

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

Ⅷ. 毒性

<毒性試験一覧表>

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1 群当り 供 試 数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
1-1 (GLP)	急性毒性試験 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 5 匹	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	ハンテイトン ライフ サイエン 社 (1998)	36
1-2 (GLP)		ラット	♂♀各 5 匹	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	ハンテイトン リサーチ センター 社 (1988)	37
1-3 (GLP)		ラット	♂♀各 5 匹	吸入	♂♀ 5150 mg/m ³	♂♀ >5150 mg/m ³	インペスカ リサーチ インターナ ショナル社 (1992)	38
1-4 (GLP)	8.5 % 乳剤 急性毒性試験 (14 日間観察)	ラット	♂♀各 5 匹	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	ハンテイトン ライフ サイエン 社 (1996)	40
1-5 (GLP)		ラット	♂♀各 5 匹	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000		41
2-1 (GLP)	眼粘膜刺激性 (7 日間観察)	ウサギ	非洗眼 6 匹	点眼	72 mg (0.1 ml)	刺激性なし	ハンテイトン リサーチ センター 社 (1988)	42
2-2 (GLP)	8.5 % 乳剤 眼粘膜刺激性 (18 日間観察)	ウサギ	非洗眼 3 匹	点眼	0.1 ml	重度の刺激性	メトコン コントラクトラボ社 (1996)	43
2-3 (GLP)	8.5 % 乳剤 100 倍希釈液 眼粘膜刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	非洗眼 3 匹	点眼	0.1 ml	刺激性なし	ハンテイトン ライフ サイエン 社 (2000)	45
2-4 (GLP)	皮膚刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	6 匹	貼布	0.5 g	刺激性なし	ハンテイトン リサーチ センター 社 (1988)	46
2-5 (GLP)	8.5 % 乳剤 皮膚刺激性 (13 日間観察)	ウサギ	6 匹	貼布	0.5 g	中等度の刺激性	ハンテイトン ライフ サイエン 社 (1996)	47
3-1 (GLP)	皮膚感作性 maximization 法	モルモット	♂ 20 匹 (対照 10 匹)	皮内投与 及び貼布	感作：皮内 10 %、経皮 80 % 惹起：80、40 %	陰性	ハンテイトン ライフ サイエン 社 (1997)	48
3-2 (GLP)	8.5 % 乳剤 皮膚感作性 maximization 法	モルモット	♂ 20 匹 (対照 10 匹)	皮内投与 及び貼布	感作：皮内 0.5 %、 経皮 100 % 惹起：30、15 %	弱い陽性	ハンテイトン ライフ サイエン 社 (1998)	50

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1 群当り 供 試 数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
4-1 (GLP)	亜急性毒性試験 (90 日間) 回復期間 (4 週間)	ラット	♂♀各10匹 (回復群： ♂♀各5匹)	混餌	♂♀ 0, 50, 100, 10000, 20000 ppm ♂ 0, 4.2, 8.3, 818.5, 1666.9 ♀ 0, 4.7, 8.9, 871.0, 1820.6 mg/kg/日	♂♀ <50 ppm ♂ <4.2 ♀ <4.7	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (1998)	52
4-2 (GLP)	亜急性毒性試験 (90 日間) 回復期間 (8 週間)	マウス	♂♀各12匹 (回復群： ♂♀各6匹)	混餌	♂♀ 0, 30, 100, 1000, 10000 ppm ♂ 0, 4.2, 12.8, 135.9, 1391.9 ♀ 0, 4.7, 15.2, 135.6, 1493.1 mg/kg/日	♂♀ 30 ppm ♂ 4.2 ♀ 4.7	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (1998)	59
4-3 (GLP)	亜急性毒性試験 (90 日間) 回復期間 (4 週間)	ビーグル犬	♂♀各4匹 (回復群： ♂♀各2匹)	経口	♂♀ 0, 100, 300, 1000 mg/kg/日	♂♀ <100	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (1998)	66
4-4 (GLP)	亜急性毒性試験 (90 日間)	ビーグル犬	♂♀各4匹	経口	♂♀ 0, 10 mg/kg/日	♂♀ 10	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (1998)	73
4-5 (GLP)	反復経口神経毒 性試験 (90 日間)	ラット	♂♀各10匹	混餌	♂♀ 0, 200, 2000, 20000 ppm ♂0, 17.5, 173.9, 1752.2 ♀0, 20.5, 206.9, 1999.5 mg/kg/日	♂♀ 20000 ppm ♂ 1752.2 ♀ 1999.5 神経毒性なし	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (2002)	78
5-1 (GLP)	慢性/発がん性 併合試験 (12/24 ヲ月)	ラット	慢性毒性 ♂♀各20匹 発がん性 ♂♀各52匹	混餌	♂♀ 0, 25, 700, 20000 ppm ♂ 0, 1.1, 30.6, 884.2 ♀ 0, 1.4, 39.5, 1113.5 mg/kg/日	♂♀ 25 ppm ♂ 1.1 ♀ 1.4 発がん性なし	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (2000)	83
5-2 (GLP)	慢性毒性試験 (12 ヲ月)	ビーグル犬	♂♀各4匹	経口	♂♀ 0, 10, 100, 1000 mg/kg/日	♂♀ 10	ハンテント'ン ライフ サイエンス 社 (1999)	102
5-3 (GLP)	発癌性試験 (18 ヲ月)	マウス	♂♀各51匹 (衛星群：♂ ♀各15匹)	混餌	♂♀ 0, 30, 450, 7000 ppm ♂ 0, 3.6, 53.4, 800.0 ♀ 0, 4.3, 63.3, 913.4 mg/kg/日	♂♀ 30 ppm ♂ 3.6 ♀ 4.3 発がん性なし	ハンテント'ン ライフサイエンス 社 (2000)	110

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1 群当り 供 試 数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
6-1 (GLP)	繁殖試験 (2 世代)	ラット	♂♀各 28 匹	混餌	♂♀ 0, 1000, 4000, 12000 ppm F0 ♂ 0, 74.2, 297.5, 894.9 ♀ 0, 90.7, 360.9, 1078.9 F1 ♂ 0, 97.8, 390.2, 1182.6 ♀ 0, 106.0, 417.9, 1254.3	親♂ <1000 ppm 親♀ <1000 ppm 児 <1000 ppm 親♂ <74.2 親♀ <90.7 繁殖性に対して影 響なし	ハンテント'ン ライフサイエンス 社 (1999)	123
6-2 (GLP)	催奇形性試験	ラット	♀ 22 匹	経口	♀ 0, 250, 500, 1000	母体: 1000 胎児: 1000 催奇形性なし	ハンテント'ン ライフサイエンス 社 (1997)	132
6-3 (GLP)	催奇形性試験	ウサギ	♀ 22 匹	経口	♀ 0, 100, 300, 1000	母体: 300 胎児: 100 催奇形性なし	ハンテント'ン ライフサイエンス 社 (1998)	136
7-1 (GLP)	復帰変異試験	カネネ球菌 大腸菌	TA1535, TA1537, TA98, TA100 WP2 <i>uvrA</i>		0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000 (μg/plate)	陰性	ハンテント'ン ライフサイエンス 社 (1997)	140
7-2 (GLP)	染色体異常試験	リンパ球	ヒト培養リンパ球		直接法及び代謝活性化法 0, 40, 200, 1000	陰性	ライフサイエンスリサーチ社 (1992)	142
7-3 (GLP)	小核試験	マウス	♂♀各 5 匹	経口	0, 1250, 2500, 5000	陰性	ハンテント'ン リサーチ センター 社 (1989)	144

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

資料 No.	試験の種類 期 間	供試動物	1 群当り 供 試 数	投与方法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
8-1 (GLP)	中枢神経系 (Irwin 法)	マウス	♂4 匹	経口	0, 500, 1000, 2000	2000	ハンテッドンライフサイエンス 社 (2000)	146
8-2 (GLP)	中枢神経系 (ヘキソバルビタル睡眠)	マウス	♂♀各 5 匹	経口	0, 500, 1000, 2000	1000		147
8-3 (GLP)	循環器/呼吸器 系	ビーグル犬 (麻酔下)	♀4 匹	十二指腸 内	0, 2000	2000		148
8-4 (GLP)	自律神経系 (節前刺激、頸動 脈閉塞、ノルアドレ リン投与)	ネコ (麻酔下)	♂4 匹	十二指腸 内	0, 2000	2000		149
8-5 (GLP)	消化器系 (炭末輸送能)	マウス	♂10 匹	経口	0, 500, 1000, 2000	2000		150
8-6 (GLP)	消化器系 (胃液分泌)	ラット	♂10 匹	十二指腸 内	0, 500, 1000, 2000	2000		151
8-7 (GLP)	協調運動 (回転棒)	マウス	♀10 匹	経口	0, 500, 1000, 2000	2000		152
8-8 (GLP)	尿分泌 (量、電解質)	ラット	♂8 匹	経口	0, 500, 1000, 2000	1000		153
8-9 (GLP)	溶血作用	ヒト赤血球	3 人	<i>in vitro</i>	0, 0.1, 0.3, 1.0 mg/ml	0.3 mg/ml		154
8-10 (GLP)	血液凝固系 (Clotting time, APTT, PT)	ラット	♂12 匹	経口	0, 500, 1000, 2000	2000		155

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

1. 急性毒性

(資料 1-1)

ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット、4～7 週齢、体重：雄 84～104 g 雌 98～105 g、一群雌雄各 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(投与容量 2 ml/100 g)。動物は投与前に 1 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。体重は 0、7 及び 14 日目(投与当日を 0 日目として)に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後 10 分から発現 投与後 5 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

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛及び円背位が投与当日に観察された。体重推移及び剖検において検体の影響は認められなかった。

(資料 1-2)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関:ハンティンドン リサーチ センター社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年:1988年

検体の純度:

試験動物 : SD系ラット、7~10週齢、体重:雄 227~249 g 雌 200~217 g、一群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を蒸留水で50%w/vとしたものを刈毛した背部皮膚(5×5 cm)に均一に塗布し、処理部位をガーゼで覆い、不浸透性テープで24時間閉塞貼付した。その後、処理部位を温水で洗い、吸取紙で水分を除去し、観察を行った。

試験項目 : 皮膚反応を含む中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は0、7及び14日目(投与当日を0日目として)に測定した。試験終了時に全動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	異常は認められなかった
無毒性量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000

一般状態、体重推移及び剖検において検体の影響は認められなかった。また、処理部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

(資料 1-3)

ラットにおける急性吸入毒性試験

試験機関: インベレスク リサーチ インターナショナル社
 英国 [GLP 対応]
 報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

試験動物 : SD 系ラット、体重: 雄 184~209 g 雌 147~173 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 微粉碎した検体を Rotating Brush 粉じん発生装置にて粉末エアロゾルを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。なお、5150 mg/m³ は粉末エアロゾル発生可能な最高濃度であった。

設定濃度 ; 32800 mg/m³ (技術的最高濃度)

実際濃度 ; 5150 mg/m³

空气中濃度は、暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/m ³)	32800
実際濃度 (mg/m ³)	5150
粒子径分布 ¹⁾ (μm)	(%)
>10.0	17.6
6.0 ~10.0	28.8
3.5 ~ 6.0	23.5
2.0 ~ 3.5	20.2
0.9 ~ 2.0	5.3
0.5 ~ 0.9	2.3
0.25 ~ 0.5	2.3
空気力学的質量中位径 (μm) ²⁾	4.6
吸収可能な粒子 (<10 μm) の割合 (%)	82.4
チャンバー容積 (ℓ)	45
チャンバー内通気量 (ℓ/分)	25
暴露条件	粉末エアロゾル 4 時間 鼻部暴露

¹⁾ : 重量測定法により 2 回測定した平均

²⁾ : 10 μm 未満の粒子径分布より申請者が算出

試験項目 : 暴露中、暴露後 1~2 時間及びその後の 14 日間、中毒症状及び生死を観察した。体重、摂餌量及び摂水量は試験終了日まで毎日測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査及び肺の重量測定を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 :

投与方法	吸入
暴露濃度(mg/m ³)	5150
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄ともに>5150
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	暴露期間中から発現 暴露終了後1~2時間で消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/m ³)	5150

体重増加は順調であった。一般状態において、暴露期間中に緩慢な努力性呼吸が認められ、また、暴露終了後に粗毛及び鼻部の赤色汚れが観察されたが、これらの変化は高濃度の粉塵に暴露したときの非特異的な反応である。剖検及び肺の重量測定において、検体の影響は認められなかった。

(資料 1-4)

ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:1996年

検体の純度:8.5%乳剤

組成;ノバルロン 8.5%
有機溶剤、界面活性剤 等 91.5%

試験動物:SD系ラット、8~12週齢、体重:雄200~219g 雌207~229g、一群雌雄各5匹

試験期間:14日間観察

方法:検体を原液のまま経口投与した(投与容量0.45ml/100g)。動物は投与前に一夜絶食させた。

試験項目:中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は0、7及び14日目(投与当日を0日目として)に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後1分から発現 投与後5日目に回復
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000

主な中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、円背位、あひる歩行、嗜眠、呼吸数減少及び鮮黄色尿が観察されたが、いずれも投与後5日目には回復した。体重推移及び剖検において検体の影響は認められなかった。

(資料 1-5)

ラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年:1996年

検体の純度:8.5%乳剤

組成;ノバルロン 8.5%
有機溶剤、界面活性剤等 91.5%

試験動物:SD系ラット、8~12週齢、体重:雄278~294g 雌233~274g、一群雌雄各5匹

試験期間:14日間観察

方法:検体を原液のまま刈毛した背部皮膚(面積は体表の約10%)に均一に塗布し、処理部位(約5cm×5cm)を多孔ガーゼで覆い、包帯で固定した後、不浸透性の耐水包帯で閉塞貼付した。24時間後にガーゼを除去し温水で洗浄を行い、吸取紙で乾かした後、観察を行った。

試験項目:皮膚反応を含む中毒症状及び生死を14日間観察した。体重は0、7及び14日目(投与当日を0日目として)に測定した。試験終了時に全動物について処理部位を含む肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄ともに>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後3日目から発現 投与後6日目に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000

一般状態及び剖検において検体の影響は認められなかったが、体重増加抑制が一部の個体に認められた。処理部位の皮膚に、雌の1例で投与後3~5日目に一過性の軽度な刺激性変化が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

2. 眼及び皮膚に対する刺激性

(1) 眼一次刺激性

(資料 2-1)

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

試験機関:ハンティンドン リサーチ センター社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:1988年

検体の純度:

試験動物 : ニュージーランド白色種雄ウサギ、10~13 週齢、体重 2.4~3.3 kg、非洗眼群 6 匹

試験期間 : 7 日間観察

方 法 : 検体の 0.1 ml (72 mg) を片側の目に投与した。

観察項目 : 投与後 1 時間、1 日、2 日、3 日、4 日及び 7 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECD405 に従って採点した。判定基準は日本国農林水産省の試験基準に準じた。

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。

群	項 目	最高 評点	投 与 後 時 間						
			1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	7 日	
非洗眼群 6 匹平均	角 膜	4	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	
	虹 彩	2	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	
	結 膜	発 赤	3	1.00(1)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)
		浮 腫	4	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)
	合 計			1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

()内は観察された変化の最大評点

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の変化は投与後 1 時間で発赤(最大評点が 1)が認められた。この変化は投与後 1 日には回復した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-2)

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

試験機関：メドコン コントラクトラボ社

ドイツ [GLP 対応]

報告書作成年：1996 年

検体の純度：8.5 %乳剤

組成；ノバルロン 8.5 %
有機溶剤、界面活性剤 等 91.5 %

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、非洗眼群 3 匹

試験期間：18 日間観察

方法：検体の 0.1 ml を片側の目に投与し、洗眼しなかった。

観察項目：投与後 1 時間、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日、14 日、15 日、16 日、17 日及び 18 日まで、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECD405 に従って採点した。刺激性の分類は EEC Directive 93/21/EEC によって行った。角膜混濁についてはフルオレセインを点眼して観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

群	項目	最高 評点	投 与 後 時 間						
			1 時間	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	
非洗眼群 3 匹平均	角 膜	4	1.00 (2)	1.33 (2)	2.00 (2)	1.67 (2)	1.67 (2)	1.67 (2)	
	虹 彩	2	0.00 (0)	0.33 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)	
	結 膜	発 赤	3	1.33 (2)	2.00 (2)	2.00 (2)	2.00 (2)	1.00 (1)	1.00 (1)
		浮 腫	4	1.67 (2)	2.67 (3)	2.67 (3)	2.00 (2)	1.00 (1)	1.00 (1)
	合計			4.00	6.33	7.67	6.67	4.67	4.67

項目	最高 評点	投 与 後 時 間					
		6 日	7 日	8 日	9 日	10 日	11 日
角 膜	4	1.67 (2)	1.67 (2)	1.67 (2)	1.00 (1)	1.00 (1)	1.00 (1)
虹 彩	2	0.67 (1)	0.67 (1)	0.67 (1)	0.67 (1)	0.33 (1)	0.33 (1)
結 膜	発 赤	3	0.67 (1)	0.67 (1)	0.67 (1)	0.67 (1)	0.67 (1)
	浮 腫	4	0.67 (1)	0.67 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
合計			3.67	3.67	3.00	2.33	2.00

項目	最高 評点	投 与 後 時 間					
		12 日	13 日	14 日	15 日*	16 日	17-18 日
角 膜	4	0.67 (1)	0.67 (1)	0.33 (1)	1.00 (1)	0.00 (0)	0.00 (0)
虹 彩	2	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
結 膜	発 赤	3	0.33 (1)	0.33 (1)	0.33 (1)	1.00 (1)	0.00 (0)
	浮 腫	4	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)	0.00 (0)
合計			1.00	1.00	0.67	2.00	0.00

()内は観察された変化の最大評点

* : 15 日以降は 1 匹の観察

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

全例に角膜の混濁、虹彩の充血及び結膜の発赤／浮腫が認められた。角膜の変化は投与後 12～16 日に、虹彩の変化は投与後 6～12 日に、結膜の変化は投与後 12～16 日にそれぞれ消失した。

以上の結果から、本 8.5 %乳剤はウサギの眼粘膜に対して、重度の刺激性があるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-3)

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験(製剤の 100 倍希釈液)

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:2000 年

検体の純度:8.5 %乳剤

組成;ノバルロン 8.5 %
有機溶剤、界面活性剤 等 91.5 %

試験動物 :ニュージーランド白色種雄ウサギ、非洗眼群 3 匹

試験期間 :72 時間観察

方法 : 検体を蒸留水で 100 倍に希釈した液 0.1 ml を片側の目に投与し、洗眼を行わなかった。

観察項目 : 投与後 1、24、48 及び 72 時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、OECD405、EEC Directive 92/69/EEC 及び EPA OPPTS 870.2400 に従って採点した。刺激性の分類は EEC Directive 93/21/EEC によって行った。

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。

群	項目	最高 評点	投 与 後 時 間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非洗眼群 3 匹平均	角 膜	混濁程度	4	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)
		混濁面積	4	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)
	虹 彩	2	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	
	結 膜	発 赤	3	0.67(1)	0.33(1)	0.00(0)	0.00(0)
		浮 腫	4	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)	0.00(0)
	合計			0.76	0.33	0.00	0.00

()内は観察された変化の最大評点

全例とも角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

2 例において、結膜の観察で投与後 1 時間で発赤(最大評点が 1)が認められ、1 例は投与後 24 時間に回復し、他の 1 例は投与後 2 日に回復した。

以上の結果から、本 8.5 %乳剤の希釈液(100 倍)はウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと考えられた。

(2) 皮膚一次刺激性

(資料 2-4)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

試験機関:ハンティンドン リサーチ センター社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:1988年

検体の純度:

試験動物 : ニュージーランド白色種雌雄ウサギ、10~13 週齢、体重 2.2~3.0 kg、一群 6 匹

試験期間 : 72 時間観察

方 法 : 検体の 0.5 g を蒸留水 0.5 ml で湿らせたガーゼ(2.5 cm²)に均一にのせ、刈毛した動物の背部皮膚に閉塞貼付した。貼付時間は 4 時間とし、貼付終了後に皮膚に残った検体を水で洗い流した。

観察項目 : 貼付終了後 30 分、24 時間、48 時間及び 72 時間に処理部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。また、刺激性の分類も Draize 法によって行った。

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			
		30 分	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

表の点数は 6 匹の平均点である。

観察したいずれの時間においても刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

(資料 2-5)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:1996年

検体の純度:8.5%乳剤

組成;ノバルロン 8.5%
有機溶剤、界面活性剤等 91.5%

試験動物:ニュージーランド白色種ウサギ、11~14週齢、体重2.3~3.2kg、一群6匹

試験期間:13日間観察

方法:検体の0.5mlを刈毛した動物の背部皮膚に適用し、ガーゼ(25×25mm)で覆い、閉塞貼付した。貼付時間は4時間とし、貼付終了後に皮膚に残った検体を温水で洗い流した。

観察項目:貼付終了後1時間、24時間、48時間、72時間及び13日までの毎日、処理部位の刺激性変化(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	投与後時間							
		1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日	6日	7日
紅斑・痂皮	4	0.0	1.8	1.3	1.5	1.5	0.7	0.8	0.3
浮腫	4	0.0	1.0	1.0	0.5	0.3	0.3	0.0	0.0
合計	8	0.0	2.8	2.3	2.0	1.8	1.0	0.8	0.3

項目	最高 評点	投与後時間						
		8日	9日	10日	11日	12日	13日	
紅斑・痂皮	4	0.3	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
合計	8	0.3	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	

表の点数:1時間~5日は6匹の平均点。6~7日は4匹の平均点。8日は3匹の平均点。
9~13日は2匹の平均点。

貼付後24時間にごく軽度の浮腫を伴う明瞭な紅斑が全例に認められた。全例とも皮膚反応は徐々に回復し、5~10日目に消失した。

以上の結果から、本8.5%乳剤はウサギの皮膚に対して、中等度の刺激性があるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

3. 皮膚感作性

(資料 3-1)

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]

報告書作成年:1997 年

検体の純度:

試験動物 :ハートレー系雄白色モルモット、約 4~7 週齢、体重 280~383 g、一群 20 匹(陽性対
照群 10 匹)

試験期間 :24 日間観察

方 法 :Maximization 法
投与量設定根拠;

感 作; 皮内感作は、検体処理群において刈毛した肩甲骨上の皮膚へ、注射用水とフロイント完全アジュバントとの等量混合エマルジョン、10%検体(溶媒として、5%アセトン-Alembicol D)溶液及び10%検体(溶媒として、フロイント完全アジュバント:5%アセトン-Alembicol Dの50:50の混合液)溶液の3種類各々0.1 mlを2カ所ずつ計6カ所に皮内投与した(皮内感作0日目)。陽性対照群は、陽性物質として10%ヘキシルシンナムアルデヒド(HCA)Alembicol D溶液を用いて同様な方法により処理した。また、各非感作群は、各溶媒を用いて同様な方法により処理した。

経皮感作は、検体処理群において皮内感作6日後に皮内感作部位を剃毛し、10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンで処理し、翌日(皮内感作7日後)その部位に80%検体アセトン溶液0.4 mlをパッチ(20×40 mm)に塗布したものを48時間閉塞貼付することにより行った。陽性対照群はHCA原液を用いて同様な方法により処理した。また、各非感作群は、各溶媒を用いて同様な方法により処理した。

惹 起; 検体処理群及び検体非感作群において、経皮感作2週間後に予め左側胴部を剃毛・剃毛した動物に、80%及び40%検体アセトン溶液各々0.2 mlをパッチ(20×20 mm)に塗布したものを左側胴部へ24時間閉塞貼付することにより行った。陽性対照群及び陽性対照非感作群においてはHCA原液を用いて同様な方法により処理した。

試験項目 : 惹起24及び48時間後に処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応の評価はMaximization法により行った。

一般状態は試験期間中毎日観察した。体重は0及び24日目(皮内感作を0日目として)に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 : 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数等を下表に示す。

群			供 試 動 物 数	皮膚反応が認められた動物数										感作 陽性率 (%)*			
				24 時間					48 時間								
感作濃度		惹起濃度		皮膚反応評点					皮膚反応評点					24hr	48hr		
				0	1-2	3	4	計	0	1-2	3	4	計				
検 体 処 理	皮内	10 %	40 %	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	経皮	80 %	80 %	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	皮内	0 %	40 %	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	経皮	0 %	80 %	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
陽 性 対 照	皮内	10 %	50 %	10	1	6	2	1	9/10	1	6	2	1	9/10	90	90	
	経皮	100 %	100 %	10	0	3	4	3	10/10	0	5	3	2	10/10	100	100	
	皮内	0 %	50 %	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	
	経皮	0 %	100 %	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0	

*感作陽性率(%) = 皮膚反応が認められた動物数 / 供試動物数 × 100

検体処理群において、皮膚反応はなんら認められなかった。一方、陽性対照群において、紅斑及び浮腫(評点1~4)が全例に認められた。

一般状態及び体重推移において、検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、検体はモルモットに対して、皮膚感作性はないものと考えられた。

(資料 3-2)

モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)

試験機関:ハンティンドン ライフ サイエンス社
英国 [GLP 対応]
報告書作成年:1998 年

検体の純度:8.5 %乳剤

組成;ノバルロン	8.5 %
有機溶剤、界面活性剤 等	91.5 %

試験動物 :ハートレー系雄白色モルモット、約4~7週齢、体重268~424 g、一群20匹(陽性対照群10匹)

試験期間 :24日間観察

方 法 :Maximization 法
投与量設定根拠;

感 作; 皮内感作は、検体処理群において剃毛した肩甲骨上の皮膚へ、注射用水とフロイント完全アジュバントとの等量混合エマルジョン、0.5 %検体(溶媒として注射用水)溶液及び0.5 %検体(溶媒として、フロイント完全アジュバント:注射用水の50:50の混合液)溶液の3種類各々0.1 mlを2カ所ずつ計6カ所に皮内投与した(皮内感作0日目)。陽性対照群は、陽性物質として10 %ヘキシルシンナムアルデヒド(HCA)Alemicol D溶液を用いて同様な方法により処理した。また、各非感作群は、各溶媒を用いて同様な方法により処理した。

経皮感作は、検体処理群において皮内感作1週間後に皮内感作部位を剃毛し、その部位に検体原液0.4 mlをパッチ(20×40 mm)に塗布したものを48時間閉塞貼付することにより行った。陽性対照群はHCA原液を用いて同様な方法により処理した。また、各非感作群は、各溶媒を用いて同様な方法により処理した。

惹 起; 検体処理群及び検体非感作群において、経皮感作2週間後に予め左側胴部を剃毛・剃毛した動物に、30 %及び15 %検体水溶液各々0.2 mlをパッチ(20×20 mm)に塗布したものを左側胴部へ24時間閉塞貼付することにより行った。陽性対照群及び陽性対照非感作群においてはHCA原液を用いて同様な方法により処理した。

試験項目 : 惹起24及び48時間後に処理部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。皮膚反応の評価はMaximization法により行った。

一般状態は試験期間中毎日観察した。体重は0及び24日目(皮内感作を0日目として)に測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は株式会社エス・ディー・エス バイオテックにある。

結 果 : 各観察時間において皮膚反応が認められた動物数等を下表に示す。

群			供試動物数	皮膚反応が認められた動物数										感作陽性率 (%) *		
				24 時間					48 時間							
感作濃度		惹起濃度		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24hr	48hr	
				0	1-2	3	4		0	1-2	3	4				
検体処理	皮内	0.5 %	15 %	20	15	5	0	0	5/20	19	1	0	0	1/20	25	5
	経皮	100 %	30 %	20	8	9	2	1	12/20	9	8	2	1	11/20	60	55
	皮内	0 %	15 %	20	19	1	0	0	1/20	20	0	0	0	0/20	5	0
	経皮	0 %	30 %	20	19	1	0	0	1/20	20	0	0	0	0/20	5	0
陽性対照	皮内	10 %	50 %	9	0	9	0	0	9/9	6	2	1	0	3/9	100	33
	経皮	100 %	100 %	9	0	6	2	1	9/9	2	5	1	1	7/9	100	78
	皮内	0 %	50 %	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
	経皮	0 %	100 %	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

*感作陽性率 (%) = 皮膚反応が認められた動物数 / 供試動物数 × 100
陽性対照感作群の 1 例が経皮感作後に死亡

検体処理群において、20 例中 12 例で皮膚反応(評点 1~4)が認められた。一方、陽性対照群において、紅斑及び浮腫(評点 1~4)が全例に認められた。

一般状態及び体重推移において、検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、本 8.5 % 乳剤はモルモットに対して、弱い皮膚感作性があるものと考えられた。