

(8) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験および催奇形性試験

(資料 No.T-20/21)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

供試動物: F344/DuCrj (Fischer) 系ラット、開始時5週齢、各群雄20匹、雌40匹、
開始時体重 雄102~113g、雌82~94g

試験期間: 1980年1月~1982年4月

投与方法: 検体を0、25、600および3000 ppm含有した飼料をF0世代には5週齢から、F1世代には離乳時から各々第2産児離乳時まで摂食させた。なお、検体は基礎飼料と均一に混合し、ペレット化させた。検体摂取量を表1に示す。

表1. 検体摂取量

投与群 (ppm)		25	600	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	F0 雄	1.9	43.5	218.5
	F0 雌	2.2	51.3	264.1
	F1 雄	2.1	47.6	228.7
	F1 雌	2.3	52.7	248.6

(用量設定根拠)

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を図にまとめて示した。

F0およびF1世代の親動物は2回交配し、それぞれ産児を得た。

繁殖に関する指標を以下に示す。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{授精率} = \frac{\text{受精能力の認められた雄動物数}}{\text{交尾した雄動物数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌物数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{分娩率} = \frac{\text{分娩動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100 (\%)$$

同居期間 = 同居開始から交配を確認した日（膣垢中の精子を確認）までの日数

妊娠期間 = 交配を確認した日から分娩までの日数

$$\text{出産率} = \frac{\text{出産時生存児動物数} + \text{出産時死亡児動物数}}{\text{着床数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{着床前胚損失率} = \frac{\text{黄体数} - \text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{出産時生存率} = \frac{\text{出産時総生存児数}}{\text{総産児数}} \times 100 (\%)$$

$$1 \text{ 日後生存率} = \frac{\text{出生後 1 日の生存児数}}{\text{出産時総生存児数}} \times 100 (\%)$$

$$4 \text{ 日後生存率} = \frac{\text{出生後 4 日の生存児数}}{\text{出産時総生存児数}} \times 100 (\%)$$

$$11 \text{ 日後生存率} = \frac{\text{出生後 11 日の生存児数}}{\text{出生後 4 日の淘汰後の児数}} \times 100 (\%)$$

$$21 \text{ 日後生存率} = \frac{\text{出生後 21 日の生存児数}}{\text{出生後 4 日の淘汰後の児数}} \times 100 (\%)$$

$$\text{性比} = \frac{\text{雄総産児数}}{\text{雌総産児数}} \times 100 (\%)$$

催奇形性検査：F1 世代、F2 世代ともに実施した。2 回目の交配後、各群 9～11 匹の妊娠動物を妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数を数え、胎児動物については、各腹半数の胎児を内臓検査に、残りの半数の胎児を骨格検査に供した。また、骨化の程度も観察した。

臨床検査：親動物はいずれも各群 10 匹を剖検に供し、臓器重量を測定し、主要臓器組織の組織学的検査を実施した。また、F1b および F2b 動物のうち、各群 10 匹の動物についても 13 週齢で剖検し、血液学的検査および血液生化学検査に供した。また、これらの動物については臓器重量測定後、主要臓器組織の組織学的検査を実施した。

血液学検査測定項目：赤血球数、白血球数、血小板、白血球分画、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値

血液生化学検査測定項目：アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、血中尿素窒素 (BUN)、グルコース、総コレステロール量

重量測定臓器：脳、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

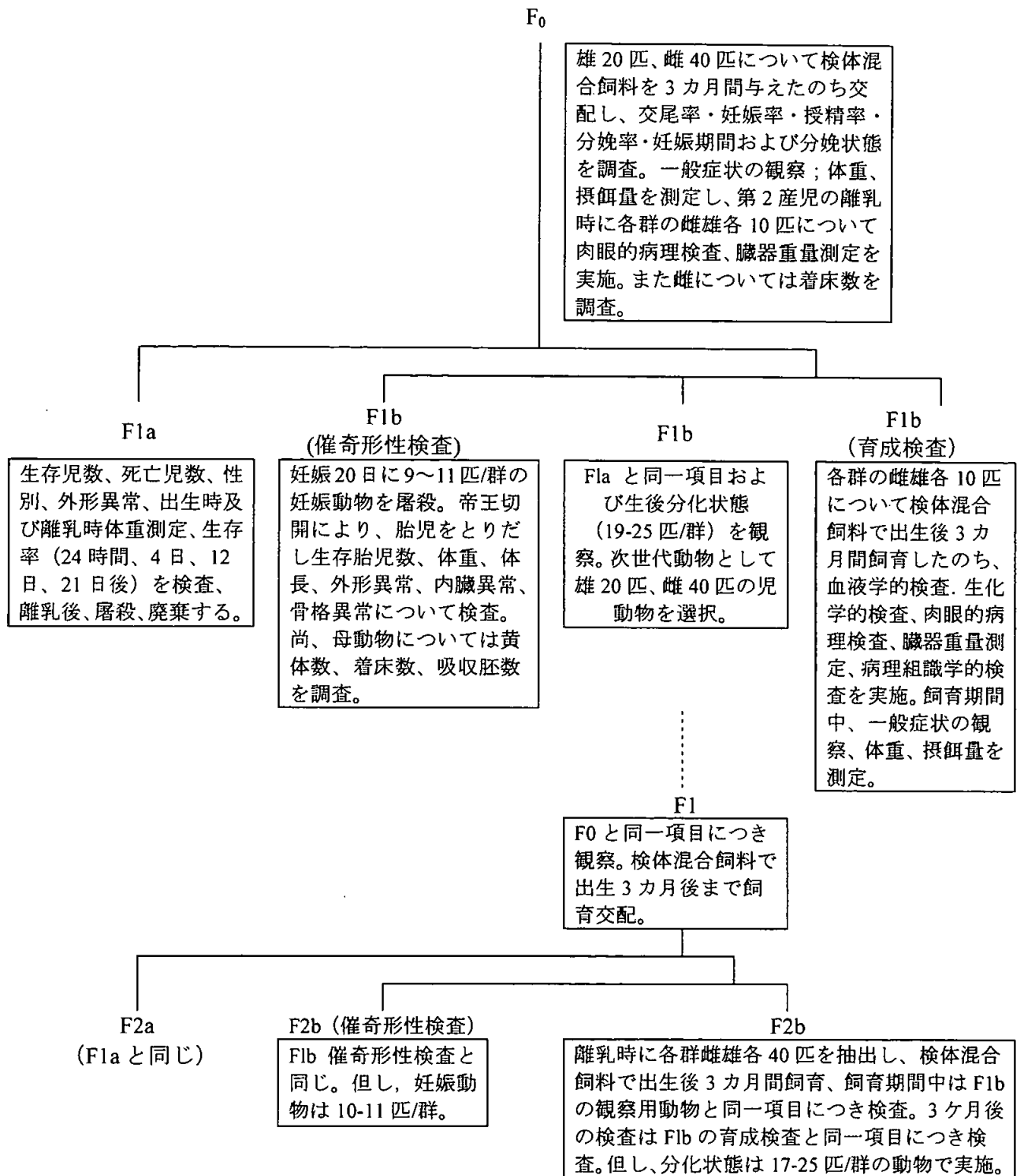


図 試験の概要

結果：

親動物に対する影響；結果を表 2 にまとめた。

いずれの世代でも親動物の繁殖能には、投与に関連した影響はみられなかった。

死亡動物は、F0 世代では 3000ppm 投与群雄に 1 例、25ppm 投与群雄に 2 例、さらに、F1 世代の 600ppm 投与群雌に 1 例認められた。しかし、いずれも用量相関性はなく、投与の影響とは考えられなかった。

一般状態に投与に関連したと考えられる異常は認められず、体重、摂餌量および摂水量についても各投与群で一過性の変化はみられたが、投与の影響はなかった。

F0 世代；600 ppm 以上の投与群雌雄で肝臓の体重比の増加、3000 ppm 投与群雄、600 ppm 以上の投与群雌で副腎の絶対重量と脳重量比の増加が認められた。

F1b 動物；3000 ppm 投与群雌雄で肝臓の体重比の増加、同群雌で腎臓の体重比の増加が認められた。

児動物に対する影響；結果を表 3 および 4 にまとめた。

F1a 動物；3000 ppm 投与群で生後 4 日の生存率の低下および生後 0 日の雌の平均体重の増加がみられた。

F2a 動物；600 ppm 以上の投与群で産児数の減少傾向がみられた。

これらの変化は、世代あるいは産数に共通した変化ではなかった。

催奇形性検査；結果は表 5 に示した。

F1b 胎児動物；3000 ppm 投与群で第 6 頸椎および第 5 胸骨の骨化遅延が認められた。

F2b 胎児動物；3000 ppm 投与群で着床前胚損失率の増加、雌の体長の減少、第 6 頸椎および尾椎骨の骨化遅延が認められた。

いずれの世代でも胎児には外表あるいは内臓奇形はみられず、骨格についても肋骨短小が対照群で 1 匹の胎児に認められたのみであることから、催奇形性はないと考えられた。

育成動物；結果は表 6 に示した。

F1b 動物；3000 ppm 投与群雌雄で GOT、GPT の低下および総コレステロールの上昇、600 ppm 以上の投与群雌雄で肝臓の体重比重量の増加、600 ppm 以上の投与群雄および 3000 ppm 投与群雌で腎臓の体重比重量の増加がみられた。

F2b 動物；3000 ppm 投与群雄で GOT の低下および同群雌雄で総コレステロールの上昇、600 ppm 投与群雄および 3000 ppm 投与群雌雄で肝臓の体重比重量の増加、3000 ppm 投与群雄で腎臓の体重比重量並びに副腎の絶対重量および脳重量比重量の増加がみられた。

以上のように各世代で、肝臓、腎臓あるいは副腎重量の増加が散見されたが、肉眼的病理検査あるいは病理組織学的検査からは重量を増加させるような変化はみられず、投与による臓器への影響は軽微と考えられた。

新生児の観察では 1 産目に出産数などの減少がみられたが、その程度は軽く、2 産目では減少は認められなかった。胎児の観察では骨化遅延がみられたのみで催奇形性はないものと

考えられた。

以上の結果から、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、両世代の動物に共通した投与の影響として600ppm以上の投与群で肝臓重量の増加が認められた。一方、児動物に対しては投与による明らかな影響はみられなかった。従って、ピロキロンの無毒性量は親動物で25ppm (F0:雄1.9mg/kg/day、雌2.2mg/kg/day、F1:雄2.1mg/kg/day、雌2.3mg/kg/day)であり、3000ppm投与群においても繁殖性には影響はなかった。

また、母動物および胎児動物に対する無毒性量は3000ppm (F0:264.1mg/kg/day、F1:248.6mg/kg/day)であり、最高用量の3000ppmでも催奇形性はなかった。

表 2. 親動物の結果

世 代		親 : F0				親 : F1				
投 与 量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000	
動 物 数	雄	20	20	20	20	20 ¹⁾	20 ¹⁾	20 ¹⁾	20 ¹⁾	
	雌	40	40	40	40	40 ¹⁾	40 ¹⁾	40 ¹⁾	40 ¹⁾	
一 般 状 態	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	
	雌	—	—	—	—	—	—	—	—	
死 亡 動 物 数	雄	0	2	0	1	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	1	0	
生 育 期 間 の 体 重 増 加 量 (g) (群 平 均 値)	雄	180	184	186	191	259	268	270	267	
	雌	98	96	97	94	150	149	150	149	
摂 餌 量 (g)	雄	/	—	—	—	/	—	—	—	
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—	
摂 水 量 (g)	雄	/	—	—	—	/	—	—	—	
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—	
交 尾 率 (雄) (%)	1 回 目	80.0	95.0	70.0	90.0	80.0	70.0	70.0	50.0	
	2 回 目	93.8	94.4	85.7	94.1	93.8	84.6	78.6	70.0	
交 尾 率 (雌) (%)	1 回 目	92.5	100.0	80.0	95.0	95.0	85.0	80.0	77.5	
	2 回 目	100.0	97.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
授 精 率 (%)	1 回 目	81.3	68.4	100.0	94.4	81.3	92.9	85.7	100.0	
	2 回 目	100.0	76.5	91.7	93.8	100.0	100.0	90.9	100.0	
妊 娠 率 (%)	1 回 目	59.5	60.0	90.6**	86.8**	76.3	79.4	75.0	74.2	
	2 回 目	94.6	84.6	90.6	81.6	94.7	94.1	84.4	93.5	
分 娩 率 (%)	1 回 目	100.0	100.0	100.0	97.0	100.0	96.3	91.7	100.0	
	2 回 目	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	
平 均 妊 娠 期 間 (日)	1 回 目	22.1	22.0	22.0	22.1	22.1	22.2	22.1	22.0	
	2 回 目	22.0	21.9	21.9	22.0	22.0	22.0	21.9	22.0	
臓 器 重 量	平均肝臓重量 実重量 (g)	雄	9.1	10.2**	10.3**	11.9**	9.8	10.0	10.5	11.7**
		雌	8.5	8.5	9.6**	10.4**	8.3	7.8*	8.5	9.6**
	平均肝臓重量 体重比重量 (g%)	雄	2.9	3.0	3.1**	3.4**	2.9	2.9	3.0	3.4**
		雌	3.8	4.0	4.2**	4.6**	3.8	3.6	4.0	4.6**
	平均腎臓重量 実重量 (g)	雄	2.02	2.18*	2.16*	2.28**	2.04	2.06	2.09	2.12
		雌	1.58	1.63	1.72**	1.64	1.56	1.48**	1.48*	1.56
	平均腎臓重量 体重比重量 (g%)	雄	0.64	0.63	0.65	0.66	0.60	0.59	0.59	0.62
		雌	0.71	0.76**	0.76**	0.73	0.72	0.69	0.70	0.75*
	平均副腎重量 実重量 (mg)	雄	37.1	39.0*	39.0*	40.9**	36.9	36.0	39.3	37.1
		雌	52.3	55.6	59.3**	57.5*	55.0	53.5	56.7	51.9
	平均副腎重量 脳重量比重量 (mg/g)	雄	19.8	20.1	20.2	21.5*	19.0	18.7	20.1	19.2
		雌	29.1	31.4	33.4**	32.1*	30.7	30.5	32.0	29.4
	肉 眼 的 病 理 所 見		—	—	—	—	—	—	—	—
	組 織 学 的 病 理 所 見		—	—	—	—	—	—	—	—

— : 投与の影響なし

1) 育成期体重のみ雌雄各群それぞれさらに 10 匹を検査に用いた (雄 30 匹、雌 50 匹)。

Student's t あるいは Aspin-Welch's t 検定、** : p<0.01 * : p<0.05

表3 児動物の結果 (F1 児)

世 代		親 : F0				児 : F1a				親 : F0				児 : F1b									
投 与 量 (ppm)		0		25		600		3000		0		25		600		3000							
平均着床数										9.6		10.5		10.7		10.4							
出産率 (%)										87.1		95.2		87.2		92.1							
性比 (雄/雌)		85/107		97/123		120/119		142/136		103/107		106/108		92/83		94/114							
平均生存一腹児数の推移		出生日		8.7		9.2		8.2		8.4		8.4		9.7		9.2		9.5					
		生後 1 日		8.7		9.0		8.1		7.7		8.0		9.2		9.0		9.3					
		生後 4 日		8.6		8.1		7.3		7.2		6.4		8.6		8.3		7.7					
		調整後		7.0		7.0		6.2		6.4		5.6		6.7		6.7		6.4					
		生後 7 日		6.9		6.5		5.9		6.1		5.4		6.3		6.3		6.0					
		生後 11 日		6.7		6.0		5.6		5.9		5.3		6.3		6.3		5.9					
		生後 14 日		6.6		5.9		5.5		5.8		5.3		6.3		6.3		5.8					
		生後 21 日		6.6		5.6		5.4		5.7		5.3		6.3		6.3		5.8					
生存率 (%)		出生日		95.5		98.2		96.0		99.3		100.0		97.7		98.9		99.0					
		生後 1 日		99.5		97.7		97.9		91.0		94.8		94.4		97.7		98.6					
		生後 4 日		99.0		88.6		88.3		84.9*		76.2		88.3		89.7		81.7					
		生後 11 日		94.8		84.6		90.1		92.4		95.7		94.6		93.7		92.1					
		生後 21 日		93.5		79.3		87.3		89.6		95.7		94.6		93.7		91.4					
外形奇形 (匹数)		0		0 ¹⁾		0		0		0		0		0		0							
平均生存児体重 (g)		雄		出生日		5.0		5.0		5.0		5.1		5.0		5.0		5.1					
				生後 21 日		25.9		24.1		25.1		25.5		29.5		28.2		29.1		28.7			
		雌		出生日		4.6		4.7		4.8		4.9		4.9		4.7*		4.7		4.8			
				生後 21 日		24.6		23.7		24.4		25.4		28.6		27.1*		28.2		27.4			
分化 状態 (%)		耳介展開 (生後 4 日)										94.3		94.2		100.0		99.4					
		臍部の発毛 (生後 12 日)												100.0		100.0		100.0		100.0			
		切歯萌出 (生後 13 日)														97.7		98.6		95.8		98.4	
		眼瞼開裂 (生後 18 日)														98.5		99.3		96.6		94.3	

1) 死亡児 1 例に無顎および無口症

表4 児動物の結果 (F2 児)

世代		親 : F1				親 : F1					
投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000		
平均着床数						9.8	8.4	8.5	8.0		
出産率 (%)						95.1	93.2	92.4	95.1		
性比 (雄/雌)		140/105	85/111*	90/89	96/71	135/97	86/78	79/54	74/63		
平均生存一腹児数の推移		出生日	8.4	7.3	7.5	7.3	9.3	7.8	7.8	7.6	
		生後1日	8.4	7.2	7.2	7.0	9.0	7.6	7.8	7.5	
		生後4日	8.3	7.1	6.4*	6.9	8.3	6.9	7.7	7.4	
		調整後	7.4	6.6	5.8*	6.2*	6.8	6.0	6.5	6.5	
		生後7日	7.4	6.6	5.8*	6.2*	6.8	5.8	6.5	6.4	
		生後11日	7.4	6.6	5.8*	6.1*	6.8	5.7	6.5	6.4	
		生後14日	7.4	6.6	5.8*	6.1*	6.8	5.6	6.5	6.4	
		生後21日	7.4	6.6	5.8*	6.1*	6.8	5.6	6.5	6.4	
生存率 (%)		出生日	99.2	100.0	98.9	99.4	99.6	99.4	100.0	100.0	
		生後1日	99.6	99.5	96.6	97.0	96.6	97.6	99.2	98.5	
		生後4日	98.8	98.5	86.0	95.2	89.7	88.4	98.5	97.8	
		生後11日	99.5	100.0	100.0	99.3	100.0	93.7	100.0	98.3	
		生後21日	99.5	100.0	100.0	99.3	100.0	92.1	100.0	98.3	
平均生存児体重 (g)		雄	出生日	5.3	5.3	5.4	5.3	5.1	5.3	5.2	5.5*
			生後21日	30.9	28.4**	29.1	28.6*	28.1	27.4	29.0	27.2
		雌	出生日	5.0	5.1	5.1	5.1	4.8	5.0	4.8	5.1*
			生後21日	28.8	27.1	28.8	27.6	26.7	26.9	26.9	26.7
分化状態 (%)	耳介展開 (生後4日)						94.7	94.5	100.0	98.5	
	臍部の発毛 (生後12日)						97.1	94.9	99.1	98.3	
	切歯萌出 (生後13日)						84.1	92.3	85.6	94.8	
	眼瞼開裂 (生後18日)						98.2	96.6	99.1	98.3	

- : 投与の影響なし

Student あるいは Aspin-Welch t 検定、 **: p<0.01 *: p<0.05

表 5 催奇形性検査の結果

世代		親 : F0				親 : F1			
		児 : F1b		児 : F2b					
投与量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000
母動物数		10	11	10	9	11	11	10	11
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—
平均母動物体重 (g)	0日	205	206	196*	206	198	202	210*	205
	7日後	215	218	206	216	210	214	223	216
	14日後	237	241	227	239	229	232	244*	235
	20日後	276	276	264	278	262	268	285*	269
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
飲水量		—	—	—	—	—	—	—	—
平均黄体数		13.4	12.9	14.0	13.6	11.9	11.9	12.5	12.6
平均着床数		11.2	10.9	11.2	10.9	10.3	9.6	11.7	9.3
着床前胚損失率 (%)		16.4	15.5	20.0	19.7	13.7	19.1	6.4	26.6*
死胚率 (%)	早期死胚	5.4	10.0	11.6	3.1	9.7	8.5	8.5	11.8
	後期死胚	0.0	0.8	0.0	0.0	0.0	1.9	0.0	0.0
一腹生存胎児数		10.6	9.6	9.9	10.6	9.3	8.6	10.7	8.2
性比 (雄/雌)		46/60	52/54	55/44	55/40	55/47	51/44	58/49	42/48
平均胎児体重 (g)	雄	3.25	3.11	3.15	3.26	3.15	3.15	3.24	3.10
	雌	3.06	3.03	3.01	3.04	2.99	3.05	3.08	3.01
平均胎児体長 (mm)	雄	34.3	34.3	34.7	34.6	33.8	33.4	33.7	32.9
	雌	33.7	33.8	33.9	33.6	33.2	32.7*	33.3	32.6*
平均胎児尾長 (mm)	雄	13.9	13.8	13.7	13.7	13.1	13.3	13.2	12.9
	雌	13.8	13.8	13.6	13.7	13.2	13.2	13.3	13.1
平均胎盤重量 (mg)	雄	385	410	486	389	398	410	406	409
	雌	387	400	392	404	407	434	411	416
外表検査児数		106	106	99	95	102	95	107	90
外形奇形 (匹数)		0	0	0	0	0	0	0	0
内臓検査児数		48	50	43	43	51	45	52	44
内臓奇形 (匹数)		0	0	0	0	0	0	0	0
内臓変異 臍動脈右側走行 (匹数)		4.2	6.0	4.7	2.3	3.9	4.4	3.8	2.3
骨格検査児数		58	56	56	52	51	50	55	46
骨格奇形 (匹数)		0	0	0	0	1	0	0	0
骨格奇形 肋骨短小 (%)		0	0	0	0	2.0	0	0	0
骨格変異 頸肋 (%)		0	0	0	0	9.8	6.0	5.5	2.2
骨格変異 ダンベル型胸椎椎体 (匹数)		3.4	7.1	5.4	1.9	0	0	1.8	0
骨化率 第6頸椎 (%)		33.3	25.6	19.1	9.5*	27.5	30.0	20.0	10.9*
骨化率 尾椎 (%)		4.9	4.9	4.8	4.9	5.1	5.0	5.3	4.9
骨化率 第5胸骨 (%)		51.0	53.4	43.5	35.3*	58.9	39.0	55.8	44.7
骨化率 基節骨 (指)		3.6	3.7	3.5	4.0*	4.0	3.5*	4.2	3.8

— : 投与の影響なし

Wilcoxon の順位和検定、** : p<0.01 * : p<0.05

表 6 育成動物の結果

世 代		児 : F1b				児 : F2b				
投 与 量 (ppm)		0	25	600	3000	0	25	600	3000	
動 物 数	雄	30	30	30	30	40	40	40	40	
	雌	50	50	50	50	40	40	40	40	
一 般 状 態	雄	—	—	—	—	—	—	—	—	
	雌	—	—	—	—	—	—	—	—	
死 亡 動 物 数	雄	0	2	0	1	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	1	0	
生 育 期 間 の 体 重 増 加 量 (g) (群平均値)	雄	259	268	270	267	225	217	225	222	
	雌	150	149	150	149	126	129	132	127	
摂 餌 量 (g)	雄	/	—	—	—	/	—	—	—	
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—	
摂 水 量 (g)	雄	/	—	—	—	/	—	—	—	
	雌	/	—	—	—	/	—	—	—	
血 液 検 査	赤 血 球 数	雄		↑103			↑107			
		雌		↑105	↑↑106					
	ヘマトクリット値	雄					↑107			
		雌								
	ヘモグロビン量	雄		↑103						
		雌		↑↑105	↑103					
血 小 板 数	雄				↑113					
	雌					↓190		↓93		
血 液 生 化 学 検 査	総コレステロール	雄		↓188		↑↑122			↑↑124	
		雌		↓192		↑↑120			↑↑123	
	グルコース	雄						↑111		
		雌			↑↑112					
	GOT	雄				↓180			↓83	
		雌				↓181				
GPT	雄				↓177					
	雌				↓181					
臓 器 重 量	平均肝臓重量、実測値 (g)	雄	8.5	8.4	9.4*	10.3*	8.5	8.3	9.2	9.9*
		雌	4.7	4.9	5.1	6.0**	4.7	4.7	5.1	5.6*
	平均腎臓重量、実測値 (g)	雄	1.60	1.66	1.71	1.73	1.71	1.66	1.72	1.74
		雌	1.02	1.05	1.07	1.10	1.06	1.07	1.07	1.11
	平均副腎重量、実測値 (mg)	雄	33.2	35.9	36.5	36.4	35.8	36.5	38.3	41.2**
		雌	38.7	43.1	43.5	44.6	45.5	46.0	45.7	45.4
肉眼的病理所見			—	—	—		—	—	—	
組織学的病理所見			—	—	—		—	—	—	

—または空欄：投与の影響なし

血液学検査および血液生化学的検査について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

Student's t-test あるいは Aspin-Welch's t-test ↑↑ : p<0.01 ↑ : p<0.05

2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-22)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

供試動物: チンチラ種ウサギ (4~5ヶ月齢) 1群 20匹、開始時体重約 2.8kg

投与期間: 妊娠期間 13日間 (交尾日を妊娠0日とした)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) ナトリウム水溶液に懸濁させ、胃カテーテルを用いて、0、3、10 および 20 mg/kg の投与レベルで妊娠 6日から 18日までの 13日間、毎日 1回強制経口投与した。なお対照群には 0.5%CMC ナトリウム水溶液を投与した。

観察・検査項目:

親動物: 一般状態、体重、摂餌量を測定し、妊娠28日目に帝王切開し、主要臓器を肉眼で観察後、黄体数、着床数、子宮内の胎児の分布、生存胎児数および吸収胚数を検査した。

生存胎児: 性別、体重、外表異常、骨格異常および内臓異常の有無を検査した。

結果: 結果は次頁の表にまとめる。

親動物: 20mg/kg/day 投与群では 1例が死亡したが、明らかな事故であった。20mg/kg/day 投与群 2例で下痢が認められた以外には、一般状態の異常は認められなかった。体重あるいは摂餌量についても異常はみられなかった。
黄体数、着床数、あるいは吸収胚数等にも異常は認められなかった。

生存胎児: 対照群でも胎児に異常が散見されており、投与による影響と考えられる外表、内臓あるいは骨格異常は認められなかった。
骨化の程度に関しては、3mg/kg/day 投与群で前肢中節骨の骨化の遅れが認められたが、これは 1母動物の胎児の骨化の遅れによる影響であり、用量依存性はないことから、影響ではないと考える。

以上の結果から、いずれの投与群においても母動物あるいは胎児に対してピロキロン投与による異常は認められなかった。

したがって、ピロキロンを妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量は 20 mg/kg/day 以上と判断され、ウサギに対して催奇形性は認められなかった。

表 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	3	10	20	
1群当り動物数		20	20	20	20	
親動物	一般状態	陰出血：1例	所見なし	所見なし	下痢：2例	
	死亡数	0	0	0	1例 (事故死)	
	体重増加量 (kg)	+2.7	-1.4	+1.7	+0.6	
	肉眼的所見	所見なし	所見なし	肺水腫：1例	肝臓退色：1例	
	妊娠率 (%)	90.0	95.0	90.0	78.9	
	着床所見	平均黄体数	9.2	11.4	9.4	9.6
		平均着床数	7.7	10.3	7.6	9.1
		生存胎児総数	133	185	130	123
		早期吸収胚率 (%)	2.2	0	0.7	2.2
		後期吸収胚率 (%)	2.2	4.6	3.6	8.0
性比 雄 % (雄：雌)		47.4% (63：70)	55.1% (102：83)	63.1% (82：48)	40.7% (50：73)	
平均体重(g)	雄	31.2	29.7	32.2	31.6	
	雌	31.7	28.6	31.7	31.3	
外表異常児数 (腹数)		3 (2)	0	1 (1)	2 (1)	
過伸展肢		1.5 (2)	0	0	1.6 (2)	
頸部浮腫および小耳		1.5 (2)	0	0	0	
内臓異常児数 (腹数)		4 (2)	0	1 (1)	5 (2)	
小眼 (痕跡眼も含む) #		0	0	0.8 (1)	1.6 (2)	
腎臓小型		0.8 (1)	0	0	1.6 (2)	
痕跡腎		2.3 (3)	0	0	0	
嚢胞腎		0	0	0	0.8 (1)	
水頭症		0.8 (1)	0	0	0	
骨格異常児数 (腹数)		11 (6)	10 (7)	5 (4)	6 (5)	
第2胸骨分節不規則性骨化		0	0.5 (1)	0	0	
第5胸骨分節不規則性骨化		5.3 (7)	3.2 (6)	3.8 (5)	4.1 (5)	
胸骨不規則性骨化		0.8 (1)	1.1 (2)	0	0.8 (1)	
第4・第5胸骨分節癒合		0	0.5 (1)	0	0	
肋骨部分的癒合		0.8 (1)	1.1 (2)	0	0.8 (1)	
骨化程度 中節指骨未骨化 (%) 〈背景データ：4.4-89.0〉		80.5	89.2	68.5	62.6	
中節趾骨未骨化 (%) 〈背景データ：4.8-45.6〉		30.8	54.1	40.8	14.6	
第5胸骨分節未骨化 (%) 〈背景データ：13.9-33.2〉		22.6	17.8	26.2	14.6	

備考：-；対照と比較して差がない。

胎児動物の各異常所見については、発生率 (%) (異常児数) で表した。

ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-34)

試験機関：

報告書作成年：2011年〔GLP 対応〕

試験目的： 以前に実施したウサギを用いた催奇形性試験（資料 No.T-22）において、検体を 0、3、10 及び 20 mg/kg/日の用量で妊娠雌ウサギに 10 日間強制経口投与したが、いずれの用量でも母動物ならびに胎児に対して投与の影響は認められなかった。これらの結果から用量設定が十分でない可能性が考えられたため、試験を再実施した。

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ（Hra：(NZW)SPF）、
投与開始時体重 2694～3776g、1 群 25 匹

投与期間： 妊娠 7～28 日までの 22 日間（2010 年 8 月 24 日～9 月 16 日）
（膣栓あるいは膣垢中に精子が認められた日を妊娠 0 日と起算）

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルローズ溶液に懸濁し、0、10、20 及び 50 mg/kg/日の投与量を 10 mL/kg の液量で妊娠 7 日目から妊娠 28 日目までの 22 日間、毎日 1 回、強制経口投与した。

〈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。体重を、妊娠 0、4 及び 7～29 日は毎日測定した。摂餌量は妊娠 4 から 29 日まで毎日測定した。

妊娠 29 日目に子宮を摘出し、妊娠子宮重量を測定し、補正最終体重（妊娠 29 日の最終体重－妊娠子宮重量）及び補正体重増加量（妊娠 0～29 日の体重増加量－妊娠子宮重量）を算出した。子宮及び卵巣から、胎盤、黄体数、胎児数、早期及び後期吸収胚数及び着床数を調べた。肉眼的に着床が認められなかった子宮については、別途早期吸収胚を調べた。妊娠 29 日目に母動物を屠殺し、肉眼的病理検査および肝臓重量測定を実施した。

また、試験途中で流産した母動物については、屠殺し肉眼的病理検査を実施し、着床数、黄体数及び生存胎児数を調べた。

胎児； 生存胎児を対象として体重、外表異常について調べたのち、性別、内臓検査及び骨格検査（アリザリンレッド S 及びアルシアンブルー染色）を実施した。

結 果：

母動物； 母動物の結果を表 1 に示す。

50mg/kg/日投与群の 1 例が妊娠 25 日に流産したため屠殺し、1 例は妊娠 29 日の子宮摘出前に出産した。これらの動物では、体重減少または体重増加抑制及び摂餌量の低値、それに伴う糞量の減少がみられた。

50 mg/kg/日投与群で体重の低値、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。

20 及び 10mg/kg/日投与群では体重及び摂餌量に投与の影響は認められなかった。

一般状態の変化として、50mg/kg/日投与群で投与期間を通して糞量の減少がみられ、20mg/kg/日投与群でも同様の変化が主に妊娠期間後半（妊娠 22～29 日）でみられた。また、軟便が 50mg/kg/日投与群では主に妊娠 9 日以降に、20mg/kg/日投与群では主に断続的に妊娠 13 日以降にみられた。20mg/kg/日投与群でみられた糞量の減少及び軟便は、妊娠期間後半でのみみられた変化であること、軟便については断続的であったこと、同群でその他に体重の低値等の投与の影響がなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

その他に投与の影響は認められなかった。

いずれの投与群においても、妊娠子宮重量、肝臓重量、肉眼的病理所見及び着床所見に投与の影響は認められなかった。

胎 児； 胎児の結果を表 2 に示す。

50mg/kg/日投与群で性比（雄%）に統計学的有意な増加がみられたが、背景データの範囲内（50mg/kg/日投与群：58.7%、背景データ：平均値 50.1%、範囲 41.5～59.1%）であり、投与の影響とは考えられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、投与の影響は認められなかった。

なお、副脾の発生数の減少が 50mg/kg/日投与群で、同所見の腹発生数の減少が 10mg/kg/日投与群でみられたが、生物学的に意義のない変化であると考えられた。

以上の結果、本剤を妊娠ウサギに投与した場合、母動物では、50mg/kg/日投与群で流産、糞量の減少、軟便、体重及び摂餌量の低値並びに体重増加抑制がみられた。胎児では、投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は母動物で 20mg/kg/日、胎児で 50mg/kg/日であると判断された。

表 1. 母動物の結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	10	20	50
1 群あたりの動物数		25	25	25	25
一般状態 ^{a)}	軟便	11/6	12/6	16/8	28/10
	糞量の減少	20/9	24/8	53/14	191/23
流産数		0	0	0	1
死亡数		0	0	0	0
体重 (g)	妊娠 0 日	3025	3020	3001	3026
	妊娠 4 日	2987	2960	2934	2948
	妊娠 7 日	3073	3060	3039	3067
	妊娠 10 日	3174	3169	3121	3135
	妊娠 13 日	3254	3234	3200	3161
	妊娠 17 日	3366	3348	3307	3163↓↓
	妊娠 21 日	3447	3425	3368	3179↓↓
	妊娠 25 日	3457	3460	3395	3248↓↓
	妊娠 29 日	3494	3499	3418	3336↓
	補正最終体重 ^{b)}	3053.4	3024.3	2979.8	2928.8
体重 増加量 (g)	妊娠 0~7 日	49	40	38	41
	妊娠 7~10 日	100	110	83	68
	妊娠 10~13 日	81	64	79	26↓↓
	妊娠 13~21 日	192	192	168	18↓↓
	妊娠 21~29 日	47	74	50	148↑
	妊娠 7~29 日	421	439	380	269↓↓
	補正体重増加量 ^{b)}	28.7	4.4	-21.1	-99.4↓
妊娠子宮重量 (g)		440.9	474.7	438.4	406.8
摂餌量 (g)	妊娠 7~10 日	173	175	160	157
	妊娠 10~13 日	159	153	145	116↓↓
	妊娠 13~21 日	161	153	152	80↓↓
	妊娠 21~29 日	99	103	93	102
	妊娠 7~29 日	140	138	131	105↓↓
肝臓重量 ^{c)}	絶対重量		98	98	101
	対体重比		96	100	104
肉眼的病理検査			投与の影響は認められなかった		

統計解析: 一般状態[実施せず]、摂餌量・体重[ANOVA + Dunnett's test; ↑: p<0.05、↓↓: p<0.01]、肝臓絶対重量[ANOVA + Dunnett's test 及び ANCOVA + Dunnett's test (補正最終体重を共変数として解析); 有意差なし]

- a): 数値は所見の総観察回数/所見を有する動物数
 b): 補正最終体重 = 妊娠 29 日の最終体重 - 妊娠子宮重量;
 補正体重増加量 = 妊娠 0~29 日の体重増加量 - 妊娠子宮重量
 c): 対照群を 100 とした場合の値 (%)

表 1. 母動物の結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	10	20	50
着床所見 1 ^{a)}	検査動物数 ^{c)}	23	23	24	24
	黄体数/腹	9.5	10.3	9.7	9.5
	着床数/腹	8.7	9.4	8.9	8.6
	早期吸収胚数/腹	0.2	0.3	0.2	0.4
	後期吸収胚数/腹	0.1	0.1	0.1	0.0
	着床前損失数/腹	0.8	0.9	0.8	0.9
	着床後損失数/腹	0.3	0.3	0.3	0.5
	生存胎児数/腹	8.4	9.0	8.6	8.1
	死亡胎児数/腹	0.0	0.0	0.0	0.0
着床所見 2 ^{b)}	早期吸収胚腹発生率	2.7	2.7	5.7	4.1
	後期吸収胚腹発生率	1.5	0.7	1.0	0.5
	総吸収胚腹発生率	4.2	3.4	6.7	4.6
	着床前損失腹発生率	8.5	8.8	9.4	10.0
	着床後損失腹発生率	4.2	3.4	6.7	5.0
	生存胎児腹発生率	95.8	96.6	93.3	95.0
	死亡胎児腹発生率	0.0	0.0	0.0	0.4

統計解析: 着床所見 1 [ANOVA + Dunnett's test ; 有意差なし]、着床所見 2 [二重逆正弦変換後 Dunnett's test ; 有意差なし]

a): 着床所見 1 = 群平均値 (総所見数/腹数)

b): 着床所見 2 = 腹ごとの各所見発生率の平均値 (%)

c): 妊娠が認められた動物数。50mg/kg 群では 1 例に流産が認められた。

表 2. 胎児動物の結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	10	20	50	
体 重 (g)	雄	39.6	39.7	37.7	36.8	
	雌	38.3	38.4	36.5	36.8	
	雌雄	38.6	38.9	37.1	36.9	
性 比 (雄%)		43.4	51.6	52.9	58.7††	
検査胎児 (腹) 数		193 (23)	208 (23)	207 (23)	195 (24)	
外表 検査	奇形	奇形胎児数 [%]	0 [0]	1 [0.5]	2 [1.0]	0[0]
		腹数[%]	0 [0]	1 [4.3]	2 [8.7]	0[0]
		臍帯ヘルニア (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		顔面裂 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		無頭症 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	変異	変異胎児数 (腹数)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
内臓 検査	奇形	奇形胎児数 [%]	0 [0]	2[1.0]	1 [0.5]	0 [0]
		腹数[%]	0 [0]	2[8.7]	1 [4.3]	0 [0]
		肺葉無発生 (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		右側大動脈弓 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		甲状腺欠損 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		腎臓位置異常 (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	変異	心臓乳頭筋過剰 (腹数)	13 (9)	12 (6)	9 (6)	12 (8)
		心臓乳頭筋が2つのみ (腹数) Only 2 papillary muscle present	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
		心房小型 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		副脾 (腹数)	36 (18)	24 (10*)	33 (15)	18** (12)
		脾臓淡色 (腹数)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
		脾臓小型 (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		大血管の変異 (腹数)	12 (5)	10 (6)	12 (7)	11 (9)
		眼：虹彩周囲の出血 (腹数)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		大静脈後尿管 (腹数)	2 (2)	7 (6)	1 (1)	1 (1)
		胆嚢欠損または小型 (腹数)	3 (3)	7 (3)	6 (6)	9 (5)
		胆嚢二分 (腹数)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		腎乳頭未発達 または尿管拡張 (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
副肝葉 (腹数)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)		
肺小型 (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)		

統計解析：胎児体重[ANOVA+Dunnett's test；有意差なし]、性比[二重逆正弦変換後 Dunnett's test；††:p<0.01]、外表及び内臓異常[Fisher's exact test；*:p<0.05、**:p<0.01]

(つづく)

表 2. 胎児動物の結果の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/日)		0	10	20	50	
検査胎児 (腹) 数		193 (23)	208 (23)	207 (23)	195 (24)	
骨格検査	奇形	奇形胎児数[%]	0[0]	1 [0.5]	2 [1.0]	3 [1.5]
		腹数[%]	0[0]	1 [4.3]	2 [8.7]	2 [8.3]
	脊椎 (肋骨) の異常 (腹数)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (2)	
	胸骨裂 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
	変異	27 仙前椎 (腹数)	7 (5)	12 (7)	11 (8)	16 (9)
		25 仙前椎 (腹数)	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 13 完全肋骨 (腹数)	41 (17)	61 (18)	62 (20)	56 (19)
		短小過剰肋骨 (腹数)	31 (14)	45 (20)	29 (15)	40 (18)
		肋骨不完全骨化 (腹数)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		第 5 または第 6 胸骨分節未骨化 (腹数)	35 (13)	31 (8)	40 (13)	31 (11)
		第 1 胸骨分節前部に胸骨分節余剰骨化片 (腹数)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
		胸骨分節配列異常 (腹数)	3 (2)	0 (0)	2 (2)	1 (1)
		第 7 胸骨分節	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
		胸骨分節に糸様物質付着 (腹数) Sternebrae with thread-like attachment	1 (1)	3 (2)	1 (1)	0 (0)
		椎骨中心不完全骨化 (腹数)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		第 7 頸肋 (腹数)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	1 (1)
		副頭蓋骨 (腹数) accessory skull bone	2 (2)	2 (2)	1 (1)	2 (2)
		舌骨または舌骨弓未骨化 (腹数)	3 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
		舌骨弓弯曲 (腹数)	6 (4)	8 (6)	12 (7)	9 (8)

統計解析：骨格異常[Fisher's exact test ; 有意差なし]

(13) 変異原性

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験-I

(資料No.T-23)

試験機関:

報告書作成年: 1982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 (TA98、TA100、TA1535、TA1537およびTA1538) およびトリプトファン要求性大腸菌 (WP2hcr) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下でAmesらの方法を用いて変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10~10000 µg/プレートの範囲の7濃度で実施した。試験は2連制とした。

試験結果: 結果を下の表に示した。

薬物	濃度 (µg/ プレート)	S9mix 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			
			TA100	TA1535	WP2hcrA	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	0	-	96	7	9	29	12	13	
検体	10	-	110	8	10	30	9	13	
	50	-	95	7	4	33	9	15	
	100	-	113	5	11	25	13	13	
	500	-	98	7	12	24	6	17	
	1000	-	88	8	9	20	8	12	
	5000	-	68	4	2	3	*	8	
	10000	-	20	*	1	*	*	*	
陽性 対照	2-アミノアントラセン	40	-	.	.	16	.	.	.
		2	-	.	12	.	.	18	.
		0.5	-	139	.	.	30	.	24
	フリルフラマイド (AF-2)	0.1	-	.	.	.	392	.	.
		0.04	-	.	.	278	.	.	.
		0.01	-	604
	ENNG	10	-	.	> 2000
	9-アミノアクリジン	80	-	> 2000	.
	2-ニトロフルオレン	2	-	323
対照(DMSO)	0	+	129	6	9	42	9	30	
検体	10	+	133	4	12	36	12	40	
	50	+	148	6	15	42	14	37	
	100	+	138	7	8	50	14	28	
	500	+	133	6	12	44	9	36	
	1000	+	134	7	11	31	11	28	
	5000	+	75	3	11	10	3	16	
	10000	+	38	*	1	3	0	4	
陽性 対照	2-アミノアントラセン	40	+	.	.	> 2000	.	.	.
		2	+	.	189	.	.	125	.
		0.5	+	519	.	.	203	.	247

*: 両株の生育阻止を認める .: 実施せず ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-ニトロソグアニジン
(表中の値は2反復の平均値)

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

2) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.T-24)

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 (TA1535、TA100、TA1537およびTA98) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系の存在および非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、25~2025 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲の5濃度で実施した。試験は2~3連制とした。

試験結果 :

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S9mix 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		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	0	—	62	5	30	3	
検体	25	—	67	6	32	2	
	75	—	74	6	32	3	
	225	—	74	6	28	3	
	675	—	81	7	33	3	
	2025	—	75	7	25	2	
陽性 対照	MNNG	3	—	·	894	·	·
		5	—	·	1426	·	·
	4-ニトロキノリン-N- オキシド	0.0625	—	549	·	·	·
		0.125	—	588	·	·	·
		0.25	—	842	·	·	·
	9- (5-) アミノアクリ ジンヒドロクロリド	25	—	·	·	·	12
		50	—	·	·	·	91
		100	—	·	·	·	539
	ダウノプラスチン	2.5	—	·	·	200	·
		5.0	—	·	·	380	·
10.0		—	·	·	527	·	
対照 (DMSO)		+	72	6	42	6	
検体	25	+	59	6	42	2	
	75	+	55	11	45	7	
	225	+	69	8	40	4	
	675	+	53	8	37	2	
	2025	+	54	13	29	4	
陽性 対照	シクロ ホスファミド	100	+	·	54	·	·
		250	+	·	165	·	·

· : 実施せず、MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
(表中の値は2~3反復の平均値)

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

3) チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.T-25)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 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卵巣細胞 (ATCC CCL61 株)、代謝活性化およ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 DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 100 個 (陽性対照群については 50 個) の分裂中期像について行い、試験は 3 回行った。

染色体異常発生の評価は次の判定基準に適合する場合、陽性とした。

- (1) 溶媒対照群に比して、特定型染色体異常数が顕著な増加、切断や断片などの高い出現率を伴った交換像の増加がみられた場合。
- (2) 染色体異常を有する細胞数の増加に、用量相関性がみられた場合。

試験結果： 結果を次表に示す。

いずれの投与群においても、染色体異常の発現頻度に対照群に比して有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C およびシクロフォスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

薬物	濃度 (μ g/ml)	処理時間	標本作成時間	観察細胞数	S-9 mixの有無	異常を有する細胞の数										
						特定型									非特定型	
						a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
溶媒対照 (DMSO)		3	21	100	—	0	2	1	1	0	0	2	2	0	3	1
検体	160.0	3	21	100	—	0	0	1	0	1	0	2	2	1	8	0
	320.0	3	21	100	—	0	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	640.0	3	21	100	—	1	3	0	0	0	0	1	0	0	3	0
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.8	3	21	50	—	20	5	24	0	1	1	3	2	0	10	0
溶媒対照 (DMSO)		3	21	100	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
検体	160.0	3	21	100	+	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	320.0	3	21	100	+	1	2	0	0	0	0	1	0	0	4	0
	640.0	3	21	100	+	0	2	0	1	1	0	1	1	0	3	0
陽性対照 (マイトマイシン C)	40	3	21	50	+	9	2	8	0	0	0	9	1	2	7	0
溶媒対照 (DMSO)		24	0	100	—	1	2	0	1	0	0	2	0	1	5	0
検体	80.0	24	0	100	—	0	1	0	0	0	0	2	0	1	3	0
	160.0	24	0	100	—	0	1	1	3	1	1	1	0	0	8	0
	320.0	24	0	100	—	1	2	0	1	0	1	2	1	1	9	0
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.1	24	0	50	—	5	8	9	0	0	0	2	5	0	7	0

a: 染色分体切断 b: 同位染色分体切断 c: 染色分体交換
 d: 二(多)動原体染色体 e: 環状染色体 f: 染色分体断片
 g: 同位染色分体断片 h: 微小断片 i: 二重微小断片
 j: ギャップ k: 未成熟染色体凝縮

4) マウスを用いた小核試験

(資料 No.T-26)

試験機関：

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：CD-1 (CRL) 系雄マウス (6~7 週齢)、体重 23.6~37.9 g、1 群各 5 匹

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、31.3、62.5 および 125 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。

高用量群および溶媒対照は投与 24 および 48 時間後に、中用量群、低用量群および陽性対照は投与 24 時間後に各動物を屠殺し、各動物の大腿骨の骨髓を採取し、スライドガラス上に塗抹標本作製した。

各標本について 2000 個の多染性赤血球について小核の発現頻度を計測した。また、赤血球 1000 個にみられる正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出することにより細胞毒性の有無を評価した。

投与量設定根拠：

結果：骨髓標本の観察結果を下表に示した。

125 mg/kg 投与群の全例にわずかな活動性低下 (試験 1 日) が認められた。125 および 62.5 mg/kg 投与群、溶媒対照群ならびに陽性対照群のそれぞれ 1 例に尿乾燥痕が試験 2 日に観察された。肉眼的病理検査では異常所見は認められなかった。

いずれの用量群および採取時間においても、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照であるシクロホスファミド投与により、小核を有する多染性赤血球の発現頻度に溶媒対照と比較して統計学的に、有意な増加が認められた。

観察結果

投与後の時間 (h)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE/ (PCE+NCE) % (平均値±SD)
24	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	雄	5	0.5 ± 0.6	43.5 ± 11.2
	検体	31.3	雄	5	0.5 ± 0.7	45.6 ± 10.1
		62.5	雄	5	1.1 ± 0.7	46.7 ± 3.5
		125	雄	5	1.6 ± 0.6	52.0 ± 11.9
	陽性対照 (シクロホスファミド)	65	雄	5	23.2 ± 14.4**	43.8 ± 9.0
48	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	雄	5	0.9 ± 1.1	46.6 ± 8.3
	検体	125	雄	5	1.0 ± 0.6	42.7 ± 3.4

** : Student's t-test ** : p<0.01

PCE : 多染性赤血球数 NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

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る。

5) DNA修復試験

(資料No.T-27)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

試験方法: 枯草菌の組換修復機構保持株 (H-17) および欠損株 (M-45) を用い、賀田らのRec-assay法でDNAの損傷の誘発性を検定した。

試験結果:

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止域 (mm)		差 (MM)
		M45	H17	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	10	0	0	0
	20	0	0	0
	50	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
カナマイシン	10	5.5	4	1.5
マイトマイシンC	0.1	7.5	0	7.5

検体存在下においては、両株に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生じた。

以上の結果より、ピロキロンのDNA損傷性は認められなかった。

(10) 生体への影響に関する試験

1) ピロキロンにおける薬理試験

(資料No.T-28)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

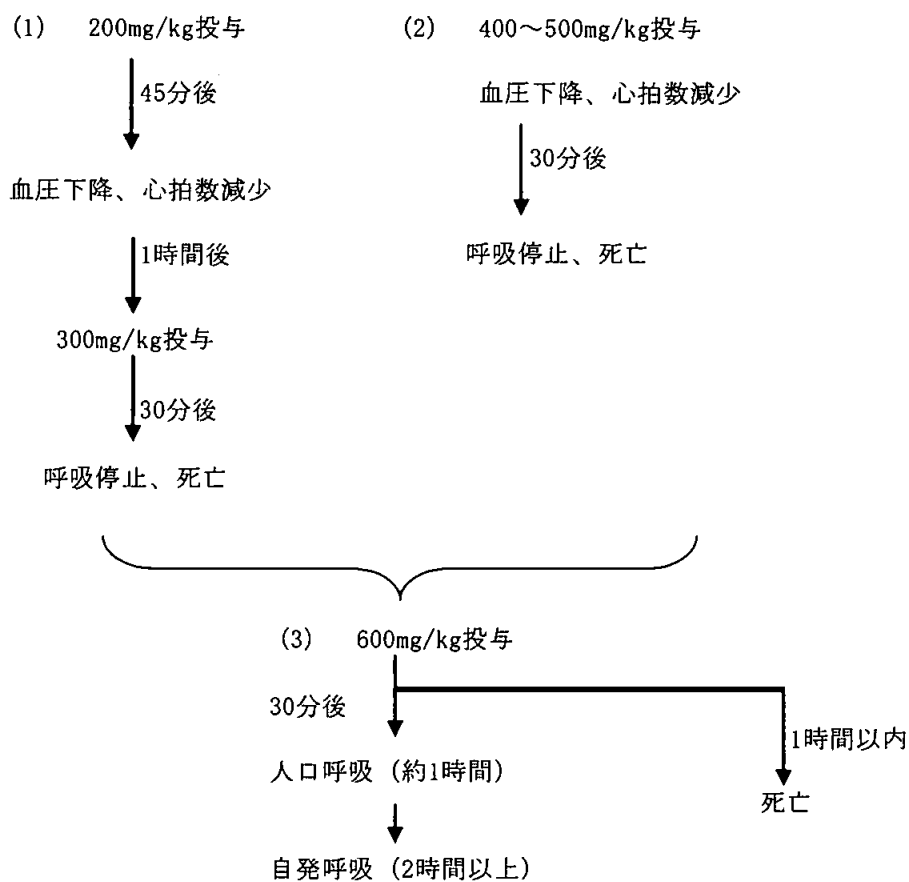
検体の純度:

ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する影響

供試動物: 日本白色在来種雄性ウサギ、3.5 kg前後、7匹

試験方法: Urethane麻酔下で背位に固定し、呼吸は気管カニューレにサーミスタ式呼吸ピックアップを装着するか、または胸部に固定したストレインゲージで、血圧は左大腿動脈カニューレに接続したトランスデューサーで、心電図は四肢第II誘導により測定した。なお、検体は腹腔内投与した。

結果:



検体200 mg/kg投与後約45分で血圧下降および軽微な心拍数の減少が認められた。さらに1時間後検体300 mg/kgを追加投与したところ、呼吸停止による死亡がみとめられた。検体投与による死亡は、呼吸抑制に起因するものと考えられた。

死亡原因が呼吸抑制に起因するのかわかるために600 mg/kg投与後、人工呼吸を実施した。その結果、人工呼吸により自発呼吸が継続したことから、ピロキノンの影響は、心臓血管系への作用ではなく、呼吸抑制に起因するものと考えられた。

2) ピロキロンにおける薬理試験-2

(資料No.T-29)

試験機関：

報告書作成年：2000年

検体の純度：ピロキロン：

ピロキロンの一般状態および行動に対する影響

供試動物：ICR (Crj : CD-1) 系マウス、5週齢、雄、体重 28.9~36.4 gおよびSD(Crj : CD)系ラット、雄、体重 225~253 g、1群各5匹

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して、マウスおよびラットにそれぞれ20、60、180、540 mg/kg および30、100、300、1000 mg/kgを経口投与した。投与前と投与30分、1、2、4、6 および24時間後と以降7日後まで1日1回、Irwinの多次元観察法に従い発現した症状を観察した。溶媒群にはコーンオイル5 ml/kgを経口投与した。

結果：結果を下表に示した。

動物	投与量 (mg/kg)	結果
マウス	20	影響なし
	60	自発運動低下
	180	自発運動、体姿勢、受動態、探索行動および体温の低下
	540	投与1時間後および24時間後に1例ずつ死亡 自発運動、体姿勢、受動態、探索行動、体温、警戒性、位置認識、群居性、触覚反応、痛覚反応、体姿勢、正向反射、握力、躯体筋緊張、四肢緊張、耳介反射、角膜反射、呼吸数および心拍数の低下と眼瞼下垂、皮膚蒼白
ラット	30	影響なし
	100	警戒性、位置認識、受動態、探索行動、群居性、自発運動、体姿勢、正向反射、握力、躯体筋緊張、四肢緊張および体温の低下、異常歩行
	300	警戒性、位置認識、受動態、探索行動、群居性、自発運動、体姿勢、正向反射、握力、躯体筋緊張、四肢緊張および体温の低下、異常歩行、眼瞼下垂
	1000	投与1時間後に2例、投与4時間後に1例死亡 警戒性、位置認識、受動態、探索行動、群居性、自発運動、体姿勢、正向反射、握力、躯体筋緊張、四肢緊張、体温、触覚反応、痛覚反応、呼吸数および心拍数の低下、異常歩行、眼瞼下垂、痙攣、皮膚蒼白

ピロキロンの中枢神経系に及ぼす影響

1) マウスにおける睡眠延長作用

供試動物：ICR (Crj : CD-1) 系マウス、雄、5週齢、体重 29.4~32.8 g、1群5匹

投与方法：検体をコーンオイルに懸濁して30、100および300 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル 5 ml/kgを経口投与した。経口投与1時間後に、ヘキソバルビタールを腹腔内投与し、正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。

結果：結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
30	影響なし
100	影響なし
300	投与1.7時間後に1例死亡 有意な睡眠延長作用が認められた (p<0.01)

Dunnettの多重比較検定

2) マウスの電撃痙攣に及ぼす影響

供試動物： ICR (Crj : CD-1) 系マウス、雄、5週齢、体重 31.2～35.4 g、1群5匹

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁して30、100および300 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル 5 ml/kgを経口投与した。

経口投与1時間後に、両側角膜に電気刺激(矩形波：0.2 msec、25 mA、200Hz)を0.3秒間与え、強直性伸展痙攣の発現率および持続時間ならびに死亡動物を測定した。

結果： 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
30	影響なし
100	強直性伸展痙攣の発現率 ($p<0.01^a$) 及び持続時間 ($p<0.05^b$) が有意に抑制した
300	強直性伸展痙攣の発現率 ($p<0.01^a$) 及び持続時間 ($p<0.05^b$) が有意に抑制した

^a χ^2 検定

^bDunnettの多重比較検定

3) ラットの体温に対する作用

供試動物： SD (Crj : CD) 系ラット、雄、6週齢、体重 210～277 g、1群5匹

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁して100、300および1000 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル5 ml/kgを経口投与した。予めサーミスターセンサーを直腸に挿入し、経口投与前、投与30分、1、2、4、6および8時間後に直腸温を測定した。

結果： 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
100	影響なし
300	有意な体温の低下が認められた ($p<0.01$)
1000	投与2時間後に1例が死亡した 有意な体温の低下が認められた ($p<0.001$)

反復分散分析 + Dunnettの多重比較検定

マウスの骨格筋系に対する影響 (懸垂試験)

供試動物： ICR (Crj ; CD-1) 系マウス、雄、5週齢、体重 27.8～32.1 g、1群5匹

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁して30、100および300 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル 5 ml/kgを経口投与した。動物を試験前にCourvoisierらの方法に準じて訓練した。経口投与前、投与30分、1、2、4、6および8時間後に、床上30 cmに水平に張った針金にマウスを両前肢で懸垂させ、動物が後肢を針金に掛けるまでの時間を測定した。懸垂時間が3秒を超えた場合、最高3回繰り返して測定し、最大値を懸垂時間とした。また、落下や30秒を越えても後肢を針金にかけなかった動物の懸垂時間は30秒とした。

結果： 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
30	影響なし
100	懸垂時間の延長傾向が認められた (有意差なし)
300	懸垂時間の有意な延長が認められた ($p<0.001$)

反復分散分析 + Dunnettの多重比較検定

ラットの自律神経系および平滑筋に対する作用

1) 瞳孔径に及ぼす影響：

供試動物： SD (Crj : CD) 系ラット、雄、6週齢、体重 237~270 g、1群5匹

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁して100、300および1000 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル5 ml/kgを経口投与した。40Wの蛍光灯から約1.5 m動物を離し、両眼に等しい光量が当たるようにした。経口投与30分、1、2、4、6および8時間後に左右の瞳孔径を測定した。各測定時間の左右瞳孔径の平均値を瞳孔径とした。

結果： 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
100	影響なし
300	有意な縮瞳が認められた (p<0.05)
1000	投与1時間後に1例死亡 有意な縮瞳が認められた (p<0.001)

反復分散分析 + Dunnettの多重比較検定

2) モルモットの摘出気管平滑筋に対する作用

供試動物： ハートレー系モルモット、雄、4週齢、体重 298~356、4匹

投与方法： 気管を摘出し、鎖状標本を作製した。Krebs-Henseleit液を入れたマグヌス管内に懸垂し、O₂とCO₂の混合ガスを通気した。標本の収縮反応を記録した。弛緩作用の検討については、標本に2 gの負荷をかけ懸垂し、溶媒、10⁻⁶、10⁻⁵、10⁻⁴または10⁻³Mピロキロンを5分間適用した後、10⁻⁷Mイソプロテレノールを適用した。イソプロテレノール単独の弛緩反応に対する、溶媒または被験物質適用時の反応を割合で示した。ヒスタミン収縮作用の検討については、標本に0.5 gの負荷をかけ懸垂し、まず10⁻⁵Mの二塩酸ヒスタミン収縮が安定したのを確認した後、ピロキロンの10⁻⁶、10⁻⁵、10⁻⁴または10⁻³M液を適用した。ヒスタミンの収縮反応に対する、溶媒またはピロキロン適用時の反応を割合で示した。

結果： 結果を下表に示した。

投与量 (M)	結果	
	直接作用	アゴニスト収縮に対する作用
10 ⁻⁶	影響なし	影響なし
10 ⁻⁵	有意な弛緩作用が認められたp<0.001)	ヒスタミン収縮に対する影響はなし
10 ⁻⁴	有意な弛緩作用が認められたp<0.001)	ヒスタミン収縮の抑制作用が認められた (有意差なし)
10 ⁻³	有意な弛緩作用が認められたp<0.001)	ヒスタミン収縮の抑制作用が認められた (p<0.01)

Dunnettの多重比較検定

ウサギの呼吸および循環器系に対する作用

供試動物： 日本白色種ウサギ、雄、8~9週齢、体重 2.24~2.36 kg、3匹

投与方法： 動物をペントバルビタール麻酔下で背位に固定し、呼吸数、血圧、血流量、心電図および心拍数を投与5、1分前、投与1、3、5、10、15および30分後に測定した。

溶媒およびピロキロンの6.7、20および60 mg/kgは左大腿静脈のカニューレから漸増的に前用量の影響がなくなった事を確認しながら投与し、溶媒群にはポリエチレングリコール#400 1 ml/kgを静脈内投与した。

結果 : 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
6.7	影響なし
20	心電図に影響なし。 血圧、呼吸数低下、平均血流量の増加傾向が認められた (有意差なし)
60	心電図に影響なし。 3例中2例で呼吸の停止がみられたため人工呼吸を施した 有意な血圧の低下 (p<0.05) と心拍数の増加傾向および血流量の増加 (有意差なし) が認められた

Dunnettの多重比較検定

マウスの消化器系に対する作用

供試動物 : ICR (Crj : CD-1) 系マウス、雄、5週齢、体重 29.7~35.5 g、1群5匹

投与方法 : 検体をコーンオイルに懸濁して30、100および300 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル 5 ml/kgを経口投与した。経口投与1時間後に、5%炭末と10%アラビアゴムの懸濁液を10 ml/kg強制経口投与した。その30分後に屠殺し、幽門から炭末先端までの長さを測定して、小腸全体の長さに対する比率を算出した。

結果 : 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
30	影響なし
100	抑制傾向が認められた (有意差なし)
300	有意な抑制が認められた (p<0.05)

Dunnettの多重比較検定

ラットの血液機能に対する作用

1) 血液凝固系に及ぼす影響

供試動物 : SD (Crj : CD) 系ラット、雄、6~7週齢、体重 231~283 g、1群5匹

投与方法 : 検体をコーンオイルに懸濁して100、300および1000 mg/kgを、溶媒群にはコーンオイル5 ml/kgを経口投与した。経口投与2時間後にエーテル麻酔下で腹大動脈より採血し、その血漿を用いてプロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

結果 : いずれの投与量においてもPTおよびAPTTに影響は認められなかった。

2) 溶血作用

投与方法 : 1) で調整した血液より血球懸濁液を作製し、37℃で3時間インキュベーションした後、遠心分離して波長540 nmで吸光度の測定を行なった。完全に溶血した時の吸光度を100として、各血液サンプルの吸光度の相対値を算出した。

結果 : 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	結果
100	溶血抑制作用が認められた (有意差なし)
300	溶血抑制作用が認められた (p<0.01)
1000	溶血抑制作用が認められた (有意差なし)

Dunnettの多重比較検定

以上の結果から、ピロキロンはマウスおよびラットの経口投与ではそれぞれ20および30 mg/kgが無影響量であった。高用量では痙攣抑制、体温低下、睡眠延長、縮瞳、骨格筋の弛緩作用、気管平滑筋の弛緩作用、血圧低下、血流増加、呼吸数の減少を発現した。これは、神経系の抑制作用、特に平滑筋を含めた筋組織に対する直接的な抑制作用が主な原因と考えられる。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 [動物]		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/ 群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 Irwin法	マウス	経口 (コーンオイル)	20、60、180、 540	雄5	20	自発運動、体温、触覚反応、握力、躯体筋緊張、四肢緊張、呼吸数および脈拍の低下、眼瞼下垂、皮膚蒼白など
		ラット	経口 (コーンオイル)	30、100、300、 1000	雄5	30	
	睡眠時間 [マウス]	経口 (コーンオイル)	30、100、300	雄5	100	300	睡眠延長
	痙攣誘発作用 (電撃) [マウス]	経口 (コーンオイル)	30、100、300	雄5	30	100	強直性伸展痙攣の発現率および持続時間の抑制
	正常体温 [ラット]	経口 (コーンオイル)	100、300、1000	雄5	100	300	体温低下
骨格筋	懸垂動作 [マウス]	経口 (コーンオイル)	30、100、300	雄5	30	100	懸垂時間の延長
自律 神経系	瞳孔径 [ラット]	経口 (コーンオイル)	100、300、1000	雄5	100	300	縮瞳
	気管平滑筋 [モルモット]	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ (M)	4標本	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	弛緩作用、ヒスタミン収縮抑制作用
呼吸・ 循環器系	呼吸、血圧、 血流量、心電 図および心拍 数[ウサギ]	静脈内投与 (ポリエチレン グリコール)	6.7、20、60	雄3	6.7	20	血圧および呼吸数の低下、血流量の増加、心拍数の増加傾向
消化器系	腸管輸送能 [マウス]	経口 (コーンオイル)	30、100、300	雄5	30	100	腸管輸送能の抑制
血液	血液凝固能 [ラット]	経口 (コーンオイル)	100、300、1000	雄5	1000	—	影響なし
	溶血作用 [ラット]	経口 (コーンオイル)	100、300、1000	雄5	—	100	溶血抑制作用

2. 代謝物

(1) 急性毒性

1) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料No.T-30)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度:

供試動物: Tif: RAIf系ラット、7~8週齢、1群雌雄各3匹

観察期間: 14日間

試験方法: 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) / 0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄、雌: 2000 mg/kg
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000mg/kg
死亡開始時間および 終了時間	死亡例なし
症状発現時間および 消失時期	投与後1時間後から発現 投与後10日に消失

中毒症状としては雌雄に関係なく呼吸困難、眼球突出、粗毛、うずくまりが観察されたがいずれも軽度であった。

2) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-31)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度:

供試動物: Tif: RAIf系ラット、7~8週齢、1群雌雄各3匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) / 0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁して経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄、雌: 2000 mg/kg
LD ₅₀ (mg/kg) 信頼限界	> 2000mg/kg
死亡開始時間および 終了時間	死亡例なし
症状発現時間および 消失時期	投与後1時間後に発現 投与後9日に消失

中毒症状として、雌雄に関係なく鎮静、呼吸困難、眼球突出、粗毛、うずくまりが観察されたが、いずれも軽度であった。

(2) 変異原性

1) 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.T-32)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ (TA98、TA100、TA1535、TA1537およびTA1538) およびトリプトファン要求性大腸菌 (WP2 uvrA) を用い、ラット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らの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、5~500 μg/プレート の範囲の7濃度で実施した。試験は3連制とした。

試験結果:

薬物	濃度 (μg/ プレート)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 98	TA 1537	TA 1538	
対照 (DMSO)	—	—	135	12	16	19	6	11	
検体	5	—	116	14	20	21	6	7	
	10	—	121	11	12	27	5	9	
	50	—	116	6	11	19	9	6	
	100	—	117	12	13	21	6	7	
	500	—	96	15	11	18	4	9	
	1000	—	122	14	9	18	4	7	
	5000	—	101	13	12	13	9	4	
対照 (DMSO)	—	—	131	19	18	33	13	29	
検体	5	+	116	19	20	31	12	38	
	10	+	124	16	14	35	16	28	
	50	+	110	14	17	39	17	25	
	100	+	121	19	21	41	13	27	
	500	+	116	13	19	41	15	37	
	1000	+	117	19	19	36	14	29	
	5000	+	111	15	16	46	11	23	
陽性 対照	ENNG	3	—	·	·	131	·	·	·
		5	—	279	·	368	·	·	·
		2	—	289	·	·	·	·	·
	AF-2	0.5	—	·	487	·	·	·	·
		1.0	—	·	817	·	·	·	·
	9-アミノアクリジン	40	—	·	·	·	·	63	·
		80	—	·	·	·	·	523	·
	2-ニトロフォルン	1.0	—	·	·	·	117	·	254
		2.0	—	·	·	·	235	·	504
	2-アミノアントラセン	80	+	·	·	1126	·	·	·
4.0		+	·	119	·	·	·	·	
ベンツ[a]ピレン	10.0	+	984	·	·	545	186	180	

· : 実施せず、ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-ニトロソグアニジン AF-2 : フリルフラマイド
(表中の値は3反復の平均値)

検体はS-9 mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量（5000 μ g/プレート）においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた2-アミノアントラセン、AF-2、ENNG、2-ニトロフルオレン、ベンツ[a]ピレンおよび9-アミノアクリジンではすべての検定菌株で明らかな復帰コロニー数の増加を示した。

2) 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.T-33)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検 体：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ (TA98、TA100、TA1535、TA1537およびTA1538) およびトリプトファン要求性大腸菌 (WP2 uvrA) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、5~5000 μ g/プレートの範囲の7濃度で実施した。試験は3連制とした。

試験結果：

薬物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 98	TA 1537	TA 1538	
対照 (DMSO)	—		129	22	18	26	8	18	
検体	5	—	135	16	14	25	12	12	
	10	—	152	16	18	21	8	16	
	50	—	145	17	17	21	6	13	
	100	—	137	13	19	27	9	13	
	500	—	144	15	15	19	6	13	
	1000	—	130	13	18	22	8	13	
対照 (DMSO)	—		112	17	16	24	17	22	
	5	+	99	13	19	28	11	23	
	10	+	118	15	26	29	13	20	
	50	+	98	16	17	32	12	28	
	100	+	97	14	17	32	12	22	
	500	+	99	14	20	26	15	19	
検体	1000	+	100	12	21	20	21	25	
	5000	+	78	16	18	118	22	18	
	ENNG	3	—	.	.	648	.	.	.
		5	—	680	.	1460	.	.	.
		2	—	387
	AF-2	0.5	—	.	404
1.0		—	.	589	
9-アミノアクリジン	40	—	46	.	
	80	—	540	.	
2-ニトロフロレン	1.0	—	.	.	.	177	.	202	
	2.0	—	.	.	.	298	.	455	
2-アミノアントラセン	80.0	+	.	.	1281	.	.	.	
	4.0	+	.	86	
ベンツ[a]ピレン	10.0	+	1125	.	.	351	158	111	

・：実施せず、ENNG：N-エチル-N'-ニトロ-ニトロソグアニジン AF-2：フリルフラマイド (表中の値は3反復の平均値)

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた、2-アミノアントラセン、AF-2、ENNG、2-ニトロフルオレン、ベンツ[a]ピレンおよび9-アミノアクリジンではすべての検定菌株で明らかな復帰コロニー数の増加を示した。

3. 製剤

(1) ピロキロン 10%粒剤の急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.TF-01)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度： 10%粒剤

〔組成〕 ピロキロン : 10%

賦物質微粉等 : 90%

供試動物 : Crj : CD (SD) 系ラット、7 週齢、体重 雄 212~220 g 雌 149~160 g
1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 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て経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。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)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 6 時間に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、腹臥および正向反射の消失が観察されたが、これらの症状はいずれも投与 6 時間後に消失した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.TF-02)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度： 10%粒剤

〔組成〕 ピロキロン : 10%

鉍物質微粉等 : 90%

供試動物 : Crj : CD-1 (ICR) 系マウス、7 週齢、体重 雄 26.8~28.5 g 雌 19.4~21.4 g

1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 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て経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 6 時間に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、腹臥および正向反射の消失が見られたが、いずれも投与 6 時間後に消失した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.TF-03)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：10%粒剤

[組成] ピロキロン：10%

鉍物質微粉等：90%

供試動物：Crj：CD (SD) 系ラット、7週齢、体重 雄 258～272 g 雌 174～182 g
1群雌雄各5匹

観察期間：14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て剃毛した背部皮膚に24時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。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)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	発現例なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. TF-04)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1989 年

検体の純度 : 10 % 粒剤

[組成] ピロキロン : 10 %

鉍物質微粉等 : 90 %

供試動物 : 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.82~3.14 kg、雌 6 匹

観察期間 : 72 時間

投与方法 : 検体を蒸留水で湿らせ、剃毛した動物の皮膚に適用した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 および 72 時間後に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 : 観察され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	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

表中の数値は 6 匹の平均値、*判定基準の最高評点

以上の結果から、ピロキロン 10 % 粒剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断された。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. TF-05)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 10% 粒剤

[組成] ピロキロン : 10%

鉍物質微粉等 : 90%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、14 週齢、体重 2.77~3.07 kg、雌 9 匹

観察期間 : 4 日間

投与方法 : 検体 0.1g を左眼に適用し、3 匹は 2~3 分後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用後 1 および 24 時間、その後は 4 日まで毎日、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	適用後時間					
			1 時間	24 時間	2 日	3 日	4 日	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜混濁	4	0	0.8	0.7	0.2	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	0.5	0	0
		浮腫	4	0.5	0.2	0	0	0
	合計		1.5	2.3	1.2	0.2	0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	1.0	1.0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.3	0.7	0	0
		浮腫	4	0.7	0	0	0	0
	合計		1.7	2.3	1.7	0	0	

* 判定基準の最高評点

洗眼群および非洗眼群ともに、適用後 1 あるいは 24 時間後に、角膜の混濁、結膜発赤および結膜浮腫が認められた。洗眼群においては適用 72 時間後、非洗眼群においては 96 時間後にすべての刺激反応が消失した。

以上の結果から、ピロキロン 10% 粒剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性があると判断された。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.TF-06)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 10%粒剤

〔組成〕 ピロキロン : 10%

鉱物質微粉等: 90%

供試動物 : ハートレー系雌モルモット、8 週齢、体重 352~407 g 1 群 20 匹 (陽性対照群は 1 群 10 匹)

観察期間 : 31 日間

試験操作 : Buehler 法

感 作; 動物の左側胴部を剃毛し、検体の 50%水溶液 0.2 ml を直径 2.5 cm のパッチを用い貼付し、6 時間後に除去した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。陽性対照として 1%DNCB オリーブオイル溶液 0.2 ml を用いた。

惹 起; 最終感作の 14 日後に、剃毛した動物の右側胴部に検体の 50%水溶液 0.2 ml を直径 2.5 cm のパッチを用いて貼付し、6 時間後に除去した。陽性対照として 0.25%DNCB オリーブオイル溶液 0.2 ml を用いた。

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

結 果 : 各観察時間における平均皮膚反応評点および感作陽性率を表 1 に示した。

表 1. 皮膚反応評点および感作陽性率

	群		供試 動物数	皮膚反応評点		陽性 動物数	陽性率 (%)
	感作	惹起		24 時間後	48 時間後		
検体	50%検体溶液	50%検体溶液	20	0	0	0	0
	—	50%検体溶液	20	0	0	0	0
陽性* 対照	1%DNCB	0.25%DNCB	10	1.7	1.4	10	100
	—	0.25%DNCB	10	0	0	0	0

* 陽性対照群 (DNCB: 2,4-ジニトロクロロベンゼン) については、試験受託者が定期的に実施している結果を記載した (試験番号 I-1975、試験期間 2002 年 12 月 27 日から 2003 年 4 月 10 日)。

検体感作群では、惹起貼付除去 24 および 48 時間後のいずれの観察においても皮膚反応は認められず、陽性率は 0 %であった。非感作群でも同様に、いずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、全動物に軽度から中等度の紅斑がみられた。一般状態および体重の変化について投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、ピロキロン 10%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(2) ピロキロン 12%粒剤の急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.TF-01)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度 : 12%粒剤

[組成] ピロキロン : 12%
鉍物質微粉等 : 88%

供試動物 : Crj: CD (SD) 系ラット、7 週齢、体重 雄 233~248 g 雌 165~179 g、
1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 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経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。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)	0、2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 > 5000
死亡開始時間 および終了時間*	雄: 投与後 6 時間 雌: 投与後 4 時間
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2500

* 雌雄各 1 例のみ死亡が認められたため

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、腹臥および正向反射の消失が見られたが、いずれも投与翌日には回復した。また、体重変化では、投与翌日に増加抑制が認められた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.TF-02)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 12%粒剤

[組成] ピロキロン : 12%
鉍物質微粉等 : 88%

供試動物 : Crj: CD-1 (ICR) 系ラット、7 週齢、体重 雄 30.4~32.5 g 雌 22.0~23.8 g
1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 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て経口投与した。投与前に 1 時間絶食した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分から発現 投与後 1 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	> 5000

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動の低下、腹臥および正向反射の消失が見られたが、いずれも投与翌日には回復した。また、体重変化では、投与翌日に増加抑制が認められた。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.TF-03)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 12%粒剤

[組成] ピロキロン : 12%
鉍物質微粉等 : 88%

供試動物 : Crj: CD (SD) 系ラット、7週齢、体重 雄 270~280 g 雌 168~188 g
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14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て、剃毛した背部皮膚に24時間塗布した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。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)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	> 2000

中毒症状および剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. TF-04)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 12%粒剤

[組成] ピロキロン : 12%

鉍物質微粉等 : 88%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、14~15 週齢、体重 2.71~2.96 kg、雌 6 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を注射用水で湿らせ、剃毛した動物の背中の皮膚 (2.5 cm 四方) に適用した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用水を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 時間および 72 時間後に適用部位の刺激性変化 (虹斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

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。

変化	最高* 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表中の数値は 6 匹の平均値、*判定基準の最高評点

以上の結果から、ピロキロン 12%粒剤はウサギの皮膚に対して、刺激性がないものと判断された。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.TF-05)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体の純度： 12%粒剤

〔組成〕 ピロキロン : 12%

鉍物質微粉等 : 88%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、14~15 週齢、体重 2.76~3.25 kg、雌 9 匹

観察期間 : 4 日間

投与方法 : 検体を 0.1 g を左眼に適用し、3 匹は 2~3 分後に洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。

観察項目 : 適用後 1、24、48、72 時間および 4 日後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農水省ガイドラインに従って採点した。

試験結果 : 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	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜混濁	4	0	1.0	0.83	0.17	0	
	虹 彩	2	0	0.17	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.33	0.5	0	0
		浮腫	4	1.0	0.33	0	0	0
	合 計	13	2.0	2.83	1.33	0.17	0	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	0.67	0.33	0	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.67	1.0	0	0	0
		浮腫	4	1.0	0	0	0	0
	合 計	13	1.67	1.67	0.33	0	0	

* 判定基準の最高評点

洗眼群および非洗眼群ともに、適用後 1 あるいは 24 時間後に、角膜の混濁、結膜発赤および結膜浮腫が認められた。その他に非洗眼群では虹彩の異常が認められた。非洗眼群では適用 4 日後、洗眼群においては適用 72 時間後にすべての刺激反応が消失した。

以上の結果から、ピロキロン 12%粒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判断された。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.TF-06)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: 12%粒剤

[組成] ピロキロン : 12%

鉍物質微粉等 : 88%

供試動物 : ハートレー系雌モルモット、6週齢、体重 268~336 g、1群 20 匹 (但し、陽性対照群は 1群 10 匹)

観察期間 : 30 日間

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠:

感作: 左側胴部に検体の 50%水溶液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチを用いて貼付し、6 時間後に除去した。同様の操作を 7 日毎に合計 3 回実施した。陽性対照として 1%DNCB オリーブ油溶液 0.2 mL を用いた。

惹起: 最終感作の 14 日後に剃毛した動物の右側胴部に検体の 50%水溶液 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチを用いて貼付し、6 時間後に除去した。陽性対照として 0.25%DNCB オリーブ油溶液 0.2 mL を用いた。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を Draize の基準により肉眼的に観察した。

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	供動物数	検体度 (%)	感作反応動物数										平均評点		陽動物数	感陽作性率 (%)		
			24 時間					48 時間					24 時間	48 時間				
			皮膚反応評点															
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4									
検体	感作群	20	50	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
	対照群	20	50	紅斑	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0				
陽性対照 (DNCB)	感作群	10	0.25	紅斑	0	5	5	0	0	0	5	5	0	0	2.0	1.6	10	100
				浮腫	5	5	0	0	0	9	1	0	0	0				
	対照群	10	0.25	紅斑	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
				浮腫	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0				

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数/供試動物数×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シンジェンタジャパン株式会社にある。

検体の感作群および対照群とも皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。一方、陽性対照群においては、感作群で紅斑および浮腫が認められ、陽性率は100%であった。

以上の結果から、ピロキロン12%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(3) ピロキロン 24%粒剤 (コラトップジャンボ) の急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.TF-01)

試験機関 :

報告書作成年 : 2003 年 [GLP 対応]

検体の純度 : ピロキロン 24%粒剤 (コラトップジャンボ)

[組成] ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crj:CD (SD) IGS]、8 週齢、体重 雌 182~198 g、
1 群雌 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して、経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。
10 mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。毒性試験ガイドライン「毒性等級法」に
従い、検体の急性毒性が極めて弱いと予想されたことから 2000 mg/kg を開始投与量
とし、第 2 および第 3 投与段階は 300 mg/kg を選択した。

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

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間 および終了時間	投与後 4 時間から開始 投与後 6 時間に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分に発現 投与後 6 時間に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

毒性症状としては、自発運動の減少、よろめき歩行および腹臥が観察された。2000 mg/kg 投与群で 2 例が死亡した。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.TF-02)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップジャンボ)

[組成] ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物: Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)]、8 週齢、体重 雄 167~276 g 雌 223~241g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を蒸留水 0.5 ml で湿らせて剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 > 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現 および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

3) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.TF-03)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップジャンボ)

[組成] ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、17 週齢、体重 3.23~3.38 kg、雌 3 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を 0.5 ml 射用水で湿らせ、剃毛した動物の左側背部皮膚(2.5 cm 四方)に適用し、閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とした。なお、右側背部皮膚を対照部位とした。

観察項目 : 暴露終了 1、24、48 および 72 時間後に、適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	検体除去後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	4	2	1	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.3	0.7	0.3	0
	浮腫	4	0	0	0	0

暴露後 1 時間後に評点 1 または 2 の紅斑が前例に認められたが、72 時間後までにはすべて消失した。一般状態および体重に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ピロキロン 24%粒剤 (ジャンボ) はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断された。

4) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No.TF-04)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップジャンボ)

[組成] ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.45~2.66 kg、非洗眼群; 雌 3 匹、洗眼群; 雌 3 匹

観察期間 : 13 日間

投与方法 : 検体を 0.1 g を左眼の結膜嚢内に適用した。右眼は無処置対照とした。
洗眼群は検体投与 30 秒後に注射用水で洗眼した。右眼は洗眼のみを行った。

観察項目 : 適用後 1、24、48、72 および 96 時間後に、その後は投与 12 日後まで 1 日 1 回角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。投与 24 時間後には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を用いて角膜の染色斑の有無を観察した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。
一般状態は、投与直後、投与 6 時間後までは 1 時間毎に、投与翌日以降は投与 12 日後まで 1 日 1 回観察した。体重は、投与日、7 日後および観察終了日 (投与 12 日後) に測定した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点を表 1~2 に示した。

非洗眼群では、投与 1 時間後に角膜混濁 (混濁度: 評点 1、広さ: 評点 4)、結膜発赤 (評点 1)、結膜浮腫 (評点 1 又は 2) および分泌物 (評点 2) が全例 (3/3 例)、虹彩の異常 (評点 1) が 2/3 例に認められた。投与 24 時間後の観察では、角膜混濁 (混濁度: 評点 1、広さ: 評点 2 又は 3)、虹彩の異常 (評点 1)、結膜発赤 (評点 2)、結膜浮腫 (評点 1 又は 2) および分泌物 (評点 1 又は 2) が全例 (3/3 例) に認められた。また、角膜におけるフルオレセインの染色斑は、角膜混濁を呈した全例に認められた。刺激反応はその後次第に軽減し、投与 5 日後には 2/3 例で刺激反応の消失が認められたが、他の 1/3 例では角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫および分泌物が継続して見られたが、投与 7 日後の観察では角膜混濁が見られたのみであった。1/3 例の角膜混濁は、投与 11 日後まで継続して認められたが、投与 12 日後には消失した。眼のその他の変化として、閉眼が投与直後から投与 24 時間後まで全例ないし 2/3 例で観察された。非洗眼群における最大値は、投与 1 時間後の 32.7

であった。

洗眼群においては、投与1時間後に角膜混濁（混濁度：評点1、広さ：評点3又は4）、結膜発赤（評点1）、結膜浮腫（評点2）および分泌物（評点1又は2）が全例（3/3例）に認められた。投与24時間後の観察では、角膜混濁（混濁度：評点1、広さ：評点1又は2）、結膜発赤（評点1又は2）および分泌物（評点1）が全例（3/3例）、虹彩の異常（評点1）および結膜浮腫（評点1）が2/3例に認められた。また、角膜におけるフルオレセインの染色斑は、角膜混濁を呈した全例に認められた。以後、刺激反応は軽減を示し、72時間後には全ての動物で刺激反応は消失が認められた。その他の変化として、閉眼が投与直後から投与6時間後まで全例ないし2/3例で観察された。洗眼群における最大値は、投与1時間後の27.7。

なお、対照群の観察では、各試験群とも角膜、虹彩および結膜に変化は見られなかった。

一般状態および体重に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ピロキロン24%粒剤（ジャンボ）はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと判断された。

表 1. 刺激性変化の評点結果 (1時間～6日までの観察)

項 目		最高 評点	投与後時間**および平均評点								
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日		
非洗眼群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	0	0
			範囲	4	4	2	2	2	2	0	0
		虹彩		2	1	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	0	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0	0
			分泌物	3	2	2	2	2	1	0	0
		合計*		110	33	25	25	23	12	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	0	0
			範囲	4	4	3	3	3	1	0	0
		虹彩		2	0	1	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	0	0
			浮腫	4	2	2	1	1	1	0	0
			分泌物	3	2	2	1	1	1	0	0
		合計*		110	30	32	28	28	9	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1
			範囲	4	4	2	3	3	3	3	1
		虹彩		2	1	1	1	1	1	1	0
		結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	1
浮腫			4	2	1	1	1	1	1	0	
分泌物			3	2	1	1	1	1	1	0	
合計*		110	35	28	28	28	28	28	7		
平均		-	32.7	28.3	27.0	26.3	16.3	9.3	2.3		
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	1.0	1.0	0.7	0	0	0	0	
		範囲	4	3.7	1.7	1.0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0.7	0.0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.0	1.7	1.0	0	0	0	0	
		浮腫	4	2.0	0.7	0.3	0	0	0	0	
		分泌物	3	1.7	1.0	0.7	0	0	0	0	
	合計*		110	27.7	18.3	9.0	0	0	0	0	

*合計：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁} \times \text{範囲} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

**5日以後については、変化が軽減した観察時点を記載した

表 2. 刺激性変化の評点結果 (7~12 日までの観察)

項 目			最高 評点	投与後時間**および平均評点						
				7 日	8 日	9 日	10 日	11 日	12 日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			範囲	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
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
		合計*			110	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0
			範囲	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
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0
		合計*			110	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	0
			範囲	4	1	1	1	1	1	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	
分泌物			3	0	0	0	0	0	0	
合計*			110	5	7	5	5	5	0	
平均			-	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	0	
洗 眼 群 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	
		範囲	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	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	
	合計*			110	0	0	0	0	0	0

*合計：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁} \times \text{範囲} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

**5 日以後については、変化が軽減した観察時点を記載した

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.TF-05)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度 : ピロキロン 24%粒剤 (コラトップジャンボ)

[組成] ピロキロン : 24%

鉱物質細粒等 : 76%

供試動物 : ハートレー系白色モルモット、5~6 週齢 (感作誘導開始日)、雌 30 匹 (感作群 : 20 匹、非感作群 : 10 匹)、体重 297~370 g

観察期間 : 48 時間観察

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠;

感 作; 25%希釈液 0.2 mL をリント布 (直径 2.5 cm) に塗布し、動物の剃毛した左側腹部に 6 時間閉塞貼付した。非感作群には感作群と同様の方法で注射用水 0.2 mL を閉塞貼付した。これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹 起; 右側腹部を剃毛し、最終感作から 14 日後に、5%希釈液 0.2 mL をリント布 (直径 2.5 cm) に塗布し、6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を観察し、Magnusson & Kligman の基準 (1969 年、1970 年) 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

中毒症状は、感作開始日から惹起後の皮膚観察終了日（30日後）まで、1日1回観察した。体重は、感作開始日、最終感作日（14日後）、惹起日（28日後）および観察終了日（30日後）に測定した。

結果：各観察時間における平均皮膚反応評点および感作陽性率を表1に示した。

表1. 皮膚反応評点および感作陽性率

	群		供 試 動物数	皮膚反応評点 (平均)		陽 性 動物数	陽性率 (%)
	感作	惹起		24 時間後	48 時間後		
検体	25%検体	5%検体	20	0	0	0	0
	注射用水	5%検体	10	0	0	0	0
陽性*	1%DNCB	0.25%DNCB	10	2.7	2.3	10	100
		エタノール	10	0	0	0	0
対照	エタノール	0.25%DNCB	5	0	0	0	0
		エタノール	5	0	0	0	0

*陽性対照群（DNCB：2,4-ジニトロクロロベンゼン）のデータは、2002年12月27日から2003年4月10日に実施した結果を記載した。

感作群および非感作群ともに惹起貼付除去24時間および48時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められず、平均皮膚反応評点は0であり、陽性率は0であった。

一般状態および体重には、特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下においてモルモットに対して皮膚感作性はないと判断された。

(4) ピロキロン 24%粒剤 (コラトップ粒剤 24) の急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.TF-01)

試験機関 :

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 : ピロキロン 24%粒剤 (コラトップ粒剤 24)

〔組成〕 ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)], 8 週齢、体重 雌 182~193 g
1 群雌 3 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して、経口投与した。投与前に 16 時間絶食した。
10 mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。毒性試験ガイドライン「毒性等級法」に従い、検体の急性毒性が極めて弱いと予想されたことから 2000 mg/kg を開始投与量とし、第 2 および第 3 投与段階は 300 mg/kg を選択した。

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

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	300、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	300 < LD ₅₀ ≤ 2000
死亡開始時間 および終了時間	投与後 15 分から開始 投与後 2 時間に終了
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 分に発現 投与後 4 時間に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状として、雌雄に関係なく腹臥、横臥および自発運動の減少が観察された。
2000 mg/kg 投与群で全例が死亡した。

2) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.TF-02)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップ粒剤 24)

[組成] ピロキロン : 24%

鉱物質細粒等 : 76%

供試動物 : Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)]、8 週齢、体重 雄 270~279 g 雌 204~224 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を蒸留水 0.3 ml で湿らせて剃毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死 14 日間観察した。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)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌・雄 >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および剖検所見について、特記すべき変化は認められなかった。

3) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No.TF-03)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップ粒剤 24)

[組成] ピロキロン : 24%

鉱物質細粒等 : 76%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、18 週齢、雌 3 匹、体重 3.28~3.55 kg

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体を注射用水で湿らせ、剃毛した動物の左側背部皮膚(2.5 cm 四方)に適用し、閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とした。なお、右側背部皮膚を対照部位とした。

観察項目 : 暴露後 1、24、48 および 72 時間後に、適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	検体除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

(3 匹の平均値)

いずれの観察時点でも、刺激性反応は認められず、皮膚一次刺激指数は 0 であった。一般状態および体重に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ピロキロン 24%粒剤は、ウサギの皮膚に対して刺激性がないものと思われる。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.TF-04)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップ粒剤 24)

[組成] ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物 : 日本白色種ウサギ、15 週齢、体重 2.45~2.66 kg、非洗眼群; 雌 3 匹、洗眼群; 雌 3 匹

観察期間 : 13 日間

投与方法 : 検体を 0.1 g を左眼の結膜嚢内に適用した。右眼は無処置対照とした。洗眼群は検体投与 30 秒後に注射用水で洗眼した。右眼は洗眼のみを行った。

観察項目 : 適用後 1、24、48、72 および 96 時間後に、その後は投与 13 日後まで 1 日 1 回角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。投与 24 時間後には 2%フルオレセインナトリウム水溶液を用いて角膜の染色斑の有無を観察した。刺激性の評価は Kay and Calandra の方法で行った。一般状態は、投与直後、投与 6 時間後までは 1 時間毎に、投与翌日以降は投与 13 日後まで 1 日 1 回観察した。体重は、投与日、7 日後および観察終了日 (投与 13 日後) に測定した。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点を表 1 に示した。

非洗眼群では、投与 1 時間後に角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫 (いずれも評点 1~2) および分泌物 (評点 1~3) が全例で、虹彩の異常 (評点 1) が 1/3 例に認められた。投与 24 時間後の観察では虹彩の異常 (評点 1) が全例で認められ、角膜混濁および結膜発赤は亢進を示した (評点 2~3)。その後刺激性反応は次第に減少し、投与 7 日後の観察では角膜混濁 (評点 1) が 2/3 例で認められたが、投与 13 日後までに全ての刺激性反応は消失した。その他の変化として閉眼が観察された。総合評点の最大値は投与 24 時間後の 28.7 であった。洗眼群では、投与 1 時間後に角膜発赤、結膜浮腫 (いずれも評点 1~2) および分泌物 (評点 2~3) が全例で、角膜混濁 (評点 1~2) および虹彩の異常 (評点 1) が 2/3 例に認められた。投与 24 時間後の観察では角膜混濁は全例で認められ、結膜発赤は 1/3 例で亢進したが、それ以外の変化は漸時軽減し、投与 7 日後までに全ての刺激性反応は消失した。その他の変化として閉眼が観察された。総合評点の最大値は投与 1 時間後の 19.0 であり、明らかな洗眼効果が認められた。

一般状態および体重に特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ピロキロン24%粒剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと思われる。

表 1. 刺激性変化の評点結果

項 目		最高 評点	投与後時間**および平均評点									
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	5 日	7 日	12 日	13 日	
非洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.7	0.7	0.3	0.0
		範囲	4	1.7	3.0	2.3	2.0	1.3	0.7	0.7	0.3	0.0
	虹彩		2	0.3	1.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発 赤	3	1.7	2.3	1.7	1.3	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0
		浮 腫	4	2.0	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0	1.0	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計*		110	21.3	28.7	20.0	16.3	8.7	4.7	3.3	1.7	0.0
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	混濁	4	0.7	1.0	0.7	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
		範囲	4	1.0	1.7	1.0	0.3	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発 赤	3	1.3	1.7	1.0	0.7	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
		浮 腫	4	1.7	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.3	1.3	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計*		110	19.0	18.0	8.3	3.0	2.3	2.3	0.0	0.0	0.0

*合計：以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁} \times \text{範囲} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2$$

**5 日以後については、変化が軽減した観察時点を記載した

5) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.TF-05)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体の純度: ピロキロン 24%粒剤 (コラトップ粒剤 24)

[組成] ピロキロン : 24%

鉍物質細粒等 : 76%

供試動物 : ハートレー系白色モルモット、6 週齢 (感作誘導開始日)、体重 326~421 g、雌 30 匹 (感作群: 20 匹、非感作群: 10 匹)

観察期間 : 2 日間観察

試験操作 : Buehler 法

投与量設定根拠:

感作; 50%検体 0.2 ml をリント布 (直径 2.5 cm) に塗布し、動物の剃毛した左側腹部に 6 時間閉塞貼付した。非感作群には感作群と同様の方法で注射用水 0.2 ml を閉塞貼付した。これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹起; 最終感作の 14 日後に、右側腹部を剃毛し、50%検体 0.2 ml をリント布 (直径 2.5 cm) に塗布し、6 時間閉塞貼付した。

観察項目 : 惹起 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応を観察し、Magnusson & Kligman の基準 (1969 年、1970 年) に従って判定した。

一般状態は、感作誘導開始日から惹起後の皮膚観察終了日 (30 日後) まで、1 日 1

回観察した。体重は、感作誘導開始日、最終感作日（14日後）、惹起日（28日後）および観察終了日（30日後）に測定した。

結果：各観察時間における平均皮膚反応評点および感作陽性率を表1に示した。

表1. 皮膚反応評点および感作陽性率

	群		供 試 動物数	皮膚反応評点 (平均)		陽 性 動物数	陽性率 (%)
	感作	惹起		24 時間後	48 時間後		
検体	50%検体	50%検体	20	0	0	0	0
	注射用水	50%検体	10	0	0	0	0
陽性*	1%DNCB	0.25%DNCB	10	2.9	2.9	10	100
対照	エタノール	0.25%DNCB	5	0	0	0	0

*陽性対照群（DNCB：2,4-ジニトロクロロベンゼン）のデータは、2005年6月16日から9月30日に実施した結果を記載した。

感作群および非感作群ともに惹起貼付除去24時間および48時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められず、平均皮膚反応評点は0であり、陽性率は0であった。

一般状態および体重には、特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、ピロキロン24%粒剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

4. 参考

- 1) ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 No.TR-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シンジェンタジャパン株式会社にある。

2) マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No.TR-02)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

3) ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No.TR-03)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4) マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No.TR-04)

5) ラットにおける急性吸入毒性試験(水和剤)

(資料 No.TR-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シンジェンタジャパン株式会社にある。

6) ラットにおける催奇形性試験

(資料No. TR-06)

ピロキロン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 12.5 mg/kg/day と判断した。また、胎児動物における無毒性量は 75 mg/kg/day 以上と判断され、ラットに対して催奇形性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シンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。