

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

① 急性経口毒性

(1) 原体混在物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B1)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度:

試験動物 : Crj/1: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重:雄 190.0~214.6 g、雌 143.7~162.5 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 2000, 5000 雌 2000, 4000, 5000, 6000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 > 5000 雌 4811 (2714~19101) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 3 時間後から開始し 投与 1 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 3 時間後から発現し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、振戦あるいは間代性痙攣が見られた。14 日間生存した動物には体重減少は見られなかった。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(2) 原体混在物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B2)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重: 雄 198.1~230.3 g、雌 139.3~161.0 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|---|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 200, 600, 900, 1200, 1500, 2000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 603 (275~836) 雌 806 (379~1085) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 10 分後から開始し 投与 1 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 3 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 200 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、振戦、強直性痙攣あるいは間代性痙攣が見られた。600 mg/kg 以上の用量群で雌雄ともに投与 1~2 日後まで体重減少が見られた。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(3) 原体混在物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B3)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雄 6~7 週齢、雌 5~6 週齢

体重: 雄 187.8~214.8 g、雌 121.9~142.1 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体は Tween80 を加えてイオン交換水に懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 200, 790, 1000, 1260, 1590, 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 924 (393~1163) 雌 1121 (1070~1176) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 10 分後から開始し 投与 7 時間後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 200 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、側臥位、振戦、強直性痙攣あるいは間代性痙攣が見られた。14 日間生存した動物には体重減少は見られなかった。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(4) 原体混在物・代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B4)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重: 雄 192.8~240.6 g、雌 139.2~192.3 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はコーン油に懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|---|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 0*, 2000, 2500, 3000, 5000 雌 0*, 500, 1000, 1500, 2000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 2543 (2134~3083) 雌 1762 (1311~6731) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 1 日後から開始し 投与 3 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 20 分後から発現し 投与 5 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 2000 雌 1000 |

*: 溶媒(コーン油)のみを投与した

中毒症状として、雌雄に関係なく、うずくまり、閉眼、振戦、体温低下が見られ、死亡動物のみに強直性痙攣、腹臥位あるいは側臥位が見られた。また、雄のみに間代性痙攣および流涙が、雌の少数例に眼球突出が見られた。溶媒投与群には下痢が見られた。体重は投与直後から投与 3 日後に減少したが、投与 7 日後以降の生存動物では回復傾向を示した。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(5) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B5)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1993 年

検体の純度:

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 7 週齢

体重:雄 200.8~222.2 g、雌 140.1~166.8 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解または懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 1000, 1500, 2000, 3000 雌 1000, 1300, 1500, 2000, 3000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 1842 (1389~2622) 雌 1843 (-)* |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 3 時間後から開始し 投与 2 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 2 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 1000 雌 1300 |

*: 信頼限界が算出できなかった。

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、脱力、正向反射低下および歩行失調が見られた。体重では、1300 および 1500 mg/kg 群の雌の一部に投与後 1 日目に減少が見られたほかには、変化は見られなかった。肉眼的病理検査では、途中死亡動物の少数(2/22 匹)に胃出血が見られたが、その他の動物には特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(6) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B6)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重:雄 196.4~244.7 g、雌 139.1~170.2 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雌雄とも > 5000 |
| 死亡開始および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現および消失時間 | 投与 3 時間後から発現し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 5000 |

中毒症状として、雌雄に関係なく自発運動低下が見られ、雌の 1 例に体温低下が見られた。体重では、5000 mg/kg 投与群で投与後 2 日目に減少したが、3 日目には回復し、以後順調に増加した。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(7) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B7)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重: 雄 191.8~230.1 g、雌 131.3~170.3 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 700, 1000, 1100, 1300, 5000 雌 700, 800, 900, 1000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 1142 (903~2342) 雌 900~1000* |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 20 分後から開始し 投与 3 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 3 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 700 雌 800 |

*: 信頼限界が算出できなかった。

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、側臥位、歩行失調、喘鳴、振戦あるいは間代性痙攣が見られ、雌の 1 例に血尿が見られた。雌雄ともに一部の生存個体で最長投与後 2 日目まで体重減少を示したが、試験終了までには回復した。肉眼的病理検査では、一部の途中死亡動物で腸出血あるいは膀胱内に血尿が見られた。最終解剖ではいずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物—急毒〉

(8) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B8)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重:雄 197.6~250.8 g、雌 148.1~197.1 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|---|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 840, 1000, 1190, 1410, 2000 雌 710, 840, 1000, 1190, 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 1259 (1093~1565) 雌 1176 (994~2480) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 30 分後から開始し 投与 3 時間後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 840 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、流涎、眼球突出、強直性痙攣あるいは振戦が見られ、少数例に歩行失調、呼吸緩徐、腹臥位、側臥位が見られた。投与後 1~2 日目に減少が見られたが、14 日間生存した動物では投与後 3 日目以降には回復した。肉眼的病理検査では、途中死亡動物のほとんどで腸出血あるいは胃出血が見られた。最終解剖では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(9) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 – その2 – (資料 No. 毒 B9)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の純度:

試験動物 : Cri: CD®BR 系ラット、雌雄 8 週齢

体重: 雄 237~289 g、雌 193~243 g、一群各 5 匹

試験期間 : 15 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18.5 時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 7、14 および 15 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了から一夜絶食した後に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 900, 1200, 1500 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 1223.7 (1060.8~1411.6) 雌 962.84 (791.52~1171.2) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与直後から開始し 投与 1 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与直後から発現し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 900 雌 — |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、流涎、うずくまり、鼻周囲の赤色物、尿による汚れが見られ、雌のみ痙攣、多呼吸、疲憊、呼吸促迫が見られた。14 日間生存した動物の体重は増加した。肉眼的病理検査では、すべての途中死亡動物および一部の最終解剖動物に胃の退色が見られた。また、高用量群では一部の動物に腎臓の淡色化が、1例に下顎下リンパ節の中程度の膨大が見られた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(10) 代謝物 のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No.毒 B10)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1999 年

検体の純度 :

試験動物 : Cri: CD®BR 系ラット、雌雄 8 週齢

体重:雄 247~292 g、雌 222~237 g、一群各 5 匹

試験期間 : 15 日間観察

試験方法 : 検体は蒸留水で湿らせて、刈毛した動物の背部に体表面の約 10%に塗布した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 7、14 および 15 日目に測定した。動物は試験終了から一夜絶食した後に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経皮 |
|---------------------------------------|----------------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雌雄とも 2000 以上 |
| 死亡開始および終了時間 | 死亡なし |
| 症状発現および消失時間 | 投与 1 日後から発現し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、血涙および鼻表面の硬化が投与後 1 日目に見られた。肉眼的病理検査では、雄 2 例で腎臓の退色化が、雄 1 例の精巣に中程度の縮小が、雌 1 例の副腎に中程度の肥大が、そして雌 1 例の子宮角に液体による膨張が見られた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(11)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B11)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重:雄 184.1~233.8 g、雌 134.3~172.6 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 1000, 1300, 1400, 1500, 1600, 2000 雌 400, 600, 800, 900, 1000, 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 1378 (1142~1474) 雌 900~1000 |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 3 時間後から開始し 投与 6 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 6 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 1000 雌 900 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、側臥位、歩行失調、流涙が見られた。14 日間生存した動物では投与後 3 日目まで体重減少を示すものがみられたが、以降は回復した。肉眼的病理検査では、途中死亡動物の一部に胃出血が見られたが、最終解剖ではいずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(12)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B12)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重:雄 195.0~229.6 g、雌 134.9~177.2 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。胃については組織学的観察を行った。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 1000, 1190, 1410, 1680, 2000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 1592 (1373~1954) 雌 1381 (1218~1588) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 30 分後から開始し 投与 3 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から発現し 投与 3 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 1000 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、うずくまり、流涎、振戦および強直性痙攣が見られた。その他に、体温低下、尿失禁、腹臥位および側臥位、間代性痙攣、呼吸緩徐が観察された。1000 から 1680 mg/kg 群で投与直後に体重減少がみられたが、投与後 3 日目に降には回復した。肉眼的病理検査では、途中死亡動物に胃出血あるいは腺胃の鬱血が見られたが、最終解剖ではいずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。胃の病理組織学的検査の結果、腺胃部粘膜の充血、びらん、粘膜下組織水腫が見られた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(13)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B13)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1993 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 7 週齢

体重:雄 203.2~223.7 g、雌 144.1~154.1 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体は Tween80 を加えてイオン交換水に懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|-----------------|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雌雄とも 5000 以上 |
| 死亡開始および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現および消失時間 | 症状発現なし |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 5000 |

中毒症状は見られなかった。5000 mg/kg 群の雄で投与後 1~2 日目に、雌で投与後 1~3 日目に体重の群平均値が減少したが、以降は回復した。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物—急毒〉

(14)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B14)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度:

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6~7 週齢

体重:雄 193.2~229.2 g、雌 143.2~171.3 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はイオン交換水に溶解して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 2000, 2500, 3000, 5000 雌 1500, 2000, 2500, 3000, 4000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 2662 (2121~4450) 雌 2420 (1985~2904) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 60 分後から開始し 投与 2 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 20 分後から発現し 投与 2 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 2000 雌 1500 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、自発運動低下、腹臥位、歩行失調および強直性痙攣が見られた。14 日間生存した動物では投与後 1 日目に体重減少がみられたが、以降は回復した。肉眼的病理検査では、途中死亡動物の一部に胸腺出血が見られたが、最終解剖ではいずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－急毒〉

(15)代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B15)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 7 週齢

体重:雄 198.7~239.0 g、雌 137.1~165.0 g、一群各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体は Tween80 を加えてイオン交換水に懸濁して、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000, 3000, 4000, 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雌雄とも 5000 以上 |
| 死亡開始および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現および消失時間 | 症状発現なし |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 5000 |

中毒症状はいずれの動物にも見られなかった。体重変化に異常は見られなかった。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－亜急性〉

② 90日間反復経口投与毒性

(1) 代謝物 のラットにおける亜急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B16)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994年

検体の純度:

試験動物 : Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 6 週齢、一群各 10 匹

試験期間 : 3ヶ月間観察

試験方法 : 検体は溶媒を用いず飼料に、0、160、800、4000、20000 ppm の濃度で混合し、3ヶ月間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 中毒症状および生死を1日1回観察した。投与期間中に死亡および毒性症状の発現は見られなかった。

体重変化; 投与開始時およびその後は1週間に1回すべての動物の体重を測定した。2000 ppm 群の雌雄の体重が試験期間を通じて有意に低値であった。試験13週目の平均体重を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 160 | 800 | 4000 | 20000 |
|-------------|---|-------|-----------|------------|------------|------------|
| 平均体重 (g) | 雄 | 585.4 | 587.3(99) | 622.7(106) | 613.0(105) | ↓455.3(78) |
| | 雌 | 317.6 | 300.6(95) | 318.0(100) | 301.3(95) | ↓243.3(77) |

多重比較法 ↓: p<0.01、()内は対照群に対する変動率%

摂餌量および摂餌効率; 週1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。多くの週で2000 ppm 群の雌雄に摂餌量の有意な減少がみられた。また同群では試験1週に雌雄で、試験10週に雄で摂餌効率の有意な低下が見られた。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量(ppm) | | 160 | 800 | 4000 | 20000 |
|----------------------|---|------|------|-------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 9.9 | 48.9 | 250.1 | 1246.6 |
| | 雌 | 11.1 | 55.9 | 275.9 | 1173.7 |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－亜急性〉

眼科学的検査；投与開始前日および試験 12 週目に対照群と 2000 ppm 群の全個体を対象して、検査を行った。投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了後に全個体(各群各性 10 匹)を一晩絶食し、ペントバルビタール麻酔下で頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球百分比、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン量

以下に統計学的有意差の見られた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----|-----|------|-------|-----|-----|------|-------|
| 投与量(ppm) | 160 | 800 | 4000 | 20000 | 160 | 800 | 4000 | 20000 |
| 血小板数 | ↓82 | | | | | | | |

多重比較法 ↓: $p < 0.05$ 、数値は対照群に対する変動率%

投与による影響はいずれの項目にも認められなかった。

血液生化学検査；投与終了後に全個体を一晩絶食し、ペントバルビタール麻酔下で頸動脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、 γ -GTP、コリンエステラーゼ

以下に統計学的有意差の見られた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----|-----|------|-------|-----|-----|------|-------|
| 投与量(ppm) | 160 | 800 | 4000 | 20000 | 160 | 800 | 4000 | 20000 |
| GPT | | | ↑135 | | | | | |
| カリウム | | | | | | | | ↑113 |
| ALP | | | | | | | | ↑169 |

多重比較法 ↑: $p < 0.05$ 、↑: $p < 0.01$ 、数値は対照群に対する変動率%

ALP の増加が 20000 ppm 群の雌で見られたが、その機序は不明であった。カリウムの有意な増加が 20000 ppm 群の雌で見られたが、平均値はその他の投与群の平均値とほぼ同等であり、いずれの値も正常範囲内の値であることから、毒性学的に意味のない変化と考えられた。GPT は 4000 ppm 群に有意差が見られたが、偶発所見と考えられた。その他の項目には有意差は見られなかった。

尿検査；投与 13 週目に全個体を給水下で絶食し、24 時間尿を採取し、以下の項目につ

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－亜急性〉

いて分析した。

色調、尿量、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣(3~16時間尿)

いずれの項目にも有意差は見られなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について行った。統計学的有意差のある病変の増加はなく、投与との関連をうかがわせる所見はなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、胸腺、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

以下に統計学的有意差の見られた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------------|-----|-----|------|--------------|-----|-----|------|--------------|
| | 160 | 800 | 4000 | 20000 | 160 | 800 | 4000 | 20000 |
| 投与量(ppm) | | | | | | | | |
| 最終体重 | | | | ↓79 | | | | ↓78 |
| 脳 対体重比 | | | | ↑125 | | | | ↑129 |
| 肺 重量 対体重比 | | | | ↓86 | | | | ↑122 |
| 肝臓重量 対体重比 | | | | ↓80 | | | | ↑117 |
| 腎臓対体重比 右 対体重比 左 | | | | ↑119 ↑121 | | | | ↑119 ↑122 |
| 精巣対体重比 右 | | | | ↑121 | | | | |

多重比較法 ↑↓:p<0.05, ↑↓: p<0.01、数値は対照群に対する変動率%

20000 ppm 群の雄に肺および肝臓重量の減少が見られた。雌雄ともに種々の臓器で対体重比の増加が見られたが、20000 ppm 群で最終体重が低値であったためであり、薬物投与とは関連がないと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理検査を実施した。なお、対照群と20000 ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は、肺、肝臓および標的臓器である腎臓を観察した。腎臓については特殊染色および電子顕微鏡観察を行った。

脳、下垂体、眼球、ハーダー腺、外涙腺、唾液腺、顎下部リンパ節、甲状腺、副甲状腺、胸骨、胸腺、肺、心臓、食道、気管、大動脈、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸管膜リンパ節、直腸、精巣、精巣上部、前立腺、貯精囊、卵巣、卵管、子宮、膈、膀胱、坐骨神経、大腿筋、皮膚、乳腺、脊髄(頸部、胸部、腰部)、大腿

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－亜急性〉

骨、膝関節、肉眼病変

以下に認められた主要な病変を以下に示す。

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-------|----|-----|-----|------|-------|----|-----|-----|------|-------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 160 | 800 | 4000 | 20000 | 0 | 160 | 800 | 4000 | 20000 |
| 検査動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 臓器 | 病変 | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 核内封入体 | 0 | 0 | 0 | ↑7 | ↑10 | 0 | 0 | 0 | 0 | ↑9 |

多重比較法 ↑: p<0.01、数値は動物数

腎臓の近位尿細管に好酸性核内封入体が 20000ppm 群の雌雄および 4000ppm 群の雄に高頻度に認められた。封入体は核酸染色(フォイルゲン反応、メチル緑・ピロニン染色)、PAS 染色で陰性であることから、タンパク質である可能性が示唆された。電顕では中電子密度の微細顆粒状を呈した。その他の所見には有意差はなく、投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、代謝物である の 3 ヶ月間混餌投与による影響として、体重増加抑制、摂餌量の減少、ALP 活性の増加および近位尿細管の好酸性核内封入体形成であり、その最大無毒性量は、雄で 800 ppm(48.9 mg/kg/day)、雌で 4000 ppm(275.9 mg/kg/day) であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－亜急性〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－亜急性>

(2) 代謝物 のラットにおける亜急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B17)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の純度:

試験動物 : SD 系 Cri: CD®BR ラット、雌雄 6 週齢、一群各 10 匹

試験期間 : 3 ヶ月間観察

試験方法 : 検体は溶媒を用いず飼料に、0、200、600、1800、5400 ppm の濃度で混合し、3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 中毒症状および生死を 1 日 2 回観察した。投与期間中に投与に関連すると思われる所見は見られなかった。

体重変化; 投与開始前、投与 1 日目およびその後は 1 週間に 1 回すべての動物の体重を測定した。5400 ppm 群の雄の体重が 2 週目以降、雌では 2~6 週目および 8~14 週目で対照群に比較して有意に低値であった。試験 14 週目の平均体重を下表に示す。

| 投与量(ppm) | | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
|-------------|---|-----|----------|-----------|---------|----------|
| 平均体重 (g) | 雄 | 517 | 512(99) | 532(103) | 490(95) | ↓430(83) |
| | 雌 | 276 | 280(101) | ↑302(109) | 263(95) | ↓246(89) |

多重比較法 ↑↓: $p < 0.05$ 、()内は対照群に対する変動率%

摂餌量および摂餌効率; 週 1 回すべての動物の摂餌量を測定した。体重増加抑制を伴った摂餌量の有意な低下が、5400 ppm 群の雌雄にみられた。雄の 600 - 1800 ppm 群、雌の 1800 ppm 群でも摂餌量の有意な低下はみられたが、体重への影響がないことから、毒性所見とは考えられなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

| 投与量(ppm) | | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
|----------------------|---|------|------|-------|-------|
| 検体摂取量 (mg/kg/day) | 雄 | 12.8 | 36.5 | 112.2 | 319.3 |
| | 雌 | 15.6 | 44.6 | 135.6 | a |

a: 6 週目のデータが欠落しているため算出できなかった。

眼科学的検査; 試験 13 週目に全個体を対象して、検査を行った。投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物—亜急性〉

血液学的検査；解剖前に全個体(各群各性10匹)を一晩絶食し、炭酸ガス麻酔下で採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血球形態、血小板数、白血球百分比、プロトロンビン時間

投与による影響はいずれの項目にも認められなかった。

血液生化学検査；投与終了後に全個体を一晩絶食し、炭酸ガス麻酔下で採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、GPT、GOT、 γ -GTP

以下に統計学的有意差の見られた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 投与量(ppm) | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 総タンパク | 100 | 98 | 102 | 93 | 99 | 97 | 100 | 97 |
| グロブリン | 94 | 88 | 100 | ↓76 | 107 | 93 | 93 | 87 |
| A/G 比 | 107 | 114 | 101 | ↑139 | 90 | 103 | 108 | 117 |

多重比較法 ↓: $p < 0.05$ 、数値は対照群に対する変動率%

総タンパクとグロブリンの平均値が5400 ppm 群の雄で低値を示し、グロブリンの低下は有意であった。同群のA/G 比は有意に増加した。

尿検査；投与終了後に全個体を一晩絶食し、この間に尿を採取し、以下の項目について分析した。

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

以下に統計学的有意差の見られた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|----------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|
| | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 投与量(ppm) | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 比重 | | | | | | | ↑101 | ↑102 |
| 潜血 | | | | | | | | ↓ |
| 沈渣結晶 | | | | | | | | ↓ |
| 沈渣細菌数 | | | | | | | | ↓↓ |

Mann-Whitney U-検定、F&T 検定(比重) ↑ ↓: $p < 0.05$ 、↑ ↓ ↓: $p < 0.01$
数値は対照群に対する変動率%

投与群と対照群の間に顕著な差はみられなかった。5400 ppm 群の雌では潜

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－亜急性>

血の値、結晶および細菌の数がやや低く、尿比重が高かった。これらの所見に生物学的な重要性はないものの、本群にみられた摂餌量の減少と関連していた。(申請者注:上記統計結果を追加)

肉眼的病理検査; 試験終了時の全生存動物を剖検し、主要な病変を以下に示す。

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|----|-----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
| | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 投与量(ppm) | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 副腎:左右サイズ差 | | 1 | | | | | | | | |
| 前立腺:黒色域 | | | | | 1 | | | | | |
| 腎臓:腎盂結石 | | | | | 1 | | | | | |
| 膀胱:膨張/結石 | | | | | 1 | | | | | |
| 子宮:膨張 | | | | | | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 |
| 胃:黒色域 | | | | | | | | | | |
| 卵巣:結節 | | | | | | | | | 1 | |
| 顎下腺:ゼラチン様 | | | | | | | | | | |
| 皮下組織:ゼラチン様 | | | | | | | | | | 1 |
| 脾臓:肥大 | | | | | | | | | | 1 |
| 胸腺:腫瘍 | | | | | | | | | | 1 |
| 脱毛 | 1 | | | | | | | | 1 | |

試験終了時に全動物について行った。投与に関連する影響はなかった。

臓器重量; 試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣と精巣上体

以下に統計学的有意差の見られた項目を示す。

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|-----|-----|------|------|-----|------|------|------|
| | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 投与量(ppm) | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 最終体重 | | | | ↓84 | | ↑109 | | ↓90 |
| 脳重量 対体重比 | | | | ↑116 | | ↓85 | | ↓88 |
| 副腎対体重比 | | | | | | ↓79 | | |
| 肝臓重量 | | | | ↓86 | | | | |
| 腎臓対体重比 | | | | ↑115 | | ↓88 | | |
| 精巣対体重比 | | | ↑113 | ↑119 | | | | |

多重比較法 ↑↓:p<0.05、数値は対照群に対する変動率%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－亜急性〉

体重および臓器重量に投与によると考えられる変化はなかった。臓器重量あるいは臓器重量の対体重比の偶発的な有意差に生物学的意義はないと考えられる。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理検査を実施した。なお、対照群と5400 ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は、肺、肝臓、腎臓、脾臓、および肉眼病変を観察した。

脳、下垂体、眼球、外涙腺、顎下唾液腺、甲状腺、副甲状腺、胸骨、胸腺、肺、心臓、食道、気管、大動脈、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸管膜リンパ節、直腸、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膀胱、坐骨神経、大腿筋、皮膚、乳腺、脊髄（頸部、胸部、腰部）、大腿骨、肉眼病変

以下に認められた主要な病変を以下に示す。

| 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------------------|----|-----|-----|------|------|----|-----|-----|------|------|
| | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 投与量(ppm) | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 | 0 | 200 | 600 | 1800 | 5400 |
| 検査動物数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 脾臓： ジノソイド中 色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 3 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| 悪性リンパ腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

脾臓のジノソイドに色素沈着（ヘモジデリンと推定される）が5400ppm 群の雌雄および1800ppm 群の雄に認められた。血液学的検査結果や造血組織の形態には、色素が赤血球のターンオーバーの亢進であることを示唆する所見は見られなかった。

検体を3ヶ月間混餌投与した影響は、摂餌量の減少、体重増加抑制、血清中総タンパクとグロブリンの減少、脾臓ジノソイド中の色素沈着と考えられる。血清中総タンパクとグロブリンの減少は低体重と摂餌量の減少に関連するものと考えられる。脾臓ジノソイドの色素沈着は、血液学的検査結果や造血組織の形態に所見はなく、生物学的意義は不明である。以上の結果から、最大無毒性量は、雄で600 ppm (36.5 mg/kg/day)、雌で1800 ppm (135.6 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

③ 変異原性

(1) 原体混在物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B18)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313～5000 µg/プレートの範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

本試験の1回目の非代謝活性化法のTA1535の625 µg/プレートと5000 µg/プレートで溶媒対照の2倍以上の復帰変異コロニーがみられたが、2回目の実験において再現性が認められなかったことから偶発的な増加と考えられた。

その他の菌株では、2回の試験においてS9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(2500あるいは5000 µg/プレート)においても、復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 147 | 5 | 15 | 27 | 3 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 137 | 10 | 19 | 36 | 9 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 832 | 453 | 494 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 74 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 658 |
| | 2AA | 0.5 | + | 562 | 177 | 656 | 114 | 145 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 134 | 11 | 18 | 27 | 6 |
| | 313 | — | | | | | |
| | 625 | — | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 132 | 10 | 21 | 36 | 9 |
| | 313 | + | | | | | |
| | 625 | + | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 643 | 376 | 412 | |
| | | 3 | — | | | | |
| | | 5 | — | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 83 |
| | 9AA | 80 | — | | | | 567 |
| | 2AA | 0.5 | + | 588 | 166 | 585 | 101 |
| | | 1 | + | | | | |
| | | 2 | + | | | | |
| 10 | | + | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(2) 原体混在物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No.毒 B19)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

1回目の非代謝活性化試験のTA1535の625 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ において溶媒対照の2倍の復帰変異コロニーがみられたが、用量相関性は認められず、また2回目の試験で再現されなかったことから、偶発的なものと判断された。

その他の菌株においては、2回の試験ともS9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$)でも、復帰変異コロニー数の増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 110 | 9 | 16 | 21 | 3 |
| | 313 | — | | | | | |
| | 625 | — | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 140 | 7 | 17 | 37 | 9 |
| | 313 | + | | | | | |
| | 625 | + | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 631 | 520 | 421 | |
| | | 3 | — | | | | |
| | | 5 | — | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 86 |
| | 9AA | 80 | — | | | | 630 |
| | 2AA | 0.5 | + | 592 | 170 | | 101 |
| | | 1 | + | | | | |
| 2 | | + | | | | | |
| 10 | | + | 133 | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 108 | 9 | 16 | 20 | 5 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 153 | 9 | 20 | 37 | 7 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 884 | 641 | 560 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 78 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 537 |
| | 2AA | 0.5 | + | 554 | 174 | 604 | 129 | |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | 136 | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(3) 原体混在物 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. 毒 B20)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度:

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解し、313~5000 µg/プレート)の範囲で 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により 1 濃度 3 プレートとし、2 回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

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

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA および 2AA では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|--|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 103 | 7 | 12 | 23 | 4 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 110 | 14 | 13 | 43 | 6 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | | | 408 | | |
| | | 3 | — | 731 | | | | |
| | | 5 | — | | 341 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 101 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 599 | |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 156 | |
| | | 1 | + | 623 | | | | |
| 2 | | + | | 174 | | | | |
| | 10 | + | | | 576 | | 131 | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|--|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 109 | 7 | 23 | 31 | 4 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 115 | 8 | 26 | 50 | 12 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | | | 507 | | |
| | | 3 | — | 612 | | | | |
| | | 5 | — | | 379 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 70 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 682 | |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 126 | |
| | | 1 | + | 695 | | | | |
| 2 | | + | | 172 | | | 145 | |
| | 10 | + | | | 631 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 135 | 9 | 30 | 29 | 7 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 132 | 10 | 32 | 29 | 14 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽 性 対 照 | ENNG | 2 | — | 549 | 463 | 380 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 89 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 528 |
| | 2AA | 0.5 | + | 560 | 197 | 694 | 174 | 158 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| 10 | | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 134 | 10 | 17 | 28 | 6 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 125 | 10 | 26 | 46 | 13 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対 照 | ENNG | 2 | — | 517 | 489 | 301 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 87 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 615 |
| | 2AA | 0.5 | + | 563 | 203 | 574 | 113 | 144 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(5) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B22)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解し、313~5000 µg/プレート)の範囲で 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により 1 濃度 3 プレートとし、2 回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

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

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA および 2AA では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 132 | 9 | 18 | 24 | 8 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 134 | 10 | 15 | 24 | 16 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対 照 | ENNG | 2 | — | 522 | 457 | 438 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 77 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 592 |
| | 2AA | 0.5 | + | 555 | 185 | 629 | 114 | 141 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 133 | 10 | 22 | 20 | 10 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 128 | 14 | 29 | 34 | 17 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 445 | 385 | 477 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 83 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 733 |
| | 2AA | 0.5 | + | 599 | 211 | 612 | 127 | 132 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(6) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B23)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313～5000 µg/プレートの範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。
2回の試験において検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 µg/プレート)においても、いずれの菌株にも復帰変異コロニー数を増加させなかった。
一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 139 | 7 | 20 | 19 | 3 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 142 | 14 | 31 | 40 | 12 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 520 | 519 | 409 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | 91 | | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 454 | |
| | 2AA | 0.5 | + | 664 | 185 | 545 | 130 | 134 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 146 | 8 | 29 | 25 | 4 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 135 | 12 | 28 | 42 | 14 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対 照 | ENNG | 2 | — | 584 | 492 | 368 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 79 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 558 |
| | 2AA | 0.5 | + | 667 | 189 | | 174 | 154 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| 10 | | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(7) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B24)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度:

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313～5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

2回の試験ともに、検体は非代謝活性化法ではいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させず、代謝活性化法ではTA100株に復帰変異コロニー数の増加が認められたが溶媒対照の2倍未満であった。また2回目の試験でWP2uvrA株の625 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍となったが、溶媒対照群の復帰変異コロニー数が通常よりも少ないためと考えられた。生育阻害が、非代謝活性化法で4株(TA100, TA1535, TA98, TA1537)および代謝活性化法で3株(TA100, TA98, TA1537)に5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で見られた。

一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 153 | 10 | 32 | 26 | 4 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 105 | 8 | 35 | 43 | 13 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対 照 | ENNG | 2 | — | 597 | 520 | 414 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 73 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 463 |
| | 2AA | 0.5 | + | 596 | 169 | 685 | 169 | 140 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

§ : 生育阻害

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 120 | 8 | 16 | 21 | 5 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 155 | 12 | 29 | 39 | 16 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 497 | 405 | 399 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 80 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 587 |
| | 2AA | 0.5 | + | 651 | 178 | 651 | 143 | 150 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

\$: 生育阻害

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(8) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B25)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)に溶解し、313~5000 µg/プレート)の範囲で 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により 1 濃度 3 プレートとし、2 回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

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

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA および 2AA では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 141 | 11 | 29 | 26 | 16 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 117 | 14 | 35 | 42 | 19 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | | | 416 | | |
| | | 3 | — | 585 | | | | |
| | | 5 | — | | 482 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 84 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 518 |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 155 | |
| | | 1 | + | 617 | | | | |
| 2 | | + | | 178 | | | 147 | |
| | 10 | + | | | 672 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 120 | 8 | 25 | 21 | 11 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 137 | 11 | 39 | 43 | 14 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 614 | 472 | 427 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 93 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 569 |
| | 2AA | 0.5 | + | 599 | 173 | 683 | 170 | 144 |
| | | 1 | + | | | | | |
| | | 2 | + | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(9) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B26)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313～5000 µg/プレートの範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 µg/プレート)においても、いずれの菌株にも復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物-変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 151 | 16 | 23 | 27 | 11 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 153 | 12 | 25 | 36 | 18 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 552 | 429 | 365 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 75 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 667 |
| | 2AA | 0.5 | + | 560 | 177 | 654 | 150 | 155 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|--|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 140 | 12 | 32 | 30 | 4 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 140 | 9 | 27 | 41 | 15 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽 性 対 照 | ENNG | 2 | — | | | 371 | | |
| | | 3 | — | 537 | | | | |
| | | 5 | — | | 490 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 84 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 544 | |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 117 | |
| | | 1 | + | 697 | | | | |
| 2 | | + | | 183 | | | 146 | |
| | 10 | + | | | 629 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(10) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B27)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313~5000 μg /プレートの範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

2回の試験ともに、非代謝活性化法では検体はいずれの菌株にも復帰変異コロニー数を増加させなかった。また、2試験ともWP2uvrAを除く4菌株において5000 μg /プレートの濃度で生育阻害が認められた。代謝活性化法については、TA100株において濃度に依存した復帰変異コロニー数の増加傾向が見られた。しかし、その数は溶媒対照の2倍に達しなかった。

一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 124 | 11 | 22 | 22 | 11 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 133 | 9 | 26 | 45 | 18 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | | | 355 | | |
| | | 3 | — | 556 | | | | |
| | | 5 | — | | 438 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 88 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 557 | |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 128 | |
| | | 1 | + | 571 | | | | |
| | | 2 | + | | 172 | | | 158 |
| | 10 | + | | | 639 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

\$: 生育阻害

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 131 | 11 | 25 | 34 | 10 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 141 | 15 | 28 | 36 | 22 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽 対 照 | ENNG | 2 | — | 594 | 499 | 435 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 84 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 628 | |
| | 2AA | 0.5 | + | 622 | 184 | 599 | 126 | 166 |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

\$: 生育阻害

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(11) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B28)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、313~5000 µg/プレートの範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

2回の試験ともに、非代謝活性化法および代謝活性化法のいずれの菌株にも復帰変異コロニー数を増加させなかった。非代謝活性化法では5000 µg/プレートの濃度でTA98株に生育阻害が認められた。代謝活性化法では、5000 µg/プレートの濃度で析出物が見られ、サルモネラ4株に生育阻害が認められた。

一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|----------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|--|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 127 | 10 | 19 | 24 | 11 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 127 | 14 | 32 | 46 | 20 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | | | 445 | | |
| | | 3 | — | 557 | | | | |
| | | 5 | — | | 496 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 88 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 548 | |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 154 | |
| | | 1 | + | 592 | | | | |
| 2 | | + | | 184 | | | 164 | |
| | 10 | + | | | 663 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

\$: 生育阻害

: 析出物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物-変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|--|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | — | 127 | 12 | 24 | 24 | 14 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (DMSO) | — | + | 120 | 15 | 27 | 35 | 12 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽 性 対 照 | ENNG | 2 | — | | | 436 | | |
| | | 3 | — | 657 | | | | |
| | | 5 | — | | 516 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 91 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | 574 | |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 125 | |
| | | 1 | + | 652 | | | | |
| 2 | | + | | 201 | | | 148 | |
| | 10 | + | | | 682 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

\$: 生育阻害

: 析出物

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(12) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B29)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度:

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313~5000 µg/プレートの範囲で5用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により1濃度3プレートとし、2回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。
2回の試験ともに、非代謝活性化法および代謝活性化法のいずれの菌株にも復帰変異コロニー数を増加させなかった。
一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9AAおよび2AAでは、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 144 | 9 | 26 | 29 | 6 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 147 | 9 | 28 | 41 | 13 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽 性 対 照 | ENNG | 2 | — | 656 | 344 | 396 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 90 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 589 |
| | 2AA | 0.5 | + | 665 | 117 | | 116 | |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | 614 | | 164 | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 127 | 8 | 17 | 19 | 4 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 139 | 7 | 27 | 36 | 7 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽 性 対 照 | ENNG | 2 | — | | | 496 | | |
| | | 3 | — | 429 | | | | |
| | | 5 | — | | 367 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 87 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 561 |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 104 | |
| | | 1 | + | 679 | | | | |
| 2 | | + | | 163 | | | 149 | |
| | 10 | + | | | 581 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(13) 代謝物 の細菌を用いた復帰変異原性試験 (資料No.毒 B30)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解し、313~5000 µg/プレートの範囲で 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法により 1 濃度 3 プレートとし、2 回実施した。

判定基準 : 復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次表に示した。

1 回目の試験において、非代謝活性化法の TA1535 で対照の 2 倍を超える復帰変異コロニー数の増加が認められた。しかし、用量反応関係が認められず 2 回目の試験で再現されなかったことから、検体による影響ではないと判断した。

陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA および 2AA では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

1回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 131 | 4 | 18 | 25 | 10 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 117 | 7 | 26 | 49 | 15 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | | | 438 | | |
| | | 3 | — | 660 | | | | |
| | | 5 | — | | 385 | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 80 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 634 |
| | 2AA | 0.5 | + | | | | 103 | |
| | | 1 | + | 674 | | | | |
| 2 | | + | | 167 | | | 147 | |
| | 10 | + | | | 619 | | | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

2回目試験

(表中の数値は3反復の平均値)

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$) | S-9Mix の有無 | 復帰変異コロニー数/プレート | | | | | |
|------------------|-------------------------------------|---------------|----------------|--------|----------|----------|--------|-----|
| | | | 塩基置換型 | | | フレームシフト型 | | |
| | | | TA100 | TA1535 | WP2 uvrA | TA98 | TA1537 | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | — | 124 | 5 | 15 | 19 | 8 | |
| | 313 | — | | | | | | |
| | 625 | — | | | | | | |
| | 1250 | — | | | | | | |
| | 2500 | — | | | | | | |
| | 5000 | — | | | | | | |
| 溶媒対照 (イオン交換水) | — | + | 152 | 12 | 26 | 38 | 16 | |
| | 313 | + | | | | | | |
| | 625 | + | | | | | | |
| | 1250 | + | | | | | | |
| | 2500 | + | | | | | | |
| | 5000 | + | | | | | | |
| 陽性 対照 | ENNG | 2 | — | 694 | 430 | 493 | | |
| | | 3 | — | | | | | |
| | | 5 | — | | | | | |
| | 2NF | 0.2 | — | | | | 94 | |
| | 9AA | 80 | — | | | | | 558 |
| | 2AA | 0.5 | + | 572 | 187 | 630 | 186 | |
| | | 1 | + | | | | | |
| 2 | | + | | | | | | |
| | 10 | + | | | | | 138 | |

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

2NF : 2-nitrofluorene

9AA : 9-aminoacridine hydrochloride

2AA : 2-aminoanthracene

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物—変異原〉

(資料No.毒 B31)

(14) 代謝物 のチャイニーズハムスター肺細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度:

試験方法 : チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用い、代謝活性化および非活性化法によって染色体異常誘発性を検討した。検体は生理食塩水に溶解して用いた。用量設定のために実施した細胞分裂抑制試験では、非代謝活性化法 24 時間処理の 2500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 54.4% の細胞増殖抑制が、48 時間処理の 1250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 41.9% の増殖抑制が、また、代謝活性化法では 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 53.8% の増殖抑制がみられた。以上のことから、本試験の濃度は非代謝活性化法 24 時間処理には 1000、1500、2000、3000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、48 時間処理には 600、800、1000、1200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、代謝活性化法には 2000、3000、4000、5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を設定し、スライド 1 枚あたり 100 個の分裂中期像を観察し、各濃度 2 枚のスライドについて検査した。

試験結果 : 結果を次表に示した。

非代謝活性化法では、最高濃度の 3000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性のため標本が得られなかった。24 時間処理では染色体異常数に有意な増加はなかったが、48 時間処理では濃度相関を伴って染色体異常数が増加し、1200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では対照群に比べ有意であった。

代謝活性化法では、最高濃度の 5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では細胞毒性のため標本が得られなかった。S9 Mix 添加群では染色体異常に有意な増加はなかったが、S9 Mix 非添加群では 2000 および 4000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 群で有意な増加を示した。陽性対照の Mitomycin C および Benzpyrene では、ともに明らかに染色体異常が増加した。

非代謝活性化法の 48 時間処理と代謝活性化法の S9 Mix 非添加群で有意な染色体異常の増加がみられたが、代謝活性化法の S9 Mix 添加群では染色体異常に増加は認められなかった。このことから、検体は長時間の直接処理により染色体異常を誘発するが、代謝活性化を受けることで染色体異常誘発性を失うものと考えられる。

以上のことより、検体は非代謝活性化法においては染色体異常を誘発するが、代謝活性化により変異原性を失うものと考えられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

非代謝活性化法

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 処理 時間 | 観察 細胞数 | S-9Mix の有無 | 倍 数 体 数 | 染色体異常を有する細胞数 | | | | | | | 判 定 | |
|-----------------|----------------------------|----------|-----------|---------------|------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|----|------------------|--------------------|--------------------|----|
| | | | | | | ギャブ | 染色分体型 | | 染色体型 | | そ の 他 | 合 計 | | |
| | | | | | | | 切断 | 交換 | 切断 | 交換 | | -g | | +g |
| 溶媒対照 (生理食塩水) | — | | 200 | — | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 | 7 | 10 | — |
| | 1000 | 24 | 200 | | 2 | | | | | | | | | — |
| | 1500 | | 200 | | 0 | | | | | | | | | |
| | 2000 | | 200 | — | 0 | | | | | | | | | |
| | 3000 | | a) | | — | | | | | | | | | |
| 陽性対照 (MMC) | 0.05 | | 200 | — | 4 | 15 ^{**} | 70 ^{***} | 77 ^{***} | 4 | 1 | 4 | 121 ^{***} | 128 ^{***} | + |
| 溶媒対照 (生理食塩水) | — | | 200 | — | 6 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 4 | 8 | — |
| | 600 | 48 | 200 | | 9 | | | | | | | | | + |
| | 800 | | 200 | | 4 | | | | | | | | | |
| | 1000 | | 200 | — | 11 | | | | | | | | | |
| | 1200 | | 200 | | 11 | | | | | | | | | |
| 陽性対照 (MMC) | 0.05 | | 200 | — | 5 | 18 ^{**} | 121 ^{***} | 129 ^{***} | 10 ^{**} | 4 | 9 ^{***} | 179 ^{***} | 181 ^{***} | + |

*:p<0.05, **: p<0.01, ***:p<0.001 Fisher exact test

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

代謝活性化法

| 薬物 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | 処理 時間 | 観察 細胞数 | S-9Mix の有無 | 倍 数 体 数 | 染色体異常を有する細胞数 | | | | | | 判 定 | | | |
|-----------------|----------------------------|----------|-----------|---------------|------------------|--------------|-------|--------|------|----|-------------|--------|--------|----|---|
| | | | | | | キヤップ | 染色分体型 | | 染色体型 | | そ の 他 | | 合 計 | | |
| | | | | | | | 切断 | 交換 | 切断 | 交換 | | | -g | +g | |
| 溶媒対照 (生理食塩水) | — | 6 | 200 | + | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | — | |
| | 2000 | | 200 | | 4 | | | | | | | | | | — |
| | 3000 | | 200 | + | 3 | | | | | | | | | | |
| | 4000 | | 200 | | 1 | | | | | | | | | | |
| | 5000 | | a) | | — | | | | | | | | | | |
| 陽性対照 (BP) | 20 | | 200 | + | 2 | 14*** | 40*** | 110*** | 0 | 1 | 1 | 121*** | 127*** | + | |
| 溶媒対照 (生理食塩水) | — | 6 | 200 | — | 1 | 5 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 | 10 | — | |
| | 2000 | | 200 | | 4 | | | | | | | | | | — |
| | 3000 | | 200 | — | 1 | | | | | | | | | | |
| | 4000 | | 200 | | 1 | | | | | | | | | | |
| | 5000 | | 200 | | 1 | | | | | | | | | | |
| 陽性対照 (BP) | 20 | | 200 | — | 3 | 4 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 | 8 | — | |

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ Fisher exact test

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(15) 代謝物 のマウスを用いた小核試験 (資料 No.毒 B32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体純度 :

供試動物 : ICR 系(Crl:CD-1)マウス、9 週齢、1 群雌雄各 5 匹

体重:雄 28.6~34.5g、雌 21.6~27.4g

試験方法 : 検体は滅菌脱イオン水に溶解し、325、650 および 1300 mg/kg の用量で各用量につき雌雄各 15 匹に強制経口投与した。投与 24、48 および 72 時間後にそれぞれ雌雄各 5 匹ずつ屠殺して、骨髄を取り出した。なお、陽性対照にはシクロホスファミド(CP)80 mg/kg を容量 10 mL/kg で単回強制経口投与した。各動物の両大腿骨から採取した骨髄はスライドグラス上にメタノールで固定後、May-Grunwald 液とギムザ液で染色した。対照群は、単回経口投与 24 時間後に動物を屠殺して、同様に骨髄標本を作製した。

動物当り 1000 個の多染性赤血球(PCE)を観察し、小核を有する多染性赤血球数(MNPCE)を計数した。また、細胞毒性を調べるために、1000 個の正染性赤血球(NCE)を観察し、全赤血球に対する PCE の割合を算出した。

用量設定根拠;

試験結果 : 骨髄標本の観察結果を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物－変異原>

| 採取時間 | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 性 | 観察動物数 | MNPCE(%) (平均値±SD) | PCE/NCE (平均値±SD) |
|------|------------|-------------|---|-------|-------------------|------------------|
| 24 | 陰性対照 (IEW) | - | 雄 | 5 | 0.08±0.02 | 0.44±0.14 |
| | 検体 | 325 | | 5 | | |
| | | 650 | | 5 | | |
| | | 1300 | | 5 | | |
| | 陽性対照 (CP) | 80 | | 5 | 1.74±0.37 * | 0.38±0.03 |
| 48 | 検体 | 325 | | 5 | | |
| | | 650 | | 5 | | |
| | | 1300 | | 5 | | |
| 72 | 検体 | 325 | | 5 | | |
| | | 650 | | 5 | | |
| | | 1300 | 5 | | | |
| 24 | 陰性対照 (IEW) | - | 雌 | 5 | 0.08±0.04 | 0.79±0.14 |
| | 検体 | 325 | | 5 | | |
| | | 650 | | 5 | | |
| | | 1300 | | 5 | | |
| | 陽性対照 (CP) | 80 | | 5 | 1.80±0.47 * | 0.54±0.12 |
| 48 | 検体 | 325 | | 5 | | |
| | | 650 | | 5 | | |
| | | 1300 | | 5 | | |
| 72 | 検体 | 325 | | 5 | | |
| | | 650 | | 5 | | |
| | | 1300 | 5 | | | |

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個中の小核を有する多染性赤血球の割合

PCE/(PCE+NCE) : 全赤血球に対する多染性赤血球の割合

PCE : 多染性赤血球、NCE : 正染性赤血球、IEW : 脱イオン水、CP : Cyclophosphamide

* : P<0.05

最高濃度(1300mg/kg)の検体を投与した動物の一部に自発運動量低下が見られたが、他の群では正常であった。

雌雄ともにいずれの採集時間においても小核の増加はなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(資料 No.毒 B33)

(16) 代謝物 のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験
試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1998 年

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1-BH4) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下および非存在下で、ヒポキサンチン・グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ遺伝子座位の前進突然変異を指標として変異原性を検定した。検体は、イオン交換水に溶解した。代謝活性化条件、非代謝活性化条件のいずれについても 250~5000 µg/mL の範囲で 10 用量を設けた。

判定基準 : Kastenbaum と Bowman (1970) の検定で、溶媒対照に比較して変異率が有意に高く、用量相関あるいは毒性相関がある場合に陽性と判定した。溶媒対照に比較して変異率が有意に高くても生存率が 10% を超える用量がない場合には陰性と判定した。

試験結果 : 結果を次表に示した。
非代謝活性化法では、強い毒性のため 3500~5000 µg/mL については評価できなかった。250 µg/mL と 3000 µg/mL では有意な変異誘発が見られたが、いずれも 15×10^6 を上回らなかった。陽性対照の 5-bromo-2'-deoxyuridine では変異率に有意な増加が認められた。代謝活性化法でも強い毒性のため 3500~5000 µg/mL については評価できなかった。評価できた用量のいずれにも変異率の増加は見られなかった。陽性対照の methylcholanthrene では変異率に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化、非代謝活性化によらず、CHO 細胞の HGPRT 座位の前進突然変異について陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体混在物・代謝物ー変異原>

| | 処理に対する生存 | | | 変異コロニー培養器番号 | | | | | | | | | | | | 総変異コロニー数 | クローン率 (%) | 変異率 ^a (×10 ⁻⁶) |
|-------------------|------------|-------|-------|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----------|-----------|---------------------------------------|
| | 平均コロニー数 | %溶媒対照 | %生育率 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| 溶媒対照 | 181.7±6.1 | 106.1 | 100.0 | CN | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 7 | 89.0±1.3 | 3.6 |
| 溶媒対照 | 160.7±9.0 | 93.9 | - | CN | CN | CN | CN | CN | CN | CN | CN | CN | CN | CN | CN | - | - | - |
| 陽性対照 ^b | 128.7±16.1 | 75.2 | 30.7 | CN | 8 | 12 | 16 | 15 | 12 | 17 | 8 | 9 | 16 | 15 | 13 | 141 | 79.5±2.3 | 80.6 ^{***} |
| 検体 (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 500 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2500 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a: 変異率 = 総変異コロニー / (培養器数 × 2 × 10⁵ × クローン率)
 b: BrdU(5-bromo-2'-deoxyuridine) 50µg/mL
 *: p ≤ 0.01 (Kastenbaum Bowman)で、且つ変異率が 15 × 10⁻⁶ 未満
 **: p ≤ 0.01 (Kastenbaum Bowman)で、且つ変異率が 15 × 10⁻⁶ 以上
 +: p ≤ 0.05 (Kastenbaum Bowman)で、且つ変異率が 15 × 10⁻⁶ 未満
 CN: コンタミネション

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物一変異原〉

| | 処理に対する生存 | | | 変異コロニー培養器番号 | | | | | | | | | | | | 総変異 コロニー数 | クローン率 (%) | 変異率 ^a ($\times 10^{-6}$) |
|-----------------------------------|------------|-------|-------|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------|--------------|--|
| | 平均コロニー数 | %溶媒対照 | %生育率 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | | | |
| 溶媒対照 | 178.0±16.6 | 99.7 | 118.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 88.0±2.8 | 0.9 |
| 溶媒対照 | 179.0±9.6 | 100.3 | 81.7 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 9 | 78.9±2.9 | 4.8 |
| 陽性対照 ^b | 182.7±10.6 | 102.4 | 97.7 | 23 | 39 | 26 | 20 | 23 | 21 | 29 | 29 | 29 | 21 | 27 | 24 | 311 | 74.5±8.4 | 173.9** |
| 検体 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 250 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 500 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2500 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

a: 変異率 = 総変異コロニー / (培養器数 $\times 2 \times 10^5 \times$ クローン率)

b: 3-MCA(3-methylcholanthrene) $5\mu\text{g}/\text{mL}$

** : $p \leq 0.01$ (Kastenbaum Bowman)で、且つ変異率が 15×10^{-6} 以上

CN: コンタミネション

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

(17) 代謝物 のマウスを用いた小核試験 (資料 No. 毒 B34)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体純度 :

供試動物 : ICR 系(Crl:CD-1)マウス、8 週齢、1 群雌雄各 6 匹

体重: 雄 30.0~35.5g、雌 21.3~28.8g

試験方法 : 検体は脱イオン水に溶解し、175、350 および 700 mg/kg の用量で各用量につき雌雄各 18 匹に強制経口投与した。投与 24、48 および 72 時間後にそれぞれ雌雄各 6 匹ずつ屠殺して、骨髄を取り出した。なお、陽性対照にはシクロホスファミド(CP) 80 mg/kg を容量 10 mL/kg で単回強制経口投与した。投与溶液は用時調製した。各動物の両大腿骨から採取した骨髄はスライドグラス上にメタノールで固定後、May-Grunwald 液とギムザ液で染色し、動物当たり 2 枚ずつスライド標本を作製した。陽性対照群は、単回経口投与 24 時間後に動物を屠殺して、同様に骨髄標本を作製した。

動物当たり 1 枚の標本について、2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。また、細胞毒性を調べるために、200 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠;

試験結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示す。

| 採取時間 | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 性 | 観察動物数 | MNPCE(%) (平均値±SE) | PCE:NCE (平均値±SE) |
|------|------------|-------------|---|-------|-------------------|------------------|
| 24 | 陰性対照 (IEW) | - | 雄 | 5 | 0.03±0.02 | 0.71±0.07 |
| | 検体 | 175 | | 5 | | |
| | | 350 | | 5 | | |
| | | 700 | | 5 | | |
| | | 陽性対照 (CP) | | 80 | 5 | 4.52±1.36* |
| 48 | 陰性対照 (IEW) | - | | 5 | 0.08±0.05 | 0.64±0.05 |
| | 検体 | 175 | | 5 | | |
| | | 350 | | 5 | | |
| | | 700 | | 5 | | |
| 72 | 陰性対照 (IEW) | - | | 5 | 0.02±0.02 | 0.53±0.07 |
| | 検体 | 175 | 5 | | | |
| | | 350 | 5 | | | |
| | | 700 | 5 | | | |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体混在物・代謝物－変異原〉

| 採取時間 | 薬物 | 投与量 (mg/kg) | 性 | 観察動物数 | MNPCE(%) (平均値±SE) | PCE:NCE (平均値±SE) |
|------|------------|-------------|---|------------|-------------------|------------------|
| 24 | 陰性対照 (IEW) | - | 雌 | 5 | 0.03±0.02 | 0.56±0.06 |
| | 検体 | 175 | | 5 | | |
| | | 350 | | 5 | | |
| | | 700 | | 5 | | |
| | | 陽性対照 (CP) | | 80 | 5 | 2.50±0.39 |
| 48 | 陰性対照 (IEW) | - | | 5 | 0.06±0.03 | 0.52±0.04 |
| | 検体 | 175 | | 5 | | |
| | | 350 | | 5 | | |
| | | 700 | | 5 | | |
| | | 72 | | 陰性対照 (IEW) | - | 5 |
| 検体 | 175 | | | 5 | | |
| | 350 | | | 5 | | |
| | 700 | | | 5 | | |

*:p<0.05, **:p<0.01 Dunnet test

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個中の小核を有する多染性赤血球の割合

PCE/(PCE+NCE): 全赤血球に対する多染性赤血球の割合

PCE: 多染性赤血球、NCE: 正染性赤血球

IEW: 脱イオン水

CP: Cyclophosphamide

検体を投与した動物に一般症状が見られ、350 および 700 mg/kg 群の雄では 48 時間目の採集時間で有意な骨髄毒性が見られた。48 時間目の採集時間で 350 mg/kg 群の雌に小核を有する多染性赤血球が増加したが、溶媒対照の背景データ範囲内であり、生物学的意義はないと考えられた。700 mg/kg 群では雌雄ともにいずれの採集時間においても小核の増加はなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

3. 製剤を用いた試験成績

① 急性経口毒性（モスピラン水溶剤）

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C1)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度: アセタミプリド 20%水溶剤

組成: アセタミプリド原体 20.7 %

増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物: Crj: CD(SD)系ラット、雌雄 7 週齢

体重: 雄 186.4~212.9 g、雌 134.6~158.6 g、一群各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体はイオン交換水に懸濁して胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|--|
| 投与量 (mg/kg) | 雄 400, 600, 800, 1000, 1200 (追加) 600, 650, 700, 750, 800 雌 450, 600, 750, 900, 1050 (追加) 600, 650, 700, 750 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 808 (735~919) 雌 689 (642~741) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 3 時間後から開始し 投与 1 日後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 30 時間後から開始し 投与 2 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雄 400 雌 450 |

中毒症状として、雌雄に関係なく、振戦、うずくまり、側臥位あるいは腹臥位、眼球突出が観察され、雌に間代性痙攣が 1 例見られた。体重では、600 mg/kg 以上を投与した動物の一部に投与後 1 日目に体重減少が見られ、試験終了時まで回復した。肉眼的病理検査では、800 mg/kg 以上を投与した雄の死亡例に、肺の暗赤色化が認められたが、その他の動物には特筆すべき所見はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性>

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C2)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1993 年

検体の純度: アセタミプリド 20%水溶剤

組成: アセタミプリド原体 20.7 %
増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物: Crj:ICR 系マウス、雌雄 7 週齢

体重:雄 27.3~32.5 g、雌 21.0~23.5 g、一群各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体はイオン交換水に懸濁して胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食させた。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。死亡動物は発見時に、生存動物は試験終了時に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果:

| 投与方法 | 経口 |
|---------------------------------------|------------------------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄 250, 400, 550, 700, 850 |
| LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界) | 雄 679 (545~890) 雌 641 (533~765) |
| 死亡開始および終了時間 | 投与 30 分後から開始し 投与 3 時間後に終了 |
| 症状発現および消失時間 | 投与 10 分後から開始し 投与 1 日後に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg) | 雌雄ともに 400 |

中毒症状として、雌雄に関係なく振戦、うずくまり、腹臥位が観察された。また、雌の 1 例に閉眼が観察された。700 mg/kg 群の 1 例を除き、全ての生存動物の体重は順調に増加した。肉眼的病理検査ではいずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

② 急性経皮毒性 (モスピラン水溶剤)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.毒 C3)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

検体の純度: アセタミプリド 20%水溶剤

組成: アセタミプリド原体 20.7 %
増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物: Crj:CD(SD)系ラット、雄 7 週齢、雌雄 10 週齢

体重: 雄 231.8~253.6 g、雌 208.0~231.0 g、一群各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体をイオン交換水に懸濁させ、ガーゼに塗布して刈毛した背部に 24 時間閉塞塗布した。検体を含まない処置だけを施した対照群を設けた。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前(0 日目)、投与 1、2、3、7 および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

| 投与方法 | 経皮 |
|---------------------------|--------------|
| 投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 0, 2000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雌雄とも > 2000 |
| 死亡開始および終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現および消失時間 | 症状発現なし |
| 死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg) | 雌雄とも 2000 |

中毒症状は観察されなかった。肉眼的病理検査では、主要な組織器官に特筆すべき変化はなかった。また投与部位の皮膚も異常は見られなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

③ 急性吸入毒性 (モスピラン水溶剤)

(1) ラットにおける急性吸入毒性試験(ダスト)

(資料 No.毒 C4)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度: アセタミプリド 20%水溶剤
組成: アセタミプリド原体 20.7 %
増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物: Crj:CD(SD)系ラット、雌雄 7 週齢
体重:雄 212.5~240.1 g、雌 155.0~178.7 g、一群各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法:

設定濃度; 11.9, 20.7 mg/L

粒径分布およびエアロゾル濃度は、チャンバー内の空気をアンダーセンサンプラーによって採取し、粒径別にガラス濾紙上に粒子を捕らえて、重量を測定することによって求め、更に HPLC で粒径別の有効成分量を測定した。

実際濃度; 2.5, 3.5 mg/L

粒径分布;

| | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------|------|------|
| 設定濃度(mg/L) | | 11.9 | 20.7 | |
| 実際暴露量(mg/L) | | 2.5 | 3.5 | |
| 平均 粒 子 径 分 布 (%) | 粒 径 (μm) | 11 < | 13.9 | 13.1 |
| | | 7.0 ~ 11 | 9.1 | 8.0 |
| | | 4.7 ~ 7.0 | 24.2 | 25.0 |
| | | 3.3 ~ 4.7 | 25.9 | 26.2 |
| | | 2.1 ~ 3.3 | 17.5 | 18.2 |
| | | 1.1 ~ 2.1 | 7.0 | 6.8 |
| | | 0.65 ~ 1.1 | 1.9 | 2.0 |
| | | 0.43 ~ 0.65 | 0.5 | 0.3 |
| | | < 0.43 | 0.2 | 0.3 |
| 空気力学的質量中位径(μm) | | 4.6 | 4.5 | |
| 吸入可能な粒子(<10 μm)の割合% | | 85 | 85 | |
| 実質有効成分濃度(mg/L) | | 0.43 | 0.61 | |

暴露条件; チャンバー内容積 590 L

通気量 123 ~ 126 L/分

噴射圧 1.0 kg/cm²

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

暴露時間 4 時間

暴露部位 全身暴露

検体をそのまま、粉塵発生装置を用いてダストを発生させて動物に暴露した。
なお、3.5 mg/L はダスト発生の限界濃度であった。

試験項目 : 暴露終了後 1 時間以内と 3 時間、さらに翌日から 14 日後まで、中毒症状および死亡を観察した。体重は暴露直前、暴露 1、2、3、7 および 14 日後に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 投与方法 | 吸入 |
| LC ₅₀ (mg/L) [有効成分濃度] | 雌雄ともに > 3.5 [> 0.61] |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現及び消失時期 | 暴露終了後 1 時間以内に開始し、 暴露終了後 2 日に消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/L) | 雌雄ともに 3.5 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく、流涎、鼻汁、尿失禁が観察された。また、雌の少数例に振戦、散瞳、発声が認められた。暴露 1～2 日後にほとんど全ての動物の体重が減少し、2～3 日後まで体重増加抑制が続き、その後は順調に増加した。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

(2) ラットにおける急性吸入毒性試験(ミスト)

(資料 No.毒 C5)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1995 年

検体の純度: アセタミプリド 20%水溶剤

組成: アセタミプリド原体 20.7 %
増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物: Crj:CD(SD)系ラット、雌雄 7 週齢

体重:雄 248.5~261.5 g、雌 155.5~179.7 g、一群各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法:

設定濃度; 261 mg/L (装置が発生しうる最高濃度)

検体 45g を 3L のイオン交換水に溶解して暴露用水溶液とした(溶解限界およびミスト発生限界濃度;有効成分濃度として 3000 mg/L)。粒径分布およびエアロゾル濃度は、チャンバー内の空気をアンダーセンサンプラーによって採取し、粒径別にガラス繊維濾紙上に粒子を捕らえて重量を測定した。更に各濾紙を CH₃CN で洗浄して回収・定容後 HPLC で粒径別の有効成分量を測定した。

実際濃度; 5.5 mg/L (暴露用水溶液としての濃度;検体の約 67 倍希釈液に相当)

0.034 mg/L (有効成分濃度)

0.17 mg/L (20%水溶剤としての濃度;有効成分濃度からの計算値)

粒径分布;

| | | | |
|--------------------------------|----------------------|-------------|------|
| 設定濃度(mg/L) | | 261 | |
| 実際暴露量(mg/L) | | 5.5 | |
| 平均 粒子 径 分 布 (%) | 粒 径 (μ m) | 11 < | 10.7 |
| | | 7.0 ~ 11 | 13.2 |
| | | 4.7 ~ 7.0 | 26.2 |
| | | 3.3 ~ 4.7 | 23.9 |
| | | 2.1 ~ 3.3 | 13.0 |
| | | 1.1 ~ 2.1 | 5.7 |
| | | 0.65 ~ 1.1 | 4.3 |
| | | 0.43 ~ 0.65 | 2.2 |
| | | < 0.43 | 0.9 |
| 空気力学的質量中位径(μ m) | | 4.7 | |
| 吸入可能な粒子(<10 μ m)の割合% | | 87.1 | |
| 実質有効成分濃度(mg/L) | | 0.034 | |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

暴露条件; チャンバー内容積 590 L
通気量 110～117 L/分
噴射圧 2.8～3.0 kg/cm²
暴露時間 4 時間
暴露部位 全身暴露

試験項目 : 暴露終了後 1 時間以内と 3 時間、さらに翌日から 14 日後まで、中毒症状および死亡を観察した。体重は全生存動物について暴露直前、暴露 1、2、3、7 および 14 日後に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

| | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| 投与方法 | 吸入 |
| LC ₅₀ (mg/L) [有効成分濃度] | 雌雄ともに > 5.5 [> 0.034] |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 死亡例なし |
| 症状発現及び消失時期 | 暴露終了後 1 時間以内に開始 暴露終了後 3 時間で消失 |
| 死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/L) | 雌雄ともに 5.5 |

中毒症状としては、雌雄に関係なく、鼻汁、散瞳が観察された。また、雄では流涎、尿失禁(尿道周囲の被毛への尿付着)もみられた。暴露 1 日後に体重の増加抑制または若干の体重減少がみられたが、いずれもその後は増加した。肉眼的病理検査では、いずれの動物にも特筆すべき変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<モスピラン水溶剤—急毒・刺激・感作性>

④ 皮膚一次刺激性 (モスピラン水溶剤)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.毒 C6)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 : アセタミプリド 20%水溶剤

組成: アセタミプリド原体 20.7 %

増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、雄 4 ヶ月齢

体重: 2.7~3.1 kg、一群 6 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 検体 0.5g をイオン交換水で湿らせ、刈毛した動物の背部の皮膚(約 6 cm²)に塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体はイオン交換水で洗浄して除去した。

試験項目 : 塗布終了後 1 時間、1、2 および 3 日後に塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を判定し、Draize の方法に従って評点した。

結果 : 観察した刺激性変化の結果は以下の表のとおりである。

| 項目 | 最高評点 | 投与後の時間 | | | |
|-------|------|--------|----|----|----|
| | | 1時間 | 1日 | 2日 | 3日 |
| 紅斑/痂皮 | 4.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 4.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 合計 | 8.0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注)表の数値は 6 匹の平均値である。

塗布部位の皮膚には全く刺激性反応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を有さないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性〉

⑤ 眼一次刺激性 (モスピラン水溶剤)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.毒 C7)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:1994 年

検体の純度 : アセタミプリド 20%水溶剤

組成: アセタミプリド原体 20.7 %

増量剤、補助剤 79.3 %

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、雄 4ヶ月齢

体重: 2.6~3.3 kg、非洗眼群 6 匹および洗眼群 3 匹

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 検体 0.1 g を片眼の結膜嚢内に投与した。洗眼群の 3 匹は投与 2~3 分後にイオン交換水で洗眼した。

試験項目 : 投与 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize の方法に従って採点した。

結 果 : 観察した刺激性変化の平均値は以下の表のとおりである。

非洗眼群

| 項目 | 最高 評点 | 投与後の時間 | | | | | |
|---------------|----------|--------|-------|-------|-------|---|---|
| | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 | | |
| 動物 番号 1 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 浮腫 | | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 動物 番号 2 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 浮腫 | | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 動物 番号 3 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 浮腫 | | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| 動物 番号 4 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 浮腫 | | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | |

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<モスピラン水溶剤－急毒・刺激・感作性>

| 項 目 | | | 最高 評点 | 投与後の時間 | | | |
|---------------|------|----|----------|--------|-------|-------|-------|
| | | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 動物 番号 5 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 動物 番号 6 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 範囲 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| | | 浮腫 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 合 計* | | | 624 | 24 | 22 | 8 | 0 |
| 平 均** | | | 104 | 4 | 3.7 | 1.5 | 0.0 |

*: 角膜混濁程度×角膜混濁範囲×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫)×2

** : 6 匹の平均

洗眼群

| 項 目 | | | 最高 評点 | 投与後の時間 | | | |
|------------|------|----|----------|--------|-------|-------|-------|
| | | | | 1 時間 | 24 時間 | 48 時間 | 72 時間 |
| 3 匹の 平均 | 角膜混濁 | 程度 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | | 範囲 | 4 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 虹彩 | | 2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | 結膜 | 発赤 | 3 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 |
| | | 浮腫 | 4 | 1.0 | 1.0 | 0.7 | 0.0 |
| 合 計 * | | | 312 | 12.0 | 12.0 | 10.2 | 0.0 |
| 平 均 ** | | | 104 | 4.0 | 4.0 | 3.4 | 0.0 |

*: 角膜混濁程度×角膜混濁範囲×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫)×2

** : 3 匹の平均

処置後 1 時間後から、非洗眼群と洗眼群の全例で軽い結膜の充血および浮腫が観察され、48 時間後まで継続する個体がみられた。しかし、これらの反応はすべて陰性の範囲内であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性を有さないものと考えられる。