

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体一慢毒発癌)

⑭ 1年間反復投与経口毒性/発がん性試験

ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
(資料 No. 毒 9)

試験機関：PHARMACO LSR (アメリカ)
[GLP 対応]
報告書作成年：1994 年

検体純度： %

試験動物： CD系ラット、発がん性群：一群雌雄各 50 匹、中間屠殺群：一群雌雄各 10 匹、開始時 4 週齢

投与期間：発がん性群：24ヶ月 (1990年5月30日～1992年5月28日)

中間屠殺群：12ヶ月 (1990年5月30日～1991年6月03日)

投与方法：検体をアセトンに溶解し、0、10、50、200及び600 ppmの濃度で飼料に混入し、中間屠殺群には12ヶ月間、発がん性群には24ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を少なくとも毎日2回観察した。週に1回、詳細な臨床症状観察(触診を含む)を追加実施した。

試験期間中に認められた臨床観察所見はげっ歯類の長期試験で通常観察される種類のものであった。これらの所見に、検体投与の影響を示す徴候は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm) :	0	10	50	200	600	
死亡率 (%)	雄	58	76	74	72	58
	雌	58	54	59	56	58

Fisher's exact test (両側、有意水準 0.05) で有意差なし

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化；投与開始時及び投与期間の最初の13週間は週1回、その後は1ヶ月に1回すべての動物の体重を測定した。

試験途中と終了時の平均体重、0週からの増加量を次頁に示す。試験開始時の各群の平均体重は雄で206g、雌で150gであった。期間を通じて、検体を投与した雄動物の体重は対照群とほぼ同等であった。検体を投与した雌動物の1年目の体重に特に変化は見られなかった。試験の2年目における高用量群(600 ppm)の雌の体重が対照群と比較して軽度に減少した。この差は統計学的に有意ではなかったが、検体投与によるものと考えられた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体一慢毒発癌)

投与量 (ppm) :			0	10	50	200	600
平均体重 (g)	50週	雄	791.0	777.8(98)	786.8(99)	788.1(100)	764.3(97)
		雌	450.2	462.4(103)	438.6 (97)	444.6 (99)	444.0 (99)
	雄 98週 雌103週	雄	757.3	765.3(101)	726.4 (96)	817.3(108)	738.1 (97)
		雌	491.0	485.4 (99)	424.0 (86)	479.0 (98)	428.5 (87)
体重増加量 (g)	50週	雄	584.9	572.5(98)	581.3(99)	582.8(100)	558.4(95)
		雌	300.1	312.2(104)	288.4 (96)	294.5 (98)	294.0 (98)
	雄 98週 雌103週	雄	554.0	562.0(101)	520.9 (94)	610.3(110)	533.8 (96)
		雌	341.8	336.7 (99)	274.5 (80)	329.5 (96)	279.5 (82)

多重比較法で統計学的有意差なし
 括弧内の数値は対照群に対する変動率%

摂餌量； 投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 1 ヶ月に 1 回すべての動物の摂餌量を測定した (食餌効率の計算は行われなかった)。

平均摂餌量はげっ歯類の長期試験で通常みられる変化を示した。これらの値に、検体の影響と考えられる変化は認められなかった。

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) :			10	50	200	600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄		0.4	2.4	10.0	30.5
	雌		0.5	3.1	12.6	38.1

眼科学的検査； 投与開始前には全動物の眼を検眼鏡を用いて検査した。投与 12 ヶ月および 24 ヶ月後に全生存動物を同様に検査した。

投与と関連した影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与 3、6、12、18 及び 24 ヶ月目に各群各性 10 匹ずつ (事前に検査動物を割り振ったので、当該動物の死亡により匹数は減少) から、全個体を一晩絶食し、眼窩静脈叢から血液を麻酔下で採取し、以下の項目の測定を行った。

総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度 (HGB)、ヘマトクリット (HCT)、網状赤血球数、血小板数、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 (MCHC)、白血球百分率、赤血球形態

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄				雌			
	10	50	200	600	10	50	200	600
MCHC (3 M)				↓98				
HGB (6 M)								↓95
(18 M)							↓91	↓88
HCT (6 M)								↓94
血小板数 (18 M)								↑148

多重比較法 ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率%、表中の括弧内は検査時期を示す

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-慢毒発癌)

600 ppm群の雌で6ヵ月にHGB及びHCTの有意な減少がみられ、18ヵ月に200及び600 ppm群の雌でHGBの有意な減少が認められた。その他の検査時期においても、有意差は認められないものの、軽度に低下していたことからHGB及びHCTの減少は検体投与による影響であると考えられる。その他、600 ppm群の雌で18ヵ月に血小板数の有意な増加が、同群の雄にMCHCの有意な減少が認められた。

血液生化学検査； 投与6、12、18及び24ヶ月目に各群各性10匹ずつ（死亡により匹数は減少）から、全個体を一晚絶食し、眼窩静脈叢から血液を麻酔下で採取し、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、総コレステロール、総ビリルビン (BILI)、総タンパク、アルブミン、グロブリン (計算)、A/G比 (計算)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン (PHOS)、ALP、GPT (ALT)、GOT (AST)、 γ -GTP

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性 別	雄				雌			
	10	50	200	600	10	50	200	600
投与量 (ppm)								
ALT (6 M)				↑171				
(12 M)				↑559				
(18 M)				↑221				
ALP (6 M)				↑157				
グロブリン (6 M)	↓83							
BILI (6 M)					↓50	↓50	↓50	
AST (12M)				↑508				
PHOS (24M)							↑119	↑126

多重比較法 ↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率%、表中の括弧内は検査時期を示す

雌動物に検体投与の影響はみられなかった (申請者註)。高用量群の雄には幾つかの生化学指標に有意な増加が認められた。ALT の増加と同様に、AST 及び ALP は上記の時期以外にも有意差はないものの増加を示し、検体によるものと考えられた。

申請者註：

50 ppm以上の投与群の雌に投与6ヵ月目にのみ総ビリルビンの有意な減少が認められたが、その他の検査時期では影響がみられないことから検体投与による影響ではないと考えられる。また、200 ppm以上の投与群の雌に投与24ヵ月目にのみ無機リンの有意な増加が認められたが、その他の検査時期では影響がみられないことから検体投与による影響ではないと考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

ラジオイムノアッセイ； 投与 3 ヶ月目に各群各性 10 匹ずつ (死亡により匹数は減少) から血液を麻酔下、非絶食下で眼窩静脈叢より採取し、以下の項目について血清を分析した (マサチューセッツ医科大学)。

T₃、T₄、TSH

性 別	雄				雌			
	10	50	200	600	10	50	200	600
投与量 (ppm)								
T ₄ (3 M)				↓48				

多重比較法 ↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率%、表中の括弧内は検査時期を示す

高用量群の雄に血清 T₄ 濃度の減少がみられた。何れの群でも T₃ および TSH への影響は認められなかった。

尿検査 ; 投与 3、6、12、18 及び 24 ヶ月目に各群各性 10 匹ずつ (死亡により匹数は減少) を対象として、非絶食、非絶水下で新鮮尿を採取して、以下の項目について分析した。16 時間尿の採取時は動物を絶水させた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣、16 時間尿

尿検査値に検体投与による変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与 12 および 24 ヶ月後に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、対脳重量比を算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣上部を含む精巣、卵巣、肝臓、甲状腺/副甲状腺 (固定後測定)、

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	10	50	200	600	10	50	200	600
投与量 (ppm)								
最終体重 (12M)					100	98	88	89
副腎:対体重比 (12 M)		↑119		↑117				
腎臓:対体重比 (12 M)							↑125	↑123
肝臓:対体重比 (12 M)						↑114	↑118	↑131
対体重比 (24 M)								↑128
甲状腺:対体重比 (12M)								↑131

多重比較法 ↑: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%、表中の括弧内は検査時期を示す

12 ヶ月目の雌の最終体重は参考データとして記載

投与 12 ヶ月及び 24 ヶ月後に屠殺した雌雄動物の湿重量および対脳重量比に投与の影響は認められなかった。対体重比の有意な増加がいくつかの臓器に散見された (申請者註)。肝臓では 50 ppm 以上の群で対体重比が両時期に増加したが、対照群に対するこれらの差は病理組織学的所見及び肝臓酵素の値に変化が認められなかったことから、検体投与に起因するものではないと考えられた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体—慢毒発癌)

申請者註：

投与 12 ヶ月に 200 および 600 ppm 群の雌で腎臓の対体重比の有意な増加が、また、同時期に 600 ppm 群の雌で甲状腺の対体重比の有意な増加が認められた。これらの変化は 200 および 600 ppm 群の最終体重が低値であることに起因する変化である可能性が考えられる。また、投与 12 ヶ月に 50 および 600 ppm 群の雄で副腎の対体重比の有意な増加がみられたが、投与量との関連がみられないことから、偶発的な変化である可能性が考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-慢毒発癌)

肉眼的病理検査； 途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺（12ヶ月）動物及び試験終了時（24ヶ月）の全生存動物について剖検を行った。

次ページ以降に、全動物の集計表から統計学的有意差の認められた病変、比較的高頻度に見られた病変及び標的臓器の病変を抽出し（表1-4）、解剖時期別に集計した表を示す。

中間屠殺動物に投与に関連した変化はなかったが、全群雌雄に肺の変色領域が高頻度に見られた。最終屠殺および途中死亡動物では下垂体組織塊の発生頻度が雄の投与群で高値を示し、有意差も散見された。本腫瘍の増加に伴って、脳への圧迫も投与群で高値を示し、組織学的に化膿性気管支肺炎等を併発する個体も散見された（表2-1-4）。このように下垂体の組織塊が投与群の雄に目立ったが、組織学的には下垂体腺腫及び腺癌に発生頻度の群間差はみられなかった。

他の全ての肉眼病変を含め、検体に起因する変化は認められなかった。何れの病変も自然発生的な病変または加齢によるものであり、この系統のラットに通常認められる変化と考えられた。

<表 1-1> 剖検所見（計画屠殺時期は投与12ヶ月後）

中間屠殺											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
検査動物数		10	8	9	9	9	9	10	10	10	10
副腎	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(30)
肺	変色	8(80)	6(75)	7(78)	7(78)	8(89)	8(89)	9(90)	5(50)	6(60)	9(90)
下垂体	組織塊	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(11)	1(11)	2(20)	1(10)	1(10)	1(10)
脳	圧迫	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	1(10)
甲状腺	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(11)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

<表 1-2> 剖検所見（計画屠殺時期は投与24ヶ月後）

最終屠殺											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
検査動物数		21	12	12	14	20	21	23	20	22	21
副腎	肥大	1(5)	0(0)	3(25)	0(0)	0(0)	2(10)	5(22)	1(5)	3(14)	4(19)
肺	変色	2(10)	5(42)	3(25)	6(43)↑	8(40)↑	5(24)	5(22)	6(30)	4(18)	5(24)
下垂体	組織塊	0(0)	7(58)↑	5(42)↑	1(7)	7(35)↑	11(52)	12(52)	16(80)	13(59)	15(71)
脳	圧迫	0(0)	2(17)	2(17)	0(0)	4(20)↑	5(24)	8(35)	7(35)	5(23)	12(57)
甲状腺	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	1(5)
	組織塊	0(0)	0(0)	1(8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)

Fisher's exact test ↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01

()内の数字は発生率%を示す

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表 1-3> 剖検所見 (死亡・切迫屠殺)

死亡・切迫屠殺											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
検査動物数		29	40	39	37	31	30	27	30	28	29
副腎	肥大	0(0)	1(3)	4(10)	1(3)	3(10)	5(17)	4(15)	8(27)	8(29)	7(24)
肺	変色	11(38)	16(40)	21(54)	17(46)	17(55)	10(33)	11(41)	19(63)↑	12(43)	9(31)
下垂体	組織塊	9(31)	14(35)	17(44)	19(51)	16(52)	22(73)	21(78)	20(67)	23(82)	21(72)
脳	圧迫	7(24)	11(28)	13(33)	12(32)	12(39)	18(60)	15(56)	13(43)	17(61)	15(52)
甲状腺	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)
	組織塊	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

<表 1-4> 剖検所見 (全動物)

全動物											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
副腎	肥大	1(2)	1(2)	7(12)	1(2)	3(5)	7(12)	9(15)	9(15)	12(20)	14(23)
肺	変色	21(35)	27(45)	31(52)	30(50)	33(55)↑	23(38)	25(42)	30(50)	22(37)	23(38)
下垂体	組織塊	9(15)	21(35)↑	22(37)↑	20(33)↑	24(40)↑	34(57)	35(58)	37(62)	37(62)	37(62)
脳	圧迫	7(12)	13(22)	15(25)	12(20)	16(27)	23(38)	23(38)	21(35)	22(37)	28(47)
甲状腺	肥大	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	3(5)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	2(3)
	組織塊	0(0)	0(0)	1(2)	1(2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(2)	0(0)	0(0)

Fisher's exact test ↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01

() 内の数字は発生率%を示す

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標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、10 ppm 群の全動物については肝臓、上皮小体を含む甲状腺、肉眼病変を観察した。

副腎、胸部大動脈、胸骨と骨髄、脳、精巣上体、食道、視神経と眼球、大腿骨、心臓、腸（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸）、腎臓、肝臓、肺及び主気管支、リンパ節（腸間膜、縦隔）、乳腺、坐骨神経、筋肉（大腿）、卵巣、睪臓、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下）、精囊、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、気管、膀胱、子宮と子宮頸管、肉眼病変

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2-1-1（中間屠殺）、表2-1-2（最終屠殺）、表2-1-3（死亡・切迫屠殺）及び表2-1-4（全動物）に示す。

投与による非腫瘍性病変組織変化が肝臓及び甲状腺にみられた。対照と比べて次の所見は頻度が高かった（表2-1-4）。

肝臓：肝臓の海綿状変性が 200 及び 600 ppm 群の雄で増加し、投与の影響と考えら

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—慢毒発癌〉

れた。この変化に伴い、AST 及び ALT の増加が観察された。雌にはこれらの変化はみられなかった。雌の 600 ppm 群で好酸性変異肝細胞巣が増加した（対照の 1/60 に対して 6/60）。全ての変異肝細胞巣の発生頻度でみると対照の 9/60 に対して 15/60 となる。変異肝細胞巣はこのラットの系統と年齢を考慮すると普通にみられる病変であり、本病変と投与の関連はないと考えられる。

甲状腺：濾胞上皮の過形成が 200 ppm 群の雄、600 ppm 群の雌雄で増加した（頻度及び程度）。この変化は、次項の腫瘍性病変（甲状腺濾胞腺腫）が 600 ppm 群の雌雄で増加したことと関連していた。

副腎：600 ppm 群の雄では髓質過形成が軽度増加した。このラットの系統と年齢を考慮すると普通にみられる病変であり、本病変と投与の関連はないと考えられる。

他の全ての非腫瘍性病変は自然発生的な、または加齢に伴う変化であり、このラットの系統と年齢を考慮すると普通にみられる病変であった。

〈表 2-1-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

性 別		中 間 尾 殺									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	鬱血	0/10	0/1	0/9	0/9	0/9	4/9	2/2	7/10	9/10	7/10
	脂肪変性	1/10	0/1	1/9	0/9	0/9	1/9	0/2	1/10	0/10	1/10
	血液嚢胞	0/10	0/1	0/9	0/9	0/9	2/9	1/2	2/10	3/10	2/10
脳	圧迫萎縮	0/10	0/0	0/9	0/9	0/9	0/9	0/0	1/10	0/10	0/10
乳腺	乳痛	0/2	0/0	0/0	0/7	0/8	3/9	3/4	3/10	4/10	2/10
心臓	慢性心筋炎	5/10	0/0	6/9	7/8	9/9↑	2/9	0/0	3/10	2/10	4/10
腎臓	石灰化	0/10	0/1	0/9	0/9	0/9	3/9	1/1	0/10	2/10	6/10
	慢性進行性腎症	9/10	1/1	9/9	8/9	9/9	6/9	0/1	8/10	4/10	9/10
肝臓	好酸性変異肝細胞巣	0/10	0/8	0/9	0/9	2/9	0/9	0/10	0/10	1/10	1/10
	空胞性変異肝細胞巣	0/10	1/8	0/9	0/9	2/9	1/9	1/10	2/10	0/10	1/10
	胆管過形成	1/10	1/8	2/9	0/9	1/9	1/9	0/10	0/10	1/10	4/10
	肝海綿状変性	1/10	0/8	1/9	0/9	3/9	0/9	0/10	0/10	0/10	0/10
	空胞性変化	6/10	5/8	5/9	6/9	4/9	8/9	5/10	5/10	8/10	8/10
肺	血管石灰化	3/10	2/6	2/9	1/9	4/9	2/9	3/9	2/10	0/10	3/10
	慢性間質性肺炎	0/10	1/6	0/9	0/9	1/9	0/9	0/9	1/10	0/10	0/10
脾臓	慢性脾炎	2/10	0/0	4/9	2/9	7/9↑	2/9	0/0	2/10	1/10	1/10
副甲状腺	過形成	0/10	0/8	0/8	3/9	0/9	0/9	0/8	0/10	0/8	0/9
下垂体	過形成	0/10	0/0	0/9	0/7	1/9	3/9	2/5	4/10	2/10	5/10
前立腺	慢性前立腺炎	0/10	0/0	0/9	1/9	0/9	-	-	-	-	-
脾臓	ヘミデリン沈着	0/10	0/0	0/9	3/9	1/9	8/9	0/0	7/10	10/10	10/10
精巣	変性	0/10	1/2	0/9	1/9	0/9	-	-	-	-	-
胸腺	嚢胞	0/10	0/0	0/9	0/8	0/9	1/8	0/0	0/10	1/8	0/10
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	1/10	0/8	1/9	0/9	0/9	0/9	1/10	0/10	1/10	2/10
	鰓後体遺残	4/10	3/8	2/9	5/9	4/9	5/9	5/10	6/10	3/10	6/10

表中の分数は病変発生数/検査動物数

Fisher's exact test ↑: p<0.05

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表 2-1-2> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

性別		最終屠殺									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	鬱血	2/20	0/1	0/12	0/14	1/20	10/21	1/5	3/20	0/22↓	2/21↓
	脂肪変性	9/20	0/1	4/12	6/14	7/20	12/21	2/5	5/20	10/22	8/21
	血液嚢胞	2/20	0/1	0/12	0/14	1/20	13/21	3/5	16/20	12/22	16/21
副腎髄質	過形成	3/20	0/1	0/12	1/14	6/20	2/21	0/4	1/20	3/22	0/21
脳	圧迫萎縮	1/21	2/2↑	3/12	0/14	8/20↑	8/21	6/6↑	11/20	11/22	12/21
乳腺	乳嚢	1/13	0/0	1/6	1/4	1/9	11/21	2/10	6/20	7/22	6/20
心臓	慢性心筋炎	19/21	1/1	12/12	12/14	20/20	12/21	0/0	11/20	16/22	9/21
腎臓	石灰化	1/21	0/3	0/12	0/14	1/20	14/21	0/2	13/20	17/22	18/21
	慢性進行性腎症	20/21	3/3	12/12	14/14	20/20	20/21	2/2	17/20	20/22	21/21
肝臓	好塩基性変異肝細胞巣	2/21	0/12	0/12	2/14	4/20	4/21	2/23	5/20	4/22	4/21
	好酸性変異肝細胞巣	3/21	1/12	0/12	3/14	2/20	1/21	3/23	2/20	2/22	5/21
	空胞性変異肝細胞巣	1/21	0/12	1/12	0/14	2/20	2/21	6/23	2/20	0/22	0/21
	胆管過形成	9/21	5/12	4/12	9/14	6/20	5/21	6/23	7/20	7/22	9/21
	肝海綿状変性	5/21	4/12	3/12	9/14	13/20↑	2/21	2/23	1/20	2/22	2/21
	空胞性変化	4/21	3/12	6/12	4/14	7/20	7/21	8/23	4/20	8/22	9/21
肺	血管石灰化	5/21	0/7	5/12	5/14	8/20	6/21	3/7	4/20	5/22	7/21
	化膿性気管支肺炎	0/21	0/7	0/12	0/14	0/20	0/21	0/7	1/20	0/22	2/21
	慢性間質性肺炎	0/21	0/7	1/12	2/14	2/20	2/21	0/7	4/20	1/22	3/21
膵臓	慢性膵炎	7/21	0/0	5/12	6/14	6/20	5/21	0/0	4/20	4/22	6/21
副甲状腺	過形成	6/21	1/11	2/11	2/12	2/19	0/20	0/21	0/19	1/22	1/21
下垂体	過形成	7/21	0/7	2/12	1/13	4/19	1/21	2/18	2/20	1/22	0/21
前立腺	慢性前立腺炎	2/21	0/0	4/12	0/14	3/18	-	-	-	-	-
脾臓	ヘモジデリン沈着	3/21	0/0	1/12	1/14	2/20	16/21	0/1	11/20	13/22	9/21
精巣	変性	7/21	1/1	1/12	3/14	8/20	-	-	-	-	-
胸腺	嚢胞	0/17	0/0	1/10	0/11	1/17	3/20	0/0	6/18	10/21↑	4/19
甲状腺	濾胞上皮過形成	2/21	1/12	0/12	1/14	2/20	0/21	1/23	0/20	0/22	2/21
	旁濾胞細胞過形成	3/21	2/12	2/12	2/14	6/20	5/21	2/23	2/20	4/22	3/21
	嚢後体遺残	5/21	7/12	3/12	5/14	4/20	8/21	7/23	12/20	9/22	12/21

表中の分数は病変発生数/検査動物数

Fisher's exact test ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発病)

<表 2-1-3> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

		死亡・切迫屠殺									
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	鬱血	6/29	1/3	14/39	7/37	8/31	12/30	3/5	3/30↓	3/28↓	5/28
	脂肪変性	10/29	0/3	16/39	13/37	6/31	11/30	1/5	11/30	8/28	13/28
	血液嚢胞	1/29	0/3	1/39	4/37	1/31	19/30	4/5	21/30	22/28	19/28
副腎髄質	過形成	1/29	1/3	3/38	5/37	3/28	1/29	0/4	1/29	0/26	3/28
脳	圧迫萎縮	9/29	10/10↑	17/39	16/37	14/31	20/30	15/15↑	18/30	20/28	18/29
乳腺	乳瘤	0/20	0/0	2/21	5/25	2/22	11/28	3/11	12/30	8/28	11/29
心臓	慢性心筋炎	24/29	4/4	28/39	26/37	24/31	18/30	0/0	10/30	9/28	15/29
腎臓	石灰化	1/29	1/19	4/39	2/37	3/31	19/30	0/3	14/30	15/28	21/29
	慢性進行性腎症	27/29	17/19	36/39	35/37	28/31	21/30	3/3	19/30	20/28	20/29
肝臓	好塩基性変異肝細胞巣	0/29	1/40	0/39	3/37	0/31	1/30	1/27	3/30	2/28	4/29
	好酸性変異肝細胞巣	1/29	1/40	0/39	0/37	0/31	0/30	0/27	1/30	0/28	0/29
	空胞性変異肝細胞巣	1/29	0/40	0/39	1/37	1/31	0/30	0/27	0/30	0/28	0/29
	胆管過形成	10/29	7/40	7/39	7/37	6/31	5/30	1/27	2/30	2/28	2/29
	肝海綿状変性	2/29	6/40	6/39	13/37↑	8/31	0/30	1/27	0/30	2/28	1/29
	空胞性変化	17/29	9/40↓	13/39	15/37	11/31	12/30	14/27	12/30	13/28	6/29
肺	血管石灰化	8/29	1/20	8/39	15/37	7/31	2/30	1/16	3/30	1/28	5/29
	化膿性気管支肺炎	0/29	0/20	3/39	2/37	2/31	0/30	2/16	3/30	2/28	4/29
	慢性間質性肺炎	4/29	2/20	10/39	2/37	0/31↓	3/30	1/16	1/30	1/28	6/29
脾臓	慢性脾炎	7/29	0/0	9/39	11/37	9/31	3/29	0/0	2/30	3/28	7/29
副甲状腺	過形成	10/25	9/38	7/32	5/31	4/26	3/28	2/25	0/24	1/26	2/24
下垂体	過形成	2/29	2/18	3/38	2/36	1/30	4/29	1/22	4/30	0/28	1/29
前立腺	慢性前立腺炎	5/28	1/3	6/38	8/37	1/31	-	-	-	-	-
脾臓	ヘムデール沈着	8/29	0/2	9/38	13/37	9/31	17/30	1/3	16/30	18/28	20/29
精巣	変性	5/28	6/8↑	8/39	8/37	5/29	-	-	-	-	-
胸腺	嚢胞	0/23	0/1	1/24	1/22	1/20	2/21	0/0	5/25	2/15	3/20
甲状腺	濾胞上皮過形成	0/29	0/38	3/38	5/36	3/28	0/30	0/27	1/29	0/27	2/27
	旁濾胞細胞過形成	0/29	2/38	2/38	0/36	1/28	1/30	1/27	1/29	1/27	0/27
	鰓後体遺残	7/29	9/38	11/38	12/36	7/28	18/30	13/27	10/29	15/27	14/27

表中の分数は病変発生数/検査動物数

Fisher's exact test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表 2-1-4> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

		全動物									
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	鬱血	8/59	1/5	14/60	7/60	9/60	26/60	6/12	13/60↓	12/60↓	14/59↓
	脂肪変性	20/59	0/5	21/60	21/60	13/60	24/60	3/12	17/60	18/60	22/59
	血液嚢胞	3/59	0/5	1/60	4/60	2/60	34/60	8/12	39/60	37/60	37/59
副腎髄質	過形成	4/59	1/5	3/59	6/60	9/57	3/58	0/9	2/59	3/58	3/59
脳	圧迫萎縮	10/60	12/12↑	20/60	16/60	22/60↑	28/60	21/21↑	30/60	31/60	30/60
乳腺	乳癌	1/35	0/0	3/27	6/36	3/39	25/58	8/25	21/60	19/60	19/59
心臓	慢性心筋炎	48/60	5/5	46/60	45/59	53/60	32/60	0/0	24/60	27/60	28/60
腎臓	石灰化	2/60	1/23	4/60	2/60	4/60	36/60	1/6	27/60	34/60	45/60
	慢性進行性腎症	56/60	21/23	57/60	57/60	57/60	47/60	5/6	44/60	44/60	50/60
肝臓	好塩基性変異肝細胞巢	2/60	1/60	0/60	5/60	4/60	5/60	3/60	8/60	6/60	8/60
	好酸性変異肝細胞巢	4/60	2/60	0/60	3/60	4/60	1/60	3/60	3/60	3/60	6/60
	空胞性変異肝細胞巢	2/60	1/60	1/60	1/60	5/60	3/60	7/60	4/60	0/60	1/60
	胆管過形成	20/60	13/60	13/60	16/60	13/60	11/60	7/60	9/60	10/60	15/60
	肝海綿状変性	8/60	10/60	10/60	22/60↑	24/60↑	2/60	3/60	1/60	4/60	3/60
	空胞性変化	27/60	17/60	24/60	25/60	22/60	27/60	27/60	21/60	29/60	23/60
肺	血管石灰化	16/60	3/33	15/60	21/60	19/60	10/60	7/32	9/60	6/60	15/60
	化膿性気管支肺炎	0/60	0/33	3/60	2/60	2/60	0/60	2/32	4/60	2/60	6/60↑
	慢性間質性肺炎	4/60	3/33	11/60	4/60	3/60	5/60	1/32	6/60	2/60	9/60
脾臓	慢性脾炎	16/60	0/0	16/60	19/60	22/60	10/59	0/0	8/60	8/60	14/60
副甲状腺	過形成	16/56	10/55	9/51	10/52	6/54↓	3/57	2/54	0/53	2/56	3/54
下垂体	過形成	9/60	2/25	5/59	3/56	6/58	8/59	5/45	10/60	3/60	6/60
前立腺	慢性前立腺炎	7/59	1/3	10/59	9/60	4/58	-	-	-	-	-
脾臓	ヘムデリン沈着	11/60	0/2	10/59	17/60	12/60	41/60	1/4	34/60	41/60	39/60
精巣	変性	12/59	8/11↑	9/60	12/60	13/58	-	-	-	-	-
胸腺	嚢胞	0/50	0/1	2/43	1/41	2/46	6/49	0/0	11/53	13/44	7/49
甲状腺	濾胞上皮過形成	2/60	1/58	3/59	6/59	5/57	0/60	1/60	1/59	0/59	4/58
	旁濾胞細胞過形成	4/60	4/58	5/59	2/59	7/57	6/60	4/60	3/59	6/59	5/58
	鰓後体遺残	16/60	19/58	16/59	22/59	15/57	31/60	25/60	28/59	27/59	32/58

表中の分数は病変発生数/検査動物数

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑: p<0.01

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2-2-1 (中間屠殺)、表2-2-2 (最終屠殺)、表2-2-3と2-2-4 (死亡・切迫屠殺) 及び表2-2-5と2-2-6 (全動物) に示す。総腫瘍数及び担腫瘍動物数のまとめを表3に示す。

投与と関連する腫瘍性病変は甲状腺にみられた。600 ppm群の雌雄に甲状腺濾胞腺腫の増加が観察された(表2-2-6)。腺腫の発生率は雄では背景データの範囲内であったが、雌では範囲を超えた(下表)。濾胞癌の発生増加は認められなかった。濾胞腺腫の発生に伴い、同群雌雄では濾胞過形成の頻度と程度も増加した(表2-1-4)。

他の全ての腫瘍は投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または自然発生性とみなされた。

甲状腺の過去の対照データ：濾胞腺腫及び濾胞癌の発生率の範囲

区分	雄 (12 試験)		雌 (11 試験)	
	今回の結果	過去の対照	今回の結果	過去の対照
濾胞腺腫の発生率	7.0% (4/57)	0~10.0% (0/102~6/58)	5.2% (3/58)	0~4.0% (0/104~2/56)
濾胞癌の発生率	0% (0/57)	0~3.0% (0/81~2/70)	0% (0/58)	0~3.0% (0/104~2/65)
濾胞腺腫と濾胞癌を 合わせた発生率	7.0% (4/57)	0~10% (0/102~6/58)	5.2% (3/58)	0~4.0% (0/104~2/56)

腫瘍総数、良性および悪性腫瘍数において顕著な群間差はみられなかった(表3)。担腫瘍動物数においても、雌雄とも群間に統計学的な有意差はなかった。

<表2-2-1> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

性別		中間屠殺									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
乳腺	腺癌(M)	0/2	0/0	0/0	0/7	0/8	2/9	0/4	0/10	0/10	0/10
	線維腺腫(B)	0/2	0/0	0/0	0/7	0/8	0/9	2/4	1/10	0/10	0/10
	脂肪腫 (B)	0/2	0/0	0/0	0/7	0/8	0/9	0/4	0/10	0/10	1/10
肺	肺泡気管支腺腫(B)	0/10	0/6	0/9	0/9	0/9	1/9	0/9	0/10	0/10	0/10
下垂体	腺腫(B)	0/10	0/0	1/9	1/7	0/9	4/9	2/5	1/10	0/10↓	1/10
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/10	0/8	0/9	0/9	0/9	0/9	1/10	0/10	0/10	0/10
	旁濾胞細胞腺腫(B)	1/10	0/8	0/9	1/9	0/9	0/9	0/10	1/10	0/10	0/10
脂肪組織	脂肪腫(B)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
 Fisher's exact test ↓: p<0.05

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表 2-2-2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

性別		最終屠殺									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/20	0/1	0/12	0/14	0/20	0/21	0/5	0/20	1/22	1/21
	副腎髄質	褐色細胞腫(B)	1/20	0/1	1/12	2/14	2/20	0/21	0/4	1/20	2/22
	褐色細胞腫(M)	1/20	1/1	2/12	0/14	0/20	0/21	0/4	1/20	0/22	0/21
脳	星細胞腫(M)	1/21	0/2	0/12	0/14	0/20	0/21	1/6	0/20	0/22	0/21
乳腺	腺癌(M)	0/13	0/0	0/6	0/4	0/9	5/21	2/10	4/20	5/22	5/20
	線維腺腫(B)	0/13	0/0	0/6	0/4	0/9	6/21	8/10 [↑]	8/20	9/22	7/20
腎臓	腎細胞癌(M)	0/21	0/3	1/12	0/14	0/20	0/21	0/2	0/20	0/22	0/21
肝臓	胆管腫(B)	0/21	0/12	0/12	0/14	0/20	0/21	1/23	0/20	0/22	0/21
	肝細胞腺腫(B)	1/21	1/12	0/12	1/14	0/20	0/21	0/23	0/20	0/22	1/21
卵巣	男性化細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1/21	0/5	0/20	0/22	0/21
	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0/21	0/5	0/20	1/22	0/21
	顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0/21	1/5	0/20	0/22	0/21
脾臓	腺腫(B)	0/21	0/0	0/12	0/14	0/20	0/21	0/0	0/20	0/22	1/21
脾臓	高細胞腺腫(B)	4/21	0/0	0/12	2/14	2/20	4/21	0/0	0/20	1/22	1/21
副甲状腺	腺腫(B)	0/21	0/11	0/11	0/12	0/19	0/20	0/21	1/19	0/22	0/21
下垂体	腺腫(B)	10/21	7/7	6/12	8/13	12/19	19/21	16/18	18/20	17/22	17/21
下垂体	癌(M)	0/21	0/7	0/12	0/13	0/19	1/21	0/18	0/20	0/22	0/21
皮膚	線維腫(B)	0/21	0/0	1/12	0/14	2/20	0/21	0/3	0/20	0/22	0/21
皮膚、腹部 腹側	脂肪腫(B)	0/1	0/0	0/0	0/3	0/1	0/1	1/2	0/2	0/4	0/2
	線維肉腫(M)	0/1	0/0	0/0	1/3	0/1	0/1	0/2	0/2	0/4	0/2
皮膚、背部	線維腫(B)	0/1	0/1	0/1	0/1	1/3	0/2	0/0	0/1	0/0	0/3
皮膚、尾	基底細胞腺腫(M)	0/8	1/2	0/1	0/5	0/7	0/5	0/0	0/1	0/1	0/1
	線維腫(B)	0/8	0/2	0/1	0/5	0/7	1/5	0/0	0/1	0/1	0/1
皮膚、胸部	線維腫(B)	0/0	0/0	0/1	0/0	1/1	0/1	1/3	0/4	0/3	0/0
	線維肉腫(M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1	0/1	0/3	0/4	0/3	0/0
精巣	間細胞腫(B)	0/21	1/1	1/12	1/14	2/20	-	-	-	-	-
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1/21	0/12	0/12	0/14	2/20	0/21	1/23	0/20	0/22	2/21
	濾胞細胞癌(M)	0/21	0/12	1/12	0/14	0/20	0/21	0/23	0/20	0/22	0/21
	旁濾胞細胞腺腫(B)	4/21	3/12	2/12	1/14	2/20	1/21	3/23	2/20	5/22	2/21
脂肪組織	線維腫(B)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1
子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/21	1/4	0/20	0/22	0/21
	線維腫(B)	-	-	-	-	-	1/21	0/4	0/20	0/22	0/21
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0/21	0/4	0/20	1/22	0/21
	ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0/21	2/4	1/20	1/22	0/21
造血器	リンパ球性悪性リンパ腫(M)	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
	未分化悪性リンパ腫(M)	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
 Fisher's exact test \uparrow : $p < 0.05$

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-慢毒発癌)

<表 2-2-3> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

性 別		途中死亡									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/29	0/3	0/39	0/37	1/31	1/30	0/5	0/30	0/28	0/28
副腎髄質	褐色細胞腫(B)	1/29	0/3	3/38	3/37	1/28	0/29	0/4	0/29	0/26	1/28
	褐色細胞腫(M)	0/29	0/3	0/38	1/37	0/28	0/29	0/4	1/29	0/26	0/28
血管	骨肉腫(M)	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
頭蓋骨	骨肉腫(M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
脳	星細胞腫(M)	1/29	0/10	0/39	1/37	0/31	0/30	0/15	0/30	0/28	0/29
乳腺	腺癌(M)	1/20	0/0	0/21	0/25	0/22	6/28	2/11	6/30	3/28	5/29
	線維腺腫(B)	0/20	0/0	0/21	1/25	0/22	10/28	8/11	9/30	7/28	8/29
	線維肉腫(M)	0/20	0/0	0/21	0/25	0/22	1/28	0/11	3/30	0/28	0/29
	肉腫(M)	0/20	0/0	1/21	0/25	0/22	0/28	0/11	0/30	0/28	0/29
腎臓	腎細胞癌(M)	1/29	0/19	0/39	0/37	0/31	0/30	0/3	1/30	0/28	0/29
肝臓	血管肉腫(M)	0/29	0/40	0/39	0/37	0/31	0/30	1/27	0/30	0/28	0/29
	肝細胞癌(M)	0/29	0/40	1/39	0/37	0/31	0/30	0/27	0/30	0/28	0/29
縦隔リンパ節	血管肉腫(M)	0/27	0/2	0/35	1/32	0/31	0/28	0/2	0/27	0/28	0/29
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	0/29	0/1	0/39	2/36	0/31	0/29	0/0	0/30	0/28	0/27
腸管膜	脂肪腫(B)	0/1	0/0	1/1	0/0	0/1	0/1	0/0	1/1	0/0	0/1
骨格筋	線維肉腫(M)	0/29	0/0	0/39	0/37	1/31	0/30	0/0	0/30	0/27	0/28
	横紋筋肉腫(M)	0/29	0/0	1/39	0/37	0/31	0/30	0/0	0/30	0/27	0/28
卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0/30	0/2	1/29	0/28	0/28
	顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0/30	0/2	0/29	0/28	0/28
膵臓	島細胞腺腫(B)	1/29	0/0	1/39	0/37	1/31	1/29	0/0	1/30	0/28	0/29
副甲状腺	腺腫(B)	0/25	1/36	0/32	0/31	0/26	0/28	0/25	0/24	0/26	0/24
下垂体	腺腫(B)	15/29	16/18	21/38	20/36	18/30	23/29	20/22	21/30	24/28	20/29
	癌(M)	0/29	0/18	0/38	1/36	0/30	0/29	1/22	0/30	0/28	2/29
後肢	骨肉腫(M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮膚	線維腫(B)	0/29	0/2	0/38	1/36	0/29	0/30	0/2	0/28	0/27	0/28
	線維肉腫(M)	0/29	0/2	0/38	0/36	0/29	0/30	1/2	0/28	1/27	0/28
	扁平上皮癌(M)	0/29	0/2	2/38	0/36	0/29	0/30	1/2	0/28	0/27	0/28
皮膚、背部	線維腫(B)	1/1	0/2	0/1	0/0	0/4	0/2	0/1	0/3	0/0	0/2
	乳頭腫(B)	0/1	0/2	0/1	0/0	0/4	0/2	1/1	0/3	0/0	0/2
皮膚、耳	線維腫(B)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮膚、頭部	扁平上皮癌(M)	0/0	0/2	0/2	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1
皮膚、鼻	扁平上皮癌(M)	0/5	0/1	0/1	0/1	0/2	0/0	0/1	0/1	0/2	1/1
皮膚、尾	基底細胞腺腫(M)	0/6	0/8	0/7	0/13	0/5	0/1	0/3	0/2	0/3	0/3
	線維肉腫(M)	0/6	0/8	0/7	0/13	0/5	0/1	1/3	0/2	0/3	0/3

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体一慢毒発癌)

<表 2-2-4> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

		死亡・切迫屠殺									
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
皮膚、胸部	線維腫(B)	0/1	0/1	0/0	0/2	0/0	0/1	0/1	1/3	0/3	0/0
	脂肪腫(B)	0/1	1/1	0/0	0/2	0/0	0/1	1/1	0/3	0/3	0/0
腺胃	平滑筋肉腫(M)	0/29	0/8	1/39	0/37	0/30	0/30	0/5	0/30	0/28	0/29
胃、非腺部	平滑筋腫(B)	0/29	0/4	0/37	0/37	0/30	0/30	0/2	0/29	0/27	1/29
精巣	間細胞腫(B)	1/28	0/8	1/39	0/37	2/29	-	-	-	-	-
胸腺	胸腺腫(B)	0/23	0/1	0/24	0/22	0/20	0/21	0/0	1/25	0/15	0/20
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/29	0/38	0/38	1/36	2/28	1/30	0/27	1/29	0/27	1/27
	旁濾胞細胞腺腫(B)	3/29	3/38	4/38	4/36	3/28	1/30	5/27	0/29	0/27	3/27
	旁濾胞細胞癌(M)	0/29	0/38	0/38	1/36	0/28	0/30	0/27	0/29	0/27	0/27
脂肪組織	脂肪腫(B)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	1/1
膀胱	移行上皮癌(M)	0/29	1/1	2/38	1/36	0/31	0/30	0/1	0/30	0/27	0/28
子宮	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0/30	0/5	1/30	0/28	0/28
	ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0/30	0/5	0/30	2/28	0/28
膣	ポリープ(B)	-	-	-	-	-	0/4	0/9	0/5	1/3	0/6
造血器	リンパ球性 悪性リンパ腫(M)	0/1	0/0	2/2	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	1/2	0/0
	組織球肉腫(M)	1/1	0/0	0/2	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	1/2	0/0

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
 Fisher's exact test で有意差なし

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表 2-2-5> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

性別		全動物									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/59	0/5	0/60	0/60	1/60	1/60	0/12	0/60	1/60	1/59
副腎髄質	褐色細胞腫(B)	2/59	0/5	4/59	5/60	3/57	0/58	0/9	1/59	2/58	1/59
	褐色細胞腫(M)	1/59	1/5	2/59	1/60	0/57	0/58	0/9	2/59	0/58	0/59
血管	骨肉腫(M)	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1
頭蓋骨	骨肉腫(M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
脳	星細胞腫(M)	2/60	0/12	0/60	1/60	0/60	0/60	1/21	0/60	0/60	0/60
乳腺	腺病(M)	1/35	0/0	0/27	0/36	0/39	13/58	4/25	10/60	8/60	10/59
	線維腺腫(B)	0/35	0/0	0/27	1/36	0/39	16/58	18/25 [↑]	18/60	16/60	15/59
	線維肉腫(M)	0/35	0/0	0/27	0/36	0/39	1/58	0/25	3/60	0/60	0/59
	脂肪腫 (B)	0/35	0/0	0/27	0/36	0/39	0/58	0/25	0/60	0/60	1/59
	肉腫(M)	0/35	0/0	1/27	0/36	0/39	0/58	0/25	0/60	0/60	0/59
腎臓	腎細胞癌(M)	1/60	0/23	1/60	0/60	0/60	0/60	0/6	1/60	0/60	0/60
肝臓	胆管腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60
	血管肉腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60
	肝細胞腺腫(B)	1/60	1/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
	肝細胞癌(M)	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
肺	肺胞気管支腺腫(B)	0/60	0/33	0/60	0/60	0/60	1/60	0/32	0/60	0/60	0/60
縦隔リンパ節	血管肉腫(M)	0/58	0/2	0/56	1/54	0/60	0/57	0/2	0/57	0/60	0/58
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	0/60	0/1	0/60	2/58	0/60	0/59	0/0	0/60	0/60	0/58
腸管膜	脂肪腫(B)	0/3	0/0	1/1	0/0	0/1	0/3	0/0	1/1	0/0	0/2
骨格筋	線維肉腫(M)	0/60	0/0	0/60	0/59	1/60	0/60	0/0	0/60	0/59	0/59
	横紋筋肉腫(M)	0/60	0/0	1/60	0/59	0/60	0/60	0/0	0/60	0/59	0/59
卵巣	男性化細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1/60	0/7	0/58	0/60	0/59
	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0/60	0/7	1/58	1/60	0/59
	顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0/60	1/7	0/58	0/60	0/59
脾臓	腺腫(B)	0/60	0/0	0/60	0/60	0/60	0/59	0/0	0/60	0/60	1/60
	島細胞腺腫(B)	5/60	0/0	1/60	2/60	3/60	5/59	0/0	1/60	1/60	1/60
副甲状腺	腺腫(B)	0/56	1/55	0/51	0/52	0/54	0/57	0/54	1/53	0/56	0/54
下垂体	腺腫(B)	25/60	23/25 [↑]	28/59	29/56	30/58	46/59	38/45	40/60	41/60	38/60
	癌(M)	0/60	0/25	0/59	1/56	0/58	1/59	1/45	0/60	0/60	2/60
後肢	骨肉腫(M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮膚	線維腫(B)	0/59	0/2	1/59	1/59	2/57	0/60	0/6	0/58	0/59	0/59
	線維肉腫(M)	0/59	0/2	0/59	0/59	0/57	0/60	1/6	0/58	1/59	0/59

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
 Fisher's exact test \uparrow : $p < 0.01$

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表 2-2-6> 病理組織学的検査 腫瘍性病変

性別		全動物									
		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	50	200	600	0	10	50	200	600
皮膚	扁平上皮癌(M)	0/59	0/2	2/59	0/59	0/57	0/60	1/6	0/58	0/59	0/59
皮膚、腹部	脂肪腫(B)	0/3	0/2	0/3	0/4	0/3	0/2	1/3	0/9	0/6	0/3
腹側	線維肉腫(M)	0/3	0/2	0/3	1/4	0/3	0/2	0/3	0/9	0/6	0/3
皮膚、背部	線維腫(B)	1/2	0/3	0/2	0/1	1/8	0/4	0/1	0/4	0/0	0/5
	乳頭腫(B)	0/2	0/3	0/2	0/1	0/8	0/4	1/1	0/4	0/0	0/5
皮膚、耳	線維腫(B)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
皮膚、頭部	扁平上皮癌(M)	0/0	0/2	0/2	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/1
皮膚、鼻	扁平上皮癌(M)	0/5	0/1	0/1	0/1	0/3	0/0	0/2	0/1	0/2	1/1
皮膚、尾	基底細胞腺腫(M)	0/14	1/10	0/8	0/18	0/12	0/6	0/3	0/3	0/4	0/4
	線維腫(B)	0/14	0/10	0/8	0/18	0/12	1/6	0/3	0/3	0/4	0/4
	線維肉腫(M)	0/14	0/10	0/8	0/18	0/12	0/6	1/3	0/3	0/4	0/4
皮膚、胸部	線維腫(B)	0/1	0/1	0/1	0/2	1/1	0/2	1/5	1/7	0/6	0/0
	線維肉腫(M)	0/1	0/1	1/1	0/2	0/1	0/2	0/5	0/7	0/6	0/0
	脂肪腫(B)	0/1	1/1	0/1	0/2	0/1	0/2	1/5	0/7	0/6	0/0
腺胃	平滑筋肉腫(M)	0/60	0/8	1/60	0/60	0/59	0/60	0/7	0/60	0/60	0/60
胃、非腺部	平滑筋腫(B)	0/60	0/4	0/56	0/58	0/54	0/60	0/3	0/59	0/59	1/60
精巣	間細胞腫(B)	1/59	1/11	2/60	1/60	4/58	-	-	-	-	-
胸腺	胸腺腫(B)	0/50	0/1	0/43	0/41	0/46	0/49	0/0	1/53	0/44	0/49
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1/60	0/58	0/59	1/59	4/57	1/60	2/60	1/59	0/59	3/58
	濾胞細胞癌(M)	0/60	0/58	1/59	0/59	0/57	0/60	0/60	0/59	0/59	0/58
	旁濾胞細胞腺腫(B)	8/60	6/58	6/59	6/59	5/57	2/60	8/60	3/59	5/59	5/58
	旁濾胞細胞癌(M)	0/60	0/58	0/59	1/59	1/57	0/60	0/60	0/59	0/59	0/58
脂肪組織	線維腫(B)	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/3	0/0	0/0	0/0	1/3
	脂肪腫(B)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/3	0/0	0/0	0/0	1/3
膀胱	移行上皮癌(M)	0/60	1/2	2/59	1/59	0/60	0/60	0/1	0/60	0/59	0/59
子宮	腺癌(M)	-	-	-	-	-	0/60	1/9	0/60	0/60	0/59
	線維腫(B)	-	-	-	-	-	1/60	0/9	0/60	0/60	0/59
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	0/60	0/9	1/60	1/60	0/59
	ホリブ(B)	-	-	-	-	-	0/60	2/9↑	1/60	3/60	0/59
膣	ホリブ(B)	-	-	-	-	-	0/4	0/10	0/7	1/3	0/7
造血器	リンパ球性 悪性リンパ腫(M)	0/1	0/0	3/4	0/0	0/0	0/0	2/2	0/0	1/2	0/0
	組織球肉腫(M)	1/1	0/0	0/4	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	1/2	0/0
	未分化 悪性リンパ腫(M)	0/1	0/0	1/4	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/2	0/0

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す
 Fisher's exact test ↑: p<0.05

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (原体-慢毒発癌)

<表3> 病理組織学的検査 腫瘍発生数及び担腫瘍動物数

性別	雄					雌					
	0	10	50	200	600	0	10	50	200	600	
投与量 (ppm)											
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	(B)	44	34	44	49	54	76	73	71	71	69
	(M)	7	3	18	7	2	15	14	17	12	15
腫瘍総数		51	37	62	56	56	91	87	88	83	84
担腫瘍動物数 [§]	(B)	35	29	34	36	39	52	46	47	46	45
	(M)	7	3	15	7	2	15	14	17	12	14
担腫瘍動物数 [§]		36	30	43	42	40	55	50	49	48	49

§ Fisher's exact test で有意差なし

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

以上の結果からフルボキサムの24ヶ月間飼料混入投与により明瞭な影響が高用量群の雌雄に認められ、程度は弱いものの影響は200 ppmでもみられた。標的臓器は肝臓及び甲状腺であった。

600 ppm群では体重増加抑制(雌)、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少(雌)、肝臓由来と考えられる酵素(AST、ALT、ALP)の増加と血清T₄濃度の減少(雄)、甲状腺濾胞腺腫と濾胞過形成の増加(雌雄)、肝海綿状変性の増加(雄)が認められた。200 ppm群では雄にのみ甲状腺濾胞過形成及び肝海綿状変性の増加が認められた。

生存率、一般状態、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、器官重量、及び肉眼的病理検査に、検体投与に起因する所見は認められなかった。

結論として、ラットに対するフルボキサムの24ヶ月間飼料混入投与における無毒性量(NOEL)は雌で200 ppm (12.6 mg/kg/day)、雄で50 ppm (2.4 mg/kg/day)であった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(原体-発がん性)

⑭ 発がん性試験

マウスを用いた発がん性試験

提出省略

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

⑭ 発がん性試験成績について

ア. 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないこと、摂取する量がきわめて微量であること等の理由により、安全認められる場合

(ア) 食品の用に供される農作物以外の農作物に使用される場合に該当すると判断したため。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体－繁殖)

⑮ 繁殖毒性試験

提出省略

省略理由：

「農薬の登録申請に係る試験成績について」の運用について

4. 試験成績の提出の除外

(2) 毒性に関する試験成績について

⑭ 繁殖毒性試験成績について

ア. 当該農薬の剤型、使用方法等からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期にわたり摂取するおそれがないと認められ

(ア) 食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるため

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体ーラット奇形)

⑩ 催奇形性試験

1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 10)

試験機関 : WIL Research Laboratories

(アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 : %

供試動物 : Crj:CD 系妊娠ラット (11~12 週齢)、1 群 25 匹

投与期間 : 器官形成期間 10 日間投与 (1992 年 1 月 9 日~1 月 22 日)

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁させ、0、25、300 および 1000 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日から 15 日日 (膈栓の存在、膈内に精子を確認した日を妊娠 0 日) までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群にはコーン油のみを同様に投与した。

試験開始時に、使用した検体懸濁液の分析 (高用量および低用量) を行ない、懸濁液中での均一性と室温 15 日間保存安定性 (投与前と投与終了時に分析) を確認した。

投与量設定の根拠 : 同研究所で実施された予備投与量設定試験を基に設定した。以下にその概要を示す。

各群 8 匹の交配した雌に、検体を 50、125、250、500 および 1000 mg/kg/day の投与量で投与した結果、親動物に対する毒性として 500 および 1000 mg/kg/day 投与群に体重増加抑制がみられ、250 mg/kg/day 以上の投与群に肝臓重量の増加が認められた。1000 mg/kg/day でも発生毒性はみられなかった。以上の結果から、本試験の投与量を 0、25、300 および 1000 mg/kg/day とした。

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般症状および生死を毎日観察し、体重および摂餌量は妊娠 0、6、9、12、16 および 20 日目に測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、肝臓、腎臓、脾臓および妊娠子宮重量を測定し、生存、死亡胎児数および場所、初期吸収、後期吸収、総着床数および黄体数について記録した。

生存胎児 ; 性別の判定、体重測定を行なった。全ての胎児について外表観察、内臓観察および骨格観察を行なった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（原体ーラット奇形）

結果：概要を以下に示した。

親動物 ; 1000 mg/kg/day 投与群では脱毛、肛門周囲汚染、被毛の粗剛、脱水、排尿および排便減少、粘液便がみられた。1000 mg/kg/day 投与群では妊娠 6～9 日目に体重増加量が有意に減少し、投与期間中を通じた体重増加量も減少傾向であった。また投与期間中（妊娠 6～16 日）を通じた摂餌量も有意に減少した。300 mg/kg/day 投与群では妊娠 6～9 日目の摂餌量 (g/kg/day) が有意に減少したが、妊娠 9～12 日目では有意に増加した。300 mg/kg/day 以上の投与群で肝臓重量が有意に増加した。統計学的に有意ではないものの 300 mg/kg/day 以上の投与群において母獣当たりの着床後胚損失数が軽度な増加傾向（対照群の 0.7 に対して 300 mg/kg/day、1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 1.1、1.7）を示し、1000 mg/kg/day 投与群では背景データ (0.1～1.4) 範囲外であった。黄体数、着床数、性比について影響はみられなかった。

生存胎児 ; 300 mg/kg/day 以上の投与群では胎児重量が軽度な減少傾向（対照群の 3.5 g に対して 300 mg/kg/day、1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 3.3、3.2 g）を示し、1000 mg/kg/day 投与群は有意な減少を示し、背景データ (3.3～3.9 g) の範囲外であった。奇形については投与との関連はなく、自然発生的なものと考えられる。1000 mg/kg/day 投与群では特有の血管変異（右総頸動脈と右鎖骨下静脈がそれぞれ大動脈弓から独立して発生）と骨格変異（第 14 肋骨痕跡、彎曲肋骨、27 仙椎前椎骨数）の増加がみられた。

[奇形]

外表奇形 — 無尾、小眼球症、口蓋裂、小下顎症、巨舌症が対照群を含めて投与群にみられた。25 mg/kg/day 投与群では同腹の 2 例に尾の基部の狭窄がみられた。これらの所見に投与量との関連および統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものであった。

内臓奇形 — 何れの投与群でも観察されなかった。

骨格奇形 — 25 mg/kg/day 投与群の外表奇形で尾の基部の狭窄がみられた 2 例に第 3 仙椎以後の椎骨欠損が観察され、1 例に第 9 右胸椎椎骨弓の短縮と第 2、第 3 腰椎の左半分の癒合がみられた。対照群、300 および 1000 mg/kg/day 投与群で骨格奇形は観察されなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体ーラット奇形 〉

[変異]

外表変異 — 何れの投与群にも観察されなかった。

内臓変異 — 特有の血管変異 (腕頭動脈起始部の欠損) が 25 および 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 1 (0.3%)、12 例 (4.6%) 観察された。1000 mg/kg/day 投与群で影響のみられた胎児数の比率 (4.6%) は背景データの最大値 (1.1%) よりも高く、影響のみられた腹数 (6 腹) でみると対照群と比較して有意に増加していた。

骨格変異 — 1000 mg/kg/day 投与群では第 14 肋骨痕跡、彎曲肋骨、27 仙椎前椎骨数が統計学的に有意ではないものの増加傾向であった。第 14 肋骨痕跡、27 仙椎前椎骨数のみられた胎児の比率はそれぞれ 6.5%、4.2% であり、これらは背景データ (それぞれ最大値が 38.9%、4.4%) の範囲内であった。彎曲肋骨のみられた胎児の比率 (6.5%) は、対照群 (3.0%)、および背景データ (最大値が 3.8%) よりも高かった。第 1、2、3 あるいは第 4 胸骨の未骨化のみられた胎児数は、わずかながら対照群と比較して増加傾向がみられたが、背景データの範囲内であった。

以上の結果から、検体を妊娠ラットに投与した時の母動物および胎児動物における無毒性量 (NOAEL) は 25 mg/kg/day であった。また、最高投与量の 1000 mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないものと判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ラット奇形)

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	25	300	1000
1 群当たりの母動物数		25	25	25	25
親動物	臨床症状				
	脱毛 ⁽¹⁾				
	後肢 (右)	1	3	6	10
	後肢 (左)		5	4	10
	腹部 (右)	1	3	4	7
	腹部 (左)	1	3	4	6
	肛門周囲汚染 ⁽²⁾ (黄褐色)				11
	被毛の粗剛				2
	脱水				2
	排尿減少				2
	排便減少	1			5
	粘液便				3
	死亡数 (率)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体重変化(g) [#]				
	0-6 日	29	30	32	31
	6-9 日	-3	0	1	-13 ↓
	12-16 日	34	33	26	26
	6-16 日	41	46	43	32
	0-20C ⁽³⁾ 日	63.2	65.1	63.0	56.3
	摂餌量(g/animal/day) [#]				
0-6 日	21	21	21	21	
6-9 日	14	14	11	9 ↓	
9-12 日	13	15	17 ↑	13	
12-16 日	17	18	16	14 ↓	
6-16 日	15	16	15	12 ↓	
0-20 日	19	20	19	18	
摂餌量(g/kg/day) [#]					
0-6 日	82	85	86	86	
6-9 日	52	52	43 ↓	33 ↓	
9-12 日	48	55	60 ↑	49	
12-16 日	59	60	55	49 ↓	
6-16 日	54	56	53	44 ↓	
0-20 日	67	68	67	64	

#: 多重検定 ↓, ↑: p<0.05, ↓, ↑: p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。

(1: 脱毛は前肢、胸部、腹部、腹側部および鼠径部などにもみられたが、最も高頻度に観察された部位について記載した。

(2: 肛門周囲汚染は茶色、黄色、赤色の汚染がみられたが、最も高頻度に観察された黄褐色について記載した。

(3: 20C = 母獣の最終体重-子宮重量

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ラット奇形)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/day)		0	25	300	1000
1 群当たりの母動物数		25	25	25	25
親 動 物	妊娠数 (率)	20 (80)	22 (88)	21 (84)	19 (76)
	臓器重量				
	最終体重 (g)	370	370	371	362 (98)
	妊娠子宮重量 (g)	71.5	70.8	73.6	72.5
	補正体重 (20C:g)	298.2	298.9	297.5	289.9
	肝臓重量 (g) [#]	14.75	14.90 (101)	17.69 ↑ (120)	19.84 ↑ (135)
	検査動物数	20	22	21	19
	黄体数/母体	16.7	15.4	16.6	16.4
	着床数/母体	14.0	13.9	15.0	15.6
	生存胎児数/母体	13.3	13.3	13.9	14.6
	着床前胚損失数/母体	2.7	1.5	1.6	0.8
	着床後胚損失数/母体	0.7	0.6 (86)	1.1 (157)	1.7 (243)
	着床前胚損失率/母体	15.3	12.3	9.4	4.9
	着床後胚損失率/母体	5.0	4.0 (80)	7.8 (156)	12.2 (244)

#: 多重検定 ↓, ↑: p<0.05, ↓, ↑: p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。

括弧内の数値は対照群に対する比率 (%) を意味する。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ラット奇形)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/day)		0	25	300	1000	
生存胎児をもった母動物数/群		20	22	21	18	
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g) *	3.5	3.4 (97)	3.3 (94)	3.2 ↓ (91)	
	♂	3.6	3.5 (97)	3.4 (94)	3.2 ↓ (89)	
	♀	3.4	3.3 (97)	3.2 (94)	3.1 ↓ (91)	
	性比 (♂%)	49.0	48.6	52.1	52.4	
	外 表 異 常	検査胎児数	266	292	291	263
		[奇形]				
		小眼球症, 無眼球症			2 (0.7)	1 (0.4)
		無尾	1 (0.4)			
		巨舌症				1 (0.4)
		口蓋裂				1 (0.4)
		小下顎症				1 (0.4)
	内 臓 異 常	検査胎児数	266	292	291	263
		[変異] †				
		特有な血管変異 ⁽⁴⁾		1 (0.3)		12 (4.6)
		特有な血管変異 (母体発生数/母体総数)	0/20	1/22	0/21	6/18 †
骨 格 異 常	検査胎児数	266	292	291	263	
	[奇形]					
	椎骨/肋骨の異常		1 (0.3)			
	椎骨欠損		2 (0.7)			
	[変異]					
	第1、2、3、第4胸骨 の未骨化	1 (0.4)	1 (0.3)		3 (1.1)	
	第14肋骨痕跡	6 (2.3)	5 (1.7)	2 (0.7)	17 (6.5)	
彎曲肋骨	8 (3.0)	7 (2.4)	3 (1.0)	17 (6.5)		
27 仙椎前椎骨数			1 (0.3)	11 (4.2)		

#: 多重検定, †: Fischer's Exact test ↓, †: p<0.05, ↓, †: p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。

平均胎児重量の括弧内の数値は対照群に対する%を、その他の括弧内の数値は観察胎児数に対する%を意味する。

(4): 腕頭動脈起始部の欠損 (右総頸動脈と右鎖骨下動脈がそれぞれ独立して大動脈弓から発生)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ウサギ奇形)

2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 11)

試験機関：WIL Research Laboratories, Inc.

(アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

- 検体の純度 : %
- 供試動物 : New Zealand White 系妊娠ウサギ (約 6 ヶ月齢未経産の雌)、1 群 20 匹
- 投与期間 : 器官形成期間 13 日間投与 (1990 年 5 月 29 日 ~ 1990 年 6 月 12 日)
- 投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルローズ水溶性に懸濁させ、0、5、15 および 35mg/kg/day
の投与量で、妊娠 7 日目から 19 日目 (交配日を妊娠 0 日目とする) までの
13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロー
ス水溶性のみを同様に投与した。
投与液は均一性が得られ、計画書に記載した濃度と一致した濃度が得られた。
また、投与期間中は安定であった。

投与量設定の根拠；

観察・検査項目：

親動物 : 妊娠期間中、全雌ウサギの一般症状及び行動観察を毎日 2 回実施した。妊娠
0、7、10、13、19、24 及び 29 日目に体重測定を実施した。摂餌量測定は
毎日実施した。妊娠 29 日目、帝王切開のため生存していた全雌ウサギを屠
殺した。子宮及び卵巣を検査し、胎児の数、早期及び後期吸収の数、総着床
数、黄体数を記録した。各群の平均妊娠子宮重量及び正味の体重変化量を算
出した。各雌ウサギの腎臓、脾臓及び肝臓重量測定を実施した。

生存胎児： 体重を測定し、外表異常の観察を行なった。内臓観察により、性別を判定
した。内臓や骨格の奇形及び変異の検査を実施した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体—ウサギ奇形 〉

結果： 概要を以下に示す。

[親動物への影響]

35 mg/kg/day 群：

投与に関連した臨床症状として排便及び排尿減少が認められた。投与開始後 3 日間 (妊娠 7~10 日目) に中等度の平均体重の減少が認められ、また、妊娠 13~19 日目に有意差はみられなかったが、軽度の体重増加量の減少が認められた。妊娠 10~13 日目及び 13~19 日目に軽度の摂餌量の減少が認められた。妊娠 24 日目から 29 日目の間に 3 匹の雌ウサギが流産した。臓器重量では、腎臓、肝臓及び脾臓重量の増加が認められた。

15 mg/kg/day 群：

投与に関連した臨床症状として排便減少が認められた。妊娠 10~13 日目及び 13~19 日目に軽度の摂餌量の減少が認められたが有意差はみられなかった。また、妊娠 13~19 日目及び投与期間全体を通して評価すると、平均体重増加量が軽度に減少していた。

5 mg/kg/day 群：

検体投与による影響は認められなかった。

[胎児への影響]

対照群を含めた全群において内臓変異がいくつか認められた。

対照群：

骨格奇形—肋骨の異常を併発した椎骨の異常 (主に椎体及び椎弓の小型化または欠損、肋骨癒合、肋軟骨癒合、第 13 肋骨、及び、第 14 肋骨痕跡) が 1 例認められた。

35 mg/kg/day 群：

外表奇形—手根部の湾曲 (両側性) が 1 例認められた。

15 mg/kg/day 群：

外表奇形—腹壁破裂が 1 例認められた。

内臓奇形—正常よりも僅かに狭窄した肺動脈幹を含む大動脈球が 1 例認められた。

内臓変異—虹彩周囲の輪状出血が 1 例認められた。

骨格奇形—第 4 胸椎と第 5 胸椎の癒合が 1 例認められた。

5 mg/kg/day 群：

内臓変異—胆嚢の双葉化が 1 例認められた。

胎児の骨格奇形—右第 7 鎖肋が第 1 胸椎の前方の胸骨に結合、また、右第 1 肋骨に起始する肋軟骨が第 1 胸椎の内側部に結合した肋軟骨の異常が 1 例認められた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（原体－ウサギ奇形）

上記の所見は自然発生的な変化であり、投与量との関連性は認められず、その発生頻度は背景データの範囲内であった。5、15 及び 35 mg/kg/day の投与量では子宮内の胎児の成長及びその生存に対する影響は全く認められず、また、投与に関連した奇形あるいは変異は本試験の胎児には認められなかった。

結論：

以上の結果から、親動物への影響は 15 mg/kg/day または 35 mg/kg/day 群にみられた排便及び排尿減少、体重減少又は体重増加抑制及び摂餌量の減少であると考えられる。加えて、35 mg/kg/day 群に流産、腎臓、肝臓及び脾臓重量の増加も本剤投与による影響であると考えられる。従って、検体を妊娠ウサギに投与した時の母動物における無毒性量（NOAEL）は 5 mg/kg/day であった。35 mg/kg/day 群の胎児に対する影響はみられず、胎児における無毒性量（NOAEL）は 35 mg/kg/day であった。検体投与による催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ウサギ奇形)

結果の概要

投与群 (mg/kg/day)		0	5	15	35
1 群当たりの動物数		20	20	20	20
親	臨床症状				
	鼻部における透明な分泌物	9	10	3	8
	排便減少	7	10	11	13
	排尿減少 ¹⁾	3	3	3	3
	軟便	2	5	7	4
	下痢	4	7	2	2
	死亡数 (率)	0	0	0	0
動物	体重増加量 (g) [#]				
	0-7 日	257	281	258	288
	7-10 日	29	50	21	-23 ↓
	10-13 日	49	35	11	26
	13-19 日	105	99	42	37
	19-24 日	95	93	124	101
	24-29 日	69	54	84	113
	摂餌量 (g/kg/day) [#]				
	0-7 日	49	51	47	50
	7-10 日	45	48	45	43
10-13 日	45	48	41	39	
13-19 日	42	43	34	35	
19-24 日	40	41	37	38	
24-29 日	27	29	33	37 ↑	
臓器重量 (g) [#]					
腎臓	17.80	18.93	19.57	20.87 ↑	
肝臓	112.24	113.00	111.97	130.51	
脾臓	1.78	1.78	1.87	2.03	

: 多重検定 ↓ : p<0.05、↑ : p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する

1) 全試験期間における排尿が減少した総日数は 35 mg/kg/day 群で増加していた。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ウサギ奇形)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/day)		0	5	15	35	
1群当たりの動物数		20	20	20	20	
親動物	妊娠数 (率)	18 (90.0)	19 (95.0)	16 (80.0)	16 (94.1)	
	流産による屠殺数				3	
	妊娠子宮重量 (g) [#]	393.0	372.9	398.4	348.1	
	補正体重 (g) ※ [#]	3678.6	3743.5	3635.7	3775.1	
	着床所見	検査親動物数	18	19	16	16
		黄体数 [#]	9.2	9.4	8.8	9.0
		着床数 [#]	6.5	6.3	6.8	5.3
		生存胎児数 [#]	6.2	6.0	6.2	5.1
		死亡胎児数 [#]				
		早期吸収数 [#]	0.3	0.6	0.5	0.2
後期吸収数 [#]		0	0.1	0.1	0.1	
着床前胚損失数(率) [#]		2.7 (27.2)	3.1 (32.8)	2.0 (21.3)	3.7 (40.7)	
着床後胚損失数(率) [#]		0.3 (5.6)	0.6 (13.8)	0.6 (7.1)	0.3 (3.6)	

※：「親動物の最終体重」から「子宮重量」を差し引いた値

#：多重検定，空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-ウサギ奇形)

結果の概要 (つづき)

投与群 (mg/kg/day)		0	5	15	35	
1 群当たりの親動物数		18	19	16	16	
胎 児	平均胎児重量 (g) #					
	♂	46.6	48.9	46.8	50.6	
	♀	45.1	46.9	44.5	48.2	
	性比 (♂の比率: %) #					
	検査胎児数					
	外 異 表 常	腹壁破裂#			1	
		手根部の湾曲#				1
	内 臓 異 常	【奇形】 #				
		大動脈球			1	
		【変異】 #				
主要血管変異		9	10	8	10	
大静脈後尿管		1	5	1	2	
副脾		13	4	8	6	
欠損または小型化した胆嚢		3	3	1	5	
胆嚢の双葉化			1			
虹彩周囲の輪状出血			1			
動 物 骨 格 異 常	【奇形】 #					
	胸椎の癒合			1		
	肋骨の異常を併発した椎骨の異常	1				
	肋軟骨の異常		1			
	【変異】 #					
	第 13 肋骨	61	68	52	45	
	27 椎骨 (仙骨前椎骨数)	27	33	29	26	
	第 5 及び又は第 6 胸椎の未骨化	8	13	9	11	
	第 13 肋骨痕跡	24	15	26	12	
	第 7 頸肋		1	1		
	副頭骸骨	1			3	
	舌骨弓の湾曲	1	2	3	1	
	胸椎不整 (軽度又は中等度)		2	1	1	
鎖状結合のある胸椎	3	2	5			
第 7 胸椎	1					

: 多重検定, 空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-変異原)

⑰ 変異原性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.毒 12)

試験機関 : Life Science Research Limited

(現 Huntington Life Sciences) イギリス

[GLP 対応]

報告書作成年:1989年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、Aroclor 1254 で誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いた 2 回の試験で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、50~5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。試験はプレート法で行い、プレートは 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表に示した。

2 回の試験において検体は S9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起ささない最高用量 (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ベンツピレン (BP)、2-ニトロフルオレン (2-NF)、2-アミノアントラセン (2-AA)、9-アミノアクリジン (9-AA)、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG) およびアジ化ナトリウム (SA) 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は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体—変異原)

試験 1 回日 (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-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	-	-	120	13	36	34	7	12
検体	50		117	14	36	33	6	11
	158		115	15	35	34	6	11
	500		113	15	35	34	5	12
	1580		119	15	34	35	5	12
	5000		108	13	33	31	4	9
溶媒対照 (DMSO)	-	+	120	17	38	38	6	12
検体	50		119	16	33	36	5	12
	158		123	15	34	33	5	12
	500		116	13	29	35	5	11
	1580		120	13	33	34	4	11
	5000		117	14	32	29	3	8
陽 性 対 照	ENNG	2	-	-	328	-	-	-
	2-NF	1	-	-	-	623	-	-
		2	-	-	-	-	-	594
	9AA	50	-	-	-	-	402	-
	SA	0.5	884	1003	-	-	-	-
	BP	5	668	-	-	439	123	274
	2AA	2	-	480	-	-	-	-
		5	-	-	725	-	-	-

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

2-AA : 2-アミノアントラセン

9-AA : 9-アミノアクリジン

SA : アジ化ナトリウム

BP : ベンツピレン

- : 試験せず

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-変異原)

試験 2 回目 (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-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照 (DMSO)	-	-	112	19	27	37	8	21
検体	50		116	18	24	35	8	21
	158		115	19	22	36	8	23
	500		113	19	25	34	7	24
	1580		112	19	22	32	7	22
	5000		106	16	22	20	5	13
溶媒対照 (DMSO)	-	+	120	20	25	35	7	21
検体	50		118	21	22	35	7	25
	158		117	20	25	36	7	24
	500		114	21	24	33	7	21
	1580		118	21	24	34	7	21
	5000		106	18	23	29	5	16
陽性 対照	ENNG	2	-	-	248	-	-	-
	2-NF	1	-	-	-	368	-	-
		2	-	-	-	-	-	341
	9AA	50	-	-	-	-	204	-
	SA	0.5	684	736	-	-	-	-
	BP	5	806	-	-	409	225	423
	2AA	2	-	557	-	-	-	-
5		-	-	326	-	-	-	

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

2-AA : 2-アミノアントラセン

9-AA : 9-アミノアクリジン

SA : アジ化ナトリウム

BP : ベンツピレン

- : 試験せず

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-変異原 〉

2) チャイニーズハムスターの肺由来株化細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 毒 13)

試験機関：日本曹達(株) 小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2006 年

検体の純度 : %

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養した肺由来株化細胞 (CHL/IU) 細胞を用い、代謝活性化および非代謝活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

用量設定根拠:

結 果 :

試験 1 回目 : 代謝活性化条件では、毒性のため染色体の観察が可能な 3 用量を確保できなかった。非代謝活性化条件では、細胞増殖率が 33%であった用量を最高用量とし、以下公比 2 を用いて 25、50、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 3 用量について染色体を観察した。検体はすべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

試験 2 回目 : 代謝活性化条件について、濃度設定試験と染色体異常試験 1 回目の LC_{50} 値を参考に 25~300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 6 用量で実施した。細胞が得られた限界濃度を最高用量とし、以下公比 2 を用いて希釈し、50、75、100 $\mu\text{g}/\text{m}$ の 3 用量について染色体を観察した。検体はすべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたベンツピレンでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-変異原 〉

試験 3 回目 : 非代謝活性化法の連続処理を 3.13~100µg/ml の 11 用量で実施した。細胞増殖率が 33%であった用量を最高用量とし、25、50、100µg/ml の 3 用量について染色体を観察した。検体はすべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

染色体異常試験 1 および 2 回目の結果

短時間処理 (6 時間処理 + 18 時間回復)

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/ml)	観察細胞数	構造異常の細胞数						ギャップの出現数	観察細胞数	倍数体頻度 (%)	細胞増殖率 (%)
				染色分体		染色体		その他	異常頻度 (%)				
				切断	交換	切断	交換						
+	溶媒対照 (DMSO)	—	200	0	0	0	1	0	0.5	3	202	1.0	100
	検体	50	200	0	0	0	0	0	0	0	202	1.0	97
		75	200	0	0	0	0	0	0	0	200	0	88
		100	200	0	0	0	0	0	0	1	201	0.5	59
	陽性対照 (BP)	20	200	96	146	8	4	0	79.5***	5	201	0.5	-
-	溶媒対照 (DMSO)	—	200	2	2	1	0	0	2.5	7	201	0.5	100
	検体	25	200	5	0	0	0	0	2.5	6	202	1.0	86
		50	200	4	0	0	0	0	2.0	10	200	0	72
		100	200	1	0	0	0	0	0.5	8	201	0.5	33
	陽性対照 (MMC)	0.06	200	69	55	3	0	0	45.5***	14	201	0.5	-

***: p<0.001 Fisher's exact test

- 1) 薬物名の欄には、() 内に溶媒対照物質および陽性対照物質の名称を示した。
- 2) 検体の用量は低い方から順に示した。

DMSO : ジメチルスルホキシド
 MMC : マイトマイシン C
 BP : ベンツピレン
 - : 実施せず

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-変異原 〉

染色体異常試験 3 回目の結果

連続処理 (24 時間処理)

S-9 Mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	観 察 細胞数	構造異常の細胞数						ギャッ プの出 現数	観 察 細胞数	倍数体 頻 度 (%)	細 胞 増殖率 (%)
				染色分体		染 色 体		其 他	異常頻 度 (%)				
				切 断	交 換	切 断	交 換						
-	溶媒対照 (DMSO)	—	200	2	0	0	0	0	1.0	3	200	0	100
	検体	50	200	2	0	1	0	0	1.5	3	201	0.5	57
		75	200	4	0	0	0	0	2.0	5	201	0.5	57
		100	200	1	0	0	0	0	0.5	2	200	0	33
	陽性対照 (MMC)	0.03	200	49	33	3	0	0	33.0***	35	200	0	-

***: $p < 0.001$ Fisher's exact test

- 1) 薬物名の欄には、() 内に溶媒対照物質および陽性対照物質の名称を示した。
- 2) 検体の用量は低い方から順に示した。

DMSO : ジメチルスルホキシド
 MMC : マイトマイシン C
 - : 実施せず

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-変異原)

3) マウスを用いた小核試験

(資料 No. 毒 14)

試験機関: Life Science Research Limited

(現 Huntington Life Sciences) イギリス

[GLP 対応]

報告書作成年:1989 年

検体純度 : %

供試動物 : Crl:CD-1 系マウス (5~6 週齢、体重 雄: 22.1~28.9 g、雌 17.4~23.8 g)
1 群雌雄各 15 匹

試験方法 : 検体を 0.5%(w/v)メチルセルロース (MC) に懸濁し、100、500、2500 mg/kg を投与した。陽性対照群には 10%エタノール水溶液に溶解させたクロラムブシルを 30 mg/kg 投与した。投与 24、48、72 時間後に各投与群から雌雄 5 匹ずつから骨髓を採取し、スライドグラスに塗抹後、Schmid 染色液で染色した。

用量設定根拠:

結果 : 骨髓標本の観察結果を表に示した。

いずれの群にも死亡はみられなかった。2500 mg/kg 群の全例で立毛、速浅呼吸、反応性低下、皮膚の汚れ、運動性および姿勢の異常が認められた。その他の投与群の動物の一般状態には異常は認められなかった。

小核を有する多染性赤血球 (MNPCE) の出現頻度に統計学的に有意な増加が、500 および 2500 mg/kg 投与群の 48 時間後、および 2500 mg/kg 投与群の 72 時間後に認められた (観察結果 1)。これらの増加の程度は、陰性対照群の背景データ¹の範囲内であったために 1000 個の多染性赤血球を追加観察し、全てのデータを合わせて統計解析を実施した (観察結果 2)。その結果、2500 mg/kg 群の 48 時間および 72 時間後に統計学的に有意な増加が認められたが、増加は陰性対照群の背景データ¹の範囲であることから、生物学的意義はないと考えられた (観察結果 3)。

陽性対照であるクロラムブシルでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

¹ : MNPCE%の背景データ[平均±SD、(データ範囲)]

雄 : 48 時間後 0.11±0.13 (0.00-0.59)/72 時間後 0.08±0.10 (0.00-0.48)

雌 : 48 時間後 0.12±0.11 (0.00-0.55)/72 時間後 0.10±0.12 (0.00-0.49)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体一変異原)

表 1. 観察結果(1回目定)

採取 時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均±SD)		PCE/(PCE+NCE) % (平均±SD)		
24	陰性対照 (0.5%MC)	—	雄	5	0.10±0.10	0.15±0.11	47.7±1.2	47.0±2.0	
			雌	5	0.20±0.10		46.2±2.5		
	検体	100	雄	5	0.24±0.11	0.15±0.13	42.5±5.5	45.8±5.1	
			雌	5	0.06±0.05		49.1±1.0		
		500	雄	5	0.12±0.13	0.14±0.12	47.2±2.7	47.4±2.3	
			雌	5	0.16±0.11		47.5±2.2		
		2500	雄	5	0.24±0.15	0.17±0.13	42.8±4.3	44.2±4.2	
			雌	5	0.10±0.07		45.6±4.1		
	陽性対照 (クロラムブシル)	30	雄	5	5.73±0.86	5.63±0.72**	41.9±5.9	39.9±6.0**	
	雌	5	5.53±0.64	38.0±6.0					
48	陰性対照 (0.5%MC)	—	雄	5	0.04±0.05	0.09±0.07	47.4±2.8	47.1±2.2	
			雌	5	0.14±0.05		46.7±1.8		
	検体	100	雄	5	0.08±0.04	0.13±0.13	46.7±0.6	45.7±3.5	
			雌	5	0.18±0.18		44.7±4.9		
		500	雄	5	0.22±0.17	0.23±0.16*	44.0±4.1	45.1±3.8	
			雌	5	0.24±0.17		46.1±3.5		
		2500	雄	5	0.22±0.15	0.26±0.13*	41.0±3.7	41.8±3.6**	
			雌	5	0.30±0.12		42.6±3.8		
	72	陰性対照 (0.5%MC)	—	雄	5	0.12±0.11	0.12±0.09	48.6±1.2	48.1±2.7
				雌	5	0.12±0.08		47.5±3.7	
検体		100	雄	5	0.16±0.05	0.19±0.09	49.5±0.9	48.3±3.2	
			雌	5	0.22±0.11		47.2±4.4		
		500	雄	5	0.20±0.07	0.16±0.08	48.1±1.1	48.4±1.3	
			雌	5	0.12±0.08		48.6±1.6		
		2500	雄	5	0.26±0.13	0.24±0.11*	43.6±5.5	43.2±4.1*	
			雌	5	0.22±0.11		42.8±2.8		

Mann-Whitney 検定： * : p < 0.05、** : p < 0.01、値は平均値

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球数 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

MNNE : 正染性赤血球数 1000 個のうち、小核を有する正染性赤血球数

MC : メチルセルロース

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(原体-変異原)

表 2. 観察結果 (追加測定)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE % (平均±SD)		PCE/(PCE+NCE) % (平均±SD)	
24	陰性対照 (0.5%MC)	—	雄	5	0.10±0.07	0.11±0.06	47.5±3.5	47.2±2.5
			雌	5	0.12±0.04		46.9±1.3	
	検体	100	雄	5	0.12±0.08	0.10±0.08	46.6±2.9	46.9±2.5
			雌	5	0.08±0.08		47.2±2.2	
		500	雄	5	0.10±0.12	0.08±0.10	48.2±1.4	47.2±1.7
			雌	5	0.06±0.09		46.2±1.4	
		2500	雄	5	0.14±0.05	0.14±0.07	45.4±4.0	45.1±3.6
			雌	5	0.14±0.09		44.9±3.5	
48	陰性対照 (0.5%MC)	—	雄	5	0.14±0.09	0.13±0.08	47.2±2.5	47.2±1.9
			雌	5	0.12±0.08		47.3±1.3	
	検体	100	雄	5	0.18±0.08	0.15±0.08	46.5±5.2	46.9±3.6
			雌	5	0.12±0.08		47.4±1.3	
		500	雄	5	0.10±0.07	0.12±0.09	46.6±2.8	46.1±2.9
			雌	5	0.14±0.11		45.6±3.4	
		2500	雄	5	0.23±0.15	0.17±0.14	41.9±3.1	42.5±2.7**
			雌	5	0.10±0.10		43.0±2.5	
72	陰性対照 (0.5%MC)	—	雄	5	0.12±0.11	0.10±0.08	47.5±2.8	48.4±2.3
			雌	5	0.08±0.04		49.3±1.5	
	検体	100	雄	5	0.10±0.12	0.10±0.09	47.9±1.9	47.0±2.0
			雌	5	0.10±0.07		46.1±1.8	
		500	雄	5	0.14±0.09	0.15±0.10	48.3±2.4	48.1±1.8
			雌	5	0.16±0.11		47.9±1.2	
		2500	雄	5	0.10±0.07	0.12±0.09	43.7±3.8	43.9±4.0*
			雌	5	0.14±0.11		44.0±4.7	

Mann-Whitney 検定 : * : 0.01 < p < 0.05, ** : p < 0.01、値は平均値

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球数 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

MNNE : 正染性赤血球数 1000 個のうち、小核を有する正染性赤血球数

MC : メチルセルロース

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体→変異原 〉

表 3. 観察結果：各群のデータをアールした結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	MNPCE % (平均±SD)	PCE/(PCE+NCE)% (平均±SD)
24	陰性対照 (0.5%MC)	—	0.13±0.09	47.1±2.0
	検体	100	0.12±0.11	46.0±2.9
		500	0.11±0.11	47.2±1.6
		2500	0.15±0.10	44.5±3.1*
48	陰性対照 (0.5%MC)	—	0.11±0.08	47.1±1.7
	検体	100	0.14±0.11	46.2±2.7
		500	0.17±0.14	45.5±2.9
		2500	0.21±0.14*	42.0±2.1**
72	陰性対照 (0.5%MC)	—	0.11±0.08	48.2±2.0
	検体	100	0.14±0.10	47.6±2.2
		500	0.15±0.09	48.2±1.3
		2500	0.18±0.12*	43.3±2.6*

Mann-Whitney 検定： * : 0.01<p<0.05、** : p<0.01、値は平均値

PCE : 多染性赤血球数、NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球数 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

MNCE : 正染性赤血球数 1000 個のうち、小核を有する正染性赤血球数

MC : メチルセルロース

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－薬理 〉

⑱ 生体機能への影響に関する試験

フルボキサム原体における薬理試験

(資料 No. 毒 15)

試験機関：H精バイリス㈱ 滋賀研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体の純度： %

1) マウスの中樞神経系に対する作用

マウスにおける一般状態

供試動物：Crlj:CD1系 SPF マウス、6週齢、1群雄3匹、体重27.5～32.7g、

方法：検体を0.5%(w/v)メチルセルロース(MC)水溶液に懸濁し、10 mL/kgの投与容量で0、200、600及び2000 mg/kgの用量を単回経口投与し、投与前、投与後1、2、4、6、及び24時間にマウスの一般状態をIrwinの方法に従い観察した。

結果：600 mg/kg投与群以上の群で歩行失調、異常歩行、異常姿勢、正向反射の着地異常、軽度の低体温、受動性の低下、針金に対する動作において後肢で針金を握ることができない、耳介反射の低下、接触反応の低下、同側性屈曲反応の低下及び眼瞼下垂等が見られたが、これらの症状は全て投与24時間後には回復した。

一方、200 mg/kgでは何等、異常症状は認められなかった。

各投与群とも明確な体重変化は認められず、また、呼吸数に影響を及ぼさなかった。

2) ラットの循環器系に対する作用

無麻酔ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物：Crlj:CD(SD)系 SPF ラット、7週齢、1群雄5匹、体重227.1～269.3g

方法：検体を0.5%MC水溶液に懸濁し、10 mL/kgの投与容量で0、200、600及び2000 mg/kgの用量を単回経口投与し、投与前、投与後1、2及び4時間後にラットの血圧及び心拍数について無加温型非観血式血圧計を用い観察した。

結果：600 mg/kg投与群では投与2時間後で、2000 mg/kg投与群では投与2及び4時間後で心拍数の有意な減少が認められた。

一方、血圧においては各投与群とも有意な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-薬理 〉

	投与量 (mg/kg)	測定ポイント			
		投与前	投与後		
			1 時間	2 時間	4 時間
血圧 (mmHg)	対照群				
	0.5% MC	99±6	100±4	99±8	98±5
	フルボキサム原体				
	200	100±5	96±11	100±5	99±8
	600	99±4	94±7	96±7	94±6
	2000	99±4	94±4	92±3	94±7
心拍数 (回/分)	対照群				
	0.5% MC	384±28	384±58 (100)	377±46 (100)	385±46 (100)
	フルボキサム原体				
	200	387±27	366±35 (95)	353±32 (94)	363±29 (94)
	600	382±30	349±30 (91)	313±19 (83) ↓	330±60 (86)
	2000	392±29	344±27 (90)	304±38 (81) ↓	283±20 (74) ↓

↓ p<0.05, ↓↓p<0.01 (Repeated measures ANOVA 及び Dunnett's test)

() : 対照群を 100 としたときの比率

結 論 : 以上の結果から検体は単回で大量投与することにより、心拍数に影響を及ぼすものと考えられる。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－薬理 〉

「生態機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 Irwin 法 (マウス)	経口投与 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000	♂ 3	600	200	600mg/kg 以上で 歩行失調、異常歩 行、異常姿勢、正 向反射の着地異 常、軽度の低体 温、受動性の低 下、針金に対する 動作において後 肢で針金を握る ことがでない、耳 介反射の低下、接 触反応の低下、同 側性屈曲反応の 低下および眼瞼 下垂
循環器系 血圧、心拍 (ラット)	経口投与 (0.5%MC)	0, 200, 600, 2000	♂ 5	600	200	600mg/kg 以上で 心拍数の有意な 減少

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

ラット甲状腺および肝臓に及ぼす影響に関する総合考察

(資料No.毒41)

試験機関：日本曹達(株) 小田原研究所

報告書作成年：2007年

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2)

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(混在物・代謝物-急毒)

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

① 急性経口毒性

1) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 16)

試験機関：日本曹達株式会社
小田原研究所
[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体（純度）：
供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、雌、約 6 週齢
体重： 113.6 ~ 138.6 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
観察期間： 14 日間
試験方法： 固定用量法
投与方法： 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、ラット用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。
観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (混在物・代謝物－急毒)

2) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 17)

試験機関：日本曹達株式会社
 小田原研究所
 [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
 供試動物 : Crlj:CD1(ICR)系マウス、約 6 週齢、雌
 体重：22.97 ~ 26.21 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
 観察期間 : 14 日間
 試験方法 : 固定用量法
 投与方法 : 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与当日の午前 9 時から投与 3 時間後まで絶食させた。
 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
 試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投 与 量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(混在物・代謝物—急毒)

3) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 18)

試験機関：日本曹達株式会社
小田原研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
供試動物 : Crj:CD1(ICR)系マウス、約 6 週齢、雌
体重： 22.09 ~ 27.03 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
観察期間 : 14 日間
試験方法 : 固定用量法
投与方法 : 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与当日の午前 9 時から投与 3 時間後まで絶食させた。
観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在物・代謝物－急毒 〉

4) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 19)

試験機関：日本曹達株式会社
小田原研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2005 年

- 検体（純度）：
供試動物： Crlj:CD1(ICR)系マウス、約 6 週齢、雌
体重： 23.33 ~ 25.20 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
観察期間： 14 日間
試験方法： 固定用量法
投与方法： 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与当日の午前 9 時から投与 3 時間後まで絶食させた。
観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(混在物・代謝物－急毒)

5) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 20)

試験機関：日本曹達株式会社
小山原研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
供試動物 : Crlj:CD1(ICR)系マウス、約 6 週齢、雌
体重：21.96 ~ 27.58 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
観察期間 : 14 日間
試験方法 : 固定用量法
投与方法 : 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与当日の午前 9 時から投与 3 時間後まで絶食させた。
観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(混在物・代謝物－急毒)

6) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 21)

試験機関：日本曹達株式会社
小山原研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
供試動物 : Crlj:CD1(ICR)系マウス、約 6 週齢、雌
体重： 24.50 ~ 28.11 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
観察期間 : 14 日間
試験方法 : 固定用量法
投与方法 : 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与当日の午前 9 時から投与 3 時間後まで絶食させた。
観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。また、肉眼所見のみられた 2000 mg/kg 群の肝臓について、病理組織検査を行った。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(混在物・代謝物－急毒)

7) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 22)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

検体 (純度) :

供試動物 : Slc:ICR 系マウス、雌、8 週齢

体重 : 28.4 ~ 33.4 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹

試験期間 : 14 日間

試験方法 : 固定用量法

投与方法 : 検体をオリーブ油に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与約 18 時間前から投与 3 時間後まで絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 1、2、3、4、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。

試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (混在物・代謝物—急毒)

8) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 23)

試験機関：日本曹達株式会社
 小田原研究所
 [GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
 供試動物 : Crlj:CD1(ICR)系マウス、約 6 週齢、雌
 体重： 23.23~ 26.79 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
 観察期間 : 14 日間
 試験方法 : 固定用量法
 投与方法 : 検体を 1%HCO-60 水溶液に懸濁し、マウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与当日の午前 9 時から投与 3 時間後まで絶食させた。
 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
 試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(混在物・代謝物-急毒)

9) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 24)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
- 供試動物 : Sic:ICR 系マウス、雌、8 週齢
体重：27.3 ~ 32.9 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
- 観察期間 : 14 日間
- 試験方法 : 固定用量法
- 投与方法 : 検体をオリーブ油に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与約 18 時間前から投与 3 時間後まで絶食させた。
- 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 1、2、3、4、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
 (混在物・代謝物 - 急毒)

10) のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 25)

試験機関：薬物安全性試験センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

- 検体 (純度) :
 供試動物 : Sic:ICR 系マウス、雌、8 週齢
 体重：27.6 ~ 31.7 g、検討付け試験 1 群 1 匹、主試験 1 群 4 匹
 観察期間 : 14 日間
 試験方法 : 固定用量法
 投与方法 : 検体をオリーブ油に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与約 18 時間前から投与 3 時間後まで絶食させた。
 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与日及び投与後 1、2、3、4、7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。
 試験終了時の全動物について組織の肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	
投与量 (mg/kg)	
LD ₅₀ (mg/kg)	
死亡開始時間及び終了時間	
症状発現時間及び消失時間	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在－変異原 〉

⑰ 変異原性試験

1)

の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 26)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 : %

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フル)-3-(5-ニトロ-2-フル)アクリルアミド*, SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミアントラセン, BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
PN-1							
溶媒対照 (DMSO)							
PN-1							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

2) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 27)

試験機関: ㈱ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
PN-4							
溶媒対照 (DMSO)							
PN-4							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-エトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
PN-4							
溶媒対照 (DMSO)							
PN-4							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンゾピレン

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン-2HCl

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

3) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 28)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド, SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン, BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン-2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-エトロ-2-フリル)アクリルアミド, SA : アジ化ナトリウム
 2-AA : 2-アミノアントラセン, BP : ベンツピレン
 ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl
 - : 試験せず
 # : 被験物質の沈殿
 * : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 3 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	フレームシフト型	
			TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)				
溶媒対照 (DMSO)				
陽 性 対 照	AF-2			
	ICR-191			
	BP			

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド*

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロ-9-[3-(2-クロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン-2HCl

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

4) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 29)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンゾピレン

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリゾリン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロ-9-[3-(2-クロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

5) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 30)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシロ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピル]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド*

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 3 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

SA : アジ化ナトリウム

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在-変異原 〉

6) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 31)

試験機関: (株)ビー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド,

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン-2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在-変異原 〉

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性 対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フル)-3-(5-ニトロ-2-フル)アクリルアミド,

SA : アシ化ナトリウム

2-AA : 2-アミアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロ-9-[3-(2-クロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン \cdot 2HCl

- : 試験せず

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在変異原 〉

7) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 32)

試験機関: (株)ピー・エム・エル総合研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:2005 年

検体名 :

検体純度 :

試験方法 :

用量設定根拠 :

結果 :

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 1 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽 性 対 照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド*

SA : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン,

BP : ベンツピレン

ICR-191: 2-メチル-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

- : 試験せず

: 被験物質の沈殿

* : 生育阻害

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 混在-変異原 >

試験 2 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)							
溶媒対照 (DMSO)							
陽性対照	AF-2						
	SA						
	ICR-191						
	BP						
	2-AA						

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド, SA: アジ化ナトリウム, 2-AA: 2-アミノアントラセン

ICR-191: 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)アミノプロピルアミノ]アクリジン-2HCl BP: ベンゾピレン

- : 試験せず * : 生育阻害 # : 被験物質の沈殿

本資料に記載された情報にかかる権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 混在 - 変異原 〉

試験 3 回目 (表中の数値は 2 反復の平均値)

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9 Mixの 有無	塩基対置換型	フレームシフト型
			TA100	TA1537
溶媒対照 (DMSO)				
陽 性 対 照	AF-2			
	ICR-191			

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド*

ICR-191: 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル) アミノプロピルアミノ]アクリジン・2HCl

- : 試験せず*

* : 生育阻害