

Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

75%水溶剤（パダンSG水溶剤）

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒に対しては、動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 粉末は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 粉末は皮膚に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には不浸透性手袋を着用して薬剤が皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 散布等の作業の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをする。

50%水溶剤（パダン水溶剤）

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には、直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 粉末は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 粉末は皮膚に対して弱い刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。
- (5) 散布等の作業の際は防護マスク、不浸透性手袋、不浸透性防除衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに洗眼すること。

2%粉剤（パダン粉剤）

- (1) 誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (4) 散布の際は防護マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをする。

2%粉剤（パダグン粉剤DL）

- (1) 誤食などのないよう注意すること。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- (4) 散布の際は防護マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをすること。

14%粒剤（パダグン1キロ粒剤）

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 散布の際は保護眼鏡、農薬用マスク、不浸透性手袋、ゴム長靴、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (6) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (7) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

4%粒剤（パダグン粒剤4）

- (1) 医薬用外劇物。取扱いには十分注意すること。
誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤による中毒に対しては動物実験でL-システイン製剤の投与が有効であると報告されている。
- (3) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (4) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (5) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをすること。

2. 製造時、使用時等における事故例

現在までのところ、特に報告例はない。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

A. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1-1	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀:130、170、221、 287、373、485、630	♂:345 ♀:325	慶應義塾大学 (株)日本実験 医学研究所 (1972)	93
	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	経口	♂♀:122、146、175、 210、252	♂:150 ♀:154	慶應義塾大学 (株)日本実験 医学研究所 (1972)	94
1-2	急性毒性 7日間観察	マウス	♂6	経口	♂:95.5、114、137、 165、198、237、285.1	♂:192.1	東邦大学 (1966)	95
1-3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀:0、500、1000、 2000	♂♀:>2000	臨床医科学研 (1983)	96
1-1	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各10	皮下	♂♀:29、38、50、65	♂:40 ♀:42	慶應義塾大学 (株)日本実験 医学研究所 (1972)	98
	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	皮下	♂♀:23、28、33、40、 48	♂:34.5 ♀:35.0		99
	急性毒性 7日間観察	ラット	♂♀各10	静脈内	♂♀:22.1、28.7、 37.3、48.5、63.05	♂:44 ♀:36		100
	急性毒性 7日間観察	マウス	♂♀各10	静脈内	♂: 34.73、41.67、 50.00、55.00、60.00 ♀: 34.73、41.67、 50.00、60.00、72.00	♂:51 ♀:52		101
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間または 21日間観察	ラット	♂♀各5	吸入 ダスト (4時間全 身曝露)	♂♀:0.23、0.58、 1.7、3.8、5.9mg/L	LC ₅₀ ♂:3.5 ♀:18.5 mg/L	Pharmaco LSR Inc. (1993)	102
2 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♂10~15	Buehler法	感作:25%白色ワリン混 合物0.5g貼付 惹起:0.1%白色ワリン 混合物0.5mL貼付	皮膚感作性 なし	株臨床医科学研究所 (1988)	105

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
3 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 0, 10, 17, 30, 60	♂:17 ♀:10	化合物安全 性研究所 (2004)	108
4-1	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各12	経口	♂♀: 0, 25, 50, 100	♂♀:25	東邦大学 (1969)	113
4-2	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各12	経口	♂♀: 0, 15, 30, 60	♂♀:30	東邦大学 (1972)	119
4-3	亜急性毒性 3ヵ月	ラット	♂♀各10	飼料 混入	♂: 0, 15.22, 28.73, 58.76, 122.48 ♀: 0, 15.89, 30.64, 63.72, 126.15	♂: 58.76 ♀: 30.64	慶應義塾大 学 (財)佐々木 研究所 (附)日本実験 医学研究所 (1972)	128
4-4	亜急性毒性 3ヵ月	マウス	♂♀各10	飼料 混入	♂: 0, 14.9, 44.9, 135.6, 179.6 ♀: 0, 17.1, 47.4, 135.1, 163.0	♂: 44.9 ♀: 47.4	慶應義塾大 学 (財)佐々木 研究所 (附)日本実験 医学研究所 (1972)	135
4-5	亜急性毒性 3ヵ月	マウス	♂♀ 各17~18	飼料 混入	♂: 0, 13, 38, 111 ♀: 0, 15, 41, 137 (0, 100, 300, 900 ppm)	♂: 38 (300ppm) ♀: 41 (300ppm)	奈良県立医 科大学 (1972)	141
4-6	亜急性毒性 4週間	サル	♂♀各1	経口	♂♀: 0, 10, 20, 40	♂♀: <10	Huntingdon Research Centre (1973)	148
5 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 90日間	ラット	♂♀各10	飼料 混入	♂: 0, 6.82, 12.25, 30.95, 77.17 ♀: 0, 7.50, 14.22, 33.97, 84.68 (0, 100, 180, 450, 1125 ppm)	♂: 30.95 (450ppm) ♀: 33.97 (450ppm)	化合物安全 性研究所 (2004)	150

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
6-1	慢性毒性 発癌性 104週	ラット	♂♀各45	飼料 混入	♂:0, 9.85, 19.5, 38.5 ♀:0, 9.75, 20.0, 39.5	♂:19.5 ♀:9.75 発癌性なし	Huntingdon Research Centre (1975)	155
6-2	発癌性 80週間	マウス	主群 ♂♀各40 中間層殺群 ♂♀ 各15~25	飼料 混入	♂:0, 10.6, 20.9, 41.7 ♀:0, 10.3, 20.9, 42.5	♂:10.6 ♀:42.5 発癌性なし	Huntingdon Research Centre (1974)	172
6-3	慢性毒性 2年間	サル	♂♀各4	経口	♂♀:0, 0.3, 3.0, 30.0	♂♀:3.0	Huntingdon Research Centre (1976)	187
7-1	繁殖性 2世代	ラット	♂10 ♀20	飼料 混入	親世代 (P) ♂:0, 9.17, 99.1 ♀:0, 9.65, 101 児世代 (F1) ♂:0, 9.53, 136 ♀:0, 11.0, 145 (0, 100, 1000ppm)	親動物・児動物: P: ♂:9.17 (100 ppm) ♀:9.65 (100 ppm) F ₁ : ♂:9.53 (100 ppm) ♀:11.0 (100 ppm) 繁殖性: P: ♂:99.1 (1000 ppm) ♀:101 (1000 ppm) F ₁ ♂:136 (1000 ppm) ♀:145 (1000 ppm) 繁殖毒性なし	Hazleton Laboratories, Inc. (1972)	200
7-2	催奇形性	ラット	♀12~23	経口	0, 50, 100	母動物:<50 胎児:50 催奇形性なし	武田薬品工業株 (1971)	210
7-3	催奇形性	ラット	♀20~22	経口	0, 10, 25, 50	母動物:25 胎児:25 催奇形性なし	Life Science Research (1976)	213

資料 No	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒 性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
7-2	催奇形性	マウス	♀12~21	経口	0, 50, 100	母動物:100 胎児:100 催奇形性なし	武田薬品工業(株) (1971)	218
7-4	催奇形性	マウス	♀24~25	経口	0, 10, 25, 50	母動物:25 胎児:50 催奇形性なし	Life Science Research (1976)	221
7-5 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀16	経口	0, 4, 8, 12	母動物:8 胎児:12 催奇形性なし	International Research and Development Corporation (1987)	226
7-2	催奇形性	ハムスター	♀7~15	経口	0, 2, 10, 50, 100	母動物:50 胎児:10 催奇形性なし	武田薬品工業(株) (1971)	232
8-1	変異原性 (復帰突然 変異)	ネズミチフス菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株 大腸菌:WP2 _{hcr} -株		<i>in vitro</i>	(-S9 および+S9) 0, 10, 100, 1000 µg/plate	陰性	(財) 残留農業研 究所 (1976)	236
	変異原性 (DNA 修復)	枯草菌: H17, M45 株		<i>in vitro</i>	(-S9) 0, 20, 100, 200, 500, 1000, 2000, µg/disk	陰性		238
8-2 (GLP)	変異原性 (小核)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀:0, 10, 50, 80	陰性	Hazleton Biotechnologies (1986)	239
8-3	変異原性 (染色体異常)	ラット	♂5	経口	♂:0, 10×1, 100×1, 10×5, 100×5	陰性	武田薬品工業(株) (1976)	241
		幼若 ラット	♂5	経口	♂:200×1	陰性		243
				腹腔内	♂:30×1	陰性		
	マウス	♂5	経口	♂:0, 10×1, 100×1, 150×1, 10×5, 100×5, 150×5	陰性	245		
変異原性 (優性致死)	マウス	♂/♀:1/1	経口	♂:0, 100×1, 100×5 ♀:無処理	陰性	247		
8-1	変異原性 (宿主經由)	マウス、 ネズミチフ ス菌 (G46 株)	♂6	経口 および <i>in vitro</i>	♂:0, 20×2, 60×2 <i>in vitro</i> (-S9) 0, 10, 100, 1000 µg/plate	いずれも 陰性	(財) 残留農業研 究所 (1976)	249

資料 No	試験の種類・期間		供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
9-1	薬理作用	骨格筋	坐骨神経-腓腹筋・腹直筋	カエル	不明	<i>in vitro</i>	不明	10 ⁻³ g/mL	武田薬品工業㈱ (1979)	251
			横隔膜神経-横隔膜	ラット	不明	<i>in vitro</i>	不明	10 ⁻³ g/mL		
			前脛骨筋	イヌ ネコ (麻酔下)	不明	静脈内	5	<5		
			前脛骨筋・呼吸筋	ネコ (麻酔下)	不明	静脈内	7.5	<7.5		
		自律神経系	瞬膜	ネコ (麻酔下)	不明	静脈内	5~10	<5		
9-2	薬理作用	中枢神経系	一般症状	マウス	♂9	経口	10、30、100	10	㈱イリサチ (1996)	254
9-3	薬理作用	中枢神経系	一般症状	サル	♂2	経口	5、50、500	5	㈱イリサチ (1996)	255
		呼吸・循環器系	呼吸数 血圧 心拍数	サル (麻酔下)	♂3	静脈内	3、10、30	3		
10-1			解毒・治療	イヌ (麻酔下)	不明	静脈内	7.5 (BAL 10~30×6、L-システイン 300~529×7、シチン 50~125×3、D-β-ニシラミン 150~300×5、システアミン 60×1等)	BAL、L-システイン、シチン、D-β-ニシラミンおよびシステアミン処置が有効	武田薬品工業㈱ (1979)	260
10-2			解毒・治療	マウス	♂20	経口	210 (L-システイン 200を腹腔内投与)	L-システイン処置が有効	㈱イリサチ (1996)	262

B. 製剤を用いた試験成績

1. カルタップ 75%水溶液

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各5	経口	♂ : 250、350、490、685、960 ♀ : 178、250、350、490、685	♂ : 475 ♀ : 315	㈱ケンブリッジ (1994)	264
製 1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ : 78、109、153、214、300	♂ : 185 ♀ : 181	㈱ケンブリッジ (1994)	266
製 1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ : 0、2000	♂♀ : > 2000	㈱臨床医科学研究所 (1993)	268
製 1-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼布	10%水溶液 0.5mL/皮膚	刺激性なし	㈱臨床医科学研究所 (1993)	270
製 1-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼♂6 洗眼♂3	眼への適用	10%水溶液 0.1mL/眼	刺激性なし	㈱臨床医科学研究所 (1993)	272
製 1-6 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♂10~15	Buehler法	感作 : 25%水溶液 0.5mL 貼付 惹起 : 12.5%水溶液 0.5mL 貼付	皮膚感作性なし	㈱臨床医科学研究所 (1993)	274

2. カルタップ 2%粉剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製 2-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀ : 0、2000、2600、3380、4394、5712、7426	♂ : 4042 ♀ : 3963	㈱臨床医科学研究所 (1988)	276
製 2-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀ : 0、2000	♂♀ : > 2000	㈱臨床医科学研究所 (1988)	278
製 2-3 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♂6	皮膚貼布	0.5g/皮膚	刺激性なし	㈱臨床医科学研究所 (1988)	279
製 2-4 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼♂6 洗眼♂3	眼への適用	0.1g/眼	軽度の刺激性あり (洗眼効果あり)	㈱臨床医科学研究所 (1988)	281
製 2-5 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♂10~15	Buehler法	感作 : 25%白色ワセリン混合物 0.5g 貼付 惹起 : 2%白色ワセリン混合物 0.5g 貼付	皮膚感作性なし	㈱臨床医科学研究所 (1988)	283

3. カルタップ 14%粒剤

資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
製3-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経口	♂♀: 350、460、 590、770、1000	♂: 514 ♀: 457	榑臨床医科学研究所 (1994)	286
製3-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀各10	経口	♂♀: 0、350、 460、590、770、 1000	♂: 461 ♀: 638	榑臨床医科学研究所 (1994)	288
製3-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀: 0、2000	♂♀: > 2000	榑臨床医科学研究所 (1994)	290
製3-4 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	♀6	皮膚貼布	10%懸濁液 0.5mL/皮膚	刺激性なし	榑臨床医科学研究所 (1994)	292
製3-5 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼♀6 洗眼♀3	眼への適用	10%懸濁液 0.1mL/眼	刺激性なし	榑臨床医科学研究所 (1994)	294
製3-6 (GLP)	皮膚感作性 48時間観察	モルモット	♂10~15	Buehler法	感作: 6% CMC-Na 懸濁液 0.5 mL 貼 付 惹起: 6% CMC-Na 懸濁液 0.5 mL 貼 付	弱い皮膚感作性 あり	榑臨床医科学研究所 (1994)	296

A. 原体を用いた試験成績

1. 急性毒性

(1) カルタップ原体のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：慶應義塾大学

(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、週齢は報告書に記載なし、体重 雄 130~138 g、雌 110~118 g、
1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

試験方法：7用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により
LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を生理食塩水に溶解し、0.25 mL/100 g の割合で経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 7日間観察した。肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	130、170、221、287、373、485、630
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 345 (300~396.8) 雌 325 (254.9~414.4)
死亡開始 および終了時間	投与後 15分から開始 投与後 60分に終了
症状発現 および消失時間	投与後 5分から発現 投与後 3日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 130

中毒症状としては、投与後 5~25 分より間代性痙攣が見られ、次第に強直性痙攣に移行した。485 および 630 mg/kg 群では痙攣が他の群より早く現われた。投与翌日には、立毛、背を丸めて歩行あるいは呼吸の粗大が認められたが、2~3 日後には回復した。死亡動物は、最初、音の刺激に敏感になり、5~10 分後頃から音による敏感な振戦、間代性痙攣を示し、その後強い強直性痙攣が起こり、跳躍痙攣が観察された。投与後 15~60 分の間に死亡した。

剖検所見では、肺の充血、四肢、尾、鼻端部のチアノーゼが見られたほかには、特記すべき肉眼的変化は認められなかった。

(2) カルタップ原体のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：慶應義塾大学

(株) 日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、週齢は報告書に記載なし、体重 20±5 g

1群雌雄各10匹

試験方法：5用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により LD₅₀ 値を求めた。

観察期間：7日間

投与方法：検体を生理食塩水に溶解し、0.25 mL/10 g の割合で経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を7日間観察した。死亡動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	122、146、175、210、252
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 150 (130.4~172.5) 雌 154 (133.9~177.1)
死亡開始 および終了時間	投与後1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後4分から発現 投与後24時間までに消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 122 雌 <122 (全ての投与群で死亡が認められた)

中毒症状としては、投与後4~8分で自発運動が促進し、呼吸数も増加、音の刺激過敏となり、間代性強直性痙攣が発現した。210および252 mg/kg 群では、投与後7~10分に跳躍痙攣が観察された。死亡例においては、音刺激に敏感となり、間代性痙攣および強直性痙攣、振戦、呼吸の深度が深くなり、呼吸律動性に変化をおよぼし死亡した。生存例については、痙攣が次第に軽減し、投与後45~70分を経過すると一時的な鎮静を経て24時間以内に回復した。

剖検所見では、全死亡例に特記すべき肉眼的変化は認められなかったが、肺の収縮と充血が認められた。

(3) カルタップ原体の Maus における急性経口毒性試験

(資料 1-2)

試験機関：東邦大学

報告書作成年：1966 年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ddN 系雄 Maus、 週齢は報告書に記載なし、体重 18~21 g、1 群 6 匹

観察期間：7 日間

試験方法：7 用量の検体投与群を設け、その死亡率から面積法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を蒸留水で 1% 溶液とし、胃ゾンデを用いて経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 7 日間観察した。肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	95.5、114、137、165、 198、237、285.1
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	192.1 (161.5~224.4)
死亡開始 および終了時間	投与後 5 分から開始 投与後 1 日に終了
症状発現 および消失時間	投与直後から発現 投与後 3 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	95.5

中毒症状としては、高投与量群では投与直後から挙尾、振戦が現れ、音に対する反応性が上昇し、痙攣を招き、飛び上がり、横回転等を起こし、振戦しながら、投与後約 5 分、遅くとも 2 時間以内で呼吸麻痺によって死亡した。死亡時の姿勢は横転またはうつぶせとなり、後肢を伸ばし、前肢は屈していた。低投与量群では、背を丸め歩くときに上体がふらつくが、次第に音に対する反応性が上昇し、音によって振戦が強くなり、飛び上がり、挙尾を示し、その後次第におとなしくなり、後肢を引きずって歩くようになった。背の後部では毛が倒れ、頭部側では毛が立っていた。その後、前肢を動かさなくなり、呼吸麻痺によって、およそ投与 1 時間以内、遅くとも 24 時間以内に死亡した。生存例では、投与翌日、立毛、背を丸めた歩行、呼吸の粗大が認められたが、2~3 日には回復した。

死亡直後の剖検では、胃内に検体を認めたが、その他は特記すべき肉眼的変化は認められなかった。

(4) カルタップ原体のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 1-3)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1983年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、7週齢、

体重 雄 210.2±5.4 g、雌 168.0±3.8 g、1群雌雄各 10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を 500、1000、2000 mg/kg の割合で 0.3%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 液でペースト状とし、刈毛した背部皮膚 (4×5 cm) に塗布、絆創膏で固定した。24 時間後、微温水で洗い落とし、ガーゼを用いて検体を拭き取った。対照群には 2000 mg/kg 群と同量の CMC-Na 液を塗布し、同様の処置をした。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。適用部位についても観察を行った。全動物の体重を投与前、投与後 3 日、7 日、10 日および 14 日に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 > 2000
死亡開始 および終了時間	投与後 24 時間に開始 投与後 24 時間に終了
症状発現 および消失時間	投与後 3 時間から開始 回復は認められなかった
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 < 500 (全ての投与群において症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 500

中毒症状としては、対照群と比べて変化は見られなかったが¹、雌の 1000 および 2000 mg/kg 群の各 1 例が投与後 3 時間より運動量低下を示し、蹲ったまま 24

申請者注 1：報告書には一般症状は対照群に比して変化は認められなかったとあるが、雌の 1000 および 2000 mg/kg 群で見られた運動量低下は中毒症状と考えられる。

時間後に死亡した。2000 mg/kg 群の雄で投与後 7 日に軽度な体重増加の抑制がみられたが、その他は対照群と比べて差異は認められなかった。

適用部位において、検体投与群に発赤がみられ、約半数例は回復したが、2000 mg/kg 群の雌雄各 4 例で投与後 3 日に糜爛状態となり、そのうち雌雄各 1 例では 7 日に痂皮形成が認められた。これらは実験終了時には完全な回復は認められなかったが、他の雌雄各 3 例の糜爛は実験終了時には完全な回復が認められた。

剖検所見では、各臓器に特記すべき肉眼的変化は認められなかった。

(5) カルタップ原体のラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：慶應義塾大学

(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、週齢は報告書に記載なし、体重 雄 130～138 g、雌 110～118 g、
1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

試験方法：4用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を生理食塩水に溶解し、0.25 mL/100 g の割合で、背部皮下に注射した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を7日間観察した。肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	29、38、50、65
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 40 (14.8～108) 雌 42 (36.2～48.7)
死亡開始 および終了時間	投与後 10 分から開始 投与後 50 分に終了
症状発現 および消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 48 時間までに消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共<29 (全ての投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 29

中毒症状としては、投与後 5～10 分より間代性痙攣と強直性痙攣が出現し、50 mg/kg 以上の群では 38 mg/kg 以下の群に比較して強い間代性強直性痙攣が出現した。痙攣の経過は、音の刺激に敏感になり、振戦、間代性痙攣を示した後、強い強直性痙攣が起こり、跳躍痙攣が観察された。

死亡直後の動物について肺と心臓の動きを観察した結果、心臓停止前に肺停止が見られ、原因は呼吸麻痺によるものと考えられた。剖検所見では、軽度の肺の充血、肺の収縮が観察された以外、特記すべき肉眼的変化は認められなかった。

(6) カルタップ原体のマウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：慶應義塾大学

(株) 日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR系マウス、週齢は報告書に記載なし、体重 20±5 g

1群雌雄各 10匹

試験方法：5用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により LD₅₀ 値を求めた。

観察期間：7日間

投与方法：検体を生理食塩水に溶解し、0.25 mL/10 g の割合で背部皮下に注射した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 7日間観察した。肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下
投与量 (mg/kg)	23、28、33、40、48
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 34.5 (29.2~40.7) 雌 35.0 (30.1~40.6)
死亡開始 および終了時間	投与後 1日に終了
症状発現 および消失時間	投与後 5分から発現
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 23 雌 <23 (全ての投与群で死亡が認められた)

中毒症状としては、投与後 5~10 分に軽度の間代性強直性痙攣が始まり、次第に呼吸の深度が深くなり、呼吸律動性に変化を及ぼし死亡した。

剖検所見では、肺の充血および収縮が認められた他は、特記すべき肉眼的変化は認められなかった。

(7) カルタップ原体のラットにおける急性静脈内毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：慶應義塾大学

(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、週齢は報告書に記載なし、体重 雄 130~138 g、雌 110~118 g、
1群雌雄各 10匹

観察期間：7日間

試験方法：5用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により
LD₅₀ 値を求めた。

投与方法：検体を生理食塩水に溶解し、投与液量 0.1 mL/100 g、0.1 mL/10 sec の速度で、
尾静脈に注射した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を7日間観察した。全死亡動物について肉眼的病理検
査を行った。

結果：

投与方法	静脈内
投与量 (mg/kg)	22.1、28.7、37.3、48.5、63.05
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 44 (37.0~52.4) 雌 36 (30.3~42.8)
死亡開始 および終了時間	投与後 5 分から開始 投与後 50 分に終了
症状発現 および消失時間	投与後 10 秒から発現 投与後 24 時間までに消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	雌雄共 <22.1 (全ての投与群で症状が認められた)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 <22.1 (全ての投与群で死亡が認められた)

中毒症状としては、投与後 10~20 秒で間代性強直性痙攣が起こり、1~5 分で呼
吸困難と呼吸律動性に変化を及ぼし死亡した。

剖検所見では、死亡ラットに特記すべき肉眼的変化は認められなかったが、わず
かに肺の収縮と充血が認められた。直接の死因は、呼吸筋群の間代性強直性痙攣
によるものか、または興奮後の抑制が現われ中枢性呼吸麻痺によるものと考え
られた。

(8) カルタップ原体の Maus における急性静脈内毒性試験

(資料 1-1)

試験機関：慶應義塾大学

(株) 日本実験医学研究所

報告書作成年：1972 年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR 系 Maus、週齢は報告書に記載なし、体重 20 ± 5 g、1 群雄雌各 10 匹

観察期間：7 日間

試験方法：5 用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により LD_{50} 値を求めた。

投与方法：検体を生理食塩水に溶解し、投与液量 0.1 mL/10 g、0.1 mL/10 sec の速度で、尾静脈に注射した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を 7 日間観察した。死亡動物および試験終了時に生存していた全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	静脈内
投与量 (mg/kg)	雄：34.73、41.67、50.00、55.00、60.00 雌：34.73、41.67、50.00、60.00、72.00
LD_{50} (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 51 (45.1~57.6) 雌 52 (41.3~65.5)
死亡開始 および終了時間	投与後 30 分から開始 投与後 2 時間に終了
症状発現 および消失時間	投与後 10 秒から発現 投与後 24 時間以内に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 34.73 雌 <34.73 (全ての投与群で死亡が認められた)

中毒症状としては、投与後 10~20 秒で間代性強直性痙攣が起こり、呼吸困難と呼吸律動性に変化をおよぼし死亡した。41.67 mg/kg 以上の群では、強度の間代性強直性痙攣、遊泳痙攣により歩行失調をきたし呼吸麻痺によって硬直死するもの、外的刺激により強度の振戦から間代性強直性痙攣に移行し死亡する例もあった。強度の痙攣にたえるものはそのまま呼吸回復と痙攣消失がみられ、3~24 時間以内には回復した。

剖検所見では、特記すべき肉眼的変化は認められなかったが、死亡例にわずかに肺の収縮と充血が認められた。

(9) カルタップ原体のラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 1-4)

試験機関：Pharmaco LSR Inc.

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検 体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、8~10 週齢、体重：雄 280~360 g 雌 220~260 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 または 21 日間（症状が継続したため、最低濃度群以外は 21 日間観察した。）

曝露方法：Spengler 粉じん発生装置または Wright 粉じん発生装置を用いてダストを発生させ、4 時間全身曝露させた。ガラスファイバーフィルターを用いて曝露空気を捕集し、比色分光測光法で検体量を測定して実際濃度を求めた。5 用量の検体投与群を設け、その死亡率から Litchfield and Wilcoxon 法により LD₅₀ 値を求めた。

曝露条件：

設定濃度 (mg/L) ¹⁾	5.0	—	—	—	—
実際濃度 (mg/L)	5.9	3.8	1.7	0.58	0.23
粒子径分布 (%) ²⁾					
≤1.0 μm	0.38	1.6	3.2	3.9	1.2
≤3.0 μm	9.2	20	24	28	20
≤5.0 μm	25	41	43	50	44
≤7.0 μm	41	58	58	66	62
≤10.0 μm	60	73	72	79	78
空気力学的質量中位径 (μm)	8.6	6.0	5.8	5.0	5.7
呼吸可能な粒子 (≤7.0μm) の割合 (%)	41	58	58	66	62
チャンバー容積 (L)	100				
チャンバー内通気量 (L/分)	20				
曝露条件	ダスト 4 時間 全身曝露				

1) 最高用量には限界濃度である 5.0mg/L を設定し、以下は 2 群以上で一部に死亡例が認められると考えられる濃度に設定した。(報告書には設定濃度の記載なし)

2) カスケードインパクトを用いて 1 時間毎に 4 回測定した平均

観察・検査項目：中毒症状の観察を、暴露開始後 1 時間以内は 15 分間隔で、その後の暴露中は 1 時間毎に行った。また、詳細な臨床観察を、暴露直前、暴露チャンバーから取りだした直後、暴露終了後 1 および 2 時間目、その後は 1 日 1 回の頻度で行った。

体重測定は、1 日目の暴露直前、2、3、5、8、15 および 22 日目に行った。全動物について詳細な肉眼的病理検査を実施した。中毒症状および生死を 7 日間観察した。死亡動物および試験終了時に生存していた全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	0.23、0.58、1.7、3.8、5.9
LC ₅₀ 値 (mg/L) (95%信頼限界)	雌雄 5.7 (2.1~15.5) 雄 3.5 (0.4~27.9) 雌 18.5 (3.2~107.7)
死亡開始時間および終了時間	暴露終了後 1 時間から開始 暴露後 11 日目に終了
症状発現および消失時間	暴露開始後 15 分から発現 暴露後 21 日目にも完全には消失せず
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/L)	雌雄共<0.23 (全ての投与群で毒性所見および体重減少が認められたため)
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	0.23

暴露濃度 5.9、3.8、1.7、0.58 および 0.23 mg/L 群の暴露後 10 日以内の死亡率はそれぞれ 40%、50%、40%、10% および 0% であった。

中毒症状として、投与全群で暴露中に呼吸促迫、流涙や流涎過剰の他、閉眼あるいは活動性低下などがみられ、暴露終了直後には湿性ラ音も認められた。これらのうち、呼吸器や分泌に関する所見は暴露終了後の観察期間にも継続して認められ、5.9、3.8、1.7 および 0.58 mg/L 群では 21 日後にも完全には消失しなかった。

全ての濃度で体重減少がみられたが、屠殺前まで生存した動物では体重増加の回復が認められた。

肉眼的病理検査では、5.9 および 3.8 mg/L 群の死亡動物で肺／気管支内の液貯留が認められた。

2. 皮膚感作性

カルタップ原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 2)

試験機関：(株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検 体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Hartley 系雄モルモット、投与開始時週齢：5 週齢、投与開始時体重 280~348 g、
1 群 10 または 15 匹

観察期間：誘発後 48 時間

試験操作：[Buehler 法]

[投与量設定根拠]

感作； 前日に動物の左腹側部を 5 × 5 cm の大きさに刈毛・剃毛し、検体処置群には、
検体の 25%白色ワセリン混合物、検体対照群には白色ワセリンをそれぞれ 0.5 g
塗布した 2 × 2 cm のリント布をサージカルテープで被覆固定し、6 時間閉塞貼
付した。初回感作 7 および 14 日後に、同様に処置を行った。無処置群は無処置
とした。

陽性対照物質処置群には、1%DNCB 白色ワセリン混合物、陽性対照物質対照群に
は、白色ワセリンそれぞれ 0.5 g を用いて検体と同じ方法で感作した。

惹起； 最終感作の 2 週間後、前日に動物の右腹側部を 5 × 5 cm の大きさに刈毛・剃毛
し、検体処置群、検体対照群および無処置群では、検体の 0.1%白色ワセリン混
合物、陽性対照物質処置群および陽性対照物質対照群では 0.1%DNCB の 40%エタ
ノール溶液をそれぞれ 0.5 mL 塗布した 2 × 2 cm のリント布を 24 時間閉塞貼付
した。

1) 白須泰彦、松岡 理：新しい毒性試験と安全性の評価、ソフトサイエンス社、1975、p455

観察項目：惹起貼付除去後 24 および 48 時間に貼付部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察して、以下の基準に従って採点した。

評点	判定基準
0	無反応
1	まばらな軽い紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑および浮腫

検体処置群および陽性対照物質処置群の動物について、陽性反応（評点 1～3）を示した動物の比率（陽性率）を求め、この値から皮膚刺激のみにて惹起されたそれぞれの対照群である検体対照群および陽性対照物質対照群の陽性率を差し引いた値を感作率とし、下表に従って皮膚感作性の強さを評価した。また、観察期間中毎日一般症状を観察し、週に 2 回体重を測定した。

感作率 (%)	感作程度	分類
0 - 8	A	弱い
9 - 28	B	軽度
29 - 64	C	中等度
65 - 80	D	強度
81 - 100	E	極めて強度

結果：観察時に皮膚反応が認められた動物数およびその評点を次頁の表に示した。

検体処置群、検体対照群および無処置群では、適用部位に紅斑、浮腫等の異常は認められなかった。

一方、陽性対照物質処置群では、惹起後 24 および 48 時間において、全例にまばらな軽い紅斑～中等度の紅斑を認めた。陽性対照物質対照群においては、異常は認められなかった。また、感作時に陽性対照物質処置群では中等度の紅斑あるいは痂皮を含む強度の紅斑および浮腫が認められたが、検体処置群では何ら異常はみられなかった。

体重変化では、陽性対照物質処置群において陽性対照物質対照群と比較し、感作開始後 17 および 24 日に増加抑制が認められた。これは、陽性対照物質の刺激により認められた痂皮形成を含む強度紅斑によって生じたストレス等に起因したものと考えられる。その他の群は、ほぼ同様の体重推移を示した。また、観察期間を通じて一般症状に異常は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ原体は Buehler 法で感作率は 0%であり、皮膚感作性は認め

られなかった。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 ^{a)}		分類
				24 時間					48 時間					時間		
	感作	惹起		皮膚反応評点					皮膚反応評点							
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計	24	48	
検体	25%検体	0.1%検体	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0	A
	白色ワセリン	0.1%検体	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0	-
無処置	-	0.1%検体	15	15	0	0	0	0/15	15	0	0	0	0/15	0	0	-
陽性対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	8	2	0	10/10	0	6	4	0	10/10	100	100	E
	白色ワセリン	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	-

検体：カルタップ原体、a) 評点1以上の陽性反応動物数/供試動物数 × 100

3. 急性神経毒性

カルタップ原体のラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 3)

試験機関：化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Crj:CD(SD)系ラット、1群雌雄各10匹

5週齢(投与時体重：雄107~128g、雌100~120g)

観察期間：14日間

投与方法：検体を精製水に溶解させ、一晩絶食後、体重1kg当たり2.5mLの容量で単回強制経口投与した。投与量は0、10、17、30および60mg/kgに設定した。対照群には精製水のみを投与した。

投与量設定の根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡；全例について、生死、外観、行動等を、投与日は投与直後から投与後1時間までは連続して、以降は投与後6時間まで1時間毎に観察し、投与後1日以降は1日1回以上観察した。

観察期間終了時の死亡率を下表に示す。

投与量		0 mg/kg	10 mg/kg	17 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	40
	雌	0	0	0	0	20

30 mg/kg以下の群では雌雄ともに死亡例は認められなかった。60 mg/kg群では雄4例および雌2例が投与後1時間以内に死亡した。

一般状態の観察で認められた所見を次表に示す。

性別	投与量	所見	投与後時間					
			0.5	1	2	3	4	5
雄	30 mg/kg	観察動物数	10	10	10	10	10	10
		流涎	1	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	観察動物数	10	8	6	6	6	6
		間代性痙攣	2	1	0	0	0	0
		流涙	2	0	0	0	0	0
		側臥	2	1	0	0	0	0
		流涎	3	0	0	0	0	0
		振戦	5	3	2	1	1	0
死亡	2	2	0	0	0	0		
雌	30 mg/kg	観察動物数	10	10	10	10	10	10
		流涎	0	1	0	0	0	0
		振戦	0	1	0	0	0	0
	60 mg/kg	観察動物数	10	8	8	8	8	8
		間代性痙攣	2	0	0	0	0	0
		流涙	1	0	0	0	0	0
		側臥	2	0	0	0	0	0
		流涎	3	0	0	0	0	0
		振戦	6	7	3	3	0	0
		死亡	2	0	0	0	0	0

30 mg/kg 群で投与後 0.5 または 1 時間後に流涎あるいは振戦が一過性に認められ、60 mg/kg 群では、雌雄ともに投与後 0.5 時間から流涎、振戦、間代性痙攣および流涙の毒性徴候が認められ、生存例の雄で投与後 5 時間、雌で投与後 4 時間までに暫時回復した。

詳細な症状観察；全例について、投与開始前、投与後 0.5 時間、投与後 7 日および 14 日に以下の項目を観察した。

- ①ケージ外からの観察：体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動／回転・旋回、異常行動／自咬
- ②ケージから取り出す時：取り出し易さ、取扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼・眼球および粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他の分泌物の有無
- ③オープンフィールド観察：歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態／排尿・排便、常同行動／身繕い・首振り、異常行動・後退り・異常発声、攻撃性

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

観察項目	投与量 (mg/kg)										
	雄					雌					
	0	10	17	30	60	0	10	17	30	60	
ケージ外からの観察 (投与後 0.5 時間)											
振戦・痙攣	正常	10	10	10	10	4	10	10	10	9	2
	間代性	0	0	0	0	3	0	0	0	1	6**
オープンフィールド観察 (投与後 0.5 時間)											
運動協調性	正常	10	10	10	10	5	10	10	10	10	3*
	失調性歩行	0	0	0	0	2	0	0	0	0	5

対照群との有意差検定は Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

検体投与に関連して、投与後 0.5 時間に、30 mg/kg 群の雌および 60 mg/kg 群の雌雄で全身性の間代性痙攣/振戦が認められた。(申請者注 1) 60 mg/kg 群の雌雄では運動協調性の低下が認められた。

機能検査 ; 全例について、投与開始前、投与後 0.5 時間、投与後 7 および 14 日に以下の機能検査および測定を行った。

視覚刺激反応、触覚刺激反応、聴覚刺激反応、痛覚刺激反応、固有受容器刺激反応 (強制姿勢からの復帰)、空中正向反射、握力、後肢開脚幅、自発運動量 (60 分間測定)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

検査時期	検査項目	投与量 (mg/kg)								
		雄				雌				
		10	17	30	60	10	17	30	60	
投与後 0.5 時間	前肢握力	100	102	98	102	100	94	89**	103	
	後肢握力	90	88	97	84	109	99	91	77*	
	後肢開脚幅	84	91	85	57	83	57**	62**	44**	
	自発運動量	0-10 分	84	123	40**	32*	73	113	59	8**
		10-20 分	56	113	30**	13**	81	210	102	0.08**
20-30 分		59	187	20	5	66	185	32	2**	
	0-60 分	74	118	32**	22*	72	150	57	5**	
投与後 7 日	自発運動量	0-10 分	78	91	55*	80	94	140	106	95
投与後 14 日	自発運動量	0-10 分	68**	67**	69	89	87	97	75	88

対照群との有意差検定は、等分散の場合には Dunnett 検定、不等分散の場合には Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

申請者注 1 : 詳細な症状観察について

ケージ外からの観察 ; 30 mg/kg 群の雌 1 例で認められた全身性の間代性痙攣/振戦について、報告書では検体の影響であるとの評価は言及されていない。しかしながら、一般状態の観察でも同個体では振戦が認められていることから検体投与の影響であると判断した。

投与後 0.5 時間に雌では後肢開脚幅の低値が 17 mg/kg 以上の群で、前肢握力の低値が 30 mg/kg 群で（申請者注2）、後肢握力および自発運動量の有意な低値が 60 mg/kg 群で認められた。雄では自発運動量の低値が 30 mg/kg 以上群で認められた。

投与後 7 日および 14 日に 10、17 あるいは 30 mg/kg 群で一過性の自発運動量の低値が認められているが、いずれも用量依存的な発現ではなく、かつ一過性の変化であることから検体投与との関連性はないと考えられた。

体重変化；全例について、投与日の投与前、投与後 1、3、5、7、10 および 14 日に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期について次表に示した。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		10	17	30	60	10	17	30	60
体重	1	99	99	99	94*	100	101	99	96

対照群との有意差検定は、等分散の場合には Dunnett 検定、不等分散の場合には Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (*: $p < 0.05$)
表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

60 mg/kg 群の雄で投与後 1 日にのみ対照群と比較して有意な低値が認められた。

肉眼的病理検査；全例について（各群雌雄各 5 例については灌流固定後）、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

死亡例および生存例のいずれにも雌雄とも検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；各群の生存例雌雄各 5 例について、深麻酔下で心臓全身灌流固定し、以下の組織をパラフィン包埋後薄切してヘマトキシリン・エオジン染色を施し、検査した。また、末梢神経については、樹脂包埋後薄切し、トルイジン・ブルー染色標本作製して検査した。

前脳および海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経および網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大および腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経（膝部）および脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋（腓腹筋）

申請者注2 30 mg/kg 群の雌で認められた前肢握力の低値について

報告書中では 30 mg/kg 群の雌で認められた前肢握力の有意な低値については、検体投与の影響かどうか明確にされていない。しかしながら、明らかに用量反応性に欠けていることから検体投与の影響ではないと考えられた。

いずれの投与群においても検体投与による神経系に対する毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、カルタップ原体のラットに対する単回強制経口投与による影響として、雌の 17 mg/kg 以上群で後肢開脚幅の低値、雌雄の 30 mg/kg 以上群で流涎および振戦、雄の 30 mg/kg 以上および雌の 60 mg/kg 群で自発運動量の低値、雌雄の 60 mg/kg 群で間代性痙攣および流涙などが認められ、死亡例も認められた。しかし、体重では 60 mg/kg 群の雄で一過性の低値が認められたのみであった。また、これらの毒性が発現している雌の 17 mg/kg 群、雌雄の 30 および 60 mg/kg 群においても、神経系に対する病理組織学的変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は雄で 17 mg/kg、雌で 10 mg/kg と考えられた。

4. 亜急性毒性

(1) カルタップ原体のラットを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 4-1)

試験機関：東邦大学

報告書作成年：1969年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Donryu系ラット、1群雌雄各12匹

試験開始時体重 雌雄共100g前後

投与期間：3ヵ月間

投与方法：検体の0.1%水溶液を用い、25、50および100 mg/kgの投与量で休日を除く3ヵ月間胃管を用いて強制経口投与した。対照群には蒸留水1.0 mL/100 gを同様に投与した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日一般症状および生死を観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与群 (mg/kg)		0	25	50	100
死亡率 (%)	雄	0	8.3	8.3	25.0
	雌	0	8.3	16.7	25.0

検体投与3~8週に死亡が見られた(申請者注1)。

体重変化；毎週1回、全動物の体重を測定した。

投与3ヵ月の体重増加量を次表に示した。

性別	雄			雌		
投与群 (mg/kg)	25	50	100	25	50	100
3ヵ月	98	87	76	79	98	84

検定は実施せず

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

申請者注1：25 mg/kg群で認められた死亡について

25 mg/kg群において雌雄各1例に死亡が認められたが、同施設で同系統のラットを用いて実施された3ヵ月間反復経口投与毒性試験(資料4-2)では、30 mg/kgの用量でも死亡は認められなかったと同時に、対照群の雌において1例で死亡が認められた。これらのことから、本試験において25 mg/kg群雌雄で認められた死亡については偶発的である可能性が考えられ、検体投与による影響ではないと判断した。

個体間の体重のバラツキが見られたが、順調な体重増加を示した。雄では検体投与により体重増加抑制が認められた（申請者注2）。

摂餌量および摂餌効率；毎週1回摂餌量を測定し、摂餌効率を投与1および3ヵ月に算出した。

投与1ヵ月および3ヵ月における摂餌効率を次表に示した。

性別	雄				雌			
	0	25	50	100	0	25	50	100
投与群 (mg/kg)								
1ヵ月	20.9	21.3	22.9	17.4	10.0	8.2	9.3	7.3
3ヵ月	12.2	13.4	10.6	10.7	5.6	4.7	5.7	5.0

検定は実施せず

表中の数値は摂餌効率の実測値（%）

投与1および3ヵ月とも摂餌量に変化はなかったが、対照群と比較して雄では50および100 mg/kg 群、雌では25および100 mg/kg 群で対照群と比較して摂餌効率がやや低下した（申請者注3）。

血液学的検査；投与期間終了時に、1群雌雄各6匹の以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分類、血液凝固時間

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した。

申請者注2：体重増加抑制について

体重増加抑制は雄の50および100 mg/kg 群で、また、雌においても100 mg/kg 群で認められたものと判断した。なお、雌の25 mg/kg 群で認められた低値については、雌の50 mg/kg 群で同様の変化が認め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。

申請者注3：25 mg/kg 群雌における摂餌効率の低値について

25 mg/kg 群雌において摂餌効率のわずかな低値が認められたが、50 mg/kg 群雌では同様の変化は認められなかったことから、検体投与の影響ではないものと判断した。

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		25	50	100	25	50	100
赤血球数		94	99	77	124	129	137
ヘモグロビン量		103	99	↑107	106	↑123	↑123
ヘマトクリット値		97	105	108	95	105	↑109
白血球 分類	好酸球	100	200	100	↓50	50	100
	分節核好中球	111	58	122	171	114	↑224
	リンパ球	96	125	93	81	97	↓64
血液凝固時間 (開始)		79	62	110	81	72	128

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側) を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓ : P < 0.05, ↑↑ : P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

100 mg/kg 群雄の赤血球数が対照群と比較してやや減少、50 mg/kg 群雄の血液凝固の開始時間がやや短縮したが、他に変化は認められなかった (申請者注 4)。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、次の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)

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した。

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		25	50	100	25	50	100
ALT		89	↓68	92	104	118	101

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側) を用いて対照群との有意差検定を行った (↓ : P < 0.05)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

申請者注 4：血液学的検査において統計学的有意差が認められた項目について

報告書中では統計検定の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、赤血球数に有意差は認められなかったが、ヘモグロビンあるいはヘマトクリット値の有意な高値が 50 および 100 mg/kg 群で認められた。これらはいずれも軽微な変化であり赤血球数には異常はないこと、加えて、病理組織学的検査において脾臓、腎臓や骨髄など同変化に関連すると考えられる臓器にも異常はなかったことから、毒性学的意義はないものと判断した。また、100 mg/kg 群雌において分節核好中球比率およびリンパ球比率の有意な変動が認められたが、総白血球数には有意な差は認められず毒性学的意義はないものと判断した。このほか、25 mg/kg 群雌で好酸球の有意な低値が認められたが、用量相関性のない変化であることから検体投与による影響ではないと判断した。なお、血液凝固開始時間には、いずれの群においても有意な差は認められなかった。

いずれの動物にも特に変化は認められなかった（申請者注5）。

尿検査；血液学的検査を行った1群雌雄各6匹の以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血

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した。

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	25	50	100	0	25	50	100
pH		-	90	↓84	95	-	107	105	↑134
蛋白	1+	0	0	0	0	0	0	2	↓4
	2+	2	6	4	0	5	5	0	2
	3+	4	0	2	6	1	1	4	0

申請者注：申請者が、pHはDunnettまたはSteelの多重比較検定（両側）、蛋白はWilcoxon検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P<0.05、↓：P<0.01）。表中の数値（pHのみ）は変動の目安として対照群を100とした場合の値

毒性学的意義のある変化は認められなかった（申請者注6）。

臓器重量；試験終了時に屠殺し、血液学的検査を行った動物の1群雌雄各3匹を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定した。

胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓（左右）、副腎（左右）、精巢（左右）、卵巣（左右）、甲状腺

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した。

申請者注5：血液生化学的検査において統計学的有意差が認められた項目について
報告書中では統計検定の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、50 mg/kg 群の雄においてALTの有意な低値が認められたが、用量相関性のない変化であることから検体投与による影響ではないと判断した。

申請者注6：尿検査において統計学的有意差の認められた項目について
報告書中では統計検定の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、100 mg/kg 群の雌においてpHの有意な高値および蛋白の有意な低値が認められたが、血液生化学的検査や病理学的検査において腎臓に対する毒性を示唆する変化は認められなかったことから、いずれも毒性学的意義はないものと判断した。このほか、50 mg/kg 群の雄においてpHの有意な低値が認められたが、用量相関性のない変化であることから検体投与による影響ではないと判断した。

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		25	50	100	25	50	100
脾臓	重量	86	104	76	↓69	↓70	75
	対体重比	92	100	88	↓75	↓72	↓75
副腎(右)	重量	100	96	109	93	90	87
	対体重比	106	92	123	103	92	88
副腎(左)	重量	96	100	104	111	107	104
	対体重比	102	92	120	122	111	99
精巣(右)	重量	81	102	83	-	-	-
	対体重比	85	95	95	-	-	-
精巣(左)	重量	98	102	58	-	-	-
	対体重比	103	95	67	-	-	-
卵巣(右)	重量	-	-	-	120	103	163
	対体重比	-	-	-	↑↑130	↑108	↑160
卵巣(左)	重量	-	-	-	↑158	124	↑145
	対体重比	-	-	-	169	125	139

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P<0.05、↑↑：P<0.01、↑↑↑：P<0.001）。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

雄の副腎および雌の卵巣、50 mg/kg 群雄の精巣重量が増加したが、病理組織学的検査において影響は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた（申請者注7）。

肉眼的病理検査；臓器重量を測定した動物について剖検を行った。

検体投与の影響と思われる所見はなかった。

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製し、鏡検した。

心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、甲状腺、精巣、卵巣、胸腺、骨髄、消化管

肝臓において限局性の小細胞浸潤、腎臓、脾臓、副腎においてうっ血、肝臓および腎臓において細胞浸潤、腎臓においてボーマン嚢の線維性肥厚が認められ

申請者注7：臓器重量において統計学的有意差が認められた項目について

報告書中では統計検定の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、脾臓では 25 および 50 mg/kg 群の雌において重量の有意な低値および雌の全投与群において対体重比の有意な低値が認められた。また、雌の全投与群において卵巣（右）の対体重比の有意な高値が、25 mg/kg 群および 100 mg/kg 群において卵巣（左）の重量の有意な高値が認められた。いずれも病理組織学的検査において検体投与による影響は認められていないことから、毒性学的意義のない変化であると判断した。

たが、発現例数に投与量との関連はなかったことから、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、カルタップ原体のラットに対する強制経口投与による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、50 mg/kg以上の群において検体投与による死亡が認められた。また、50 mg/kg以上の群の雄および100 mg/kg群の雌において体重増加抑制および摂餌効率の低値が認められた。したがって、無毒性量は雌雄共に25 mg/kg/日と判断された（申請者注8）。

申請者注8：無毒性量について

報告書中には無毒性量に関する記載がなかったため、申請者が判断して記載した。

(2) カルタップ原体のラットを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 4-2)

試験機関：東邦大学

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Donryu系ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時6~7週齢

試験開始時体重：雄170g前後、雌140g前後

投与期間：3ヵ月間

投与方法：検体を5%アラビアゴム液で1%濃度に懸濁し、15、30および60mg/kgの投与量で日曜日を除く3ヵ月間毎日1回胃管を用いて強制経口投与した。対照群には5%アラビアゴム液0.6mL/100gを同様に投与した。

投与用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日一般症状および生死を観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与群 (mg/kg)		0	15	30	60
死亡率 (%)	雄	0	16.7	0	33.3
	雌	8.3	0	0	25.0

死亡が、対照群、15および60mg/kg群で投与後3~5週および11週に見られた。投与初期の死亡例は誤飲あるいは感染によるものと思われ、また60mg/kg群の11週前後の死亡例は諸検査においても死因が得られず、誤飲によるものと思われた（申請者注2）。

一般状態に変化は認められなかった。

申請者注2：60mg/kg群雌雄で認められた死亡について

60mg/kg群において雄4例および雌3例で認められた死亡については、同施設で同系統のラットを用いて実施された別の3ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料4-1）において、50および100mg/kgの用量で検体投与による死亡が同程度認められていることから、検体投与による影響を否定できないものと考えられる。

体重変化；毎週1回、全動物の体重を測定し、体重増加量を算出した。

体重増加量は30および60 mg/kg 群雌で5~11週にわずかな抑制傾向を示したが試験終了時には回復した。また、15 mg/kg 群雄では対照群と比較して増加した（申請者注3）。

投与1ヵ月および3ヵ月における体重増加量を次表に示した。

性別 投与群 (mg/kg)	雄				雌			
	0	15	30	60	0	15	30	60
1ヵ月	65.5	76.5	67.5	60.5	42.1	44.3	34.8	36.8
3ヵ月	151.5	171.0	159.8	145.0	78.9	84.7	79.5	78.1

検定は実施せず

表中の数値は体重増加量の実測値 (g)

摂餌量および摂餌効率；毎週1回摂餌量を測定し、投与1および3ヵ月に摂餌効率を算出した。

60 mg/kg 群雄で1ヵ月後に摂餌効率のわずかな減少がみられたが（検定は実施せず）、3ヵ月後には回復した（申請者注4）。

その他の群に対照群との差はみられなかった。

血液学的検査；試験終了時に、全生存動物を対象として以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、白血球分類

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した。

申請者注3：体重増加量の変化について

30および60 mg/kg 群雌で認められた体重増加量の抑制については、試験終了時には回復した一過性の変化であり、毒性学的意義はないものと考えられた。また、15 mg/kg 群雄で認められた体重増加量の高値については、用量相関性が認められなかったことから検体投与による影響ではないと判断した。

申請者注4：摂餌効率の低値について

60 mg/kg 群雄で投与1ヵ月に摂餌効率のわずかな減少がみられたが、投与3ヵ月には回復したことから、毒性学的意義のない変化であると判断した。

性別	雄			雌			
	投与群 (mg/kg)						
	15	30	60	15	30	60	
赤血球数	100	103	↑↑114	102	106	↑110	
白血球数	88	89	83	↑142	↑153	116	
ヘモグロビン量	104	103	106	↑109	↑↑111	104	
ヘマトクリット値	110	105	↑110	↑108	↑111	108	
平均赤血球容積	111	102	96	↑106	103	96	
白血球分類	分節核好中球	129	81	95	116	84	137
	単球	100	100	100	150	↓50	50

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P < 0.05、↑↑：P < 0.01、↑↑↑：P < 0.001）。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

60 mg/kg 群では雌雄で赤血球数、雄でヘマトクリット値および雌で分節核好中球の増加が認められた。15 および 30 mg/kg 群では雌で白血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の増加が認められ、30 mg/kg 群の雌では赤血球数の増加および単球の減少も認められた。これらはいずれも用量相関性がない、あるいはその平均値が正常範囲内であった（申請者注 5）。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ、尿素窒素、血糖、総蛋白、ナトリウム、カリウム、クロール、蛋白分画

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した。

申請者注 5：血液学的検査について

報告書中では統計検定法が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、15 mg/kg 群雌において平均赤血球容積が有意な高値を示したが、用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断した。また、30 mg/kg 群雌の赤血球数および 60 mg/kg 群雌の分節核好中球に統計学的有意差は認められなかった。

60 mg/kg の雌雄で認められた赤血球数やヘマトクリット値の有意な高値については、いずれも軽微でありヘモグロビン量には異常が認められなかったこと、また、病理組織学的検査において脾臓、腎臓や骨髄など同変化に関連すると考えられる臓器にも異常はなかったことから、毒性学的意義はないものと判断した。

この他に認められた統計学的有意差についてはいずれも用量相関性がない変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

性別	雄			雌		
	15	30	60	15	30	60
投与群 (mg/kg)						
ALT	79	↓58	85	87	98	144
尿素窒素	↓81	↓↓67	↓69	110	↓79	93
血糖	96	92	89	92	93	98
総蛋白	105	95	93	↑↑125	↑↑117	106
カリウム	102	103	105	115	112	↑124
アルカリホスファターゼ	106	125	119	105	147	116
蛋白 分画	α1 グロブリン	99	93	110	↓↓64	84
	α2 グロブリン	104	102	111	112	103
	β1 グロブリン	88	↓80	92	117	106

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P < 0.05、↑↓：P < 0.01、↑↑↓↓：P < 0.001）。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

60 mg/kg 群では雄で尿素窒素の減少、雌でカリウムの増加、30 mg/kg 群では雄で ALT および血糖の減少、雌で尿素窒素の減少および総蛋白の増加、15 mg/kg 群では雄で尿素窒素およびアルカリホスファターゼの減少、雌で総蛋白の増加が認められたが、いずれも用量相関性がない、あるいはその平均値が正常範囲内であった（申請者注6）。

尿検査；1 群雌雄各 10 匹（60 mg/kg 群は全生存動物）を対象として以下の項目を検査した。

pH、糖、蛋白、ケトン体、潜血

申請者注6：血液生化学的検査について

報告書中では統計検定法が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、雄の全投与群において尿素窒素の有意な低値が認められたが、摂餌量の減少や肝臓に対する影響といった関連する変化は認められず、いずれも毒性学意義のない変化であると判断した。また、60 mg/kg 群雌においてα2 グロブリンが有意な高値を示したが、アルブミン/グロブリン比には影響は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。加えて、30 mg/kg 群雌においてβ1 グロブリンが、15 mg/kg 群雌においてα1 グロブリンが有意な低値を示したが、いずれも用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断した。なお、30 mg/kg 群雄の血糖および 15 mg/kg 群雄のアルカリホスファターゼに統計学的有意差は認められなかった。

また、60 mg/kg 群雌で認められたカリウムの有意な高値については、軽微な変化でありナトリウムには影響はなかったこと、加えて、腎臓に対する影響や溶血など関連する変化も認められなかったことから、毒性学的意義はないものと判断した。

この他認められた有意な差については、いずれも用量相関性がない変化であり、検体投与の影響ではないものと判断した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示した。

性別	雄				雌			
	0	15	30	60	0	15	30	60
投与群 (mg/kg)								
pH	-	103	97	105	-	↑111	105	98

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑：P < 0.05）。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

検体投与に起因する変化は認められなかった（申請者注 7）。

臓器重量；1 群雌雄各 9 匹（60 mg/kg 群雄は全生存動物 8 匹）を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も求めた。

脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓（左右）、副腎（左右）、甲状腺、精巣（左右）、卵巣（左右）

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した。

申請者注 7：尿検査において統計学的有意差が認められた項目について

報告書中では統計検定の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、15 mg/kg 群の雌において pH の有意な高値が認められたが、用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断した。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		15	30	60	15	30	60
最終体重		107	103	96	105	102	100
脳	重量	104	90	↑108	99	101	104
	対体重比	98	88	113	93	97	104
下垂体	重量	↑143	114	129	↑143	114	↑143
	対体重比	↑127	107	↑125	↑130	114	↑137
胸腺	重量	93	81	76	88	91	97
	対体重比	85	77	77	87	93	100
心臓	重量	↑117	107	113	112	107	↑116
	対体重比	110	103	↑116	106	106	↑117
肝臓	重量	110	91	91	115	110	109
	対体重比	103	87	95	109	108	109
腎臓 (右)	重量	↑123	110	114	121	108	↑114
	対体重比	↑113	107	↑117	115	106	↑115
腎臓 (左)	重量	↑123	107	114	124	100	↑113
	対体重比	↑113	103	↑120	↑118	100	112
副腎 (右)	重量	119	100	119	↑128	117	↑128
	対体重比	106	92	121	121	116	↑131
副腎 (左)	重量	122	106	111	↑132	126	↑132
	対体重比	116	105	117	↑124	↑123	↑133
甲状腺	重量	89	93	↓74	115	105	115
	対体重比	83	88	78	109	102	114
精巣 (右)	重量	103	102	109	-	-	-
	対体重比	97	100	114	-	-	-
精巣 (左)	重量	102	99	108	-	-	-
	対体重比	95	95	111	-	-	-

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定 (両側) を用いて対照群との有意差検定を行った (↑↓: $P < 0.05$ 、↑: $P < 0.01$ 、↑↑: $P < 0.001$)。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

60 mg/kg 群雌雄の心臓、腎臓、下垂体ならびに雌の副腎重量および対体重比に増加、雄の甲状腺重量および対体重比に減少、15 mg/kg 群雌雄の腎臓、下垂体、雄の心臓、雌の副腎重量および対体重比に増加が認められた（申請者注 8）。

肉眼的病理検査；臓器重量を測定した動物について剖検を行った。

対照群を含む全ての投与群の少数例に肺の炎症、癒着が認められたが、その他の臓器に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製し、鏡検した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣、下垂体、甲状腺、腸、骨髄

申請者注 8：臓器重量において統計学的有意差が認められた項目について

報告書中では統計検定法が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、報告書中で統計学的有意差が認められたとされていた 15 mg/kg 群雄の心臓の対体重比の高値、15 mg/kg 群雌の腎臓（右および左）重量の高値および副腎（右）の対体重比の高値、30 mg/kg 群雄の胸腺および肝臓の対体重比の低値、60 mg/kg 群雄の心臓重量の高値、甲状腺の対体重比の低値および精巣（右および左）の対体重比の高値、60 mg/kg 群雌の腎臓（左）の対体重比の高値については、統計学的有意差は認められなかった。

また、統計学的有意差が認められた項目に関しては、用量相関性がない、重量あるいは対体重比のどちらか一方にのみ認められた変化である、あるいは病理組織学的検査において影響が認められなかったことから、いずれも毒性学的意義のない変化であると判断した。

主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	15	30	60	0	15	30	60
臓器	所見\検査動物数	8	9	9	9	9	9	9	9
肺	気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	1	1
	気管支炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	気管支好酸球	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	小円形細胞浸潤	1	1	2	1	0	2	0	1
	暗色細胞の出現	0	1	1	1	1	0	0	0
	中心帯空胞変性	0	0	1	0	0	0	0	0
	胆管増生	0	0	0	1	0	0	0	1
	星細胞移動	0	0	0	0	0	0	1	1
腎臓	糸球体腫脹	1	0	0	3	2	0	0	0
	糸球体萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
	尿細管内硝子様円柱	0	0	0	2	0	0	0	3
	小円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管細胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管細胞菲薄	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	網状帯大脂肪滴	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	分泌細胞空胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0
腸	リンパ節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺	出血	0	0	1	0	0	0	0	0

申請者注：申請者が Fisher 直接確率検定（両側）による検定を実施したが、有意差は認められなかった。

60 mg/kg 群雌雄の肝臓において胆管増生が、腎臓において尿細管内硝子様円柱が認められた。その他、肺において気管支肺炎、気管支炎が認められた（申請者注9）。

申請者注9：病理学的検査について

報告書中では統計検定の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した結果、いずれの所見においても統計学的有意差は認められなかった。

なお、報告書で検体投与による影響とされている 60 mg/kg 群雌雄の肝臓の胆管増生および腎臓の尿細管内硝子様円柱については、統計学的有意差の認められない変化であることに加え、より高用量を投与したラットを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料4-1および4-3）において同様の変化は認め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。また、肺において認められた気管支肺炎および気管支炎については、肉眼的には対照群にも肺の炎症が認められていること、加えて、同様の変化は3ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料4-3）においても対照群を含めて認められていることから、いずれも検体投与による影響ではないこと判断した。

以上の結果から、カルタップ原体のラットを用いた3ヵ月間反復経口投与毒性試験において、60 mg/kg 群に検体投与によると考えられる死亡がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg/日と判断された（申請者注 10）。

申請者注 10：無毒性量について

報告書中には無毒性量に関する明確な記載がなかったため、申請者が判断して記載した。

(3) カルタップ原体のラットを用いた飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料4-3)

試験機関：慶應義塾大学

(財) 佐々木研究所

(株) 日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重：雌雄共100~120g

投与期間：3ヵ月間

投与方法：検体を0、15、30、60および120 mg/kgの割合で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般症状および生死を毎日観察した。

試験期間を通じて、検体投与に関連すると考えられる症状および死亡は認められなかった。

体重変化；毎週2回、一定時刻に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時期の概要を次表に示した。

性別	雄				雌			
	15	30	60	120	15	30	60	120
投与群 (mg/kg)								
2週	97	93	94	↓89	101	101	97	94
3週	94	91	91	↓85	99	101	95	↓92
6週	95	93	↓92	↓87	96	98	95	↓88
9週	97	95	96	91	98	100	98	↓85
13週	98	97	97	94	99	97	95	↓83

検定方法記載なし (↓: $P < 0.05$, ↓↓: $P < 0.01$)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

雄では120 mg/kg群の第2~6週および60 mg/kg群の第6週に対照群と比較して有意な低下が認められたが、その後回復した(申請者注1)。雌では120 mg/kg

申請者注1：雄における体重増加抑制について

120および60 mg/kg群の雄で認められた体重増加量の有意な低値については、一過性的な変化であり投与終了時には対照群と有意差は認められなかったことから、いずれも毒性学的意義のない変化であると判断した。

群において第3週以降試験終了時まで対照群と比較して有意な低下が認められた。

摂餌量および摂餌効率；毎週2回、全動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。

統計学的有意差はなかったものの、投与期間を通じた摂餌量が120 mg/kg 群雌で対照群に対して約10%減少した（検定方法は報告書に記載なし）。また、投与期間を通じた摂餌効率が、対照群に対して120 mg/kg 群雌で約22%、60 mg/kg 群雌で約10%減少した（申請者注2）。

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。

投与群 (mg/kg)		15	30	60	120
検体摂取量 (mg/kg)	雄	15.22	28.73	58.76	122.48
	雌	15.89	30.64	63.72	126.15

摂水量；毎週2回、全動物の摂水量を測定した。

いずれの投与群にも対照群と比較して有意差は認められなかった（検定方法は報告書に記載なし）。

血液学的検査；投与終了後2日以内に全動物を対象として頸動脈切断により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分類

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した。

性 別	雄				雌			
	15	30	60	120	15	30	60	120
投与群 (mg/kg)								
赤血球数	95	101	103	↑119	96	97	103	109
白血球数	107	102	113	82	96	105	↑140	↑127
ヘマトクリット値	101	94	↓94	98	95	99	102	104
血小板数	106	105	91	↓68	90	81	↓75	↓72
白血球百分率：好酸球	79	133	82	↓27	59	97	38	↓35

検定方法記載なし（↑↓：P < 0.05、↑↓：P < 0.01）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

申請者注2：摂餌量および摂餌効率で認められた変化について

報告書には明確な記載はないが、これらは検体投与の影響であると判断した。

120 mg/kg 群雌雄で血小板数、好酸球比率の減少、雄で赤血球数、雌で白血球数の増加、60 mg/kg 群雌で白血球数の増加および血小板数の減少、60 mg/kg 群雄でヘマトクリット値の減少が認められた（申請者注3）。60 mg/kg 群のヘマトクリット値の有意な減少は、投与量との関係から検体投与によるものとは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、血糖、尿素窒素、コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール

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した。

性別	雄				雌			
	15	30	60	120	15	30	60	120
投与群 (mg/kg)								
AST	109	85	↓61	↓63	80	114	89	62
ALT	95	↓80	↓76	↓79	98	104	92	67
総蛋白	102	100	↓94	96	97	↓95	↓92	96
コレステロール	103	103	98	103	108	113	↑125	↑131
ナトリウム	99	↓98	↓97	↓97	99	100	↑104	↑105
カリウム	92	96	93	↓88	92	92	100	102

検定方法記載なし（↓：P < 0.05、↑↓：P < 0.01）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

申請者注3：赤血球数の有意な高値および好酸球比率の有意な低値について

120 mg/kg 群で認められた赤血球数の有意な高値については、雄のみで認められた軽微な変化でありヘモグロビン量やヘマトクリット値には異常が認められなかったこと、また、病理組織学的検査において脾臓、腎臓や骨髄など同変化に関連すると考えられる臓器にも異常はなかったことから、毒性学的意義はないものと判断した。また、120 mg/kg 群の雌雄で認められた好酸球比率の有意な低値について、好酸球減少の原因としては骨髄での造血障害が知られているが^{*)}、本試験では白血球分類において他の細胞比率には異常はなく、また、白血球数や赤血球数の減少は認められなかったこと、さらには、病理組織学的検査において骨髄にも異常はなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

*) 酒井健、Ⅲ-10-② 顆粒球の障害、Ⅲ-10 血液、毒性学、118-119、南江堂、1982。

雄では 30 mg/kg 以上の群で ALT およびナトリウムの減少、60 mg/kg/日以上の群で AST の減少が認められ、120 mg/kg 群ではカリウムの減少も認められた。雌では 60 mg/kg 以上の群でコレステロール、ナトリウムの増加が認められた。60 mg/kg 以下の群の総蛋白のわずかな減少は、120 mg/kg 群では有意でなく用量相関性がないことから検体投与による影響ではないと考えられた（申請者注 4）。

尿検査;全動物を対象として、投与終了後に採取した尿について以下の項目を検査した。
色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

検体投与による影響と考えられた変化を次表に示した。

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg)		0	15	30	60	120	0	15	30	60	120
色調	淡黄色	9	10	10	1	1	9	8	8	10	10
	淡黄褐色	1	0	0	10	9	1	2	2	0	0

統計検定は実施しなかった。表中の数値は動物数を示す

申請者注：60 mg/kg 群雄の色調について、例数は 10 例であることから「淡黄色：1、淡黄褐色：9」あるいは「淡黄色：0、淡黄褐色：10」の誤記である可能性が考えられたが、表中には報告書に基づいて動物数を記載した。

60 mg/kg 群以上の雄で色調が淡黄色から淡黄褐色に変化した。雌では対照群との間に差は認められなかった（申請者注 5）。

申請者注 4：血液生化学的検査について

・雄において 60 mg/kg 以上の群で AST の有意な低値が、30 mg/kg 以上の群で ALT の有意な低値が認められたが、AST および ALT は肝障害などによって高値を示すことが知られており*)、検体投与により認められた低値方向の変化については、毒性学的意義のないものと考えられた。

*) 安部井誠人、III. B. 3. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査 (I)、348-351、日本臨床社、2004。

・雄において 30 mg/kg 以上の群でナトリウムあるいはカリウムの有意な低値が、雌において 60 mg/kg 以上の群でナトリウムの有意な高値が認められたが、いずれも軽度であり尿素窒素の増加はなかったこと、また、病理組織学的検査においても腎臓に検体投与の影響は認められなかったことから毒性学的意義はないものと考えられた。

申請者注 5：尿の色調の変化について

血液生化学的検査において腎臓に対する毒性を示唆する変化は認められなかったこと、また、病理組織学的検査においても腎臓に検体投与の影響は認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

臓器重量；投与終了後2日以内に全生存動物を対象として頸動脈切断により屠殺し、剖検後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓（左右）、副腎（左右）、胸腺、甲状腺、精巣（左右）、前立腺、子宮、卵巣（左右）

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した。

性別	雄				雌				
投与群 (mg/kg)	15	30	60	120	15	30	60	120	
最終体重	98	97	97	94	99	97	95	↓83	
脳	重量	102	104	101	103	102	101	101	99
	対体重比	102	106	103	108	104	104	107	↑119
心臓	重量	95	97	100	98	100	103	103	96
	対体重比	97	104	103	104	101	104	110	↑115
肝臓	重量	97	95	98	99	106	101	97	100
	対体重比	99	101	101	105	108	105	103	↑121
腎臓 (右)	重量	92	92	96	97	94	99	95	92
	対体重比	93	97	99	102	107	105	104	↑116
腎臓 (左)	重量	89	89	95	95	103	100	96	95
	対体重比	91	95	97	101	106	103	103	↑115
精巣 (右)	重量	100	95	104	109	-	-	-	-
	対体重比	100	101	106	↑115	-	-	-	-
精巣 (左)	重量	100	98	105	109	-	-	-	-
	対体重比	102	104	108	117	-	-	-	-

検定方法記載なし (↑: P < 0.05、↑↓: P < 0.01)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

臓器重量には、いずれの投与群も対照群に比して有意な差はみられなかった。対体重比では、120 mg/kg 群雄の精巣（右）のみが有意な増加を示し、雌では脳、心臓、肝臓、腎臓（左右）の有意な増加が認められたが、他の投与群に対照群との有意差は認められなかった（申請者注6）。

申請者注6：臓器重量について

120 mg/kg 群雄において、精巣（右）の対体重比の有意な高値が認められたが、重量には変化は認められず、かつ片側性の変化であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。また、同群の雌では脳、心臓、肝臓、腎臓（左右）の対体重比の有意な高値が認められたが、いずれも重量には影響は認められなかったことから、体重増加抑制に伴う変化であり毒性学的意義はないものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了後2日以内に、全生存動物について剖検を行った。

主要な肉眼的病理所見

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg)		0	15	30	60	120	0	15	30	60	120
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	肝変化	1	2	2	1	1	0	1	0	0	0
	出血	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	充血	0	2	2	1	3	0	1	2	0	2
	その他	1	0	0	1	1	0	1	2	1	1

統計検定は実施しなかった。

肺において、対照群を含むすべての投与群の1~3例に赤色肝変化、出血、出血傾向、肺炎様所見が認められたが、屠殺時の出血、麻酔薬の影響および自然感染によると思われる。その他の臓器においても検体投与に起因すると思われる影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時、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製し、検鏡した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、胃、十二指腸、小腸、大腸、リンパ節、膀胱、骨髄、皮膚、筋肉、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮

主要な病理組織学的所見

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg)		0	15	30	60	120	0	15	30	60	120
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	気管支周囲炎	4	4	5	3	5	2	2	4	5	4
	気管支肺炎	0	1	3	0	0	0	0	1	0	1
	化膿性肺炎	1	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	肺胞壁の肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	細胞浸潤	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
腎臓	小円形細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎盂拡大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	濾胞の萎縮	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0
卵巣	黄体増加	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0

申請者注：申請者が Fisher 直接確率検定（両側）による検定を実施したが有意差は認められなかった。

主に肺に変化が認められ、対照群を含むすべての投与群で気管支周囲炎、気管

支肺炎、化膿性肺炎の炎症性病変が認められ、雄の発生例数が雌より多かった。しかし、用量相関性が明確ではなく、対照群にも認められることから検体投与による影響とは考えられなかった。

他の組織においても検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ原体のラットに対する飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、雌では60 mg/kg以上の群で摂餌量あるいは摂餌効率の低下が認められ、120 mg/kg群では体重増加量の抑制もみられた。血液学的検査では、血小板の有意な低値が雄では120 mg/kg群で、雌では60 mg/kg以上の群で認められた。さらに、雌では60 mg/kg以上の群で白血球数の有意な高値も認められた。血液生化学的検査では、コレステロールの有意な増加が60 mg/kg以上の群の雌で認められた。したがって、無毒性量は雄において60 mg/kg (58.76 mg/kg/日)、雌において30 mg/kg (30.64 mg/kg/日)であると判断された(申請者注7)。

申請者注7：無毒性量について

報告書中には無毒性量に関する明確な記載がなかったため、申請者が判断して記載した。

(4) カルタップ原体のマウスを用いた飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 4-4)

試験機関：慶應義塾大学

(財) 佐々木研究所

(株) 日本実験医学研究所

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR/SLC系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時：5週齢、

試験開始時体重：雄 30±3 g、雌 25±3 g

投与期間：3ヵ月間

投与方法：検体を0、15、45、135および160 mg/kgの投与量となるような濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

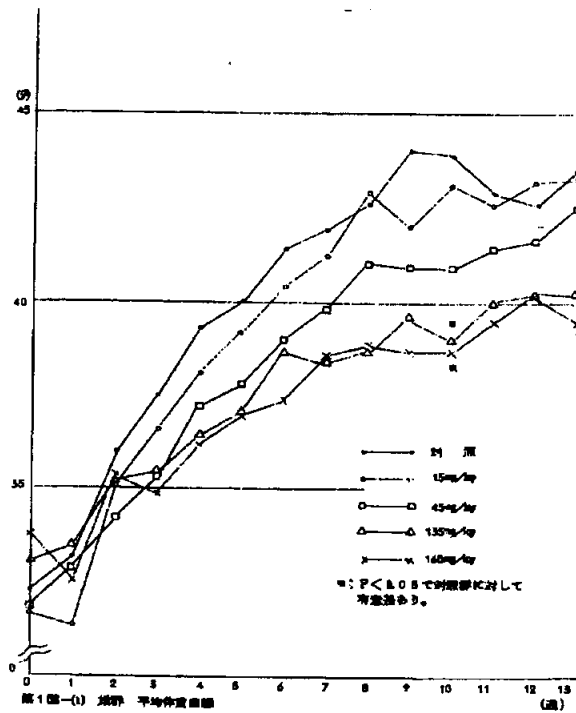
一般状態および死亡率；毎日一般症状および生死を観察した。

試験期間を通じて検体投与に関連すると考えられる症状および死亡は認められなかった。

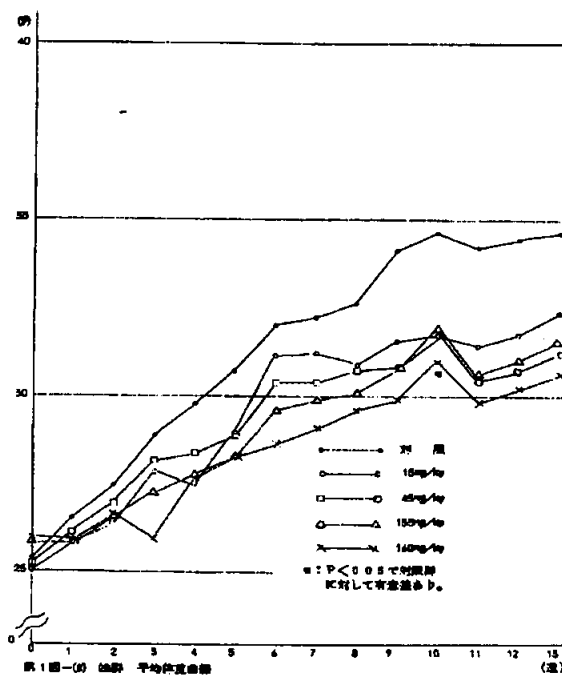
体重変化；毎週2回、全動物の体重を測定した。また、投与1、2および3ヵ月における投与開始時点からの体重増加量を算出した。体重増加量に对照群と比べ統計学的有意差の認められた時期を次表に示した。また、体重変化を次の図に示した。

性別	雄				雌			
	15	45	135	160	15	45	135	160
1ヵ月	86	73	↓52	↓45	↓51	60	↓38	40

t検定を用いて对照群との有意差検定を行った(↓:P<0.05、↓↓:P<0.01)。表中の数値は変動の目安として对照群を100とした場合の値



雄における平均体重の推移



雌における平均体重の推移

体重の有意な低値が 160 mg/kg 群の雌雄および 135 mg/kg 群の雄で投与 10 週に認められ、160 mg/kg 群の雄では 13 週にも認められた。また、15 mg/kg 群の雌、135 mg/kg 群の雌雄および 160 mg/kg 群の雄において投与 1 ヶ月に体重増加量の有意な低値が認められた (t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った) (申請者注 1)。

摂餌量および摂餌効率；毎週 2 回、全動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。

160 および 135 mg/kg 群の雌雄で投与期間を通して摂餌効率の低値傾向が認められ、投与 2 ヶ月以降は 160 mg/kg 群でより顕著であった。

なお、160 mg/kg の雌雄で投与 1 および 2 週に、135 mg/kg 群雄で投与 1 週に摂餌量の有意な低値 (P < 0.05) が認められたが、3 週以降は回復した (t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った)。

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。

投与群 (mg/kg)		15	45	135	160
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	14.9	44.9	135.6	179.6
	雌	17.1	47.4	135.1	163.0

摂水量；毎週 2 回、全動物の摂水量を測定した。

いずれの投与群においても対照群と比較して有意差は認められなかった (t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った)。

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象として尾静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分類

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した。

性別	雄				雌			
	15	45	135	160	15	45	135	160
白血球数	98	89	↓75	↓63	98	85	↓76	↓68
白血球百分率：桿状球	200	163	188	↑263	146	115	162	↑308

申請者注 1：体重増加量の有意な低値について

15 および 135 mg/kg 群の雌において認められた体重増加量の有意な低値については、用量相関性がない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断した。

t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓:P<0.05, ↑↓:P<0.01)。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

160 および 135 mg/kg 群の雌雄に白血球数の減少、160 mg/kg 群雌雄に桿状球比率の有意な増加が認められた。

血液生化学的検査；投与期間終了後、約 24 時間絶食し、エーテル軽麻酔下で心臓穿刺により採血した血液を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン/グロブリン比、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血糖、尿素窒素、コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素

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した。

性別	雄				雌			
	15	45	135	160	15	45	135	160
投与群 (mg/kg)								
アルカリホスファターゼ	120	83	122	↑132	101	103	102	94
コレステロール	96	98	102	104	↓81	100	100	101

t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った(↑↓:P<0.01)。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

160 mg/kg 群雄にアルカリホスファターゼの有意な増加が認められた。15 mg/kg 群雌に見られたコレステロールの低下は用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

尿検査；投与終了後 24~48 時間の昼間に採取した尿について、以下の項目を検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

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した。

性別	雄					雌					
	0	15	45	135	160	0	15	45	135	160	
投与群 (mg/kg)											
蛋白	-	7	3	↓2	↓2	↓0	6	4	2	↓1	↓1
	±	3	7	7	7	9	4	6	8	9	8
	1+	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1

申請者注：申請者が Wilcoxon 検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った(↓:P<0.05, ↓↓:P<0.01)。

160 および 135 mg/kg 群雌のほぼ全例で蛋白擬陽性反応が見られたが、完全な陽性反応を示すものではなく、病理組織学的所見で腎臓に影響は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた（申請者注2）。

臓器重量；全動物を対象として、頸動脈切断により屠殺し、剖検後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、精巣、
卵巣

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した。

性別	雄				雌				
	15	45	135	160	15	45	135	160	
投与群 (mg/kg)									
最終体重	99	97	92	↓90	93	90	91	88	
心臓	重量	108	89	113	92	95	103	98	101
	対体重比	105	86	↑119	100	100	112	105	112
腎臓	重量	93	97	109	90	93	93	91	97
	対体重比	93	98	↑117	98	98	102	98	109
胸腺	重量	116	118	85	112	90	110	94	81
	対体重比	121	123	93	126	94	↑120	99	90
精巣	重量	106	99	109	90	-	-	-	-
	対体重比	104	100	↑115	96	-	-	-	-

t 検定を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P < 0.05）。
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

臓器重量には、いずれの投与群にも有意な差はみられなかった。

対体重比では、135 mg/kg 群雄の心臓、腎臓、精巣、45 mg/kg 群雌の胸腺で有意な増加が認められた（申請者注3）。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全生存動物について剖検を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

申請者注2：尿検査における蛋白の高値について

報告書中では統計検定法の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、45 mg/kg 以上の群の雄においても蛋白の有意な高値が認められたが、雌と同様、病理組織学的検査において腎臓に影響は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると判断した。

申請者注3：心臓、腎臓、精巣および胸腺の対体重比の高値について

135 mg/kg 群の雄および 45 mg/kg 群の雌で認められたこれら対体重比の有意な高値は、いずれも用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断した。

病理組織学的検査；投与期間終了時、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ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、十二指腸、小腸、膀胱、筋肉、骨髄、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮

対照群を含むすべての投与群の肝臓に肝細胞の空胞化が認められ、160 mg/kg 群雄では肝細胞核の大小不同も散見された。その他の臓器に検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、カルタップ原体のマウスに対する飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、160 mg/kg 群の雌雄で体重増加の抑制、摂餌効率の低値および白血球数の減少や桿状球の増加が認められ、雄ではアルカリホスファターゼの増加および病理組織学的検査で肝細胞核の大小不同も認められた。また、135 mg/kg 群では雌雄で摂餌効率の低値や白血球数の減少が認められ、雄では体重増加の抑制も認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも45 mg/kg（雄：44.9 mg/kg/日、雌：47.4 mg/kg/日）であると判断された（申請者注4）。

申請者注4：無毒性量について

報告書中には無毒性量に関する記載がなかったため、申請者が判断して記載した。

(5) カルタップ原体のマウスを用いた飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験

(資料 4-5)

試験機関：奈良県立医科大学

報告書作成年：1972年

検体：カルタップ原体

検体純度：

供試動物：ICR/JCL系マウス、1群雌雄各17~18匹、6週齢

試験開始時平均体重：雄33.7g、雌28.0g

投与期間：3ヵ月間

投与方法：予め乳糖に配合した検体を、100、300および900ppmになるよう混入した飼料を3ヵ月間にわたって随時摂食させた。飼料は毎週1回調製した。対照群には乳糖のみを混合した飼料を投与した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；毎日1回、一般症状および生死を観察した。

試験終了時の死亡率を次表に示した。

投与群 (ppm)		0	100	300	900
死亡率 (%)	雄	11.8	5.9	0	22.2
	雌	0	0	0	5.6

対照群を含む投与群で1~4例の死亡が認められたが、発現時期に差異は見られず、検体投与による直接的影響とは考えられなかった。

生存動物に検体投与と関連した行動の異常あるいは中毒症状は、試験期間を通じて認められなかった。

体重変化；毎週2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体重データを次表に示した。

性別	雄			雌		
	100	300	900	100	300	900
開始時体重	↓95	102	98	97	99	↓95
最終体重	↓95	100	↓93	97	97	↓92
体重増加量	96	88	76	93	90	↓76

検定方法は報告書に記載なし (↓: $P < 0.05$, ↓↓: $P < 0.01$)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

900 ppm 群で体重の有意な低値が認められた。

摂餌量および摂餌効率；毎週 2 回、全動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。

900 ppm 群の雌雄で投与期間を通じた摂餌効率がわずかに低値を示したが、他の群では差は認められなかった。

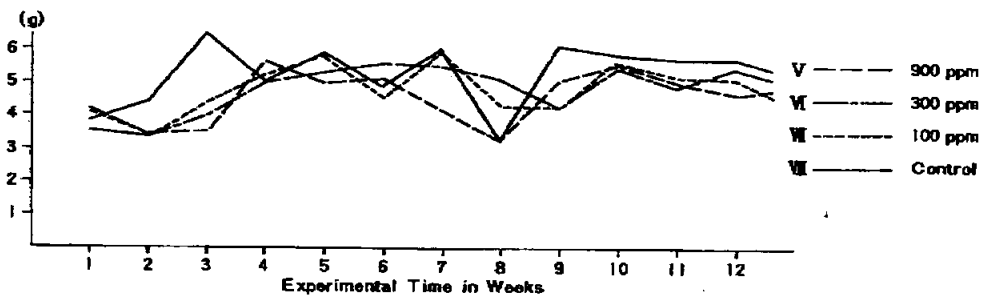
この他、検体投与群で雌雄とも投与期間が長くなるのに伴い摂餌量のわずかな減少傾向がみられたが、統計学的に有意な差は認められなかった（検定方法は報告書に記載なし）（申請者注 1）。

申請者注 1：検体投与群における摂餌量の減少傾向について

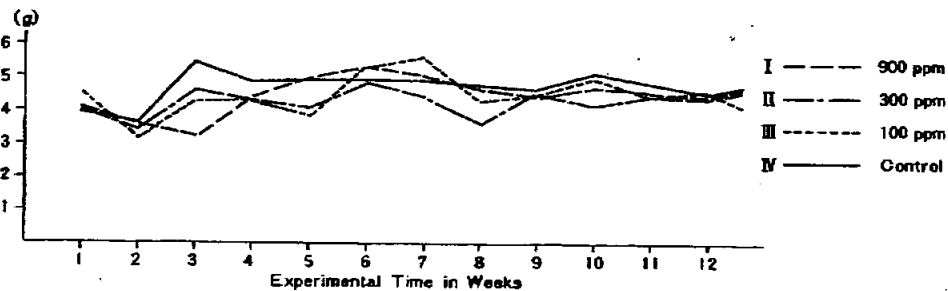
検体投与群において雌雄とも摂餌量がわずかに減少傾向を示したが、用量相関性が明確でないことに加え、その推移から投与期間中を通じて認められた変化ではなく、投与期間中の総摂餌量にも有意な低値は認められなかったことから、いずれも毒性学的意義のない変化であると判断した。投与期間中の総摂餌量および摂餌量の推移は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		0	100	300	900
総摂餌量 (g)	雄	460.5	423.1	421.0	393.1
	雌	411.7	394.6	378.1	399.5

検定方法は報告書に記載なし



雄における摂餌量の推移



雌における摂餌量の推移

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。

投与群 (ppm)		100	300	900
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	13	38	111
	雌	15	41	137

血液学的検査；投与期間終了後血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

報告書中において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した（申請者注2）。

性別	雄			雌		
	100	300	900	100	300	900
白血球数	126	134	128	56	96	85

申請者注：申請者がDunnnettまたはSteelの多重比較検定（両側）を実施したが有意差は認められなかった。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

100 ppm 群雌の白血球数の低値は用量相関性がないことから検体投与に起因するものではないと考えられた。この他、雌の赤血球数が検体投与群では減少傾向を示したが、いずれも正常範囲内の変動であった（申請者注3）。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン/グロブリン比、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ、血糖、尿素窒素、コレステロール、蛋白分画

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した。

申請者注2：血液学的検査における白血球数の低値について

報告書中では統計検定法が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、報告書中で統計学的有意差が認められたと記載されていた100ppm群雌の白血球数の低下については、統計学的有意差は認められなかった。

申請者注3：血液学的検査における雌の赤血球数の低値について

報告書中では減少傾向があると記載されていたが、申請者が新たに統計検定を行い評価した結果、統計学的有意差は認められなかった。

性別 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	300	900	100	300	900
総蛋白	100	95	92	100	100	98
AST	↓77	↓79	79	104	92	97
ALT	↓46	↓45	↓43	114	91	94
アルカリホスファターゼ	↑160	100	120	↓89	↓89	↓↓89
血糖	105	↑113	105	92	96	93
尿素窒素	114	↑150	125	97	93	93
蛋白 分 画	α2グロブリン	72	110	75	89	108
	βグロブリン	118	122	101	132	100
	γグロブリン	111	110	87	114	119

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑↓：P < 0.05、↑↓↓：P < 0.01、↓↓↓：P < 0.001）。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

対照群雄の ALT が非常に高値であったが、偶発的なもので、病理組織学的において肝臓に肝細胞の変性、細胞浸潤などの障害性変化を示した動物が含まれたためと考えられた（申請者注 4）。

尿検査；投与期間終了後採取した尿について、以下の項目を検査した。

pH、糖、蛋白

申請者注 4：血液生化学的検査において統計学的有意差が認められた項目について

報告書中では統計検定法が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、雄の全投与群において AST および ALT が有意な低値あるいは低値傾向を示し、雌の全投与群ではアルカリホスファターゼが有意な低値を示した。また、雄の 100 ppm 群および 100 ppm 群の雄でアルカリホスファターゼの有意な高値、300 ppm 群の雄で血糖および尿素窒素の有意な高値が認められた。一方、報告書中で統計学的有意差が認められたと記載されていた 900 ppm 群雄の総蛋白の低値、300 ppm 群雌の α2 グロブリンの低値および γ グロブリンの高値、100 ppm 群雌の β グロブリンの高値については統計学的有意差はなく検体投与の影響は認められなかった。

雄の全投与群で認められた AST および ALT の有意な低値あるいは低値傾向は、前述の通り雄の対照群では肝細胞の変性などの障害性変化が認められており、これによって AST および ALT の値が高値を示したため、全投与群の値が低値を示したと考えられたことから、検体投与による影響ではないと判断した。

100 ppm 群の雄においてアルカリホスファターゼの有意な高値、300 ppm 群の雄において血糖および尿素窒素の有意な高値が認められたが、用量相関性のない変化であることから検体投与による影響ではないと判断した。

雌の全投与群においてアルカリホスファターゼの有意な低値が認められたが、アルカリホスファターゼは肝障害や胆汁うっ滞などによって高値を示すことが知られており^{*)}、検体投与により認められた低値方向の変化については、毒性学的意義のないものと考えられた。

*) 飯野四郎、III. B. 6. アルカリホスファターゼ (ALP)、広範囲血液・尿化学検査 免疫学的検査 (1)、361-364、日本臨床社、2004。

900 ppm 群の雌において γ グロブリンの有意な高値が認められたが、アルブミン/グロブリン比には影響は認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。

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した。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	300	900	0	100	300	900
糖	±	1	1	↓6	4	8	3	5	3
	1+	9	11	8	7	7	10	9	9
	2+	5	2	2	2	2	2	2	2
	3+	0	0	0	1	0	0	0	0

申請者注：申請者が Wilcoxon 検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↓：P < 0.05）。

いずれの項目にも明らかな変化はみられなかった（申請者注5）。

臓器重量；投与期間終了時の全動物を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺（左右）、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓（左右）、副腎（左右）、甲状腺、精巣（左右）、子宮

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した。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		100	300	900	100	300	900
最終体重		95	100	↓93	97	97	↓92
肝臓	重量	95	101	94	112	102	96
	対体重比	100	101	101	↑116	105	105
脾臓	重量	88	76	91	119	115	108
	対体重比	91	75	100	126	119	119
腎臓（右）	重量	97	↑112	94	100	106	↓91
	対体重比	103	↑114	101	104	109	100
腎臓（左）	重量	97	111	↓86	93	96	↓86
	対体重比	102	111	93	97	100	96

申請者注：申請者が Dunnett または Steel の多重比較検定（両側）を用いて対照群との有意差検定を行った（↑ ↓：P < 0.05、↑ ↓：P < 0.01）。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値

申請者注5：尿検査における糖の低値について

報告書中では統計検定法の実施が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、300 ppm 群の雄で糖の有意な低値が認められたが、用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと判断した。

900 ppm 群雌雄で腎臓重量の減少、300 ppm 群雄で腎臓重量および対体重比の増加、脾臓重量および対体重比の減少、100 ppm 群雌に肝臓の対体重比の増加が認められた（申請者注6）。

その他は、いずれの投与群にも検体投与に起因したと思われる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時、全動物について剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時、剖検した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、胃、甲状腺、精巣、子宮、卵巣、骨髄

主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)							
臓器	所見/検査動物数	0	100	300	900	0	100	300	900
肝臓	細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	2
	肝細胞壊死	0	0	0	0	0	2	0	0
	肝細胞変性	2	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	糸球体変性	0	0	0	0	0	0	0	1
	細胞浸潤	3	0	1	2	0	0	0	0
	ボーマン嚢腔内滲出物様好酸性物質	0	3	1	6**	0	0	0	2
	尿細管萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0

-：該当臓器なし

申請者注：申請者が統計検定を行った。

**：P < 0.01 Fisher 直接確率検定（両側）

申請者注6：臓器重量において統計学的有意差が認められた項目について

報告書中では統計検定法が不明であったため、申請者が新たに統計検定を行い評価した。その結果、100 ppm 群雌の肝臓の対体重比、300 ppm 群雄の脾臓の重量および対体重比が有意な高値を示し、900 ppm 群雌の腎臓（右）の重量が有意な低値を示した。また、報告書中で統計学的有意差が認められたと記載されていた100 ppm 群雄の最終体重、300 ppm 群の雄における脾臓の重量および対体重比の減少、腎臓（左）の重量および対体重比の増加については統計学的有意差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 群雌における肝臓の対体重比の有意な増加および300 ppm 群の雄における腎臓（右）の重量および対体重比の有意な増加については、用量相関性のない変化であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

900 ppm 群の雌で腎臓（右）の重量の有意な低値が、900 ppm 群の雌雄で腎臓（左）の重量の有意な低値が認められたが、対体重比には変化は認められなかったことから、体重減少に起因した変化であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

認められた変化はいずれも軽微なもので、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。(申請者注7)

以上の結果から、カルタップ原体のマウスに対する飼料混入による3ヵ月間反復経口投与毒性試験における影響として、900 ppm 群に体重増加抑制および摂餌量効率の低下が認められた。したがって、無毒性量は雌雄共300 ppm (雄: 38 mg/kg/日、雌: 41 mg/kg/日) であると判断された (申請者注8)。

申請者注7: 900 ppm 群の雄で見られた腎臓のボーマン嚢腔内滲出物様好酸性物質について
申請者が統計検定を行った結果、900 ppm 群雄における当該所見の発現頻度に有意な増加が認められたが、当該群において腎重量または尿素窒素の変動、蛋白尿の発現は認められず、より長期間の投与を行ったマウス80週慢性毒性および発癌性試験(資料6-2)においても本変化の発現増加は認められなかったことより、毒性学的意義のない変化であると考えられた。

申請者注8: 無毒性量について
報告書中には無毒性量に関する記載がなかったため、申請者が判断して記載した。

(6) カルタップ原体のサルを用いた4週間反復経口投与毒性試験

(資料 4-6)

試験機関: Huntingdon Research Centre

報告書作成年: 1973年

検体: カルタップ原体

検体純度:

供試動物: アカゲザル、1群雌雄各1匹

投与開始時体重; 雄 3100~4150 g、雌 2450~3200 g

投与期間: 4週間

投与方法: 検体を0.5%トラガカントゴム水溶液に懸濁し、10、20、40 mg/kgの投与量で4週間、毎日1回胃内挿管により強制経口投与した。投与液量は4 mL/kgとした。対照群にはトラガカントゴム水溶液を同様に投与した。

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 全動物について一般状態を1日1回観察した。

嘔吐が検体投与の全動物において認められた。また、軟便が20 mg/kg群の雌および40 mg/kg群の雌雄において認められ、振戦および流涎が40 mg/kg群の雄で投与1および2日に認められた。

試験期間を通して死亡例はなかった。

体重変化; 週1回、全動物の体重を測定した。

40 mg/kg群の雌雄では投与期間中に体重が減少し、投与期間終了時には投与開始時と比較して低値となった。

摂餌量; 1日1回、全動物の摂餌量を測定した。

40 mg/kg群では、雌雄ともに投与1週に摂餌量の軽微な減少が認められた。

また、20 mg/kg群の雌においても投与3週に摂餌量の軽微な減少が認められた(申請者注1)。

申請者注1: 20 mg/kg群の雌における摂餌量の減少について

20 mg/kg群の雌で認められた摂餌量の減少については、一過性であり体重にも影響を及ぼさない程度のものであることから、毒性学的意義はないものと判断した。

コリンエステラーゼ活性；血漿および赤血球中のコリンエステラーゼ活性を投与開始前に2回、投与1、2および4週に測定した。脳内のコリンエステラーゼ活性を投与期間終了後に測定した。

検体のコリンエステラーゼ活性阻害を示唆する変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了後、全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肺、脾臓、前立腺/子宮、下垂体、肝臓、胸腺、腎臓、心臓、膵臓、性腺、甲状腺、副腎

いずれの臓器重量にも検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了後に全動物について剖検を行った。

いずれにおいても検体投与による影響は認められなかった。

以上のように、本試験では検体投与全群で嘔吐が認められた。また、20 mg/kg 群では雌で軟便が認められた。40 mg/kg 群では雄において振戦および流涎が認められたほか、雌雄で軟便や摂餌量および体重の減少が認められた。したがって、本試験の無毒性量は雌雄とも10 mg/kg を下回るものと考えられた（申請者注2）。

申請者注2：無毒性量について

報告書には無毒性量に関する記載がなかったため、申請者が判断して記載した。

5. 反復経口投与神経毒性

カルタップ原体のラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 5)

試験機関： 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年： 2004年

検体： カルタップ原体

検体純度：

供試動物： Crj:CD(SD)系ラット、1群雌雄各10匹

5週齢（投与開始時体重：雄135～157g、雌122～139g）

投与期間： 90日間（雄2004年6月2日～2004年8月31日）

（雌2004年6月3日～2004年9月1日）

投与方法： 検体を100、180、450および1125ppmの濃度で基礎飼料に混合し、90日間にわたって自由摂食させた。検体混合飼料は6～10日に1回調製した。対照群には基礎飼料のみを給餌した。

投与量設定の根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡；全例について、生死、外観、行動等を1日1回以上観察した。

各投与群の雌雄ともに死亡または検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

詳細な状態観察；全例について、投与開始前、投与2週、投与4週、投与8週および投与13週に以下の項目を観察した。

- ①ケージ外からの観察：体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自咬
- ②ケージから取り出す時：取り出し易さ、取扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼・眼球および粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他の分泌物の有無
- ③オープンフィールド観察：歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態/排尿・排便、常同行動/身繕い・首振り、異常行動・後退り・異常発声、攻撃性

各投与群の雌雄ともに検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査；全例について、投与開始前、投与2週、投与4週、投与8週および投与13週に以下の機能検査および測定を行った。

視覚刺激反応、触覚刺激反応、聴覚刺激反応、痛覚刺激反応、固有受容器刺激反応（強制姿勢からの復帰）、空中正向反射、握力、後肢開脚幅、自発運動量（60分間測定）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		100	180	450	1125	100	180	450	1125	
後肢握力	4週	107	110	102	103	102	105	105	82*	
	8週	102	108	105	96	96	101	98	77**	
	13週	103	102	99	96	102	105	95	79*	
後肢開脚幅	8週	100	95	75*	91	107	120	102	101	
自発運動量	2週	0-10分	92	132	96	119	76	97	81	63*
		10-20分	91	115	74	99	64	93	86	49*
		40-50分	36	115	27*	30	96	73	71	60
	4週	10-20分	96	103	114	76	69	92	56*	56*
		40-50分	37	104	124	77	92	100	54	35*
		50-60分	13	113	111	91	67	100	45*	45*
		0-60分	86	106	98	79	77	96	65	59*
	8週	0-60分	116	114	96	86	87	99	86	77
	13週	0-60分	77	83	98	81	75	93	78	71

対照群との有意差検定は、等分散の場合には Dunnett 検定、不等分散の場合には Mann-Whitney の U 検定を用いて行った (*: p < 0.05, **: p < 0.01)
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を示す。

450 ppm 群では、投与 2 週の雄および投与 4 週の雌で一過性の自発運動量の低値が認められたが総運動量に差はなかった。これらの変化はいずれも一過性の変化であり、投与 8 および 13 週には認められていないことから、検体投与と関連しないと考えられた。投与 8 週に後肢開脚幅の低値が認められているが、一過性の変化であり、投与 13 週には認められていないこと、用量反応性が認められないことから、検体投与と関連しないと考えられた。

1125 ppm 群では、雌で投与 2 週の自発運動量で 0~20 分のみ低値が認められたが、投与 4 週では 10~20 分、40~60 分および総運動量の低値、後肢の握力低値も認められた。これらの変化は一過性の変化ではないことから、検

体投与との関連性が考えられた。

体重変化；全例について、投与1、4、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85および91日に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期について次表に示した。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		100	180	450	1125	100	180	450	1125
体 重	4	100	99	98	93**	98	98	97	89**
	8	102	100	98	90**	98	99	96	88**
	15	102	100	99	85**	99	101	97	84**
	22	103	101	100	80**	99	99	96	82**
	29	104	103	102	83**	101	100	98	82**
	36	105	103	103	85**	101	100	98	81*
	43	105	103	102	85**	102	102	98	81**
	50	106	104	104	87**	102	101	99	80**
	57	104	102	101	86**	104	101	98	80**
	64	105	102	101	86*	103	101	98	80**
	71	104	101	101	87*	102	102	98	80**
	78	104	101	101	87*	102	102	97	79**
	85	103	101	101	88*	103	101	96	79**
91	103	101	100	87*	103	103	98	78**	

対照群との有意差検定は、等分散の場合にはDunnett検定、不等分散の場合にはMann-WhitneyのU検定を用いて行った (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

1125 ppm 群の雌雄ともに、投与4日以降に投与期間中を通して有意な低値が継続して認められた。

摂餌量；全例について、投与1、4、8、15、22、29、36、43、50、57、64、71、78、85および91日に測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期について次表に示した。

項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		100	180	450	1125	100	180	450	1125
摂餌量	4	100	101	102	92*	97	99	92*	72**
	8	103	101	99	87**	99	97	99	85**
	15	104	101	99	85**	100	105	96	82**
	22	104	103	103	74**	96	101	93	79**
	29	105	106	104	89*	98	102	94	82**
	36	107	106	106	90*	97	101	93	81**
	43	101	99	99	85**	100	105	97	79**
	50	101	98	100	85**	95	104	94	76**
	57	99	100	97	85**	99	106	94	79**
	64	101	99	101	85**	99	107	94	76**
	71	102	97	101	86**	97	102	97	79**
	78	101	97	100	85**	97	102	95	81**
	85	100	97	100	88**	98	104	97	79**
91	103	100	103	91	108	113*	106	84**	

対照群との有意差検定は、等分散の場合にはDunnett検定、不等分散の場合にはMann-WhitneyのU検定を用いて行った (* : p < 0.05, ** : p < 0.01) (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)
表中の数値は対照群を100とした場合の値を示す。

1125 ppm 群の雌雄ともに、投与 4 日以降に投与期間中を通して有意な低値または低値傾向が継続して認められた。

180 ppm の雌で認められた投与 91 日の有意な高値および 450 ppm 群の雌で認められた投与 4 日の低値については、いずれも一過性の変化であり体重にも変化がないことから毒性学的に意義のない変化と考えられた。

検体摂餌量；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)		100	180	450	1125
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.82	12.25	30.95	77.17
	雌	7.50	14.22	33.97	84.68

眼科学的検査；投与開始前は全例、投与 13 週は対照群および 1125 ppm 群について検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；全例について（各群雌雄各 5 例については心臓全身灌流固定後）、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；各群の生存例雌雄各5例について、深麻酔下で心臓全身灌流固定し、以下の組織をパラフィン包埋後薄切してヘマトキシリン・エオジン染色を施し、検査した。また、末梢神経については、樹脂包埋後薄切し、トルイジン・ブルー染色標本を作製して検査した。

前脳および海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経および網膜を含む眼球、脊髄の頸膨大および腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根および後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経（膝部）および脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋（腓腹筋）

いずれの投与群においても検体投与による神経系に対する毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、カルタップ原体のラットに対する90日間混餌経口投与による影響として、1125 ppm群の雌雄で投与4日から投与期間中を通して体重および摂餌量の有意な低値または低値傾向が認められた。また、機能検査では1125 ppm群の雌で投与4週以降に自発運動量および後肢握力の低値が認められた。しかし、これらの毒性が発現している1125 ppm群の雌雄においても、神経系に対する病理組織学的変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における無毒性量は雌雄ともに450 ppm（雄で30.95 mg/kg/日、雌で33.97 mg/kg/日）と考えられた。