

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

④ラットを用いた催奇形性試験

(資料No.41)

試験機関：RCC

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験動物：Wistar/HAN (SPF,Kfm:WIST 非近交系) 妊娠ラット
(約 11 週齢) 1 群 25 匹

試験期間：交配開始:1988年2月8日
最終屠殺:1988年3月7日
投与期間 10 日間 (妊娠 6 日～15 日)

投与方法：雌動物を同系の性的に成熟した雄動物と 1 対 1 で一夜同居させて交配し、翌日腔栓または膣垢を検査した。腔栓または膣垢中に精子の認められた日を妊娠 0 日とした。被験物質を 4% CMC 水溶液に懸濁させ、0、2、10 および 20mg/kg の用量で、妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群には、4% CMC 水溶液 (10ml/kg) を同様に投与した。

(投与量の設定)

本試験に先だって、妊娠ラット (各群 25 匹) を用い妊娠 6 日目から 15 日目まで投与した予備試験結果に基づいた。

各群 群 1 : 0mg/kg/日 (溶媒対照)

群 2 : 2mg/kg/日

群 3 : 10mg/kg/日

群 4 : 20mg/kg/日

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 日目から屠殺するまで毎日体重を測定した。摂餌量は妊娠 6、11、16 および 21 日に測定した。妊娠 21 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、妊娠子宮重量、着床数、着床前・着床後吸収胚数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果：概要を表 1 に示す。

親動物では、最高投与量の 20mg/kg で連続咀嚼行動、音に対する過敏症、立毛および難呼吸が認められた。その他には検体投与による影響と思われる一般状態の変化は認められなかった。

20mg/kg 群で、特に投与期間前半で摂餌量の減少および投与開始後 2 日間で平均体重の軽度の減少が認められた。

20mg/kg 群では、胚吸収の発現頻度増加およびその結果同腹児数の軽度減少が認められた。着床数に対する着床後死亡率の増加、死亡胚率の増加および生存胎児率の減少に統計学的有意差が認められた。

胎児動物では、20mg/kg 群で平均胎児体重が統計学的に有意に高かった。軽度の骨格変異の発現頻度の減少が認められたが、いずれの検査項目にも被験物質投与に起

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

因する異常は認められなかった。

2および10mg/kg群では、一般症状、体重、摂餌量、胎児の生育、親動物の繁殖パラメーターに投与による影響は認められなかった。

親動物の肉眼的病理検査では、いずれの投与群でも異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した場合の母動物および胎児における最大無作用量10mg/kg/日であると考えられる。また、最高投与量の20mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者注：JMPR1993はNOAELを、親動物の20mg/kg群で投与期間前半の摂餌量の減少および投与開始後2日間の平均体重の軽度の減少、胚吸収の増加および同腹児数の減少が認められたことより、母親、胎児ともに10mg/kg bw/日と評価し、申請者はそれを支持する。

なお、本試験においては投与期間が出産前日までとする最新のガイドラインに比して短かったが、ラットの催奇形性にとって最も重要な時期に投与されており、離乳期まで継続して投与された繁殖毒性試験2試験（資料番号17および39）においてP2世代が正常に生育し、資料番号17の繁殖毒性試験において、正常にP3世代が得られていることより、出産前日までの投与によっても特に重要な催奇形性の障害はないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

表 1

投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	20		
1群当たりの動物数		25	25	25	25		
親動物	一般状態				連続咀嚼行動、過敏症、立毛、難呼吸		
	体重				一時的に減少		
	摂餌量				一時的に減少		
	妊娠数 (率)	25 (100)	24 (96)	24 (96)	24 (96)		
	生存胎児を持つ母動物数	25	24	24	24		
	着床所見 (腹当たり)	黄体数	14.8	15.0	14.3	14.8	
		着床前吸収胚数 (率)	1.4 (9.7)	0.9 (5.8*)	0.9 (6.4)	1.5 (9.8)	
		着床数 (率)	13.4 (90.3)	14.2 (94.2)	13.4 (93.6)	13.4 (90.2)	
		着床後吸収胚数 (率)	0.7 (5.1)	0.8 (5.6)	0.8 (5.9)	1.3 (10.0*)	
		生存胎児数 (对着床数比)	12.7 (94.9)	13.4 (94.4)	12.6 (94.1)	1.0 (90.0*)	
死亡胎児数		0.0	0.0	0.0	0.0		
胎児動物	性比 (雄%)		48.9	48.3	43.2	51.2	
	体重 (g)	雄	4.9	4.9	5.0	5.1**	
		雌	4.6	4.6	4.7	5.8**	
	外表異常	検査例数		317	321	303	289
		奇形		0	0	0	0
		異常		0	0	0	0
		変異		0	0	0	0
	内臓異常	検査例数		153	155	146	137
		奇形	水腎症	0	0	0	1
		異常		0	0	0	1
		変異		0	0	0	0
	骨格異常	検査例数		164	166	157	152
		奇形		0	0	0	0
		異常	胸骨分節不完全化骨 ^{a)}	2	1	2	3
			胸骨分節非対称	1	0	1	0
			胸骨分節未化骨 ^{a)}	0	0	0	1
			鉤状胸椎椎体	1	1	1	1
波状肋骨			1	0	1	3	
変異		第1頸椎未化骨	8	15	22**	14	
	第2頸椎未化骨	24	35	35	29		
	第1頸椎鉤状 頸椎二分	20	19	23	27		
		0	0	1	2		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

表続き

投与量 (mg/kg/日)			0	2	10	20	
1群当たりの動物数			25	25	25	25	
胎児動物	骨格異常	変異	第2胸椎不完全化骨	43	63	43	41
			第5胸椎不完全化骨	160	157	150	137
			第6胸椎不完全化骨	31	32	42	32
			左過剰肋骨	14	17	6	18
			右過剰肋骨	12	16	8	16
			左前第1未節骨未化骨	20	16	22	14
			左前第2基節骨未化骨	36	30	29	18
			左前第2未節骨未化骨	20	16	22	12
			左前第5基節骨未化骨	65	56	64	31**
			左前第5未節骨未化骨	74	58	67	67
			右前第1未節骨未化骨	19	17	16	10
			右前第2基節骨未化骨	32	30	26	18
			右前第2未節骨未化骨	15	13	15	10
			右前第5基節骨未化骨	59	46	56	31**
			右前第5未節骨未化骨	67	52	64	60
			左後距骨未化骨	148	146	125	124
			左中足骨未化骨	27	13	21	15
			左後第1未節骨未化骨	31	19	16	18
			左後第2基節骨未化骨	116	98	83**	59**
			左後第3基節骨未化骨	74	70	52	34**
			左後第4基節骨未化骨	65	63	47	29**
			左後第5基節骨未化骨	148	132	129	104**
			右後距骨未化骨	147	149	128	120
			右中足骨未化骨	26	14	25	17
			右後第1未節骨未化骨	18	12	10	10
			右後第2基節骨未化骨	125	107	96**	67**
			右後第3基節骨未化骨	80	76	65	42**
右後第4基節骨未化骨	77	67	56	33**			
右後第5基節骨未化骨	147	138	135	106**			

空欄は異常のないことを示す。

Dunnettの検定 *= $p<0.05$, **= $p<0.01$

Fisherの正確確率検定 #= $P<0.05$, ##= $P<0.01$

a)2以上の胸椎分節に異常のあるもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(10) 変異原性

(1) DNA損傷誘発性

細菌を用いたDNA 修復試験

(資料No.19)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1979年

検体純度：ホサロン原体 %

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いてDNAの損傷の誘発性を検定した。被験物質を溶解させるため、DMSOを用いた。

試験結果：結果を次表に示した。

薬物	濃度 (μ g/disk)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	4	3	1
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1	6	0.5	5.5

検体投与群においては、両株に全く生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照のマイトマイシンCでは、両株の間に明らかな生育阻止の差が生じ、陰性対照のカナマイシンでは、両株に同程度の生育阻止帯を認めた。

以上の結果より、ホサロンはDNA損傷の誘発性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(2) 遺伝子突然変異原性

細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料No.19)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1979年

検体純度：ホサロン原体 %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2hcr株を用い、ラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下でAmesらの方法により、変異原性を検定した。検体を溶解するため、DMSOを用いた。反復プレート数は記載なし

試験結果：ホサロンは、S-9Mixの非存在下においてTA100 およびTA98 株に著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。またWP2 hcr株においても5000 μ g/plate以上の濃度で僅かな復帰変異コロニー数の増加が認められた。しかし、S-9Mixの存在下においては、いずれの株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、 β -propiolactone、9-amionacridine、2-nitro-fluorene はS-9Mixの非存在下で、また2-aminoanthraceneはS-9Mixを加えることにより活性化され、すべての株において著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、ホサロンは、代謝酵素非活性化下において、TA100、TA98およびWP 2hcr株に変更原性を有するものと判断される。しかし、代謝活性化下にあつてはこの変異原性は認められず、これらの代謝酵素系により、不活性化されるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

試験結果：

薬物	濃度 (μ g/ plate)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照 (DMSO)		-	19	8	110	8	10	20	
			19	21	107	10	10	23	
検体	50	-	12	6	125	4	9	24	
			14	14	148	4	12	28	
	100	-	14	16	149	6	11	33	
			16	12	158	10	10	27	
	500	-	12	18	325	12	8	41	
			16	8	334	4	7	46	
	1000	-	16	19	503	6	5	64	
			23	15	407	9	10	59	
	5000	-	32	9	1474	10	6	200	
			31	21	1782	9	10	177	
	10000	-	44	15	1970	9	8	214	
			34	16	2282	10	12	211	
対照 (DMSO)		+	8	18	114	10	6	22	
			22	11	95	5	12	11	
検体	50	+	15	14	103	7	6	12	
			26	10	117	12	8	23	
	100	+	9	18	118	5	9	12	
			18	15	121	5	10	15	
	500	+	10	16	140	12	12	16	
			5	13	132	2	8	10	
	1000	+	6	14	134	6	9	20	
			12	11	118	10	12	17	
	5000	+	11	18	113	2	5	13	
			9	13	113	7	14	16	
	10000	+	15	11	115	7	8	20	
			6	9	92	6	10	18	
陽性 対照	2-amino- anthracene	10	-	21	18	186	19	17	45
			19	15	247	15	21	51	
		+	115	267	>3000	147	>3000	>3000	
	AF-2	0.05	-			1018			
						980			
									262
		0.1	-						311
		0.25	-	1398					
				1364					
	β -propiolactone	50	-		648				
					650				
9-amino-acridine	200	-				>10000			
						>10000			
2-nitro-fluorene	50	-					>3000		
							>3000		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.20)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1979年

検体純度：ホサロン原体 %

※

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella tyhimurium* TA100、TA98、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整した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるためDMSOを用いた。プレートは同一条件で2枚使用した。

試験結果：

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix 有無	復帰変異コロニー数/Plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
対象 (DMSO)		—	120	11	14	21	8	17
検 体	10	—	119	10	14	23	8	18
	50	—	124	8	13	20	6	16
	100	—	120	11	15	22	7	14
	250	—	122	10	17	21	7	15
	500	—	118	8	19	21	5	17
	1000	—	114	6	13	17	6	14
対照 (DMSO)		+	127	7	17	35	10	25
検 体	10	+	128	6	16	35	11	24
	50	+	122	7	15	36	9	25
	100	+	124	10	15	38	11	27
	250	+	121	8	14	35	13	23
	500	+	114	6	14	26	12	20
	1000	+	107	5	10	27	11	21
陽性 対照	AF-2	0.01	—	677				
		0.02	—			218		
		0.03	—			788		
	ENNG	10	—		>1000			
	ACR	10	—				>1000	
	2NF	5	—					>1000
	2-AT	0.5	+	454			172	
1		+		125			105	
40		+			130			

(注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(3-ニトロ-2-フリル)アクリルアシド

ENNG: 1-エチル-2-ニトロ-3-ニトログアニジン

ACR: 9-アミノアクリジン 2NF: 2-ニトロフルオレン 2-AT: 2-アミノアントラセン

ホサロンは、代謝活性化を含め、いずれの菌株においても対照 (DMSO) と比べて、復帰変異コロニーの増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2、ENNG、ACR、2NF、2-ATでは、対照と比較して顕著な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、ホサロンは代謝活性化を含む本試験条件下では復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No.47)

試験機関：Hazleton Laboratories America
(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体純度：ホサロン原体 %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *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 (S-9mix) 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DMSOに溶解し、予備試験の結果、試験菌株に対して抗菌性が認められなかった10,000 μ g/プレート を最高用量とした。試験濃度は250~10,000 μ g/プレートの範囲で6用量とした。試験は3連性とし、2回行った。

結果： 結果を次表に示す。

2回の試験で検体はS-9mixの有無にかかわらず、生育阻害を起こさない最高用量 (10,000 μ g/プレート)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。(TA98 およびTA1538の溶媒対照群のS-9mix無添加で、コロニー数が正常範囲外であったため、再試験を行った。)
一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (NaN_3)、2-ニトロフルオレン (2NF)、ICR-191および2-アントラミン (2AA) では全ての検定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、本試験条件下において、検体は代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異原性を有しないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

1回目結果 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mixの有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型		フレームシフト型			
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照(DMSO)	0	-	11	96	2	5	13	
検体	250	-	13	97	3	5	10	
	500	-	9	82	2	4	14	
	1,000	-	12	88	2	5	18	
	2,500	-	9	81	4	3	12	
	5,000	-	12	61	1	4	13	
	10,000	-	7	58	1	3	15	
対照(DMSO)	0	+	11	114	3	3	19	
検体	250	+	9	124	5	7	27	
	500	+	14	110	5	7	21	
	1,000	+	11	120	2	5	15	
	2,500	+	9	110	3	2	16	
	5,000	+	9	137	1	2	21	
	10,000	+	9	125	2	3	16	
陽性対照	NaN ₃	2	-	349	348	NT	NT	NT
	2NF	1	-	NT	NT	NT	78	115
	ICR-191	2	-	NT	NT	289	NT	NT
	2AA	2.5	+	983	994	160	132	1,079

2回目結果 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mixの有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型		フレームシフト型			
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照(DMSO)	0	-	11	110	5	4	16	
検体	250	-	8	109	4	4	13	
	500	-	8	107	3	4	15	
	1,000	-	12	128	3	5	14	
	2,500	-	7	112	5	5	14	
	5,000	-	8	136	4	9	11	
	10,000	-	6	156	2	6	11	
対照(DMSO)	0	+	13	140	9	13	28	
検体	250	+	8	155	10	8	30	
	500	+	10	141	9	14	29	
	1,000	+	12	131	6	16	31	
	2,500	+	13	121	8	12	23	
	5,000	+	10	152	7	11	20	
	10,000	+	7	161	6	11	23	
陽性対照	NaN ₃	2	-	544	578	NT	NT	NT
	2NF	1	-	NT	NT	NT	185	133
	ICR-191	2	-	NT	NT	177	NT	NT
	2AA	2.5	+	188	1,125	170	1,020	1,086

注) NaN₃: アジ化ナトリウム, 2NF: 2-ニトロフルオレン, 2AA: 2-アントラミン

NT: 対象外のため実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(3) 染色体異常誘発性

チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いたin vitro 細胞遺伝学的試験

(資料No.21)

試験機関：ローヌ・プーラン社研究所 (仏国)

報告書作成年：1985年

検体純度： ホサロン原体 %

試験方法： Flou Laboratoriesから購入し、当研究所で継代培養したチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた。CHO細胞を用いて行った細胞毒性試験結果にもとづき、最高用量は検体の溶解最大量でしかも90%の細胞の成長抑制する濃度また最低用量は細胞成長の抑制をしない濃度とし、4、40、75 μ g/mlの濃度を選定した。溶媒はDMSOを用いた。対照群として、培養液のみの区を陰性対照とし、溶媒対照群としてDMSO 5%溶液を、また陽性対照群として非活性化法ではメチルメタンスルホネート (MMS)60 μ g/mlを活性化法ではサイクロホスファミド (Cy) 50 μ g/mlを用いた。

18 時間後および42 時間後の100 個の分裂中期像を各濃度について観察した。判定は各処理群間でKastenbaum and Bowman testで、統計学的に有意水準0.05および0.01で判定した。

用量設定の根拠： 用量設定の予備試験として、0.2、0.6、1、4、10、25および75 μ g/mlで細胞毒性試験を行った。75 μ g/mlは溶解限界。75 μ g/mlで非代謝活性条件下では細胞毒性がなく、代謝活性条件下では50%の細胞毒性があったため、染色体異常試験を4、40、75 μ g/mlで行った。

結果：

表 1 18時間後

代謝活性化	薬物	異常を有する細胞数 (100細胞当たり)																1細胞当たりの異常数	異常のある細胞	1個以上異常のある細胞	評価	
		染色分体						染色体				その他										
		bt	ct	ft	bs	tr	qr	rc	cs	fa	dm	d	a	pu	pu+	cp	e					>
非活性化	対照			1							2							0.03	3	0	-	
	DMSO5%								5		2	3						0.10	10	0	-	
	MMS60 μ g/ml		18	3		17	13	36	7	16	9	1	6					3	>1.29	60*	36	+
	ホソ μ 4 μ g/ml		5							3		1							0.09	9	0	-
	ホソ μ 40 μ g/ml									4		2	1						0.07	7	0	-
活性化	ホソ μ 75 μ g/ml		1						1	10		2							0.15	14	1	-
	対照		1	1						3		1							0.05	5	0	-
	DMSO5%		4			1	1	1	4	1							1		0.13	12	1	-
	CY50 μ g/ml		41			16	14	12	6	29		4	5	1	1			3	>1.22	66*	40	+
	ホソ μ 4 μ g/ml		4				1		2	6		1					1		0.15	13	2	-
	ホソ μ 40 μ g/ml		9			2		1		5	1	1							0.19	15	3	-
ホソ μ 75 μ g/ml		5	1		1	1		3	5			2						0.18	17	1	-	

(注)bt：染色分体ギャップ ct：染色分体切断 ft：染色分体断片 bs：染色体ギャップ
tr：三角状体 qr：四射状体 rc：複合体 cs：染色体切断 fa：動原体断片 dm：二点状体
d：二動原体 a：環状染色分体あるいは環状染色体 pu：1個の細粉化染色体
pu+：1個以上の細粉化染色体 cp：完全な細粉化染色体 e：内二重複奇形
>：1細胞当たり10個以上の異常が認められるもの *：p<0.01で有意差あり

表 2 42時間後

代謝 活性化	薬物	異常を有する細胞数 (100細胞当たり)																1細胞 当たり の異常 数	異常の ある細 胞	1個以 上異常 のある 細胞	評価	
		染色分体						染色体						その他								
		bt	ct	ft	bs	tr	qr	rc	cs	fa	dm	d	a	pu	pu+	cp	e					>
非 活 性 化	対照			1						1	1					1		0.04	4	0	-	
	DMSO5%		1					2	6		1	1				2		0.13	12	1	-	
	MMS60 μ g/ml		24	3		29	7	13	4	17			4	1	1	6	2	8	>1.19	69*	38	+
	ホサロン4 μ g/ml			3						4			1				2		0.10	10	0	-
	ホサロン40 μ g/ml			2					1	4									0.07	7	0	-
	ホサロン75 μ g/ml								1	5									0.06	5	1	-
活 性 化	対照		3			1			1		1					2		0.08	7	1	-	
	DMSO5%							1	6			1				3		0.11	11	0	-	
	CY50 μ g/ml		10	2		6		1	48	3	11	9				12	1	>1.03	59*	23	+	
	ホサロン4 μ g/ml		3				1		11							4		0.19	15	3	-	
	ホサロン40 μ g/ml		3	1			1		7		3					7		0.22	19	3	-	
	ホサロン75 μ g/ml		1						10		3	1				4		0.19	18	1	-	

(注)bt: 染色分体ギャップ ct: 染色分体切断 ft: 染色分体断片 bs: 染色体ギャップ
 tr: 三角状体 qr: 四射状体 rc: 複合体 cs: 染色体切断 fa: 動原体断片 dm: 二点状体
 d: 二動原体 a: 環状染色分体あるいは環状染色体 pu: 1個の細粉化染色体
 pu+: 1個以上の細粉化染色体 cp: 完全な細粉化染色体 e: 内二重複奇形
 >: 1細胞当たり10個以上の異常が認められるもの * : p < 0.01で有意差あり

本剤の溶解限度であり、代謝活性条件下で50%の細胞毒性を示す75 μ g/mlを最高用量とする検体投与群では、染色体異常の発現頻度について溶媒対照群に比し有意な増加は認められなかった。一方、各陽性対照群では顕著な染色体異常の発現頻度が認められた。

以上の結果から、ホサロンのチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いたin vitroの細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いたin vitro染色体異常試験

(資料No.42)

試験機関：Hazleton Laboratories America, Inc.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下および非存在下で、染色体異常誘発性を調べた。検体はDMSOに溶解して用いた。S-9mix非存在下では17.25 時間処理した。S-9mix 存在下では2時間処理後検体を除去した。2 時間培養後、細胞を回収し、ギムザ染色して各濃度につき100個の分裂中期像について検査した。試験は2回実施した。(1回目の試験で毒性のため100個の細胞が得られなかったため、2回の試験で合計200個の細胞を検査した。)

用量設定のための細胞分裂抑制試験は被験物質0.0167-500 μ g/mlを半対数濃度で実施し、代謝活性非存在下では、重度の細胞毒性が167 μ g/mlで認められた。重度の細胞周期遅延は、代謝活性非存在下では被験物質5.00-167 μ g/mlで、代謝活性存在下では被験物質16.7-167 μ g/mlで明らかであった。この結果をもとに本試験の濃度はそれぞれ毒性発現濃度を最高濃度とし、S-9mix非存在下では50.0, 100, 150および200 μ g/mlの4用量、S-9mix存在下では150、200、250および300 μ g/mlの4用量とした。結果を次表に示す。

結果：

薬物	濃度 (μ g/ml)	S-9 mix	処理 時間	観察 細胞数	gap	異常の数および種類			異常を有す る細胞(%)	複数の異常 を有する細 胞(%)
						切断	交換	その他		
溶媒対照 (DMSO)	0	-	17.25	200	7		2		1.0	0.0
検体	50.0	-		200	18		1		0.5	0.0
	100	-		200	26	1			0.5	0.0
	150	-		200	20	1	1		1.0	0.0
	200	-		200	9	1	1		1.0	0.0
陽性対照 (MMC)	0.080	-		25	5	17	8	10	72.0*	48.0*
溶媒対照 (DMSO)	0	+	2	200	16		2		1.0	0.0
検体	150	+		200	55	2	3		3.0	0.0
	200	+		200	44			1	0.0	0.0
	250	+		200	35		1		0.5	0.0
	300	+		200	58	1	1		1.0	0.0
陽性対照 (CP)	10.0	+		25	11	20	7	15	84.0*	52.0*

注) MMC : mitomycin C

CP : cyclophosphamide

* : 溶媒対照に対し有意に増加 (p < 0.01)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

いずれの検体投与群でも代謝活性化の有無にかかわらず、溶媒対照群と比べ染色体異常を有する細胞の有意な増加はみられなかった。一方、陽性対照群では有意な増加がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、代謝活性化の有無にかかわらず検体に染色体異常誘発性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

哺乳動物細胞を用いた*in vitro*遺伝子突然変異性試験

(資料No.43)

試験機関：ローヌ・プーラン中央研究所
(仏国) [GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験方法：チャイニーズハムスター卵巣細胞のK1細胞を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下および非存在下において、細胞のヒポキサンチン-グアニン-ホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座に対する検体の変異原性を調べた。検体をDMSOに溶解し、S-9mixの存在下および非存在下のいずれの場合も、最終濃度3.1、6.2、12.5、25および50 μ g/mlで5時間処理後、細胞を遠心洗浄した。薬剤を除去後、1部の細胞を用いて生存率を求め毒性を評価した。残りの細胞はさらに7日間培養した。培養後、生存細胞数および変異体 (6-チオグアニン (6-TG) 耐性細胞) 出現率を調べた。また、溶媒対照群および陽性対照群を設けた。試験は2回行った。

用量設定根拠：本試験の実施に先立ち、検体をDMSOに溶解し、S-9mixの存在下および非存在下において最終濃度0.1、0.5、1、5、10および50 μ g/mlで5時間処理し、9日目の細胞生存率 (%) を求めて細胞毒性を評価したところ、溶解限界である最高濃度50 μ g/mlでわずかに沈澱および細胞毒性を示した。従って、本試験の処理濃度を3.1、6.2、12.5、25、50 μ g/mlとした。

結果：結果を次表に示す。

2回の試験において、検体投与群では細胞毒性は予備試験のものと差はなく、S-9mixの有無にかかわらず、6-TG耐性細胞の出現率は上昇しなかった。一方、陽性対照群では6-TG耐性細胞の明らかな増加がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は代謝活性化の有無にかかわらず変異原性を有しないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

1回目結果

S-9mixの添加		-		+	
薬物	濃度 (μ g/ml)	生存細胞率 (%)	変異体数 (/10 ⁶ cell)	生存細胞率 (%)	変異体数 (/10 ⁶ cell)
対照(DMSO)	0	100	6.8	100	7.4
検体	3.1	>100	5.9	>100	7.6
	6.2	99	4.5	94	7.0
	12.5	92	5.6	99	6.5
	25	93	3.3	>100	7.9
	50	81	3.1	92	6.7
陽性対照	EMS	600	70	200.0	NT
	Benzo(a)pyrene	5	NT	NT	73

2回目結果

S-9mixの添加		-		+	
薬物	濃度 (μ g/ml)	生存細胞率 (%)	変異体数 (/10 ⁶ cell)	生存細胞率 (%)	変異体数 (/10 ⁶ cell)
対照(DMSO)	0	100	6.6	100	5.9
検体	3.1	95	7.0	97	5.8
	6.2	92	5.8	87	4.7
	12.5	91	4.9	94	7.4
	25	93	7.1	87	5.9
	50	87	6.5	74	2.8
陽性対照	EMS	600	32	175.0	NT
	Benzo(a)pyrene	5	NT	NT	75

注) EMS : Ethylenmethanesulphonate

NT : 対象外のため実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

哺乳動物細胞を用いた*in vitro* DNA損傷誘発性試験（不定期DNA合成試験）

（資料No.44）

試験機関：Hazleton Laboratories America, Inc.

（米国）〔GLP対応〕

報告書作成年：1989年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験方法：ラットの肝細胞をWilliams'E培地（WME）に付着させ、³H-チミジンおよびDMSOに溶解した検体を含む培地で18.4時間処理した後、洗浄で処理を止め1部はDNA合成の有無（³H-チミジンの取り込みの有無）の測定を行った。残りはさらに培養し、試験開始後22時間で生存細胞数の測定を行った。

用量設定根拠：検体は最終濃度0.005~252 μg/mlまでの15用量群で処理し、細胞生存率（%）を求めて細胞毒性を評価したところ、10.1 μg/mlを越える用量で検体は不溶であり、25.2 μg/ml以上の用量では細胞毒性を示した。従って、³H-チミジン取り込みの測定に使用する処理濃度を0.503、1.01、2.52、5.03、10.1および25.2 μg/mlとした。

結果：結果を下表に示す。

測定に供した最高濃度の25.2 μg/mlにおいて、修復下にある細胞の百分率が有意に増加し、正味の核のグレインカウントの増加が認められたが、有意ではなかった。

以上の結果より、本試験条件下において、検体およびその代謝物は僅かにDNA損傷誘発性を有するものと思われる。

薬物	濃度 (μg/ml)	UDS*3 グレイン数 /核	6以上の グレイン を持つ核*2 (%)	細胞質中の グレイン数	生存率*1 (22時間) (%)	
対照 (DMSO)	0	-1.09	2.0	11.61	100.0	
検体	0.503	-1.26	2.7	11.57	103.0	
	1.01	-2.44	3.4	15.96	101.7	
	2.52	-0.47	8.0	14.05	104.4	
	5.03	-0.95	4.0	14.24	98.7	
	10.1	-0.03	8.0	11.49	98.6	
	25.2	2.10	18.0	17.51	64.7	
陽性 対照	2-AAF	0.1	26.24	98.0	12.84	87.7

注) *1：溶媒対照に対する有効な細胞の割合

*2：3連の平均

*3：3連のカバースリップ上の総グレインカウントの平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

マウスを用いた小核試験

(資料No.45)

試験機関：Centre Nicolas Grillet (仏国)

報告書作成年：1980年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験動物：CD-1系マウス（7～8週齢）、1群雌雄各4匹

試験期間：2回目の投与後6時間

試験方法：塩化メチレンに溶解しTween80を添加した検体をアラビアゴム10%水溶液に加えて0.16%乳剤とし、10、20および40mg/kgの用量で1日1回、2日間強制経口投与した。最終投与6時間後に動物を頸椎脱臼により殺処理し、大腿骨から骨髄を取り出し、骨髄の塗抹標本を作製した。塗抹標本はメタノール固定し、ギムザ染色した後、多染性赤血球および成熟赤血球を測定し、小核の有無を調べた。試験は1群2匹で2回実施した。

結果：結果を次表に示す（数値は8匹の平均値）。

薬物	投与量 (mg/kg/日)	動物数	MNPCE /1000	MNME /1000	総PE	総ME	ME/PE	
溶媒対照	0	8	0	1	1007	1052	1.1	
検体	10	8	0	1	1008	1176	1.2	
	20	8	1	1	1006	1233	1.2	
	40	8	1	0	1007	1450*1	1.5	
溶媒対照	0	8	1	0	1006	1642	1.6	
陽性 対照	TEM	3	8	42*2	7	1006	5928*3	5.9

注) MNPCE : 多染性赤血球1000個あたりの小核を有する多染性赤血球数

MNME : 成熟赤血球1000個あたりの小核を有する成熟赤血球数

PE : 多染性赤血球

ME : 成熟赤血球

*1 : 溶媒対照のMEに比べ有意な増加 (p=0.01)(Studentのt検定)

*2 : 溶媒対照に比べ有意に増加 (p=0.05)(Kastembaun とBowman の表)

*3 : 溶媒対照のMEに比べ有意な増加 (p=0.05)(コ克蘭ーコックス検定)

TEM : トレタミン

いずれの検体投与群でも溶媒対照群と比べ、小核を有する多染性赤血球および成熟赤血球の割合に有意な増加は見られなかった。

以上の結果より、本試験条件下において、検体に染色体異常誘発性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

マウス優性致死試験

(資料No.46)

試験機関：Intemational Research and
Development Corporation

(米国) [非GLP対応]

報告書作成年：1978年

検体の純度：ホサロン原体 %

試験動物：チャールズリバーCD-1マウス(16週齢)、1群雄10匹、雌160匹
体重 雄34~36g、雌 記載なし

試験期間：雄は、投与後9週間。雌は、交配した週の間日から14日後まで。

試験方法：検体をMathocel®0.5%水溶液に懸濁し、各群の雄に10、30および75mg/kgを1回強制経口投与し、1週間につき2匹の未交配成熟雌と8週間にわたって交配させた。溶媒対照群も同様に1回投与し、8週間交配させた。陽性対照のサイトキサンは、40mg/kgを腹腔内投与し、検体投与群同様、8週間交配した。

結果：結果を次頁より表に示す。

いずれの検体投与群でも、優性致死の変異原反応は見られなかった。

陽性対照であるサイトキサンは本試験での投与量(40mg/kg)の単回投与では結果がはっきりしなかったが、本試験直後に同試験機関で行った240mg/kg単回投与および60mg/kg/日5日間投与では、投与後3週間の間に明かな変異原反応(優性致死反応)がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、検体に優性致死誘発性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

結果 (数値は母獣当りの平均値)

薬物	投与量 (mg/kg)	交配週	妊娠 動物数	非妊娠 動物数	有効 胎児数	胎児死亡数			着床数	黄体数
						早期	晩期	合計		
溶媒対照	0	1	15	4	12.0	0.7	0.0	0.7	12.7	11.2
		2	17	3	10.7	0.4	0.3	0.6	11.4	10.3
		3	18	2	11.7	0.8	0.1	0.9	12.6	11.5
		4	15	5	11.9	0.5	0.4	0.9	12.8	12.0
		5	17	3	11.5	0.9	0.1	1.0	12.5	11.4
		6	19	1	9.7	1.1	0.1	1.2	10.9	9.9
		7	13	7	11.2	1.2	0.3	1.5	12.7	11.1
		8	13	7	12.3	0.8	0.1	0.9	13.2	11.9
検 体	10	1	14	6	11.4	0.4	0.1	0.4	11.9	11.3
		2	12	8	12.3	0.4	0.1	0.5	12.8	12.1
		3	15	4	10.1	0.6	0.0	0.6	10.7	10.3
		4	16	4	10.9	0.8	0.0	0.8**	11.7	10.8
		5	13	7	11.8	0.9	0.3	1.2	13.0	11.5
		6	14	6	10.5	0.6	0.2	0.8	11.3	10.7
		7	15	5	11.5	1.5	0.1	1.5	13.0	11.3
		8	13	7	10.9	1.9	0.2	2.2	13.1	10.9
	30	1	10	10	10.2	0.4	0.1	0.5	10.7	9.9
		2	19	1	11.3	0.7	0.3	1.1	12.3	10.6
		3	19	1	11.2	0.6	0.1	0.7	11.8	11.0
		4	18	2	11.4	0.8	0.2	1.1	12.5	11.6
		5	20	0	12.4	0.4	0.2	0.6	13.0	12.6
		6	15	5	11.1	1.5	0.3	1.7	12.8	11.2
		7	17	3	12.1	1.1	0.2	1.4	13.4	11.6
		8	18	2	11.5	0.8	0.3	1.1	12.6	11.5
	75	1	15	3	10.9	0.9	0.1	1.0	11.9	11.0
		2	12	6	11.1	0.9	0.3	1.2	12.3	11.0
		3	13	5	10.5	0.8	0.3	1.1	11.6	10.5
		4	10	8	10.4	0.7	0.1	0.8	11.2	10.5
		5	17	1	10.8	0.6	0.2	0.9	11.6	10.9
		6	15	3	12.6	0.7	0.3	0.9	13.5	12.6
		7	16	2	11.6	1.2	0.3	1.5	13.1	11.3
		8	14	4	10.9	1.3	0.0	1.3	12.2	10.9
陽性対照 サイトキサン	40	1	15	5	9.9	1.0	0.3	1.3	11.2	10.0
		2	15	5	10.9	1.0	0.1	1.1	12.0	10.5
		3	14	6	11.1	1.1	0.2	1.3	12.4	10.9
		4	14	6	9.6	1.6	0.2	1.8*	11.4	9.7
		5	17	3	12.2	0.6	0.1	0.6	12.8	12.2
		6	13	7	11.2	0.7	0.2	0.9	12.1	11.2
		7	13	6	11.9	0.5	0.1	0.5***	12.5	11.5
		8	15	5	9.7	1.3	0.4	1.7	11.5	9.9

x 2 乗検定およびフィッシャーの直接確率

注) * : 溶媒対照群に対し、有意差あり(p<0.05)

** : 陽性対照群に対し、有意差あり(p<0.05)

*** : 溶媒対照群に対し、有意差あり(p<0.01)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

陽性対照試験結果 (数値は母獣当りの平均値)

薬物	投与量 (mg/kg)	交配週	妊娠 動物数	非妊娠 動物数	有効 胎児数	胎児死亡数			着床数	黄体数	
						早期	晩期	合計			
溶媒 対照	0	1	20	0	10.3	0.8	0.0	0.8	11.1	12.2	
		2	15	5	10.2	0.9	0.1	1.1	11.3	11.9	
		3	14	4	9.6	0.7	0.0	0.7	10.3	11.4	
		4	12	6	9.9	0.5	0.3	0.8	10.7	11.3	
		5	13	5	10.7	0.5	0.4	0.8	11.5	12.1	
		6	12	4	11.4	0.1	0.0	0.1	11.5	11.8	
		7	15	1	11.2	0.4	0.0	0.4	11.6	12.0	
		8	12	4	11.3	1.0	0.0	1.0	12.3	12.8	
陽性 対照	60mg/kg/ day × 5日	1	12	8	2.8	4.2**	0.1	4.3**	7.0	8.6**	
		2	15	5	2.9	5.2**	0.0	5.2**	8.1	8.9**	
		3	15	5	6.7	3.0**	0.1	3.1**	9.7	11.0	
		4	16	4	9.7	1.1	0.1	1.1	10.8	11.8	
		5	15	5	10.3	1.3	0.0	1.3	11.7	12.5	
		6	11	9	10.5	0.4	0.0	0.4	10.8	13.4	
		7	18	2	10.9	0.4	0.2	0.6	11.4	12.8	
		8	15	5	11.4	0.7	0.1	0.7	12.1	12.9	
	サイト キサン	240	1	13	7	3.8	4.2**	0.2	4.4**	8.2	9.8**
			2	13	7	2.7	5.0**	0.1	5.1**	7.8	9.2**
			3	16	4	4.8	3.8**	0.1	3.9**	8.7	9.5*
			4	9	9	9.6	0.6	0.2	0.8	10.3	11.2
			5	13	5	10.3	1.5	0.0	1.5	11.8	12.3
			6	13	5	10.2	0.5	0.0	0.5	10.7	11.8
			7	12	6	10.1	0.2	0.0	0.2	10.3	11.8
			8	10	6	11.4	0.4	0.0	0.4	11.8	12.9

注) *: 溶媒対照群に対し、有意差あり(p<0.05)

** : 溶媒対照群に対し、有意差あり(p<0.01)

(11) 生体機能影響

ホサロンにおける薬理試験

(資料No.22)

試験機関：ローヌ・プーラン社 (仏国)

報告書作成年：1966年

検体純度：

マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

マウス及びラットにおける一般状態

供試動物：ラット及びマウス (系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし)

投与方法：ホサロン原体40mgを0.5mlのトルエンに溶解し、Tween80を2滴加え、10%アラビアゴム水溶液で10mlにメスアップした。得られた溶液を所定の濃度に蒸留水により希釈して、マウスに30mg/kg、ラットに30～40 mg/kg経口投与した。対照薬剤として同様の方法で調製したパラチオンをマウスに2 mg/kg、ラットに1 mg/kgの用量で経口投与し比較検討した。

結果：投与後マウスでは30分から2時間まで、ラットでは投与直後から6時間まで運動性について肉眼観察した。その結果ホサロン投与群では、マウス、ラットとも投与による運動性への影響は認められなかった。一方パラチオン投与群ではマウスの運動性には影響は認められなかったが、ラットに対して投与4時間後に条件反射に一定の抑制効果が認められた。また、これらの投与量はホサロン、パラチオンとも急性経口LD50値のマウス、ラットに対して1/5及び1/3の量であった。

イヌにおける呼吸器系に対する作用

供試動物：イヌ (系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし)

投与方法：ペントバルビタール麻酔を0.25、1および5mg/kg、またパラチオンを0.25、1、および5mg/kgの用量でイヌに静脈注射し、呼吸量および呼吸回数を測定した。

結果：ホサロンの0.25、1及び5mg/kg投与群では呼吸には何らの影響は認められなかった。20mg/kg投与群では投与直後から呼吸量が30～60%増加し、呼吸回数も300%まで増加したが、いずれも20分以内に正常に回復した。パラチオンの0.25、1及び5mg/kg投与群では呼吸に何ら影響は認められなかったが、20mg/kg投与群では投与後40～90分に呼吸機能の低下が認められ、死に到った。

イヌの自律神経系に対する作用

供試動物：イヌ (系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし)

a. 交感神経系に及ぼす影響

投与方法：ペントバルビタール麻酔したイヌにホサロン2mg/kgおよびパラチオン2mg/kgを静脈内投与し、交感神経系に及ぼす影響を調べた。

結果：ホサロン投与によるエピネフリンの両側頸動脈閉塞反応、迷走神経主体部の刺激あるいは起立反応の影響は認められなかった。一方パラチオンは、エピネフリンの両側頸動脈閉塞による高血圧症状の約40%の低下が認められた。

b. 副交感神経に及ぼす影響

投与方法：ペントバルビタール麻酔したイヌにアセチルコリンを静脈内投与し、誘発された低血圧及び迷走神経の末梢部位の刺激反応に対してのホサロン、パラチオンの影響を観察した。ホサロン、パラチオンとも最大用量20mg/kgまでの用量で静脈注射した。

結果：ホサロン投与群では誘発された低血圧には何ら影響は与えなかったが、迷走神経の末

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

梢部位の刺激反応を亢進させた。一方パラチオン20mg/kg投与群では、投与後30分に低血圧を著しく進め、迷走神経の末梢部位の刺激反応を亢進させた。

脊髄反射及び神経筋伝達に対する作用

供試動物：ネコ（系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし）

a. 脊髄反射

投与方法：ホサロン原体をジメチルスルホキシドに溶解し、0.1~10mg/kgをクロラロース麻酔下に人工呼吸装置を取り付けたネコに静脈注射し、屈筋反射及び膝蓋反射に与える影響を観察した。同様の方法でパラチオンを1mg/kg投与し、比較検討した。

結果：ホサロン投与群では屈筋反射及び膝蓋反射に対する影響は何ら認められなかった。パラチオン投与群では膝蓋反射には影響は認められなかったが、屈筋反射の抑制が認められ、神経筋肉作用に明らかな抑制効果を示した。パラチオン投与群では投与後に5分間80%減の低血圧が認められ、ホサロン10mg/kg投与群では40%減の低血圧が2分間認められ、その後70%減の低血圧が5分間認められた。

b. 神経筋伝達

供試動物：ネコ（系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし）

投与方法：上記試験と同様にして調製したホサロン及びパラチオン溶液をクロール麻酔し、人工呼吸装置を接続したネコに1~10mg/kg静脈注射した。静脈注射の前にアトロピンを投与して神経筋伝達に及ぼす影響を観察した。

結果：ホサロン、パラチオンともに神経筋伝達に対する影響は認められなかった。

心臓血管系に対する作用

a. 血圧への影響

1. ウレタン麻酔下によるウサギでの試験

供試動物：ウサギ（系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし）

投与方法：ウレタン麻酔したウサギに前述の試験と同様に調製したホサロンを1、2.5、5、10および30mg/kg、パラチオンを1、2.5、5および10mg/kgで静脈注射により投与した。

結果：ホサロン及びパラチオンを1、2.5及び5 mg/kgの用量で投与した場合ともに血圧には何ら影響は認められなかった。ホサロン10及び30 mg/kg投与群では血圧には影響は認められなかったが、軽微な除脈が5分間認められた。パラチオン10 mg/kg投与群では心臓血管不全による死亡が認められた。

b. ペントバルビタール麻酔によるイヌでの試験

供試動物：イヌ（系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし）

投与方法：ペントバルビタール麻酔したイヌに、同様に調製したホサロンを0.25、1、5及び20mg/kg、パラチオンを1、5及び20 mg/kgの用量で静脈注射により投与した。

結果：ホサロン投与群では血圧には何ら変化は認められなかった。一方比較に用いたパラチオン投与群では20 mg/kgの用量群で投与後40分から90分以内に、呼吸機能の不全、血圧の低下が認められ、これらの症状を伴った動物は死亡した。

心電図にみられた作用

供試動物：イヌ（系統、年齢、体重および群あたり匹数の記載なし）

投与方法：ペントバルビタール麻酔したイヌにホサロンを0.25、1、5および20mg/kg、パラチオンを0.25、1、5および20mg/kg静脈注射し、心電図の測定を行った。

結果：ホサロンの0.25、1及び5mg/kg投与群では心電図には何ら異常は認められなかった。20mg/kg投与群では投与30分後に心拍数の30%の低下が認められた。パラチオンの0.25、1及び5mg/kg投与群は心電図にわずかな変化が認められ、20mg/kg投与群では死亡動物が認められた。

結論

以上の様に、ホサロンは20mg/kgの用量で静脈内投与した場合に一過性の呼吸量、呼吸回数の増加あるいは心拍数の低下が認められたが、その他神経系等に及ぼす薬理的作用はないものと判断された。

ホサロン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 (運動性および探索性)	ラット マウス	経口	ラット 30・40 マウス 30	記載なし		ラット 30・40 マウス 30	影響なし。死亡例なし
呼吸器に及ぼす影響	イヌ	静脈注射	0.25, 1.5, 5、 20	記載なし	20	5	20mg/kgで呼吸量、回数ともに一時的に増加。死亡例なし。
自律神経系に及ぼす影響 (1) 交感神経系	イヌ	静脈注射	エピネフリン +ホサロン 2	記載なし		2	影響なし。死亡例なし。
(2) 副交感神経系	イヌ	静脈注射	20	記載なし		20で影響あり	迷走神経の末梢部位の刺激反応を亢進させた。死亡例なし。
脊髄反射及び神経筋伝達	ネコ	静脈注射	0.1~10mg/kg	記載なし		10	影響なし。10mg/kgで血圧低下が認められた。死亡例なし。
心臓血管系に及ぼす影響 (1) 血圧	ウサギ	静脈注射	1、2.5、5、 10、30	記載なし		30	影響なし。10mg/kgで軽度の徐脈が認められた。死亡例なし。
	イヌ	静脈注射	0.25, 1.5, 20	記載なし		20	影響なし。死亡例なし。
(2) 心電図	イヌ	静脈注射	0.25, 1.5, 5、 20	記載なし	20	5	20mg/kgで心拍数の低下。死亡例なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(12) 解毒及び治療

ホサロンのマウスに対する腹腔内投与急性毒性および急性経口毒性に対する解毒作用

(資料No.33)

試験機関：ローヌ・プーラン社 (仏国)

報告書作成年：1966年

検体の純度：ホサロン原体

供試動物：CD-1マウス雌雄 体重18~22g

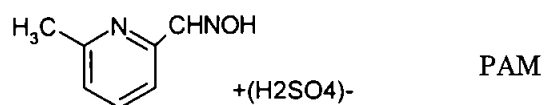
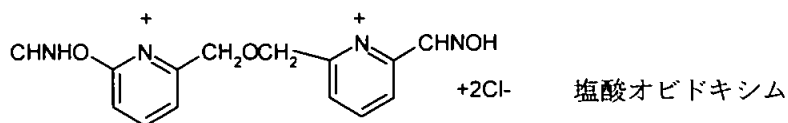
試験方法：マウスに腹腔内投与した塩酸オビドキシムとPAMの急性毒性を比較する一方、塩酸オビドキシムを単独または硫酸アトロピン併用で投与した場合の、マウスに対するホサロンの急性経口毒性に対する解毒作用を観察した。

実験に使用した物質、可溶化または懸濁法、投与方法は下表に示す。

物質	乳化または可溶化	投与方法
塩酸オビドキシム (25%の市販水溶液)	25%塩酸オビドキシムの溶液2.2mlを蒸留水50mlで希釈し、1%溶液を調製	腹腔内
PAM	PAMを蒸留水50mlに溶解し、0.4%溶液を調製	腹腔内
硫酸アトロピン	硫酸アトロピン120mgを蒸留水50mlに溶解し、0.2%溶液を調製	腹腔内
ホサロン	ホサロン1000mgを塩酸メチレン0.5mlに溶解し、Tween80を混合する。溶液を10%アラビアゴム水溶液100mlに乳濁させ、ホサロン1%乳濁液を調製	経口

投与用量は、オビドキシム、PAM、アトロピンの場合は50ml/kg、ホサロンは25ml/kgとした。

塩酸オビドキシムとPAMの化学式を以下に示す：



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

マウスに対する腹腔内投与による急性毒性

マウスに腹腔内投与した塩酸オビドキシムの急性毒性を、PAMの急性毒性と比較した。
 マウス数：10匹（雌雄各5匹）
 観察期間：8日間

塩酸オビドキシムおよびPAM、腹腔内投与によるマウスに対する急性毒性

投与量 mg/kg 腹腔内	観察8日後の死亡率およびLD ₅₀	
	塩酸オビドキシム	PAM
90	0/10	0/10
110	3/10	1/10
135	8/10	6/10
165	10/10	10/10
200	10/10	10/10
LD ₅₀ mg/kg	115	125

マウスに腹腔内投与したこれら2種類の化合物は、同程度の急性毒性を示した。

マウスにおける解毒作用

塩酸オビドキシムを単独または硫酸アトロピンとの併用でマウスに腹腔内投与し、マウスに経口投与したホサロンの急性毒性に対する解毒作用を観察した。
 ホサロンを250mg/kg経口投与した後、直ちに解毒剤（単独または併用）を腹腔内に注射した。
 投与マウス数：8匹（雌雄各4匹）
 観察期間：5日間

塩酸オビドキシムをマウスへ腹腔内投与した場合のホサロンの急性経口毒性に対する解毒作用

硫酸アトロピン mg/kg 腹腔内	250mg/kgでホサロンを経口投与したときの死亡率 [検体投与後、直ちに解毒剤を腹腔内投与] (a)			
	塩酸オビドキシムmg/kg 腹腔内			
	0	25	50	100
0	8/8	1/8	0/8	0/8
10	2/8	0/8	1/8	0/8
20	6/8	0/8	0/8	2/8
40	3/8	2/8	0/8	5/8

(a) - 観察2日目以降は死亡率に変化なし

塩酸オビドキシムを25、50、100mg/kgの用量で単独腹腔内投与した場合、ホサロンに対する顕著な解毒作用を示した。この解毒作用は、硫酸アトロピンを10、20、40mg/kgの用量で腹腔内投与した場合の解毒作用と比較して顕著であった。マウスに腹腔内投与したこれら2種類の物質の間に解毒作用の相乗効果は明らかでなかった。

これら2種類の物質の最高用量を組み合わせさせた場合（オビドキシム100mg/kg腹腔内+アトロピン40mg/kg腹腔内）、オビドキシムとアトロピンの解毒作用が低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

結論

マウスに腹腔内投与した塩酸オビドキシムは、PAMと同程度の急性毒性を有し、マウスに経口投与したホサロンの急性毒性に対して顕著な解毒作用を示すことが確認された。

同様の実験条件下で、マウスに投与したPAMも、ホサロンに対して顕著な解毒作用を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ホサロンのラット赤血球アセチルコリンエステラーゼに対する影響

(資料No.34)

試験機関：MAY & BAKER LTD (英国)

報告書作成年：1970年

検体純度：ホサロン原体

供試動物：ラット1群10匹

目的：多くの有機リン系化合物はアセチルコリンエステラーゼの阻害を示す。2種類の化合物、
とホサロンのラット赤血球アセチルコリンエステラーゼに対する影響を比較した。赤血球アセチルコリンエステラーゼの阻害は、有機リン剤中毒の症状とは直接関連がないが、この酵素は筋肉、神経および腺のアセチルコリンエステラーゼ阻害と基本的に並行して阻害されることから、組織中の酵素レベルの指標として用いられる。

試験方法：1群のラットにホサロンを100mg/kgの用量で経口投与し、別の1群には
を500mg/kgの用量で経口投与した。動物がコリンエステラーゼ阻害症状を示したとき（投与後15~20分）、直ちに各群の半数の動物にPAMを50mg/kgおよび硫酸アトロピンを17.5mg/kgの用量で皮下注射し、アセチルコリンエステラーゼ阻害症状の回復を検討した。8時間後にも、さらに両群動物にこの解毒剤を投与し、
投与群には24時間後にも投与した。

ホサロン100mg/kg投与群は投与後24時間以内に全動物が死亡したため、アセチルコリンエステラーゼ阻害の経時的変化を観察するため、別の1群のラットにホサロンを50mg/kgの用量で経口投与した。

検体投与前および投与後所定時間ごとに、心臓穿刺により血液試料を採取し、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。

結果：

ホサロンまたは 投与後のラット赤血球コリンエステラーゼ活性 (IU/l)

	ホサロン				
	単独		解毒剤併用	単独	解毒剤併用
	100mg/kg	50mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	100mg/kg
投与前	1162(9)	1533(10)	1493(10)	1433(9)	1646(10)
15分後	64(9)		759(10)	28(9)	155(10)
30分後		900(9)			
2時間後		317(9)			
5時間後	140(5)		564(10)	199(7)	300(8)
7時間後		338(7)			
24時間後	すべて死亡	165(5)	577(9)	-2(3)	-28(9)
50時間後		463(5)	725(9)	510(2)	196(3)
74時間後		805(4)	1126(9)	336(2)	278(3)
96時間後			1187(9)	858(2)	691(3)

() : 各測定時の生存動物数

およびホサロン (100mg/kg) を投与すると、数分以内に酵素活性が96%以上低下した。
およびホサロン (50mg/kg) を投与すると、24時間後には活性が最小値となり、それぞれ4日後および3日後に投与前の値の約50%に回復した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

解毒剤のPAM／アトロピンを投与しても、による酵素阻害には影響が認められな
かった。ホサロン（100mg/kg）を投与したラットにこの解毒剤を投与すると、解毒剤を投与しな
かった場合と比較して阻害が弱かった。活性は投与前の値の38%に低下したに過ぎず、約1日間
にわたりほぼ同じレベルを保った後、解毒剤を投与しなかった動物と同等の速度で回復した。

投与群ラットでは、解毒剤投与の有無にかかわらず、典型的なコリンエステラー
ゼ阻害の症状が認められた。症状として、流涎および流涙過多、呼吸障害、鎮静および顕著な体
温低下が認められた。ホサロン単独投与群でも同様の影響が認められたが、症状は軽度であった。
ホサロン投与後に解毒剤を投与した動物は、試験期間を通して行動が正常であった。これらの症
状の消失時間は、ホサロン投与群では3日、投与群では4日であった。

ホサロンではこの解毒剤によるアセチルコリンエステラーゼ阻害の回復が認められたが、
ではこの解毒剤によっても回復が困難であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

2. 原体混在物および代謝物

ラットにおける急性経皮毒性

(資料No. MET 1)

試験機関：Research Laboratohes of the Societedes
Usines Chimiques Rhone-Poulenc (仏国)

報告書作成年：1973年

検体：

試験動物：CD系雌性ラット 週齢(不記載)、1群20匹

体重165~200g

試験期間：15日間観察

試験方法：検体をエタノール・アセトン・ピーナツオイルの混合物(1:1:2)に溶解して、あらかじめ剃毛したラットの背部に24時間塗布した(塗布面積約4×7cm)。24時間後に塗布部を温石鹼水で洗い、乾かした。

観察項目：中毒症状および生死を15日間観察した。

結果：

検体		ホサロン
投与方法	経皮	経皮
投与量 (mg/kg)	40,80,160,320,640	160,320,640,1280,2560
LD50 (95%信頼限界)	380 (240-610)	>2560
死亡開始時間 および終了時間	投与5日目 以降死亡率に変化なし	投与5日目 以降死亡率に変化なし
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	40	640

毒性用量ではいずれの検体も高コリン作動性がみられた。

症状発現及び消失時間および毒性症状の見られなかつた最高投与量 (mg/kg)は詳細な記述が無かつた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットにおける急性毒性（腹腔投与）

（資料No. MET 2）

試験機関：Vitry Research Centre（仏国）

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験動物：SD（CD）系雌雄ラット 7週齢、1群雌雄各5匹

体重雄202~205g, 雌 166~170g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロースHVと0.4%Tween80を含む水溶液に懸濁し、腹腔内投与した。

観察項目：中毒症状および生死を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

検体	
投与方法	腹腔内投与
投与量 (mg/kg)	0、135、200、300、 450、675
LD ₅₀ (95%信頼限界)	♂ 316(220-455) ♀ 271(221-333)
症状発現及び消失時間	投与直後より発現し3日目 までに消失した
毒性症状の見られなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし
死亡開始時間 および終了時間	ともに24時間以内
死亡例の認められなかった最高 投与量 (mg/kg)	200

300mg/kg以上では、運動性の低下、呼吸困難、痩せ、低体温、床ずれが見られたが、投与後1日~3日の間に消失した。135および200mg/kgでは、運動性の低下および呼吸困難が見られたが、24時間以内に消失した。剖検所見では、死亡動物に肝臓の表面の白色沈着物、脾臓、副腎、腎臓のうっ血が、14日後屠殺動物の50%に腹膜の癒着と球形の肝臓が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

マウスにおける急性経口毒性

(資料No. MET 3)

試験機関：Centre Nicolas Grillet (仏国)

報告書作成年：1980年

検体：

試験動物：OFI系雌雄マウス週齢、1群雌雄各5匹
体重19~22g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を10%アカシア水溶液に懸濁して、強制経口投与した。

観察項目：中毒症状および生死を15日間観察した。死亡動物および試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

検体			
投与方法	強制経口	強制経口	強制経口
投与量 (mg/kg)	0,2500,5000	0,250,350,500 700,1000	0,500,700, 1000,1400,2000
LD ₅₀ (%信頼限界)	♂♀ > 5000	♂約405 ♀315(256-386)	♂590(499-698) ♀837(706-991)
症状発現及び消失時間	投与直後に発現 翌日には消失	投与直後に発現 翌日には消失	投与直後に発現 翌日には消失
毒性症状の見られなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	なし	なし
死亡開始時間 および終了時間	投与1時間後に雄 の1匹が死亡	記載なし	記載なし
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	2500	0	0

1. いずれの代謝物でも投与後1時間以内に少数の動物でけいれんが認められ、運動性の低下および呼吸困難も認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(資料No. MET 4)

試験機関: Hazleton (英国)

報告書作成年: 1985年

検体純度:

試験動物: Cri:CD(SD)BR系ラット、1群雌雄各15匹 (ただし、対照群および 45mg/kg/日群は1群雌雄各25匹)、開始時約6~7週齢、体重範囲 雄142.9~215.8g、雌128.5~161.7g
対照群および 45mg/kg/日群の雌雄各10匹は、3ヶ月投与後28日間の回復試験に供した。

試験期間: 13週間

投与方法: 0, 5, 15および45mg/kg/日の用量になるように被験物質を飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。被験物質混入飼料は、毎週1回調製した。

<投与量設定根拠> 投与量はスポンサーが設定した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 一般症状および死亡率を毎日観察した。

いずれの群でも死亡例はみられず、投与に関連した一般状態の変化も認められなかった。

体重変化: 週1回、全ての動物の体重を測定した。

雄では全投与群で、雌では45mg/kg/日群で投与期間中に体重増加の抑制が認められ、特に45mg/kg/日群の雄では対照群と比較して統計学的有意差が認められた(下表参照)。45mg/kg/日群の体重増加量は、雌雄とも回復試験期間中に補償的に増加した。

投与期間中及び回復期間中の体重 (%対照)

週	雄			雌		
	5	15	45	5	15	45
1			(95)			(99)
2			↓95			(100)
3			↓95			(98)
4			(96)			(98)
5			↓93			(98)
6			(94)			(99)
7			(95)			(98)
8			↓94			(98)
9			↓94			(97)
10			↓94			(98)
11			↓93			(97)
12			↓93			(96)
13			↓94			(98)
14			(95)			(98)
15			(95)			(99)
16			(96)			(100)
17			(97)			(98)

Dannett 検定 ↑↓: p<0.05 ↓↓: p<0.01 (申請者による検定)

()内は参考値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

摂餌量； 全動物の摂餌量を週1回測定した。対照群と比較し、いずれの投与群の雌雄とも異常は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全群の全動物、試験13週時および回復試験終了時に対照群と45mg/kg/日群の全動物を対象として検査した。

雌雄とも、投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；試験13週時に、一夜絶食させた各群の全動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、充填赤血球量(PCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、総白血球数、好中球(N)、好酸球(E)、好塩基球(B)、単球(M)、リンパ球(L)、白血球百分比および血小板数

対照群と比較して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 (mg/kg/日)	5	15	45	5	15
総白血球数	90	80↓	85↓	82	108	92
好中球(N)	93	89	97	91	120	110
リンパ球(L)	95	77↓	82↓	80	105	88
実測値平均 (10 ³ /μl)		10.94	11.61			

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 (申請者が計算)

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したものの。

15および45mg/kg/日群の雄で総白血球数の軽度の減少が認められたが、雌ではこのような変化が認められず、いずれも正常値の範囲内にあったので、生物学的意義はないと考えられる。その他の検査項目には統計学的有意な変化は認められなかった。

申請者注：リンパ球の減少による白血球数の軽度の減少が認められたが、雄のみに認められていることと親化合物には認められていないことから毒性的有意性のない変化であると判断される。

正常値範囲は示されていないが、バックグラウンドデータでは9.78~12.90 10³/μlとなっている。

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。

GOT、GPT、アルカリホスファターゼ(ALP)、血中尿素窒素(BUN)、グルコース、ナトリウムイオン、カルシウムイオン、カリウムイオン、無機リン、塩素イオン、クレアチニン、ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G比)

対照群と比較して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 (mg/kg/日)	5	15	45	5	15	45
塩素イオン				102 ↑			105 ↑

Kruskal-Wallis test with Wilcoxon順位和検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率 (%) を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

45mg/kg/日群の雌雄では対照群と比較して塩化物の統計学的有意な増加が認められた。その他の検査項目には、いずれの投与群にも対照群と比較して有意な変化が認められなかった。

(申請者注：対照区と比べて差がわずかであり、腎臓の影響も病理組織学的検査で異常は認められていないので、毒性学的に意義はないと考える。)

コリンエステラーゼ活性の測定：投与開始前および投与1週間後に、対照群および高用量群の雌雄各10匹を対象として、血漿および赤血球のコリンエステラーゼ活性を測定した。高用量群の雌雄とも、投与1週間後の血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時および回復試験終了時の全計画屠殺動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、腎、肝、生殖腺

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群の全動物について、剖検を行った。

被験物質投与に起因すると思われ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製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、心、回腸、空腸、腎、肝、肺（主気管支を含む）、乳腺、腸間膜リンパ節、食道、卵巣、精巣、睪、下垂体、前立腺、子宮、直腸、坐骨神経、脾、胸骨（骨髄を含む）、胃、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、膀胱、および全ての肉眼的異常部位。

主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

最も頻繁に認められた非腫瘍性変化は肺および肝の炎症性細胞浸潤ならびに雌における腎の石灰沈着であったが、これらの発現頻度には群間で差が認められず、この系統のラットで通常認められる変化であり、投与に関連した変化とは認められなかった。

回復期間後に屠殺したラットで認められた変化は最終屠殺群のラットで認められた変化と同じであり、投与中止後の遅発性変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する13週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、45mg/kg/日群で体重増加の抑制が認められたが、回復期に補償的な増加が見られた。最大無作用量は雌雄とも45mg/kg/日に近いと判断される。

申請者注：NOELおよびNOAELは、体重増加の抑制に基づいて、雄は15mg/kg/日、雌は45mg/kg/日であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

表1 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)		0	5	15	45	0	5	15	45
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	15	15	15	15	15	15	15	15
	腎	尿細管変性	1	3	1	1	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	4	3	4	5
		炎症性細胞浸潤	0	1	3	2	0	0	2	0
	心	炎症性細胞浸潤	2	0	0	1	0	0	0	0
	大腸	線虫	2	0	0	7	2	0	0	0
	肝	炎症性細胞浸潤	14	14	15	15	13	14	15	14
	肺	炎症性細胞浸潤	7	5	4	4	5	7	6	6
		泡沫状組織球	1	5	3	2	3	1	6	3
		間質性肺炎	7	4	5	10	2	2	3	2
回復期後 屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	心	炎症性細胞浸潤	1	/	/	3	3	/	/	0
	腎	尿細管変性	1	/	/	4	0	/	/	0
		石灰沈着	0	/	/	0	4	/	/	3
	肝	炎症性細胞浸潤	3	/	/	3	5	/	/	6
	肺	間質性肺炎	10	/	/	10	10	/	/	10

Fisherの正確確率検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01 (申請者による検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. MET 5)

試験機関：Hazleton France (仏国)

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *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 (S-9mix) 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DMSOに溶解し、予備試験の結果、試験菌株に対して抗菌性が認められなかった500 μ g/プレート を最高用量とした。試験濃度は5~500 μ g/プレートの範囲で6用量とした。試験は3連制とし、2回行った。

結果：結果を次表に示す。

2回の試験で検体はS-9 mixの有無にかかわらず、生育阻害を起こさない最高用量 (500 μ g/プレート) 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-ニトロフルオレン (ZNF)、2-アントラミン (2AA)、メチルタンスルホネート (MMS)、エチルメタンスルホネート (EMS) および9-アミノアクリジン (9AA) では全ての検定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、本試験条件下において、検体は代謝活性化の有無にかかわらず復帰変異原性を有しないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

	薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
				塩基置換型		フレームシフト型			
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
1 回目 結果	対照(DMSO)	0	-	10.3	75.7	8.7	15.3	16.3	
	検体	5	-	12.0	71.0	6.0	16.7	24.3	
		10	-	8.7	70.7	5.3	15.7	21.7	
		50	-	11.7	69.7	6.7	19.7	17.0	
		100	-	9.7	77.7	10.7	20.3	24.0	
		500	-	15.3	74.7	6.3	20.7	15.0	
	対照(DMSO)	0	+	12.0	97.3	10.7	27.0	37.3	
	検体	5	+	16.0	108.7	7.3	30.7	38.3	
		10	+	13.3	102.7	8.0	38.0	32.3	
		50	+	16.0	107.7	6.7	29.7	33.3	
		100	+	12.3	103.3	12.3	37.7	42.7	
		500	+	15.3	100.0	8.3	38.0	33.3	
	陽性 対照	2NF	1	-	NT	NT	NT	217.0	236.5
		MMS	100	-	NT	291.5	NT	NT	
		EMS	10,000	-	1099.5	NT	NT	NT	
9AA		50	-	NT	NT	448.0	NT		
2AA		2	+	213.0	1474.5	233.5	804.5	1440.0	
2 回目 結果	対照(DMSO)	0	-	12.7	58.7	9.0	17.3	21.7	
	検体	5	-	13.3	70.3	7.3	14.7	20.7	
		10	-	14.3	87.0	5.0	18.7	19.3	
		50	-	11.0	61.0	9.7	20.7	33.0	
		100	-	8.7	77.7	9.7	22.7	23.3	
		500	-	13.0	68.3	5.7	21.7	22.3	
	対照(DMSO)	0	+	13.3	96.7	9.3	33.3	32.7	
	検体	5	+	14.7	84.7	7.0	35.0	33.7	
		10	+	14.7	89.7	7.0	31.3	36.3	
		50	+	11.0	97.0	13.0	34.3	38.7	
		100	+	12.0	83.3	8.3	28.3	35.0	
		500	+	14.7	94.7	11.0	26.7	33.7	
	陽性 対照	2NF	1	-	NT	NT	NT	248.5	269.0
		MMS	100	-	NT	235.5	NT	NT	NT
		EMS	10,000	-	1120.5	NT	NT	NT	NT
9AA		50	-	NT	NT	457.5	NT	NT	
2AA		2.5	+	152.5	1260.5	168.0	1540.0	986.5	

注) 2NF: 2-ニトロフルオレン, MMS: メチルメタンサルホネート, EMS: エチルメタンサルホネート
 9AA: 9-アミノアクリジン, 2AA: 2-アントラミン
 NT: 対象外のため実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. MET 6)

試験機関：Centre International de
Toxicologie (仏国)

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *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 (S-9mix) 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DMSOに溶解し、予備試験の結果、試験濃度は1回目は代謝活性化システムの有無にかかわらず75~750 μ g/プレートで実施し、2回目は1回目の試験結果の毒性に基づいてS-9 mix 無添加で10~100 μ g/プレート、S-9 mix 添加で25~125 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制で行った。

結果：結果を次表に示す。

2回の試験で検体はS-9 mixの存在下でTA 1537およびTA100の2菌株において、コロニーの有意で再現性のある増加をもたらした。他の3菌株およびS-9 mix無添加においては有意な増加は認められなかった。陽性対照として用いたアジ化ナトリウム (NaN₃)、9-アミノ・アクリジン (9AA)、2-ニトロフルオレン (2NF) および2-アントラミン (2AM) では全ての検定菌株で明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、本試験条件下において、検体は復帰変異原性を有するものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(表中の数値は3反復の平均値)

	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 mix の有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
				塩基置換型		フレームシフト型			
				TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
1 回 目 結 果	対照(DMSO)	0	-	11	111	12	30	28	
	検体	75	-	27	38	3	17	15	
		125	-	10	10	0	4	21	
		250	-	0	4	0	0	3	
		500	-	0	0	0	0	0	
		750	-	0	0	0	0	0	
	対照(DMSO)	0	+	12	103	6	24	35	
	検体	75	+	24	216	31	23	67	
		125	+	23	87	29	22	48	
		250	+	16	107	12	13	36	
		500	+	1	1	0	4	45	
		750	+	4	0	2	3	31	
	陽 性 対 照	NaN ₃	1	-	525	632	NT	NT	NT
		AAC	50	-	NT	NT	166	NT	NT
2NF		0.5	-	NT	NT	NT	224	175	
2AA		2 or 1*	+	156	2407	461	1271	1993	
2 回 目 結 果	対照(DMSO)	0	-	10	77	8	33	33	
	検体	10	-	13	72	14	29	30	
		25	-	9	104	9	28	31	
		50	-	5	21	1	8	19	
		75	-	0	54	0	10	20	
		100	-	2	17	0	5	20	
	対照(DMSO)	0	+	15	85	4	24	39	
	検体	25	+	29	188	69	37	53	
		50	+	22	217	97	37	47	
		75	+	18	181	44	28	44	
		100	+	20	128	47	35	36	
		125	+	16	106	32	36	39	
	陽 性 対 照	NaN ₃	1	-	377	443	NT	NT	NT
		AAC	50	-	NT	NT	1021	NT	NT
2NF		0.5	-	NT	NT	NT	326	198	
2AA		2 or 1*	+	122	2138	635	1652	1752	

* : TA1535 および TA1537 では $2\mu\text{g}/$ プレート,
TA1538, TA98 および TA100 では $1\mu\text{g}/$ プレート

注) NaN₃ : アジ化ナトリウム, AAC : 9-アミノ・アクリジン, 2NF : 2-ニトロフルオレン
2AA : 2-アントラミン
NT : 対象外のため実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

3. 製剤

(1) 急性毒性

マウスにおける急性経口並びに皮下毒性試験

(資料No.3)

試験機関：国立衛生試験所

報告書作成年：1964年

検体の純度：35%乳剤

供試動物：マウス 1群 雄8匹 (体重16~21g)

観察期間：72時間観察

試験方法：検体を蒸留水に溶解して経口投与では胃ゾンデを用い、皮下投与では背部皮下に注射して投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を72時間観察した。

結果：

投与方法	経口	皮下
投与量 (mg/kg)	170、222、290、377、400、520、676	1300、1700、2210、2870、3730、4850、6305
LD ₅₀ (mg/kg)	375.2	3614.2
死亡開始時間及び終了時間	投与30分後から開始 投与6時間後に終了	投与2時間後から開始 投与48時間後に終了
症状発現及び消失時間	投与10~20分後に開始	投与30~40分後に開始
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	170	1700

中毒症状としては、経口投与において嘔吐様運動、振頸、筋収縮、間代性痙攣、流涎、排尿、呼吸促進観察された。また皮下注射の場合には、上記の症状とともに、運動麻痺が見られ更に昏睡状となって体温下降をおこした。

経口と皮下投与における毒性を比べると、皮下投与は、はるかに低かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.24)

試験機関：臨床医科学研究所
[GLP対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：35%乳剤

[組成] ホサロン35%
乳化剤、有機溶媒等65%

供試動物：Slc:Wistar/KY系ラット (試験開始時 約6週齢)
体重雄147~169g 雌118~136g 1群雌雄各10匹

観察期間：14日間観察

試験方法：検体を精製水に乳濁させ、約17時間絶食後に胃ゾンデを用いて単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を投与当日は6時間後まで数回、翌日からは毎日1回以上観察した。体重測定は投与当日と投与3、7、10、14日後及び死亡発見時に実施した。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	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共 70,91,118,154,200,260
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄176(156~200) 雌163(142~189)
死亡開始時間及び 終了時間	投与2時間後に開始 投与3日後に終了
症状発現及び 消失時期	投与10分後に発現 投与9日後に消失
毒性徴候の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	記載なし
死亡例の認められなかつた 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 91

中毒症状として、流涎、自発運動の低下、振戦、流涙、呼吸困難、鎮静、衰弱及び下痢が観察された。体重推移において、雄では200mg/kg群及び118mg/kg群の7日後に体重増加抑制およびその傾向がみられたが、その後回復に向かい試験終了日には対照群との間に有意差は認められなかった。雌では118mg/kg以上の投与群で投与3日後に体重減少及び体重増加抑制がみられたが、その後回復に向かい試験終了日には対照群との間に有意差は認められなかった。剖検所見では、死亡例で雌雄共に肺のうっ血、胃のびらん、膀胱外表部の出血及び腺胃の出血が認められたが、試験終了時の生存動物においては、雌雄共異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

マウスにおける急性経口並びに経皮毒性試験

(資料No.4)

試験機関：東京歯科大学
報告書作成年：1964年

検体の純度：35%乳剤

供試動物：dd系マウス 1群雄10匹（体重18~20g）

観察期間：7日間観察

試験方法：経口投与では、検体を水に溶解して金属製胃ゾンデを用いて投与した。
経皮の場合は、剪毛した動物の背部に原液を塗布した。各投与方法とも、体重20g当たり0.1ml投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を7日間観察した。

結果：

投与方法	経口	経皮
投与量 (mg/kg)	88,132,198,297,445,667	3.3, 5.0, 7.5 (ml/kg)
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	254.8 (207.9~307.5)	>7.5 (ml/kg)
死亡開始時間 及び終了時間	投与1時間以内に開始 投与24時間までに終了	投与24時間以内に死亡
症状発現及び 消失時期	投与直後に発現	投与2時間以内に発現
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	記載なし	記載なし
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	88	3.3 (ml/kg)

中毒症状としては、経口投与において投与後、急速な動作の不活発化および流涎がみられた。死亡症状には、著しい流涎、放尿が観察された。経皮投与では、投与後約2時間は動作が緩慢であったが、以後回復した。死亡した1例について後足の伸長がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.5)

試験機関：Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年：1978年

検体純度：35%乳剤

供試動物：Sprague-Dawley系CDラット

1群 雌雄各7匹

観察期間：14日間観察

暴露方法：検体は、エアゾル発生器を用いてエアゾル化し、発生器の洗浄時を除いて連続的に4時間、全身を暴露した。対照として空気のみを通した。

暴露条件：

設定濃度(mg/m ³)	0.93	1.30	1.93
実際濃度(mg/m ³)	2.70	3.78	5.61
粒子径分布	記載なし	記載なし	記載なし
空気力学的質量中位径	記載なし	記載なし	記載なし
呼吸可能な粒子の割合(%)	記載なし	記載なし	記載なし
チャンバー容積(l)	1000		
チャンパー内通気量(l/分)	250/分		
暴露条件	ダスト	4時間	全身暴露

観察・検査項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。体重は、暴露直前、暴露翌日、暴露後3、7、10及び14日目に測定した。死亡動物、暴露直後の屠殺動物、及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。また暴露直後に雌雄各2匹を屠殺し、肺に対する直接刺激作用を評価した。また全動物について肺を摘出しその重量を測定して、肺重量:体重比をもとめた。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度(mg/m ³)	2.70、3.78、5.61
LC50(mg/m ³)	雌雄とも5.03±0.52
死亡開始時間及び終了時間	投与2時間以内に開始 20時間までに終了
症状発現及び消失時間	投与10分以内に発現

中毒症状としては、瞬目、探索行動の中止、流涎、目と鼻からの浸出液、運動失調が観察された。体重は、対照群に比べ全投与群で、暴露後減少したがその後3日以降は増加した。肉眼的病理所見において、死亡動物および暴露直後屠殺動物では、肺の浮腫、鬱血および出血、ガス充満による胃の膨張が認められた。生存動物では、1例の肺に数個の小出血斑が認められたが、その他の動物には、異常は認められなかった。相対肺重量は、観察期間中に死亡した動物において、通常より高値であったが、その他の動物では正常と思われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.6)

試験機関：Rhodia Inc. (米国)

報告書作成年：1977年

検体純度：35%乳剤

〔組成〕 ホサロン原体：34.4%

有機溶媒、乳化剤等：65.6%

試験動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ (体重2.5~3kg)

非洗眼群 雌6羽

洗眼群 雌3羽

試験期間：7日間観察

方 法：検体0.1mlを右眼に投与し、3羽は4秒後に洗眼した。

6羽については洗眼しなかった。

観察項目：投与後24、48、72時間及び7日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化をDraize法により観察した。

結 果：観察した刺激性変化の採点を下記に個別及びその平均として示す。

非洗眼群

動物番号	検査組織と項目		最高評点	投与後時間			
				24	48	72	7日
1	角膜	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計		110	2	0	0	0
2	角膜	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
	合計		110	6	0	0	0
3	角膜	程度	4	0	1	1	0
		面積	4	0	1	1	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0
		分泌物	3	2	0	0	0
	合計		110	10	9	7	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

非洗眼群 (続き)

動物番号	検査組織と項目		最高評点	投与後時間			
				24	48	72	7日
4	角膜	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
	合計		110	2	2	2	0
5	角膜	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	1	1	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
	合計		110	2	2	2	0
6	角膜	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	合計		110	2	2	0	0
非洗眼群平均			110	4.00	2.50	1.83	0.00

洗眼群平均

動物番号	検査組織と項目		最高評点	投与後時間			
				24	48	72	7日
洗眼群 3匹平均	角膜	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	0.3	0.3	0.0	0.0
		浮腫	4	0.3	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計		110	1.3	0.7	0.0	0.0

刺激性変化としては、非洗眼群に混濁が認められた。

虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化としては、非洗眼群に発赤、浮腫、分泌物、洗眼群に発赤、浮腫が認められた。

全ての変化は、7日間の観察期間中にすべて消失した。

以上の結果から、ホサロン35%乳剤は、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.7)

試験機関：Rhodia Inc. (米国)

報告書作成年：1977年

検体純度：35%乳剤

[組成] ホサロン原体：34.4%
有機溶媒、乳化剤等：65.6%

試験動物：ニュージーランド ホワイト系ウサギ (体重2,500~3,000 g)

1群雌6羽

試験期間：96時間観察

方法：動物の背部を刈毛し、それを4つの部分に分け、対角線上に位置する2つの部分を擦過し、他の部分は未処理とした。検体0.5mlを塗布し、ガーゼで覆った。24時間塗布投与後ガーゼを外し、試験部位を石けんと水で洗った。

観察項目：塗布終了直後(24時間後)、48時間、72時間及び96時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等をDraize法に従って観察した。評価基準は下記の通り：

紅斑/痂皮

紅斑なし	0
軽微な紅斑 (ほとんど認知不能)	1
明確な紅斑	2
中等度から高度の紅斑	3
高度の紅斑 (ビート状赤色) または軽度の痂皮形成 (深い傷)	4

浮腫

浮腫なし	0
軽微な浮腫 (ほとんど認知不能)	1
明確な浮腫 (縁が明らかに隆起している)	2
中等度の浮腫 (約1mmの隆起)	3
高等度の浮腫 (1mm以上の隆起があり、塗布部分以外にも隆起が広がっている)	4

結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表の通りである。

非擦過部

動物番号	皮膚反応	最高評点	時間		
			24	48	72
25	紅斑/痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
26	紅斑/痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
27	紅斑/痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
28	紅斑/痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

非擦過部 (続き)

動物番号	皮膚反応	最高 評点	時間		
			24	48	72
29	紅斑/痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
30	紅斑/痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
合計	紅斑/痂皮		3	0	0
	浮腫		0	0	0
平均	紅斑/痂皮	4	0.5	0	0
	浮腫	4	0	0	0

擦過部

25	紅斑/痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
26	紅斑/痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
27	紅斑/痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
28	紅斑/痂皮	4	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0
29	紅斑/痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
30	紅斑/痂皮	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
合計	紅斑/痂皮		3	0	0
	浮腫		0	0	0
平均	紅斑/痂皮	4	0.5	0	0
	浮腫	4	0	0	0

投与24時間後に6羽中3羽に軽度の紅斑が認められたが、48時間後には消失した。
 以上の結果から、ホサロン35%乳剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないと思われる。
 申請者注：判断基準は不明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.9)

試験機関：WIL Research Laboratories,inc. (米国)
報告書作成年：1982年

検体の純度：35%乳剤

[組成] ホサロン原体：35.9%
有機溶媒、乳化剤等：64.1%

試験動物：ハートレー系 若齢成獣アルビノモルモット雄 (体重250~300g)

一次刺激用 4匹

感作及び一次誘発用 20匹

一次誘発の対照用 10匹

試験期間：39日間

用量設定の根拠：最大無刺激性濃度 (4匹の試験動物中±の判定が2匹を超えず、残りの2匹の判定が0の濃度) を感作濃度として使用することにし、試験の結果10%の濃度が無刺激性であったので、この濃度を感作及び一次誘発試験に使用した。

方 法：Buehler法に準じた。(陽性対照なし)

感 作：予め刈毛した動物の背部左上1/4部分に、検体の10% (V/V) 生理食塩水液0.5mlを塗布した20×20mmのWebrilパッチを週に3回の割合で計10回貼付した。

誘 発：感作終了2週間後、刈毛した動物の背部右上1/4部分に感作時と同様に検体0.5mlを貼付した。また無処理対照群にも同様に貼付した。

観察項目：誘発24時間及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等皮膚所見の評価を行った。その評価点数の合計を総動物数で割り、重度指数を求めた。

皮膚所見の評価基準を以下に記す：

0：反応なし

±：軽度の斑点状紅斑

1：軽度の斑点状紅斑部分が繋がっているか、中程度の斑点状紅斑がある

2：軽度の紅斑

3：紅斑、浮腫、ひび割れがある

結 果：検体処理群において、ほとんどの動物に軽度の紅斑がみられたが、対照群では少数の動物にのみみられた。

区	感作	誘発	動物数	24時間					48時間					陽性率			
				0	±	1	2	3	重度	0	±	1	2	3	重度	24時間	48時間
検体	10%	10%	20	2	10	8	0	0	0.65	1	12	7	0	0	0.65	40	10
対照	-	10%	10	7	3	0	0	0	0.15	10	0	0	0	0	0.0	0	0

* 重度=(0.5×評価±を示した動物数+1×評価1を示した動物数)/供試動物数

陽性率：評価1を示した動物の供試動物数に対する割合

以上の結果より、ホサロン35%乳剤は皮膚感作性を有するものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

※網かけの資料は、平成13年(2001年)に安全性評価委員会で評価済み。

資料番号	試験種類	供試動植物等	検体	投与方法・結果	試験機関 (報告年)	頁
代1	動物代謝	ラット		ポリエチレングリコール溶液、10 mg/kg 一回経口投与 半減期：1日	M&B社 (英国) (1967年)	197
代2	動物代謝	マウス ラット		経口投与 半減期：2時間(マウス)	ローヌ・プーラン (仏国) (1969年)	198
代3	動物代謝	ラット		組織中蓄積性もなく、 主として腎経路で尿中に排泄されることが確認された。	Hazleton (英国) (1991年)	200
代4	家畜代謝	牛		半減期：約24時間	ローディアインク (米国) (1974年)	212
代5	家畜代謝	牛			ローディアインク (米国) (1975年)	215
代6	植物代謝	ソルガム			アナリティカル イノベーション コーポレーション (米国)(1978年)	221
代7	植物代謝	ソラマメ インゲン ナス タチユーム アルファルファ ひまわり			ローヌ・プーラン (仏国) (1968年)	230

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表>つづき

資料番号	試験種類	供試動植物等	検体	投与方法・結果	試験機関 (報告年)	頁
代 8 GLP	植物代謝	リンゴ		葉及び果実の幼果期及び収穫 4 週間前に塗布した (3lb/A)。葉、果皮、果肉中の主要残留はホサロンであった。	PTRL West, Inc *1 (米国) (1990 年)	234
代 9 GLP	植物代謝	ブドウ		果実に対して 2100g/ha1 回処理および 1050g/ha の 2 回処理の結果大部分は果肉に分布し、	PTRL West, Inc *1 (米国) (1995 年)	238
代 10	土壌代謝	土壌		土壌：ホサロン 10%粉剤 30 mg・ai/kg 土壌混和処理	ローヌ・プーラン (仏国) (1968 年)	242
代 11	土壌代謝	壤土 砂壤土		アセトン溶液 (ホサロン 2.92mg/ml, ¹⁴ C-ホサロン 3mg/ml) 10ppm 添加	バイオスフェリックス インク (米国) (1979 年)	245
代 12	好氣的 土壌中 運命	砂壤土		薬量は 1.04 μg/mg (1.04ppm)を土壌に混和。	PTRL West, Inc *1 (米国) (1995 年)	255
代 13	嫌氣的 土壌中 運命	砂壤土		1040gai/ha 相当を水面に適用。放射能は速やかに水相から土壌相に移行。	ローヌ・プーラン (仏国) (1999 年)	258
代 14	加水分解運命	pH : 4,7 及び 9			Bayer CropScience (2002 年)	262
代 15	水中光分解	純水/緩衝液			RCC Ltd (スイス) (2002 年)	267

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

<代謝分解試験一覧表>つづき

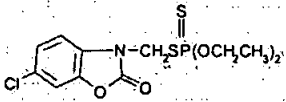
資料番号	試験種類	供試動植物等	検体	投与方法・結果	試験機関 (報告年)	頁
代 16	水中光分解	自然水		半減期は東京春期の条件で1.29-4.27日であった。	残留農薬研究所 (2008)	273
代 17	土壌吸着性	火山灰土壌を含む4土壌		平衡化試験及び吸着等温線試験は実施不可能であった。	化学分析コンサルタント (1999)	280
代 18	生物濃縮性試験	ブルーギル		魚肉部、内臓および魚体全体のBCFは73、260および180ppb 14日間の排泄率は、95~97%であった。	AB lab *2 (1986)	282

*1 PTRL West ,Inc : Pharmacology and Toxicology Research Laboratory West

*2 AB lab : アナリティカル バイオケミストリィ 研究所

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

<代謝分解物一覧表>

代謝物 No.	由来	略称	化学名	構造式
1 (ホサロン)			S-6-クロロ・2,3-ジヒドロ-2- オキソ・1,3-ベンゾキサゾー ル-3-イルメチル O,O-ジエチ ルホスホロジチオエート	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

<代謝分解物一覧表 つづき>

--	--	--	--	--

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験成績

(1) ホサロンのラットにおける代謝

(資料No代 1)

試験機関：メイアンドベーカー（英国）

報告書作成年：1967年

供試標識化合物：

供試動物： Wistar 系雌ラット（体重約 250 g）2 匹

試験方法

投与方法： 上記ラットに ホサロンのポリエチレングリコール溶液（10mg/ml）を 10mg/kg の投与量で一回経口投与した。投与後、直ちに”Jencons Metabowl”代謝ケージ（炭酸捕集ガストラップ付）に入れた。

試料採取： 尿、糞および呼気中炭酸ガスは4日間毎日採取し、トラップ液に捕集した。4日目に動物は屠殺し、肝および腸管を摘出した。糞および臓器は乾固し、重量を測定、粉碎した。粉碎後、燃烧酸化し二酸化炭素を発生した。

放射能測定： 試料のうち、尿はそのまま測定し、発生させた二酸化炭素はβ-フェニルエチルアミンとメタノールの混合液に吸収させ液体シンチレーターで測定した。呼気中の二酸化炭素は捕集液より 0.5N BaCl₂/0.4N NH₄Cl 混合液に溶解し、さらにβ-フェニルエチルアミン/メタノール混合液に溶解し液体シンチレーターで測定した。

試験結果及び考察

各試料の時間ごとの放射活性の分布を表1に示す。

表1 (%投与量)

	尿	糞	呼気中の 二酸化炭 素	腸管及び 内容物	肝	カーカス	洗浄液	合計
24 時間	26.6 %	—	28.6 %	—	—	—	—	55.2 %
48 "	3.0 %	1.9 %	35.0 %	—	—	—	—	39.9 %
72 "	0.2 %	0.3 %	1.8 %	—	—	—	—	2.3 %
96 "	0.3 %	0.1 %	0 %	0.2 %	0.1 %	0.5 %	0.2 %	1.4 %
合計	30.1 %	2.3 %	65.4 %	0.2 %	0.1 %	0.5 %	0.2 %	98.8 %

経口投与されたホサロンは、主に尿中に排泄された。

カーカス、肝及び

その他の組織には微量の放射能が検出された。

以上より、経口投与されたホサロンは、その大部分が排泄され、体中にはほとんど残留しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

(2) ホサロンの哺乳類における分解

(資料No.代 2)

試験機関：ローヌ・プーラン (仏国)

報告書作成年：1969年

供試化合物：

供試動物： マウス (平均体重 18g) 35 匹

ラット (平均体重 180g) 雌 1 群 15 匹

試験方法

試験群 : 上記マウスにホサロン 経口投与し、投与後 2, 4, 6, 8, 16, 24 及び 48 時間ごとに各々 5 匹を屠殺し、体内消長及び全身、尿及び糞における分解物の同定を行った。マウスと同様の方法でラットに 経口投与し、体内消長及び全身、尿、及び糞における分解物の同定を行った。さらに、上記ラットにホサロンのアラビアゴム水溶液(10mg/kg)でホサロン の一回経口投与した 2 群、これと同様の方法で 1 回経口投与した 2 群を設け、対照群としてアラビアゴム水溶液 10ml/kg 群を含め全部で 5 群を設けた。投与群は一方を投与 30 分後、片方を 210 分後に屠殺し、対照群は 30 分後に屠殺して肝及び血液試料を得た。

分析方法

- ① 動物全身

- ② 臓器及び血液

- ③ 尿および糞

- ④ 測定方法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

試験結果及び考察

1. マウスにおける結果

マウスにおけるホサロンの体内消長を表1に示す。

表1 (%投与量)

投与後の時間 (時間)	ホサロン残存率 (%)
2	58
4	44
6	28
8	7
16	2
24	<1
48	<1

ホサロンは投与後 24 時間以内に大部分が消失した。

また、マウス全身、尿及び糞における代謝物は

2. ラットにおける結果

ラットにおけるホサロンの体内消長はマウスと同様に投与後 24 時間でその大部分が消失した。

表2

投与物質	投与後屠殺までの経過時間	濃度(mg/Kg)	
		ホサロン	
ホサロン	30 (分)		
	210 (分)		
	30 (分)		
	210 (分)		

ラットの肝においては、時間とともに も消失していった。

3. 結論

これらの結果より、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

ホサロンのラットにおける吸収、分布、排泄および代謝

(資料No.代3)

試験機関：HAZLETON (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1991年

供試標識化合物： ホサロン

供試動物：Crt:CD(SD)BR系ラット、1群雌雄各5匹(排泄試験および薬物動態試験)・雌雄各12匹(組織分布試験)、4~8週齢、体重70~220g

試験方法：

(1)排泄、血中濃度、組織分布

低用量 (1 mg/kg)、高用量 (50mg/kg) および 14 日間非標識化合物 1 mg/kg を投与後、低用量 (1 mg/kg) の標識化合物を単回経口投与し、排泄、血中濃度、組織分布および代謝を調査した。血液は尾静脈から採取した。組織は副腎、骨(大腿)、骨髓、脳、血液、脂肪 (腹部)、性腺、心、腎、血漿、肝、肺、骨格筋、皮膚、脾、甲状腺 (副甲状腺を含む)、子宮、胃 (内容物を除く)、小腸 (内容物を除く)、大腸 (内容物を除く)、消化管内容物、カーカスを採取した。放射能測定は、サンプルオキシダイザーまたは、液体シンチレーションカウンターで測定した。なお、各群の構成は以下のとおりであった。

群	性/匹数	投与量	投与方法	サンプリング
尿、糞、 呼気排泄	A 雌雄各 5 匹	1mg/ kg	単回経口	尿 ; 0・6, 6・12, 12・24, 24・48, 48・72hr 糞 ; 0・6, 6・12, 12・24, 24・48, 48・72hr 呼気 ; 0・6, 6・12, 12・24hr
	B 雌雄各 5 匹	1mg/ kg	非標識ホサロン 14 日投与後 ¹⁴ C ホサロン 単回経口	
	C 雌雄各 5 匹	50mg/ kg	単回経口	
全血、血漿 中濃度	D 雌雄各 5 匹	1mg/ kg	単回経口	0,0.25,0.5,1,2,3,5,7,24,48,72,96,120,144,168hr
	E 雌雄各 5 匹	50mg/ kg	単回経口	0,0.25,0.5,1,2,3,4,6,9,15,24,48,72,96,120,144,168hr
組織分布	F 雌雄各 12 匹	1mg/ kg	単回経口	雄 ; 0.5,1.0,4.0,24hr、雌 ; 0.5,1.5,4.5,24hr
	G 雌雄各 12 匹	50mg/ kg	単回経口	雄 ; 1.25,5.0,9.0,24hr、雌 ; 3.0,9.0,20,36hr

代謝物同定：

尿は A 群の 0~6 時間、C 群の 0~24 時間に得られたもの、糞は A 群の 6~12 時間、C 群の 12~24 時間(雄)および 24~48 時間(雌)に得られたもの、全血、血漿、脳、肝、腎、脂肪および筋肉は F および G 群から得たものを用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

結果：

(1)尿、糞、呼気排泄

(¹⁴C)-ホサロン 1mg/kg を雌雄ラットに単回経口投与した場合、投与 0~72 時間に尿中に 66.3~67.6%が、糞中に 18.5~21.7%が排泄され、ケージ洗浄液に 12.8~16.2%が、呼気中に 0.1%以下が、組織に 0.1~0.2% 認められた。

非標識ホサロン 1 mg/kg を 14 日間前投与後、(¹⁴C)-ホサロン 1 mg/kg を雌雄ラットに単回経口投与した場合、投与 0~72 時間に尿中に 66.4~69.5%が、糞中に 17.0~18.4%が排泄され、ケージ洗浄液に 11.4~15.3%が、組織に 0.8~1.3%が認められたが、呼気中には検出されなかった。(14C)-ホサロン 50mg/kg を雌雄ラットに単回経口投与した場合、投与 0~72 時間に尿中に 61.9~65.3%が、糞中に 20.8~22.6%が排泄され、ケージ洗浄液に 6.4~10.8%が、組織に 0.2~0.6% が認められたが、呼気中には検出されなかった。

(2)全血、血漿中濃度

1 mg/kg 投与の場合、全血の Tmax は雄で 1 時間後、雌で 2 時間後に認められ、血漿の Tmax は雄で 1 時間後、雌で 2 時間後に認められた。50mg/kg 投与の場合、全血の Tmax は雄で 4 時間後、雌で 3 時間後および 24 時間後に認められ、血漿の Tmax は雄で 6 時間後、雌で 3 時間後および 24 時間後に認められた。

	血液				血漿			
	1mg/kg		50mg/kg		1mg/kg		50mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
Tmax hr	1	2	4	3	1	2	6	3
Cmax $\mu\text{g/g}$ (血液) $\mu\text{g/ml}$ (血漿)	0.34	0.32	8.1	4.2	0.49	0.45	12.0	6.2
T1/2 hr	3.5	5	9	7.5	3.5	4.5	9	7.5

(3)組織分布

1mg/kg 投与の場合、最大残留濃度は雌雄共 0.5 時間後に認められ、72 時間後までに 0.012 μg 当量/g 以下に減少した。濃度の高い組織は胃、小腸、肝、腎であった。蓄積性は認められなかった。

50mg/kg 投与の場合、最大残留濃度は雄で 1.25~9.0 時間の間に認められ、雌で 3.0~20 時間の間に認められたが、72 時間後までに 3.805 μg 当量/g 以下に減少した。濃度の高い組織は胃、小腸、大腸、肝、腎、副腎であった。蓄積性は認められなかった。

(4)代謝物同定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

以上より、1 または 50mg/kg で雌雄ラットに経口投与したホサロンは、速やかに吸収され（尿排泄量から求められる吸収率は低用量で少なくとも 66～68%、高用量で 62～65%）、組織中蓄積性もなく、主として腎経路で尿中に排泄されることが確認された。なお、高用量雌の全血および血漿濃度に 2 つのピークが認められたことから腸肝循環が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

尿糞排泄

	投与群	投与量に対する%					
		1mg/kg 単回		1mg/kg 前投与		50mg/kg 単回	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~6 hr	46.6	56.9	38.9	50.6	16.8	14.2
	6~12	13.6	6.2	18.5	11.2	20.4	8.7
	12~24	6.6	2.3	10.8	3.5	24.1	16.7
	24~48	0.7	0.7	1.0	0.9	3.7	21.8
	48~72	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.6
	小計	67.6	66.3	69.5	66.4	65.3	61.9
糞	0~6 hr	4.4	2.0	0.3	0.1	0.1	0.5
	6~12	9.7	11.1	5.2	12.6	4.4	0.9
	12~24	8.2	6.8	8.8	2.1	13.3	4.2
	24~48	1.9	3.5	4.7	3.9	4.6	14.3
	48~72	0.4	0.4	0.6	0.8	0.2	1.7
	小計	21.7	18.5	18.4	17.0	22.6	20.8
ゲージ洗浄液	0~6 hr	10.6	13.7	7.1	12.9	2.4	2.5
	6~12	1.9	2.1	2.5	1.4	1.4	1.1
	12~24	0.3	0.2	1.1	0.7	1.9	4.7
	24~48	<0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	2.1
	48~72	<0.1	0.1	0.5	0.1	0.4	0.4
	小計	12.8	16.2	11.4	15.3	6.4	10.8
呼気(0~24hr)	ND	0.1	ND	ND	ND	ND	
組織(72hr)	0.1	0.2	0.8	1.3	0.6	0.2	
総回収率		102.2	101.3	100.1	100.0	94.9	93.7

ND：検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

全血および血漿中放射能濃度

試料	ホサロン μg 当量 / g または $\text{m}\ell$							
	全血				血漿			
	1mg/kg 単回		50mg/kg 単回		1mg/kg 単回		50mg/kg 単回	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与前	ND	ND	0.08	ND	ND	ND	ND	ND
0.25hr	0.094	0.127	1.86	1.10	0.165	0.214	2.80	2.49
0.5	0.274	0.227	2.25	2.88	0.390	0.313	3.86	4.30
1.0	0.343	0.298	3.40	3.45	0.489	0.425	5.03	5.25
2.0	0.233	0.318	6.60	3.96	0.356	0.452	9.03	5.62
3.0	0.194	0.251	6.84	4.15	0.291	0.347	10.61	6.24
4.0	—	—	8.08	3.56	—	—	11.63	5.34
5.0	0.086	0.132	—	—	0.132	0.191	—	—
6.0	—	—	8.04	2.87	—	—	12.01	4.37
7.0	0.062	0.079	—	—	0.084	0.109	—	—
9.0	—	—	4.30	1.45	—	—	6.29	2.26
15	—	—	1.22	3.55	—	—	1.90	6.04
24	0.004	0.005	0.64	4.14	0.003	0.004	0.30	6.21
48	ND	ND	0.30	0.37	ND	ND	ND	0.09
72	ND	ND	ND	0.07	ND	ND	ND	0.09
96	ND	ND	ND	0.03	ND	ND	ND	ND
120	ND	ND	ND	0.03	ND	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND	ND	ND	0.002	0.09	ND
168	ND	ND	0.06	ND	ND	ND	ND	ND

ND：検出されず。

—：測定なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

組織分布濃度(1mg/kg 単回投与群)

性	ホサロン μg 当量/g									
	雄					雌				
HR	0.5	1.0	4.0	24	72	0.5	1.5	4.5	24	72
副腎	0.840	0.332	0.223	ND	0.003	0.597	0.344	0.180	0.005	ND
全血	0.588	0.228	0.143	0.006	0.001	0.302	0.270	0.128	0.003	0.001
骨髓	0.457	0.183	0.096	ND	0.012	0.238	0.186	0.096	ND	ND
骨	0.230	0.072	0.057	0.003	0.003	0.081	0.060	0.035	0.005	0.001
脳	0.483	0.175	0.108	ND	ND	0.225	0.209	0.078	ND	<0.001
カーカス	0.310	0.147	0.094	0.004	0.001	0.184	0.132	0.076	0.021	0.001
脂肪	0.622	0.208	0.225	0.009	0.002	0.407	0.265	0.332	0.012	0.002
消化管 内容物	6.778	6.786	2.818	0.115	0.008	8.218	3.672	3.280	0.116	0.009
性腺	0.345	0.129	0.092	<0.001	<0.001	0.372	0.297	0.160	0.002	0.002
心	0.654	0.241	0.162	0.002	ND	0.265	0.308	0.108	0.001	0.002
腎	1.956	0.488	0.517	0.013	0.003	1.014	0.676	0.415	0.012	0.003
大腸	0.693	0.363	0.763	0.038	0.003	0.819	0.522	0.844	0.061	0.002
肺	0.733	0.282	0.165	0.004	0.001	0.405	0.285	0.131	0.003	0.002
肝	2.275	0.706	0.457	0.012	0.005	1.962	0.307	0.363	0.017	0.001
筋肉	0.390	0.169	0.092	0.001	<0.001	0.185	0.158	0.068	0.001	0.001
皮膚	0.464	0.176	0.131	0.011	0.008	0.208	0.190	0.127	0.007	0.006
血漿	0.954	0.368	0.265	0.006	0.002	0.501	0.366	0.200	0.005	0.001
小腸	2.472	1.115	0.687	0.098	0.001	2.327	0.584	0.695	0.070	0.002
脾	0.447	0.227	0.119	0.002	0.001	0.229	0.215	0.102	ND	0.003
胃	20.839	10.015	2.106	0.025	0.002	47.760	1.503	1.363	0.110	ND
甲状腺	0.567	0.229	0.241	0.005	0.001	0.923	0.405	0.147	ND	ND
子宮	—	—	—	—	—	0.409	0.229	0.272	0.004	0.002

ND: 検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

組織分布濃度(50mg/kg 単回投与群)

性	ホサロン μg 当量/g									
	雄					雌				
時点	1.25hr	5.0hr	9.0hr	24hr	72hr	3.0hr	9.0hr	20hr	36hr	72hr
副腎	6.448	8.081	6.035	1.869	0.748	10.532	10.034	1.936	0.704	0.140
全血	4.022	4.145	4.396	1.234	0.025	5.087	1.905	1.345	0.368	0.092
骨髄	2.286	3.366	2.230	NS	ND	2.453	1.543	0.228	NS	0.132
骨	0.921	1.493	1.045	0.529	ND	1.719	1.209	0.590	0.581	ND
脳	2.685	3.549	2.385	0.461	ND	3.054	0.893	0.425	0.076	0.021
カーカス	1.088	1.766	1.889	0.769	0.337	1.592	1.870	1.203	2.508	0.119
脂肪	2.873	6.524	5.300	1.954	0.243	7.992	6.955	3.817	1.746	1.746
消化管 内容物	439.421	370.683	166.032	54.812	1.331	472.412	501.641	478.056	16.226	0.379
性腺	2.543	3.390	2.788	0.737	0.057	7.994	7.884	2.531	1.217	0.039
心	3.687	4.962	3.830	0.972	ND	5.106	3.367	0.982	0.250	0.014
腎	13.908	15.148	16.903	5.978	0.235	15.400	7.806	5.712	1.631	0.266
大腸	44.793	23.036	60.578	12.105	0.397	9.732	27.029	12.624	8.030	0.118
肺	5.036	6.517	5.267	1.401	0.048	6.528	2.927	1.334	0.438	0.047
肝	9.609	16.634	12.311	3.910	0.626	18.379	10.570	3.951	1.341	0.382
筋肉	2.166	1.948	2.323	0.531	ND	2.705	2.078	0.780	0.362	0.014
皮膚	3.113	4.353	5.877	1.569	2.582	8.629	5.665	3.739	1.601	3.805
血漿	5.752	7.547	6.665	2.075	0.074	7.867	5.844	2.189	0.499	0.071
小腸	24.876	35.525	33.906	15.137	0.160	26.200	40.369	13.520	5.307	0.151
脾	3.222	4.041	3.421	0.720	0.054	3.872	3.633	1.052	0.2291	ND
胃	987.752	333.996	182.856	21.047	0.177	371.115	258.824	424.522	14.777	0.129
甲状腺	8.675	10.275	9.567	2.545	3.025	5.717	7.678	23.725	1.407	ND
子宮	—	—	—	—	—	4.764	5.240	2.013	1.903	0.326

ND：検出されず。

NS：サンプルなし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

組織分布率(1mg/kg 単回投与群) 投与放射能に対する%

性	雄					雌				
	時点	0.5hr	1.0hr	4.0hr	24hr	72hr	0.5hr	1.5hr	4.5hr	24hr
副腎	0.02	0.01	0.01	ND	<0.01	0.02	0.02	0.01	<0.01	ND
脳	0.35	0.13	0.09	ND	ND	0.31	0.19	0.08	ND	<0.01
カーカス	22.77	10.64	6.42	0.36	0.04	13.94	10.03	5.58	1.68	0.09
消化管	21.89	54.58	23.66	0.97	0.03	26.23	45.83	22.14	0.69	0.06
性腺	0.38	0.18	0.11	<0.01	<0.01	0.01	0.03	0.01	<0.01	<0.01
心	0.24	0.08	0.05	<0.01	ND	0.10	0.38	0.04	<0.01	<0.01
腎	1.48	0.42	0.42	0.01	<0.01	0.94	0.57	0.38	0.01	<0.01
大腸	0.81	0.37	1.15	0.04	0.01	0.99	0.63	0.92	0.08	0.01
肺	0.28	0.10	0.09	<0.01	<0.01	0.17	0.13	0.07	<0.01	<0.01
肝	7.42	2.58	1.51	0.07	0.02	6.14	4.85	1.22	0.09	0.01
小腸	7.04	2.87	1.80	0.19	<0.01	5.13	3.69	1.44	0.15	0.01
脾	0.12	0.05	0.03	<0.01	<0.01	0.12	0.05	0.02	ND	<0.01
胃	13.10	7.11	1.17	0.02	<0.01	27.67	5.30	0.69	0.07	ND
甲状腺	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	ND	ND
子宮	—	—	—	—	—	0.18	0.12	0.11	<0.01	<0.01
合計	75.90	79.13	36.51	1.66	0.10	81.95	71.82	32.71	2.77	0.18

組織分布率(50mg/kg 単回投与群) 投与放射能に対する%

性	雄					雌					
	時点	1.25hr	5.0hr	9.0hr	24hr	72hr	3.0hr	9.0hr	20hr	36hr	72hr
副腎	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脳	0.04	0.04	0.03	<0.01	ND	0.05	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
カーカス	1.72	2.81	2.91	1.23	0.50	2.46	2.74	1.80	3.79	0.18	
消化管	58.54	46.77	24.34	3.91	0.05	54.39	41.20	34.71	1.19	0.02	
性腺	0.06	0.08	0.06	0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
心	0.02	0.03	0.02	<0.01	ND	0.04	0.02	0.01	<0.01	<0.01	
腎	0.21	0.23	0.25	0.07	<0.01	0.24	0.13	0.09	0.02	<0.01	
大腸	0.82	0.43	1.37	0.23	0.01	0.21	0.64	0.31	0.19	<0.01	
肺	0.04	0.05	0.04	0.01	<0.01	0.06	0.03	0.01	<0.01	<0.01	
肝	0.56	1.10	0.97	0.30	0.03	1.17	0.71	0.31	0.11	0.02	
小腸	0.95	1.56	1.60	0.63	0.01	1.21	2.19	0.60	0.26	0.01	
脾	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.02	0.01	<0.01	<0.01	ND	
胃	11.08	3.07	3.76	0.21	<0.01	3.50	4.68	6.36	0.22	<0.01	
甲状腺	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	ND	
子宮	—	—	—	—	—	0.03	0.02	0.01	<0.01	<0.01	
合計	74.05	56.19	35.37	6.60	0.60	63.40	52.39	44.21	5.78	10.23	

ND: 検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

尿および糞中代謝物の同定

投与量	代謝物	投与量に対する%					
		雄			雌		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
1mg/kg							
50mg/kg							

全血および血漿中代謝物の同定

サンプル	代謝物	サンプル放射能に対する%												
		1mg/kg 投与群						50mg/kg 投与群						
		雄			雌			雄			雌			
	(HR)	0.5	1.0	4.0	0.5	1.5	2.5	1.25	5.0	9.0	24	3.0	9.0	20
全血														
血漿														

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

組織内代謝物

サンプル放射能に対する%										
投与量 (mg/kg)	性	採取 時間								
		HR								
1	雄	0.5								
		1.0								
		4.0								
		24								
	雌	0.5								
		1.5								
		4.5								
		24								
50	雄	1.25								
		5.0								
		9.0								
		24								
	雌	3.0								
		9.0								
		20								
		36								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

サンプル放射能に対する%														
投与量 (mg/kg)	性	採取 時間												
		HR												
1	雄	0.5												
		1.0												
		4.0												
		24												
	雌	0.5												
		1.5												
		4.5												
		24												
50	雄	1.25												
		5.0												
		9.0												
		24												
	雌	3.0												
		9.0												
		20												
		36												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

図. ラットにおけるホサロンの推定代謝経路

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

乳牛におけるホサロン- ^{14}C の分解

(資料No.代 4)

試験期間：ローディア インク (米国)
報告書作成年：1974年

供試標識化合物：

供試動物：ホルスタイン種 (体重 530kg) 成熟雌牛 1匹

試験方法

投与方法：

試料採取：尿は、膀胱内に第8日目にカテーテルを導入し、ホサロン- ^{14}C 投与後100時間採取した。1～12時間は1時間ごと、12時間以降は4時間ごとに採取した。
糞は、排便がみられた際にプラスチック袋に採取、よく混和し重量を測定した。
この袋から100mg/部を4部分取り、測定用とした。
乳汁は、試験期間毎日、給餌と共に搾乳した。
試験期間中に微量ではあるが胃の内容物が流出した。流出液がついた部分をエタノールで洗浄し、測定用とした。

放射能測定：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

試験結果及び考察 (表 1)

尿中に ^{14}C は、48 時間までに投与した 78.8%、100 時間で 93.7% が排泄された。

糞中の ^{14}C は経時的に増加したが、投与後 16 時間までは検出されず、投与後 26 時間で最高値の 1.0mCi/g が測定された。56 時間中の総排泄量は、 $30.06\ \mu\text{Ci}$ で、投与量の 6.1% であった。

乳汁中の総 ^{14}C 量は、 $1.49\ \mu\text{Ci}$ で投与量の 0.3% であった。

以上よりホサロンの乳牛における主排泄経路は尿経路であり、前胃が主な吸収部位と考えられる。また、そのほとんどが尿及び糞に排泄されることから、体内への残留は低いと考えられる。

また、乳汁中でのホサロン量が低いことから、投与されたホサロンが、乳汁へ移行することはほとんどないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はC B C株式会社にある。

投与後時間 (時間)	尿		中		糞中 ¹⁴ C (μ Ci)	乳汁中 ¹⁴ C (ppm)
	¹⁴ C (μ Ci)		¹⁴ CO ₂ (cpm)			
4	*1 24.48 (5.0)		*2 34, 33		*3 0	*4 —
8	67.77 (13.8)		34, 35		0	0.11
12	109.19 (22.2)		—, —		0	—
24	234.83 (47.8)		35, 34		7.05 (1.4)	0.13
48	386.96 (78.8)		—, —		26.65 (5.4)	(0.11) 0.08
56	414.89 (84.5)		—, —		30.04 (6.1)	—
100	460.26 (93.7)		—, —		—	—
合 計	460.26 (93.7)				30.04 (6.1)	

表 1 尿中、糞中、及び乳汁中の放射活性

*1, 3 : 各時間における積算量、() は対投与量%

*2 : バックグラウンド 36cpm

*4 : () 32 時間の結果

$$\text{ppm} \left(\frac{\text{ng}}{\text{乳汁 g}} \right) = \left(\frac{\text{nCi}}{\text{乳汁 ml}} \right) \times \left(\frac{1\text{ng 標本}}{0.508\text{nCi}} \right) \times \left(\frac{1\text{ml 乳汁}}{1.035\text{g 乳汁}} \right)$$