

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(13) 解毒および治療

イヌにおける硫酸アトロピンの治療効果試験

(資料 31)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： イヌ（体重：6,750～9,800 g） 雌 6 匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体 250, 375 及び 500mg/kgをゼラチンカプセルに封入して経口投与した。検体による症状が認められた投与 1.5時間後より 0.9%生理食塩水に溶解した硫酸アトロピンを数回筋肉注射した。

また、他の動物には硫酸アトロピンと2-PAM (2-Pyridine aldoxime methiodide) を前述と同様の方法で投与した。

結果：

中毒症状の発現期に硫酸アトロピン10mg、その後約7時間の間に5mgずつ2回投与した結果、すべての症状を抑制した。

また、他の動物に硫酸アトロピン10mgと2-PAM 40mgを混合して筋肉注射投与したが、中毒症状の増強効果が認められたので投与を中止し、硫酸アトロピンのみを残りの約7時間に5mg及び10mg投与した結果、中毒症状の抑制がみられた。

以上の結果より、イヌを用いた試験において検体投与による症状の改善対し硫酸アトロピンは有効であるが、硫酸アトロピン投与は検体投与後できるだけ早く、しかも必要に応じて連続投与することで有効性が高くなると判断される。

2-PAMの投与は検体による症状の治療剤としては有効でないことが判明した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(14) その他

(資料32)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料33)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料34)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料35)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料36)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料37)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKJ JAPAN 株式会社にある。

—

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料 38)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料 39)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

代謝物の急性経口毒性試験

(資料M1)

試験機関：

報告書作成年：

試験概要及び結果は以下の表の通りである。

代謝物名	試験動物	投与方法	LD50(mg/kg)(95%信頼限界)
	ラット♂	経口	1,190 (0.476~2.970)
	ラット♂	経口	297 (119~743)
	ラット♂	経口	4,760
	ラット♂	経口	> 5,000
	ラット♂	経口	2,590

*報告書には結果概要のみ記載

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

ラットを用いた

の1週間混餌投与試験

(資料M2)

試験機関:

報告書作成年:

検体の純度:

試験動物: Harlan Wister 系ラット

(開始時42日令、体重:雄 166~227g、雌 130~188g) 1群 雌雄各5匹

試験期間: 7日間投与

試験方法: 検体を250、500及び1000mg/kg/日になるように飼料に混合し7日間投与し、
屠殺前日より対照飼料のみを1日与えた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死は毎日観察した。

いずれの投与群でも検体投与に関連すると思われる症状の発現や死亡例は認められなかった。また摂取量も対照群との差はなかった。

体重変化: 試験期間中投与後1、3及び6日に体重を測定した。

1000mg/kg/日投与群雄の体重増加量は投与1日後では対照群に比べ有意に減少したが、投与3日以降は対照群と同等であった。同群雌の体重増加量は試験期間を通じて対照群に比べ減少または減少傾向を示した。他の投与群に影響はみられなかった。

表. 体重増加量 (kg)

性別	♂				♀			
	0	250	500	1000	0	250	500	1000
投与群(mg/kg/日)								
投与後 1日	4.4	5.0	1.2	↓-3.8	6.8	1.8	1.8	↓-5.0
投与後 3日	17.0	19.4	19.4	13.0	14.8	14.0	12.2	↓2.6
投与後 6日	34.6	37.4	42.4	30.8	23.8	22.8	19.8	12.4

↓: p>0.05, ↓: p<0.001 (Student's T検定)

臓器重量: 投与終了後剖検し肝及び腎重量を測定した。

各投与群共対照群との差は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性: 試験終了時に血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性値を測定した。

投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

ラットを用いた

の1週間混餌投与試験

(資料M3)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Harlan Wister 系ラット

(42~44日令、体重：雄 166~226g、雌 141~188g) 1群 雌雄各5匹

試験期間： 7日間投与

試験方法： 検体を250, 500及び1000mg/kg/日になるように飼料に混合して7日間投与し
屠殺前日に対照飼料のみを1日与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率： 一般状態及び生死を毎日観察した。

いずれの投与群でも検体投与に関連すると思われる症状の発現や死亡例は認められなかった。また摂餌量も対照群と比較して有意な差は認められなかった。

体重変化： 投与後1, 3及び4又は6日に測定した。

各投与群とも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

臓器重量： 投与終了後剖検し、肝及び腎重量を測定した。

各投与群とも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性： 投与終了後血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性値

を測定した。いずれも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

ラットを用いた
の1週間混餌投与試験

(資料M4)

試験機関：
報告書作成年：

検体の純度：

試験動物： Harlan Wister 系ラット (42日令、体重： 雌 145~176g)
1群 雌 5匹

試験期間： 7日間投与

試験方法： 第1回目の試験では各々の検体を500及び1000mg/kg/日の濃度になるように飼料に混合して7日間投与し、屠殺前日に対照飼料のみを1日与えた。
第2回目の試験では
は各々1000mg/kg, は500mg/kgの濃度になるように第1回目と同じ方法で投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を毎日観察し、体重は試験期間中4回測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物は屠殺し、臓器重量及びコリンエステラーゼ活性を測定した。

結果：

一般状態及び死亡率： 試験期間中死亡例はなく、また投与に関連した症状は認められなかった。

体重変化： 投与後1、2、3及び6又は7日に測定した。
結果は以下の表の通り第1回及び第2回の試験共に
のいずれの投与群においても体重増加量
に影響は認められなかったが、 には体重
増加量に影響が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

表. 1回目試験 体重増加量 (kg)

	対照群						
投与群(mg/kg/日)	0	500	1000	500	1000	500	1000
投与後1日	0.4	1.8	0.6	2.2	0.8	-3.4	↓-8.8
投与後2日	5.4	6.2	6.0	↓2.4	1.4	♯-1.2	♯-8.6
投与後3日	9.4	9.6	4.2	7.4	7.0	↓1.4	♯-9.8
投与後6又は7日	18.0	21.8	15.8	18.6	20.0	↓11.0	♯-5.6

↓ : p>0.05, ↓ : p<0.01, ♯ : p<0.001 (Student's T検定)

表. 2回目試験 体重増加量 (kg)

	対照群			
投与群(mg/kg/日)	0	1000	1000	500
投与後1日	0.2	-0.8	0.6	-3.2
投与後2日	7.0	5.0	4.2	↓-1.8
投与後3日	8.8	6.8	7.6	♯1.0
投与後6又は7日	27.8	22.5	19.4	14.6

↓ : p>0.05, ↓ : p<0.01, ♯ : p<0.001 (Student's T検定)

臓器重量：重量変化（絶対重量及び体重比）は2回の試験を通じて肝及び腎のいずれも各々の検体投与群で影響は認められなかった。

コリンエステラーゼ活性： 血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性は各々の検体投与群において投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

3. 製剤を用いた試験成績

ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料WP-1)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： 85%水和剤

[組成] NAC 85%

鉍物質微粉、界面活性剤等 15%

試験動物： Wistar系ラット（3～4週令、体重：90～120g）1群雄5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体 200及び400mg/kgを蒸留水に懸濁し、胃管を用いて強制経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂ 200, 400
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 283 (209～382)
死亡開始時間及び終了時間	投与28分以内から開始 投与4時間後までに終了
症状発現及び消失時間	投与2分以内から発現
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	♂200

中毒症状は振せん、流涎が認められた。

体重は生存動物では増加した。

剖検所見は軽微な点状出血、肝に斑痕、胃の透明化、噴門のピンク色、消化管の透明化・ガス膨満・黄色化、腎及び副腎に軽微なうっ血が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

ウサギを用いた急性経皮毒性試験

(資料WP-1)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： 85%水和剤

[組成] N A C 85%
鋳物質微粉、界面活性剤等 15%

試験動物： 白色ウサギ（3～5ヵ月令）雄5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体5000mg/kgを剪毛した動物に貼付後ビニライトシートで覆い、24時間後に取り除き皮膚に残った検体を清拭した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了後剖検し肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経 皮
投与量 (mg/kg)	♂ 5000
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ >5000
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間	—
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂ 5000

一般状態及び症状は軽微な毒性の発現が認められた。
剖検所見では特記すべき変化はなかった。

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料WP-1)

試験機関：
報告書作成年：

検体の純度： 85%水和剤
[組成] NAC 85%
鋳物質微粉、界面活性剤等 15%

試験動物： Wistar系ラット（3～4週令、体重：90～120g）雄6匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： ダストフィーダーから19.4ℓ /分、5p.s.i.の空気流で検体を吸引、粉塵化し流動条件下で4時間暴露した。
実測濃度は23.0mg/m³、粒子の100%は直径7μ以下であった。

試験項目： 暴露中及び暴露後14日間の中毒症状及び生死を観察した。
試験終了後全動物を剖検し肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸 入
投与量 (mg/ m ³)	♂ 23.0
LD50 (mg/ m ³) (95%信頼限界)	♂ >23.0
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間	—
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/m ³)	♂ 23.0

試験期間中の死亡例はなかった。

中毒症状及び一般状態は特に変化はなかった。

剖検所見では脾の暗色化及び肥大が1例に認められたのみで対照群では7例中6例が同様の症状所見であった。

マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料WP-2)

試験機関：

報告書作成年：

検体の純度： 85%水和剤

[組成] NAC : 85%

鋳物質微粉、海面活性剤等：15%

試験動物 : マウス (体重：16~20g) 雄 8匹

試験期間 : 3日間観察

試験方法 : 検体を規定濃度になるように蒸留水で懸濁し、胃ゾンデで、投与した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を毎日観察した。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂ 230,300,360,468,605
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 408.3 (365.4~456.3)
死亡開始時間及び終了時間	投与数分後から開始 投与12時間後までに終了
症状発現及び消失時間	投与数分後から開始
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	—

中毒症状は震顫、筋収縮、痙攣、流涎、下痢、排尿等が観察された。
また中毒の経過は迅速であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料WP-3)

試験機関： [GLP対応]
報告書作成年：

検体の純度：85%水和剤 [組成] NAC 85%
鋳物質微粉・界面活性剤等 15%

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重；2.07~2.70Kg, 14週令, 1群6匹

試験期間：72時間観察

方法：0.5gの検体を刈毛したウサギの2.5cm x 2.5cmの非擦過皮膚に塗布した。
塗布時間は4時間とし、時間終了後皮膚に残った検体を除去した。

観察項目：処理後30分後、24時間後、48時間後及び72時間後に塗布部分の
刺激性変化（紅斑、浮腫、痂皮）を観察した。

結果：観察された刺激性変化の採点は59農蚕第4200号の皮膚反応の評価に従った。
結果は下表に示す。

動物番号	観察項目	観察時間（時間）			
		0.5	24	48	72
1	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	1	0	0	0
3	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	1	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0.17	0	0	0

検体除去後30分の観察で1例に浮腫（評点1）がみられたがその後の観察では刺激性変化は全くみられなかった。

以上の結果より、本剤は皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料WP-4)

試験機関：
報告書作成年： [GLP対応]

検体の純度：85%水和剤	[組成] NAC	85%
	鉍物質微粉・界面活性剂等	15%

試験動物：日本白色種ウサギ雄 体重：1.96~2.63Kg, 14週令,
1群9匹; 6匹は非洗眼用、3匹は洗眼用

試験期間：72時間観察

方法：0.1gの検体を右眼の下眼瞼結膜囊内に点眼し約1秒間両眼瞼を合わせ保持し、3匹は2分後に洗眼し、6匹は洗眼しなかった。左眼は対照とした。

観察項目：処理後1時間後、24時間後、48時間後及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果：観察された刺激性変化の採点は59農蚕第4200号の目の反応の評価に従い採点して評価した。結果は下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

投与群	観察項目	投与後時間						
		1	2 4	4 8	7 2	4日	5日	
無洗眼群	動物1	角膜混濁	0	1	0	0	0	0
		虹彩異常	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	1	2	2	1	1	0
		結膜浮腫	2	1	1	0	0	0
	動物2	角膜混濁	0	1	0	0	0	0
		虹彩異常	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	1	2	1	1	1	0
		結膜浮腫	2	1	0	0	0	0
	動物3	角膜混濁	0	0	0	0	-	-
		虹彩異常	0	0	0	0	-	-
		結膜発赤	1	1	1	0	-	-
		結膜浮腫	1	0	0	0	-	-
	動物4	角膜混濁	0	0	0	0	-	-
		虹彩異常	0	0	0	0	-	-
		結膜発赤	1	2	1	0	-	-
		結膜浮腫	2	1	0	0	-	-
	動物5	角膜混濁	0	1	0	0	0	0
		虹彩異常	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	1	2	2	1	1	0
		結膜浮腫	2	3	1	0	0	0
	動物6	角膜混濁	0	0	0	0	0	0
		虹彩異常	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	1	1	1	1	1	0
		結膜浮腫	2	2	1	0	0	0
	合計	角膜混濁	0	3	0	0	0	0
		虹彩異常	0	0	0	0	0	0
		結膜発赤	6	10	8	4	4	0
		結膜浮腫	10	8	3	0	0	0
平均*	角膜混濁	0	0.5	0	0	0	0	
	虹彩異常	0	0	0	0	0	0	
	結膜発赤	1.0	1.7	1.3	0.7	0.7	0	
	結膜浮腫	1.8	1.3	0.5	0	0	0	
洗眼群	角膜混濁	0.7	0	0	0	-	-	
	虹彩異常	0	0	0	0	-	-	
	結膜発赤	1.3	0.3	0	0	-	-	
	結膜浮腫	1.0	0	0	0	-	-	

72時間で屠殺した動物は4日目以降評点0として計算。

無洗眼群、洗眼群ともに投与後1時間から24時間の観察で結膜及び角膜に刺激性変化（評点1～3）がみられたが、その後回復傾向がみられ、無洗眼群では72時間後に全例の動物で刺激性変化が消失した。

以上の結果より、本剤の眼刺激性は軽度であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料WP-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：85%水和剤

[組成] NAC

85%

鉍物質微粉・界面活性剤等

15%

試験動物：WHITE-HARTLEY系モルモット（体重：303～367g） 1群 20匹

試験期間：30日間観察

方法：Buehler法

予備試験：本試験を実施する前に予備試験を行った。動物の左側腹部を刈毛し、検体の水懸濁液0.5ml(50%,25%,5%(W/W))を投与した。6時間暴露後24時間または48時間後に刺激性を観察し、刺激性が認められなかった最高濃度である50%を本試験に適用した。

感作：刈毛した投与部位に、検体の50%(w/w)水懸濁液0.5mlを1週間毎に3回閉塞貼付し、各6時間の暴露後洗浄し、24時間と48時間後に刺激反応を観察した。陰性対照として水を投与し、陽性対照としてDNCBの0.5%(w/v)エタノール溶液を検体と同様に投与した。また対照としてエタノールのみを投与した。

誘発：感作試験の28日目に、動物の右側腹部を刈毛し検体の検体の50%(w/w)水懸濁液0.5mlを閉塞貼付し、6時間暴露後洗浄し、24時間及び48時間後に反応を観察した。陽性対照としてDNCBの0.15%(w/v)エタノール溶液を用いた。

観察項目：適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示した基準に従って採点した。

0 - 反応なし

1 - 散在性、軽度の紅斑

2 - 瀰漫性、中等度の紅斑

3 - 強度の紅斑及び腫張

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

結果：

群	感作	誘発	観察時間 (時間)	検査 動物数	評点				陽性率 (%)
					0	1	2	3	
検 体	検体50%	検体50%	24	19	19	0	0	0	0
			48	19	19	0	0	0	0
	溶媒 (蒸留水)		24	20	20	0	0	0	
			48	20	20	0	0	0	
陽 性 対 照	DCNB 0.5%	DCNB 0.15%	24	10	0	1	9	0	100
			48	10	2	1	7	0	80
	溶媒 (エタノール)		24	10	1	9	0	0	
			48	10	5	5	0	0	

検体投与群は、感作及び誘発について陽性反応を示さなかった。感作試験の21日後に、投与群の1例が死亡したが試験の結果に対して影響を及ぼさなかった。陽性対照物質のDNCB投与群では顕著な皮膚反応を示した。

以上の結果より、本剤はモルモットの皮膚に対して感作性を有しないと判断される。

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料G-1)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP対応]

検体 : NAC 20%粒剤

試験動物 : アルビノCD1系マウス (試験開始時 6~8週令)
体重 雄 22~29g、雌 20~25g 1群 雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 金属コーレを用いて、蒸留水に懸濁した検体を10ml/kgの容量で単回強制経口投与した。死亡及び顕著な毒性症状を投与30分、1、2及び4時間後、その後は毎日1回14日間にわたり動物の毒性症状を観察した。投与日(0日)、投与後7日、14日に体重を測定した。試験終了時に動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	単回強制経口投与
投与量 (mg/kg)	2894、3473、4167、5000、6000
I.D50 (95%信頼限界) (mg/kg)	全動物 5755 (4389- 7546)
	雄 6055 (3506-10456)
	雌 5656 (4119- 7767)
症状発現及び消失時間	投与後30分に発現 2日後に消失
死亡開始時間及び終了時間	投与30分後~投与2日後
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/kg)	雄 2894 雌 3473

全投与群動物の通常全身的毒性症状としては、異常姿勢、嗜眠、眼瞼下垂、呼吸数の減少及び散発的な運動失調を伴う振せん、流涙増加、呼吸困難が認められた。3473mg/kg以上の投与群で束状攣縮がみられた。4167mg/kg以上の投与群で着色流涙または流涙の増加がみられた。また、立毛及び眼の周囲の赤/褐色のしみが5000mg/kg投与群雄1例で、立毛が6000mg/kg投与群雌1例で認められた。生存動物は投与後1から3日で正常に回復した。

試験第1週または2週に体重増加の抑制または減少がみられた。

途中死亡動物の剖検では肺の出血、肝臓の暗色、肝臓の蒼白班及び腎臓の暗色化の他、胃粘膜の出血、胃非腺部上皮のかさぶた、小腸ないし大腸の出血がみられた。計画殺動物では異常は記録されなかった。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料G-2)

試験機関：

報告書作成年： [GLP対応]

検体： NAC 20%粒剤

試験動物： Sprague-Dawley系ラット(試験開始時 5~8週齢)

雄：140-196g、雌：127-173g 1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方法： 金属コーレを用いて、蒸留水に懸濁した検体を10ml/kgで単回強制経口投与した死亡及び顕著な毒性症状を投与30分、1、2及び4時間後、その後は毎日1回14日間にわたり動物の毒性症状を観察した。

投与日(0日)、投与後7日、14日に体重を測定した。

試験終了時に動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	単回強制経口投与
投与量 (mg/kg)	2714、3162、3684、4292、5000
LD50 (95%信頼限界) (mg/kg)	全動物 4410(3877- 6354) 雄 4666(3344- 6512) 雌 4218(3524- 5048)
症状発現及び消失時間	投与後30分に発現、2日目に消失
死亡開始時間及び終了時間	投与後30分から4時間に認められた
死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/kg)	雄雌 2714

運動失調、束状攣縮、異常姿勢、嗜眠、呼吸数減少、呼吸切迫、散発的な眼球突出を伴う振顫、着色流涙及び流涎増加、呼吸困難、鼻部付近の赤または褐色汚れ、眼の付近の赤色汚れが全投与群で認められた。呼吸時雑音が2714,3162または4292mg/kg投与群で認められた。立毛が3684mg/kg投与群で認められた。生存動物の毒性症状は投与後1日から3日目で正常に回復した。

生存動物の体重に投与の影響は認められなかった。

途中死亡動物の剖検では、肺の出血、肝臓の暗色化及び腎臓の暗色化が認められた。3162,4292または5000mg/kg投与群の途中死亡動物で胃粘膜の軽い出血が認められた。計画殺動物では異常は記録されなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料G-3)

試験機関：
報告書作成年： [GLP対応]

検体： NAC 20%粒剤

試験動物： Sprague-Dawley系ラット（試験開始時 10～14週令）
体重 雄229-239g 雌214- 224g 1群 雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 約4cm×5cm範囲（全体表面積の約10%相当）で刈毛し蒸留水で湿らせた背部皮膚部に、均一に検体2000mg/kgを投与した。7cm×4cmの外科用ガーゼで投与部を覆い、弾性接着ガーゼ包帯でラットの体幹を巻いて、半閉塞貼布し24時間処理した。24時間後、注意深く包帯を除去し、残留した検体を除去した。全動物について、投与後 30分、1、2及び 4時間、その後は、少なくとも毎日1回14日間に渡って皮膚反応、毒性症状及び死亡率を観察した。投与日(投与前)、7及び14日目に、体重を測定した。試験終了時に動物を頸椎脱臼により屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	単回経皮投与
投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000
LD50 (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
最大無作用量(mg/kg)	雄雌共 2000

一般状態観察、検体適用部の皮膚、体重変化、剖検では雌雄とも特記すべき変化は認められなかった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料G-4)

試験機関 :

報告書作成年 : [GLP対応]

検体 : NAC 20%粒剤

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ雌 (体重 2.04~2.62kg) 1群 6匹

試験開始時 12~16週令

試験期間 : 7日間観察

方法 : 検体 0.5 gを蒸留水 0.5mLで湿らせた後、2.5 cm×2.5 cm のガーゼパッチに塗布し、ウサギの刈毛した背部皮膚に固定した。処理後4 時間で各動物のパッチを除去し、蒸留水で湿らせた脱脂綿で残った検体を拭き取った。パッチ除去後約 1、24、48及び72時間に以下の判定基準に従って試験部位の皮膚一次刺激性を検査した。

紅斑および痂皮形成 :

・ 紅斑なし	0
・ 極軽度の紅斑 (辛うじて識別される)	1
・ 明確な紅斑	2
・ 中等度から重度の紅斑	3
・ 重度の紅斑 (beet redness) から軽度の痂皮形成 (深部を傷害)	4

浮腫形成 :

・ 浮腫なし	0
・ 極軽度の浮腫 (辛うじて識別される)	1
・ 軽度の浮腫 (輪郭が明瞭に隆起し、明確に識別される)	2
・ 中等度の浮腫 (約1mm隆起)	3
・ 重度の浮腫 (1mm以上隆起し暴露部位より広がっている)	4

処理24及び72時間後の紅斑及び浮腫の評点を合計し12で割って一次刺激性指数を求め、以下の基準により刺激性を分類した。

・ 一次刺激性指数 0	非刺激性
・ >0~2	軽度の刺激性
・ >2~5	中等度の刺激性
・ >5~8	重度の刺激性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

結 果 : 観察した採点は以下の表のとおりである。(表の数値は6匹の平均値)

動物番号	観察項目	観察時間 (時間)			
		1	24	48	72
112	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	1	0	0	0
117	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
118	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
119	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
120	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
129	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	6	0	0	0
	浮腫	1	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	1	0	0	0
	浮腫	0.17	0	0	0

パッチ除去後1時間目に全皮膚処理部位に極めて軽度の紅斑が認められた。
パッチ除去後1時間の観察で極く軽度の浮腫が1例の皮膚処理部位に認められた。
処理後24時間で全例が正常に回復した。
一次刺激性指数は0.0と算出された。

以上の結果より検体はウサギの皮膚に対して非刺激性であると分類された。腐食性は認められなかった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性

(資料G-5)

試験機関：

報告書作成年：

[GLP対応]

検体の純度：NAC 5%粒剤

試験動物：日本白色雄ウサギ雄6匹

体重：2.20～2.31g

試験期間：72時間観察

方法：粉碎した検体0.5gを0.5mlの精製水で湿らせリント布に塗布し、刈毛した動物の背部皮膚（2×3cm）に閉塞貼付した。貼付時間は4時間とし、皮膚に付着した検体は精製水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：投与前、除去1、24、48及び72時間後に、処理部位の皮膚の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）を59農蚕第4200号通達に示された評価方法に準じて評価し、あわせて一般状態についても観察した。体重は投与前、除去24、48及び72時間後に測定した。

結果：観察期間を通して紅斑、浮腫、痂皮の形成等の皮膚反応は認められなかった。また、一般状態及び体重にも検体に起因すると思われる影響は認められなかった。

動物番号	観察項目	観察時間（時間）			
		1	24	48	72
11	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
12	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
13	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
14	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
15	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
16	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0

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しないと判断される。

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料G-6)

試験機関：
報告書作成年： [GLP対応]

検体の純度：NAC 20%粒剤

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ（体重 2.24～2.54kg）非洗眼群 雌雄3匹
試験開始時 12～16週令

試験期間：14日間観察

方法：

ウサギの下眼瞼を軽く引っ張って眼球から離し、検体約62mgに相当する0.1mlを右眼結膜嚢に処理した。

処理後約1秒間、上下の眼瞼を閉じさせ、検体の漏出を防ぎ、その後開放した。

各ウサギの左眼は処理せず、陰性対照とした。検体処理時の苦痛軽減のため局部麻酔薬を処理1,2分前に点眼した。

観察項目：検体適用後1、24、48及び72時間及び角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を Draize の評価方法に準じて観察し、採点した。

Kay 及び Calandra の改良法を用いて検体による眼刺激性を分類した。

結果：採点は以下の表の通りであった。(数値は各群の平均)

観察項目		最高 評点	処理後経過時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
角膜	混濁程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	混濁面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
虹彩		2	0.83	0.0	0.0	0.0
結膜	発赤	3	1.0	0.33	0.0	0.0
	浮腫	4	0.67	0.0	0.0	0.0
	分泌物	3	0.83	0.0	0.0	0.0
合計		110	9.17	0.67	0.0	0.0

処理後1時間目では、全例に処理眼の周囲に検体の残留が認められた。

角膜表面に影響は見られなかった。

処理後1時間目では、処理眼5例で虹彩炎が認められた。他に虹彩に影響は見られなかった。

処理後1時間目には全動物の処理眼で中等度の結膜刺激性が認められ、処理後24時間目にも処理眼2例で極く軽度の結膜発赤が認められた。

24及び48時間時点では何も目に影響は認められなかった。

検体は群平均最高評点は9.2で、Kay及びCalandraの改良法に従って判定した場合、検体はウサギの眼に対して最小の刺激性（スケール1～8でクラス3）を有すると分類された。なお、陽性の影響は動物6例中5例で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性

(資料G-7)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: NAC 5%粒剤

試験動物: 日本白色雄ウサギ 非洗眼群6匹, 洗眼群3匹
体重: 2.20~2.38g

試験期間: 72時間観察

方法: 粉碎した検体を動物の右眼に0.1g投与し、3匹については投与2分後に生理食塩水を用いて洗眼した。6匹については洗眼を行わなかった。

観察項目: 投与前、投与1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を59農蚕第4200号通達に示された方法に準じて評価し、併せて一般状態についても観察を行った。体重は投与前、投与24、48及び72時間後に測定した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目		投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	0.8	1.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	1.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	0.3	1.0	0.0	0.0
	結膜浮腫	1.0	0.0	0.0	0.0

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は、非洗眼群では投与1時間後に軽度の浮腫が6例全例に認められ、軽度の発赤が6例中5例に認められたが、浮腫は24時間後に、発赤は48時間後にすべて消失した。

洗眼群では投与1時間後に軽度の浮腫が3例全例に、軽度の発赤が3例中1例にみられたが、浮腫は24時間後に、発赤は48時間後にすべて消失した。

一般状態及び体重に検体に起因すると思われる影響は認められなかった。

検体をウサギの眼に投与したところ、軽度の結膜発赤及び浮腫が認められたが、これらは陽性効果に至らない軽微なものであり、また可逆性のものであったため、眼一次刺激性はないものと判断された。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料G-8)

試験機関：
報告書作成年： [GLP対応]

検体の純度：NAC 20%粒剤

試験動物：Dunkin-Hartley系雌モルモット (8～12週齢、体重310～432g)

試験期間：30日間

方法：[Buehler法]

予備試験：

a) 局所感作処理濃度の選択

無処理のモルモット2匹に蒸留水で調製した4濃度の検体懸濁液(50%、25%、10及び5% w/w)各0.5 mLを処理した。6時間閉塞暴露後24及び48時間目に過度の皮膚刺激性を示さない検体の最高濃度(50%)を本試験の局所感作処理濃度として選択した。

b) 局所惹起処理濃度の選択

モルモット2匹に蒸留水で調製した2濃度の検体懸濁液(50%及び25% w/w)各0.5 mLを処理した。これらの動物は本試験の0、7及び14日目の対照群の動物の場合と同様に処置した。

6時間閉塞暴露後24及び48時間目に皮膚刺激性を示さない検体の最高濃度とその次に高い濃度(50%及び25%)を本試験の局所惹起処理濃度として選択した。

陽性対照：陽性対照物質DNCBは感作時は0.5 (w/v)%イソール溶液としたものを、惹起時は0.05(w/v)%イソール溶液に調製して適用とした。

適用群は以下のように構成した。

適用内容	動物数	感作	惹起
検体感作群	20	50%検体懸濁液	25%及び50%検体懸濁液
検体対照群	10	蒸留水	25%及び50%検体懸濁液
DNCB感作群	10	0.5% DNCB イソール溶液	0.05% DNCB 溶液
DNCB対照群	10	イソール溶液	0.05% DNCB 溶液

適用方法；

感作処理：

試験開始時（試験0日目）に各動物の左側腹部の被毛を獣医用クリッパーで刈毛した。蒸留水で調製した50% w/w検体懸濁液（0.5 mL）を吸収性のリント布（約 15 mm x 35 mm）に含ませて刈毛した試験部位に置き、外科用絆創膏で固定した後、その上をアルミホイルで覆って局所処理を行った。更に、各動物の胸を伸縮性の粘着包帯で二重に巻いてパッチとアルミホイルを固定した。この閉塞暴露は6時間行った。試験7及び14日目にじ部位に6時間閉塞暴露し、合計3回の感作処理を行った。

各感作処理後約24時間目（試験1、8及び15日目）に処理部位の皮膚の刺激性反応を記録した。

惹起処理：

試験28日目の処理開始直前に各動物の右側腹部（50 mm x 70 mm）の被毛を獣医用バリカンで刈毛した。

蒸留水で調製した25% w/wの検体懸濁液 0.5 mL を吸収性リント布（約 15 mm x 35 mm）に含ませて各動物の右側腹部の刈毛した試験部位に置き、ついで外科用絆創膏で固定した。

また惹起での最高濃度の刺激をみるため、50% w/wの検体懸濁液を同様に別の右側腹部にも適用した。

パッチをアルミホイルで覆った後、各動物の胸を伸縮性の粘着包帯で二重に巻いて固定し、閉塞貼付処理を行った。

閉塞貼付処理後6時間で、処理部位は蒸留水で洗い流した。29日目に腹部を獣医用バリカンで刈毛した。閉塞パッチ除去後約24及び48時間目に紅斑反応を判定した。

観察項目：各感作投与の約24時間後、誘発24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示した評価方法に準じて採点した。

評 点	：	0	—	反応なし
		1	—	軽度の散在性紅斑
		2	—	中等度の瀰漫性紅斑
		3	—	重度の紅斑及び腫脹

また期間中、毎日一般状態を観察した。各動物の体重は試験開始時及び終了時に測定した。

結 果 :

検体濃度	処理群 及び 動物数	観察時間 (処理後 時間日)	皮膚反応(評点0~3)				平均 評点	陽性 発現率
			0	1	2	3		
50%(w/w)	試験群 20匹	24	19	0	0	0	0.0	0/19
		48	19	0	0	0	0.0	0/19
	対照群 10匹	24	10	0	0	0	0.0	0/10
		48	10	0	0	0	0.0	0/10
25%(w/w)	試験群 20匹	24	19	0	0	0	0.0	0/19
		48	19	0	0	0	0.0	0/19
	対照群 10匹	24	10	0	0	0	0.0	0/10
		48	10	0	0	0	0.0	0/10
DNCB	試験群 10匹	24	1	5	3	0	1.1	8/10
		48	3	6	0	0	0.6	6/9
	対照群 10匹	24	10	0	0	0	0	0/10
		48	10	0	0	0	0	0/10

a) 検体試験群及び対照群

i) 感作処理段階; 検体による皮膚刺激は起こらなかった。感作部位への検体の残留が通常的に記録された。

ii) 惹起処理段階

試験動物1匹が試験18日目に死亡した。この試験動物の欠落により本試験の目的または統合性に影響を与えるものではなかった。皮膚反応は惹起処理後24及び48時間目の観察時に、試験群または対照群の生存動物の処理部位では皮膚反応は認められなかった。

検体試験群生存動物の試験0~30日目の体重増加量は、対照群動物の体重増加量とほぼ同等であった。

b) DNCB試験動物及び対照動物

i) 感作処理段階

局所感作処理後、全てのDNCB試験動物の処理部位にDNCBによる黄色のしみが認められた。この所見は皮膚反応の正確な評価を妨げるものではなかった。

DNCBによる中等度の瀰漫性紅斑が認められた。

全動物の惹起部位は痂皮及びひび割れのため、1回目、2回目のDNCBの感作のあと変更された。

ii) 惹起処理段階

試験動物1匹が試験20日目に死亡した。この試験動物の欠落により本試験の目的または統合性に影響を与えるものではなかった。

局所惹起処理後、全てのDNCB試験動物及び対照動物の処理部位でDNCBによる黄色のしみが認められた。この所見は皮膚反応の正確な評価を妨げるものではなかった。

陽性皮膚反応として散在性の軽度紅斑または中等度の瀰漫性紅斑(グレード1と2)がDNCB試験動物8例で惹起試験部位に24時間の観察で記録された。

惹起処理後48時間目の観察時に、試験群動物8例の処理部位では陽性反応として散在

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

性の軽度紅斑が認められなかった。

惹起処理後24及び48時間日の観察時に、対照群に皮膚反応は認められなかった。

正味の感作性反応は、DNCBの既知のアレルギー性に一致するものであった。

陽性対照試験群では試験群と対照群動物の間で体重増加量に差は認められなかった。

検体はモルモットの皮膚に対し感作性がないと判断した。

DNCB処理群では陽性反応が認められ、この化合物の既知の皮膚感作性が確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料G-9)

試験機関:

報告書作成年: [GLP対応]

検体の純度: NAC 5%粒剤

試験動物: Dunkin-Hartley系アルビノ雌モルモット (体重: 301~400g)
検体投与群20匹, 検体投与群の対照群, DNCB投与群及びDNCB投与群の対照群各10匹

試験期間: 30日間

方法: Buhler法

[予備試験]: 検体を2匹のモルモットの皮膚に投与し、一次刺激性を調べたところ、局所投与に使用できる最高濃度である50%(w/w)落花生油懸濁液を投与しても皮膚に対して何ら刺激作用を示さなかったため、本試験では感作、惹起投与ともに50%(w/w)落花生油懸濁液を用いることとした。
又、陽性対照物質のDNCBについては感作投与において0.5%、惹起投与において0.1%(w/v)無水エタノール溶液を使用するものとした。

[感作]: 各モルモットの肩部を刈毛し、検体の50%(w/w)落花生油懸濁液あるいはDNCBの0.5%(w/v)無水エタノール溶液を0.5ml、6時間閉塞貼付した。1週間の間隔で、さらに2回同様に投与した。

[惹起]: 最終感作の2週間後、各モルモットの両腹側部を刈毛し、右腹側部に検体の50%(w/w)落花生油懸濁液あるいは0.1%(w/v)無水エタノール溶液0.2mlを閉塞貼付した。左腹側部には溶媒のみを同様に適用した。

観察項目: 各感作投与の約24時間後、惹起24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察し、以下に示した尺度を用いて採点した。

- 0-反応なし
- 1-散在性、軽度の紅斑
- 2-びまん性、中等度の紅斑
- 3-強度の紅斑及び腫脹

結果: 感作期間中、検体処理群の1例に散在性の軽度の紅斑が認められた。また、1例が死亡したが、試験の結果に影響は及ぼさなかった。惹起投与終了後24及び48時間後の観察では検体投与群及び対照群動物に皮膚反応は認められなかった。
一方、陽性対照物質のDNCBでは感作期間中、中等度の紅斑及び痂皮等が認められ、惹起投与の24時間後の観察では10匹中6匹に、48時間後の観察では10匹中4匹に対照群を上回る皮膚反応が認められた。

以上の結果より検体はモルモットの皮膚に対し、感作性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

4. 参考資料

(資料R1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R6)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R8)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R9)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R10)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R11)

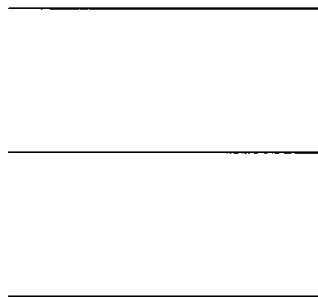
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R12)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R17)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料 R19)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R20)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料 R21)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R22)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は TKI JAPAN 株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。

(資料R23)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はTKI JAPAN 株式会社にある。
