

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖毒性

① ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料 No. 22)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：Cr1:CD BRラット、1群雄25匹 雌25匹、投与開始時6週齢

投与期間：P 世代；投与開始からF1児離乳時までの19週間

F1世代；離乳時からF2児離乳時までの23週間

(1988年11月29日～1989年10月5日)

投与方法：検体を0、40、200及び1,500ppmを含有した飼料を自由に摂取させた。

検体の混入した飼料は2週間に1回調製した。

なお、飼料に添加する際、検体をアセトンに溶かして行った。

投与量設定根拠；

方法及び試験項目：概要を次頁の表にまとめた。

臨床症状及び死亡率；全動物の全検査時期に臨床症状及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は雌雄1対1で同居させ、翌朝膈内又はケージの下に敷いた吸取紙の上の精子栓により交尾を確認した。10日間経っても交尾の徴候の認められなかった雌については、同じ群内の他の雄と最高11日間同居させた。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、出産、哺育及び離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌数}}{\text{交配に用いた雌数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交尾を認めた雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{1匹以上の生存児を出産した雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

$$\text{新生児生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日の生存児数}}{\text{哺育0日の生存児数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

$$\text{離乳時生存率 (\%)} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

肉眼的病理検査；P及びF1世代の親動物を対象として検査した。

さらに、離乳前に死亡したり、哺育4日目に選抜されなかったり、または継代用以外のF1及びF2の児動物について奇形の有無を含めて検査した。

病理組織学的検査；P及びF1世代の親動物の内、対照群及び1,500ppm投与群の全動物並びに途中死亡及び切迫殺動物を対象として、肝臓、副腎、甲状腺、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、膈、子宮頸管及び肉眼的病変について病理標本を作成し、検鏡した。

なお、標的臓器、すなわち雌雄の肝臓及び副腎、雄の下垂体、雌の甲状腺並びに肉眼的病変についてはより低用量群も検査した。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10週)	雌雄1対1で交配。交尾は精子栓で確認 (妊娠0日)	体重、摂餌量を週1回測定
	交配 (3週)		交配状況の観察
	妊娠 (3週)		妊娠0、7、14及び21日目に体重及び摂餌量を測定
	出産		出産状況の観察 新生児数・死産児数、外表異常、性別、臨床症状及び同腹生存児体重測定
	哺育 (3週)		出産後4日目に各同腹児数を雌雄各4匹に調整 (不可能な場合は残りの児より無作為に選抜)
-----	離乳	継代用の各群雌雄各25匹ずつ各腹から雌雄各1匹無作為に選抜	母動物について、肉眼的及び病理組織学的検査。 また、継代用以外の児動物について肉眼的病理検査
F1	生育 (14週) 交配 (3週) 妊娠 (3週) 出産 哺育 (3週)	(P世代に準ずる)	
F2	離乳		(F1世代に準ずる) すべての児動物について肉眼的病理検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：次頁に児動物の結果を示した。

親動物

世 代			親：P 児：F 1				親：F 1 児：F 2			
投与量 (ppm)			対照群	40	200	1,500	対照群	40	200	1,500
動 物 数	雄		25	25	25	25	25	20 b	25	25
	雌		25	25	25	25	25	20 b	25	25
臨 床 症 状										
死 亡 数	雄		1	0	0	1	0	0	0	0
	雌		0	1	1	0	0	0	0	0
体重変化 (雌雄とも)						増加抑制 (生育～ 哺育期 間)				増加抑制 (生育～ 哺育期 間)
摂餌量 (雌雄とも)						減 少 (生育～ 哺育期 間)				減 少 (生育～ 哺育期 間)
検 体 摂取量 (mg/kg /日)	生 育	雄	0	3.0	15.4	114.0	0	3.2	16.5	127.3
		雌	0	3.5	17.5	123.2	0	3.7	18.5	136.9
	妊 娠	雌	0	2.8	14.0	109.6	0	2.6	12.1	97.7
	哺 育	雌	0	6.0	29.0	241.9	0	5.8	28.8	237.7
交 尾 率 (%)			100	100	100	100	100	100	100	100
妊 娠 率 (%)			96	76	88	88	68	65	64	96 a
出 産 率 (%)			100	89	91	95	88	100	100	100
生存児を有する母動物数			24	17 a	20	21	16	13	16	24 a
妊娠期間 (日)			22.5	22.2	22.0 a	22.2	22.3	22.3	22.1	22.2
肉眼的病理検査 c (肝臓の小葉像明瞭化)		雄	1/25	1/25	3/25	1/25	0/25	3/20	4/25	1/25
c 病 理 組 織 学 的 検 査	小葉中心性 肝細胞腫大	雄	0/25	0/25	0/25	21/25**	0/25	0/20	0/25	23/25**
		雌	0/25	0/25	0/25	20/25**	0/25	0/20	0/25	21/25**
	副腎の球状 帯細胞腫大	雄	2/25	0/25	3/25	8/25**	3/25	1/20	1/25	11/25**
		雌	5/25	7/25	7/25	22/25**	4/25	3/20	5/25	25/25**
	甲状腺の ろ胞上皮 細胞腫大	雄	9/25	0/1	0/0	13/25	6/25	0/0	0/0	9/25
		雌	3/25	2/25	4/25	21/25**	3/25	3/20	6/25	18/25**
下垂体前葉の 個々の 細胞腫大	雄	25/25 (16/8/1)	25/25 (17/18/0)	25/25 (11/12/2)	24/24 (1/15/8)*	25/25 (18/7/0)	20/20 (16/4/0)	25/25 (17/18/0)	25/25 (8/14/3)*	

(注) 空欄は特記すべき変化なし

a：対照群に比して統計学的に有意差あり (P<0.05) Fisher の直接確率計算法

b：実験操作の誤りにより、雌雄各 20 匹を選択した。

c：表中の数値は発生動物数/検査動物数

( ) - 発生動物数を所見の発生程度別、すなわち左から順に軽微/軽度/中等度に分類した。

\*：検体投与による発生頻度の増加

\*\*：対照群に比して統計学的に有意差あり (P<0.05) Yates のカイ二乗検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

児動物；

世代		親：P 児：F 1				親：F 1 児：F 2			
投与量 (ppm)		対照群	40	200	1,500	対照群	40	200	1,500
動物数	雄	25	25	25	25	25	20 b	25	25
	雌	25	25	25	25	25	20 b	25	25
検査腹数		24	17	20	21	15	13	16	24
産児総数		337	245	275	279	223	189	229	309
産児総数/腹		14.0	14.4	13.8	13.3	14.9	14.5	14.3	12.9 c
生存児数		333	245	273	277	219	188	216	305
死産児数		4	0	2	2	4	1	13 d	4
新生児生存率 (%)		98	98	99	98	93	96	98 a	98 a
離乳時：生存児数		188	133	150	166	115	102	119	190
生存率 (%)		99	99	99	100	100	98	99	99
生存 新生 児数 /腹	0日	13.9	14.4	13.6	13.2	14.6	14.5	13.5	12.7
	4日：選抜前	13.7	14.2	13.6	12.9	13.5	13.8	13.3	12.3
	4日：選抜後	7.9	7.9	7.6	7.9	7.7	8.0	8.0	8.0
	7日	7.9	7.9	7.5	7.9	7.7	8.0	7.9	8.0
	14日	7.8	7.8	7.5	7.9	7.7	7.8	7.9	7.9
	21日	7.8	7.8	7.5	7.9	7.7	7.8	7.9	7.9
生存児 体重(g) /腹	0日	6.5	6.3	6.3	6.0 a	6.1	6.3	6.0	5.9
	4日：選抜前	10.9	10.4	10.5	9.7 a	9.7	9.8	10.0	9.4
	4日：選抜後	10.8	10.4	10.6	9.6 a	9.7	9.8	10.0	9.5
	7日	17.3	16.4	17.1	14.7 a	15.7	15.8	16.6	14.9
	14日	34.8	33.8	34.2	31.1 a	32.7	32.2	34.1	29.0 a
	21日	50.1	49.0	50.3	44.6 a	51.4	50.6	51.6	45.0 a
性比% (雄/雌)	0日	50	51	47	52	53	52	44	53
	21日	49	52	50	49	50	49	46	49
肉眼的病理検査		内臓逆位 (1例)			左側の副 腎、腎臓、 尿管の先 天的欠如 (1例)		唇裂、 無眼球症、 脳露出等 の合併奇 形(1例)		小眼球症 (1例) 痕跡尾 (1例)

(注) a：対照群に比して統計学的に有意差あり (P<0.05) 分散分析及びDunnett検定

b：実験操作の誤りにより、雌雄各20匹を選抜した。

c：対照群に比して統計学的に有意差あり (P<0.05) Mann-whitneyのU検定

d：不確定な児数6匹を含む

空欄は特記すべき変化なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

P及びF1動物の雌雄では、生育・妊娠・哺育期間を通じていずれの投与群に検体投与に関連した死亡及び臨床症状は認められなかった。

一方、体重及び摂餌量については1,500ppm投与群のP及びF1動物の雌雄で生育・妊娠・哺育期間を通じて検体投与に関連した体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。P動物の40ppm投与群でみられた生存児を有する母動物の数の減少は、200及び1,500ppm投与群の母動物には減少がみられないことから、検体投与に関連したものではないと判断された。

対照群、40及び200ppm投与群のF1雌動物の妊娠率が低かった理由は明白ではないが、おそらく交配同居時にこれらの群の雌の体重が高かった(>300g)ためであろう。

1,500ppm投与群のF2児動物で腹当りの産児総数が有意に減少したが、当研究所での背景対照値の範囲内(平均13.4、範囲11.7~15.0)にあるため、この有意差は偶然おこったもので、検体投与による影響とは考えられなかった。

一方、1,500ppm投与群における腹当りの児動物の体重は、F1児で出生時及び哺育期間中、低い値で推移し、F2児で哺育14日及び21日で減少した。

F1動物の肉眼的病理検査で検体投与群のみに肝臓の小葉像明瞭化がみられたが、P世代の対照群の雄1例に同様の所見がみられたことから、検体投与には関係がないと考えられた。

検体投与に関連した顕微鏡的变化として、発生頻度が統計学的に有意に増加した所見は、1,500ppm投与群の両世代において、雌雄の小葉中心性肝細胞腫大及び副腎の球状帯細胞腫大、並びに雌の甲状腺のろ胞上皮細胞腫大であった。さらに、1,500ppm投与群の両世代の雄に下垂体前葉の個々の細胞腫大の発生程度の増加が認められた。

児動物の肉眼的病理検査でみられた奇形は偶発的であり、検体投与との関連はないと思われた。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、1,500ppm投与群において親動物で体重増加抑制、摂餌量の減少、小葉中心性肝細胞腫大、副腎の球状帯細胞腫大、下垂体前葉の個々の細胞腫大(雄のみ)及び甲状腺のろ胞上皮細胞腫大(雌のみ)が、さらに児動物で体重減少がみられた。

ゆえに、無毒性量は200ppm(P:雄 15.4 mg/kg/日、雌 17.5 mg/kg/日、F1:雄 16.5 mg/kg/日、雌 18.5 mg/kg/日)であると判断される。

P及びF1親動物の繁殖能力や繁殖機構とP及びF1新生児の生育力に関して、いずれの投与群においても本剤による悪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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② ラットを用いた3世代繁殖試験（参考資料）

（資料 No. 21）

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：

試験動物：CD系ラット、1群雄20匹 雌20匹、投与開始時28日齢

投与期間：P世代；投与開始からF1a世代を得るための交配まで11週間

F1b世代；28日齢からF2a世代を得るための交配まで11週間

F2b世代；28日齢からF3a世代を得るための交配まで11週間

投与方法：検体を0、30、100及び300ppmを含有した飼料を自由に摂食させた。

方法及び試験項目：概要を次頁の図にまとめた。

死亡数；全動物について生死を観察した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、哺育及び離乳時の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{妊 娠 率} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

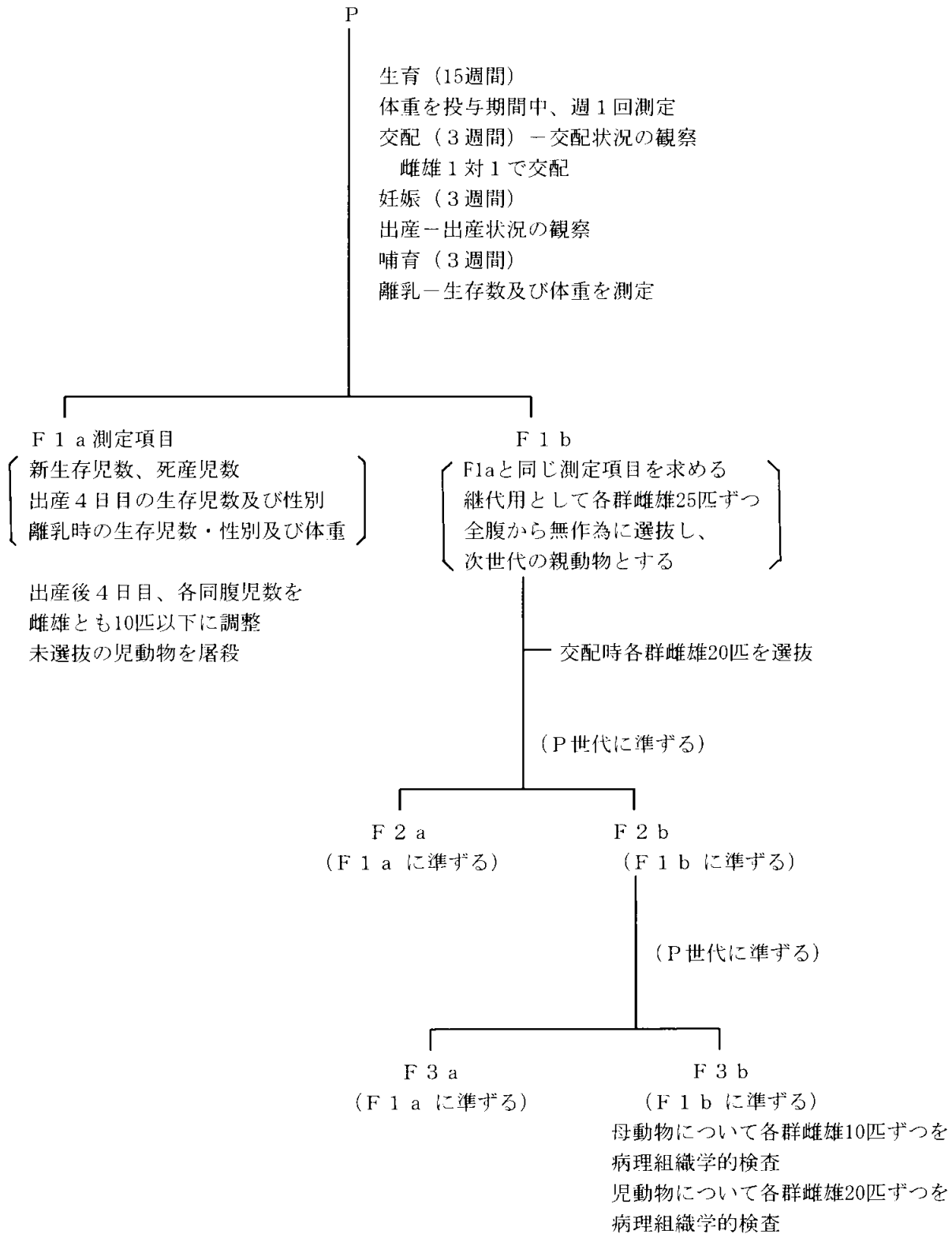
$$\text{出 産 率} = \frac{\text{生産児を出産した雌動物数}}{\text{妊娠した動物数}} \times 100$$

$$\text{新生児生存率} = \frac{\text{生後4日における生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{哺 育 率} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{生後4日に調整した児数}} \times 100$$

病理組織学的検査；F2b世代の親動物を対象として精巣、卵巣、輸卵管及び子宮について検査した。

F3bの児動物を対象として、心、肺、肝、腎、膀胱、脾、胃、小腸、大腸、盲腸、リンパ節、骨髄、骨格筋、皮膚、脳、下垂体、胸腺、副腎、膝及び生殖腺について検査した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

世 代		親：P 児：F1a、F1b				親：F1b 児：F2a、F2b				親：F2b 児：F3a、F3b				
投 与 量 (ppm)		対照	30	100	300	対照	30	100	300	対照	30	100	300	
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
親	死亡数	a 雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	b 雄	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	雌	1	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	
動物	平均 体 重 (g)	交配 a 雄	431	422	428	437	432	448	456**	471**	475	486	498**	482
		雌	269	271	259	251	276	262	271	261	281	288	273	266*
	離乳 a 雄	527	528	534	545	517	540	554**	543	555	591**	584	569	
	雌	319	320	311	294*	320	310	315	313	307	321	305	301	
妊娠率 (%)	a	95	95	90	95	100	100	100	100	90	60	85	75	
	b	100	90	95	100	100	100	100	100	85	60	80	65	
出産率 (%)	a	100	100	100	100	100	95	100	100	100	100	100	100	
	b	95	100	100	100	100	95	95	100	100	100	100	100	
病理組織学的検査		—				—				—				
動物	新生児数	a	217	195	201	220	239	205	234	253	221	147	188	144
		b	218	201	229	229	243	178	226	248	212	162	171	136
動物	死産児数	a	1	7	4	1	7	2	7	1	4	6	2	6
		b	13	9	6	3	28	25	10	4	1	6	5	0
動物	新生児 生存率(%)	a	98	98	99	99	94	88	97	96	79	82	86	92
		b	99	97	91	97	95	99	96	95	100	99	88	97
動物	哺育率 (%)	a	100	98	99	91	86	97	98	97	93	93	99	98
		b	90	86	91	86	92	86	89	93	100	100	90	99
動物	新生児数 ／腹	a	11	11	11	12	12	11	12	13	13	13	11	10
		b	12	12	12	12	14	11	12	13	13	14	11	11
動物	離乳児数 ／腹	a 雄	5	5	5	5	4	5	5	5	4	5	4	4
		雌	5	4	5	4	4	4	4	5	4	4	5	4
	b 雄	4	4	5	5	4	3	4	4	5	4	4	4	
	雌	4	4	5	4	4	3	4	4	5	5	4	5	
動物	離乳時 平均体重 (g)	a 雄	49	49	50	46	40	50	44	41	40	43	42	43
		雌	48	48	47	45	37	43	40	39	37	38	37	38
動物	離乳時 平均体重 (g)	b 雄	56	54	50	53	46	54	48	49	39	41	42	40
		雌	52	51	48	47	44	50	43	43	36	36	37	37
病理組織学的検査		b	—				—				—			

(注) 空欄：特記すべき変化なし、—：検査せず、\*有意に低い、\*\*有意に高い (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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3世代にわたる妊娠率において、P及びF1b世代で高い値であったのにF2b世代では低い値であった。

F2bラットにおける精巣、卵巣、輸卵管及び子宮の病理組織学的検査では不妊とはつきり判定される組織所見は認められなかった。

また、妊娠率の低下に投与濃度との相関はみられなかった。

以上より、F2b世代の妊娠率の低下は検体投与による影響とは考えられない。

3世代の交配時と離乳時の親動物の体重において、投与群は対照群に比して増減に統計学的有意差もみられたが、一定の傾向は認められなかった。

以上の結果より、3世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、最高投与群300ppmを含むすべての投与群で繁殖能に対して何ら影響はみられなかった。

ゆえに、無毒性量は300ppm以上（15mg/kg/日、FDA方式）であると申請者は判断する。

（申請者注）：

本試験は報告書作成年が1970年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## 2) 催奇形性

### ① ウサギにおける用量設定催奇形性試験

(資料 No. 23)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギ（5カ月齢） 1群6匹

試験期間：投与期間13日間

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10、31.6、100、215、464及び1,000mg有効成分/kgの投与レベルで妊娠7日目から19日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した。

なお、対照群には0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。  
人工受精を受けた日を妊娠0日とした。

試験項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、4、7、11、15、20、25及び29日目に体重を測定した。

妊娠29日目に帝王切開し、生存胎児、死亡胎児、初期吸収、後期吸収の数及び子宮内の位置を記録し、着床数及び黄体数を検査した。

妊娠20日及び29日目の全生存動物について採血し、次の臨床生化学検査項目について検査した。

GPT、アルカリフォスファターゼ (ALK)、GOT、GGT、グルコース、  
コレステロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、全ビリルビン、  
アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、尿素窒素 (BUN) 及びクレアチニン

途中死亡動物及び妊娠29日目の全生存動物について剖検し、肝臓の重量を測定し、肝臓及び胆のうの病理組織学的検査を行った。

胎児；体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

投与群 (mg/kg/day)		対 照	10	31.6	100	215	464	1,000	
1 群 当 り 動 物 数		6	6	6	6	6	6	6	
母 状 態	妊 娠 数	5	4	6	5	6	6	5	
	流 産 数	1	0	0	2	4	1	1	
	死 亡 数	0	0	0	2	5	6	6	
	一 般	普通でない糞便	3(15)	4(9)	2(5)	3(41) b	6(77) b	6(59) b	6(54) b
		尿で汚れた被毛	2(11)	0(0)	0(0)	0(0)	2(40) b	2(20) b	2(13) b
		赤 色 尿	0(0)	0(0)	0(0)	4(35) b	6(47) b	6(33) b	5(25) b
		無 尿	0(0)	0(0)	0(0)	1(1) b	2(4) b	1(3) b	1(1) b
	動 物	肛門周囲の汚れ	0(0)	3(24)	0(0)	4(11) b	2(15) b	3(8) b	5(34) b
		不 活 発	0(0)	0(0)	0(0)	3(17) b	5(30) b	5(31) b	5(21) b
		歩 行 困 難	0(0)	0(0)	0(0)	2(15) b	6(51) b	6(34) b	6(26) b
		嗜 眼	0(0)	0(0)	0(0)	1(1) b	3(4) b	1(1) b	4(15) b
	動 物	虚 脱	0(0)	0(0)	0(0)	1(1) b	3(4) b	4(4) b	2(2) b
		鼻及び眼からの分泌物	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(2) b	4(6) b	2(16) b
		下 痢	0(0)	2(3)	0(0)	1(1) b	2(6) b	1(1) b	2(4) b
流 涎		0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1) b	0(0)	3(6) b	
体 重 変 化						減 少	減 少	減 少	
剖 検 所 見					斑状肝 うっ血肝 胃粘膜の 赤色化	斑状肝 うっ血肝 胃粘膜の 赤色化	うっ血肝 胃粘膜の 赤色化 胃潰瘍 血 尿	斑状肝 うっ血肝 胃粘膜の 赤色化 胃潰瘍 血 尿	
肝 臓	絶対重量(g)	108.0	99.62	89.65	101.50	121.52	135.91	147.81*	
	(平均値) 比体重値								
	(妊娠0日に対する)	2.93	2.59	2.59	2.66	3.50	3.67 *	3.91 *	
(最終体重に対する)		2.89	2.46	2.38	2.72	4.80 *	4.57 *	4.55 *	
臨床生化学検査 (妊娠20日目)					GPT ↑ コレステロール ↑	GPT ↑ GOT ↑ GGT ↑ コレステロール ↑ 全ビリルビン ↑ A/G比 ↓ グロブリン ↑ BUN ↑ クレアチニン ↑	GPT ↑ ALK ↑ GOT ↑ GGT ↑ コレステロール ↑ 全ビリルビン ↑ BUN ↑	GPT ↑ ALK ↑ GOT ↑ GGT ↑ コレステロール ↑ 全ビリルビン ↑ BUN ↑	
(妊娠29日目)					GPT ↑ コレステロール ↑	GPT ↑ GGT ↑ コレステロール ↑ グロブリン ↑ A/G比 ↓ BUN ↑ クレアチニン ↑	X	X	

(注) a : 動物数 (発生頻度合計/妊娠8~29日)

b : 中毒反応を示す臨床徴候発生頻度の増加

\* : 有意差あり P < 0.05 分散分析

↑ ↓ : 統計学的に有意ではないかまたは統計学的比較をしていないが、処理に関連した増加又は減少

X : 妊娠29日以前に死亡したので検査できず

空欄は特記すべき変化なし

↑ ↓ : P < 0.05 Two Tailed Dunnett Test

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		対 照	10	31.6	100	215	464	1,000	
1 群 当 り 動 物 数		6	6	6	6	6	6	6	
母	病理組織学的検査 (肝臓)			門脈周囲性の斑状空胞化	門脈周囲から中間帯の斑状空胞化 個々の細胞壊死、クッパー細胞色素沈着 門脈周囲から中間帯の肥大、 好酸性の増大、肝細胞の混濁腫脹				
	着床	黄体数/腹	10.33	10.50	10.50	10.00	X	X	X
動	床	着床数/腹	7.00	8.25	8.00	7.33	X	X	X
		着床数/黄体数	0.68	0.78	0.76	0.73	X	X	X
物	所	生存胎児数/着床数	0.89	0.97	0.92	0.95	X	X	X
		吸収数/腹	0.75	0.25	0.67	0.33	X	X	X
		吸収のみられた腹数	2	1	3	1	X	X	X
		2以上の吸収がみられた腹数	0	0	0	0	X	X	X
		胚が全部吸収されていた腹数	1	0	0	0	X	X	X
胎	児	平均体重 (g)	45.95	42.83	45.29	44.99	X	X	X
		生存胎児数/腹	6.25	8.00	7.33	7.00	X	X	X

(注) X : 妊娠 29 日以前に死亡又は流産したので、検査できず

空欄は特記すべき変化なし

100から1,000mg/kg投与群では母動物に致死作用があり、生存動物に対して母動物への毒性が認められた。

また、31.6mg/kg投与群でも母動物への毒性 (肝の病変) が認められた。

100及び215mg/kg投与群で胚毒性 (流産) がみられたが、10、31.6又は100mg/kg投与群では胎児毒性は認められなかった。

以上の用量設定試験の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は10 mg/kg/day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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 24)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト系妊娠ウサギ（5カ月齢） 1群18匹

試験期間：投与期間13日間

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、先に実施した用量設定試験（資料 No. 23）の結果に基づき、5、20及び80mg有効成分/kgの投与レベルで妊娠7日目から19日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した。  
なお、対照群には0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。  
人工受精を受けた日を妊娠0日とした。

試験項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、4、7、11、15、20、25及び29日目に体重を測定した。  
妊娠29日目に帝王切開し、生存胎児、死亡胎児、初期吸収、後期吸収の数及び子宮内の位置を記録し、着床数及び黄体数を検査した。  
途中死亡動物及び妊娠29日目の全生存動物について剖検し、さらに肝臓については重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

生存胎児；性別、体重及び外表異常を観察した。全ての胎児について、内臓及び骨格異常の有無を検査した。全ての胎児について、頭部を中心冠状切開後検査した。  
外表異常、骨格異常及び内臓異常について、それぞれ正常からの変異及び奇形に分類した。

変異及び奇形の定義は以下の通りである（Palmer, 1977）。

変異；対照群に5%以上の頻度で出現するような正常発生における遅延または胎児の正常な構築からの逸脱

奇形；小奇形とは5%未満の頻度でしか出現しないが、動物の健康または機能にとって明らかに有害であるような胎児の正常な構築からの逸脱  
大奇形とは1%未満の頻度で出現するもので、動物の健康または機能にとって致命的または有害であるような胎児の正常な構築からの逸脱

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：変異及び奇形の頻度の要約は次頁の表に示した。

投与群 (mg/kg/day)		対 照	5	20	80	
1 群 当 り 動 物 数		18	18	18	18	
母 般 状 態  動 物	妊 娠 数	15	18	16	16	
	死 亡 数	0	0	0	2**	
	流 産 数	0	1	0	5	
	妊娠29日目： 検査雌数	18	17	18	11	
		妊娠雌数	15	17	16	9
	a	普通でない糞便	12 (64)	16 (71)	14 (126) b	16 (175) b
		肛門周囲の汚れ(軽 度)	6 (32)	6 (47)	10 (52) b	5 (17) b
		(中等度)	2 (3)	3 (12)	4 (21) b	3 (6)
		(重 度)	0 (0)	0 (0)	1 (10) b	0 (0)
		食 欲 減 退	1 (6)	0 (0)	3 (10) b	10 (39) b
	一 般 状 態	下受皿中の血液	1 (2)	1 (1)	0 (0)	3 (4) b
		下受皿中の流産物	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2) b
		尿中の赤色沈殿物	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (17) b
		尿中の白色沈殿物	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9) b
		背を丸めた姿勢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2) b
	体 重 変 化					減少(妊娠11~20日)
	剖 検 所 見					斑状肝、 肝臓の暗調化
肝 臓	絶対重量(g)	111.51	111.96	103.50	117.67	
	平均比体重値(妊娠0日対する)	2.818	2.904	2.848	2.975	
	(最終体重に対する)	2.662	2.699	2.649	3.208 * c	
病理組織学的所見 (肝臓)			検査せず		斑点状の肝細胞 空胞化 肝細胞腫脹 肝細胞壊死 クッパー細胞及び 肝細胞の色素沈着 好酸性肝細胞の 頻度の増加	
着 床 所 見	黄体数/腹	13.13	13.41	11.94	12.89	
	着床数/腹	6.20	8.24	8.00	6.11	
	着床数/黄体数	0.47	0.61 * d	0.67 * d	0.47	
	生存胎児数/着床数	0.89	0.92	0.94	0.91	
	吸収数/腹	0.67	0.65	0.44	0.56	
	吸収のみられた腹数	8	7	6	3	
	2以上の吸収がみられた腹数	0	1	0	0	
	胚が全部吸収されていた腹数	1	0	0	1	
胎 児 動 物	平均体重 (g)	45.96	43.44	43.18	45.69	
	生存胎児数/腹	5.53	7.59	7.56	5.56	
	死亡胎児数	0	0	0	0	
	性比(雄/雌)	1.13	0.93	1.33	1.17	

(注) a : 動物数 (発生頻度合計/妊娠7~29日) b : 処理に関連した発生頻度の増加  
空欄は特記すべき変化なし

\* : 有意差あり P < 0.05 統計手法名 c : 分散分析 d : Jonckheere分析

\*\* : 1例は自ら招いた顎の引っかき傷が裂傷となったため、27日に殺処分

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

変異の頻度の要約

投与群 (mg/kg/day)		対 照		5		20		80	
検 査 腹 数		14		17		16		8 a	
検 査 胎 児 数		83 b		129		121		50	
検 査 項 目		胎児数(%)	腹 数	胎児数(%)	腹 数	胎児数(%)	腹 数	胎児数(%)	腹 数
外 表 異 常		0	0	0	0	0	0	0	0
軟 組 織	無名動脈からの 左頸動脈の起始	24 (29.3)	9	35 (27.1)	15	41 (33.9)	14	19 (38.0)	7
	精巣退色 (両側)	0	0	1 (0.8)	1	0	0	0	0
骨 格	舌骨弓屈曲 (片側)	6 (7.2)	3	1 (0.8)	1	4 (3.3)	4	2 (4.0)	2
	舌骨弓屈曲 (両側)	3 (3.6)	3	5 (3.9)	3	0	0	1 (2.0)	1
	副鼻骨/前頭骨	1 (1.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
	第7頸肋骨 (片側)	0	0	1 (0.8)	1	0	0	0	0
	片側性の肋骨の 低石灰化	0	0	1 (0.8)	1	0	0	0	0
	軽度の肋骨屈曲 (片側)	0	0	0	0	0	0	3 (6.0)	1
	完全12対と13肋骨 の原基痕跡 (片側)	9 (10.8)	6	15 (11.6)	8	11 (9.1)	7	6 (12.0)	5
	完全12対と13肋骨 の原基痕跡 (両側)	2 (2.4)	2	5 (3.9)	6	6 (5.0)	4	3 (6.0)	3
	完全12対と13肋骨 の原基痕跡	12 (14.5)	7	12 (9.3)	9	8 (6.6)	7	3 (6.0)	3
	完全13肋骨 (片側)	2 (2.4)	2	3 (2.3)	3	7 (5.8)	6	2 (4.0)	2
	完全13肋骨 (両側)	28 (33.7)	12	61 (47.3)	14	38 (31.4)	11	17 (34.0)	0
	第25仙骨前椎骨	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
	第27仙骨前椎骨	16 (19.3)	10	36 (27.9)	13	24 (19.8)	9	13 (26.0)	4
	第5/6胸骨分節化骨不全	9 (10.8)	2	13 (10.1)	8	17 (14.0)	7	6 (12.0)	2
	胸骨分節配列異常	0	0	1 (0.8)	1	0	0	0	0
	距骨化骨不全	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
肋骨変異の合計	53 (63.9)	9	97 (75.2)	16	70 (57.8)	15	31 (62.0)	8	
頭部、頭蓋部の変異の合計	10 (12.0)	7	6 (4.7)	3	5 (4.1)	5	3 (6.0)	2	
軟組織変異の合計		24 (29.3)	9	36 (27.9)	15	41 (33.9)	14	19 (38.0)	7
骨格変異の合計		61 (73.5)	13	103 (79.8)	16	75 (62.0)	15	33 (66.0)	8
すべての変異の合計		68 (81.9)	13	112 (86.8)	17	91 (75.2)	15	37 (74.0)	8

(注) a : 外傷により27日目に殺処分した母動物1匹は統計学的分析に含めず。

b : 軟組織変異の検査胎児数は82匹である。

統計手法名 : Jonckheere分析





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

#### 変 異：

外表変異；対照群を含むすべての投与群に何もみられなかった。

内臓変異；対照群を含むすべての投与群にみられた「無名動脈からの左頸動脈の起始」については、用量反応性がみられないことから、検体投与に関連したものではない。

5.0mg/kg 投与群にみられた精巣退色は検体投与とは無関係な偶発的所見であった。

すべての内臓変異を合計した場合、対照群と検体投与群との間に有意な傾向は認められなかった。

骨格変異；肋骨変異、頭部ないし頭蓋骨の変異及びすべての骨格変異のそれぞれを合計したものについては、いずれも対照群と検体投与群との間に有意な傾向は認められなかった。

すべての変異を合計した場合、対照群と検体投与群との間に有意な傾向は認められなかった。

#### 奇 形：

外表奇形；80.0mg/kg 投与群にみられた1つだけの「両側性足根部湾曲」は偶発性の所見であると考えられた。

内臓奇形；対照群を含むすべての投与群に何もみられなかった。

骨格奇形；頭部ないし頭蓋骨の奇形、肋骨ないし脊柱の奇形及びすべての骨格奇形のそれぞれを合計したものについては、いずれも用量群間に統計学的に有意な傾向は認められなかった。

すべての奇形を合計した場合、統計学的に有意な用量反応は認められなかった。

母動物の毒性；20及び80mg/kg 投与群で毒性徴候の発生頻度の増加が認められた。

80mg/kg 投与群では1例死亡し、妊娠11～20日に体重が減少し、肝臓の剖検所見で斑状肝及び肝臓の暗調化が、さらに病理組織学的検査所見として肝細胞空胞化、肝細胞腫脹、肝細胞壊死、クッパー細胞及び肝細胞の色素沈着並びに好酸性肝細胞の発生頻度が増加した。また、流産した5例の母動物の流産腹児において回収された吸収物は主として後期吸収（16例対早期2例）であり、（胚ではなく）胎児が死亡してその後に妊娠の終了が起こったことが示唆された。

胚毒性・胎児毒性；すべての検体投与群で何も認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物における無毒性量は5mg/kg/dayであった。また、最高投与量の80mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

### ③ ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 26)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：Cr1：CDBR系妊娠ラット（94-103日齢）、1群25匹

試験期間：投与期間 10日間

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、5、20、80及び160mg有効成分/kgの投与レベルで妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回強制経口投与した。

なお、対照群には0.5%メチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。

交配は、雌雄1対1で一晩行った。

膈内またはケージの下に敷いた吸取紙の上の精子栓が確認された日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠；

試験項目：

母動物；臨床症状及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、8、10、13、16及び20日目に体重を測定した。

妊娠20日目に帝王切開し、生存胎児、死亡胎児、初期吸収、後期吸収の数及び子宮内の位置を記録し、着床数及び黄体数を検査した。

途中死亡動物及び妊娠20日目の全生存動物について剖検した。

生存胎児；性別、体重及び外表観察を行った。

すべての胎児について、骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査した。

各同腹児群の1/2の胎児については、内臓異常の有無を検査した。

内臓の変化を調べた胎児については、頭部の変化を記録した。

なお、これらの異常についてそれぞれ奇形と変異に分類し、さらに変異を発達変異 (Developmental) と発育不良変異 (Retardations) に分類した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：奇形及び変異の頻度の要約は次頁以降の表に示した。

投与群 (mg/kg/day)		担体対照	5	20	80	160
1 群 当 り 動 物 数		25	25	25	25	25
死 亡 数		0	0	0	0	0
母	臨床症状 a b					
	股部の脱毛 妊娠 6~15日	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (79) *
	妊娠16~21日	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (32) *
体 重 変 化 c					増加抑制 (妊娠6-15日)	増加抑制 (妊娠6-15日)
妊娠数 (%) b		22 (88)	24 (96)	25 (100)	23 (92)	24 (96)
流 産 数		0	0	0	0	0
早 産 数		0	0	0	0	0
剖 検 所 見						
動 物	d 検査母動物数	22	24	25	23	24
	着 床					
	黄体数/腹	20.4	19.5	20.0	20.2	20.0
	着床数/腹	16.0	15.6	15.0	15.9	15.9
	所 見					
	死亡胎児数	0	5	0	0	0
	総吸収胚数/腹	0.9	0.9	0.5	0.7	0.9
早期吸収胚数/腹	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
後期吸収胚数/腹	0.8	0.9	0.5	0.7	0.9	
d 胎 児 動 物	平均体重 (g) 全体	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
	雄	3.6	3.6	3.6	3.6	3.5
	雌	3.4	3.4	3.4	3.4	3.4
	生存胎児数/腹	15.1	14.5	14.5	15.1	15.0
	性比 (雄/雌)	0.46	0.485	0.474	0.464	0.517

(注) a : 動物数 (発生頻度合計) 空欄は特記すべき変化なし

\* : 対照群に比して有意差あり

統計手法名 :

b ; Fisherの直接確率計算法、c ; Dunnett検定、d ; Mann-WhitneyのU検定 (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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## 1) 外表奇形

投与群 (mg/kg/day)	担体対照		5		20		80		160	
	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
検査動物数	332	22	353 a	24	363	25	348	23	360	24
腹壁破裂	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
外反足	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
脊椎短縮	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
無尾	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
鎖肛	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
尾、痕跡	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
すべての外表奇形の合計	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

(注) a : 死亡胎児 5 例を含む

統計学的手法 Mann-Whitney の U 検定  $p \leq 0.05$  いずれも有意差なし

## 2) 内臓奇形

投与群 (mg/kg/day)	担体対照		5		20		80		160	
	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
検査動物数	172	22	185 a	24	188	25	182	23	184	24
小眼球	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
側脳室拡張	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
第三脳室拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
解離性動脈瘤	5	4	3	3	5	5	3	3	7	5
動脈壁菲薄	1	1	1	1	0	0	0	0	2	2
右胸心	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
腎臓欠損	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
小腎臓	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
卵巣位置異常 (腎臓頭部)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
すべての内臓奇形の合計	6	4	7	5	8	8	4	4	10	8

(注) a : 死亡胎児 5 例を含む

統計学的手法 Mann-Whitney の U 検定  $p \leq 0.05$  いずれも有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

### 3) 骨格奇形

投与群(mg/kg/日)	担体対照		5		20		80		160	
	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
検査動物数	321	22	344 a	24	359	25	342	23	352	24
上後頭骨位置異常	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
胸椎半椎	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
腰椎欠損	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0
仙椎欠損	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
胸骨分節欠損	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
胸骨分節癒合	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
第13肋骨無発生	1	1	1	1	1	1	0	0	5	1
二分肋骨	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
肋骨癒合	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
すべての骨格奇形の合計	1	1	1	1	1	1	1	1	6	2

(注) a: 死亡胎児5例を含む

統計学的手法 Mann-Whitney のU検定  $p \leq 0.05$  いずれも有意差なし

### 4) 変異

投与群(mg/kg/day)	担体対照		5		20		80		160	
	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
外表検査動物数	332	22	353 a	24	363	25	348	23	360	24
出血	1	1	1	1	5	3	4	3	4	3
内臓検査動物数	172	22	185 a	24	188	25	182	23	184	24
肺出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肝腫大	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂拡張	2	1	6	5	7	5	2	2	1	1
すべての内臓変異の合計	3	2	6	5	7	5	2	2	2	2
骨格検査動物数	321	22	344 a	24	329	25	342	23	352	24
5腰椎	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1
7腰椎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
胸骨分節不整列	4	5	12	10	9	4	4	4	12	8
第14過剰肋骨	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
第14痕跡状肋骨	7	4	6	6	3	3	3	2	6	3
すべての骨格変異の合計	9	6	18	11	12	7	7	5	26	10

(注) a: 死亡胎児5例を含む

統計学的手法 Mann-Whitney のU検定  $p \leq 0.05$  いずれも有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5) 発育不良変異

投与群(mg/kg/day)	担体対照		5		20		80		160	
すべての外表発育不良 変異の合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
すべての内臓発育不良 変異の合計	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検査項目	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
骨格検査動物数	321	22	344 a	24	329	25	342	23	352	24
舌骨未骨化	24	12	13	6	24	10	6	4	20	10
頬骨化骨遅延	4	3	2	1	0	0	0	0	1	1
側頭鱗化骨遅延	3	2	1	1	3	3	0	0	0	0
頭頂骨化骨遅延	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
後頭上部化骨遅延	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸椎ダンベル	20	7	16	10	13	7	13	7	18	9
胸椎未骨化	2	1	0	0	1	1	1	1	1	1
二分胸椎	5	4	6	5	3	2	2	2	8	7
胸椎化骨遅延	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腰椎化骨遅延	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
二分胸骨分節	0	0	1	1	0	0	2	2	1	1
胸骨分節化骨遅延	0	0	1	1	2	2	1	1	3	3
胸骨分節未骨化	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1
肋骨化骨遅延	11	3	3	3	2	1	14	5	8	2
波状肋骨	1	1	2	2	1	1	0	0	0	0
恥骨化骨遅延	9	4	10	4	8	6	5	5	9	6
恥骨未骨化	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨化骨遅延	0	0	1	1	1	1	0	0	4	2
すべての骨格発育不良 変異の合計	65	18	49	18	49	17	40	15	58	17

(注) a: 死亡胎児 5 例を含む

統計学的手法 Mann-Whitney の U 検定  $p < 0.05$  いずれも有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

7) すべての奇形及び変異の合計

投与群(mg/kg/day)		担体対照		5		20		80		160	
		胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数	胎児数	腹数
奇形 の 合計	影響を受けた胎 児数又は腹数	7	5	7	5	8	8	5	5	17	11
	腹当り影響を受 けた胎児割合(平 均%±S. E.) *	2.23±1.132		1.95±0.912		2.33±0.709		1.46±0.591		4.56±1.574	
変異 の 合計	影響を受けた胎 児数又は腹数	74	19	67	21	70	21	50	18	81	20
	腹当り影響を受 けた胎児割合(平 均%±S. E.) *	22.08±4.130		19.76±3.343		18.56±3.196		13.36±2.168		22.86±3.765	
変異の内訳											
発 達 変 異 合 計	影響を受けた胎 児数又は腹数	13	8	25	15	24	11	13	8	31	13
	腹当り影響を受 けた胎児割合(平 均%±S. E.) *	3.77±1.535		7.34±1.407		6.41±2.139		3.72±1.189		9.38±2.828	
発 育 不 良 変 異 合 計	影響を受けた胎 児数又は腹数	65	18	49	18	49	17	40	15	58	17
	腹当り影響を受 けた胎児割合(平 均%±S. E.) *	19.47±4.117		14.67±3.296		12.87±2.452		10.43±2.201		15.88±3.515	

(注) \*: 統計学的手法 Mann-Whitney のU検定  $p \leq 0.05$  いずれも有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

母動物の毒性：160 mg/kg 投与群の母動物にみられた股部での脱毛の発生頻度の増加は偶発的なものと考えられた。投与期間中、80 及び 160 mg/kg 投与群では検体投与に関連した母動物の体重増加抑制が認められた。

胎児毒性：5 mg/kg 投与群の 1 腹に 5 匹の死亡胎児がみられたけれども、最低用量群のみ認められたことから、この変化は偶発的であり、検体投与に関連したものとは考えられなかった。  
すべての投与群で何も認められなかった。

奇形：対照群と検体投与群との間では、外表、内臓または骨格奇形の種類及び発生頻度のいずれにも検体投与に関連した増加は認められなかった。  
160 mg/kg 投与群の 1 腹から 5 匹の胎児に第 13 肋骨無発生がみられた。これら 5 匹の内、4 匹の胎児は変異として 6 個の腰椎ではなく 5 個の腰椎であった。この第 13 肋骨無発生は 160 mg/kg 投与群で 24 腹中 1 腹のみにみられ、さらに対照群でも 22 腹中 1 腹にみられたことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。  
160 mg/kg 投与群の胎児の奇形を合計すると発生頻度に軽度な増加がみられたけれども、主として第 13 肋骨無発生を有する胎児に起因することから、この変化は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

変異：対照群と検体投与群との間では、個体別発生変異及び発生遅延による個体別変異の種類及び発生頻度は同等であった。対照群と検体投与群との間では、発生変異、発生遅延による変異またはどれかの種類の変異のみられる腹当りの胎児数の合計のいずれにも、検体投与に関連した有意差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物における無毒性量は 20 mg/kg/day であった。また、最高投与量の 160 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④ ラットにおける催奇形性試験（参考資料）

（資料 No. 25）

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体の純度：

試験動物：FDRL系妊娠ラット、1群26匹

試験期間：投与期間 11日間

投与方法：検体をコーンオイルに溶解し、7.5及び15mg/kgの投与レベルで妊娠6日目から16日目までの11日間、毎日1回経口投与した。

なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

膣垢中に精子が認められるか、膣栓（精子栓）が観察された日を妊娠0日とした。

試験項目：

母動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、6、13及び20日目に体重を測定した。  
妊娠20日目に帝王切開し、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重を測定した。各同腹児群の胎児の約2/3について骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については軟部組織の異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

投与群 (mg/kg/day)		対照群	7.5	15
1群当り動物数		26	26	26
母	妊 娠 数	15	26	24
	死 亡 数	1	1	2
一 般 状 態				
体 重 変 化				
動 物 着 床 所 見	総 着 床 数	318	324	299
	着床数/腹	12.7	12.5	12.4
	吸収数/腹	2.1	3.0	2.5
	総生存胎児数	299	291	284
	生存胎児数/腹	11.9	11.6	11.8
	死亡胎児数	2	0	0
胎 児 動 物	平 均 体 重 (g)	3.9	3.8	3.8
	骨格異常(所見が認められた数)			
	胸骨未発達胎児	0	2	1
	頭骨の化骨不全	3	33	34
	波状肋骨	15	22	11
	椎骨の配列異常	4	0	0
	側湾症	3	13	4
	肋骨の癒合	0	2	3
軟部組織異常				

(注) 空欄は特記すべき変化なし

いずれの検体投与群でも、着床数、生存胎児数及び死亡胎児数、あるいは胎児の平均体重に悪影響を及ぼさないことが示された。

骨格形成において小さな変異がみられたが、これは同研究所の背景データ\*における変化と一致しており、検体投与に関連したものではない。

\*—申請者注：当該試験期間における当時の背景データは入手できませんでした。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したとき、最高投与量の15 mg/kg/dayでも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

(申請者注)：

本試験は報告書作成年が1971年と古く、non-GLP試験であることから、参考資料とします。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 27)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP 2 *hcr* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

プロピザミドは代謝活性化を含む 5,000  $\mu$ g/プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、 $\beta$ -propiolactone、9-aminoacridine及び2-nitrofluoreneでは、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、プロピザミドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2 hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)		-	24	5	131	10	12	25
			25	3	124	6	13	16
プロピザミド	10	-	17	7	129	6	10	15
			22	5	116	6	11	27
	50	-	20	4	111	8	5	20
			25	5	122	5	13	17
	100	-	21	4	120	12	10	19
			15	4	119	4	10	17
	500	-	25	4	111	4	14	13
			26	7	131	8	8	22
	1,000	-	19	4	119	3	6	20
			24	2	125	5	7	22
	5,000	-	19	2	117	1	8	12
			15	0	100	0	6	10
対照 (DMSO)		+	19	3	106	12	13	11
			27	1	112	9	11	15
プロピザミド	10	+	25	3	106	10	18	13
			19	0	130	10	8	14
	50	+	18	6	101	13	10	30
			28	3	119	10	14	27
	100	+	34	5	102	8	15	19
			29	2	121	8	11	13
	500	+	26	4	112	5	10	18
			21	1	124	7	15	25
	1,000	+	19	6	125	5	29	26
			28	6	129	7	15	27
	5,000	+	21	4	110	2	10	16
			19	4	131	4	9	10
陽性対照 2-amino- anthracene	10	-	25	4	216	26	18	42
			26	3	202	22	16	37
	10	+	75	232	> 3,000	412	> 3,000	> 3,000
			89	285	> 3,000	457	> 3,000	> 3,000
陽性対照		-	1,984 a	152 b	1,628 c	>10,000 d	>3,000 e	434 f
			2,436	143	1,456	>10,000	>3,000	460

(注) a)  $0.25\mu\text{g}/$ プレート AF-2      b)  $50\mu\text{g}/$ プレート  $\beta$ -propiolactone  
c)  $0.05\mu\text{g}/$ プレート AF-2      d)  $200\mu\text{g}/$ プレート 9-aminoacridine  
e)  $50\mu\text{g}/$ プレート 2-nitrofluorene      f)  $0.1\mu\text{g}/$ プレート AF-2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 28)

試験機関：

報告書作成年：1975年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA1538、TA98株) を用い、ラットの雌雄肝臓から調製した薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。明確な細胞毒性が認められる 500  $\mu$ g/プレート を最高投与量とした。

検体を溶解させるために用いた溶媒は結果の表に示した。

試験結果：

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	酵素 系の 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照		—	16 g	77 g	115 g	23 h	11 h
プロピザミド	1	—	23	86	85	17	16
	10	—	31	67	94	10	17
	100	—	22	104	83	16	17
	500	—	15	74	83	23	13
対照		+ 雄	28 g	108 g	136 h	30 h	46 h
		+ 雌	20 g	87 g	13 h	23 h	28 h
プロピザミド	1	+ 雄	39	96	113	17	44
		+ 雌	16	62	17	16	29
	10	+ 雄	25	83	109	31	54
		+ 雌	23	60	14	21	20
	100	+ 雄	34	104	117	36	47
		+ 雌	12	67	19	24	26
	500	+ 雄	30	104	113	51	57
		+ 雌	35	66	19	24	24
陽性対照		—	>10 <sup>4</sup> a	111 a	>10 <sup>4</sup> b	107 c	135 c
		+ 雄	121 d	>10 <sup>3</sup> d	181 e	>10 <sup>4</sup> f	>10 <sup>4</sup> f
		+ 雌	130 e	>10 <sup>3</sup> d	29 e	>10 <sup>4</sup> f	>10 <sup>4</sup> f

(注) a) ethylmethanesulfonate (10  $\mu$ L/プレート)    b) quinacrine mustard (10  $\mu$ L/プレート)  
 c) 2-nitrofluorene (100  $\mu$ L/プレート)    d) dimethylnitrosamine (50  $\mu$ M/プレート)  
 e) 7,12-dimethylbenzanthracene (100  $\mu$ g/プレート)  
 f) 2-acetylaminofluorene (10  $\mu$ g/プレート)    g) 水または食塩水    h) DMSO

プロピザミドは代謝活性化を含め投与限界である 500  $\mu$ g/プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた6種類の物質は、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、プロピザミドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 細菌を用いた *in vivo* 宿主経路試験

(資料 No. 28)

試験機関：

報告書作成年：1973年

検体の純度：

試験方法：宿主としてマウスを用いた。

急性経口投与試験から、本試験の濃度は高水準、中間水準、低水準それぞれ 5,000mg/kg、500mg/kg、50mg/kgとした。

検体を5日間毎日投与し、最終投与30分後 *Salmonella typhimurium* (TA-1530、G-46) 及び *Saccharomyces cerevisiae* (D-3) 懸濁液を腹腔内投与した。注入4時間後、屠殺した宿主からとった腹腔滲出液について、サルモネラ菌試験は復帰変異菌数及び生菌数を、酵母菌試験はCFU (colony forming units) を計測した。

陽性対照としてはサルモネラ菌系統では dimethylnitrosamine を、酵母菌系統では ethylmethanesulfonate を用いた。

試験結果：

薬物	濃度 (mg/kg)	Salmonella				Saccharomyces	
		TA-1530		G-46		D-3	
		MMF ( $\times 10^{-8}$ )	MFT /MFC	MMF ( $\times 10^{-8}$ )	MFT /MFC	MRF ( $\times 10^{-5}$ )	MRT /MRC
陰性対照 (Saline)		0.48		0.46		2.90	
陽性対照		13.79	28.73	22.30	48.48	68.86	23.74
プロピ ザミド	50	0.75	1.56	0.52	1.13	5.15	1.78
	500	0.62	1.29	0.51	1.11	2.41	0.83
	5,000	0.37	0.77	0.77	1.67	6.24	2.15

(注) MMF：突然変異頻度の平均値

MFT：検体処理群における突然変異頻度の平均値

MFC：陰性対照群における突然変異頻度の平均値

MRF：遺伝子組換え頻度の平均値

MRT：検体処理群における遺伝子組換え頻度の平均値

MRC：陰性対照群における遺伝子組換え頻度の平均値

すべてのプロピザミド投与群では *Salmonella* TA-1530、G-46及び *Saccharomyces* D-3に対して突然変異または遺伝子組換え頻度を有意に増加させることはなかった。

以上の結果より、プロピザミドを用いた *in vivo* 宿主経路試験での突然変異誘発性は認められなかった。

4) チャイニーズハムスターV79細胞における遺伝子突然変異原性試験

(資料 No. 29)

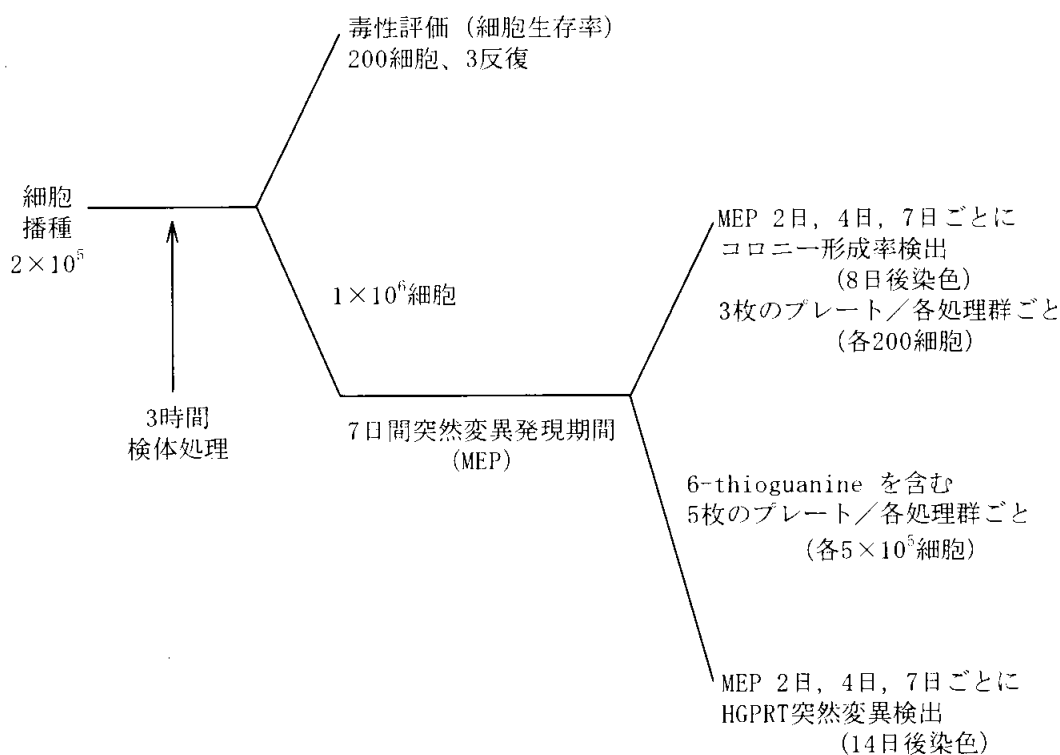
試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスターV79細胞を用い、ハイポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座での突然変異誘発性を以下の手順で試験した。

S-9 Mix代謝活性化試験の陽性対照にはジメチルニトロソアミンを、S-9 Mix非存在下試験の陽性対照にはエチルメタンサルフォン酸 (EMS) を用いた。検体を溶解するためDMSOを用いた。なお、陽性対照については水を用いた。試験前に濃度設定のために実施した溶解性試験及び細胞毒性試験から、本試験の最高濃度は培地中で検体が沈殿しなかった最高用量の40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。



各処理群における平均コロニー数

$$\text{(注) 細胞生存率 (\%)} = \frac{\text{各処理群における平均コロニー数}}{\text{溶媒対照の平均コロニー数}} \times 100$$

プレート上の平均コロニー数

$$\text{コロニー形成率 (\%)} = \frac{\text{プレート上の平均コロニー数}}{\text{溶媒対照の平均コロニー数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

(1) S-9 Mix 非存在下では、2回独立して試験を行った。

薬物	濃度 ( $\mu$ g /mL)	細胞生存 率 (%) (3反復 平均)	コロニー形成率 (%) (3反復平均)			プレート当り変異細胞 コロニー数 (5反復平均)			生存細胞 $10^6$ 個当りの 6-TGr 変異細胞数		
			突然変異発現時間 (日)								
			2	4	7	2	4	7	2	4	7
対照 (DMSO)		100	100	100	100	2.6	1.8	2.6	10.39	8.88	13.18
プロピ ザミド	2.5	101	90	84	102	3.4	3.4	3.4	15.11	19.96	16.89
	5.0	88	63	96	110	2.6	2.6	2.8	16.53	13.36	12.88
	10.0	97	82	116	115	4.6	6.8	6.0	22.33	28.81	26.39
	20.0	86	55	104	98	3.4	3.6	1.8	24.88	17.06	9.28
	40.0	90	62	107	108	1.2	2.0	1.0	7.69	9.20	4.70
陽性対照 (EMS)	0.1 mM	94	46	68	69	3.2	6.2	4.6	27.75	45.15	33.82
	1.0	76	30	80	97	3.6	19.2	15.0	48.00	118.76	78.40
	10.0	78	19	76	65	2.8	130.6	157.0	58.33	846.22	1,229.77
対照 (DMSO)		100	100	100	100	2.4	7.6	4.4	13.51	38.84	20.28
プロピ ザミド	2.5	74	86	58	81	1.2	5.4	4.0	7.81	47.23	22.68
	5.0	85	85	82	78	5.6	2.6	5.2	37.25	16.15	30.53
	10.0	88	89	80	88	6.0	5.4	3.8	37.97	34.39	19.93
	20.0	96	74	68	78	3.4	1.6	2.8	26.02	11.97	16.60
	40.0	81	89	81	92	1.8	2.4	4.2	11.42	15.16	21.07
陽性対照 (EMS)	0.1 mM	85	87	71	82	3.0	9.4	5.8	19.48	68.12	32.58
	1.0	89	92	73	91	5.0	21.0	18.8	30.55	147.89	95.11
	10.0	51	62	54	64	7.4	86.8	64.0	67.07	821.45	462.65



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) S-9 Mix 存在下では、2回独立して試験を行った。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ / ml.)	細胞生存率 (%) (3反復平均)	コロニー形成率 (%) (3反復平均)			プレート当り変異細胞 コロニー数 (5反復平均)			生存細胞 $10^6$ 個当りの 6-TGr 変異細胞数		
			突然変異発現時間 (日)								
			2	4	7	2	4	7	2	4	7
対照 (DMSO)		100	100	100	100	1.4	1.8	2.2	11.4	8.91	10.15
プロピ ザミド	2.5	105	125	72	100	2.6	1.4	2.4	16.96	9.66	11.03
	5.0	88	99	99	102	2.6	1.8	2.6	21.55	9.03	11.82
	10.0	79	52	60	100	1.0	0.8	3.6	15.71	6.65	16.54
	20.0	84	77	125	113	1.2	2.4	4.6	12.77	9.52	18.85
	40.0	84	77	101	242	1.8	2.4	10.4	19.15	11.78	19.85
陽性対照 (ジメチル ニコチン)	0.1 mM	76	138	68	65	1.6	3.2	3.0	9.49	23.36	21.18
	1.0	95	91	83	70	3.8	18.4	22.8	34.03	110.40	149.34
	10.0	41	80	63	82	2.2	57.4	102.8	22.45	453.16	575.37
対照 (DMSO)		100	100	100	100	3.2	4.2	1.0	17.24	25.05	8.62
プロピ ザミド	2.5	125	81	95	116	2.4	2.4	1.2	15.96	15.06	8.96
	5.0	109	71	82	135	3.0	4.0	0.8	22.67	29.27	5.11
	10.0	107	67	98	103	2.2	2.8	3.4	17.79	16.97	28.41
	20.0	108	81	112	158	2.0	4.0	1.2	13.27	21.31	6.56
	40.0	90	62	101	139	3.0	2.6	2.4	25.94	15.32	14.91
陽性対照 (ジメチル ニコチン)	0.1 mM	75	124	108	134	1.6	4.6	4.2	6.96	25.46	27.04
	1.0	88	68	90	206	3.6	19.2	6.4	28.65	126.59	26.78
	10.0	56	49	101	140	2.0	58.6	34.8	21.82	345.38	213.93

突然変異頻度、すなわち生存細胞 $10^6$ 個当り6-チオグアニン (6-TGr) 変異細胞数が用量依存的に増加し、対照群に比して5倍以上増加した場合、本検体は変異原性を有していると判定した。

プロピザミドはS-9 Mixの存在下、非存在下のいずれの試験及びいずれの用量においても、変異細胞数及び突然変異頻度が溶媒対照に比べ5倍以上の増加を示さなかった。

一方、陽性対照では陽性の結果が得られた。

以上の結果より、プロピザミドは代謝活性化を含む本試験条件下で遺伝子突然変異誘発性を有しないと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5) ラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験

(資料 No. 28)

試験機関：

報告書作成年：1973年

検体の純度：

試験動物：アルビノラット（10～12週齢）、1群5匹

試験方法：試験前に濃度設定のために実施した亜急性経口毒性試験の結果から、本試験の濃度を5 mg/kg、50mg/kg、500mg/kgとした。

メタノール水溶液に溶かした検体を5日間毎日1回経口投与した後、CO<sub>2</sub>により屠殺し、骨髓細胞の塗抹標本を作った。

陽性対照としてはトリエチレンメラミン（TEM）0.3 mg/kgを1回腹腔内投与し、48時間後に屠殺し、骨髓細胞の塗抹標本を作った。

すべての動物について、屠殺2時間前にコルセミド4 mg/kgを腹腔内投与した。陰性対照、陽性対照、検体投与群の標本につき、各濃度で250個の分裂中期像を観察した。

染色体の異常を切断、再結合及びその他（倍数体、粉細化、10以上の異常、無動原体断片）に分類して計測した。

試験結果：

薬物	濃度 (mg/kg)	検査した 細胞数	分裂 指数(%)	異常を有する細胞率 (%)			
				切 断	再結合	その他	計
プロピ ザミド	5	250	5	0	0	0	0
	50	250	6	0	0	0	0
	500	250	4	1	0	0	1
陰性対照 (0.5%メタノール)		250	5	0	0	0	0
陽性対照 (TEM)	0.3	226	3	6	16	11 a 5 b	32

a : 10以上の異常

b : 無動原体断片

プロピザミドの低濃度レベル及び中濃度レベルに異常は認められなかった。高濃度レベルでは、染色体切断のある2個細胞（1%）が認められたものの当研究所における背景データ（0～6%）の範囲にあり、異常とは認められない。一方、陽性対照として用いたTEMではかなりの染色体損傷が認められた。

以上の結果から、プロピザミドにおけるラット細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

6) ラットを用いた優性致死試験

(資料 No. 28)

試験機関：

報告書作成年：1973年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley CD系ラット、1群雄10匹、投与開始時10～12週齢

試験方法：試験前に濃度設定のために実施した亜急性経口毒性試験の結果から、本試験の濃度を5mg/kg、50mg/kg、500mg/kgとした。検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁して雄ラットに1日1回5日間強制経口投与した。陰性対照としては、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを1回投与した。陽性対照としては、0.85%食塩水に溶かした0.3mg/kgトリエチレンメラミン (TEM) を1回腹腔内投与した。

方法及び試験項目：

投与後、1匹の雄に対して未経産の雌2匹を5日間同居させた。

雄を2日間休息させた後、同居させる雌は新しく取り替え、これを7週間連続して行った。

交配した雌は交配後約12日目にCO<sub>2</sub>で屠殺し、開腹後、卵巢及び子宮を摘出した。卵巢については妊娠黄体を、子宮については脱落膜腫（初期死胚）、後期死胚及び全着床数を検査した。

誘発優性致死に関する指標；交配及び妊娠時期の観察に基づき次の指標を算出し、陰性対照群と検体投与群並びに陽性対照群との間の有意差を検定した。

$$\textcircled{1} \text{ 妊娠率} = \frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交配した雌の数}} \times 100$$

② 妊娠雌当りの着床数

③ 妊娠雌当りの黄体数

④ 妊娠雌当りの未着床数（黄体数－着床数）

⑤ 妊娠雌当りの死胚数

⑥ 1つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合

$$= \frac{\text{1つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}}$$

⑦ 2つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合

$$= \frac{\text{2つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}}$$

⑧ 死胚数／着床数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

本試験の結果から2つの重要な知見が得られた。

- ① 第3、5及び7週目の妊娠した雌に対して有意な黄体数の減少が認められた。しかし、その他の指標では有意な優性致死作用をほとんど示さないで、黄体数の減少だけで検体が有意な優性致死因子を持つとは考えられない。また、3週目の高投与群で平均着床数の有意な減少が1例と7週目の高投与群で2又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合の有意な増加が1例認められた。しかし、この試験条件下で検体が有意な優性致死作用を示すとは結論できない。
- ② 1週目の低投与群のみに妊娠雌当りの死胚数、1つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合、2つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合及び着床数に対する死胚数の比率が陽性であったが、用量反応との相関は認められなかった。そして、この試験条件下で1週目の陰性対照群の数値は当研究所の背景データの数値と比較して明らかに低かった。

以上の結果から、プロピザミドにおけるラットを用いた優性致死試験は、陰性であると判断される。

投与量 (mg/kg) 交配期間(週)	陰性対照							50							500							陽性対照(TEM)						
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
妊娠率(%) a	50	70	65	80	80	70	90	70	65	67	90	75	69	85	55	70	80	75	85	95*	65	75	70	85	70	90	90	85
妊娠当りの着床数 b	11.6	11.4	12.6	11.2	11.6	12.1	13.1	11.7	11.2	11.7	11.8	11.7	13.2	11.9	10.1	11.5	10.8	12.6	12.1	11.7	12.5	9.1	9.1	7.9	9.9	10.2	11.3	12.0
妊娠当りの黄体数 b	13.5	14.2	14.2	13.6	15.3	14.0	15.8	13.3	14.7	14.3	13.2	12.6	14.6	13.7	12.2	15.1	12.6	13.8	14.0	14.0	14.5	11.9	12.4	12.5	15.0	13.9	13.8	13.9
妊娠当りの未着床数 b	1.9	2.9	1.5	2.6	4.3	1.9	2.7	1.6	3.5	2.6	1.3	0.9	1.5	1.8	2.1	3.6	1.8	1.2	1.9	2.3	2.0	2.7	3.2	4.7	5.1	3.7	2.5	1.9
妊娠当りの死胚数 b	0.0	0.72	0.47	0.36	0.94	0.86	0.39	0.15	0.24	0.34	0.34	0.34	0.31	0.65	0.28	0.65	0.38	0.27	0.36	0.64	0.70	3.67	4.08	2.89	3.58	0.45	0.62	0.42
1つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合 a	0.0	0.50	0.39	0.19	0.50	0.50	0.39	0.08	0.24	0.17	0.17	0.20	0.31	0.24	0.19	0.36	0.25	0.27	0.24	0.43	0.31	0.74	0.79	0.48	0.65	0.23	0.28	0.30
2つ又はそれ以上の死胚を持つ雌の割合 a	0.0	0.22	0.08	0.13	0.25	0.22	0.0	0.08	0.0	0.09	0.06	0.14	0.0	0.18	0.10	0.15	0.13	0.0	0.06	0.22	0.24	0.67	0.79	0.48	0.65	0.12	0.23	0.12
死胚数 b / 着床数	0.0	0.07	0.04	0.04	0.09	0.08	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.06	0.03	0.06	0.04	0.03	0.03	0.06	0.06	0.41	0.45	0.37	0.37	0.05	0.06	0.04

(注) \* 有意差あり P<0.05 \*\* 有意差あり P<0.01 統計手法名: a-X<sup>2</sup>検定、b-t検定 ( ) 当研究所の背景データの数値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

7) マウスを用いた in vivo 細胞遺伝学的試験

(資料 No. 30)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験動物：B6C3F1系マウス、体重 14.6～35.6g、1群雄30匹

試験方法：0.5%メチルセルロースに溶かした検体を0.5、2.0及び5.0 g/kgで（それぞれ0.48、1.94及び4.84 g有効成分/kg）1回経口投与し、投与後約6、24及び48時間に各投与群よりそれぞれ10匹ずつ屠殺し、骨髄細胞の塗沫標本を作製した。さらに、雄各10匹からなる亜急性群に上述の各用量を毎日1回、5日間経口投与した。5回目の投与後6時間にこれらの動物を屠殺し、骨髄細胞の塗沫標本を作製した。

陽性対照としてはトリエチレンメラミン（TEM）0.3 mg/kgを腹腔内投与し24時間後に屠殺し、骨髄細胞の塗沫標本を作製した。

溶媒対照として0.5%メチルセルロースを用いた。

すべての動物について屠殺3時間前にコルヒチンを処理した。

溶媒対照、陽性対照、検体投与群の標本につき、分裂中期像を観察した。

染色体異常を切断、ギャップ、断片、転座及び再配列並びに逆位に分類して計測した。

4.84 g ai/kg亜急性群では、生存率が50%以下になったので、3、4及び5日目に投与を行わず、骨髄細胞の塗沫標本を作製しなかった。

急性投与の高用量群及び亜急性投与の中間用量群に検体に起因するいかなる影響もみられなかったので、急性投与の低用量群及び中間用量群並びに亜急性投与の低用量群の分析は行わなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験結果：

薬物	投与量 方法	暴露時間 (投与後時間)	動物 数	検査した 細胞数	異常 細胞数	異常細胞 百分率(%)
溶媒対照 0.5%メチル セルロース	10 mL/kg 急性経口投与	6	10	525	0	0
		24	10	463	0	0
		48	10	463	0	0
プロピ ザミド	4.84 g ai/kg 急性経口投与	6	10	500	0	0
		24	8 a	379	1	0.26
		48	10	500	0	0
陽性対照 TEM	0.3 mg/kg 腹腔内投与	24	10	500	21	4.2 c
溶媒対照 0.5%メチル セルロース	10 mL/kg 亜急性 経口投与	5日間	10	500	1	0.2
プロピ ザミド	1.94 g ai/kg 亜急性 経口投与	5日間	9 b	385	0	0

a : 2匹は瀕死により計画殺以前に屠殺した。

b : 1匹は瀕死により投与2日目に屠殺した。

c : 24時間の対照群に比して有意差あり P<0.05、Fisherの直接確率計算法

プロピザミド 4.84 g ai/kgの急性投与または1.94 g ai/kgの亜急性投与した動物では、染色体異常の統計学的に有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照群として用いたTEMでは染色体異常の有意な増加がみられた。

以上の結果より、プロピザミドは本試験条件下で染色体異常を誘発しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

8) チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験

(資料 No. 31)

試験機関：

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞株を用いた。

試験前に濃度設定のため実施した検体のDMSOに対する溶解度試験及び細胞毒性試験（細胞増殖性と分裂指数）から、本試験の濃度は薬物代謝活性化系非存在下及び存在下ともに培地中に検体が沈殿しない  $150 \mu\text{g}/\text{mL}$ までとした。

陽性対照としては薬物代謝活性化系非存在下でトチエチレンメラミン（TEM）を、存在下でシクロホスファミド（CP）を用いた。

検体を溶解するためにDMSOを用いた。尚、陽性対照については滅菌した脱イオン蒸留水（ $\text{H}_2\text{O}$ ）を用いた。

検体処理は2時間とした。14時間後及び24時間後（回収時間Ⅰ及びⅡ）に回収した細胞について染色体異常を観察した。

検体投与群と溶媒対照群との間で、統計学的分析（カイ二乗検定、 $P < 0.05$ ）を行い、以下に示した場合、検体を陽性と判定した。

- ① 用量反応効果が認められ、1用量以上に染色体異常を有する細胞の出現数が有意に増加。
- ② 用量反応効果が認められないが、2つの連続した用量で染色体異常を有する細胞の出現数が有意に増加。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

プロピザミド投与群では、薬物代謝活性化系存在下及び非存在下の回収時間Ⅰ、Ⅱのいずれにおいても、染色体異常を有する細胞の出現数に有意な増加は認められなかった。

さらに、染色体異常を有する細胞の出現数、細胞当りの染色体異常数についても、用量反応効果は認められなかった。

一方、陽性対照では陽性結果が得られた。

以上の結果より、プロピザミドは本試験条件下では染色体異常誘発性を有しないと判断する。



回	薬物	濃度 μg/ml	S-9 Mix	染色体異常の型と細胞数														細胞当り 異常数	異常を有する細胞 の出現頻度(%)	カイ二乗 検定 P値
				tg *	lsg *	tb	lsb	tf	lsf	d	r	qr	tr	cr	pu **	sd **	e *			
収	プロピザミド	150	—	4			3		2									0.05	5.0	>0.05
		100	—	2		1	2											0.03	3.0	+
		75	—	2	1				2									0.02	2.0	+
		50	—	4		1			1									0.02	2.0	+
	溶媒対照		—	2		1			1				1					0.03	3.0	
時	陽性対照 (TEM)	1.0	—	4	5	10	22	7	39		1	3	6					0.88	61	<0.01
	H <sub>2</sub> O対照		—	3					3									0.03	2.0	
	プロピザミド	150	+	6	1	1	1		5									0.07	5.0	+
間	プロピザミド	100	+	8			2		2	1								0.05	5.0	+
		75	+	5		2			4									0.06	4.0	+
		50	+	6		2	1		4									0.07	7.0	>0.05
		溶媒対照		+	5	1		1		3									0.04	4.0
	陽性対照 (CP)	50	+	6	2	9	23	12	45	1	1	4	8			1		1.13	67	<0.01
I	H <sub>2</sub> O対照		+	6		2	2											0.04	4.0	

(注) 調査細胞数: 各濃度とも50個、2反復の合計 100個

\* : ギャップは細胞当り異常数及び異常を有する細胞の出現頻度の計算に含めず。

\*\* : 1細胞当り約10個の異常を有しているものとした。

+ : P値は異常を有する細胞の出現頻度の最も高い検体投与群のみを計算した。

tg—染色分体型ギャップ、lsg—染色分体型ギャップ、tb—染色分体型切断、lsb—染色分体型切断、tf—染色分体型断片、lsf—染色分体型断片

d—二動原体染色体、r—環状染色体、qr—四放射型交換、tr—三放射型交換、cr—複雑な染色分体交換

pu—細粉化染色体、sd—著しい損傷の細胞、e—核内倍加

回	薬物	濃度 μg/ml	S-9 Mix	染色体異常の型と細胞数														細胞当り 異常数	異常を有する細胞 の出現頻度(%)	カイ二乗 検定 P値
				tg *	lsg *	tb	lsb	tf	lsf	d	r	qr	tr	cr	pu **	sd **	e *			
I	プロピザミド	150	—	5														0	0	++
		100	—						1									0.01	1.0	++
		75	—	5		1	1		1									0.03	3.0	++
		50	—	1		1			2									0.03	3.0	++
時	溶媒対照		—		1		3	1										0.04	4.0	
	陽性対照 (TEM)	1.0	—	9	4	24	31	15	72		7	12	33	3		5		2.47	84	<0.01
	H <sub>2</sub> O対照		—	4		2			1									0.03	3.0	
間	プロピザミド	150	+	4		1	2	1	2									0.06	6.0	>0.05
		100	+	3		2		1	3									0.06	6.0	>0.05
		75	+	3			1		2									0.03	3.0	+
		50	+				1	1	1	1	1							0.04	4.0	+
II	溶媒対照		+	3		1			3									0.04	4.0	
	陽性対照 (CP)	50	+	6	10	29	39	15	79		5	13	24	3		6		2.67	87	<0.01
	H <sub>2</sub> O対照		+	4		1			4									0.05	5.0	

(注) 調査細胞数:各濃度とも50個、2反復の合計 100個

\*:ギャップは細胞当り異常数及び異常を有する細胞の出現頻度の計算に含めず。

\*\* : 1細胞当り約10個の異常を有しているものとした。

+: P値は異常を有する細胞の出現頻度の最も高い検体投与群のみを計算した。

++: 溶媒対照群の異常を有する細胞の出現頻度が検体投与群より高かったため、P値は計算しなかった。

tg—染色分体型ギャップ、lsg—染色体型ギャップ、tb—染色分体型切断、lsb—染色体型切断、tf—染色分体型断片、lsf—染色体型断片

d—二動原体染色体、r—環状染色体、qr—四放射型交換、tr—三放射型交換、cr—複雑な染色分体交換

pu—細粉化染色体、sd—著しい損傷の細胞、e—核内倍加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

9) 細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No. 27)

試験機関:

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、非活性化法によってDNAの損傷の誘発性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSOを用いた。

試験結果:

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)		0	0	0
プロピザミド	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1,000	0	0	0
	2,000	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	6	5	1
陽性対照 (Mitomycin c)	0.1	9	1	8

プロピザミド投与群では、2,000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  においても両株に生育阻止を認められなかった。

一方、陽性対照の Mitomycin C では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、プロピザミドはDNA損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

10) ラットの肝細胞を用いた in vitro 不定期DNA合成試験

(資料 No. 32)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験方法：CRCD系成熟雄ラットの肝臓を灌流・切除・細碎して得た肝細胞浮遊液をウイリアムE培地（WEI）で2時間培養した後、 $10 \mu\text{Ci}/\text{mL}$ の $^3\text{H}$ -チミジンと検体  $500 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を19時間作用させた。

細胞の固定後、7日間のオートラジオグラフィーにより、核内のDNAに取り込まれた $^3\text{H}$ -チミジンを細胞核上のグレイン数として計測した。

検体はDMSOに溶解させ、WEIにて希釈して用いた。

陽性対照としては、2-acetylaminofluorene（2-AAF）を用いた。

溶媒対照、無処理対照、陽性対照及び検体投与群についてそれぞれ150個の細胞の核及び細胞質グレイン数を計数した。

陰性対照（溶媒及び無処理対照）と比較して、実質核グレイン数、すなわち核グレイン数から核に隣接した核と同じ面積の3カ所の細胞質グレイン数を引いたものの有意な増加がみられ、それが再現された場合、陽性と判定した。

処理後24時間の細胞生存数は0.4%トリパンブルー液による染色の有無によって計測した。

細胞生存率が50%以上の試験濃度を最高用量とした。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

プロピザミドの50、25、10、5及び $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 処理濃度では、陰性対照群と比較して実質核グレイン数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照の2-AAFでは実質核グレイン数の増加が認められた。

以上の結果より、プロピザミドは本試験条件下で不定期DNA合成の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	実質核 a グレイン 数の平均	6つ又はそれ以上 のグレインを持 つ核の平均 (%)	20又はそれ以上 のグレインを持 つ核の平均 (%)	細胞 b 生存率 (%)
プロピザミド	500	T			40
	100	T			48
	50	-6.0	0.7	0	68
	25	-9.1	0	0	78
	10	-8.9	0	0	85
	5	-9.6	0	0	94
	1	-7.5	0.7	0	101
	0.5	NS			98
	0.1	NS			96
溶媒対照 (DMSO)	1.0%	-8.5	0	0	100
無処理対照 (WEI)	-	-5.0	0	0	102
陽性対照 (2-AAF)	2.0	+40.5	100	86	57
	0.05	+22.0	91	55	94

a : 3枚のスライドの平均 - 1枚当り50個の細胞計測

b : 生存率は溶媒対照における平均生存細胞数に対する百分率

T : 細胞生存率が50%以下のため検査せず

NS : 5つの連続した試験濃度で影響がみられなかったため、より低い2つの試験濃度は検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(14) 生体機能への影響に関する試験

1) プロピザミドにおける薬理試験

(資料 No. 33)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

1) マウス及びウサギの中樞神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状

供試動物：ICR系マウス、体重；雄 30.1～37.2g 雌 24.3～30.5g、1群雌雄各3匹

投与方法：検体を1%ツィーン80水溶液に懸濁し、19.5、78.1、313、1,250及び5,000mg/kgを腹腔内投与し、投与前、投与後5分、0.5、1、3、6時間、翌日以降は1日1回、7日目までIrwinの多元観察法に基づいて一般症状を観察した。  
なお、対照群には1%ツィーン80水溶液のみを投与した。

結果：

19.5及び78.1mg/kg群；検体投与によると思われる異常は認められなかった。

313mg/kg群；

雌では検体投与によると思われる異常は認められなかった。

雄では運動性の低下及び運動失調がみられたが、投与後6時間以内の正常に回復した。

1,250及び5,000mg/kg群；

雄では1,250mg/kg投与群の2例と5,000mg/kg投与群の全例が、雌では両投与群の全例が投与後3日以降に死亡した。

両投与群の雌雄に非特異的な抑制性的変化、すなわち、認知力の低下、運動性の低下、姿勢の異常、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下及び自律神経の異常〔眼裂の低下、流涙、尿失禁、体温低下、皮膚色の異常（チアノーゼ）、呼吸数の減少、下痢（雌の1250 mg/kg群のみ）〕が認められた。

これらの異常症状は投与後5分以降に発現した。

② ウサギにおける一般症状

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2.37～2.65kg、1群雄3匹

投与方法：検体を1%ツィーン80水溶液に懸濁し、313、1,250及び5,000mg/kgを経口投与し、投与前、投与後 0.5、1、3、6時間、翌日以降は1日1回、7日目まで白須・松岡らの「新しい毒性試験と安全性の評価」に従って一般症状を多元観察した。

なお、対照群には1%ツィーン80水溶液のみを投与した。

結果：5,000mg/kg投与群では体性神経系項目及び自律神経系項目に軽度の異常症状、すなわち、腹筋緊張の低下及び血尿がそれぞれ投与後2及び4日目に観察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ マウスにおけるヘキソバルビタール睡眠に対する作用

供試動物：ICR系マウス、体重 29.9～38.7g、1群雄10匹

投与方法：検体を1%ツィーン80水溶液に懸濁し、1.22、4.88、19.5、78.1、313及び1,250mg/kgを腹腔内投与し、30分後にヘキソバルビタールを1NのNaOH水溶液に溶解して100mg/kgを皮下投与し、睡眠時間、すなわち正向反射の消失から回復までの時間を測定した。正向反射消失時間が延長された個体については、正向反射消失後360分まで観察した。

さらに、1群8～10匹に78.1、313、1,250及び5,000mg/kgの用量で検体を腹腔内投与し、30分おきに390分まで検体単独投与時の正向反射の有無を調べた。なお、対照群には1%ツィーン80水溶液のみを投与した。

結果：19.5mg/kg以上の投与群に有意な睡眠時間の延長が認められた。

78.1mg/kg投与群の10例中3例、313mg/kg投与群の10例中9例、1,250mg/kg投与群の全例は観察を終了した時間（睡眠開始360分後）でも依然正向反射は消失していた。

4.88mg/kg以下の投与群には検体によると思われる明確な作用は認められなかった。

一方、検体を単独で投与しても1,250mg/kg以上の投与群の全例に正向反射の消失が観察された。正向反射は、ヘキソバルビタール睡眠時間の観察終了時間にほぼ相当する検体投与390分後でも依然消失していた。

④ ウサギの体温に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2.37～2.70kg、1群雄3匹

投与方法：検体を1%ツィーン80水溶液に懸濁し、313、1,250及び5,000mg/kgを経口投与し、投与前、投与後0.5、1、3、6時間、翌日以降は1日1回、7日目までサーミスター型温度計を用いて直腸温を測定した。

なお、対照群には1%ツィーン80水溶液のみを投与した。

結果：5,000mg/kg投与群では投与後3時間以降に軽度な体温低下が認められ、1例は投与後7日目に死亡した。

1,250mg/kg以下の投与群では、検体によると思われる明確な変化は認められなかった。

また、313mg/kg投与群では投与後4日目に統計学的有意差がみられたが、変化が小さいこと、持続性がないこと、用量依存性がないことから、検体による作用とは思えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## 2) ウサギの呼吸・循環器系に対する作用

### ① ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2.50～2.97kg、1群雄3匹

投与方法：検体を1%ツィーン80水溶液に懸濁し、313、1,250及び5,000mg/kgを経口投与した。投与前日に動物をハロセンで麻酔し、鼻腔に挿入したカニューレ及び左股動物に挿入した動脈カニューレを装着した。

鼻腔カニューレを介したサーミスターセンサーを用いて呼吸パターンを時定数0.3秒で記録し、呼吸数をデジタルカウンターで計測した。動脈カニューレに高圧トランスデューサーを装着し、デジタルメーターを用いて最高、最低、平均血圧値を計測した。

心電図は肢第Ⅱ誘導法によって時定数0.3秒で記録し、心拍数はデジタルカウンターを用いて血圧変化から計測した。これらの諸現象はいずれもポリグラフを用いて記録した。

測定は投与前、投与後 0.5、1、3、6時間及び1日目に行った。

なお、対照群には1%ツィーン80水溶液のみを投与した。

結果：5,000mg/kg投与群では投与後0.5時間以降に呼吸数の減少が、1日目に最低血圧と平均血圧の低下が観察された。

さらに、1,250mg/kg投与群でも投与1日目に呼吸数の減少がみられ、1例死亡した。これらの変化は313mg/kg投与群には認められなかった。また、心拍数と心電図には検体によると思われる変化は認められなかった。

一方、1,250mg/kg投与群の平均血圧において投与後0.5時間目に統計学的有意差がみられたが、変化が小さく、用量依存性がないことから、検体による作用とは思えなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

以上の結果を総括として以下の表に示した。

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒) a	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 [Irwin法] (マウス)	腹腔内	0、19.5 78.1、313 1,250、5,000	♂♀ 3	♂ 313 ♀ 1,250	♂ 78.1 ♀ 313	非特異的な抑制性変化として、認知力低下、運動性の低下、姿勢の異常、運動失調、筋緊張低下、反射の低下、自律神経の異常あり 5,000mg/kg群：全例死亡 1,250mg/kg群： 雄2例、雌全例死亡
一般症状 (ウサギ)	経口	0、313 1,250、5,000	♂ 3	5,000	1,250	5,000mg/kg群で腹筋緊張の低下及び血尿あり
睡眠 (マウス) (ヘキソバルビタール 皮下投与)	腹腔内	0、1.22 4.88、19.5 78.1、313 1,250	♂ 10	19.5	4.88	19.5mg/kg以上の群で有意な睡眠時間の延長あり
(検体単独 投与)	腹腔内	0、78.1、 313、1,250 5,000	♂ 8~ 10	1,250	313	1,250mg/kg以上の群で正 向反射の消失あり
体温 (ウサギ)	経口	0、313、 1,250、5,000	♂ 3	5,000	1,250	5,000mg/kg群で軽度な体 温低下あり
呼吸・循環器系 呼吸・血圧・ 心拍数・心電図 (ウサギ)	経口	0、313、 1,250、5,000	♂ 3	1,250	313	5,000mg/kg群で呼吸数の 減少及び最低血圧と平均 血圧の低下あり 1,250mg/kg群で呼吸数の 減少あり

(注) a：溶媒はすべての試験で1%ツィーン80水溶液を用いた。

以上のことより、プロピザミドを摂取した場合には非特異的な抑制性の症状が発現し、非常に大量摂取した場合には死亡も発現する可能性が示唆された。その急性死の原因として呼吸、循環機能に対する作用が推測された。また、プロピザミド水和剤を用いたラットにおける急性吸入毒性試験(資料 No. 4)の結果より、本剤が吸入経路によって重篤な急性中毒を発現する可能性は高くないことが推測された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(15) その他

- ① 雄ラットを用いた飼料混入投与による甲状腺機能及びチロキシンの肝臓での  
クリアランス試験

(資料 No. 17)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②-1 ラットの精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験－検討試験

(資料 No. 18-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②-2 ラットの精巣における内分泌調節に及ぼす影響試験

(資料 No. 18-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③-1 マウス及びラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導能試験

(資料 No. 19)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1996年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③-2 マウスを用いた2週間肝薬物代謝酵素誘導能試験

(資料 No. 20)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1998年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## 2. 製 剤

### (1) 急性毒性

#### 1) 急性経口毒性

##### ① 製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試 験 機 関：

報告書作成年：1968年

検体の純度：75%水和剤

試 験 動 物：CD系ラット、平均体重 157g、1群雄10匹

試 験 期 間：14日間観察

方 法：検体を水に懸濁して経口投与した。投与前夜絶食させた。

試 験 項 目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

死亡動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	450、750、1,500、3,000、6,000、7,500
LD50 (mg/kg)	雄：4,125
死亡開始時間及び終了時間	開始：1日後、終了：13日後
症状発現時間及び消失時間	発現：1～3時間後、消失：1～3日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：750

中毒症状としては、著しい自発運動の抑制、徐呼吸、呼吸困難、運動失調及び血涙が観察された。

肉眼的病理検査では一定の傾向をもった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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、体重；雄155～194g 雌150～173g  
1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を蒸留水に懸濁して経口投与した。投与前夜絶食させた。

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

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	464, 1,000, 2,150, 4,640, 10,000, 21,500
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共に16,000 (10,666～24,000)
死亡開始時間及び終了時間	開始：1～4日後、終了：7～14日後
症状発現時間及び消失時間	発現：1時間後、消失：5日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：10,000 雌：10,000

中毒症状；464, 1,000及び2,150mg/kg投与群では自発運動の抑制が観察された。

4,640mg/kg投与群では自発運動の抑制、呼吸困難、鼻の赤色痂皮及びhunchingが観察された。

10,000mg/kg投与群では4,640mg/kg投与群で見られた症状以外に運動失調、眼瞼下垂、体重減少、着色尿及び脱毛症が観察された。

21,500mg/kg投与群では10,000mg/kg投与群で見られた症状以外に流延、虚脱及び体の褐色着色が観察された。

肉眼的病理検査；

464, 1,000, 2,150, 4,640及び10,000mg/kg投与群では病変は認められなかった。

21,500mg/kg投与群の死亡例では肝の斑点形成、検体に類似する黄褐色物質を含む胃の膨満、腎の皮質と髄質との間のgray zone、腎髄質の暗赤色化及び肺の暗赤色化が認められた。

一方、生存動物では特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ 製剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：52.5%水和剤

試験動物：Cr1:CD-1(ICR)BR系マウス、約44日齢、体重；雄 25~30g 雌 22~24g  
1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を水に懸濁して経口投与した。投与前3.5時間絶食させた。

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

投与前、投与後7及び14日目に全生存動物の体重を測定した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5,000
LD50 (mg/kg)	雌雄共に>5,000
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	発現：1時間後、消失：4時間後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

中毒症状としては、雄の数例に運動失調及び不活発が投与後最初の4時間までに観察された。

一方、雌ではいずれの観察期間においても中毒症状は認められなかった。

体重に関しては明らかな作用は認められず、さらに剖検では肉眼的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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## 2) 急性経皮毒性

### ① 製剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1968年

検体の純度：75%水和剤

試験動物：アルビノウサギ、平均体重 2.1kg、1群雄10匹

試験期間：14日間観察

方法：検体原末を水に加えペースト状にし、胴部の擦過皮膚に塗布した。  
塗布時間は24時間とし、皮膚に残った検体は拭き取った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。皮膚刺激性の有無を調べ、死亡動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	10,000、20,000
LD50 (mg/kg)	雄 > 20,000
死亡開始時間及び終了時間	開始：2日後、終了：9日後
症状発現時間及び消失時間	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	10,000

中毒症状及び皮膚刺激性は全投与群とも認められなかった。  
剖検所見では一貫した病変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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 製剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.2～2.7kg、1群4匹

試験期間：14日間観察

方法：検体原末を胴部の擦過及び無処置皮膚に塗布した。

塗布時間は24時間とし、皮膚に残った検体は水道水で清拭した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。316及び10,000mg/kg投与群について皮膚刺激性の有無を調べた。試験開始及び終了時に全生存動物の体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	316、1,000、3,160、10,000
LD50 (mg/kg)	>10,000
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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	死亡例なし

全投与群との中毒症状は観察されなかった。

皮膚刺激性については、10,000mg/kg投与群においてすり傷を与えた動物に24時間後で軽度の紅斑が認められた。

剖検所見では、全投与群とも肉眼的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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

### 3) 急性吸入毒性

#### ① 製剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 1)

試験機関:

報告書作成年: 1970年

検体の純度: 50%水和剤

試験動物: アルビノラット、平均体重; 雄 319g 雌 207g

1群雌雄各10匹 (対照群雌雄各5匹)

試験期間: 14日間観察

方法: 実際濃度; 3,320 mg/m<sup>3</sup>

暴露条件; チャンバー容積 100L

暴露時間 1時間

暴露部位 全身暴露

検体を原末のままサイクロン・ダスト発生器で噴射した。

対照として空気のみを通気した。

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

試験開始及び終了後に全生存動物の体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	0, 3,320
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄合わせて >3,320
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	発現: 暴露中、消失: 暴露直後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	死亡例なし

検体投与群で暴露中に雌雄各2匹で呼吸困難を認めたが、暴露直後から14日間の観察期間中、中毒症状は認められなかった。

肉眼的病理検査;

	雄	雌
空気 対照群	全臓器正常-4/5 肺: 軽度の赤色化-1/5	全臓器正常-5/5
検体 投与群	全臓器正常-6/10 肺: 径約1mmの円形灰色凹点 -2/10 肺: 右横隔膜葉に径1mm未満 の暗赤色点1個-2/10	全臓器正常-7/10 肺: 不規則な白っぽい隆起部 -2/10 肺: 左右の横隔膜に径1mm未満 の暗赤色点各1個-1/10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 製剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：Cr1:CD(SD)BR系ラット、体重：雄 180～198g 雌 203～221g  
1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：実際濃度；5,000 mg/m<sup>3</sup>  
設定濃度；33,800mg/m<sup>3</sup>

フィルターディスクを通過する一定量のチャンバー内空気を吸引することにより重量学的に求めた。

粒子径分布；Andersen法により粒度分布を測定した。

質量中位径 9.6及び10.3 μm

幾何標準偏差 2.7及び2.9

吸入分画 19及び18%

暴露条件；チャンバー容積 240 L

通気量 75L/分

暴露時間 4時間

暴露部位 鼻部のみ暴露

検体を原末のまま噴射した。

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

暴露直前、暴露後1、3、5、7、12及び14日目に全生存動物の体重を測定した。

試験終了時の全生存動物につき、以下の臓器の肉眼的病理検査を行った。

副腎、膵臓、唾液腺、頸部リンパ節、脾臓、眼球、胃、生殖腺、胸腺、  
心臓、甲状腺、腸管、気管、腎臓、膀胱、肝臓、子宮、肺及び  
異常のある組織

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	5,000
LC50 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共に >5,000
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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/m <sup>3</sup> )	死亡例なし

暴露期間中、臨床徴候は観察されなかった。

暴露後14日間の観察期間中、右側の前肢の切断、糞便及び飼料摂取量の減少並びに床敷の赤色の汚れがみられた雌の1例以外、すべての動物は正常であった。暴露後14日間の観察期間中、体重及び体重変化において検体投与に関連した作用は観察されなかった。

剖検で観察された肺の赤色斑点（雄2例）、頸部リンパ節の赤色化（雌雄各1例）、腎髄質の両側拡張（雄1例）及び四肢の切断（雌1例）は背景対照と比較して、統計学的にまたは生物学的に有意ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

① 製剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 1)

試験機関:

報告書作成年: 1970年

検体の純度: 50%水和剤

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、1群3匹

試験期間: 72時間観察

方法: 検体 0.5gを水に湿らせ、刈毛した動物の背中の擦過皮膚及び非擦過皮膚(1インチ四方)に塗布した。塗布時間は24時間とした。

観察項目: 塗布終了直後及び72時間後に塗布部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

塗布皮膚	項目	最高 評点	投与後時間		皮膚一次 a 刺激率
			24時間	72時間	
擦過 (3匹平均)	紅斑、痂皮	4.0	2	0.666	0.92
	浮腫	4.0	0	0	
非擦過 (3匹平均)	紅斑、痂皮	4.0	1	0	
	浮腫	4.0	0	0	

(注) a: 24及び72時間後の各評点を合計して4で割る。

擦過皮膚群では24時間後に3例、中等度の紅斑を認めたが、72時間後には2例は軽度の紅斑に回復し、1例は消失した。

非擦過皮膚群では24時間後に軽度の紅斑を認めたが、72時間後には消失した。皮膚一次刺激率は0.92であった。

以上の結果から、プロピザミド50%水和剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 眼刺激性

① 製剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 1)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重 2.3~2.9kg、1群2~6匹

試験期間：7日間観察

方法：検体 100mgを左眼に投与し、4匹は2秒後に、2匹は4秒後に水道水で洗眼した。  
6羽については、洗眼しなかった。なお、右眼を無処置対照とした。

観察項目：投与後24時間、2、3、4及び7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、  
Draize法に従って採点した。

結果：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	投与後時間				
				24時間	2日	3日	4日	7日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0
		面積		0	0	0	0	0
	虹彩		10	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	20	1	0.33	0.17	0	0
		浮腫		0.17	0	0	0	0
		排泄物		0	0	0	0	0
合計			110	2.33	0.67	0.33	0	0
洗眼群 (2秒後) (4匹平均)	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0
		面積		0	0	0	0	0
	虹彩		10	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	20	0	0	0	0	0
		浮腫		0	0	0	0	0
		排泄物		0	0	0	0	0
合計			110	0	0	0	0	0
洗眼群 (4秒後) (2匹平均)	角膜 混濁	程度	80	0	0	0	0	0
		面積		0	0	0	0	0
	虹彩		10	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	20	0	0	0	0	0
		浮腫		0	0	0	0	0
		排泄物		0	0	0	0	0
合計			110	0	0	0	0	0

(注) 表中の点数はDraizeの反応評価表に基づき計算した数値である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

角膜及び虹彩の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は非洗眼群で軽度の発赤が投与後24時間に4例、2日に2例、3日に1例認められ、軽度の結膜浮腫が投与後24時間に1例認められた。

なお、軽度の発赤は投与後4日目に、また軽度の結膜浮腫は投与後2日目に消失した。

以上の結果から、プロピザミド50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性があるものと思われる。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

### (3) 皮膚感作性

#### ① 製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：ハートレイ系モルモット、9週齢、体重 458～738g  
1群雌雄各10匹（対照群は1群雌雄各5匹）

試験期間：51日間（惹起及び再惹起後48時間観察）

方法：[Buehlerの変法]  
投与量設定根拠；

感作；検体の50%W/V懸濁液 0.4mLを剃毛した動物の背部の皮膚に1日6時間、3.5週間にわたって、週3回(月、水、金)計10回適用した。塗布終了後、皮膚に残った検体は温めた水道水を浸したペーパータオルを用いて拭き取った。無感作対照群には模擬パッチを適用した。

惹起；最終感作の2週間後に検体の50%W/V懸濁液 0.4mLを感作時に適用したのと異なる皮膚部位に6時間適用した。塗布終了後、皮膚に残った検体は温めた水道水を浸したペーパータオルを用いて拭き取った。  
惹起適用の約19～22時間後に動物の背部を脱毛した。

再惹起；惹起の13日後に検体感作群及び新たに設けた無感作無惹起群に対して検体の50%W/V懸濁液 0.4mLを感作及び惹起時に適用したのと異なる皮膚部位に6時間適用した。塗布終了後、皮膚に残った検体は温めた水道水を浸したペーパータオルを用いて拭き取った。再惹起適用の約19～22時間後に動物の背部を脱毛した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

観 察 項 目：惹起・再惹起適用24及び48時間後に適用部位の紅斑の有無を肉眼的に観察した。  
紅斑反応の採点基準は以下のとおり

採 点	紅 斑 反 応
0	反応なし
± (0.5)	軽度の斑点状紅斑
1	軽度の集合紅斑又は中等度の斑点状紅斑
2	中等度の紅斑
3	重度の紅斑

結 果：観察した紅斑反応の採点は、以下の表のとおりである。

処 理	惹起適用後		再惹起適用後	
	24時間	48時間	24時間	48時間
無感作検体 惹起対照	0.17 (1/10)	0.05 (0/10)	—	—
検体感作 惹起及び再惹起	0.3 (3/20)	0.25 (1/20)	0.05 (0/20)	0.125 (1/20)
無感作無惹起 検体再惹起対照	—	—	0.0 (0/10)	0.0 (0/10)

(注) 表中の点数は平均値である。

( )：採点1以上の紅斑反応がみられた動物数／検査動物数

—：適用せず

検体を用いた惹起では、検体で感作した動物20例中3例で採点1以上の紅斑反応が認められた。一方、感作しなかった対照動物では10例中1例で採点1以上の紅斑反応が認められた。

さらに、再惹起では検体で感作した動物20例中1例に採点1以上の紅斑反応が認められた。一方、感作しなかった対照動物では採点1以上の紅斑反応は全く観察されなかった。

惹起及び再惹起期間中に観察された採点1以上の紅斑反応の発生頻度に関する統計学的分析では、無感作群と検体感作群との間に統計学的な差は認められなかった。

以上の結果から、プロピザミド50%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 製剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1996年

検体の純度：52.6%水和剤

試験動物：Cr1:(HA)BR系白色モルモット、約4～8週齢、体重；363～537g  
1群雄20匹（対照群は1群雄5～10匹）

試験期間：24日間（惹起後24及び48時間観察）

方法：Maximization法

投与量設定根拠；

皮内感作；検体感作群では投与前日に剃毛した動物の背部皮膚（20×40mm）に以下の3種類の調製液 0.1ml を左右各1カ所ずつに皮内投与した。

- ① 蒸留水とFCAのエマルジョン
- ② 5%W/V滅菌水懸濁液
- ③ 5%W/V滅菌水懸濁液とFCAのエマルジョン

陽性物質感作群では、検体にかえてhexylcinnamaldehydeの5%W/V鉱油懸濁液を用いた。

一方、陰性対照群では滅菌水又は鉱油とFCAのエマルジョンを用いた。

経皮感作；皮内感作後7日目に再度剃毛した。次いで、起炎剤を24時間塗布後、検体の25%W/Wワセリン混合液 0.5 ml をしみこませた濾紙（20×40mm）を、動物の背部皮膚に48時間、閉塞貼付した。

陽性物質感作群では、検体にかえてhexylcinnamaldehydeの5%W/V鉱油懸濁液 0.5 ml を用いた。

一方、陰性対照群では検体及び陽性物質でそれぞれワセリン及び鉱油を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

惹起；感作2週間後に、検体の25%W/Wワセリン混合液 0.3 ml を右腹側部(50×50mm)に24時間、閉塞貼付した。惹起適用の3時間後に動物の右腹側部を脱毛した。

陽性物質感作群では、検体にかえてhexylcinnamaldehydeの5%W/V鉱油懸濁液 0.3 ml を用いた。

一方、陰性対照群では検体及び陽性物質でそれぞれ検体の25%W/Wワセリン混合液 0.3 ml 及びhexylcinnamaldehydeの5%W/V鉱油懸濁液 0.3 ml を用いた。

観察項目：惹起適用24及び48時間後に、適用部位の紅斑の有無等を肉眼的に観察した。

Magnusson らによる皮膚反応の判定基準は以下のとおり

評点	紅斑反応
0	肉眼的変化なし
1	軽度又はまだらな紅斑
2	中等度の紅斑
3	強度の紅斑及び浮腫

結果：観察した皮膚反応の評点及び感作率は以下の表のとおりである。

皮内感作	経皮感作	惹起処理	検査動物数	惹起適用後	
				24時間	48時間
FCAエマルジョン	鉱油	陽性物質	5	0	0
FCAエマルジョン	ワセリン	検体(25%)	10	0	0
検体(5%)	検体(25%)	検体(25%)	20	0	0
陽性物質	陽性物質	陽性物質	10	2.3	2.2

(注) 表中の点数は平均値である。

検体で皮内・経皮感作及び惹起を行った動物では、皮膚反応は認められなかった。さらに、検体及び陽性物質を惹起した陰性対照群の動物についても皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性物質群ではいずれの観察時にも感作性反応がみられたことから、hexylcinnamaldehydeは本試験方法では感作性物質であることが示唆された。

以上の結果から、プロピザミド52.6%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 反復経皮投与毒性

① 製剤のウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 10)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：75%水和剤

試験動物：ニュージーランド系アルビノウサギ、1群雌雄各5匹

試験期間：21日間

投与方法：動物の胴部を少なくとも毎週1回剪毛した。検体を水で湿らせ、無処置及びすり傷を施した剪毛皮膚(3インチ x 4インチ)に0、500及び1,000mg/kgを毎日6時間以上、21日間反復して塗布した。なお、毎週1回すり傷を与える処置を施した。

試験項目及び結果：

死亡数；

性別	雄						雌					
	擦過皮膚			非擦過皮膚			擦過皮膚			非擦過皮膚		
投与量 (mg/kg)	0	500	1,000	0	500	1,000	0	500	1,000	0	500	1,000
死亡数	0	0	0	0	0	0	1 a	2 b	0	0	0	0

(a) 3週中に死亡 (b) 2週中に1例死亡、3週中に1例死亡

すり傷を施した対照群及び500mg/kg投与群の雌に死亡がみられたが、検体投与によるものとは考えられなかった。

皮膚症状；検体処置による皮膚の損傷は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

1,000mg/kg投与群のすり傷を与えた雄にみられた体重の増加抑制以外、検体投与に伴う変化はなかった。

血液学的検査；投与開始前及び終了時にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数及び白血球分画を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

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。

pH、比重、タンパク質、糖、白血球、赤血球、バクテリア及び結晶性沈査

検体投与によ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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、心、肝、脾、腎及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別		雄				雌			
		擦過皮膚		非擦過皮膚		擦過皮膚		非擦過皮膚	
投与量 (mg/kg)		500	1,000	500	1,000	500	1,000	500	1,000
体 重			↓ 51						
心	絶対重量				↓				
	対体重比								
肝	絶対重量					↑ 145	↑ 133		↑ 139
	対体重比					↑ 142	↑ 134	↑ 137	↑ 133
脾	絶対重量		↑ 125	↓ 70	↓ 76				
	対体重比		↑ 123	↓ 67	↓ 71				
腎	絶対重量				↓ 82				
	対体重比				↓ 88		↑ 112	↑ 127	
精巣	絶対重量			↓ 47					
	対体重比			↓ 51					

t検定 ↑ ↓ : P<0.05 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

いくつかの検査項目で対照群に比して統計学的有意差を認めたが、擦過皮膚と非擦過皮膚との間に相関した傾向が認められなかったため、この変化は偶発的なものと考えられる。

病理組織学的検査；上記の重量測定臓器を含め、皮膚、眼球、脳、甲状腺、胸腺、肺、副腎、脾、胃、小腸、大腸、盲腸、膀胱、骨格筋及び長骨について検査を行った。

非擦過皮膚500及び1,000mg/kg投与群で限局性の睾丸萎縮がみられたが、検体投与による病変とは考えられない。

それ以外の対照群を含む全群に散発的にみられた所見は検体投与に起因するものではない。

以上の結果から、プロピザミド75%水和剤のウサギに対する21日間反復経皮投与毒性試験の影響として、1,000mg/kg投与群に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は雌雄とも500mg/kgであると申請者は判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 製剤のウサギを用いた9週間反復経皮投与毒性試験

(資料 No. 10)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体の純度：75%水和剤

試験動物：ニュージーランド系アルビノウサギ、1群雌雄各5匹

試験期間：9週間

投与方法：動物の胴部を少なくとも毎週1回剪毛した。検体を水で湿らせ、すり傷を施した剪毛皮膚に0、500、1,000、2,000及び4,000mg/kgを毎日6時間以上、1週5日間、9週間反復して塗布した。なお、2,000及び4,000mg/kg投与群の雌雄は投与開始4週後に多数死亡が認められたため、試験をとりやめた。

試験項目及び結果：

死亡数；試験終了時の死亡数は対照群、500及び1,000mg/kg投与群の雄で各々1/5、1/5、及び1/5、また雌で0/5、0/5及び1/5であった。  
検体投与群にみられた死亡は投与量に相関していなかった。

皮膚症状；検体処置による皮膚の損傷は認められなかった。

体重変化；投与開始から週1回全生存動物の体重を測定した。

500mg/kg投与群の雌で認められた体重増加抑制は1,000mg/kg投与群の雌では認められなかった。その理由は明らかでない。

1,000mg/kg投与群の雄に体重の増加抑制が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

血液学的検査；投与開始前及び終了時にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数及び白血球分画を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

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。

pH、比重、タンパク質、糖、白血球、赤血球、バクテリア及び結晶性沈査

検体投与によ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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、心、肝、脾、腎及び精巢の対体重比を算出した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄	雌	
投与量 (mg/kg)	1,000	500	1,000
体 重		↓52	
肝 対体重比			↑126
脾 対体重比		↓51	
腎 対体重比	↑121		↑113

t検定 ↑ ↓ :  $P < 0.10 > 0.05$     ↑ ↓ :  $P < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

病理組織学的検査；上記の重量測定臓器を含め、皮膚、眼球、脳、甲状腺、肺、副腎、脾、胃、小腸、大腸、盲腸、膀胱、骨格筋及び長骨について検査を行った。

対照群及び投与群で寄生虫及びトキソプラズマの感染による病変がみられた。対照群を含む全群にみられたそれ以外の病変は検体投与によるものではない。

以上の結果から、プロピザミド75%水和剤のウサギに対する9週間反復経皮投与毒性試験の影響として、1,000mg/kg投与群に体重の増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも500mg/kgであると申請者は判断する。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

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IX
36-1	薬動態	ラット (♂♀ 4~5)	経口投与 (2, 100mg/kg) (2-パルスmg/kg)	排泄 (投与量%) : 尿と糞の合計 2mg/kg ; 92.5-100.6 100mg/kg ; 96.5-104 パルス ; 98.3-104 血漿中半減期 (時間) : 急速相                      緩徐相 2mg/kg ; 12.6-12.7      36.6-45.3 100mg/kg ; 24.1-24.8      - 残留 (投与量%) : 組織・臓器 ; 0.3%未満 カーカス ; 1-3%		8
36-2	動物体内に おける代謝	ラット (♂♀ 5)	経口投与 100mg/kg - 投与後1, 2, 3日  2mg/kg - 投与後1, 2日  パルス - 投与後1, 2日	尿中代謝物 (尿中の総14Cに対する%) : 100mg/kg   2mg/kg   パルス プロピザミド ; 0.1-0.4   0.2-0.4   0.3-0.6	(1991)	14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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IX
37	動物体内に おける代謝	ラット (♂♀ 5)	経口投与  100mg/kg－ 投与後 0～3日  2mg/kg－ 投与後 0～4日 (尿) 投与後 0～2日 (糞)  パルス－ 投与後 0～4日 (尿) 投与後 0～2日 (糞)	尿プール試料代謝物 (試料の全DPM%) :  100mg/kg 2mg/kg パルス  プロピザミド: 0.3 0.2-0.4 0.2-0.3	(1993)	19
				糞プール試料代謝物 (試料の全DPM%) :  100mg/kg 2mg/kg パルス  プロピザミド: 65.7-68.4 21.5-27.0 20.5-21.9		
35	経皮吸収 (塗布: 6時間)	ラット (♂ 4)	経皮投与 (1.2, 66mg/kg) 経口投与 (68.5mg/kg) 静脈内投与 (1.3mg/kg)	経皮吸収率 (%) : 50%水和剤; 17-19 35%フロゾール; 5-15 経口吸収率 (%) : 14Cプロピザミド; 88 血漿中半減期 (時間) : 水和剤・フロゾール; 21-32	(1987)	29
34 参考	動物体内に おける代謝	ラット 及び牛		主要代謝物 (%) : ラット尿;  牛・尿;  ラット糞; プロピザミド-53.7	(1971)	33

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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IX
参考 38	植物体内に おける代謝	アルファルファ	散 布 224 a.i.g/10a 1回	経時とともに急激な分解性あり	(1971)	35
39	植物体内に おける代謝	レタス	散 布 224 a.i.g/10a 2回	代謝物(回収された全放射活性に対する%) : 0日 15日 30日 55日 プロピザミド 96.4 85.6 61.9 42.5	(1987)	37
40	植物体内に おける代謝	アルファルファ	散 布 448 a.i.g/10a 1回	代謝物 (全残留量に対する%) : 25日 45日 120日 プロピザミド 84 73 50/58	(1988)	40
49	植物体内に おける代謝	セイヨウ アブラナ	散 布 160 a.i.g/10a 1回	代謝物 (全残留量に対する%) : (収穫期) 種子 茎葉 根 プロピザミド nd 15.5 13.9	(2001)	53

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

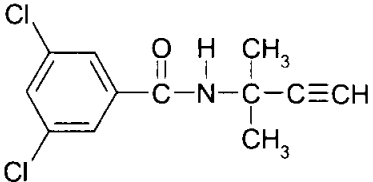
資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX
参考 41	土壌中での 変化(温度・ 水分・土性)	6種類の土壌	20 ppm	高温で急激な分解性あり	(1970)	65
参考 38	土壌中で の代謝	壤土	20 ppm	主要代謝物(%) : プロピザミド-10	(1971)	68
42	嫌氣的 土壌代謝	砂壤土	4.0 ppm	半減期: 90日以上	(1989)	69
43	好氣的 土壌代謝	砂壤土 (非滅菌、 滅菌土壌)	4.0 ppm	非滅菌土壌: 半減期-391.5日 滅菌土壌: 3ヵ月後まで分解生成物なし。 6ヵ月後で親化合物-90.5%、	(1990)	72
43-1	好氣的 土壌代謝  代謝物の 同定	砂壤土 (非滅菌 土壌)	4.0 ppm	代謝物(処理放射能に対する%) 親化合物 1ヵ月 99.0 3ヵ月 73.1 6ヵ月 70.4 12ヵ月 52.3	(1991)	76
48	加水分解 (14C- プロピザミド) (42日間)		(試験濃度) 1.5 µg/mL	半減期(日): pH 5、7、9の緩衝液いずれも42日以上	(1973)	80
47	水中光分解 (14C- プロピザミド) (30日間)		(試験濃度) 2.0 µg/mL 30日間露光 (キセノンランプ)	半減期(日): 増感しない露光区; 40.8 増感しない暗所区; 4304 増感した露光区; 1.12 増感した暗所区; 1686 東京春換算の半減期(日): pH 7 緩衝液; 173.8 自然水(pH 7 緩衝液に1%アセトン添加); 4.77	(1987)	82
47-1	水中光分解 (14C- プロピザミド) (30日間)  光分解生成物 の同定		(試験濃度) 2.0 µg/mL 30日間露光 (キセノンランプ)	光分解生成物: (TLC分析での14C- 総放射能に対する%) 増感しない露光試料 親化合物 14日 81.3 21日 76.2 30日 56.1	(1987)	86

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

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IX
44	土壌吸着・ 脱着 (14C- プロピザミド)	6種類 の土壌	(試験濃度) 0.3929、0.7858、 1.4330 ppm	吸着： $K_{F^{adsoc}}$ 548～1340 脱着： $K_{F^{desoc}}$ 128～2240 プロピザミドの土壌移行性は小さい。	(1987)	90
45	プロピザミド 代謝物の土壌 吸着・脱着				(1987)	92
46	土壌吸着 (標準品)	4種類の 土 壌	(試験濃度) 0.216、0.535、 0.985、1.97 ppm	$K_{F^{adsoc}}$ : 171～258	(1992)	94

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<プロピザミドの代謝物一覧表>

記号又は名称 (略称)	由来	化学名	構造式
プロピザミド	親化合物	3,5-dichloro-N-(1,1-dimethyl-2-propynyl)benzamide	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。