | 1.146 |
| | | 10000 | + | 109.4 | 0.14 | 1.380 |
| 陽性 対照 | CP | 60 | + | 133.6 | 1.38* | 6.332* |

MMS: メチルメタンサルフォネート

CP: シクロフォスファミド

*: 陽性反応

**: 細胞毒性作用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

有糸分裂組換え誘発試験 (2回目)

| 薬剤 | | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | S-9 mix の有無 | 細胞 毒性 Titer $\times 10^5$ | 乗換え率 $\times 10^{-2}$ | 遺伝子変換率 $\times 10^{-5}$ |
|-------------|-----|----------------------------|----------------|------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 陰性対照 (DMSO) | | 0 | — | 154.9 | 0.32 | 1.517 |
| 検体 | | 625 | — | 154.0 | 0.36 | 2.169 |
| | | 1250 | — | 150.0 | 0.43 | 2.793 |
| | | 2500 | — | 128.0 | 0.20 | 2.664 |
| | | 5000 | — | 140.0 | 0.43 | 1.843 |
| | | 10000 | — | 135.4 | 0.26 | 1.551 |
| 陽性 対照 | MMS | 30 nL/mL | — | 122.8 | 1.71* | 25.993* |
| 陰性対照 (DMSO) | | 0 | + | 169.9 | 0.26 | 2.231 |
| 検体 | | 625 | + | 145.7 | 0.31 | 2.258 |
| | | 1250 | + | 136.5 | 0.18 | 2.300 |
| | | 2500 | + | 137.0 | 0.11 | 3.139 |
| | | 5000 | + | 158.3 | 0.13 | 1.933 |
| | | 10000 | + | 135.6 | 0.04 | 3.164 |
| 陽性 対照 | CP | 60 | + | 172.9 | 0.12 ^{a)} | 22.140* |

MMS: メチルメタンсульフォネート

CP: シクロフォスファミド

*: 陽性反応

a): 無作為に発現するコロニー数が非常に少ないため、感受性は有糸分裂遺伝子変換より低い。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(14) 生体機能への影響に関する試験

プロチオホスにおける薬理試験

(資料 No. T-54)

試験機関：

報告書作成年：1976年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物： dd系マウス [申請者注：]、一群雌雄各3匹
体重 雄 33~35g 雌 24~29g

投与方法： 検体をオリーブ油に溶解し、100、300及び1000mg/kgの用量を体重10g当たり0.1mLの液量で腹腔内投与し、投与前、投与60分、180分及び24時間後の一般状態をIrwinの多元観察法で観察した。

用量設定根拠：

結果： 100及び300mg/kg群では異常は認められなかった。1000mg/kg群では、雌雄とも投与180分後までは反応性の軽度低下や軟便排泄が散見された。24時間後では、雌雄各1例が死亡し、症状観察では認知力、運動性並びに反応性の低下、運動失調、流涎及び肛門の哆開が認められた。

ウサギの急性脳波

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 3.5~3.8kg、雄3匹

投与方法： 動物をエーテル麻酔下で背部固定し、人工呼吸器装着後 gallamine 6mg/kgの静脈内投与で不動化し、シールド室内にて脳固定装置に固定した。ネジ電極を丁子縫合の左5mm前5mm (L.F.)、左7mm後5mm (L.P.)及び左7mm後13mm (L.O.)にそれぞれ挿入して皮質脳波を、深部双極電極を左5mm前2mm深さ18mm (AMG：扁桃核)及び左5mm後3mm深さ6mm (HPC：海馬)に挿入して深部脳波を誘導した。不関電極は左耳 (L.E.)に、体接地電極は前頭部においた。検体投与液はカテーテルを通じ5、15及び50mg/kgを漸増投与方法により耳介静脈内投与した。なお、投与液の投与間隔は30~60分とした。

用量設定根拠：

結果： 5、15及び50mg/kgのいずれの用量でも、皮質脳波及び深部脳波 (海馬、扁桃核)に対し影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

ウサギの体温

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 2.9～3.4kg、一群雄 3 匹

投与方法： 動物を恒温室内（ $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ）で頸部固定し、検体の 5 及び 15mg/kg を耳介静脈内投与した。サーミスター温度計を用いて、直腸温を投与前 120、60 及び 2 分、投与後 30、60、120、180 及び 240 分に測定した。

用量設定根拠；

結 果： 5 及び 15mg/kg のいずれの用量においても、投与 120 分後から軽度の体温上昇が認められたが、いずれも 0.5°C 以内の変動であり、明らかな変化は認めなかった。

2) 呼吸、循環器系に対する作用

イヌの呼吸、血圧及び心拍数

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雌雄 11～18kg、雌雄 4 匹

投与方法： 動物をフェノバルビタール 140mg/kg 又はペントバルビタール 25mg/kg の静脈内投与で麻酔し、背位に固定した。呼吸はサーミスター型呼吸センサー、血圧は股動脈にカニューレを挿入後圧トランスデューサーで、心拍数は心拍計を介してポリグラフ上に記録した。検体の 15、50 及び 150mg/kg を漸増投与方法により股静脈内投与した。なお、投与液の投与間隔は 30～60 分とした。

用量設定根拠；

結 果： 15mg/kg 投与では、影響は認められなかった。50mg/kg 投与では、投与数分後から呼吸数の増加及び呼吸気量の減少に伴う軽度の呼吸能の低下、血圧の一過性の下降及び心拍数の軽度減少が観察された。150mg/kg 投与では、50mg/kg 投与で認められた変化が顕著に、かつ持続的に認められ、4 例中雌 1 例は投与 40 分後に呼吸停止、心拍停止を呈して死亡した。

ウサギの呼吸、血圧及び心拍数

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 2.7～3.1kg、雄 4 匹

投与方法： 動物をウレタン 1.5g/kg の皮下投与で麻酔し、背位に固定した。呼吸はサーミスター型呼吸センサー、血圧は股動脈にカニューレを挿入後圧トランスデューサーで、心拍数は心拍計を介してポリグラフ上に記録した。検体の 5、15 及び 50mg/kg を漸増投与方法により耳介静脈内投与した。5mg/kg のみ 3 例、他の用量は 4 例で実施した。なお、投与液の投与間隔は 30～60 分とした。

用量設定根拠；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

結 果： 5mg/kg 投与では、2/3 例に影響は認められなかった。5mg/kg 投与の 1 例及び 15mg/kg 投与では、投与直後に呼吸気量の減少に伴う軽度の呼吸能の低下、血圧下降を、さらに 50mg/kg 投与では顕著な血圧下降、心拍数の減少が観察され、3 例が投与 5～30 分後に死亡した。

イヌの心電図

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雌雄 11～18kg、雌雄 3 匹

投与方法： 動物をフェノバルビタール 140mg/kg 又はペントバルビタール 25mg/kg の静脈内投与で麻酔し、第Ⅱ誘導で得られた心電図をオシログラフに記録した。検体の 15、50 及び 150mg/kg を漸増投与方法により股静脈内投与した。なお、投与液の投与間隔は 30～60 分とした。

用量設定根拠；

結 果： 15mg/kg 投与では、影響は認められなかった。50 及び 150mg/kg 投与では、投与数分後から心拍数の減少に伴って徐脈傾向が認められたが、他に心電図異常は認められなかった。なお、150mg/kg 投与では、3 例中 1 例が投与 40 分後に死亡した。

3) 運動神経系に対する作用

ウサギの前脛骨筋収縮

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 3.4～3.7kg、雄 3 匹

投与方法： 動物をウレタン 1.5g/kg の皮下投与で麻酔し、背位に保定し、左右後肢の大腿骨を固定した。次に前脛骨筋を分離してストレンゲージに連結し、適当な負荷を加えた。さらに左右の坐骨神経を切断し、一方の腓骨神経中枢端に電極を取り付け間接刺激を、他方は筋への直接刺激を加えた。刺激条件は、間接刺激 0.1Hz、0.1msec、直接刺激 0.1Hz、2msec の矩形波、超極大刺激電圧とした。検体の 5、15 及び 50mg/kg を漸増投与方法により耳介静脈内投与した。なお、投与液の投与間隔は 30～60 分とした。

用量設定根拠；

結 果： 5 及び 15mg/kg 投与では、影響は認められなかった。50mg/kg 投与で直接刺激による筋収縮に対する軽度の増強が全例で観察された。

4) 末梢自律神経系に対する作用

ウサギの瞳孔

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 2.9～3.4kg、一群雄 3 匹×2 群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与方法： 動物を頸部固定し、検体の 5 及び 15mg/kg を耳介静脈内投与した。ノギスを用いて、左右瞳孔径を投与前 90、60 及び 30 分、投与後 2、5、15、30 及び 60 分に測定した。

用量設定根拠；

結 果： 5mg/kg 群では、影響は認められなかった。15mg/kg 群で投与後 5、30 及び 60 分に瞳孔径の軽度の増加（散瞳）が認められたが、いずれも 0.5mm 以内の変化であり、明らかな影響は認めなかった。

ウサギの生体位腸管

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 2.7～3.1kg、雄 3 匹

投与方法： 動物をウレタン 1.5g/kg の皮下投与で麻酔し、背位に固定後、Trendelenburg の腸管懸垂法により回盲部 3cm をストレンゲージに連結し、自動運動を記録した。検体の 5、15 及び 50mg/kg を漸増投与法により耳介静脈内投与した。なお、投与液の投与間隔は 30～60 分とした。

用量設定根拠；

結 果： 15mg/kg 以上の投与で、弱い運動抑制が認められた。なお、50mg/kg 投与では 1 例が投与後 5 分に死亡した。

ウサギの生体位子宮

供試動物： 系統及び週齢は原報告書に記載なし、体重 雌 3.4～3.5kg、雌 3 匹

投与方法： 動物をウレタン 1.5g/kg の皮下投与で麻酔し、背位に固定後、バルーン法により一側の子宮体部にバルーンを挿入して圧トランスデューサーを介して子宮の自動運動を記録した。検体の 5、15 及び 50mg/kg を漸増投与法により耳介静脈内投与した。なお、投与液の投与間隔は 30～60 分とした。

用量設定根拠；

結 果： 5mg/kg の投与では、影響は認められなかった。15mg/kg 投与では、自動運動頻度と収縮圧の低下が認められ、2 例は投与後 10～15 分後に死亡した。50mg/kg を投与した残りの 1 例は投与後 2 分後に死亡した。

5) 腎機能に対する作用

ラットの尿検査

供試動物： Wistar 系ラット、週齢は原報告書に記載なし、体重 雄 370～440g、一群雄 5 匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

投与方法： 約 18 時間絶食・絶水させた動物に、生理食塩液 2mL/100g 体重を経口負荷した後、検体の 0、5、15 及び 50mg/kg を体重 100g 当たり 0.2mL の液量で尾静脈内投与した。投与後 4 時間までの尿について、尿量、Na⁺及び K⁺量を測定した。さらに尿の pH、タンパク、グルコース、ケトン体並びに潜血について尿試験紙を用いて半定量分析した。

用量設定根拠；

結 果： 50mg/kg 群においても全ての検査項目に影響は認められなかった。

以上の試験結果より、本剤は無麻酔動物、麻酔動物の生体機能に対して、致死量の 1/3 の用量で呼吸・循環器系機能に対し副交感神経興奮様作用を示し、致死量に近い用量で軽度の骨格筋興奮作用を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

プロチオホスの「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 (溶媒) | 投与量 (mg/kg) | 動物数/ 群 | 作用量 (mg/kg) | 無作用量 (mg/kg) | 結果の概要 |
|---------------------------------|--------------|---------------|------------------|------------|----------------|-----------------|---|
| 1) 中枢神経系 一般状態 [Irwin 法] | マウス | 腹腔 (オリーブ油) | 100、300、 1000 | 雌雄各 3 匹 | 1000 | 300 | 1000mg/kg : 雌雄とも投与後 3 時間まで反応 性の軽度低下、 軟便排泄、24 時 間後では、認知 力、運動性並び に反応性の低 下、運動失調、 流涎及び肛門の 哆開。雌雄各 1/3 例が死亡した。 |
| 急性脳波 | ウサギ (麻醉下) | 静注 | 5、15、50 | 雄 3 匹 | — | 50 | 影響なし |
| 体温 | ウサギ | 静注 | 5、15 | 雄 3 匹 | — | 15 | 影響なし |
| 2) 呼吸・循環器 系 呼吸・血圧・心 拍数 | イヌ (麻醉下) | 静注 | 15、50、150 | 雌雄 4 匹 | 50 | 15 | 50mg/kg : 呼吸数の増加、 呼吸気量の減 少、軽度の呼吸 能の低下、血圧 の一過性の下 降、心拍数の軽 度減少。 150mg/kg : 呼吸数の増加、 呼吸気量の減 少、呼吸能の低 下、血圧の下 降、心拍数の減 少。1/4 例が死亡 した。 |

— : 該当せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

プロチオホスの「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表（続き）

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 (溶媒) | 投与量 (mg/kg) | 動物数/ 群 | 作用量 (mg/kg) | 無作用量 (mg/kg) | 結果の概要 |
|----------------------|--------------|--------------|----------------|------------|----------------|-----------------|---|
| 呼吸・血圧・心 拍数 | ウサギ (麻酔下) | 静注 | 5, 15, 50 | 雄 4 匹 | 5 | — | 5, 15mg/kg : 呼吸気量減少、 軽度の呼吸能低 下、血圧下降。 50mg/kg : 顕著な血圧下 降、心拍数減 少。3/4 例が死亡 した。 |
| 心電図 | イヌ (麻酔下) | 静注 | 15, 50, 150 | 雌雄 3 匹 | 50 | 15 | 50, 150mg/kg : 心拍数減少、徐 脈傾向。 150mg/kg : 1/3 例が死亡し た。 |
| 3) 運動神経系 前脛骨筋収縮 | ウサギ (麻酔下) | 静注 | 5, 15, 50 | 雄 3 匹 | 50 | 15 | 50mg/kg : 直接刺激による 筋収縮の軽度増 強。 |
| 4) 末梢自律神経 系 瞳孔 | ウサギ | 静注 | 5, 15 | 雄 各 3 匹 | — | 15 | 影響なし |
| 生体位腸管 | ウサギ (麻酔下) | 静注 | 5, 15, 50 | 雄 3 匹 | 15 | 5 | 15, 50mg/kg : 弱い運動抑制 50mg/kg : 1/3 例が死亡し た。 |
| 生体位子宮 | ウサギ (麻酔下) | 静注 | 5, 15, 50 | 雌 3 匹 | 15 | 5 | 15mg/kg : 自動運動頻度低 下、収縮圧低 下。2/3 例が死亡 した。 50mg/kg : 1/3 例が投与後 2 分で死亡した。 |
| 5) 腎機能 尿検査 | ラット | 静注 | 5, 15, 50 | 雄 5 匹 | — | 50 | 影響なし |

— : 該当せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(15) 解毒および治療

(1) ラットにおける解毒（硫酸アトロピン、2-PAM 及びトキシゴニンの治療効果）試験

(資料 No. T-55)

試験機関：

報告書作成年：1975 年

検体の純度：

供試動物： Wistar II 系ラット [申請者注：]、体重 雌 175～190g
一群雌 15 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： Litchfield and Wilcoxon 法

投与方法： 検体をクレモフォル水溶液に懸濁させ、750、850、1000、1250 及び 1500mg/kg の用量で単回経口投与した。その後、毒性症状の現れ始めた時期（検体投与後 4～23 時間）に、解毒剤として、生理食塩液に溶解した硫酸アトロピン 50mg/kg、プラリドキシムヨウ化メチル（2-PAM） 50mg/kg、トキシゴニン 20mg/kg、硫酸アトロピン 50mg/kg+2-PAM 50mg/kg 又は硫酸アトロピン 50mg/kg+トキシゴニン 50mg/kg を腹腔内投与した。比較対照として解毒剤を投与しない検体投与群を設定した。

解毒剤選択理由；

投与量設定根拠；

観察項目： 観察期間（14 日間）中、一般状態並びに生死について観察し、各群の LD₅₀ 値を Litchfield and Wilcoxon 法により算出した。

結 果： 次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

死亡動物数及び LD₅₀ 値

| 解毒剤 (mg/kg) | 検体投与量 (mg/kg) | | | | | LD ₅₀ (mg/kg) |
|----------------------------|---------------|---------|----------|----------|----------|-----------------------------|
| | 750 | 850 | 1000 | 1250 | 1500 | |
| 対照群 (解毒剤無処置; 0) | 1/15/15 | 4/15/15 | 11/15/15 | 14/15/15 | 15/15/15 | 945 |
| 硫酸アトロピン; 50 | 0/15/15 | 1/15/15 | 4/15/15 | 12/15/15 | 15/15/15 | 1095 |
| 2-PAM; 50 | 1/15/15 | — | 5/15/15 | 9/15/15 | 14/15/15 | 1108 |
| トキシゴニン; 20 | 0/15/15 | 2/15/15 | 9/15/15 | 13/15/15 | — | 1012 |
| 硫酸アトロピン; 50 +2-PAM; 50 | 0/15/15 | 2/15/15 | 6/15/15 | 13/15/15 | — | 1038 |
| 硫酸アトロピン; 50 +トキシゴニン; 50 | 1/15/15 | — | 4/15/15 | 9/15/15 | 12/15/15 | 1172 |

表中の数値は、死亡動物数/毒性症状発現動物数/使用動物数 を表す。

以上の結果から、検体のラットにおける毒性作用に対して、硫酸アトロピン、2-PAM 及び硫酸アトロピン+トキシゴニンの処置は有効な解毒作用を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(2) ラット及びマウスにおける解毒（硫酸アトロピン、PAM、トキソゴニン及び還元型グルタチオンの治療効果）試験
(資料 No. T-56)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

供試動物： Wistar 系ラット [申請者注：]

体重 雄 110～130g、一群雄 10 匹

dd 系マウス [申請者注：]

体重 雄 23～25g、一群雄 10 匹

観察期間： 7 日間

試験方法： Litchfield and Wilcoxon 法

投与方法： 検体をオリーブ油で希釈し、ラットには 1000、1500、2000 及び 3000mg/kg の投与量を 0.5mL/100g 体重の投与液量で、マウスには 500、1000、1500 及び 2000mg/kg の投与量を 0.1mL/10g 体重の投与液量で単回経口投与した。その後、解毒剤として、生理食塩液に溶解した硫酸アトロピン、プラリドキシムヨウ化メチル（PAM）、トキソゴニン（BH6）、還元型グルタチオン（GSH）及びこれらの組み合わせを下表に示す投与量でラット、マウス共 0.2mL/100g 体重の液量で腹腔内投与した。解毒剤の投与は、ラットでは検体投与後 4、24 及び 48 時間、マウスでは検体投与後 3、12 及び 24 時間に実施した。

解毒剤の投与量及び組み合わせ

| 解毒剤 | 解毒剤処置時間（時間、ラット/マウス） | | |
|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 4 / 3 | 24 / 12 | 48 / 24 |
| 対照群 （解毒剤無処置） | — | — | — |
| 硫酸アトロピン | 50mg/kg | 50 mg/kg | 20 mg/kg |
| PAM | 50 mg/kg | 50 mg/kg | 20 mg/kg |
| BH6 | 25 mg/kg | 25 mg/kg | 10 mg/kg |
| GSH | 50 mg/kg | 50 mg/kg | 20 mg/kg |
| 硫酸アトロピン +PAM | 50 mg/kg 50 mg/kg | 50 mg/kg 50 mg/kg | 20 mg/kg 20 mg/kg |
| 硫酸アトロピン +BH6 | 50 mg/kg 25 mg/kg | 50 mg/kg 25 mg/kg | 20 mg/kg 20 mg/kg |
| 硫酸アトロピン +GSH | 50 mg/kg 50 mg/kg | 50 mg/kg 50 mg/kg | 20 mg/kg 20 mg/kg |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

解毒剤選択理由；

投与量設定根拠；

観察項目： 観察期間（7日間）中、一般状態並びに生死について観察し、各群の LD₅₀ 値を Litchfield and Wilcoxon 法により算出した。

結 果： 次頁以降の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

雄ラットの死亡動物数及びLD₅₀値

| 解毒剤 | 検体用量 (mg/kg) | 死亡率観察日 | | | | | LD ₅₀ (mg/kg) |
|-----------------|-----------------|--------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | |
| 対照群 (解毒剤無処置) | 3000 | 5/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1200 |
| | 2000 | 2/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | |
| | 1500 | 1/10 | 6/10 | 8/10 | 9/10 | 9/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | |
| 硫酸アトロピン | 3000 | 1/10 | 8/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1550 |
| | 2000 | 0/10 | 4/10 | 7/10 | 8/10 | 8/10 | |
| | 1500 | 0/10 | 2/10 | 3/10 | 4/10 | 4/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | |
| PAM | 3000 | 2/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1400 |
| | 2000 | 1/10 | 7/10 | 8/10 | 9/10 | 9/10 | |
| | 1500 | 1/10 | 5/10 | 7/10 | 7/10 | 7/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 1/10 | |
| BH6 | 3000 | 5/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1300 |
| | 2000 | 3/10 | 8/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | |
| | 1500 | 1/10 | 5/10 | 7/10 | 8/10 | 8/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 1/10 | |
| GSH | 3000 | 4/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1200 |
| | 2000 | 2/10 | 8/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | |
| | 1500 | 1/10 | 6/10 | 7/10 | 8/10 | 8/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 3/10 | 3/10 | |
| 硫酸アトロピン +PAM | 3000 | 0/10 | 6/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1550 |
| | 2000 | 0/10 | 4/10 | 8/10 | 9/10 | 9/10 | |
| | 1500 | 0/10 | 2/10 | 4/10 | 4/10 | 4/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| 硫酸アトロピン +BH6 | 3000 | 1/10 | 7/10 | 8/10 | 10/10 | 10/10 | 1400 |
| | 2000 | 0/10 | 6/10 | 7/10 | 9/10 | 10/10 | |
| | 1500 | 0/10 | 3/10 | 5/10 | 7/10 | 7/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 1/10 | 1/10 | |
| 硫酸アトロピン +GSH | 3000 | 1/10 | 7/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1500 |
| | 2000 | 0/10 | 4/10 | 8/10 | 8/10 | 9/10 | |
| | 1500 | 0/10 | 2/10 | 3/10 | 5/10 | 5/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |

表中の数値は、死亡動物数/使用動物数を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

雄マウスの死亡動物数及び LD₅₀ 値

| 解毒剤 | 検体用量 (mg/kg) | 死亡率観察日 | | | | | LD ₅₀ (mg/kg) |
|-----------------|-----------------|--------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 5 | 7 | |
| 対照群 (解毒剤無処置) | 2000 | 3/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 900 |
| | 1500 | 2/10 | 9/10 | 9/10 | 9/10 | 9/10 | |
| | 1000 | 1/10 | 5/10 | 6/10 | 6/10 | 6/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 1/10 | 1/10 | 1/10 | |
| 硫酸アトロピン | 2000 | 1/10 | 6/10 | 8/10 | 9/10 | 9/10 | 1450 |
| | 1500 | 0/10 | 1/10 | 4/10 | 4/10 | 4/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 1/10 | 2/10 | 2/10 | 2/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| PAM | 2000 | 1/10 | 7/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | 1150 |
| | 1500 | 1/10 | 5/10 | 7/10 | 7/10 | 7/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 1/10 | 3/10 | 4/10 | 4/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| BH6 | 2000 | 2/10 | 5/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1000 |
| | 1500 | 1/10 | 4/10 | 7/10 | 8/10 | 8/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 2/10 | 4/10 | 5/10 | 5/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| GSH | 2000 | 2/10 | 9/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 1000 |
| | 1500 | 1/10 | 8/10 | 8/10 | 8/10 | 8/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 3/10 | 3/10 | 5/10 | 5/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| 硫酸アトロピン +PAM | 2000 | 1/10 | 6/10 | 8/10 | 8/10 | 8/10 | 1550 |
| | 1500 | 0/10 | 2/10 | 3/10 | 4/10 | 4/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 1/10 | 2/10 | 2/10 | 2/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| 硫酸アトロピン +BH6 | 2000 | 0/10 | 6/10 | 7/10 | 9/10 | 9/10 | 1300 |
| | 1500 | 0/10 | 1/10 | 4/10 | 6/10 | 6/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 1/10 | 3/10 | 3/10 | 3/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |
| 硫酸アトロピン +GSH | 2000 | 1/10 | 8/10 | 9/10 | 9/10 | 9/10 | 1350 |
| | 1500 | 0/10 | 2/10 | 5/10 | 6/10 | 6/10 | |
| | 1000 | 0/10 | 0/10 | 2/10 | 2/10 | 2/10 | |
| | 500 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | 0/10 | |

表中の数値は、死亡動物数/使用動物数を表す。

以上の結果から、検体のラット及びマウスにおける毒性作用に対して、硫酸アトロピンの反復処置又は、硫酸アトロピンと他の解毒剤の併用処置が解毒作用を示した。しかしながら、硫酸アトロピンとの併用効果は、アトロピン単独の効果による可能性が高いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(16) その他

(資料 No.T-57)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-58)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(資料 No.T-59)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2. 製剤

(1) 45.0%乳剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：プロチオホス 45%乳剤

組成：プロチオホス 45.0%

有機溶剤、乳化剤等 55.0%

供試動物： SD系ラット、5週齢、体重；雄 122～135 g、雌 106～123 g、一群雌雄各 10匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に1晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経口 |
|-----------------------------|---|
| 投与量 (mg/kg) | 雄：1870、2080、2320、2590、2890、3220 雌：1870、2080、2320、2590、2890、3220、3590 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：2220 雌：2270 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 雄：投与後1日から開始 投与後3日に終了 雌：投与後1日から開始 投与後4日に終了 |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 雄：投与後30分から発現 投与後6日に消失 雌：投与後30分から発現 投与後6日に消失 |
| 死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg) | 雄：2080 雌：1870 |

中毒症状としては雌雄に関係なく、自発運動の低下、流涎、被刺激反応の低下（雌のみ）等が認められ、その後流涙、下痢、鼻口周囲の汚れ、鎮静、軟便、紅涙、歩行異常、肛門周囲の汚れ、喘鳴、腹臥、体温低下、横臥及び立毛（雌のみ）が認められた。

剖検所見では、死亡例で胃に出血様の斑点、黄白色または暗褐色内容物、小腸内の黄白色または暗褐色内容物が認められた。生存例では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：プロチオホス 45.0%乳剤

組成：プロチオホス 45.0%
有機溶剤、乳化剤等 55.0%

供試動物： ICR 系マウス、5 週齢、体重； 雄 21.9～26.7 g、雌 18.3～23.9 g、一群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に 1 晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経 口 |
|-------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄：1210、1350、1510、1680、1870、 2080、2320、2590、2890、3220 雌：1510、1680、1870、2080、2320、 2590、2890、3220、3590、4000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：2560 雌：2960 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 雄：投与後 1 日から開始 投与後 3 日に終了 雌：投与後 3 時間から開始 投与後 5 日に終了 |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 雄：投与後 30 分から発現 投与後 4 日に消失 雌：投与後 30 分から発現 投与後 4 日に消失 |
| 死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg) | 雄：1210 雌：1510 |

中毒症状としては雌雄に関係なく、自発運動の低下、下痢、鎮静等が認められ、その後流涎、流涙、鼻口周囲の汚れ、軟便、肛門周囲の汚れ、腹臥、眼瞼周囲の汚れ及び振戦が認められた。

剖検所見では、死亡例で胃に出血様の斑点及び暗褐色内容物、小腸内の暗褐色内容物が認められた。生存例では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：プロチオホス 45.0%乳剤

組成：プロチオホス 45.0%

有機溶剤、乳化剤等 55.0%

供試動物： SD 系ラット、7 週齢、体重； 雄 237～259 g、雌 154～165 g、一群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状を 14 日間観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経 皮 |
|-----------------------------|----------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：> 2000 雌：> 2000 |

死亡は認められなかった。

中毒症状としては雌雄に関係なく、特記すべき変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.FT-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体の純度：プロチオホス 45.0%乳剤

組成：プロチオホス 45.0%

有機溶剤、乳化剤等 55.0%

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、2.5~3 ヶ月齢、体重； 2.63~2.94 kg、一群6羽

観察期間： 13日間

投与方法： 検体あるいは検体の1000倍希釈液各0.5mLを剪毛した動物の背中の皮膚(2×3cm)に適用し、閉塞塗布した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目： 暴露終了後、30分、24、48、72時間及び13日後まで適用部分の刺激性変化(紅斑、浮腫)の有無等を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59農蚕第4200号)に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

検体

| 動物番号 | 項目 | 最高評点 | 暴露時間 | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 0.5h | 24h | 48h | 72h | 96h | 5日 | 6日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 12日 | 13日 |
| 422 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2++ | 2++ | 2++ | 2++ | 2+ | 1+ | 1+ | 1+ | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 423 | 紅斑 | 4 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2++ | 2++ | 2++ | 2++ | 1++ | 1++ | 1++ | 1++ | 0++ | 0+ |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 424 | 紅斑 | 4 | 0 | 1 | 2 | 1 | 2++ | 2++ | 2++ | 2++ | 1+ | 1++ | 1++ | 1++ | 0+ | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 425 | 紅斑 | 4 | 0 | 2 | 2 | 2 | 2++ | 2++ | 2++ | 2++ | 1++ | 1++ | 0++ | 0++ | 0++ | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 426 | 紅斑 | 4 | 0 | 2 | 3 | 3 | 2++ | 2++ | 2++ | 2++ | 1++ | 1++ | 0+ | 0+ | 0+ | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 427 | 紅斑 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2++ | 2++ | 2++ | 2++ | 1++ | 1++ | 0++ | 0++ | 0++ | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑 | 24 | 0 | 8 | 11 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 7 | 6 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 2 | 3 | 6 | 6 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑 | 4 | 0 | 1.3 | 1.8 | 1.8 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1.2 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0.3 | 0.5 | 1 | 1 | 0 | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

+: 鱗屑

++: 重度鱗屑

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体 1000 倍希釈液

| 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 暴露時間 | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----------|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 0.5h | 24h | 48h | 72h | 96h | 5日 | 6日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 12日 | 13日 |
| 422 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 423 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 424 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 425 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 426 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 427 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

+: 鱗屑

++: 重度鱗屑

空試験部位

| 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 暴露時間 | | | | | | | | | | | | | |
|----------|----|----------|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 0.5h | 24h | 48h | 72h | 96h | 5日 | 6日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | 11日 | 12日 | 13日 |
| 422 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 423 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 424 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 425 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 426 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 427 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

+: 鱗屑

++: 重度鱗屑

暴露後 24 時間～11 日後に紅斑が認められたが、12 日後には消失した。

以上の結果から、検体原液はウサギの皮膚に対して、軽微な刺激性があるものと思われる。また、1000 倍希釈液ではウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.FT-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：プロチオホス 45.0%乳剤

組成：プロチオホス 45.0%

有機溶剤、乳化剤等 55.0%

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、体重； 2.01～2.42 kg、一群 15 羽

観察期間： 10 日間

投与方法： 検体あるいは検体の 1000 倍希釈液 0.1 mL を左目に適用し、3 羽（検体適用群のみ）は 2～3 分後に洗眼した。6 羽については洗眼しなかった。

観察項目： 適用後 1、24、48、72 時間及び 10 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」（59 農蚕第 4200 号）にしたがって採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体

| 項目 | | 最高 評点 | 適用後時間 | | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----------------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|-----|-------|------|-----|-----|----|-----|---|
| | | | 試験 前 | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 4日 | 5日 | 6日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10日 | |
| 非洗 眼群 | 動物 番号 439 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 1 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 2+ | 2+ | 2+ | 2+ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 443 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 3+ | 3+ | 2+ | 2+ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 445 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 2 | 2++ | 1+ | 1+ | 1\$ | 0+\$ | 0\$ | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 449 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1@ | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 2+ | 2+ | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 450 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 3 | 1+ | 2+ | 2+ | 2\$ | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動物 番号 451 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 1 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 2+ | 1+ | 1+ | 2+ | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合計 | | 78 | 0 | 17 | 31 | 25 | 23 | 19 | 7 | 6 | 3 | 2 | 0 | 0 | |
| 平均 | | 13 | 0 | 2.8 | 5.2 | 4.2 | 3.8 | 3.2 | 1.2 | 1 | 0.5 | 0.3 | 0 | 0 | |
| 洗眼群 (3匹平 均) | 角膜 | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0.3& | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 1 | 2.3 | 1.7 | 1.3 | 1.3 | 1 | 0.7 | 0.3 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 2.3+ | 2 | 1.3++ | 1++ | 1\$ | 0.3 | 0.3 | 0 | 0 | 0 | |
| | 合計 | | 13 | 0 | 3.3+ | 4.6\$ | 3 | 2.3 | 2.3\$ | 1.3 | 1.0 | 0.3 | 0 | 0 | |

#: フルオレセインによる検査

+: 軽度眼脂

++: 眼脂

@: 血管新生

\$: 流涙

&: 発赤 (充血)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

1000 倍希釈液

| 項目 | | 最高 評点 | 適用後時間 | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|----------|---------|---------|----------|----------|----------|----|----|----|----|----|----|---------|---|
| | | | 試験 前 | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 4日 | 5日 | 6日 | 7日 | 8日 | 9日 | 10 日 | |
| 非洗 眼群 | 動物 番号 437 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 438 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 440 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 442 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 446 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動物 番号 448 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合計 | | 78 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 平均 | | 13 | 0 | 0 | 0 | 0.2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

検体を適用した非洗眼群では適用後1時間目に角膜の混濁（評点1が1例）、結膜の発赤（評点1が2例）、結膜の浮腫（評点2が4例、評点3が2例）が認められた。24時間目には角膜の混濁（評点1が6例）、結膜の発赤（評点1が1例、評点2が2例、評点3が3例）は増強し、結膜の浮腫はわずかながら軽減した。48時間目以降、眼刺激反応は徐々に軽減し、適用後9日目には全ての眼刺激反応は消失した。洗眼群では結膜の発赤、浮腫が非洗眼群と同様に認められたが、角膜の混濁は認められず、洗眼効果が認められた。また、1000倍希釈液群にはほとんど眼刺激反応は認められなかった。

以上の結果から、プロチオホス 45.0%乳剤はウサギの眼粘膜に対して刺激性があるものと思われる。また、プロチオホス 45.0%乳剤の1000倍希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：プロチオホス 45.0%乳剤

組成：プロチオホス 45.0%
有機溶剤、乳化剤等 55.0%

供試動物： ハートレー系モルモット、5 週齢、体重； 約 312~388 g、雌一群 20 匹または 10 匹

観察期間： 約 3 週間観察

試験操作： [Maximization 法]

投与量設定根拠：

1. 皮内感作

モルモットの剪毛した肩甲骨部の両側それぞれ 3 ヲ所、計 6 ヲ所に以下の薬液を皮内注射した。

a) 感作群

第 1 注射部位 (上部)

・フロインド完全アジュバンド (FCA) 0.05 mL

第 2 注射部位 (中間部)

・生理食塩水で希釈した検体の 200 倍液 0.05 mL

・オリーブ油で希釈した 0.1%DNCB 液 0.05 mL

第 3 注射部位 (下部)

・検体の 200 倍液と FCA の等量混合液 (1 : 1) 0.1 mL

・0.1%DNCB と FCA の等量混合液 (1 : 1) 0.1 mL

b) 無処置群

第 1 注射部位のみ、FCA 0.05 mL 皮内注射

2. 貼付感作 (皮内注射 6 日後)

貼付部は貼付感作 24 時間前に剪毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリン 0.5 g を塗布し、検体の 20 倍希釈液あるいは 0.1%DNCB 液各 0.2 mL を塗布したビニールろ紙 (3×3 cm) を同一部位に貼付し、その上から粘着テープで 48 時間皮膚に固定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3. 貼付惹起（貼付感作から2週間後）

動物用バリカンで剪毛し、更に電気カミソリで剃毛した動物の左側腹部に検体の20倍希釈液あるいは0.1%DNCB液各0.2 mLを塗布したビニールろ紙（3×3 cm）をあて、その上から粘着テープで24時間皮膚に固定した。

観察項目： 惹起24時間及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

| | |
|-------------|---|
| 肉眼的に変化なし | 0 |
| 軽度またはまばらな紅斑 | 1 |
| 中程度の紅斑 | 2 |
| 強度の紅斑及び浮腫 | 3 |

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

| 群 | | | 供試動物数 | 感作反応動物数 | | | | | | | |
|------|----------|----------|-------|---------|---|---|---|--------|---|---|---|
| | | | | 24時間後 | | | | 48時間後 | | | |
| | | | | 皮膚反応評点 | | | | 皮膚反応評点 | | | |
| 感作 | 惹起 | | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 検体 | 検体 | 検体 | 19 | 17 | 1 | 1 | 0 | 18 | 1 | 0 | 0 |
| | 無処置群 | 検体 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 |
| 陽性対照 | 0.1%DNCB | 0.1%DNCB | 10 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 1 | 4 | 5 |
| | 無処置群 | 0.1%DNCB | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 |

検体感作群（19例）に対し検体20倍液で貼付惹起したところ、粘着テープ除去24時間目に2例に発赤（評点1及び2）、48時間目に1例に発赤（評点1）が認められた。一方、DNCB感作群（10例）に対して0.1%DNCBを貼付すると、24及び48時間目において全例評点「1～3」の紅斑が認められた。無処置群では、検体及びDNCBで惹起しても、何ら異常は認められなかった。

以上の結果から、プロチオホス45.0%乳剤には弱い皮膚感作性があると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(2) 20.0%乳剤

1) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.FT-4)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：プロチオホス 20.0%乳剤

組成：プロチオホス 20.0%
有機溶剤、乳化剤 80.0%

供試動物： ウィスター系ラット、5週齢、平均体重；150g、一群各10匹

観察期間： 4時間暴露後14日間

暴露方法： 検体を連続注入式吸入装置を用いて、4時間暴露させた。暴露空気の検体濃度を化学分析で測定した。

観察・検査項目： 暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。また4時間暴露の低濃度群については各群雌雄各3～5匹を用いて全血コリンエステラーゼ活性を暴露後3時間、1、3、7日及び14日目に測定した。

結果：

吸入毒性；

| 投与方法 | 吸入 |
|--|--|
| 暴露濃度 (mL/m ³) (ai 分析値：mg/m ³) | 0、1.6、3.1、6.2、12.3、41.0 (ai 分析値：1、163、284、604、895、1845) |
| LC ₅₀ (mL/m ³) (ai 分析値：mg/m ³) | 雌雄共 > 41.0 (ai 分析値：> 1845) |
| 死亡例の認められなかった 最高投与量 (mL/m ³) (ai 分析値：mg/m ³) | 12.3 (ai 分析値：895) |
| 毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mL/m ³) (ai 分析値：mg/m ³) | 1.6 (ai 分析値：163) |

中毒症状としては、雌雄に関係なく、軟便、下痢、流涎、歩行失調、呼吸促迫等が認められた。特に、895 mg (ai) /m³以上の暴露群は上記症状に加え、血涙、振戦などが著しく、1845 mg (ai) /m³暴露群では雌雄それぞれ1例の死亡が認められた。604 mg (ai) /m³以下の暴露群における中毒症状は2～3日間持続し、より高濃度暴露群では3～6日間持続し、14日目には対照群とほぼ同様の行動が認められた。

全血コリンエステラーゼ (ChE) 活性；全血 ChE 活性の測定を、163、284、604 mg (ai) /m³の3群について実施した。

全血 ChE 活性の経日的変動は、ラット雌雄ともに薬剂量に相関し、低下する傾向が認められた。ChE 活性の残存活性率はいずれも暴露終了後1日で最低値を示し、対

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

照群の活性値を 100 として換算すると、残存活性率は 163 mg (ai) /m³ 暴露群の雄で 86、雌で 68、284 mg (ai) /m³ 暴露群の雄 70、雌 52、604 mg (ai) /m³ 暴露群の雄 50、雌 35 であり、163 mg (ai) /m³ 暴露群の雄を除いて明らかな低下を示し、低下率は雌より雄で小さかった。暴露終了 14 日後にはいずれも中毒域を脱し、対照群の活性値と大差はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(3) 32.0%水和剤

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-8)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：プロチオホス 32%水和剤

組成：プロチオホス 32.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 68.0%

供試動物： SD 系雌雄ラット、7 週齢、体重； 雄 198～224 g、雌 140～164 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前 1 晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経 口 |
|-------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 0、2500、3500、5000、7000、10000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：> 10000 雌：約 10000 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 雄：— 雌：投与後 2 日から開始 投与後 2 日に終了 |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 雄：投与後 1 時間から発現 投与後 7 日に消失 雌：投与後 1 時間から発現 投与後 7 日に消失 |
| 死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg) | 雄：10000 雌：5000 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく死亡動物は雌の 7000、10000 mg/kg 投与群で各 2 例認められた。一般状態では流涎、白色水様便の排泄、下腹部の汚れ、その後、自発運動の低下、振戦、外部刺激（音）に対する反応の亢進、眼球突出及び流涙あるいは血涙が認められた。

剖検所見では、死亡動物で腺胃部に暗赤色斑及び小腸内（回腸）に黒色物の貯留が認められた。生存動物では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：プロチオホス 32.0%水和剤

組成：プロチオホス 32.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 68.0%

供試動物： ICR 系雌雄マウス、7 週齢、体重； 雄 23.8～30.6 g、雌 19.7～25.4 g、
一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に 1 晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経 口 |
|-------------------------------|----------------------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 0、1800、2500、3500、5000、7000、10000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：3614 雌：4183 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 投与後 1 日から開始 投与後 4 日に終了 |
| 症状発現時間 及び消失時間 | 投与後 30 分から発現 投与後 6 日に消失 |
| 死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg) | 雄：1800 雌：2500 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく流涎、白色水様便の排泄、下腹部の汚れ、自発運動の低下、振戦、眼瞼下垂、眼球突出及び流涙あるいは呼吸粗大が認められた。なお、白色水様便の排泄は検体の色調が白色調であることから検体の排泄によるものと思われた。一方、生存動物の症状は投与翌日から回復する動物が見られ、投与後 6 日以内に全例が正常状態となった。

剖検所見では、死亡動物で腺胃部に暗赤色斑及び小腸内（空・回腸）に黒色物の貯留が認められた。その他に肺の暗赤色化が認められたが、死亡動物でしばしば認められる変化であり、死亡に伴う変化と考えられた。生存動物では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：プロチオホス 32.0%水和剤

組成：プロチオホス 32.0%

鉍物質微粉、界面活性剤等 68.0%

供試動物： SD 系ラット、7 週齢、体重； 雄 244～254 g、雌 176～192 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して背部中央部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経 皮 |
|--------------------------|----------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 0、1000、2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：> 2000 雌：> 2000 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.FT-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：プロチオホス 32.0%水和剤

| | |
|--------------|-------|
| 組成：プロチオホス | 32.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤等 | 68.0% |

供試動物： 日本白色種ウサギ、13 週齢、体重； 2.60～3.11 kg、一群 6 羽

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体あるいは検体 800 倍希釈液を刈毛した動物の背中の皮膚（2.5 cm 四方）に適用し、貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体あるいは 800 倍希釈液を蒸留水で拭き取った。

観察項目： 暴露終了直後、1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、Draize の方法に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

以上の結果から、プロチオホス 32.0%水和剤はウサギに皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

検体

| 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 暴露時間 | | | |
|----------|-------|----------|------|-------|-------|-------|
| | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 1 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑・痂皮 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

検体の 800 倍希釈液

| 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 暴露時間 | | | |
|----------|-------|----------|------|-------|-------|-------|
| | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 1 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑・痂皮 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.FT-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：プロチオホス 32.0%水和剤

| | |
|--------------|-------|
| 組成：プロチオホス | 32.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤等 | 68.0% |

供試動物： 日本白色種雄ウサギ、13 週齢、体重； 2.50～2.89 kg、一群 15 羽

観察期間： 96 時間

投与方法： 検体あるいは検体の 1000 倍希釈液 100 mg を左目に適用し、3 羽は 2～3 分後に洗眼した。6 羽については洗眼しなかった。

観察項目： 適用後 1、24、48、72 及び 96 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59 農蚕第 4200 号) に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 項目 | | 最高 評点 | 適用後時間 | | | | | | |
|--------------------|---------------|----------|-------|-----------|-------|-----------|-----------|---|---|
| | | | 1 時間 | 24 時 間 | 48 時間 | 72 時 間 | 96 時 間 | | |
| 非 洗 眼 群 | 動物 番号 1 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 2 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 3 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 4 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 動物 番号 5 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動物 番号 6 | 角膜 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 合計 | | 78 | 18 | 14 | 10 | 4 | 0 | | |
| 平均 | | 13 | 3 | 2.3 | 1.7 | 0.7 | 0 | | |
| 洗眼群 (3 匹平 均) | 角膜 | 4 | 0 | 0.7 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 1.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 合計 | | 13 | 1.7 | 1.7 | 1 | 0 | 0 | |

検体をウサギの眼に適用した場合、非洗眼群では角膜混濁（評点1）、結膜発赤（評点1）及び腫脹（評点1～2）が認められ、閉眼及び分泌物も認められた。洗眼群では非洗眼群と同様の変化が認められたが、その発生頻度及び消失時期などから、洗眼による効果が認められた。一方、800倍希釈液の非洗眼群では刺激反応は認められなかった。

以上の結果から、プロチオホス 32.0%水和剤はウサギの眼に対して刺激性を有するが、洗眼による効果が認められ、800倍希釈液には刺激性がないものと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：プロチオホス 32.0%水和剤

| | |
|--------------|-------|
| 組成：プロチオホス | 32.0% |
| 鉍物質微粉、界面活性剤等 | 68.0% |

供試動物： ハートレー系モルモット、5 週齢、体重； 約 322～399 g、一群 20 匹または 10 匹

観察期間： 1988 年 3 月 16 日～9 月 9 日

試験操作： [Maximization 法]

用量設定根拠；

1.皮内感作

モルモットの剪毛した肩甲骨部の両側それぞれ 3 ヲ所、計 6 ヲ所に以下の薬液を各 0.05 mL 皮内注射した。

a) プロチオホス水和剤感作群

第 1 注射部位（上部）

・フロインド完全アジュバンド（FCA）

第 2 注射部位（中間部）

・プロチオホス 2.5%水和剤液（蒸留水で希釈）

第 3 注射部位（下部）

プロチオホス 5%水和剤液と FCA の等量混合液（1：1）

b) プロチオホス水和剤非感作群

第 1 注射部位（上部）

・FCA 液

第 2 注射部位（中間部）

・蒸留水

第 3 注射部位（下部）

・FCA と蒸留水の等量混合液（1：1）

c) DNCB 感作群

第 1 注射部位（上部）

・FCA 液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

第2注射部位（中間部）

- ・オリーブ油に溶解した0.1%DNCB液

第3注射部位（下部）

- ・FCAに溶解した0.2%DNCB液と蒸留水の等量混合液（1：1）

d) DNCB非感作群

第1注射部位（上部）

- ・FCA液

第2注射部位（中間部）

- ・オリーブ油

第3注射部位（下部）

- ・FCAと蒸留水の等量混合液（1：1）

2.貼付感作（皮内注射6日後）

貼付部は貼付感作24時間前に剪毛し、10%ラウレル硫酸ナトリウム含有白色ワセリンを塗布し、以下の薬液0.2mLを塗布したパッチ（直径2.5cm）を同一部位に貼付し、その上から粘着テープで48時間皮膚に固定した。

a) プロチオホス水和剤感作群

- ・プロチオホス50%水和剤液

b) プロチオホス水和剤非感作群

- ・蒸留水

c) DNCB感作群

- ・オリーブ油に溶解した1%DNCB液

d) DNCB非感作群

- ・オリーブ油

3.貼付惹起（皮内注射から21日後）

電気バリカンで剪毛し、更に電気カミソリで剃毛した動物の左側腹部（5×5cm）に以下の薬液0.1mLを塗布したパッチ（直径5cm）をあて、その上からテープで24時間皮膚に固定した。

1) プロチオホス水和剤感作群及び非感作群

- ・25%（左側）及び2.5%（右側）のプロチオホス水和剤液

2) DNCB感作群及び非感作群

- ・0.01%DNCBオリーブ油液（左側）及びオリーブ油液（右側）

観察項目：惹起24、48及び72時間後に適用部位の紅斑、痂皮及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 群 | | | 供試動物数 | 感作反応動物数 | | | | | | | | | | | | | | | 陽性率 (%) |
|----------|------|------|-------|---------|---|---|----|-------|--------|---|---|---|-------|--------|---|----|---|-------|---------|
| | | | | 24 時間後 | | | | | 48 時間後 | | | | | 72 時間後 | | | | | |
| | | | | 皮膚反応評点 | | | | 計 | 皮膚反応評点 | | | | 計 | 皮膚反応評点 | | | | 計 | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | | 0 | 1 | 2 | 3 | | | | | | | |
| 検体 | 検体 | 検体 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 0 |
| | 無処置群 | 検体 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0/20 | 0 |
| 陽性 対照 | DNCB | DNCB | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 10/10 | 0 | 0 | 8 | 2 | 10/10 | 0 | 0 | 10 | 0 | 10/10 | 100 |
| | 無処置群 | DNCB | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0/10 | 0 |

検体処理群において、皮膚反応はみられず、非処理群の動物にも同様に皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑及び浮腫がみられた。

以上の結果から、プロチオホス 32.0%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(4) 3.0%粉粒剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：プロチオホス 3.0%粉粒剤

組成：プロチオホス 3.0%

鉍物質等 97.0%

供試動物： SD系雌雄ラット、7週齢、体重；雄 205～226 g、雌 150～163 g、一群雌雄各9匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

| 投与方法 | 経口 |
|--------------------------|----------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：> 5000 雌：> 5000 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく特記すべき変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：プロチオホス 3.0%粉粒剤

組成：プロチオホス 3.0%

鉍物質等 97.0%

供試動物： ICR 系雌雄マウス、5 週齢、体重； 雄 21.5～23.8 g、雌 17.3～20.3 g、
一群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に 1 晩絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物
について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

| | |
|--------------------------|----------------------|
| 投与方法 | 経 口 |
| 投与量 (mg/kg) | 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：> 5000 雌：> 5000 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：プロチオホス 3.0%粉粒剤

組成：プロチオホス 3.0%
鉍物質等 97.0%

供試動物： SD 系雌雄ラット、7 週齢、体重； 雄 207～233 g、雌 151～166 g、
一群雌雄各 10 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して背部中央部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理
検査を行った。

結 果：

| 投与方法 | 経皮 |
|--------------------------|----------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄：> 2000 雌：> 2000 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく変化は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また、投与
部位の皮膚に刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.FT-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：プロチオホス 3.0%粉粒剤

| | |
|-----------|-------|
| 組成：プロチオホス | 3.0% |
| 鉍物質等 | 97.0% |

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、3~4 ヶ月齢、体重； 2.45~2.87 kg、一群 6 羽

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.5g を精製水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚（2.5 cm 四方）に適用し、閉塞塗布した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水を用いて拭き取った。

観察項目： 暴露終了直後、1、24、48 及び 72 時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察し、農水省の判定基準に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

皮膚部位 A

| 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 暴露時間 | | | |
|----------|-------|----------|------|-------|-------|-------|
| | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 1 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑・痂皮 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

皮膚部位 B

| 動物 番号 | 項目 | 最高 評点 | 暴露時間 | | | |
|----------|-------|----------|------|-------|-------|-------|
| | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 1 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 紅斑・痂皮 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平均 | 紅斑・痂皮 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

以上の結果から、プロチオホス 3.0%粉粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.FT-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度：プロチオホス 3.0%粉粒剤

| | |
|-----------|-------|
| 組成：プロチオホス | 3.0% |
| 鉍物質等 | 97.0% |

供試動物： 日本白色種ウサギ、3～4 カ月齢、体重； 2.537～2.906 kg、一群 9 羽

観察期間： 21 日間

投与方法： 検体を 0.1 g を左目に適用し、3 羽は 2 分後に洗眼した。6 羽については洗眼しなかった。

観察項目： 適用後 1、24、48、72 及び 96 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize の評価表に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

| 項目 | | 最高 評点 | 適用後時間 | | | | | | |
|--------------------|---------------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|---|---|
| | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | 96 時間 | | |
| 非洗 眼群 | 動物 番号 1 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他分泌物 | | + | + | | | | |
| | 動物 番号 2 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他分泌物 | | + | + | | | | |
| | 動物 番号 3 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他分泌物 | | + | | | | | |
| | 動物 番号 4 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | その他分泌物 | | + | | | | | |
| | 動物 番号 5 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他分泌物 | | | + | + | + | + | + | | |
| 動物 番号 6 | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | その他分泌物 | | + | | | | | | |
| 合計 | | 78 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | | |
| 平均 | | 13 | 0.5 | 0.2 | 0.2 | 0 | 0 | | |
| 洗眼群 (3 匹平 均) | 角膜 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 虹彩 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 浮腫 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 合計 | 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。
結膜の刺激性変化は非洗眼群では、充血及び分泌物が適用後 1 時間に認められたが、
これらの変化適用後 72 時間後に充血が、24 ないし 96 時間後に分泌物が消失した。

以上の結果から、プロチオホス 3.0%粉粒剤はウサギの眼に対して刺激性はないものと思われ
る。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：プロチオホス 3.0%粉粒剤

| | |
|-----------|-------|
| 組成：プロチオホス | 3.0% |
| 鉍物質等 | 97.0% |

供試動物： ハートレー系モルモット、5～6 週齢、体重； 306～387 g、雌一群 20 匹または 10 匹

観察期間： 1986 年 8 月 7 日～1987 年 1 月 28 日

試験操作： [Maximization 法]

用量設定根拠；

1. 皮内感作

モルモットの剪毛した肩甲骨部の両側それぞれ 3 ヶ所、計 6 ヶ所（プロチオホス 3.0%粉粒剤は 4 ヶ所）に以下の薬液を各 0.05 mL 皮内注射した。

1) プロチオホス 3.0%粉粒剤（検体）群

① FCA 乳化液： フロインド完全アジュバンド（FCA）と蒸留水の等量（1：1）乳化液

② 20%検体水懸濁液： 検体を粉碎し水で懸濁

③ 20%検体乳化液： 40%検体水懸濁液と FCA の等量（1：1）乳化液

2) プロチオホス 3.0%粉粒剤対照群

FCA 乳化液

3) DNCB 群

① FCA 乳化液

② オリーブ油で希釈した 0.1%DNCB 液

③ 0.1%DNCB 乳化液： DNCB を FCA に溶解して 0.2%とし、蒸留水を等量加えた乳化液

2. 貼付感作（皮内注射 7 日後）

貼付部は貼付感作 24 時間前に剪毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有白色ワセリンを塗布し、以下の薬液 0.2 mL を塗布したリント布（2×4 cm）を同一部位に貼付し、48 時間皮膚に閉塞貼付した。

1) プロチオホス 3.0%粉粒剤群

20%検体水懸濁液及び製剤

2) プロチオホス 3.0%粉粒剤対照群

蒸留水

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

3) DNCB 群

エチルアルコールで希釈した 0.5%DNCB 溶液

3. 貼付惹起 (貼付 15 日後)

モルモットの側腹部を除毛し、以下の薬液 0.1 mL を塗布したリント布 (2 × 2 cm) をあて、24 時間閉塞貼付した。

1) プロチオホス 3.0%粉粒剤群及びプロチオホス 3.0%粉粒剤対照群
20%検体水懸濁液及び製剤

2) DNCB 群

エチルアルコールで希釈した 0.1%DNCB 溶液

観察項目： 惹起 24 時間及び 48 時間後に適用部位の紅斑、痂皮及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結 果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

| 群 | 皮膚反応の平均評点 | |
|-------------------|-----------|-------|
| | 24 時間 | 48 時間 |
| プロチオホス 3.0%粉粒剤群 | 0.2 | 0 |
| プロチオホス 3.0%粉粒剤対照群 | 0.2 | 0 |
| DNCB 群 | 4.6 | 4.4 |

検体処理において、一部の動物にごく軽度の紅斑がみられたが、非処理群の動物にも同様の皮膚反応が認められた。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な紅斑及び痂皮形成を伴う重度の紅斑がみられた。

以上の結果から、プロチオホス 3.0%粉粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

(5) 20.0%乳剤

1) ラットを用いた反復吸入毒性試験

(資料 No.T-24)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：プロチオホス 20.0%乳剤

| | | |
|-----|----------|-------|
| ・組成 | プロチオホス | 20.0% |
| | 有機溶剤、乳化剤 | 80.0% |

供試動物：SD系雌雄ラット、約6週齢、平均体重；雌雄共140g、一群雌雄各15匹

投与期間：4週間（1日6時間、週5回、合計240時間）

投与方法：検体を連続吸入装置を用いてミストを発生させ、吸入チェンバー内のラットの頭部に1日6時間、週5回、計20回暴露した。暴露空気をアセトン（-50℃）に捕集後、ガスクロマトグラフィーで分析して実際濃度を求めた。なお、対照群として、基剤暴露群を設定した。各群雌雄各5匹を途中検査に供した。

用量設定根拠；

暴露条件

| | | | | |
|-------------------------------|--------------------|-----|------|-------|
| 有効成分理論濃度 (mg/m ³) | 0* | 22 | 120 | 600 |
| 有効成分実際濃度 (mg/m ³) | 0 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 空気力学的質量中位径 (μm) | — | — | — | — |
| 呼吸可能な粒子の割合 (%) | — | — | — | — |
| 最大分布粒子径 | ≤ 2.0 μm | | | |
| チャンバー容積 (L) | [申請者注；] | | | |
| チャンバー内通気量 (L/分) | 10 L/分 | | | |
| 噴射圧 (kg/cm ²) | [申請者注；] | | | |
| 暴露条件 | ミスト 6時間/日 5日/週 4週間 | | | |

* 基剤暴露対照群 —：測定せず。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態を毎日観察した。

中毒症状として、雌雄共に歩行失調、軟便、被毛粗剛、流涙、振戦など、有機リン剤中毒に一般にみられるコリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害に伴う症状を呈した。これら症状は暴露3日頃から発現し、44.9 mg/m³以上の投与群で重度の症状を示し、試験終

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

了時まで持続した。対照群では、軟便、被毛粗剛等の症状が認められ基剤による影響と考えられた。なお、投与期間中の死亡例は、いずれの投与群においても認められなかった。

体重変化；投与開始から毎週、体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

体重変化

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------------|------|------|-------|------|------|-------|
| | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 実際暴露濃度 (mg/m ³) | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 暴露 1 週目 | ↑106 | | ↓97 | ↑109 | ↑109 | ↑106 |
| 暴露 2 週目 | ↑105 | | ↓96 | ↑107 | ↑111 | |
| 暴露 3 週目 | ↑114 | | | ↑108 | ↑107 | ↑104 |
| 暴露 4 週目 | ↑117 | ↑107 | | ↑108 | ↑108 | ↑106 |

Student-t 検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

検体投与に起因する変化は認められなかった [申請者注：

]

ChE 活性；各群雌雄各 5 匹につき、暴露 1 週（暴露開始 5 日後；5 回目）、2 週（12 日後；10 回目）、3 週（19 日後；15 回目）および 4 週（26 日後；20 回目）の暴露終了後に、眼窩静脈叢から採血し、全血 ChE 活性を測定した。暴露 4 週（26 日後；20 回目）については、血漿、赤血球および脳 ChE 活性も測定した。

対照群と比較して 20%以上の阻害が認められ、統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

全血 ChE 活性

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 実際暴露濃度 (mg/m ³) | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 暴露 1 週目 | | ↓73.1 | ↓43.8 | ↓74.7 | ↓71.2 | ↓45.2 |
| 暴露 2 週目 | | ↓54.5 | ↓47.0 | ↓69.3 | ↓57.3 | ↓48.7 |
| 暴露 3 週目 | | ↓50.0 | ↓35.4 | ↓78.9 | ↓55.6 | ↓46.5 |
| 暴露 4 週目 | | ↓54.7 | ↓39.4 | ↓81.4 | ↓67.1 | ↓45.7 |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

Step-down 調整した Dunnett 検定 [申請者が実施、↑↓: p≤0.05、↑↑: p≤0.01]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

赤血球、血漿、脳 ChE 活性

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 実際暴露濃度 (mg/m ³) | | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 暴露 4 週目 | 赤血球 | | ↓42.6 | ↓23.3 | ↓83.1 | ↓56.7 | ↓40.9 |
| | 血漿 | | ↓61.3 | ↓46.5 | ↓74.0 | ↓50.8 | ↓39.6 |
| | 脳 | | ↓89.7 | ↓60.9 | ↓91.6 | ↓77.0 | ↓62.2 |

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

Step-down 調整した Dunnett 検定 [申請者が実施、↓: p ≤ 0.05、↓↓: p ≤ 0.01]

全血 ChE 活性は、明らかに用量相関性に、経時的に低下する傾向を示した。44.9 mg/m³ 以上の投与群雌雄で、全血 ChE 活性は暴露開始 1 週目 (5 回暴露) にすでに顕著に低下しており、暴露 4 週目まで低値を維持した。8.0 mg/m³ 投与群雄では検体投与による影響は認められなかった。

暴露 4 週目の血漿、赤血球、脳 ChE 活性値は、44.9 mg/m³ 以上の投与群で血漿、赤血球、脳 ChE 活性に、8.0 mg/m³ 投与群雌で血漿 ChE 活性に低下が認められた。

[申請者注 :

]

血液学的検査 ; 最終暴露終了 18 時間後に以下の項目の測定を行った。

血液比重、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、血小板数、白血球分画、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCC)

いずれの項目においても、対照群と比較して統計学的 (Student の t 検定) 有意差が認められず、検体投与に起因した変化は認められなかった。

血液生化学的検査 ; 最終暴露最終 18 時間後に以下の項目の測定を行った。

総タンパク、アルブミン、カルシウム、クレアチニン、総コレステロール、グルコース、尿素窒素、尿酸、ALP、GOT、GPT、A/G 比

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

血液生化学的検査

| 性別 | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 実際暴露濃度 (mg/m ³) | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 総タンパク | | | ↓ 95 | | | |
| アルブミン | ↓ 95 | ↓ 93 | ↓ 91 | | ↓ 96 | |
| カルシウム | ↓ 97 | | ↓ 89 | | | |
| クレアチニン | | | ↓ 79 | | ↓ 75 | |
| 総コレステロール | | | | | | ↓ 79 |
| グルコース | | | ↑ 127 | ↑ 121 | ↑ 116 | |
| 尿酸 | | | | | | ↓ 73 |
| ALP | | | | | | ↓ 82 |
| GPT | | | | | ↓ 73 | |
| GOT | | | | ↓ 85 | | |
| A/G 比 | ↓ 86 | ↓ 81 | ↓ 88 | | | |

Student-t 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの

各検体投与群雌雄の多くの項目で有意な増減が認められたが、変化量が小さい（総タンパク、アルブミン、カルシウム、A/G 比など）、用量相関性が明らかではない（クレアチニン、グルコース、GPT、GOT）あるいは病理検査等の検査に関連する所見が認められない（総コレステロール、尿酸、ALP など）ことから、検体投与による影響ではないと判断された。

肉眼的病理検査および臓器重量；最終暴露終了 18 時間後に、各群雌雄各 10 匹を対象としてエーテル麻酔下で放血致死させ剖検し、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、顎下腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺

肉眼的病理検査では、対照群を含め、雌雄の各群で肺にうっ血が認められたが、用量との相関が認められず、検体投与による変化ではないと判断した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

臓器重量

| 性別 | | 雄 | | | 雌 | | |
|-----------------------------|------|------|------|-------|------|------|-------|
| 実際暴露濃度 (mg/m ³) | | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 脳 | 絶対重量 | | | | | ↓95 | |
| | 対体重比 | ↓86 | | | ↓93 | ↓90 | |
| 顎下腺 | 絶対重量 | | ↑113 | | | | |
| 胸腺 | 絶対重量 | ↑159 | | | ↑122 | | |
| | 対体重比 | ↑141 | | | ↑116 | | |
| 心臓 | 絶対重量 | ↑114 | | | | | |
| 肺 | 対体重比 | | | | ↓85 | | |
| 肝臓 | 絶対重量 | ↑114 | ↑107 | | | | |
| | 対体重比 | | | | | ↓95 | |
| 腎臓 | 絶対重量 | ↑107 | | | | | |
| | 対体重比 | ↑104 | | | | | |
| 副腎 | 絶対重量 | | | | | ↑114 | ↑116 |
| | 対体重比 | ↓91 | | | | | ↑111 |
| 脾臓 | 絶対重量 | ↑125 | | | | | |
| 精巣 | 対体重比 | ↓91 | | | | | |
| 下垂体 | 対体重比 | ↓87 | ↓95 | | | | |
| 甲状腺 | 絶対重量 | | | ↓81 | | ↓77 | |
| | 対体重比 | | ↓82 | ↓82 | | ↓73 | |

Student-t 検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

226.2 mg/m³ 投与群雄の甲状腺において絶対重量および対体重比の減少および同群雌の副腎において絶対重量および対体重比の増加が認められた。しかし、後述する病理組織学的検査で関連する病変が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと判断された。

その他、各検体投与群雌雄の多くの臓器で有意な増減が認められたが、いずれも用量相関性が明らかではないため、検体投与による影響ではないと判断された。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について検査した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺、顎下腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣、胃、十二指腸、膵臓、腸間膜リンパ節、小腸、膀胱、骨髄、筋肉、気管、喉頭

得られた主な病理組織学的所見を 521 頁に記す。

44.9 mg/m³ 以上の投与群では対照群に比べて、喉頭、気管の軽微な細胞浸潤（浸出性炎）がやや多く見られ、肺のうっ血を示す例もやや多かった。これらの変化は、検体の刺激性によるものであると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する 4 週間吸入暴露による反復吸入毒性試験における影響として、44.9 mg/m³ 以上の投与群雌雄において赤血球および雌において脳 ChE 活性阻害が認められ、さらに 226.2 mg/m³ 群の雄において脳 ChE 活性阻害が認められた。また、病理組織学的検査において、44.9 mg/m³ 以上の投与群雌雄で喉頭、気管の細胞浸潤および肺うっ血を示す個体がやや多かった。これらのことから、無毒性量は雌雄ともに 8.0 mg/m³ であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアリスタ ライフサイエンス株式会社にある。

主な病理所見

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----------------------------|----------|----|-----|------|-------|----|-----|------|-------|
| 実際暴露濃度 (mg/m ³) | | 0 | 8.0 | 44.9 | 226.2 | 0 | 8.0 | 44.9 | 226.2 |
| 臓器 | 剖検動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 喉頭 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 血管拡張 | 1 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 2 | 3 |
| | 細胞浸潤 | 3 | 1 | 5 | 3 | 2 | 2 | 5 | 6 |
| 気管 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 血管拡張 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| | 細胞浸潤 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 4 |
| 肺 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | うっ血 | 0 | 2 | 4 | 1 | 1 | 2 | 5 | 3 |
| | 細胞浸潤・小肉芽 | 0 | 1 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| | 部分無気肺 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | 3 | 4 | 2 |
| 肝臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 類洞内細胞浸潤 | 0 | 2 | 5 | 3 | 3 | 4 | 5 | 4 |
| | 小肉芽 | 5 | 6 | 3 | 2 | 2 | 3 | 5 | 2 |
| 腎臓 | 所見\検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | 石灰沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 7 | 6 |
| | 間質細胞浸潤 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 4 | 0 |

統計検定未実施。

表中の数値は有所見動物数を表したものの。