

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(5) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた慢性毒性試験（6ヵ月）

（資料 T-2.3）

試験機関：日本大学医学部薬理学教室

報告書作成年：1974年

検体の純度：

供試動物：Wistar系ラット、4週齢で購入、投与開始時体重約120g、1群雌雄各10匹

投与期間：6ヵ月（1971年12月～1972年6月）

投与方法：検体を0、1、10、100、1000及び10000mg/kg/dayの投与用量（投与容量は10mL/kg）で蒸留水に溶解し、6ヵ月間にわたり胃ゾンデで毎日強制経口投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡数；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与量 (mg/kg/day)		0	1	10	100	1000	10000
死亡率	雄	3/10 <sup>a</sup> (30)	3/10 (30)	3/10 (30)	3/10 (30)	4/10 (40)	3/10 (30)
	雌	0/10 (0)	0/10 (0)	2/10 (20)	↑4/10 (40)	↑6/10 (60)	↑5/10 (50)

Fisherの直接確率法 ↑↓:p≤0.05 ↑↑↓↓:p≤0.01（申請者実施）

<sup>a</sup>：死亡動物数/投与動物数

括弧内の数字は死亡の発生率（%）を示す。

投与後、各投与群の症状は対照群と差が認められなかったが、1000及び10000mg/kg/day群で投与14日目頃から軟便、下痢がみられ終了時まで続いた。これらの群にみられた軟便及び下痢については、高濃度群の投与液が非常に粘稠性が高いという物理的な原因により引き起こされたと考えられた。

死亡例は、投与後の突然死が各群に認められ、特に10000mg/kg/day群が多かった。これらの剖検所見では肺充血が多く誤飲による窒息死と考えられた。体重が漸減し死亡する例も各群で認められたが、これらもわずかな誤飲から肺炎をおこしたものと考えられた。高投与群でやや死亡例が多かったのは、検体濃度が濃厚なため粘稠になり投与手技が難しくなることが原因と考えられた。

[

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

体重変化；投与期間中、全生存動物の体重測定を週2回行った。

雄の体重増加は、10000 mg/kg/day群を除いて投与群の方が対照群より多かった。雌は全期間を通じ対照群と投与群の間に差は認められなかった。

摂餌量；投与期間中、摂餌量を週2回測定した。

いずれの投与群も対照群とほぼ同様であった。

血液学的検査；6カ月間投与終了後に全生存動物について頸動脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数及び白血球分類像

いずれの項目も検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査；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。

総蛋白量、A/G比、アルカリホスファターゼ（ALP）、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、総コレステロール（T.Chol）、尿素窒素（BUN）及び総ビリルビン（T.Bil）を測定した。

対照群に比べ、統計的有意差のあった項目を下表に示す。

項目	性別及び用量群(mg/kg/day)									
	雄					雌				
	1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000
A/G比			↑136		↑140					↑149
GOT										↑136
GPT	↓71			↑120				↑149		↓58
ALP		↓75		↓70	↓62		↑263	↑238	↑257	↑395
BUN				↓83	↓81			↓82		
Chol										↑133
T.Bil						↑137		↑158		↑174

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ALP が雌では 10 mg/kg 以上の投与群で有意に増加し、雄では 10000、1000 及び 10 mg/kg/day 群において有意な低値を示したが、病理組織学的検査では対応する変化は見出されなかったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

10000 mg/kg/day 群では雌雄の A/G 比、雌の GOT、Chol 及び T.Bil が対照群に比べ有意に増加したが、病理組織学的検査では対応する変化は見出されなかったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

上記以外にも、統計学的に有意な差が散見されたが、いずれも毒性学的に意義のない減少性変化あるいは投与量との関連性のない変化であった。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

蛋白、糖、pH、潜血

対照群に比べ、統計学的有意差のあった項目を下表に示す。

項目	性別及び用量群(mg/kg/day)									
	雄					雌				
	1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000
蛋白				↑248	↑270					

Dunnettの多重比較検定 ↑↓ :  $p \leq 0.05$     ↑↓ :  $p \leq 0.01$  (申請者実施)

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

1000及び10000 mg/kg群雄で蛋白陽性例が多く認められたが、腎及び膀胱の病理学的所見に差が認められないことから、ラット尿中に正常でもみられる表皮細胞によるものと思われた。

[申請者注 :

]

臓器重量 ; 6カ月間投与終了後に全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精のう、卵巣、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目		性別及び用量群 (mg/kg/day)									
		雄					雌				
		1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000
脳	重量					↑115					
	対体重比										
心臓	重量					↑140					
	対体重比										
胸腺	重量				↑369	↑431	↓64				
	対体重比				↑338	↑379					↑177
肝臓	重量					↑124		↑123	↑146	↑145	↑134
	対体重比					↑122		↑120	↑132	↑128	↑131
腎臓	重量				↑147	↑155	↓87		↑112	↑121	↑122
	対体重比				↑128	↑151					
脾臓	重量				↑577	↑638				↑160	↑139
	対体重比				↑509	↑621					
副腎	重量					↑131	↓73				
	対体重比										
甲状腺	重量						↓75				
	対体重比										
下垂体	重量		↑130								
	対体重比							↓73			
精巣	重量			↑128	↑139	↑134					
	対体重比				↑124	↑132					
卵巢	重量										
	対体重比							↓68			
精囊	重量										
	対体重比				↑165	↑159					

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

上表に示すように雌雄の各投与群において、対照群より有意に高い値が認められたが、病理組織学的検査では対応する変化は見出されなかったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

肉眼的病理検査 ; 6カ月間投与終了後に全生存動物について、剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

検体投与に関連付けられる異常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、主要組織について病理標本を作製し、鏡検した。

対照群を含む各群で病理組織学的変化が観察されたが、いずれも投与量との相関はなく、検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

[申請者注：

]

以上の結果から、本検体の6ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験では、1000及び10000 mg/kg/dayの高濃度投与群で血液生化学所見、尿所見、臓器重量に対照群との間に差を認める項目が散見されたが、病理組織学的にこれらの変化を裏付ける所見が認められないことから、検体投与による中毒症状とは考えられず、その原因は連日高濃度の薬液を経口投与する手段上の問題と考えられ、誤飲により生じた肺炎に起因する変化と考えられた。

従って、無毒性量は10000 mg/kg/day、

と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

マウスを用いた慢性毒性試験（6 カ月）

（資料 T-2.4）

試験機関：日本大学医学部薬理学教室

報告書作成年：1974 年

検体の純度：

供試動物：ICR 系マウス、1 群雄雌各 10 匹、開始時 5 週齢

投与期間：6 カ月（1972 年 6 月～1972 年 12 月）

投与方法：検体を 0、1、10、100、1000 及び 10000 mg/kg/day の投与用量（投与容量は 10 mL/kg）で蒸留水に懸濁し、6 カ月間にわたり胃ゾンデで毎日強制経口投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡数；全動物について一般状態及び生死を観察した。

対照群、投与群ともに異常は認められなかった。死亡例は突然の死亡か、衰弱後死亡しているが、死因は誤飲による肺炎が多く含まれ、特に 10000 mg/kg 群では検体溶液が濃厚となるため、投与手技が非常に困難となったことが原因と考えられた。

体重変化；投与期間中、全生存動物の体重測定を週2回行った。

6～19週に1000及び10000 mg/kg群で対照群を上回る傾向であったが、その後は他の投与群及び対照群と同等であった。

摂餌量；投与期間中、摂餌量を週2回測定した。

体重に比例して、10000 mg/kg 群の雄では 4～17 週に、雌では 7～24 週に対照群よりやや多く摂取した。他の投与群と対照群の間に差は認められなかった。

血液学的検査；6カ月間投与終了時に全生存動物について心臓より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数（RBC）、ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、白血球数（WBC）及び白血球分類像

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

項目	性別及び用量群 (mg/kg/day)									
	雄					雌				
	1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000
RBC							↓75	↓75	↓78	↓60
WBC			↑142		↑167					↓81
Hb			↑105				↓91	↓91	↓89	↓87
Ht								↓91	↓91	↓84
リンパ球	↑108				↑108					

Student の t 検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

雄では10000 mg/kg群でWBCの有意な増加が認められた。雌では10 mg/kg以上の各群でRBC及びHbの減少、100 mg/kg群以上の各群でHtの低下が認められた。

[申請者注:

]

尿検査；6カ月間投与終了時に以下の項目を検査した。

蛋白、糖、pH及び潜血を検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	性別及び用量群 (mg/kg/day)											
	雄						雌					
	0	1	10	100	1000	10000	0	1	10	100	1000	10000
検査例数	6	9	9	6	9	8	8	8	7	9	7	7
潜血 (+)	0	0	1	0	1	0	0	0	2	↑5	↑5	↑7

Fisher の直接確率法 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01 (申請者実施)

雌の高用量群で潜血が多く認められた他は、対照群と各投与群の間に差は認められなかった。

[申請者注:

]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

臓器重量；6 カ月間投与終了後に全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精のう、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目		性別及び用量群 (mg/kg/day)												
		雄					雌							
		1	10	100	1000	10000	1	10	100	1000	10000			
副腎	重量					↑153								↑148
	対体重比					↑169								↑138
精巣	重量					↑124								
	対体重比					↑124								
精囊	重量				↑170									
	対体重比				↑170									
脾臓	重量					↑187								
	対体重比					↑187								
脾臓	重量					↑200								
	対体重比					↑200								
肺	重量					↑200								
	対体重比					↑200								
腎臓	重量													
	対体重比			↑135		↑129								

Student の t 検定 ↑↓:p<0.05 ↑↓:p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

10000 mg/kg 群雄の脾臓、副腎、精巣及び同群雌の副腎で重量及び対体重比とも増加が認められたが、病理組織学的検査では、対応する変化は見出されなかったことから、検体投与との関連性はないと判断された。

[申請者注：

]

肉眼的病理検査；途中死亡例ではその都度、生存例では投与終了時に検査を行った。

対照群、投与群とも肺炎がみられた以外に著変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、主要組織について病理標本を作製し、鏡検した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

対照群を含む全群で病理組織学的変化が観察されたが検体投与によると思われる所見は見られなかった。

[申請者注：

]

以上の結果から、本検体の6ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験において、検体投与による中毒症状は何も見出されず無毒性量は10000 mg/kg/day、と考えられた。なお、高用量群である10000 mg/kg群では薬液が粘稠となり、投与手技が非常に困難であり、誤飲による肺炎が多かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性試験 (資料 T-3.1)

試験機関 : 慶応大学医学部薬化学研究所

佐々木研究所

日本実験医学研究所

報告書作成年 : 1977 年

検体の純度 :

供試動物 : Donryu 系ラット、1 群雌雄各 45 匹、開始時 4 週齢、開始時体重 : 雄 平均 55.6 g、  
雌 平均 54.1 g

投与後 6 カ月 (26 週) 及び 12 カ月 (53 週) に 1 群雌雄各 6 匹ずつ、24 カ月 (110 週)  
に 1 群雌雄各 10 匹ずつを屠殺し、さらに 112 週目に残りの生存動物を屠殺し、剖検  
並びに病理組織検査を実施した。

投与期間 : 24 カ月 (112 週) (1974 年 6 月 ~ 1976 年 6 月)

投与方法 : 検体を 0、0.048、0.48 及び 4.8% の濃度で飼料中に混入し、24 カ月間にわたって随時  
摂食させた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡数 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中、検体投与に起因すると思われる症状は認められなかった。投与終了時  
までの途中死亡数は対照群、0.048、0.48 及び 4.8% 投与群の雄で各々 16、17、18、18  
例、雌で 18、14、17、19 例であり、投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与 26 週までは週 1 回、それ以後は 2 週毎に、全生存動物の体重測定を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

投与週	性及び用量 (%)					
	雄			雌		
	0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
4						↓96
21		↑105				↑104
22		↑106				↑105
23		↑106				
24		↑106				↑105
25		↑105				↑105
26		↑105				↑106
28						↑107
30						↑107
32						↑107
34						↑107
36						↑106
38						↑107
40						↑106
42						↑107
44						↑106
48						↑107
86			↑111			
88			↑113			
90			↑113			
92			↑113			
94			↑114			
96			↑112			
98			↑113			↑115
100			↑112			↑118
102						↑118
106						↑113

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

4.8%群の雄では投与86～100週で、雌では投与21、22、24～48週、98～106週でそれぞれ対照群に比べ有意な体重増加が認められたが、発生が一時的であることから、検体投与の影響ではないと判断された。

0.48%群の雄では投与21～26週で対照群に比べ有意な体重増加が認められたが、発生が一時的であり、用量との間に明確な関連性もなかったことから、検体投与の影響

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ではないと判断された。

0.048%群雄雌及び0.48%群雌では対照群と同様の推移を示した。

摂餌量及び食餌効率； 投与26週までは週1回、それ以後は2週ごとに測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率ともに各投与群と対照群の間に有意な差を認めなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (%)		0.048	0.48	4.8
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	30.1	293.7	2943.3
	雌	33.0	325.2	3145.7

血液学的検査； 投与 26、53 及び 110 週目の屠殺例について、尾静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球分類像

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期 (週)	性別及び用量群 (%)					
		雄			雌		
		0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
ヘモグロビン	26			↑105			
ヘモグロビン	53						↓89
白血球	26			↓75			
白血球	53			↓58			
白血球	110						↓76
好酸球	110			↓38			

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

4.8%群雄で26週時に白血球数の減少、ヘモグロビンの増加、53週時に白血球数の減少、110週時に白血球像で好酸球の減少が認められ、さらに同群雌で53週時にヘモグロビンの減少、110週時に白血球数の減少が認められたが、雄雌一貫性がなく、特に検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査； 投与 26、53 及び 110 週目の屠殺例について、心臓より採血し、以下の項目の測定を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

総蛋白、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール (T. Chol)、血糖、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)

いずれの検査時期についても各投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

尿検査；投与26、53及び110週目の屠殺例について以下の項目を検査した。

潜血、ケトン体、糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査時期 (週)	性別及び用量群 (%)					
		雄			雌		
		0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
蛋白	26			↓69			
蛋白	53						↓46

Dunnettの多重比較検定 ↑↓:p≤0.05    ↑↓:p≤0.0 (申請者実施)

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

対照群と投与群ともに検体投与に関連付けられる異常は認められなかった。

[申請者注：

]

臓器重量；投与26、53及び110週目の計画殺動物及び投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

項目		検査 時期 (週)	性別及び用量群 (%)					
			雄			雌		
			0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
脳	重量 対体重比	53			↓90			
腎 (右)	重量 対体重比	110			↑121			↑122
腎 (左)	重量 対体重比	110			↑116			
腎 (右)	体重 対体重比	110			↑124			
腎 (左)	体重 対体重比	110			↑121			
脾臓	体重 対体重比	110					↑146	

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

投与 26 週時は重量、対体重比とも、いずれの群においても対照群との間に差がみられなかった。4.8%群雄で投与 53 週時に脳重量の有意な減少、投与 110 週時に左右腎臓の重量・対体重比の有意な増加、また、0.48%群雌で投与 110 週時に腎臓重量及び脾臓重量の対体重比の有意な増加が認められたが、病理組織学的に異常は観察されなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

肉眼的病理検査 ; 投与26、53及び110週目の屠殺例及び試験終了時の生存例について検査を行った。また、途中死亡例ではできるだけその都度、検査を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

所見/用量群 (%)	雄				雌			
	0	0.048	0.48	4.8	0	0.048	0.48	4.8
途中死亡・切迫殺								
検査動物数	11	13	13	16	13	10	14	14
肺 : うっ血	3	1	5	6	1	4	5	↑6
肺 : 赤色肝変化	3	5	3	6	6	↓0	4	3

Fisher の直接確率法 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01 (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

各検査時期・雄雌とも対照群を含む各群で肺の充血・うっ血が多くみられた。その他、投与53週時には対照群を含む3例で腎水腫、4.8%群2例で胸腺萎縮、投与110週時には投与群で下垂体のうっ血・出血が認められたが、投与量との関連性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

[申請者注：

]

病理組織学的検査；投与 26、53 及び 110 週目の計画殺動物及び投与終了時の生存例について以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。投与期間中の途中死亡例についても可能な限り、検査を行った。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、胃、小腸、大腸、リンパ節、坐骨神経、唾液腺、眼、膵臓、膀胱、筋肉、皮膚

[非腫瘍性病変]

非腫瘍性病変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下表に示す。

所見／用量群 (%)	雄				雌			
	0	0.048	0.48	4.8	0	0.048	0.48	4.8
110 週計画殺								
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肺：気管支周囲炎	6	5	5	3	4	↓0	4	4

Fisher の直接確率法    ↑↓:p<0.05    ↑↓:p<0.01 (申請者実施)

各検査時期・各群雄雌とも検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。途中死亡例についても同様であった。

[申請者注：

]

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

腫瘍性病変としては、発生頻度に検体投与に関連した明らかな増加は観察されなかったことから、検体投与による催腫瘍性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

以上の結果から本検体の24カ月間飼料混入投与による慢性毒性試験において、血液学的検査及び臓器重量で変化が散見されたものの、いずれも雄雌一貫性がなく、病理検査でも変化を裏付ける所見が認められないことから、検体投与に関連した中毒症状とは考えられなかった。従って本検体の無毒性量は4.8%（雄 2943.3 mg/kg/day、雌 3145.7 mg/kg/day、）と判断された。

[申請者注:]





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 2. 腫瘍性病変

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (%)	0	0.048	0.48	4.8	0	0.048	0.48	4.8
110+112 週最終計画殺動物									
甲状腺	所見\検査動物数	17	16	15	15	15	19	16	14
	甲状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
死亡・切迫殺動物									
全身	所見\検査動物数	6	9	8	14	8	6	11	9
	白血病 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	6	9	8	14	8	6	11	9
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
全動物									
甲状腺	所見\検査動物数	40	41	40	43	40	41	42	40
	甲状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
全身	所見\検査動物数	40	41	40	43	40	41	42	40
	白血病 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	40	41	40	43	40	41	42	40
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
検査せず <sup>注</sup>		5	4	5	2	5	4	3	5
合計	良性腫瘍数	0	0	1	0	1	0	1	0
	悪性腫瘍数	0	0	0	0	2	0	0	0
	腫瘍総数	0	0	0	0	3	0	0	0
	担良性腫瘍動物数	0	0	1	0	1	0	1	0
	担悪性腫瘍動物数	0	0	0	0	2	0	0	0
	担腫瘍動物数	0	0	0	0	3	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 ↑↓:p≤0.05 ↑↓:p≤0.01

注 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性発がん性試験 (資料 T-3.2)

試験機関 : 慶応大学医学部薬化学研究所

佐々木研究所

日本実験医学研究所

報告書作成年 : 1977 年

検体の純度 :

供試動物 : ICR-JCL 系マウス、1 群雌雄各 60 匹、開始時体重 13~18 g

投与後 6 ヶ月 (26 週) 及び 12 ヶ月 (53 週) に 1 群雌雄各 6 匹ずつ、24 ヶ月 (104 週) に 1 群雌雄各 10 匹ずつを屠殺し、さらに投与 106 週目に残りの生存動物を屠殺し、剖検並びに病理組織検査を実施した。

投与期間 : 24 ヶ月 (106 週) (1974 年 4 月~1976 年 4 月)

投与方法 : 検体を 0、0.048、0.48 及び 4.8%の濃度で固形飼料中に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般症状及び死亡例 ; 一般症状及び生死を毎日観察した。

各群とも検体投与に起因すると思われる症状はなく、特記すべき変化は認められなかった。投与終了時までの途中死亡数は、0、0.048、0.48 及び 4.8%の投与群の雄で各々 29、30、29、29 例、雌で各々 29、27、28、29 例であり、投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与 26 週までは週 1 回、それ以後は 2 週毎に、全生存動物の体重測定を行った。

全期間を通じ雄雌とも対照群と各投与群の間に差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与 26 週までは週 1 回、それ以後は 2 週ごとに測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率ともに各投与群と対照群の間に有意な差を認めなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

投与量 (%)		0.048	0.48	4.8
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	66.2	666	6748
	雌	67.1	641	6372

血液学的検査；投与26、53及び104週目の屠殺例について、尾静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数及び白血球分類像

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項目	検査 時期 (週)	性別及び用量群 (%)					
		雄			雌		
		0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
リンパ球	53			↓80			
分葉核球	53			↑169			
単球	104						↓53
分葉核球	104						↑113

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

4.8%群雄で投与53週時にリンパ球の減少並びに分葉核球の増加が、雌で投与104週時に単球の低下及び分葉核球の増加が認められたが、いずれも雌雄一貫性がなく、1検査期のみの変化であることから、検体投与による影響とは判断されなかった。

血液生化学検査；投与26、53及び104週目の屠殺例について、右心室より採血し、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 (A/G比)、尿素窒素 (BUN)、総コレステロール (T. Chol)、血糖、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)

次表に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

項目	検査 時期 (週)	性別及び用量群(%)					
		雄			雌		
		0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
GOT	26						↓82
GPT	26						↓52
GPT	53						↓73
総蛋白	53			↑106			
A/G	104						↑126
尿素窒素	104						↓83

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

4.8%群の雌雄で、GOT, GPT及び尿素窒素において各検査時期に対照群との間に有意な差が散見されたが、いずれも雌雄一貫性がない変化あるいは1検査期のみの変化であることから、検体投与による影響とは判断されなかった。

[申請者注 :

]

尿検査 ; 投与26、53及び104週目に屠殺した全例について実施した。

いずれの検査時期・検査項目においても各投与群で異常は認められなかった。

臓器重量 ; 投与26、53及び104週目の屠殺例及び投与終了時（投与106週）の生存例について、臓器重量を測定、対体重比も算出した。

項目		検査 時期 (週)	性別及び用量群(%)					
			雄			雌		
			0.048	0.48	4.8	0.048	0.48	4.8
胸腺	重量	104						↑127
	対体重比							↑130
脾臓	重量	104						↓65
	対体重比							↓64
精巣(右)	重量 対体重比	104			↓87			

Student の t 検定 ↑↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした時の数

投与26及び53週時では各投与群とも重量、対体重比ともに変化を認めなかった。4.8%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

群雄で投与104週時に右精巣重量の減少、雌で胸腺の重量及び対体重比の増加、脾の重量及び対体重比減少がみられたが、精巣については左右一貫性がなく、胸腺及び脾では雄雌一貫性がないことから検体投与との関連性はないと判断された。

[申請者注：

]

肉眼的病理検査；投与26、53及び104週目に屠殺した全例及び投与終了時（投与106週）の生存例について実施した。また、途中死亡例についてもできるだけ検索した。

所見／ 用量群 (%)	雄				雌			
	0	0.048	0.48	4.8	0	0.048	0.48	4.8
途中死亡例								
検査動物数	23	21	19	22	22	20	24	21
肺：赤色肝変化	5	2	2	↓0	2	1	5	5

Fisher の直接確率法 ↑↓:  $p \leq 0.05$     ↑↓:  $p \leq 0.01$  (申請者実施)

各検体投与群の雌雄において、種々の剖検所見が観察されたが、検体投与に関連づけられる異常は認められなかった。

[申請者注：

]

病理組織学的検査；投与26、53及び104週目に屠殺した全例及び投与終了時（投与106週）の生存例について以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。投与期間中の途中死亡例についても可能な限り、検査を行った。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、子宮、胃、小腸、大腸、リンパ節、坐骨神経、唾液腺、膵臓、膀胱、筋肉、皮膚

[非腫瘍性病変]

各検査時期において、種々の非腫瘍性変化が観察されたが、検体投与に関連づけられる異常は観察されなかった

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表1に示す。

腫瘍性病変としては、検体投与による発生頻度に明らかな増加は観察されなかったことから、検体投与による催腫瘍性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

以上の結果から、本検体の24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験において、4.8%群の血液所見、血液生化学所見及び臓器重量で変化が散見されたが、いずれも検体投与との相関はなく、その他の所見でも何ら異常は認められなかった。従って本検体の無毒性量は4.8%（雄 6748 mg/kg/day、雌 6372 mg/kg/day、）と判断された。

[申請者注:]


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 腫瘍性病変

転帰	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (%)	0	0.048	0.48	4.8	0	0.048	0.48	4.8
53 週 計 画 殺	肺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
		腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	1
	唾液腺	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
		白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
		白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
104 + 106 週 計 画 殺	肺	所見\検査動物数	19	18	19	19	19	21	20	19
		腺腫 (B)	3	2	2	2	2	1	1	2
		腺癌 (M)	2	3	1	1	2	1	2	1
	肝臓	所見\検査動物数	19	18	19	19	19	21	20	19
		腺腫 (B)	2	0	1	1	1	0	0	1
		腺癌 (M)	2	6	2	4	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数	9	8	9	9	19	21	20	19
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		皮膚	所見\検査動物数	19	18	19	19	19	21	20
	全身	所見\検査動物数	19	18	19	19	19	21	20	19
		線維腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		白血病(M)	0	0	0	0	2	3	5	4
途 中 例	肺	所見\検査動物数	17	12	9	15	15	13	20	13
		腺腫 (B)	1	1	2	2	0	1	0	2
		腺癌 (M)	1	1	1	0	1	0	1	0
	肝臓	所見\検査動物数	17	12	9	15	15	13	20	13
		腺腫 (B)	1	0	1	1	1	0	0	1
		腺癌 (M)	1	2	1	1	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数					15	13	20	13
		線維肉腫 (M)					0	0	1	0
	全身	所見\検査動物数	17	12	9	15	15	13	20	13
		白血病(M)	0	0	0	0	1	2	2	3

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率法 ↑↓: p ≤ 0.05 ↑↓: p ≤ 0.01 (申請者実施)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 腫瘍性病変(続き)

全動物	肺	所見\検査動物数	54	51	50	53	53	53	56	52
		腺腫 (B)	7	4	4	4	4	3	4	5
		腺癌 (M)	3	3	2	2	3	2	3	1
	肝臓	所見\検査動物数	54	51	50	53	53	53	56	52
		腺腫 (B)	4	1	3	4	2	0	2	1
		腺癌 (M)	3	7	3	5	1	2	1	1
	子宮	所見\検査動物数					53	53	56	52
		線維肉腫 (M)					0	0	1	1
	乳腺	所見\検査動物数					53	53	56	52
		線維肉腫 (M)					1	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	54	51	50	53	53	53	56	52
		線維腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
全身	所見\検査動物数	54	51	50	53	53	53	56	52	
	白血病(M)	3	2	1	3	5	4	7	6	
	検査せず*注	6	9	10	7	7	7	4	8	
合計	良性腫瘍数	12	5	7	8	7	3	6	6	
	悪性腫瘍数	9	12	6	10	10	8	12	9	
	腫瘍総数	21	17	13	18	17	11	18	15	
	担良性腫瘍動物数	11	5	7	7	6	3	6	6	
	担悪性腫瘍動物数	9	12	6	11	8	9	11	8	
	担腫瘍動物数	19	16	13	18	13	11	17	13	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の直接確率法 ↑↓:  $p \leq 0.05$     ↕:  $p \leq 0.01$  (申請者実施)

注 : 死後変化のため組織学的検査を実施できなかった動物数

イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-3.3)

試験機関：株式会社 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2014 年

検体純度：

供試動物：Marshall beagle、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 6 カ月齢

投与期間：52 週間（雄；2013 年 6 月 17 日～2014 年 6 月 16 日）

（雌；2013 年 6 月 18 日～2014 年 6 月 17 日）

投与方法：検体を 0、1000、6000 及び 36000 ppm の濃度で基礎飼料に混入し、52 週間にわたって毎日摂食させた。検体を混入した飼料は投与開始前に 1 回、投与期間中は 4 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物を対象として、一般状態と死亡の有無を毎日観察した。

いずれの投与群においても、雌雄ともに死亡は認められなかった。

一般状態の変化として、36000 ppm 群の雌雄に黒色便が観察されたが、検体の色に由来するものと考えられ、毒性学的意義はないと判断した。

詳細な状態の観察；投与開始前に 1 回及び投与期間中は毎週 1 回、全動物を対象として、以下の項目に関する観察をスコアリング基準を用いて行なった。

ホームケージ：活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣（間代性・強直性）

ケージからの取り出し易さ：社交性（友好的、無関心、攻撃的）

オープンフィールド：活動性（探索行動を含む）、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、歩行状態（運動協調性を含む）、呼吸状態、皮膚・被毛の状態（立毛など）、眼球の状態、眼瞼の状態（閉鎖の有無）、瞳孔の状態（散瞳、縮瞳）、流涙、流涎、分泌物（眼、耳孔、鼻孔、膣などからの分泌物）、眼球結膜・口腔粘膜の状態（貧血、充血）、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺

### 激に対する反応

触診：外皮（指間・趾間部の腫脹、爪の異常）、筋肉（発達、緊張度）  
投与期間を通じて、いずれの投与群にも雌雄ともに対照群と比較してスコアが有意に変動した観察項目は認められなかった。

体重変化；投与開始前に1回及び投与1～13週までは毎週1回、その後は4週間に1回の頻度で全動物を対象として体重を測定した。

投与期間を通じて、いずれの投与群においても雌雄ともに対照群と比較して有意差はなく、ほぼ同様に推移した。

摂餌量；投与開始前に1回及び投与期間中は毎日、全動物を対象として摂餌量を測定した。

投与期間を通じて、いずれの投与群においても雌雄ともに対照群と比較して有意差はなく、ほぼ同様に推移した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1000	6000	36000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	29.8	174	1074
	雌	31.6	178	1174

血液学的検査；投与開始前ならびに投与26及び52週時に、全動物を対象として16時間以上の絶食後に橈側皮静脈から採血し、以下の項目に関する血液学的検査を行なった。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球数、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

いずれの検査時期においても、雌雄の各投与群で対照群と比較して有意差の認められた検査項目はなかった。

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与26及び52週時に、全動物を対象として16時間以上の絶食後に橈側皮静脈から採血し、以下の項目に関する血液生化学的検査を行なった。

AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT（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（ALP）、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（ $\gamma$ -GTP）、グルコース（Glucose）、総コレステロール（T-Cho）、トリグリセリド（TG）、総ビリルビン（T-Bil）、尿素窒素（UN）、クレアチニン（Crea）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、クロー

ル (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (IP)、総蛋白 (TP)、蛋白分画 (Protein fraction、%) (アルブミン、 $\alpha$ 1-グロブリン、 $\alpha$ 2-グロブリン、 $\alpha$ 3-グロブリン、 $\beta$ -グロブリン、 $\gamma$ -グロブリン)、A/G 比 (A/G ratio)、アルブミン (Albumin)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目及び検査週		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		1000	6000	36000	1000	6000	36000
ALT	開始前	121	128	108	116	78	104
	26 週	↑156	↑167	136	99	84	86
	52 週	149	141	125	94	78	88
UN	開始前	105	123	137	↑131	↑136	↑137
	26 週	90	100	94	144	149	135
	52 週	100	92	100	↑132	↑133	105
Na	開始前	101	102	101	99	99	99
	26 週	102	↑102	101	100	99	99
	52 週	101	↑102	↑102	101	101	100
Cl	開始前	101	101	101	↓98	98	↓98
	26 週	101	101	101	100	100	99
	52 週	101	102	102	100	101	↓98
$\alpha$ 2-グロブリン	開始前	102	92	97	103	102	103
	26 週	95	↓89	↓89	110	114	116
	52 週	97	↓88	↓91	101	96	104

Dunnett 検定 : ↑↓ P<0.05、↑↓ P<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

ALT が投与 26 週時に 1000 及び 6000 ppm 群の雄において、UN が投与 52 週時に 1000 及び 6000 ppm 群の雌においてそれぞれ有意に増加したが、ともに 36000 ppm 群では対照群との間で有意差が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。Na が投与 26 週時に 6000 ppm 群の雄、投与 52 週時に 6000 及び 36000 ppm 群の雄において有意に増加したが、6000 ppm 群における変化が 36000 ppm 群より大きいことから用量依存性がなく、毒性を示唆するものとは考えられなかった。Cl が投与 52 週時に 36000 ppm 群の雌において有意に低下したが、背景データの範囲 (11 か月齢以上 : 107~113 mEq/L) 内であり、同群の投与開始前及び 26 週時の値と比べほぼ同様であったことから、毒性を示唆するものとは考えられなかった。 $\alpha$ 2-グロブリンが投与 26 及び 52 週時に 6000 及び 36000 ppm 群の雄において有意に低下した。それぞれ背景データの範囲 (11 か月齢以上 : 3.5~4.5%) からわずかに逸脱する個体が認められたものの、6000 及び 36000 ppm 群間で差が無く、用量との関連性が認められないこと、さらに他の蛋白分画には有意差がないことから毒性を示唆する変化とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前ならびに投与 26 及び 52 週時に動物を対象として、以下の項目に関する尿検査を行なった。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、沈渣、尿量、比重

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目及び検査週		性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		1000	6000	36000	1000	6000	36000
尿量	52 週	128	75	65	↓35	78	104

Dunnett 検定：↑↓ P<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

投与 52 週時の 1000 ppm 群の雌の尿量に有意な低値が認められたが、6000 及び 36000 ppm 群では低下傾向がないことから検体投与とは関連のない偶発的変化と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 52 週時に全動物を対象として、眼科学的検査を行った。前眼部を肉眼的ならびにスリットランプを用いて観察し、中間透光体はスリットランプ、眼底部は眼底カメラを用いて検査した。

いずれの検査時期においても異常は認められなかった。

臓器重量；52 週間投与終了後に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量も算出した。

肝臓（胆嚢を含む）、腎臓（両側）、副腎（両側）、脾臓、心臓、肺、胸腺、脳（大脳及び小脳）、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

各投与群の雌雄において、絶対重量及び相対重量とも、いずれの臓器にも対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査；52 週間投与終了後に全動物を対象として、剖検を行った。

6000 ppm 群の雌の 1 例の結腸に多巣性の暗赤色巣が認められたが、対応する病理組織学的変化はなく、高用量である 36000 ppm 群では認められないことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。この他では、いずれの動物にも異常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全動物を対象として、以下の臓器・組織について病理標本作製し、病理組織学的検査を行なった。

脳（大脳、小脳、橋及び延髄）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経（筋

肉に近い部分)、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨及び大腿骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、胸部大動脈、舌、咽頭、唾液腺(下顎腺及び耳下腺)、食道、胃、肝臓、胆嚢、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺及び気管支、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮(角部、体部及び頸管部)、膣、眼球(網膜及び視神経を含む)、涙腺、骨格筋(下腿三頭筋)、皮膚、乳腺及び肉眼的異常部位

いずれの投与群の雌雄においても、対照群と比較してその発生頻度に統計学的有意差のある病変は認められなかった。

雌では、下顎腺の単核細胞浸潤が36000 ppm群で4例中2例、1000 ppm群で4例中2例に認められたが、その発生頻度は背景データの範囲内であったため、検体投与の影響ではないと判断した。

本検体のイヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験では、一般状態の観察において36000 ppm群の雌雄に黒色便が認められた。しかし、剖検では関連する変化は観察されず、病理組織学的検査においても異常は認められなかったことから、検体の色に由来する毒性学的意義のない変化と判断した。その他の検査項目においても、各投与群の雌雄動物には検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

以上のことから、本検体は36000 ppm(1000 mg/kg/day相当量)の高用量においてもビーグル犬に明瞭な毒性を惹起することはなく、無毒性量は雌雄ともに36000 ppm(雄:1074 mg/kg/day、雌:1174 mg/kg/day)と考えられた。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(6) 繁殖毒性及び催奇形性

マウスを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料 T-4.1)

試験機関：慶応大学医学部薬化学研究所

佐々木研究所

日本実験医学研究所

報告書作成年：1977年

検体の純度：

供試動物：ICRマウス（ICR-JCL）

一群当たり動物数：P世代 雄30匹、雌65匹

F<sub>1</sub>世代 雄54～71匹、雌51～69匹

F<sub>2</sub>世代 雄55～72匹、雌41～57匹

投与期間：P世代；離乳時（3週齢）からF<sub>1b</sub> 離乳時まで

F<sub>1</sub>世代；離乳時（3週齢）からF<sub>2b</sub> 離乳時まで

F<sub>2</sub>世代；離乳時（3週齢）から16週齢まで

（1974年10月～1976年4月）

投与方法：検体を0、0.012及び1.2%添加した飼料を、試験期間を通して自由に摂食させた。

[用量設定根拠]

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1に示す。

①繁殖性に及ぼす影響

親動物：

一般状態及び死亡率；全試験期間を通して、全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

体重及び摂餌量；交配前3カ月間の生育期（投与0～13週）は雌雄の体重を週1回測定し、繁殖期間中は雌の体重を妊娠1、3、5、7、9、11、13、15、17及び19日に毎日測定した。

3カ月間の生育期における雌雄の摂餌量を週1回測定し、1匹当たりの1日の摂餌量（g/rat/day）として算出した。

食餌効率；雌雄について、次の式から食餌効率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

$$\text{食餌効率} = \{3 \text{ カ月間の生育期の体重増加量 (g) / 総摂餌量 (g)}\} \times 100$$

検体摂取量；3 カ月間の生育期の雌雄について、体重と摂餌量に基づき、平均検体摂取量 (mg/kg/day) を算出した。

交配及び妊娠の確認；3カ月間の生育期の後、同群の雌雄を交配した。交配確認日を妊娠1日とした（交配の確認方法は報告書に記載なし）。妊娠の確認は分娩の有無又は着床痕の有無によって行った。

第1産目（F<sub>1a</sub>及びF<sub>2a</sub>）は新生児の観察を行い、離乳後児動物は屠殺した。休養期間をおいた後再び交配し、第2産目（F<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>）では、妊娠雌のうち一群6～11腹を妊娠19日に開腹して出生前の胎児の催奇形性検査（開腹群）に、残りは出産させて、一群5～7腹を児動物の観察に、他を継代用にあてた。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び分娩の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = (\text{交尾雌数} / \text{交配に使用した雌数}) \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = (\text{出産雌数} / \text{交尾雌数}) \times 100 \text{ (第1産目)}$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = (\text{妊娠雌数} / \text{交尾雌数}) \times 100 \text{ (第2産目)}^1$$

妊娠期間＝妊娠1日から分娩日までの日数

産児数：生後0日に出生児数を調べた。

着床数（第2産目）

臓器重量；F<sub>2b</sub>について、離乳後3カ月間（生育期）の投与終了後、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓（左右）、副腎（左右）、精巣（左右）、前立腺、卵巣（左右）、子宮の重量を測定し、対体重比を算出した。

骨格検査；F<sub>2b</sub>について、離乳後3カ月間（生育期）の投与終了後骨格検査を行った。

児動物：

一般状態；哺育期間中、全児動物の一般状態及び死亡の有無を観察した。

生存児数；生後0日に生存児数を調べた。

性比；生後0日に生存児の性別判定を行い、総生存児数に対する雄の百分率として性比を求めた。

体重；第2産児（F<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>）について、生後0、3、6、9、12、15、18及び21日に体重を測定した。

<sup>1</sup> 第2産目では、交尾雌数に開腹群の雌を含むため、出産率ではなく妊娠率を算出した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

生存率； 第2産児（F<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>）について、生後 0、3、6、9、12、15、18及び21日に、生後0日の生存児数に対する変動率（%）として生存率を算出した。

臓器重量；第2産児（F<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>）について、離乳時に肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び子宮の重量を測定した。

骨格検査；第2産児（F<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>）について、離乳時に骨格検査を行った。

## ②催奇形性検査

第2産目（F<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>）の母動物を妊娠19日に開腹して、着床数、生存児数を調べた。生存胎児について、性別及び外表異常の有無を調べ、骨格標本を作製して骨格の異常、変異及び骨化不全（骨化進行度の指標）の有無を検査した。

結果：概要を表 2（親動物）及び表3（児動物及び胎児） に示す。

### 親動物に対する影響

一般状態及び死亡；試験期間中、検体投与に関連した臨床所見及び死亡は認められなかった。

体重； 生育期間において、P 世代では体重に検体投与の影響は認められなかった。0.012%投与群では、F<sub>1</sub>世代の雌で投与 4、5 及び 7 週に対照群に比べて有意な低値がみられたが、10 週以降は対照群の値を上回り、3 カ月の生育期間における体重増加量には有意差はみられず、F<sub>2</sub>世代では同群で体重増加抑制は認められなかったことから、この変化は偶発的なものと考えられた。1.2%投与群では、F<sub>1</sub>世代の雌で投与 4、5、7、8 及び 9 週、F<sub>2</sub>世代の雄で投与 10 及び 13 週、雌で投与 4 及び 5 週に対照群に比べて有意な低値がみられ、F<sub>2</sub>世代の雄では 3 カ月の生育期間における体重増加量にも有意な低値がみられた。

妊娠期間中の母動物では、P 世代の第 1 産目において、1.2%投与群の妊娠 19 日の体重及び妊娠 1～19 日における体重増加量が有意に低下したが、第 2 産目ではいずれの投与群の体重及び体重増加量にも有意差は認められなかった。

F<sub>1</sub>世代では、第 1 産目において、0.012%投与群の妊娠 7 及び 9 日に有意な高値が、1.2%投与群の妊娠 1 日に有意な低値が、同群の妊娠 13 日には有意な高値がみられたが、体重増加量には有意差はみられず、一定の傾向は認められなかった。第 2 産目ではいずれ投与群の体重及び体重増加量にも有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；いずれの世代においても、各投与群の摂餌量及び食餌効率には、対照群と比べて統計学的に有意な差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科研製薬（株）にある。

繁殖成績；各投与群の交尾率、出産率（第1産目）及び妊娠率（第2産目）には、いずれの世代においても統計学的な有意差はみられなかった。妊娠期間については、P世代の1.2%投与群の第2産目で対照群の値を下回り、有意差がみられたが、第1産目及びF<sub>1</sub>世代では同様の傾向は認められず、偶発的なものと考えられた。平均産児数及び着床数にも検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；F<sub>2b</sub>の3カ月間の投与終了後において、雄では下垂体の対体重比及び腎臓の絶対重量に有意な減少が認められた。雌では、甲状腺の絶対重量、胸腺、脾臓及び腎臓の対体重比並びに子宮の絶対重量及び対体重比に有意な低値が認められた。これらの変化には、性別及び用量による一定の傾向が認められないことから、検体投与による影響とは考え難い。

[申請者注：

]

骨格検査；F<sub>2b</sub>の3カ月間の終了後における骨格検査では、いずれの投与群にも骨格異常の発現はみられず、変異（腰肋骨）及び骨化不全（胸骨骨化不全）の発現率に有意差は認められなかった。

#### 児動物に対する影響

生存児数、性比、体重及び外表異常の発現頻度；新生児の観察において、いずれの指標にも検体投与の影響は認められなかった。

哺育児の体重；0.012%投与群において、F<sub>1b</sub>で生後3～9日及び21日に有意な低値がみられたが、F<sub>2b</sub>では生後6日を除き、哺育児の体重は対照群と同等又はそれを上回っており、哺育児の体重増加抑制に再現性はみられなかった。1.2%投与群では、F<sub>1b</sub>では生後3～21日、F<sub>2b</sub>では生後6～12日に有意な低値がみられた。

哺育児の生存率；生後0～21日までの哺育児の生存率には検体投与の影響は認められなかった。

離乳時の臓器重量；F<sub>1b</sub>では、0.012及び1.2%投与群の肝臓、腎臓及び脾臓の絶対重量が対照群の値に比べて有意に低かった。対体重比では、0.012%投与群の子宮並びに1.2%投与群の腎臓、精巣及び子宮に有意な増加がみられた。これらは、F<sub>1b</sub>離乳児の体重低下に起因するものと考えられた。F<sub>2b</sub>においても、0.012%投与群で肝臓及び腎臓の対体重比、1.2%投与群で肝臓及び腎臓の絶対重量及び対体重比、並びに脾臓の絶対重量が有意に低下し、F<sub>1b</sub>と同様な傾向がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

離乳時の骨格検査；いずれの世代においても骨格異常の発現はみられず、各投与群の骨格変異（腰肋骨）及び骨化不全（胸骨骨化不全）の発現率にも対照群との間で有意差は認められなかった。

#### 胎児に対する影響

外表検査；いずれの試験群においても、開腹群の胎児には外表異常は認められなかった。

骨格検査；F<sub>1b</sub>の1.2%投与群で、腰肋骨の発現頻度に有意な増加がみられた。しかし、同群のF<sub>1b</sub>離乳児、F<sub>2b</sub>胎児及び離乳児では、この変異の発現頻度の有意な増加はみられなかった。いずれの世代においても、各投与群における骨格異常、変異及び骨化不全の発現率には対照群と比べて有意な差は認められなかった。

以上の結果から、本検体を2世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、1.2%投与群において、親動物ではF<sub>1</sub>雌及びF<sub>2</sub>雌雄で一時的な体重増加抑制が、児動物ではF<sub>1b</sub>及びF<sub>2b</sub>で哺育期間中一貫した体重低値が認められた。繁殖能には検体投与の影響は認められず、児動物及び胎児で骨格異常及び変異の発現頻度の増加はみられなかった。したがって、本試験における一般毒性に対する無毒性量は親動物及び児動物とも0.012%（P雄：18.5 mg/kg/day、

P雌：21.4 mg/kg/day、

F<sub>1</sub>雄：17.6 mg/kg/day、

F<sub>1</sub>雌：21.2 mg/kg/day、

F<sub>2</sub>雄：19.3 mg/kg/day、

、F<sub>2</sub>雌：22.9 mg/kg/day、

）であると判断される。繁殖能に対する無毒性量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科研製薬（株）にある。

表 1. 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (3 カ月間)	交尾確認 (妊娠 1 日)	体重、摂餌量を週 1 回測定
	交配 (第 1 産目、F <sub>1a</sub> ) 妊娠 (3 週間) 出産 哺育 (3 週間) 離乳		交配状況の観察 妊娠 1~19 日に隔日で体重を測定 出産状況の観察  新生児の観察、離乳後と殺
	交配 (第 2 産目、F <sub>1b</sub> ) 妊娠 (3 週間)	交尾確認 (妊娠 1 日)	交配状況の観察  妊娠 1~19 日に隔日で体重を測定 開腹群の胎児の催奇形性検査
	出産 哺育 (3 週間)	F <sub>2</sub> 世代の各群雄 54~71 匹、雌 51~69 匹を継代用の腹から選抜	出産状況の観察 産児数、外表異常及び性別検査  生後 0、3、6、9、12、15、18 及び 21 日に生存児数、死亡児数観察、児動物の体重測定
	離乳		離乳児の臓器重量測定、骨格検査
F <sub>1</sub>	生育 (3 カ月間)	交配 (第 1 産目、F <sub>2a</sub> ) 妊娠 (3 週間) 出産 哺育 (3 週間) 離乳	(P 世代に準ずる)
	交配 (第 2 産目、F <sub>2b</sub> ) 妊娠 (3 週間)		(P 世代に準ずる)
	出産 哺育 (3 週間)	F <sub>1</sub> 世代の各群雄 55~72 匹、雌 41~57 匹を継代用の腹から選抜	(P 世代に準ずる)
	離乳		(P 世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	生育 (3 カ月間)		(P 世代に準ずる) 3 カ月間の投与終了後、臓器重量測定、骨格検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表2. 結果の概要－親動物

世代		親動物:P、児動物:F <sub>1</sub>			親動物:F <sub>1</sub> 、児動物:F <sub>2</sub>			親動物:F <sub>2</sub> (生育期のみ)			
投与量 (%)		0	0.012	1.2	0	0.012	1.2	0	0.012	1.2	
動物数	雄	30	30	30	54	65	71	55	72	56	
	雌	65	65	65	58	69	51	41	54	57	
一般状態		異常なし			異常なし			異常なし			
死亡数	雄	0	0	0	5	0	3	1	0	1	
	雌	0	0	0	1	1	1	1	0	0	
生育期	体重	雄		ns	ns		ns	5週↑		ns	10, 13週↓
		雌		ns	ns		4, 5, 7週↓	4週↓ 5, 7週↓ 8, 9週↓		ns	4, 5週↓
	体重増加量 <sup>a</sup>	雄	26.3	25.8	26.2	27.6	26.4	27.3	31.6	30.8	30.1↓
		雌	16.9	16.7	16.8	21.9	21.1	22.3	22.9	22.4	22.2
	摂餌量 <sup>b</sup>	雄	510	503	539	398	415	395	516	503	465
		雌	441	460	475	366	422	396	479	461	464
	食餌効率 <sup>c</sup>	雄	5.15	5.13	4.86	6.94	6.37	6.91	6.12	6.12	6.48
		雌	3.84	3.63	3.54	5.98	5.00	5.63	4.77	4.85	4.79
	平均検体 摂取量 <sup>d</sup>	雄		18.5	1956		17.6	1651		19.3	1789
		雌		21.4	2241		21.2	2070		22.9	2281
親動物	第1産目	交配雌数	60	60	60	58	68	50			
		妊娠雌数	55	47	52	55	61	50			
		交尾率 (%) <sup>e</sup>	93	93	88	100	99	100			
		出産率 (%) <sup>f</sup>	98	84	98	95	91	100			
		平均産児数	11.9	11.3	10.5	10.0	10.5	10.6			
		妊娠期間 (日)	20.0	19.8	20.1	19.9	19.8	20.0			
		妊娠期間中の 体重		ns	19日↓		7日↑↑ 9日↑	1日↓ 13日↑			
		妊娠期間中の 体重増加量 <sup>g</sup>	26.3	26.0	24.5↓	25.0	24.4	25.9			
	第2産目	交配雌数	39	42	43	30	30	35			
		妊娠雌数	32	36	36	29	30	29			
交尾率 (%) <sup>e</sup>		85	98↑	100↑	100	100	100				
妊娠率 (%) <sup>h</sup>		97	89	84	97	100	83				
平均着床数		11.6	11.3	11.8	10.3	11.0	10.4				
平均産児数		10.8	10.5	10.6	9.1	10.2	8.8				
妊娠期間 (日)		20.2	19.9	19.9↓	19.9	19.6	19.9				
妊娠期間中の 体重		ns	ns		ns	ns					
妊娠期間中の 体重増加量 <sup>g</sup>	25.4	23.6	23.9	22.2	24.4	22.4					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 2. 結果の概要—親動物（続き）

世代		親動物:P、児動物:F <sub>1</sub>			親動物:F <sub>1</sub> 、児動物:F <sub>2</sub>			親動物:F <sub>2</sub> (生育期のみ)				
投与量 (%)		0	0.012	1.2	0	0.012	1.2	0	0.012	1.2		
親動物	臓器重量	雄	体重 (g)							44.7	40.6 ↓↓	41.9 ↓
			下垂体 R							ns	ns	90 ↓
			腎臓右 A							ns	ns	87 ↓
			腎臓左 A							ns	ns	87 ↓↓
		雌	体重 (g)							33.5	33.0	33.9
			甲状腺 A							ns	ns	86 ↓
			胸腺 R							ns	ns	82 ↓
			脾臓 R							ns	ns	82 ↓
	骨格検査	検査動物数							30	35	39	
		腰肋骨							4	12	14	
		胸骨核骨化不全							0	1	2	
	検査	異常発現率 (%)							0	0	0	
		変異発現率 (%)							13.3	34.3	35.9	
		骨化不全発現率 (%)							0	2.9	5.1	

↓ ↑ : p<0.05 ↓↓ ↑↑ : p<0.01 ↓ : p<0.001 (報告書に検定法の記載なし) ns : 有意差なし、

<sup>a</sup> : 生育期間における増加量 (g)

<sup>b</sup> : 生育期間における総摂餌量 (g/rat)

<sup>c</sup> : 生育期間における体重増加量 (g) / 総摂餌量 (g) × 100

<sup>d</sup> : 生育期間における平均検体摂取量 (mg/kg/day)

<sup>e</sup> : (交尾雌数/交配雌数) × 100

<sup>f</sup> : (出産雌数/交尾雌数) × 100

<sup>g</sup> : 妊娠 1~19 日の体重増加量 (g)

<sup>h</sup> : (妊娠雌数/交尾雌数) × 100 (第 2 産目では交尾雌数に開腹群の雌を含む)

<sup>i</sup> : 3 カ月間投与終了時の臓器重量、数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

(A : 絶対重量、R : 対体重比)

<sup>j</sup> : 3 カ月間投与終了後に実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 結果の概要－児動物及び胎児

世代		親動物：P、児動物：F <sub>1</sub>			親動物：F <sub>1</sub> 、児動物：F <sub>2</sub>				
投与量 (%)		0	0.012	1.2	0	0.012	1.2		
児動物・新生児	第1産児	検査腹数	55	47	52	55	61	50	
		検査児動物数	653	529	546	552	639	530	
		平均生存児数	11.9	11.3	10.5	10.0	10.5	10.6	
		性比 (%) <sup>k</sup>	51	51	48	53	55	52	
		新生児の 体重 (g)	雄	1.63	1.63	1.68	1.61	1.60	1.61
			雌	1.58	1.59	1.66	1.55	1.57	1.54
		新生児の外表異常 (腹数)	眼瞼開存 4 (2)	眼瞼開存 2 (2)	眼瞼開存 4 (3) 内反足 1 (1)	0	眼瞼開存 2 (2)	0	
	第2産児	検査腹数	32	36	36	29	30	29	
		検査児動物数	346	377	381	264	306	254	
		平均生存児数	10.8	10.5	10.6	9.1	10.2	8.8	
		性比 (%) <sup>k</sup>	58	51	62	57	53	53	
		新生児 体重 (g) <sup>l</sup>	雄	1.72	1.66	1.70	1.66	1.61	1.61
			雌	1.66	1.59	1.65	1.48	1.53	1.54
		新生児の外表異常 (腹数)	0	0	0	0	眼瞼開存 1 (1)	0	
児動物・哺育児	検査腹数		6	5	7	6	5	5	
	平均 体重 (g)	生後0日	1.70	1.69	1.65	1.60	1.58	1.55	
		生後3日	2.92	2.58↓	2.28↓	2.52	2.57	2.45	
		生後6日	4.59	3.95↓	3.48↓	3.92	3.65↓↓	3.48↓	
		生後9日	6.13	5.44↓	4.68↓	4.84	4.88	4.41↓↓	
		生後12日	7.09	6.61	5.82↓	6.03	6.21	5.56↓	
		生後15日	7.98	7.91	6.54↓	7.06	7.04	6.51	
		生後18日	8.75	9.34	7.77↓	7.54	7.89	7.45	
		生後21日	11.72	10.43↓	8.99↓	8.95	9.33	8.82	
	生存率 (%)	生後0日	100	100	100	100	100	98.0	
		生後3日	98.1	100	97.8	90.8	91.1	98.0	
		生後6日	77.4	96.1	87.6	89.2	89.3	98.0	
		生後9日	75.5	88.2	85.4	76.9	89.3	68.0	
		生後12日	67.9	82.4	77.5	76.9	82.1	68.0	
		生後15日	66.0	64.7	77.5	76.9	82.1	68.0	
		生後18日	62.3	62.7	69.7	76.9	82.1	68.0	
		生後21日	62.3	62.7	66.3	75.4	82.1	68.0	
	臓器 重量 <sup>m</sup>	検査児動物数		33	32	59	49	46	34
		肝臓	A	726	627↓	536↓	523	506	443↓
			R	6.32	6.01	6.04	5.89	5.46↓	4.98↓
		腎臓	A	200	175↓	174↓↓	183	172	156↓
			R	1.72	1.67	2.01↑↑	2.07	1.86↓	1.77↓↓
		脾臓	A	87.5	66.3↓	64.3↓↓	54.8	49.0	43.7↓
			R	0.72	0.62	0.71	0.59	0.52	0.51
		精巣	A	62.1	50.9	56.3	47.9	44.1	57.7
			R	0.52	0.49	0.66↑	0.51	0.44	0.62
子宮		A	27.2	33.5	29.3	31.0	23.6	24.6	
		R	0.24	0.34↑	0.53↑	0.35	0.26↓	0.30	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 3. 結果の概要—児動物及び胎児（続き）

世代		親動物：P、児動物：F <sub>1</sub>			親動物：F <sub>1</sub> 、児動物：F <sub>2</sub>			
投与量 (%)		0	0.012	1.2	0	0.012	1.2	
児動物・ 離乳児	骨格検査児動物数 (腹数)	34 (5)	31 (5)	60 (7)	49 (6)	44 (5)	34 (5)	
	腰肋骨	7 (3)	3 (2)	17 (5)	9 (3)	16 (5)	9 (3)	
	胸骨骨化核骨化不全	0	0	0	10 (3)	5 (2)	10 (4)	
	異常発現率 (%)	0	0	0	0	0	0	
	変異発現率 (%)	20.6	9.7	28.3	18.4	36.4	26.5	
	骨化不全発現率 (%)	0	0	0	20.4	11.4	29.4	
胎児	骨格検査胎児数 (腹数)	83 (7)	78 (6)	73 (7)	75 (8)	86 (10)	83 (11)	
	異常	胸骨骨化核癒着	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)
		肋骨癒着	0	0	0	0	0	1 (1)
	変異	頸肋骨	2 (2)	8 (1)	3 (2)	13 (3)	6 (6)	4 (3)
		腰肋骨	22 (6)	6 (1)	32 (6) ↑	25 (6)	30 (8)	28 (7)
		胸骨骨化核非対称	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
		第5胸骨骨化不全	11 (5)	5 (3)	12 (5)	11 (5)	12 (6)	16 (7)
		異常発現率 (%)	0	0	0	0	2.3	3.6
		変異発現率 (%)	28.9	19.2	49.3	52.0	44.2	39.8
		骨化不全発現率 (%)	13.3	6.4	16.4	14.7	14.0	19.3

↓↑ : p<0.05、↓↓↑↑ : p<0.01、↓↓ : p<0.001 (報告書に検定法の記載なし)

<sup>k</sup> : 生後0日における総生存児数に対する雄の百分率

<sup>l</sup> : 測定腹数は開腹群とした雌を除き、0、0.012及び1.2%投与群のP世代でそれぞれ25、30及び29腹、F<sub>1</sub>世代でそれぞれ21、20及び18腹

<sup>m</sup> : 生後21日における臓器重量平均値 [A : 絶対重量比 (mg)、R : 対体重比 (%)]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体のラットにおける催奇形性試験

(資料 T-4.2)

試験機関：株式会社化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体の純度：

供試動物： BrlHan：WIST@Jc1 (GALAS) ラット、1 群雌 24 匹  
週齢；11 週齢、体重；173～226 g

投与期間： 妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間

投与方法： 検体を精製水に溶解させ、0、100、300 及び 1000 mg/kg/day の用量で、妊娠 6 日から 19 日（膣栓または膣垢中に精子を認めた日を妊娠 0 日とした）までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。投与容量は 10 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日の体重に基づいて算出した。対照群の動物には精製水を同様に投与した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物； 投与期間中は 1 日 2 回（投与前及び投与後）、投与開始前の期間及び剖検日は 1 日 1 回の頻度で、動物の生死及び一般状態を観察した。体重を妊娠 0 日、3 日及び妊娠 6 日から 20 日までの間は毎日測定した。妊娠 3 日から 20 日までの各測定日の体重値から妊娠 0 日の体重値を減じて体重増加量を算出した。加えて妊娠 6～20 日の体重増加量を求めた。また、妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じて補正体重を算出した。摂餌量は、妊娠 0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18、18～20 に測定した。妊娠 20 日に母動物を安楽死させて外表、内臓及び子宮内容物の検査を含む肉眼的病理検査を行った。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、着床位置、生存胎児及び胚・胎児死亡数を検査した。また、胎盤重量を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

生存胎児；生存胎児全例を対象として、胎児体重測定、性別の判定及び外表検査を行った。  
外表検査終了後の胎児は安楽死させた後、1 腹の約半数について内臓検査を、  
残りの約半数について骨格検査を行った。

結果： 概要を表 1（母動物の所見）及び表 2（胎児の所見）に示す。

#### 母動物に対する影響

一般状態；試験期間中、いずれの試験群においても異常は観察されなかった。

体重； 母動物の体重、体重増加量及び補正体重には、いずれの投与群においても対照群と比較して有意な差は認められなかった。

摂餌量； 母動物の摂餌量には、いずれの投与群においても対照群と比較して有意な差は認められなかった。

着床所見；妊娠子宮重量、妊娠黄体数、着床数、着床率〔(着床数/黄体数)×100〕及び生存胎児数には、いずれの投与群においても対照群と比較して有意な差は認められなかった。100 mg/kg/day 投与群では、早期吸収胚数及び胚・胎児死亡率の有意な低値並びに胎児生存率の有意な高値がみられたが、死亡率の低値または生存率の高値であるため、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。胎盤重量において、300 mg/kg/day 投与群で有意な高値がみられたが、1000 mg/kg/day 投与群では有意差はみられなかったことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。

肉眼的病理所見；腎盂拡張が対照群、100、300 及び 1000 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 2、1、1 及び 4 例に、腎盂内微細白色顆粒が 300 及び 1000 mg/kg/day 投与群で各 1 例にみられた。その他に甲状腺の肥大が対照群で 2 例（うち 1 例は不妊動物）に、総胆管の拡張が 300 及び 1000 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 2 及び 1 例にみられた。しかし、いずれの所見も対照群でも認められるか、または発生頻度が低かったことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。

#### 胎児に対する影響

体重； 雌雄の胎児体重には、いずれの投与群においても対照群の値と比較して有意な差は認められなかった。

性比； 胎児の性比には、いずれの投与群においても対照群と比較して有意な差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科研製薬（株）にある。

胎児検査；外表検査では、いずれの試験群においても異常は認められなかった。

内臓検査では、100 mg/kg/day 投与群で全内臓逆位、肺葉癒合、肺副葉の欠損、精巣の欠損及び副腎の位置異常の複合奇形が1例観察された。しかし、1例のみの発生であることと、300及び1000 mg/kg/day 投与群で同様の異常の発生はみられないことから、検体投与に関連のない変化と考えられた。

内臓変異として、胸腺頸部残留、腎盂拡張及び左側臍動脈が各試験群で散見されたが、いずれの変異の出現頻度にも投与群と対照群の間に有意な差は認められなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられた。

骨格検査では、300 mg/kg/day 投与群で頸椎椎体の癒合が1例、1000 mg/kg/day 投与群で外後頭骨と第1頸椎椎弓の癒合、頸椎椎体の癒合/分離、胸椎椎体の癒合/分離の複合奇形が1例にみられた。しかし、これらの奇形の胎児出現率及び腹の頻度には、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

骨格変異については、腰肋、第14肋骨、仙椎の腰椎化、波状肋骨等が対照群を含む各試験群で散見されたが、いずれの変異の出現頻度にも投与群と対照群との間に有意な差は認められなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられた。

胎児の骨化進行度において、胸骨分節の骨化数に100及び1000 mg/kg/day 投与群で対照群と比較して有意な高値がみられたが、高値であることと、他の骨の骨化数に変化はみられなかったことから、毒性学的に意味のない変化と考えられた。

以上の結果より、本検体を1000 mg/kg/dayの用量で妊娠ラットに、胚の着床から妊娠末期まで経口投与しても、妊娠の維持または胎児の生存、成長及び分化に影響を及ぼさないと考えられた。したがって、本試験条件下における無毒性量は、母動物及び胎児とも1000 mg/kg/day、  
であると考えられる。また、本検体は1000 mg/kg/dayを妊娠ラットに投与しても胎児に対し催奇形性を示さないものと結論される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 結果の概要—母動物

投与群 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
一群当たりの交配雌数		24	24	24	24	
妊娠雌数		22	23	23	23	
死亡数/切迫殺数		0/0	0/0	0/0	0/0	
臨床所見		異常所見なし				
体重 (g) <sup>1)</sup>	投与前	妊娠 0 日	215.0	213.4	213.6	213.5
		妊娠 3 日	229.4	227.0	228.5	227.3
	投与 期間中	妊娠 6 日	240.7	238.0	240.3	237.0
		妊娠 7 日	245.2	241.4	244.6	241.3
		妊娠 8 日	248.9	244.4	247.7	245.2
		妊娠 9 日	251.9	248.4	250.8	248.8
		妊娠 10 日	256.0	252.3	255.1	253.1
		妊娠 11 日	261.7	258.7	261.8	257.9
		妊娠 12 日	266.3	262.7	267.3	263.6
		妊娠 13 日	271.0	269.0	272.5	266.9
		妊娠 14 日	275.5	274.2	277.1	272.2
		妊娠 15 日	282.4	280.2	283.0	277.0
		妊娠 16 日	290.1	289.3	292.6	284.6
		妊娠 17 日	301.2	300.3	303.3	295.0
		妊娠 18 日	312.7	314.0	316.5	307.3
妊娠 19 日	325.4	325.4	328.8	319.1		
妊娠 20 日	338.7	339.5	341.8	331.2		
補正体重		281.6	276.6	283.6	279.1	
摂餌量 (g/day) <sup>1)</sup>	投与前	妊娠 0-3 日	18.03	17.42	18.13	17.62
		妊娠 3-6 日	20.27	19.93	20.62	19.93
	投与 期間中	妊娠 6-9 日	21.18	20.90	21.40	20.58
		妊娠 9-12 日	22.53	22.04	23.55	22.43
		妊娠 12-15 日	22.40	22.51	23.15	21.75
		妊娠 15-18 日	24.71	24.08	24.98	23.84
		妊娠 18-20 日	25.48	24.00	25.24	24.61
妊娠子宮重量 (g) <sup>1)</sup>		57.1	63.0	58.2	52.1	
着床 所見 <sup>1)</sup>	検査腹数		22	23	23	23
	黄体数		14.1	13.5	13.6	13.0
	着床数		12.7	13.0	12.2	11.0
	着床率 (%)		89.8	95.8	89.9	83.8
	早期吸収胚数 <sup>3)</sup>		1.1	0.2 ↓	0.5	0.7
	後期死亡胎児数 <sup>1)</sup>		0	0	0	0
	胚・胎児死亡率 (%)		7.9	1.8 ↓	4.2	11.0
	生存胎児数		11.6	12.7	11.7	10.3
	胎児生存率 (%)		92.1	98.2 ↑	95.8	89.0
胎盤重量 (g)		0.407	0.414	0.435 ♠	0.417 <sup>2)</sup>	
肉眼的 病理所見 (例数)	腎盂拡張		2	1	1	4
	腎盂内微細白色顆粒		0	0	1	1
	甲状腺肥大		1	0	0	0
	総胆管拡張		0	0	2	1

<sup>1)</sup>: 群平均値、<sup>2)</sup>: 妊娠雌 23 例中 1 例で生存胎児が得られなかったため、検査腹数は 22。

<sup>3)</sup>: 着床痕及び胎盤遺残、<sup>4)</sup>: 浸軟胎児及び死亡胎児

Mann-Whitney U-test ↓: p ≤ 0.05 Wilcoxon rank-sum test ↓↑: p ≤ 0.01

Dunnett's test ♠: p ≤ 0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 2. 結果の概要—胎児

投与群 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
検査胎児数 (腹数)		256 (22)	293 (23)	268 (23)	237 (22) <sup>1)</sup>	
群平均体重 (g)	雄	3.306	3.346	3.357	3.436	
	雌	3.123	3.220	3.191	3.264	
性比 (雄%)		51.4	51.0	50.9	51.3	
外表検査	検査胎児数 (腹数)	256 (22)	293 (23)	268 (23)	237 (22)	
	奇形胎児数 (奇形胎児所有腹数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
内臓検査	検査胎児数 (腹数)	123 (22)	140 (23)	129 (23)	116 (22)	
	内臓奇形	奇形胎児数 (奇形胎児所有腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		全内臓逆位	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		肺葉癒合	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		肺副葉欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		精巣欠損	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		副腎位置異常	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	内臓変異	変異胎児数 (変異胎児所有腹数)	21 (12)	16 (10)	17 (11)	12 (9)
		胸腺頸部残留	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		左側臍動脈	20 (11)	15 (10)	16 (10)	12 (9)
		腎盂拡張	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	骨格検査	検査胎児数 (腹数)	133 (22)	153 (23)	139 (23)	121 (22)
骨格奇形		奇形胎児数 (奇形胎児所有腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
		外後頭骨と第 1 頸椎椎弓の癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		頸椎椎体癒合	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)
		頸椎椎体分離	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		胸椎椎体癒合	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		胸椎椎体分離	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
骨格変異		変異胎児数 (変異胎児所有腹数)	68 (20)	82 (21)	58 (18)	47 (19)
		胸椎椎体骨化核分離	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		胸椎椎体骨化核垂鈴型	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
		第 14 肋骨	10 (5)	5 (4)	9 (5)	2 (1)
		7 腰椎	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
		仙椎の腰椎化	5 (4)	7 (6)	7 (6)	1 (1)
		頸肋	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
		腰肋	56 (19)	76 (21)	40 (17)	44 (18)
		波状肋骨	1 (1)	2 (1)	2 (1)	0 (0)
		胸骨分節非対称	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
骨化進行度 <sup>2)</sup>		頸椎椎体	3.41	3.39	3.23	3.49
		胸椎椎体	13.07	13.03	13.07	13.01
		腰椎椎体	6.00	6.00	6.01	6.00
	仙尾椎椎体	7.50	7.60	7.49	7.78	
	胸骨分節	5.46	5.75 ↑	5.61	5.80 ↑↑	
	中手骨 - 右側	3.13	3.16	3.18	3.24	
	中手骨 - 左側	3.11	3.15	3.17	3.24	
	中足骨 - 右側	3.98	4.00	3.92	3.98	
中足骨 - 左側	3.98	3.98	3.92	3.98		

<sup>1)</sup> : 妊娠雌 23 例中 1 例で生存胎児が得られなかった (受胎産物は胎盤遺残 1 のみ)。

<sup>2)</sup> : 群平均骨化数 (1 腹の平均値を標本単位とした。)

Mann-Whitney U-test ↑ :  $p \leq 0.05$  ↑↑ :  $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-4.3)

試験機関：日本実験医学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド・ホワイト系ウサギ、5～6 カ月齢、一群交尾確認雌 17～19 匹

投与期間：妊娠6日から18日までの13日間

(試験実施期間：1987年5月20日～1988年3月8日)

投与方法：検体を注射用蒸留水に溶解し、60、250及び1000 mg/kg/dayの用量で、妊娠6日～18日（交尾確認日の翌日を妊娠0日とした）までの13日間、毎日1回強制経口投与した。対照群には注射用蒸留水を同様に投与した。投与容量は、妊娠6日の体重に基づいて算出し（体重1 kg当り5 mL）、投与期間中は一定とした。

[用量設定根拠]

観察・検査項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日観察した。

体重は、交尾確認日、妊娠2日、4日、6～19日の毎日、21日、23日、25日、27日及び28日に測定した。摂餌量は、妊娠2～28日の毎日測定した。

妊娠28日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数を検査した。母動物は剖検し、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、子宮及び卵巣重量を測定した。

生存胎児；性別、体重、胎盤重量及び外表異常を検査した。各腹の約半数の胎児は内臓検査用とし、上顎部より上の頭部をブアン液に固定して薄切し検査した（頭蓋内検査）。内臓検査用胎児の軀幹部及び骨格検査用胎児は開腹して性別を検査した後、80%アルコールに固定して胸腹部内臓異常の有無を検査した（軀幹部検査）。その後、常法に従い透明骨格標本として骨格異常、骨格変異及び化骨状態を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結果： 概要を表1に示す。

母動物に対する影響；一般状態の観察では、対照群を含む全群で飲水量の減少が認められたが、1000 mg/kg/day投与群では投与開始後連続的に飲水量の減少及び軟便が認められた。また、同群では1例が妊娠19日に死亡し、この動物には、投与開始後から一貫して飲水量の減少がみられ、飼料摂取の廃絶及び体重減少も認められたため、この死亡は検体投与に起因するものと考えられた。1000 mg/kg/day投与群では、妊娠6～19日の体重増加量が有意に低下し、妊娠8、9及び10日における摂餌量も有意に減少した。同群では脳の相対重量に有意な増加がみられたが、絶対重量では変化はみられず、体重変動に伴う変化であると考えられた。

各投与群の黄体数、着床数、生存胎児数及び胚吸収率には、対照群との間で有意差は認められなかった。

胎児に対する影響；外表異常、内臓異常及び骨格異常の発現頻度には、検体投与による影響は認められなかった。骨化進行度の検査では、1000 mg/kg/day投与群で手指骨第4及び第5中節骨の有意な骨化遅延がみられた。

以上の結果より、本検体をウサギの妊娠6～18日に投与した場合、1000 mg/kg/day投与群の母動物で軟便が観察され、体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少が、胎児では骨化遅延が認められた。したがって、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも250 mg/kg/day、  
であり、最高用量の1000 mg/kg/day、  
投与群でも胎児に対して催奇形性  
はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	60	250	1000		
1群当り動物数		17	17	17	19		
母動物	妊娠動物数	13	15	14	13		
	一般状態 (例数)	飲水量減少 (4)	飲水量減少 (1)	飲水量減少、 軟便 (2)	投与開始後の飲 水量減少、 軟便 (6)		
	死亡数	0	0	0	1		
	体重増加量		ns	ns	妊娠 6-19 日 ↓		
	摂餌量		ns	ns	妊娠 8, 9, 10 日 ↓		
	臓器重量		ns	ns	脳相対重量 ↑		
	着床 所見	検査動物数	13	15	14	12	
		平均黄体数	13.5	13.6	13.6	13.0	
		平均着床数	10.4	9.9	10.7	10.3	
		平均生存胎児数	9.5	8.9	9.5	8.4	
	胚吸収率 (%)	8.1	10.1	11.3	17.9		
胎児	検査胎児数 (腹数)		124 (13)	134 (15)	133 (14)	101 (12)	
	性比 (%) <sup>a</sup>		42.7	51.4	52.0	52.1	
	平均体重 (g)	雄	35.63	37.47	37.89	30.45	
		雌	36.95	35.68	35.43	29.91	
	胎盤重量		5.55	6.13	5.63	5.31	
	未熟児数 <sup>b</sup>		10	24	12	33	
	外表 検査	検査胎児数 (腹数)		124 (13)	134 (15)	133 (14)	101 (12)
		異常胎児数 (腹数)		0	0	0	1 (1)
		内反足		0	0	0	1 (1)
	頭蓋 内 検査	検査胎児数 (腹数)		57 (13)	62 (15)	64 (14)	47 (12)
		異常胎児数 (腹数)		0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
		側脳室拡張		0	1 (1)	0	1 (1)
		脳ヘルニア		0	0	1 (1)	0
	軀 幹 部 検査	検査胎児数 (腹数)		124 (13)	134 (15)	133 (14)	101 (12)
		異常胎児数 (腹数)		1 (1)	0	1 (1)	2 (2)
		肺發育不全及び 心左方旋回		0	0	0	1 (1)
		心尖部二分		1 (1)	0	0	0
		心右方旋回		0	0	1 (1)	0
		心嚢膜内出血		0	0	0	1 (1)
	骨 格 検査	検査胎児数 (腹数)		124 (13)	134 (15)	133 (14)	101 (12)
		異常胎児数 (腹数)		5 (3)	7 (4)	3 (2)	11 (5)
		胸骨骨化核癒合		5 (3)	6 (3)	3 (2)	10 (5)
		肋骨分岐		0	1 (1)	0	0
脊椎裂		0	0	0	1 (1)		



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

表 1. 結果の概要（続き）

投与群 (mg/kg/day)		0	60	250	1000	
胎児	骨格検査	変異胎児数(腹数)	54 (12)	42 (14)	65 (13)	47 (9)
		頸肋骨	8 (1)	7 (4)	4 (3)	4 (3)
		腰肋骨	27 (11)	21 (11)	45 (12)	35 (9)
		第 13 胸椎	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
		第 8 腰椎	36 (11)	24 (11)	43 (11)	35 (9)
		胸骨骨化核非対称	0	1 (1)	0	3 (2)
		胸骨骨化核過剰	0	0	0	2 (1)
		骨化進行度 (%)				
		検査胎児数(腹数)	67 (13)	72 (15)	69 (14)	54 (12)
		手指骨第 4 中節骨		ns	ns	90.7↓↓
		手指骨第 5 中節骨		ns	ns	85.8↓↓

Dunnet の t 検定 ↓ ↑ : p<0.05 Dunnet 型順位和検定 ↓ ↓ : p<0.01 ns : 有意差なし

<sup>a</sup> : 総生存胎児数に対する雄の百分率

<sup>b</sup> : 体重が 28 g 以下のもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(7) 変異原性

ポリオキシン複合体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 T-5.1)

試験機関 : 財団法人残留農薬研究所

報告書作成年 : 1976年

i) 復帰変異試験

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1536、TA1537、TA1538) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 $hcr^+$ 、WP2 $hcr^-$ ) を用い、各株を薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) 非存在下、2日間37°C培養して変異原性を検定した。検体は水に溶解し、1000、5000及び10000 µg/プレートの3濃度で、2回繰り返して試験を実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示す。

検体には、溶媒対照と比べて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、NBTでは溶媒対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加を認めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

回数	薬物		濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	復帰変異コロニー数/プレート							
				塩基対置換型			フレームシフト型				
				WP2 $hcr+$	WP2 $hcr-$	TA1535	TA1536	TA1537	TA1538		
1回目	溶媒対照 (H <sub>2</sub> O)			38 39	30 39	6 11	0 0	8 13	21 26		
	検体		1000	33 39	41 47	6 10	0 1	1 10	17 18		
				5000	33 33	32 44	6 9	0 0	11 12	14 26	
			10000		32 47	35 36	4 7	0 0	14 23	13 24	
				陽性 対照	AF-2	0.25	/	1254 1286	/	/	/
			5			724 822	/	/	/	/	/
			NBT		50	/	/	139 142	/	76 96	>3000 >3000
	2回目	溶媒対照 (H <sub>2</sub> O)			42 49	40 64	15 17	0 1	9 10	32 37	
		検体		1000	54 66	46 39	14 34	0 0	9 11	36 28	
					5000	63 43	56 48	21 32	0 1	9 10	29 36
10000				54 52		37 42	21 23	0 1	21 20	34 44	
				陽性 対照	AF-2	0.25	/	1696 1652	/	/	/
5						876 1000	/	/	/	/	/
NBT					50	/	/	133 106	/	74	>3000 >3000

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

NBT : 2,4-ジニトロフェニル チオシアネート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ii) 代謝活性化試験

検体の純度：

試験方法：i) と同菌株を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系（S-9 Mix）の存在下及び非存在下、100及び1000 µg/プレートの濃度で変異原性を検定した。

試験結果：結果を下表に示す。

検体では代謝活性化系存在下においても、溶媒対照に比べ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2-アミノアントラセンは、代謝活性化系においてTA1535、TA1537、TA1538株に著明な復帰変異を誘起した。

薬物	濃度 (µg/ プレート)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2hcr+	WP2hcr-	TA1535	TA1536	TA1537	TA1538	
検体	100	-	16	32	10	0	6	7	
			19	35	17	1	9	11	
	1000	-	19	16	17	0	5	9	
			21	20	17	1	11	13	
溶媒対照 (H <sub>2</sub> O)		+	12	12	9	1	4	15	
			9	20	25	0	9	15	
検体	100	+	14	10	8	1	6	7	
			14	24	7	2	6	14	
	1000	+	16	13	7	0	5	15	
			18	20	20	1	11	24	
陽性 対照	2-アミノ アントラセン	20	-	/	/	15 24	/	12 14	15 19
	AF-2	0.25	-	/	1808 1907	/	/	/	/
		5	-	735 758	/	/	/	/	/
	2-アミノ アントラセン	20	+	/	/	472 507	/	260 313	6284 5980

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

以上 i) 及び ii) の結果より、本検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、本試験条件下で突然変異誘発性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 T-5.2)

試験機関 : 財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2010 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、プレインキュベーション法により変異原性を検定した。

検体は滅菌水に溶解し、本試験 I では 61.7~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で、本試験 II では 313~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 回 (本試験 I 及び II) 実施し、各濃度につき 3 枚のプレートで行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次頁の表に示した。

本試験 I 及び本試験 II において、検体では、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株にも溶媒対照群に比べ 2 倍以上の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、NaN<sub>3</sub>、9-AA、2-AA では、溶媒対照群の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、本試験条件下で突然変異誘発性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

本試験 I

(表中の数値は3つのプレートの平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537		
溶媒対照 (H <sub>2</sub> O)			128	7	42	18	13		
検体	61.7	-	126	9	46	20	13		
	185		125	9	34	21	14		
	556		138	11	38	24	12		
	1667		137	7	43	27	15		
	5000		167	9	35	27	13		
溶媒対照 (H <sub>2</sub> O)			125	9	39	25	12		
検体	61.7	+	140	8	42	26	20		
	185		139	6	42	27	22		
	556		135	7	43	27	16		
	1667		153	10	40	21	20		
	5000		195	15	37	33	22		
陽性 対照	AF-2	-	0.01		204				
			0.1			386			
	NaN <sub>3</sub>		0.5		453				
	9-AA		80				740		
	2-AA		0.5	+				303	
			1		608				
			2			102			83
10					185				

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

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

本試験 II

(表中の数値は3つのプレートの平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537		
溶媒対照 ( $\text{H}_2\text{O}$ )			168	7	24	12	9		
検体	313	-	172	9	22	16	6		
	625		194	8	25	15	7		
	1250		197	12	25	13	8		
	2500		188	10	29	19	9		
	5000		222	12	24	22	7		
溶媒対照 ( $\text{H}_2\text{O}$ )			158	9	22	25	17		
検体	313	+	153	4	24	24	21		
	625		165	6	21	30	18		
	1250		172	6	25	24	17		
	2500		184	13	27	29	17		
	5000		217	17	22	39	16		
陽性 対照	AF-2	-	0.01	674		212			
			0.1				347		
	NaN <sub>3</sub>		0.5			472			
	9-AA		80					798	
	2-AA		0.5	+				270	
			1		631				
			2			100			74
			10				197		

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

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体の宿主経路試験

(資料 T-5.3)

試験機関 : 財団法人残留農薬研究所

報告書作成年 : 1976年

検体の純度 :

試験方法 : ICR系雄マウス (7週齢、体重  $33.5 \pm 1.7$  g) 各6匹ずつに、検体2000及び10000 mg/kgを24時間間隔で2回、強制経口投与した。陽性対照群 (6匹) にはジメチルニトロソアミン (DMN) 50 mg/kgを1回経口投与した。検体最終投与直後に *S. typhimurium* ヒスチジン要求性株G-46をこのマウスの腹腔内に投与し、3時間後に腹腔内より回収した菌液を用いて、変異原性を検定した。また1000、5000、10000  $\mu$ g/プレートの濃度で、G-46株を用いた *in vitro* 復帰変異試験も実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示す。

G-46株を用いた *in vitro* における復帰変異試験の結果は陰性であった。

また、宿主経路試験においても検体投与群は、溶媒対照群と比較して復帰変異菌数の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照群として用いたDMN投与群は、溶媒対照群と比較して著明な復帰変異菌数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で突然変異誘発性を有しないものと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

S. typhimurium G-46 を用いた復帰突然変異試験結果

薬物		検体				$\beta$ -プロピオラクトン
濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )		0	1000	5000	10000	1000
復帰変異コロニー数/プレート	1	4	5	9	8	224
	2	9	4	16	8	231

マウスを用いた宿主経路試験結果

群	総投与量 (mg/kg)	復帰変異菌数 (個/mL)	生存菌数 ( $\times 10^{-8}/\text{mL}$ )	復帰変異菌数 (/ $10^8$ 生存菌数)	平均値 $\pm$ S. D.
溶媒対照 ( $\text{H}_2\text{O}$ )		21.67	35.1	0.62	0.77 $\pm$ 0.10
		17.50	23.2	0.75	
		41.67	46.6	0.89	
		31.67	37.6	0.84	
		23.33	32.9	0.71	
		27.50	33.6	0.82	
検体	2000 $\times$ 2	12.50	30.4	0.41	0.72 $\pm$ 0.56
		30.00	16.3	1.84	
		16.67	22.7	0.73	
		22.50	50.9	0.44	
		15.00	33.8	0.44	
		20.00	46.7	0.43	
	10000 $\times$ 2	10.00	25.7	0.39	0.60 $\pm$ 0.21
		10.00	32.3	0.31	
		18.33	25.0	0.73	
		15.00	18.0	0.83	
		15.83	26.1	0.61	
		28.33	38.0	0.75	
陽性対照 (DMN)	50	3270.00	30.4	107.57	103.17 $\pm$ 30.86***
		3453.33	34.2	100.97	
		3070.00	32.5	94.46	
		2586.67	32.5	79.59	
		2573.33	34.1	75.46	
		5826.67	36.2	160.96	

\*\*\*  $p < 0.001$  (t 検定)

DMN : ジメチルニトロソアミン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体のDNA損傷誘発性試験 (Rec-assay)

(資料 T-5.4)

試験機関 : 財団法人残留農薬研究所

報告書作成年 : 1976年

検体の純度 :

試験方法 : DNAへの損傷の誘起性を調べるために、*Bacillus subtilis*の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用いて、Rec-assay法にて検定した。検体は水に溶解して用いた。本試験は2回繰り返して実施した。

試験結果 :

回数	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	阻止域 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
1回目	溶媒対照 ( $\text{H}_2\text{O}$ )		0	0	0
	検体	200	0	0	0
		1000	0	0	0
		2000	0	0	0
マイトマイシンC	0.1	10	0	10	
2回目	溶媒対照 ( $\text{H}_2\text{O}$ )		0	0	0
	検体	200	0	0	0
		1000	0	0	0
		2000	0	0	0
マイトマイシンC	0.1	9	0	9	

検体はH-17株、M-45株に対し全く生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCでは両株の間に著明な生育阻止の差が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下でDNA損傷誘発性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体のチャイニーズハムスター線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 T-5.5)

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養した線維芽細胞 (CHL細胞) を用い、代謝活性化及び非活性化による染色体異常誘発性を検定した。

検体は生理食塩液に溶解し、1濃度につき2枚のプレートに処理した。

プレートあたり50個、各濃度で100個の分裂中期像を観察して染色体の構造異常をギャップ (g)、切断 (b)、交換 (e)、リング形成 (r) 及び断片化 (f) に分類し、計測した。

異常を有する細胞の出現頻度は5%未満を陰性、5~10%を疑陽性、10~20%を陽性、20~50%を中等度陽性、50%以上を強陽性とした。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した

検体は、代謝活性化系存在の有無にかかわらず、最高濃度を含むすべての処理群において、染色体異常を示す分裂中期細胞数は、溶媒対照と比較して有意な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCは処理時間に相関し、染色体異常を示す分裂中期細胞数が有意に増加した ( $P < 0.05$ )。また、代謝活性化法において陽性対照として用いたベンツピレンにも染色体異常細胞の著明な増加がみられた ( $P < 0.05$ )。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、本試験条件下において染色体異常誘発性を有さないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

薬物	濃度 (mg/mL)	処理 時間 (h)	観 察 細 胞 数	S-9 Mix の 有無	染色体異常細胞					出現 頻度 (%)	倍数体 細胞の 出現頻度 (%)	評価 <sup>2)</sup>
					型別細胞数 <sup>1)</sup>							
					g	b	e	r	f			
溶媒対照 (生理食塩液)		24	100	-	0	1	0	0	0	1	3	-
検体	0.1	24	100	-	0	2	2	0	0	3	0	-
	0.2	24	100	-	0	0	0	0	0	0	1	-
	0.5	24	100	-	1	0	0	0	0	1	4	-
	1	24	100	-	0	0	0	0	0	0	1	-
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.0002	24	100	-	2	9	39	3	0	49*	2	++
溶媒対照 (生理食塩液)		48	100	-	0	0	1	0	0	1	0	-
検体	0.1	48	100	-	0	0	0	0	0	0	1	-
	0.2	48	100	-	0	0	0	0	0	0	2	-
	0.5	48	100	-	2	0	0	0	0	2	1	-
	1	48	100	-	0	1	1	0	0	1	2	-
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.0002	48	100	-	4	20	68	4	3	79*	0	+++
溶媒対照 (生理食塩液)		6	100	+	0	0	0	0	0	0	3	-
検体	0.1	6	100	+	1	0	0	0	0	1	0	-
	0.2	6	100	+	0	0	0	0	0	0	0	-
	0.5	6	100	+	1	1	0	0	0	2	1	-
	1	6	100	+	0	0	1	0	0	1	2	-
溶媒対照 <sup>3)</sup> (DMSO)		6	100	+	2	0	1	0	0	3	0	-
陽性対照 (ベンツピレン)	0.04	6	100	+	2	2	16	2	0	20*	1	+

DMSO：ジメチルスルホキシド

1) g：ギャップ、b：切断、e：交換、r：リング形成、f：断片化

2) -：陰性、+：陽性、++：中等度陽性、+++：強陽性

3) ベンツピレンに対する溶媒対照

\*：p<0.05 で対照群との間に有意差あり(χ<sup>2</sup>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科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 T-5.6)

試験機関 : 財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2010 年

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL/IU を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は生理食塩液に溶解し、1 濃度につき 2 枚のプレートに処理した。

観察はプレートあたり 100 個、用量あたり 200 個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は、代謝活性化の有無にかかわらず、すべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びベンツ[a]ピレンでは、染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果から、チャイニーズハムスター肺由来の CHL/IU 細胞株を用いた本実験条件下において、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体異常誘発性を有さないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理時間 (h)	観察細胞数	S-9 Mix の有無	倍数 体細胞 数	染色体異常を有する細胞数									細胞増殖率 (%)
						Gap g	染色 分体型		染色体 型		断片化	その他	合計		
							切断	交換	切断	交換			+ g	- g	
溶媒対照 (生理食塩液)	10%	6	200	-	1	0	2	0	0	0	0	0	2	2	100
検体	1250	6	200	-	2	2	1	1	0	1	0	0	5	3	98
	2500	6	200	-	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	96
	5000	6	200	-	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	92
陽性対照 (MMC)	0.1	6	200	-	0	2	20	29	2	0	0	0	48	47***	98
溶媒対照 (生理食塩液)	10%	6	200	+	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	100
検体	1250	6	200	+	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	85
	2500	6	200	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	86
	5000	6	200	+	2	0	0	1	0	0	0	0	1	1	89
陽性対照 B[a]P	40	6	200	+	0	7	18	57	3	1	0	0	70	66***	66
溶媒対照 (生理食塩液)	10%	24	200	-	1	1	2	0	0	0	0	0	3	2	100
検体	1250	24	200	-	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2	68
	2500	24	200	-	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	71
	5000	24	200	-	0	0	2	1	0	0	0	0	3	3	66
陽性対照 (MMC)	0.1	24	200	-	0	5	40	91	2	0	0	0	112	110***	106

MMC : マイトマイシン C

B[a]P : ベンツ[a]ピレン

g : ギャップ

+ g : ギャップを含む

- g : ギャップを含まない

\*\*\* :  $p \leq 0.001$  ( $\chi^2$ 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科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体のマウスを用いた小核試験

(資料 T-5.7)

試験機関 : 財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2003 年

検体の純度 :

供試動物 : ICR 系 SPF マウス (Cr1j:CD1)

7 週齢、体重 雄 30.3~37.3 g (平均 33.3 g) 一群雄 5 匹

試験方法 : 検体を純水に溶解し、500、1000、2000 mg/kg の 3 用量で、強制的に 1 回経口投与した。なお、陽性対照群にマイトマイシン C を、陰性対照群に純水を同様に 1 回経口投与した。

投与 24 時間後に検体各用量群、陰性対照群及び陽性対照群の各 5 例の動物を、投与 48 時間後に検体最高用量 (2000 mg/kg) 群及び溶媒対照群の各 5 例の動物を屠殺した。各動物から両側大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に塗抹し、メタノールで固定後、3%ギムザ液で染色し骨髓塗抹標本を作製した。

各標本について、1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。また、2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球を計数した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 骨髓塗抹標本の観察結果を次表に示した。

投与 24 時間後において、いずれの用量群でも陰性対照群と比べて小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な増加は認められなかった。また、投与 48 時間後においても、最高用量群で有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与用量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE/PCE (%)		PCE/ (PCE+NCE) (%)	
					平均値±SD	S <sup>MC</sup>	平均値±SD	S <sup>MC</sup>
24	陰性対照 (純水)	0	雄	5	0.13±0.11	—	54.0±5.9	—
	検体	500	雄	5	0.16±0.08	N. S.	59.0±6.3	N. S.
		1000	雄	5	0.19±0.10	N. S.	53.8±5.6	N. S.
		2000	雄	5	0.14±0.07	N. S.	58.6±4.5	N. S.
	陽性対照 (マイトマイシンC)	10	雄	5	7.16±2.72	***	52.3±10.6	N. S.
48	陰性対照 (純水)	0	雄	5	0.18±0.08	—	60.0±5.1	—
	検体	2000	雄	5	0.04±0.04	N. S.	54.4±3.0	N. S.

S<sup>MC</sup> : Kastenbaum-Bowman またはカイ二乗検定による統計解析

S<sup>MC</sup> : Wilcoxon の順位和検定による統計解析

N. S. : 陰性対照群と比べて有意差なし (p>0.05)

\*\*\* : 陰性対照群と比べて有意差あり (p≤0.001)

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球数

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(8) 生体機能影響

生体機能への影響に関する試験

(資料 T-6.1)

試験機関 : 日本大学医学部薬理学教室

報告書作成年 : 1977 年

検体の純度 :

1 中枢神経系に対する作用

1) マウスにおける催眠延長作用

供試動物 : dd 系マウス、体重 18 g、一群雄 10 匹 (対照群では 20 匹)

投与方法 : メチルヘキサピタールナトリウム 80 mg/kg の腹腔内投与群を対照として、検体 1、5、10、50 及び 100 mg/kg を併用した時の催眠延長作用の有無を検討した。

結 果 ; メチルヘキサピタールナトリウム 80 mg/kg (i. p.) の単独投与では 30.8 分の催眠時間であったが 1、5、10、50 及び 100 mg/kg 検体併用群ではそれぞれ 37.0、38.1、27.5、25.9、36.9 分でいずれの併用群とも延長は認められなかった。

2) マウスの抗痙攣作用

供試動物 : dd 系マウス、体重 約 20 g、一群雄 5 匹 (対照群では 10 匹)

投与方法 : ピクロトキシン 4.2 mg/kg あるいはペンテトラゾール 70 mg/kg を皮下投与して痙攣をおこさせ、前者の場合は 7~8 分、後者の場合は 1~2 分後に検体 1、5、10、50 及び 100 mg/kg を腹腔内投与し痙攣及び死亡に対する抑制作用を検討した。

結 果 : ピクロトキシン投与により 10 例全例に痙攣が、また死亡は 7 例に発現したが、検体によるこれらの痙攣及び死亡の抑制は 100 mg/kg 投与群でも見られなかった。またペンテトラゾール投与により 10 例全例に痙攣が発現したが、検体による痙攣の抑制は 100 mg/kg 投与群でも見られなかった。

3) マウスの熱板法によるモルヒネの鎮痛効果に及ぼす影響

供試動物 : ICR 系マウス、体重 約 20 g、一群雄 10 匹 (対照群では 20 匹)

投与方法 : 検体 1、5、10、50 及び 100 mg/kg を腹腔内投与 30 分後にモルヒネ 5 mg/kg を皮下投与して、モルヒネの鎮痛作用に及ぼす影響を熱板法により経時的に測定した。

結 果 : モルヒネ単独投与 20~30 分経過後に反応時間の最大値 15~16 秒が得られた。検体との併用投与では 20~30 分後に反応時間の最大値 11~16 秒を示した。このことから検体には鎮痛作用が無いと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

#### 4) ウサギの脳波に対する影響

供試動物：ウサギ、体重 2.5～3.0 kg、雌雄

投与方法：麻酔下のウサギを固定し手術し極を埋め込み、術後 1 週間してから、無麻酔下で検体 1、5、10、20、50 及び 100 mg/kg を耳静脈内に投与し、直後より 120 分間脳波を測定した。

結果：1 mg/kg により対照群でみられた主波 6～7 cps に混じて約 20 cps の紡錘波及び 3～4 cps の徐波成分が 30 分後まで出現した。60 分以後では殆ど対照群と同様の波形になり、時折 20 cps の紡錘波が現れた。

5、10、20、50、100 mg/kg の各用量でも同様に、徐波成分の増加と 20 cps の紡錘波がみられたが、30 分後には対照群とほぼ同じになり時折 20 cps の紡錘波、徐波成分の出現が見られたのみにとどまった。

#### 5) ラットの直腸温に及ぼす作用

供試動物：ウィスター系ラット、体重 約 280 g、一群 5 匹

投与方法：検体 50 及び 100 mg/kg を腹腔内投与し、投与後 5、10、20、30、60、90、120、150 及び 180 分に、直腸温を測定した。

結果：50、100 mg/kg 投与により両群とも投与後 90 分まで直腸温が下る傾向を示したが、生理食塩液投与の対照群にも、ほぼ同様の傾向が見られており、薬物投与による有意の下降ではなかった。

#### 6) マウスの自発運動に及ぼす影響

供試動物：dd 系マウス、体重 約 20 g、雄、一群 5 匹

投与方法：検体 5、10、20 及び 40 mg/kg を腹腔内投与し、自発運動記録装置により行動変化を煤煙紙上に描記させた。

結果：5、10 mg/kg 投与群では行動に変化を認めなかったが、20 mg/kg 投与群で投与 40～60 分後に運動量がやや減少し、40 mg/kg 投与群では 30 分以後に鎮静状態になって運動が見られなくなり、60 分後もその状態が持続した。

## 2 呼吸及び循環器系に対する作用

### 1) イヌの呼吸、血圧、血流量及び心電図に対する効果

供試動物：雑種成犬、体重 約 10 kg、雌雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

投与方法：検体 5、10、20 及び 50 mg/kg を左大伏在静脈中に挿入したカテーテルより液量を 0.5 mL に調製して投与した場合の呼吸、血圧、血流量及び心電図の変化を 4 チャンネルポリグラフにより同時記録した。

結 果：呼吸では 20 mg/kg で軽度の減少、50 mg/kg で一過性の呼吸数の増大及び呼吸振巾の増大がみられたが間もなく回復した。  
血圧は 20 mg/kg でわずかな脈圧の減少、50 mg/kg で血圧の動揺をみたが明らかな変化ではなかった。  
血流量は 10 mg/kg 以上の投与群で軽度に減少した。  
心電図はいずれの投与群でも明らかな変化はみられなかった。

### 3 摘出臓器に対する作用

#### 1) ウサギの気管に対する作用

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：約 4 cm の気管標本をマグヌス法に従って 50 mL のマグヌス管中に懸垂し、検体  $10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  及び  $5 \times 10^{-4}$  g/mL の気管に対する作用をヘーベルを介して煤煙紙上に描記させた。  
また、アセチルコリンに対する検体の拮抗作用の有無を調べた。

結 果： $10^{-6}$ ～ $5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても気管に対して何ら作用を示さなかった。またアセチルコリンによる気管の収縮に対しても  $5 \times 10^{-6}$ ～ $5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度範囲で拮抗作用を示さなかった。

#### 2) ウサギの血管に対する作用

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：約 2 cm の胸部下行大動脈標本をマグヌス法に従って 50 mL のマグヌス管中に懸垂し検体  $10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  及び  $5 \times 10^{-4}$  g/mL の血管に対する作用を調べた。また、アドレナリンに対する検体の拮抗作用の有無を調べた。

結 果： $10^{-6}$ ～ $5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても血管に対して何ら作用を示さなかった。またアドレナリンによる血管の収縮に対しても  $10^{-5}$  及び  $10^{-4}$  g/mL の濃度で拮抗作用を示さなかった。

#### 3) カエルの下肢灌流に対する効果 (Laewen-Trendelenburg 法)

供試動物：食用ガエル

投与方法：ガマ下肢灌流法に準じて食用ガエルを断頭し脊髄を破壊後、下肢灌流を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

静脈カニューレから滴下する灌流液の滴数を 30～40 滴/分になる様に調節し、滴数が一定になったとき、検体 1、10、50 及び 100  $\mu\text{g}$  を投与して灌流液の滴数を 20 分間測定した。

結 果：1～100  $\mu\text{g}$  の投与により+1 ～ -2 滴/分の灌流滴数変化が見られたが、投与量との間に一定の傾向が認められず、カエルの下肢血管に対してほとんど影響を及ぼさないものと判断された。

#### 4) モルモットの心房に対する作用

供試動物：モルモット、体重 約 300 g、雄

投与方法：心房の両心耳をセルフインにつなぎマグヌス法に従ってマグヌス管中に懸垂して検体  $10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  及び  $5 \times 10^{-4}$  g/mL の心房収縮に対する作用を FD ピックアップを介してポリグラフ上に記録した。

結 果： $10^{-6}$ ～ $5 \times 10^{-1}$  g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても心房の収縮に対して作用は認められなかった。

#### 5) ウサギの胃に対する作用

○胃輪状筋

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：胃を輪切りにした切片を作り、マグヌス法に従って 37°C のタイロード液を満した 100 mL のマグヌス管にその約 2 cm を懸垂してアセチルコリンによる筋収縮に対しての検体  $10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$  及び  $10^{-3}$  g/mL の拮抗作用の有無を調べた。

結 果： $10^{-6}$ ～ $5 \times 10^{-1}$  g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においてもアセチルコリンによる収縮に対し何ら影響を及ぼさなかったが、 $10^{-3}$  g/mL の濃度では軽度に抑制した。

○胃縦走筋

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：胃を摘出して縦切りにした切片を作り、輪状筋の場合と同様にアセチルコリン  $10^6$  g/mL による筋収縮に対しての検体  $10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$  及び  $5 \times 10^{-4}$  g/mL の拮抗作用の有無を調べた。

結 果： $10^{-6}$ ～ $5 \times 10^{-1}$  g/mL の濃度範囲ではアセチルコリンによる筋収縮に対していずれの濃度においても何ら影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

6) ウサギの腸管に対する作用

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：約 2 cm の回腸標本をマグヌス法に従って 37°C のタイロード液を満たして 95%O<sub>2</sub> と 5%CO<sub>2</sub> を通気した 100 mL のマグヌス管中に懸垂して、検体 10<sup>-6</sup>、5×10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup>、5×10<sup>-5</sup>、10<sup>-4</sup>、5×10<sup>-4</sup> 及び 10<sup>-3</sup> g/mL の回腸の自発運動に対する作用を調べた。

結 果：10<sup>-6</sup>～5×10<sup>-3</sup> g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても回腸の自発運動に対して殆ど作用を示さなかった。

7) ラットの子宮に対する作用

○子宮

供試動物：ラット、体重 約 200 g、雌

投与方法：子宮角を摘出し、その約 2 cm をマグヌス法に従って 37°C のリンゲル液中で、検体 10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup>、5×10<sup>-5</sup> 及び 10<sup>-4</sup> g/mL の子宮収縮に対する作用を調べた。

結 果：10<sup>-6</sup>～10<sup>-4</sup> g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても子宮の運動律動、収縮巾及び緊張ともに変化が見られなかった。

○妊娠子宮

供試動物：妊娠ラット、体重 約 250 g、雌

投与方法：子宮角を摘出して非妊娠の子宮と同様に検体の妊娠子宮収縮に対する作用を調べた。

結 果：10<sup>-6</sup>～10<sup>-4</sup> g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても子宮の収縮律動、収縮巾及び緊張ともに変化が見られなかった。

8) ウサギの膀胱に対する作用

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：縦切開して約 2 cm の膀胱標本を作製し、マグヌス法に従い 50 mL のマグヌス管に懸垂して検体 10<sup>-6</sup>、5×10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup>、5×10<sup>-5</sup>、10<sup>-4</sup> 及び 2×10<sup>-4</sup> g/mL の膀胱収縮に対する作用を調べた。

結 果：10<sup>-6</sup>～2×10<sup>-1</sup> g/mL の濃度範囲ではいずれの濃度においても膀胱に対して何ら作用を示さなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

#### 9) ウサギの結腸に対する作用

供試動物：ウサギ、体重 約 2 kg、雄

投与方法：結腸を摘出し、その約 2 cm をマグヌス法に従って 34°C のタイロード液中に 95%O<sub>2</sub> と 5%CO<sub>2</sub> を通気して検体 10<sup>-6</sup>、5×10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup>、5×10<sup>-5</sup>、10<sup>-4</sup>、5×10<sup>-4</sup>、10<sup>-3</sup> g/mL の結腸収縮に対する作用を調べた。

また、アセチルコリン、アトロピン、ヒスタミン、アドレナリン及びセロトニンに対する拮抗作用を調べた。

結果：10<sup>-6</sup>～10<sup>-3</sup> g/mL の濃度範囲では、いずれの濃度においても結腸に対して明らかな作用は認められなかった。

アセチルコリン、アトロピン、ヒスタミン、アドレナリン及びセロトニンによる結腸の反応に対して 5×10<sup>-4</sup> g/mL の濃度でいずれもほとんど拮抗作用を示さなかった。

#### 4 運動神経系及び骨格筋に対する作用

##### 1) ネコの前脛骨筋に対する作用

供試動物：ネコ、体重 約 2.5 kg、雌雄

投与方法：麻酔後、前脛骨筋、深腓骨神経を露出させ、深腓骨神経の電気刺激による前脛骨筋の収縮を検体 1、2、5、10、20 及び 50 mg/kg を静脈内に投与し測定した。

結果：1～50 mg/kg 投与により、いずれの投与群においても神経の電気刺激による前脛骨筋の収縮はほとんど影響を受けなかった。

##### 2) カエルの腹直筋に対する作用

供試動物：カエル

投与方法：腹直筋を摘出し、リンゲル液 10 mL を満たした水槽に懸垂した。検体 10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup>、5×10<sup>-5</sup> 及び 10<sup>-1</sup> g/mL のアセチルコリンによって起こる筋収縮に対する拮抗作用を調べた。

結果：アセチルコリン投与による腹直筋の収縮は、10<sup>-6</sup>～10<sup>-1</sup> g/mL のいずれの濃度でも拮抗作用を受けなかった。

#### 5 胆汁分泌に対する作用

##### 1) ラットの胆汁分泌に対する作用

供試動物：ウィスター系ラット、体重 約 230 g、1 群 5 匹、雄

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

投与方法：麻酔後、輸胆管の十二指腸に近接した部位を結紮し、その上部に毛細管カニューレを装着した。検体 10、50 及び 100 mg/kg を経口投与し、直後から 4 時間にわたり目盛付スピッツ管で胆汁の採取量を測定した。

結 果：10～100 mg/kg 投与では、いずれの投与群においても胆汁分泌量に対する影響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科研製薬（株）にある。

ポリオキシン複合体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

1. 中枢神経系に対する作用

試験項目	動物種	投与経路	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
催眠延長作用 〔メチルヘキサピ タールナトリウム を対照とする試 験〕	マウス	腹腔内	1、5、10、 50、100	雄 10	-	100	作用なし
抗痙攣作用 〔ピクロトキシン 又はペンテトラ ゾールによる痙攣 の抑制〕	マウス	腹腔内	0、1、5、 10、50、100	雄 5	-	100	作用なし
モルヒネの鎮痛効 果に及ぼす影響 〔熱板法〕	マウス	腹腔内	1、5、10、 50、100	雄 10	-	100	作用なし
脳波に対する影響 〔麻醉下にて電極 を埋め込み1週間 後無麻醉下で脳波 測定〕	ウサギ	耳静脈 内	0、1、5、 10、20、 50、100		1	-	各群ともに主波に混 じって約 20 cps の 紡錘波及び 3~4 cps の徐波成分が出 現したが、投与 60 分後には対照群とほ ぼ同様となった。
直腸温に及ぼす影 響	ラット	腹腔内	0、50、100	5	-	100	投与 90 分後まで直 腸温の低下が認めら れたが、対照群にも 同様の傾向が認めら れ、薬物投与の影響 ではないとされた。
自発運動に及ぼす 影響	マウス	腹腔内	5、10、20、 40	5	20	10	20 mg/kg : 投与 40 ~60 分後に運動量 減少。 40 mg/kg : 投与 30 分以後に鎮静状態に なり、運動が認めら れなくなり、60 分 後も持続。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

## 2. 呼吸及び循環器系に対する作用

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
呼吸	イヌ	静脈内	5、10、20、50		20	10	20 mg/kg：軽度の呼吸抑制 50 mg/kg：呼吸数、振幅増大
血圧	イヌ				20	10	20 mg/kg 以上：脈圧の減少 50 mg/kg：動揺
血流量	イヌ				10	5	10 mg/kg 以上：軽度の減少
心電図	ラット				-	50	作用なし

## 3. 摘出臓器に対する作用

試験臓器	動物種	投与経路	投与量 (g/mL)	動物数 /群	作用量 (g/mL)	無作用量 (g/mL)	結果の概要
気管 〔Magnus 法によるアセチルコリン拮抗作用〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$		-	$5 \times 10^{-4}$	気管に対する作用：作用なし
					-	$5 \times 10^{-1}$	アセチルコリン拮抗作用：作用なし
血管 〔Magnus 法によるアセチルコリン拮抗作用〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$		-	$5 \times 10^{-4}$	血管に対する作用：作用なし
					-	$10^{-1}$	アドレナリン拮抗作用：作用なし
下肢血管 〔Laewen-Trendelenburg 法〕	食用ガエル	静脈カニューレ挿入	1、10、50、 100 $\mu$ g		-	100 $\mu$ g	ほとんど作用なし
心房 〔Magnus 法〕	モルモット	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$		-	$5 \times 10^{-4}$	作用なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

3. 摘出臓器に対する作用（つづき）

試験臓器	動物種	投与経路	投与量 (g/mL)	動物数 /群	作用量 (g/mL)	無作用量 (g/mL)	結果の概要
<b>胃</b>							
1. 胃輪状筋 〔Magnus 法によるアセチルコリン拮抗作用〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$ $10^{-3}$		$10^{-3}$	$5 \times 10^{-4}$	軽度の抑制
2. 胃縦走筋 〔Magnus 法によるアセチルコリン拮抗作用〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$		-	$5 \times 10^{-4}$	作用なし
<b>腸管</b> 〔Magnus 法〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$ $10^{-3}$		-	$10^{-3}$	ほとんど作用なし
<b>子宮</b>							
1. 子宮 〔Magnus 法〕	ラット	-	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$		-	$10^{-4}$	作用なし
2. 妊娠子宮 〔Magnus 法〕	妊娠ラット	-	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$		-	$10^{-4}$	作用なし
<b>膀胱</b> 〔Magnus 法〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $2 \times 10^{-4}$		-	$2 \times 10^{-4}$	作用なし
<b>結腸</b> 〔Magnus 法によるアセチルコリン、アトロピン、ヒスタミン、アドレナリン及びセロトニン拮抗作用〕	ウサギ	-	$10^{-6}$ 、 $5 \times 10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $5 \times 10^{-4}$ $10^{-3}$		-	$10^{-3}$	結腸に対する作用：明らかな作用なし
						$5 \times 10^{-4}$	アセチルコリン等拮抗作用：ほとんど作用なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

4. 運動神経系及び骨格筋に対する作用

試験臓器	動物種	投与経路	投与量	動物数/群	作用量 (g/mL)	無作用量 (g/mL)	結果の概要
前脛骨筋 〔麻醉下、神経の電気刺激に対する作用〕	ネコ	静脈内	1、2、5、10、20、50 mg/kg		-	50	ほとんど作用なし
腹直筋 〔アセチルコリン拮抗作用〕	カエル	-	$10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $5 \times 10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL		-	$10^{-4}$	作用なし

5. 胆汁分泌に対する作用

試験項目	動物種	投与経路	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
胆汁分泌 〔麻醉下、カニューレ装着による胆汁分泌量の測定〕	ラット	経口	0、10、50、100	雄 5	-	100	作用なし

注) 各試験項目における投与経路並びに動物数/群の空欄部分については試験報告書中に記載がないため無記入とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

細菌に対する影響試験

(資料 T-7.1)

試験機関 : 株式会社三菱化学ビーシーエル

報告書作成年 : 2004 年

ポリオキシシン D、ポリオキシシン B 及び

の各種細菌に対する抗菌力測定試験

試験方法 : 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で、好気性菌10種、嫌気性菌3種及び抗酸菌1種に対するポリオキシシンD、ポリオキシシンB及びの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

濃度設定根拠 : 日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法で、400~0.025 µg/mL (2倍希釈系列) の検体濃度を設定した。

試験結果 : 本試験の結果を次表に示す。

各種の細菌株に対するポリオキシシンD、ポリオキシシンB及びのMIC値はすべて>400 µg/mLであった。

表 各種細菌に対する抗菌力測定試験成績

MIC : µg/mL

菌種	菌株名	ポリオキシシンD	ポリオキシシンB
好気性菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	>400	>400
	<i>Enterococcus faecalis</i>	>400	>400
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	>400	>400
	<i>Bacillus subtilis</i>	>400	>400
	<i>Escherichia coli</i>	>400	>400
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	>400	>400
	<i>Serratia marcescens</i>	>400	>400
	<i>Salmonella enteritidis</i>	>400	>400
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	>400	>400
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>400	>400
嫌気性菌	<i>Clostridium perfringens</i>	>400	>400
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	>400	>400
抗酸菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	>400	>400
	<i>Mycobacterium avium</i>	>400	>400

(申請者注)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

細菌に対する影響試験

(資料 T-7.2)

試験機関 : 一般財団法人生物科学安全研究所

報告書作成年 : 2016 年

ポリオキシン複合体原体の腸内細菌に対する影響試験

検体の純度 :

試験方法 : VICH GL36 (微生物学的ADI設定の一般的アプローチ)において、微生物学的ADI設定のための最小発育阻止濃度 (MIC) 試験での使用が推奨されている腸内細菌株 (通性嫌気性菌2種及び偏性嫌気性菌8種) に対するポリオキシン複合体原体のMICを測定した。通性嫌気性菌はCLSI M100-S21、偏性嫌気性菌はCLSI M11-A8の寒天平板希釈法に従って実施した。

濃度設定根拠 :

試験結果 : 本試験の結果 ( ) を次表に示す。

各種の腸内細菌株に対するポリオキシン複合体原体のMIC値はすべて、本試験では>128 µg/mL ( ) であった。

表 薬剤感受性試験成績

菌種	菌名	株数	ポリオキシン複合体 (単位:µg/mL)			
			0.063~128	MIC (µg/mL)		
通性嫌気性菌	<i>Escherichia coli</i>	1	+	>128		
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	+	>128		
偏性嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	1	+	>128		
	<i>Bifidobacterium animalis</i>	1	+	>128		
	<i>Clostridium sporogenes</i>	1	+	>128		
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	1	+	>128		
	<i>Eggerthella lenta</i>	1	+	>128		
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	+	>128		
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	+	>128		
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1	+	>128			

(申請者注)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

## 2. 製剤

### (1) 10%水和剤

ラットにおける急性経口並びに経皮毒性試験

(資料 TF-1.1)

試験機関：科研製薬株式会社

報告書作成年：1985年

検体の純度：10.0%水和剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
鉍物質微粉等 90.0%

供試動物：Jcl：Wistar 系ラット

[経口投与] 5週齢、体重；雄 120～140 g、雌 100～120 g、1群雄雌各 10匹

[経皮投与] 9週齢、体重；雄 200～220 g、雌 150～170 g、1群雄雌各 10匹

観察期間：15日間観察

投与方法：経口投与では検体を生理食塩水で技術的に投与可能な 50%の濃度に懸濁して、ラット用経口ゾンデを用いて投与した。

経皮投与では検体を生理食塩水で 12.5、25 及び 50%の濃度に懸濁し、体重 100 g 当たり 0.3 mL を刈毛・除毛した背部中央部に塗布した。

観察・検査項目：一般状態、生死及び体重推移を 15 日間観察し、試験終了時に全例を剖検した。

結果：

投与方法	経口	経皮
投与量	50%懸濁液 20、40、80 mL/kg (10、20、40 g/kg)	12.5、25、50%懸濁液 3 mL/kg (375、750、1500 mg/kg)
LD <sub>50</sub>	>40 g/kg	>1500 mg/kg
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与直後から発現 投与 3 日目位に消失	著変なし
最大無作用量 (mg/kg)	雄、雌：>10000	雄、雌：>1500

経口投与では一般状態の変化として、雌雄に関係なく投与後に鎮静状態、食欲減退、体重増加の抑制が観察されたが、いずれもまもなく消失した。いずれの投与群でも死亡例はなく、試験終了時の剖検においても何ら変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

経皮投与では一般状態、局所皮膚及び体重推移とも著変は認められなかった。いずれの投与群でも死亡例はなく、試験終了時の剖検においても何ら変化は認められなかった。

以上の結果より 10%水和剤のラットにおける経口及び経皮毒性は非常に弱いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-1.2)

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 : 10.0%水和剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
鉍物質微粉等 90.0%

供試動物 : Jcl : Wistar 系ラット、7 週齢、体重 ; 雄 181~193 g、雌 126~138 g、  
1 群♂♀各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体は 50 W/V%になるよう蒸留水に溶解し、胃ゾンデを用いて強制 1 回経口投与した。  
動物は投与前日の夕刻から投与終了時まで絶食とした。

観察・検査項目 : 一般状態、生死並びに体重推移を 14 日間観察し、試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 : >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	投与後 30 分から発現 投与後 1 時間~1 日に消失
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 5000

一般状態の変化としては雄で投与後 30 分に一過性の鎮静及び眼瞼下垂が認められた  
他、軟便、紅涙が散見された。雌雄とも重篤な中毒症状は観察されなかった。

体重は順調に増加し、剖検では雌雄とも検体投与に起因すると考えられる異常は認め  
られなかった。

【申請者注】



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-1.3)

試験機関：科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：10.0%水和剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
鉍物質微粉等 90.0%

供試動物：Jcl：ICR 系マウス、5 週齢、体重；雄 27～31 g、雌 24～27g、1 群 雄雌各 6 匹

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体を蒸留水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制 1 回経口投与した。

観察・検査項目：一般状態並びに生死を 14 日間観察した。体重を投与前、投与後 1、2、3、4、7 及び 14 日目に測定し、試験終了時に全例を剖検した。

結 果：

投与方法	経 口
投与量	雄、雌：5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌：>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 3 及び 6 時間
最大無作用量 (mg/kg)	雄雌とも 5000 で死亡例認めず

雌 1 例で投与後 3 及び 6 時間に軟便を認めた以外には、雄雌とも観察期間終了時まで特記すべき所見は認められなかった。

剖検においても、雌雄とも何ら異常は観察されなかった。

【申請者注】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 TF-1.4)

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : 10.0%水和物

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)

鉍物質微粉等 90.0%

供試動物 : Jcl : Wistar 系ラット、6 週齢、1 群雌雄各 12 匹

観察期間 : 14 日間観察

暴露方法 : 検体を蒸留水で 4 倍に希釈して噴射、6 時間全身暴露させた。

暴露条件 :

検体	10.0%水和物
設定濃度	10 mg/L
粒子径分布 ( $\mu\text{m}$ )	$3.1 \pm 0.35$
チャンバー容積 (L)	130
通気量 (L/分)	40
噴射圧 ( $\text{kg}/\text{cm}^3$ )	1
暴露条件	ミスト 6時間 全身暴露

\* 実際濃度の測定は未実施

粒子径分布は実測数値が記載されていないため、質量中位径は算出できなかった。

観察・検査項目 : 暴露中及び暴露後 14 日間、一般状態、生死及び体重推移を観察した。試験終了時に全生存動物を剖検し、肺、気管、肝臓および腎臓を病理組織学的に検査した。

結 果 :

検体	10.0%水和物
設定濃度	10 mg/L
LC <sub>50</sub>	>10 mg/L
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	暴露 5 分後位から発現 暴露終了時に消失
最大無作用量 (mg/L)	雄雌とも >10 (死亡例認めず)

一般状態の変化として、自発運動の減少、洗顔行動、水様性痰の喀出、不整呼吸が一部の個体で観察されたが、それらの程度は軽微であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

病理組織学的検査では、いずれの臓器・組織においても特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果より、10%水和剤のラットにおける吸入毒性は弱く、作業者に対して安全性の高い農薬であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 TF-1.5)

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : 10.0%水和剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
鉍物質微粉等 90.0%

供試動物 : 白色在来種雄性ウサギ、体重 ; 2.0~3.0 kg、各濃度 (0.2%、20%) につき 6 羽

観察期間 : 3 日 (72 時間) 間観察

投与方法 : 検体を投与前に生理食塩水で 0.2%及び 20%に溶解又は懸濁調製した。各濃度につき 6 羽のウサギ背部を電気バリカンで刈毛し、その部分を 4 区分して、うち 2 区分に擦過傷をつくり、他の 2 区分を無処置とした。検体調製液 0.5 mL を滅菌ろ紙に浸透させ擦過部位及び非擦過部位の各 1 区分に適用、固定した。検体は 24 時間後に除去した。

観察項目 : 薬物適用後 24 及び 72 時間目における擦過及び非擦過皮膚の紅斑及び浮腫性の変化を観察し、Draize 法の皮膚反応判定基準に従い採点した。

結 果 :

群	対照		0.2%		20%	
	非擦過	擦過	非擦過	擦過	非擦過	擦過
観 察 時 間	24 72	24 72	24 72	24 72	24 72	24 72
紅 斑 ・ 痂 皮	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
浮 腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

10%水和剤の 0.2%及び 20%の濃度を 24 時間塗布しても、擦過及び非擦過皮膚のいずれも変化は全く認められず、20%以下の濃度では皮膚刺激性は無いものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 TF-1.6)

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : 10.0%水和剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)

鉍物質微粉等 90.0%

供試動物 : 白色在来種雄性ウサギ、体重 ; 2.0~3.0 kg、各濃度 (0.2%、20%) につき 9 羽 (非洗眼群 6 羽、洗眼群 3 羽)

観察期間 : 7 日間観察

投与方法 : 投与前に生理食塩水で検体を 0.2%及び 20%に溶解又は懸濁調製した。各濃度につき 9 羽のウサギの片眼に検体の調製液 0.1 mL を下眼瞼の粘膜に点眼した。非洗眼群 6 羽については点眼後そのまま放置、洗眼群 3 羽については点眼 5 分後に微温湯で洗眼した。

観察項目 : 点眼後1、2、3、4及び7日目における角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法の判定基準に従って判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果：

項目		最高 評点	適用後時間							
			0時間	1日	2日	3日	4日	7日		
非洗 眼群	動物 番号 1	角膜		4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜		4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜		4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜		4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜		4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜		4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0
合計		78	0	0	0	0	0	0		
平均		13	0	0	0	0	0	0		
洗眼群 3匹平均	角膜		4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
	合計		39	0	0	0	0	0	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

10%水和剤では製剤散布濃度である0.2%及びその100倍の20%懸濁液0.1 mLを投与したが、いずれの場合も洗眼及び非洗眼共に眼障害は全く認められず20%以下の濃度では眼一次刺激性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 TF-1.7)

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 : 10.0%水和剤

〔組成〕	ポリオキシシン複合体	10.0% (ポリオキシシンBとして100,000 AmBu/g)
	鉍物質微粉等	90.0%

供試動物 : ハートレイ系雌性モルモット、体重 ; 300~400 g、検体及び陽性対照物質  
2,4-dinitrochlorobenzene (DNCB)、各物質につき 20 匹 (非感作群 10 匹、感作群 10 匹)

観察期間 : 皮内注射後 3 週間 (塗布終了 24 時間後の観察)

試験操作 : [Maximization test]

投与液 ; 検体は皮内注射及び塗布とも蒸留水を用い 0.2% に調製した。DNCB は皮内注射では流動パラフィンで 0.1% に、塗布では白色ワセリンで 1.0% に調製した。

感作 ; 感作群の肩甲骨部位を刈毛し、24 時間後に頭部側より Freund's Complete Adjuvant (FCA) と蒸留水の乳化液、検体あるいは DNCB の所定濃度液及び検体ないし DNCB と FCA の乳化液をそれぞれ 1.5 cm 間隔で左右 2ヶ所に 0.05 mL ずつを皮内注射した。7 日後これら動物の肩甲骨部位を再度刈毛し、所定濃度の検体塗布液 0.2 mL ないし DNCB 塗布液 100mg を浸透させた滅菌ろ紙を 48 時間密着固定させた。

誘発 ; 皮内注射 3 週間後に感作群及び非感作群の動物とも左側腹部を刈毛し、所定濃度の検体塗布液 0.2 mL ないし DNCB 塗布液 100mg を浸透させた滅菌ろ紙を 24 時間密着固定させた。

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

結 果 : 検体の感作及び非感作群において感作反応と考えられる皮膚の変化は全く認められなかった。一方、陽性対照の DNCB では感作と非感作群との間に平均評点で有意差が認められた (感作群 ;  $1.6 \pm 0.6$ 、非感作群 ;  $0.7 \pm 0.15$ 、 $p < 0.001$ )。

以上の結果から、10%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(2) 50%水溶剤

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-2.1)

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 : 50.0% 水溶剤

[組成] ポリオキシン複合体 50.0% (ポリオキシン B として 500,000 AmBu/g)  
界面活性剤等 50.0%

供試動物 : Jcl : Wistar 系ラット、7 週齢、体重 ; 雄 180~195g、雌 124~138g、1 群雄雌各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 2000 mg/kg 群については検体を 10 w/v%になるよう蒸留水に溶解し、5000 mg/kg 群については検体を 25 w/v%になるよう 0.5%トラガント末水溶液に懸濁した。いずれも胃ゾンデを用いて強制 1 回経口投与した。

観察・検査項目 : 一般状態並びに生死を 14 日間観察した。また、体重を投与前、投与後 1、2、3、4、7 及び 14 日に測定し、試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 0、2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 : >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 30 分~6 時間から発現 投与後 1 日に消失
最大無作用量 (mg/kg)	雄雌とも 5000 で死亡例認めず

一般状態の変化として 2000 及び 5000 mg/kg 群では、投与後 1~6 時間で軟便及び下痢、5000 mg/kg 群では投与後 30 分~1 時間に鎮静及び眼瞼下垂、さらに同群雄では投与後 6 時間に涙眼及び紅涙が観察された。これらの所見はいずれも投与後 1 日にはすべて消失し、その後、観察期間終了時まで異常は認められなかった。

体重は 5000 mg/kg 群の雄で軟便及び下痢に起因すると考えられる軽度の体重増加抑制傾向が投与後 2 日に観察されたのみで、他は対照群とほぼ同様の推移を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

剖検では雄の両投与群で腎盂拡張及び水腎症がやや高率に観察されたが、対照群においても認められており、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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-2.2)

試験機関 : 科研製薬株式会社  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : 50.0%水溶剤

[組成] ポリオキシン複合体 50.0% (ポリオキシン B として 500,000 AmBu/g)  
界面活性剤等 50.0%

試験動物 : Jc1 : ICR 系マウス、5 週齢、体重 ; 雄 27~30 g、雌 24~28 g、1 群雄雌各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 2000 mg/kg 群については検体を 10w/v%になるよう蒸留水に溶解し、5000 mg/kg 群については検体を 25 w/v%になるよう 0.5%トラガント末水溶液に懸濁した。いずれも胃ゾンデを用いて強制 1 回経口投与した。

観察・検査項目 : 一般状態並びに生死を 14 日間観察した。また、体重を投与前、投与後 1、2、3、4、7 及び 14 日に測定し、試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 0、2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 : >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 1~6 時間から発現 投与後 1 日に消失
最大無作用量 (mg/kg)	雄雌とも 5000 で死亡例認めず

一般状態の変化として投与後 1~6 時間に軟便及び下痢が認められたが、いずれも投与後 1 日以降はすべて消失した。その後、観察期間終了時まで異常は認められなかった。

体重は対照群とほぼ同様の推移を示し、特記すべき異常は認められなかった。

剖検では雄で肝臓の褐色結節・白色点、包皮腺の膿瘍、雌で卵巣の水胞が散見されたのみで、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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 TF-2.3)

試験機関 : 科研製薬株式会社

報告書作成年 : 1987年

検体の純度 : 50.0%水溶剤

[組成] ポリオキシン複合体 50.0% (ポリオキシンBとして 500,000 AmBu/g)  
界面活性剤等 50.0%

供試動物 : Jcl : Wistar 系ラット、雄 9 週齢、雌 15 週齢、体重 : 雄 242~254 g、雌 209~222 g、  
1 群雄雌各 5 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 注射用蒸留水で湿らせた 4×5 cm のろ紙に検体を均一にのせ、あらかじめ除毛したラット背部に単回貼付した。貼付部位は再生ガーゼで覆い、粘着性布伸縮包帯で圧着固定した。24 時間後すべて取り外し、貼付部位を蒸留水で水洗し検体を除去した。

観察・検査項目 : 一般状態、局所所見及び生死を 14 日間観察し、体重は、投与前、投与後 1、2、3、4、7 及び 14 日に測定した。試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 : >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 30 分~2 日から発現 投与後 2 日~12 日に消失
最大無作用量 (mg/kg)	雄雌とも 2000

一般状態の変化として投与後 30 分から 2 日まで涙眼、紅涙及び鼻、眼周囲の血様痂皮が、貼付部位の変化として投与後 2 日から 11 日まで紅斑及び痂皮が認められた。これらの所見は対照群でも同様に認められており、検体投与に起因すると考えられる中毒症状は何ら観察されなかった。体重は対照群と同様に順調な増加を示した。剖検においても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。

以上の結果より検体のラットに対する経皮毒性は非常に弱いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 TF-2.4)

試験機関 : ハンチンドン リサーチセンター (英国)  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : 50.0%水溶剤

[組成] ポリオキシン複合体 : 50.0% (ポリオキシン B として 500,000 AmBu/g)  
界面活性剤等 : 50.0%

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 ; 2.3~2.8 kg、6羽

試験期間 : 3日間観察

投与方法 : 検体 0.5 g を蒸留水 0.5ml で湿らせて、刈毛した動物の背中 of 皮膚 (2.5 cm 四方) に閉塞塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水を用いて拭き取った。

観察・検査項目 : 塗布終了後 30 分、1、2、及び 3 日後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑・痂皮・浮腫) の有無などを観察した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高 評点	塗布後時間			
			30分	1日	2日	3日
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.67	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	4	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

塗布終了後 30 分の観察においてのみ、非常に軽度の紅斑が 4 羽で認められた。他の 2 羽では薬剤処理による反応は何ら観察されなかった。

以上の結果から、50%水溶剤はウサギの皮膚に対して非常にわずかな刺激性があると思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (資料 TF-2.5)  
試験機関 : ハンチンドン リサーチセンター (英国)  
[GLP 対応]  
報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : 50.0% 水溶剤  
[組成] ポリオキシン複合体 : 50.0% (ポリオキシン B として 500,000 AmBu/g)  
界面活性剤等 : 50.0%

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 ; 2.9~3.9 kg、6 羽

観察期間 : 7 日間観察

投与方法 : 検体 83 mg (0.1 mL 相当重量) を動物の一侧の下眼瞼内側に投与し、両眼瞼を緩やかに合わせ、約 1 秒保持した。無処置の他眼は対照とした。

観察・検査項目 : 投与後 1 時間、1、2、3、4 及び 7 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は 59 農蚕第 4200 号通達「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(1985 年) に記載されている方法に従った。角膜及び虹彩評点 1 以上、結膜発赤及び結膜浮腫評点 2 以上を陽性反応とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後時間							
			1時間	1日	2日	3日	4日	7日		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩	2	0	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	0
			浮腫	4	2	1	1	0	0	0
合計		78	15	10	6	2	0	0		
平均		13	2.5	1.7	1	0.3	0	0		

6羽のうち、4羽で陽性反応（結膜発赤評点2、結膜浮腫評点2）が認められたが、投与後24時間から3～4日後にはすべて正常に回復した。

以上の結果から、50%水溶剤はウサギの眼粘膜に対して、わずかな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科研製薬（株）にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 TF-2.6)

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : 50.0%水和剤 [ポリオキシシン AL 水溶剤]

[組成] ポリオキシシン複合体	50.0%
(ポリオキシシンBとして500,000 AmBu/g)	
界面活性剤等	50.0%

供試動物 : Std/Hartley 系雄性モルモット、体重 ; 367~423 g、  
白試料感作群、検体感作群及び DNCB 感作群、1 群 10 匹

観察期間 : 誘発解除 24 及び 48 時間後に観察

試験操作 : [Guinea Pig Maximization Test]

投与液 ; 白試料 (検体よりポリオキシシン複合体を除いたもの) は皮内注射及び塗布とも 0.2% で、  
検体は皮内注射及び塗布とも 0.4% で用いた。皮内投与には滅菌蒸留水に、経皮投与には  
蒸留水に溶解したのものを用いた。DNCB は皮内注射及び塗布ともエタノール溶液を用い  
0.1% に調製した。

投与群 : 試験群は白試料 (0.2%) 及び検体 (0.4%) 感作群とし、陽性対照として DNCB を用いた。

感 作 : 剃毛した肩甲部に①注射用蒸留水と FCA の乳化液、②試験液のみ、③試験物質と FCA の  
乳化液を頭側より順にそれぞれ 0.05 mL ずつ左右 2 箇所皮内注射し、1 回目の感作と  
した。さらに 6 日後に同領域を再び剃毛し、10% SLS 含有白色ワセリンを塗布、24 時間  
後にアセトン綿で清拭後、試験液 0.2 mL をろ紙 (2.5×4 cm) に塗布し、これを 48 時  
間閉塞貼付し、2 回目の感作とした。

誘 発 : 閉塞貼付解除 12 日後にモルモットの腹側より腰背部にかけて剃毛し、ろ紙  
(1.5×1.5 cm) に試験液 50 μL を塗布後、2 回目感作時と同様の操作で腹側部に 24  
時間の閉塞貼付を行った。

皮膚反応の判定 : 誘発解除 24 及び 48 時間後に、各誘発部位における皮膚反応を肉眼的に判定し  
た。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果：

群			供試動物数	感作反応動物							陽性率 (%)								
				皮膚反応	24 時間後					48 時間後									
					皮膚反応評点					計			皮膚反応評点			計			
					0	1	2	3	4		0	1	2	3	4				
感作	惹起									24 時間	48 時間								
白試料	0.2% 白試料	0.4% 検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0			
				浮腫	10	0	0	0	0	-	0/10	10	0	0	0	-	0/10	0	0
検体	0.4% 検体	0.4% 検体	9*	紅斑	9	0	0	0	0	0	0/9	9	0	0	0	0	0		
				浮腫	9	0	0	0	0	-	0/9	9	0	0	0	-	0/9	0	0
陽性対照	0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	紅斑	0	9	0	0	1		10/10	0	0	1	2	7	10/10	100	100
				浮腫	0	1	7	0	-		10/10	0	9	1	0	-		10/10	100

\*検体群では誘発時に過麻酔により1例死亡した。

白試料群及び検体群では検体で誘発後24及び48時間後ともに皮膚反応は全く認められなかった。

一方、DNCB群では0.1%の濃度で感作及び誘発した動物では強度の皮膚感作性を示した（陽性率10/10）。

以上の結果より、50%水溶剤はモルモットに対し皮膚感作性がないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

(3) 10%乳剤

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-3.1)

試験機関 : 科研製薬株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1986 年

検体の純度 : 10.0%乳剤

[組成] ポリオキシシン複合体 10.0% (ポリオキシシン B として 100,000 AmBu/g)  
乳化剤・水等 90.0%

供試動物 : Jcl : Wistar 系ラット、7 週齢、体重 ; 雄 182~195 g 雌 123~138 g、  
1 群 雄雌各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体はそのまま胃ゾンデを用いて強制 1 回経口投与した。動物は投与前日の夕刻から  
投与終了時まで絶食とした。

観察・検査項目 : 一般状態並びに生死を 14 日間観察した。試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄、雌 : >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 30 分から発現 投与後 6 時間~1 日に消失
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 : 5000

一般状態の変化としては雌雄とも投与後 30 分から 3 ないし 6 時間まで鎮静、眼瞼下垂・脱力及び体温下降が認められたが、検体投与に起因する重篤な中毒症状は観察されなかった。

体重は雌雄とも順調に増加した。剖検では雌雄とも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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 TF-3.2)

試験機関 : 科研製薬株式会社  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : 10.0%乳剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン Bとして 100,000 AmBu/g)  
乳化剤・水等 90.0%

供試動物 : Jcl : ICR 系マウス、5 週齢、体重 ; 雄 27~30 g 雌 24~28 g、1 群 雌雄各 6 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 検体はそのまま胃ゾンデを用いて強制 1 回経口投与した。動物は投与前日の夕刻から投与終了時まで絶食とした。

観察・検査項目 : 一般状態並びに生死を 14 日間観察した。試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 : >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 1 時間から発現 投与後 3 時間に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 : 5000

一般状態の変化として投与後 1 時間に鎮静、脱力が認められたのみで、重篤な中毒症状は観察されなかった。

体重は雌雄とも順調に増加した。剖検では雌雄とも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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 TF-3.3)

試験機関 : 科研製薬株式会社  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 : 10.0%乳剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
乳化剤・水等 90.0%

供試動物 : Jcl : Wistar 系ラット、雄 9 週齢、体重 ; 242~253 g 雌 15 週齢、体重 ; 209~223 g、  
1 群 雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間観察

投与方法 : 4×5cm のろ紙に検体を均一にのせ、あらかじめ除毛したラット背部に単回貼付した。  
貼付部位は再生ガーゼで覆い、粘着性布伸縮包帯で圧着固定した。24 時間後すべて  
取り外し、貼付部位を蒸留水で水洗し検体を除去した。

観察・検査項目 : 一般状態、局所所見及び生死を 14 日間観察し、体重は、投与前、投与後 1、2、  
3、4、7 及び 14 日に測定した。試験終了時に全例を剖検した。

結 果 :

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 : 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 : >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現 及び消失時期	投与後 30 分から発現 投与後 1 日~13 日に消失
最大無作用量 (mg/kg)	雌雄 : 2000

一般状態の変化として投与後 30 分から涙眼、紅涙及び鼻、眼周囲の血様痂皮が、貼付部位の変化として投与後 1 日目から 12 日目まで紅斑及び痂皮が認められた。これらの所見は対照群でも同様に認められており、検体投与に起因すると考えられる中毒症状は何ら観察されなかった。

体重は対照群と同様に順調な増加を示した。剖検においても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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 TF-3.4)

試験機関 : セーフファーム・ラボラトリーズ (英国)  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

検体の純度 : 10% AL 乳剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
乳化剤・水等 90.0%

供試動物 : ニュージーランドホワイト系雌雄ウサギ、(12~16 週齢)、体重 ; 2.19~2.78 kg  
計 6 匹

観察期間 : 72 時間観察

投与方法 : 検体 0.5 mL を 2.5 cm 角のガーゼパッチに塗布し、6 匹のウサギの剃毛した皮膚に 4  
時間処理した。

観察・検査項目 : ガーゼパッチ除去 1、24、48、72 時間後に皮膚反応を観察した。  
判定の基準は Draize (1959) の方法に従った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高 評点	暴露後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	1	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.8	0.3	0	0
	浮腫	4	0.5	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	5	2	0	0
	浮腫	24	3	0	0	0

非常に軽度の紅斑がガーゼパッチ除去1時間後に5例、24時間後に2例認められ、48時間後に消失した。非常に軽度の浮腫が、1時間後に3例認められたが24時間後に消失した。一次刺激インデックスは0.2と計算された。

以上の結果から、検体のウサギ皮膚に対する刺激性は軽度と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 TF-3.5)

試験機関 : セーフファーム・ラボラトリーズ (英国)  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

検体の純度 : 10%AL 乳剤

[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシン B として 100,000 AmBu/g)  
乳化剤・水等 90.0%

供試動物 : ニュージーランドホワイト系雌雄ウサギ、(12~16 週齢)、体重 ; 2.36~2.98 kg  
計 6 匹

観察期間 : 72 時間観察

投与方法 : 検体 0.1 mL を右眼に処理した。左眼は無処理とし、対照とした。洗眼はしなかった。

観察・検査項目 : 処理 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。  
判定の基準は Draize (1959) の方法に従った。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

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。

項目		最高 評点	適用後時間					
			1	24	48	72		
非洗 眼群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	1	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*		660	64	6	0	0		
平均		110	10.7	1	0	0		

\*Draize 法による計算値：角膜混濁(程度×範囲×5)+虹彩(評点×5)+結膜{(発赤+浮腫+分泌物)×2}

処理 1 時間後に虹彩の軽度炎症及び 24 時間後まで結膜の軽微から中等度の刺激性が認められたが、48 時間後にはすべて正常であった。

得られた合計点の平均値の最大値 (Maximum Mean Total Score) は投与後 1 時間に認められた (10.7)。

以上の結果から、検体のウサギ眼に対する刺激性は軽微と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 TF-3.6)  
試験機関 : セーフファーム・ラボラトリーズ (英国)  
[GLP 対応]  
報告書作成年 : 1990 年

検体の純度 : 10% AL乳剤  
[組成] ポリオキシン複合体 10.0% (ポリオキシンBとして 100,000 AmBu/g)  
乳化剤・水等 90.0%

供試動物 : ハートレイ系雌性モルモット (8~12週齢)、体重 ; 344~480 g、  
検体群2群 (感作群、非感作群)、1群20匹、  
陽性物質群2群 (感作群、非感作群)、1群10匹

観察期間 : 惹起後 24 及び 48 時間後

試験操作 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 : 予備試験を実施して、検体を 100%濃度で 6 時間経皮投与し、除去後 24 及び 48 時間後に皮膚反応がほとんど認められないことから 100%原液を感作及び惹起濃度とした。陽性物質として DNCB を用い、エタノールを媒体に用い感作濃度を 0.5%、惹起濃度を 0.15%とした。

感作 I ; 剃毛した動物の左腹側部に、検体感作群及び陽性物質感作群では検体あるいは DNCB の感作投与液 0.5 mL を塗布した 1.5 × 2.5 cm のリント布を 6 時間閉塞貼付した。両物質の非感作群ではパッチのみを投与した。

感作 II ; 感作 I の 7 日後、感作 I と同様の方法で処理した。

感作 III ; 感作 I の 14 日後、感作 I と同様の方法で処理した。

誘発 ; 感作 III の 14 日後、剃毛した動物の右腹側部に、検体感作群及び非感作群では検体 0.5 mL を塗布したリント布を 24 時間閉塞貼付した。陽性物質感作群及び非感作群には DNCB の 0.15%エタノール溶液を 0.5 mL 同様に処理した。

観察項目 : 誘発閉塞貼付除去 24 及び 48 時間後に、処理部位の紅斑と浮腫を肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

結 果：

群			供 試 動 物 数	感作反応動物								陽性率 (%)				
				24 時間後				計	48 時間後					計		
感作	惹起	皮膚反応評点				皮膚反応評点										
		0		1	2	3	0	1	2	3	24 時間	48 時間				
検 体	100% 検体	100% 検体	19	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0	0	
	—	100% 検体	19	19	0	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0	0
陽 性 対 照	0.5% DNCB	0.15% DNCB	10	0	10	0	0	0	10/10	0	3	7	0	10/10	100	100
	—	0.15% DNCB	10	4	3	3	0	0	6/10	7	2	1	0	3/10	60	30

検体感作群及び非感作群とも24又は48時間後の観察において、処理部位に注目すべき皮膚反応は認められなかった。

陽性物質感作群では、10例全例に中等度のび慢性の紅斑（評点2）が認められ、除去後24及び48時間の平均評点は2.0及び1.7であった。一方陽性物質非感作群では、10例中3例に評点2が認められ、除去後24及び48時間の平均評点は0.9及び0.4であった。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。

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〉

資料No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁
M-1.1 (GLP)	動物代謝に関する試験  検体：ポリオキシシン B	ラット 雌雄	試験項目：血中キネティクス  試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg  血液を投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72、96 時間で採取。血漿を調製した。	血漿中の薬物動態パラメーターを以下に示す。 T <sub>max</sub> ：1～2 時間 C <sub>max</sub> ：低用量；2.98～3.95 μg eq./mL、 高用量；77.5～106 μg eq./mL AUC：低用量；6.38～11.3 μg eq·hr/mL 高用量；316～443 μg eq·hr/mL T <sub>1/2</sub> ：1.35～1.88 時間 C <sub>max</sub> 及びAUCは用量の増加に伴い対用量比が低下したが、消失パターンに雌雄間の差はなかった。	三菱化学 メディエ ンス(株) 熊本 研究所 (2009 年)	M-13
			試験項目：排泄バランス  試験方法：経口単回投与 用量；10、1000 mg/kg 尿、糞、呼気、ケージ洗液を 経時的に採取、試験終了時に カーカスを採取。 採取時点： 尿：投与後 0-10、10-24、 24-48、48-72、72-96 時間 糞：投与後 0-24、24-48、 48-72、72-96 時間 呼気：投与後 0-24 時間 ケージ洗液：投与後 0-96 時間 カーカス：投与後 96 時間	ラットに経口投与された ポリオキシシン B は、性に依らず、尿へは投与後 10 時間までに、糞へは投与後 24 時間までに大部分が排泄された。投与後 96 時間までの尿及び糞中にそれぞれ 16.2～41.8% AD 及び 52.8～78.0% AD が排泄され、主要排泄経路は糞であった。呼気中への排泄率は<1% AD であり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後の体内に残留する放射能は検出されなかった。また消化管吸収率は低投与量で 30.8～41.8%、高投与量で 16.2～18.4% であり、投与量の増加に伴い低下した。 尿中に検出された放射性成分は、及びポリオキシシン B であり、10% AD を超えて検出されたのはであった。 糞中に検出された放射性成分は及びポリオキシシン B であった。		
			試験項目：胆汁排泄  試験方法：経口単回投与 用量；10、1000 mg/kg 尿、糞、胆汁を経時的に採取。 採取時点： 尿：投与後 0-10、10-24、 24-48 時間 糞：投与後 0-24、24-48 時間 胆汁：投与後 0-10、10-24、 24-48 時間	ラットに経口投与された ポリオキシシン B の投与後 48 時間までの排泄率は、69.5～82.8% AD であった。投与した放射能の胆汁中への排泄は 0.4% AD 以下と僅かであり、糞中へは未吸収の放射能が排泄されると推測された。 胆汁中に検出された放射性代謝物はのみであった。		
			試験項目：組織分布  試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg  臓器・組織を投与後 1、6、24、96 時間後に採取。	経口投与後の組織中濃度は大腸、肝臓及び精嚢を除き、1 時間後に最大濃度を示した。消化管を除く組織中の放射能濃度は投与 1 時間後の低用量群の血漿、血液、肝臓、腎臓、骨格筋及び皮膚並びに投与 1 時間後の高用量群骨格筋で 1% AD を超えて検出されたが、その他の組織では全て 1.0% AD 未満であった。投与後 96 時間の全組織中の放射能は 0.1% 以下であったことから、特定組織に放射能が残留する可能性は低いと考えられた。		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
				血漿、肝臓及び腎臓中に及びポリオキシシン B が認められた。		
M-1.2 (GLP)	動物代謝に関する試験  検体：ポリオキシシン A	ラット 雌雄	<p>試験項目：血中キネティクス</p> <p>試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg</p> <p>血液を投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72、96 時間で採取。血漿を調製した。</p>	<p>血漿中の薬物動態パラメーターを以下に示す。</p> <p>Tmax：1.17～3.00 時間</p> <p>Cmax：低用量；0.219～0.252 µg eq./mL、 高用量；6.79～8.43 µg eq./mL</p> <p>AUC：低用量；1.88～2.48 µg eq·hr/mL 高用量；29.1～51.8 µg eq·hr/mL</p> <p>T<sub>1/2</sub>：3.15～5.16 時間</p> <p>Cmax 及び AUC は用量の増加に伴い対用量比が低下したが、消失パターンに雌雄間の差はなかった。</p>	三菱化学 メディエ ンス(株) 熊本 研究所 (2011 年)	M-30
		<p>試験項目：排泄バランス</p> <p>試験方法：経口単回投与 用量；10、1000 mg/kg 尿、糞、呼気、ケージ洗液を経時的に採取、試験終了時にカーカスを採取。 採取時点： 尿；投与後 0-10、10-24、 24-48、48-72、72-96 時間 糞；投与後 0-24、24-48、 48-72、72-96 時間 呼気；投与後 0-24 時間 ケージ洗液；投与後 0-96 時間 カーカス；投与後 96 時間</p>	<p>ラットに経口投与された [ ] ポリオキシシン A の排泄は性に係らず、投与後 24 時間までにほぼ終了し、投与後 96 時間までの尿及び糞中にそれぞれ 2.7～7.7% 及び 88.6～92.3% が排泄され、主要排泄経路は糞であった。呼気中への排泄率は僅か(0.5～0.7%AD) であり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後のカーカス中放射能は投与量の 0.1% 以下であったことから、体内への放射能の残留は低かった。</p> <p>吸収率は尿及び呼気中排泄率から推測し、低用量群で 7.3～8.2%、高用量群で 3.2% であり、用量の増加に伴い吸収率は低下した。</p> <p>尿中に検出された放射性成分は 及びポリオキシシン A であり、 を超えて検出された成分はなく 主要成分は であった。</p> <p>糞中に検出された放射性成分は 及びポリオキシシン A であった。 主要成分は 及びポリオキシ シン A であり、低用量群では、それぞれ 及び であり、 高用量 群では、 及び であった。その他の成分はいずれも であった。</p>			
		<p>試験項目：組織分布</p> <p>試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg</p> <p>臓器・組織を低用量群では投与後 3、24、96 時間後に、高用量群では投与後 3 時間後に採取。</p>	<p>経口投与後の組織中放射能は、性及び用量に係らず、投与後 3 時間に最大濃度を示し、消化管を除く組織では、腎臓、肝臓、膀胱、前立腺、腸間膜リンパ節、脾臓及び精嚢が比較的高い濃度であった(0.4% AD 以下) が、その濃度は血漿と同様に速やかに低下した。投与後 96 時間の各組織では &lt;0.1% AD であったことから、組織中に放射能が残留する可能性は低いと考えられた。</p> <p>血漿、肝臓及び腎臓中に 及びポリオキシシン A が認められた。</p>			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動物 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-1.3 (GLP)	動物代謝に 関する試験  検体：ポリ オキシシン K	ラット 雌雄	<p>試験項目：血中キネティクス</p> <p>試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg</p> <p>血液を投与後 0.5、1、2、3、 6、10、24、48、72、96 時間 で採取。血漿を調製した。</p>	<p>血漿中の薬物動態パラメーターを以下 に示す。 T<sub>max</sub>：2.33～2.67 時間 C<sub>max</sub>：低用量；3.01～3.44 μg eq./mL、 高用量；36.2 μg eq./mL AUC：低用量；15.9～32.6 μg eq·hr/mL 高用量；248 μg eq·hr/mL T<sub>1/2</sub>：1.83～3.69 時間 C<sub>max</sub> 及び AUC は用量の増加に伴い対用量 比が低下したが、消失パターンに雌雄間の 差はなかった。</p>	三菱化学 メデイエ ンス(株) 熊本 研究所 (2011 年)	M-44
			<p>試験項目：排泄バランス</p> <p>試験方法：経口単回投与 用量；10、1000 mg/kg 尿、糞、呼気、ケージ洗液を 経時的に採取、試験終了時に カーカスを採取。 採取時点： 尿：投与後 0-10、10-24、 24-48、48-72、72-96 時間 糞：投与後 0-24、24-48、 48-72、72-96 時間 呼気：投与後 0-24 時間 ケージ洗液：投与後 24、48、 72、96 時間 カーカス：投与後 96 時間</p>	<p>ラットに経口投与された [ ] ポリオキ シシン K の排泄は性に係らず、投与後 24 時 間までにはほぼ終了し、投与後 96 時間まで の尿及び糞中に低用量群ではそれぞれ 70.0～70.9% AD 及び 23.8～26.3% AD が、 高用量群ではそれぞれ 10.7% AD 及び 81.0% AD が排泄された。放射能は低用量群では 主に尿中に排泄されたが、高用量群では吸 収率が低下し、多くが糞中に排泄された。 呼気中への排泄率は僅か (0.7～0.9% AR) であり、吸収された放射能のほとんどは尿 中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後のカーカスは 0.5% AD 以下であった ことから、体内への放射能の残留は低かつ た。 吸収率は尿及び呼気中排泄率から推測 し、低用量群で 70.8～71.8%、高用量群で 11.4% であり、用量の増加に伴い低下した。 尿中に検出された放射性成分は  及びポリオキシシン K であり、 を超 えて検出された成分は、 (低用量群： 、高用 量群： ) であった。 糞中に検出された放射性成分は  及びポリオ キシシン K であった。主要成分は低用量群で は、 高用量群では であった。その他に を超える放射 性成分として高用量群で が検出されたが、糞 のみに認められた を含むその他 の成分はいずれも であった。</p>		
			<p>試験項目：組織分布</p> <p>試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg</p> <p>臓器・組織を投与後 3 時間後 に採取。</p>	<p>経口投与後 3 時間の組織中放射能は消化 管を除く組織では、性に係らず腎臓、肝臓 及び膀胱が比較的高い濃度であったが、 3.8% AD 以下であった。 血漿、肝臓及び腎臓中に  及びポリオキシシン K が認めら れ、主要成分は であ った。</p>		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																																		
M-1.4 (GLP)	動物代謝に関する試験  検体：ポリオキシシンL	ラット 雌雄	試験項目：血中キネティクス  試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg  血液を投与後 0.5、1、2、3、6、10、24、48、72、96 時間で採取。血漿を調製した。	血漿中の薬物動態パラメーターを以下に示す。 T <sub>max</sub> ：0.667～1 時間 C <sub>max</sub> ：低用量；5.91～6.74 μg eq./mL、 高用量；302～317 μg eq./mL AUC：低用量；14.1～24.8 μg eq.・hr/mL 高用量；1140～1400 μg eq.・hr/mL T <sub>1/2</sub> ：1.45～1.98 時間 C <sub>max</sub> 及びAUCは用量の増加に伴い対用量比が低下したが、消失パターンに雌雄間の差はなかった。	三菱化学 メディエ ンス(株) 熊本 研究所 (2011年)	M-55																																		
			試験項目：排泄バランス  試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg 尿、糞、呼気、ケージ洗液を経時的に採取、試験終了時にカーカスを採取。 採取時点： 尿；投与後 0-10、10-24、 24-48、48-72、72-96 時間 糞；投与後 0-24、24-48、 48-72、72-96 時間 呼気；投与後 0-24 時間 ケージ洗液；投与後 24、48、 72、96 時間 カーカス；投与後 96 時間	ラットに経口投与された[ ]ポリオキシシンLの排泄は性に係らず、投与後 24 時間までにはほぼ終了し、投与後 96 時間までの尿及び糞中に低用量群ではそれぞれ 73.2～76.2%及び 22.2～23.7%が、高用量群ではそれぞれ 47.2%及び 47.6%が排泄され、低用量群では主に尿中に排泄され、高用量群では、尿と糞に同程度排泄された。呼気中への排泄率は僅か (1.3～1.4% AD) であり、吸収された放射能のほとんどは尿中に排泄されると推察された。投与後 96 時間後のカーカスは 0.2% AD であったことから、体内への放射能の残留は低かった。吸収率は尿及び呼気中排泄率から推測し、低用量群で 74.5～77.6%、高用量群で 48.3%であり、用量の増加に伴いやや低下した。 尿中に検出された放射性成分は 及び ポリオキシシンL であった。 糞中に検出された放射性成分は 及び ポリオキシシンL であった。																																				
			試験項目：組織分布  試験方法：経口単回投与 用量：10、1000 mg/kg  臓器・組織を投与後 1 時間後に採取。	経口投与後 1 時間の組織中放射能は、性に係らず、消化管を除く組織では、腎臓、肝臓、膀胱及び高用量の肺が比較的高い濃度であったが、低用量の腎臓で 10.6～13.0% AD であった以外は何れも 5.0% AD 以下であった。 血漿、肝臓及び腎臓中に 及びポリオキシシンL が認められ、 主要成分は であった。																																				
M-2.1 (GLP)	植物代謝に関する試験  検体：ポリオキシシンB	ブドウ (巨峰)	試験方法： [ ]ポリオキシシンBを 500 g a. i. /ha 相当濃度で 3 回 (最終収穫前 50、40、30 日) にブドウ樹に散布した。最終散布後 1、14、30 日に果実を、最終散布後 30 日に葉試料を採取した。	放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布を下表に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">採取</th> <th colspan="3">果実</th> <th>葉</th> </tr> <tr> <th>1 日</th> <th>14 日</th> <th>30 日</th> <th>30 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRR</td> <td>0.408 (100)</td> <td>0.529 (100)</td> <td>0.489 (100)</td> <td>30.1 (100)</td> </tr> <tr> <td>表面 洗浄液</td> <td>0.299 (71.1)</td> <td>0.341 (63.6)</td> <td>0.292 (59.8)</td> <td>20.7 (69.0)</td> </tr> <tr> <td>洗浄後 試料</td> <td>0.109 (28.9)</td> <td>0.188 (36.4)</td> <td>0.196 (40.2)</td> <td>9.43 (31.0)</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>0.075 (19.5)</td> <td>0.113 (22.4)</td> <td>0.138 (28.2)</td> <td>4.10 (14.0)</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>0.034 (9.4)</td> <td>0.075 (14.0)</td> <td>0.059 (12.0)</td> <td>5.33 (17.0)</td> </tr> </tbody> </table> 上段：ppm、( ) 内数値：%TRR。	採取	果実			葉	1 日	14 日	30 日	30 日	TRR	0.408 (100)	0.529 (100)	0.489 (100)	30.1 (100)	表面 洗浄液	0.299 (71.1)	0.341 (63.6)	0.292 (59.8)	20.7 (69.0)	洗浄後 試料	0.109 (28.9)	0.188 (36.4)	0.196 (40.2)	9.43 (31.0)	抽出液	0.075 (19.5)	0.113 (22.4)	0.138 (28.2)	4.10 (14.0)	残渣	0.034 (9.4)	0.075 (14.0)	0.059 (12.0)	5.33 (17.0)	財団法人 残留農薬 研究所 (2008年)	M-66
採取	果実			葉																																				
	1 日	14 日	30 日	30 日																																				
TRR	0.408 (100)	0.529 (100)	0.489 (100)	30.1 (100)																																				
表面 洗浄液	0.299 (71.1)	0.341 (63.6)	0.292 (59.8)	20.7 (69.0)																																				
洗浄後 試料	0.109 (28.9)	0.188 (36.4)	0.196 (40.2)	9.43 (31.0)																																				
抽出液	0.075 (19.5)	0.113 (22.4)	0.138 (28.2)	4.10 (14.0)																																				
残渣	0.034 (9.4)	0.075 (14.0)	0.059 (12.0)	5.33 (17.0)																																				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製菓（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁																																																						
			<p>果実試料は、水で洗浄後、均質化し、一部試料を水で抽出、抽出液と抽出残渣に分画した。抽出液は固相カラムで放射性成分を分画した。洗浄液及び抽出液を LSC 及び HPLC 測定した。抽出残渣は、燃焼後 LSC 測定した。</p> <p>葉試料は細切後、水で洗浄した。洗浄後の葉試料は、果実試料と同様に処理した。ただし、抽出液の固相カラムによる分画は行わなかった。</p> <p>放射性成分の同定/特徴付けは、HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより行った。抽出残渣中の放射性成分は化学的抽出法により特徴付けた。</p>	<p>ブドウ果実の TRR は、1、14、30 日後でそれぞれ 0.408、0.529、0.489 ppm であった。</p> <p>果実に残留する放射能は水による表面洗浄で 59.8～71.1% TRR が回収されたが、経時的に減少した。洗浄後の果実から放射能は水で比較的効率良く抽出 (19.5～28.2% TRR) され、抽出残渣は 9.4～14.0% TRR であった。抽出液は C18 固相カラムで水溶性画分と極性画分に分画し、放射能の大部分 (14.2～19.7% TRR) は極性画分に認められた。</p> <p>ブドウ葉の TRR は 30.1 ppm であった。果実と同様に表面洗浄液に、69.0% TRR が、抽出液に 14.0% TRR が回収された。</p> <p>表面洗浄液、果実極性画分及び葉抽出液画分中で同定された放射性成分はポリオキシシン B 及び</p> <p>であった。ポリオキシシン B は表面洗浄液の主要成分 (果実: 20.9～64.6% TRR、葉: 8.5% TRR) であり、果実の極性画分及び葉の抽出液では 1.0～1.5% TRR であった。も表面洗浄液の主要成分 (果実: 、葉: ) であり、極性画分及び抽出液中にも検出されたが、何れも であった。</p>																																																								
M-2.2 (GLP)	植物代謝に関する試験  検体: ポリオキシシン B	レタス (キングクワウ)	<p>試験方法: [ ] ポリオキシシン B を 400 g a. i. /ha 相当濃度で 3 回 (最終収穫前 28、21、14 日) にレタスに散布した。最終散布後 7、14 日にレタスを採取した。</p> <p>レタス全体の試料を結球部と外葉部に分け、結球部は、均質化して、水に浸漬、次いで水及び水:濃塩酸混液で抽出後、抽出液と抽出残渣に分画した。</p> <p>外葉部は細断、水で洗浄後、表面洗浄液と洗浄後外葉部に分画した。洗浄後外葉部は均質化後、水及び水:濃塩酸混液で抽出後、抽出液と抽出残渣に分画した。</p> <p>洗浄液及び抽出液は LSC 及び HPLC 測定、抽出残渣は燃焼後 LSC 測定した。</p> <p>放射性成分の特徴付けは HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーで行った。</p>	<p>放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">レタス全体 (外葉部+結球部)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">7 日</th> <th colspan="2">14 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>採取</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>TRR</td> <td colspan="2">12.37 (100)</td> <td colspan="2">6.698 (100)</td> </tr> <tr> <td>画分</td> <th colspan="2">外葉部</th> <th colspan="2">結球部</th> </tr> <tr> <td>採取</td> <td>7 日</td> <td>14 日</td> <td>7 日</td> <td>14 日</td> </tr> <tr> <td>放射性残留物</td> <td>11.63 (94.0)</td> <td>6.26 (93.5)</td> <td>0.744 (6.01)</td> <td>0.439 (6.55)</td> </tr> <tr> <td>表面洗浄液</td> <td>10.66 (86.2)</td> <td>5.32 (79.4)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>洗浄後外葉部</td> <td>0.968 (7.83)</td> <td>0.941 (14.1)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>抽出液<sup>1)</sup></td> <td>0.877 (7.09)</td> <td>0.742 (11.1)</td> <td>0.719 (5.81)</td> <td>0.402 (6.00)</td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>0.091 (0.74)</td> <td>0.199 (2.97)</td> <td>0.025 (0.20)</td> <td>0.037 (0.55)</td> </tr> </tbody> </table> <p>上段: ppm、( ) 内数値: %TRR。 <sup>1)</sup>: 結球部では浸漬水+抽出液</p> <p>レタス全体の TRR は最終散布 7、14 日後でそれぞれ 12.37、6.698 ppm であった。最終散布 7、14 日後の放射性残留物は、それぞれ外葉部で 11.63 ppm (94.0%TRR) 及び 6.26 ppm (93.5%TRR)、結球部で 0.744 ppm (6.01%TRR) 及び 0.439 ppm (6.55%TRR) であった。外葉部に残留する放射能は水による表面洗浄で 79.4～86.2% TRR が回収された。</p>		レタス全体 (外葉部+結球部)				7 日		14 日		採取					TRR	12.37 (100)		6.698 (100)		画分	外葉部		結球部		採取	7 日	14 日	7 日	14 日	放射性残留物	11.63 (94.0)	6.26 (93.5)	0.744 (6.01)	0.439 (6.55)	表面洗浄液	10.66 (86.2)	5.32 (79.4)	-	-	洗浄後外葉部	0.968 (7.83)	0.941 (14.1)	-	-	抽出液 <sup>1)</sup>	0.877 (7.09)	0.742 (11.1)	0.719 (5.81)	0.402 (6.00)	残渣	0.091 (0.74)	0.199 (2.97)	0.025 (0.20)	0.037 (0.55)	SSL (2009年)	M-75
	レタス全体 (外葉部+結球部)																																																											
	7 日		14 日																																																									
採取																																																												
TRR	12.37 (100)		6.698 (100)																																																									
画分	外葉部		結球部																																																									
採取	7 日	14 日	7 日	14 日																																																								
放射性残留物	11.63 (94.0)	6.26 (93.5)	0.744 (6.01)	0.439 (6.55)																																																								
表面洗浄液	10.66 (86.2)	5.32 (79.4)	-	-																																																								
洗浄後外葉部	0.968 (7.83)	0.941 (14.1)	-	-																																																								
抽出液 <sup>1)</sup>	0.877 (7.09)	0.742 (11.1)	0.719 (5.81)	0.402 (6.00)																																																								
残渣	0.091 (0.74)	0.199 (2.97)	0.025 (0.20)	0.037 (0.55)																																																								

SSL: Springborn Smithers Laboratories



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																																												
				<p>洗浄後の外葉部から放射能は水及び水：濃塩酸混液で比較的効率良く抽出（7.09～11.1%TRR）され、抽出残渣は0.74～2.97% TRRであった。結球部に残留する放射能も水及び水：濃塩酸混液で効率良く抽出（5.81～6.00%TRR）され、抽出残渣は0.20～0.55% TRRであった。</p> <p>表面洗浄液及び抽出液中でポリオキシシン B 及び</p> <p>が同定された。ポリオキシシン B が主要放射性成分であり、そのほとんどが表面洗浄液（外葉部）及び浸漬水（結球部）中で認められ、各画分でそれぞれ 67.7～77.2%TRR 及び 2.82～3.74%TRR であった。抽出液中のポリオキシシン B 及び全画分中の</p>																																														
M-2.3 (GLP)	植物代謝に関する試験 検体：ポリオキシシン B	トマト (Celebrity Hybrid)	<p>試験方法： [ ]ポリオキシシン B を 200 g a. i. /ha 相当濃度で 3 回（最終収穫前 28、21、14 日）にトマトに散布した。最終散布後 1、7、14 日に成熟果実を、最終散布後 14 日に葉部試料を採取した。</p> <p>果実試料は、水で洗浄後、均質化し、遠心分離してジュースと絞りがすに分画し、絞りがすは均質化した。</p> <p>葉部試料は、水に浸漬し、浸漬水を分取。洗浄後の葉部試料は均質化後水及び水：塩酸混液で抽出して、各抽出液と抽出残渣に分画した。</p> <p>洗浄液（又は浸漬水）、ジュース及び抽出液は LSC 測定、絞りがす及び抽出残渣は燃焼後 LSC 測定した。さらに洗浄液（又は浸漬水）、ジュース及び水抽出液は HPLC 分析した。</p> <p>放射性成分の同定/特徴付けは、HPLC 及び TLC コクログラフィー、抽出残渣中の放射性成分は化学的抽出法により行った。</p>	<p>放射性総残留物 (TRR) のレベル及び放射能の分布を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">採取</th> <th colspan="3">果実</th> <th>葉</th> </tr> <tr> <th>1 日</th> <th>7 日</th> <th>14 日</th> <th>14 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRR</td> <td>0.073 (100)</td> <td>0.075 (100)</td> <td>0.115 (100)</td> <td>1.355 (100)</td> </tr> <tr> <td>表面洗浄液*</td> <td>0.059 (80.3)</td> <td>0.061 (81.7)</td> <td>0.073 (63.1)</td> <td>0.702 (51.8)</td> </tr> <tr> <td>ジュース</td> <td>0.010 (13.8)</td> <td>0.009 (12.7)</td> <td>0.032 (27.8)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>絞りがす</td> <td>0.004 (5.89)</td> <td>0.004 (5.62)</td> <td>0.010 (9.06)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>100% 水抽出液</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.430 (31.7)</td> </tr> <tr> <td>水：塩酸抽出液</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.068 (4.99)</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>0.155 (11.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>上段：ppm、( ) 内数値：%TRR。 -：分析せず。*：葉部では浸漬水</p> <p>トマト果実の TRR は、1、7、14 日後でそれぞれ 0.073、0.075、0.115 ppm であった。果実に残留する放射能は水による表面洗浄で 63～82% TRR が回収された。ジュースには 13～28% TRR が、絞りがすには 6～9% TRR が認められた。</p> <p>14 日後の葉試料の TRR は 1.355 ppm であった。浸漬水に 51.8% TRR が回収された。洗浄後の葉試料から、水で 31.7% TRR、水塩酸混液で 4.99% TRR が抽出され、抽出残渣中の残留物は、11.5% TRR であった。</p> <p>洗浄液、ジュース及び水抽出液中でポリオキシシン B 及び</p> <p>が同定された。ポリオキシシン B は表面洗浄液（又は浸漬水）中の主要成分であり、果実では 50.3～68.7%TRR が、葉部では 23.0%TRR が検出された。ジュース及び葉部の水抽出液ではそれぞれ 3.73～11.0%TRR 及び 10.7%TRR であった。</p> <p>は何れの画分においても であったが、14 日後の果実全体では とな</p>	採取	果実			葉	1 日	7 日	14 日	14 日	TRR	0.073 (100)	0.075 (100)	0.115 (100)	1.355 (100)	表面洗浄液*	0.059 (80.3)	0.061 (81.7)	0.073 (63.1)	0.702 (51.8)	ジュース	0.010 (13.8)	0.009 (12.7)	0.032 (27.8)	-	絞りがす	0.004 (5.89)	0.004 (5.62)	0.010 (9.06)	-	100% 水抽出液	-	-	-	0.430 (31.7)	水：塩酸抽出液	-	-	-	0.068 (4.99)	抽出残渣	-	-	-	0.155 (11.5)	SSL (2009 年)	M-83
採取	果実			葉																																														
	1 日	7 日	14 日	14 日																																														
TRR	0.073 (100)	0.075 (100)	0.115 (100)	1.355 (100)																																														
表面洗浄液*	0.059 (80.3)	0.061 (81.7)	0.073 (63.1)	0.702 (51.8)																																														
ジュース	0.010 (13.8)	0.009 (12.7)	0.032 (27.8)	-																																														
絞りがす	0.004 (5.89)	0.004 (5.62)	0.010 (9.06)	-																																														
100% 水抽出液	-	-	-	0.430 (31.7)																																														
水：塩酸抽出液	-	-	-	0.068 (4.99)																																														
抽出残渣	-	-	-	0.155 (11.5)																																														

SSL: Springborn Smithers Laboratories

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁																						
M-3.1 (GLP)	土壌中動態に関する試験  検体：ポリオキシシン B	畑地 土壌 (埼玉県農林総合研究センター園芸研究所)	試験方法： [ ]ポリオキシシン B を 1.2 ppm/乾土 (1200 g a.i./ha に基づく) で処理した。 非滅菌土壌及び滅菌土壌を用いて試験した。乾土約 10.0 g を入れた土壌容器はデシケーターに入れ、デシケーターには揮発性物質捕集装置を接続し、25±2°C、暗所で好氣的条件下、最大 92 日間インキュベートした。経時的に土壌及び捕集液を採取した。なお、滅菌土壌では、揮発性物質捕集装置は接続しなかった。 土壌試料は 0.1%リン酸水で抽出し、抽出液と残渣に分離した。 液体試料は LSC 測定、固形物試料は燃焼後 LSC 測定した。抽出液は HPLC 分析し、抽出液中の放射性成分は HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより、抽出残渣中の放射性成分は腐植分画法により特徴付けた。	非滅菌土壌：総平均物質収支は 96.0%であった。抽出性放射能は 0 日後の 95.7%AR から経時的に減少し、92 日後では 6.3%AR となった。それに伴い、結合残留物及び CO <sub>2</sub> が増加し、それぞれ最大 42.4% AR (10 日後) 及び 65.3% AR (92 日後) となった。 土壌抽出液中で、ポリオキシシン B、 、 が同定された。ポリオキシシン B は 0 日後の 92.1%AR から 10 日後には 0.7%AR と急速に減少し、以降検出されなかった。 は 1 日後に が 検出され、10 日後には に減少し、 以降検出されなかった。 は 3 日後から 検出され、10 日後に となり、 92 日後には に減少した。  滅菌土壌：総平均物質収支は 102.0%であった。抽出性放射能は 0 日後の 95.2% AR から経時的に減少し、30 日後では 62.3% AR であった。それに伴い、結合残留物が増加し、最大 38.6% AR (30 日後) となった。 土壌抽出液中で、ポリオキシシン B、 、 が同定された。ポリオキシシン B は 0 日後の 87.7% AR から経時的に減少し、30 日後では 55.1% AR となった。 及び は何れも であった。  ポリオキシシン B の半減期及び DT <sub>90</sub> 値を下表に示す。  <table border="1" data-bbox="826 1213 1181 1356"> <thead> <tr> <th rowspan="2">土壌</th> <th colspan="2">ポリオキシシン B</th> </tr> <tr> <th>DT<sub>50</sub> (日)</th> <th>DT<sub>90</sub> (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>非滅菌</td> <td>0.57</td> <td>1.9</td> </tr> <tr> <td>滅菌</td> <td>49.9</td> <td>166</td> </tr> </tbody> </table> 非滅菌土壌における の半減期及び DT <sub>90</sub> 値を下表に示す。  <table border="1" data-bbox="826 1462 1181 1610"> <thead> <tr> <th rowspan="2">分解物</th> <th colspan="2">非滅菌土壌</th> </tr> <tr> <th>DT<sub>50</sub> (日)</th> <th>DT<sub>90</sub> (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	土壌	ポリオキシシン B		DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	非滅菌	0.57	1.9	滅菌	49.9	166	分解物	非滅菌土壌		DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)							SSL (2009年)	M-91
土壌	ポリオキシシン B																											
	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)																										
非滅菌	0.57	1.9																										
滅菌	49.9	166																										
分解物	非滅菌土壌																											
	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)																										
M-3.2 (GLP)	水中動態に関する試験 (1)加水分解動態試験  検体：ポリオキシシン B	緩衝液 (0.01 M pH 4.0、 pH 5.0、 pH 7.0、 pH 9.0)	試験方法： [ ]ポリオキシシン B を 3 µg/mL となるように各滅菌緩衝液に添加し、25±0.5°C の暗所で最大 32 日間インキュベートした。 試験溶液を経時的に採取し、放射能量及び分布を LSC 及び HPLC 分析して求めた。	滅菌 pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0 及び pH 9.0 加水分解試料の物質収支は 96.80～106.01%AR であった。 滅菌 pH 4.0 及び pH 5.0 の加水分解試料中で、ポリオキシシン B、 及び が同定された。ポリオキシシン B は経時的に減少した (pH 4.0:95.2→89.7% AR、pH 5.0:99.9→86.9% AR)。その他の成分は であった。	SSL (2009年)	M-102																						

SSL: Springborn Smithers Laboratories

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁																	
			試験液中の放射性成分は HPLC 及び TLC コクロマトグラフィー並びに LC/MS/MS により特徴付けた。	<p>滅菌 pH 7.0 及び pH 9.0 の加水分解試料中で、ポリオキシン B、 、 、 及び (pH9.0 加水分解試料のみ) が同定された。ポリオキシン B は経時的に減少した (pH 7.0 : 98.7 → 31.1% AR、pH 9.0 : 99.5 → 6.6% AR)。 検出された代謝物は、pH 7.0 では 及び であり、pH 9.0 では 及 び であつた。</p> <p>ポリオキシン B の半減期及び DT<sub>90</sub> 値を下表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">緩衝液</th> <th colspan="2">ポリオキシン B</th> </tr> <tr> <th>DT<sub>50</sub> (日)</th> <th>DT<sub>90</sub> (日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pH 4.0</td> <td>347</td> <td>1150</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0</td> <td>178</td> <td>591</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0</td> <td>19.3</td> <td>64.2</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0</td> <td>8.32</td> <td>27.6</td> </tr> </tbody> </table>	緩衝液	ポリオキシン B		DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	pH 4.0	347	1150	pH 5.0	178	591	pH 7.0	19.3	64.2	pH 9.0	8.32	27.6		
緩衝液	ポリオキシン B																						
	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)																					
pH 4.0	347	1150																					
pH 5.0	178	591																					
pH 7.0	19.3	64.2																					
pH 9.0	8.32	27.6																					
M-3.3 (GLP)	水中動態に関する試験 (2)水中光分解動態試験  検体：ポリオキシン B	自然水 (河川水) 緩衝液 (0.01 M pH 5.0、pH 7.0 pH 9.0)	<p>試験方法： [ ]ポリオキシン B を 3 µg/mL となるように緩衝液及び自然水に添加し、キセノン光を用い、25±1°C で 29.79 W/m<sup>2</sup> (300~400 nm) の光強度で最大 15 日間連続照射した。また、暗所対照区試料も暗所で同様にインキュベートした。経時的に試料を採取して放射能を測定し、放射性成分は HPLC で定量した。さらに HPLC 及び TLC コクロマトグラフィーにより放射性成分を同定/特徴付けた。 また、ポリオキシン B の量子収率を化学光量計 (パラニトロアセトフェノン (PNAP) /ピリジン) を用いて測定した。</p>	<p>自然水及び緩衝液光分解試料の物質収率は照射区では 99.1~102.2% であり、暗所対照区では 99.2~102.1% であつた。は自然水では 9.7% AR (10 日後)、緩衝液では 1.2~5.4% AR (15 日後) であつた。 照射区試料中でポリオキシン B、 、 、 及び が同定された。 ポリオキシン B は自然水では 0 日の 95.3% AR から経時的に減少し、10 日後には 1.0% AR となつた。緩衝液では 0 日の 92.1~95.7% AR から経時的に減少し 15 日後では 3.9~56.1% AR となつた。 自然水及び pH5.0 緩衝液試料中でを超えて検出された分解物は と の混合物であり、その は自然水で (3 日後)、pH5.0 緩衝液で であつた。 pH7.0 緩衝液試料中で 検出された分解物は 及び と の混合物であり、そのそれぞれ であつた。 pH9.0 緩衝液試料中で 検出された分解物は 、 と の混合物及び であり、その はそれぞれ 及び であつた。</p>	SSL (2009 年)	M-113																	

SSL: Springborn Smithers Laboratories

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関(報告年)	記載頁																																																							
				<p>さらに が 検出された。 暗所対照区試料中でポリオキシシン B、 、 及び が同定された。</p> <p>ポリオキシシン B は自然水では 0 日の 95.3% AR から経時的に減少し、10 日後には 88.4% AR となった。緩衝液では 0 日の 92.1~95.7% AR から経時的に減少し 15 日後では 43.4~90.9% AR となった。</p> <p>自然水及び pH5.0 緩衝液試料中で検出されたその他の分解物は何れも であった。</p> <p>H7.0 緩衝液試料中で 検出された分解物は であり、その であった。</p> <p>pH9.0 緩衝液試料中で 検出された分解物は 及び であり、その 及び であった。</p> <p>キセノン光下におけるポリオキシシン B の半減期及び DT<sub>50</sub> 値を下表に示す。</p> <table border="1" data-bbox="826 1052 1219 1342"> <thead> <tr> <th>照射区</th> <th>DT<sub>50</sub>(日)</th> <th>DT<sub>90</sub>(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然水</td> <td>1.55</td> <td>5.15</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0 緩衝液</td> <td>18.9</td> <td>62.8</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0 緩衝液</td> <td>3.10</td> <td>10.3</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0 緩衝液</td> <td>6.22</td> <td>20.7</td> </tr> <tr> <th>暗所対照区</th> <th>DT<sub>50</sub>(日)</th> <th>DT<sub>90</sub>(日)</th> </tr> <tr> <td>自然水</td> <td>124</td> <td>411</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0 緩衝液</td> <td>365</td> <td>1212</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0 緩衝液</td> <td>24.0</td> <td>79.7</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0 緩衝液</td> <td>13.2</td> <td>44.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>春の東京におけるポリオキシシン B の半減期及び DT<sub>50</sub> 値を下表に示す(報告書記載の内容)。</p> <table border="1" data-bbox="826 1446 1219 1592"> <thead> <tr> <th>照射区</th> <th>DT<sub>50</sub>(日)</th> <th>DT<sub>90</sub>(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然水</td> <td>5.67</td> <td>18.8</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0 緩衝液</td> <td>60.4</td> <td>201</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0 緩衝液</td> <td>7.94</td> <td>26.4</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0 緩衝液</td> <td>8.5</td> <td>28.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>さらに「平成 13 年 10 月 10 日付け 13 生産第 3986 号農林水産省生産局生産資材課長通知」の水中光分解動態試験(2-6-2)に記載されている換算方法に基づいて算定した東京春季太陽光換算の半減期を下表に示す。算定は申請者が実施した。</p> <table border="1" data-bbox="826 1778 1145 1923"> <thead> <tr> <th>照射区</th> <th>DT<sub>50</sub>(日)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然水</td> <td>5.94</td> </tr> <tr> <td>pH 5.0 緩衝液</td> <td>72.4</td> </tr> <tr> <td>pH 7.0 緩衝液</td> <td>11.9</td> </tr> <tr> <td>pH 9.0 緩衝液</td> <td>23.8</td> </tr> </tbody> </table>	照射区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	自然水	1.55	5.15	pH 5.0 緩衝液	18.9	62.8	pH 7.0 緩衝液	3.10	10.3	pH 9.0 緩衝液	6.22	20.7	暗所対照区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	自然水	124	411	pH 5.0 緩衝液	365	1212	pH 7.0 緩衝液	24.0	79.7	pH 9.0 緩衝液	13.2	44.0	照射区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)	自然水	5.67	18.8	pH 5.0 緩衝液	60.4	201	pH 7.0 緩衝液	7.94	26.4	pH 9.0 緩衝液	8.5	28.3	照射区	DT <sub>50</sub> (日)	自然水	5.94	pH 5.0 緩衝液	72.4	pH 7.0 緩衝液	11.9	pH 9.0 緩衝液	23.8		
照射区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)																																																											
自然水	1.55	5.15																																																											
pH 5.0 緩衝液	18.9	62.8																																																											
pH 7.0 緩衝液	3.10	10.3																																																											
pH 9.0 緩衝液	6.22	20.7																																																											
暗所対照区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)																																																											
自然水	124	411																																																											
pH 5.0 緩衝液	365	1212																																																											
pH 7.0 緩衝液	24.0	79.7																																																											
pH 9.0 緩衝液	13.2	44.0																																																											
照射区	DT <sub>50</sub> (日)	DT <sub>90</sub> (日)																																																											
自然水	5.67	18.8																																																											
pH 5.0 緩衝液	60.4	201																																																											
pH 7.0 緩衝液	7.94	26.4																																																											
pH 9.0 緩衝液	8.5	28.3																																																											
照射区	DT <sub>50</sub> (日)																																																												
自然水	5.94																																																												
pH 5.0 緩衝液	72.4																																																												
pH 7.0 緩衝液	11.9																																																												
pH 9.0 緩衝液	23.8																																																												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
				また滅菌 pH 5.0、pH 7.0 および pH 9.0 緩衝液中のポリオキシン B の量子収率はそれぞれ $7.345 \times 10^{-5}$ 、 $1.207 \times 10^{-3}$ および $1.806 \times 10^{-4}$ であった。		
M-4.1 (GLP)	土壌吸着	5種類 土壌 OECD soil Type 2, 3, 4, 5 , 7	平衡化試験	土壌吸着係数、土壌脱着係数 $K_{Foc}^{ads}$ : 3.33~829.9 $K_{Foc}^{des}$ : 13.3~914	Brixham (2012)	M-131

Brixham: Brixham Environmental Laboratory (英国)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。

〈代謝分解物一覧表〉

記号	由来	名称（略称）	化学名	構造式
A	親化合物	ポリオキシン B	5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid	
B	親化合物	ポリオキシン A	1-[5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxymethyl-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid	
C	親化合物	ポリオキシン K	1-[5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronoyl]-3-ethylidene-2-azetidinecarboxylic acid	
D	親化合物	ポリオキシン L	5-(2-amino-5-O-carbamoyl-2-deoxy-L-xylonamido)-1,5-dideoxy-1-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxypyrimidinyl)-β-D-allofuranuronic acid	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は科研製薬（株）にある。