第 2 部　CTD の概要
一般名：アルチカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩
版番号：1.1

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

目次

2.6.7.1　毒性試験：一覧表....4
2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表....10
2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表....11
2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧....12
2.6.7.5　単回投与毒性試験....14
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験....16
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験....17
2.6.7.7A　反復投与毒性試験：重要な試験....17
2.6.7.7B　反復投与毒性試験：重要な試験....19
2.6.7.7C　反復投与毒性試験：重要な試験....23
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験....26
2.6.7.8A　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験....26
2.6.7.8B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞株を用いる染色体異常試験....28
2.6.7.8C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：遺伝子突然変異試験....29
2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験....31
2.6.7.9A　*In vivo* 遺伝毒性試験：骨髄小核試験（Articaine Hydrochloride）....31
2.6.7.9B　*In vivo* 遺伝毒性試験：骨髄小核試験
（Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate）....32
2.6.7.10　がん原性試験....33
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....34
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生への影響検討....35
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....40
2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....40
2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....44
2.6.7.13C　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....47
2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....52
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験....62
2.6.7.15　新生児を用いた試験....67
2.6.7.16　局所刺激性試験....67

2.6.7.17　その他の毒性試験.....68
2.6.7.17A　その他の毒性試験：急性毒性.....68
2.6.7.17B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験.....69
2.6.7.17C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験.....74
2.6.7.17D　*In Silico* 遺伝毒性試験.....78

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
単回投与毒性試験	マウス/Swiss	皮下投与	14 日	100, 138, 190, 260, 360, 430（female only）, 500	適	CERB	870975	2	4	可	不可	参考資料
	マウス/Swiss	皮下投与	14 日	72 (or 1.8 mL/kg diluted with water to yield 12.5 mL)	適	CERB	880001	2	62	可	不可	参考資料

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
単回投与毒性試験	マウス/Swiss	皮下投与	14 日	72 (or 1.8 mL/kg diluted with water to yield 12.5 mL) with adrenaline 0.01 mg/mL	適	CERB	870973	2	128	可	不可	参考資料
	マウス/Swiss	皮下投与	14 日	72 (or 1.8 mL/kg diluted with water to yield 12.5 mL) with adrenaline 0.01 mg/mL	適	CERB	870974	2	175	可	不可	参考資料
	マウス/Swiss	皮下投与	14 日	72 (or 1.8 mL/kg diluted with water to yield 12.5 mL) with adrenaline 0.01 mg/mL	適	CERB	871299	2	221	可	不可	参考資料

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
反復投与毒性試験	ビーグル犬	皮下投与	14 日	25, 50, 100	適	LPT	10376/97	3	3	可	不可	参考資料

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
反復投与毒性試験およびトキシコキネティクス	ラット/Sprague-Dawley	皮下投与	4 週間	25, 50, 100 mg/kg bw/day with adrenaline 0.01 mg/mL	適	LPT	10652/97	3	67	可	不可	参考資料
	ビーグル犬	皮下投与	4 週間	20, 40, 80 mg/kg bw/day with adrenaline 0.01 mg/mL	適	LPT	10653/97	3	69	可	不可	参考資料

反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量（NOAEL）を示す。

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
遺伝毒性	*S. typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1535)	*In vitro*	-	100, 316, 1000, 3160, 10000 µg/plate	適	LPT	10089/96	4	3	可	不可	参考資料
	培養 CHO 細胞	*In vitro*	-	100 to 10000 µg/plate	適	LPT	10090/96	4	54	可	不可	参考資料
	哺乳類培養細胞 V79	*In vitro*	-	250, 500, 1000, 2000, 4000 µg/mL culture medium	適	LPT	10373/97	4	109	可	不可	参考資料
	NMRI マウス骨髄細胞	皮下投与	-	75 mg/kg bw	適	LPT	10374/97	4	157	可	不可	参考資料

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
遺伝毒性	NMRI マウス骨髄細胞	皮下投与	-	75 mg/kg bw with adrenaline 0.01 mg/mL	適	LPT	10651/97	4	215	可	不可	参考資料

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
生殖発生毒性試験												
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ/Himalayan	皮下投与	妊娠 6~18 日	20, 40, 80, 120 mg/kg bw/day	適	LPT	10379/97	5	3	可	不可	参考資料
胚・胎児発生に関する試験	ラット/Sprague Dawley	皮下投与	妊娠 6~17 日	25, 50, 100, 200, 300, 500 mg/kg bw/day	適	LPT	10137/96	5	232	可	不可	参考資料
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/Sprague Dawley	皮下投与	妊娠 6 日~授乳 22 日	20, 40, 80 mg/kg bw/day	適	LPT	10138/96	8	2	可	不可	参考資料

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット/Sprague Dawley	皮下投与	M: 交配前 4 週間 F: 交配 2 週間前から妊娠 7 日目まで	20, 40, 80 mg/kg bw/day with adrenaline0.01 mg/mL	適	LPT	10654/97	4	281	可	不可	参考資料
胚・胎児発生に関する試験	ラット/Sprague Dawley	皮下投与	妊娠 6~17 日	20, 40, 80 mg/kg bw/day with adrenaline 0.01 mg/mL	適	LPT	10655/97	6	2	可	不可	参考資料
胚・胎児発生に関する試験	ウサギ/Himalayan	皮下投与	妊娠 6~20 日	20, 40, 80 mg/kg bw/day with adrenaline 0.01 mg/mL	適	LPT	10656/97	7	2	可	不可	参考資料

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所		アクセス可否		申請上の位置付け
								Vol.	Page	原資料	生データ	
その他の毒性試験												
投与部位の忍容性	モルモット/ Albino Hartley	皮内投与	-	500 µg/site (10 /sex/group)	適	CERB	871225	9	5	可	不可	参考資料
不純物の毒性試験	ラット/Sprague Dawley	静脈投与	-	150 µg/kg, 1.5 mg/kg, 50 mg/kg	適	LPT	20110153TRP	9	35	可	可	評価資料
不純物の毒性試験	*S. typhimurium*	-	-	0, 10, 30, 100, 300, 1000 µg/plate	適	Institute Pasteur de lille	FSR-IPL 100901	9	85	可	不可	参考資料
不純物の毒性試験	ヒトリンパ球	-	-	1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.63 µg/mL	適	Institute Pasteur de lille	FSR-IPL 100902	9	184	可	不可	参考資料
不純物の毒性試験	Derek Nexus	-	-	-	不適	Computational Toxicology Services LLC	-	9	275	可	NA	参考資料

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質: Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験の種類	種/系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所	
							Section	Section
トキシコキネティクス	ラット /Sprague-Dawley	皮下投与	4 週間	25, 50, 100	適	10652/97	3	67
トキシコキネティクス	ビーグル犬	皮下投与	4 週間	20, 40, 80	適	10653/97	3	69

2.6.7.3　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質: Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

単回投与後の Articaine の AUC

1 日投与量	ラット [a]$AUC_{10\text{-}90min}$(μg*min/ml)		イヌ [b]$AUC_{10\text{-}90min}$(μg*min/ml)		ヒト [b]$AUC_{0\text{-}24hr}$(μg*hr/ml)
	雄：10	雌：10	雄：3	雌：3	男：6
68 mg					0.4
204 mg					0.9
20 mg/kg			152	102	
25 mg/kg	100	97			
40 mg/kg			157	107	
50 mg/kg	205	231			
80 mg/kg			209	293	
100 mg/kg	372	372			

[a] - 皮下投与
[b] - プロトコール DAAA-1

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：Articaine Hydrochloride ± Epinephrine Bitartrate
製剤を被験物質として用いた試験

製品名	ロット番号	試験番号	試験の種類
Carticaine (Articaine HCl 4 %, Adrenaline 1/100,000) Alphacaine SP (Articaine HCl 4 %, Adrenaline 1/100,000)	RD 16/8/2 630	870973	マウス単回投与毒性試験
Carticaine (Articaine HCl 4 %, Adrenaline 1/200,000) Alphacaine SP (Articaine HCl 4 %, Adrenaline 1/200,000)	RD 16/9/2 652	870974	マウス単回投与毒性試験
Carticaine (Articaine HCl 4 %)	RD 16/7/2	870975	マウス単回投与毒性試験
Articaine HCl 4% without vasoconstrictor	RD 16/14/2	871225	モルモット皮膚感作性試験
Articaine HCl 4% with 1/100,000 adrenaline stored for 6 months at 37℃	RD 16/8/2	871299	マウス単回投与毒性試験
Articaine HCl 4% without vasoconstrictor stored for 3 months at 37 ℃	RD 16/7/2	880001	マウス単回投与毒性試験
Septanest (Articaine 4%, adrenaline 1/100,000)	RD 100/10	10651/97	マウス小核試験
	RD 100/11	10652/97	ラット 4 週間反復投与毒性試験
	RD 100/10 RD 100/11	10653/97	イヌ 4 週間反復投与毒性試験
	RD 100/12	10654/97 10655/97 10656/97	ラット受胎能及び初期胚発生試験 妊娠ラット及び胎児への影響検討 妊娠ウサギ及び胎児への影響検討

（続く）

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 (続き)

被験物質：Articaine Hydrochloride 又は Epinephrine Sulfonic Acid
原薬（アルチカイン塩酸塩）を被験物質として用いた試験

ロット番号	純度 (%)	規格設定された不純物		試験番号	試験の種類
		類縁物質 (%)	重金属 (ppm)		
	98.5 – 101.5	≦ 0.2	≦ 5		
96 442	99.8	0.08	≦ 5	10089/96 10090/96	*In Vitro* Ames 試験 *In vitro* CHO 細胞染色体異常試験
96 444	99.7	0.06	≦ 5	10137/96 10138/96 10373/97 10374/97 10376/97 10379/97	ラット出生前後発育及び胎児毒性検討のための用量探索試験 ラット出生前及び出生後の発育への影響検討 *In vitro* V79 細胞遺伝子突然変異試験 マウス小核試験 イヌ 2 週間反復投与毒性試験 妊娠ウサギ用量探索試験

試薬（Epinephrine Sulfonic Acid）を被験物質として用いた試験

ロット番号	純度	試験番号	試験の種類
592	99.8	20110153TRP	ラット急性毒性試験
002	100	FSR-IPL 100901 FSR-IPL 100902	*In vitro* Ames 試験 *In vitro* 染色体異常試験

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質: Articaine Hydrochloride

Species/Strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No per group	Observed maximum non-lethal dose (mg/kg)	Approximate lethal dose (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number
Swiss mouse	Subcutaneous injection. Drug diluted in saline.	100, 138, 190, 260, 360, 430 (female only), 500	5M/5F/dose/ drug	260 (M) 360 (F)	> 500 (M) 440 (F)	Immediately post-dose: Slowing of motor activity at all doses, staggering gait, tonic convulsions with polypnea >260 mg/kg in males and >190 mg/kg in females; ptosis of eyelids at <138 mg/kg and exophthalmos at higher doses. At 5 minutes: no spontaneous motor activity at doses >260 mg/kg with strong reaction to noise with convulsions. At 2 hrs: convulsions in 2/3 males at 500 mg/kg and in 3/3 females at 430 mg/kg. Exophthalmos had disappeared. Fur erection lasted at least 2 hr. Death was due to respiratory arrest between a few minutes and approximately 2 hr of dosing.	870975
Swiss mouse	Subcutaneous injection. Drug diluted in water.	72	20M/20F	_	_	No differences in local and systemic safety between “fresh” and “aged” solutions of articaine.	880001

被験物質: Articaine Hydrochloride ± Epinephrine Bitartrate

Species/Strain	Method of administration (vehicle/formulation)	Doses (mg/kg)	Gender and No per group	Observed maximum non-lethal dose (mg/kg)	Approximate lethal dose (mg/kg)	Noteworthy findings	Study number
Swiss mouse	Subcutaneous injection. Drug and comparator (Alphacaine SP containing articaine 40 mg/mL hydrochloride with adrenaline 0.01 mg/mL) diluted in saline.	72 with adrenaline 0.01 mg/mL	10M/10F	_	_	Immediately post-injection, no symptoms of intoxication observed. Decline in spontaneous motor activity in some animals approximately ¼ hour post-injection; recovery at about 1 hour postinjection. No abnormalities observed on autopsy. No differences seen between two products.	870973
Swiss mouse	Subcutaneous injection. Drug and comparator (Alphacaine N containing articaine hydrochloride 40 mg/mL with adrenaline 0.005 mg/mL) diluted in saline.	72 with 0.005 mg/mL adrenaline	10M/10F	_	_	Immediately post-injection, no symptoms of intoxication observed. Slight decline in spontaneous motor activity in all animals by ¼ hour postdosing; recovery at Day 2. No abnormalities seen on autopsy. No differences seen between two products.	870974
Swiss mouse	Subcutaneous injection. Drug diluted in water.	72 with adrenaline 0.01 mg/mL	20M/20F	_	_	No differences in local and systemic safety between “fresh” and “aged” solutions of articaine.	871299

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7A　反復投与毒性試験：重要な試験

報告書の題名：ビーグル犬におけるアーティカイン塩酸塩の 4 週間亜急性毒性試験のための 14 日間皮下投与用量設定試験

被験物質：Articaine Hydrochloride

動物種/系統: ビーグル犬　　投与期間：14 日間　　試験番号：10376/97

試験開始週齢：11 月齢(M), 10 月齢(F)　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.2

初回投与年月日：1997 年 4 月 8 日　　投与方法：皮下投与

溶媒/投与形態：水溶液　　GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：25 mg/kg /日

Daily dose (mg/kg)	0 (control)		25	25	50	50	100	100
Number of animals	M:1	F:1	M:1	F:1	M:1	F:1	M:1	F:1
Toxicokinetics:								
AUC (ng*min/mL)								
Day 1	-	-	-	-	-	-	-	-
Day 14	-	-	-	-	-	-	-	-
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (%[a])								
Test week 0	8.3 kg	10.2 kg	+68.67	+24.51	0	+17.65	+66.26	+13.72
Test week 1	8.5 kg	10.6 kg	+57.65	+20.75	-1.17	+11.32	+52.94	+11.32
Test week 2	8.7 kg	10.8 kg	+55.17	+17.59	-2.30	+9.26	+49.42	+10.18
Food consumption (%[a])								
Test week 1	48 g/kg bw/day	50 g/kg bw/day	-62.5	-20	-2.08	-38	-68.75	-18
Test week 2	47 g/kg bw/day	50 g/kg bw/day	-21.28	-40	+6.38	-30	-34.04	-32
Water consumption	Not influenced	Not influenced	Not influenced	Not influenced	Not influenced	Not influenced	Not influenced	Not influenced
Clinical observations								

- No noteworthy findings, + mild, ++ moderate, +++ marked

[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.7A　反復投与毒性試験：重要な試験　　試験番号. 10376/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	0 (control)		25	25	50	50	100	100
Number of animals	M:1	F:1	M:1	F:1	M:1	F:1	M:1	F:1
Defecation (within 30 min after injection)	-	-	-	-	++	++	++	++
Increased salivation (slight to moderate)	-	-	+	+	+	+	+++	+++
Emesis	-	-	-	-	+++	+++	++	++
Scratching	-	-	-	-	+	+	-	-
Sedation	-	-	-	-	+	+	++	++
Ataxia	-	-	-	-	+	+	+++	+++
Tono-clonic convulsions	-	-	-	-	+	+	+++	+++
Tremor	-	-	-	-	+	+	+++	+++
Lateral position	-	-	-	-	+	+	++	++
Abdominal position	-	-	-	-	-	-	++	++
Spontaneous discharge of urine	-	-	-	-	+	+	++	++
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography								
Heart rate (pulse/min)								
- Before injection	104	100	138	123	74	148	125	109
- 1h after injection	101	95	123	119	93	129	103	91
P-Q interval (msec)								
- Before injection	112	96	95	110	88	94	108	116
- 1h after injection	104	102	114	124	92	112	134	120
Q-T interval (msec)								
- Before injection	218	240	228	196	268	324	246	212
- 1h after injection	286	242	238	206	238	232	236	220
QRS interval (msec)								
- Before injection	64	66	68	48	64	66	56	64
- 1h after injection	66	62	58	66	68	62	68	56

- No noteworthy findings, + mild, ++ moderate, +++ marked
[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown.

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：重要な試験

報告書の題名：Sprague-Dawley ラットにおける 1/100,000 アドレナリン含有セプタネストの 4 週間皮下投与毒性試験
被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

動物種/系統: Sprague-Dawley ラット
試験開始週齢：27 日齢(M), 30 日齢(F)
初回投与年月日：1997 年 8 月 13 日

投与期間：28 日間
休薬期間：なし
投与方法：皮下投与
溶媒/投与形態：製剤 (Septanest® with adrenaline0.01 mg/mL)を投与

試験番号：10652/97
CTD における記載箇所：4.2.3.2
GLP 適用：適

特記事項：なし
無毒性量：25 mg/kg/日

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：重要な試験　　試験番号. 10652/97 (続き)

Daily articaine dose (mg/kg)	0 (Control)		25		50		100	
Number of TK animals	M:0	F:0	M: 18	F: 18	M: 18	F: 18	M: 18	F: 18
Toxicokinetics								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	-	-	1779	1636	3588	3898	5678	7388
Day 28	-	-	1912	2052	2065	1582	1963	2113
AUC (ng*min/mL)								
Day 1	-	-	99530	97100	204810	230755	372440	372440
Day 28	-	-	52455	63560	70780	51885	89580	81930
No. of animals (tox. study)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	2	0	3	2
Body weight (%[a])								
Week 3	244.9 g	-	-1.14	-	-7.80	-	-7.10	-
Week 4	258.8 g	-	-3.75	-	-8.15	-	-9.20	-
Food & water consumption	-	-	-	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked; *p≤0.01 (Student's t-test for urinalysis; Fisher for histopathology; Dunnett for other comparisons).
[a] For controls, group means are shown. For treated groups, % differences from controls are shown.

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：重要な試験　　試験番号. 10652/97 (続き)

Daily articaine dose (mg/kg)	0 (Control)		25		50		100	
No. of animals (tox. study)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Clinical observations								
Local tolerance								
Induration of the surrounding tissue (from Day 3)	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Small hematoma (15-20 mm) (from Day 2)	-	-	+++	+++	-	-	-	-
Hematoma (20-30 mm) (from Day 2)	-	-	-	-	+++	+++	-	-
Scabby hematoma (>30 mm) (from Day 2)	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Loss of hair (from day 2)	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++
Necrotic area (from Day 7)	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Systemic tolerance								
Piloerection (from Day 16)	-	-	-	-	-	-	+++	+++
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Auditory acuity	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
Hemoglobin (mmol/L)	9.5	9.3	9.4	9.4	8.9*(-6%)	9.1 (-2%)	8.8*(-7%)	9 (-3%)
Leucocyte (10^9/L)	10.2	7.6	11.2	11.4	12.0 (+18%)	9.9 (+30%)	15.0 (+47%)	12.3* (+62%)
Reticulocyte (% of erythrocytes)	11.5	9.3	12.3	11.8	17.8 (+55%)	19.4* (+109%)	25.1* (118%)	27.8* (199%)

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked; *p≤0.01 (Student's t-test for urinalysis; Fisher for histopathology; Dunnett for other comparisons).
[a] For controls, group means are shown. For treated groups, % differences from controls are shown.

2.6.7.7B　反復投与毒性試験：重要な試験　　試験番号. 10652/97 (続き)

Daily articaine dose (mg/kg)	0 (Control)		25		50		100	
No. of animals (tox. study)	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10	M:10	F:10
Platelet (10^9/L)	1207.5	1211.8	1205.4	1283.3	1345.4 (+11%)	1391.9 (+15%)	1306.0 (+8%)	1564.3* (+29%)
Segmented neutrophils (% of total)	10.2	9.5	11.1	9.6	19.1	17.9	26.0	20.1
Lymphocytes (% of total)	89.3	89.2	88.3	89.9	80.6	81.7	73.6	79.0
Clinical biochemistry								
ALAT (IU/L)	22.7	17	23.1	23.4	24.6	21.1	29.6 (+30%)	24.2 (+42%)
ASAT (IU/L)	43.4	37.9	53.9	65	60.6	55.6	77* (+77%)	74.4* (+96%)
Bilirubin total (µmol/L)	1.99	2.26	2.26	2.45	2.39	2.40	2.50* (+26%)	2.49 (+10%)
Urea in blood (mmol/ L)	6.872	7.480	7.697	8.172	8.491 (+24%)	8.319 (+11%)	8.404 (+22%)	8.592 (+15%)
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology								
Number examined	10	10	10	10	10	10	10	10
At injection sites	-	-	focal lesions (inflammation/ulceration/necrosis) in all treated rats					
Spleen: increase in extra-medullary hematopoiesis	1	3	5	7	3	4	8	6

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked; *p≤0.01 (Student's t-test for urinalysis; Fisher for histopathology; Dunnett for other comparisons).
[a] For controls, group means are shown. For treated groups, % differences from controls are shown.

2.6.7.7C　反復投与毒性試験：重要な試験

報告書の題名：ビーグル犬にアドレナリン含有セプタネストを 4 週間皮下投与したときのトキシコキネティクス試験

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

動物種/系統: イヌ/ビーグル	投与期間：28 日間	試験番号：10653/97
試験開始週齢：M: 12 月齢, F: 10-12 月齢	休薬期間：なし	CTD における記載箇所：4.2.3.2
初回投与年月日：1997 年 7 月 30 日	投与方法：皮下投与	
	溶媒/投与形態：製剤(Septanest® 1/100,000 adrenaline)として投与	GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：40 mg/kg/day

2.6.7.7C　反復投与毒性試験：重要な試験　　試験番号. 10653/97 (続き)

Daily articaine dose (mg/kg)	0 (Control)		20		40		80	
Number of animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Toxicokinetics								
C_{max} (ng/mL)								
Day 1	-	-	2187	1537	2508	1690	2940	4340
Day 28	-	-	2676	1820	2071	2314	8840	4714
AUC (ng*min/mL)								
Day 1	-	-	151913	101932	157185	106930	209425	293055
Day 28	-	-	175098	123920	138227	162030	494760	331368
Noteworthy findings								
Died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body weight (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Food and water consumption	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical observations								
Local tolerance (injection sites)								
Induration	-	-	+	+	++	++	++	++
Small soft palpable masses	-	-	+	+	++	++	++	++
Systemic tolerance								
Emesis	-	-	-	-	-	-	+	+
Ataxia	-	-	-	-	-	-	+	+
Sedation	-	-	-	-	-	-	+	+
Abdominal position	-	-	-	-	-	-	+	-

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked
* p≤0.01 (Student's t-test for urinalysis/ECG/blood pressure; Fisher for histopathology; Dunnett for other comparisons)

2.6.7.7C　反復投与毒性試験：重要な試験　　試験番号. 10653/97 (続き)

Daily articaine dose (mg/kg)	0 (Control)		20		40		80	
Number of animals	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
Lateral position	-	-	-	-	-	-	+	+
Tonic/tonoclonic convulsions	-	-	-	-	-	-	+	-
Salivation	-	-	-	-	-	-	+	+
Defecation	-	-	-	-	-	-	-	+
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Auditory acuity	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Blood pressure	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical biochemistry								
ALAT (IU/L)	25.7	25.3	41.7	33.7	42.3	48.0	59.0* (+130%)	59.3* (+134%)
ASAT (IU/L)	14.0	15.0	22.7	19.0	17.3	19.7	29.7* (+112%)	27.0 (+80%)
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Organ weights (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Gross pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked
* p≤0.01 (Student's t-test for urinalysis/ECG/blood pressure; Fisher for histopathology; Dunnett for other comparisons)

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8A　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：　アルチカイン塩酸塩のサルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験(*in vitro*)　被験物質: Articaine Hydrochloride

試験の種類：　細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：10089/96

菌株：　*Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537)　プレート数：3　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1

代謝活性化系：　Aroclor 1254 にて誘導したラット肝 S9 mix　分析細胞数/培養：-　GLP 適用：適

溶媒：　被験物質：注射用水　陽性対照：注射用水（Sodium azide），無水エタノール（9-amino-acridine），DMSO（Sodium azide, 9-amino-acridine 以外）

処理：　プレート法で 48 時間　試験開始年月日：1996/10/10

細胞毒性：　なし　遺伝毒性：なし

Metabolic activation	Test article	Concentration µg/plate	Assay 1 Revertant colony counts (Mean ± SD)				
			TA 98	TA 100	TA 102	TA 1535	TA 1537
Without metabolic activation	DMSO	100	26.7 ± 5.9	108.0 ±3.6	294.0 ± 13.9	8.3 ± 0.6	7.0 ± 2.0
	Articaine hydrochloride	10000	24.0 ± 6.1	99.3 ± 0.6	213.3 ± 11.2	8.0 ± 1.7	3.7 ± 2.3
		3160	32.0 ± 3.5	113.7 ± 10.4	228.0 ± 4.6	7.0 ± 1.7	5.7 ± 0.6
		1000	22.7 ± 2.1	108.3 ± 6.4	271.0 ± 12.2	7.7 ± 2.1	6.0 ± 2.0
		316	24.3 ± 2.9	105.3 ± 10.1	276.3 ± 17.4	7.7 ± 3.1	7.0 ± 3.0
		100	24.0 ± 2.6	105.0 ± 5.3	279.3 ± 1.5	4.3 ± 0.6	7.7 ± 4.6
	2 nitrofluorene	10	1156.3 ± 154.55				
	Sodium azide	10		2227.3 ± 221.6		2362.3 ± 245.4	
	MMS	1300			1011.0 ± 53.0		
	9 amino-acridine	100					3515.0 ± 517.9
With activation	DMSO	100	32.3 ± 1.5	105.0 ± 1.7	298.3 ± 18.7	9.7 ± 2.1	4.0 ± 1.0
		10000	29.3 ± 7.0	104.7 ± 5.7	224.3 ± 15.5	5.7 ± 2.5	5.3 ± 2.1
		3160	31.0 ± 3.0	112.7 ± 9.8	259.0 ± 7.6	8.3 ± 4.0	6.0 ± 3.0
		1000	31.7 ± 10.8	104.7 ± 1.5	296.7 ± 20.2	6.0 ± 2.0	6.0 ± 1.7
		316	33.7 ± 5.8	115.7 ± 16.0	281.3 ± 6.0	7.0 ± 2.6	7.7 ± 4.0
		100	36.3 ± 8.1	106.7 ± 8.0	308.3 ± 10.4	9.7 ± 2.5	5.3 ± 1.2
	2 amino-anthracene	2	1262.7 ± 132.0	1457.7 ± 202.6	950.3 ± 109.1	165.3 ± 14.6	145.0 ± 26.5

2.6.7.8A　*In Vitro* 遺伝毒性試験　　試験番号. 10089/96　（続き）

Metabolic activation	Test article	Concentration µg/plate	Assay 2 Revertant colony counts (Mean ± SD)				
			TA 98	TA 100	TA 102	TA 1535	TA 1537
Without metabolic activation	DMSO	100	26.7 ± 5.8	110.0 ± 9.0	303.0 ± 11.1	8.7 ± 1.2	8.0 ± 1.7
		10000	28.3 ± 1.5	110.7 ± 12.0	230.7 ± 18.8	10.3 ± 0.6	7.7 ± 2.5
		3160	26.7 ± 2.9	106.0 ± 2.6	248.0 ± 13.7	11.3 ± 2.3	6.7 ± 1.2
		1000	29.7 ± 5.0	113.3 ± 7.1	257.7 ± 11.8	10.0 ± 1.0	7.0 ± 4.4
		316	31.3 ± 8.7	108.0 ± 5.3	270.0 ± 14.5	9.7 ± 2.1	6.7 ± 3.1
		100	27.3 ± 7.5	102.7 ± 6.4	262.0 ± 5.0	7.7 ± 0.6	9.0 ± 2.0
	2 nitrofluorene	10	996.7 ± 160.0				
	Sodium azide	10		1755.7 ± 241.7		2319.7 ± 174.0	
	MMS	1300			961.0 ± 58.3		
	9-amino-acridine	100					3195.7 ± 308.7
With activation	DMSO	100	40.7 ± 2.3	106.0 ± 3.6	299.7 ± 27.1	12.3 ± 3.2	9.3 ± 1.2
		10000	37.0 ± 6.2	104.3 ± 1.5	251.7 ± 21.1	10.3 ± 5.5	8.7 ± 4.9
		3160	28.7 ± 6.7	102.0 ± 2.6	276.3 ± 13.8	9.7 ± 2.3	6.3 ± 2.3
		1000	32.7 ± 5.5	109.3 ± 1.2	296.3 ± 14.8	8.7 ± 3.1	6.3 ± 2.5
		316	37.7 ± 6.4	105.3 ± 6.1	271.0 ± 16.1	10.7 ± 0.6	9.7 ± 5.7
		100	26.7 ± 4.9	104.3 ± 4.7	275.0 ± 17.1	8.7 ± 3.1	7.3 ± 0.6
	2-amino-anthracene	2	1160.0 ± 149.0	1429.3 ± 185.6	854.3 ± 16.3	146.0 ± 8.2	168.0 ± 18.2

2.6.7.8B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：ほ乳類細胞株を用いる染色体異常試験

報告書の題名：　アルチカイン塩酸塩の培養 CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常誘発性評価　被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類：　哺乳類細胞株を用いる染色体異常試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：10090/96

細胞株：　チャイニーズハムスター卵胞細胞株（CHO-K1）　プレート数：2　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1

代謝活性化系：　Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9 mix　分析細胞数/培養：100　GLP 適用：適

溶媒：　培地　陽性対照：マイトマイシン C 及びシクロフォスファミド

処理：　S9 存在下又は非存在下で 4 時間処理、及び S9 非存在下での 20 時間処理　試験開始年月日：1996/10/21

細胞毒性：　代謝活性化あり：3,000 µg/mL　代謝活性化なし：2,000 µg/mL

遺伝毒性：　なし

[1] Analabs. North Haven, CT. USA

Metabolic activation	Test article µg/mL	Concentration	4h exposure Mitotic index	4h exposure Number of metaphases scored	4h exposure % of cells with aberrations excluding gaps	20h exposure Mitotic index	20h exposure Number of metaphases scored	20h exposure % of cells with aberrations excluding gaps
Without activation								
	Test medium	-	1.00	200	3.5	1.00	200	2.5
	Articaine HCl	125	-	-	-	0.99	200	3.0
	Articaine HCl	250	0.85	200	3.5	0.94	200	2.5
	Articaine HCl	500	0.78	200	4.0	0.51	200	4.0
	Articaine HCl	1000	0.87	200	5.5	0.19*	95	6.3
	Articaine HCl	2000	0.58	200	10.0 (p≤0.05)	-	-	-
	Mitomycin C	0.1	0.41	200	11.5 (p≤0.05)	0.56	200	20.5 (p≤0.05)
With activation								
	Test medium	-	1.00	200	3.5	NP	NP	NP
	Articaine HCl	500	0.82	200	6.0	NP	NP	NP
	Articaine HCl	1000	0.84	200	6.0	NP	NP	NP
	Articaine HCl	2000	0.85	200	6.5	NP	NP	NP
	Articaine HCl	3000	0.50	124	7.3	NP	NP	NP
	Cyclophosphamide	5	0.75	200	17.0 (p≤0.05)	NP	NP	NP

- : not examined, * : no metaphases of sufficient quality for evaluation due to cytotoxicity of articaine HCl, NP : not performed

2.6.7.8C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：遺伝子突然変異試験

報告書の題名：　アルチカイン塩酸塩の哺乳類培養細胞(V79)を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（*HPRT* 試験）　被験物質：Articaine Hydrochloride

試験の種類：　遺伝子突然変異試験　独立して実施した試験数：2　試験番号：10373/97

細胞株：　チャイニーズハムスター培養細胞 V79　プレート数：3　CTD における記載箇所：4.2.3.3.1

代謝活性化系：　S9 mix　分析細胞数/培養：1,000,000　GLP 適用：適

溶媒：DMSO　被験物質：アルチカイン塩酸塩　陽性対照：EMS 及び DMBA

処理：　S9 存在下で 4 時間処理、及び S9 非存在下での 24 時間処理　試験開始年月日：1997/5/5

細胞毒性：　非代謝活性化：500 µg/mL　代謝活性化：4,000µg/mLµµ

遺伝毒性：　なし

Assay 1

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Thioguanine-resistant colonies					Total number of viable cells x 10^6 exposed to thioguanine	Mutation frequency x 10^6
Without activation									
	DMSO	-	9	4	7	6	6	3.80	8.4
	Articaine HCl	250	0	3	1	1	4	4.30	2.1
	Articaine HCl	500	5	1	1	2	1	4.00	2.5
	Articaine HCl	1000	4	3	3	5	6	4.70	4.5
	Articaine HCl	2000	0	0	0	0	1	4.90	0.2
	Articaine HCl	4000	0	0	0	0	0	4.00	0.0
	EMS	600	404	356	406	389	437	2.00	1000.5
	EMS	700	502	465	450	453	*	1.52	1230.3
* no colonies									
With activation	DMSO	-	1	3	2	9	2	5.00	3.4
	Articaine HCl	250	4	5	12	10	11	4.40	9.5
	Articaine HCl	500	4	4	0	6	1	4.45	3.4
	Articaine HCl	1000	3	1	4	0	1	4.20	2.1
	Articaine HCl	2000	11	5	3	5	7	4.85	6.4
	Articaine HCl	4000	12	9	7	6	3	4.80	7.7
	DMBA	20	481	569	409	171	672	3.20	719.4
	DMBA	30	451	450	506	509	471	3.65	654.2

2.6.7.8C　*In Vitro* 遺伝毒性試験　試験番号. 10373/97 (続き)

Assay 2

Metabolic activation	Test article	Concentration (µg/mL)	Thioguanine-resistant colonies					Total number of viable cells x 10^6 exposed to thioguanine	Mutation frequency x 10^6
Without activation									
	DMSO	-	6	3	2	2	4	3.65	4.7
	Articaine HCl	250	4	2	8	5	9	4.20	6.7
	Articaine HCl	500	4	13	6	8	2	4.65	7.1
	Articaine HCl	1000	5	3	3	3	2	4.35	3.7
	Articaine HCl	2000	1	1	1	2	4	4.10	2.2
	Articaine HCl	4000	0	0	0	0	0	4.35	0.0
	EMS	600	385	339	356	369	383	2.05	893.7
	EMS	700	425	370	349	441	380	2.60	755.8
With activation	DMSO	-	1	2	4	5	1	4.75	2.7
	Articaine HCl	250	0	1	4	0	1	4.75	1.3
	Articaine HCl	500	0	1	0	2	1	3.70	1.1
	Articaine HCl	1000	1	1	2	1	1	4.05	1.5
	Articaine HCl	2000	8	1	10	6	6	5.10	6.1
	Articaine HCl	4000	4	1	4	2	4	3.75	4.0
	DMBA	20	485	609	524	530	458	4.05	643.5
	DMBA	30	343	396	408	417	405	3.85	511.4

2.6.7.9　*In vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9A　*In vivo* 遺伝毒性試験：骨髄小核試験（Articaine Hydrochloride）

報告書の題名：	アルチカイン塩酸塩の *NMRI* マウス骨髄細胞を用いた皮下投与による小核試験			被験物質：Articaine Hydrochloride
試験方法：	骨髄細胞の小核試験	投与期間：単回投与	計測時間：24，48，72 時間	試験番号：10374/97
動物種／系統：	NMRI マウス	投与開始日齢：25 日齢(M)，27 日齢(F)	評価した細胞：多染性赤血球	CTD における記載箇所：4.2.3.3.2
投与方法：	単回皮下投与（アルチカイン塩酸塩）、単回腹腔内投与（シクロフォスファミド）		分析細胞数/動物：1000	GLP 適用：適
溶媒/投与形態：	注射用水/水溶液		投与開始日：1997 年 3 月 26 日	
毒性/細胞毒性：	46.4 mg/kg 以上で一般症状に変化		遺伝毒性：なし	特記事項：なし
曝露証明：	46.4 mg/kg で明らかな毒性			

Test article	Sampling time (hour)	Dose (mg/kg)	No. of animals	Mean ratio PCE/NCE	Micronucleated polychromatic erythrocyte (Mean frequency per 1000 PCE)	Mean % PCEs (± SD)	Mean % MN-PCEs (± SD)
Vehicle	24	0	10 (5M + 5F)	1.23 ± 0.38	0.8 ± 1.05	NP	NP
Articaine hydrochloride	24	75	10 (5M + 5F)	1.32* ± 0.28	1.1* ± 0.9	NP	
	48	75	10 (5M + 5F)	0.99* ± 0.29	0.8* ± 0.9	NP	NP
	72	75	10 (5M + 5F)	1.19* ± 0.14	1.5* ± 1.1	NP	NP
Cyclophosphamide	24	27	10 (5M + 5F)	1.26** ± 0.14	12.5** ± 1.7	NP	NP

PCE: polychromatic erythrocytes; NCE: normochromatic erythrocytes; * Not significant at $p \leq 0.05$, ** significant at $p \leq 0.05$, NP: not performed

2.6.7.9B　*In vivo* 遺伝毒性試験：骨髄小核試験（Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate）

報告書の題名：	1/100,000 アドレナリン含有 Septanest の *NMRI* マウス骨髄細胞を用いた皮下投与による小核試験			被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate
試験方法：	骨髄細胞の小核試験	投与期間：単回投与	計測時間：24, 48, 72 時間	試験番号：10651/97
動物種／系統：	NMRI マウス	投与開始日齢：25 日齢(M), 27 日齢(F)	評価した細胞：多染性赤血球	CTD における記載箇所：4.2.3.3.2
投与方法：	皮下投与		分析細胞数/動物：1000	GLP 適用：適
溶媒 / 投与形態：	注射用水/水溶液		投与開始日：1997 年 9 月 3 日	
毒性 / 細胞	46.4 mg/kg 以上で一般症状に変化		遺伝毒性：なし	特記事項：なし
曝露証明：	46.4 mg/kg で明らかな毒性			

Test article	Sampling time (hour)	Dose (mg/kg)	No. of animals	Mean ratio PCE/NCE	Micronucleated polychromatic erythrocytes (Mean frequency per 1000 PCE)	Mean % PCEs (± SD)	Mean % MN-PCEs (± SD)
Vehicle	24	0	10 (5M + 5F)	0.95 ± 0.268	2.2 ± 0.65	NP	NP
Articaine hydrochloride	24	75	10 (5M + 5F)	1.02* ± 0.381	1.8* ± 1.1	NP	NP
	48	75	10 (5M + 5F)	1.09* ± 0.16	2.3* ± 0.65	NP	NP
	72	75	10 (5M + 5F)	1.18* ± 0.176	3.1* ± 1.15	NP	NP
Cyclophosphamide	24	27	10 (5M + 5F)	0.51** ± 0.148	11.9** ± 1.5	NP	NP

PCE: polychromatic erythrocytes, NCE: normochromatic erythrocytes. * Not significant at $p \leq 0.05$, ** Significant at $p \leq 0.05$, NP : Not performed

2.6.7.10　がん原性試験

該当なし

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし

2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生への影響検討

報告書の題名：1/100,000 アドレナリン含有セプタネストの F0 世代 SD ラットへの皮下投与による受胎能及び着床までの初期胚発生への影響検討（Seg. I 試験）

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験計画：ICH4.1.1 に準拠

投与期間：（雄）交配前 4 週間から交配終了まで、（雌）交配前 2 週間から妊娠 7 日まで

試験番号：10654/97

動物種／系統：Sprague-Dawley ラット

交尾成立日：Day 0

投与開始週齢：（雄）8 週齢

帝王切開日：妊娠 13 日

CTD における記載箇所：4.2.3.5.1

初回投与年月日：（雄）1997 年 8 月 4 日
（雌）1997 年 8 月 18 日

投与方法：皮下投与

GLP 適用：適

特記事項：なし

溶媒/投与形態：製剤(Septanest® 1/100,000 adrenaline)として投与

無毒性量：

F_o 雄：20 mg/kg

F_0 雌：40 mg/kg

生殖能（受胎能及び初期胚発生）：80 mg/kg 以上

2.6.7.12　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10654/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Males				
Toxicokinetics	-	-	-	-
No. evaluated	20	20	20	20
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	3
Clinical observations				
Abdominal position	-	-	+	+++
Reduced motility	-	-	+	+++
Tremors	-	-	-	+
Salivation	-	-	-	+
Vomiting	-	-	-	+
Tono-clonic convulsions	-	-	+	+
Tonic convulsions	-	-	-	+
Increased respiratory rate	-	-	-	+
Necropsy observations				
Reddened subcutaneous tissue	+	+	+	+
Scab	-	+	+++	+++
Spongy	-	-	+	-
Indurations	-	-	+	+
Necrosis	-	-	+	+
Loss of hair				
Bilateral dilated renal pelvis	-	+	-	-
Severely reddened lungs	-	-	-	+
Body weight (%[a])				
Test week 0	314.4 g	+0.13	+0.44	-0.35
Test week 1	361.7 g	-0.47	-0.47	-1.74
Test week 2	391.2 g	+0.26	+0.54	-2.20
Test week 3	420.1 g	-0.24	-0.88	-3.50
Test week 4	443.6 g	+0.65	-0.29	-3.52
Test week 5	458.2 g	+0.89	-0.02	-5.28
Test week 6	472.0 g	+1.04	-1.14	-6.97
Test week 7	483.3 g	+1.08	-1.63	-8.77

2.6.7.12　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10654/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Males				
Food consumption (% [a])				
Test week 0	84.0 g/kg bw/day	-4.52	-6.90*	-6.07
Test week 1	73.4 g/kg bw/day	+0.27	-0.82	-2.59
Test week 2	65.9 g/kg bw/day	-0.30	-1.21	-5.16*
Test week 3	58.9 g/kg bw/day	+1.19	-0.51	+0.34
Test week 4	55.6 g/kg bw/day	-0.36	-0.18	+4.32*
Mean No. days prior to mating				
No. of males that mated	20	20	20	17
Percentage of motile spermatozoa in the epidymal cauda	65.4	66.3	68.0	62.5
Spermatids per g testicular tissue x10^6	92.7	93.1	82.2	86.3
No. of fertile males				

2.6.7.12　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10654/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Females				
Toxicokinetics: AUC ( )				
No. evaluated	20	20	20	20
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	1
Clinical observations				
Abdominal position	-	-	-	+
Reduced motility	-	-	-	+
Tono-clonic convulsions	-	-	-	+
Tremors	-	-	-	+
Necropsy observations				
Reddened subcutaneous tissue	-	+	++	++
Scab	-	++	+++	+++
Induration	-	+	++	++
Loss of hair				
Premating body weight (% [a])				
Test week 0	207.1 g	-0.05	-0.87	+0.39
Test week 1	233.3 g	+0.60	+0.39	-0.73
Test week 2	248.4 g	+0.40	+1.45	-1.89
Gestation body weight (% [a])				
Test day 0	243.9 g	+0.16	+0.82	-0.25
Test day 1	246.5 g	-0.49	+0.45	-1.05
Test day 2	251.3 g	-0.60	-0.16	-2.39
Test day 3	254.7 g	-0.24	-0.04	-1.81
Test day 4	258.8 g	-0.85	+0.31	-2.51
Test day 5	261.2 g	-0.46	+0.69	-2.33
Test day 6	263.4 g	-0.57	+0.76	-1.52
Test day 7	265.6 g	-0.22	+0.53	-2.18
Test day 8	267.1 g	+0.67	+0.64	-2.06
Test day 9	270.6 g	+0.15	+0.70	-3.47
Test day 10	275.2 g	+0.40	+1.20	-3.56
Test day 11	279.1 g	+0.68	+1.36	-3.51
Test day 12	283.6 g	+1.16	+0.88	-4.37
Test day 13	284.8 g	+1.51	+1.09	-4.32

[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown, p≤0.01, ND: Not Determined

2.6.7.12　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10654/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Males				
Premating food consumption (%[a])				
Test week 0	86.2 g/kg bw/day	-0.70	+1.28	-0.58
Test week 1	82.5 g/kg bw/day	-8.12*	-6.30*	-10.06*
Test week 2	78.3 g/kg bw/day	-6.51	-2.55	-7.02
Gestation food consumption (%[a])				
Test day 1	69.8 g/kg bw/day	-12.03	-7.88	-19.63*
Test day 2	74.7 g/kg bw/day	+0.94	-15.26	-12.58
Test day 3	70.1 g/kg bw/day	+0.71	-10.13	+1.14
Test day 4	79.3 g/kg bw/day	-8.70	-5.80	-15.38
Test day 5	75.5 g/kg bw/day	-1.59	-5.17	+2.38
Test day 6	75.5 g/kg bw/day	-16.82	-3.44	-9.53
Test day 7	78.8 g/kg bw/day	+1.52	-8.63	-13.58
Test day 8	66.3 g/kg bw/day	+16.14	-2.87	+2.41
Test day 9	70.6 g/kg bw/day	-1.84	+2.55	-2.97
Test day 10	72.8 g/kg bw/day	-2.88	+2.75	-1.24
Test day 11	71.4 g/kg bw/day	+9.24	+4.48	-0.14
Test day 12	68.0 g/kg bw/day	+3.68	+9.85	+18.09
Test day 13	60.3 g/kg bw/day	-0.99	+3.32	+5.14
Mean No. oestrous cycles/14 days	ND	ND	ND	ND
Mean No. days prior to mating				
No. of females sperm-positive				
No. of pregnant females	19	20	20	17
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Mean No. corpora lutea	15.0	14.1	15.1	13.6
Mean No. implantations	14.1	13.3	12.9	12.2
Mean % pre-implantation loss	6.5	8.0	14.6	3.6
Mean No. live conceptuses	13.7	12.4	12.4	12.5
Mean No. resorptions	3.0	8.4	4.6	3.3
No. dead conceptuses	0	0	0	0
Mean % post-implantation loss	3.0	8.4	4.6	3.3
Fertility index (%)	95	100	100	85

[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown, p≤0.01, ND: Not Determined

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：アルチカイン塩酸塩の妊娠ウサギへの皮下投与による影響検討のための用量探索試験

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験計画 ICH4.1.3 に準拠　　適

投与期間：妊娠 6 から 18 日

試験番号：10379/97

交尾成立日：1997/4/15

動物種/系統：Himalayan rabbit

帝王切開日：交尾後 29 日

CTD における記載箇所：4.2.3.5.2

試験開始週齢：4 月齢

投与方法：皮下投与

初回投与年月日：1997 年 4 月 21 日

溶媒/投与形態：水溶液

GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：

F_0 雌親: 40 mg/kg/日

F_1: 胎児: 120 mg/kg/日以上

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10379/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**	**120**
Dams/does:					
Toxicokinetics: AUC ( )					
No. pregnant	2	2	2	2	3
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0	2
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0	0
Clinical observations					
Injection site: reddening	-	-	++	++	+++
Injection site: induration	-	-	++	++	+++
Injection site: eschar	-	-	++	++	+++
Injection site: oozing areas	-	-	-	-	++
Flaccid position	-	-	-	++	-
Increase respiratory rate	-	-	-	+++	+++
Reduced respiratory rate	-	-	-	-	+
Lateral position	-	-	-	+++	+++
Reduced motility	-	-	-	+++	+++
Tonic convulsions	-	-	-	+++	+++
Tremor	-	-	-	+++	+++
Necropsy observations	ND	ND	ND	ND	ND
Body weight during gestation (%[a])					
Day 0	2.110 kg	-1.90	-2.37	-2.13	-0.14
Day 3	2.260 kg	-1.77	-2.21	-3.76	-4.11
Day 6	2.380 kg	-5.25	-4.62	-7.35	-8.11
Day 9	2.430 kg	-6.58	-1.85	-2.67	-12.35
Day 12	2.510 kg	-4.38	-2.39	-2.39	-18.33
Day 15	2.585 kg	-6.19	-0.97	-2.51	-15.28
Day 18	2.605 kg	-5.76	-0.96	-2.69	-12.86
Day 21	2.695 kg	-5.94	-1.67	-4.27	-16.51
Day 24	2.785 kg	-8.62	-3.23	-1.79	-14.54
Day 27	2.845 kg	-10.72	-5.27	-2.64	-13.88
Day 29	2.875 kg	-9.22	-4.87	-2.43	-13.39

[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown
ND: Not Determined

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10379/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**	**120**
Dams/does:					
Food consumption (%[a])					
Day 1	62.7 g/kg bw	-3.83	-4.15	+8.13	-20.73*
Day 2	65.2 g/kg bw	-12.73	+14.72	+3.99	-30.52*
Day 3	65.3 g/kg bw	-20.21	+0.46	-10.26	-23.12*
Day 4	67.9 g/kg bw	-13.84	+2.94	-6.48	-23.12*
Day 5	69.2 g/kg bw	-9.39	+7.80	-16.04	-55.26*
Day 6	70.0 g/kg bw	-6.43	+8	-11	-38.14*
Day 7	61.2 g/kg bw	+3.59	+10.78	-20.10	-22.71*
Day 8	62.9 g/kg bw	+12.40	+15.10	+2.23	-57.39*
Day 9	61.7 g/kg bw	+14.59	+36.47	-2.43	-71.96*
Day 10	65.7 g/kg bw	+3.04	+13.70	-16.44	-72.15*
Day 11	63.9 g/kg bw	+6.73	+7.67	-2.50	-68.07*
Day 12	59.7 g/kg bw	+9.71	+11.89	-11.05	-64.99
Day 13	61.9 g/kg bw	+1.45	+2.26	-10.66	-55.25
Day 14	61.5 g/kg bw	+8.62	+5.36	-9.11	-44.39
Day 15	54.4 g/kg bw	+23.16	-6.62	+14.34	+0.73
Day 16	36.7 g/kg bw	+86.65	+92.64	+49.04	+57.49
Day 17	42.2 g/kg bw	+62.08	+38.86	-6.87	+0.47
Day 18	55.7 g/kg bw	+24.95	+26.75	-24.42	-24.78
Day 19	55.6 g/kg bw	-14.93	+28.42	-4.85	-28.42
Day 20	64.3 g/kg bw	+3.89	+12.75	-26.44	-23.64
Day 21	64.7 g/kg bw	+1.70	+6.18	-27.20	-7.26
Day 22	62.2 g/kg bw	+0.96	+10.61	-26.21	-10.29
Day 23	61.7 g/kg bw	-6.48	+7.45	-25.77	+2.59
Day 24	58.3 g/kg bw	-16.81	+4.63	-29.33	-9.95
Day 25	53.9 g/kg bw	-42.49	+8.53	-21.52	+9.09
Day 26	44.3 g/kg bw	-3.84	+21.90	-7.45	+25.51
Day 27	43.0 g/kg bw	+14.88	+17.44	-5.58	+18.60
Day 28	37.7 g/kg bw	+32.89	+31.83	+11.94	+54.38
Day 29	34.0 g/kg bw	+63.53	+46.18	+36.47	+35.88
Dams with viable foetuses	2	2	2	2	1
Mean No. corpora lutea	6.5	8.0	8.5	8.0	9..0
Mean No. implantations	6.5	7.0	7.5	5.5	9.0
Mean % preimplantation loss	0.0	12.7	10.0	31.0	0.0
Mean % postimplantation loss	15.5	0.0	6.3	8.3	22.2

[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown

2.6.7.13A　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10379/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**	**120**
Litters					
No. litters evaluated	2	2	2	2	1
No. foetuses evaluated	11	14	14	10	7
Live	11	14	14	10	7
Dead	0	0	0	0	0
Mean No. resorptions	1.0	0.0	0.5	0.5	2.0
Mean % post-implantation loss	ND	ND	ND	ND	ND
Mean foetal body weight (g)	34.4	33.0	38.9	36.2	38.6
Foetal sex ratios (%males)	18	64	71	50	43
Foetal anomalies:					
Total affected foetuses (litters)	0	0	0	0	0

[a] For control group, means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown
ND: Not Determined

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：アルチカイン塩酸塩の F0 世代の妊娠動物への皮下投与によるラット出生前後発育及び胎児毒性検討のための用量探索試験

被験物質：Articaine Hydrochloride

試験計画 ICH4.1.3 に準拠　　適　　投与期間：G6-G17　　試験番号：10137/96

動物種/系統：Sprague-Dawley ラット　　交尾成立日：Day 0

試験開始週齢：ND　　帝王切開日：G20　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2

初回投与年月日：1996 年 11 月 21 日　　投与方法：皮下投与

特記事項：なし　　溶媒/投与形態：水溶液　　GLP 適用：適

無毒性量：

F_0 雌親: 50 mg/kg/日

F_1: 胎児: 100 mg/kg/日

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**25**	**50**	**100**	**200**	**300**	**500**
Dams/does:							
Toxicokinetics: AUC ( )							
No. pregnant	2	2	2	2	2	2	2
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0	0	1	2
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0	0	0	0
Clinical observations							
Injection site: induration	-	+++	+++	++	++	++	++
Injection site: loss of hair	-	+++	+++	+++	++	++	-
Injection site: eschar	-	++	+++	+++	+++	-	-
Injection site: bluish discoloured	-	-	++	-	+++	++	++
Injection site: swellings	-	-	+++	+++	+++	+++	++
Injection site: wound	-	-	+++	+++	+++	++	++
Injection site: yellowish discoloured	-	-	++	++	-	++	++
Injection site: reddish/haemorrhagic	-	-	-	++	++	-	++
Pilo-erection	-	-	-	+++	+++	++	++
Tremor	-	-	-	++	++	-	++
Reduced motility	-	-	-	-	++	+++	++

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10137/96 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**25**	**50**	**100**	**200**	**300**	**500**
Flaccid position	-	-	-	-	-	++	++
Sedation	-	-	-	-	-	-	++
Straub's phenomenon	-	-	-	-	-	-	++
Clonic convulsions	-	-	-	-	-	-	++
Necropsy observations							
Neck or dorsal region: indurations	-	+++	++	++	-	-	-
Neck or dorsal region: multiple indurations	-	-	-	-	+++	++	++
Neck or dorsal region: loss of hair	-	++	+++	+++	+++	-	-
Neck or dorsal region: eschar	-	++	++	++	++	-	-
Neck region: wound	-	-	-	++	++	++	-
Neck region: swollen tissue	-	-	-	++	-	-	++
Neck region: bluish discolouration	-	-	-	-	+++	-	++
Neck region: violet, solid	-	-	-	-	-	++	-
Subcutaneous tissue: dark-red and yellowish discolouration	-	-	-	-	-	++	++
Subcutaneous tissue: yellowish focus	-	-	-	-	-	++	-
Subcutaneous tissue: oedematous	-	-	-	-	-	-	++
Lungs: dark-red discoloured	-	-	-	-	-	-	++
Body weight during gestation (%[a])							
Day 0	231.0 g	+0.87	+6.28	-7.57	+1.73	+2.60	+7.14
Day 3	238.0 g	+1.71	+8.55	-6.62	+4.49	+7.05	+11.11
Day 6	246.0 g	+1.22	+6.91	-7.72	+3.05	+8.13	+14.84
Day 9	254.5 g	+1.37	+6.29	-7.46	+6.09	+9.63*	+13.55*
Day 12	272.0 g	+0.73	+3.68	-6.80	+3.49	+6.62*	+8.82*
Day 15	283.5 g	+1.59	+5.99	-6.35	+4.94	+5.11*	+11.11*
Day 18	320.5 g	+0.94	+3.59	-9.20	+1.40	+3.28*	NS
Day 20	358.0 g	-0.28	+4.89	-9.78	-2.65	-0.84*	NS
Food consumption (%[a])							
Day 1	69.3 g/kg bw	-1.30	+2.45	+8.37	+2.89	+5.63	+0.87
Day 2	81.2g/kg bw	+0.37	+3.45	-1.35	-4.43	+9.85	+17.86
Day 3	79.1 g/kg bw	+6.19	+9.48	+4.17	-4.30	+23.64	+14.29
Day 4	84.0 g/kg bw	+5.71	0	-7.98	-10.59	+17.62	-0.24
Day 5	75.2 g/kg bw	+2.66	+2.66	+7.58	+10.64	+24.07	-11.70
Day 6	81.3 g/kg bw	-8.61	-4.18	+5.66	+1.84	-0.61	+6.64
Day 7	83.5 g/kg bw	-3.95	+10.66	-8.26	-25.03	-27.06	+18.08
Day 8	79.2 g/kg bw	+1.26	+16.67	-3.28	-20.95	-23.11*	+24.49*
Day 9	78.6 g/kg bw	-6.36	+17.56	+10.69	-17.56	-13.36*	-11.96*

2.6.7.13B　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　試験番号. 10137/96 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**25**	**50**	**100**	**200**	**300**	**500**
Day 10	99.0 g/kg bw	-2.42	-15.35	-15.25	-41.21	-29.09*	-37.47*
Day 11	63.7 g/kg bw	+22.76	+26.22	+10.05	-1.88	-22.61*	-1.88*
Day 12	80.9 g/kg bw	-0.74	+5.19	-6.80	-12.24	-19.04*	-24.84*
Day 13	91.9 g/kg bw	+7.83	-9.90	-9.14	-12.62	-51.25*	-34.28*
Day 14	78.9 g/kg bw	-7.86	+2.53	-7.73	+0.25	-26.74*	-33.33*
Day 15	81.1 g/kg bw	-12.21	-1.48	-0.12	-8.75	-25.52*	-13.93*
Day 16	76.3 g/kg bw	-4.59	+6.29	+7.99	-8.26	-25.69*	-77.85*
Day 17	79.3 g/kg bw	+1.26	+12.48	-0.50	-3.78	+0.38*	NS
Day 18	73.3 g/kg bw	+11.73	+6.82	+10.23	+13.37	-13.51*	NS
Day 19	72.6 g/kg bw	-5.51	+6.89	+11.43	+3.99	+14.74*	NS
Day 20	68.4 g/kg bw	-9.94	+4.02	+1.90	-1.46	+31.72*	NS
Dams with viable foetuses	2	2	2	2	2	1*	NS
Mean No. corpora lutea	14.0	14.0	14.5	12.0	14.5	18.0	NS
Mean No. implantations	14.0	12.5	14.0	12.0	14.5	18.0	NS
Mean % pre-implantation loss	0.0	10.7	3.4	0.0	0.0	0.0	NS
Mean % post-implantation loss	0.0	0.0	0.0	3.6	7.0	0.0	NS
Litters							
No. litters evaluated	2	2	2	2	2	1	NS
No. foetuses evaluated	28	25	28	23	27	18	NS
Live	28	25	28	23	27	18	NS
Dead	0	0	0	0	0	0	NS
Mean No. resorptions	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NS
Mean % post-implantation loss	ND	ND	ND	ND	ND	ND	NS
Mean foetal body weight (g)	3.63	3.79	3.77	3.78	3.09	2.31	NS
Foetal sex ratios (% males)	38.8	55.5	71.4	43.1	51.7	44.4	NS
Foetal anomalies:							
Total affected foetuses (litters)	0	0	0	0	0	0	NS

[a] For control, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown
ND: Not Determined
NS: No Surviving dam
* Only one surviving dam

2.6.7.13C　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：1/100,000 アドレナリン含有 Septanest®の皮下投与による妊娠ラット及び胎児への影響検討

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験計画 ICH4.1.3 に準拠　適　　投与期間：G6-G17　　試験番号：10655/97

交尾成立日：day0

動物種/系統：Sprague-Dawley ラット　　帝王切開日：G20　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2

試験開始週齢：8 週齢　　投与方法：皮下投与

初回投与年月日：1997 年 8 月 4 日　　溶媒/投与形態：製剤として投与　　GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：

F_0: 雌: 40 mg/kg/日

F_1: 胎児: 80 mg/kg/日　以上

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Dams/does:				
Toxicokinetics: AUC ( )				
No. pregnant	20	20	20	20
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Pregnant at C-section	20	20	20	20
Clinical observations				
Eschar formation, indurated and/or reddened	-	++	+++	+++
Reduced motility	-	-	-	+
Tremor	-	-	-	+
Necropsy observations				
Injection site: eschar formation	-	-	-	+
Injection site: eschar form/induration, reddening	-	-	-	+
Injection site: eschar form, reddening	-	-	+	+
Injection site: partly indurated	-	+	++	+++
Injection site: reddened subcutan. tissue	-	++	+++	+++
Injection site: slightly reddened subcutan. tissue	++	++	+	-

2.6.7.13C　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10655/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Body weight during gestation (%[a])				
Day 0	217.6 g	-3.17	-2.30	-3.26
Day 3	226.0 g	-0.88	-0.557	-1.19
Day 6	236.1 g	-0.68	-0.51	-0.68
Day 9	251.2 g	-0.72	+0.36	+0.20
Day 12	270.4 g	-1.03	+0.44	-1.26
Day 15	287.5 g	-1.70	-0.66	-2.02
Day 18	319.1 g	-0.94	-1.47	-1.69
Day 20	345.0 g	-1.16	-2.75	-3.62
Food consumption (%[a])				
Day 1	81.4 g/kg bw	+7.12	-1.60	-6.88
Day 2	90.7 g/kg bw	+5.62	+2.42	+3.20
Day 3	88.1 g/kg bw	-0.45	+1.25	+0.45
ay 4	85.2 g/kg bw	-0.59	+0.23	+5.28
Day 5	83.6 g/kg bw	-1.91	-0.39	-3.23
Day 6	82.1 g/kg bw	+0.24	-0.61	-3.77
Day 7	85.4 g/kg bw	-2.58	-3.63	-8.78
Day 8	83.9 g/kg bw	+0.71	-2.50	-3.22
Day 9	80.6 g/kg bw	+4.71	+3.35	-4.59
Day 10	78.1 g/kg bw	+2.18	-0.51	-4.87
Day 11	81.1 g/kg bw	+2.84	-0.86	-6.29
Day 12	85.4 g/kg bw	-0.12	-1.29	-12.76*
Day 13	81.7 g/kg bw	+0.49	-0.86	-7.10
Day 14	81.4 g/kg bw	-1.35	+1.60	-13.27
Day 15	80.2 g/kg bw	-3.86	-4.74	-21.07*
Day 16	76.2 g/kg bw	+1.05	-1.97	-9.84
Day 17	78.0 g/kg bw	+1.15	-3.72	-8.97
Day 18	74.6 g/kg bw	-1.47	-0.13	-3.35
Day 19	71.1 g/kg bw	-0.56	+2.11	+2.25
Day 20	63.8 g/kg bw	-5.01	-8.15	-5.80
Dams with viable foetuses	20	20	20	20
Mean No. corpora lutea	13.1	13.5	14.4	13.6
Mean No. implantations	12.6	12.9	13.1	13.2
Mean % pre-implantation loss	3.8	4.0	6.9	2.3
Mean % post-implantation loss	9.3	4.1	13.5	1.7

2.6.7.13C　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10655/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Litters				
No. litters evaluated	20	20	20	20
No. foetuses evaluated	226	248**	225	259**
Live	226	248**	224	259**
Dead	0	0	1	0
Mean No. resorptions	ND	ND	ND	ND
Mean % post-implantation loss	ND	ND	ND	ND
Mean foetal body weight (g)	3.4	3.5	3.4	3.4
Foetal sex ratios (% males)	38.7	52.8	43.7	51.6
Foetal anomalies:				
Skeletal variations:				
Accessory 14th ribs				
Foetal incidence (%)	5.3	5.7	2.7	6.2
Litter incidence (%)	20.0	25.0	10.0	25.0
Less than 13th ribs				
Fetal incidence (%)	0.9	0.0	2.7	0.0
Litter incidence (%)	5.0	0.0	15.0	0.0
Sternebra bipartite				
Foetal incidence (%)	0.9	0.0	1.8	0.8
Litter incidence (%)	5.0	0.0	10.0	5.0
Sternebra dumbbell-shaped				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.9	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	5.0	0.0
Sternebra: misaligned (severity: slight)				
Foetal incidence (%)	0.0	1.6	1.8	0.8
Litter incidence (%)	0.0	10.0	10.0	5.0
Total foetal skeletal variations				
Foetal incidence (%)	7.1	7.3	8.8	7.7
Litter incidence (%)	30.0	30.0	35.0	35.0
Skeletal retardations				
5th metacarpalia not ossified				
Foetal incidence (%)	0.0	0.8	0.9	1.5
Litter incidence (%)	0.0	5.0	5.0	5.0
5th metatarsalia not ossified				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.9	0.8
Litter incidence (%)	0.0	0.0	5.0	5.0

2.6.7.13C　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10655/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Caudal vertebral bodies (no or only one caudal vertebral body ossified)				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.9	0.8
Litter incidence (%)	10.0	10.0	15.0	10.0
Skull incomplete ossification (parietal, interparietal)				
Foetal incidence (%)	1.8	0.8	1.8	0.8
Litter incidence (%)	10.0	5.0	10.0	5.0
Sternebra not and/or incompletely ossified and/or reduced in size				
Foetal incidence (%)	71.7	71.8	64.6	77.7
Litter incidence (%)	90.0	100.0	90.0	100.0
Thoracic vertebral body/bodies bipartite and/or dumbbell-shaped				
Foetal incidence (%)	14.2	22.6	15.9	15.4
Litter incidence (%)	50.0	55.0	55.0	60.0
Total foetal skeletal retardations				
Foetal incidence (%)	76.1	77.4	72.6	80.0
Litter incidence (%)	100.0	100.0	95.0	100.0
Foetal soft tissue observations:				
Total foetal soft tissue malformations:				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Foetal soft tissue variations:				
4th cerebral ventricle dilated				
Foetal incidence (%)	0.9	0.8	1.8	0.0
Litter incidence (%)	5.0	5.0	10.0	0.0
4th cerebral ventricle: haemorrhage				
Foetal incidence (%)	0.0	0.8	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	5.0	0.0	0.0
Dilation of renal pelvis				
Foetal incidence (%)	14.2	4.0	7.1	3.9
Litter incidence (%)	45.0	25.0	25.0	25.0
Liver: haemorrhagic focus/foci				
Foetal incidence (%)	4.4	6.5	5.4	7.8
Litter incidence (%)	20.0	35.0	25.0	35.0

2.6.7.13C　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　試験番号. 10655/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Liver: old haematoma				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	1.6
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	10.0
Pericardium: haemorrhage				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.9	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	5.0	0.0
Testicle: haemorrhagic				
Foetal incidence (%)	0.0	0.8	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	5.0	0.0	0.0
Thoracic cavity: haemorrhage				
Foetal incidence (%)	0.0	0.8	2.7	2.3
Litter incidence (%)	0.0	5.0	15.0	15.0
Total foetal soft tissue variations:				
Foetal incidence (%)	17.7	12.9	15.2	14.7
Litter incidence (%)	55.0	65.0	60.0	65.0

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：1/100,000 アドレナリン含有 Septanest®の皮下投与による妊娠ウサギ及び胎児への影響検討

被験物質：Articaine Hydrochloride + Epinephrine Bitartrate

試験計画 ICH4.1.3 に準拠　　適　　投与期間：G6-G20　　試験番号：10656/97

交尾成立日：day0

動物種/系統：Himalayan rabbit　　帝王切開日：交尾後 29 日　　CTD における記載箇所：4.2.3.5.2

試験開始週齢：6 – 6.5 月齢　　投与方法：皮下投与

初回投与年月日：1997 年 8 月 11 日　　溶媒/投与形態：製剤として投与　　GLP 適用：適

特記事項：なし

無毒性量：

F_0 雌: 20 mg/kg/日

F_1: 胎児: 40 mg/kg/日

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Dams/does:				
Toxicokinetics: AUC ( )				
No. pregnant	16	16	16	16
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	2
No. aborted or with total resorption of litter	0	0	0	0
Pregnant at C-section	16	16	16	14
Clinical observations				
Eschar formation, reddened	-	+	+	+
Reddening	-	-	-	+
Abdominal position	-	-	+	+++
Dyspnoea	-	-	-	+
Increase respiratory rate	-	-	-	+++
Lateral position	-	-	-	+++
Opisthotonus	-	-	-	+
Reduced motility	-	-	-	+++
Salivation	-	-	-	+
Sedation	-	-	-	+
Tendency to convulsions	-	-	-	+++

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Tono-clonic convulsions	-	-	+	+++
Tremor	-	-	+	+
Necropsy observations				
Injection site: eschar, induration, redden.	-	-	-	+
Injection site: slightly reddened subcutan. tissue	-	-	+	+
Body weight during gestation (%[a])				
Day 0	3.070 kg	-0.81	+0.29	+2.15
Day 3	3.183 kg	-0.50	+0.41	+2.61
Day 6	3.291 kg	-0.73	+1.64	+0.49
Day 9	3.413 kg	-2.28	+0.38	-1.05
Day 12 t	3.477 kg	-0.06	+1.06	+0.17
Day 15	3.584 kg	+0.03	-0.03	+0.14
Day 18	3.686 kg	+0.54	+0.32	+0.30
Day 21	3.780 kg	+0.55	-1.03	-1.11
Day 24	3.862 kg	+1.16	-1.01	+0.15
Day 27	3.953 kg	+1.34	-0.33	-0.10
Day 29	4.029 kg	+1.36	-0.20	-0.67
Food consumption (%[a])				
Day 1	58.2 g/kg bw	-7.39	-1.72	-4.98
Day 7	62.6 g/kg bw	+5.75	+7.51	-9.10
Day 14	55.8 g/kg bw	-6.27	+0.90	-10.39
Day 21	56.0 g/kg bw	+3.21	+6.07	-3.03
Day 29	43.8 g/kg bw	-0.46	+2.28	+3.20
Dams with viable foetuses	16	16	16	14
Mean No. corpora lutea	9.3	9.3	9.1	8.7
Mean No. implantations	8.7	8.8	8.4	8.2
Mean % pre-implantation loss	5.0	5.5	7.6	5.3
Mean % post-implantation loss	10.7	8.6	10.5	8.8
Litters				
No. litters evaluated	16	16	16	14
No. foetuses evaluated	124	128	120	104
Live	124	128	119	104
Dead	0	0	1	0
Mean No. resorptions	ND	ND	ND	ND
Mean % post-implantation loss	ND	ND	ND	ND
Mean foetal body weight (g)	44.2	43.2	45.6	44.5

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Tono-clonic convulsions	-	-	+	+++
Tremor	-	-	+	+
Necropsy observations				
Injection site: eschar, induration, redden.	-	-	-	+
Injection site: slightly reddened subcutan. tissue	-	-	+	+
Body weight during gestation (%[a])				
Day 0	3.070 kg	-0.81	+0.29	+2.15
Day 3	3.183 kg	-0.50	+0.41	+2.61
Day 6	3.291 kg	-0.73	+1.64	+0.49
Day 9	3.413 kg	-2.28	+0.38	-1.05
Day 12 t	3.477 kg	-0.06	+1.06	+0.17
Day 15	3.584 kg	+0.03	-0.03	+0.14
Day 18	3.686 kg	+0.54	+0.32	+0.30
Day 21	3.780 kg	+0.55	-1.03	-1.11
Day 24	3.862 kg	+1.16	-1.01	+0.15
Day 27	3.953 kg	+1.34	-0.33	-0.10
Day 29	4.029 kg	+1.36	-0.20	-0.67
Food consumption (%[a])				
Day 1	58.2 g/kg bw	-7.39	-1.72	-4.98
Day 7	62.6 g/kg bw	+5.75	+7.51	-9.10
Day 14	55.8 g/kg bw	-6.27	+0.90	-10.39
Day 21	56.0 g/kg bw	+3.21	+6.07	-3.03
Day 29	43.8 g/kg bw	-0.46	+2.28	+3.20
Dams with viable foetuses	16	16	16	14
Mean No. corpora lutea	9.3	9.3	9.1	8.7
Mean No. implantations	8.7	8.8	8.4	8.2
Mean % pre-implantation loss	5.0	5.5	7.6	5.3
Mean % post-implantation loss	10.7	8.6	10.5	8.8
Litters				
No. litters evaluated	16	16	16	14
No. foetuses evaluated	124	128	120	104
Live	124	128	119	104
Dead	0	0	1	0
Mean No. resorptions	ND	ND	ND	ND
Mean % post-implantation loss	ND	ND	ND	ND
Mean foetal body weight (g)	44.2	43.2	45.6	44.5

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Foetal sex ratios (% males)	49.8	52.8	43.8	43.6
Foetal anomalies:				
Total foetal external malformations:				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Total foetal external variations:				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Total foetal external unclassified observations:				
Foetal incidence (%)	5.6	5.5	5.8	10.6
Litter incidence (%)	37.5	31.3	37.5	42.9
Total foetal skeletal malformations:				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Foetal skeletal variations:				
Accessory 13th (ribs)				
Foetal incidence (%)	17.7	28.9	25.8	31.7
Litter incidence (%)	75.0	81.3	68.8	85.7
Skull: parietal focally not ossified				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.8	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	6.3	0.0
Sternebra(e) bipartite				
Foetal incidence (%)	0.8	0.0	0.0	0.0
Litter incidence (%)	6.3	0.0	0.0	0.0
Sternebra(e) fused (severity: slight)				
Foetal incidence (%)	7.3	6.3	3.3	8.7
Litter incidence (%)	43.8	18.8	25.0	42.9
Total foetal skeletal variations:				
Foetal incidence (%)	23.4	32.8	27.5	37.5
Litter incidence (%)	87.5	81.3	81.3	85.7
Foetal skeletal retardations:				
Os ischii incompletely ossified				
Foetal incidence (%)	0.8	0.0	0.8	0.0
Litter incidence (%)	6.3	0.0	6.3	0.0
Os ischii not ossified				
Foetal incidence (%)	0.0	0.8	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	6.3	0.0	0.0

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
Sternebra(e) not and/or incompletely ossified				
Foetal incidence (%)	39.5	49.2	45.0	31.7
Litter incidence (%)	93.8	87.5	87.5	92.9
Talus not ossified				
Foetal incidence (%)	0.0	0.8	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	6.3	0.0	0.0
Thoracic vertebral body/bodies bipartite				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	1.9
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	14.3
Total foetal skeletal retardations				
Foetal incidence (%)	40.3	49.2	45.0	33.7
Litter incidence (%)	93.8	87.5	87.5	100.0
Total foetal skeletal unclassified retardations				
Foetal incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Litter incidence (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	20	40	80
F_0 Females:				
Toxicokinetics: AUC ( )				
No. pregnant	20	20	20	20
No. died or sacrificed moribund	0	0	0	1
No. aborted or with total Res. of litter	ND			
Clinical observations				
Local intolerance reaction	-	+++	+++	+++
Systemic intolerance reaction	-	-	-	+
Necropsy observations				
Injection site: eschar	-	+	++	+++
Gestation body weight (%[a])				
Test day 0	193.1 g	+1.45	+0.31	+2.74
Test day 1	195.8 g	+4.24	-0.20	+2.35
Test day 2	201.3 g	+1.54	+0.15	+2.14
Test day 3	205.6 g	+1.31	-0.14	+2.29
Test day 4	208.9 g	+1.53	+0.48	+1.77
Test day 5	212.9 g	+1.41	0	+4.18
Test day 6	216.8 g	+1.75	+0.05	+2.17
Test day 7	220.0 g	+1.95	+0.86	+2.86
Test day 8	223.9 g	+1.56	+0.67	+2.72
Test day 9	227.1 g	+1.41	+0.75	+2.33
Test day 10	232.3 g	+1.29	+0.86	+1.98
Test day 11	238.0 g	+1.22	+0.76	+0.80
Test day 12	243.9 g	+0.78	-0.33	-0.33
Test day 13	249.7 g	+0.96	-0.20	-0.88
Test day 14	254.9 g	+0.74	-0.08	-1.02
Test day 15	261.3 g	+0.27	-0.50	-1.45
Test day 16	271.0 g	-0.04	-0.85	-2.03
Test day 17	283.0 g	+0.14	-0.60	-2.05
Test day 18	296.6 g	-0.17	-0.37	-1.35
Test day 19	311.6 g	-0.19	-0.90	-2.02
Test day 20	323.4 g	+0.34	+0.03	-1.27
Test day 21	335.5 g	+0.83	0	-1.28
Test day 22	341.0 g	+4.98	-0.79	-1.29

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	20	40	80
Lactation body weight (%[a])				
Test day 1	253.6 g	+0.59	+0.16	-1.93
Test day 7	281.2 g	-0.35	-0.64	-2.70
Test day 14	292.1 g	+1.33	+0.65	-3.32
Test day 21	277.5 g	+1.73	+7.67	-2.09
Gestation food consumption (%[a])				
Test day 1	95.9 g/kg	-8.34	-9.38	-7.82
Test day 2	94.7 g/kg	-3.38	+0.95	-0.21
Test day 3	93.0 g/kg	-4.84	-6.02	-1.29
Test day 4	90.5 g/kg	-3.87	-3.65	-5.19
Test day 5	87.8 g/kg	-2.50	-4.33	-5.47
Test day 6	86.1 g/kg	-4.65	-2.79	-2.67
Test day 7	83.8 g/kg	+1.43	-5.13	-14.08*
Test day 8	81.0 g/kg	-3.58	-0.37	-6.91
Test day 9	83.2 g/kg	+1.3	-4.45	-12.02
Test day 10	84.4 g/kg	-3.67	+0.59	-7.46
Test day 11	85.4 g/kg	-1.87	-4.10	-11.71*
Test day 12	89.1 g/kg	-3.70	-8.42	-13.35*
Test day 13	91.7 g/kg	-2.62	-2.51	-19.08*
Test day 14	88.4 g/kg	-4.18	-4.98	-11.31*
Test day 15	87.8 g/kg	-3.76	-6.04	-10.36
Test day 16	89.8 g/kg	-5.01	-4.01	-10.58*
Test day 17	91.1 g/kg	-2.41	-0.55	-4.28
Test day 18	85.5 g/kg	-0.12	+1.52	+1.05
Test day 19	81.6 g/kg	+1.96	-4.53	+1.22
Test day 20	74.3 g/kg	-3.36	-0.40	+1.61
Test day 21	67.7 g/kg	+5.02	-1.62	+3.99
Test day 22	59.7 g/kg	-3.68	-3.68	-2.51

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　試験番号. 10656/97 (続き)

Daily dose (mg/kg)		0 (Control)	20	40	80
Lactation food consumption (%)					
Test day 7		109.8 g/kg	-1.55	+3.73	+5.10
Test day 14		173.9 g/kg	+2.01	-1.84	+1.55
Test day 21		231.9 g/kg	-0.30	-3.32	-0.73
Mean duration of gestation (days)		22.0	21.6	21.7	22.1
Abnormal parturition		ND	ND	ND	ND
F_1 Litters:	No. litters evaluated	20	20	20	19
(preweaning)	Mean No. of implantations				
	Mean No. pups/litter	11.0	11.2	11.3	11.7
	Mean No. liveborn pups/litter	10.9	11.2	11.3	11.2
	Mean No. stillborn pups/litter	0.2	0.0	0.0	0.5
	Post-natal survival to day 4				
	Post-natal survival to weaning				
	No. of total litter losses				
	Change in mean entire litter weights[aa] (g)	381.4	383.6	364.3	347.2
	Pup sex ratios (% males)				
	Pup clinical signs (mean day of life)				
	Pinna detachment	2.4	2.8	2.2	2.4
	Upper incisor eruption	10.8	11.2	11.0	11.0
	Ear opening	13.2	13.4	13.3	13.2
	Eye opening	14.7	15.3	15.4	15.5
	Cleavage of the balano-preputial gland	24.2	24.0	24.1	24.3
	Vaginal opening	32.8	32.9	32.7	33.0
	Mid-air righting reflex (day of life: 14th)	0.0	0.0	0.0	0.0
	Auditory startle reflex (day of life: 14th)	0.4	3.6	5.7	0.0
	Pupillary reflex (day of life 21st)	0.0	0.0	0.0	0.0
	Passive avoidance test: learning (day of life 27th)	16.4	10.0	12.0	32.6
	Passive avoidance test: memory (day of life 34th)	9.0	7.6	3.0	9.8
	Grooming	-	-	-	-
	Rearing	-	-	-	-
	Sectors entered	-	-	-	-
	Defecations	-	-	-	-
	Pup necropsy obs.				
Right renal pelvis: dilated		+	-	-	-
Renal pelvis (bilateral dilated)		+	-	-	-
Tail: absent		-	-	-	+
Right hind limb: absent		-	-	-	+

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

	Daily dose (mg/kg)	0 (Control)	20	40	80
F_1 Males:	No. evaluated post-weaning				
(postweaning)	No. died or sacrificed moribund	0	0	0	0
	Clinical observations				
	Necropsy observations:				
	Right renal pelvis dilated	+	-	-	-
Liver: tumour like thickening, adhered with diaphragm		-	-	-	+
	Mean pup-weight [aaa] (g)	63.03	59.24	59.27	58.15
	Food consumption (%)				
	Preputial separation	-	-	-	-
	Sensory function	-	-	-	-
	Motor activity	-	-	-	-
	Learning and memory				
	No. of males that mated				
	No. of fertile males				
F_1 Females:	No. evaluated postweaning				
(postweaning)	No. died or sacrificed moribund				
	Clinical observations	-	-	-	-
	Necropsy observations	-	-	-	-
	Premating body-weight change (g)				
	Gestation body-weight change (g)[aaaa]	143.7	118.3	137.5	125.8
	Lactation body-weight change (g) [aaaa]	31.8	27.2	25.3	24.8
	Premating food consumption (%)				
	Gestation food consumption (%)[a]				
	Test day 1	64.8 g/kg bw/day	-13.27	-14.97	-6.63
	Test day 7	74.3 g/kg bw/day	-10.36	-10.36	+2.56
	Test day 14	69.0 g/kg bw/day	-6.52	-3.91	-0.72
	Test day 21	63.2 g/kg bw/day	-1.11	-1.90	+9.81
	Mean age of vaginal patency (days)				
	Sensory function				
	Motor activity				
	Learning and memory				
	Mean No. days prior to mating				
	No. of females sperm-positive				
	No. of pregnant females				
	Mean No. corpora lutea				
	Mean No. implantations	12.6	13.2	13.4	13.4
	Mean % pre-implantation loss				

2.6.7.13D　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験　　試験番号. 10656/97 (続き)

	Daily dose (mg/kg)	**0 (Control)**	**20**	**40**	**80**
F_2 litters:	Mean No. of pups at birth	12.1	12.3	12.6	12.4
	Mean No. resorptions				
	No. of litter with dead conceptuses				
	No. dead conceptuses	3	2	3	3
	Mean % post-implantation loss				
	Foetal body weights (g)[a]				
	Test day 1	73.9	+0.54	+3.38	+0.54
	Test day 7	134.1	+6.34	+8.72	+5.07
	Test day 14	279.0	+10.57	+12.58	+7.02
	Test day 21	453.7	+14.77	+11.20	+9.41
	Foetal sex ratios (% males)				
	Foetal anomalies	-	-	-	-

2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験

報告書の題名：アルチカイン塩酸塩の F0 世代への皮下投与による出生前及び出生後の発育（母機能への影響を含む）への影響検討 – GLP 試験

被験物質：Articaine hydrochloride

試験計画 ICH4.1.2 に準拠　　適

投与期間: G6 - L22

交尾成立日: day0

試験番号: 10138/96

動物種/系統: Sprague-Dawley ラット

投与方法: 皮下投与

CTD における記載箇所: 4.2.3.5.3

試験開始週齢: 7 週齢

溶媒/投与形態: 水溶液

初回投与年月日: 1997 年 3 月 9 日

同腹児子の調整/非調整: 1 匹/性/腹

GLP 適用: 適

特記事項: なし

無毒性量:

F_0 雌:40 mg/kg/日

F_1 雄: 40 mg/kg/日

F_1 雌: 40 mg/kg/日

G = 妊娠月齢　　L = 授乳日齢

2.6.7.14　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10138/96 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	20	40	80
F_0 雌:	妊娠動物数	20	20	20	20
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	1
	一般状態	-	-	-	+
	剖検	-	-	-	-
	妊娠時体重 (g[a])	341.0	358.0	338.3	336.6
	授乳時体重 (g[a])	277.5	282.3	298.8	271.7
	妊娠時摂餌量 (g/kg b.w./day[a])	59.7	57.5	57.5	58.2
	授乳時摂餌量 (g/kg b.w./day[a])	231.9	231.2	224.2	230.2
	平均妊娠期間 (日数)	22.0	21.6	21.7	22.1
	異常分娩	-	-	-	-

-　特記すべき初見なし.　　+　軽度　　++　中等度　　+++　重度

a - 妊娠期あるいは授乳期の最終時点。

2.6.7.14　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10138/96 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	20	40	80
F_1 出生児: (離乳前)	評価母体数	20	20	20	19
	平均出生児数/腹	11.0	11.2	11.3	11.7
	平均生存出生児数/腹	10.9	11.2	11.3	11.2
	平均死亡出生児数/腹	0.2	0.0	0.0	0.5
	出生 4 日後生存数/腹	10.6	10.6	10.8	10.5
	離乳児生存数/腹	10.2	10.3	10.3	10.1
	出生児一般状態	-	-	-	-
	出生児剖検	-	-	-	-
	感覚機能	-	-	-	-
	運動機能	-	-	-	-
	外表異常	-	-	-	+

-　特記すべき初見なし.　　+　軽度　　++　中等度　　+++　重度

a – Age 1 から age 21 まで

2.6.7.14　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10138/96 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	20	40	80
F_1 雄 (離乳後)	離乳後評価動物数/性	20	20	20	19
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	包皮の分離	-	-	-	-
F_1 雌 （離乳後）	離乳後評価動物数/性	20	20	20	19
	死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
	一般状態	-	-	-	-
	剖検	-	-	-	-
	膣開口	-	-	-	-
F_1 共通 (離乳後)	学習及び記憶	-	-	-	-

-　特記すべき初見なし.　　+　軽度　　++　中等度　　+++　重度

2.6.7.14　生殖発生毒性試験　　試験番号. 10138/96 (続き)

投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	20	40	80
F_2 胎児:	評価母体数	20	18	18	17
	平均着床数/腹	12.6	13.2	13.4	13.4
	平均出生数/腹	12.1	12.3	12.6	12.4
	胎児体重 (g 雄)	6.4	6.2	6.3	6.3
	胎児体重 (g 雌)	5.9	5.9	5.9	5.9
	胎児の異常	-	-	-	-

- 特記すべき初見なし.　　+ 軽度　　++ 中等度　　+++ 重度

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

被験物質：Articaine Hydrochloride

報告書の題名：Magnusson と Kligman のマキシマイゼーションテストを参考にした皮膚感作性試験

Species/Strain	Method of Admin.	Doses (mg/kg)	Gender and No. per group	Noteworthy Findings	Study Number
Albino Hartley guinea pig	Intradermal injection Topical administration	Not applicable	10M/10F	Skin reactions for controls and articaine 40 mg/ml were similar. Articaine 40 mg/ml without vasoconstrictor was considered non-allergenic.	871225

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17A　その他の毒性試験：急性毒性

報告書の題名：アドレナリン・スルホン酸塩のラットを用いた静脈内投与による急性毒性試験
被験物質：Epinephrine sulfonic acid

Species/Strain	**Method of administration (vehicle/formulation)**	**Doses (mg/kg)**	**Gender and No per group**	**Observed maximum non-lethal dose (mg/kg)**	**Approximate lethal dose (mg/kg)**	**Noteworthy findings**	**Study number**
Sprague Dawley Rat	Intravenous injection. (Water for injection or NaCl 0.9%)	50; 1.5; 0.15	3M/3F/dose	50	> 50	No mortality during the study whatever the dose. Mean body weight and body weight gain values of treated animals were normal. Dyspnoea, recumbent position or lying on side, ptosis, reduced spontaneous locomotor activity and a decrease in abdominal tone were seen on D1 just after the injection for up to 1 hour after the injection in one male treated at 50 mg/kg. Except for these signs, no other clinical signs were seen whatever the dose. Finally, no relevant organ or tissue macroscopic finding were seen at necropsy of animals treated with the test item whatever the dose.	20110153TRP

2.6.7.17B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：　B.N..Ames の手技による His(-)サルモネラ菌 5 株を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質: Epinephrine sulfonic acid

試験の種類：　細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：3　試験番号：100901

菌株：　*Salmonella typhimurium*　プレート数：3　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6

代謝活性化系：　Aroclor で誘導したラット肝 S9 mix　分析細胞数/培養：-　GLP 適用：適

溶媒：　被験物質：蒸留水　陽性対照：下表参照

処理：　プレート法で 48 時間　試験開始年月日：2010/11/16

細胞毒性：　なし　遺伝毒性：なし

		Assay # 1															
		Revertant colony counts (mean ± SD)															
Metabolic Activation	Test Item	TA 1535			TA 1537			TA 98			TA 100			TA102			
		DOSES in µg/plate	revertants ± /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants ± /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants ± /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants /plate	SD	
Without S9-mix	distilled water	0	13.2 ±	3.7	0	5.2 ±	2.1	0	14.7 ±	4.6	0	102.5 ±	10.0	0	211.3 ±	14.4	
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	10	14.0 ±	4.6	10	4.3 ±	1.5	10	19.7 ±	5.1	10	102.3 ±	14.5	10	218.0 ±	31.4	
		30	11.3 ±	1.5	30	2.7 ±	1.2	30	10.3 ±	1.5	30	113.7 ±	7.4	30	246.7 ±	29.1	
		100	17.7 ±	4.7	100	4.7 ±	2.1	100	17.0 ±	4.6	100	111.3 ±	11.0	100	260.7 ±	25.3	
		300	12.3 ±	3.1	300	6.0 ±	2.0	300	13.7 ±	3.2	300	101.3 ±	14.6	300	250.0 ±	14.0	
		1000	18.3 ±	4.2	1000	3.0 ±	2.0	1000	13.7 ±	6.0	1000	101.7 ±	8.6	1000	236.7 ±	15.5	
	Sodium azide [w]	1	304.0 ±	50.1							1	610.7 ±	208.7				
	9-amino-acridine [d]				50	672.0 ±	127.0										
	2-nitrofluorene [d]							2	677.3 ±	48.9							
	Mitomycin C [w]													0.125	1317.3 ±	129.3	
With S9-mix	distilled water	0	14.8 ±	4.9	0	7.0 ±	3.6	0	22.2 ±	5.3	0	126.0 ±	17.8	0	290.3 ±	34.4	
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	10	12.0 ±	4.6	10	5.0 ±	3.0	10	26.0 ±	3.5	10	116.0 ±	3.5	10	336.0 ±	12.0	
		30	21.3 ±	5.1	30	5.7 ±	0.6	30	25.7 ±	5.1	30	123.7 ±	10.8	30	338.7 ±	58.3	
		100	13.0 ±	4.4	100	8.0 ±	2.6	100	25.7 ±	2.1	100	114.0 ±	2.6	100	430.7 ±	30.0	
		300	16.0 ±	5.6	300	9.3 ±	6.5	300	25.7 ±	2.5	300	113.7 ±	9.5	300	464.0 ±	53.8	
		1000	14.7 ±	4.9	1000	5.7 ±	2.3	1000	20.3 ±	3.2	1000	105.0 ±	2.6	1000	438.7 ±	54.6	
	2-anthramine [d]	2	424.0 ±	84.3	2	206.7 ±	15.5	2	1354.7 ±	392.0	2	1866.7 ±	205.7				
	benzo(a)pyrene [d]													2	1584.0 ±	152.6	

**: Precipitate*
++: Toxicity
Solvents used for positive controls: [d] DMSO; [w] distilled water

2.6.7.17B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験(続き)

報告書の題名：　B.N..Ames の手技による His(-)サルモネラ菌 5 株を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質: Epinephrine sulfonic acid

試験の種類：　細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：3　試験番号：100901

菌株：　*Salmonella typhimurium*　プレート数：3　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6

代謝活性化系：　Aroclor で誘導したラット肝 S9 mix　分析細胞数/培養：-　GLP 適用：適

溶媒：　被験物質：蒸留水　陽性対照：下表参照

処理：　プレート法(S9-)またはプレインキュベーション法(S9+)で 48 時間　試験開始年月日：2010/11/30

細胞毒性：　なし　遺伝毒性：なし

		Assay # 2															
		Revertant colony counts (mean ± SD)															
Metabolic Activation	Test Item	TA 1535			TA 1537			TA 98			TA 100			TA102			
		DOSES in µg/plate	revertants ± /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants ± /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants ± /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants /plate	SD	DOSES in µg/plate	revertants /plate	SD	
Without S9-mix	distilled water	0	8.8 ±	3.9	0	5.0 ±	1.5	0	11.8 ±	3.1	0	94.8 ±	8.8	0	206.3 ±	23.1	
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	10	9.7 ±	3.1	10	7.7 ±	1.5	10	18.0 ±	2.0	10	92.3 ±	7.1	10	152.0 ±	34.7	
		30	8.7 ±	2.1	30	6.3 ±	3.1	30	13.0 ±	1.0	30	90.0 ±	3.6	30	200.0 ±	18.0	
		100	10.7 ±	2.1	100	5.0 ±	3.0	100	13.7 ±	3.2	100	96.3 ±	13.4	100	231.3 ±	18.6	
		300	7.7 ±	2.5	300	5.0 ±	1.0	300	12.3 ±	1.2	300	97.3 ±	18.2	300	219.3 ±	25.8	
		1000	9.3 ±	1.5	1000	7.0 ±	2.6	1000	12.7 ±	3.2	1000	104.7 ±	9.3	1000	213.3 ±	9.5	
	Sodium azide [w]	1	248.0 ±	24.2							1	765.3 ±	65.2				
	9-amino-acridine [d]				50	278.7 ±	16.7										
	2-nitrofluorene [d]							2	324.0 ±	78.1							
	Mitomycin C [w]													0.125	1509.3 ±	256.2	
With S9-mix with pre-incubation	distilled water	0	8.7 ±	4.5	0	4.7 ±	2.3	0	22.3 ±	1.6	0	83.2 ±	28.4	0			
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	10	10.3 ±	2.1	10	5.3 ±	0.6	10	24.0 ±	2.6	10	80.7 ±	4.5	1.5			
		30	11.7 ±	3.2	30	9.3 ±	5.9	30	20.0 ±	7.0	30	72.7 ±	1.2	5			
		100	13.3 ±	1.2	100	11.0 ±	1.7	100	24.3 ±	4.5	100	83.0 ±	14.7	15			
		300	8.3 ±	0.6	300	5.3 ±	2.5	300	23.3 ±	1.5	300	77.3 ±	9.0	50			
		1000	8.7 ±	4.9	1000	6.7 ±	3.8	1000	20.3 ±	3.2	1000	80.7 ±	6.0	150			
	2-anthramine [d]	2	189.3 ±	12.2	2	180.7 ±	24.7	2	1312.0 ±	186.4	2	1140.0 ±	103.4				
	benzo(a)pyrene [d]													2			

*: Precipitate
++: Toxicity
Solvents used for positive controls: [d] DMSO; [w] distilled water

2.6.7.17B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験(続き)

報告書の題名：　B.N..Ames の手技による His(-)サルモネラ菌 5 株を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質: Epinephrine sulfonic acid

試験の種類：　細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：3　試験番号：100901

菌株：　*Salmonella typhimurium*　プレート数：3　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6

代謝活性化系：　Aroclor で誘導したラット肝 S9 mix　分析細胞数/培養：-　GLP 適用：適

溶媒：　被験物質：蒸留水　陽性対照：下表参照

処理：　プレート法またはプレインキュベーション法で 48 時間　試験開始年月日：2010/11/30

細胞毒性：　毒性は中程度であったが 1000 µg/plate では著しく復帰数が減少した。　遺伝毒性：なし

Assay # 2

Revertant colony counts (mean ± SD)

Metabolic Activation	Test Item	TA102 DOSES in µg/plate	revertants /plate	SD
With S9-mix without pre incubation	distilled water	0	314.7 ±	28.3
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	30	274.0 ±	17.8
		100	296.0 ±	91.8
		200	308.7 ±	18.1
		300	306.0 ±	34.9
		500	316.7 ±	16.0
		1000 ++	13.3 ±	2.5
	benzo(a)pyrene [d]	2	974.0 ±	77.9
With S9-mix with pre-incubation	distilled water	0	265.0 ±	35.6
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	30	263.3 ±	8.1
		100	272.0 ±	8.7
		200	304.7 ±	13.3
		300	288.0 ±	49.8
		500	299.3 ±	16.2
		1000	302.0 ±	17.4
	benzo(a)pyrene [w]	2	906.7 ±	100.0

**: Precipitate*
++: Toxicity
Solvents used for positive controls: [d] DMSO; [w] distilled water

2.6.7.17B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験(続き)

報告書の題名：　B.N..Ames の手技による His(-)サルモネラ菌 5 株を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験　被験物質: Epinephrine sulfonic acid

試験の種類：　細菌を用いる復帰突然変異試験　独立して実施した試験数：3　試験番号：100901

菌株：　*Salmonella typhimurium*　プレート数：3　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6

代謝活性化系：　Aroclor で誘導したラット肝 S9 mix　分析細胞数/培養：-　GLP 適用：適

溶媒：　被験物質：蒸留水　陽性対照：下表参照

処理：　プレート法またはプレインキュベーション法で 48 時間　試験開始年月日：2010/11/30

細胞毒性：　毒性は中程度であったが 1000 µg/plate では著しく復帰数が減少した。　遺伝毒性：なし

Assay # 2

Revertant colony counts (mean ± SD)

Metabolic Activation	Test Item	TA102 DOSES in µg/plate		revertants /plate		SD
With S9-mix without pre incubation	distilled water	0		302.3	±	36.3
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2 + Vitamin C	30		310.0	±	10.4
		100		332.7	±	33.1
		200		348.7	±	39.2
		300		329.3	±	28.0
		500		351.3	±	18.6
		1000	++	20.7	±	8.4
	benzo(a)pyrene [d]	2		974.0	±	77.9
With S9-mix with pre-incubation	distilled water	0		260.7	±	27.8
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2 + Vitamin C	30		290.7	±	79.1
		100		299.3	±	37.5
		200		308.7	±	19.0
		300		307.3	±	23.9
		500		278.7	±	37.8
		1000		250.7	±	17.2
	benzo(a)pyrene [w]	2		906.7	±	100.0

**: Precipitate*
++: Toxicity
Solvents used for positive controls: [d] DMSO; [w] distilled water

2.6.7.17B　*In Vitro* 遺伝毒性試験：細菌を用いる復帰突然変異試験(続き)

報告書の題名：	B.N..Ames の手技による His(-)サルモネラ菌 5 株を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験		被験物質: Epinephrine sulfonic acid
試験の種類：	細菌を用いる復帰突然変異試験	独立して実施した試験数：3	試験番号：100901
菌株：	*Salmonella typhimurium*	プレート数：3	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6
代謝活性化系：	Aroclor で誘導したラット肝 S9 mix	分析細胞数/培養：-	GLP 適用：適
溶媒：	被験物質：蒸留水　陽性対照：下表参照		
処理：	プレート法またはプレインキュベーション法で 48 時間	試験開始年月日：2010/12/14	
細胞毒性：	なし	遺伝毒性：なし	

Assay # 3			
Revertant colony counts (mean ± SD)			
With S9-mix without pre incubation	distilled water	0	231.7 ± 19.2
	EPINEPHRINE SULFONIC ACID n°CAS 78995-75-2	10	324.7 ± 34.1
		30	304.7 ± 27.2
		100	372.7 ± 48.3
		300	356.0 ± 28.4
		500	308.7 ± 22.5
		1000	302.7 ± 37.8
	benzo(a)pyrene [d]	2	861.3 ± 113.5

*: Precipitate
++: Toxicity
Solvents used for positive controls: [d] DMSO; [w] distilled water

2.6.7.17C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

報告書の題名：	哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験		被験物質：Epinephrine sulfonic acid
試験の種類：	染色体異常試験	独立して実施した試験数：2	試験番号：100902
細胞株：	初代培養ヒトリンパ球	プレート数：2	CTD における記載箇所：4.2.3.7.6
代謝活性化系：	なし	分析細胞数/培養：100	GLP 適用：適
溶媒：	蒸留水	陽性対照：マイトマイシン C	
処理：	S9 非添加、回復時間なしで 20 および 44 時間		試験開始年月日：2011/02/02
細胞毒性：	なし		
遺伝毒性：	なし		

2.6.7.17C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験(続き)

COMPOUND	ASSAY 2 CONTINUOUS TREATMENT: 20 HOURS						ASSAY 2 CONTINUOUS TREATMENT: 44 HOURS					
	Sampling time: 20 hours after the start of treatment						Sampling time: 44 hours after the start of treatment					
	Conc. in µg/mL	% *Mitotic index relative to control*[a]	NUMERICAL ABERRATIONS /200 cells[b]	STRUCTURAL ABERRATIONS /200 cells[b]			Conc. in µg/mL	% *Mitotic index relative to control*[a]	NUMERICAL ABERRATIONS /200 cells[b]	STRUCTURAL ABERRATIONS /200 cells[b]		
			Polyploidy	Break per cell m +/- sd	Abnormal cells *excluding* gaps only	Abnormal cells *including* gaps only			Polyploidy	Break per cell m +/- sd	Abnormal cells *excluding* gaps only	Abnormal cells *including* gaps only
Negative solvent	0	-	0	0.045 *+/- 0.208*	9	16	0	-	0	0.050 *+/- 0.218*	10	10
Positive control	0.25	*66.5*	1 N.S.	0.800 *+/- 0.974* <0.001	50 <0.001	51 <0.001						
EPINEPHRINE SULFONIC ACID	1000	*86.8*	1 N.S.	0.050 *+/- 0.218* N.S.	10 N.S.	11 N.S.	1000	*105.2*	0 *	0.065 *+/- 0.302* N.S.	10 N.S.	12 N.S.
	500	*88.5*	1 N.S.	0.050 *+/- 0.218* N.S.	10 N.S.	15 N.S.	500	*92.7*	0 *	0.085 *+/- 0.344* N.S.	13 N.S.	18 N.S.
	250	*98.7*	0 *	0.035 *+/- 0.184* N.S.	7 N.S.	9 N.S.	250	*92.7*	0 *	0.060 *+/- 0.238* N.S.	12 N.S.	13 N.S.

m : mean　　**sd** : standard deviation　　Student's **t-test** for breaks per cell　n = number of cells scored per concentration

Chi2 test for numerical aberrations, and for structural aberrations (cells with aberrations including or excluding cells with gaps only)

N.S.=not statistically significant at the threshold of p< 0.05

a: expressed as percentage of cells undergoing mitosis compared to solvent control, and based on 1000 cells counted

b: 100 cells for positive control

**: No statistical analysis could be performed*

2.6.7.17C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験(続き)

報告書の題名：　哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験　　被験物質：Epinephrine sulfonic acid

試験の種類：　染色体異常試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：100902

細胞株：　初代培養ヒトリンパ球　　プレート数：2　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6

代謝活性化系：　S9+ liver fraction, 5%　　分析細胞数/培養：100　　GLP 適用：適

溶媒：　蒸留水　　陽性対照：シクロフォスファミド（溶媒：RPMI）

処理：　S9 mix　添加で 4 時間処理後 20 時間の回復時間　　試験開始年月日：2011/01/06

細胞毒性：　なし

遺伝毒性：　なし

	ASSAY 1 SHORT TREATMENT: 4 HOURS (5% S9-mix)					
	Sampling time: 20 hours after the start of treatment					
COMPOUND	Conc. in µg/mL	% *Mitotic index relative to control*[b]	NUMERICAL ABERRATIONS /200 cells[b]	STRUCTURAL ABERRATIONS /200 cells[b]		
			Polyploidy	Break per cell m +/- sd	Abnormal cells *excluding gaps only*	Abnormal cells *including gaps only*
Negative solvent	0	-	1	0.030 *+/- 0.171*	6	7
Positive control	10	*33.2*	0 N.S.	1.250 *+/- 1.828* <0.001	54 <0.001	55 <0.001
EPINEPHRINE SULFONIC ACID	1000	*92.0*	0 N.S.	0.045 *+/- 0.208* N.S.	9 N.S.	10 N.S.
	500	*90.9*	0 N.S.	0.020 *+/- 0.140* N.S.	4 N.S.	10 N.S.
	250	*92.7*	0 N.S.	0.025 *+/- 0.211* N.S.	3 N.S.	6 N.S.

m : mean　　**sd** : standard deviation　　Student's **t-test** for breaks per cell

Chi2 test for numerical aberrations, and for structural aberrations (cells with aberrations including or excluding cells with gaps only)

N.S.=not statistically significant at the threshold of p< 0.05

a: expressed as percentage of cells undergoing mitosis compared to solvent control, and based on 1000 cells counted

b: 100 cells for positive control

**: No statistical analysis could be performed*

2.6.7.17C　*In Vitro* 遺伝毒性試験：初代培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験(続き)

報告書の題名：　哺乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験　　被験物質：Epinephrine sulfonic acid

試験の種類：　染色体異常試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：100902

細胞株：　初代培養ヒトリンパ球　　プレート数：2　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6

代謝活性化系：　S9+ liver fraction, 10%　　分析細胞数/培養：100　　GLP 適用：適

溶媒：　蒸留水　　陽性対照：シクロフォスファミド（溶媒：RPMI）

処理：　S9 mix　添加で 4 時間処理後 20 時間の回復時間　　試験開始年月日：2011/02/02

細胞毒性：　なし

遺伝毒性：　なし

	ASSAY 2 SHORT TREATMENT: 4 HOURS (10% S9-mix)					
	Sampling time: 20 hours after the start of treatment					
COMPOUND	Conc. in µg/mL	% *Mitotic index relative to control*[b]	NUMERICAL ABERRATIONS /200 cells[b]	STRUCTURAL ABERRATIONS /200 cells[b]		
			Polyploidy	Break per cell m +/- sd	Abnormal cells *excluding* gaps only	Abnormal cells *including* gaps only
Negative solvent	0	-	3	0.045 *+/- 0.206*	9	12
Positive control	10	*33.5*	1 N.S.	0.900 *+/- 1.210* <0.001	52 <0.001	54 <0.001
EPINEPHRINE SULFONIC ACID	1000	*98.6*	0 N.S.	0.040 *+/- 0.221* N.S.	7 N.S.	10 N.S.
	500	*98.2*	1 N.S.	0.050 *+/- 0.218* N.S.	10 N.S.	13 N.S.
	250	*98.6*	0 N.S.	0.040 *+/- 0.196* N.S.	8 N.S.	11 N.S.

m : mean　　**sd** : standard deviation　　Student's **t-test** for breaks per cell

Chi2 test for numerical aberrations, and for structural aberrations (cells with aberrations including or excluding cells with gaps only)

N.S.=not statistically significant at the threshold of p< 0.05

a: expressed as percentage of cells undergoing mitosis compared to solvent control, and based on 1000 cells counted

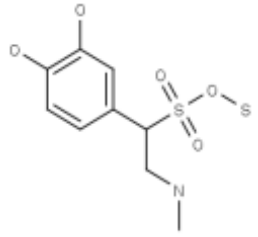
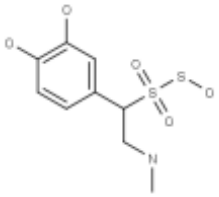
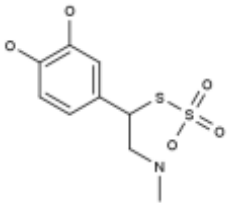
b: 100 cells for positive control

**: No statistical analysis could be performed*

2.6.7.17D　*In Silico* 遺伝毒性試験

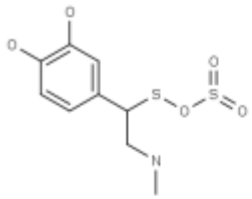
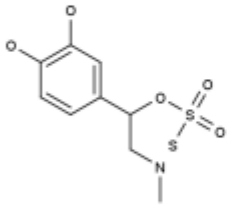
報告書の題名：18 種類のセプトドント不純物のデレック・ネクサスを用いた評価

被験物質：Adrenaline possible impurities

Structure	Summary of Findings
 Compound 1 Sulfanyl 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylamino-ethanesulfonate	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 2 4-(1-hydroxysulfanylsulfonyl-2-methylamino-ethyl)benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE
 Compound 3 1,2-dihydroxy-4-(2-methylamino-1-sulfosulfanyl-ethyl)benzene	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE

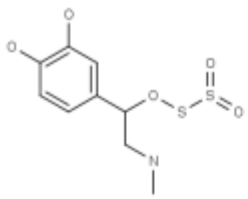
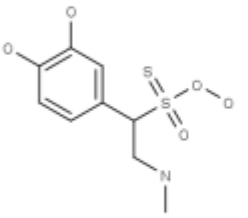
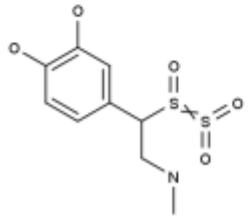
2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

Structure	Summary of Findings
 Compound 4 4-(1-hydrosulfonyloxysulfanyl-2-methylamino-ethyl)benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 5 1,2-dihydroxy-4-(2-ethylamino1-sulfanylsulfonyloxy-ethyl)benzene	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE. Derek Alert 027 Alkylating agent. Mutagenicity in vitro in Salmonella typhimurium; Escherichia coli; bacteria. Derek Alert 027 Alkylating agent. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Alert 073 Alkylating agent. Carcinogenicity in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Mutagenicity and chromosome damage in vitro and carcinogenicity is PLAUSIBLE

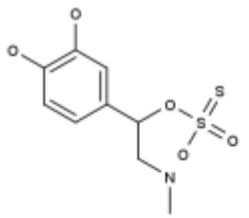
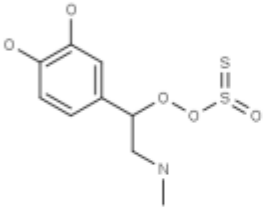
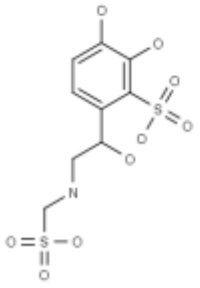
2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

Structure	Summary of Findings
 Compound 6 4-(1-hydrosulfonylsulfanyloxy-2-methylamino-ethyl)benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 7 4-(1-hydroperoxysulfonothioyl-2-methylamino-ethyl)benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 8 4-[2-methylamino-1-(oxo(sulfonyl)-6-sulfanyl)ethyl]benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.

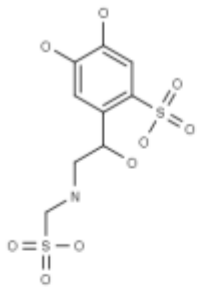
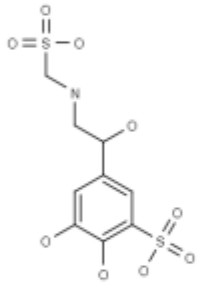
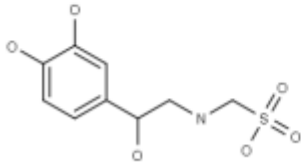
2.6.7　毒性試験概要表

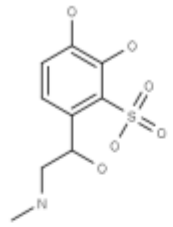
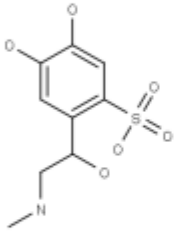
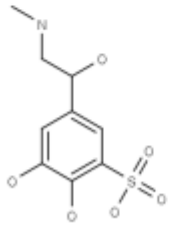
セプトカイン配合注カートリッジ

Structure	Summary of Findings
 Compound 9 4-(1-hydroxysulfonothioyloxy-2-methylamino-ethyl)benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 10 4-[2-methylamino-1-(oxo(thioxo)-6-sulfanyl)peroxy-ethyl]benzene-1,2-diol	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 11 2,3-dihydroxy-6-[1-hydroxy-2-(sulfomethylamino)ethyl]benzenesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.

2.6.7　毒性試験概要表

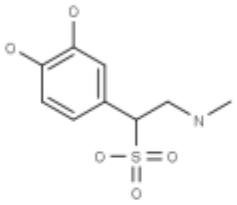
セプトカイン配合注カートリッジ

Structure	Summary of Findings
 Compound 12 4,5-dihydroxy-2-[1-hydroxy-2-(sulfomethylamino)ethyl]benzenesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal;rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 13 2,3-dihydroxy-5-[1-hydroxy-2-(sulfomethylamino)ethyl]benzenesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 14 [[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxy-ethyl]amino]methanesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.

Structure	Summary of Findings
 Compound 15 2,3-dihydroxy-6-(1-hydroxy-2-methylamino-ethyl)benzenesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 16 4,5-dihydroxy-2-(1-hydroxy-2-methylamino-ethyl)benzenesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.
 Compound 17 2,3-dihydroxy-5-(1-hydroxy-2-methylamino-ethyl)benzenesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.

2.6.7　毒性試験概要表

セプトカイン配合注カートリッジ

Structure	Summary of Findings
 Compound 18 1-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-methylamino-ethanesulfonic acid	Derek Alert 625 Catechol. Chromosome damage in vitro in mammal; rodent; hamster; guinea pig; mouse; rat. Derek Reasoning Summary: Chromosome damage in vitro is PLAUSIBLE.