

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

〔原体混在物〕

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
41 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1990)	190
42 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1990)	191
43 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1990)	192

〔原体混在物・代謝物〕

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
44 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1990)	193
45 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1990)	194

〔代謝物〕

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
46 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 2959, 5000, 8450	♂ 6501 ♀ >8450	(1990)	195
47 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 625, 1250, 2500	♂ 1340 ♀ 1166	(1991)	196
48 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	197
49 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	198
50 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	199
51 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	200
51-2 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 2660, 3200, 4000, 5000, 6250, 7813	♂♀ 5691	(1993)	201
51-3 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 410, 540, 700, 910, 1180, 1540, 2000	♂ 680 ♀ 984	(1993)	202
51-4 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 600, 780, 1000, 1320, 1700, 2230, 2900	♂ 649 ♀ 684	(1993)	203
51-5 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀ 200, 350, 600, 1020, 1730, 2940, 5000	♂ 1548 ♀ 1622	(1993)	204

〔原体混在物〕

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
52 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	78~5000 (μg/plate)	陽性 (-S-9; TA1535株)	(1990)	206
63 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	0, 1250, 2500, 5000	陰性	(1991)	208
53 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	3.13~200 (-S-9; 除WP2 urvA) 15.6~1000 (+S-9; 除WP2 urvA) 156~5000 (WP2 urvA) (μg/plate)	陰性	(1990)	210
54 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	216

〔原体混在物・代謝物〕

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
56 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	219
56 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	222

〔代謝物〕

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
57 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	156~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	226
58 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	25~5000 (μg/plate)	陽性 (+S-9; TA98株)	(1990)	228
64 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	0, 312.5, 625, 1250	陽性	(1991)	232
59 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	25~5000 (μg/plate)	陽性 (+S-9; TA1537株)	(1990)	235
65 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス	♂♀各5	経口	0, 156.3, 312.5, 625	陰性	(1991)	239
60 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	156~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	241
61 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	156~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	244
62 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	15.6~5000 (μg/plate)	陰性	(1990)	247

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・ 期 間	供試 動物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記 載 頁
62-2 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰 性	(1993)	251
62-3 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰 性	(1993)	254
62-4 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰 性	(1989)	256
62-5 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	微生物	—	—	313~5000 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	陰 性	(1989)	258

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

IBC 番号	S 番号	化学名	化学構造式

1. 急性毒性

(1)

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料41)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
(7週齢；体重雄32.2～36.1g、雌22.3～26.0g) 1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2～3時間より投与終了後3～4時間絶食を行った。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。

試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与後1時間から発現 投与後4日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状としては、自発運動量の減少、立毛、眼色暗調化、皮膚色暗調化及び呼吸緩徐が投与後1時間より全例に発現し、4日目までには完全に回復した。

体重では、異常は認められなかった。

剖検では、脾臓の腫大及び暗調化が全例に認められた。

(2) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料42)

試験機関：
〔GLP対応〕
報告書作成年：1990年

検体の純度： %
検体の化学名：

試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
(7週齢：体重雄29.6～33.4g、雌21.0～27.7g) 1群雌雄各5匹
試験期間： 14日間観察
試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2～3時間より投与終了後3～4時間絶食を行った。
試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与後3時間から発現 投与後1日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状としては、立毛が投与後3時間より雄で全例、雌で3例に発現し、1日目までには回復した。
体重変化及び剖検では、異常は認められなかった。

(3) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料43)

試験機関：
 [GLP対応]
 報告書作成年：1990年

検体の純度： %
 検体の化学名：

試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
 (7週齢：体重雄30.2~32.8g、雌23.8~25.9g) 1群雌雄各5匹
 試験期間： 14日間観察
 試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。
 試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。
 結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状、体重変化及び剖検では、異常は認められなかった。

(4)

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料44)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
(7週齢：体重雄32.8~38.6g、雌23.9~29.5g) 1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与後1時間から発現 投与後5日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状としては、自発運動量の減少、立毛、もしくは眼色暗調化、皮膚色暗調化及び呼吸緩徐が投与後1時間より3時間の間に、全例に発現し、5日目までには完全に回復した。

体重では、投与後7日にごく軽度の減少が、雌2例にみられた。その他の動物では異常がなかった。

剖検では、脾臓の腫大及び暗調化が全例に認められた。

(5)

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料45)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物：ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)

(7週齢：体重雄30.7~36.1g、雌24.4~27.4g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%Tween80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	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 5000

臨床症状は認められなかった。

体重変化では、雌1匹で投与後7日に極めて軽度の体重減少が認められたが、14日では増加した。その他の動物は順調に増加した。

剖検では異常は認められなかった。

(6) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料46)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: %

検体の化学名:

試験動物: ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
(6週齢: 体重雄27.1~36.5g、雌21.1~26.4g) 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を1%Tween80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物は死亡発見時に、生存動物は試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2959、5000、8450
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 6501 (3233~13073) 雌 >8450 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日に開始 投与後3日に終了
症状発現及び 消失時期	投与後1時間から発現 投与後4日に消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2959

臨床症状としては自発運動量の減少、立毛及び呼吸緩徐が認められ、死亡に至る動物では横臥位、昏睡が認められた。

体重変化では、全生存例で体重増加が認められた。

剖検では5000mg/kg群の死亡雌1例に胃内に食物停滞が認められた以外に異常はみられなかった。

(7) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料47)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1991年

検体の純度： %
 検体の化学名：
 試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
 (7週齢：体重雄31.2~38.9g、雌22.5~27.3g) 1群雌雄各5匹
 試験期間： 14日間観察
 試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。
 試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物は死亡発見時に、生存動物は試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 625、1250、2500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄1340 (906~1982) 雌1166 (788~1725)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日に開始 投与後8日までに終了
症状発現及び 消失時期	投与後1時間から発現 投与後7日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 625

臨床症状として、自発運動量の減少、立毛、眼色暗調化、皮膚色暗調化、呼吸緩徐及び体温低下が全群に、1250mg/kg以上で鎮静、正向反射の遅延及び昏睡が認められた。

体重変化では、1250mg/kgの雄1例は7日目に体重減少が見られたが、14日には増加した。その他の動物は順調に増加した。

剖検では、死亡例、生存例とも全例に脾の暗調化が認められた。

(8) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料48)

試験機関：
 [GLP対応]
 報告書作成年：1991年

検体の純度： %
 検体の化学名：
 試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
 (6週齢：体重雄28.4~33.4g、雌23.5~26.4g) 1群雌雄各5匹
 試験期間： 14日間観察
 試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。
 試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物は死亡発見時に、生存動物は試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (—)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後3時間に開始 投与後2日までに終了
症状発現及び 消失時期	投与後30分から発現 投与後3日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	—

死亡例は雄1例（投与後3時間目）、雌1例（投与後1日目）に認められた。臨床症状として、自発運動量の減少、立毛及び呼吸緩徐が認められ、死亡した雄1例では痙攣、異常な鳴き声及び流涎が見られ死に至った。
 体重変化では、異常は認められなかった。剖検では、死亡例雄に胃内ガス充満が認められた。その他の動物には異常は認められなかった。

(9) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料49)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

検体の化学名:

試験動物: ICR系 (Crj; CD-1) マウス (SPF)

(6週齢: 体重雄30.3~33.4g、雌22.1~28.6g) 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2~3時間より投与終了後3~4時間絶食を行った。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与後30分から発現 投与後3日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状として、自発運動量の減少、鎮静、正向反射の遅れ、立毛及び呼吸緩徐が雌雄ともに認められた。

体重変化では、雄1例、雌3例に投与後7日に軽度の体重減少が見られたが、14日後では全例増加した。

剖検では異常は認められなかった。

(10) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料50)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1991年

検体の純度： %
検体の化学名：

試験動物： ICR系 (Crj: CD-1) マウス (SPF)
(7週齢：体重雄30.8～36.6g、雌22.9～25.8g) 1群雌雄各5匹
試験期間： 14日間観察
試験方法： 検体を1%Tween 80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前2～3時間より投与終了後3～4時間絶食を行った。
試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状、体重変化及び剖検では、異常は認められなかった。

(12) のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 51-2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度: %

検体の化学名:

試験動物: ICR系 (Crj: CD-1) マウス

(6週齢: 体重雄28.0~34.2g、雌20.4~27.7g) 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を1%CMC-Na水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前約2時間絶食を行った。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物は死亡発見時に、生存動物は試験終了時に動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 2560、3200、4000、5000、6250、7813
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 5591 (4413~7082) 雌 5591 (4078~7663)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後3時間から開始 投与後3日に終了
症状発現及び 消失時期	投与後1時間以内に発現 投与後4日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 3200 雌 2560

臨床症状としては、自発運動低下、鎮静、呼吸緩徐、異常呼吸音及び、異常な鳴き声が雌雄ともに認められたほか、よろめき歩行が雄で観察された。

これらの症状は投与後1時間目から発現し、4日までに回復した。

体重では、投与後7日に体重の変化がないか、もしくは減少が、雄1例と雌2例に認められた。その他の動物では異常がなかった。

剖検では、途中死亡の雄の5000mg/kg群以上と雌の6250mg/kg群で、胃内黒色内容物貯留が、雄の6250mg/kg群以上と雌の5000mg/kg群以上で腺胃部の点状出血が認められた。また、雌の5000mg/kg群で1例に十二指腸内黒色内容物貯留が認められた。14日まで生存した動物では、肉眼的異常は認められなかった。

(14)

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 51-4)

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1993年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物：Slc：ICR マウス

(6週齢：体重雄24.0～29.3g、雌18.4～24.9g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前約18時間絶食を行った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7、10及び14日に測定した。死亡動物は死亡発見時に、生存動物は試験終了時に動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 600、780、1000、1320、1700、2230、2900
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 649 (586～719) 雌 684 (684～684)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後10分から開始 投与後3日に終了
症状発現及び 消失時期	投与後10分以内に発現 投与後1日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 — 雌 600

臨床症状としては、検体投与後早期に自発運動低下が雌雄ともに認められ、その後、腹臥位あるいは横臥位を示し死に至った。

体重では、雄の600mg/kg群の3日目の値が対照群に比べ低い値であったが、その他の群では対照群と同様の経過であった。

剖検では途中死亡動物で、腺胃の充血、出血、びらん、粘膜剥離が雌雄で認められたほか、雌で前胃の出血、点状出血が認められた。14日まで生存した動物では、雄で前胃の肥厚が認められた。

(15)

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 51-5)

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1998年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物：Slc：ICR マウス

(6週齢：体重雄24.0～28.7g、雌19.2～24.1g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前約18時間絶食を行った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7、10及び14日に測定した。死亡動物は死亡発見時に、生存動物は試験終了時に動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 200、350、600、1020、1730、2940、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1548 (1231～1945) 雌 1622 (1376～1912)
死亡開始時間 及び終了時間	投与後10分から開始 投与後4日に終了
症状発現及び 消失時期	投与後10分以内に発現 投与後3日までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 200 雌 200

臨床症状としては、検体投与後早期に自発運動低下が雌雄ともに認められ、その後、少数例に腹臥位が認められたほか、5000mg/kg群で雌雄とも喘ぎ呼吸が認められた。

体重では、雄の600、5000mg/kg群と雌の350mg/kg群の10日目で体重の減少が認められたほか、雌の350mg/kg群の7日目以降の体重の増加が認められた。その他の群では対照群と同様の経過であった。

剖検において途中死亡動物では、雄で腺胃の充血、出血、びらんが、雌で点状出血が認められた。14日まで生存した動物では、前胃の肥厚が雌雄ともに認められたほか、雄で前胃の充血、腺胃の点状出血が認められた。

2. 変異原性

(1)

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料52)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌*Escherichia coli* WP2 *uvrA*を用いたラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素（S-9）の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

結果： 次表のとおりである。

代謝活性化系非存在下において、TA1535株では、対照に比して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められ、この増加には用量-反応効果及び再現性が認められた。その他の菌株及び代謝活性化系存在下ではいずれの菌株においても対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、顕著な増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系非存在下の試験条件下でTA1535株に対して、検体の変異原性は陽性であると判断される。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照	DMSO	—	91 \pm 3	9 \pm 5	17 \pm 3	26 \pm 1	4 \pm 0	
検体	156	—	134 \pm 5	25 \pm 4	19 \pm 4	29 \pm 3	8 \pm 4	
	313	—	134 \pm 20	38 \pm 2	16 \pm 2	32 \pm 5	9 \pm 6	
	625	—	142 \pm 12	28 \pm 5	17 \pm 2	30 \pm 9	6 \pm 1	
	1250	—	99 \pm 4	32 \pm 3	12 \pm 2	14 \pm 2	3 \pm 2	
	2500	—	54 \pm 5	30 \pm 6	16 \pm 3	8 \pm 2	2 \pm 1	
	5000	—	56 \pm 10	13 \pm 2	11 \pm 1	8 \pm 2	1 \pm 1	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	267 \pm 11		186 \pm 20		
		0.04	—					
		0.1	—				232 \pm 5	
	SA	0.5	—		554 \pm 8			
9-AA	80	—					2296 \pm 201	
対照	DMSO	+	107 \pm 7	6 \pm 3	18 \pm 5	35 \pm 8	14 \pm 4	
検体	156	+	116 \pm 11	9 \pm 1	25 \pm 5	37 \pm 3	12 \pm 5	
	313	+	126 \pm 3	8 \pm 3	24 \pm 2	50 \pm 4	16 \pm 5	
	625	+	101 \pm 7	4 \pm 3	19 \pm 4	50 \pm 5	14 \pm 4	
	1250	+	80 \pm 3	7 \pm 2	14 \pm 2	68 \pm 1	14 \pm 3	
	2500	+	35 \pm 6*	3 \pm 1	4 \pm 1	28 \pm 4	1 \pm 1*	
	5000	+	*	*	5 \pm 3	*	*	
陽性 対照	2-AA	0.5	+	504 \pm 71			466 \pm 35	
		2	+		400 \pm 9			205 \pm 1
		40	+			551 \pm 53		

(注) 数値はplate3枚の平均値 \pm 標準偏差値

* : 菌株の生育阻害を認める。

検体では、--S-9の625 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出

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

SA : sodium azide

9-AA : 9-aminocridine

2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物		濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
				塩基置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照	DMSO		—	87 \pm 7	4 \pm 1	21 \pm 2	23 \pm 6	6 \pm 1
検 体		78	—	87 \pm 10	11 \pm 2	16 \pm 3	24 \pm 4	6 \pm 3
		156	—	117 \pm 23	21 \pm 6	16 \pm 4	34 \pm 9	8 \pm 4
		313	—	119 \pm 5	25 \pm 6	14 \pm 4	33 \pm 7	9 \pm 2
		625	—	106 \pm 13	17 \pm 3	16 \pm 2	26 \pm 5	6 \pm 4
		1250	—	121 \pm 12	23 \pm 3	21 \pm 6	28 \pm 6	5 \pm 3
		2500	—	126 \pm 4	30 \pm 8	18 \pm 6	24 \pm 6	7 \pm 4
		5000	—	108 \pm 8	23 \pm 2	14 \pm 3	26 \pm 4	4 \pm 3
陽性 対照	AF-2	0.01	—	262 \pm 15				
		0.04	—			407 \pm 3		
		0.1	—				321 \pm 23	
	SA	0.5	—		592 \pm 22			
2-AA	80	—					1985 \pm 172	
対照	DMSO		+	95 \pm 4	5 \pm 2	18 \pm 7	29 \pm 1	12 \pm 3
検 体		78	+	99 \pm 11	7 \pm 2	32 \pm 5	28 \pm 1	17 \pm 4
		156	+	110 \pm 12	5 \pm 2	30 \pm 4	28 \pm 1	16 \pm 5
		313	+	108 \pm 25	9 \pm 4	27 \pm 6	40 \pm 4	20 \pm 3
		625	+	93 \pm 9	5 \pm 3	20 \pm 4	39 \pm 1	10 \pm 3
		1250	+	70 \pm 3	8 \pm 2	22 \pm 2	51 \pm 5	15 \pm 4
		2000	+	38 \pm 6	4 \pm 2	12 \pm 6	52 \pm 5	13 \pm 2*
		5000	+	*	*	4 \pm 4	*	*
陽性 対照	2-AA	0.5	+	553 \pm 57			468 \pm 20	
		2	+		422 \pm 86			251 \pm 19
		40	+			1025 \pm 69		

(注) 数値はplate3枚の平均値 \pm 標準偏差値

* : 菌株の生育阻害を認める。

検体では、—S-9の625 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の温度で結晶析出

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

SA : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

(2)

のマウスにおける小核試験

(資料63)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物：ICR系(Crj:CD-1)マウス

(7週齢：体重雄26.6~38.0g、雌20.9~29.5g) 1群雌雄各5匹

試験方法：

用量設定：

本試験：検体は0.5%CMC-Na水溶液に懸濁させ1250、2500及び5000mg/kgを1回強制経口投与した。

陽性対照群としてマイトマイシンCを10mg/kg、陰性対照群として検体投与液の溶媒0.5%CMC-Na水溶液を20mg/kg同様に1回経口投与した。

骨髓採取は、検体投与群及び陰性対照群では、投与24、48及び72時間後の3回、陽性対照群では、投与24時間後に1回行った。

各時間に動物を屠殺して大腿骨を摘出し、牛胎仔血清を用いて骨髓細胞を洗い出し、細胞浮遊液を得、ギムザ染色して標本を作製した。1動物1枚の標本について、多染性赤血球1000個を観察し、小核を有するものの数を計測した。

また同時に1000個の全赤血球を観察し、その中に占める多染性赤血球の割合を求めた。

結果：試験の結果は次表のとおりである。

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/ kg)	動物数	MNPCF (%)			PCE/(PCE+NCE) (%)	
				平均値±SD	S ^K	S ^C	平均値±SD	S ^W
24	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.13±0.11	-	-	59.5±4.3	-
	検体	1250	10	0.15±0.15	NS	NS	58.2±6.7	NS
		2500	10	0.12±0.10	NS		52.4±9.3	*
		5000	10	0.11±0.11	NS		60.1±7.6	NS
陽性対照 (マイトマイシンC)	10	10	3.44±1.15	**	/	50.3±9.8	*	
48	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.10±0.09	-	-	60.1±6.2	-
	検体	1250	10	0.13±0.12	NS	NS	60.8±6.8	NS
		2500	10	0.08±0.11	NS		64.6±5.8	NS
		5000	10	0.08±0.09	NS		58.8±5.4	NS
72	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.16±0.11	-	-	63.9±6.0	-
	検体	1250	10	0.15±0.12	NS	NS	62.8±7.8	NS
		2500	10	0.15±0.13	NS		57.1±8.0	*
		5000	10	0.16±0.11	NS		54.0±8.9	*

(注) MNPCF : 小核を有する多染性赤血球の頻度

PCE/(PCE+NCE) : 全赤血球 [多染性赤血球+正染性赤血球] に占める多染性赤血球の割合

S^K : Kastenbaum-Bowmanの数表による検定

S^C : Cochran-Armitageの傾向検定

S^W : Wilcoxonの順位和検定

*, **: 陰性対照と比べp≤0.05, P≤0.01で有意差あり

NS : 有意差なし (p>0.05)

いずれの標本作製時間においても、検体投与群の小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加は認められず、用量依存性も認められなかった。また、多染性赤血球の全赤血球に対する割合では、投与24時間後の2500mg/kg及び投与72時間後の2500及び5000mg/kgにおいて、有意な減少が認められたが、その減少の程度は低く、48時間後ではいずれの投与量でも減少は認められなかったことから検体の骨髓細胞に対する増殖抑制の作用は非常に弱いものであると考えられた。陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の有意な増加及び多染性赤血球の割合の有意な減少が認められた。

以上の結果より、検体は、2500mg/kg以上の用量で骨髓細胞に対して増殖抑制を示すものと考えられるが、小核は誘発しないものと判断される。

(3) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料53)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	88 \pm 6	6 \pm 2		22 \pm 4	5 \pm 2
検 体	3.13	-	84 \pm 9	9 \pm 5		20 \pm 6	5 \pm 4
	6.25	-	93 \pm 12	4 \pm 1		18 \pm 2	6 \pm 4
	12.5	-	94 \pm 4	5 \pm 3		21 \pm 6	9 \pm 4
	25	-	91 \pm 3	8 \pm 4		23 \pm 5	10 \pm 6
	50	-	55 \pm 16	6 \pm 5		14 \pm 2	*
	100	-	86 \pm 7	*		10 \pm 4	*
	200	-	24 \pm 4*	*		5 \pm 2*	*
陽性 対照	AF-2	0.01	329 \pm 17			372 \pm 3	
		0.04					
		0.1					
	SA	0.5	-		455 \pm 60		
9-AA	80	-					1793 \pm 125
対照	DMSO	+	103 \pm 10	8 \pm 4		21 \pm 6	10 \pm 3
検 体	15.6	+	89 \pm 5	6 \pm 2		24 \pm 2	11 \pm 3
	31.3	+	89 \pm 5	7 \pm 6		27 \pm 2	7 \pm 2
	62.5	+	104 \pm 12	9 \pm 2		26 \pm 4	13 \pm 4
	125	+	84 \pm 15	8 \pm 1		27 \pm 3	11 \pm 2
	250	+	49 \pm 14	3 \pm 2		19 \pm 5	6 \pm 3
	500	+	17 \pm 8*	1 \pm 1*		5 \pm 2	*
	1000	+	*	*		*	*
陽性 対照	2-AA	0.5	572 \pm 25			468 \pm 25	207 \pm 16
		2					
		40					

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 検体では、+ S-9の1000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-			20 \pm 7		
検 体	156	-			17 \pm 5		
	313	-			10 \pm 3		
	625	-			11 \pm 3		
	1250	-			8 \pm 1		
	2500	-			8 \pm 6		
	5000	-			5 \pm 1		
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-				
		0.04	-			400 \pm 37	
		0.1	-				
	SA	0.5	-				
	9-AA	80	-				
対照	DMSO	+			14 \pm 1		
検 体	156	+			18 \pm 4		
	313	+			18 \pm 3		
	625	+			23 \pm 4		
	1250	+			18 \pm 1		
	2500	+			9 \pm 2		
	5000	+			9 \pm 3		
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+				
		2	+				
		40	+			1022 \pm 57	

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	80 \pm 9	6 \pm 8		16 \pm 7	7 \pm 3	
検 体	3.18	-	85 \pm 12	8 \pm 1		20 \pm 4	3 \pm 2	
	6.25	-	69 \pm 8	8 \pm 2		18 \pm 5	4 \pm 3	
	12.5	-	76 \pm 16	9 \pm 1		14 \pm 8	9 \pm 3	
	25	-	83 \pm 9	8 \pm 1		21 \pm 3	11 \pm 8	
	50	-	45 \pm 3	3 \pm 8*		14 \pm 3	4 \pm 2*	
	100	-	38 \pm 3*	*		9 \pm 1	*	
	200	-	80 \pm 5*	*		7 \pm 2*	*	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	259 \pm 18				
		0.04	-					
		0.1	-			387 \pm 33		
	SA	0.5	-		423 \pm 81			
9-AA	80	-				1851 \pm 167		
対照	DMSO	+	87 \pm 3	7 \pm 5		18 \pm 4	7 \pm 3	
検 体	15.6	+	80 \pm 7	8 \pm 2		21 \pm 5	7 \pm 8	
	31.3	+	82 \pm 4	8 \pm 2		21 \pm 3	4 \pm 3	
	62.5	+	92 \pm 2	6 \pm 3		23 \pm 1	6 \pm 3	
	125	+	68 \pm 11	5 \pm 1		21 \pm 3	6 \pm 1	
	250	+	35 \pm 8	2 \pm 2		16 \pm 3	3 \pm 1	
	500	+	15 \pm 16*	2 \pm 2*		5 \pm 5	*	
	1000	+	*	*		*	*	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+	716 \pm 20			459 \pm 43	
		2	+		401 \pm 31			196 \pm 21
		40	+					

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値

* : 菌株の生育阻害を認める。

検体では、- S-9の1000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で結晶析出

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

SA : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-			21 \pm 3		
検 体	156	-			15 \pm 3		
	313	-			18 \pm 3		
	625	-			8 \pm 3		
	1250	-			7 \pm 2		
	2500	-			5 \pm 3		
	5000	-			4 \pm 3		
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-				
		0.04	-			227 \pm 20	
		0.1	-				
	SA	0.5	-				
	9-AA	80	-				
対照	DMSO	+			19 \pm 9		
検 体	156	+			22 \pm 6		
	313	+			18 \pm 6		
	625	+			17 \pm 1		
	1250	+			19 \pm 3		
	2500	+			15 \pm 3		
	5000	+			13 \pm 9		
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+				
		2	+				
		40	+			831 \pm 19	

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【確認試験】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-					8 \pm 3
検 体		5	-				3 \pm 1
		10	-				5 \pm 3
		20	-				4 \pm 1
		30	-				11 \pm 4
		40	-				6 \pm 3
		50	-				3 \pm 2
陽性 対照	AF-2	0.01	-				
		0.04	-				
		0.1	-				
	SA	0.5	-				
	9-AA	80	-				1421 \pm 101
対照	DMSO		+				
検 体			+				
			+				
			+				
			+				
			+				
			+				
陽性 対照	2-AA		+				
			+				
			+				

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA: 9-aminoacridine
 2-AA: 2-aminoanthracene

(4) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料54)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度 : %

検体の化学名 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果 : 次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	181 \pm 21	9 \pm 4	19 \pm 6	20 \pm 6	5 \pm 2
検 体	313	-	137 \pm 7	8 \pm 4	26 \pm 6	23 \pm 8	5 \pm 1
	625	-	139 \pm 10	9 \pm 1	25 \pm 5	18 \pm 2	8 \pm 4
	1250	-	128 \pm 6	7 \pm 1	24 \pm 4	25 \pm 4	7 \pm 3
	2500	-	136 \pm 14	11 \pm 4	18 \pm 4	26 \pm 3	4 \pm 3
	5000	-	130 \pm 10	9 \pm 1	21 \pm 6	24 \pm 3	3 \pm 2
陽 性 対 照	AF-2	0.01	399 \pm 25		372 \pm 22	518 \pm 43	
		0.04					
		0.1					
	SA	0.5	-	551 \pm 9			
9-AA	80	-				1633 \pm 68	
対照	DMSO	+	107 \pm 4	7 \pm 2	23 \pm 4	19 \pm 5	6 \pm 3
検 体	313	+	126 \pm 10	9 \pm 1	30 \pm 7	23 \pm 6	7 \pm 1
	625	+	117 \pm 18	8 \pm 1	29 \pm 5	20 \pm 6	6 \pm 3
	1250	+	124 \pm 6	6 \pm 2	26 \pm 5	22 \pm 5	5 \pm 4
	2500	+	117 \pm 6	10 \pm 2	22 \pm 5	22 \pm 3	5 \pm 3
	5000	+	121 \pm 8	6 \pm 3	25 \pm 3	19 \pm 5	6 \pm 1
陽 性 対 照	2-AA	0.5	891 \pm 26	505 \pm 13	1025 \pm 11	636 \pm 47	213 \pm 10
		2					
		40					

(注) 数値は plate8枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA: 9-aminoacridine
 2-AA: 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA15353	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	96 \pm 10	6 \pm 3	17 \pm 5	25 \pm 4	7 \pm 2
検 体	313	-	100 \pm 12	7 \pm 2	16 \pm 4	24 \pm 8	9 \pm 1
	625	-	106 \pm 2	10 \pm 7	17 \pm 5	27 \pm 5	8 \pm 1
	1250	-	104 \pm 20	8 \pm 5	20 \pm 5	24 \pm 5	11 \pm 5
	2500	-	109 \pm 5	8 \pm 1	13 \pm 4	19 \pm 3	8 \pm 4
	5000	-	93 \pm 2	10 \pm 2	18 \pm 5	23 \pm 4	11 \pm 4
陽 性 対 照	AF-2	0.01	367 \pm 38				
		0.04			340 \pm 29		
		0.1				385 \pm 25	
	SA	0.5		714 \pm 62			
	9-AA	80					2215 \pm 194
対照	DMSO	+	97 \pm 11	9 \pm 5	16 \pm 1	28 \pm 3	10 \pm 1
検 体	313	+	108 \pm 13	5 \pm 4	20 \pm 7	31 \pm 8	5 \pm 3
	625	+	105 \pm 30	8 \pm 3	19 \pm 3	22 \pm 8	8 \pm 4
	1250	+	113 \pm 24	6 \pm 2	20 \pm 7	34 \pm 2	9 \pm 1
	2500	+	108 \pm 5	7 \pm 5	18 \pm 3	29 \pm 4	6 \pm 3
	5000	+	111 \pm 8	6 \pm 4	18 \pm 2	30 \pm 6	8 \pm 2
陽 性 対 照	2-AA	0.5	913 \pm 28			677 \pm 69	
		2		508 \pm 17			238 \pm 15
		40			1088 \pm 19		

(注) 数値は plate3 枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、1250 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA: 9-aminoacridine
 2-AA: 2-aminoanthracene

(5)

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料55)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *wvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	88 \pm 8	9 \pm 5	21 \pm 3	24 \pm 4	5 \pm 1	
検 体	313	-	75 \pm 7	10 \pm 3	14 \pm 4	25 \pm 2	6 \pm 3	
	625	-	77 \pm 16	9 \pm 3	15 \pm 2	29 \pm 6	5 \pm 2	
	1250	-	91 \pm 7	8 \pm 5	13 \pm 1	27 \pm 6	6 \pm 4	
	2500	-	80 \pm 1	9 \pm 4	12 \pm 4	24 \pm 6	7 \pm 3	
	5000	-	70 \pm 3	6 \pm 2	14 \pm 4	19 \pm 1	5 \pm 3	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	259 \pm 6				
		0.04	-			307 \pm 11		
		0.1	-				328 \pm 44	
	SA	0.5	-		554 \pm 8			
	9-AA	80	-					2228 \pm 160
対照	DMSO	+	89 \pm 12	6 \pm 3	19 \pm 3	21 \pm 4	10 \pm 2	
検 体	313	+	75 \pm 5	7 \pm 1	14 \pm 5	24 \pm 4	6 \pm 4	
	625	+	81 \pm 15	9 \pm 0	15 \pm 2	20 \pm 4	7 \pm 2	
	1250	+	75 \pm 6	7 \pm 3	13 \pm 10	20 \pm 4	4 \pm 2	
	2500	+	78 \pm 8	5 \pm 3	12 \pm 3	17 \pm 1	5 \pm 3	
	5000	+	67 \pm 6	5 \pm 1	13 \pm 4	15 \pm 1	3 \pm 2	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+	440 \pm 58			350 \pm 9	
		2	+		400 \pm 9			187 \pm 33
		40	+			620 \pm 12		

(注) 数値は plate3 枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で結晶析出
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA: 9-aminoacridine
 2-AA: 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	123 \pm 10	11 \pm 2	21 \pm 4	20 \pm 2	6 \pm 3
検 体	313	-	110 \pm 8	6 \pm 3	10 \pm 2	25 \pm 6	6 \pm 2
	625	-	92 \pm 1	9 \pm 5	12 \pm 2	29 \pm 6	8 \pm 3
	1250	-	110 \pm 11	6 \pm 3	10 \pm 3	23 \pm 16	9 \pm 1
	2500	-	96 \pm 17	6 \pm 4	17 \pm 3	28 \pm 7	6 \pm 4
	5000	-	103 \pm 12	10 \pm 2	12 \pm 6	24 \pm 7	5 \pm 3
陽 性 対 照	AF-2	0.01	424 \pm 11		456 \pm 27		
		0.04					
		0.1			476 \pm 43		
	SA	0.5		593 \pm 24			
9-AA	80	-					2364 \pm 366
対照	DMSO	+	101 \pm 22	9 \pm 3	15 \pm 6	24 \pm 6	10 \pm 6
検 体	313	+	97 \pm 9	4 \pm 1	17 \pm 8	20 \pm 6	11 \pm 6
	625	+	102 \pm 23	4 \pm 1	18 \pm 11	26 \pm 11	8 \pm 5
	1250	+	91 \pm 8	5 \pm 3	20 \pm 2	27 \pm 4	8 \pm 2
	2500	+	111 \pm 9	4 \pm 2	13 \pm 3	22 \pm 8	5 \pm 4
	5000	+	97 \pm 13	4 \pm 2	23 \pm 4	20 \pm 4	3 \pm 3
陽 性 対 照	2-AA	0.5	630 \pm 55			459 \pm 7	
		2		410 \pm 52			217 \pm 12
		40			1182 \pm 73		

(注) 数値はplate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で結晶析出
 AF-2: 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA: 9-aminoacridine
 2-AA: 2-aminoanthracene

(6)

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料56)

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素（S-9）の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物		濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
				塩基置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照	DMSO		-	96 \pm 1	11 \pm 3	16 \pm 4	16 \pm 4	5 \pm 3
検体		313	-	79 \pm 16	7 \pm 1	18 \pm 7	17 \pm 5	4 \pm 2
		625	-	96 \pm 8	10 \pm 2	20 \pm 3	14 \pm 5	5 \pm 3
		1250	-	80 \pm 3	8 \pm 5	21 \pm 5	17 \pm 5	3 \pm 2
		2500	-	78 \pm 9	8 \pm 2	19 \pm 4	20 \pm 4	6 \pm 3
		5000	-	84 \pm 24	11 \pm 4	17 \pm 5	19 \pm 4	4 \pm 1
陽性 対照	AF-2	0.01	-	431 \pm 7				
		0.04	-			362 \pm 34		
	0.1	-				474 \pm 3		
陽性 対照	SA	0.5	-		769 \pm 29			
	9-AA	80	-					3827 \pm 654
対照	DMSO		+	87 \pm 8	9 \pm 1	12 \pm 3	27 \pm 4	12 \pm 6
検体		313	+	95 \pm 19	8 \pm 5	17 \pm 5	23 \pm 8	4 \pm 1
		625	+	96 \pm 16	6 \pm 3	9 \pm 4	24 \pm 7	4 \pm 2
		1250	+	97 \pm 4	8 \pm 1	11 \pm 2	29 \pm 3	7 \pm 3
		2500	+	105 \pm 11	5 \pm 3	15 \pm 4	26 \pm 5	4 \pm 2
		5000	+	121 \pm 4	8 \pm 3	17 \pm 9	26 \pm 8	7 \pm 2
陽性 対照	2-AA	0.5	+	732 \pm 7			631 \pm 47	
		2	+		455 \pm 20			246 \pm 28
		40	+			941 \pm 100		

(注) 数値はplate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、-S-9の2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上、+S-9の5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の温度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

【2回目】

薬物		濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
				塩基置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照	DMSO		-	106 \pm 2	7 \pm 2	18 \pm 2	26 \pm 5	5 \pm 3
検体		313	-	94 \pm 9	7 \pm 5	19 \pm 8	20 \pm 6	4 \pm 4
		625	-	94 \pm 8	7 \pm 6	20 \pm 6	18 \pm 4	2 \pm 2
		1250	-	92 \pm 6	5 \pm 1	19 \pm 8	17 \pm 2	5 \pm 3
		2500	-	97 \pm 14	6 \pm 4	23 \pm 6	19 \pm 1	6 \pm 2
		5000	-	89 \pm 12	6 \pm 1	26 \pm 3	16 \pm 2	7 \pm 3
陽性 対照	AF-2	0.01	-	385 \pm 33		343 \pm 18	367 \pm 26	
		0.04	-					
		0.1	-					
	SA	0.5	-		355 \pm 30			
	9-AA	80	-					2215 \pm 129
対照	DMSO		+	97 \pm 2	4 \pm 3	19 \pm 7	30 \pm 6	9 \pm 3
検体		313	+	75 \pm 11	5 \pm 2	18 \pm 3	20 \pm 12	3 \pm 2
		625	+	72 \pm 6	6 \pm 3	19 \pm 5	25 \pm 6	4 \pm 2
		1250	+	83 \pm 12	6 \pm 2	18 \pm 3	19 \pm 4	3 \pm 1
		2500	+	92 \pm 3	4 \pm 2	13 \pm 2	19 \pm 2	4 \pm 2
		5000	+	87 \pm 10	6 \pm 4	16 \pm 6	21 \pm 8	4 \pm 3
陽性 対照	2-AA	0.5	+	635 \pm 63	380 \pm 57	846 \pm 43	607 \pm 66	220 \pm 36
		2	+					
		40	+					

(注) 数値はplate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 検体では、-S-9の2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上、+S-9の5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の温度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(7) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料57)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度 : %

検体の化学名 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果 : 次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照に比して復帰変異コロニー数の2倍以上の増加は認められなかった。
一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	95 \pm 11	7 \pm 3	23 \pm 7	20 \pm 9	5 \pm 3	
検 体		156	-	89 \pm 5	5 \pm 1	18 \pm 5	19 \pm 5	7 \pm 3
		313	-	105 \pm 18	7 \pm 3	20 \pm 5	22 \pm 3	9 \pm 1
		625	-	88 \pm 6	5 \pm 2	18 \pm 3	22 \pm 2	11 \pm 6
		1250	-	94 \pm 4	3 \pm 2	16 \pm 4	15 \pm 4	8 \pm 1
		2500	-	*	*	10 \pm 4*	*	*
		5000	-	*	*	*	*	*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	391 \pm 36				
		0.04	-			360 \pm 32		
		0.1	-				448 \pm 18	
	SA	0.5	-		590 \pm 24			
9-AA	60	-					1430 \pm 148	
対照	DMSO	+	113 \pm 4	8 \pm 2	19 \pm 4	28 \pm 4	8 \pm 2	
検 体		156	+	84 \pm 4	5 \pm 1	21 \pm 3	18 \pm 6	5 \pm 2
		313	+	117 \pm 22	7 \pm 1	27 \pm 1	22 \pm 6	9 \pm 3
		625	+	102 \pm 4	7 \pm 4	22 \pm 4	15 \pm 4	6 \pm 4
		1250	+	71 \pm 4	5 \pm 3	17 \pm 2	23 \pm 1	5 \pm 1
		2500	+	42 \pm 4	3 \pm 2	17 \pm 8	14 \pm 7	7 \pm 2
		5000	+	*	*	*	*	*
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+	513 \pm 32			440 \pm 17	
		2	+		380 \pm 17			186 \pm 38
		40	+			664 \pm 20		

(注) 数値はplate8枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	91 \pm 10	6 \pm 3	13 \pm 1	25 \pm 8	6 \pm 4	
検 体	156	-	108 \pm 19	10 \pm 2	18 \pm 5	23 \pm 2	9 \pm 6	
	313	-	93 \pm 18	7 \pm 3	15 \pm 1	24 \pm 6	5 \pm 1	
	625	-	108 \pm 3	8 \pm 4	17 \pm 2	20 \pm 2	7 \pm 4	
	1250	-	108 \pm 2	7 \pm 3	13 \pm 7	11 \pm 6	10 \pm 2	
	2500	-	*	*	9 \pm 5*	*	*	
	5000	-	*	*	*	*	*	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	422 \pm 18				
		0.04	-			442 \pm 61		
		0.1	-				526 \pm 18	
	SA	0.5	-		601 \pm 53			
9-AA	80	-					2215 \pm 220	
対照	DMSO	+	103 \pm 12	8 \pm 3	20 \pm 5	26 \pm 7	9 \pm 2	
検 体	156	+	131 \pm 8	3 \pm 2	17 \pm 2	20 \pm 4	7 \pm 3	
	313	+	118 \pm 17	5 \pm 1	15 \pm 6	24 \pm 10	5 \pm 4	
	625	+	112 \pm 25	9 \pm 4	23 \pm 6	24 \pm 7	10 \pm 1	
	1250	+	98 \pm 15	5 \pm 2	21 \pm 2	24 \pm 3	5 \pm 5	
	2500	+	82 \pm 5	4 \pm 2	17 \pm 5	17 \pm 6	3 \pm 1	
	5000	+	*	*	*	*	*	
陽性 対照	2-AA	0.5	+	670 \pm 6			443 \pm 50	
		2	+		874 \pm 12			189 \pm 4
		40	+			710 \pm 35		

(注) 数値はplate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(8) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料58)

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌*Escherichia coli* WP2 *uvrA*を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素（S-9）の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化系存在下において、TA98株では、対照に比して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められ、この増加には用量-反応効果及び再現性が認められた。その他の菌株及び代謝活性化非存在下ではいずれの菌株においても対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、顕著な増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系存在下の試験条件下で検体はTA98株に対して変異原性を有すると判断された。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	82 \pm 1	10 \pm 3	15 \pm 5	20 \pm 10	4 \pm 2
検 体	166	-	88 \pm 6	8 \pm 3	19 \pm 3	21 \pm 7	3 \pm 2
	313	-	86 \pm 1	5 \pm 3	19 \pm 4	18 \pm 6	4 \pm 4
	625	-	70 \pm 8	8 \pm 2	15 \pm 3	18 \pm 0	4 \pm 1
	1250	-	41 \pm 11	3 \pm 1	10 \pm 3	10 \pm 3	4 \pm 4
	2500	-	*	*	5 \pm 1	*	*
	5000	-	*	*	*	*	*
陽性 対照	AF-2	0.01	413 \pm 34		380 \pm 31		
		0.04					
		0.1			444 \pm 23		
	SA	0.5		537 \pm 18			
9-AA	80	-					2021 \pm 166
対照	DMSO	+	97 \pm 12	8 \pm 2	20 \pm 6	27 \pm 3	7 \pm 3
検 体	166	+	112 \pm 6	9 \pm 5	23 \pm 9	37 \pm 6	13 \pm 3
	313	+	112 \pm 12	5 \pm 1	22 \pm 9	54 \pm 5	13 \pm 5
	625	+	95 \pm 6	10 \pm 2	23 \pm 3	54 \pm 4	7 \pm 3
	1250	+	66 \pm 12	4 \pm 2	12 \pm 9	64 \pm 2	2 \pm 2
	2500	+	8 \pm 4	0 \pm 0	4 \pm 3	11 \pm 6*	*
	5000	+	*	*	*	*	*
陽性 対照	2-AA	0.5	685 \pm 44			635 \pm 129	
		2		365 \pm 7			214 \pm 15
		40			674 \pm 24		

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(6-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	88 \pm 10	7 \pm 4	21 \pm 3	14 \pm 2	5 \pm 2
検 体	156	-	82 \pm 2	9 \pm 5	16 \pm 4	13 \pm 2	7 \pm 3
	313	-	74 \pm 5	8 \pm 3	23 \pm 2	16 \pm 2	5 \pm 3
	625	-	72 \pm 8	8 \pm 1	16 \pm 5	16 \pm 6	5 \pm 3
	1250	-	39 \pm 6	5 \pm 1	8 \pm 1	5 \pm 3	3 \pm 1
	2500	-	*	*	2 \pm 1	*	*
	5000	-	*	*	*	*	*
陽性 対照	AF-2	0.01	404 \pm 26				
		0.04			357 \pm 28		
		0.1				351 \pm 26	
	SA	0.5		589 \pm 84			
	9-AA	80					1421 \pm 101
対照	DMSO	+	98 \pm 13	5 \pm 1	14 \pm 2	26 \pm 9	8 \pm 3
検 体	156	+	110 \pm 9	5 \pm 1	22 \pm 2	40 \pm 3	13 \pm 4
	313	+	106 \pm 13	7 \pm 8	18 \pm 5	47 \pm 5	12 \pm 3
	625	+	85 \pm 3	4 \pm 1	16 \pm 3	55 \pm 12	11 \pm 5
	1250	+	54 \pm 1	3 \pm 1	14 \pm 4	58 \pm 7	4 \pm 1
	2500	+	*	*	2 \pm 2	*	*
	5000	+	*	*	*	*	*
陽性 対照	2-AA	0.5	898 \pm 55			742 \pm 33	
		2		375 \pm 28			283 \pm 11
		40			722 \pm 59		

(注) 数値は plate3 枚の平均値 \pm 標準偏差値

* : 菌株の生育阻害を認める。

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

SA : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

【確認試験】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復殖変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-						
検 体		-						
		-						
		-						
		-						
		-						
陽性 対照	AF-2	0.01	-					
		0.04	-					
		0.1	-					
	SA	0.5	-					
9-AA	80	-						
対照	DMSO	+						11 \pm 3
検 体		25	+					10 \pm 3
		50	+					12 \pm 1
		100	+					15 \pm 4
		150	+					12 \pm 3
		200	+					15 \pm 4
		250	+					17 \pm 1
		300	+					16 \pm 6
陽性 対照	2-AA	0.5	+					
		2	+					201 \pm 21
		40	+					

(注) 数値は plate3 枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(9) のマウスにおける小核試験

(資料64)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験動物：ICR系 (Crj: CD-1) マウス

(7週齢：体重雄26.8～36.3g、雌21.7～27.8g) 1群雌雄各5匹

試験方法：

用量設定：

本試験：検体は0.5%CMC-Na水溶液に懸濁させ312.5、625及び1250mg/kgを1回強制経口投与した。

陽性対照群としてマイトマイシンCを10mg/kg、陰性対照群として検体投与液の溶媒0.5%CMC-Na水溶液を20ml/kg同様に1回経口投与した。

骨髄採取は、検体投与群及び陰性対照群では、投与24、48及び72時間後の3回、陽性対照群では、投与24時間後に1回行った。

各時間に動物を屠殺して大腿骨を摘出し、牛胎仔血清を用いて骨髄細胞を洗い出し、細胞浮遊液を得、ギムザ染色して標本を作製した。1動物1枚の標本について、多染性赤血球1000個を観察し、小核を有するものの数を計測した。

また同時に1000個の全赤血球を観察し、その中に占める多染性赤血球の割合を求めた。

結果：試験の結果は次表のとおりである。

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	MNPCE (%)			PCE/ (PCE+NCE) (%)	
				平均値±SD	S ^K	S ^C	平均値±SD	S ^W
24	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.09±0.10	—		60.1±3.7	—
	検体	312.5	10	0.15±0.15	NS	NS	60.7±7.2	NS
		625	10	0.11±0.12	NS		56.4±9.0	NS
		1250	10	0.13±0.07	NS		54.0±12.0	NS
	陽性対照 (マイトマイシンC)	10	10	4.20±1.20	**		54.9±6.4	NS
48	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.10±0.12	—		57.8±5.1	—
	検体	312.5	10	0.09±0.13	NS	**	64.7±4.3	NS
		625	10	0.15±0.12	NS		60.3±8.1	NS
		1250	10	0.24±0.17	*		58.4±5.4	NS
72	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.10±0.11	—		55.6±7.2	—
	検体	312.5	10	0.10±0.12	NS	***	58.0±8.0	NS
		625	10	0.07±0.07	NS		61.0±11.5	NS
		1250	10	0.34±0.33	**		55.9±12.0	NS

(注) MNPCE : 小核を有する多染性赤血球の頻度

PCE/ (PCE+NCE) : 全赤血球 [多染性赤血球+正染性赤血球] に占める多染性赤血球の割合

S^K : Kastenbaum-Bowmanの数表による検定

S^C : Cochran-Armitageの傾向検定

S^W : Wilcoxonの順位和検定

*, **, *** : 陰性対照と比べそれぞれ $p \leq 0.05$, $P \leq 0.01$, $P \leq 0.001$ で有意差あり

NS : 有意差なし ($p > 0.05$)

1250mg/kgにおいて、投与24時間以後に検体に起因するとみられる死亡が雌の9例にみられた。従って、投与48及び72時間後の骨髄採取では、雌の死亡例に対する補充は予備動物より行った。

625mg/kg以下においては、いずれの標本作製時間においても小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加は認められなかった。しかし、1250mg/kgでは有意に増加した。

更に、各用量群の小核を有する多染性赤血球の頻度と用量との相関性を解析した結果、投与48及び72時間後において用量依存性が認められた。次に雌雄別の小核を有する多染性赤血球の頻度では、雄のみの場合、前述の雌雄を合わせた結果と一致したが、雌のみの場合は、いずれの標本作製時間においても、各用量とも有意な増加は認められなかった。

検体の1250mg/kgにおいて誘発された小核は経時的に増加する傾向にあり、投与72時間後に最も高い頻度を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

多染性赤血球の全赤血球に対する割合は、いずれの標本作製時間においても、各用量とも有意な減少は認められず、骨髄細胞の増殖に対して抑制を示さなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加が認められたが、多染性赤血球の割合に有意な減少は認められなかった。

以上の結果より、マウス雄の骨髄細胞に対する検体の小核誘発性は陽性であると判断され、小核誘発性には性差があると考えられる。

(10) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料59)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いるラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化系存在下において、TA1537株では、対照に比して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加が認められ、この増加には用量-反応効果及び再現性が認められた。その他の菌株及び代謝活性化系非存在下ではいずれの菌株においても対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、顕著な増加が認められた。

以上の結果より、代謝活性化系存在下の試験条件下で検体はTA1537株に対して変異原性を有すると判断された。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-	69 \pm 14	10 \pm 1	19 \pm 3	25 \pm 6	5 \pm 3
検 体	156	-	79 \pm 7	6 \pm 3	13 \pm 3	29 \pm 1	3 \pm 2
	313	-	82 \pm 8	8 \pm 2	18 \pm 3	29 \pm 4	6 \pm 2
	625	-	67 \pm 11	4 \pm 2	14 \pm 5	22 \pm 3	6 \pm 2
	1250	-	7 \pm 3	0 \pm 0	5 \pm 2	8 \pm 1	1 \pm 1
	2500	-	0 \pm 0 *	0 \pm 0	2 \pm 1	0 \pm 0	*
	5000	-	*	*	*	*	*
陽性 対照	AF-2	0.01	290 \pm 9				
		0.04			202 \pm 4		
		0.1				369 \pm 48	
	SA	0.5		426 \pm 5			
	9-AA	80					1763 \pm 321
対照	DMSO	+	106 \pm 4	8 \pm 1	21 \pm 2	38 \pm 6	11 \pm 3
検 体	156	+	142 \pm 11	12 \pm 5	23 \pm 2	41 \pm 5	31 \pm 2
	313	+	135 \pm 19	11 \pm 2	14 \pm 5	38 \pm 1	34 \pm 3
	625	+	95 \pm 10	10 \pm 2	15 \pm 5	26 \pm 9	25 \pm 3
	1250	+	24 \pm 9	4 \pm 3	6 \pm 2	17 \pm 4	2 \pm 1
	2500	+	0 \pm 0	0 \pm 0	2 \pm 1	1 \pm 1	*
	5000	+	*	*	*	*	*
陽性 対照	2-AA	0.5	612 \pm 49			540 \pm 31	
		2		356 \pm 30			207 \pm 19
		40			686 \pm 39		

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値

* : 菌株の生育阻害を認める。

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

SA : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	—	106 \pm 7	10 \pm 1	17 \pm 4	22 \pm 3	6 \pm 4
検 体	156	—	83 \pm 7	7 \pm 4	13 \pm 2	24 \pm 7	5 \pm 1
	313	—	85 \pm 11	6 \pm 2	9 \pm 2	18 \pm 5	4 \pm 2
	625	—	52 \pm 5	3 \pm 2	12 \pm 2	14 \pm 2	4 \pm 2
	1250	—	6 \pm 1	1 \pm 1	4 \pm 2	5 \pm 3	1 \pm 1
	2500	—	0 \pm 0*	0 \pm 0	1 \pm 1	0 \pm 0	*
	5000	—	*	*		*	*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	337 \pm 29		264 \pm 21		434 \pm 15
		0.04					
		0.1					
	SA	0.5	—	663 \pm 48			
	9-AA	80	—				2214 \pm 353
対照	DMSO	+	97 \pm 18	6 \pm 4	22 \pm 4	28 \pm 3	
検 体	156	+	123 \pm 16	11 \pm 1	17 \pm 1	41 \pm 1	
	313	+	126 \pm 19	10 \pm 1	8 \pm 1	22 \pm 3	
	625	+	69 \pm 25	11 \pm 2	9 \pm 1	27 \pm 7	
	1250	+	16 \pm 5	6 \pm 2	8 \pm 3	10 \pm 8	
	2500	+	0 \pm 0*	0 \pm 0	0 \pm 0	3 \pm 1	
	5000	+	*	*	0 \pm 0	*	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	681 \pm 24	500 \pm 21		525 \pm 20	
		2					
		40					

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【確認試験】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-						
検 体		-						
		-						
		-						
		-						
		-						
		-						
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-					
		0.04	-					
		0.1	-					
	SA	0.5	-					
	9-AA	80	-					
対照	DMSO	+					7 \pm 2	
検 体		25	+					11 \pm 1
		50	+					20 \pm 5
		100	+					19 \pm 3
		200	+					24 \pm 6
		300	+					26 \pm 11
		400	+					36 \pm 7
		500	+					33 \pm 10
		600	+					24 \pm 3
		700	+					17 \pm 4
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+					164 \pm 6
		2	+					
		40	+					

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2 : 2-(2-furyl)-9-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(11) のマウスにおける小核試験

(資料65)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度 : %

検体の化学名 :

試験動物 : ICR系 (Crj : CD-1) マウス

(7~8週齢 : 体重雄30.8~42.0g、雌21.9~29.5g) 1群雌雄各5匹

試験方法 :

用量設定 :

本試験 : 検体は0.5% CMC-Na水溶液に懸濁させ156.3、312.5及び625mg/kgをそれぞれ1回強制経口投与した。

陽性対照群としてマイトマイシンCを10mg/kg、陰性対照群として検体投与液の溶媒0.5% CMC-Na水溶液を20ml/kg同様に1回経口投与した。

骨髄採取は、検体投与群及び陰性対照群では、投与24、48及び72時間後の3回、陽性対照群では、投与24時間後に1回行った。

各時間に動物を屠殺して大腿骨を摘出し、牛胎仔血清を用いて骨髄細胞を洗い出し、細胞浮遊液を得、ギムザ染色して標本作製した。1動物1枚の標本について、多染性赤血球1000個を観察し、小核を有するものの数を計測した。

また同時に1000個の全赤血球を観察し、その中に占める多染性赤血球の割合を求めた。

結果 : 試験の結果は次表のとおりである。

採取時間 (時間)	薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	MNPCE (%)			PCE/ (PCE+NCE) (%)	
				平均値±SD	S ^K	S ^C	平均値±SD	S ^W
24	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.06±0.10	—	NS	60.2±10.1	—
	検体	156.3	10	0.14±0.15	NS		62.3±8.0	NS
		312.5	10	0.10±0.09	NS		58.9±7.9	NS
		625	10	0.11±0.07	NS		56.0±8.1	NS
陽性対照 (マイトマイシンC)	10	10	5.50±1.61	**	53.3±9.2	NS		
48	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.11±0.14	—	NS	63.7±6.9	—
	検体	156.3	10	0.10±0.08	NS		60.1±11.2	NS
		312.5	10	0.11±0.07	NS		61.9±7.2	NS
		625	10	0.10±0.07	NS		54.2±12.0	NS
72	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	10	0.11±0.14	—	NS	60.6±5.3	—
	検体	156.3	10	0.13±0.08	NS		57.1±8.6	NS
		312.5	10	0.10±0.08	NS		61.9±8.3	NS
		625	10	0.09±0.13	NS		59.0±8.7	NS

(注) MNPCE：小核を有する多染性赤血球の頻度
PCE/ (PCE+NCE)：全赤血球〔多染性赤血球+正染性赤血球〕に占める多染性赤血球の割合
S^K：Kastenbaum-Bomanの散表による検定
S^C：Cochran-Armitageの傾向検定
S^W：Wilcoxonの順位和検定
**：陰性対照と比べp≦0.01で有意差あり
NS：有意差なし (p>0.05)

625mg/kgにおいて、投与1時間後に検体に起因するとみられる死亡が雄1例（72時間群）及び雌1例（予備動物群）にみられた。従って、投与72時間後の骨髄採取では雄1例の死亡例に対する補充は予備動物群より行った。

いずれの標本作製時間においても、検体投与群の小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加は認められず、用量依存性も認められなかった。また、多染性赤血球の全赤血球に対する割合に有意な減少はみられず、骨髄細胞の増殖に対して抑制を示さなかった。陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の頻度に有意な増加が認められたが、多染性赤血球の割合の有意な減少は認められなかった。

以上の結果より、検体は、マウスの骨髄細胞において増殖抑制を示さず、小核も誘発しないものと判断される。

(12) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料60)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度 : %

検体の化学名 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果 : 次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で検体の変異原性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537		
対照	DMSO	-	98 \pm 13	7 \pm 3	13 \pm 5	19 \pm 2	4 \pm 3		
検 体	156	-	98 \pm 7	6 \pm 2	18 \pm 2	23 \pm 4	3 \pm 3		
	313	-	109 \pm 18	7 \pm 3	15 \pm 2	21 \pm 8	3 \pm 2		
	625	-	87 \pm 12	6 \pm 2	17 \pm 3	18 \pm 8	2 \pm 1		
	1250	-	76 \pm 14	6 \pm 3	16 \pm 3	21 \pm 3	2 \pm 2		
	2500	-	19 \pm 1	1 \pm 1	19 \pm 3	11 \pm 4	0 \pm 0		
	5000	-	0 \pm 0	0 \pm 0	10 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0		
陽性 対照	AF-2	0.01	367 \pm 27			214 \pm 14			
		0.04							
		0.1							422 \pm 24
	SA	0.5	-		581 \pm 45				
9-AA	80	-					1245 \pm 47		
対照	DMSO	+	107 \pm 7	9 \pm 2	14 \pm 4	24 \pm 1	6 \pm 4		
検 体	156	+	104 \pm 10	6 \pm 1	18 \pm 5	29 \pm 7	6 \pm 1		
	313	+	89 \pm 10	6 \pm 2	19 \pm 4	33 \pm 7	5 \pm 3		
	625	+	80 \pm 21	5 \pm 2	21 \pm 1	29 \pm 10	2 \pm 1		
	1250	+	43 \pm 9	4 \pm 3	21 \pm 5	18 \pm 6	0 \pm 0		
	2500	+	4 \pm 1	1 \pm 1	21 \pm 3	12 \pm 2	0 \pm 0		
	5000	+	0 \pm 0	0 \pm 0	11 \pm 5	0 \pm 0	0 \pm 0		
陽性 対照	2-AA	0.5	599 \pm 63				481 \pm 52	168 \pm 14	
		2							348 \pm 24
		40							544 \pm 42

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	83 \pm 9	5 \pm 2	17 \pm 4	23 \pm 2	4 \pm 2	
検 体	156	-	82 \pm 9	6 \pm 1	13 \pm 5	21 \pm 8	3 \pm 2	
	313	-	99 \pm 6	9 \pm 5	15 \pm 2	20 \pm 4	4 \pm 1	
	625	-	77 \pm 6	8 \pm 3	17 \pm 3	21 \pm 3	8 \pm 2	
	1250	-	63 \pm 12	7 \pm 2	18 \pm 6	15 \pm 3	3 \pm 1	
	2500	-	23 \pm 5	2 \pm 1	18 \pm 6	11 \pm 6	1 \pm 1	
	5000	-	0 \pm 0	0 \pm 0	7 \pm 2	0 \pm 0	0 \pm 0	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	448 \pm 40		381 \pm 17		344 \pm 56	
		0.04						
		0.1						
	SA	0.5	-		573 \pm 22			
9-AA	80	-					1742 \pm 189	
対照	DMSO	+	101 \pm 1	5 \pm 2	17 \pm 6	28 \pm 7	11 \pm 2	
検 体	156	+	92 \pm 12	9 \pm 4	18 \pm 2	26 \pm 3	9 \pm 2	
	313	+	102 \pm 14	8 \pm 4	22 \pm 6	27 \pm 3	5 \pm 3	
	625	+	93 \pm 10	7 \pm 1	18 \pm 2	30 \pm 5	4 \pm 3	
	1250	+	57 \pm 11	6 \pm 1	20 \pm 2	17 \pm 2	0 \pm 1	
	2500	+	4 \pm 3	1 \pm 1	12 \pm 4	12 \pm 6	0 \pm 0	
	5000	+	0 \pm 0	0 \pm 0	11 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	701 \pm 24		431 \pm 24		554 \pm 90	218 \pm 30
		2						
		40						
		+			728 \pm 50			

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(13) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料61)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数の2倍以上の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	89 \pm 2	6 \pm 2	17 \pm 4	20 \pm 4	7 \pm 1	
検 体	313	-	72 \pm 5	4 \pm 2	18 \pm 3	26 \pm 4	3 \pm 2	
	625	-	74 \pm 6	4 \pm 3	16 \pm 6	24 \pm 2	3 \pm 1	
	1250	-	67 \pm 10	3 \pm 2	18 \pm 6	24 \pm 1	3 \pm 3	
	2500	-	84 \pm 6	5 \pm 2	20 \pm 4	24 \pm 6	3 \pm 1*	
	5000	-	74 \pm 8*	4 \pm 3*	18 \pm 3	33 \pm 3	3 \pm 3*	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	392 \pm 28		455 \pm 37		458 \pm 33	
		0.04						
		0.1						
	SA	0.5	-		596 \pm 35			
	9-AA	80	-					1914 \pm 165
対照	DMSO	+	98 \pm 14	7 \pm 3	22 \pm 3	31 \pm 3	9 \pm 4	
検 体	313	+	71 \pm 4	3 \pm 2	20 \pm 6	32 \pm 4	3 \pm 1	
	625	+	59 \pm 14	5 \pm 3	18 \pm 6	29 \pm 8	2 \pm 1	
	1250	+	68 \pm 21	3 \pm 2	17 \pm 2	22 \pm 1	5 \pm 3	
	2500	+	77 \pm 11	3 \pm 2	21 \pm 7	27 \pm 1	2 \pm 1	
	5000	+	77 \pm 12	3 \pm 2	17 \pm 3	21 \pm 4	5 \pm 3*	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	577 \pm 23	393 \pm 46	1054 \pm 41	447 \pm 57		185 \pm 18
		2						
		40						

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値

* : 菌株の生育阻害を認める。

検体では、625 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出

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

SA : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	81 \pm 8	7 \pm 2	19 \pm 7	26 \pm 2	6 \pm 1	
検 体		156	-	61 \pm 6	3 \pm 2	17 \pm 3	22 \pm 1	4 \pm 1
		313	-	52 \pm 8	3 \pm 1	16 \pm 6	22 \pm 6	3 \pm 1
		625	-	46 \pm 18	4 \pm 3	18 \pm 3	19 \pm 2	2 \pm 3
		1250	-	41 \pm 6	2 \pm 1	15 \pm 4	18 \pm 1	3 \pm 2
		2500	-	70 \pm 3	2 \pm 2	21 \pm 5	21 \pm 2	3 \pm 2*
		5000	-	65 \pm 3	3 \pm 2	15 \pm 1	19 \pm 3	5 \pm 1*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	310 \pm 6				
		0.04	-			328 \pm 13		
		0.1	-				333 \pm 14	
	SA	0.5	-		507 \pm 33			
	9-AA	80	-					1946 \pm 145
対照	DMSO	+	89 \pm 24	6 \pm 2	18 \pm 8	28 \pm 6	8 \pm 4	
検 体		156	+	87 \pm 2	8 \pm 2	16 \pm 4	26 \pm 4	9 \pm 5
		313	+	66 \pm 2	4 \pm 3	17 \pm 2	26 \pm 7	3 \pm 2
		625	+	46 \pm 6	6 \pm 3	18 \pm 4	24 \pm 9	5 \pm 1
		1250	+	75 \pm 9	1 \pm 2	18 \pm 2	17 \pm 5	4 \pm 3
		2500	+	68 \pm 6	6 \pm 2	15 \pm 2	17 \pm 6	6 \pm 1
		5000	+	63 \pm 4	2 \pm 1	14 \pm 6	16 \pm 2	6 \pm 2
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+	674 \pm 23			588 \pm 43	
		2	+		452 \pm 37			223 \pm 11
		40	+			933 \pm 80		

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 検体では、625 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(14) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料62)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した菓物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても対照に比して復帰変異コロニー数の2倍以上の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	94 \pm 13	9 \pm 4	18 \pm 3	17 \pm 3	4 \pm 2	
検 体	156	-	87 \pm 3	7 \pm 1	19 \pm 6	17 \pm 1	4 \pm 1	
	313	-	76 \pm 5	3 \pm 2	15 \pm 1	17 \pm 6	1 \pm 1	
	625	-	60 \pm 7	2 \pm 1	16 \pm 6	17 \pm 2	1 \pm 1	
	1250	-	80 \pm 4	3 \pm 2	17 \pm 1	18 \pm 6	2 \pm 1	
	2500	-	78 \pm 17	3 \pm 1	12 \pm 3	16 \pm 6	*	
	5000	-	107 \pm 18	4 \pm 2 *	12 \pm 5	14 \pm 2	*	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	379 \pm 12		414 \pm 18		428 \pm 10	
		0.04						
		0.1						
	SA	0.5	-		750 \pm 19			
9-AA	80	-					2396 \pm 48	
対照	DMSO	+	92 \pm 7	10 \pm 4	20 \pm 4	32 \pm 8	6 \pm 1	
検 体	156	+	110 \pm 6	7 \pm 3	22 \pm 6	32 \pm 5	6 \pm 1	
	313	+	82 \pm 10	6 \pm 1	21 \pm 5	28 \pm 6	5 \pm 2	
	625	+	80 \pm 6	4 \pm 2	18 \pm 2	28 \pm 3	5 \pm 2	
	1250	+	72 \pm 7	5 \pm 4	15 \pm 2	25 \pm 4	5 \pm 4	
	2500	+	88 \pm 5	6 \pm 1	13 \pm 3	23 \pm 7	6 \pm 2	
	5000	+	9 \pm 9	5 \pm 2	18 \pm 1	19 \pm 8	3 \pm 2	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	453 \pm 19		327 \pm 6		406 \pm 15	127 \pm 21
		2						
		40						

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 検体では、313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO	-	113 \pm 14	7 \pm 1	27 \pm 5	28 \pm 3	9 \pm 4	
検 体	156	-	105 \pm 14	7 \pm 1	20 \pm 3	28 \pm 5	3 \pm 3	
	313	-	75 \pm 10	4 \pm 2	22 \pm 5	27 \pm 4	1 \pm 1	
	625	-	60 \pm 5	4 \pm 2	20 \pm 1	16 \pm 6	*	
	1250	-	60 \pm 3	3 \pm 1	20 \pm 3	16 \pm 4	*	
	2500	-	64 \pm 12	4 \pm 1	18 \pm 1	17 \pm 5	*	
	5000	-	99 \pm 15	5 \pm 1*	27 \pm 7	21 \pm 6	*	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	349 \pm 10		210 \pm 6			
		0.04						
		0.1						402 \pm 26
	SA	0.5	-	499 \pm 34				
9-AA	80	-				2404 \pm 44		
対照	DMSO	+	81 \pm 5	6 \pm 3	18 \pm 4	28 \pm 5	8 \pm 2	
検 体	156	+	75 \pm 13	6 \pm 3	25 \pm 4	35 \pm 12	8 \pm 4	
	313	+	80 \pm 3	7 \pm 1	23 \pm 4	28 \pm 4	8 \pm 4	
	625	+	71 \pm 8	5 \pm 3	26 \pm 3	24 \pm 8	6 \pm 1	
	1250	+	71 \pm 12	4 \pm 1	20 \pm 5	25 \pm 2	3 \pm 1	
	2500	+	75 \pm 6	5 \pm 3	24 \pm 6	27 \pm 5	3 \pm 2	
	5000	+	108 \pm 6	7 \pm 2	23 \pm 3	29 \pm 2	4 \pm 2	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	571 \pm 19		393 \pm 20		411 \pm 20	
		2						153 \pm 13
		40						888 \pm 15

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 検体では、313 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【3回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	-					5 \pm 2
検 体		15.6	-				5 \pm 1
		31.3	-				5 \pm 4
		62.5	-				8 \pm 3
		125	-				8 \pm 2
		250	-				3 \pm 2
		500	-				1 \pm 1
		1000	-				3 \pm 1
		2000	-				*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-				
		0.04	-				
		0.1	-				
	SA	0.5	-				
	9-AA	80	-				1749 \pm 49
対照	DMSO		+				
検 体			+				
			+				
			+				
			+				
			+				
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+				
		2	+				
		40	+				

(注) 数値は plate3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 * : 菌株の生育阻害を認める。
 検体では、500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 以上の濃度で結晶析出
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(15) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料62-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

【1回目】

薬物		濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
				塩基置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	H ₂ O		-	115 \pm 14	6 \pm 1	16 \pm 6	27 \pm 5	5 \pm 4
検 体		313	-	109 \pm 14	6 \pm 2	14 \pm 5	21 \pm 9	5 \pm 2
		625	-	122 \pm 26	4 \pm 3	18 \pm 2	17 \pm 3	5 \pm 1
		1250	-	119 \pm 9	6 \pm 2	14 \pm 5	21 \pm 5	7 \pm 2
		2500	-	122 \pm 18	7 \pm 2	16 \pm 4	18 \pm 5	4 \pm 2
		5000	-	108 \pm 17	5 \pm 2	17 \pm 6	18 \pm 5	5 \pm 1
陽 性 対 照	AF-2	0.01 0.1	- -	528 \pm 33		226 \pm 14	636 \pm 40	
	SA	0.5	-		510 \pm 5			
	9-AA	80	-					784 \pm 55
対照	H ₂ O		+	106 \pm 19	8 \pm 2	20 \pm 4	28 \pm 1	8 \pm 4
検 体		313	+	114 \pm 8	8 \pm 2	18 \pm 7	39 \pm 8	12 \pm 5
		625	+	124 \pm 9	7 \pm 1	20 \pm 6	33 \pm 6	10 \pm 4
		1250	+	118 \pm 18	8 \pm 3	23 \pm 3	35 \pm 8	11 \pm 2
		2500	+	121 \pm 8	10 \pm 2	19 \pm 5	33 \pm 9	9 \pm 3
		5000	+	120 \pm 11	8 \pm 2	17 \pm 8	38 \pm 8	7 \pm 2
陽 性 対 照	2-AA	0.5 1 2 10	+	904 \pm 30			305 \pm 21	
			+		227 \pm 17			109 \pm 5
			+			624 \pm 24		
			+					

(注) 数値はプレート3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

【2回目】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/plate (平均値 \pm SD)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	H ₂ O	—	113 \pm 13	7 \pm 1	18 \pm 6	38 \pm 6	6 \pm 1
検 体	313	—	128 \pm 11	9 \pm 0	18 \pm 4	37 \pm 6	4 \pm 2
	625	—	95 \pm 3	9 \pm 3	15 \pm 1	31 \pm 5	6 \pm 3
	1250	—	106 \pm 9	9 \pm 3	19 \pm 5	37 \pm 6	6 \pm 1
	2500	—	97 \pm 9	8 \pm 2	19 \pm 3	33 \pm 7	5 \pm 3
	5000	—	96 \pm 5	8 \pm 2	16 \pm 3	39 \pm 2	5 \pm 4
陽 性 対 照	AF-2	0.01	646 \pm 26		356 \pm 27	576 \pm 36	
		0.1					
	SA	0.5		514 \pm 21			
	9-AA	80					823 \pm 74
対照	H ₂ O	+	114 \pm 2	10 \pm 5	28 \pm 6	40 \pm 2	8 \pm 3
検 体	313	+	121 \pm 13	8 \pm 2	30 \pm 7	41 \pm 3	8 \pm 3
	625	+	106 \pm 15	8 \pm 3	23 \pm 1	36 \pm 3	7 \pm 2
	1250	+	108 \pm 15	9 \pm 4	25 \pm 5	42 \pm 9	8 \pm 2
	2500	+	120 \pm 8	7 \pm 3	27 \pm 8	39 \pm 6	6 \pm 1
	5000	+	110 \pm 5	5 \pm 2	24 \pm 7	42 \pm 2	8 \pm 3
陽 性 対 照	2-AA	0.5	974 \pm 72			368 \pm 43	
		1					
		2					
		10					
				267 \pm 35			139 \pm 1
					811 \pm 20		

(注) 数値はプレート3枚の平均値 \pm 標準偏差値
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
 SA : sodium azide
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(16) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料62-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数は、2倍を超えなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

【試験結果】

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有 無	復帰変異コロニー数 /plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO	—	90	8	34	14	7
検 体	313	—	93	9	28	14	5
	625	—	97	8	40	12	8
	1250	—	102	10	26	17	6
	2500	—	79	6	31	15	6
	5000	—	74	11	24	12	8
陽 性 対 照	AF-2	0.01	511			400	
		0.1					
	NaN ₃	0.5		383			
	ENNG	2			679		
9-AA	80	—					866
対照	DMSO	+	90	10	39	22	8
検 体	313	+	95	7	41	20	10
	625	+	91	7	35	25	9
	1250	+	69	10	36	25	11
	2500	+	85	5	39	21	13
	5000	+	73	3	31	17	10
陽 性 対 照	2-AA	0.5	806			93	
		1					
		2		264			
		10			1346		127

(注) 数値はプレート2枚の平均値
 S9 Mix存在下の検体では、2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で析出物が認められた。
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
 ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(17) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料62-4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度 : %

検体の化学名 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S-9) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果 : 次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数は、2倍を超えなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

【試験結果】

薬物		濃度 (μ g/ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数 /plate				
				塩基置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照	DMSO		-	94	8	38	24	5
検 体		156	-	70	12	31	19	5
		313	-	91	7	35	16	3
		625	-	86	4	34	18	5
		1250	-	72	4	35	11	7
		2500	-	43*	5*	26	11	6
		5000	-	0*	0*	0*	0*	0*
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	527				
		0.1	-				422	
	NaN ₃	0.5	-		379			
	ENNG	2	-			599		
	9-AA	80	-					379
対照	DMSO		+	98	10	43	19	10
検 体		313	+	85	14	30	23	10
		625	+	79	10	34	27	7
		1250	+	70	12	32	20	8
		2500	+	50	6	34	21	5
		5000	+	0*	0*	0*	0*	0*
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+				104	
		1	+	758				
		2	+		341			145
		10	+			1287		

(注) 数値はプレート2枚の平均値 * : 菌株の生育阻害を認める。
 AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
 ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
 9-AA : 9-aminoacridine
 2-AA : 2-aminoanthracene

(18) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料62-5)

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1993年

検体の純度： %

検体の化学名：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、TA100株及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用いラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素（S-9）の存在下及び非存在下で、Amesらの方法で変異原性を検定した。
検体はDMSOに溶解して用いた。

結果：次表のとおりである。

代謝活性化S-9の存在の有無にかかわらず、いずれの菌株においても、対照に比して復帰変異コロニー数は、2倍を超えなかった。

一方、陽性対照では、対照に比して復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体の変異原性は陰性であると判断される。

【試験結果】

薬物		濃度 ($\mu\text{g}/$ plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数 / plate					
				塩基置換型			フレームシフト型		
				TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照	DMSO		-	78	7	27	17	5	
検 体		313	-	70	6	29	16	4	
		625	-	81	9	31	16	4	
		1250	-	72	7	31	20	6	
		2500	-	67	7	29	17	4	
		5000	-	82	5	31	15	6	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	421			395		
		0.1	-						
	NaN ₃	0.5	-		254				
	ENNG	2	-			790			
9-AA	80	-					679		
対照	DMSO		+	72	7	33	28	7	
検 体		313	+	74	9	29	23	10	
		625	+	71	8	30	25	7	
		1250	+	82	7	35	24	9	
		2500	+	71	9	34	26	9	
		5000	+	64	11	38	17	6	
陽 性 対 照	2-AA	0.5	+	437			104		
		1	+						
		2	+						276
		10	+						923

(注) 数値はプレート2枚の平均値

S9 Mix存在下の検体では、5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で析出物が認められた。

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

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

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
3 (GLP)	急性毒性 15%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1989)	263
4 (GLP)	急性毒性 15%水和剤 (14日間観察)	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1989)	264
8 (GLP)	急性毒性 15%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1989)	265
11 (GLP)	急性毒性 15%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各6	吸入	♂♀ 3.13, 3.98 (g/m ³)	♂♀ >3.98 (g/m ³)	(1990)	266
19 (GLP)	皮膚刺激性 15%水和剤 (72時間観察)	ウサギ	♂♀ 各3	皮膚塗布	0.5g/patch	刺激性なし	(1989)	268
14 (GLP)	眼刺激性 15%水和剤 (7日間観察)	ウサギ	♂ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	0.1g/眼	刺激性あり	(1989)	269
15 (GLP)	眼刺激性 (1000倍希釈液) 15%水和剤 (96時間観察)	ウサギ	♂ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	0.1ml/眼	刺激性なし	(1989)	270
22 (GLP)	皮膚感作性 15%水和剤 (48時間観察) (Buehler法)	モルモット	♂ 5~20	皮膚塗布	感作 0.4ml (約0.137g) /patch 誘発 0.4ml (50%懸濁液) /patch	中等度の 皮膚感作性	(1989)	271
5 (GLP)	急性毒性 5%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1989)	273
6 (GLP)	急性毒性 5%乳剤 (14日間観察)	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1989)	274
9 (GLP)	急性毒性 5%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1989)	275
12 (GLP)	急性毒性 5%乳剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各6	吸入	♂♀ 3.36, 4.98 (g/m ³)	♂♀ >4.98 (g/m ³)	(1990)	276
20 (GLP)	皮膚刺激性 5%乳剤 (72時間観察)	ウサギ	♂♀ 各3	皮膚塗布	0.5ml/patch	刺激性なし	(1989)	278
16 (GLP)	眼刺激性 5%乳剤 (7日間観察)	ウサギ	♂ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	0.1ml/眼	刺激性あり	(1989)	279
17 (GLP)	眼刺激性 (500倍希釈液) 5%乳剤 (96時間観察)	ウサギ	♂ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	0.1ml/眼	刺激性なし	(1989)	280
23 (GLP)	皮膚感作性 5%乳剤 (48時間観察) (Buehler法)	モルモット	♂ 5~20	皮膚塗布	0.4ml (原液)	中等度の 皮膚感作性	(1989)	281

資料 No.	試験の種類・期間	供動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6-2 (GLP)	急性毒性 30%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 2550, 3570, 5000	♂♀ >5000	(1995)	283
6-3 (GLP)	急性毒性 30%水和剤 (14日間観察)	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1995)	284
9-2 (GLP)	急性毒性 30%水和剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1995)	285
20-2 (GLP)	皮膚刺激性 30%水和剤 (7日間観察)	ウサギ	♂ 6	皮膚塗布	0.5ml/patch	弱い刺激性あり	(1995)	286
17-2 (GLP)	眼刺激性 30%水和剤 (72時間観察)	ウサギ	♂ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	0.1g/眼	軽微な刺激性あり	(1996)	287
23-2 (GLP)	皮膚感作性 30%水和剤 (48時間観察) (Buehler法)	モルモット	♂ 10~20	皮膚塗布	感作 0.5ml (6%溶液) /patch 誘発 0.5ml (6%溶液) /patch	皮膚感作性なし	(1995)	288
6-4 (GLP)	急性毒性 0.02%エアゾル (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(英国) (1998)	290
6-5 (GLP)	急性毒性 0.02%エアゾル (14日間観察)	マウス	♂♀ 各5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(英国) (1998)	291
9-3 (GLP)	急性毒性 0.02%エアゾル (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(英国) (1998)	292
12-2 (GLP)	急性毒性 0.02%エアゾル (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	吸入	♂♀ 5400 (mg/m ³)	♂♀ >6400 (mg/m ³)	(1998)	293
20-3 (GLP)	皮膚刺激性 0.02%エアゾル (7日間観察)	ウサギ	♂ 6	皮膚塗布	0.5ml/patch	中等度の刺激性あり	(1998)	295
17-3 (GLP)	眼刺激性 0.02%エアゾル (72時間観察)	ウサギ	♂ 6 (非洗眼) ♂ 3 (洗眼)	点眼	1秒間噴射	刺激性なし	(1998)	296
23-3 (GLP)	皮膚感作性 0.02%エアゾル (48時間観察) (Buehler法)	モルモット	♂ 10~20	皮膚塗布	感作 0.2ml (原液) /patch 誘発 0.2ml (6%溶液) /patch	皮膚感作性なし	(1998)	297

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	T.D ₅₀ 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8-8 (GLP)	急性毒性 0.75%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経口	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(英国) (2001)	299
9-4 (GLP)	急性毒性 0.75%粉剤 (14日間観察)	ラット	♂♀ 各5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(英国) (2001)	300
20-4 (GLP)	皮膚刺激性 0.75%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	♂ 3	皮膚塗布	0.5g/patch	刺激性なし	(英国) (2001)	301
17-4 (GLP)	眼刺激性 0.75%粉剤 (72時間観察)	ウサギ	♂1 ♀2 (非洗眼)	点眼	0.1ml (98mg)/眼	軽微な刺激性あり	(英国) (2001)	302
23-4 (GLP)	皮膚感作性 0.75%粉剤 (48時間観察) (Buehler法)	モルモット	♂ 10~20	皮膚塗布	感作(原液) /patch 誘発 (75.50%溶液) /patch	皮膚感作性なし	(英国) (2001)	303

15. 0%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：15.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール 15.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 85.0%

試験動物：SD系 (Crj: CD (SD)) ラット

(5週齢：体重 雄129~138g、雌103~121g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を精製水に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前に約17時間絶食を行った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状、体重変化及び剖検において、異常は認められなかった。

15. 0%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：15.0%水和剤

[組成] イミベンコナゾール 15.0%
 鈦物質微粉、界面活性剤等 85.0%

試験動物：ICR系 (Crj: CD-1 (ICR)) マウス

(5週齢：体重 雄26.8~30.0g、雌21.9~24.7g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を精製水に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前に約4時間絶食を行った。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状、体重変化及び剖検において、異常は認められなかった。

15.0%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 8)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：15.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール 15.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 85.0%

試験動物：SD系 (Crj:CD (SD)) ラット

(雄6週齢、雌8週齢：体重 雄240～266g、雌206～230g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を、前日に刈毛した躯幹背部皮膚約4×5cm (総体表面積の10%相当) に24時間閉塞塗布した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >2000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

臨床症状、体重変化及び剖検において異常は認められなかった。

15.0%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 11)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：15.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール 15.0%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 85.0%

試験動物：SD系ラット (6週齢：体重 雄211.1~220.7g、雌145.5~162.0g)
 1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

試験方法：

実際濃度； 低暴露濃度群； 3.13g/m³
 高暴露濃度群； 3.98g/m³
 設定濃度； 低暴露濃度群； 3.1g/m³
 高暴露濃度群； 4.0 g/m³

※

※大気微量測定用グラスフィルターを用い10L/分の吸引速度で1分間採気し、ダストを捕集した。ダスト中の有効成分をHPLC法で分析し、気中の検体濃度を求めた。

粒子径分布； 高暴露濃度にほぼ相当する濃度 (4.14g/m³) のダストを別に発生させ (4.12g/m³)、アンダーセン大気用サンプラーを用い28.3L/分の吸引速度で3.5分間ダストを分級捕集し、粒度分布を求めた。

粒子径 (μm)	粒度分布 (%)
9.0 以上	11.1
5.8~9.0	20.4
4.7~5.8	17.2
4.7 以下	51.4

空気力学的質量中央径； 3.6 μm

幾何標準偏差； 1.8

ラットの呼吸器において、気管支より深部に到達し、沈着をおこす可能性のある粒子径4.7 μm 以下の粒子が、全捕集量の51.4%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

暴露条件；チャンバー容積 510L
通気量 103L/分
噴射圧 2.0kg/cm²

検体を粉塵発生器でダスト化し、4時間全身を暴露した。

試験項目；暴露中及び暴露後14日間、臨床症状及び生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後3、7及び14日に測定した。試験終了時に、全動物を解剖し肉眼的病理検査を行った。

結果：

性	LC ₅₀ (g/m ³) (95%信頼限界)	死亡開始 及び終了時期	症状の発現及び 消失時期	死亡例の認められな かった最高投与量 (g/m ³)
雄	>3.98 (-)	死亡例なし	暴露開始後1時間 から発現、暴露終 了後1時間までに 消失	3.98
雌	>3.98 (-)			

臨床症状としては、暴露中に両群の雌雄ほぼ全例にうずくまりが認められた。暴露終了直後では、高暴露濃度群の雌雄に尿失禁及び軽度な流涎が認められた。これらの症状は、暴露後1時間までには消失した。

剖検では、低暴露濃度群の雄1例で肺に赤色斑が認められたが、濃度依存性がないため、被験物質との関連は不明であった。体重は両群とも順調に増加し、異常は認められなかった。

15. 0%水和剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 19)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：15.0%水和剤

[組成] イミベンコナゾール 15.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 85.0%

試験動物：日本白色種ウサギ (9週齢：体重 2.1~2.3kg)

1群6匹 (雌雄各3匹)

試験期間：72時間観察

試験方法：適用前日に刈毛した軀幹背部皮膚に、検体0.5gを0.3mlの蒸留水で湿らせたガーゼパッチ (2.5×2.5cm) に塗布し、4時間暴露した。暴露後皮膚に残存している検体は精製水を含んだガーゼで軽く拭き取った。

観察項目：検体除去後1、24、48、及び72時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察した。判定は規定の方法 (農林水産省のガイドライン等に記載の評価基準) に従って行い、採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

変化	最高 評点	塗布後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

(注) 表の点数は6匹の平均値である。

皮膚刺激性変化は、塗布後のいずれの観察時間においても全く認められなかった。以上の結果から、15.0%水和剤は、ウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと考えられる。

15. 0%水和剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 14)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：15.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール 15.0%
 鉍物質微粉、界面活性剤等 85.0%

試験動物：日本白色種ウサギ (SPF) (9週齢：体重2.1~2.4kg)

非洗眼群：雄6匹、洗眼群：雄3匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体0.1gを片側の眼に投与し、3匹は投与2~3分後に精製水で約30秒間洗眼した。6匹については洗眼しなかった。反対側の眼は無処置対照とした。

観察項目：投与後1、24、48、72、96時間及び7日に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は59農蚕第4200号通達に記載の眼の反応の評価基準に従って行い、さらにDraizeの方法により角膜混濁範囲(評点の最大値4)及び分泌物(評点の最大値3)について評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	2.0	1.0	1.0	0	0	/
	角膜混濁範囲*	4	4.0	2.3	1.3	0	0	
	虹彩	2	0.7	1.0	0	0	0	
	結膜発赤	3	2.0	2.0	1.0	0.3	0	
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0	
	分泌物*	3	0.7	0	0	0	0	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	1.5	1.2	1.2	0.5	0	0
	角膜混濁範囲*	4	3.2	3.0	2.0	0.8	0	0
	虹彩	2	0.3	0.8	0.3	0.2	0	0
	結膜発赤	3	1.5	1.8	1.3	0.7	0.2	0
	結膜浮腫	4	0.7	0.7	0	0	0	0
	分泌物*	3	1.5	0.7	0.2	0	0	0

(注) 虹彩は充血、*はDraize法による評点

非洗眼群、洗眼群ともに角膜の混濁(評点1または2、混濁範囲評点1~4)、虹彩の充血(評点1、非洗眼群は5/6例)、結膜の発赤(評点1または2)、結膜の浮腫(非洗眼群のみ、評点1 4/6例)、分泌物(非洗眼群評点1~3、洗眼群評点1 2/3例)が認められた。これらの症状は投与後7日までは消失した。

非洗眼群に比べ洗眼群では、症状の消失がやや早い傾向が認められたが、症状の程度に差がみられなかったことから、洗眼の有効性は明らかでなかった。

以上の結果から、15.0%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、可逆性で中等度の刺激性があるものと考えられる。

15.0%水和剤（1000倍希釈液）のウサギを用いた眼刺激性試験

（資料 15）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1989年

検体の純度：15.0%水和剤の1000倍水希釈液

〔組成〕15.0%水和剤を蒸留水で1000倍（w/v）に希釈した液

試験動物：日本白色種ウサギ（SPF）（10週齢：体重 2.0~2.3kg）

非洗眼群：雄6匹、洗眼群：雄3匹

試験期間：96時間観察

試験方法：検体を蒸留水で1000倍（w/v）に希釈し、その0.1mlを片側の眼に投与し、3匹は投与2~3分後に精製水で約30秒間洗眼した。6匹については洗眼しなかった。反対側の眼は無処置対照とした。

観察項目：投与後1、24、48、72、及び96時間に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は59農蚕第4200号通達に記載の眼の反応の評価基準に従って行い、さらにDraizeの方法により角膜混濁範囲（評点の最大値4）及び分泌物（評点の最大値3）について評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

項目		最高 評点	投与後時間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0
	角膜混濁範囲*	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0.3	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	分泌物*	3	0	0	0	0	0
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0
	角膜混濁範囲*	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0.2	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	分泌物*	3	0	0	0	0	0

（注）虹彩は充血、*はDraize法による評点

以上の結果から、イミペンコナゾール15.0%水和剤の1000倍水希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと考えられる。

15.0%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料22)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: 15.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール	15.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等	85.0%

試験動物: Hartley系モルモット (5週齢: 体重 397~445g)

1群雄5~20匹 (検体投与群20匹、検体対照群10匹、DNCB投与群及びDNCB対照群各5匹)

試験期間: 37日間 (惹起暴露後48時間観察)

試験方法: [Buehler法]

用量設定;

感作暴露 I ; 適用前日に動物の左腹側部を約6×6cmの大きさに刈毛し、検体0.4mlを塗布した約2×2cmの木綿製フランネル (パッチ) を6時間閉塞貼付した。

検体対照群は蒸留水を、陽性対照のDNCB投与群は0.1%DNCBアセトン溶液を、DNCB対照群はアセトンを、それぞれ0.4ml同様に適用した。

感作暴露 II ; 感作暴露 I の7日後に、同様の方法で行った。

感作暴露 III ; 感作暴露 II の7日後に、同様の方法で行った。

惹起暴露 I ; 感作暴露 III (最終感作) の13日後に、動物の右腹側部を約6×6cmの大きさに刈毛し、翌日 (最終感作の14日後)、検体または0.1%DNCBアセトン溶液各0.4mlを、感作暴露と同様の方法で6時間閉塞貼付した。

惹起暴露 II ; 惹起暴露 I で検体投与群に陽性の皮膚反応が認められたため、再確認のために検体投与群と検体対照群について、惹起暴露 I の7日後に同様の方法で2回目の惹起暴露を行った。

観察項目: 惹起暴露後24及び48時間に、投与部位皮膚の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結果：各群の陽性率は次表のとおりである。

	惹起暴露後の観察時間	陽 性 率 (%)			
		検体投与群	検体対照群	DNCB投与群	DNCB対照群
惹起暴露Ⅰ (1回目)	24時間	45 (9/20)	0 (0/10)	100 (5/5)	0 (0/5)
	48時間	40 (8/20)	0 (0/10)	100 (5/5)	0 (0/5)
惹起暴露Ⅱ (2回目)	24時間	55 (11/20)	0 (0/10)	—	—
	48時間	45 (9/20)	0 (0/10)	—	—

(注) () 内は陽性動物数/供試動物数を示す

検体投与群では、陽性の皮膚反応が8～11例に認められ、検体対照群では、全く皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照のDNCB投与群では、全例に陽性の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、15.0%水和剤は、中等度の皮膚感作性があるものと考えられる。

5.0%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 5)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: 5.0%乳剤

[組成] イミベンコナゾール 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物: SD系 (Crj: CD (SD)) ラット

(6週齢: 体重 雄127~136g、雌107~115g) 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を精製水に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前に約17時間絶食を行った。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に、測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与3時間後から発現 投与2日後までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状としては、雌雄ともに自発運動量の減少、歩行失調が認められた。体重変化及び剖検では、異常は認められなかった。

5.0%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 6)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: 5.0%乳剤

[組成] イミベンコナゾール 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物: ICR系 (Crj: CD-1 (ICR)) マウス

(6週齢: 体重: 雄27.2~29.0g、雌21.6~25.4g) 1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を精製水に懸濁し、1回強制経口投与した。投与前に約4時間絶食を行った。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与30分後から発現 投与1日後までに消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

臨床症状としては、雌雄ともに自発運動量の減少、歩行失調が認められた。体重変化及び剖検では、異常は認められなかった。

5.0%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 9)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：5.0%乳剤

[組成] イミベンコナゾール 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物：SD系 (Crj; CD (SD)) ラット

(雄6週齢、雌8週齢：体重 雄244~257g、雌204~224g) 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体原液を、前日に刈毛した躯幹背部皮膚約4×5cm (総体表面積の10%相当) に24時間閉塞塗布した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後3、7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >2000 (-)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

臨床症状、体重変化及び剖検において異常は認められなかった。

5.0%乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 12)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：5.0%乳剤

[組成] イミベンコナゾール 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物：SD系 (Crj:CD (SD)) ラット

(6週齢：体重 雄213.3~220.6g、雌155.5~170.6g) 1群雌雄各6匹

試験期間：14日間観察

試験方法：

実際濃度； 低暴露濃度群；3.36g/m³

高暴露濃度群；4.98g/m³

設定濃度； 低暴露濃度群；3.8g/m³

高暴露濃度群；5.0 g/m³

※

※大気微量測定用グラスフィルターを用い10L/分の吸引速度で1分間または1.5分間採気し、ミストを捕集した。ミスト中の有効成分をHPLC法で分析し、気中の検体濃度を求めた。

粒子径分布； 高暴露濃度にほぼ相当する濃度 (4.98g/m³) のミストを別に発生させ (5.02g/m³)、アンダーセン大気用サンプラーを用い28.3L/分の吸引速度で5分間ミストを分級捕集し、粒度分布を求めた。

粒子径 (μm)	粒度分布 (%)
9.0 以上	0.8
5.8~9.0	2.4
4.7~5.8	2.5
4.7 以下	94.4

空気力学的質量中央径；1.5 μm

幾何標準偏差； 1.9

ラットの呼吸器において、気管支より深部に到達し、沈着をおこす可能性のある粒径4.7 μm 以下の粒子が、全捕集量の94.4%であった。

暴露条件； チャンバー容積 510L

通気量 105L/分

噴射圧 2.0~4.0kg/cm²

検体原液をガラス製二流体ネブライザーを用いてミスト化し、4時間全身を暴露した。

試験項目； 暴露中及び暴露後14日間、臨床症状及び生死を観察した。体重は暴露直前、暴露後3、7及び14日に測定した。試験終了時に、全動物を解剖し肉眼的病理検査を行った。

結果：

性	LC ₅₀ (g/m ³) (95%信頼限界)	死亡開始 及び終了時期	症状の発現及び 消失時期	死亡例の認められな かった最高投与量 (g/m ³)
雄	>4.98 (-)	死亡例なし	暴露開始後2時間 から発現、暴露終 了後2日までに消 失	4.98
雌	>4.98 (-)			

臨床症状としては、暴露中に高暴露濃度群の雌雄ほぼ全例にうずくまり及び流涎が認められた。暴露終了直後では、両暴露濃度群の雌雄に、ラッセル音、尿失禁（下腹部の濡れ）、軽度な流涎が認められ、さらに高暴露濃度群では、軽度な自発運動量減少が雌雄の全例に認められた。これらの症状は、ラッセル音については暴露後2日までに、その他の症状については暴露後1日までに消失した。体重は両群とも順調に増加し、剖検では検体によると考えられる異常所見は認められなかった。

5.0%乳剤のウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 20)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：5.0%乳剤

[組成] イミペンコナゾール 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物：日本白色種ウサギ（9週齢：体重 2.1～2.4kg）
1群6匹（雌雄各3匹）

試験期間：72時間観察

試験方法：適用前日に刈毛した躯幹背部皮膚に、ガーゼパッチ（2.5×2.5cm）を貼付し、パッチの内側に0.5mlの検体原液を滴下、4時間暴露した。暴露後皮膚に残存している検体は精製水を含んだガーゼで軽く拭き取った。

観察項目：検体除去後1、24、48、及び72時間に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。判定は規定の方法（農林水産省のガイドライン等に記載の評価基準）に従って行い、採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

変 化	最高 評点	塗 布 後 時 間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0	0	0	0

(注) 表の点数は6匹の平均値である。

皮膚刺激性変化は、塗布後のいずれの観察時間においても全く認められなかった。以上の結果から、5.0%乳剤は、ウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと考えられる。

5.0%乳剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 16)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年 : 1989年

検体の純度 : 5.0%乳剤

[組成] イミペンコナゾール 5.0%
有機溶剤、界面活性剤等 95.0%

試験動物 : 日本白色種ウサギ (SPF) (9週齢 : 体重 2.1~2.4kg)
非洗眼群 : 雄6匹、洗眼群 : 雄3匹

試験期間 : 7日間観察

試験方法 : 検体原液0.1mlを片側の眼に投与し、3匹は投与2~3分後に精製水で約30秒間洗眼した。6匹については洗眼しなかった。反対側の眼は無処置対照とした。

観察項目 : 投与後1、24、48、72、96時間及び7日に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。判定は59農蚕第4200号通達に記載の眼の反応の評価基準に従って行い、さらに Draizeの方法により角膜混濁範囲(評点の最大値4)及び分泌物(評点の最大値3)について評価した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	7日	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	2.0	2.0	1.3	0.7	0.3	0
	角膜混濁範囲*	4	3.7	3.3	2.3	1.0	0.3	0
	虹彩	2	0.7	1.0	0.3	0	0	0
	結膜発赤	3	1.3	2.0	1.0	1.0	0.7	0
	結膜浮腫	4	1.0	1.0	0	0	0	0
	分泌物*	3	3.0	1.3	0.7	0.3	0.3	0
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	1.7	1.7	1.0	0.7	0.2	0
	角膜混濁範囲*	4	3.3	3.3	2.3	1.3	0.2	0
	虹彩	2	0.5	0.3	0.2	0.2	0.2	0
	結膜発赤	3	1.0	2.0	1.2	1.0	0.7	0
	結膜浮腫	4	1.0	1.0	0	0	0	0
	分泌物*	3	0.5	0.7	0	0	0	0

(注) 虹彩は充血、*はDraize法による評点

非洗眼群、洗眼群ともに角膜の混濁(評点1または2、混濁範囲評点1~4)、虹彩の充血(評点1、非洗眼群は3/6例)、結膜の発赤(評点1または2)、結膜の浮腫(評点1)、分泌物(非洗眼群評点1または2 5/6例、洗眼群評点1~3)が認められた。これらの症状は投与後7日までは消失した。

非洗眼群に比べ洗眼群では、症状の消失がやや早い傾向が認められたが、症状の程度に差がみられなかったことから、洗眼の有効性は明らかでなかった。

以上の結果から、5.0%乳剤はウサギの眼粘膜に対して、可逆性で中等度の刺激性があるものと考えられる。

5.0%乳剤（500倍希釈液）のウサギを用いた眼刺激性試験

（資料 17）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1989年

検体の純度：5.0%乳剤の500倍水希釈液

〔組成〕5.0%乳剤を蒸留水で500倍（v/v）に希釈した液

試験動物：日本白色種ウサギ（SPF）（10週齢：体重 2.0~2.3kg）

非洗眼群：雄6匹、洗眼群：雄3匹

試験期間：96時間観察

試験方法：検体を蒸留水で500倍（v/v）に希釈し、その0.1mlを片側の眼に投与し、3匹は投与2~3分後に精製水で約30秒間洗眼した。6匹については洗眼しなかった。反対側の眼は無処置対照とした。

観察項目：投与後1、24、48、72、及び96時間に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

判定は59農蚕第4200号通達に記載の眼の反応の評価基準に従って行い、さらに Draizeの方法により角膜混濁範囲（評点の最大値4）及び分泌物（評点の最大値3）について評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、次表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	
洗眼群 (3匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0
	角膜混濁範囲*	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	分泌物*	3	0	0	0	0	0
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	4	0	0	0	0	0
	角膜混濁範囲*	4	0	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0	0	0	0
	結膜発赤	3	0	0	0	0	0
	結膜浮腫	4	0	0	0	0	0
	分泌物*	3	0	0	0	0	0

（注）虹彩は充血、*はDraize法による評点

非洗眼群、洗眼群ともに眼の刺激性変化は全く認められなかった。

以上の結果から、5.0%乳剤の500倍水希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して、刺激性はないものと考えられる。

5.0%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料23)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：5.0%乳剤

[組成] イミベンコナゾール	5.0%
有機溶剤、界面活性剤等	95.0%

試験動物：Hartley系モルモット（5週齢：体重 357～428g）

1群雄5～20匹（検体投与群20匹、検体対照群10匹、DNCB投与群及びDNCB対照群各5匹）

試験期間：37日間（惹起暴露後48時間観察）

試験方法：[Buehler法]

用量設定；

感作暴露Ⅰ；適用前日に動物の左腹側部を約6×6cmの大きさに刈毛し、検体原液0.4mlを塗布した約2×2cmの木綿製フランネル（パッチ）を6時間閉塞貼付した。
検体対照群は蒸留水を、陽性対照のDNCB投与群は0.1%DNCBアセトン溶液を、DNCB対照群はアセトンを、それぞれ0.4ml同様に適用した。

感作暴露Ⅱ；感作暴露Ⅰの7日後に、同様の方法で行った。

感作暴露Ⅲ；感作暴露Ⅱの7日後に、同様の方法で行った。

惹起暴露Ⅰ；感作暴露Ⅲ（最終感作）の13日後に、動物の右腹側部を約6×6cmの大きさに刈毛し、翌日（最終感作の14日後）、検体または0.1%DNCBアセトン溶液各0.4mlを、感作暴露と同様の方法で6時間閉塞貼付した。

惹起暴露Ⅱ；惹起暴露Ⅰで検体投与群に陽性の皮膚反応が認められたため、再確認のために検体投与群と検体対照群について、惹起暴露Ⅰの7日後に同様の方法で2回目の惹起暴露を行った。

観察項目：惹起暴露後24及び48時間に、投与部位皮膚の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結 果：各群の陽性率は次表のとおりである。

	惹起暴露後の観察時間	陽 性 率 (%)			
		検体投与群	検体対照群	DNCB投与群	DNCB対照群
惹起暴露Ⅰ (1回目)	24時間	25 (5/20)	0 (0/10)	80 (4/5)	0 (0/5)
	48時間	30 (6/20)	0 (0/10)	100 (5/5)	0 (0/5)
惹起暴露Ⅱ (2回目)	24時間	35 (7/20)	0 (0/10)	—	—
	48時間	45 (9/20)	0 (0/10)	—	—

(注) () 内は陽性動物数/供試動物数を示す。

検体投与群では、陽性の皮膚反応が5～9例に認められ、検体対照群では、全く皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照のDNCB投与群では、24時間後に80%、48時間後に100%の陽性の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、5.0%乳剤は、中等度の皮膚感作性があるものと考えられる。

30.0%水和剤（ドライフロアブル）のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 6-2)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1995年

検体の純度：30.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール 30.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 70.0%

試験動物：Crj: Wistar系ラット

(6週齢; 体重 雄 215~239g、雌142~171g) 1群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体は乳鉢で粉碎後、精製水を用いて懸濁し、その所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前約18時間絶食させた。

試験項目：一般症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後3、7、10及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、2550、3570、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与2日後に開始 投与3日後に終了
症状発現及び 消失時期	投与1日後に発現 投与3日後に消失
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3570
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 3570

一般症状において、5000mg/kgの雄で1~2日目に自発運動の低下(2/5~4/5例)、2日目に腹臥位(1/5例)が認められた。また、雌では1日目に横臥位(1/5例)、2日目によるめき歩行(2/5例)が認められ、死亡が2日目に1例認められた。

その他の群では症状は認められなかった。

体重において、5000mg/kgの雄で有意差のある体重増加の抑制が認められたが、7日目以降は順調に増加した。5000mg/kgの雌では対照群と同様な推移を示した。剖検において、全群異常は認められなかった。

30.0%水和剤（ドライフロアブル）のマウスにおける急性経口毒性試験（資料 6-3）

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1995年

検体の純度：30.0%水和剤

[組成] イミベンコナゾール 30.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 70.0%

試験動物：Crj：CD-1（ICR）系マウス

（6週齢；体重 雄 27.7～31.8g、雌18.4～24.7g）1群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体は乳鉢で粉碎後、精製水を用いて懸濁し、その所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前約18時間絶食させた。

試験項目：一般症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後3、7、10及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	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 5000

体重において、雄の3日目に有意差のある体重増加の抑制が認められたが、7日目以降は順調に増加した。雌では対照群と同様な推移を示した。

30.0%水和剤（ドライフロアブル）のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 9-2)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1995年

検体の純度：30.0%水和剤

[組成] イミペンコナゾール 30.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 70.0%

試験動物：Crj：Wistar系ラット

(雄 7週齢、雌 9週齢；体重 雄 273～293g、雌 238～253g)

1群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：投与前日に動物の背部皮膚を刈毛（約5×6cm）し、所定量の検体を塗布したリント布（約4×5cm）で24時間閉塞貼付した。貼付除去後、皮膚に残った検体を微温湯で洗い流した。

試験項目：一般症状及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後 3、7、10及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄 0, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄 2000

一般症状、投与部位、体重及び剖検において、雌雄ともに異常は認められなかった。

30.0%水和剤（ドライフロアブル）のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 20-2)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1995年

検体の純度：30.0%水和剤

[組成] イミベンコナゾール 30.0%
鋳物質微粉、界面活性剤等 70.0%

試験動物：日本白色種雄性ウサギ（12～13週齢：体重2.23～2.47kg）
1群6匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体0.5mlを塗布したガーゼパッチを、刈毛した動物の背中の皮膚（約2×3cm）に貼付した。暴露時間は4時間とし、パッチを除去して残存している検体は精製水を浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目：検体を除去後、1、24、48、72時間および7日後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察した。刺激性の変化は農林水産省の毒性試験ガイドラインの皮膚反応の評価に従って評価し、さらにDraize法の採点表にも準拠した。

結果：観察した刺激性の採点は次表のとおりである。

項目	最高 評点	塗布後時間					
		1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5～7日
紅斑・痂皮	4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0
浮腫	4	0.5	0.2	0	0	0	0
合計	8	0.7	0.4	0.2	0.2	0.2	0

(注) 表の点数は6匹の平均値である

塗布後1時間に紅斑（1例）、浮腫（3例）が認められたが、これらは、経時的に消失し、5日目には消失した。また、4日目に落屑が認められたが、7日目には消失した。

以上の結果から、30.0%水和剤はウサギの皮膚に対して皮膚刺激性があると考えられるが、Draize法で評価した結果、「弱い刺激物」として分類された。

30.0%水和剤（ドライフロアブル）のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料17-2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1995年

検体の純度: 30.0%水和剤

[組成] イミベンコナゾール 30.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 70.0%

試験動物: 日本白色種ウサギ (13~14週齢: 体重1.78~2.41kg)

非洗眼群: 雄6匹、洗眼群: 雄3匹

試験期間: 72時間観察

試験方法: 検体0.1gをウサギの左眼に投与し、3匹は2分後に適量(20ml以上)の精製水で洗眼した。残りの6匹は洗眼しなかった。右眼は無処置対照とした。

観察項目: 投与後、1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。

刺激性の変化は農林水産省の毒性試験ガイドラインに記載された眼の採点表に従って評価し、さらにDraizeの方法にも準拠し評価した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高 採点	投与後時間				
		1時間	24時間	48時間	72時間	
洗眼群 3匹平均	角膜	4	0	0	0	0
	角膜混濁範囲*	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0.7	0	0
	結膜発赤	3	1.0	0.7	0.7	0
	結膜浮腫	4	0	0.7	0	0
	分泌物*	3	0	0.7	0	0
非洗眼群 6匹平均	角膜	4	0	0	0	0
	角膜混濁範囲*	4	0	0	0	0
	虹彩	2	0	0.5	0.2	0
	結膜発赤	3	1.0	1.0	0.7	0
	結膜浮腫	4	1.0	0.8	0.2	0
	分泌物*	3	1.0	0.8	0.3	0

(注) *はDraize法による評価

洗眼群では適用1時間後に結膜の発赤(採点1)が全例に、24時間後に虹彩の充血と結膜の発赤及び浮腫(各採点1)が各2例に認められた。これらの反応は72時間後には消失した。

非洗眼群では、適用1時間後に結膜の発赤及び浮腫(各採点1)が認められ、24時間後にはさらに虹彩の充血(採点1)が認められた。これらの反応は72時間後には消失した。

以上の結果から、30.0%水和剤はウサギの眼の刺激に対して刺激性があると判断された。なお、Draize法で評価した結果、本検体は「軽度刺激物」に分類された。

30.0%水和剤（ドライフロアブル）のモルモットを用いた皮膚感作性試験（資料23-2）

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：30.0%水和剤

[組成]	イミベンコナゾール	30.0%
	鋳物質微粉、界面活性剤等	70.0%

試験動物：Hartley系雄性モルモット（4週齢：320～380g）

1群10～20匹（検体投与群20匹、検体対照群10匹、DNCB投与群10匹、
DNCB対照群10匹）

試験期間：30日間（惹起後48時間観察）

試験方法：[Buehler法]

用量設定；

感作暴露Ⅰ；適用前日に動物の左腹側部約5×5cmを剪毛し、検体0.5mlを塗布した約2.5×2.5cmのリント布をサージカルテープで被覆固定し、6時間の閉塞貼布をした。検体対照群には媒体を、陽性対照のDNCB投与群は0.5%－DNCB70%エタノール溶液を、DNCB対照群には媒体をそれぞれ0.5mlを同様に適用した。

感作暴露Ⅱ；感作暴露Ⅰの7日後に同様の方法で行った。

感作暴露Ⅲ；感作暴露Ⅱの7日後に同様の方法で行った。

惹起暴露；感作暴露Ⅲの13日後に動物の右腹側部を約5×5cmの大きさに剪毛し、翌日、検体投与及び検体対照群には、検体の6w/v%水溶液0.5mlを、DNCB投与群及び対照群には0.1%－DNCB 40%エタノール溶液0.5mlを感作暴露と同様の方法で6時間閉塞貼布した。

観察項目：惹起暴露後24時間及び48時間に投与部位の皮膚反応を観察した。

結果：各群の陽性率は次表のとおりである。

群	供試動物数	検体濃度 (%)	感 作 反 応 数										平均評点		陽性動物数		感作率(%)				
			皮膚反応評点										24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間			
			24時間					48時間													
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	24時間	48時間	24時間	48時間	24時間	48時間			
検 体	感作群	20	6	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	10	-	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 (DN CB)	感作群	10	0.5	0	0	7	8	0	0	0	0	10	0	0	0	3.5	3.7	10	10	100	100
				0	8	2	0	0	0	0	3	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	対照群	10	-	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- (注) 1. 検体濃度は感作暴露時の濃度
 2. 各項目において上段は紅斑、下段は浮腫の評点
 3. 皮膚反応に対する最高評点は8 (紅斑4、浮腫4の合計)
 4. 感作率 (%) = (陽性動物数 / 供試動物数) × 100

惹起暴露後、24時間及び48時間において、検体投与群及び検体対照群で皮膚反応は認められなかった (感作率0%)。

一方、陽性対照のDN CB投与群では、全例に陽性の皮膚反応が認められた (陽性率100%)。

以上の結果から、30.0%水和剤はモルモットに対し、皮膚感作性はないと考えられる。

0.02%エアゾル（原液）のラットにおける急性経口毒性試験（資料 6-4）

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1998年

検体の純度：0.02%エアゾル（噴射剤を除いた原液）

[組成] イミペンコナゾール 0.0306 %
有機溶剤等 99.9694 %

試験動物：Sprague-Dawley CD系ラット

（8～12週齢；体重 雄 225～245g、雌 202～215g）1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体はそのまま使用し、比重測定後、所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前一晚絶食させた。

試験項目：一般症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄、雌 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	投与後30分に発現 投与後4日に終了
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 5000

一般症状について、全ての動物に運動失調及び円背位が認められた。また、付加的に認められた症状は、嗜眠、口周辺の赤色／褐色の着色、立毛、呼吸頻度の減少、呼吸困難及び喘鳴であった。これらの症状は、4日後には回復した。

体重変化及び剖検について、雌雄とも異常は認められなかった。

0.02%エアゾル（原液）のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 6-5)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1998年

検体の純度： 0.02%エアゾル（噴射剤を除いた原液）

[組成] イミベンコナゾール 0.0306 %
有機溶剤等 99.9694 %

試験動物： 白色 CD-1 系 マウス
(6~8 週齢；体重 雄 21~24g、雌 22~23g) 1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

方法： 検体はラッカセイ油 BP で懸濁し、所定量を 1 回強制経口投与した。動物は投与前 3~4 時間絶食させた。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察し、体重を投与直前、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄、雌 >5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 30 分に開始 投与後 2 日に終了
症状発現及び 消失時期	投与後 30 分に発現 投与後 7 日に終了
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 ——

死亡例について、雄 1 例が投与 1 日後に、雌 2 例が投与 30 分後及び 1 日後に認められた。

一般症状について、全動物に共通して円背位、嗜眠、眼瞼下垂、呼吸頻度の減少及び流涎の増加が認められた。付加的に運動失調、立毛、虚脱、斜め歩行及び呼吸困難が認められた。

体重変化について、雌雄とも異常は認められなかった。

剖検について、死亡した動物では、肺出血、肝臓・腎臓の暗調化、胃上皮の剥離が認められた。試験終了時に屠殺した動物に異常は認められなかった。

0.02%エアゾル（原液）のラットにおける急性経皮毒性試験

（資料 9-3）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1998年

検体の純度：0.02%エアゾル（噴射剤を除いた原液）

〔組成〕 イミベンコナゾール 0.0306 %
有機溶剤等 99.9694 %

試験動物：Sprague-Dawley CD系ラット

（8～12週齢；体重 雄 205～226g、雌 202～224g）1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：投与24時間前に刈毛した動物の背部および腹側部皮膚（体表の約10%）に、あらかじめ蒸留水で湿らせたガーゼに検体を塗布し、24時間半閉塞適用した。適用後、蒸留水で湿らせた脱脂綿で残存した検体を拭きとった。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄、雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000

一般症状、体重変化及び剖検について、雌雄ともに異常は認められなかった。
認められた皮膚刺激の徴候は、非常に軽度の紅斑、剥離及び小さな痂皮であった。

0.02%エアゾル（原液）のラットにおける急性吸入毒性試験

（資料 12-2）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1998年

検体の純度：0.02%エアゾル（噴射剤を除いた原液）

〔組成〕イミペンコナゾール 0.0306 %
有機溶剤等 99.9694 %

試験動物：Crj:CD(SD)IGS ラット(SPF)

（5週齢；体重 雄 181~199g、雌 148~171g） 1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体をネブライザーでミスト化し、全身暴露用チャンバーを用いて4時間、1回の暴露を行った。

実際濃度；5400 mg/m³ (5.4 mg/L)

設定濃度；5000 mg/m³ (5.0 mg/L)

気中濃度の測定は暴露開始後、0.5、2.0、3.5 時間の各時点でグラスフィルターを用いて10L/分の流量で2分間捕集し、高速液体クロマトグラフィーで暴露濃度を測定した。

粒子径の測定には8段階分級アンダーセンサンプラーを用いて5分間捕集し粒度分布を求めた。

設定濃度 (mg/m ³)	5400
実際濃度 (mg/m ³)	5000
粒子径分布 (%)	
≥9.0 (μm)	3.48
5.8~9.0	9.41
4.7~5.8	4.77
3.3~4.7	20.29
2.1~3.3	17.89
1.1~2.1	10.63
0.7~1.1	8.07
0.4~0.7	7.85
≤0.4	17.60
質量基準空気動力学的中位径(μm)	1.7
(幾何標準偏差)	(3.1)
呼吸可能な粒子(<9μm)の割合(%)	96.51
チャンパー容積 (L)	510
チャンパー内通気量(L/分)	105
暴露条件	ミスト、4時間、全身暴露

試験項目：暴露後14日間中毒症状及び生死を測定した。体重は投与日第1日として投与直前及び投与後4、8及び15日に測定した。観察終了後、全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	全身暴露
暴露量 (mg/m ³)	雄、雌 5400
L C ₅₀ (mg/m ³)	雄、雌 >5400
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	暴露終了直後から発現 暴露後3日で消失
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/m ³)	雄、雌 5400

一般症状について、暴露終了直後から自発運動の減少が雌雄とも全例に認められ、2日目には消失した。暴露後2日の雄1例について、鼻周囲の汚れが認められたが、3日目には消失した。体重変化、剖検については、雌雄とも異常は認められなかった。

0.02%エアゾル（原液）のウサギにおける皮膚刺激性試験

（資料 20-3）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1998年

検体の純度：0.02%エアゾル（噴射剤を除いた原液）

〔組成〕 イミペンコナゾール 0.0306 %
有機溶剤等 99.9694 %

試験動物：ニュージーランド白色種雄性ウサギ（9～10週齢：体重 1.74～2.24kg）
1群雄6匹

試験期間：7日間観察

試験方法：検体0.5gを塗布したガーゼパッチを、刈毛した動物の背中の皮膚（約2.5cm四方）に貼付した。暴露時間は4時間とし、パッチを除去して残存している検体は蒸留水を浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目：検体を除去後、1、24、48、72時間及び4、6、7日後に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無を観察した。刺激性の変化は農水省ガイドラインの刺激反応の基準に従って採点し、A.F.N.O.Rの皮膚刺激性強度基準に従って分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表の通りである。

項目	最高 評点	塗布後時間						
		1時間	24時間	48時間	72時間	4日	6日	7日
紅斑・痂皮	4	1.8	2.0	1.2	1.2	0.7	0.2	0.0
浮腫	4	3.8	2.0	1.0	0.2	0.2	0.0	0.0
合計	8	5.6	4.0	2.2	1.4	0.9	0.2	0.0

（注） 表の点数は6匹の平均値

適用1時間後、評価点1～2の紅斑および評価点3～4の浮腫が全例に認められた。これらの症状は適用24時間以降、経時的に回復し、適用7日後には全例で消失した。その他の症状として、適用4日および6日後の各2例に落屑が認められた。

以上の結果から、0.02%エアゾルはウサギの皮膚刺激性に対し「中等度の刺激性物質」と分類された。

0.02%エアゾルのウサギにおける眼刺激性試験

(資料 17-3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1998年

検体の純度: 0.02%エアゾル

[組成] イミベンコナゾール 0.02 %
有機溶剤、噴射剤等 99.98 %

試験動物: 日本白色種の雄性ウサギ (9~10 週齢: 体重 1.89~2.30kg)

非洗眼群: 雄 6 匹、洗眼群: 雄 3 匹

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体を片眼に前方約 10cm の距離から約 1 秒間スプレー剤を噴射し、3 匹は投与 3 分後、約 100mL の生理食塩液で洗眼した。6 匹については洗眼しなかった。他方の眼は無処置対照とした。

観察項目: 投与後 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。判定は、農薬の毒性試験法ガイドラインに記載された眼の反応の評価基準に従い、さらに Draize の方法により角膜混濁範囲及び分泌物について評価した。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高* 評点	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (6匹平均)	角膜混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	0.8	0.3	0.0
		浮腫	4	0.8	0.2	0.0	0.0
		分泌物	3	0.5	0.0	0.0	0.0
合計**			110	4.7	2.0	0.7	0.0
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	0.7	0.0	0.0
		浮腫	4	0.7	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	0.0	0.0	0.0	0.0
合計**			110	3.3	1.3	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)

非洗眼群では投与 1 時間後より評価点 1 の結膜の発赤が全例に、評価点 1 の浮腫が 5 例に、評価点 1 の分泌物が 1 例に認められた。これらの症状は投与 24 時間以降に回復し、投与 72 時間後には消失した。角膜混濁及び虹彩には異常は認められなかった。

一方洗眼群では、投与 1 時間後評価点 1 の結膜の発赤が全例に、評価点 1 の浮腫が 1 例に認められた。これらの症状は投与 48 時間後には消失した。

以上の結果から、洗眼群、非洗眼群で症状が認められたが、農水省のガイドラインでは、評価点 1 の結膜の発赤及び浮腫は陽性としなため、0.02%エアゾルはウサギの眼刺激性に対して刺激性はないと評価された。

0.02%エアゾル（原液）のモルモットを用いた皮膚感作性試験

（資料 23-3）

試験機関：

〔GLP対応〕

報告書作成年：1998年

検体の純度：0.02%エアゾル（噴射剤を除いた原液）

〔組成〕	イミペンコナゾール	0.0306 %
	有機溶剤等	99.9694 %

試験動物：Hartley系雌モルモット（6週齢：320～394g）

1群 10～20匹 [検体投与群 20匹、DNCB投与群 10匹、
陰性対照群 20匹（検体対照群 10匹、DNCB対照群 10匹）]

試験期間：30日間（惹起後48時間観察）

試験方法：〔Buehler法〕

用量設定；

感 作；投与前日に動物の左腹側部を刈毛し、検体投与群では原液 0.2mL を、DNCB 投与群では 1.0%・DNCB エタノール溶液 0.2mL を約 2×2cm のリント布に広げ、サージカルテープで固定し、6 時間の閉塞貼付をした。この投与操作を 1 週間間隔で 3 回繰り返した。対照群として、検体対照群では注射用蒸留水 0.2mL を、陽性対照群では 80%・エタノール溶液 0.2mL を投与群と同様に投与した。

誘 発；最終感作の後 2 週間目前日に右腹部を剪毛し、検体投与群では 6.0%溶液 0.2mL を、陽性対照群には 0.1%・DNCB アセトン溶液 0.2mL を約 2×2cm のリント布に広げ、感作と同様の手順で 6 時間の閉塞貼付をした。検体対照群では注射用蒸留水 0.2mL を、陽性対照群では 0.1%・DNCB アセトン溶液 0.2mL を投与群と同様に投与した。対照群として、検体対照群では 6.0%溶液 0.2mL を、陽性対照群では 0.1%・エタノール溶液 0.2mL を投与群と同様に投与した。

観察項目：誘発物質除去後 24 及び 48 時間に投与部位の皮膚反応（紅斑及び浮腫）を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結果：各群の感作変化が認められた動物数は次表のとおりである。

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性動物数		
				24時間					48時間							
	感作	誘発		皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	
0			1	2	3	4	0	1		2	3	4				
検体	原液	6.0% 検体	20	17	3	0	0	0	3/20	17	3	0	0	0	3/20	0/20
	溶媒	6.0% 検体	10	8	2	0	0	0	2/10	8	2	0	0	0	2/10	0/10
陽性対照	1.0% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	2	8	0	10/10	0	0	3	7	0	10/10	10/10
	溶媒	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0/10

(注) 1.皮膚反応に対する最高評点は8 (紅斑 4、浮腫 4の合計)

誘発後、検体投与群の24時間及び48時間で評点1の紅斑が3例に認められた。しかし、対照群においても評点1の紅斑が認められたため、検体投与群で認められた紅斑は刺激性に起因した変化と考えられ、皮膚感作に関する変化ではないと判断された。

一方、陽性対照のDNCB投与群では、全例に陽性の皮膚反応が認められた。

以上の結果から、0.02%エアゾルはモルモットに対し、皮膚感作性はないと考えられる。

0.75%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 6-6)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：2001年

検体の純度：0.75%粉剤

[組成] イミペンコナゾール 0.75 %
 鋳物質微粉、凝集剤等 99.25 %

試験動物：Sprague-Dawley CD(Crl:CD[®](SD)IGS BR)系ラット
(約8週齢；体重 雄 207~226g、雌 215~246g) 1群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を蒸留水で懸濁させた後、所定量を1回強制経口投与した。動物は投与前一晚絶食させた。

試験項目：一般症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄、雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状発現なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000

一般症状、体重変化、剖検について、雌雄ともに異常は認められなかった。

0.75%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 9-4)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2001年

検体の純度: 0.75%粉剤

[組成] イミベンコナゾール 0.75 %
 鋳物質微粉、凝集剤等 99.25 %

試験動物: Sprague-Dawley CD(Crl:CD®(SD)IGS BR)系ラット
 (約8週齢; 体重 雄 222~255g、雌 200~226g) 1群雌雄各 5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 投与24時間前に刈毛した動物の背部および腹側部皮膚(体表の約10%)に、あらかじめ蒸留水で湿らせたガーゼに検体を塗布し、24時間半閉塞適用した。適用後、蒸留水で湿らせた脱脂綿で残存した検体を拭きとった。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄、雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状発現なし
毒性徴候の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄、雌 2000

一般症状、体重変化及び剖検について、雌雄ともに異常は認められなかった。

0.75%粉剤のウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 20-4)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：2001年

検体の純度：0.75%粉剤

[組成] イミベンコナゾール 0.75 %
鋳物質微粉、凝集剤等 99.25 %

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ (12~16週齢：体重 2.62~2.79kg)
1群雄3匹

試験期間：72時間観察

試験方法：検体 0.5g を塗布したガーゼパッチを、刈毛した動物の背中の皮膚 (約 2.5cm 四方) に貼付した。暴露時間は4時間とし、パッチを除去して残存している検体は蒸留水を浸した脱脂綿で拭き取った。

観察項目：検体を除去後、1、24、48 および 72 時間後に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察した。刺激性の変化は Draize 法の採点表に準拠した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次表のとおりである。

項目	最高 評点	塗布後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

(注) 表の点数は3匹の平均値である

試験期間を通じて、皮膚刺激性の徴候は認められなかった。

以上の結果から、0.75%粉剤の皮膚刺激指数は0.0であり、Draizeの分類表に従って、ウサギの皮膚刺激性は「非刺激性物質」と分類された。

0.75%粉剤のウサギにおける眼刺激性試験

(資料 17-4)

試験機関：
〔GLP対応〕
報告書作成年：2001年

検体の純度：0.75%粉剤

〔組成〕 イミペンコナゾール 0.75 %
 鉱物質微粉、凝集剤等 99.25 %

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ（12～16週齢：体重 2.63～2.96kg）
 非洗眼群：3匹（雄1匹、雌2匹）

試験期間：72時間観察

試験方法：検体0.1mlをウサギの右眼に適用した。洗眼は行わなかった。左眼は無処置対照とした。

観察項目：投与後、1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性を観察した。
 刺激性の変化はDraizeの方法に準拠した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目		最高* 評点	投 与 後 時 間				
			1時間	24時間	48時間	72時間	
非洗眼群 (3匹平均)	角膜	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	混濁	面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.7	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	1.3	0.3	0.0
		浮腫	4	2.0	1.0	0.0	0.0
		分泌物	3	2.3	1.0	0.0	0.0
		合計**	110	16.0	6.7	0.7	0.0

*：判定基準の最高評点 **：Draize法による評価点（最高110点）

角膜に対する反応は認められなかった。

虹彩では、適用1時間後、評点1の虹彩の炎症が2例に認められた。

結膜では、適用1時間後、評点2の発赤および浮腫が全例に、評点2～3の分泌物が全例に認められた。この反応は48～72時間後には消失した。

以上の結果から、0.75%粉剤の眼刺激性はKayとCalandra分類法に従って「軽度の刺激性」と分類された。

0.75%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 23-4)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：2001年

検体の純度：0.75%粉剤

[組成]	イミペンコナゾール	0.75 %
	鋳物質微粉、凝集剤等	99.25 %

試験動物：Hartley系モルモット（8～12週齢；328～445g）
1群雄10～20匹（検体投与群20匹、検体対照群10匹）

試験期間：30日間（惹起後48時間観察）

試験方法：[Buehler法]

用量設定；

感作暴露；あらかじめ動物の左腹側部を刈毛し、検体投与群では75w/w%の検体を約2×2cmのリント布に広げ、外科用テープで固定し、6時間の閉塞貼付をした。各投与群の対照群は溶媒のみを用いて同様に閉塞貼付した。この感作手順を7及び14日後にも実施し、合計3回行った。

惹起暴露；最終感作暴露の14日後に動物の右腹側部を刈毛し、検体投与群及び検体対照群に75及び50w/w%の検体を感作暴露と同様の方法で6時間閉塞貼付した。

観察項目；パッチ除去後24時間及び48時間に投与部位の皮膚反応（紅斑及び浮腫）を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は北興化学工業株式会社にある。

結 果： 各群の感作率は次表のとおりである。

群		供試動物数	皮膚反応	感作反応動物数								感作率 (%)				
				24時間				48時間								
感作	惹起			皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計	
				0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
75%検体	75%検体	20	紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
			浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	
	50%検体		紅斑	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0
			浮腫	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	
溶媒	75%検体	10	紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0
			浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	
	50%検体		紅斑	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0
			浮腫	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	

- (注) 1.皮膚反応に対する最高評点は8(紅斑 4、浮腫 4の合計)
 2.感作率(%) = (陽性動物数/供試動物数) × 100
 3.注：感作率は総陽性動物数から算出
 4.陽性対照群には背景データを使用した。(実施日：2001年1月23日)

惹起暴露後、24時間及び48時間において、検体投与群及び検体対照群で皮膚反応は認められなかった(感作率0%)。

以上の結果から、0.75%粉剤はモルモットに対し、皮膚感作性はないと判断された。