

⑮繁殖毒性試験

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 A24-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1981 年

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、1 群雄 12 匹、雌 24 匹、投与開始時約 5 週齢

投与期間：P 世代；投与開始から F₁ 離乳までの 23 週間、F₁ 世代；離乳時から F_{2b} 離乳までの 30 または 32 週間

(1979 年 8 月 8 日～1981 年 1 月 5 日)

投与方法：検体を 0、40、120、360 または 1080 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。検体混合飼料は週 1 回調製した。このうち 1080 ppm 群は試験開始後ほぼ 4 ヶ月経過しても毒性徴候が全く観察できなかったために、5 週間後に 2160 ppm に、さらに 4 週間後には 3240 ppm にまで引き上げた。また、120 ppm 群は試験 27 週目 (F₁ 世代交配前期間) に屠殺した。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率；親動物および児動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

生存児動物数は哺育 0、4、7、14 および 21 日に記録し、哺育 21 日には性別を判定した。

体重および摂餌量；全親動物について試験期間中毎週、個別別に体重を測定し、さらに雌については妊娠 0、6、15 および 20 日目、哺育 0、7 および 21 日目にも測定した。児動物については、哺育 0、4、7、14 および 21 日に個別別に体重を測定した。摂餌量は全親動物について、交配期間を除き毎週記録した。

交配および妊娠の確認；雌を同群の雄と 2 対 1 で同居させて交配を行った。翌日の膣垢中に精子が確認されるか膣栓が認められた場合に交尾成立と判断し、妊娠 0 日目とした。また、3240 ppm 群とその併行対照群の F₁ 世代動物については、1 回目の交配で生存児を出産した雌動物数が 20 例に満たなかったため、2 回目の交配を行った。

繁殖性に関する指標；交配，妊娠および哺育期の観察に基づき，次の指標を算出した。

雄妊娠率 (%) = (妊娠させた雄動物数 / 同居させた雄動物数) × 100

雌妊娠率 (%) = (妊娠した雌動物数 / 同居させた雌動物数) × 100

出産時生存率 (%) = (生存産児数 / 出産児数) × 100

妊娠期間、生後0～4、4～7、7～14および14～21日の児動物生存率

また、P世代の交配させた雌が出産しなかった3240 ppm 群の雄3匹および併行対照群の雄2匹、ならびに F₁世代の3240 ppm 群および併行対照群の全雄親動物について、造精機能検査を実施した。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (104日)		症状観察 (毎日) 体重、摂餌量を毎週測定
	交配 (最高15日)	雌2対雄1で交配。交尾は膣栓および膣垢中精子で確認 (妊娠0日)	
	妊娠 (3週)		妊娠0、6、15、20日目に体重測定
	出産		産児数 (生存および死亡) を記録 妊娠率、妊娠期間を算出
	哺育 (3週)		哺育0、7、21日の母動物体重測定 生後0、4、7、14、21日に児動物体重を測定 生後21日に性別を判定
F ₁	離乳	F ₁ 離乳児から継代用の各群雄12匹、雌24匹を選抜 継代用以外の F ₁ 児動物の屠殺 P 世代親動物を屠殺 120ppm 群の屠殺	F ₁ 児動物各群雌雄各5匹の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 P 世代親動物各群雌雄各10匹の肉眼的病理検査
	生育 (120日)		(P 世代に準ずる)
	1回目交配 (最高15日)	(P 世代に準ずる)	
	妊娠 (3週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3週)		(P 世代に準ずる)
	離乳	F _{2a} 児動物の屠殺	F _{2a} 児動物各群雌雄各5匹の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	2回目交配 (最高15日)	3240 ppm 群と併行対照群のみ 雌2対雄1で交配。交尾は膣栓および膣垢中精子で確認 (妊娠0日)	
	妊娠 (3週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
哺育 (3週)		(P 世代に準ずる)	
	離乳	F _{2b} 児動物の屠殺 F ₁ 世代親動物を屠殺	F ₁ 世代親動物各群雌雄各10匹の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査

病理学的検査；P 世代親動物は23週間投与後（F₁児動物の離乳後）に屠殺して、各群雌雄各10匹について剖検した。F₁世代親動物は30または32週間投与後（児動物の離乳後）に屠殺して、各群雌雄各10匹について剖検した。また、F₁および F_{2a} 児動物については離乳時に各群雌雄各5匹を選抜して剖検した。

剖検した F₁ 世代親動物ならびに F₁ および F_{2a} 児動物から摘出した以下の臓器について重量を測定した。

心臓、肝臓、精巣、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺（上皮小体含む）

また、以下の組織について病理組織学的検査を実施した。

副腎、結腸、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、胃、精巣、精巣上体、甲状腺、膀胱、前立腺、子宮、子宮頸

結 果 ： 概要を次頁の表に示した。

親動物に死亡はみられず、親動物および児動物ともに一般状態に影響はみられなかった。

3240 ppm 群では P 世代雌親動物および F₁ 世代雌雄親動物において体重のわずかな低値が認められた。児動物体重も 3240 ppm 群の F_{2b} 世代で哺育 21 日に若干低値であったが、他の世代では影響がなく、検体投与との関連は不明であった。360 ppm 群でも F₁ 世代雌雄親動物において投与 1 週目にのみ体重のわずかな低値がみられたが、離乳時には差がなく、2 週目以降は対照群と差がないことから、選抜による偶発的な差であり、検体投与に関連しないと考えられた。親動物の摂餌量および繁殖成績、児動物の生存率に検体投与群と対照群間で差はみられなかった。

P 世代親動物の肉眼的病理検査ならびに F₁ 世代親動物、F₁、F_{2a} および F_{2b} 離乳児の肉眼的病理検査、臓器重量および病理組織学的検査でも検体投与の影響はみられなかった。臓器重量に統計学的有意差が散見されたが、一貫性あるいは用量相関性がみられず、臓器に対する直接作用とは考えられない。

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ラットに投与した場合、繁殖能には影響はないが、3240 ppm 群では体重のわずかな低値が P 世代雌親動物および F₁ 世代雌雄親動物においてみられた。

したがって、無毒性量は親動物に対して 360 ppm（P：雄 24.9 mg/kg/日、雌 28.8 mg/kg/日、F₁：雄 25.6 mg/kg/日、雌 30.9 mg/kg/日）、児動物については 3240 ppm（F₁：雄 163 mg/kg/日、雌 193 mg/kg/日、F₂：雄 247 mg/kg/日、雌 273 mg/kg/日）と判断された。繁殖については、最高投与量の 3240 ppm でも影響はなかった。

結果の概要

世代			親 : P				親 : F ₁			親 : F ₁			児 : F ₂		
投与量 (ppm)			0	40	120	360	0	40	360	0	40	360	0	40	360
動物数	雄		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	雌		24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
死亡数	雄		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
一般状態			検体投与に起因する異常なし						検体投与に起因する異常なし						
体重 ^{a)}	雄		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓ : 投与1週	
	交配前雌		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓ : 投与1週	
	妊娠中		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	哺育期間		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
摂餌量			—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
検体摂取量 (交配前) ^{b)}	雄		—	2.83	8.37	24.9	—	2.78	25.6	—	2.78	25.6	—	2.78	25.6
	雌		—	3.23	9.70	28.8	—	3.31	30.9	—	3.31	30.9	—	3.31	30.9
臓器重量	脾臓-雌	絶対	/						0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64	
		相対							0.18	0.20	0.18	0.18	0.18		
	肝臓-雄	絶対							25.36	25.05	24.92	24.92	24.92		
		相対							4.01	3.87	4.09	4.09	4.09		
	精巣-雄	絶対							3.44	3.89	3.78	3.78	3.78		
		相対							0.54	0.60	0.62	0.62	0.62		
	心臓-雄	絶対							1.79	1.96	1.85	1.85	1.85		
		相対							0.28	0.30	0.30	0.30	0.30		
	副腎-雄	絶対							57	57	62	62	62		
		相対							0.90	0.88	↑1.02	1.02	1.02		
	副腎-雌	絶対							89	↓69	78	78	78		
		相対							2.61	2.16	2.23	2.23	2.23		
	甲状腺-雄	絶対							31	33	38	38	38		
		相対							0.49	0.51	↑0.62	0.62	0.62		
	甲状腺-雌	絶対							35	↓25	↓28	28	28		
		相対							1.00	↓0.79	↓0.80	0.80	0.80		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群 / : 検査せず

a) 統計解析は各世代の交配1週間前および終了時、F₁世代の1週目についてのみ行った。

b) P世代は投与1~14週、F₁世代は投与1~16週 (追加群は1~13週) の間の検体摂取量を算出した。

対照群との有意差の検定 (↑ : P < 0.05、↓↑ : P < 0.01)

Dunnnett の多元 t 検定 : 体重

(つづく)

結果の概要 (つづき)

世代			親 : P 児 : F ₁				親 : F ₁ 児 : F ₂		
投与量 (ppm)			0	40	120	360	0	40	360
親動物	肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし		
	病理組織学的検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし		
	妊娠率 (%)	雄	83.3	83.3	91.6	100.0	91.7	100.0	83.3
		雌	70.8	70.8	83.3	91.7	79.2	83.3	75.0
妊娠期間		21.8	21.8	22.3	22.3	22.3	22.1	22.1	
児動物	平均生存産児数		12.1	12.2	12.4	12.9	12.4	13.1	11.5
	平均死産児数		0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.3
	生存率 (%)	出産時	99.5	97.6	99.6	97.9	99.2	98.1	97.6
		哺育0~4日	99.5	98.5	99.2	98.6	99.6	97.7	100.0
		哺育4~7日	100.0	100.0	99.6	99.6	100.0	99.6	100.0
		哺育7~14日	99.5	100.0	100.0	100.0	99.6	98.8	100.0
		哺育14~21日	100.0	99.5	99.6	96.0	100.0	100.0	100.0
	体重 (g)	哺育0日	6.1	6.6	6.6	↑6.8	6.5	6.5	7.1
		哺育4日	10.6	11.3	11.2	11.1	11.4	11.0	11.6
		哺育7日	15.3	15.6	16.1	15.4	16.2	15.8	16.5
		哺育14日	28.1	28.9	28.0	26.9	27.1	27.0	28.0
		哺育21日	雄	43.2	45.6	45.0	42.6	47.0	45.2
		雌	41.7	40.2	43.6	41.1	44.4	43.0	45.5
	臓器重量	腎臓-雄	絶対	1.47	1.61	1.46	1.22	0.60	0.57
相対			1.19	1.22	1.22	1.31	1.34	1.37	1.37
心臓-雄		絶対	0.66	0.76	0.58	↓0.50	0.27	0.27	0.27
		相対	0.55	0.58	0.49	0.54	0.61	0.63	0.65
副腎-雄		絶対	26	27	27	22	16	16	17
		相対	2.23	2.03	2.25	2.46	3.57	3.87	4.04
甲状腺-雌	絶対	9	10	11	9	8	9	7	
	相対	0.97	1.19	1.10	0.92	1.75	1.97	1.64	
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
病理組織学的検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

/: 検査せず

対照群との有意差の検定 (↑: P < 0.05、↓: P < 0.01)

Dunnnett の多元 t 検定: 体重

Yates 補正 χ^2 検定または Fisher の直接確率検定: 妊娠率

Mann-Whitney の U 検定: 児動物生存率

(つづく)

結果の概要 (つづき) - 追加群

世代		親 : P	児 : F ₁	親 : F ₁	児 : F _{2a} , F _{2b}
投与量 (ppm)		0	3240	0	3240
動物数	雄	12	12	12	12
	雌	24	24	24	24
死亡数	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0
一般状態		検体投与に起因する異常なし		検体投与に起因する異常なし	
体重 ^{a)}	雄	—	有意差なし	—	低値傾向 ↓: 投与32週
	交配前雌	—	低値傾向 ↓: 投与14週	—	低値傾向
	妊娠中	—	低値傾向	—	低値傾向: 2回目
	哺育期間	—	低値傾向	—	低値傾向: 2回目
摂餌量	雄	—	有意差なし	—	有意差なし
	雌	—	有意差なし	—	有意差なし
検体摂取量 (交配前) ^{b)}	雄	—	163	—	247
	雌	—	193	—	273
親動物 臓器重量	脾臓-雌	絶対	/	0.67	↓0.54
		相対		0.22	↓0.18
	肝臓-雄	絶対		24.92	25.96
		相対		3.94	↑4.78
	精巣	絶対		3.69	3.61
		相対		0.60	↑0.66
	心臓-雄	絶対		2.00	↓1.73
		相対		0.32	0.32
	副腎-雄	絶対		62	↓47
		相対		0.99	↓0.87
	副腎-雌	絶対		77	85
		相対		2.52	2.80
	甲状腺-雄	絶対		38	↓28
		相対		0.59	0.52
	甲状腺-雌	絶対		20	22
		相対		0.63	0.72

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群 / : 検査せず

a) 統計解析は各世代の交配1週間前および終了時、F₁世代の1週目についてのみ行った。

b) P世代は投与1~14週、F₁世代は投与1~16週 (追加群は1~13週) の間の検体摂取量を算出した (申請者再計算)。

対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05、↓↓↑↑: P < 0.01)

Dunnett の多元 t 検定: 体重

(つづく)

結果の概要 (つづき) - 追加群

世代		親:P 児:F ₁		親:F ₁ 児:F _{2a} , F _{2b}				
投与量 (ppm)		0	3240	0	3240			
親動物	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常なし		検体投与に起因する異常なし				
	病理組織学的検査	検体投与に起因する異常なし		検体投与に起因する異常なし				
				1回目	2回目	1回目	2回目	
	妊娠率 (%)	雄	83.3	75.0	91.7	91.7	75.0	91.7
		雌	79.2	70.8	70.8	75.0	66.7	70.8
妊娠期間 (日)		22.2	22.3	22.3	22.1	22.2	22.2	
児動物				F _{2a}	F _{2b}	F _{2a}	F _{2b}	
	平均生存産児数	13.1	12.8	13.3	14.4	12.3	13.6	
	平均死産児数	0.6	0.1	0.2	0.2	0.1	0.0	
	生存率 (%)	出産時	95.8	99.1	98.3	98.9	99.5	100.0
		哺育0~4日	99.2	99.1	99.6	99.6	99.0	97.8
		哺育4~7日	100.0	100.	100.0	99.2	99.0	99.6
		哺育7~14日	99.6	100.0	100.0	99.2	99.5	100.0
		哺育14~21日	100.0	99.5	99.6	100.0	99.5	99.6
	体重 (g)	哺育0日	6.6	6.3	6.4	6.4	6.1	6.1
		哺育4日	10.8	10.2	10.8	10.3	10.3	10.1
		哺育7日	15.6	14.6	15.3	14.9	15.0	14.5
		哺育14日	26.8	25.3	25.8	26.3	25.7	25.3
		哺育21日	雄	42.9	39.2	41.7	43.2	40.6
	雌		41.5	37.9	39.8	41.7	38.9	39.3
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常なし		検体投与に起因する異常なし				
臓器重量	腎臓-雄	絶対	1.25	1.17	0.67	0.49		
		相対	1.24	1.17	1.39	↓1.24		
	心臓-雄	絶対	0.53	0.53	0.31	0.23		
		相対	0.52	0.53	0.62	0.58		
	副腎-雄	絶対	28	23	21	↓15		
		相対	2.76	2.41	4.56	3.91		
	甲状腺-雌	絶対	10	15	12	8		
		相対	1.08	1.40	3.49	↓2.54		
病理組織学的検査	検体投与に起因する異常なし		検体投与に起因する異常なし					

- : 対照群
 / : 検査せず

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↓↑↑: P<0.01)

Dunnett の多元 t 検定: 体重

Yates 補正 χ^2 検定または Fisher の直接確率検定: 妊娠率

Mann-Whitney の U 検定: 児動物生存率

⑮繁殖毒性試験

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 A24-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1983 年

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、1 群雄 13 匹、雌 26 匹、投与開始時約 6 週齢

投与期間：P 世代；投与開始から F₁₆ 離乳までの 31 週間、F₁ 世代；離乳時から F_{2b} 離乳後までの 35 週間

(1982 年 3 月 24 日～1983 年 6 月 22 日)

投与方法：検体を 0、150、600、3000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。検体混合飼料は週 1 回調製した。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率；親動物および児動物について、一般状態および生死を毎日観察した。

生存児動物数は哺育 0、4、7、14 および 21 日に記録した。哺育 4 日に哺育児数を 10 匹に調整した、この際には可能な限り雌雄同数となるようにした。

体重および摂餌量；全親動物について試験期間中毎週、個体別に体重を測定し、さらに雌については妊娠 0、6、15 および 20 日目、哺育 0、7、14 および 21 日目にも測定した。児動物については、哺育 0、4、7、14 および 21 日に個体別に体重を測定した。摂餌量は全親動物について、交配期間を除き毎週記録した。

交配および妊娠の確認；雌を同群の雄と 2 対 1 で同居させて交配を行った。翌日の膣垢中に精子が確認されるか膣栓が認められた場合に交尾成立と判断し、妊娠 0 日目とした。

繁殖性に関する指標；交配，妊娠および哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雄妊娠率 (\%)} = (\text{妊娠させた雄動物数} / \text{同居させた雄動物数}) \times 100$$

$$\text{雌妊娠率 (\%)} = (\text{妊娠した雌動物数} / \text{同居させた雌動物数}) \times 100$$

$$\text{出産時生存率 (\%)} = (\text{生存産児数} / \text{出産児数}) \times 100$$

妊娠期間 (分娩完了日 - 妊娠0日)

生後0~4 (調整前)、4 (調整後) ~7、7~14および14~21日の児動物生存率

また、P世代の全雄親動物について、造精機能検査を実施した。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (80日) 1回目交配 (最高15日) 妊娠 (3週) 出産(F _{1a})	雌2対雄1で交配。交尾は陰栓および陰垢中精子で確認 (妊娠0日)	症状観察 (毎日) 体重、摂餌量を毎週測定
	妊娠0、6、15、20日目に体重測定 産児数 (生存および死亡) を記録 妊娠率、妊娠期間を算出		
	哺育 (3週) 離乳 2回目交配 (最高15日) 妊娠 (3週) 出産(F _{1b})	哺育4日目哺育児調整	哺育0、7、14、21日の母動物体重測定 生後0、4、7、14、21日に児動物体重を測定
	哺育 (3週)	F _{1a} 児動物の屠殺 (1回目交配に準ずる)	F _{1a} 児動物全例外表観察後、剖検
F ₁	離乳	F _{1b} 離乳児から継代用の各群雄13匹、雌26匹を選抜 継代用以外のF _{1b} 児動物の屠殺 P世代親動物を屠殺	F _{1b} 児動物各群雌雄各5匹の肉眼的病理検査、 臓器重量測定、病理組織学的検査 P世代親動物剖検、造精機能検査、各群雌雄 各10匹の肉眼的病理検査、臓器重量測定
	生育 (80日) 1回目交配 (最高15日) 妊娠 (3週) 出産(F _{2a})	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	哺育 (3週) 離乳 2回目交配 (最高15日) 妊娠 (3週) 出産(F _{2b})	(1回目交配に準ずる)	(P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
	哺育 (3週) 離乳	F _{2b} 児動物の屠殺	(P世代に準ずる)
		F _{2b} 児親動物屠殺後33-46日後 F ₁ 世代親動物を屠殺	F _{2b} 児動物各群雌雄各5匹の肉眼的病理検査、 臓器重量測定、病理組織学的検査 F ₁ 世代親動物剖検 各群雌雄各10匹の肉眼的 病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査

病理学的検査；P世代親動物はF₁世代動物の選抜後に屠殺して、各群雌雄各10匹について肉眼的病理解剖を実施した。F₁世代親動物は児動物の離乳後33から46日後に屠殺して、各群雌雄各10匹について肉眼的病理解剖を実施した。またF_{1b}およびF_{2b}児動物については離乳時に各群雌雄各5匹を選抜して肉眼的病理解剖を実施した。

肉眼的病理解剖を実施した両世代親動物ならびにF_{1b}およびF_{2b}児動物から摘出した以下の臓器について重量を測定した。

心臓、肝臓、精巣、腎臓、副腎、甲状腺（上皮小体含む）

また、肉眼的病理解剖を実施したF₁世代親動物ならびにF_{1b}およびF_{2b}児動物において、以下の組織について病理組織学的検査を実施した。

副腎、結腸、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、胃、精巣、精巣上体、甲状腺、膀胱、前立腺、子宮、子宮頸

結 果 ： 概要を以降の表に示した。

3例の親動物に死亡が認められたが、いずれも投与に関連する変化はみられなかった。親動物および児動物ともに一般状態に影響はみられなかった。

3000 ppm群では雌親動物（PおよびF₁世代）において体重のわずかな低値が認められたが、雄親動物には体重への影響はみられなかった。3000 ppm群の児動物体重（F₁世代およびF₂世代）においても哺育7日から21日目に低値がみられた。150 ppmおよび600 ppm群のF_{1b}の雄哺育児にて哺育21日目に体重の低下が認められたが、用量との関連性がなく、雌には同様な変化がみられないこと、他の世代にも影響が認められなかったことから、この変化については検体投与に関連しないと考えられた。

親動物の摂餌量および繁殖成績、児動物の生存率に検体投与群と対照群間で差はみられなかった。

P世代親動物ならびにF₁世代親動物、F_{1b}およびF_{2b}離乳児の肉眼的病理検査にも検体投与の影響はみられなかった。P世代親動物またはF₁世代親動物の雄の肝臓、副腎および腎臓重量に統計学的有意差が散見されたが、世代を通しての一貫性あるいは用量との関連性がみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。F_{1b}およびF_{2b}離乳児の甲状腺、肝臓、腎臓、心臓重量についても統計学的有意差が散見されたが、世代を通しての一貫性あるいは用量との関連性がみられず、病理組織所見にも変化がみられなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

F₁世代親動物の雄の病理組織学的検査にて、副腎および肝臓の空胞変性がみられたが、これらの所見は雌には認められなかった。また、肝臓の所見は用量との関連性がないこと、副腎の所見は臓器重量との関連性がなく、臨床症状、体重、摂餌量、繁殖パラメータに過度のストレスを示唆するような徴候は認められなかったことから、観察された病理組織所見は、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体－繁殖>

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ラットに投与した場合、繁殖能には影響はみられないが、3000 ppm群の雌親動物（PおよびF₁世代）にわずかな体重増加抑制が、3000 ppm群の哺育児（F₁世代およびF₂世代）にも体重の低値がみられた。

結果の概要

世代		親：P				親：F ₁				
投与量 (ppm)		0	150	600	3000	0	150	600	3000	
動物数	雄	13	13	13	13	13	13	13	13	
	雌	26	26	26	26	26	26	26	26	
死亡数	雄	0	0	1	1	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	1	0	0	
一般状態		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし				
平均 体重 ^{a)}	雄	投与12週	100	103	102	99	100	101	98	94
	雌	投与11週	100	99	97	↓94	100	97	98	91
		投与12週	100	99	97	94	100	97	98	↓91
		妊娠20日 ^{b)}	100	94	99	96	100	100	98	92
		哺育21日 ^{b)}	100	96	99	98	100	102	102	94
		妊娠20日 ^{c)}	100	98	99	96	100	97	98	93
		哺育21日 ^{c)}	100	96	99	99	100	98	98	96
摂餌量		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし				
検体摂取量 (交配前投与) ^{d)}		雄	—	10.7	42.7	214	—	11.0	45.9	226
		雌	—	12.4	48.9	249	—	12.7	50.4	259
臓器 重量	肝臓-雄	絶対	100	89	102	↑120	100	103	105	114
		相対	100	95	98	↑120	100	96	99	↑113
	副腎-雄	絶対	100	↓76	91	↓82	100	98	102	98
		相対	100	83	88	82	100	93	97	98
	腎臓-雄	絶対	100	89	94	96	100	97	99	96
		相対	100	97	↓90	96	100	↓91	94	95
肉眼的病理検査		検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし				
病理組織学的検査		/				有所見動物数/検査動物数				
副腎-雄 空胞変性						2/10	3/10	8/10	10/10	
肝臓-雄 空胞変性(脂肪)						7/10	7/10	10/10	4/10	
肝臓-雄 空胞変性(水腫性)						6/10	4/10	9/10	6/10	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

—：対照群

/：検査せず

平均体重、臓器重量は対照群に対する比率(%)を示した。

a) 統計解析は各世代の交配前投与期間についてのみ行った。

b) 1回目交配

c) 2回目交配

d) 申請者算出 両世代とも交配前投与期間の平均検体摂取量を算出した。

対照群との有意差の検定(↓↑: P < 0.05、↓↓↑: P < 0.01)

Dunnnettの多元t検定：体重、臓器重量

(つづく)

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P				親 : F ₁				
投与量 (ppm)		0	150	600	3000	0	150	600	3000	
親動物	1回目交配 妊娠率 (%)	雄	92.3	92.3	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		雌	80.8	69.2	88.5	80.8	84.6	88.0	92.3	88.5
	妊娠期間		22.2	22.0	22.2	21.9	21.9	22.0	22.0	21.9
	2回目交配 妊娠率 (%)	雄	100.0	84.6	100.0	84.6	100.0	100.0	100.0	100.0
		雌	84.6	69.2	76.9	73.1	80.8	88.0	88.5	96.2
	妊娠期間		22.1	21.8	21.8	22.1	22.2	22.1	22.1	22.0
児動物	平均生存産児数 ^{b)}		13.2	11.9	12.7	12.6	12.3	13.7	12.5	11.8
	平均死産児数 ^{b)}		0.3	0.2	0.4	0.3	0.2	0.1	0.5	0.1
	平均生存産児数 ^{c)}		12.7	12.1	13.5	12.6	13.4	13.5	12.3	13.5
	平均死産児数 ^{c)}		0.1	0.5	0.6	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
	生存率 (%) ^{b)}	出産時	97.9	98.6	96.7	97.4	98.2	99.3	96.5	99.3
		哺育0~4日	98.9	96.7	99.7	97.7	98.9	98.7	98.7	98.9
		哺育4~7日	100.0	98.9	99.6	99.5	100.0	100.0	100.0	99.5
		哺育7~14日	100.0	99.4	100.0	99.5	100.0	100.0	99.6	99.5
		哺育14~21日	100.0	99.4	100.0	100.0	100.0	99.5	100.0	100.0
	体重 ^{b)}	哺育0日	100	100	103	95	100	95	100	97
		哺育4日	100	100	100	93	100	95	100	98
		哺育7日	100	95	95	↓91	100	95	99	↓93
		哺育14日	100	94	95	↓91	100	97	102	↓93
		哺育21日	雄	100	92	97	↓89	100	97	103
	雌	100	92	97	↓88	100	98	103	95	
	生存率 (%) ^{c)}	出産時	99.3	96.0	96.1	98.4	98.3	99.3	98.6	98.3
		哺育0~4日	99.3	98.2	99.6	97.5	99.6	98.7	94.7	94.4
		哺育4~7日	100.0	100.0	100.0	100.0	99.5	100.0	100.0	100.0
		哺育7~14日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.6
		哺育14~21日	100.0	99.4	100.0	100.0	98.5	100.0	100.0	99.2
体重 ^{c)}	哺育0日	100	98	100	97	100	97	103	95	
	哺育4日	100	97	97	94	100	98	103	93	
	哺育7日	100	94	94	91	100	96	99	↓89	
	哺育14日	100	93	92	↓89	100	96	97	↓88	
	哺育21日	雄	100	↓91	↓91	↓86	100	96	100	↓87
雌	100	93	93	↓89	100	97	99	↓87		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

児動物体重は対照群に対する比率 (%) を示した。

b) 1回目交配 (F_{1a}またはF_{2a})

c) 2回目交配 (F_{1b}またはF_{2b})

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.05、↓↓↑↑ : P < 0.01)

Dunnnett の多元 t 検定 : 児動物体重、平均生存産児数、平均死産児数

Yates補正 χ^2 検定またはFisherの直接確率検定 : 妊娠率

Mann-Whitney の U 検定 : 児動物生存率

(つづく)

結果の概要 (つづき)

世代			親 : P				親 : F ₁				
投与量 (ppm)			0	150	600	3000	0	150	600	3000	
児動物	臓器重量	甲状腺-雄	絶対	100	↓77	↓54	↓62	100	80	90	100
			相対	100	↓69	↓51	↓63	100	89	97	116
		甲状腺-雌	絶対	100	91	73	91	100	↓80	↓80	↑130
			相対	100	117	100	107	100	71	74	↑153
		肝臓-雌	絶対	100	88	↓85	104	100	98	109	97
			相対	100	94	98	113	100	92	104	104
	腎臓-雄	絶対	100	105	107	99	100	92	97	↓76	
		相対	100	100	97	103	100	95	101	88	
	心臓-雄	絶対	100	100	102	95	100	↓89	103	↓86	
		相対	100	94	91	98	100	92	106	98	
	肉眼的病理検査			検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			
	病理組織学的検査			検体投与に起因する異常なし				検体投与に起因する異常なし			

臓器重量は対照群に対する比率 (%) を示した。

対照群との有意差の検定 (↓↑ : P < 0.05、↓↑↑ : P < 0.01)

Dunnett の多元 t 検定 : 児動物臓器重量

⑩催奇形性試験

1)ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度:

供試動物: Sprague-Dawley 系妊娠ラット (交配時約 9 週齢)、主群; 1 群 24 匹、
サテライト群; 1 群 10 匹

投与期間: 妊娠 6~15 日の 10 日間 (1993 年 7 月 16 日~8 月 8 日)

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁させ、50、180 および
650 mg/kg/日の投与レベルで妊娠 6 日目*) から 15 日目まで 10 日間、毎日 1 回強制経
口投与した。なお、対照群には 1%CMC水溶液のみを同様に投与した。また、サテラ
イト群には検体を 1%CMC水溶液に懸濁させ、50、650 および 1000 mg/kg/日の投与レ
ベルで妊娠 6 日目から 15 日目まで 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

*) 膣垢中の精子または膣栓を確認した日を妊娠 0 日として起算した。

用量設定根拠;

観察・検査項目:

母動物; 一般症状および生死を 1 日 2 回観察し、投与期間中は投与後 1~4 時間に詳細な観察を
行った。主群動物については、妊娠 0、6、9、12、16、20 日に体重を測定、妊娠 0~6、
6~11、11~16、16~20 日間の摂餌量を記録し、妊娠 20 日目に全生存動物を安楽死さ
せて肉眼的病理検査を行い、肝臓および子宮の重量を測定した。その後、摘出した子
宮および卵巣について、生存および死亡胎児数、吸収胚数、黄体数を検査した。サテ
ライト群動物については、妊娠 0、6、9、12、16 日に体重を測定、妊娠 0~6、6~11、
11~16 日間の摂餌量を記録し、妊娠 16 日目に安楽死させて肉眼的病理検査を行い、
肝臓重量を測定した。

生存胎児；体重測定、性別判定および外表異常の評価を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については顕微解剖法により内臓異常の有無を観察した。

結 果：概要を次表に示した。

母動物；死亡は認められなかった。

投与期間中 180 mg/kg/日以上 of 投与群で体重増加抑制がみられ、650 および 1000 mg/kg/日群については、摂餌量の減少、歩様踳踉、流涎および肛門生殖器部の汚れの発現頻度増加、ならびに絶対肝臓重量の増加（サテライト群のみ）が認められた。肉眼的病理検査では、検体投与による影響は認められなかった。

生存胎児；650 mg/kg/日群では体重の低値、尾部奇形および骨化変異の発現頻度増加がみられた。また、骨化変異の発現頻度増加は 180 mg/kg/日群でも認められた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した時の母動物および胎児動物における無毒性量は 50 mg/kg/日であった。また、母動物毒性がみられる用量でのみ発生毒性がみられた。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		対照	50	180	650	1000	
1群あたり動物数	主群	24	24	24	24	0	
	サテライト群	10	10	0	10	10	
母動物	妊娠動物数 (率)		31 (91.2)	33 (97.1)	24 (100.0)	33 (97.1)	10 (100.0)
	死亡数		0	0	0	0	0
	一般状態 (発現例数):						
	歩様蹠踉		0	0	0	12	10
	流涎		0	0	0	27	10
	肛門生殖器部汚れ		0	0	1	16	7
	体重変化		—	有意差なし	↓: 妊娠 6-9、6-16 日	↓: 妊娠 6-9、6-16 日	↓: 妊娠 6-9、12-16、6-16 日
	摂餌量		—	有意差なし	有意差なし	↓: 妊娠 6-11 日	↓: 妊娠 6-11 日
	妊娠子宮重量		77.4	77.4	69.6	68.9	
	補正体重増加量		32.0	31.8	26.7	↓ 24.5	
	主群	最終体重		292	289	282	282
		肝臓重量	絶対	15.962	15.613	15.307	16.337
	体重比		5.46	5.40	5.42	↑ 5.80	
	サテライト群	最終体重		296	292		277
肝臓重量		絶対	12.918	12.640		↑ 14.675	
	体重比	4.36	4.34		↑ 5.30		
肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常なし					
着床所見	検査母動物数		22	23	24	24	
	平均黄体数		16.3	16.3	15.9	15.7	
	平均着床数		14.8	14.9	13.8	15.0	
	着床前損失		0.090	0.076	0.127	0.038	
	平均吸収胚数		0.6	0.7	0.7	0.6	
	平均生存胎児数		14.1	14.1	13.1	14.4	
	死亡胎児数		0	0	0	0	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

—: 対照群

着床前損失 = (黄体数 - 着床数) / 黄体数

対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05, ↓↓↑↑: P < 0.01)

Dunnett 検定または Dunn の順位和検定: 体重、摂餌量、妊娠子宮重量、臓器重量、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数

Fisher の直接確率検定: 死亡率、妊娠率、胎児異常・変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	50	180	650
平均胎児体重 (g)	雄	3.44	3.49	3.32	↓ 2.70
	雌	3.27	3.22	3.11	↓ 2.58
性比 (雄/雌)		0.8	0.9	1.0	0.9
外表検査胎児 (腹) 数		311 (22)	325 (23)	315 (24)	345 (24)
外表異常を有する胎児 (腹) 数		1 (1)	1 (1)	1 (1)	↑ 14 (↑ 9)
無尾		0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
象鼻		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
眼球突出部欠損-両側		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
過剰生殖口		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
開眼-片側		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
眼球突出部狭小化-片側		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
無顎-下顎欠損		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
小口		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
索状尾		0 (0)	0 (0)	1 (1)	8 (6)
鎖肛		0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
外鼻孔欠損-両側		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
正中顔面裂		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
臍ヘルニア		1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
ドーム状頭蓋		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
脊椎彎曲		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
外表変異を有する胎児 (腹) 数		0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
テカテカ光る (硝子様) 外観		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
鼻部血腫		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
内臓検査胎児 (腹) 数		162 (22)	171 (23)	161 (24)	187 (24)
内臓異常を有する胎児 (腹) 数		1 (1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
網膜嚢形成		1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
側脳室拡大		0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
第3脳室拡大		0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↓↑↑: P<0.01)

Dunnnett 検定または Dunn の順位和検定: 胎児体重

Fisher の直接確率検定: 胎児異常・変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	50	180	650
生 存 胎 児	内臓変異を有する胎児 (腹) 数	6 (4)	17 (9)	5 (3)	2 (2)
	無名動脈欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	腎盂拡張	3 (2)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
	尿管蛇行	6 (4)	16 (9)	4 (2)	1 (1)
	尿管異常走行	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尿管拡張	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	骨格検査胎児 (腹) 数	150 (22)	155 (23)	156 (24)	170 (24)
	骨格異常を有する胎児 (腹) 数	4 (3)	6 (4)	2 (2)	↑17 (10)
	下顎骨癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	頭蓋骨変形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	2 (1)
	鼻骨癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	前上顎骨と上顎骨の癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	口蓋裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	上顎骨癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	口蓋棚と上顎骨との癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頭頂骨と前頭骨の癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頬骨弓小型・変形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頬骨弓肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頭蓋骨欠損	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	外後頭骨と頸椎の癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	頸椎横突起癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
	第6頸椎存在	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	第5腰椎存在	0 (0)	4 (3)	0 (0)	3 (3)
	腰椎横突起変形・大型化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	腰椎体変形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	仙椎・尾椎欠損	0 (0)	0 (0)	1 (1)	10 (7)
	仙椎横突起癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	仙椎体変形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	波状肋骨	4 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
上腕骨短小・変形	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
肩甲骨弯曲	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
鎖骨変形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↓↑: P<0.01)

Fisher の直接確率検定: 胎児異常・変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	50	180	650
生 存 胎 児	骨格変異を有する胎児 (腹) 数	121 (22)	117 (22)	↑ 143 (24)	↑ 170 (24)
	頭頂間骨不完全骨化	35 (15)	21 (11)	27 (13)	31 (12)
	後頭上骨不完全骨化	36 (14)	31 (11)	34 (13)	53 (18)
	舌骨未骨化	44 (17)	33 (13)	42 (16)	33 (15)
	側頭鱗骨不完全骨化	13 (8)	6 (4)	9 (6)	12 (6)
	舌骨不完全骨化	5 (5)	2 (2)	6 (6)	25 (13)
	頬骨不完全骨化	14 (8)	8 (4)	7 (4)	16 (9)
	頭頂骨不完全骨化	6 (6)	2 (2)	5 (4)	7 (3)
	頬骨未骨化	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0 (0)
	前頭骨不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
	上顎骨不完全骨化	6 (4)	1 (1)	4 (3)	7 (3)
	蝶形骨前部不完全骨化	3 (3)	1 (1)	2 (1)	10 (6)
	顎間骨不完全骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	蝶形骨基底不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
	鼓室骨不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
	側頭鱗骨未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	頸椎横突起不完全骨化	14 (9)	18 (11)	13 (9)	67 (20)
	頸部骨化	0 (0)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
	胸椎体不完全骨化	12 (8)	23 (13)	26 (14)	96 (24)
	胸椎体分離	1 (1)	2 (2)	8 (5)	28 (12)
	胸椎体未骨化	0 (0)	4 (4)	1 (1)	66 (21)
	胸椎横突起不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	腰椎体不完全骨化	0 (0)	0 (0)	2 (2)	10 (7)
	腰椎横突起不完全骨化	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	腰椎体分離	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (3)
	腰椎横突起未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	仙椎横突起不完全骨化	40 (15)	35 (13)	44 (18)	80 (21)
	仙椎横突起未骨化	26 (9)	15 (9)	22 (12)	50 (17)
仙椎体未骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
仙椎体不完全骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
第3仙椎に隣接した別の骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
尾椎横突起未骨化	58 (20)	42 (16)	66 (22)	109 (23)	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↓↑: P<0.01)

Fisher の直接確率検定: 胎児異常・変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	50	180	650
生存胎児	尾椎体未骨化	1 (1)	3 (3)	3 (2)	17 (8)
	尾椎体不完全骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	7 (4)
	第5胸骨分節未骨化	82 (20)	84 (18)	97 (23)	130 (23)
	第6胸骨分節未骨化	80 (20)	78 (17)	110 (23)	163 (24)
	第4胸骨分節不完全骨化	5 (4)	12 (8)	10 (8)	36 (15)
	第2胸骨分節未骨化	4 (4)	5 (5)	5 (4)	25 (11)
	第4胸骨分節未骨化	1 (1)	0 (0)	3 (2)	14 (7)
	第3胸骨分節分離	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	第1胸骨分節未骨化	0 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (3)
	第3胸骨分節未骨化	1 (1)	1 (1)	0 (0)	5 (5)
	第3胸骨分節不完全骨化	2 (1)	1 (1)	2 (1)	9 (6)
	第4胸骨分節分離	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	第1胸骨分節不完全骨化	4 (3)	0 (0)	3 (2)	10 (6)
	腰肋痕跡状	3 (3)	0 (0)	1 (1)	5 (3)
	第13肋骨短小	8 (4)	11 (4)	5 (4)	2 (2)
	第14肋骨短小	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	肋骨肥厚	4 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	第12肋骨両側存在	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	第13肋骨痕跡状	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	肋骨不完全骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第14胸肋片側	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	第14胸肋痕跡状	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	中手骨不完全骨化	4 (3)	1 (1)	2 (2)	7 (3)
	中手骨未骨化	3 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	中足骨不完全骨化	3 (2)	2 (2)	8 (7)	48 (15)
	中足骨未骨化	2 (2)	2 (2)	1 (1)	19 (11)
	恥骨不完全骨化	6 (6)	3 (3)	9 (6)	38 (13)
	恥骨未骨化	4 (3)	4 (4)	2 (2)	3 (1)
腸骨不完全骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
坐骨不完全骨化	4 (2)	0 (0)	2 (2)	6 (3)	
坐骨未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	

対照群との有意差の検定 (↓↑: $P < 0.05$ 、↓↓↑: $P < 0.01$)

Fisherの直接確率検定: 胎児異常・変異の発現頻度

2)ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A26)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体純度：

供試動物：SD系妊娠ラット（交配時約14週齢）、1群24匹

投与期間：妊娠7～17日の11日間（試験期間1979年5月21日～6月22日）

投与方法：検体を0.1%のTween 80を含む1.0%カルボキシメチルセルロース（CMC）水溶液に懸濁させ、40、100および250 mg/kg/日の投与レベルで妊娠7日目（膈垢中の精子または膈栓を確認した日を妊娠0日として起算）から17日目まで11日間、毎日1回強制経口投与した。なお、溶媒対照群には0.1%のTween 80を含む1.0%CMC水溶液のみを、陽性対照群にはアスピリンを1.0%CMC水溶液に懸濁させ200 mg/kg/日の投与レベルで同様に投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

母動物；投与期間中は一般症状および生死を毎日観察し、体重を毎日測定した。妊娠21日目に全生存動物を安楽死させて肉眼的病理検査を行い、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣および妊娠子宮の重量を測定した。その後、摘出した子宮および卵巣について、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数および黄体数を検査した。

生存胎児；外表異常の有無を観察し、性別を判定した後、体重を測定した。各同腹児群の2/3の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの1/3の胎児については、ブアン液に固定し内臓異常の有無を観察した。

結 果：概要を次表に示した。

母動物；死亡および検体投与の影響と考えられる一般状態の変化は認められなかった。

100および250 mg/kg/日群および陽性対照群では統計学的に有意な体重増加抑制がみられた¹⁾。また、肝臓重量の増加が250 mg/kg/日群および陽性対照群に、副腎重量の減少が100および250 mg/kg/日群および陽性対照群に、脾臓重量の増加が陽性対照群にそれぞれ統計学的に有意に認められた。

肉眼的病理検査では、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体－催奇形>

生存胎児；陽性対照群では、陰性対照群に比べて胎児体重の有意な減少が認められたが、検体投与群では胎児体重、性比、生存胎児数などに有意な変化は認められなかった。

胎児異常については、陽性対照群に脳脊髄破裂や波状肋骨などの異常が多数認められ、明らかに催奇形性を示すものであった。一方、検体投与群では異常の発生頻度はいずれも陰性対照群と有意差がなく、用量相関性も認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は 40 mg/kg/日、胎児動物の無毒性量は 250 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 250 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

体重及び体重増加量一覧

投与量(mg/kg/日)	陰性対照	40	100	250	陽性対照	
体重 (g)	0 日目	252.0	249.6 (99)	249.3 (99)	248.4 (99)	248.9 (99)
	1 日目	253.7	252.0 (99)	250.5 (99)	249.9 (99)	251.5 (99)
	2 日目	256.9	255.0 (99)	253.6 (99)	253.9 (99)	256.0 (100)
	3 日目	259.3	257.7 (99)	255.8 (99)	256.3 (99)	259.1 (100)
	4 日目	261.5	260.4 (100)	257.7 (99)	257.9 (99)	262.6 (100)
	5 日目	262.3	261.5 (100)	259.8 (99)	260.5 (99)	263.1 (100)
	6 日目	265.8	264.0 (99)	260.6 (98)	261.8 (98)	267.5 (101)
	7 日目	268.9	265.6 (99)	262.0 (97)	263.3 (98)	269.8 (100)
	8 日目	269.4	267.5 (99)	261.7 (97)	263.3 (98)	266.5 (99)
	9 日目	272.8	267.9 (98)	↓263.1 (96)	264.5 (97)	267.2 (98)
	10 日目	277.3	271.9 (98)	↓266.8 (96)	268.8 (97)	270.4 (98)
	11 日目	282.0	275.1 (98)	↓270.9 (96)	↓272.5 (97)	275.4 (98)
	12 日目	285.9	277.7 (97)	↓274.2 (96)	↓276.9 (97)	279.9 (98)
	13 日目	290.3	282.3 (97)	↓278.6 (96)	281.2 (97)	282.3 (97)
	14 日目	293.8	285.4 (97)	↓282.4 (96)	284.6 (97)	286.2 (97)
	15 日目	298.9	292.4 (98)	↓287.9 (96)	289.4 (97)	290.3 (97)
	16 日目	307.6	300.0 (98)	↓294.5 (96)	↓295.0 (96)	↓297.5 (97)
	17 日目	318.8	311.0 (98)	↓305.0 (96)	↓305.2 (96)	↓305.0 (96)
	18 日目	332.7	324.1 (97)	↓317.0 (95)	↓318.2 (96)	↓317.5 (95)
	19 日目	344.8	337.2 (98)	↓330.0 (96)	↓330.1 (96)	↓329.9 (96)
	20 日目	350.8	341.9 (97)	↓338.7 (97)	341.0 (97)	341.9 (97)
21 日目	342.0	334.0 (98)	333.2 (97)	341.9 (100)	349.6 (102)	
体重 増加量 (g)	0-7 日目	16.9	16.0 (95)	12.7 (75)	14.9 (97)	20.9 (124)
	7-18 日目	63.8	58.5 (92)	55.0 (86)	54.9 (86)	47.7 (75)
	18-21 日目	9.3	9.9 (106)	16.2 (174)	23.7 (255)	32.1 (345)
	0-21 日目	89.9	84.5 (105)	83.9 (93)	93.5 (104)	↑100.7 (112)

対照群との有意差の検定 (↓↑: P < 0.05、↓↓↑: P < 0.01、t 検定)

体重の数値は平均体重又は平均体重増加量を、括弧内の数字は対照群比を示す。

投与期間は妊娠 7-17 日目までであるため、妊娠 7-18 日目までの体重及び体重増加量を網掛けで記載した。体重及び妊娠 0-21 日目までの体重増加量は報告書の Table (Table 1-1 及び 1-2) から抜粋した。妊娠 0-7 日目まで、7-18 日目まで及び 18-21 日目までの体重増加量は、申請者が平均体重から算出し、統計処理は実施しなかった。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		陰性対照	40	100	250	陽性対照		
1群あたり動物数		24	24	24	24	24		
妊娠動物数 (率)		22 (91.7)	21 (87.5)	21 (87.5)	22 (91.7)	22 (91.7)		
死亡数		0	0	0	0	0		
一般状態		検体投与に起因する異常なし						
体重		—	有意差なし	↓: 妊娠 9-16、 20 日 ↓: 妊娠 17-19 日	↓: 妊娠 11、 12、16 日 ↓: 妊娠 17-19 日	↓: 妊娠 16 日 ↓: 妊娠 17-19 日		
体重増加量 ²⁾		89.9	84.5	83.9	93.5	↑100.7		
母動物	臓器重量	最終体重		258.0	252.0	252.0	261.6	↑269.5
		肝臓	重量	10.679	10.277	10.952	↑12.000	↑↑13.486
	体重比		4.133	4.073	4.344	↑4.566	↑↑5.001	
	脾臓	重量	0.490	0.462	0.522	0.502	↑↑0.599	
		体重比	0.189	0.183	0.207	0.191	↑↑0.222	
	副腎右	重量	0.0461	0.0435	↓0.0395	↓↓0.0374	↓↓0.0351	
		体重比	0.018	0.017	0.016	↓0.014	↓↓0.013	
	副腎左	重量	0.0481	0.0459	↓0.0406	↓0.0388	↓↓0.0376	
		体重比	0.019	0.018	0.016	↓0.015	↓↓0.014	
	卵巢右	重量	0.0604	0.0586	0.0579	0.0606	0.0550	
		体重比	0.023	0.023	0.023	0.023	↓0.020	
	肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常なし					
着床所見	検査母動物数		22	21	21	22	22	
	平均黄体数		15.5	14.9	14.6	15.0	15.8	
	平均着床数		14.6	14.4	14.0	14.3	15.5	
	平均生存胎児数		14.0	13.8	13.5	13.4	14.2	
	早期死亡胎児数		14	13	10	19	26	
	後期死亡胎児数		0	0	0	1	1	
生存胎児	性比 (雄/雌)		1.05	0.88	1.01	1.25	0.92	
	平均胎児体重 (g)	雄	4.621	4.695	4.665	4.602	↓↓3.800	
		雌	4.353	4.435	4.373	4.341	↓↓3.665	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。 — : 対照群

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↑↑: P<0.01、↓↓↑↑: P<0.001)

t 検定: 母動物体重、胎児体重、黄体数、着床数

Mann-Whitney の U 検定: 胎児異常の発生率

χ² 検定: 性比、妊娠率、胎児死亡率、異常胎児を有する腹数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		陰性対照	40	100	250	陽性対照
生 存 胎 児	外表検査胎児 (腹) 数	308 (22)	290 (21)	284 (21)	295 (22)	313 (22)
	外表異常を有する胎児 (腹) 数	1 (1)	2 (1)	0 (0)	2 (2)	↑20 (↑9)
	脳ヘルニア	0	0	0	0	2
	外脳症	0	0	0	1	0
	小頭症	1	0	0	0	0
	脳脊髄破裂	0	0	0	0	↑16
	内臓破裂	0	0	0	0	1
	皮下水腫	0	0	0	0	1
	内反足	0	1	0	1	0
	曲尾	0	1	0	0	1
	短尾	0	0	0	0	1
	外表変異:					
	未熟胎児	0	0	0	2	0
	皮下点状出血	4	3	0	8	2
	内臓検査胎児 (腹) 数	109 (22)	100 (21)	97 (21)	102 (22)	108 (22)
	内臓異常を有する胎児 (腹) 数	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	3 (3)
	無眼球症	1	0	0	0	0
	右鎖骨下動脈気管背側走行	0	0	0	0	1
	腎臓片側欠損	0	0	0	0	1
	腎臓低形成	0	0	0	1	1
	右大動脈弓遺残	0	0	0	1	0
	内臓変異:					
	腎盂拡張	2	0	0	0	3
	骨格検査胎児 (腹) 数	199 (22)	190 (21)	187 (21)	193 (22)	205 (22)
	骨格異常を有する胎児 (腹) 数	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	↑↑40 (↑↑14)
	頭蓋骨欠損と二分脊椎	0	0	0	0	9
	頸椎癒合	0	0	0	0	2
	胸椎癒合	0	0	0	0	2
	腰椎癒合	0	0	0	0	5
	波状肋骨	0	1	0	0	↑↑32

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↓↑: P<0.01、↓↓↓↑↑: P<0.001)

Mann-Whitney の U 検定: 胎児異常の発生率

χ^2 検定: 異常胎児を有する腹数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		陰性対照	40	100	250	陽性対照	
生存胎児	骨格変異を有する胎児数	11	18	16	21	↑↑ 194	
	頸肋	3	8	2	0	1	
	胸骨分節非対称	2	0	0	0	15	
	胸骨分節分離	1	0	0	0	12	
	二葉型胸骨分節	1	2	0	2	6	
	第14肋骨痕跡状	1	1	3	7	↑↑ 98	
	第14肋骨過剰	0	0	0	0	↑↑ 42	
	第15肋骨痕跡状	0	0	0	0	7	
	肋骨短小	1	0	0	1	1	
	胸椎体分離	0	0	1	0	↑↑ 124	
	二葉型胸椎体	3	7	10	13	↑↑ 163	
	腰椎体分離	0	0	0	0	↑↑ 43	
	二葉型腰椎体	0	0	0	1	↑↑ 75	
	胸椎および腰椎骨数過剰	0	0	0	0	↑↑ 69	
	骨化遅延:						
		胸骨分節不完全骨化	18	16	↓ 6	9	18
		胸骨分節未骨化	13	5	4	0	35
	骨化進行度:						
		頸椎体数	4.9	5.2	4.6	4.4	↓↓ 1.2
		前肢基節骨数	7.6	7.6	7.3	7.3	↓↓ 2.4
	後肢基節骨数	4.2	4.3	3.4	↓ 2.9	↓↓ 0.0	
	中足骨数	9.9	10.0	9.9	10.0	↓↓ 8.0	
	仙尾椎数	11.8	12.2	11.5	11.6	↓↓ 9.7	

対照群との有意差の検定 (↓↑: P<0.05、↓↓↑: P<0.01、↓↓↑↑: P<0.001)

Mann-Whitney の U 検定: 胎児異常の発生率

χ²検定: 異常胎児を有する腹数

3)ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種妊娠ウサギ (約 7 ヶ月齢)、1 群 15 匹

投与期間: 妊娠 6~18 日目の 13 日間 (1992 年 8 月 10 日~1992 年 9 月 5 日)

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁させ、80、160、320 および 400 mg/kg/日の投与レベルで妊娠 6 日目* から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回 強制経口投与した。なお、対照群には 1%CMC水溶液を同様に投与した。

*) 自然交配で交尾が確認された日を妊娠 0 日目として起算した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物; 一般症状および生死を 1 日 2 回観察し、妊娠 0、5~19、24 および 30 日には詳細な観察を行った。体重を妊娠 0、6、9、12、15、19、24 および 30 日に測定し、妊娠 30 日の体重から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。摂餌量は妊娠 3~4 日間、5~20 日の毎日、24~25、29~30 日間で記録した。妊娠 30 日目に全生存動物を安楽死させて肉眼的病理検査を行い、肝臓重量を測定した。その後、摘出した子宮および卵巣について、生存および死亡胎児数、吸収胚数、着床数、黄体数を検査した。

生存胎児; 全ての胎児について外表異常の有無を検査し、個別別に体重を測定した。全ての胎児を屠殺して顕微解剖法により内臓異常を検査するとともに性別を判定し、眼球と脳を肉眼で評価した。その後、骨格標本作製し、骨格の異常を検査した。

結 果: 概要を次表に示した。

母動物; 対照群および 400 mg/kg/日群の各 1 例が投与過誤により死亡した以外に死亡は認められなかった。また、毒性徴候はいずれの用量でも認められなかった。

平均体重および体重増加量には対照群と比較して統計学的に有意な低下はみられなかったが、400 mg/kg/日群では妊娠 6~19 日に体重増加量のわずかな低下 (対照群値より 37%低値) がみられた。また、400 mg/kg/日群では投与期間中の摂餌量が対照群に比べて減少した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－催奇形＞

着床所見、肝臓重量および肉眼的病理検査では、検体投与による影響は認められなかった。

生存胎児；胎児体重および性比に検体投与の影響は認められず、外表、内臓および骨格の異常および変異の発現率の増加も認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの無毒性量は、母動物に対して 320 mg/kg/日、胎児動物に対して 400 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 400 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		対照	80	160	320	400	
1群あたり動物数		15	15	15	15	16 ^{a)}	
母動物	妊娠動物数 (率)	14 (93.3)	12 (80.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	15 (93.8)	
	死亡数	1	0	0	0	1	
	流早産	0	0	0	1	2	
	一般状態	検体投与に起因する異常なし					
	体重変化	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	増加抑制傾向	
	摂餌量	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	↓: 妊娠9-10、13-15、16-18日 ↓: 妊娠15-16日	
	妊娠子宮重量	490.5	569.6	509.7	535.5	504.3	
	補正体重	3431.2	3421.8	3432.5	3488.3	3550.3	
	肝臓重量	重量 (g)	94.633	90.709	98.218	102.276	96.776
		体重比 (%)	2.76	2.65	2.87	2.93	2.73
	肉眼的病理所見		検体投与に起因する異常なし				
	着床所見	検査母動物数	13	12	15	13	13
		平均黄体数	9.8	9.3	9.3	9.9	9.6
		平均着床数	8.3	8.9	8.0	9.2	8.5
着床前損失		0.13	0.03	0.13	0.07	0.12	
平均吸収胚数		1.4	0.8	0.7	0.8	0.8	
平均生存胎児数		6.9	8.1	7.3	8.4	7.6	
死亡胎児数		0	0	0	0	0	
生存胎児	胎児体重 (g)	雄	49.2	49.6	49.7	46.2	47.6
		雌	47.1	48.5	47.5	44.8	46.6
	性比 (雄/雌)	0.8	0.9	1.0	1.3	0.7	

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

—: 対照群

a) 1例が投与過誤により妊娠6日(投与初日)に死亡したので、別の動物を割り付けた。

着床前損失 = (黄体数 - 着床数) / 黄体数

対照群との有意差の検定 (↓: P < 0.05、↓↓: P < 0.01)

Dunnett 検定または Dunn の順位和検定: 体重、摂餌量、妊娠子宮重量、臓器重量、黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胚数、着床前損失、胎児体重

Fisher の直接確率検定: 死亡率、妊娠率、胎児異常・変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	80	160	320	400
生存胎児	外表検査胎児 (腹) 数	90 (13)	97 (12)	110 (15)	109 (13)	99 (13)
	外表異常を有する胎児 (腹) 数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	短尾	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	外表変異を有する胎児 (腹) 数	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)
	眼球突出部腫大	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0 (0)
	内臓検査胎児 (腹) 数	90 (13)	97 (12)	110 (15)	109 (13)	99 (13)
	内臓異常を有する胎児 (腹) 数	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	側脳室拡張	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	大動脈弓異常走行	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	横隔膜ヘルニア	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	異所性腎	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	内臓変異を有する胎児 (腹) 数	6 (3)	5 (1)	4 (3)	3 (3)	3 (2)
	虹彩暗赤色	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
	左鎖骨下動脈分枝	6 (3)	4 (1)	2 (1)	2 (2)	2 (1)
	肺葉欠損	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	胆嚢大型化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	胆嚢小型化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	骨格検査胎児 (腹) 数	90 (13)	97 (12)	110 (15)	109 (13)	98 (13)
	骨格異常を有する胎児 (腹) 数	7 (5)	3 (3)	5 (4)	5 (4)	4 (3)
	舌骨弓屈曲	3 (3)	1 (1)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
	頭頂間骨欠損	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	後頭上骨変形	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	鼻骨癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	胸椎体変形	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	胸椎横突起欠損	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	胸椎横突起癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	胸椎体癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	胸椎横突起配列異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	胸椎横突起小	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	仙椎前椎骨数 27	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	尾椎配列異常	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	尾椎癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
尾椎変形	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
胸骨分節癒合	3 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
過剰胸骨分節	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
肋骨癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	

対照群との有意差の検定 (↓: P<0.05、↓↓: P<0.01)

Fisher の直接確率検定: 胎児異常・変異の発現頻度

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	80	160	320	400
生存胎児	骨格変異を有する胎児 (腹) 数	52 (12)	67 (12)	69 (15)	80 (13)	69 (13)
	舌骨体不完全骨化	1 (1)	1 (1)	6 (3)	2 (1)	1 (1)
	後頭上骨不完全骨化	7 (6)	7 (2)	4 (2)	1 (1)	8 (4)
	舌骨弓不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	頭頂間骨不完全骨化	0 (0)	5 (2)	4 (2)	1 (1)	0 (0)
	頭頂間骨分離	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
	過剰縫合骨	4 (4)	5 (5)	13 (7)	6 (5)	7 (4)
	後泉門大型化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	頸部骨化	3 (3)	9 (5)	5 (5)	4 (4)	1 (1)
	頸椎体不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	仙椎横突起不完全骨化	10 (9)	13 (8)	18 (9)	15 (7)	16 (10)
	第5胸骨分節不完全骨化	11 (5)	18 (7)	8 (6)	7 (4)	21 (8)
	第6胸骨分節不完全骨化	2 (1)	8 (4)	6 (3)	8 (6)	17 (9) ↑↑
	第5胸骨分節未骨化	7 (3)	3 (2)	1 (1)	8 (4)	5 (3)
	第6胸骨分節未骨化	0 (0)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第2胸骨分節不完全骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第5胸骨分節分離	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	第1胸骨分節に隣接した別の骨化	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	第6胸骨分節分離	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	第5・第6胸骨分節間の別の骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第1胸骨分節腹側の別の骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	第13肋骨短小	8 (5)	13 (7)	14 (8)	15 (9)	9 (7)
	第13肋骨浮遊	9 (6)	11 (7)	5 (5)	6 (3)	4 (4)
	第13肋骨片側	18 (10)	7 (6)	11 (8)	11 (9)	5 (4)
	第13肋骨痕跡状	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	1 (1)
	肋骨分裂	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	肋骨肥厚	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	第14肋骨短小	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	中手骨不完全骨化	7 (2)	2 (2)	2 (2)	12 (5)	3 (3)
	前肢中節骨不完全骨化	6 (4)	9 (6)	8 (6)	22 (7)	8 (7)
	中手骨未骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	1 (1)
	前肢中節骨未骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	6 (3)	0 (0)
前肢基節骨不完全骨化	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
後肢基節骨不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	
恥骨不完全骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	1 (1)	

対照群との有意差の検定 (↓: P<0.05、↓↓: P<0.01、↑↑P<0.001)

Fisherの直接確率検定: 胎児異常・変異の発現頻度

4)ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1980 年

検体純度:

供試動物: New Zealand White 種妊娠ウサギ (約 7 ヶ月齢)、1 群 16 匹

投与期間: 妊娠 6~28 日の 23 日間 (1979 年 11 月 12 日人工受精開始~1979 年 12 月 13 日帝王切開完了)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁させ、40、160 および 480 mg/kg/日の投与レベルで妊娠 6 日目 (人工受精日を妊娠 0 日目として起算) から 28 日目までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物; 一般症状および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、6、12、18、24 および 29 日に測定した。妊娠 29 日目に全生存動物を安楽死させて肉眼的病理検査を行い、子宮重量を測定した。その後、摘出した子宮および卵巣について、生存および死亡胎児数、吸収胚数、着床数、黄体数を検査した。

生存胎児; 全ての胎児について外表異常の有無を検査し、個別に体重を測定した。全ての胎児を解剖して性別を判定し、内臓異常を検査した。その後、骨格標本作製し、骨格の異常を検査した。

結 果: 概要を次表に示した。

母動物; 投与群の一般状態または行動に対照群と比して生物学的に意義のある差はみられなかった。

対照群と 160 mg/kg/日投与群の各 1 例が死亡し、480 mg/kg/日投与群では 5 例が死亡したが、いずれも剖検により死因は断定できなかった。

対照群と 40 mg/kg/日群の各 1 例および 480 mg/kg/日投与群の 6 例 (うち 2 例は死亡と同時に流産した) が流産した。

160 mg/kg/日群では投与期間中に非常に軽度の体重増加抑制がみられ、480 mg/kg/日群では投与期間中に重度の体重減少がみられた。また、480 mg/kg/日群では初期吸収胚が増加したため妊娠子宮重量の中等度の減少が認められた。

着床所見および肉眼的病理検査では、検体投与による影響は認められなかった。

生存胎児；480 mg/kg/日群では統計学的に有意な、また生物学的に意義のある生存胎児数の減少がみられた。また、480 mg/kg/日群では対照群と比して初期吸収胚数と着床後損失の統計学的に有意な増加と胎児体重の軽度な減少が観察された。

外表、内臓および骨格の異常および変異の発現頻度に生物学的または統計学的に有意な増加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ときの無毒性量は、母動物に対して 40 mg/kg/日、胎児動物に対して 160 mg/kg/日であった。また、480 mg/kg/日では母動物毒性が強すぎたため催奇形性を評価するに十分な胎児が得られなかったが、160 mg/kg/日では胎児動物に対して催奇形性をおよぼさなかった。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		対照	40	160	480	
1群あたり動物数		16	16	16	16	
母動物	妊娠動物数 (率)	16 (100.0)	13 (81.3)	15 (93.8)	15 (93.8)	
	死亡数	1	0	1 ^{a)}	5	
	流産	0	1	0	6 ^{b)}	
	一般状態	検体投与に起因する異常なし				
	体重変化	—	増加	軽度な増加抑制	体重減少	
	妊娠子宮重量	304	288	328	61	
	補正体重	3850	3965	3753	2893	
	肉眼的病理所見	検体投与に起因する異常なし				
	着床所見	検査母動物数	15	12	15	7 ^{c)}
		全胚吸収母動物数	2	1	0	4
		生存胎児を有する母動物数	13	11	15	2
		平均着床数	6.6	5.6	6.7	6.5
		平均黄体数	8.5	8.5	9.8	9.0
		平均早期吸収胚数	1.1	0.3	0.3	↑4.3
平均後期吸収胚数		0.0	0.1	0.1	0.5	
平均着床後損失数		1.1	0.4	0.5	↑5.0	
平均生存胎児数		5.5	5.2	6.2	↓1.5	
平均死亡胎児数		0.0	0.0	0.0	0.2	
生存胎児	胎児体重 (g)	39.0	38.3	35.2	29.5	
	性比 (雄%)	56.1	59.7	61.3	33.3	
	検査胎児 (腹) 数	82 (13)	62 (11)	93 (15)	9 (2)	
	内臓異常を有する胎児 (腹) 数	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
	骨格異常を有する胎児 (腹) 数	2 (2)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	
	多重奇形	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	
	肋骨異常を伴う脊柱側弯症	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
	奇形肋骨	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
	胸骨分節癒合	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
精巣欠損	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

太枠内は検体投与の影響であることを示す。

— : 対照群

a) 投与前に死亡した非妊娠動物。

b) うち2例は死亡と同時に流産したため、死亡数にも含まれる。

c) 帝王切開直前に流産した1例を含む

対照群との有意差の検定 (↑: $P < 0.05$, ↓↑: $P < 0.01$)

Dunnett の t 検定: 生存胎児数、着床数、黄体数、胎児体重

Mann-Whitney の U 検定: 着床後損失、吸収胚数

Yates補正 χ^2 検定またはFisherの直接確率法: 性比、異常胎児を有する腹数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		対照	40	160	480
生 存 胎 児	検査胎児 (腹) 数	82 (13)	62 (11)	93 (15)	9 (2)
	変異:				
	仙椎前椎骨数 28	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	仙椎前椎骨数 27	12 (7)	12 (7)	13 (5)	5 (2)
	仙椎前椎骨数 25	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	仙椎前椎骨数 24	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	第 13 肋骨痕跡状	14 (10)	15 (8)	19 (12)	0 (0)
	完全対肋骨数 11	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	13 完全肋骨	18 (8)	25 (10)	21 (7)	8 (2)
	7 頸肋	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	過剰骨	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	舌骨弓弯曲	2 (2)	5 (3)	0 (0)	0 (0)
	舌骨体・弓未骨化	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
	第 5・第 6 胸骨分節未骨化	6 (3)	0 (0)	9 (4)	1 (1)
	第 5・第 6 胸骨分節間第 7 胸骨分節	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	胸骨分節配列異常・癒合	3 (3)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
	恥骨未骨化	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
	距骨未骨化	0 (0)	2 (2)	0 (0)	4 (1)
	角膜周囲血管拡張 ¹⁾	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	大血管変位	6 (4)	6 (3)	5 (4)	2 (1)
胆嚢変位	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	
嚢胞性卵巣嚢	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	

⑰変異原性試験

1)細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 A29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 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, TA1537 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、矢作による Ames 試験の変法を用いて変異原性を検定した。
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、312.5~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。試験は 1 濃度 3 プレートとし、2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

2 回の試験において検体は S9 mix の有無にかかわらず、菌株が生育阻害を示す最高用量 (5000 µg/プレート) まで、いずれの菌株におい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 N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値±SD)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537		
対照 (DMSO)		—	92.7±11.6	5.3±1.5	24.0±4.4	2.7±1.2		
検体	312.5	—	106.3±6.1	6.0±2.6	30.0±4.0	2.7±1.5		
	625	—	102.3±27.0	9.3±2.1	21.0±6.2	3.0±2.0		
	1250	—	88.0±8.9	6.0±1.0	21.7±2.1	3.3±1.5		
	2500	—	92.0±5.6	9.0±3.0	26.3±2.5	4.7±2.9		
	5000	—	54.0±18.3*	0.3±0.6*	16.0±6.2*	2.0±1.0*		
対照 (DMSO)		+	99.0±1.7	7.7±2.3	34.7±2.5	9.0±2.0		
検体	312.5	+	101.0±11.1	7.7±2.3	33.3±7.0	8.0±1.0		
	625	+	103.7±19.8	6.3±2.5	38.0±4.4	9.0±2.6		
	1250	+	95.7±21.5	8.3±2.9	37.7±2.1	9.0±2.6		
	2500	+	79.3±9.6	7.7±2.3	43.0±4.4	9.0±3.6		
	5000	+	70.7±15.0*	6.7±0.6*	42.0±6.9*	12.0±4.0*		
陽性 対照	ENNG	3	—	1051.3±63.9				
		5	—		347.3±87.9			
	2NF	0.2	—			372.3±44.6		
	9AA	80	—				2249.0±845.5	
	2AA	1	+	286.7±22.1				
		2	+		50.7±4.0			33.3±8.0
0.5		+			90.7±7.5			

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値±SD)

薬物	濃度 (µg/プレート)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537		
対照 (DMSO)		—	104.0±8.7	5.7±0.6	21.7±1.5	6.7±2.1		
検体	312.5	—	107.3±2.9	7.0±1.0	19.7±1.5	3.3±0.6		
	625	—	93.0±24.2	9.3±2.1	25.3±5.7	3.0±1.0		
	1250	—	104.7±7.6	8.3±1.5	21.0±2.6	2.7±1.2		
	2500	—	109.7±9.1	4.0±1.0	22.3±9.1	4.0±1.0		
	5000	—	101.0±2.0*	7.0±2.0*	18.0±5.2*	3.3±1.5*		
対照 (DMSO)		+	102.0±6.0	9.7±4.9	49.3±6.7	11.0±3.5		
検体	312.5	+	106.7±7.6	3.7±1.5	39.0±4.6	11.3±0.6		
	625	+	117.3±7.1	9.0±1.0	40.7±11.5	13.7±6.5		
	1250	+	111.0±7.9	8.7±1.5	43.3±2.5	7.7±1.5		
	2500	+	106.7±9.7	8.0±1.7	42.0±4.4	10.7±2.5		
	5000	+	107.7±3.8*	7.0±3.6*	41.3±9.3*	4.3±2.5*		
陽性 対照	ENNG	3	—	1308.3±101.5				
		5	—		334.3±43.6			
	2NF	0.2	—			377.0±26.1		
	9AA	80	—				1033.3±136.3	
	2AA	1	+	229.3±2.1				
		2	+		60.7±5.9			29.0±5.3
0.5		+			105.7±11.6			

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

2)細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 A30)

試験機関：

報告書作成年：1979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, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2*hcr* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10~5000 µg/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は1濃度2プレートとし、1回行った。

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの用量においても、いずれの菌株におい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 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、β-プロピオラクトン、9-アミノアクリジンおよび 2-ニトロフルオレンでは S9 mix 非存在下において、また、2-アミノアントラセンでは S9 mix 存在下において、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体-変異原>

(表中の数値は2反復の平均値)^{a)}

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)		-	10	11	120	6	12	25
検体	10	-	18	9	121	4	9	21
	50	-	12	8	129	7	12	17
	100	-	14	10	101	7	12	18
	500	-	13	9	116	4	10	15
	1000	-	14	7	128	7	12	18
	5000	-	13	7	116	6	13	19
対照 (DMSO)		+	16	8	103	8	19	20
検体	10	+	11	9	129	6	13	21
	50	+	15	12	150	11	19	16
	100	+	10	9	120	9	17	22
	500	+	14	11	124	5	16	17
	1000	+	16	10	132	6	20	22
	5000	+	18	7	136	6	16	21
陽 性 対 照	AF-2 ^{b)}	0.25	-	1548	/	/	/	/
		0.05	-	/	/	756	/	/
		0.1	-	/	/	/	/	417
	β -プロピオラクトン	50	-	/	1362	/	/	/
	9-アミノアクリジン	200	-	/	/	/	>10000	/
	2-ニトロフルオレン	50	-	/	/	/	/	>3000
	2-アミノアントラセン	10	-	12	13	171	13	27
+			123	546	>3000	464	>3000	>3000

a) 平均値は抄録作成者による計算

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

4)チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞 (CHL 細胞) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 毒 A31)

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の継代培養した肺線維芽細胞 (CHL 細胞) を用い、薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で検体の染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像 (100 個/プレートで 2 プレート) について行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

S9 mix 非存在下の 24 時間処理において染色体異常 (ギャップを含む) を有する細胞の割合は 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 2 プレートとも 0% であったが、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 5% および 3%、1200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では 1 プレートについては 9%、1 プレートについては毒性のため分裂中期細胞が得られず観察できなかった。追加試験を行ったところ、最高濃度 1200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ においてのみ染色体異常 (ギャップを含む) の出現頻度のわずかな増加 (8%; 異常別の出現頻度はギャップ 5.5%、切断 2.5%) がみられたが、1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度での染色体異常出現頻度には増加はみられなかった。さらに、S9 mix 非存在下 48 時間処理ならびに S9 mix 存在下でも染色体異常出現頻度の増加はみられなかった。従って、検体の染色体異常の誘発は細胞毒性の生じる濃度付近の極めて

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

＜原体－変異原＞

狭い範囲においてのみ起こり、その作用は微弱なものであると考えられた。また、S9 mix 存在下では S9 mix 非存在下 24 時間処理と同濃度であるにもかかわらず、染色体異常を有する細胞の出現頻度に増加が認められなかったことから、検体の染色体異常誘発能は代謝活性化により失われると考えられた。

なお、陽性対照として用いたマイトマイシン C およびベンツピレンでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体の染色体異常誘発性は本試験条件下において疑陽性と判断された。

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	処理時間 (h)	標本作製時間 (h)	観察細胞数	S9 mix の有無	構造異常を有する細胞数 ^{a)}							倍数体数				
						ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	合計		判定 ^{b)}	判定 ^{b)}		
							切断	交換	切断	交換		-G (%)	+G (%)				
陰性対照	—	24	24	200	—	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-	
溶媒対照 (DMSO)	—			200		0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
検体	300			200		0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
	600			200		3	5	0	0	0	0	0	2.5	4.0	-	0.0	-
	1200			100		5	5	1	0	0	0	0	6.0	9.0	±	0.0	-
陽性対照 (MMC)	0.05			200		10	91	122	0	0	0	0	79.0	80.5	+++	0.0	-
陰性対照	—	48	48	200	—	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-	
溶媒対照 (DMSO)	—			200		0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
検体	75			200		0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
	150			200		1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.5	-	0.0	-
	300			200		0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
陽性対照 (MMC)	0.05			200		5	102	116	0	0	0	2	81.5	81.5	+++	0.0	-
陰性対照	—	6	24	200	+	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-	
溶媒対照 (DMSO)	—			200		1	0	0	0	0	0	0	0.0	0.5	-	0.0	-
検体	300			200		0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
	600			200		2	0	0	0	0	0	0	0.0	1.0	-	0.0	-
	1200			200		2	0	0	0	0	0	0	0.0	1.0	-	0.0	-
陽性対照 (BP)	20			200		4	19	57	0	0	0	0	31.5	33.0	++	0.0	-
追加試験																	
陰性対照	—	24	24	200	—	2	2	0	0	0	0	1.0	2.0	-	0.0	-	
溶媒対照 (DMSO)	—			200		2	0	0	0	0	0	0	0.5	1.5	-	0.5	-
検体	800			200		2	1	0	0	0	0	0	0.5	1.5	-	0.0	-
	1000			200		2	1	0	0	0	0	0	0.5	1.5	-	0.0	-
	1200			200		11	5	0	0	0	0	0	3.0	8.0	±	0.5	-
陽性対照 (MMC)	0.05			200		18	38	31	6	5	3	36.0	40.5	++	0.5	-	

MMC : マイトマイシン C、BP : ペンシピレン、-G : ギャップを除く異常、+G : ギャップを含む異常
 a) : 合計 (%) 以外の構造異常を有する細胞数 (2プレート合計) は抄録作成者による計算
 b) : 構造異常と倍数体の合計の出現率に対して、判定基準は以下の通りとした。
 陰性 : (-) 5%未満
 疑陽性 : (±) 5%以上 10%未満
 陽性 : (+) 10%以上 20%未満、(++) 20%以上 50%未満、(+++) 50%以上

5)チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* 染色体異常試験

(資料 No. 毒 A32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1981 年

検体の純度：

供試動物：チャイニーズハムスター、平均体重；雄 27.5 g、雌 29.4 g、1 群雌雄各 4 匹

試験方法：検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、500、1670 および 5000 mg/kg の投与量で強制的に 1 回 (急性テスト) または 5 日間連続で 5 回 (亜急性テスト) 経口投与した。なお、対照群には DMSO のみを同様に投与し、陽性対照群にはトリエチレンメラミン (溶媒；0.9%生理食塩水) 1 mg/kg を 1 回腹腔内投与した。急性テストでは投与 6、24 および 48 時間後、亜急性テストでは最終投与の 6 時間後に動物を屠殺した。屠殺 3 時間前にはコルヒチンを腹腔内投与した。各動物から脛骨の骨髓を採取して、メタノール：酢酸 (3:1) で固定後、5~10%ギムザ液で染色し、染色体標本作製した。可能な限り、1 個体につき 50 個の分裂中期像について観察し、染色体異常を有する細胞の割合を算出した。

投与量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

亜急性テストの 5000 mg/kg 群では雄の全 4 例および雌の 4 例中 2 例が投与後 4~5 日目に死亡した。

いずれの投与方法、投与用量あるいは標本採取時間においても、染色体構造異常の頻度に有意な増加は認められなかった。急性テストの 500 mg/kg 群の標本採取時間 6 時間の雄、および雌雄を合わせた場合において数的異常の有意な増加が認められたが、中期においてみられる高数性あるいは倍数性に必要な非分離や倍化に 6 時間は充分ではなく、このような数的異常はそれ以前の分裂の間に起こったものと考えられ、また、他の投与群および標本採取時間では増加が観察されなかったことから、この数的異常の増加に生物学的意義はないと考えられた。

一方、陽性対照であるトリエチレンメラミンでは、構造異常が高頻度に誘発された。陽性対照の標準誤差は大きく、雌雄別々では統計学的有意差は認められなかったが、雌雄を合わせた構造異常を有する細胞の割合では有意な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体はチャイニーズハムスターの骨髓細胞に染色体異常を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないと結論した。

観察結果

薬物	投与量 (mg/kg × 回数)	投与後 の採取 時間 (hr)	性	a) 動物 数	b) 観察 細胞 数	異常数		異常細胞の 割合 (%)		c) 分裂 指数 (%)
						構造 異常	数的 異常	構造異常 1個以上	構造異常 2個以上	
溶媒対照 (DMSO)	0 × 1	6	雄	4	143	3	3	2.1	0	1.4
			雌	4	175	0	3	0	0	4.1
			雌雄	8	318	3	6	0.9	0	2.8
検体	500 × 1	6	雄	4	185	0	10*	0	0	3.8
			雌	4	200	3	6	1.0	0.5	7.1
			雌雄	8	385	3	16*	0.5	0.3	5.4
	1670 × 1	6	雄	4	200	0	3	0	0	5.1
			雌	3	150	3	4	2.0	0	6.9
			雌雄	7	350	3	7	0.9	0	5.9
	5000 × 1	6	雄	4	180	0	2	0	0	4.9
			雌	4	200	1	5	0.5	0	7.2
			雌雄	8	380	1	7	0.3	0	6.9
溶媒対照 (DMSO)	0 × 1	24	雄	3	150	0	3	0	0	5.6
			雌	4	200	3	2	0.5	0.5	6.2
			雌雄	7	350	3	5	0.3	0.3	6.0
検体	500 × 1	24	雄	3	150	0	1	0	0	5.9
			雌	4	200	0	6	0	0	6.6
			雌雄	7	350	0	7	0	0	6.2
	1670 × 1	24	雄	3	139	1	3	0.7	0	4.1
			雌	4	200	0	7	0	0	5.5
			雌雄	7	339	1	10	0.3	0	4.9
	5000 × 1	24	雄	4	160	0	2	0	0	4.2
			雌	2	100	0	0	0	0	5.8
			雌雄	6	260	0	2	0	0	4.7
陽性対照 (TEM)	1 × 1	24	雄	4	200	>70	4	12.0	5.5	3.9
			雌	4	200	>279	6	27.0	20.5	4.0
			雌雄	8	400	>349	10	19.5*	13.0	3.9

TEM：トリエチレンメラミン

統計解析を (1) 個体あたりの構造異常の数、(2) 個体あたりの数的異常の数、

(3) 個体あたりの構造異常を有する細胞の割合、(4) 個体あたりの2個以上の構造異常を有する細胞の割合について実施した * : P < 0.05 (Student の t 検定)

a) 5個以上の観察可能な分裂中期像が得られた動物のみを含む。

b) 1個体につき可能な限り50個の細胞を観察した。

c) 少なくとも細胞500個/動物に基づいた値。

(続く)

観察結果 (続き)

薬物	投与量 (mg/kg × 回数)	投与後 の採取 時間 (hr)	性	a) 動物 数	b) 観察 細胞 数	異常数		異常細胞の 割合 (%)		c) 分裂 指数 (%)
						構造 異常	数的 異常	構造異常 1個以上	構造異常 2個以上	
溶媒対照 (DMSO)	0 × 1	48	雄	4	200	0	2	0	0	6.2
			雌	4	200	0	8	0	0	6.7
			雌雄	8	400	0	10	0	0	6.5
検体	500 × 1	48	雄	4	200	0	4	0	0	8.0
			雌	4	200	0	5	0	0	7.2
			雌雄	8	400	0	9	0	0	7.6
	1670 × 1	48	雄	4	200	1	0	0.5	0	7.2
			雌	4	200	0	6	0	0	7.4
			雌雄	8	400	1	6	0.2	0	7.3
	5000 × 1	48	雄	4	200	0	7	0	0	4.1
			雌	4	200	0	5	0	0	6.2
			雌雄	8	400	0	12	0	0	5.1
溶媒対照 (DMSO)	0 × 5	6	雄	3	150	3	1	0.7	0.7	7.8
			雌	4	200	0	4	0	0	7.6
			雌雄	7	350	3	5	0.3	0.3	7.7
検体	500 × 5	6	雄	4	200	0	4	0	0	8.0
			雌	4	184	1	7	0.5	0	2.8
			雌雄	8	384	1	11	0.3	0	5.4
	1670 × 5	6	雄	3	122	1	0	0.8	0	4.9
			雌	4	200	0	6	0	0	5.9
			雌雄	7	322	1	6	0.3	0	5.5
	5000 × 5	6	雄	0 ^{d)}	-	-	-	-	-	-
			雌	2 ^{d)}	100	0	4	0	0	3.3
			雌雄	2 ^{d)}	100	0	4	0	0	3.3

統計解析を (1) 個体あたりの構造異常の数、(2) 個体あたりの数的異常の数、

(3) 個体あたりの構造異常を有する細胞の割合、(4) 個体あたりの2個以上の構造異常を有する細胞の割合について実施した * : P < 0.05 (Student の t 検定)

a) 5個以上の観察可能な分裂中期像が得られた動物のみを含む。

b) 1個体につき可能な限り50個の細胞を観察した。

c) 少なくとも細胞500個/動物に基づいた値。

d) 亜急性テストの5000 mg/kg 群では雄4例全例および雌4例中2例が死亡した。

⑱生体機能への影響に関する試験

セトキシジムにおける薬理試験

(資料No. 毒A33)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体の純度：

マウス、ラットおよびウサギの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物：Slc:ddY系雄マウス、体重20～27g、1群5匹

投与方法：検体を1%CMC水溶液に懸濁して150、300、600および1000mg/kgを腹腔内に投与し、行動の変化を観察した。

結果：150mg/kgでわずかな歩行失調および自発運動量減少がみられた。300mg/kgでは歩行失調および自発運動量減少の程度が強くなり、耳介反射低下、角膜反射低下、わずかな筋弛緩が認められ、30～40分で消失した。600mg/kgでは300mg/kgでみられた症状がさらに強くなり、加えて正向反射低下、呼吸数減少、体温低下および閉眼がみられ、回復までに90～120分を要した。1000mg/kgでは投与後5分以内に全動物が腹位をとり、全く動かない状態となり、諸反射も消失した。また、呼吸数減少、心拍数減少、体温低下、閉眼、流涙も観察された。症状は6時間以上持続し、5匹中1匹が24時間以内に死亡、他は24時間後には回復していた。また、1000mg/kg群では中程度の痙攣がみられることもあった。

ラットにおける一般状態

供試動物：Slc:Wistar系雄ラット、体重189～215g、1群5匹

投与方法：検体を1%CMC水溶液に懸濁して75、150、300、600および1200mg/kgを腹腔内に投与し、行動の変化を観察した。

結果：75mg/kgでは異常は認められなかった。150mg/kgで弱い歩行失調や自発運動減少がみられ、20～30分以内に回復した。300mg/kgでは強い歩行失調がみられ、自発運動がほとんどなくなって腹位をとり、呼吸数減少もみられたが、60分以内に回復した。600mg/kgでもほぼ同様の症状がみられたが、回復には90～120分を必要とし、また、正向反射消失が約1時間続いた。1200mg/kgでは耳介反射低下、角膜反射低下、軽い流涙が認められ、閉眼を示すものもあった。反射機能は2～3時間後に回復に向った。腹位、筋弛緩、自発運動量の減少傾向は6時間後も元に戻らなかったが、腹位、筋弛緩は24時間後には回復していた。また、1200mg/kg群では軽い痙攣がみられることもあった。

マウスにおける睡眠延長作用

供試動物：Slc:ddY 系雄マウス、体重 30～40 g、1 群 5 匹

投与方法：ペントバルビタールナトリウム 50 mg/kg を腹腔内投与し、15 分後に 1%CMC 水溶液に懸濁した検体 75、150 および 300 mg/kg を腹腔内投与して、睡眠時間を測定した。なお、対照群には 1%CMC 水溶液のみを投与した。

結 果：

投与量 (mg/kg)	睡眠時間 (分、平均 ± SE)
対照 (1%CMC)	59.6 ± 6.8
検体 75	63.8 ± 11.0
150	67.2 ± 9.5
300	↑ 80.8 ± 7.1

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑: P < 0.05)。*¹

(*¹; 申請者註; 報告書に検定方法の記述がなく、生データもなかったため、平均値とSEから申請者が有意差検定を行った。)

検体は 75～150 mg/kg でペントバルビタールナトリウムによる睡眠時間に影響を与えなかったが、300 mg/kg では延長が認められた。

マウスのペントトラゾール誘発痙攣に対する作用

供試動物：Slc:ddY 系雄マウス、体重 30～40 g、1 群 5 匹

投与方法：検体を 1%CMC 水溶液に懸濁して 300 および 600 mg/kg を腹腔内に投与し、30 分後にペントトラゾール 100 mg/kg を腹腔内投与して痙攣発現までの時間および死亡までの時間をペントトラゾール投与後 120 分まで測定した。なお、対照群には 1%CMC 水溶液のみを投与した。

結 果：対照群ではペントトラゾール注射後 53 秒 ± 5 秒 (平均 ± SE) に間代性痙攣を発生し、平均 2 分 40 秒後に全身の強直性痙攣を伴いながら全例死亡した。検体 300 mg/kg 投与群では痙攣発現までの時間は 1 分 27 秒 ± 9 秒 (平均 ± SE) で対照群よりわずかに延長した程度であったが、観察期間中の死亡は 5 例中 2 例で、その死亡までの時間も平均 7 分 15 秒と対照群に比べ著しく延長された。600 mg/kg 群では痙攣発現までの時間は 2 分 32 秒 ± 44 秒 (平均 ± SE) で対照群と比較してかなり延長され、また、観察期間中の死亡は 5 例中 1 例で、その死亡までの時間も 35 分 55 秒と対照群に比べ著しく延長された。

ウサギの体温に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重約 3 kg、1 群 3 匹

投与方法：未希釈の検体 250 mg/kg を静脈内に投与し、直腸体温をサーミスタ温度計により 1 時間毎に測定した。

結 果：ウサギの体温に対して、250 mg/kg では何ら影響は認められなかった。

ウサギの自発脳波に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重約3 kg、1群2匹

投与方法：エーテル麻酔下のウサギを背位に固定して気管カニューレを挿管し、人工呼吸器に接続してガラミンにより不動化した。脳定位固定装置に固定し、皮質脳波は運動領、知覚領、視覚領に真ちゅうねじを装着し、単極性に脳波を誘導、深部脳波は Sanyerらの座標図に従い、へん桃核、海馬に同芯双極電極を刺入固定し双極性に誘導した。エーテル麻酔の影響を除くため、人工呼吸開始後少なくとも2時間経過した後に、1%CMC水溶液に懸濁した検体40および80 mg/kgを耳静脈内に投与し、自発脳波に及ぼす影響を皮質脳波と深部脳波について検討した。なお、皮質脳波と深部脳波は同一ウサギから同時に導出せずにそれぞれ別のウサギを用いた。

結 果：[皮質脳波]

40 mg/kg 投与で2分後に高電圧の紡錘波に続いて大徐波がみられ、知覚領でもやや徐波化する傾向がみられた。運動領における紡錘波は5分後にもみられたが、次第に回復する傾向にあり、60分後には元に戻った。80 mg/kg では運動領、知覚領および視覚領の全領域に紡錘波および大徐波がみられたが、持続時間は40 mg/kg の場合とほとんど変わらなかった。

[深部脳波]

40 mg/kg 投与で海馬の脳波が高電圧徐波化し、へん桃核でも同様の傾向がみられた。海馬における徐波化は5分後には回復しなかったが、60分後には正常に戻った。80 mg/kg でもほぼ同様の傾向が認められた。

モルモットおよびウサギの呼吸、循環器系に対する作用

モルモットの摘出心房に対する作用

供試動物：ハートレイ系雄モルモット、体重350 g前後、5匹

方 法：モルモットより心臓を摘出して心房標本を作製し、Locke液(酸素飽和状態、 $30 \pm 1^\circ\text{C}$)を満たしたマグヌス管につるし、FD-ピックアップを介してポリグラフにより収縮力と拍動数を記録した。検体は1%CMC水溶液に懸濁して使用し、 10^{-4} 、 5×10^{-4} および 10^{-3} g/mLで自動運動に対する影響を調べた。

結 果：検体は 10^{-4} ~ 10^{-3} g/mLで用量に依存して心房の収縮力を抑制し、拍動数も減少させた。

ウサギの呼吸、血圧、心拍数に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重3~3.5 kg、2匹

投与方法：検体に少量のTween 80を加え、1%CMC水溶液に懸濁し、100および150 mg/kgをウレタン麻酔下のウサギの左大腿静脈内に投与して血圧、心拍数、呼吸運動を測定した。血圧は右総頸動脈より、圧力トランスジューサー、歪圧力用アンプを介して、呼吸は気管に挿入したサーミスタ呼吸ピックアップを介してオッシログラフに記録した。

結 果：検体 100 および 150 mg/kg 投与で一過性の強い血圧降下がみられたがすぐに回復、その後血圧は徐々に下降し、100 mg/kg では 10 分、150 mg/kg では 20 分ほど血圧の低下が持続した。心拍数は 100 mg/kg で一過性に減少し、すぐに元に戻ったが、150 mg/kg では心拍数減少が 20 分ほど持続した。呼吸は 100 および 150 mg/kg 投与で急激に浅くなり、一旦元に戻ってから再び浅い状態が約 30 分続いた。

モルモットおよびラットの自律神経系に対する作用

モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：ハートレイ系雄モルモット、体重 300 g 前後、2 匹

方 法：モルモットより回腸を摘出し、Tyrode液 ($28 \pm 1^\circ\text{C}$) を満たして通気したマグヌス装置にセットし、初負荷 1 g で回腸の反応をFD-ピックアップを介してポリグラフで記録した。検体は 1%CMC水溶液に懸濁して使用し、単独作用、アセチルコリン 10^{-7} g/mL、ヒスタミン 10^{-7} g/mL、塩化バリウム 10^{-4} g/mLによる収縮に対する検体 10^{-3} g/mLの前処置の影響を検討した。

結 果：検体は単独では摘出回腸標本に何ら影響を与えなかった。しかし、アセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムによる収縮は検体 10^{-3} g/mLの前投与により抑制される傾向にあった。

モルモットの摘出輸精管に対する作用

供試動物：ハートレイ系雄モルモット、体重 300 g 前後、5 匹

方 法：モルモットより輸精管を摘出し、Tyrode液 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) を満たして通気したマグヌス装置にセットし、初負荷約 1 g で輸精管の反応をFD-ピックアップを介してポリグラフで記録した。検体は 1%CMC水溶液に懸濁して使用し、 10^{-5} g/mLで単独作用、エピネフリン 3×10^{-7} 、 10^{-7} g/mL、アセチルコリン 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} g/mLによる収縮に対する検体 10^{-3} g/mLの前処置の影響を検討した。

結 果：検体 10^{-5} g/mLでは単独で摘出輸精管標本に何ら影響を与えなかった。しかし、エピネフリン 3×10^{-7} および 10^{-7} g/mLによる収縮は検体 10^{-3} g/mLの前投与により増強された。また、アセチルコリン 10^{-5} および 10^{-6} g/mLによる収縮は検体 10^{-3} g/mLで影響を受けなかったが、アセチルコリン 10^{-7} g/mLによる収縮は増強される傾向にあった。

モルモットの摘出気管に対する作用

供試動物：ハートレイ系雄モルモット、体重 350 g 前後、5 匹

方 法：モルモットより気管を摘出し、Jamiesonの方法を参考に、Krebs-Henseleit液 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) を満たして酸素を通した装置に気管をセットし、気管の内圧の変化を低圧トランジューサーを介してポリグラフにより記録した。検体は 1%CMC水溶液に懸濁して使用し、 10^{-3} g/mLで単独作用、アセチルコリン 10^{-5} g/mL、ヒスタミン 10^{-5} g/mLによる収縮に対する検体 10^{-3} g/mLの前処置の影響を検討した。

結 果：検体は 10^{-3} g/mLで単独では摘出気管標本に何ら影響を与えなかった。また、アセチ

ルコリン、ヒスタミンによる収縮に対しても 10^3 g/mL で何ら影響を与えなかった。

ラットの摘出子宮に対する作用

供試動物：Wistar 系非経産雌ラット、体重 100 g 前後、5 匹

方 法：ラットより子宮を摘出し、Tyrode液あるいはRocke-Ringer液 ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) を満たして通気したマグヌス管にセットし、負荷 1g を加えた。子宮の自動運動をFD-ピックアップを介してポリグラフに記録し、1%CMC水溶液に懸濁した検体を加えて 10^{-4} 、 3×10^{-4} 、 10^{-3} g/mL で自動運動に及ぼす影響を検討した。なお、子宮摘出前にVaginal smear を取って発情休止期か発情期かを判定し、発情休止期の子宮にはRocke-Ringer液、発情期の子宮にはTyrode液を用いた。

結 果：検体は発情休止期および発情期の子宮に対して 10^{-4} g/mL では何ら影響を与えないが、 3×10^{-4} g/mL でわずかに自発運動を抑制し、 10^{-3} g/mL で完全に抑制した。

ラットの骨格筋に対する作用

ラットの坐骨神経—腓骨筋（生体位）に対する作用

供試動物：Wistar 系雄ラット、体重 250 g 前後、1 匹

投与方法：ウレタン麻酔下のラットを腹位に固定し、坐骨神経および腓骨筋を露出させて坐骨神経の電気刺激による骨格筋の収縮をFD-ピックアップを介してポリグラフで記録した。検体は少量のTween 80 を加え、1%CMC水溶液に懸濁して 150 mg/kg を頸静脈内に投与した。

結 果：検体は 150 mg/kg では骨格筋の収縮に対して何ら影響を与えなかった。

ウサギの血液に対する作用

血液凝固時間に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重 3~3.5 kg、7 匹

方 法：検体は Tween 20 を 0.07%(v/v) 加えて生理食塩水に懸濁し、10 および 50 %(v/v) 液とし、さらに、無希釈の 100%(v/v) 検体、また、コントロールとして 0.07%(v/v) Tween 20 液を使用した。各濃度 (0、10、50 および 100%(v/v)) の検体希釈液 0.1 mL を小試験管 (各 2 本) にとり、 37°C に保温した。これにウサギの耳介血管から採取した血液を 1 mL ずつ分注し、試験管を 90° 横にしても凝塊が動かなくなるまでの時間を測定した。凝固時間は 2 本の試験管のうち長いほうをとった。

結 果：検体は 9.1%(v/v) まで血液凝固時間に対して何ら影響を与えなかった。

溶血作用

供試動物：供試動物：日本白色種雄ウサギ、体重 3.5 kg、1 匹

方 法：検体に Tween 20 を 0.4%(v/v)加え、生理食塩水に懸濁して 0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、10 %(v/v)懸濁液とした。これらの懸濁液を 5 mL ずつ遠沈管に分注し、これにウサギの血液より調製した 10%(v/v)赤血球浮遊液 0.25 mL を加えて、直後、1、2 時間後に溶血の有無を観察した。

結 果：検体は 0.1～0.5%(v/v)の濃度で微弱な溶血作用を示し、1%(v/v)以上の濃度では強い溶血作用を示した。また、1 時間後では 0.05%(v/v)でも微弱な溶血作用を示し、2 時間後には 0.01%(v/v)でも微弱な溶血作用を示した。

以上の試験結果より、本剤 150 mg/kg の腹腔内投与によりラットまたはマウスで歩行失調や自発運動減少、さらに 300～600 mg/kg で呼吸数減少、筋弛緩、腹位、諸反射低下あるいは消失、1000～1200 mg/kg で痙攣などの症状がみられた。マウスにおいて 300 mg/kg の腹腔内投与で睡眠時間の延長、ペンテトラゾール誘発痙攣の抑制がみられた。250 mg/kg の静脈内投与でウサギの体温に影響は認められなかった。ウサギの自発脳波に対しては 40 mg/kg 以上の静脈内投与で皮質脳波に高電圧紡錘波と大徐波、深部脳波に高電圧徐波化がみられた。

また、本剤は麻酔下のウサギにおいて 100 あるいは 150 mg/kg の静脈内投与で血圧降下、心拍数減少を引き起こし、モルモット摘出心房では 10^{-4} ～ 10^{-3} g/mL で用量依存性に収縮力抑制、拍動数減少がみられた。モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮を 10^{-3} g/mL で抑制、ラット摘出子宮の自動運動を 3×10^{-4} ～ 10^{-3} g/mL で抑制、モルモット摘出輸精管のエピネフリンおよびアセチルコリンによる収縮を 10^{-3} g/mL で増強あるいは増強する傾向を示した。ウサギの血液では *in vitro* で添加直後に 0.1～0.5%(v/v)で微弱な溶血作用、1%(v/v)以上で強い溶血作用、2 時間後には 0.01%(v/v)でも微弱な溶血作用がみられた。

セトキシジムの「生体の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	
中枢神経系	一般状態	マウス	腹腔内 (1%CMC 水溶液)	150、 300、 600、 1000	雄 5	150	< 150	150 mg/kg 以上で歩 行失調、自発運動減 少、300 mg/kg 以上 で耳介反射低下、角 膜反射低下、筋弛 緩、600 mg/kg 以上 で正向反射低下、呼 吸数減少、体温低 下、閉眼、1000 mg/kg で腹位、不動状態、 諸反射消失、心拍数 減少、流涙、痙攣が みられた。1000 mg/kg では 1/5 例が 死亡した。
		ラット	腹腔内 (1%CMC 水溶液)	75、 150、 300、 600、 1200	雄 5	150	75	150 mg/kg で弱い歩 行失調、自発運動減 少、300~600 mg/kg で強い歩行失調、腹 位、呼吸数減少、600 mg/kg で正向反射消 失、1200 mg/kg で耳 介反射低下、角膜反 射低下、流涙、閉眼、 腹位、筋弛緩、軽い 痙攣がみられた。
	睡眠時間延長 (ペンタバルビター ル睡眠)	マウス	腹腔内 (1%CMC 水溶液)	0、75、 150、 300	雄 5	300	150	300 mg/kg で睡眠時 間の延長がみられ た。
	ペンテトラーン誘発痙攣	マウス	腹腔内 (1%CMC 水溶液)	0、300、 600	雄 5	300	< 300	死亡は対照群 5/5 例 に対して 300 mg/kg 群 2/5 例、600 mg/kg 群 1/5 例で死亡まで の時間も検体投与 で顕著に延長され た。痙攣発現までの 時間も 300 mg/kg で わずかに延長、600 mg/kg で顕著に延長 された。

(続く)

セトキシジムの「生体の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	
中枢神経系	体温	ウサギ	静脈内 (未希釈)	250	雄 3	—	250	検体投与による影響は認められなかった。
	自発脳波	ウサギ (カラシ不働化)	静脈内 (1%CMC水溶液)	40、80	雄 2	40	< 40	皮質脳波：40 mg/kgで2分後高電圧紡錘波の後大徐波、知覚領でもやや徐波化傾向、5分後に運動領に紡錘波、80 mg/kgでは運動領、知覚領、視覚領の全領域に紡錘波と大徐波、 深部脳波：40 mg/kgで海馬に高電圧徐波化、へん桃核でも同様の傾向、80 mg/kgでも同様の傾向がみられた。
呼吸器・循環器系	摘出心房	モルモット	<i>in vitro</i> (1%CMC水溶液)	10 ⁻⁴ 、 5 × 10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ (g/mL)	雄 5	10 ⁻⁴ (g/mL)	< 10 ⁻⁴	10 ⁻⁴ ～10 ⁻³ g/mLで用量依存性に収縮力を抑制し、拍動数も減少させた。
	呼吸、血圧、心拍数	ウサギ (麻酔下)	静脈内 (Tween 80を含む 1%CMC水溶液)	100、 150	雄 2	100	< 100	100、150 mg/kgで一過性の強い血圧降下後回復、再び徐々に血圧降下し100 mg/kgで10分、150 mg/kgで20分低下持続、心拍数は100 mg/kgで一過性の減少、150 mg/kgで20分減少持続、呼吸は100、150 mg/kgで急激に浅くなり、回復後再び浅い状態が30分持続した。
自律神経系	摘出回腸	モルモット	<i>in vitro</i> (1%CMC水溶液)	10 ⁻³ (g/mL)	雄 2	10 ⁻³ (g/mL)	< 10 ⁻³	検体単独での影響はなかった。10 ⁻³ g/mLでアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム収縮は抑制傾向にあった。

(続く)

セトキシジムの「生体の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	
自律神経系	摘出輸精管	モルモット	<i>in vitro</i> (1%CMC 水溶液)	単独作用： 10^{-5} (g/mL)、 エピネリン、 アセチルコリン収 縮： 10^{-3} (g/mL)	雄 5	10^{-3} (g/mL)	10^{-5} (g/mL)	検体単独での影響はなかった。 10^{-3} g/mLでエピネリン 3×10^{-7} 、 10^{-7} g/mLによる収縮は増強、アセチルコリン 10^{-7} g/mLによる収縮は増強傾向にあった。
	摘出気管	モルモット	<i>in vitro</i> (1%CMC 水溶液)	10^{-3} (g/mL)	雄 5	—	10^{-3} (g/mL)	検体単独での影響もアセチルコリン、ヒスタミン収縮に対する影響もなかった。
	摘出子宮	ラット	<i>in vitro</i> (1%CMC 水溶液)	10^{-4} 、 3×10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	雌 5	3×10^{-4} (g/mL)	10^{-4} (g/mL)	発情休止期、発情期の子宮の自発運動を 3×10^{-4} g/mLでわずかに抑制、 10^{-3} g/mLで完全に抑制した
骨格筋	坐骨神経－腓骨筋 (生体位)	ラット	静脈内 (Tween 80 を含む 1%CMC 水溶液)	150	雄 1	—	150	検体投与による影響は認められなかった。
血液	血液凝固時間	ウサギ	<i>in vitro</i> (Tween 20 を含む生 理食塩水)	0、0.9、 4.5、9.1 (%v/v)*	雄 7	—	9.1 (%v/v)	検体による影響は認められなかった。
	溶血作用	ウサギ	<i>in vitro</i> (Tween 20 を含む生 理食塩水)	0、 0.01、 0.05、 0.1、 0.5、 1、5、10 (%v/v)	雄 1	0.01 (%v/v)	< 0.01 (%v/v)	直後に0.1～0.5% (v/v)で微弱な溶血作用、1% (v/v)以上で強い溶血作用、1時間後には0.05% (v/v)、2時間後には0.01% (v/v)でも微弱な溶血作用が認められた。

*：申請者の計算による最終濃度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

①急性経口毒性試験

1)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B1)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

検体:

検体の純度:

供試動物: Slc:SD 系ラット、6 週齢

体重: 雄 135~160 g、雌 130~153 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 検体を生理食塩水と少量の Tween 80 に懸濁させ強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果: LD₅₀ 値は Probit 法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 415, 539, 700, 910, 1183, 1538 雌 350, 455, 592, 769, 1000, 1300
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 705 (676~728) 雌 668 (647~688)
死亡開始および終了時間	投与後 10~20 分に開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分以内に発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 415 雌 350
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 415 雌 350

中毒症状として、雌雄とも自発運動の低下、筋弛緩、腹臥位、歩行失調、痙攣、振戦およびチアノーゼがみられた。

いずれのラットにも異常な体重変化は認められなかった。

剖検では何ら異常はみられなかった。

2)代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 毒B2)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体：

検体の純度：

供試動物：Slc:SD系雄ラット、6週齢、体重150～160g、1群5匹

観察期間：投与後14日間観察

投与方法：検体を少量のTween 80を用いて蒸留水に懸濁させ、胃管により強制経口投与した。
投与前1晩は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、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 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

試験期間中、いずれの動物にも異常な行動および中毒症状は認められなかった。
剖検では何ら異常はみられなかった。

3)代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 B3)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体:

検体の純度:

供試動物: Slc:SD 系ラット、6 週齢

体重: 雄 152~163 g、雌 110~115 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 検体を少量の Tween 80 を用いて蒸留水に懸濁させ、胃管により強制経口投与した。
投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10~20 分に発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - ^{*1} 雌 - ^{*1}
死亡例が認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 - ^{*2} 雌 5000

^{*1} 5000 mg/kg の投与量で毒性徴候を認めた

^{*2} 5000 mg/kg の投与量で死亡例を認めた

中毒症状として、雌雄ともに自発運動の低下、感受性の低下、腹臥位、眼瞼下垂、および尿失禁がみられた。

投与後 2 日に雌雄ともに体重の減少がみられた。

剖検では死亡した雄 1 例に腸粘膜の出血が認められたが、生存動物では何ら異常はみられなかった。

4)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 毒B4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検 体:

検体の純度:

供試動物: Crj:SD ラット、6 週齢

体重: 雄 142~166 g、雌 121~130 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 検体に少量の Tween 80 (0.5%) を加えた後、アラビアゴム水溶液 (10%) に懸濁させ、胃管を用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >5000 雌 約 5000
死亡開始および終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 3 時間から発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*1} 雌 — ^{*1}
死亡例が認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*2} 雌 — ^{*2}

*1 5000 mg/kgの投与量で毒性徴候を認めた

*2 5000 mg/kgの投与量で死亡例を認めた

中毒症状として、雌雄ともに自発運動の低下、筋弛緩、腹臥位、歩行失調、感受性の低下、正向反射の低下、尿失禁および体温低下がみられ、雌では緩徐呼吸もみられた。

いずれのラットにも異常な体重変化は認められなかった。

剖検では何ら異常はみられなかった。

5)代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 B5)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検体:

検体の純度:

供試動物: Slc:SD 系雄ラット、6 週齢、体重 162~188 g、1 群 5 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 検体を蒸留水に溶解させ、胃管を用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、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 1000, 3000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000
死亡開始および終了時間	投与後 3 日から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 1 日から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3000

中毒症状として、5000 mg/kg 群の 1 例でのみ尿失禁が観察された。

投与後 2 日にわたって 5000 mg/kg 群において体重減少が認められたが、7 日以内に回復した。

剖検では何ら異常はみられなかった。

6)代謝物

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 B6)

試験機関:

報告書作成年: 1984 年

検 体:

検体の純度:

供試動物: Slc:SD 系雄ラット、6 週齢、体重 145~158 g、1 群 5 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 検体に少量の Tween 80 (0.5%) を加えた後、蒸留水に懸濁させ、胃管を用いて強制経口投与した。投与前 1 晩は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、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 2500, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	約 5000
死亡開始および終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分以内から発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	— ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2500

*1すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、自発運動の低下、筋弛緩、腹臥位、歩行失調、感受性の低下、正向反射の低下、緩徐呼吸、体温低下および流涙がみられた。

いずれのラットにも異常な体重変化は認められなかった。

剖検では何ら異常はみられなかった。

7)主要代謝物のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 B7)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

検体:

検体の純度:

供試動物: Slc: SD系ラット、6週齢、

平均体重:

; (試験 I) 雄 177 ± 9 g、雌 138 ± 7 g

; (試験 I) 雄 176 ± 7 g、雌 145 ± 5 g

; (試験 I) 雄 178 ± 10 g、雌 146 ± 8 g

; (試験 I) 雄 173 ± 8 g、雌 135 ± 8 g (試験 II) 雄 $150 \pm 10 \sim 177 \pm 14$ g*

; (試験 I) 雄 174 ± 5 g、雌 146 ± 8 g

; (試験 I) 雄 172 ± 5 g、雌 138 ± 9 g

; (試験 I) 雄 174 ± 8 g、雌 143 ± 8 g (試験 II) 雄 $144 \pm 4 \sim 152 \pm 4$ g*

; (試験 I) 雄 179 ± 8 g、雌 145 ± 13 g

; (試験 I) 雄 155 ± 4 g

*群別平均値範囲

使用動物数:

(試験 I) 1群雌雄各 10 匹 (5-OH-M-SO₂ は 1群雄 5 匹)

(試験 II) 1群雄 10 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: (試験 I) 各検体に少量の Tween 80 を加えた後、1%CMC 水溶液に懸濁させ、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与量は全て 5000 mg/kg とした。投与前 1 晩は絶食させた。

(試験 II) 試験 I において LD₅₀ 値が 5000 mg/kg 以下であると推定された検体について、試験 I と同様の方法で調製した 50%懸濁液を投与した。投与量は 5 用量設けた。実験 I で、各検体とも毒性的に性差がなかったことから雄のみ実施した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後 10～20 分に発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 —* ² 雌 —* ²
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

*² 5000 mg/kg の投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、雌雄ともに流涎および歩行失調がみられ、さらに雌に尿失禁がみられた。

体重減少が、投与後 2 日の雌雄にみられた申請者註1)。

剖検では何ら異常はみられなかった。

申請者註 1)：

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後 30～60 分に発現 投与後 3 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 - ^{*2}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

^{*2} 5000 mg/kg の投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、雌において歩行失調および鎮静がみられたが、雄では異常はみられなかった。

体重は正常な増加を示した。

剖検では何ら異常はみられなかった。

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 30～60 分に発現 投与後 1 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 - ^{*2}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 - ^{*3}

^{*2} 5000 mg/kg の投与量で毒性徴候を認めた

^{*3} 5000 mg/kg の投与量で死亡例を認めた

中毒症状として、雌において歩行失調、鎮静、脱力および体温低下がみられたが、雄では異常はみられなかった。

体重は正常な増加を示した。

剖検では何ら異常はみられなかった。

検 体	経 口	
投 与 方 法	経 口	
試 験	I	II
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000	雄 2596, 2960, 3375, 3847, 4386
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 < 5000 雌 < 5000	雄 3080 (2953~3175) * ¹
死亡開始および終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 1 日に終了	投与後 30~60 分に開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10~20 分に発現 投与後 1 日に消失	投与後 10 分以内に発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - * ² 雌 - * ²	雄 - * ²
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - * ³ 雌 - * ³	雄 2596

*¹ Probit 法を用いて計算した。

*² すべての投与量で毒性徴候を認めた

*³ すべての投与量で死亡例を認めた

(試験 I) 中毒症状として、雌雄ともに眼瞼下垂、鎮静、流涎、流涙および脱力などがみられた。さらに、雄には流涎、緩徐呼吸、心拍数低下、体温低下がみられた
申請者註2)

体重増加抑制が、雄において投与後 3 日までみられた 申請者註3)。

剖検においては何ら異常はみられなかった。

(試験 II) 中毒症状として流涙、流涎、歩行失調、腹臥位、振戦、脱力、鎮静、体温低下、眼瞼下垂および尿失禁がみられた。

体重減少が 4386 mg/kg 投与群で認められた。

剖検では何ら異常はみられなかった。

申請者註 2) :

申請者註 3) :

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*3} 雌 — ^{*3}

^{*3} 5000 mg/kg の投与量で死亡例を認めた

中毒症状は認められなかった。

体重は正常な増加を示した。

剖検では何ら異常はみられなかった。

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10～20 分に発現 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*2} 雌 — ^{*2}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — ^{*3} 雌 — ^{*3}

^{*2} 5000 mg/kg の投与量で毒性徴候を認めた

^{*3} 5000 mg/kg の投与量で死亡例を認めた

中毒症状として、雌雄ともに流涎および歩行失調がみられ、さらに雌に流涙および尿失禁がみられた。

体重増加の抑制が、投与後1～2日の雄にみられた。

剖検では何ら異常はみられなかった。

検 体	経 口	
投 与 方 法	経 口	
試 験	I	II
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000	雄 4167, 4564, 5000, 5477, 6000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 < 5000 雌 約 5000	雄 5572 (4942~7435) * ¹
死亡開始および終了時間	投与後3時間から開始 投与後2日に終了	投与後30～60分に開始 投与後7日に終了
症状発現および消失時間	投与後10～20分に発現 投与後2日に消失	投与後10分以内に発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 —* ² 雌 —* ²	雄 —* ²
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 —* ³ 雌 —* ³	雄 4167

*¹ Probit法を用いて計算した。

*² すべての投与量で毒性徴候を認めた

*³ すべての投与量で死亡例を認めた

(試験Ⅰ) 中毒症状として、雌雄ともに脱力、流涎および歩行失調がみられ、さらに雄では眼瞼下垂、流涙、呼吸数低下、心拍数の減少および体温の低下が、雌では尿失禁がみられた。

体重減少が雄では投与後1日に、雌では投与後2日にみられた申請者註4)。

死亡動物の剖検では、雄に肺の暗赤色化がみられた。生存動物に異常は認められなかった。

(試験Ⅱ) 中毒症状として流涙、流涎、歩行失調、腹臥位、脱力、鎮静、体温低下、眼瞼下垂および尿失禁がみられた。

ほぼ全群で体重増加の抑制がみられた。

死亡動物の剖検では腸管の出血がみられた。生存動物に異常は認められなかった。

申請者註4):

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	投与後 1 日から開始 投与後 1 日に終了
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 - ^{*3}

^{*3} 5000 mg/kg の投与量で死亡例を認めた

中毒症状は認められなかった。

生存動物において、体重は正常な増加を示した。

剖検では何ら異常はみられなかった。

検 体	
投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は認められなかった。

体重は正常な増加を示した。

剖検では何ら異常はみられなかった。

②90日間反復経口投与毒性

植物中代謝物のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 毒 B8)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体：

検体の純度：

供試動物：Slc：Wistar系ラット、1群雌雄各15匹、投与開始時6週齢

投与期間：13週間（1983年4月5日～1983年7月11日）

投与方法：検体を0、120、360、1080 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に起因する死亡および毒性症状の発現は認められなかった。

体重変化；週1回、全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		120	360	1080	120	360	1080
平均体重	2週目	102	101	99	98	↓97	99
	5週目	101	100	99	97	↓97	98
	7週目	102	100	99	97	98	↓97
	12週目	101	100	99	97	98	↓97
	13週目	101	100	99	97	↓97	↓97
総体重増加量		102	101	99	↓92	↓93	↓92

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った（↓：P<0.05、↓↓：P<0.01）。

対照群を100とした場合の値

体重増加量が雌の全投与群で対照群に比べて低値であったが、群間では全く差がなく、投与に関連する変化とは考えられなかった。雄では対照群と投与群間に差は認められなかった。摂餌量および食餌効率；週1回ケージ毎に摂餌量を求め、食餌効率を算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある

<原体混在物・代謝物-90日反復>

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		120	360	1080	120	360	1080
摂餌量	3週目	101	↑106	103	94	101	98
	5週目	98	99	98	↓91	↓90	91
	9週目	↑107	100	102	99	97	101
食餌効率	1週目	105	101	96	98	↓90	95
	8週目	67	70	75	233	248	↑286

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05)。

対照群を100とした場合の値

摂餌量および食餌効率に一過性の増加または減少がみられたが、投与との関連のある変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		120	360	1080
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.6	23.2	70.2
	雌	8.1	24.9	74.0

血液学的検査；投与1.5および3ヵ月目に各群雌雄10匹ずつを対象として、絶食せずに眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、総白血球数、白血球百分率

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	120	360	1080	120	360	1080
1.5 ヵ月	赤血球数	101	101	↑103	101	101	102
	ヘマトクリット値	101	101	↑103	101	101	102
	MCV	100	99	100	↓99	99	99
3ヵ月	総白血球数	93	91	89	↓87	↓89	94
	好中球率	109	89	92	↓82	95	111

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った (↑↓: P<0.05、↓: P<0.01)。

対照群を100とした場合の値

投与に関連する変化は認められなかった。

対照群に比べて1080 ppm群雄では赤血球数とヘマトクリット値の軽度な増加が1.5ヵ月目にみられたが、正常範囲内であり、3ヵ月目には対照群と差が認められな

いことから、投与に起因する変化ではないと考えられた。

血液生化学検査；投与 1.5 および 3 ヶ月目に各群雌雄 10 匹ずつを対象として、16 時間絶食後に 1.5 ヶ月目には眼窩静脈叢より、3 ヶ月目には頸動脈より採血し、血清（3 ヶ月目の LDH は血漿）を用いて以下の項目の測定を行った。

ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロライド (Cl)、総カルシウム (Ca)、血糖、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査 時期	性別	雄			雌		
		投与量 (ppm)	120	360	1080	120	360
1.5 ヵ月	総ビリルビン	104	104	96	104	100	87
	血糖	↓ 94	97	97	97	95	98
	総蛋白	99	100	97	101	↑ 104	100
	ALP	↓ 95	99	↓ 91	104	101	106
3 ヶ月	総ビリルビン	108	117	↑ 133	94	94	94
	総蛋白	↓ 97	98	98	102	102	102
	LDH	63	64	63	↓ 78	94	82

対照群との有意差検定は t 検定を用いて行った (↑ ↓ : P < 0.05)。

対照群を 100 とした場合の値

上記のように種々の項目で統計学的な有意差がみられた。

尿検査；投与1.5および3ヵ月目に各群雌雄10匹ずつを対象として、絶食下で24時間尿を採取し、以下の項目について検査した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、潜血、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン

いずれの項目にも対照群と比べて有意な差は認められなかった（t検定、有意水準 $P < 0.05$ ）。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		120	360	1080	120	360	1080
最終体重		101	100	99	97	↓97	↓97
脳	重量	100	100	100	99	100	100
	対体重比	99	100	101	102	103	↑103
肝臓	重量	98	96	97	100	101	99
	対体重比	97	96	97	103	↑104	102
右腎臓	重量	98	97	97	103	102	100
	対体重比	97	97	98	↑106	↑105	104
左腎臓	重量	99	99	96	104	101	101
	対体重比	98	99	97	↑108	104	104
右副腎	重量	100	100	104	↑113	↑117	↑113
	対体重比	100	100	100	↑117	↑117	↑↑117

対照群との有意差検定はt検定を用いて行った（↑↓： $P < 0.05$ 、↑↑： $P < 0.01$ 、↑↑↑： $P < 0.001$ ）。対照群を100とした場合の値

投与に関連する変化は認められなかった。

右副腎の重量および対体重比の増加が雌の全投与群にみられたが、投与量増加による増強はなく、左副腎に変化がないことや、病理組織学的にも何ら異常がないこと

から、投与に起因するものとは考えられなかった。

その他にも対体重比の増加が雌の投与群にみられたが、絶対重量では対照群と差がないことから、最終体重の低値によるものと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および投与終了時に全生存動物について剖検を行った。

投与に関連する変化は認められなかった。

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病理標

本を作成し、対照群と 1080 ppm 群については以下の組織を可能な限り、120 および 360 ppm 群については肝臓、脾臓、腎臓および副腎を検鏡した。

大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、唾液腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、食道、肺、気管、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮（角、頸）、膣、胸骨（骨髄）、筋肉（大腿）、坐骨神経、皮膚、皮下組織、乳腺

認められた主な所見の発現頻度を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	120	360	1080	0	120	360	1080
心臓	所見\検査動物数	15	0	0	15	15	0	0	15
	局所性炎症	9	0	0	7	3	0	0	2
肝臓	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15
	局所性炎症	4	8	2	5	8	11	9	7
	胆管過形成	13	11	14	10	8	6	10	6
腎臓	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15
	糸球体腎症	14	12	15	10	3	3	2	1
ハーダー腺	所見\検査動物数	15	0	0	15	15	0	0	15
	亜急性炎症	6	0	0	5	8	0	0	8

表中の数値は所見発現動物数を示す。

対照群との有意差検定は実施しなかった。

投与に関連した病変の発生は認められなかった。

ラットに通常みられる自然発生病変（心臓の局所性炎症、肝臓の局所性炎症および胆管過形成、腎症）がしばしばみられたが、投与量に依存した発生頻度および程度の増加はなかった。ハーダー腺の炎症が検査した対照群および 1080 ppm 群ともに高頻度でみられたが、投与との関連は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 90 日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響は、親化合物の影響量以上である最高用量の 1080 ppm 群でも認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1080 ppm（雄：70.2 mg/kg/日、雌：74.0 mg/kg/日）と判断される。

③催奇形性試験

植物中代謝物

のラットにおける催奇形性試験

(資料No. 毒B9)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体:

検体の純度:

供試動物: Crj: CD (SD) 系妊娠ラット (約12週齢)、1群24匹

投与期間: 妊娠6~16日の11日間 (試験期間1983年5月9日~6月16日)

投与方法: 検体は細かく粉碎し、5%アラビアゴム溶液に懸濁させ、40、100および250 mg/kg/日の投与レベルで妊娠6日目 (膈垢中の精子または膈栓を確認した日を妊娠0日として起算) から16日目まで11日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には5%アラビアゴム溶液のみを同様に投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物; 投与期間中は一般症状および生死を毎日観察し、体重を妊娠0日から妊娠21日まで毎日測定した。妊娠21日目に全生存動物を安楽死させて肉眼的病理検査を行い、肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、副腎および妊娠子宮の重量を測定した。その後、摘出した子宮および卵巣について、着床数、生存および死亡胎児数、吸収胚数および黄体数を検査した。生存胎児; 体重および胎盤重量を測定するとともに、外表異常の有無を観察した。各同腹児群の約1/2の胎児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの1/2の胎児については、ブアン液に固定し、内臓異常の有無を観察した。

結果: 概要を次頁の表に示した。

母動物;

検体投与の影響と考えられる死亡や中毒症

状、体重の増加抑制などの変化は認められなかった。

卵巣重量に用量相関性を伴う増加傾向がみられたが、投与群と対照群の間で統計学的な有意差は認められなかった。その他の臓器重量には投与による変化は認められなかった。

肉眼的病理検査では、検体投与による影響は認められなかった。

生存胎児; 胎児体重、胎盤重量、性比、生存胎児数などに有意な変化は認められなかった。

胎児異常の発生頻度はいずれも対照群と有意差がなく、用量相関性も認められなかった。

以上の結果より、親化合物が母動物に影響を与える用量と同量の検体を妊娠ラットに投与して

も、母動物および胎児動物に影響は認められなかった。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0	40	100	250	
1 群あたり動物数		24	24	24	24	
母動物	妊娠動物数 (率)	23 (95.8)	21 (87.5)	22 (91.7)	24 (100)	
	死亡数	0	0	0	0	
	一般状態	投与に起因する異常なし				
	体重増加量	—	↓: 妊娠 1-2 日	有意差なし	有意差なし	
	臓器重量	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	肉眼的病理所見	投与に起因する異常なし				
	着床所見	検査母動物数	23	21	22	24
		平均黄体数	19.0	19.4	18.6	20.2
		平均着床数	15.2	15.1	14.5	14.9
		平均生存胎児数	14.3	14.3	13.7	14.0
早期死亡・吸収胎児率		5.7	5.0	4.7	5.9	
後期死亡・吸収胎児率		0.0	0.6	0.6	0.6	
生存胎児	性比 (雄%)	45.6	50.3	44.7	49.9	
	平均胎児体重 (g)	雄	5.135	5.053	5.083	5.109
		雌	4.870	4.830	4.781	4.865
	胎盤重量	0.473	0.489	0.469	0.482	
	外表検査胎児 (腹) 数	329 (23)	300 (21)	302 (22)	335 (24)	
	外表異常を有する胎児 (腹) 数	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
	曲尾	0	1	0	0	
	外表変異を有する胎児数	0	1	1	1	
	皮下出血	0	1	1	1	
	内臓検査胎児 (腹) 数	163 (23)	150 (21)	151 (22)	166 (24)	
	内臓異常を有する胎児 (腹) 数	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	水頭症	2	0	0	0	
	内臓変異を有する胎児数	23	↓8	18	16	
片側腎盂拡張	7	3	5	4		
両側腎盂拡張	15	5	13	12		
第 4 脳室拡張	1	0	0	0		

— : 対照群

対照群との有意差の検定 (↓: $P < 0.05$, ↓↓: $P < 0.01$)

t 検定: 母動物体重、胎児体重、臓器重量、胎盤重量

Mann-Whitney の U 検定: 生存胎児数、胎児死亡率、黄体数、着床数、胎児異常の発生率、

χ^2 検定: 性比、妊娠率、異常胎児を有する腹数

(つづく)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/日)		0	40	100	250
生存胎児	骨格検査胎児 (腹) 数	166 (23)	150 (21)	151 (22)	169 (24)
	骨格異常を有する胎児 (腹) 数	0 (0)	3 (2)	2 (2)	1 (1)
	肋骨癒合	0	1	0	0
	胸椎弓癒合	0	1	0	0
	波状肋骨	0	2	2	0
	末節骨欠損	0	0	0	1
	骨格変異を有する胎児数	7	9	11	11
	腰肋	5	3	4	3
	短小肋骨	1	3	0	1
	胸椎体二葉型	1	2	6	5
	胸骨分節分離	0	1	0	0
	胸椎体分離	0	2	1	1
	胸椎弓低形成	0	1	0	0
	腰椎数異常	0	1	0	0
	頸肋	0	0	0	1
	頸椎弓低形成	0	0	0	1
	骨化進行度 :				
	仙尾椎数	10.9	↓10.6	10.7	10.6

対照群との有意差の検定 (↓: P < 0.05)

Mann-Whitney の U 検定 : 化骨進行度、胎児異常の発生率、

χ^2 検定 : 異常胎児を有する腹数

④変異原性試験

1)セトキシジム代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B10)

試験機関:

報告書作成年: 1983 年

検体:

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, TA1537, TA1538 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、矢作による Ames 試験の変法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、0.5~100000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の 12 濃度で実施した (但し、最高用量 100000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ については検体 0.1 g を非希釈で用いた)。試験は 1 濃度 3 プレートとし、1 回行った。

試験結果: 結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、菌株に部分的または完全な生育阻害が認められる最高用量まで、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 N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、メタンスルホン酸メチル、フリルフラマイド、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、2-アミノアントラセンおよびベンゾ (α) ピレンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

(表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	50±5	8±3	22±2	14±1	11±2	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	43±6	7±5	18±2	12±4	10±2	
	0.5	-						
	1	-						
	5	-						
	10	-						
	50	-						
	100	-						
	500	-						
	1000	-						
	5000	-						
	10000	-						
	50000	-						
	100000	-						
陰性対照	0	+	51±6	11±5	29±3	21±2	22±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	64±5	9±4	23±1	17±4	19±7	
	0.5	+						
	1	+						
	5	+						
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
	50000	+						
	100000	+						
陽性対照	AF-2	0.01	-	206±12				
		0.02	-			74±1		
	MMS	500	-	217±13				
	ENNG	10	-		219±21			
	2NF	2	-			411±47		
		5	-					848±109
	9AA	10	-				378±40	
	4NOPD	10	-					844±11
	B(α)P	5	+	229±15		324±38	91±16	271±15
	2AA	1	+		23±8			
5		+	187±6	46±2	173±26	48±8	199±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド

MMS : メタンサルホン酸メチル

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

B(α)P : ベンゾ (α) ピレン、

2AA : 2-アミノアントラセン

2)セトキシジム代謝物

の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料No.毒B11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990年

検体:

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* (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、矢作による Ames 試験の変法を用いて変異原性を検定した。
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、312.5~5000 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 1 濃度 3 プレートとし、2 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

2 回の試験において検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの用量においても、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 N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、2-ニトロフルオレン、9-アミノアクリジンおよび 2-アミノアントラセンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	90.3±6.7	7.0±1.0	22.0±1.7	6.0±2.6
	312.5	-				
	625	-				
	1250	-				
	2500	-				
	5000	-				
溶媒対照 (DMSO)		+	102.0±7.8	7.3±1.5	33.3±10.4	10.7±3.5
	312.5	+				
	625	+				
	1250	+				
	2500	+				
	5000	+				
陽性 対照	ENNG	3	-	817.7±65.0		
		5	-		1027.7±54.8	
	2NF	0.2	-			289.0±30.4
	9AA	80	-			1904.7±103.5
	2AA	0.5	+			71.7±8.1
		1	+	207.7±15.6		
		2	+		74.0±7.9	29.0±5.3

陽性対照物質

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基対置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	94.7±15.8	5.3±0.6	25.3±1.5	5.0±1.7
	312.5	-				
	625	-				
	1250	-				
	2500	-				
	5000	-				
溶媒対照 (DMSO)		+	79.0±8.2	10.0±3.6	38.7±3.1	10.0±3.0
	312.5	+				
	625	+				
	1250	+				
	2500	+				
	5000	+				
陽性 対照	ENNG	3	-	1050.7±18.0		
		5	-		444.0±39.5	
	2NF	0.2	-			315.7±47.5
	9AA	80	-			1306.7±184.7
	2AA	0.5	+			95.0±4.6
		1	+	286.7±9.6		
		2	+		57.7±14.4	

陽性対照物質

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

3)セトキシジム代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料No.毒B12)

試験機関:

報告書作成年: 1985年

検体:

検体の純度:

試験方法: ヒスチジンおよびビオチン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98 株) ならびにトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、矢作による Ames 試験の変法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10~50000 µg/プレート⁸の範囲の 8 濃度で実施した。試験は 1 濃度 2 プレートとし、1 回行った。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、菌株に生育阻害を示す最高用量まで、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フリルフラマイド、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、9-アミノアクリジン、4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、2-アミノアントラセンおよびベンゾ (α) ピレンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、 は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

(表中の数値は2反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA1535	TA100	WP2 uvrA	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	—	10±5	93±1	22±4	8±1	10±1	25±6
	10	—						
	50	—						
	100	—						
	500	—						
	1000	—						
	5000	—						
	10000	—						
	50000	—						
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	10±4	100±4	28±2	10±1	12±1	24±6
	10	+						
	50	+						
	100	+						
	500	+						
	1000	+						
	5000	+						
	10000	+						
	50000	+						
陽性 対照	AF-2	0.01	—	/	299±8	164±8	/	/
		0.02	—	/	/	/	/	61±11
	9AA	10	—	/	/	69±6	/	/
	ENNG	5	—	753±16	/	/	/	/
	4NOPD	5	—	/	/	/	700±50	/
	2AA	2	+	65±8	/	/	/	/
		80	+	/	/	179±10	/	/
	B(α)P	5	+	/	245±6	/	59±10	70±11

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド

9AA : 9-アミノアクリジン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2AA : 2-アミノアントラセン

B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

4)セトキシジム代謝物

の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料No.毒B13)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体:

検体の純度:

試験方法:ヒスチジンおよびビオチン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98 株) ならびにトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、矢作による Ames 試験の変法を用いて変異原性を検定した。

検体は蒸留水 (D.W.) に溶解し、S9 mix 非存在下では 50~100000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で 8 濃度、S9 mix 存在下では 10~50000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で 8 濃度実施した。試験は 1 濃度 2 プレートとし、1 回行った。

試験結果:結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、菌株に生育阻害を示す最高用量まで、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フリルフラマイド、9-アミノアクリジン、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、2-アミノアントラセンおよびベンゾ (α) ピレンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

(表中の数値は2反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA1535	TA100	WP2 uvrA	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照 (D.W.)	0 ^{a)}	-	9±1	132±3	16±4	8±2	15±4	29±1	
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
溶媒対照 (D.W.)	0 ^{a)}	+	12±5	110±16	18±1	14±1	23±4	34±4	
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000 ^P	+							
	50000 ^P	+							
陽性 対照	AF-2	0.01	-	/	475±40	86±1	/	/	
		0.02	-	/	/	/	/	106±14	
	9AA	10	-	/	/	/	114±16	/	
	ENNG	5	-	123±6	/	/	/	/	
	4NOPD	5	-	/	/	/	1369±74	/	
	2AA	2	+	46±6	/	/	/	/	/
		80	+	/	/	322±27	/	/	/
B(α)P	5	+	/	417±6	/	71±3	113±13	158±13	

a) : D.W.濃度 ; 100000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

P : 沈殿物が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド

9AA : 9-アミノアクリジン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2AA : 2-アミノアントラセン

B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

5)セトキシジム代謝物

の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 B14)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体：

検体の純度：

試験方法：ヒスチジンおよびビオチン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98 株) ならびにトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、矢作による Ames 試験の変法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、10～50000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の 8 濃度で実施した。試験は 1 濃度 2 プレートとし、1 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S9 mix の有無にかかわらず、菌株に生育阻害を示す最高用量まで、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フリルフラマイド、9-アミノアクリジン、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、2-アミノアントラセンおよびベンゾ (α) ピレンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、
は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

(表中の数値は2反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA1535	TA100	WP2 uvrA	TA1537	TA1538	TA98	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	—	9±1	95±8	23±7	11±1	9±1	21±4	
	10	—							
	50	—							
	100	—							
	500	—							
	1000	—							
	5000	—							
	10000	—							
	50000	—							
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	11±2	110±8	25±1	14±4	25±2	49±1	
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
陽性 対照	AF-2	0.01	—		470±29	177±1			
		0.02	—						157±47
	9AA	10	—				78±16		
	ENNG	5	—	1453±462					
	4NOPD	5	—					1084±29	
	2AA	2	+	44±7					
		80	+			196±21			
B(α)P	5	+		409±36		63±9	84±6	119±2	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド

9AA : 9-アミノアクリジン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン

2AA : 2-アミノアントラセン

B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

6)セトキシジム代謝物

の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.毒B15)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検 体：

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、TA1537、TA1538 株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はいずれもジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、0.5～100000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の 12 濃度で実施した (ただし、最高用量 100000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ については検体 0.1 g を非希釈で用いた)。試験は 1 濃度 3 プレートとし、S9 mix 存在下についてはプレインキュベーション法で、S9 mix 非存在下についてはプレート法で、それぞれ 1 回行った。

試験結果：結果を次表に示した。

検体はいずれも S9 mix の有無にかかわらず、菌株に生育阻害が認められる最高用量まで、いずれの用量においても、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 N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、メチルメタンサルフォネート、フリルフラマイド、9-アミノアクリジン、2-ニトロフルオレン、4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、2-アミノアントラセンおよびベンゾ (α) ピレンでは、各試験菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、セトキシジム代謝物

はいずれも代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 $uvrA$	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	27±6	84±10	7±2	22±4	12±1	13±3	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	28±3	73±6	8±2	21±4	14±3	16±2	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	32±4	78±8	12±3	35±5	25±13	20±8	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	32±3	77±8	13±4	33±11	32±9	24±4	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		367±47				
		0.02	-				60±7		
		0.04	-	813±76					
	ENNG	5	-	1020±100					
		10	-			70±19			
	MMS	500	-		700±89				
	2NF	2	-				447±33		
		5	-						533±54
	9AA	10	-					95±9	
	4NOPD	10	-						1702±149
	2AA	1	+			26±2			
		5	+		230±13	67±14	283±6	81±21	297±58
40		+	157±11						
B(α)P	5	+		214±23		110±9	70±12	57±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、
 MMS : メチルメタンсульフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、
 9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、
 2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	28±3	74±11	9±4	24±6	13±5	15±5	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	27±9	72±16	10±2	25±5	12±5	14±5	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	35±4	55±10	10±5	29±7	19±9	17±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	37±3	54±12	9±2	28±8	15±4	22±5	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		355±18				
		0.02	-				126±17		
		0.04	-	922±70					
	ENNG	5	-	1204±144					
		10	-			130±20			
	MMS	500	-		625±8				
	2NF	2	-				527±18		
		5	-						839±149
	9AA	10	-					112±3	
	4NOPD	10	-						2091±259
	2AA	1	+			20±1			
		5	+		166±7	62±9	225±22	45±6	133±9
		40	+	189±17					
B(α)P	5	+		165±2		84±10	42±7	44±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンサルフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物

の試験

(表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 $uvrA$	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	31±4	75±13	7±3	21±2	11±4	5±3	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	26±4	70±10	6±2	19±3	10±4	5±2	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	35±4	71±7	6±3	20±4	20±5	15±6	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	37±3	74±17	5±2	22±5	20±6	13±4	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		420±16				
		0.02	-				61±5		
		0.04	-	769±90					
	ENNG	5	-	1185±145					
		10	-			95±16			
	MMS	500	-		614±34				
	2NF	2	-				444±22		
		5	-						563±37
	9AA	10	-					80±6	
	4NOPD	10	-						1263±250
	2AA	1	+			14±5			
		5	+		245±20	53±9	223±5	67±10	178±5
		40	+	187±14					
B(α)P	5	+		267±22		61±6	60±8	48±5	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンсульフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	28±3	74±11	9±4	24±6	13±5	15±5	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	27±9	72±16	10±2	25±5	12±5	14±5	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	35±4	55±10	10±5	29±7	19±9	17±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	37±3	54±12	9±2	28±8	15±4	22±5	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-	/	355±18	/	/	/	/
		0.02	-	/	/	/	126±17	/	/
		0.04	-	922±70	/	/	/	/	/
	ENNG	5	-	1204±144	/	/	/	/	/
		10	-	/	/	130±20	/	/	/
	MMS	500	-	/	625±8	/	/	/	/
	2NF	2	-	/	/	/	527±18	/	/
		5	-	/	/	/	/	/	839±149
	9AA	10	-	/	/	/	/	112±3	/
	4NOPD	10	-	/	/	/	/	/	2091±259
	2AA	1	+	/	/	20±1	/	/	/
		5	+	/	166±7	62±9	225±22	45±6	133±9
40		+	187±14	/	/	/	/	/	
B(α)P	5	+	/	165±2	/	84±10	42±7	44±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンサルフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	28±3	74±11	9±4	24±6	13±5	15±5	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	27±9	72±16	10±2	25±5	12±5	14±5	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	35±4	55±10	10±5	29±7	19±9	17±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	37±3	54±12	9±2	28±8	15±4	22±5	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		355±18				
		0.02	-				126±17		
		0.04	-	922±70					
	ENNG	5	-	1204±144					
		10	-			130±20			
	MMS	500	-		625±8				
	2NF	2	-				527±18		
		5	-						839±149
	9AA	10	-					112±3	
	4NOPD	10	-						2091±259
	2AA	1	+			20±1			
		5	+		166±7	62±9	225±22	45±6	133±9
		40	+	187±14					
B(α)P	5	+		165±2		84±10	42±7	44±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンサルフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物

の試験

(表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	31±4	76±16	6±2	13±4	14±3	7±1	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	26±4	67±3	6±2	13±3	11±2	6±2	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	29±6	76±11	8±2	24±6	21±9	15±3	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	32±2	67±13	8±1	19±4	17±2	14±5	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		396±19				
		0.02	-				53±8		
		0.04	-	769±90					
	ENNG	5	-	1185±145					
		10	-			83±8			
	MMS	500	-		603±60				
	2NF	2	-				241±21		
		5	-						445±10
	9AA	10	-					83±5	
	4NOPD	10	-						1627±219
	2AA	1	+			17±3			
		5	+		271±63	48±12	195±46	64±7	138±17
		40	+	186±9					
B(α)P	5	+		255±54		74±8	64±6	47±9	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンсульフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、

4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、

B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 $uvrA$	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	—	31±4	74±11	9±4	24±6	13±5	15±5	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	—	26±4	72±16	10±2	25±5	12±5	14±5	
	0.5	—							
	1	—							
	5	—							
	10	—							
	50	—							
	100	—							
	500	—							
	1000	—							
	5000	—							
	10000	—							
	50000	—							
	100000	—							
陰性対照	0	+	29±6	55±10	10±5	29±7	19±9	17±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	32±2	54±12	9±2	28±8	15±4	22±5	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	—		355±18				
		0.02	—				126±17		
		0.04	—	769±90					
	ENNG	5	—	1185±145					
		10	—			130±20			
	MMS	500	—		625±8				
	2NF	2	—				527±18		
		5	—						839±149
	9AA	10	—					112±3	
	4NOPD	10	—						2091±259
	2AA	1	+			20±1			
		5	+		166±7	62±9	225±22	45±6	133±9
		40	+	186±9					
B(α)P	5	+		165±2		84±10	42±7	44±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンサルフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

毒B-40

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	31±4	74±11	9±4	24±6	13±5	15±5	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	26±4	72±16	10±2	25±5	12±5	14±5	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	29±6	55±10	10±5	29±7	19±9	17±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	32±2	54±12	9±5	28±8	15±4	22±5	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		355±18				
		0.02	-				126±17		
		0.04	-	769±90					
	ENNG	5	-	1185±145					
		10	-			130±20			
	MMS	500	-		625±8				
	2NF	2	-				527±18		
		5	-						839±149
	9AA	10	-					112±3	
	4NOPD	10	-						2091±259
	2AA	1	+			20±1			
		5	+		166±7	62±9	225±22	45±6	133±9
40		+		186±9					
B(α)P	5	+		165±2		84±10	42±7	44±3	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンсульフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <原体混在物・代謝物-変異原>

セトキシジム代謝物の試験 (表中の数値は3反復の平均値±S.D.)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2 <i>uvrA</i>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
陰性対照	0	-	33±2	58±4	13±2	23±4	17±3	12±3	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	-	31±5	60±4	7±2	25±4	17±3	14±3	
	0.5	-							
	1	-							
	5	-							
	10	-							
	50	-							
	100	-							
	500	-							
	1000	-							
	5000	-							
	10000	-							
	50000	-							
	100000	-							
陰性対照	0	+	33±8	65±6	13±4	36±4	17±4	26±4	
溶媒対照 (DMSO)	0 ^{a)}	+	25±10	74±7	13±3	29±7	23±6	23±2	
	0.5	+							
	1	+							
	5	+							
	10	+							
	50	+							
	100	+							
	500	+							
	1000	+							
	5000	+							
	10000	+							
	50000	+							
	100000	+							
陽性対照	AF-2	0.01	-		180±12				
		0.02	-				58±12		
		0.04	-	550±10					
	ENNG	5	-	1064±123					
		10	-			97±32			
	MMS	500	-		289±84				
	2NF	2	-				374±46		
		5	-						1233±21
	9AA	10	-				439±29		
	4NOPD	10	-						2075±113
	2AA	1	+			32±3			
		5	+		163±5	61±10	108±11	60±5	184±15
		40	+	129±9					
B(α)P	5	+		154±28		122±34	73±10	144±30	

a) : DMSO濃度 ; 110000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

* : 菌の生育阻害が認められた。

陽性対照物質

AF-2 : フリルフラマイド、 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、

MMS : メチルメタンсульフォネート、 2NF : 2-ニトロフルオレン、

9AA : 9-アミノアクリジン、 4NOPD : 4-ニトロ-O-フェニレンジアミン、

2AA : 2-アミノアントラセン、 B(α)P : ベンゾ (α) ピレン

3. 製剤を用いた試験成績

①急性経口毒性試験

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C1)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：セトキシジム 20%乳剤

組成	セトキシジム原体	21.18%
	有機溶媒	73.82%
	界面活性剤	5.0%

供試動物：Slc：SD系ラット、6週齢

平均体重：雄 153±5.1 g、雌 122±4.4 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：投与後 14日間観察

投与方法：検体を生理食塩水に乳化させ、適当な濃度に希釈して強制経口投与した。投与前 1晩は絶食させた。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：LD₅₀値はProbit法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 3043, 3500, 4025, 4629, 5323, 6122, 7040 雌 2500, 3000, 3600, 4320, 5184, 6221
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4216 (3961~4327) 雌 3047 (2736~3200)
死亡開始および終了時間	投与後 1 日に開始 投与後 4 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10~20 分に発現 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - ^{*1} 雌 - ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - ^{*2} 雌 - ^{*2}

*1 すべての投与量で毒性徴候を認めた

*2 すべての投与量で死亡例を認めた

主な中毒症状として、運動量の減少、鎮静、脱力、腹臥位、歩行失調、尿失禁、流涙、流涎、体温の低下がみられた。

体重は投与後 2~3 日目まで減少する傾向にあったが、7 日目にはほぼ回復した。剖検において、観察期間中に死亡した動物では、胃や腸管粘膜の出血、膀胱の拡張がみられたが、生存動物では異常はみられなかった。

2)マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: セトキシジム 20%乳剤

組成 セトキシジム原体 20.5%
有機溶剤、界面活性剤等 79.5%

供試動物: Crj: ICR 系マウス、6 週齢

平均体重: 雄 26.2±1.4 g、雌 20.9±1.1 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 投与後 14 日間観察

投与方法: 検体を蒸留水に懸濁させ、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 1 晩および投与後 3 時間は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果: LD₅₀値はProbit法を用いて計算した。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4122 (3536~4748) 雌 6633 (6138~7140)
死亡開始および終了時間	投与後 3 時間から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与直後に発現 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 - ^{*1} 雌 - ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 5000 ^{*2}

^{*1} すべての投与量で毒性徴候を認めた

^{*2} 3000 mg/kg投与群で投与 1 日後に 1 匹死亡がみられたが、4000 および 5000 mg/kgで死亡がみられなかったことから、3000 mg/kg群の死亡は投与による影響ではないと考え、5000 mg/kgとした。(申請者註)

中毒症状として、投与直後から自発運動の低下、反応性低下、正向反射低下、脱力、腹臥位、歩行失調、呼吸緩徐が認められ、その後体温低下も認められたが、生存個体では 3 日後までに回復した。

体重は 4000 mg/kg 以上の投与群で、投与 1 日後に減少が認められた。

剖検において、観察期間中に死亡した動物では、胃や腸および肺の暗赤色化、膀胱膨満が認められた。

②急性経皮毒性試験

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C3)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：セトキシジム 20%乳剤

組成	セトキシジム原体	21.18%
	有機溶媒	73.82%
	界面活性剤	5.0%

供試動物：Slc:Wistar系ラット、6週齢

平均体重：雄 163±6.1 g、雌 134±4.8 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：投与後 14 日間観察

投与方法：刈毛し注射針で傷をつけた背部に検体を塗布し、ガーゼを当てビニールで覆い、さらに粘着性のテープで固定した。24 時間後に検体をガーゼで拭き取った。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1、2、3、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄雌 2000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
死亡例が認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

死亡例および中毒症状は認められなかった。

体重および平均摂餌量は投与翌日に減少したが以後回復した。これらの減少は、粘着性テープの使用によって餌の摂取が困難になったためで、検体による影響ではないと考えられた。(申請者註)

剖検においては何ら異常は認められなかった。

③急性吸入毒性試験

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 毒 C4)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: セトキシジム 20%乳剤

組成	セトキシジム原体	21.18%
	有機溶媒	73.82%
	界面活性剤	5.0%

供試動物: Slc:SD系ラット、6週齢

体重: 雄 167~210 g、雌 126~147 g、1群雌雄各 10匹

観察期間: 暴露終了後 14日間観察

暴露方法: 暴露群の動物は、圧搾空気と音波ノズルを用いて発生させた検体原液のミスト中に4時間全身暴露した。対照群には空気のみ暴露した。対照群には空気のみ暴露した。ミストの濃度および粒径は、アンダーセン・サンプラーで1時間に2回、28Lの空気を採取して測定した。30分間に使用した薬物量と空気流量から、30分ごとに名目濃度を求めた。

暴露条件；

性別	雄				
設定濃度 (mg/m ³)* ²	19000	22300	23100	24300	28100
平均実測濃度 (mg/m ³)* ²	3400	3880	4150	4350	5170
粒子径分布 (%) ^{*1}					
<0.43 (μm)	0~0.5	0~0.2	0~0.5	0~0.1	0~0.7
0.43 ≤ ~ < 0.65	0.3~1.8	0.2~1.4	0.4~1.5	0.1~1.2	0.4~2.9
0.65 ≤ ~ < 1.1	5.2~7.6	3.4~8.6	3.5~7.9	2.2~4.9	4.0~8.6
1.1 ≤ ~ < 2.1	16.2~20.6	10.6~18.4	13.5~18.9	12.2~17.1	10.7~15.0
2.1 ≤ ~ < 3.3	23.2~28.1	26.6~31.3	23.9~29.4	27.7~33.5	24.6~29.5
3.3 ≤ ~ < 4.7	22.7~26.9	23.2~35.0	23.7~29.1	27.2~32.3	18.9~28.0
4.7 ≤ ~ < 7.0	17.9~20.5	12.2~19.2	15.9~21.9	13.8~18.6	17.3~19.5
7.0 ≤ ~ < 11	2.5~3.6	2.7~5.5	3.6~5.5	2.0~4.2	2.8~8.0
11 ≤	1.5~3.1	1.4~4.5	0~3.7	0.9~1.9	0.9~5.1
質量中位径 (μm) ^{*1}	3.00±0.05	3.15±0.16	3.12±0.09	3.14±0.06	3.10±0.09
吸入可能な粒子 (<10 μm)の割合 (%) ^{*1}	96.7~97.8	96.8~98.1	96.2~97.6	97.8~98.6	93.9~98.0
チャンバー容積 (m ³)* ²	0.59				
チャンバー内平均通気量 (m ³ /分) ^{*1*2}	0.1273±0.0016	0.1264±0.0025	0.1277±0.0009	0.1276±0.0021	0.1273±0.0013
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露				

性別	雌			
設定濃度 (mg/m ³)* ²	13700	15700	19000	28100
平均実測濃度 (mg/m ³)* ²	2490	2850	3400	5170
粒子径分布 (%) ^{*1}				
<0.43 (μm)	0~0.2	0~0.5	0~0.5	0~0.7
0.43 ≤ ~ < 0.65	0.1~2.4	0.3~1.7	0.3~1.8	0.4~2.9
0.65 ≤ ~ < 1.1	5.1~7.4	4.2~7.0	5.2~7.6	4.0~8.6
1.1 ≤ ~ < 2.1	13.4~15.3	12.2~15.8	16.2~20.6	10.7~15.0
2.1 ≤ ~ < 3.3	27.7~31.7	26.8~30.3	23.2~28.1	24.6~29.5
3.3 ≤ ~ < 4.7	24.9~29.5	24.2~30.5	22.7~26.9	18.9~28.0
4.7 ≤ ~ < 7.0	15.8~19.2	15.0~19.6	17.9~20.5	17.3~19.5
7.0 ≤ ~ < 11	2.2~4.7	2.2~3.5	2.5~3.6	2.8~8.0
11 ≤	1.0~3.5	1.9~3.1	1.5~3.1	0.9~5.1
質量中位径 (μm) ^{*1}	3.06±0.07	3.12±0.09	3.00±0.05	3.10±0.09
吸入可能な粒子 (<10 μm)の割合 (%) ^{*1}	96.7~98.6	97.1~98.0	96.7~97.8	93.9~98.0
チャンバー容積 (m ³)* ²	0.59			
チャンバー内平均通気量 (m ³ /分) ^{*1*2}	0.1273±0.0009	0.1293±0.0009	0.1273±0.0016	0.1273±0.0013
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露			

*¹ 暴露期間中9回測定

*² 申請者計算

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。暴露直前、暴露後1、2、3、4、5、6、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。摂餌量は暴露後1、2、3、4、5、6、7および14日目に測定した。死亡動物または試験終了時の全生存動物を解剖し、肺、肝臓、腎臓を採取して病理組織学的検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	吸 入
暴露濃度 (mg/m ³)	雄 0, 3400, 3880, 4150, 4350, 5170 雌 0, 2490, 2850, 3400, 5170
LC ₅₀ (mg/m ³) (95%信頼限界)	雄 4600 (4200~5100) 雌 3500 (3300~3900)
死亡開始および終了時間	暴露後1日から開始 暴露後5日に終了
症状発現および消失時間	暴露後1時間以内に開始 観察期間中に消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 - ^{*1} 雌 - ^{*1}
死亡例が認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	雄 3880 雌 2490

*1 すべての投与量で毒性徴候を認めた

中毒症状として、歩行失調、腹臥位、鎮静、体温低下、流涙、流涎、眼瞼下垂、脱力、尿失禁および鼻汁が雌雄に関係なく観察され、発声および喘鳴が雄にのみ観察された。

体重の一過性の減少が暴露群に暴露後3日目まで認められたが、その後増加に転じた。

摂餌量でも、暴露後1~6日まで抑制がみられたが、その後対照群とほぼ同様となった。

剖検では、死亡個体に肺の暗赤色化が観察されたが、生存個体には異常は認められなかった。病理組織学的観察の結果、暴露群に巣状肺炎像および肝細胞の空胞または脂肪変性がみられた個体もあった。しかし、これらは非常に軽度であるとともに対照群でも観察され、また暴露濃度との関係もみられなかったことから、検体による影響ではないと考えられる。

④皮膚刺激性試験

1)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 毒C5)

試験機関:

報告書作成年:1982年

検体の純度:セトキシジム20%乳剤

組成	セトキシジム原体	21.18%
	有機溶媒	73.82%
	界面活性剤	5.0%

供試動物:日本白色種雄ウサギ、約4ヵ月齢

平均体重 3.15 ± 0.25 kg、5%希釈群6匹、1%希釈群3匹

観察期間:7日間

投与方法:検体を生理食塩水に乳化し、5%と1%に希釈したものを試験に供した。動物の背部を刈毛して4区画に分け、そのうち2ヵ所を注射針で真皮に達しない程度に傷をつけ損傷区とし、残り2ヵ所を何ら処置を施さずに健常区とした。希釈した検体0.5 mLを3 cm²のガーゼにしみ込ませ、損傷区2ヵ所と健常区2ヵ所に貼付し、その上からビニールの粘着テープで止めた。暴露時間は24時間とし、皮膚に残った検体は拭い去った。

観察項目:処置後1日目から7日目まで24時間ごと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法に従って採点した。

結果:観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

検体の5%希釈液は健常区および損傷区において、弱い刺激性が認められたが、5日目には回復した。1%希釈液は健常区、損傷区ともに何ら傷害は認められなかった。

以上の結果から、検体の5%希釈液はウサギの皮膚に対して弱い刺激性を有し、1%希釈液は刺激性を有さないものと思われる。

<5%希釈液> (健全皮膚)

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間				
					24時間	72時間	4日	5~7日	
健 常 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0	0 0	0 0	
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	1 0	0 0	0 0	0 0	
	2	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	1 0	0 0	0 0	0 0	
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	1 0	0 0	0 0	0 0	
	3	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	1 0	1 0	0 0	0 0	
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	1 0	1 0	0 0	
	4	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0	0 0	0 0	
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	1 0	0 0	0 0	0 0	
	5	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0	0 0	0 0	
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0	0 0	0 0	
	6	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	2 0	0 0	0 0	0 0	
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	2 0	0 0	0 0	0 0	
		小 計 ^a		紅斑・痂皮 浮腫	48 48	9 0	2 0	1 0	0 0
		平 均 ^a		紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0.8 0	0.2 0	0.1 0	0 0

a: 申請者による計算

<5%希釈液> (損傷皮膚)

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間			
					24 時間	72 時間	4 日	5~7 日
損 傷 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	B	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	2	A	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	B	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	3	A	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	B	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	4	A	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0
	B	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	5	A	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
B	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
6	A	紅斑・痂皮	4	2	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
B	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0		
	浮腫	4	0	0	0	0		
小 計 ^a		紅斑・痂皮	48	9	4	2	0	
		浮腫	48	0	0	0	0	
平 均 ^a		紅斑・痂皮	4	0.8	0.3	0.2	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
合 計 ^b		紅斑・痂皮	96	18	6	3	0	
		浮腫	96	0	0	0	0	
平 均 ^b		紅斑・痂皮	4	0.8	0.3	0.1	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	

a : 申請者による計算

b : 申請者による計算、健全皮膚と損傷皮膚を合わせた合計および平均

<1%希釈液> (健全皮膚)

皮膚	動物番号	部位	項目	最高 評点	暴露後時間	
					24時間	72時間
健全皮膚	1	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	2	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	3	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	小計 ^a		紅斑・痂皮 浮腫	48 48	0 0	0 0
	平均 ^a		紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0

(損傷皮膚)

皮膚	動物番号	部位	項目	最高 評点	暴露後時間	
					24時間	72時間
損傷皮膚	1	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	2	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	3	A	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
		B	紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	小計 ^a		紅斑・痂皮 浮腫	48 48	0 0	0 0
	平均 ^a		紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0
	合計 ^b		紅斑・痂皮 浮腫	96 96	0 0	0 0
	平均 ^b		紅斑・痂皮 浮腫	4 4	0 0	0 0

a: 申請者による計算

b: 申請者による計算、健全皮膚と損傷皮膚を合わせた合計および平均

2)その他成分のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 毒C6)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体の純度：セトキシジム20%乳剤のその他の成分

供試動物：ニュージーランド白色種雄ウサギ、3ヵ月齢

平均体重 2.03 ± 0.43 kg、1群3匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を蒸留水で希釈し、5%および1%希釈液を試験に供した。動物の背部を刈毛して4区画に分け、そのうち2ヵ所を注射針で真皮に達しない程度に傷をつけ損傷区とし、残り2ヵ所を何ら処置を施さずに健常区とした。希釈した検体0.5 mLを3 cm四方のガーゼにしみ込ませ、損傷区2ヵ所と健常区2ヵ所に貼付し、その上からビニールの粘着テープで止めた。暴露時間は24時間とし、皮膚に残った検体は拭い去った。

観察項目：処置後1日目から7日目まで24時間ごと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法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

5%および1%希釈液は健常区、損傷区ともに一過性の中程度の皮膚刺激性が認められたが、7日目には回復した。

以上の結果から、検体の5%および1%希釈液はウサギの皮膚に対して、中程度の刺激性を有するものと思われる。

<5%希釈液 健常皮膚>

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間					
					24時間	72時間	4日	5日	6日	7日
健 常 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	1	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	2	A	紅斑・痂皮	4	2	1	1	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	2	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	3	A	紅斑・痂皮	4	3	1	2	1	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	3	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	小 計 ^a	紅斑・痂皮		48	11	5	4	2	1	0
		浮腫		48	3	1	0	0	0	0
平 均 ^a	紅斑・痂皮		4	1.8	0.8	0.7	0.3	0.2	0	
	浮腫		4	0.5	0.2	0	0	0	0	

a: 申請者による計算

<5%希釈液 損傷皮膚>

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間					
					24 時間	72 時間	4 日	5 日	6 日	7 日
損 傷 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	0	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	2	A	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	3	A	紅斑・痂皮	4	3	1	2	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	3	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	小 計 ^a	紅斑・痂皮	48	8	3	4	2	0	0	
		浮腫	48	4	0	0	0	0	0	
	平 均 ^a	紅斑・痂皮	4	1.3	0.5	0.7	0.3	0	0	
		浮腫	4	0.7	0	0	0	0	0	
	合 計 ^b	紅斑・痂皮	96	19	8	8	4	1	0	
		浮腫	96	7	1	0	0	0	0	
平 均 ^b	紅斑・痂皮	4	1.6	0.7	0.7	0.3	0.1	0		
	浮腫	4	0.6	0.1	0	0	0	0		

a: 申請者による計算

b: 申請者による計算、健全皮膚と損傷皮膚を合わせた合計および平均。

<1%希釈液 健常皮膚>

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間				
					24 時間	72 時間	4 日	5 日	6~7 日
健 常 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	2	2	2	1	0
			浮腫	4	0	1	1	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
	2	A	紅斑・痂皮	4	2	1	2	1	0
			浮腫	4	0	0	1	1	0
		B	紅斑・痂皮	4	3	2	2	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0
	3	A	紅斑・痂皮	4	2	1	2	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
	小 計 ^a	紅斑・痂皮	48	13	8	10	2	0	
		浮腫	48	2	2	3	1	0	
	平 均 ^a	紅斑・痂皮	4	2.2	1.3	1.7	0.3	0	
		浮腫	4	0.3	0.3	0.5	0.2	0	

a : 申請者による計算

<1%希釈液 損傷皮膚>

皮膚	動物 番号	部位	項 目	最高 評点	暴露後時間				
					24時間	72時間	4日	5日	6~7日
損 傷 皮 膚	1	A	紅斑・痂皮	4	2	2	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
	2	A	紅斑・痂皮	4	2	2	2	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	0
		B	紅斑・痂皮	4	1	1	2	0	0
			浮腫	4	1	0	1	0	0
	3	A	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
		B	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
	小 計 ^a	紅斑・痂皮	48	11	8	7	1	0	
		浮腫	48	5	2	2	1	0	
	平 均 ^a	紅斑・痂皮	4	1.8	1.3	1.2	0.2	0	
		浮腫	4	0.8	0.3	0.3	0.2	0	
合 計 ^b	紅斑・痂皮	96	24	16	17	3	0		
	浮腫	96	7	4	5	2	0		
平 均 ^b	紅斑・痂皮	4	2	1.3	1.4	0.3	0		
	浮腫	4	0.6	0.3	0.4	0.2	0		

a：申請者による計算

b：申請者による計算、健全皮膚と損傷皮膚を合わせた合計および平均。

⑤眼刺激性試験

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 毒C7)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体の純度：セトキシジム20%乳剤

組成	セトキシジム原体	21.18%
	有機溶媒	73.82%
	界面活性剤	5.0%

供試動物：日本白色種雄ウサギ、3～4ヵ月齢、平均体重 2.92 ± 0.36 kg 1群9匹

観察期間：7日間

投与方法：検体を生理食塩水に乳化させ、5%および1% (V/V) 液を調整し、その0.1 mLを各動物の左眼に点眼し、20～30秒後（各群3匹）に微温水で洗眼した。各群6匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後1、2、3、4および7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：洗眼群、非洗眼群にかかわらず、5%および1%濃度群ともになんら異常は認められなかった。

以上の結果から、検体は5%および1%の濃度では、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <ナブ乳剤-刺激>

1% 点眼群

項 目			最高 評点	投与後の時間						
				1日	2日	3日	4日	7日		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	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	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	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	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	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	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積	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	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	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		
		分泌物	3	0	0	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0		
		面積	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		
		分泌物	3	0	0	0	0	0		
合 計*			660	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
平 均			110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均) 動物 番号 7~9	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	虹彩			2	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		
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
合 計*			110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある
 <ナブ乳剤-刺激>

5% 点眼群

項 目			最高 評点	投与後の時間					
				1日	2日	3日	4日	7日	
非洗眼群	動物 番号 10	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	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
	分泌物		3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 11	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	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
	分泌物		3	0	0	0	0	0	
	動物 番号 12	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	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	
	分泌物	3	0	0	0	0	0		
動物 番号 13	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	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	
分泌物		3	0	0	0	0	0		
動物 番号 14	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	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	
分泌物		3	0	0	0	0	0		
動物 番号 15	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	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	
分泌物		3	0	0	0	0	0		
	合 計*	660	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	平 均	110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
洗眼群 (3匹平均) 動物 番号 16~18	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		虹彩	2	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	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計*	110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		

⑥皮膚感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C8)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: セトキシジム20%乳剤

組成	セトキシジム原体	21.18%
	有機溶媒	73.82%
	界面活性剤	5.0%

供試動物: Hartley系雌モルモット、若齢成獣、体重300~500g、1群12匹

観察期間: 惹起後48時間観察

試験操作: [Maximization法]

投与量設定根拠:

感作; 感作は2段階で行い、第1段階は皮内注射、第2段階は塗布により行った。

1) 皮内による感作

背部を刈毛し、

- ① セトキシジム20%乳剤 0.1%生理食塩水希釈液
- ② Freund's Complete Adjuvant (以下FCAと略す) 50%蒸留水希釈液
- ③ セトキシジム20%乳剤 0.2%生理食塩水希釈液:FCAの1:1混合液(セトキシジム20%乳剤の最終濃度は0.1%)

を各0.05mLずつ2ヶ所に皮内注射した。

一方陽性対照として

- ① DNCB 0.1%コーン油溶液
- ② FCA 50%蒸留水希釈液
- ③ DNCB 0.2%FCA溶液:蒸留水の1:1混合液(DNCBの最終濃度は0.1%)

を同様に0.05mLずつ各2ヶ所に皮内注射した。

2) 塗布による感作

皮内注射による感作1週間後、背部を刈毛し、セトキシジム20%乳剤原液を2×4cmのろ紙に適当量塗布し、皮内注射部位に貼り付けた。塗布時間は48時間とした。

一方、陽性対照はDNCBの1%白色ワセリン混合液を同様に塗布し貼り付けた。

惹起; 塗布による感作2週間後に、セトキシジム20%乳剤原液を2×2cmのろ紙に適当量塗布し、感作部位と異なる刈毛した背部に24時間貼り付けた。

一方、陽性対照群はDNCBの1%白色ワセリン混合液を同様に貼り付けた。

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

結果: 検体群では、感作初期の皮膚反応と惹起による皮膚反応に差は見られなかった。一方、陽性対照のPPDA群では、感作初期に比較して惹起による皮膚反応は全動物で強まった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

結果表 1. 惹起後の皮膚反応

群	供試動物数	検体濃度 (%)		皮膚反応	感作反応動物										反応の強さ	
		感作時	誘発時		24時間					48時間					24時間	48時間
					皮膚反応評点					皮膚反応評点						
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体群	10	10	紅班	2	7	1	0	0	8	2	0	0	0	0.9	0.2	
			浮腫	0	3	7	0	0	0	8	2	0	0	1.7	1.2	
	10	20	紅班	1	8	1	0	0	5	4	1	0	0	1.0	0.6	
			浮腫	0	0	9	0	1	0	5	5	0	0	2.2	1.5	
陽性対照 (PPDA)	10	0.1	紅班	0	0	6	4	0	0	2	5	3	0	2.4	2.1	
			浮腫	0	0	4	2	4	0	1	5	1	3	3.0	2.6	

結果表 2. 各感作と惹起の後の皮膚反応

Chemical	Concentration (%)	Reaction Time after injection		Erythema-eschar		Edema	
				24 hrs	48 hrs	24 hrs	48 hrs
NP-55	10	Sensitizing	1 st	0.7	0.6	1.2	0.6
			2 nd	0.4	0.0	1.5	0.3
			3 rd	0.9	0.2	1.7	0.6
			4 th	0.8	0.2	1.3	0.3
			5 th	0.5	0.0	1.3	0.4
			6 th	0.8	0.2	1.1	0.3
			7 th	1.0	0.4	1.1	1.1
			8 th	1.0	0.4	1.6	1.1
			9 th	0.2	0.0	1.5	0.7
			10 th	0.2	0.0	1.2	0.6
		Challenge	0.9	0.2	1.7	1.2	
NP-55	20	Sensitizing	1 st	1.0	0.2	1.2	1.0
			2 nd	1.0	0.5	1.4	0.9
			3 rd	0.7	0.6	1.4	1.3
			4 th	1.1	0.3	1.6	0.5
			5 th	1.1	0.5	1.7	0.9
			6 th	0.7	0.0	1.6	1.4
			7 th	1.1	0.4	1.3	0.8
			8 th	1.1	0.4	2.0	1.4
			9 th	1.3	0.4	2.4	1.3
			10 th	1.1	0.2	2.0	1.0
		Challenge	1.0	0.6	2.2	1.5	
PPDA	0.1	Sensitizing	1 st	1.2	0.6	1.3	1.3
			2 nd	0.8	0.7	1.1	0.5
			3 rd	1.8	2.0	2.9	2.7
			4 th	3.0	2.9	2.7	2.6
			5 th	2.9	2.8	2.7	2.2
			6 th	3.0	2.9	3.3	2.7
			7 th	2.8	2.8	1.9	2.5
			8 th	3.0	2.9	2.8	2.2
			9 th	2.6	2.6	2.8	2.4
			10 th	2.9	2.8	2.8	2.6
		Challenge	2.4	2.1	3.0	2.6	