

(23) 代謝物Ⅲの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代23)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物Ⅲ (OMA)

純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物Ⅲ	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	0	0	0	0	0	0
	5000	2.0	1.5	0.5	1.75	1.75	0
	10000	6.0	5.5	0.5	4.75	4.0	0.75
Kanamycin	10	9.0	7.5	1.5	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-aminoanthracene

DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup>の値は 2 以下であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌

株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AP-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物Ⅲは代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(24) 代謝物IVの細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代24)

試験機関 : 化学品検査協会  
(GLP対応)

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物IV (DPZ)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium),  
TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌  
(Escherichia coli WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬  
物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により  
変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対  
照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の  
添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定菌株で  
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、代謝物IVは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘  
発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	118	5	46	28	22
代謝物 IV	313	-	96	8	42	24	22
	625	-	96	5	52	24	21
	1250	-	84	7	45	28	28
	2500	-	98	5	58	34	23
	5000	-	106	8	58	26	27
対照(DMSO)		+	109	8	49	36	32
代謝物 IV	313	+	83	6	46	44	26
	625	+	110	7	55	36	34
	1250	+	92	9	51	36	36
	2500	+	110	9	45	34	42
	5000	+	112	7	40	43	32
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	302	124	312	360	1657
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1052	294	1170	292	176

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(25) 代謝物IVの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代25)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物IV (DPZ)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換え修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、代謝活性化及び非活性化法によりDNAの損傷の誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯(mm)		差 (mm)	阻止帯(mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物IV	31.3	0	0	0	0	0	0
	62.5	0	0	0	0	0	0
	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	8.5	5.0	3.5	-	-	-
AF-2	0.001	3.5	0	3.5	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	3.5	0	3.5

註) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も生育阻止は認められなかった。溶媒対照のDMSOは代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照のKanamycinは両菌株に対して

同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物IVは代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(26) 代謝物Vの細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代26)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物V (TF-164S) のナトリウム塩  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物Vは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対 照 (蒸留水)		-	91	8	52	43	9
代 謝 物 V	313	-	114	9	49	40	10
	625	-	124	11	47	41	8
	1250	-	97	11	40	41	7
	2500	-	99	6	42	36	7
	5000	-	124	11	54	37	5
対 照 (蒸留水)		+	116	10	68	47	12
代 謝 物 V	313	+	83	9	54	42	14
	625	+	98	7	51	40	11
	1250	+	105	9	45	44	10
	2500	+	100	10	63	54	10
	5000	+	103	5	60	54	8
陽 性 対 照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	568	300	311	751	1285
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1512	371	1086	314	359

注) 表中の数値は 2 反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene



(27) 代謝物Vの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代27)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物V (TF-164S) のナトリウム塩  
純度 :

試験方法 : 枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換え修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯(mm)		差 (mm)	阻止帯(mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物V	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	8.5	7.5	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	4.0	0	4.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-aminoanthracene

DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても両菌株に対する生育阻止は認められなかった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有

無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 V は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(28) 代謝物VI関連物質の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 代28)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]  
報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物VI (TF-164G) の脱糖体  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、濃度依存性を伴う溶媒対照の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。  
一方、陽性対照として用いた AP-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物VI関連物質(代謝物VIの脱糖体)は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	93	6	27	16	15
代謝物 VI 関連物質	313	-	112	8	28	26	14
	625	-	153	8	38	26	15
	1250	-	136	8	34	32	16
	2500	-	138	4	37	30	16
	5000	-	140	10	29	33	16
対照(DMSO)		+	100	8	31	16	7
代謝物 VI 関連物質	313	+	115	10	43	18	4
	625	+	106	10	44	31	5
	1250	+	126	7	44	20	4
	2500	+	108	10	38	22	4
	5000	+	118	8	49	16	8
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	$\text{NaN}_3$	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	412	268	239	486	1160
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	2724	470	831	567	400

注) 表中の数値は 2 反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

$\text{NaN}_3$ : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(29) 代謝物VI関連物質の細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代29)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物VI (TF-164G) の脱糖体

純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物VI 関連物質	50	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0
	800	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	7.5	6.5	1.0	-	-	-
AF-2	0.001	5.0	0	5.0	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-aminoanthracene

DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても両菌株に対する生育阻止は認められなかった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の

Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物VI関連物質(代謝物VIの脱糖体)は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(30) 代謝物VIIの細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代30)

試験機関 : 化学品検査協会

(GLP対応)

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物VII (4-HOMA)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。

一方、陽性対照として用いた AP-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物VIIは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	124	20	14	36	16
代謝物 VII	313	-	130	18	12	35	20
	625	-	110	24	8	28	15
	1250	-	133	22	10	42	16
	2500	-	106	27	8	29	12
	5000	-	62	18	12	20	11
対照 (DMSO)		+	180	20	16	56	18
代謝物 VII	313	+	158	21	14	52	18
	625	+	150	20	12	46	16
	1250	+	152	18	12	46	14
	2500	+	126	22	8	32	18
	5000	+	86	16	6	26	8
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	443	562	31	567	572
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1896	486	726	647	566

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub>: sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene



(31) 代謝物VIIの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代31)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物VII (4-HOMA)

純度 :

試験方法 : 枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯(mm)		差 (mm)	阻止帯(mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物VII	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0.5	0.5	0	0.5	0.5	0
	1000	1.0	1.0	0	1.0	1.0	0
	2000	1.5	1.5	0	2.0	2.0	0
	4000	2.0	2.0	0	2.5	2.5	0
Kanamycin	10	9.75	8.5	1.25	-	-	-
AF-2	0.001	5.5	0	5.5	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	5.5	0	5.5

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-aminoanthracene

DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup>の値は1であった。溶媒対照のDMSOは代謝活性化の有無にかかわらず、

両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物Ⅶは代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(32) 代謝物Ⅷの細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代32)

試験機関 : 化学品検査協会  
〔GLP対応〕  
報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物Ⅷ (5-HOMA)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AR-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物Ⅷは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	124	7	37	16	8
代謝物 VII	313	-	136	4	26	16	4
	625	-	144	8	39	10	7
	1250	-	142	7	26	16	5
	2500	-	108	4	29	9	7
	5000	-	94	2	18	14	2
対照 (DMSO)		+	118	6	38	18	8
代謝物 VII	313	+	136	6	51	18	6
	625	+	182	10	64	21	7
	1250	+	155	6	50	23	10
	2500	+	134	5	36	22	8
	5000	+	140	3	27	26	7
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	441	396	226	468	1410
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	3018	320	734	564	190

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub>: sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(33) 代謝物Ⅷの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代33)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物Ⅷ (5-HOMA)

純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

本試験条件下では、5000 $\mu$ g/ディスクの濃度において著しい被験物質の析出と阻止帯の減少が認められたため、MIC の算出は 5000 $\mu$ g/ディスクの値を除いて行った。試験の結果、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MIC<sup>rec+</sup>/MIC<sup>rec-</sup> の値は 2 以下であった。

溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物Ⅷは代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (nm)		差 (nm)	阻止帯 (nm)		差 (nm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物Ⅷ	157	0	0	0	0	0	0
	313	0	0	0	0	0	0
	625	1.0	0.3	0.7	0.5	0.2	0.3
	1250	3.5	1.0	2.5	4.0	3.5	0.5
	2500	4.5	3.0	1.5	4.5	4.0	0.5
	5000	3.0	2.0	1.0	4.0	2.0	2.0
Kanamycin	10	7.5	6.5	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	5.0	0	5.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.0	0	5.0

註) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

(34) 代謝物IXの細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代34)

試験機関 : 化学品検査協会  
(GLP対応)

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物IX ( $\alpha$ -HOMA)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

S-9 Mix 非存在下の TA100 株、TA1535 株、TA1537 株、ならびに S-9 Mix 存在下の TA1535 株、WP2uvrA 株において、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以上の値であった (申請者注)。

なお、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検体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、代謝物IXは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性を有するものと判断される。

---

申請者注 :

報告書では、「大腸菌の代謝活性化系を添加しなかった場合を除いて、塩基対置換型菌株のすべての場合において、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以上の値であった。」と記載があったが、不正確な記載のため、当該文面のとおり訂正し記載した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	118	6	50	26	6
代謝物IX	313	-	135	6	44	32	5
	625	-	123	11	52	20	4
	1250	-	156	18	39	23	6
	2500	-	200	25	34	30	9
	5000	-	340	38	46	48	12
対照(DMSO)		+	106	7	48	25	8
代謝物IX	313	+	112	8	60	24	6
	625	+	158	12	61	31	8
	1250	+	158	18	74	31	8
	2500	+	171	33	87	38	8
	5000	+	199	40	107	34	7
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	448	264	288	408	1369
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	2473	546	1152	232	744

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub>: sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene



(35) 代謝物Ⅹのチャイニーズハムスター肺 CHL 細胞を用いた

in vitro 細胞染色体異常試験

(資料 代35)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物Ⅹ ( $\alpha$ -HOMA)

純度 :

試験方法 : 継代培養したチャイニーズハムスターの肺由来の CHL 細胞を用い、代謝活性化法及び非活性化法 (直接法) によって染色体異常誘発性を検定した。各濃度当りプレート 2 枚を用い染色体分析としては、1 枚のシャーレにつき 100 個の細胞の分裂中期像を観察し、染色体または染色分体にみられる構造的異常 (ギャップ、切断、交換型異常など) 及び数的異常 (倍数体、核内倍化) を調べた。構造的異常については、上記の各異常のいずれかを 1 個以上持つ細胞を異常細胞とし、各群 200 個の細胞を観察して異常細胞の出現率を求めた。異常出現率が 5%未満を (-)、5%以上 10%未満を (±)、10%以上 20%未満を (+)、20%以上 50%未満を (++)、50%以上を (+++) とした。

陽性対照としては、直接法では Mitomycin C (MMC)、活性化法では Benzo (a) pyrene [B(a)P] を用いた。なお、検体及び MMC は純水に、また B(a)P はジメチルスルホキシドに溶解し、試験液は用時調製した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

- (1) 直接法；検体添加 24 及び 48 時間後に作製した標本のいずれにおいても、染色体異常を有する細胞の出現率は 5%未満で陰性(-)であった。一方、陽性対照 (MMC) では明らかに染色体異常の誘発が認められた。なお、倍数体の出現率は全ての濃度で陰性であった。
- (2) 代謝活性化法；染色体異常を有する細胞の出現率は、いずれの濃度においても 5%未満で陰性 (-)であった。一方、陽性対照 [B(a)P] では明らかに染色体異常の誘発が認められた。なお、倍数体の出現率は全ての濃度で陰性であった。

以上の結果より、代謝物 IX のチャイニーズハムスター肺 CHL 細胞を用いた in vitro 染色体異常誘発性試験における変異原性は陰性であると判断される。

代謝物IXの染色体異常試験結果

S9 mix	時間	濃度 (μg/mL)	観察細胞数	構造的異常 (%)**						TAG (%)	TA (%)	判定	倍数細胞 (%)	判定
				cig	ctb	csb	cte	cse	other					
直接法	-	無	200	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	1.0	0.5	-	0.0	-
		0(純水)	200	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	-	0.0	-
		100	200	0.5	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	1.5	1.0	-	0.0	-
		200	200	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	-	0.0	-
		400	200	1.5	0.5	0.5	0.5	0.0	0.0	3.0	1.5	-	0.5	-
		MMC(0.05 μg/mL)	200	9.5	17.5	0.5	36.5	1.0	0.0	49.5	46.5	++	0.0	-
直接法	-	無	200	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	-	0.0	-
		0(純水)	200	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	-	0.0	-
		50	200	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	-	0.0	-
		100	200	0.5	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	1.5	1.0	-	0.0	-
		200	200	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	0.5	-	0.0	-
		MMC(0.05 μg/mL)	200	21.5	32.5	6.5	39.5	2.0	0.0	60.5	55.0	+++	0.0	-
代謝活性化	+	無	200	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0	-	0.0	-
		0(純水)	200	1.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	1.5	0.5	-	0.0	-
		18	200	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	-	0.0	-
		27	200	0.5	0.0	0.0	1.5	0.0	0.0	2.0	1.5	-	1.0	-
		40	200	1.5	0.5	0.0	1.5	0.0	0.0	3.5	2.0	-	2.0	-
		B(a)P(10 μg/mL)	200	5.5	11.5	0.0	13.5	0.0	0.0	26.5	22.5	++	0.0	-
代謝活性化	-	無	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	-
		0(純水)	200	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	-	0.0	-
		18	200	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	-	0.0	-
		27	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	-
		40	200	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	-	0.0	-
		B(a)P(10 μg/mL)	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	-

註) \* : 被験物質を含む培地で処理した時間 - 被験物質を除いた後、新鮮な培地に換えて培養した時間  
 \*\* : 異常細胞の頻度 (%)  
 cig : 染色体型ギヤップ (csg : 染色体型ギヤップも含む)、ctb : 染色分体型切断、csb : 染色分体型切断  
 cte : 染色分体型交換、cse : 染色分体型交換 (二動原体、環状染色体等)、other : その他 (断片化等)  
 TAG : ギヤップを含めた構造的異常を有する細胞の出現率、TA: ギヤップを除いた構造的異常を有する細胞の出現率

(36) 代謝物IXのマウスにおける小核試験 (単回投与)

(資料 代36)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物IX ( $\alpha$ -HOMA)  
純度 :

試験動物 : Crj:ICR(CD-1)系マウス雄、1群6匹  
試験開始時 7週齢 (体重 31.4~37.9g)

試験方法 : 検体をオリーブ油に用時溶解し、350, 700 及び 1400 mg/kgの投与量でマウスに単回経口投与した。陰性対照としてオリーブ油のみ (経口) を、また陽性対照として Mitomycin C(MMC) 2 mg/kg (腹腔内) を同様に投与した。投与容量は 10mL/kgとした。検体投与 24 時間後にマウスを屠殺し、大腿骨より骨髓細胞を採取して各個体毎に 2 枚のスライド標本を作製した。各標本にギザム染色を施し、各個体当り多染性赤血球 1000 個を観察して、この中に占める小核を有する多染性赤血球の割合を求めるとともに、全赤血球 1000 個当りの多染性赤血球の割合をも算出した。

試験結果 : 試験結果を次表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与回数	標本作製時期(hr)	全赤血球中の多染性赤血球数の割合(%)	小核を有する多染性赤血球数の割合(%)	判定
オリーブ油	0	1	24	63.0±9.22	0.03±0.08	(-)
代謝物 IX	350	1	24	67.1±3.41	0.13±0.08	(-)
	700	1	24	62.8±5.50	0.05±0.05	(-)
	1400	1	24	60.2±4.51	0.13±0.10	(-)
M M C	2	1	24	64.9±3.24	2.92±1.15**	(+)

註) (-); 陰性、(+); 陽性、\*\*;  $p < 0.01$

いずれの検体投与群においても小核を有する多染性赤血球の割合は極めて低く、溶媒対照群のそれと同等であった。

一方、Mitomycin C を投与した陽性対照の小核を有する多染性赤血球数は有意に増加した。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合は溶媒対照群と検体投与群との間に差はみられず、検体の骨髓造血抑制作用は認められなかった。

以上の結果より、代謝物は本試験の条件下で小核誘発能はないものと判断される。

(37) 代謝物IXの Maus における小核試験 (連続投与)

(資料 代 37)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988年

検 体 : 代謝物IX ( $\alpha$ -HOMA)  
純 度 :

試験動物 : Crj:ICR(CD-1)系 Maus 雄、1群 6匹

試験開始時 7週齢 (体重 32.7~35.6g)

試験方法 : 検体をオリーブ油に用時溶解し、250、500 及び 1000 mg/kg/day を Maus に 24 時間間隔で 5 回経口投与した。陰性対照としてオリーブ油のみを 5 回、また陽性対照として Mitomycin C(MMC) 2 mg/kg を 1 回投与した。投与容量は 10mL/kg とした。最終投与 24 時間後に Maus を屠殺し、大腿骨より骨髓細胞を採取して各個体毎に 2 枚のスライド標本を作製した。各標本にギザム染色を施し、各個体当り多染性赤血球 1000 個を観察して、この中に占める小核を有する割合を求めるとともに、全赤血球 1000 個当りの多染性赤血球の割合をも算出した。

試験結果 : 試験結果を次表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与回数	標本作製時期 (hr)	全赤血球中の多染性赤血球数の割合 (%)	小核を有する多染性赤血球数の割合 (%)	判定
オリーブ油	0	5	24	60.3±12.37	0.07±0.05	(-)
代謝物 IX	250	5	24	54.3± 5.25	0.05±0.05	(-)
	500	5	24	65.0± 3.97	0.04±0.05	(-)
	1000	5	24	54.1±10.13	0.10±0.13	(-)
M M C	2	1	24	54.6± 5.91	2.75±0.68**	(+)

註) (-) ; 陰性、 (+) ; 陽性、 \*\* ; p<0.01

いずれの検体投与群においても小核を有する多染性赤血球の割合は極めて低く、溶媒対照群のそれと同等であった。

一方、Mitomycin Cを1回投与した陽性対照の小核を有する多染性赤血球数は有意に増加した。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合は溶媒対照群と検体投与群との間に差はみられず、検体の骨髓造血抑制作用は認められなかった。

以上の結果より、代謝物IXは本試験の条件下で小核誘発能はないものと判断される。

(38) 代謝物Xの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代38)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物X ( $\alpha$ -HOMA)  
純度 :

試験方法 : 枯草菌(Bacillus subtilis)の組換え修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、代謝活性化及び非活性化法によりDNAの損傷の誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合もMICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup>の値は約10であった。

溶媒対照のDMSOは代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照のKanamycinは両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いたAF-2は代謝活性化系の非存在下で、2-AAは代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物Xは代謝活性化の有無にかかわらずDNA損傷の誘発性を有するものと判断される。



薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯(mm)		差 (mm)	阻止帯(mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物IX	62.5	0	-	-	0	-	-
	125	1.0	-	-	0	-	-
	250	2.5	-	-	0	-	-
	500	4.0	-	-	2.0	-	-
	625	-	0	-	-	0	-
	1000	7.0	-	-	3.5	-	-
	1250	-	0.5	-	-	0	-
	2500	-	0.7	-	-	0	-
	5000	-	3.0	-	-	1.7	-
	10000	-	4.3	-	-	3.5	-
Kanamycin	10	6.5	7.0	0.5	-	-	-
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	4.0	0	4.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

(39) 代謝物 X の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代 39)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 X (HMAG)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、Na<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 X は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対 照 (蒸留水)		-	91	8	52	43	9
代 謝 物 X	313	-	104	9	64	48	3
	625	-	99	10	55	32	7
	1250	-	92	10	55	40	8
	2500	-	86	7	61	36	6
	5000	-	116	6	61	39	6
対 照 (蒸留水)		+	116	10	68	47	12
代 謝 物 X	313	+	103	7	70	49	9
	625	+	106	5	67	43	9
	1250	+	115	4	66	45	9
	2500	+	89	4	65	47	13
	5000	+	114	3	76	53	8
陽 性 対 照	S-9 Mix の 有 無	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
		$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	568	300	311	751	1285
	S-9 Mix の 有 無	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1512	371	1086	314	359

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub>: sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(40) 代謝物 X の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代40)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 X (HMAG)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 X	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
	4000	1.5	1.5	0	2.0	2.0	0
Kanamycin	10	9.0	8.5	0.5	-	-	-
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	4.0	0	4.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、検体が生育阻止を示す最小濃度は両菌株とも同一濃度 (4000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ ) を示し、MIC<sub>rec+</sub>/MIC<sub>rec-</sub>の値は1であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は

代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 X は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(4 1) 代謝物 XI の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代 41)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987年

検 体 : 代謝物 XI (OCA)

純 度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

代謝活性化系の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XI は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照(DMSO)		-	124	20	14	36	16
代謝物 XI	313	-	118	24	18	38	13
	625	-	126	21	16	32	11
	1250	-	124	22	10	32	15
	2500	-	130	26	10	30	17
	5000	-	115	27	8	27	16
対照(DMSO)		+	180	20	16	56	18
代謝物 XI	313	+	138	20	18	43	20
	625	+	158	21	14	52	23
	1250	+	146	23	18	48	22
	2500	+	142	16	16	44	23
	5000	+	126	22	12	40	23
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	443	562	31	567	572
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1896	486	726	647	566

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub>: sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(42) 代謝物 XI の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代 42)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年 : 1987 年

検体 : 代謝物 XI (OCA)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XI	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	3.0	1.5	1.5	2.25	1.5	0.75
	2000	5.75	5.0	0.75	6.25	4.75	1.5
	4000	12.0	8.0	4.0	9.5	7.5	2.0
Kanamycin	10	10.0	8.0	2.0	-	-	-
AF-2	0.001	4.25	0	4.25	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	4.5	0	4.5

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup> の値は 2 以下であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2



は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XI は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(43) 代謝物 XII の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代43)

試験機関 : 化学品検査協会  
〔GLP対応〕

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XII (MPTL)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (Escherichia coli WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

大腸菌の代謝活性化系を添加した場合に、復帰変異コロニー数の増加傾向が認められたものの、それ以外の場合には代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XII は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	104	9	32	14	16
代謝物 XII	313	-	82	3	38	17	15
	625	-	102	11	28	14	18
	1250	-	116	15	46	14	20
	2500	-	94	8	36	14	14
	5000	-	79	8	34	20	8
対照 (DMSO)		+	110	8	48	22	16
代謝物 XII	157	+	-	-	57	-	-
	313	+	150	10	76	30	18
	625	+	117	8	59	27	20
	1250	+	162	6	92	28	16
	2500	+	142	6	91	24	18
	5000	+	140	6	83	24	18
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	404	286	213	369	1496
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	4847	434	1152	294	570

注) 表中の数値は 2 反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(44) 代謝物 XII の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代44)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XII (MPTL)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XII	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	1.5	1.5	0	1.2	0.5	0.7
	5000	3.0	2.3	0.7	3.0	1.2	1.8
	10000	4.5	3.0	1.5	4.5	2.5	2.0
Kanamycin	10	8.5	7.0	1.5	-	-	-
AF-2	0.001	4.5	0	4.5	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup> の値は 2 以下であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌

株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XII は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(45) 代謝物 XIII の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代45)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XIII (OMM)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (Salmonella typhimurium)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (Escherichia coli WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XIII は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	93	6	27	16	6
代謝物 XIII	313	—	98	6	26	16	2
	625	—	112	6	36	16	2
	1250	—	129	4	30	16	3
	2500	—	118	8	31	18	2
	5000	—	86	7	24	10	4
対照 (DMSO)		+	100	8	31	16	7
代謝物 XIII	313	+	97	6	24	16	3
	625	+	104	4	32	22	7
	1250	+	104	6	36	20	6
	2500	+	96	10	35	16	4
	5000	+	96	8	34	22	4
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	—	コロニー数 /Plate	412	258	239	486	1426
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	2724	470	831	567	400

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(46) 代謝物 XIII の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代46)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XIII (OMM)

純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XIII	313	0	0	0	0	0	0
	625	0	0	0	0	0	0
	1250	1.0	1.5	0.5	0	0	0
	2500	4.0	4.0	0	1.5	2.0	0.5
	5000	7.0	6.0	1.0	5.5	5.5	0
Kanamycin	10	8.0	7.0	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.5	0	5.5

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-aminoanthracene

DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup>の値は 2 以下であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌



株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XIII は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(47) 代謝物 XIV の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代47)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]  
報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XIV (PTL) (試薬)

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XIV は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	79	16	17	38	12
代謝物 XIV	313	-	111	12	20	45	12
	625	-	105	14	16	52	16
	1250	-	113	15	26	40	20
	2500	-	114	18	12	44	12
	5000	-	108	14	10	46	14
対照 (DMSO)		+	120	16	19	70	19
代謝物 XIV	313	+	136	12	12	63	16
	625	+	132	8	16	56	8
	1250	+	135	13	8	66	14
	2500	+	126	22	11	56	12
	5000	+	132	14	11	50	14
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	383	156	33	644	712
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	3438	354	1336	2238	690

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(48) 代謝物 XIV の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代 48)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年 : 1987年

検 体 : 代謝物 XIV (PTL) (試薬)

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XIV	313	0	0	0	0	0	0
	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	0.75	0.5	0.25	0.75	0.5	0.25
	5000	2.0	1.25	0.75	1.5	1.0	0.5
Kanamycin	10	10.0	8.0	2.0	—	—	—
AF-2	0.001	5.75	0	5.75	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.25	0	5.25

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、検体が生育阻止を示す最小濃度は両菌株とも同一濃度 (1250  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ ) を示し、MIC<sub>rec+</sub>/MIC<sub>rec-</sub> の値は 1 であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌

株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XIW は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(49) 代謝物 XV の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代49)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 XV (DPZH)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検体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、代謝物 XV は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	92	17	30	28	20
代謝物 XV	313	-	109	19	32	23	16
	625	-	115	20	30	29	21
	1250	-	107	17	39	25	13
	2500	-	120	20	43	29	21
	5000	-	104	18	39	29	20
対照 (DMSO)		+	101	12	38	34	22
代謝物 XV	313	+	100	15	37	33	17
	625	+	99	14	49	31	22
	1250	+	100	10	43	28	24
	2500	+	101	9	51	25	27
	5000	+	95	9	44	35	25
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	506	219	255	606	1376
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	993	471	1110	599	343

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(50) 代謝物 XV の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代50)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 XV (DPZH)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XV	18.8	0	0	0	0	0	0
	37.5	0	0	0	0	0	0
	75	0	0	0	0	0	0
	150	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	9.0	8.0	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの濃度においても両菌株に対する生育阻止は認められなかった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の



Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XVI は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(51) 代謝物 XVI の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代51)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]  
報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 XVI (HMPZ)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XVI は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	89	14	38	37	11
代謝物 XVI	313	-	103	9	50	32	11
	625	-	108	13	46	32	10
	1250	-	106	11	49	30	10
	2500	-	96	15	46	31	7
	5000	-	87	16	47	28	11
対照 (DMSO)		+	84	10	58	36	11
代謝物 XVI	313	+	96	14	53	36	12
	625	+	78	14	53	39	13
	1250	+	84	14	56	41	10
	2500	+	86	11	50	33	13
	5000	+	87	16	66	44	11
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	291	205	230	288	1141
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1526	348	897	228	261

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(52) 代謝物 XVI の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代 52)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 XVI (HMPZ)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XVI	62.5	0	0	0	0	0	0
	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	9.0	8.0	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	4.0	0	4.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も生育阻害を示さなかった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程

度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XVI は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(53) 代謝物 XVII の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代53)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XVII (HDMP)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XVII は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対 照 (蒸留水)		-	100	14	18	54	17
代謝物 XVII	313	-	110	18	30	38	17
	625	-	95	17	27	32	20
	1250	-	110	13	25	30	19
	2500	-	100	16	29	29	16
	5000	-	93	16	20	32	21
対 照 (蒸留水)		+	134	16	26	66	18
代謝物 XVII	313	+	141	14	26	76	20
	625	+	149	19	23	88	20
	1250	+	120	22	25	69	28
	2500	+	134	16	20	57	25
	5000	+	152	19	28	58	28
陽性対照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	422	628	50	325	682
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1668	518	1041	467	388

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(54) 代謝物 XVII の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代 54)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP 対応]  
 報告書作成年 : 1987年

検 体 : 代謝物 XVII (HDMP)  
 純 度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (蒸留水)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XVII	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	9.0	8.0	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	5.0	0	5.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も生育阻止を示さなかった。溶媒対照の蒸留水は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同



程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XVII は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(55) 代謝物 XVIII の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代55)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]  
報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XVIII (OTE)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の 2 倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XVIII は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	97	10	32	20	8
代謝物 XVIII	313	-	116	4	33	18	8
	625	-	79	7	34	15	4
	1250	-	86	10	28	18	8
	2500	-	94	13	24	18	6
	5000	-	76	8	28	16	6
対照 (DMSO)		+	86	4	42	18	6
代謝物 XVIII	313	+	90	5	58	16	10
	625	+	86	6	42	18	7
	1250	+	80	4	47	24	9
	2500	+	75	6	36	12	11
	5000	+	90	9	43	13	10
陽 性 対 照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	363	234	256	574	1595
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	671	432	1013	498	316

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(56) 代謝物 XVIII の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代56)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XVIII (OTE)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XVIII	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	2.2	1.6	0.6	2.0	1.8	0.2
	5000	5.5	3.5	2.0	4.5	3.5	1.0
	10000	7.0	6.2	0.8	6.5	5.5	1.0
Kanamycin	10	8.0	7.0	1.0	-	-	-
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	-	-	-
2-AA	5	-	-	-	5.5	0	5.5

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene  
 DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も MICrec<sup>+</sup>/MICrec<sup>-</sup>の値は 2 以下であった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌

株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XVII は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(57) 代謝物XIXの細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代57)

試験機関 : 化学品検査協会  
〔GLP対応〕  
報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物XIX (OTEG)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物XIXは代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		-	92	17	30	28	20
代謝物 XIX	313	-	109	18	37	25	24
	625	-	100	14	35	24	24
	1250	-	106	18	42	29	17
	2500	-	114	29	35	19	22
	5000	-	123	14	39	28	20
対照 (DMSO)		+	101	12	38	34	22
代謝物 XIX	313	+	96	11	43	29	21
	625	+	101	16	48	28	21
	1250	+	103	11	49	30	26
	2500	+	107	12	38	30	18
	5000	+	103	12	61	37	18
陽 性 対 照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	506	219	255	606	1376
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	993	471	1110	599	343

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(58) 代謝物XIXの細菌を用いたDNA修復試験

(資料 代58)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]  
報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物XIX (OTEG)  
純度 :

試験方法 : 枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、代謝活性化及び非活性化法によりDNAの損傷の誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯(mm)		差 (mm)	阻止帯(mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物XIX	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
	4000	0	0	0	0	0	0
	8000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	9.0	8.0	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	4.0	0	4.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
2-AA : 2-aminoanthracene  
DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も生育阻止を示さなかった。溶媒対照のDMSOは代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照のKanamycinは両菌株に対して同程



度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XIX は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(59) 代謝物 XX の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代59)

試験機関 : 化学品検査協会  
〔GLP対応〕  
報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XX (ADMP)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub> 及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XX は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対 照 (蒸留水)		-	84	20	59	24	6
代 謝 物 X X	313	-	125	16	65	17	8
	625	-	118	18	61	25	4
	1250	-	116	26	65	16	6
	2500	-	118	20	64	22	4
	5000	-	105	20	60	12	4
対 照 (蒸留水)		+	111	16	76	19	10
代 謝 物 X X	313	+	100	20	78	28	7
	625	+	108	20	70	24	8
	1250	+	124	20	70	26	12
	2500	+	110	21	85	26	7
	5000	+	95	22	81	30	4
陽 性 対 照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	438	458	356	562	1416
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	840	454	973	414	545

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(60) 代謝物 XX の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代60)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XX (ADMP)  
純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剤	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XX	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	7.5	6.5	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	5.0	0	5.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
2-AA : 2-aminoanthracene  
DMSO : 吸収スペクトル測定用ジメチルスルホキシド

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も生育阻止は示さなかった。溶媒対照の DMSO は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性

化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XX は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(61) 代謝物 XXI の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代61)

試験機関 : 化学品検査協会  
〔GLP対応〕  
報告書作成年 : 1987年

検体 : 代謝物 XXI (DMP)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XXI は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対 照 (蒸留水)		-	84	20	59	24	6
代謝物 XXI	313	-	115	23	67	22	6
	625	-	133	13	68	18	6
	1250	-	120	17	56	18	4
	2500	-	100	17	60	19	4
	5000	-	96	22	58	22	4
対 照 (蒸留水)		+	111	16	76	19	10
代謝物 XXI	313	+	103	21	64	30	10
	625	+	121	20	56	30	8
	1250	+	121	18	63	26	11
	2500	+	118	18	65	26	6
	5000	+	110	14	80	32	10
陽 性 対 照	S-9 Mix	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	438	458	356	562	1416
	S-9 Mix	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	の 有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	840	454	973	414	545

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(62) 代謝物 XXI の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代 62)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1987年

検 体 : 代謝物 XXI (DMP)  
 純 度 :

試験方法 : 枯草菌(*Bacillus subtilis*)の組換修復機構保持株(H17)と欠損株(M45)を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯(mm)		差 (mm)	阻止帯(mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (蒸留水)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XXI	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0
	10000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	10	8.0	7.0	1.0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.5	0	5.5

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene

代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの場合も生育阻止は示さなかった。溶媒対照の蒸留水は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対



して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XXI は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(63) 代謝物 XXII の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代63)

試験機関 : 化学品検査協会  
[GLP対応]  
報告書作成年 : 1988年

検体 : 代謝物 XXII (1,5-DTP)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvrA*) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XXII は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub>	TA98	TA1537
対 照 (蒸留水)		-	109	17	50	33	15
代謝物 XX II	313	-	109	10	52	32	17
	625	-	125	13	50	41	11
	1250	-	98	13	54	36	12
	2500	-	96	14	59	32	16
	5000	-	103	14	60	28	11
対 照 (蒸留水)		+	93	15	73	35	15
代謝物 XX II	313	+	96	14	67	37	11
	625	+	109	11	72	32	18
	1250	+	106	11	68	33	13
	2500	+	102	14	66	31	15
	5000	+	93	20	62	41	11
陽性対照	S-9Mixの 有 無	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
		$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
		コロニー数 /Plate	466	398	320	790	1363
	S-9Mixの 有 無	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
		コロニー数 /Plate	2002	672	1360	483	510

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(64) 代謝物 XXII の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代 64)

試験機関 : 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1988 年

検 体 : 代謝物 XXII (1,5-DTP)

純 度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は蒸留水に溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (蒸留水)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XXII	625	0	0	0	0	0	0
	1250	0	0	0	0	0	0
	2500	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0
	10000	1.5	0.7	0.8	1.0	0.6	0.4
Kanamycin	10	8.5	8.0	0.5	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	4.0	0	4.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2-AA : 2-aminoanthracene

代謝活性化の有無にかかわらず、検体が生育阻止を示す最小濃度は両菌株とも同一の濃度 (10000  $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ ) を示し、MICrec' / MICrec<sup>-</sup> の値は 1 であった。溶媒対照の蒸留水は代謝活性化の有無にかかわらず、両菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌

株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XXII は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

(65) 代謝物 XXIII の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 代65)

試験機関 : 化学品検査協会  
(GLP対応)  
報告書作成年 : 1989年

検体 : 代謝物 XXIII (DMPZ)  
純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*)、TA100、TA1535、TA98、TA1537 株及びトリプトファン要求性大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA) 株を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法により変異原性を検定した。検体はアセトンに溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を次頁に示した。  
代謝活性化の有無にかかわらず、検体の復帰変異コロニー数は溶媒対照の2倍以下の値であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$  及び ICR-191 では S-9 Mix の添加なしで、また 2-AA では S-9 Mix の添加により全ての検定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、代謝物 XXIII は代謝活性化の有無にかかわらず本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{Plate}$ )	S-9 Mix の 有 無	復帰変異コロニー数/Plate				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
対 照 (アセトン)		-	116	13	34	20	8
代謝物 XXIII	313	-	104	9	37	21	7
	625	-	98	10	37	26	7
	1250	-	91	16	38	20	7
	2500	-	76	10	44	24	11
	5000	-	80	11	44	19	10
対 照 (アセトン)		+	103	11	46	22	11
代謝物 XXII	313	+	114	11	53	28	11
	625	+	96	11	46	34	15
	1250	+	92	11	67	31	6
	2500	+	124	10	62	25	10
	5000	+	109	9	54	24	10
陽 性 対 照	S-9Mixの	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	0.01	0.5	0.01	0.1	1
	-	コロニー数 /Plate	442	376	275	420	1297
	S-9Mixの	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	有 無	$\mu\text{g}/\text{Plate}$	1	2	20	0.5	2
	+	コロニー数 /Plate	1080	405	1672	353	194

注) 表中の数値は2反復の平均値を示す。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

NaN<sub>3</sub> : sodium azide

ICR-191 : 2-methoxy-6-chloro-9-[3-(2-chloroethyl)-aminopropylamino]  
acridine·2HCl

2-AA : 2-aminoanthracene

(66) 代謝物 XXIII の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 代66)

試験機関 : 化学品検査協会  
 [GLP対応]  
 報告書作成年 : 1989年

検体 : 代謝物 XXIII (DMPZ)  
 純度 :

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、代謝活性化及び非活性化法により DNA の損傷の誘発性を検定した。検体はアセトンに溶解し調製した。

試験結果 : 結果の概要を以下の表に示した。

薬 剂	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix (-)			S-9 Mix (+)		
		阻止帯 (mm)		差 (mm)	阻止帯 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
対 照 (アセトン)		0	0	0	0	0	0
代謝物 XVI	62.5	0	0	0	0	0	0
	125	0	0	0	0	0	0
	250	0	0	0	0	0	0
	500	1.7	1.3	0.4	0	0	0
	1000	4.5	3.0	1.5	2.0	1.5	0.5
Kanamycin	10	6.5	6.5	0	—	—	—
AF-2	0.001	4.0	0	4.0	—	—	—
2-AA	5	—	—	—	5.0	0	5.0

注) AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide  
 2-AA : 2-aminoanthracene

代謝活性化を添加した場合は 1000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$  の最高用量で生育阻害を示した。溶媒対照のアセトンは代謝活性化の有無にかかわらず、両



菌株に対して生育阻止を示さず、陰性対照の Kanamycin は両菌株に対して同程度の生育阻止を示した。また、陽性対照として用いた AF-2 は代謝活性化系の非存在下で、2-AA は代謝活性化により、両菌株間に明らかな生育阻止の差がみられた。

以上の結果より、代謝物 XXII は代謝活性化の有無にかかわらず DNA 損傷の誘発性はないものと判断される。

C. 製剤を用いた試験成績

1. フェリムゾン水和剤 [タケプラス]

(1) タケプラスのラットにおける急性経口毒性試験 (資料 製 1-1)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[ G L P 対応 ]

報告書作成年 : 1992年

検 体 : タケプラス

組 成 : フェリムゾン 30.0%

界面活性剤、鉱物質微粉等 残 量

100%

供 試 動 物 : Slc:Wistar/ST系ラット 6週齢、体重; 雄 155~175g、雌 123~150g  
1群雌雄各 10匹

観 察 期 間 : 14日間

試 験 方 法 : 対照群ならびに 5段階の用量を設定した投与群を設け、14日後の死亡率から Probit 法により  $LD_{50}$  値を算出した。

投 与 方 法 : 検体を精製水に懸濁して所定濃度に用時調製し、体重 100g 当たり 1mL を約 17 時間絶食させた動物に金属胃ゾンデを用いて、1 回強制経口投与した。対照群には、精製水のみを同量の割合で投与した。

観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状及び生死を投与後 10、20、30 分、1、2、3、4、5、6、24 時間及び以後は 1 日 1 回 14 日間観察した。体重は、投与 0(投与前)、3、7、10、14 日後及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について剖検を行い、肺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、十二指腸、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巢、精巢上体、または卵巣、子宮について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)*	雌雄共： 0, 1000, 1300, 1700, 2300, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)* (95%信頼限界)	雄： 2283 , 雌： 1931 (2011~2625) , (1683~2244)
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄共： 24時間 雌雄共： 3日
症状発現時間及び 消失時間	雌雄共： 10分 雄： 5日 , 雌： 3日
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)*	雄： 1300 , 雌： 1000

\*：製剤として

中毒症状としては、雌雄ともに歩行異常、腹臥あるいは横臥、自発運動の低下がみられた。1300及び1700 mg/kg投与群雄、ならびに1000及び1300 mg/kg投与群雌に数例の一過性の下痢が認められた。これらの症状は漸次消失し、雄では5日後、雌では、3日後には全例回復した。

体重変化において、雌雄ともに投与3日後に体重増加抑制あるいは体重減少がみられ、以後回復に向かったが、雄の1300 mg/kg投与群では観察期間終了時においても体重増加の遅れが認められた。

死亡例の剖検所見では、雌雄とも2300 mg/kg以上の投与群に腺胃の糜爛および出血、膀胱に赤色尿の貯留および膀胱膨満が認められた。1700 mg/kg群の雄では膀胱の尿貯留および膨満、雌では腺胃の出血が数例みられた。

生存例の剖検では、雌雄ともに投与群の胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

(2) タケプラスのマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 製1-2)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1992年

検 体 : タケプラス

組 成 : フェリムゾン 30.0%

界面活性剤、鉱物質微粉等 残 量

100%

供 試 動 物 : Slc:ICR系マウス6週齢、体重;雄27.3~31.9g、雌20.1~27.2g  
1群雌雄各10匹

観 察 期 間 : 14日間

試 験 方 法 : 対照群ならびに5段階の用量を設定した投与群を設け、14日後の死亡率からProbit法によりLD<sub>50</sub>値を算出した。

投 与 方 法 : 検体を精製水で懸濁して各投与量を所定濃度に用時調製し、約17時間絶食させた動物に体重10g当たり0.2mLを金属製胃ゾンデを用いて、1回強制経口投与した。対照群には、精製水のみを同量の割合で投与した。

観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状及び生死を投与後10、20、30分、1、2、3、4、5、6、24時間及び以後は1日1回14日間観察した。体重は投与0(投与前)、投与3、7、10及び14日後及び死亡発見時に測定した。死亡動物及び観察期間終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

試 験 結 果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)*	雌雄共: 0, 1000, 1400, 2000, 2800, 4000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)* (95%信頼限界)	雄: 3537 , 雌: 2722 (2899~5428) , (2288~3405)
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄共: 2時間 雄: 2日 , 雌: 3日
症状発現時間及び 消 失 時 間	雌雄共: 10分 雄: 4日 , 雌: 3日
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)*	雄: 1400 , 雌: 1000

\*: 製剤として

中毒症状としては、雌雄ともに歩行異常、自発運動の低下、腹臥、または横臥がみられたが生存例では雄では3日後、雌では4日後までに回復した。観察期間中、雄の1400, 2800, 及び4000 mg/kg投与群で投与3日後に体重増加抑制がみられたが以後順調に回復した。雌では対照群と投与群との間に差は認められなかった。

剖検所見では、死亡例に腺胃の糜爛または出血がみられ、生存例では、雌雄とも前胃の肥厚が認められた。

(3) タケプラスのラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 製1-3)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1992年

- 検 体 : タケプラス  
組 成 : フェリムゾン 30.0%  
界面活性剤、鉱物質微粉等 残 量  
100%
- 供 試 動 物 : Slc:Wistar/ST系ラット雄7週齢、雌10週齢、体重;雄212~234g、  
雌200~218g  
1群雌雄各10匹
- 観 察 期 間 : 14日間
- 試 験 方 法 : 対照群ならびに2000mg/kgの1用量を設定した。
- 投 与 方 法 : 約24時間前に、動物の背部皮膚を約30cm<sup>2</sup>に剪毛し、少数第3位を切  
上げて算出した所定量の検体を約20cm<sup>2</sup>のリント布に均一に広げ精製  
水で湿らせ塗布した。塗布した面は、サージカルテープ(Transpore, 3M)  
でリント布を固定した。塗布24時間後に付着した検体を微温水で洗い  
流し、ガーゼを用いて拭き取った。対照群については、検体塗布を除  
いた同じ処置を行った。
- 観 察 ・ 検 査 項 目 : 中毒症状及び生死を投与後1、2、3、4、5、6、24時間及び以後は1日  
1回14日間観察した。体重は投与0(投与前)、投与3、7、10及び14  
日後に測定した。観察期間終了時、全生存動物について剖検し、肉眼  
的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg) *	雌雄共： 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) *	雌雄共： > 2000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄共：死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	雌雄共：症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) *	雌雄共： 2000

\*；製剤として

試験期間中、中毒症状及び死亡例は認められなかった。

適用部位の皮膚に浮腫、発赤及び痂皮形成等の変化は認められなかった。

体重に及ぼす検体の影響は認められなかった。

剖検所見では、投与群の適用部位の皮膚、皮下及び胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

(4) タケプラスのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (資料 製1-4)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1992年

- 検体 : タケプラス
- 組成 : フェリムゾン 30.0%  
界面活性剤、鉱物質微粉等 残量  
100%
- 試験動物 : 日本白色種雄性ウサギ、11~12週齢、体重 2.33~2.57 kg、1群6匹
- 観察期間 : 検体除去後72時間観察
- 試験方法 : 剪毛並びに剃毛した動物の背部皮膚に2×3 cmの試験部位を左右2カ所設けた。右側には乳鉢で十分に粉碎した被検物質 0.5 g を 0.5 mL の精製水で湿らせ塗布した2×3 cmのリント布を適用し、左側には同量の精製水で湿らせたリント布のみを適用し、ともにサージカルテープで被覆固定した。検体は適用4時間後に精製水を含ませた脱脂綿を用いて拭き取った。
- 観察項目 : 検体除去1, 24, 48及び72時間後に検体塗布部位の刺激性変化の観察を農林水産省のガイドラインに準じて行った。  
一般症状及び体重変化についても観察を行った。
- 試験結果 : 一般症状及び体重変化に関しては検体投与によると思われる影響はみられなかった。  
刺激性変化の観察結果を次頁の表に示した。検体除去1時間後6例中2例に非常に軽度の紅斑が認められたが、48時間後までには消失した。

以上の結果より、タケプラスには軽度の皮膚一次刺激性が認められた。



動物 番号	項 目	最高* 評点	暴 露 後 時 間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	2	1	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.3	0.2	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

\* 判定基準の最高評点

(5) タケプラスのウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製1-5)

試験機関 : (株) 臨床医科学研究所

[GLP対応]

報告書作成年 : 1992年

検体 : タケプラス

組成 : フェリムゾン 30.0%

界面活性剤、鉱物質微粉等 残量

100%

試験動物 : 日本白色種雄性ウサギ、11~12週齢、体重 2.30~2.60 kg、非洗眼群 : 1群6匹、洗眼群 : 1群3匹

観察期間 : 検体適用後21日間観察

試験方法 : 粉砕した検体0.1gを右眼に適用し1秒間閉眼させた。左眼は対照として無処置とした。その後、3匹については適用2分後に生理食塩液で洗眼し、残りの6匹は洗眼せずそのままとした。

観察項目 : 眼の観察は検体適用1, 24, 48及び72時間後に、農林水産省のガイドラインに準じて行い、その後も影響が残っている動物については治療するまで観察を行った。角膜混濁及び虹彩の評点1以上、結膜発赤及び浮腫の評点2以上を陽性反応とした。一般症状及び体重変化についても観察した。

試験結果 : 刺激性変化の採点を次頁の表に示した。

一般症状及び体重増加には検体投与によると思われる異常はいずれの投与群においても認められなかった。

非洗眼群では角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤および浮腫がみられ、さらに分泌物も認められた。これらの刺激性変化は48時間から5日後にかけて漸次減少しはじめ、8および14日後にそれぞれ1例で全ての症状の回復がみられたが、4例において、21日後においても角膜の混濁および血管新生が認められた。洗眼群では角膜の混濁、結膜の発赤および浮腫がみられたが5日後には全例回復した。

以上の結果より、タケプラスを眼粘膜に適用した場合、刺激性を示すが、洗眼により刺激性を軽減できるものと考えられる。

項目		最高 <sup>※</sup> 評点	適用後時間													
			時間				日									
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10			
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
		虹彩	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
			浮腫	4	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
	動物 番号 2	角膜混濁	4	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
			浮腫	4	2	3	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1
	動物 番号 3	角膜混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
			浮腫	4	2	3	2	2	2	2	2	2	1	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 5	角膜混濁	4	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	発赤	3	0	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
			浮腫	4	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	1	1	1	1	1	1	0	0	0*	—	—	—	
		虹彩	2	0	1	1	1	1	1	0	0	0*	—	—	—	
		結 膜	発赤	3	0	1	1	1	1	1	1	1	0*	—	—	—
			浮腫	4	2	2	1	1	1	1	0	0	0*	—	—	—
合計**		78	20	35	33	33	34	30	23	21	17	15	15	15		
平均		13	3.3	5.8	5.5	5.5	5.7	5.0	3.8	3.5	2.8	2.5	2.5	2.5		
洗 眼 群  3 匹 平 均	角膜混濁		4	0	0.7	0.7	0.7	0	0*	—	—	—	—	—		
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0*	—	—	—	—	—		
	結 膜	発赤	3	0	1.3	1.0	1.0	1.0	0*	—	—	—	—	—		
		浮腫	4	1.7	1.3	0	0	0	0*	—	—	—	—	—		
	合計**		13	1.7	3.3	1.7	1.7	1.0	0	—	—	—	—	—		

※ 判定基準の最高評点

\* 刺激性変化消失のため、観察終了（洗眼群についてはこの時点で全ての動物において観察終了）

\*\* 農水省の判定基準による評価点の合計

項目		最高* 評点	適用後時間 (日)												
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜混濁	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜混濁	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜混濁	4	1	1	1	0*	—	—	—	—	—	—	—	—
		虹 彩	2	0	0	0	0*	—	—	—	—	—	—	—	
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0*	—	—	—	—	—	—	—
			浮腫	4	0	0	0	0*	—	—	—	—	—	—	—
	動物 番号 5	角膜混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 6	角膜混濁	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
虹 彩		2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
結 膜		発赤	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
		浮腫	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
合 計**		78	13	12	9	8	8	8	5	5	4	4	4		
平 均		13	2.2	2.0	1.5	1.3	1.3	1.3	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7		

※ 判定基準の最高評点

\* 刺激性変化消失のため、観察終了

\*\* 農水省の判定基準による評価点の合計

(6) タケプラスの使用時濃度におけるウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 製 1-6)

試験機関 : Safeparm Laboratories

( 英国 )

[ G L P 対応 ]

報告書作成年 : 1993年

- 検 体 : タケプラス
- 組 成 : フェリムゾン 30.0%  
界面活性剤、鉱物質微粉等 残 量  
100%
- 試験動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ、12~16週齢、体重 2.74~3.48 kg、1群6匹
- 観察期間 : 検体適用後72時間観察
- 試験方法 : 検体の1000倍希釈液(使用時濃度)を蒸留水を用いて調製し、この水溶液0.1 mLを右眼に適用し1秒間閉眼させた。洗眼行わなかった。左眼は対照として無処置とした。
- 観察項目 : 眼の観察は検体適用1, 24, 48及び72時間後に、59農薬第4200号通達に示された農林水産省のガイドラインに準じて行い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。角膜混濁及び虹彩の評点1以上、結膜発赤及び浮腫の評点2以上を陽性反応とした。
- 試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表の通りであった。  
眼所見では、検体によると思われる反応は認められなかった。

以上の結果より、タケプラスの1000倍希釈液(使用時濃度)は眼刺激性を有さないものと考えられる。

項目		最高 <sup>※</sup> 評点	適用後時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0
		結 膜	発赤	3	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			眼脂分泌	3	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	
	結 膜	発赤	3	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		眼脂分泌	3	0	0	0	0	
合 計*		660	0	0	0	0		
平 均		110	0	0	0	0		

※ 判定基準の最高評点

\*Draize 法による評価点 (最高 110 点/匹)

(7) タケプラスのモルモットにおける皮膚感作性試験

(資料 製 1-7)

試験機関 : SafePharm Laboratories Ltd.

(英国) [GLP対応]

報告書作成年 : 1989年

- 検 体 : タケプラス  
組 成 : フェリムゾン 30.0%  
界面活性剤、鉱物質微粉等 残 量  
100%
- 試験動物 : ハートレー系雌性モルモット、8~12週齢、体重 338~419 g、  
1群5~20匹
- 観察期間 : 感作開始後30日間観察
- 試験方法 : Buehler法に準じた。検体は蒸留水中50% (w/w) 懸濁液として感作及び誘発に用いた。陽性対照物質は無水エタノール中0.5% (w/v) 溶液として感作に用い、誘発には0.15% (w/v) 溶液を用いた。  
なお、検液は用時に調製した。
- 感 作 ; 検液0.5 mLをリント布 (15×35 mm) に塗布し、剪毛した左側腹部に6時間閉塞貼布した。初回感作より7日後及び14日後に同様に貼布し計3回感作を行った。なお、非感作群には同様に蒸留水を適用し、陽性対照物質としてジニトロクロロベンゼン (DNCB) を用いた。
- 誘 発 ; 最終感作の14日後、検体感作群及び非感作群に検液0.5 mLをリント布 (15×35 mm) に塗布し、剪毛した右側腹部に6時間閉塞貼布した。また、各動物の左側腹部に溶媒のみを塗布したリント布を同様に貼布した。なお、陽性対照物質としてDNCBを用いた。
- 観 察 項 目 : 誘発のために貼布したリント布の除去24及び48時間後に、適用部位の発赤及び腫脹の有無及び程度を観察し、以下に示した4段階の評点法で評価した。  
0: 反応なし、1: 散在している程度の発赤、2: 中等度のび漫性の発赤、  
3: 強度の発赤と腫脹

試験期間中の一般状態を観察し、試験開始日及び試験終了日の個体別体重を測定した。

試験結果：各誘発部位の皮膚反応は次表の通りであった。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数						陽性率 <sup>a)</sup> (%)					
				24時間後			48時間後			24時間	48時間				
				皮膚反応評点*				計	皮膚反応評点*						
				0	1	2	3		計	0	1	2	3	計	
検体	50%検体	50%検体	20	16	4	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
	蒸留水	50%検体	10	7	3	0	0		10	0	0	0			
陽性対照	0.5% DNCB	0.15% DNCB	10	0	0	10	0	10/10	0	0	10	0	10/10	100	100
	無水エタノール	0.15% DNCB	10	0	10	0	0		0	10	0	0			

a) 感作群においてみられた皮膚反応の程度と動物数と、それぞれの非感作群においてみられた皮膚反応の程度と動物数をもとに算出した値を陽性率とした。

\* : 0;反応なし、1;散在している程度の発赤、2;中等度のび漫性の発赤、3;強度の発赤と腫脹

検体による皮膚感作性は認められなかった。

一方、陽性対照物質(DNCB)で感作及び誘発した群には明らかな皮膚反応がみられ、皮膚感作性が認められた。

なお、試験期間中における試験群及び対照群の体重増加量及び一般状態は同程度であった。

以上の結果より、タケブラスのモルモットにおける皮膚感作性は、陰性であると判断される。