

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

### (11) 慢性毒性および発癌性

1) ラットを用いた 24 ヶ月慢性経口毒性試験 (発癌性試験を含む)

(資料 No. 33)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

試験動物: Wistar 系ラット、1 群雌雄各 70 匹 (10000 ppm 投与群は雌雄各 20 匹)、試験開始時 5 週齢。10000 ppm 群を除き、投与 26 週時に各群雄雌各 8 匹、投与 52 及び 78 週時に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。投与 104 週時に全生存動物を屠殺した。

投与期間: 24 ヶ月間 (1974 年 9 月 3 日~1976 年 8 月 31 日)

投与方法: 検体を 10, 20, 30, 100, 1000 及び 10000 ppm の濃度で基礎飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって自由に摂取させた。

なお、対照群の動物には基礎飼料のみを同様に投与した。試験飼料を週 1 回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

各群雌雄とも特記すべき中毒症状及び行動異常は認められなかった。試験終了時の死亡率は下表のとおりであった。

死亡率 (%)

投与量 (ppm)		0	10	20	30	100	1000	10000
雄	52 週時	0	0	0	0	0	0	0
	78 週時	1.9	0	1.9	5.8	3.8	0	0
	104 週時	21.0	19.0	25.8	34.8	13.4	31.0	20.0
雌	52 週時	0	1.6	0	0	1.4	0	5.0 <sup>a</sup>
	78 週時	0	3.5	0	0	3.4	1.9	5.0
	104 週時	7.1	↑28.0	↑21.4	↑19.0	↑27.3	↑18.6	↑20.8

死亡率 (%): Sachs の生命表 (1959) により求めた。

<sup>a</sup>: 投与 2 週時に 1/20 例死亡 (申請者注: 死因の記載なし)

統計学的有意差: ↑:  $p < 0.05$  ( $\chi^2$  検定)

10000 ppm 投与群の雌で寿命に及ぼす投与の影響が認められた。

(申請者注: 報告書における「10000 ppm 投与群の雌で寿命に及ぼす投与の影響が認められた」との記載に関しては、同群雌 (20 匹) の 1 例が投与 2 週時に死亡したため、それ以降、投与 52 週時を経過するまで、死亡率が対照群の雌では 0%、10000 ppm 投与群の雌では 5% となり、10000 ppm 投与群の雌で動物の死亡時期が早まった印象を与えたため、このように記載されたと考えられる。しかし、その後の期間に同群雌の死亡率は対照群の死亡率より高くないことから、検体投与による寿命への影響はないものとする。)

体重変化: 投与開始から投与 26 週時までは週 1 回、投与 26 週時から投与 52 週時までは 2 週間に 1 回、投与 52 週時から投与終了時までは 4~5 週に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

体重変化 (雄)

0-13週

投与群\週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	0-13増分
10											↓ 97				
20															
30															
100						↓ 97		↓ 97			↓ 98	↓ 98	↓ 97	▽ 96	▽ 96
1000			▽ 96			▽ 96		↓ 98		↓ 98	↓ 98	▽ 97	▽ 97	▼ 97	▽ 96
10000		↓ 95	↓ 95	↓ 96	↓ 96	▽ 94	↓ 96	▽ 95	↓ 95	↓ 96	↓ 95	▽ 95	↓ 95	↓ 95	↓ 94

14-26週

投与群\週	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	0-26増分
10	↓ 98													
20														
30							↓ 98	▽ 96						
100	▽ 97	▽ 97	↓ 97	▽ 97	↓ 98	▽ 97	▼ 96	↓ 98	▼ 96	▼ 96	▽ 97	↓ 98	▽ 97	▽ 97
1000	▼ 96	▽ 97	▼ 96	▼ 96	↓ 97	▼ 96	▼ 96	▼ 95	▽ 97	▼ 95	▼ 96	▼ 97	▼ 96	▼ 95
10000	↓ 94	↓ 94	↓ 93	↓ 95		↓ 95	↓ 95	▽ 94	↓ 95	▼ 92	↓ 95	↓ 95	▽ 94	▽ 93

28-52週

投与群\週	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	0-52増分
10									↓ 97	↓ 97		↓ 97	▽ 97	▽ 96
20														
30										▽ 97				
100	▽ 97	↓ 98	↓ 98	▽ 97	↓ 97	▽ 97	▽ 97	↓ 98	▼ 96	▼ 95	▽ 97	▽ 97	↓ 97	↓ 97
1000	▼ 96	▼ 96	▽ 96	▼ 96	▼ 96	▼ 96	▼ 95		▼ 95	▼ 94	▼ 95	▼ 95	▼ 95	▼ 94
10000	▽ 94	↓ 95	↓ 95	▽ 94	▽ 94	▽ 93	▼ 93	▽ 94	▼ 91	▼ 92	▼ 92	▼ 92	▼ 92	▼ 90

56-104週

投与群\週	56	60	65	69	73	78	82	86	91	95	99	104	0-78増分	0-104増分
10	↓ 97	↓ 98	↓ 97											
20	↓ 97	↓ 97	↓ 97	↓ 97										
30		↓ 98	↓ 97	↓ 97	↓ 97									
100	▽ 97	▽ 96	▽ 97	↓ 97										
1000	▼ 95	▼ 97	▼ 95	▼ 94	▼ 94	▽ 95			↓ 96				▽ 94	
10000	▼ 92	▼ 92	▼ 91	▼ 91	▼ 92	▽ 92	▼ 92	▼ 92	▼ 92	▽ 94	▼ 92		▼ 90	

↓ : p<0.05    ▽ : p<0.01    ▼ : p<0.001 (Student の t 検定)  
 (表内の数値は対照群の測定値を 100 とした場合の数値)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

体重変化 (雌)

0-13週

投与群\週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	0-13増分
10															
20															
30															
100															
1000					▼ 95							↓ 97			
10000					▽ 94	↓ 96					↓ 98	▼ 98	▼ 91	▽ 96	▼ 96

14-26週

投与群\週	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	0-26増分
10														
20										↑ 103				
30														
100										↑ 102				
1000														
10000	▼ 95	▼ 95	↓ 97	▼ 85	↓ 96	▼ 85	▼ 95	↓ 96	▽ 96		▼ 95	▼ 96	▼ 95	▽ 92

28-52週

投与群\週	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	0-52増分
10														
20														
30														
100														
1000														
10000	▼ 96	▼ 96	▼ 95	▼ 94	▼ 96	▼ 96	▼ 96	▼ 95	▼ 96	▼ 96	▼ 95	▼ 95	▼ 94	▼ 90

56-104週

投与群\週	56	60	65	69	73	78	82	86	91	95	99	104	0-78増分	0-104増分
10														
20														
30														
100														
1000														
10000	▼ 94	▼ 93	▽ 94		▼ 94	▼ 94	▼ 93	▽ 93	↓ 95	↓ 95	↓ 93	↓ 92	▼ 91	▽ 89

↓ : p<0.05    ▽ : p<0.01    ▼ : p<0.001 (Student の t 検定)  
 (表内の数値は対照群の測定値を 100 とした場合の数値)

10000 ppm 投与群の雄で投与 1 週時から、雌で投与 9 週時から投与終了時まで、また、1000 ppm 投与群の雄で投与 9 週時から 78 週時まで有意な体重増加抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[申請者註]

前頁の表のように、体重の Student の t 検定による解析では、100 ppm 群の雄においても、投与 10 週時から投与 69 週まで無処理区に比べて有意差が認められている。しかし、対照群との差の割合をみると最大で 5%に過ぎないことから、これを毒性影響と捉えるべきか疑問である。そこで、雄群について、体重等、毒性試験成績の各項目における群間多重比較に関し現在一般的に用いられている Dunnett 検定を用いて実施し、対照群との差を再度検討した。その結果を以下に示す。100 ppm 群の雄の体重は主に投与期間前半の一部の期間で対照群との間に有意差を示したが、体重増加量に差は見られなかった。この結果は、100 ppm 群雄では投与による影響はあったろうが、成長を損なうほど生理的状态は障害されなかったと解釈できる。したがって、体重変化に関し雄の 100 ppm は無毒性量の範疇と考える。

雄の体重推移の Dunnett 検定結果 (申請者検定)

0-13週

投与群\週	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	0-13増分
10															
20															
30															
100														↓ 96	
1000			↓ 96											↓ 97	
10000						↓ 94					↓ 95	▽ 95	↓ 95	↓ 95	

14-26週

投与群\週	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	0-26増分
10	98													
20														
30								▽ 96						
100	↓ 97	↓ 97		↓ 97		↓ 97	▽ 96		▽ 96	↓ 96			↓ 97	
1000	↓ 96		↓ 96	↓ 96		▽ 96	▽ 96	▽ 95	↓ 97	▽ 95	↓ 96	↓ 97	▽ 96	▽ 95
10000	↓ 94	↓ 94	▼ 93	↓ 95		▽ 95	▽ 95	▽ 94	↓ 95	▽ 92	▽ 95	↓ 95	▽ 94	▽ 93

28-52週

投与群\週	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	0-52増分
10														
20														
30										↓ 97				
100	↓ 97								▽ 96	▽ 95	↓ 97	↓ 97		
1000	▽ 96	↓ 98	↓ 96	↓ 96	↓ 96	▽ 96	↓ 96		▽ 95	▽ 94	▽ 95	▽ 95	▽ 95	▽ 94
10000	▽ 94	↓ 95	↓ 95	▽ 94	▽ 94	▽ 93	▽ 93	▽ 94	▽ 91	▽ 92	▽ 92	▽ 92	▽ 92	▽ 90

56-104週

投与群\週	56	60	65	69	73	78	82	86	91	95	99	104	0-78増分	0-104増分
10														
20		↓ 97												
30														
100		↓ 96												
1000	▽ 95	▽ 97	▽ 95	▽ 94	▽ 94	▽ 95							▽ 94	
10000	▽ 92	▽ 92	▽ 91	▽ 91	▽ 92	▽ 92	▽ 92	▽ 92	▽ 92		▽ 92		▽ 90	

↓ : p<0.05    ▽ : p<0.01    ▼ : p<0.001 (Dunnett 検定)

(表内の数値は対照群の測定値を 100 とした場合の数値)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定した。また、食餌効率を算出した。

摂餌量の推移にはいずれの群の雌雄においても大差は認められなかった。一方、食餌効率が 10000 ppm 投与群の雌雄で投与開始時から投与 13 週時までやや低かった。

検体摂取量；摂餌量及び体重から算出した検体摂取量の平均値は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	20	30	100	1000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.6	1.2	1.8	5.9	59.6	630.4
	雌	0.7	1.4	2.1	7.2	72.9	740.0

血液学的検査；投与 26 週時には各群（10000 ppm 投与群を除く）雌雄それぞれ 7~8 匹、投与 52 週時には各群雌雄それぞれ 10 匹、投与 78 週時には各群（10000 ppm 投与群を除く）雌雄それぞれ 9~10 匹、また、投与 104 週時には各群雌雄それぞれ 10 匹を対象とし、腹部大動脈から採血して次の項目について検査した。

ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン (Hb)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、及び白血球百分比

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

血液学的検査結果 (雄)

検査項目	検査時期 (週)	雄					
		投与量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
Ht	52	↓96					—
Hb	52	△104	▲104	▲104	△104	▲106	—
	26					▼84	—
	52				↓91		—
RBC	78	↓95		▼91	↓95		—
	26					▲117	—
	52	↓92					—
MCV	78		↑105	▲109	▲112	↑106	—
	26					▲118	—
	52				△115		—
MCH	78			▲111	▲110	△105	—
	52	△108	△105	↑105	△105	△107	—
	26		↓62	↓64		▽53	—
WBC	78	↓75	↓70	↓72	↓76		—
	26	↑151	▲217	▲244	▲326	▲275	—
	52			↑132			—
好中球	78			↑140			—
	26	↓91	▼83	▼76	▼62	▼71	—
	78			↓78			—
リンパ球	26						—
単球	26		↓47				—
好酸球	52	▲258	△233		△283		—

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01、▲▼：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。

—：測定なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査結果 (雌)

検査項目	検査時期 (週)	雌					
		投 与 量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
Ht	26		↓95	↓91		▽93	—
	78				↓97		—
Hb	26			↓91		▽95	—
	78					↓98	—
RBC	26		▽79				—
	78				↑106	▲107	—
MCV	26		↑122			↓91	—
	52		↑103			↓97	—
	78			▼94	▼91	▼91	—
	104				↓85	↓86	▽81
MCH	26		↑124				—
	78				▼92	▼91	—
	104				↓88	↓89	▽85
MCHC	26					↑102	—
	52		↓97			↑103	—
	78		△102	▲104			—
	104			△104		↑103	↑104
WBC	26					↓72	—
	52	▼59		▽69		↓72	—
	78	▽74		▼74			—
	104	↓82					▽74
好中球	52	△141		▲162			—
	78	↑126					—
リンパ球	52	▽90		▽85			—
単 球	26		↓54		↓50	▽43	—
	52				↓45		—
	78	↓39					—
好酸球	26					↓27	—
	78					↑227	—

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01、▲▼：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。

：測定なし

いずれの投与群の雌雄にも統計学的に有意な差を示す検査項目が認められた。しかしながら、いずれの検査項目においても、用量または投与期間との明確な相関性は認められなかった。したがって、上記の血液学的検査に及ぼす投与による影響はなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査と同一の検査時期に、同一の検査動物（採血 16 時間前から絶食）の血清を用いて次の項目について測定した。

カルシウム、無機リン、血糖、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及びグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液生化学検査結果 (雄)

検査項目	検査時期 (週)	雄					
		投 与 量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
カルシウム	26		▼93	▼95	▼92	▼86	-
	52	▽98	▼96	▼96	▼95	▼96	-
	78	↓92	↓91	↓81	▽90	▽87	-
	104				▽95		
無機リン	26		▽85	↓86	▽86	↓88	-
	52	▽88	▽86		▽89	▼82	-
	78	▽84			▼82	▼75	-
	104				▼82	▼74	▼74
血 糖	52	↓90			▲140	▲135	-
	78	↓78					-
	104	↓73			↑128		↑127
尿素窒素	26			↓84	▽79	▼74	-
	52	↓89		▽89	↓89		-
	78					↓88	-
尿 酸	26				▼71	▼71	-
	52	▽93	▼85	▼78	▼78	▼81	-
	78	↓88		▼81	▼73	▼69	-
	104				▽79	▽76	▽79
総コレステロール	52	▼82	↓90	↓86	▼79		-
	78	↓74		▽71		↓77	-
総蛋白	26	↓97	↓96				-
	52			▼94	▼93	▽96	-
	78		↓85	↓89			-
	104	▼88				▼85	▼88
アルブミン	52	▽93	↓95	↓95	▼93	▼88	-
	78	↓91	↓84				-
総ビリルビン	26		▲188	▲200	▲188	▲188	-
	78				△155	△191	-
	104				↓73		
ALP	26					↓86	-
	52	▼78	▼79	▼74	▼74	▼68	-
	78			↓84	↓86	▽74	-
	104					↓66	▽59
SGOT	26		↓87		▼80	▽82	-
	52		▼77	▼77	▼68	▼58	-
	78				↓71	▼48	-
	104	△138					▼70

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01、▲▼：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値である。

：測定なし

血液生化学検査結果 (雌)

検査項目	検査時期 (週)	雌					
		投 与 量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
カルシウム	26	▽95	▽95	▽94	▼87	▽91	—
	52	▽97		▼94	▼93	▼90	—
	78			▼92	▼89	▼92	—
	104		↑108				
無機リン	26	↓79		▽81			—
	52	▽75	▼81	↓79	▼75	▼73	—
	78	▽84	↓89	▽80		▼80	—
血糖	52				↑120	△118	—
	78				↑120	△113	—
尿素窒素	52	↓90		▽90			—
	78			↓79			—
尿酸	26				↓80	↓70	—
	52		↓89	↓86	▼79	▼75	—
	78		▽91	▼87	▼78		—
	104			↓88	▽80	▽84	▼76
総コレステロール	26			↓87	↓89		—
	52	▼84	↓90	▼83	▼80	▽86	—
総蛋白	52			▽96	▼92	▼94	—
アルブミン	52			▽92	▼91	▽94	—
総ビリルビン	26	▽73	▽73	↓82	▽73		—
	52			▲127		↑118	—
ALP	52			↓85	↓83	▽79	—
SGOT	52				▼71	↓82	—
	78			▽76		↓80	—
	104	↓85		↓83	▽68		▼51

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01、▲▼：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。

—：測定なし

いずれの投与群の雌雄にも統計学的に有意な差を示す検査項目が認められた。しかしながら、有意差を示す平均値は概ね正常値の範囲内にあること、また、それらは明らかな用量相関性を示すものではなく、投与期間との関連性のないものであった。したがって、上記の血液生化学的検査に及ぼす投与による影響はなかった。

(申請者註：本試験報告書には正常値に関する明確な定義や具体的な数値は記載されていない。但し、本試験機関で実施したラットの 90 日間反復経口投与試験 (資料 30) では、「対照区の検査値±2×SD」の範囲を正常値の範囲と定義しているため、この定義が本試験においても採用されたと考えられる。)

コリンエステラーゼ (ChE) 検査；投与 26 週時には 10000 ppm 投与群を除く各群雌雄それぞれ 7~8 匹を対象として血清 ChE、血漿 ChE、赤血球 ChE を測定した。投与 52、78 週時には 10000 ppm 投与群を除き、また、104 週時には各群雌雄それぞれ 10 匹を対象として血清 ChE、血漿 ChE 及び赤血球 ChE を、更に、各群雌雄それぞれ 4~5 匹を対象として脳 ChE を測定した。対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を次表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

コリンエステラーゼ検査結果 (雄)

検査項目	検査時期 (週)	雄					
		投 与 量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
血清 ChE	26				↑117		—
	52				▽82		—
血漿 ChE	26					↓83	—
	52	↓92		↓93	▼84	▽88	—
赤血球 ChE	26	↓94	▼88	△110	△109	↑105	—
	52				▼86		—
	78					↑111	—
	104	↓97			↓98		△104
脳 ChE	52					↑117	—
	78				△109	↑107	—
	104						↑109

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01、▼：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値である。

—：測定なし

コリンエステラーゼ検査結果 (雌)

検査項目	検査時期 (週)	雌					
		投 与 量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
血清 ChE	52	↑106		↑105			—
	78					↓92	—
血漿 ChE	52	↑105				▽92	—
	78				▽91	↓92	—
赤血球 ChE	26			↑112		△110	—
	52		▲112	▲120	△110	▲120	—
	78					△112	—
脳 ChE	78			↑107			—

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01、▲：p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値である。

—：測定なし

10000 ppm 投与群の雌を除き、いずれの投与群の雌雄にも統計学的に有意な差を示す検査項目が認められた。しかしながら、有意差を示す平均値は概ね正常値の範囲内にあること、また、それらは明らかな用量相関性を示すものではなく、投与期間との関連性のないものであった。したがって、上記の ChE 検査に及ぼす投与による影響はなかった。

(申請者註：正常値の定義については、「血液生化学的検査の項」を参照)

尿検査：投与 26、52 及び 78 週時に各群雌雄それぞれ 5 匹、また、投与 104 週時に各群雌雄それぞれ 10 匹を対象として 24 時間尿を採尿し、次の項目について検査した。

尿量、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、尿糖、蛋白質、ウロビリノーゲン、比重、及びビリルビン (投与 104 週時のみ)

いずれの投与群の雌雄にも明らかな用量相関性を示す変化、あるいは投与期間と関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器重量；投与 26、52、及び 78 週時の中間屠殺動物、並びに投与 104 週時の全生存動物を対象として、次の臓器の重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、及び精巣又は卵巣  
 対照群と比べ統計学的に有意な差のみられた項目を次表に示す。

臓器重量検査結果（雄）

検査項目	投与量 (ppm)					
	10	20	30	100	1000	10000
投与 26 週時						
肺	絶対重量	↑ 112				—
	対体重比	↑ 110				↑ 108
肝臓	絶対重量			▽ 90	↓ 92	—
	対体重比			↓ 97	▼ 92	—
投与 52 週時						
心臓	対体重比	↑ 107				—
肺	対体重比		↓ 95			—
副腎	絶対重量			▽ 87	↑ 108	—
肝臓	絶対重量		↑ 126		↑ 131	—
	対体重比				↑ 129	—
精巣	対体重比		↓ 90			—
投与 78 週時						
体 重		↓ 90	↓ 95		▽ 93	—
脳	対体重比		↑ 113			—
心臓	絶対重量			↓ 93	↓ 93	—
肺	絶対重量				↓ 95	—
肝臓	絶対重量			▽ 89	▽ 91	—
	対体重比			↓ 94		—
腎臓	絶対重量			↓ 94		—
投与 104 週時						
体 重						↓ 93
心臓	絶対重量		↑ 106			
腎臓	対体重比					↑ 108
精巣	絶対重量					↑ 137
	対体重比					↑ 120
						↑ 146

統計学的有意差：↑ ↓ : p<0.05、▽ : p<0.01、▼ : p<0.001 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値である。

— : 測定なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器重量検査結果 (雌)

検査項目		投与量 (ppm)					
		10	20	30	100	1000	10000
投与 26 週時							
心臓	対体重比	▽94					—
肺	絶対重量					↑120	—
	対体重比					↑117	—
腎臓	絶対重量					↑106	—
投与 52 週時							
脳	絶対重量			↑103			
肺	対体重比	↓93					—
副腎	絶対重量		↑107		↑106	↑107	—
	対体重比				△113	↑113	—
卵巣	絶対重量	↓89					
	対体重比	↓86					—
投与 78 週時							
脳	対体重比		↓94				—
投与 104 週時							
体重							↓92
脳	絶対重量						↓98
心臓	絶対重量				▽94		▽92
腎臓	絶対重量						↓94

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、△▽：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値である。

—：測定なし

各投与群の雌雄における臓器の絶対重量及び対体重比に統計学的に有意な差が認められる臓器があったが、いずれも明らかな用量相関性及び投与期間との関連性を欠いているため、投与による影響とは考えられなかった。

(申請者註；雄の精巣重量は 10000 ppm で上昇が見られた。これは検体投与による影響と考えられるが、精巣に病理組織所見は認められず、また、繁殖性試験 (資料 No.36) においては最高投与群 (10000 ppm 群) まで生殖能になら影響が認められないことから、その機能に悪影響を及ぼすものではないと考えられる)

肉眼的病理検査；投与 26、52 及び 78 週時の中間屠殺動物、投与 104 週時の全生存動物、並びに途中死亡或いは切迫屠殺動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群の雌雄にも明らかな用量相関性を示す変化や投与期間と関連すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；各群雌雄の投与 26、52 及び 78 週時における中間屠殺動物、投与 104 週時の最終屠殺動物、並びに途中死亡動物及び切迫屠殺動物を対象として次の臓器及び組織について病理組織学的検査を実施した。

骨髄、脾臓、リンパ節 (顎下及び腸間膜)、骨格筋 (大腿部；投与 26 週時の中間屠殺動物を除く)、肺、心臓、大動脈 (投与 26 週時の中間屠殺動物を除く)、唾液腺、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肝臓、脾臓、胃、十二指腸、回腸、大腸、腎臓、膀胱、前立腺、子宮、精巣、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体（投与 78 週時の中間屠殺動物のみ）、胸腺、大脳、小脳、乳腺（投与 78 週時の中間屠殺動物の全例、投与 104 週時の最終屠殺動物の一部）及び肉眼的病変部

組織標本についてはヘマトキシリン・エオジン染色としたが、投与 26、52 及び 78 週時の中間屠殺動物の肝臓及び腎臓についてはズダンⅢ染色をも行い、脂肪変性の有無を検討した。

〔非腫瘍性病変〕比較的発生頻度が高かった非腫瘍性病変を本項の末尾の表に示す。投与期間に伴って肝臓、腎臓、心臓などで非腫瘍性病変の発生率が上昇した。しかしながら、これらの病変は用量相関性を伴って発生率が上昇するものではなく、加齢に伴う変化や偶発的なものであると考えられた。

〔腫瘍性病変〕腫瘍性病変のまとめを本項の末尾の表に示す。また、各群における悪性及び良性腫瘍数、並びに腫瘍総数の結果は次表のとおりである。

投与 104 週時において種々の腫瘍が多数認められたが、個々の腫瘍の発生頻度、及び総腫瘍の発生頻度に用量相関性のある上昇は認められなかった。

性別	項目	投 与 量 (ppm)							
		0	10	20	30	100	1000	10000	
雄	検査動物数	58	60	54	56	56	60	16	
	腫瘍数	良 性	47	51	37	46	50	50	20
		悪 性	5	3	5	6	1	2	0
		合 計	52	54	42	52	51	52	20
雌	検査動物数	61	55	54	58	55	56	16	
	腫瘍数	良 性	15	13	8	16	11	13	5
		悪 性	5	1	3	0	3	1	0
		合 計	20	14	11	16	14	14	5

以上の結果から、本検体の 24 カ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、10000 ppm 投与群の雌雄、及び 1000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、10000 ppm 投与群の雌雄で食餌効率の低下が認められた。

したがって、無毒性量は雄では 100 ppm (5.9 mg/kg/day)、また、雌では 1000 ppm (72.9 mg/kg/day) であると判断された。また、催腫瘍性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性の主要病変 (雄)

(担病変動物数/検査動物数)

臓器	組織学的変化	検査時期	投 与 量 (ppm)						
			0	10	20	30	100	1000	10000
肝臓	類洞内円形細胞浸潤	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78週	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		104週	7/27	3/28	0/24	8/22	2/28	5/24	3/16
		死亡例	2/3	3/4	0/2	3/6	—	1/8	—
	グリソン鞘内円形細胞浸潤	26週	4/8	0/8	0/8	2/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	—
		78週	1/10	5/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		104週	4/27	2/28	4/24	3/22	4/28	4/24	2/16
		死亡例	2/3	0/4	0/2	1/6	—	1/8	—
	肉芽腫	26週	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8	1/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	—
		78週	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		104週	8/27	12/28	8/24	5/22	7/28	6/24	1/16
		死亡例	0/3	0/4	0/2	1/6	—	0/8	—
	肝細胞壊死と細胞浸潤	26週	3/8	2/8	1/8	1/8	3/8	4/8	—
		52週	2/10	0/10	3/10	2/10	0/10	0/10	—
		78週	8/10	6/10	2/10	0/10	0/10	0/10	—
		104週	2/27	8/28	10/24	3/22	8/28	4/24	1/16
		死亡例	1/3	1/4	0/2	1/6	—	2/8	—
	肝細胞の空胞変性	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	8/10	6/10	7/10	7/10	9/10	—
		78週	0/10	1/10	0/10	1/10	2/10	1/10	—
		104週	7/27	12/28	9/24	5/22	15/28	6/24	6/16
死亡例		1/3	2/4	0/2	1/6	—	3/8	—	
胆管増生	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—	
	52週	4/10	3/10	3/10	1/10	4/10	5/10	—	
	78週	5/10	7/10	6/10	7/10	3/10	6/10	—	
	104週	20/27	22/28	15/24	13/22	14/28	11/24	8/16	
	死亡例	2/3	3/4	1/2	1/6	—	3/8	—	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性の主要病変 (雄、続き)

(担病変動物数/検査動物数)

臓器	組織学的変化	検査時期	投 与 量 (ppm)						
			0	10	20	30	100	1000	10000
心臓	線維化	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78週	5/10	5/10	1/10	0/10	3/10	3/10	—
		104週	20/27	13/28	11/24	7/22	15/28	14/23	13/16
		死亡例	0/3	0/4	0/2	0/6	—	1/8	—
	心筋線維の変性壊死	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		104週	19/27	5/28	5/24	4/22	6/28	10/23	9/16
		死亡例	0/3	0/4	0/2	0/6	—	0/8	—
腎臓	尿細管拡張と硝子様円柱	26週	1/8	3/8	2/8	2/8	1/8	4/8	—
		52週	10/10	10/10	8/10	8/10	10/10	10/10	—
		78週	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	10/10	—
		104週	27/27	28/28	24/24	22/22	28/28	23/24	16/16
		死亡例	2/3	4/4	1/2	4/6	—	8/8	—
	間質のリンパ球浸潤	26週	1/8	2/8	0/8	1/8	2/8	2/8	—
		52週	8/10	5/10	7/10	4/10	6/10	6/10	—
		78週	10/10	10/10	9/10	10/10	10/10	10/10	—
		104週	24/27	28/28	12/24	19/22	24/28	18/24	9/16
		死亡例	3/3	3/4	0/2	3/6	—	6/8	—
	糸球体硬化	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78週	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	—
		104週	25/27	27/28	24/24	21/22	28/28	22/24	16/16
		死亡例	0/3	4/4	2/2	5/6	—	8/8	—
	糸球体係蹄とボウマン嚢との癒着、及び上皮の増殖	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78週	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		104週	11/27	21/28	16/24	10/22	21/28	16/24	14/16
		死亡例	1/3	1/4	1/2	4/6	—	6/8	—

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性の主要病変 (雌)

(担病変動物数/検査動物数)

臓器	組織学的変化	検査時期	投与量 (ppm)						
			0	10	20	30	100	1000	10000
肝臓	類洞内円形細胞浸潤	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78週	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9	0/10	—
		104週	5/33	4/25	2/22	2/28	1/24	4/26	1/16
		死亡例	—	0/2	2/4	0/2	2/4	1/2	—
	グリソン鞘内円形細胞浸潤	26週	0/8	0/8	2/8	3/8	0/8	1/8	—
		52週	2/10	4/10	4/10	4/10	2/10	2/10	—
		78週	2/10	4/10	6/10	2/10	2/9	1/10	—
		104週	14/33	4/25	9/22	10/28	8/24	8/26	6/16
		死亡例	—	0/2	0/4	1/2	1/4	0/2	—
	肉芽腫	26週	2/8	1/8	4/8	3/8	1/8	4/8	—
		52週	3/10	2/10	3/10	3/10	0/10	5/10	—
		78週	3/10	2/10	4/10	2/10	0/9	1/10	—
		104週	9/33	7/25	5/22	14/28	7/24	9/26	4/16
		死亡例	—	1/2	0/4	1/2	0/4	1/2	—
	肝細胞壊死と細胞浸潤	26週	2/8	1/8	1/8	0/8	0/8	2/8	—
		52週	3/10	0/10	2/10	1/10	2/10	3/10	—
		78週	3/10	3/10	4/10	3/10	4/9	3/10	—
		104週	7/33	8/25	9/22	9/28	8/24	9/26	1/16
		死亡例	—	1/2	0/4	1/2	0/4	0/2	—
	肝細胞の空胞変性	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52週	1/10	5/10	2/10	2/10	0/10	1/10	—
		78週	0/10	0/10	2/10	1/10	1/9	0/10	—
		104週	7/33	13/25	8/22	10/28	8/24	9/26	3/16
死亡例		—	1/2	2/4	1/2	4/4	1/2	—	
胆管増生	26週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	2/8	—	
	52週	0/10	1/10	1/10	1/10	0/10	2/10	—	
	78週	1/10	3/10	2/10	4/10	4/9	2/10	—	
	104週	7/33	11/25	7/22	5/28	8/24	13/26	4/16	
	死亡例	—	0/2	2/4	0/2	2/4	1/2	—	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性の主要病変 (雌、続き)

(担病変動物数/検査動物数)

臓器	組織学的変化	検査時期	投 与 量 (ppm)						
			0	10	20	30	100	1000	10000
心臓	線 維 化	26 週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52 週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78 週	1/10	0/10	0/10	2/10	1/9	2/10	—
		104 週	12/33	8/25	9/22	4/28	9/24	6/26	7/16
		死亡例	—	0/2	0/4	0/2	0/4	0/2	—
	心筋線維の変性壊死	26 週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52 週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78 週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	—
		104 週	12/33	5/25	9/22	2/28	6/24	6/26	7/16
		死亡例	—	0/2	0/4	0/2	0/4	0/2	—
腎臓	尿細管拡張と硝子様円柱	26 週	0/8	0/8	1/8	1/8	0/8	1/8	—
		52 週	8/10	6/10	9/10	8/10	7/10	5/10	—
		78 週	10/10	8/10	10/10	8/10	9/9	10/10	—
		104 週	30/33	23/25	20/22	26/28	21/24	25/26	15/16
		死亡例	—	1/2	2/4	2/2	3/4	2/2	—
	間質のリンパ球浸潤	26 週	4/8	0/8	1/8	2/8	3/8	0/8	—
		52 週	1/10	1/10	6/10	0/10	4/10	8/10	—
		78 週	3/10	7/10	9/10	6/10	4/9	5/10	—
		104 週	23/33	11/25	12/22	15/28	16/24	15/26	4/16
		死亡例	—	1/2	0/4	1/2	0/4	1/2	—
	糸球体硬化	26 週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52 週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78 週	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9	1/10	—
		104 週	30/33	25/25	21/22	28/28	23/24	25/26	16/16
		死亡例	—	2/2	4/4	2/2	3/4	2/2	—
	糸球体係蹄とボウマン嚢との癒着、及び上皮の増殖	26 週	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	—
		52 週	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
		78 週	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9	1/10	—
104 週		5/33	11/25	12/22	13/28	9/24	15/26	5/16	
死亡例		—	0/2	1/4	2/2	1/4	1/2	—	



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変発生分布表 (雄)

臓器	腫瘍名	投与量 (ppm)						
		0	10	20	30	100	1000	10000
検査動物数 <sup>a</sup>		58	60	54	56	56	60	16
脾臓	悪性リンパ腫 (M)		1	1	1		1	
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	2		2	3			
胸腺	悪性リンパ腫 (M)	1		1				
	黄色腫 (B)	1						
肺	腺腫 (B)		3		1	2		
	肺癌 (M)	1					1	
肝臓	腺腫 (B)		1					
	肝癌 (M)			1	2			
	血管腫 (B)						1	
膵臓	膵島細胞腫 (B)	1	2	2	4	3	1	1
	囊腺腫 (B)					2		
十二指腸	乳頭腫 (B)		1					
腎臓	腺腫 (B)					1		
	腎細胞癌 (M)	1						
	移行上皮癌 (M)		1					
精巣	間細胞腫 (B)	36	40	33	35	38	41	16
	被膜の乳頭腫 (B)					1	1	
下垂体	腺腫 (B)	5	2	2	2	2		2
副腎	皮質腺腫 (B)	1				1	2	
	褐色細胞腫 (B)	1	1				1	
甲状腺	腺腫 (B)	1	1		4		2	1
	腺癌 (M)		1			1		
延髄	血管腫 (B)	1					1	

<sup>a</sup>: 26、52、78、104 週及び死亡動物における臓器/組織の総検査数

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変発生分布表（雌）

臓器	腫瘍名	投与量 (ppm)						
		0	10	20	30	100	1000	10000
検査動物数 <sup>a</sup>		61	55	54	58	55	56	16
脾臓	悪性リンパ腫 (M)		1	1				
リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	1						
胸腺	悪性リンパ腫 (M)	1						
肺	腺腫 (B)	1			2		1	
	肺癌 (M)			1				
脾臓	脾島細胞腫 (B)	1		1	1	1		1
胃	扁平上皮癌 (M)					1		
腎臓	腎芽腫 (B)						1	
子宮	腺癌 (M)	1						
	肉腫 (M)	2				1		
卵巣	卵巣腫瘍 (B)	1	1	1	1	2	4	
下垂体	腺腫 (B)	9	6	4	5	4	4	3
副腎	皮質腺腫 (B)		1			1		
	褐色細胞腫 (B)				1			1
甲状腺	腺腫 (B)	3	4	1	5	3	2	
	腺癌 (M)			1		1		
大脳	血管腫 (B)			1				
乳腺	線維腺腫 (B)		1		1		1	
	乳癌 (M)						1	

<sup>a</sup>: 26、52、78、104 週及び死亡動物における臓器/組織の総検査数

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1) - 1 ラット慢性毒性試験における臓器貯蓄性

(資料 No. 34)

試験機関：

報告書作成年：1977年

試験動物：Wistar系ラット

1群雌雄各2匹、但し、1000ppm群は雌雄各5匹

投与期間：24ヶ月間（1974年9月3日～1976年8月31日）

（資料33と同一）

試験項目：資料33の試験における投与終了時の0, 10, 100, 1000ppm群の生存動物を屠殺し、血液、肝、腎、筋肉、体脂肪（腹腔内）を摘出してメプロニルの分析に供した。

血中（全血）のメプロニルの定量はECD-GCによった。その他は質量分析／ガスクロマトグラフィーによった。

分析操作：（1）血液

試料5gを水で5倍希釈し、アセトンで振とう抽出後、減圧下で濃縮した残液に飽和食塩水、ジクロルメタンを加えて分配する。フロリジルカラムクロマトグラフィーにより精製し、濃縮残渣に氷冷下で臭素化液を加えてジブロムメプロニル誘導体に反応させた。反応液にKOH液を加えてからn-ヘキサン抽出する。シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、ECD-GCにて定量した。

（2）臓器・組織

試料をアセトニトリルでホモジナイズし、濾過、濃縮後、脱イオン水を加えてからジクロルメタン抽出する。濃縮、n-ヘキサン・アセトニトリル分配後フロリジルカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、ガスクロマトグラフ質量分析計を用い、m/e=119にて定量した。

回収率、検出限界：各試料における回収率と検出限界は以下のとおりであった。

項	日	血液	肝	腎	筋肉	体脂肪
回収	添加濃度 (ppm)	0.2	0.07	0.3	0.04~0.06	0.04~0.06
	平均回収率 (%)	86.5	72.1	74.3	84.6	80.2
検出限界 (ppm)		0.005	0.001	0.003	0.0005	0.0005

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

分析結果：各試料中のメプロニルの分析結果は次のとおりであった。

(単位 ppm)

投与群 (ppm)		0	10	100	1000
臓器・組織	性				
体脂肪	♂	0.0199	0.0405	0.472	0.0933
	♀	0.0427	0.0745	0.167	0.3228
筋肉	♂	0.0054	0.0163	0.0271	0.0129
	♀	0.0068	0.0090	0.0178	0.0646
腎	♂	0.004	<0.003	0.008	0.004
	♀	0.006	<0.003	0.010	0.020
肝	♂	<0.001	0.009	0.011	0.004
	♀	<0.001	<0.001	0.014	0.015
血液	♂	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	♀	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

・ 各数値は平均値 (0~100 ppm 投与群は n=2、 1000 ppm 投与群は n=5)

対照群で検出されたのは飼育室内での交差汚染によるものと推察された。メプロニルの蓄積性は体脂肪>筋肉>腎≒肝>血液の順で、検出量からみて雄より雌の方が高い傾向にあった。特に体脂肪では投与量との相関性もあり、メプロニルの親油性に起因すると考えられた。しかし、検出量と投与薬量、2年間という投与期間を考慮するとメプロニルの臓器蓄積性は極めて小さいと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 No. 35-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：

試験動物：B6C3F<sub>1</sub>系マウス、1群雌雄各 70 匹、開始時 6 週齢、群構成の概要を次表に示す。

投与開始時体重範囲：雄 18.8~24.0 g、雌 15.7~19.7 g

投 与 量 (ppm)		0	100	2000	10000
主 群	発癌性試験群 <sup>a)</sup>	雌雄 各 50 匹	雌雄 各 50 匹	雌雄 各 50 匹	雌雄 各 50 匹
衛星群	イ) 52 週時血液学的検査群 <sup>b)</sup>	雌雄 各 10 匹	雌雄 各 10 匹	雌雄 各 10 匹	雌雄 各 10 匹
	ロ) 78 週時血液学的検査群 <sup>b)</sup>	雌雄 各 10 匹	雌雄 各 10 匹	雌雄 各 10 匹	雌雄 各 10 匹

註) a) 投与 104 週時に血液学的検査、肉眼的病理検査、臓器重量検査、及び病理組織学的検査を実施。

b) 血液学的検査後に動物を廃棄。

投与期間：24 ヶ月 (1989 年 5 月 30 日~1991 年 5 月 28 日、1991 年 5 月 31 日最終解剖終了)

投与方法：検体を 0, 100, 2000 及び 10000 ppm の濃度となるように飼料に混入し、104 週にわたって自由に摂取させた。飼料調製を 2 週間に 1 回行った。

投与量の設定は、同系統のマウスを用いて本試験機関で実施した 4 週間飼料混入投与試験 (投与量：0, 400, 2000, 10000、及び 50000 ppm) の結果に基づいて行なった。即ち、同試験では 10000 ppm 以上の投与量で飼料効率、体重及び血液学的検査項目に影響が認められたため、本発癌性試験においては 10000 ppm を高用量、2000 ppm を中用量、100 ppm を低用量とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

各群の雌雄で認められた一般状態の変化は、いずれもこの系統のマウスで老齢化に伴って発生するものであった。また、用量相関性を伴って発生率が上昇する一般状態の変化は認められなかった。

死亡率は次表のとおりであった。

投与量 (ppm)		0	100	2000	10000
死亡率 (%)	雄	26.8	21.5	29.8	↓7.3
	雌	17.4	20.0	11.2	11.7

死亡率 (%)：生命表解析法を用いた。

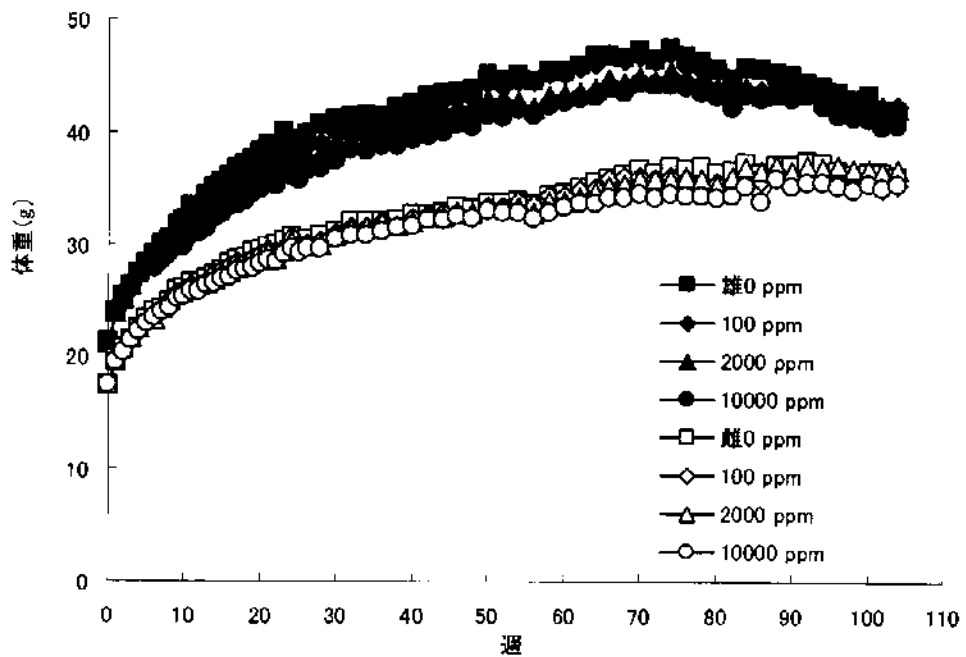
統計学的有意差：↓：p<0.05 (Fisher 正確確率検定)

体重；投与開始から 26 週間は毎週 1 回、それ以降は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

体重の推移を次図に示す。10000 ppm 投与群の雄では投与 6~76 週時に、また、同群の雌では投与 6~22 週時に統計学的に有意に低い体重が認められた。2000 ppm 投与群の雄でも投与 10~30 週時、及び投与 54~74 週時に統計学的に有意に低い体重が認められた。このほかにも統計学的に有意に低い体重が散発的に認められたが、いずれも軽微な変化で投与による影響とは考えられなかった。

体重変化



摂餌量及び食餌効率；投与期間をとおして毎週 1 回摂餌量を測定した。食餌効率を投与 52 週時までの体重及び摂餌量をもとに算出した。

10000 ppm 投与群の雄で試験の前半（投与 1~12 週時）の摂餌量に統計学的に有意な増加が認められた。100 及び 2000 ppm 投与群の雄でも同期間に統計学的に有意な増加が認められたが、断続的な変化であること、また、一貫した用量相関性がないことから投与による影響とは考えられなかった。上述の期間以降にも統計学的に有意な差を示す値が散見されたが、一貫した変化ではなく投与による影響とは考えられなかった。一方、雌では全投与期間をとおして、いずれの投与群にも継続性のある変化は認められなかった。

食餌効率が全ての投与群の雄で試験の初期に低下が認められたが、雄においてはその後の測定期間に、また、雌においては全投与期間をとおして食餌効率に一貫した変化は認められなかった。

検体摂取量；投与量、摂餌量及び体重から算出した各群雌雄の平均検体摂取量を次表に示す。

投 与 量 (ppm)		100	2000	10000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	13.7	279	1,433
	雌	17.8	360	1,810

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与 52 週時及び 78 週時に、それぞれの時期の血液学的検査群における全生存動物（それぞれ各群雌雄各 8～10 匹）を、また、投与 104 週時に発癌性試験群の全生存動物（各群雌雄各 36～47 匹）を対象として血液学的検査を実施した。なお、採血前に約 16 時間の絶食を行い、採血部位を腹部大動脈とし、抗凝固剤として EDTA-3K を用いた。検査項目は次のとおりであった。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、  
血小板数、白血球百分率、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、  
及び平均赤血球血色素濃度 (MCHC)

次表に血液学的検査結果の概要を示す。

血液学的検査結果の概要

検査項目	投 与 量 (ppm)								
	100			2000			10000		
	52 週	78 週	104 週	52 週	78 週	104 週	52 週	78 週	104 週
雄									
Ht			↑102			△105			△106
RBC			↓99			↑102			↑103
MCV			↑103			↑102	△102		△103
MCHC			▽97			▽97			▽97
WBC	↓62		▽63	↓69		▽50	▽38		▽80
好塩基球						↑*			△*
大型非染色性球			▽0			▽0			↑100
雌									
Ht							△104		
Hb							↑103		
RBC					△104		↑103		
MCH									↑102
MCHC									△102
好塩基球		↓50	↑100**		↓50				100**

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

↑↓ :  $p \leq 0.05$       △▽ :  $p \leq 0.01$

(Dunnett 多重比較検定、Duncan 多重範囲検定、又はノンパラメトリック Dunnett 多重比較検定)

\*: コンピュータによる計算処理で検査値が丸められた結果、対照群の平均値が 0 になり、対照群に対する割合は算出不可能となった。

\*\* : コンピュータによる計算処理で検査値が丸められた結果、対照群の平均値と投与群の平均値が等しくなった。

上表に示すように、有意の差が見られる検査項目が見られたが、いずれの場合も用量との相関が明確ではなかった。更に、有意差を示した各検査項目測定値と、背景データを比較した表を次頁に示す。いずれも背景データの範囲内 (平均値±SD) であることを考慮すると、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

測定値と背景データとの比較表

検査項目	性	本試験の検査結果			背景データ	
		投与濃度 (ppm)	測定値 (平均値±SD)	(検査動物数)	測定値 (平均値±SD)	(検査動物数)
投与 52 週時						
白血球数 (10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	雄	100	1.8±0.6	(10)	2.9±1.4	(68)
		2000	2.0±1.4	(10)		
投与 104 週時						
ヘマトクリット (%)	雄	100	43.4±5.3	(39)	42.9±7.0	(404)
		2000	44.6±3.9	(36)		
		10000	45.2±6.6	(47)		
赤血球数 (10 <sup>6</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	雄	100	9.19±1.64	(39)	9.28±1.74	(404)
		2000	9.41±1.07	(36)		
		10000	9.52±1.55	(47)		
平均赤血球容積 (μm <sup>3</sup> )	雄	100	47.7±3.9	(39)	46.5±3.1	(404)
		2000	47.5±2.2	(36)		
		10000	47.7±2.1	(47)		
平均赤血球血色素量 (pg)	雌	10000	14.8±0.5	(43)	15.1±1.0	(465)
平均赤血球血色素濃度 (%)	雄	100	29.9±0.9	(39)	32.0±2.7	(404)
		2000	30.0±0.7	(36)		
		10000	29.9±0.7	(47)		
	雌	10000	30.4±0.7	(43)	31.6±2.7	(465)
白血球数 (10 <sup>3</sup> cells/mm <sup>3</sup> )	雄	100	2.5±1.0	(39)	3.3±2.1	(404)
		2000	2.0±0.9	(36)		
		10000	3.2±3.9	(47)		

申請者註；報告書では“正常値”と記載されているが“背景データ”とするほうが妥当と考えられることから、本概要書では“背景データ”と記載した。

**臓器重量**；投与 104 週時に全生存動物を対象として次の臓器重量を測定した。また、臓器重量対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、及び卵巣

いずれの臓器においても対照群と投与群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

**肉眼的病理検査**；発癌性試験群の途中死亡・切迫屠殺動物、及び最終屠殺動物を対象として検査を行った。

検体投与に関連すると考えられる肉眼的変化は観察されなかった。

**病理組織学的検査**；発癌性試験群の途中死亡・切迫屠殺動物、及び最終屠殺動物を対象として、次の臓器及び組織について病理組織標本を作製して鏡検した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、皮膚、乳腺（雌）、リンパ節、唾液腺、胸骨、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺及び気管支、甲状腺、上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、脾臓、膀胱、精囊、前立腺、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、下垂体、脊髄、並びに肉眼的腫瘍性病変部位



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

〔非腫瘍性病変〕投与との関連性が示唆された非腫瘍性病変を次表に示す。投与 104 週時屠殺動物の 2000 ppm 及び 10000 ppm 投与群のいずれも雌で下垂体前葉の過形成の発生数が増加した。その他の非腫瘍性病変については、投与 104 週時の 2000 ppm 投与群の雄でリンパ節の濾胞増生、及び同群の雌で脳の硝子体の発生数が増加した。一方、2000 ppm 投与群の雄で肝臓の核の大小不同及び腎臓の蛋白円柱、同群の雌で脾臓の造血亢進、並びに 10000 ppm 投与群の雌で脳の石灰沈着の発生数が減少した。また、死亡動物では 100 ppm 及び 2000 ppm 投与群の雌で脾臓外分泌腺細胞の空胞化の発生数が増加した。しかしながら、これらの発生数の変化には明らかな用量相関性も、また、病変の重症度が増強されていないことから、毒性学的には意義の少ないと考えられた。

(申請者註；試験機関で詳細を調査した結果、本試験における下垂体前葉の過形成は限局性のものであり、発生数も試験当時の背景データ内(平均 13% (6~26%))にあることが判明した。従って、投与量と発生数との関係から、検体投与と下垂体前葉過形成との関連は完全には否定できないが、ごく弱いものであり、なおかつ悪性腫瘍を引き起こすものとは考えられないため、毒性学的な意義は小さいものと考えられる)

臓器	非腫瘍性病変	投 与 量 (ppm)							
		0	100	2000	10000	0	100	2000	10000
		雄				雌			
投与 104 週時計画屠殺動物									
下垂体前葉	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(46)	(41)	(40)	(43)	(44)
	過形成 [1]	2	1	1	4	1	1	↑7	5
リンパ節	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(47)	(41)	(40)	(44)	(44)
	濾胞増生 [1]	0	1	↑6	1	6	6	7	5
脳	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(47)	(41)	(40)	(44)	(44)
	硝子体 [1]	24	31	17	27	14	21	24	20
	石灰沈着 [1]	32	38	34	35	39	39	40	35
肝臓	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(47)	(41)	(40)	(44)	(44)
	核の大小不同 [1]	13	11	5	20	9	10	7	9
腎臓	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(47)	(41)	(40)	(44)	(44)
	蛋白円柱 [1]	12	7	4	11	10	8	6	11
	蛋白円柱 [2]	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(47)	(41)	(40)	(44)	(44)
	造血亢進 [1]	8	5	3	3	8	4	1	4
	造血亢進 [2]	1	0	0	2	0	1	0	1
脾臓外分泌腺	(検査動物数)	(36)	(39)	(36)	(47)	(41)	(40)	(44)	(44)
	空胞化 [1]	6	10	8	6	15	14	14	17
	空胞化 [2]	0	0	0	1	0	1	1	0
途中死亡・切迫屠殺動物									
脾臓外分泌腺	(検査動物数)	(14)	(9)	(14)	(3)	(9)	(10)	(6)	(6)
	空胞化 [1]	3	4	3	0	1	5	4	2
	空胞化 [2]	0	0	0	0	0	1	0	0

[1] : 3段階に分類した病変重症度

統計学的有意差：↑: p<0.05 (Fisher 正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[腫瘍性病変] 雌で下垂体前葉の腺腫の発生率 (最大 8% = 4 x 100/50 ; 10000 ppm 投与群) が用量相関的に上昇する傾向が認められたが、その発生率は本試験機関の背景データ (2.0 ~ 14.0%) の範囲内にあるため、検体投与により発生率が上昇したとは考えられなかった。前述したように、投与 104 週時に計画屠殺した 2000 ppm 及び 10000 ppm 投与群の雌で下垂体前葉細胞の過形成の発生数が増加していることから、検体の 2000 ppm 及び 10000 ppm 投与により下垂体前葉細胞の増殖が促進されることが示唆された。

(申請者註; 前項で追記したとおり、検体投与と下垂体前葉過形成との関連は完全には否定できないが、ごく弱いものであり、なおかつ悪性腫瘍を引き起こすものとは考えられないため、毒性的な意義は小さいものと考えられる)

なお、雄における下垂体前葉の増殖性病変並びに雌雄の下垂体中間部の増殖性病変の発生数には投与による影響は認められなかった。

臓器及び組織における良性及び悪性腫瘍数を本項の末尾に一覧表として示す。下垂体以外の臓器及び組織に、検体投与により発生数が増加する腫瘍は認められなかった。

下垂体の増殖性病変発生頻度

増殖性変化		投 与 量 (ppm)							
		0	100	2000	10000	0	100	2000	10000
		雄				雌			
(検査動物数)		(49)	(49)	(50)	(49)	(50)	(50)	(49)	(50)
前葉	過形成	2	2	2	4	1	3	↑7	5
	腺腫	0	0	0	0	1	2	3	4
中間部	過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺腫	0	1	0	0	0	1	1	0
	腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0

統計学的有意差: ↑: p<0.05 (Fisher 正確確率検定、申請者実施)

各群の雌雄における腫瘍数及び担腫瘍動物数に用量相関性のある増加は認められなかった (次表参照)。

腫瘍数及び担腫瘍動物数

検 討 項 目		投 与 量 (ppm)							
		0	100	2000	10000	0	100	2000	10000
		雄				雌			
(検査動物数)		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
腫瘍数	良性	34	45	32	33	18	20	41	25
	悪性	29	23	20	26	23	24	16	24
	総数	63	68	52	59	41	44	57	49
担腫瘍動物数		36	43	36	33	30	29	35	33

以上の結果から、本検体の 104 週間飼料混入投与による発癌性試験における影響として 10000 ppm 投与群の雌雄、及び 2000 ppm 投与群の雄で一過性に体重が低下し、また、2000 ppm 及び 10000 ppm 投与群の雌で下垂体前葉細胞の過形成の発生率が上昇した。したがって、本試験における無毒性量は 100 ppm (雄: 13.7 mg/kg/day、雌: 17.8 mg/kg/day) と判断された。また、催腫瘍性はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変（発癌性試験群）

臓器	腫瘍性病変の種類	投 与 量 (ppm)							
		0	100	2000	10000	0	100	2000	10000
		雄				雌			
心臓	(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	悪性血管内皮腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨髄	(検査動物数)	(50)	(48)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	血管内皮腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)	2	0	1	0	0	1	0	1
脾臓	(検査動物数)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	血管内皮腫 (B)	0	1	1	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
臓	悪性血管内皮腫 (M)	1	0	1	1	0	2	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	2	0	0	1	2	0	1	1
	悪性肥満細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節	(検査動物数)	(50)	(48)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)
	血管内皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ホジキン病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	2	2	1	0
	悪性リンパ腫 (M)	5	3	3	5	5	5	3	3
胸腺	(検査動物数)	(50)	(49)	(50)	(50)	(49)	(50)	(49)	(49)
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	(検査動物数)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	肺胞／細気管支腺腫 (B)	1	6	2	5	2	4	4	2
	肺胞／細気管支癌 (M)	3	8	3	6	1	0	1	2
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	2	↑9	2	5	2	1	3	2
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性カサノト腫瘍 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
小腸	(検査動物数)	(50)	(48)	(46)	(50)	(48)	(49)	(49)	(50)
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
肝臓	(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	肝細胞腺腫 (B)	24	18	18	18	5	3	11	9
	血管内皮腫 (B)	2	1	1	0	0	0	0	2
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝芽腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	10	7	9	10	6	4	3	7
	悪性血管内皮腫 (M)	2	0	1	2	0	1	0	1
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍  
統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変（続き）

臓器	腫瘍性病変の種類	投 与 量 (ppm)							
		0	100	2000	10000	0	100	2000	10000
		雄				雌			
腎臓	(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	(検査動物数)	—	—	—	—	(50)	(50)	(50)	(50)
	腺癌 (M)	—	—	—	—	3	2	0	1
	腺扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	悪性血管内皮腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
卵巢	(検査動物数)	—	—	—	—	(49)	(50)	(50)	(50)
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	黄体腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
子宮	(検査動物数)	—	—	—	—	(50)	(50)	(50)	(50)
	内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	4	1	5	2
	血管腫 (B)	—	—	—	—	0	2	1	0
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	0
	腺癌 (M)	—	—	—	—	1	2	2	1
	組織球性肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	2
	悪性血管内皮腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
膣	(検査動物数)	—	—	—	—	(50)	(50)	(50)	(50)
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
	顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
精巣	(検査動物数)	(50)	(49)	(50)	(50)	—	—	—	—
	間細胞腫 (B)	0	0	0	1	—	—	—	—
	悪性奇形腫 (M)	1	0	0	0	—	—	—	—
下垂体	(検査動物数)	(49)	(49)	(50)	(49)	(50)	(50)	(49)	(50)
	前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	2	3	4
	中間部腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	1	0
	中間部腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	(検査動物数)	(50)	(48)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	(検査動物数)	(50)	(49)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)
	褐色細胞腫 (B)	0	2	0	0	1	0	2	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
膵島	(検査動物数)	(50)	(48)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0
脊髄	(検査動物数)	(50)	(49)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	表皮嚢胞 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

統計学処理 (Fisher の正確確率検定) を申請者が実施したが、有意差のある項目無し。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変（続き）

臓器	腫瘍性病変の種類	投 与 量 (ppm)							
		0	100	2000	10000	0	100	2000	10000
		雄				雌			
眼	所見/検査動物数	(50)	(48)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	表皮嚢胞 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
ハ ー ダ ー 腺	(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	腺腫 (B)	1	5	5	3	2	1	4	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
皮 膚	(検査動物数)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	黄色線維腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
下 顎	(検査動物数)	—	(1)	—	—	—	—	—	—
	線維肉腫 (M)	—	1	—	—	—	—	—	—
皮 下 組 織	(検査動物数)	(1)	(3)	—	—	(3)	(4)	(1)	(1)
	血管内皮腫 (B)	0	0	—	—	0	1	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	—	—	0	1	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	—	—	0	0	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

統計学処理（Fisherの正確確率検定）を申請者が実施したが、有意差のある項目無し。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) イヌを用いた 24 ヶ月慢性毒性試験

(資料 No. 35)

試験機関：

報告書作成年：1979 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、試験開始時 32~36 週齢

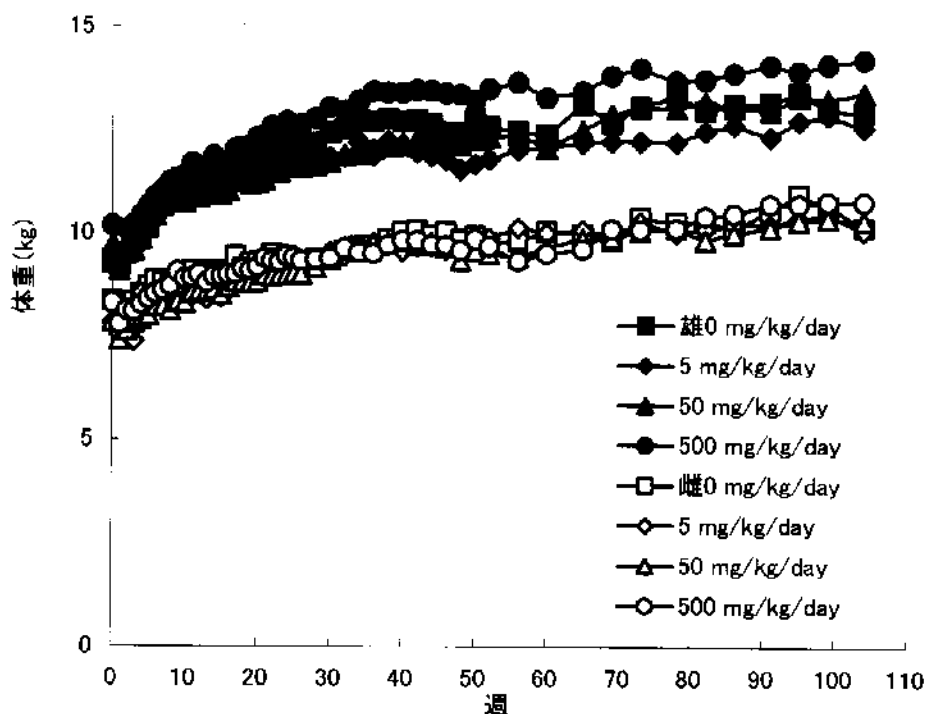
投与期間：104 週間（1974 年 11 月 11 日~1976 年 11 月 8 日）

検体をゼラチンカプセルに封入し 0, 5, 50 及び 500 mg/kg の投与量で  
毎日 1 回週 7 回連続して 104 週間経口投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。各群、雌雄とも死亡例はなく、  
特記すべき中毒症状及び異常行動は観察されなかった。

体重変化；投与開始前 6 週から投与後 26 週までは毎週 1 回、27 週から 52 週までは 2 週  
に 1 回、53 週から投与終了時まで毎月 1 回全ての動物の体重を測定した。  
各群、雌雄とも検体投与による影響は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

飼料摂取量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎日1回測定し、食餌効率も算出した。

各群、雌雄とも週間変動がみられたが、2年間の投与期間中の総飼料摂取量には大差がなく検体投与による影響は認められなかった。食餌効率では各群、雌雄ともに変動が大きく群間に特記すべき差異は認められなかった。

血液学的検査；投与前9, 7, 5, 3及び1週と投与後13, 26, 52, 79及び104週に全動物を対象に前腕頭静脈穿刺法により採血し、以下の項目について測定または算出した。

ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) さらに、投与前3週、投与後13, 26, 52, 79, 104週の血液については、白血球百分率についても検査した。なお、採血に当り、検査日の給餌に先立ってあらかじめ約16時間絶食させた。投与後13, 26, 52, 79及び104週の検査値における対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を末尾の表に示す。各検査時期において、投与群雌雄で対照群に比し有意差の見られた項目があったが、全て個体差及び生理的変動によるものと考えられた。

血液生化学的検査；投与前9, 7, 5, 3及び1週と投与後13, 26, 52, 79及び104週に全動物を対象に前項の血液学的検査の項で採取した血清を用いて以下の項目を検査した。

カルシウム、無機リン酸塩、糖、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH) 及びグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)

投与後13, 26, 52, 79及び104週の投与群の検査値において、対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目、及び、有意差が無いが検体の影響と思われる項目を末尾の表に示す。雄の500、雌の50及び500 mg/kg 投与群でALP活性の軽度の上昇が投与後13, 26, 52, 79及び104週の検査時に認められた。その他の検査項目は個体差及び生理的変動によるものと考えられた。

コリンエステラーゼ (ChE) 活性検査；上記の血液生化学的検査における同一検査時期に、全動物を対象に血清ChE、血漿ChE及び赤血球ChEを測定した。また、投与後104週の検査では脳ChEを合わせて測定した。

各検査日の雌雄ともいずれの投与群も検体投与の影響は認められなかった。雄の500 mg/kg 投与群で投与後104週の脳ChE活性はわずかに高かったが(対照群 2.79 U/g 500 mg/kg 投与群 3.41 U/g)、検体投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；投与後13, 26, 52, 79及び104週に全動物を対象として昼間尿(午前9時から午後4時30分)を採取し、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白及びウロビリノーゲンを検査した。いずれの投与群においても雌雄とも検体投与の影響と思われる異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として、解剖後に脳、下垂体、心、肺、肝、腎、脾、副腎、膵、精巣、卵巣、胸腺、前立腺、子宮、及び甲状腺の重量を測定し、対体重比を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg)		5	50	500	5	50	500
下垂体	絶対重量					↑138	
	対体重比					↑136	
肝	絶対重量			↑147			△152
	対体重比			↑132			△141
脾	絶対重量			↑118			
	対体重比						
膵	絶対重量						
	対体重比					↑122	
甲状腺(右)	絶対重量					↑153	
	対体重比					↑200	

↑: p<0.05, △: p<0.01 (申請者注: 試験実施当時は Student の t 検定が一般的である)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを示した。

雌雄とも、500 mg/kg 投与群で肝重量の軽度の増加が認められた。

肉眼的病理検査; 投与終了時の全動物を対象として検査を行った。各群、雌雄とも投与に関連した特記すべき肉眼的異常は観察されなかった。

病理組織学的検査; 投与終了時の全動物を対象として、下記の臓器組織について病理標本を作製し鏡検した。大脳、小脳、延髄、腰髄、眼、下垂体、唾液腺、心、大動脈、胸腺、甲状腺、肺、気管、食道、胃、小腸、大腸、副腎、膵、肝、腎、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮、脾、リンパ節、骨格筋、骨髄。  
各群、雌雄とも検体投与に起因すると考えられる特異的な病変は認められず、各変化の程度と発生頻度に群間差を認めなかった。各群における病変及び発生頻度を末尾の表に示す。

以上の結果から、本検体の 24 ヶ月経口投与による慢性毒性試験における影響として、雄の 500 mg/kg 投与群、雌の 50 及び 500 mg/kg 投与群で投与後 13 週から投与終了時までの各検査時に ALP 活性の軽度の上昇が認められ、また、500 mg/kg 投与群の雌雄で肝重量の軽度の増加傾向が認められたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg/day、雌で 5 mg/kg/day であると判断される。



本資料に記載された情報は報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査における対照群との間で統計学的有意差を示した項目

投与群 性別	5 mg/kg												50 mg/kg												500 mg/kg											
	雄				雌				雄				雌				雄				雌				雄				雌							
	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104						
種類(週)																																				
項目 Ht																																				
Hb												↓	85											↓	87											
RBC												↓	85											↓	87											
MCV												↓	88											↓	87											
MCH																																				
MCHC												↓	96																							
WBC																																				
単球																																				
好酸球																																				

↑、↓：p<0.05    △▽：p<0.01 (申請者註：報告書に検定方法の記載がないが、試験実施当時は Student の t 検定が一般的である)  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

本資料に記載された情報は報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にあり。

血液生化学的検査における対照群との間で統計学的有意差または傾向を示した項目

投与群	5 mg/kg												50 mg/kg												500 mg/kg																					
	雄						雌						雄						雌						雄						雌															
	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13	26	52	79	104	13					
性別検査																																														
時期(週)																																														
項目/																																														
カルシウム																																														
無機リン酸塩																																														
糖																																														
尿素窒素																																														
尿酸																																														
総コレステロール																																														
総蛋白																																														
γ-GTP																																														
総ビリルビン																																														
ALP																																														
LDH																																														
SGOT																																														

↑ ↓ : p<0.05    △▽ : p<0.01    (申請者注: 報告書に検定方法の記載がないが、試験実施当時は Student の t 検定が一般的である)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものである。

ALP の測定値の一部は、報告書では有意差が無いが検体影響があるとされているため、数値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

病理組織所見 (発生頻度)

検査臓器	病変	性	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/F)	0	5	50	500	0	5	50	500
		検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
		病変の程度	* + ± -	* - - -	* + ± -	* ± ± -	* + ± -	* + ± -	* - - -	* - ± -
骨髄	脂肪腫	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 2 2	
	血鉄症	0 0 0 4	0 0 1 3	0 1 0 3	0 0 2 2	0 0 3 1	0 0 2 2	0 0 2 2	0 0 2 2	
脾	赤脾腫のうっ血	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 2 2	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	
	出血	0 0 0 4	0 2 0 2	0 1 0 3	0 2 0 2	0 1 0 3	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	
	血鉄症	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 2 2	0 0 2 2	0 1 2 1	0 0 0 4	0 1 1 2	
	白脾腫の減少	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	
肺	気道上皮の扁平上皮化生	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	
	冠動脈炎	0 1 0 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	
心	心筋の壊死(乳頭部)	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	
	冠動脈の硬化	0 0 0 4	0 0 0 4	0 1 0 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	
	脂肪浸潤	0 0 4 0	0 0 2 2	0 0 1 3	1 1 1 1	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 2 2	0 0 4 0	
	中心静脈の細胞浸潤	0 0 4 0	0 0 3 1	0 0 2 2	0 0 3 1	0 0 3 2	0 0 2 2	0 0 0 4	0 0 3 1	
肝	肉芽腫形成	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 2 2	0 0 1 3	0 0 0 4	
	肝細胞壊死と細胞浸潤	0 0 4 0	0 0 3 1	0 0 4 0	0 0 4 0	0 0 4 0	0 0 4 0	0 0 4 0	0 0 4 0	
	肝細胞の空胞変性	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	
	小葉中心部肝細胞の萎縮	0 0 0 4	0 0 0 4	0 1 0 3	0 0 2 2	0 0 0 4	0 0 0 4	0 1 0 3	0 0 0 4	
	星細胞の腫大	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 0 4	
	胆管増生(白血球浸潤)	0 0 0 4	0 0 0 4	0 1 0 3	0 1 0 3	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	
	近位尿管の腫大変性	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 1 3	1 1 1 1	0 1 2 1	
腎	石灰沈着	0 0 0 4	0 0 0 4	0 0 3 1	0 0 0 4	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 1 3	0 0 0 4	

+ : 重度      + : 中等度      + : 軽度      - : 異常なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(12) 繁殖性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖性試験 (催奇形性試験を含む)

(資料 No. 36)

試験機関:

報告書作成年: 1978 年

検体の純度:

試験動物: CD 系ラット、1 群雌雄各 30 匹

投与期間: F<sub>0</sub> 世代: 投与開始から第 2 回 F<sub>1</sub> 児動物離乳時まで

F<sub>1</sub> 世代: 離乳時から第 2 回 F<sub>2</sub> 児動物離乳時まで

F<sub>2</sub> 世代: 離乳時から第 2 回 F<sub>3</sub> 児動物離乳時まで

F<sub>3</sub> 世代: 離乳時から 4 日間

投与方法: 検体を 100、1000 及び 10000 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

方法及び観察方法: 各世代ごとに 2 回の交配を行った。第 1 回交配 (A) の後雌に出産させ、その児動物を離乳まで哺育させた。第 2 回交配 (B) の後、各投与群の雌の 1/2 を妊娠 21 日で屠殺してその子宮内容物を調べ、残り 1/2 は出産させ、その児動物を離乳まで哺育させた。各世代の第 2 回交配の同腹児動物から雄 30 匹雌 30 匹を任意に抽出し次の世代を繁殖させた。また、方法及び試験項目の概要を下記の表にまとめた。

一般症状及び死亡率: 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認: 交配は雌の発情を膣垢検査で確め、雌雄 1 対 1 で同居させ、翌日精子により交尾を確認した。

繁殖性に関する指標: 交配、妊娠及び哺育時期の観察に基づき次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した雄数}}{\text{交配に用いた雄数}} \times 100$$

$$\text{受精率} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交尾雌数}} \times 100$$

$$\text{4 日生存率} = \frac{\text{生後 4 日目の生児動物数}}{\text{生児動物数}} \times 100$$

$$\text{離乳時生存率} = \frac{\text{生後 21 日目の生児動物数}}{\text{生児動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

方法及び試験項目の概要：

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育 (13 週)		体重、餌を週 1 回測定。
	交配 (1 週)	雌雄 1vs1 で交配。交尾は精子で確認 (妊娠 1 日)	交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 1, 3, 7, 14, 21 日目に体重測定。
	出産		出産状況の観察。
	哺育 (3 週)		1, 4, 10, 14, 21, 25 日目に児動物体重測定。
	離乳		
	休養 (10 日)		
	交配 (1 週)		交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 1, 3, 7, 14, 21 日目に体重測定。
	帝王切開	妊娠ラットの 1/2 は胎児動物観察用、残り 1/2 は生後	胎児動物観察用は妊娠 21 日目に帝王切開し 黄体数、生児動物数、死亡児動物数、胎児動物及び胎盤重量、性別、外表を検査し、同腹の半数は骨格検査、残りの半数は内臓検査。
	出産	観察、次世代用に供した。	出産状況の観察。
哺育 (3 週)		1, 4, 10, 14, 21, 25 日目に児動物体重測定。 外表分化の観察、聴覚反応、視覚反応。	
F <sub>1</sub>	離乳	各群雌雄 30 匹ずつ 継代用に任意に抽出。	各群雌雄 10 匹ずつを病理学的検査 (肉眼的検査、臓器重量、顕微鏡検査)。
	生育 (13 週) 交配 (1 週) 妊娠 (3 週) 出産 哺育 (3 週) 離乳 休養 (10 日) 交配 (1 週) 妊娠 (3 週) 帝王切開	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>0</sub> 世代に準ずる)
	出産		
	哺育 (3 週)		
F <sub>2</sub>	離乳	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	生育 (13 週) 交配 (1 週) 妊娠 (3 週) 出産 哺育 (3 週) 離乳 休養 (10 日) 交配 (1 週) 妊娠 (3 週) 帝王切開 出産 哺育 (3 週)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	離乳		
	離乳		(F <sub>2</sub> 世代に準ずる) 離乳後 4 日目に、各雌雄群 10 匹ずつ病理学的検査 (肉眼的検査、臓器重量、顕微鏡検査)。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結果：繁殖性試験（親動物）

世代		親：F <sub>0</sub> 児動物：F <sub>1</sub>				親：F <sub>1</sub> 児動物：F <sub>2</sub>				親：F <sub>2</sub> 児動物：F <sub>3</sub>				
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
一般状態														
死亡率	雄	1/30	1/30	1/30	1/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	1/30	1/30	
	雌	1/30	2/30	0/30	3/30	0/30	2/30	1/30	1/30	1/30	0/30	1/30	2/30	
体重* (g)	雄	706	679	725	676	749	779	748	743	727	750	701	723	
	雌	306	307	306	314	304	300	303	294	328	309	313	310	
摂餌量** (g/week)	雄	196	189	196	188	201	209	207	206	205	207	204	206	
	雌	144	146	143	148	150	150	153	158	156	154	151	154	
肉眼的病理検査														
臓器重量	雄	心	絶対			↓86								
			相対		↓91	↓88								
		肝	絶対											↑118
			相対		↓90									
		腎	絶対							↓81		↓88		
	相対										▼81			
	生殖腺 (絶対)												△112	
	雌	心	絶対										↓88	
			相対										↓90	
		肝	絶対										↓81	
相対												▽84		
腎		絶対										▼86		
	相対		↓108								▽89			
病理組織学的検査														
交尾率 (%)	A	87	70	87	83	93	100	97	97	90	100	97	90	
	B	97	93	97	90	97	93	97	93	93	90	93	93	
受精率 (%)	A	93	82	100	97	93	97	100	100	87	90	87	82	
	B	90	93	97	96	93	93	93	100	100	100	100	93	
妊娠期間 (日) ***	A	22.6	22.6	23.4	22.6	22.5	22.6	22.5	22.6	22.5	22.4	22.5	22.7	
	B	22.6	22.5	22.4	22.4	22.6	22.5	22.5	22.6	22.4	22.4	22.7	22.7	

空欄：投与に関連した影響が見られない、または発生例数において、対照群と比較し有意差がない。

—：該当しない、または実施していない

\*：雄は最終屠殺時、雌は生育期間終了時の体重を示した。

\*\*：F<sub>0</sub>世代は投与開始から12週後まで、F<sub>1</sub>/F<sub>2</sub>世代は投与4週～12週後までの平均値を申請者が計算。

\*\*\*：申請者が平均値を算出。

↑ ↓：p<0.05 △▽：p<0.01 ▲▼：p<0.001 (χ<sup>2</sup>検定、Mann-WhitneyのU検定、Student's t検定、または分散分析法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結果：繁殖性試験（児動物）

世代		親：F <sub>0</sub> 児動物：F <sub>1</sub>				親：F <sub>1</sub> 児動物：F <sub>2</sub>				親：F <sub>2</sub> 児動物：F <sub>3</sub>			
投与量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
新生児動物数 (母動物あたり)	A	14.0	13.7	12.9	13.5	12.7	13.0	12.6	12.6	12.6	13.0	12.4	12.1
	B	13.0	11.8	13.2	13.5	12.5	13.6	13.6	13.9	11.6	13.2	10.6	11.0
性比 (雌/雄)	A	1.29	1.32	1.05	1.39	0.96	0.91	1.10	1.00	0.92	0.97	1.14	1.10
	B	1.09	1.24	1.15	1.41	0.96	1.06	1.32	0.96	0.70	1.00	1.10	1.10
出産時 体重 (g)	A	6.2	6.3	6.2	6.2	6.0	6.4	6.2	6.5	6.1	6.2	6.1	6.2
	B	6.7	6.8	6.4	6.4	6.6	6.3	6.4	6.6	6.0	6.5	6.2	6.3
離乳時 体重 (g)	A	41.0	42.0	43.4	40.7	44.7	45.8	44.3	45.3	45.6	46.0	42.1	40.6
	B	52.9	54.2	47.5	47.1	48.7	48.1	46.3	45.4	50.3	47.3	50.1	48.1
4日生存率 (%)	A	95	97	93	98	89	93	91	96	91	88	90	94
	B	96	97	93	89	99	88	97	99	81	98	94	77
離乳時 生存率 (%)	A	94	95	91	94	75	84	84	86	87	81	88	88
	B	91	95	91	84	91	77	95	96	75	92	88	73
外表分化													
肉眼的病理検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
臓器重量	雄	下垂体	絶対	-	-	-	-	-	-	-	↓75		
		肝	絶対	-	-	-	-	-	-	-	↓83		
		腎	絶対	-	-	-	-	-	-	-	↓82		
		生殖腺	相対	-	-	-	-	-	-	-	△118		△120
	雌	副腎	絶対	-	-	-	-	-	-	-	↓68		
		肝	相対	-	-	-	-	-	-	-			△107
		副腎	相対	-	-	-	-	-	-	-	↓74		
病理組織学的検査		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

空欄：投与に関連した影響が見られない、または発生例数において、対照群と比較し有意差がない。

-：該当しない、または実施していない

↑↓：p<0.05 △▽：p<0.01 ▲▼：p<0.001 (χ<sup>2</sup>検定、Mann-WhitneyのU検定、Student's t検定、または分散分析法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：催奇形性試験

世代		F <sub>0</sub>				F <sub>1</sub>				F <sub>2</sub>						
投与群 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000			
1群当り動物数		14	14	15	12	14	14	14	14	14	13	14	13			
親動物	一般状態															
	死亡率															
	体重変化															
	妊娠動物数	12	14	15	12	13	14	13	14	14	13	14	12			
	着床所見 (平均)															
	黄体数	15.8	16.7	16.4	16.1	13.9	14.9	14.3	15.7	16.3	16.4	14.9	16.4			
	着床数	13.8	13.5	14.5	14.3	13.2	14.2	13.5	14.8	15.4	13.9	13.0	14.8			
	生存胎児動物数	13.2	13.3	14.1	13.8	12.7	14.1	12.8	13.5	14.6	13.5	12.0	14.0			
	吸収胚数	0.6	0.2	0.4	0.5	0.5	0.1	0.7	1.3	0.7	0.4	1.0	0.8			
胎動物	平均体重 (g)	3.8	3.6	3.6	3.8	3.6	3.7	3.7	3.6	3.9	4.0	4.0	4.0			
	性比 (雌/雄)	1.00	0.85	1.14	1.03	1.05	1.27	0.88	1.09	0.99	1.08	0.88	1.00			
	外見所見	膈ヘルニア										0.6				
		後肢回転異常											0.6	1.2		
	骨格所見	頭部	頭蓋骨の化骨不完全		2.1	4.9	2.5	3.7				5.0	7.0	1.2	1.3	
			大泉門の大きさ	小	11.4	6.4	8.7	10.0	21.0	19.6	7.5	6.5	18.0	26.7	14.3	3.8
				中	79.7	77.7	75.7	70.0	72.8	79.4	91.3	81.7	82.0	73.3	85.7	96.3
		大		8.9	16.0	15.5	20.0	6.2	1.0	1.3	11.8				—	
		肋骨	第3肋骨欠損				1.3									
			肋骨数	13	77.2	84.0	86.4	86.3	65.4	85.6	81.3	83.9	72.0	75.6	83.3	83.8
13-14				19.0	12.8	3.9	7.5	9.9	9.3	12.5	8.6	15.0	18.6	7.1	8.8	
14	3.8	3.2		9.7	6.3	24.7	5.2	6.3	7.5	13.0	5.8	9.5	7.5			
	舌骨の欠損		1.1	1.9	1.3						4.7	1.2				
	腰椎・脊椎の化骨不完全			1.0	2.5							1.2	1.3			
内臓所見	水腎症	5.0	8.5	2.9	13.8	1.2	1.0	2.5	3.2	6.0	11.6	15.5	7.5			

空欄は投与に関連した影響が見られない 外形及び内臓の各項目における数値は発症率%  
 外形及び内臓の各項目については統計処理を行なっているが、有意差は見られていない。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本検体を 100, 1000 及び 10000 ppm の濃度で飼料中に混入して、雌雄ラットに連続的に投与したところ、3 世代を通じて受精率及び児動物の発育に対して検体による影響は認められなかった。また、催奇形性試験においても、各世代間で用量依存性がないことから、検体投与に起因するとは考えられなかった。

以上より、繁殖性試験における無毒性量は各世代ともに 10000 ppm であった。また、催奇性は無いと判断される。

(申請者註：検体摂取量を申請者として算出した結果、以下の通りであった；

F0 雄：765 mg/kg/day、F0 雌：904 mg/kg/day

F1 雄：952 mg/kg/day、F1 雌：1071 mg/kg/day

F2 雄：910 mg/kg/day、F2 雌：1014 mg/kg/day)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 37)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色系妊娠ウサギ 1群 18～20羽

投与期間：器官形成期の13日間（妊娠6～18日）

試験方法：検体を Tween 80 を加えた 0.25%CMC 水溶液に懸濁し、250, 500, 1000 mg/kg の投与量で妊娠6日から18日までの13日間、毎日経口投与した。なお、対照群に Tween 80 を加えた 0.25%CMC 水溶液を同様に投与した。交配日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 23 及び28日に体重を測定した。妊娠29日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。内臓検査後、全ての胎児は内臓を除去し、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果；次頁に示す。

母動物に対しては投与に関連した影響は見られなかった。

胎児では、着床後損失率が最高投与群にて有意差が認められた。

また、腰椎の化骨遅延が投与量により増加傾向にあるが、他の化骨の検査において投与に関連すると思われる遅延が見られず、また有意差もないことから、検体投与によるものと明確には判断できなかった。外見や内臓の異常については、そのほかの異常は発生数が少ないまたは投与量との相関がないことから、検体影響とは考えられなかった。

以上から、母動物及び胎児ともに、無毒性量は 1000 mg/kg/day と判断された。また、催奇形性は無いものと考えられた。

(申請者註；着床後損失率について最高投与群で統計的有意差が見られている。これは検体投与によるものと考えられるので、胎児に関する無毒性量は 500 mg/kg と判断する。)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

親	投与群 (mg/kg/day)		0	250	500	1000		
	1群当りの動物数		20	20	20	18		
	般状態							
	死亡数 (%)		3 (15)	1 (5)	2 (10)	3 (17)		
	体重変化							
	妊娠数 (%)		14 (70)	12 (60)	14 (70)	11 (55)		
	流产数及び全胚胎児が死亡した動物数 (%)		0 (0)	1 (5)	2 (10)	1 (5)		
動物所見	着床	検査親動物数		14	11	12	10	
		黄体数		10.9	9.9	9.3	11.3	
	所見	着床数		9.4	9.1	7.5	10.1	
		生存胎仔数		8.6	8.5	6.9	8.4	
		吸収胚数		0.8	0.5	0.6	1.7	
	見	着床前損失率 (%)		14.4	8.3	19.6	10.6	
		着床後損失率 (%)		8.4	6.0	7.8	△16.8	
胎児動物	検査胎児動物数		120	94	83	84		
	体重 (g)		38.5	37.6	41.4	38.8		
	性比 (雄/雌)		0.85	1.05	0.92	1.00		
	骨格異常 (%)	頭部	大泉門の大きさ	小	20.0	22.3	41.0	23.8
				中	62.5	60.6	54.2	61.9
				大	17.5	16.0	4.8	14.3
		頭蓋縫合線の化骨不完全		4.2	3.2	4.8	3.6	
		肋骨数		12	67.5	57.4	56.6	61.9
			12/13	9.2	12.8	13.3	21.4	
			13	23.3	29.8	30.1	16.7	
	腰椎の化骨遅延		5.0	10.6	10.8	21.4		
	脊椎の化骨異常		1.7	2.1	1.2	3.6		
	外表異常 (%)	左前足の屈曲		0	1.1	0	0	
		全体的な発育不全		20.8	24.5	4.8	20.2	
	内臓異常 (%)	脳	水頭症		0	1.1	0	1.2
胸部			痕跡レベルの胸腺		0	0	0	1.2
		心室中隔欠損		0	1.1	0	0	
胆嚢		欠損		0.83	0	0	0	
		痕跡		0	0	0	2.4	

空欄：投与に関連した影響が見られない。

統計学的有意差 △：p<0.01 (χ<sup>2</sup>検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.67)

試験機関：

報告書作成年：1984 年

検体の純度：

試験動物：SD 系ラット 1 群雌 22 匹 (体重：199～257 g)

投与期間：10 日間 (妊娠 5～14 日)

試験方法：検体を Tween 80 を加えた 0.5%CMC 水溶液に懸濁させ、200, 800, 3200 mg/kg の投与量で妊娠 5 日から 14 日までの 10 日間、毎日強制経口投与した (なお、懸濁液を分析したところ、3200 mg/kg 群は 2360 mg/kg しか投与していないことが判明した)。なお、対照群に Tween 80 を加えた 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。精子または陰栓が確認された日を妊娠 0 日とした。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0, 2, 5, 15, 17 及び 20 日に体重を測定した。妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎仔数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。内臓検査後、全ての胎児は内臓を除去し、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果：次頁に示す。

母動物および胎児に対して投与に関連した影響は見られなかった。

胎児で見られた異常は背景データの範囲内か、発生数が少ないか、用量との相関がなく、投与に関連したものではなく偶発的な傾向と考えられた。

以上から、母動物及び胎児ともに、無毒性量は 2360 mg/kg/day と判断された。また、催奇形性は無いものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

親動物	投与群 (mg/kg/day)		0	200	800	3200 (2360)	背景データ		
	1群当りの動物数		22	22	22	22			
	一般状態								
	死亡数 (%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5) *			
	体重変化								
	妊娠数 (%)		21 (95)	20 (91)	21 (95)	21 (95)			
	着床所見	検査親動物数		21	20	21	21		
		黄体数		14.3	14.1	14.3	14.5		
		着床数		11.1	12.6	11.5	13.1		
		生存胎仔数		10.3	11.7	10.9	12.1		
着床前損失率 (%)		0.8	1.0	0.7	1.0				
着床後損失率 (%)		22.0	10.6	19.6	9.8				
胎児動物	検査胎児動物数		217	233	228	254	12327		
	体重 (g)		3.55	3.50	3.59	3.49			
	雌雄比 (雄/雌)		0.99	1.03	1.07	0.97			
	剖検時外見異常 (%)	胎児の大きさ	2.70 g 未満	0.9	0.9	1.3	1.6	0.4~8.3	
			4.00 g 以上	6.9	2.6	4.8	4.3	0.0~8.7	
		胎盤の大きさ	0.30 g 未満	0	0.4	0	0.4	0.0~2.2	
			0.70 g 以上	0.9	1.7	2.6	4.7	0.0~5.5	
		小顎症		0	0	0	0.4	無し	
	剖検時内臓異常 (%)	腎臓	水尿管症	15.7	15.3	13.3	16.9	1.0~30.2	
			水腎症	0.7	1.9	0.6	1.8	0.0~12.9	
	検査胎児動物数		147	157	155	171	6310		
	骨格異常 (%)	頭部	大泉門の大きさ	小	0.7	1.9	0.6	0.0	0.0~6.5
				中	99.3	95.5	98.7	97.7	85.8~100
				大	0.0	2.5	0.6	2.3	0.0~13.3
			頭蓋縫合部の化骨不完全	後頭部	6.1	8.9	11.6	14.6	4.9~29.2
頭頂部				21.8	27.4	25.2	28.7	8.8~40.6	
扁平骨の化骨遅延			0.7	1.9	1.3	1.8	0.0~3.8		
舌骨		化骨遅延	6.1	7.6	11.0	8.2	1.5~25.0		
		欠損	5.4	7.0	3.9	7.6	0.8~18.3		
肋骨		13本		98.6	99.4	99.4	97.7	92.5~100	
		13/14本		0.7	0.6	0	1.8	0.0~4.0	
	14本		0.7	0	0.6	0.6	0.0~3.9		
	波状		0	0	0.6	0	0.0~1.8		
仙骨	化骨不完全	0.7	0.6	0.6	1.2	0.0~2.7			
腸骨	左右非対称	0	0	0	0.6	0.0~1.7			

\*ケージ内の事故による死亡

空欄；投与に関連した影響が見られない。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

胎 児 動 物	投与群 (mg/kg/day)		0	200	800	3200 (2360)	背景データ
	検査胎児動物数			70	76	73	83
剖 面 観 察 時 内 臓 異 常 (%)	腎 臓	水尿管症	1.4	7.9	5.5	8.4	0.0~9.2
		水腎症	14.3	21.0	24.6	18.1	5.2~34.0
		位置異常	1.4	0	0	0	0.0~0.7
	頭 部	嚢状の網膜	0	0	0	4.8	0.0~4.7
		副鼻腔の膨張	0	1.3	0	0	0.0~7.0
		髄膜周囲内腔	67.1	76.3	78.1	75.9	24.5~93.9
		無眼球 (片側) 及び 軽度脳室拡張	1.4	0	0	0	0.0~2.0
		臍帯静脈の短縮	0	2.6	0	2.4	0.0~3.6
	生殖器の結節延長	0	1.3	0	0	無し	
	剖 面 観 察 時 外 見 異 常 (%)	合指症	0	0	0	1.2	0.0~1.1
皮下水腫		2.9	3.9	1.4	0	0.0~58.8	
後肢の異常屈曲		1.4	0	0	0	無し	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(13) 変異原性

1) DNA 修復性試験

(資料 No. 38-1)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA の損傷誘発性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用いた。

試験結果：

薬物	濃度 ( $\mu$ g/disk)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)		0	0	0
検体	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
陰性対照 (kanamycin)	10	6.5	4.5	2.0
陽性対照 (mitomycin C)	0.1	11.0	3.0	8.0

(申請者註；n=1 のデータである)

検体投与群は両株に対して生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照 mitomycin C では、両株間に著明な生育阻止の差が生じた。

以上の試験結果により、本検体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) DNA 損傷誘発性

(資料 No. 39-1)

試験機関:

報告書作成年: 1977 年

検体の純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用、DNA の損傷誘発性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。

試験結果:

薬物	濃度 ( $\mu$ g/disk)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (DMSO)	—	0	0	0
		0	0	0
検体	10	0	0	0
		0	0	0
	100	0	0	0
		0	0	0
	1,000	0	0	0
		0	0	0
	10,000	0	0	0
		0	0	0
陽性対照 (mitomycin C)	0.1	15	4	12
		14	2	11

検体投与群は両株に対して生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照の mitomycin C では、両株間に著明な生育阻止の差が生じた。

以上の試験結果により、本検体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 復帰突然変異試験

(資料 No. 38-2)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 Hcr<sup>-</sup>株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下および非存在下で Ames の方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用いた。

試験結果：

薬物	濃度 ( $\mu$ g/Plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異 colony 数/plate						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			WP2hcr <sup>-</sup>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	20	17	131	27	17	38	
検体	1	—	42	21	132	26	28	35	
	10	—	44	21	116	20	29	36	
	50	—	41	22	144	22	17	26	
	100	—	22	37	135	17	30	31	
	500	—	37	28	126	22	25	14	
	1000	—	48	33	123	29	22	28	
	5000	—	34	26	117	11	22	25	
対照 (DMSO)		+	35	18	136	24	21	35	
検体	1	+	57	17	112	38	31	33	
	10	+	36	22	140	33	22	38	
	50	+	13	19	133	27	33	38	
	100	+	30	28	132	30	19	42	
	500	—	48	23	145	40	28	32	
	1000	+	45	25	138	36	20	33	
	5000	+	44	24	131	32	23	30	
陽性対照	2-amino-anthracene	20	+		255	2252	291	2368	2515
	AF-2	0.1	—	690		3000			530
	$\beta$ -propiolactone	50	—		507				
	9-amino-acridine	100	—				936		
	2-nitro-fluorenc	50	—					1764	

(申請者註：n=2 のデータであるが、報告書には平均値しか示されていない)

検体処理区は、S-9 Mix 添加の有無にかかわらず、いずれの場合においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2(2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide)、 $\beta$ -propiolactone、9-aminoacridine、2-nitrofluorenc および 2-aminoacridine では、明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

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

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) 復帰突然変異試験

(資料 No. 39-2)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 Hcr<sup>-</sup> 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため DMSO を用いた。

試験結果：カッコ内は n=2 の平均値をあらわす。

薬物	濃度 ( $\mu$ g/Plate)	S-9 Mix の有無	復帰変異 colony 数/plate					
			塩基置換型			フレームシート型		
			WP2hcr <sup>-</sup>	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	—	—	30 16 (23)	5 6 (6)	124 188 (156)	17 25 (21)	21 16 (19)	30 23 (27)
検体	50	—	23 14 (19)	11 6 (9)	128 113 (121)	18 13 (19)	13 16 (15)	24 18 (21)
	500	—	15 19 (17)	11 13 (12)	168 135 (152)	12 13 (13)	24 30 (27)	20 18 (19)
	5000	—	32 26 (29)	8 6 (7)	145 130 (138)	16 16 (16)	11 10 (11)	21 28 (25)
対照 (DMSO)	—	—	30 25 (28)	19 18 (19)	122 130 (126)	15 13 (14)	22 17 (20)	30 25 (28)
検体	50	+	49 52 (51)	28 23 (26)	161 203 (182)	15 10 (13)	22 20 (21)	28 35 (32)
	500	+	35 29 (32)	21 28 (25)	98 124 (111)	11 10 (11)	17 20 (21)	33 37 (35)
	5000	+	50 43 (47)	20 23 (22)	138 115 (127)	10 11 (11)	15 15 (15)	13 17 (15)
陽性 対照	2-amino-anthracene	20	—	255 273 (264)	1924 1796 (1860)	125 133 (129)	2724 2176 (2450)	1960 1504 (1732)
	AF-2	0.25	821 686 (754)					
		0.1			1710 1510 (1610)			589 688 (639)
	$\beta$ -propio-Lactone	50		295 396 (346)				
	9-amino-acridine	200				825 956 (891)		
	2-nitro-fluorene	50	—				1564 996 (1280)	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検体は、代謝活性化を含め、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。  
一方陽性対照として用いた AF-2(2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide),  $\beta$ -propiolactone, 9-aminoacridine, 2-nitrofluorene 及び 2-aminoanthracene では、明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

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

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) 復帰突然変異試験

(資料 No. 40)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 及び 1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下および非存在下で、Ames らの方法に準じて試験した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 50,000  $\mu$ g/プレートとし、以下公比 2 として 6 段階で試験を実施した。

試験結果：

物質	検体濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S9 Mix の有無	復 帰 変 異					
			塩 基 対 置 換 型			コロニー数/プレート		
			TA 100	TA 1535	WP2uvrA	TA 98	TA 1537	TA 1538
溶媒 対照	—		86	21	23	28	9	6
			(84)	(20)	(23)	(26)	(8)	(12)
検体	1562.5	—	87	27	23	21	8	11
			(89)	(28)	(22)	(26)	(6)	(11)
	3125	—	68	18	24	16	9	13
			(72)	(23)	(20)	(22)	(8)	(12)
	6250	—	76	20	19	18	7	13
			(76)	(23)	(20)	(20)	(6)	(13)
12500	—	62	6	17	22	7	8	
		(62)	(8)	(18)	(24)	(4)	(8)	
25000	—	59	3	17	16	4	8	
		(60)	(4)	(16)	(18)	(4)	(8)	
50000	—	55	5	15	21	4	5	
		(50)	(4)	(14)	(20)	(4)	(7)	
溶媒 対照	—	+	91	10	22	24	13	11
			(88)	(12)	(25)	(21)	(10)	(16)
検体	1562.5	+	71	10	21	32	4	14
			(76)	(9)	(21)	(28)	(4)	(16)
	3125	+	73	3	26	15	5	17
			(76)	(6)	(22)	(18)	(4)	(17)
	6250	+	67	4	17	19	3	14
			(66)	(8)	(16)	(22)	(2)	(12)
12500	—	78	6	24	26	5	8	
		(69)	(5)	(22)	(28)	(6)	(19)	
25000	+	70	3	16	13	2	8	
		(64)	(4)	(15)	(16)	(3)	(9)	
50000	+	50	2	24	13	3	8	
		(44)	(2)	(20)	(12)	(3)	(11)	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

陽 性 対 照	S9 Mixを 必要と しない もの	名 称	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	9AA	2NF
		濃 度 ( $\mu$ g/プレート)	0.01	0.5	0.04	0.1	80	2
	S9 Mixを 必要と する もの	コロニー数/ プレート	351 343	283 243	528 574	425 494	2704 2472	828 774
		名 称	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA
	S9 Mixを 必要と する もの	濃 度 ( $\mu$ g/プレート)	0.5	2	80	0.5	2	0.5
		コロニー数/ プレート	282 320	242 187	1070 982	332 362	162 151	389 326

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

9AA : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

2AA : 2-aminoanthracene

以上のように、検体のいずれの濃度でも代謝活性化系の有無にかかわらず、使用した  
いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。従って、メプロニ  
ルは本試験条件下において、変異原性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) チャイニーズ・ハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No. 41)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度:

試験方法: チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞 (CHO) を用いた。

試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性ならびに細胞周期の遅延に関する試験結果から、本試験の濃度は非活性化法で  $74.8 \mu\text{g/ml}$ 、活性化法で  $999 \mu\text{g/ml}$  までとした。また非活性化法で行った  $74.8 \mu\text{g/ml}$  投与濃度で異常細胞の有意な増加が観察された為、 $89.9 \mu\text{g/ml}$  までの追加試験を実施した。検体 4 投与濃度を加えた 2 種類の培養液と陰性対照および溶媒対照培養液それぞれから 100 個の細胞について分裂中期像を観察した。陽性対照培養液の 1 つからは、少なくとも 25 個の細胞について観察した。

染色体異常を染色分体ギャップ (TG)、染色体ギャップ (SG)、染色分体の切断 (TB)、染色体の切断 (SB)、「二重微小」フラグメント (DM)、隙間の欠如 (ID)、三方線 (TR)、四方線 (QR)、重複再配置 (CR) 双中心性 (D)、環 (R)、染色体内交換 (CI)、およびその他として粉々になった染色体 (PU)、また 1 個の細胞で 10 個以上の異常のあるもの (GT) に分類し計測した。

異常を有する細胞の出現頻度 (%) を溶媒対照群と陰性対照群の結果の合計と比較し、Fischer の正確確率検定で  $p < 0.05$  の時有意とし陽性と判定した。

試験結果: 次頁以降に結果を示した。

代謝の活性化を行わなかった試験では、染色体異常発現率において陽性対照に用いた Mitomycin C と同様に濃度と相関した再現性のある顕著な染色体異常の増加が見られた。代謝の活性化を行った試験では、濃度に相関した異常数の増加または対照と比して有意な異常数増加はなかった。一方、陽性対照として用いた Cyclophosphamide では顕著な染色体異常の増加が見られた。

以上の結果から、本検体におけるチャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いた細胞遺伝毒性試験での変異原性は活性化を行わない条件下では陽性で、代謝活性化を行った条件下では陰性であると判断される。

本資料に記載された情報は、報告に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。  
染色体異常試験結果

代謝活性化の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	異常のタイプおよび頻度													染色体異常 総発現頻度	異常のある 細胞数 (%)	2個以上の 異常の ある 細胞数 (%)		
			TG	SG	TB	SB	DM	ID	TR	QR	CR	D	R	CI	PU				GT	
非活性化	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu\text{L}/\text{mL}$	3															0.00	0.0	0.0
	検体	7.48	3															0.00	0.0	0.0
		9.98	15	1														0.01	0.5	0.0
		24.9	4	1						1								0.01	0.5	0.0
		49.9	14	2	2													0.01	1.0	0.0
		74.8	7	4	4					2	1	4	1	2				0.22	$\Delta$ 9.2	3.1
	陰性対照 (McCoy's 5a)		4							1					2			0.03	3.0	0.0
陽性対照 (Mitomycin C)	80 ng/mL	4	4	4	1	2	3					1					0.48	$\Delta$ 40.0	$\Delta$ 8.0	
活性化	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu\text{L}/\text{mL}$	5															0.00	0.0	0.0
	検体	99.9	19	2	1													0.01	0.5	0.0
		250	11	5	1													0.01	0.5	0.0
		499	10	1														0.01	0.5	0.0
		749	4	4														0.00	0.0	0.0
		999	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	陰性対照 (McCoy's 5a)																	0.00	0.0	0.0
陽性対照 (Cyclophosphamide)	17.5		2	2	1												$>0.32$	$\Delta$ 24.0	$\Delta$ 8.0	
非活性化 (追試)	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu\text{L}/\text{mL}$	2	1														0.00	0.0	0.0
	検体	50	9	2														$>0.01$	1.0	0.5
		60	12	1	2	1												0.02	1.0	0.5
		70	30	-	22	3												0.13	$\Delta$ 5.0	2.5
		79.9	-	-	-	-												-	-	-
		89.9	-	-	-	-												-	-	-
	陰性対照 (McCoy's 5a)		1															0.01	1.0	0.0
陽性対照 (Mitomycin C)	80 ng/mL	3	9	1													0.68	$\Delta$ 28.0	$\Delta$ 20.0	

$\Delta$  :  $p < 0.01$  (Fisherの正確確率検定)

本資料に記載された情報は、報告に係る権利および内容の責任はクミアイゲン学工業株式会社にある。

【申請者註：ギャップ、切斷、異常細胞、その他に分類しなされた場合、以下のとおりになる】

代謝活性化の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	異常のタイプおよび頻度						染色体異常 総発現頻度	異常のある 細胞数 (%)	2個以上の 異常のある 細胞数 (%)
			ギャップ		切斷		その他				
			染色体	染色体分体	染色体	染色体分体					
非活性化	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu\text{L}/\text{mL}$	3						0.00	0.0	0.0
	検体	7.48	3						0.00	0.0	0.0
		9.98	15	1				1	0.01	0.5	0.0
		24.9	4	1				1	0.01	0.5	0.0
		49.9	14		2				0.01	1.0	0.0
		74.8	7		4			10	0.22	△9.2	3.1
	陰性対照 (McCoy's 5a)		4					3	0.03	3.0	0.0
陽性対照 (Mitomycin C)	80 ng/mL	4		4	1		7	0.48	△40.0	△8.0	
活性化	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu\text{L}/\text{mL}$	5						0.00	0.0	0.0
	検体	99.9	19	2		1			0.01	0.5	0.0
		250	11	5		1			0.01	0.5	0.0
		499	10	1			1		0.01	0.5	0.0
		749	4	4					0.00	0.0	0.0
		999	-	-					-	-	-
	塗性対照 (McCoy's 5a)								0.00	0.0	0.0
陽性対照 (Cyclophosphamide)	17.5		2		2		5	>0.32	△24.0	△8.0	
非活性化 (追試)	溶媒対照 (DMSO)	10 $\mu\text{L}/\text{mL}$	2	1					0.00	0.0	0.0
	検体	50	9	2				2	>0.01	1.0	0.5
		60	12	1		2		1	0.02	1.0	0.5
		70	30		22		3	1	0.13	△5.0	2.5
		79.9	-	-	-		-	-	-	-	-
		89.9	-	-	-		-	-	-	-	-
	陰性対照 (McCoy's 5a)		1					1	0.01	1.0	0.0
陽性対照 (Mitomycin C)	80 ng/mL	3		9	1		7	0.68	△28.0	△20.0	



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

7) 宿主経由試験

(資料 No. 38-3)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（7週齢）、1群雄6匹

試験方法：検体を体重10g当たり0.2mlの割合で2回経口投与し、陽性対照として

dimethylnitrosamine (DMN) を1回経口投与した。供試菌株として *S. typhimurium* G-46 を検体投与後、腹腔内投与し、腹腔内菌液を回収して復帰変異菌数および生存菌数を測定した。

また G46 株を用いて *in vitro* における復帰変異試験を行った。

試験結果：宿主経由試験

薬物	総投与量 mg/kg	復帰変異菌数/10 <sup>8</sup> 生存菌数 平均値±S.D.
対照 (10%アラビアゴム)		0.43±0.22
検体	1000×2	0.40±0.18
	3000×2	0.28±0.11
陽性対照 (DMN)	50	▲63.8±19.8

▲：p<0.001 (申請者注：試験実施当時は Student の t 検体が一般的である)

復帰変異試験

薬物	濃度 (μg/plate)	復帰変異	colony 数/plate
対照 (10%アラビアゴム)		2	3
検体	1	1	3
	10	1	6
	50	3	5
	100	1	5
	500	3	3
	1000	5	5
	5000	3	5
陽性対照 (β-propiolactone)	1000	58	59

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

宿主経路試験における検体投与群は、対照と比べ復帰変異菌数の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照物質 DMN 処理により、明らかな復帰変異菌数の増加が認められた。また、G46 株を用いた *in vitro* における復帰変異試験の試験結果は陰性であった。

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

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

8) マウス及びラットを用いた宿主経路試験

(資料 No. 42)

試験機関：

報告書作成年：1977年

検体の純度：

<マウスを用いた試験>

試験動物：ICR系マウス、10週齢、雌雄各2匹

試験方法： 検体を体重10g当たり経口投与の場合0.2ml、筋肉内投与の場合0.1mlの割合で3回投与した。陰性対照として、滅菌生理食塩液と0.25%CMC水溶液の混合液を経口および筋肉内投与し、陽性対照として、dimethylnitro-soamine (DMNA)を3回投与した。供試菌株として、*S. typhimurium* G46を第1回投与後、腹腔内投与し、第3回投与後に腹腔内菌液を回収して復帰変異菌数および生存菌数を測定した。

試験結果：

性	薬物	投与経路	総投与量 mg/kg	平均復帰変異頻度 ( $\times 10^{-9}$ )
雄	陰性対照 (CMC+NaCl)	経口		1.25
		筋肉内		1.80
	検体	経口	3000	0.27
		筋肉内	3000	0.61
	陽性対照 (DMNA)	筋肉内	750	220
雌	陰性対照 (CMC+NaCl)	経口		3.50
		筋肉内		2.00
	検体	経口	3000	0.07
		筋肉内	3000	0.25
	陽性対照 (DMNA)	筋肉内	750	2010

検体投与群は対照よりも低い復帰変異頻度であった。一方、陽性対照のDMNAでは、明らかに復帰変異頻度が高かった。以上の試験結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

<ラットを用いた試験>

試験動物： SD系ラット, 10週齢, 雌雄各2匹

試験方法： 検体を体重 kg 当たり経口投与の場合 4 ml、筋肉内投与の場合 2 ml の割合で3回投与した。陰性対照として、滅菌生理食塩液と 0.25%CMC 水溶液の混合液を経口および筋肉内投与し、陽性対照として、dimethylnitrosoamine (DMNA) を3回投与した。供試菌株として、*S. Typhimurium* G46 を第1回投与後、腹腔内投与し、第3回投与後に、腹腔内菌液を回収して復帰変異菌数および生存菌数を測定した。

試験結果：

性	薬物	投与経路	総投与量 mg/kg	平均復帰変異頻度 ( $\times 10^{-9}$ )
雄	陰性対照 (CMC+NaCl)	経口		0.27
		筋肉内		0.07
	検体	経口	3000	0.48
		筋肉内	3000	0.40
	陽性対照 (DMNA)	筋肉内	750	21
雌	陰性対照 (CMC+NaCl)	経口		0.09
		筋肉内		0.34
	検体	経口	3000	0.27
		筋肉内	3000	0.09
	陽性対照 (DMNA)	筋肉内	750	17

検体投与群は、陰性対照と同程度の復帰変異頻度であった。一方、陽性対照の DMNA では、明らかに復帰変異頻度が高かった。

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

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

9) マウスを用いた優性致死試験

(資料 No. 43)

試験機関:

報告書作成年: 1977 年

検体の純度:

試験期間: 1977 年 9 月 2 日 ~ 11 月 25 日

試験動物: BDF<sub>1</sub> 系マウス (10 週齢)、平均体重: 雄 24.0 g、雌 20.6 g、交配雌動物数 1 群各 30 匹/週、雄動物数 1 群各 15 匹

試験方法: 検体を Tween80 に混和した後 0.25%CMC (carboxymethylcellulose) 水溶液に懸濁して経口投与した。陽性対照の EMS (Ethyl methanesulfonate) は滅菌生理食塩液に溶解して腹腔内投与した。陰性対照は 0.25%CMC 水溶液を経口投与した。投与は単回 (1 日) 投与と 5 日間連続投与とし、投与終了の翌日から 8 週間にわたり無処置の未經産発情雌と雄 1 匹に対し雌 2 匹で交配させた。

試験項目: 妊娠雌を妊娠 13 日に開腹し、妊娠黄体数、着床数、初期死胚数、後期死胚数、生存胎仔数を調べ、着床前卵損失率、着床後卵損失率を算出し、さらに誘発優性致死率として、着床の前後に誘発された優性致死率 J および着床後に誘発された優性致死率 J' を算出した。雄動物は投与開始から交配終了時まで中毒症状および交尾行動について観察した。体重は投与開始前および交配終了時まで 1 週間ごとに 9 回測定した。また、交配終了時に全個体を解剖し、心、肺、肝、腎、脾、副腎、胃、腸管、膀胱、生殖器およびその他の諸臓器について肉眼的病理検査を行い、精巣重量を測定した。優性致死の判定は J が 20% を超えた場合および J' が 10% を越えた場合に陽性と判定した。

試験結果: 次ページに示した。

4000 mg/kg の 1 回投与群および 1000 mg/kg の 5 日間投与群において、誘発優性致死率 J および J' の値は低かった。一方、陽性対照の EMS 投与群では第 1~2 週に高度に優性致死を誘発した。

以上の結果からメプロニルはマウスに対して優性致死を誘発しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

供試薬剤	投与量 (mg/kg/day)	投与後 経過日数 (週)	着床前卵 損失率 (%)	着床後卵 損失率 (%)	誘発優性 致死率 J (%)	誘発優性 致死率 J' (%)
CMC 0.1 mg/10g/day (対照)	(5日間連続 経口投与)	1	4.3	1.9		
		2	9.0	2.5		
		3	4.4	3.7		
		4	8.5	2.1		
		5	8.3	0.7		
		6	14.3	1.9		
		7	10.2	1.7		
		8	9.0	4.0		
		1-8	8.5	2.4		
検体	4,000 (1回 経口投与)	1	3.4	3.2	0	0.8
		2	7.5	4.1	-2.6	1.7
		3	9.3	3.9	7.5	1.5
		4	11.5	2.6	8.1	0.2
		5	6.6	3.6	2.0	1.2
		6	13.8	1.6	-7.0	-0.8
		7	10.8	3.1	3.1	0.2
		8	12.3	3.1	3.9	0.7
		1-8	9.6	3.1	1.9	0.7
検体	1,000 (5日間連続 経口投与)	1	2.8	5.4	0	3.0
		2	6.4	3.2	0	0.8
		3	9.2	6.3	3.4	4.0
		4	10.5	2.9	5.7	0.5
		5	6.1	3.2	0.9	0.8
		6	7.4	2.8	-5.7	0.4
		7	8.4	7.2	2.7	4.9
		8	7.8	3.7	2.7	1.3
		1-8	7.4	4.3	1.3	2.0
EMS	300 (1回腹腔内 投与)	1	▲23.8	▲49.4	58.0	48.2
		2	▲33.4	▲93.8	96.1	93.7
		3	▲29.1	△17.0	36.8	15.0
		4	7.8	1.6	-1.4	-0.8
		5	8.3	2.1	-1.1	-0.4
		6	11.3	3.2	-3.5	0.8
		7	7.0	4.1	-6.6	1.8
		8	9.1	4.5	4.2	2.1
		1-8	14.0	↑11.1	14.0	8.9

↑ : p<0.05, △ : p<0.01, ▲ : p<0.001 ( $\chi^2$ 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はグマイ化学工業株式会社にある。

10) マウスを用いた小核試験

(資料No. 51)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度：

試験動物：Cj:CD-1 (ICR) 系マウス、1群雄6匹、7週齢 (体重 31.9~38.0 g)

試験方法：検体を1% CMC・Na水溶液に懸濁し、720, 1200, 2000 mg/kgの用量で、1日1回2日間経口投与した。陰性対照物質として投与媒体を検体と同様に投与し、陽性対照物質としてMitomycin Cを1回腹腔内投与した。最終投与24時間後にマウスを屠殺し、各群5匹について両側大腿骨の骨髓細胞を牛胎仔血清を用いて洗い出し、遠心分離して余剰血液を除去したのち、塗抹標本を各動物あたり4枚作成した。標本をメタノールで固定後、各動物から2枚ずつを無作為にコード化した。

標本を0.005%アクリルオレンジ溶液で染色したのち、各動物につき幼若赤血球2000個を顕微鏡観察し、小核を有する幼若赤血球数および全赤血球500個中の幼若赤血球の割合について計数した。

用量設定根拠：検体のマウス急性経口毒性試験では、雌雄とも10000 mg/kgで毒性症状のないことが確認されている。従って、本試験では急性経口毒性試験の上限2000 mg/kgを最高用量とし、以下公比10/6で除した1200および720 mg/kgとした。

試験結果：

薬剤	用量 (mg/kg)	動物数	1動物当りの観察幼若赤血球数	小核を有する幼若赤血球出現頻度 (%) #	幼若赤血球の割合 (%) ##
陰性対照	—	6	2000	0.16±0.04	54.6± 6.6
検体	720	6	2000	0.18±0.14	64.2± 8.6
	1200	6	2000	0.23±0.14	54.4± 8.0
	2000	6	2000	0.15±0.12	50.5±14.8
陽性対照	1	6	2000	△3.00±0.84	50.4±13.9

△：p<0.01 (条件付二項検定)

#：観察した幼若赤血球中で小核を有するものの割合

##：観察赤血球数中の幼若赤血球数の割合

検体投与群動物の一般状態に異常は認められなかった。小核を有する幼若赤血の出現頻度および幼若赤血球の割合は、いずれの投与群においても陰性対照群と比較して統計学的な有意差を示さなかった。一方、陽性対照群における小核出現頻度は陰性対照群に対して有意な増加を示したが、幼若赤血球の割合は、陰性対照群と比べて差は認められなかった。

以上の結果から、検体のマウス骨髓細胞に対する小核誘発性は陰性であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

11) V79 細胞を用いた前進突然変異性試験

(資料 No.68)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

方法：チャイニーズハムスター由来細胞（V79 細胞）を用い、6-thioguanine 存在下での細胞増殖を指標として、検体がヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）遺伝子座における突然変異を誘発するのかを調べた。検体は DMSO に溶解させた。

用量設定根拠：予備試験を 10, 50, 100, 250, 500  $\mu$ g/ml の用量で行った結果、S-mix による代謝活性化を行わない条件では細胞毒性が見られず、代謝活性化条件では 250  $\mu$ g/ml 以上の区で細胞毒性が見られた。これらから、本試験は予備試験と同じ濃度設定とした。

V79 細胞を、所定濃度の検体（代謝活性化の試験区については更に S-9 Mix）を含んだ培地で 3 時間培養後、検体を含まない培地に戻して所定日数後（試験 6 日目・試験 9 日目）に、細胞を 6-thioguanine を含む培地（＝選択培地）と含まない培地（＝P.E.培地）に移した（それぞれ、 $10^5$  cells/well、200 cells/well）。さらに 6 日後にギムザ染色法によりコロニー数を計数した。

選択培地中のコロニー数を変異したコロニーであるとみなし、細胞数  $10^5$  中における突然変異誘発頻度を以下の式より算出した。

$$\text{突然変異誘発頻度} = \frac{\text{選択培地中の平均コロニー数}}{\frac{\text{P.E.培地中の平均コロニー数}}{\text{P.E.培地中の初期細胞数}}}$$

検体の突然変異頻度が溶媒対照の値に比べて生物学的に有意な増加（5 倍）が再現性をもって認められ、明らかに用量相関性がある場合、陽性と判断した。

陽性対照として ethylmethanesulphonate（EMS）及び dimethylbenzanthracene（DMBA）を用い、同様に一連の操作を行った。

試験結果：検体処理区において、変異コロニー数が対照区よりもわずかに多い区もあったが、濃度依存的に変異コロニー数が増加する傾向はみられなかった。

陽性対照区は変異コロニー数が対照区や検体処理区より有意に多かった。

以上の結果より、本検体は代謝活性化の有無にかかわらず、本試験条件下では前進突然誘発性を有さないものと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：（1回目）

薬物	濃度 μg/ml	S-9 Mix の有無	試験6日目にスクリーニング				試験9日目にスクリーニング			
			選択培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 初期 細胞数	10 <sup>5</sup> cellsあ たりの 突然変異 誘発頻度	選択培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 初期細胞 数	10 <sup>5</sup> cellsあ たりの 突然変異 誘発頻度
溶媒対照 (DMSO)			6.7 1.7	130.3 128.0	200 200	10.3 2.7	7.3 1.3	189.0 133.3	200 200	7.7 2.0
検 体	10	-	3.3 0.0	117.7 118.7	200 200	5.6 0.0	3.0 1.7	90.3 140.0	200 200	6.6 2.4
	50	-	0.7 2.7	126.3 116.3	200 200	1.1 4.6	0.7 5.0	158.3 152.3	200 200	0.9 6.6
	100		1.3 4.3	108.3 154.0	200 200	2.4 5.6	4.7 4.0	174.3 104.0	200 200	5.4 7.7
	250	~	# 1.7	# 117.7	# 200	# 2.9	# 7.7 2.3	# 140.3 170.7	# 200 200	# 11.0 2.7
	500	-	5.3 0.0	157.7 112.3	200 200	6.7 0.0	2.3 2.3	147.7 158.7	200 200	3.1 2.9
EMS	1000		44.3 35.3	120.0 126.3	200 200	73.8 55.9	83.0 42.7	143.0 131.3	200 200	116.1 65.0
DMBA	10	-	1.3 0.3	111.3 155.0	200 200	2.3 0.4	1.3 0.0	141.3 122.7	200 200	1.8 0.0
溶媒対照 (DMSO)		+	2.0 0.0	133.7 120.3	200 200	3.0 0.0	1.3 0.7	173.5 178.7	200 200	1.5 0.8
検 体	10	+	2.7 3.0	121.0 142.7	200 200	4.5 4.2	4.7 1.0	162.0 164.7	200 200	5.8 1.2
	50	-	3.0 4.7	157.7 104.7	200 200	3.8 9.0	2.7 2.7	147.0 179.3	200 200	3.7 3.0
	100	-	3.3 0.0	102.7 101.7	200 200	6.4 0.0	3.7 0.3	112.3 133.7	200 200	6.6 0.4
	250	+	0.0 0.3	104.3 110.7	200 200	0.0 0.5	0.0 0.0	177.0 149.0	200 200	0.0 0.0
	500	+	0.7 5.3	102.0 155.7	200 200	1.4 6.8	2.3 2.3	173.7 137.3	200 200	2.6 3.4
DMBA	5	+	73.7 94.0	163.0 107.3	200 200	90.4 175.2	71.7 73.0	141.3 140.3	200 200	101.5 104.1

\*試験区あたり、プレート3枚×2連

#試験6日目の時点で生存細胞が無かったため、スクリーニングを行わなかった。

試験9日目の時点では、生存している残りを2つに分けてスクリーニングを行った。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：（2回目）

薬物	濃度 μg/ml	S-9 Mix の有無	試験6日目にスクリーニング				試験9日目にスクリーニング			
			選択培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 初期 細胞数	10 <sup>6</sup> cells あ たりの 突然変異 誘発頻度	選択培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 平均コロ ニー数*	P.E.培地 中の 初期 細胞数	10 <sup>6</sup> cells あ たりの 突然変異 誘発頻度
溶媒対照 (DMSO)	—	—	5.5 1.7	148.3 127.3	200 200	7.4 2.7	1.7 0.0	140.0 146.3	200 200	2.4 0.0
検 体	10	—	0.0 1.7	150.7 144.3	200 200	0.0 2.4	0.0 0.3	125.0 191.5	200 200	0.0 0.3
			50	—	1.7 1.5	174.0 181.3	200 200	2.0 1.7	2.3 0.7	152.0 144.0
	100	—			8.7 2.7	176.0 154.7	200 200	9.9 3.5	9.7 5.0	156.0 131.0
			250	—	0.0 9.3	177.0 179.9	200 200	0.0 10.4	0.3 3.7	146.0 131.0
	500	—			3.0 3.3	209.7 173.7	200 200	2.9 3.8	3.0 1.7	100.3 83.0
EMS			1000	—	30.3 115.5	133.0 151.7	200 200	45.6 152.3	20.7 67.7	120.0 95.0
DMBA	10	—	6.0 4.0	152.3 142.3	200 200	7.9 5.6	1.3 2.0	148.7 138.3	200 200	1.7 2.9
			溶媒対照 (DMSO)	—	+	2.3 0.7	228.3 197.0	200 200	2.0 0.7	0.7 1.3
検 体	10	+	2.0 3.0	194.3 171.3	200 200	2.1 3.5	0.3 1.7	136.7 171.0	200 200	0.4 2.0
			50	+	2.0 4.3	171.0 183.7	200 200	2.3 4.7	2.0 6.7	138.0 126.7
	100	—			8.3 0.0	186.5 168.3	200 200	8.9 0.0	1.0 0.3	128.3 130.7
			250	+	3.0 5.7	125.7 72.7	200 200	4.8 15.7	1.7 5.0	143.0 224.3
	500	+			7.0 2.5	168.3 129.0	200 200	8.3 3.9	2.0 0.7	152.3 125.7
DMBA			5	+	32.3 37.0	181.0 136.3	200 200	35.7 54.3	25.0 29.0	110.3 166.7

\*試験区あたり、プレート3枚×2連

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(14) 生体の機能に及ぼす影響

1) メプロニルの一般薬理試験

(資料 No. 45)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体の純度:

①ラットの一般行動に対する作用

供試動物: SD 系雄ラット (体重 155~257 g)、1 群 6~10 匹

試験方法: 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁して 5000 及び 10000 mg/kg を経口投与した。また、検体を 5%Tween80・40%エタノールの生理食塩液中に溶解し、500 及び 1000 mg/kg を腹腔内投与した。投与後 72 時間まで一般行動を観察した。

試験結果: 経口投与では異常は認められなかった。腹腔内投与では以下の通り。

投与量 (mg/kg)	一般行動	症状発現及び 消失時期
0	異常なし	—
500	自発運動減少、刺激反応減少、よろめき歩行失禁、体温低下、鼻出血	30 分~48 時間
1000	自発運動減少、刺激反応減少、よろめき歩行失禁、体温低下、流涎、呼吸遅延、鼻出血	30 分~48 時間

②ウサギの呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用

供試動物: ニュージーランド白色系雄ウサギ (体重 2.3~3.2 kg)、1 群 3 匹

試験方法: 検体を 10%Tween80-生理食塩液に懸濁し、20 mg/kg を大腿静脈に挿入したカニューレを介し投与し、血圧、呼吸運動、心拍数、心電図を測定した。

試験結果: 対照、検体投与群とも血圧の一時的軽度低下、および心拍数の一時的わずかな増加を認め、他、異常は認められなかった。

③ウサギの血液凝固に対する作用

供試動物: ニュージーランド白色系雄ウサギ

試験方法: ウサギの血漿に 2%メタノールに溶解した検体を加え ( $5 \times 10^{-7} \sim 10^{-5} \text{g/ml}$ )、37°C で加温した。その後トロンボプラスチンを加え、フィブリン膜の形成に要する時間を測定した。

試験結果: 検体各投与群ともウサギ血液の凝固時間に影響を与えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

④ウサギの溶血性に対する作用

供試動物：ニュージーランド白色系雄ウサギ

試験方法：赤血球浮遊液を調製し、2%メタノール-0.2Mリン酸緩衝液に溶解した検体を加え（ $10^{-6}$ ～ $10^{-4}$ g/ml）、37℃で加温した。室温で静置後上清液を蒸留水で希釈し、550 nm で吸光度を測定して溶血度を調べた。

試験結果：検体各投与群ともウサギ血球に対して溶血性を示さなかった。

⑤平滑筋に対する作用

1) モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：ハートレー系雄モルモット（体重 300～350 g）

試験方法：摘出した回腸を 10 ml の Tyrode 液で満たした浴槽中に懸垂し、検体の  $10^{-7}$ 、 $10^{-5}$ g/ml を投与し、収縮反応を測定した。また、アセチルコリン（ACh）あるいは  $\text{BaCl}_2$  による収縮反応への影響を、検体の  $10^{-6}$ ～ $10^{-5}$ g/ml を前処置あるいは添加することによって調べた。

試験結果：

- i) 検体  $10^{-5}$ g/ml で回腸の自発性収縮に対し抑制を示した。
- ii) ACh,  $\text{BaCl}_2$  による回腸の収縮反応は、検体の前処置あるいは添加により、濃度に依存する抑制を受けた。

2) ラットの摘出子宮に対する作用

供試動物：SD 系雌ラット（体重 190～220 g）

試験方法：摘出した子宮を 10 ml の Lock 液で満たした浴槽中に懸垂し、検体の  $10^{-7}$ 、 $10^{-5}$ g/ml を投与し、収縮反応を測定した。

試験結果：検体各投与群とも子宮の自発性収縮に対し作用を示さなかった。

以上の成績により、メプロニルは腹腔内への投与において、運動量減少、体温低下が認められたが、経口投与では何ら影響は見られなかった。平滑筋に対する *in vitro* での作用として、メプロニルは回腸の ACh,  $\text{BaCl}_2$  による収縮とともに抑制したが、この物質の作用部位、機作は明確でない。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

メブロニル「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験対象 (試験動物)	検査項目	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 (ジット)	一般行動を観察	経口 (0.5%CMC)	0, 5000, 10000	投与群 雄 7 対照群 雄 6	-	10000	変化なし
	一般行動を観察	腹腔内 (Tween80- 40%エタノール- 生理食塩水)	0, 5000, 10000	雄 10	500	-	自発運動、敏捷性、接触反応性および刺激反応性の抑制、呼吸抑制、体温低下、可視粘膜の出血、流涎、失禁等が用量に相関して認められた。
循環器系 (ウサギ)	呼吸、血圧、 心拍数、心電図	静脈内 (Tween80- 生理食塩水)	0, 20	雄 3	-	20	顕著な影響なし
血液凝固 (ウサギ)	血液凝固	<i>in vitro</i>	$5 \times 10^{-4}$ g/ml	-	-	$5 \times 10^{-5}$ g/mL	影響なし
溶血性 (ウサギ)	溶血性	<i>in vitro</i>	$10^{-4}$ g/ml	-	-	$5 \times 10^{-4}$ g/ml	影響なし
自律神経系 平滑筋への 作用 (+ムセット, ラット)	ムセット摘出回腸の 自然運動及び収縮 薬に対する反応に 及ぼす影響	浸漬 Tyrode液	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/ml	雄 1	$5 \times 10^{-5}$ g/mL	$5 \times 10^{-7}$ g/mL	自発性収縮に対し強い抑制作用を示した。 アセチルコリンまたはBaCl <sub>2</sub> による収縮に対し強い抑制作用を示した。
	ラット摘出子宮の 自然運動に及ぼす 影響	浸漬 Lock液	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	雌 1	-	$5 \times 10^{-5}$ g/mL	影響なし

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

## 2. 原体中混在物および代謝物

### 1) 及び のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 17)

試験機関：

報告書作成年：1978 年

検体名及び純度： ( )  
(報告書中の名称； )  
( )  
(報告書中の名称； )

試験動物：Wistar 系ラット、体重雄 251～297 g、雌 148～178 g  
1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

試験方法：各検体を 0.25%CMC 溶液に懸濁して投与した。投与前 19 時間絶食した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時全ラットについて解剖し、  
肉眼的病理検査を行った。体重は投与後 7、14 日間に測定した。

試験結果：

化合物		
投与量 (mg/kg)	♂：5000, ♀：5000	♂：5000, ♀：5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂：>5000, ♀：>5000	♂：>5000, ♀：>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	中毒発現なし	中毒発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂：5000 ♀：5000	♂：5000 ♀：5000

体重増加、剖検所見はいずれの化合物、投与群とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) 及び のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 18)

試験機関:

報告書作成年: 1979 年

検体名及び純度: ( )

( )

(報告書中の名称; )

試験動物: Wistar 系ラット、体重; 雄 180 g、雌 150 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 7 日間

試験方法: は 1%CMC 溶液に懸濁し、 はコーンオイルに溶解して投与した。

試験結果:

化合物		
投与量(mg/kg)	♂ : 5000, ♀ : 5000	♂ : 750, 1000, 1500, 2000 ♀ : 500, 750, 1000, 1500, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂ : >5000, ♀ : >5000	♂ : 1330, ♀ : 1130
死亡開始時間及び消失時間	死亡例なし	数時間後~4 日後
症状発現及び消失時期	中毒発現なし	2 時間後~4 日後
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂ : 5000 ♀ : 5000	♂ : 750 ♀ : 500

中毒症状は 投与群の雌雄において、尿失禁、下痢、静居、腹臥、チアノーゼが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) の細菌を用いた DNA 修復及び復帰突然変異試験 (資料 No. 44)

試験機関：

報告書作成年：1978 年

検体：・ ( )  
 ・ ( )  
 (報告書中の名称； )  
 ・ ( )  
 (報告書中の名称； )  
 ・ ( )  
 (報告書中の名称； )  
 ※各検体の純度：

<DNA 修復試験>

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA の損傷の誘発性を検定した。

試験結果：

化合物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
	1	0	0	0
	10	0	0	0
	100	0	0	0
	1000	0	0	0
	1	0	0	0
	10	0	0	0
	100	0	0	0
	1000	0	0	0
	1	0	0	0
	10	0	0	0
	100	0	0	0
	1000	0	0	0
	0.01 $\mu\text{l}$	0	0	0
	0.1 $\mu\text{l}$	0	0	0
	1 $\mu\text{l}$	0	0	0
	10 $\mu\text{l}$	0	0	0
陽性対照 (Mitomycin C)	0.1	3	0	3

4 種すべての検体投与群で、両株に対して生育阻止を認めなかった。一方、陽性対照の Mitomycin C では、両株間に生育阻止の差が生じた。以上の試験結果により、4 検体はすべて、DNA の損傷の誘発性がないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

< 復帰突然変異試験 >

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA1535, TA1537, TA98 及び TA100 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下および非存在下で Ames らの試験方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。

試験結果：

化合物	濃度 ( $\mu$ g/plate)	S-9 Mix の 有無	復帰変異 colony 数/plate			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
	0	—	19	178	7	34
	1	—	27	154	12	41
	10	—	35	162	16	31
	100	—	30	169	15	44
	1000	—	28	153	11	23
	0	+	13	171	9	88
	1	+	14	143	25	63
	10	+	12	171	20	71
	100	+	16	143	15	88
	1000	+	9	106	11	50
陽性 対照	DMNA	30 $\mu$ l (30 mg) *	+	2000		
	AF-2	0.01	—		1300	340
	9-aminoacridine	100	—			4700

検体は、代謝活性化を含め、対照に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

\* 申請者註：DMNA は液体であり、試験当時は液量で用量設定を行い試験を実施した。

質量単位の添加濃度は、DMNA の比重が 1.0 であることから、申請者として追記した。

DMNA : dimethylnitrosamine

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

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はグミアイ化学工業株式会社にある。

化合物	濃度 ( $\mu$ g/plate)	S-9 Mixの 有無	復帰変異 colony 数/plate			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
	0	—	19	178	7	34
	1	—	21	110	12	32
	10	—	31	124	16	39
	100	—	26	140	9	41
	1000	—	13	88	3	19
	0	+	13	171	9	88
	1	+	13	138	14	81
	10	+	14	89	14	80
	100	+	17	116	13	101
	1000	+	12	107	4	67
陽性 対照	DMNA	30 $\mu$ l (30 mg) *	+	2000		
	AF-2	0.01	—		1300	340
	9-aminoacridine	100	—			4700

検体は代謝活性化を含め、対照に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

\*申請者註：DMNA は液体であり、試験当時は液量で用量設定を行い試験を実施した。

質量単位の添加濃度は、DMNA の比重が 1.0 であることから、申請者として追記した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

化合物	濃度 ( $\mu$ g/plate)	S-9 Mix の 有無	復帰変異 colony 数/plate			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
	0	—	19	178	7	34
	1	—	30	164	18	34
	10	—	24	140	12	41
	100	—	29	163	8	42
	1000	—	10	75	8	35
	0	+	13	171	9	88
	1	+	15	164	17	85
	10	+	19	147	12	65
	100	+	17	136	21	37
	1000	+	12	105	2	4
陽性 対照	DMNA	30 $\mu$ l (30 mg) *	+	2000		
	AF-2	0.01	—		1300	340
	9-aminoacridine	100	—		4700	

検体は代謝活性化を含め、対照に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。S-9 の存在下で 1000  $\mu$ g/plate で TA1537 および TA98 株に対し、殺菌作用を示し、変異集落の減少がみられた。

\*申請者註：DMNA は液体であり、試験当時は液量で用量設定を行い試験を実施した。  
質量単位の添加濃度は、DMNA の比重が 1.0 であることから、申請者として追記した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

化合物	濃度 ( $\mu$ l/plate)	S-9 Mix の 有無	復帰変異 colony 数/plate			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA1535	TA100	TA1537	TA98
	0	—	19	178	7	34
	0.01	—	26	130	8	23
	0.1	—	18	108	14	26
	1	—	10	97	2	18
	10	—	6	67	0	18
	0	+	13	171	9	88
	0.01	+	17	125	10	72
	0.1	+	16	134	7	96
	1	+	12	131	10	124
	10	+	10	142	6	111
陽性 対照	DMNA	30 (30 mg) *	+	2000		
	AF-2	0.01 $\mu$ g	—		1300	340
	9-aminoacridine	100 $\mu$ g	—			4700

検体は、代謝活性を含め、対照に比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。  
10  $\mu$ l 用量で TA1535 株に対し、また 1  $\mu$ l 用量および 10  $\mu$ l 用量で TA1537 株に対して殺菌作用を示し、変異集落の減少がみられた。

\*申請者註：DMNA は液体であり、試験当時は液量で用量設定を行い試験を実施した。  
質量単位の添加濃度は、DMNA の比重が 1.0 であることから、申請者として追記した。

以上の試験結果から、各検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) の急性経口毒性 (資料 No. 参考-1)

試験機関:

報告書作成年: 1986 年

検体の純度:

試験動物: F344 系ラット (7 週齢) 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 16 時間は絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。体重を投与前直前、経口 7 日後及び試験終了時に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果:

項目	雄	雌
投与量(mg/kg)	3300, 3630, 3993, 4392, 4832	1500, 1800, 2160, 2592, 3110, 3732
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	4074 (3541~4687)	2399 (1882~3058)
死亡開始及び終了時間	2 日~4 日	2 日~4 日
症状発現及び消失時期	1 時間~2 日	1 時間~3 日
最大無作用量 (mg/kg)	<3300	<1500
死亡例の認められ なかった最高投与量	3300	1500

中毒症状としては、自発運動の減少、抑うつ、腹臥、昏睡、鼻出血が認められた。

生存動物の体重変化はいずれも抑制傾向を示さず正常であった。

剖検所見としては、死亡動物の雌雄に小腸内出血、雄 4 例に胸腺出血が観察された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) の急性経口毒性

(資料 No. 参考-2)

試験機関:

報告書作成年: 1980 年

検体の純度:

試験動物: Wistar 系ラット (8 週齢) 1 群雌雄各 10 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を 0.5%CMC に懸濁させ、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間は絶食させた。

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

試験結果:

投与量 (mg/kg)	♂♀とも 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀とも >5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	中毒例なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀とも 5000

中毒症状は全動物とも認められず、体重増加も正常であった。  
又、肉眼的病理所見でも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) の急性経口毒性

(資料 No. 参考-5)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体およびその純度： (報告書では )  
 (報告書では )  
 (報告書では )  
 (報告書では )  
 (報告書では )

試験動物：Wistar系ラット (8週齢) 1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

試験方法：検体を0.5%CMCに懸濁させ、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前18時間は絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

化合物名			
投与量 (mg/kg)	♂♀とも 5000	♂♀とも 5000	♂♀とも 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀とも >5000	♂♀とも >5000	♂♀とも >5000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時期	中毒例なし	中毒例なし	中毒例なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀とも 5000	♂♀とも 5000	♂♀とも 5000

化合物名		
投与量 (mg/kg)	♂♀とも 868, 1042, 1250, 1500, 1800, 2160, 2592, 3100	♂♀とも 1042, 1250, 1500, 1800, 2160, 2592, 3100, 3732
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂1380 (1190~1601) ♀1850 (1609~2128)	♂2160 (1923~2426) ♀1648 (1421~1912)
死亡開始及び終了時間	投与4時間後～ 投与3日後	投与4時間後～ 投与3日後
症状発現及び消失時期	投与30分後～ 投与3日後	投与30分後～ 投与3日後
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀とも 868	♂♀とも 1042

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

については、死亡例、中毒症状は全動物とも認められなかった。  
又、肉眼的病理所見でも異常は認められなかった。

については、1042 mg/kg 以上の群で自発運動低下、鎮静などの所見が見られ、死亡例も見られた。雄は 2592 mg/kg 以上の群で、雌は 3100 mg/kg 群で全例が死亡した。  
剖検では、死亡動物に肝臓の変色、胃や腸の出血が認められた。

については、1250 mg/kg 以上の群で自発運動低下、鎮静などの所見が見られ、死亡例も見られた。雄は 3732 mg/kg 群で、雌は 3100 mg/kg 以上の群で全例が死亡した。  
剖検では、死亡動物に肝臓の変色、胃や腸の出血が認められた。

[申請者註]

本報告書では (報告書では ) についての記載もあるが、資料：参考-2 と同一内容であるため省略した。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

7) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 参考-3)

試験機関：

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 50000  $\mu$ g/plate とし、8 濃度段階で試験を実施した。

試験結果；試験結果を次頁の表に示す。

いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらず、使用したいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, 9ACR, CHPO, B(a)P, 2-AT, DHAQ はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された...報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果表

物質	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート													
			塩基対置換型						フレームシフト型						その他	
			TA100		TA1535		WP2uvrA		TA98		TA1537		TA102			
溶媒対照	10	—	83	(86)	15	(16)	15	(14)	22	(23)	17	(16)	205	(198)		
			88	(85)	16		12		23		14		191			
	50	—	91	(88)					22	(21)			200	(202)		
			85	(83)					19				204			
	100	—	84	(83)	14	(13)	16	(14)	29	(27)	13	(14)	184	(183)		
			81	(78)	12		12		25		14		181			
	500	—	81	(84)	14	(14)	9	(10)	26	(24)	13	(13)	202	(195)		
			74	(55)	13		11		22		12		187			
	1000	—	85	(84)	4	(5)	12	(13)	18	(19)	12	(13)	183	(193)		
			83	(55)	6		14		20		14		202			
	5000	—	59*	(8)	7	(8)	8	(9)	23	(21)	12	(15)	138	(132)		
			51*	(7)	8		9		18		18		123			
10000	—		(11)	4	(7)	9	(11)	15*	(20)	18	(15)	95*	(106)			
			(12)	9		13		25*		12		117*				
50000	—		(11)	8	(11)	14	(12)			14	(13)					
			(12)	6		9				12						

\*菌の生育阻害が認められた。

本資料に記載された情報は、報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果表 (続き)

物質	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート											
			塩基対置換型					フレームシフト型					その他	
			TA100		TA1535		WP2uvrA	TA98		TA1537		TA102		
溶媒対照			94	(90)	9	(11)	11	(11)	29	(30)	40	(38)	244	(243)
	10	+	86	(96)	12		10		31		36		242	(255)
	50	+	90	(94)	8	(8)			31	(33)			260	(251)
	100	+	101	(104)	8	(8)			34				242	(264)
	500	+	92	(85)	9	(8)	17	(15)	26	(30)	38	(42)	266	(245)
	1000	+	95	(61)	6	(7)	13	(9)	34	(36)	41	(39)	234	(179)
	5000	-	105	(61)	6	(7)	10	(12)	33	(19)	41	(44)	170*	(179)
	10000	-	88	(61)	9	(7)	8	(12)	38	(8)	37	(42)	188*	
	50000	+	82	(61)	5	(7)	12	(7)	41	(8)	42	(25)		
			81	(61)	7	(7)	11	(7)	18	(8)	45	(25)		
			55*	(61)	6	(7)	12	(7)	20	(8)	42	(25)		
			67*	(61)	6	(7)	12	(7)	12*	(8)	42	(25)		
					8*	(7)	12	(7)	4*	(8)	42	(25)		
							4*	(7)			27	(25)		
							9*	(7)			33	(25)		

\*菌の生育阻害が認められた。

本資料に記載された情報は、報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験結果表 (続き)

陽性対照区		復帰変異コロニー数/プレート									
		塩基対置換型					フレームシフト型				
化合物名 濃度 (μg/plate)	S-9 Mix を 必要としないもの	TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	その他		TA102		CHPO
		AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR					
S-9 Mix を 必要とするもの	0.01		5	0.01	0.1	80	100				
	929	480	484	126	558	924	491				
	1028	488	(484)	126	508	961	474	(483)			
S-9 Mix を 必要とするもの		B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	DHAQ				
	5	2	80	5	5	5	5				
	1032	225	232	566	353	83	539				
	935	238	(984)	598	405	88	578	(559)			

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrotoluene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

DHAQ : 1,8-dihydroxy anthraquinone

CHPO : Cumen hydroperoxide

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

8) \*の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 参考-4)

\*報告書の名称は

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 5000  $\mu$ g/plate とし、以下 1000 及び 500  $\mu$ g/plate の 3 濃度段階で試験を実施した。

結 果:

物質	検体濃度 ( $\mu$ g/ plate)	S-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—		123	3	18	30	4	14
			116	7	22	32	4	19
	500		135	4	20	20	8	14
			108	9	19	24	5	11
	1000	—	132	4	14	18	9	12
			122	7	17	18	7	20
	5000	—	49	3	8	6	1	4
			53	3	9	13	1	8
溶媒対照	—	+	122	5	12	31	12	21
			135	7	13	39	15	33
	500	+	129	5	18	31	12	29
			135	6	21	30	11	28
	1000	—	115	5	18	31	12	29
			112	9	23	33	9	14
	5000	+	61	8	16	6	2	8
			59	11	18	4	—	12
陽 性 対 照	S9Mix を 必要と しない もの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF
		濃度 ( $\mu$ g/plate)	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	618	191	384	574	754	299
	S9Mix を 必要と する もの	名称	B(a)P	2-AT	2-AI	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu$ g/plate)	5	4	40	5	5	5
		コロニー数/plate	917	139	1008	688	153	273
			833	135	980	816	198	257

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検体処理区は、いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, ACR, 2-NF, B(a)P, 2-AT はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

9) \*の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 参考-6)

\*報告書の名称は

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 5000  $\mu$ g/plate とし、以下 1000 及び 500  $\mu$ g/plate の 3 濃度段階で試験を実施した。

結 果：

物質	検体濃度 ( $\mu$ g/ plate)	S-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	114	6	19	16	8	14
			130	12	17	27	3	13
	500	-	142	4	14	24	3	18
			120	4	21	25	7	11
	1000	-	120	7	16	30	6	18
			119	9	17	25	9	15
	5000	-	95	5	8	16	3	7
			107	7	11	17	6	8
溶媒対照	-	+	127	10	15	32	11	27
			112	6	23	35	9	22
	500	+	109	4	17	24	8	21
			112	5	20	26	11	21
	1000	+	115	3	13	27	9	16
			106	7	21	27	7	21
	5000	+	86	8	9	21	7	14
			88	10	9	17	7	16
陽 性 対 照	S9Mix を 必要と しない もの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF
		濃度( $\mu$ g/plate)	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	618	191	384	574	754	299
	S9Mix を 必要と する もの	名称	B(a)P	2-AT	2-AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu$ g/plate)	5	4	40	5	5	5
		コロニー数/plate	917	139	1008	688	153	273
			833	135	980	816	198	257

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

検体処理区は、いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, ACR, 2-NF, B(a)P, 2-AT はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

10) \*の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. 参考-7)

\*報告書の名称は

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$  とし、以下 1000 及び 500  $\mu\text{g}/\text{plate}$  の 3 濃度段階で試験を実施した。

結果:

処理物質	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	129	3	21	17	6	21
			141	8	25	22	7	26
	500	—	112	4	21	21	7	17
			128	4	21	21	15	19
	1000		118	3	25	20	12	12
			116	6	27	20	5	14
	5000	—	101	*	22	13	4	13
			117	2	27	20	5	14
溶媒対照	—	—	118	3	21	30	15	30
			94	7	22	37	16	35
	500	—	141	4	20	35	19	36
			134	9	21	44	13	31
	1000		113	4	19	31	11	27
			125	5	22	36	13	23
	5000	+	114	5	18	31	11	27
			115	5	15	31	10	30
陽 性 対 照	S9Mix を 必要と しないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	700	165	430	612	407	365
	S9Mix を 必要と するもの	名称	B(a)P	2-AT	2-AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	4	40	5	5	5
		コロニー数/plate	775	158	816	632	150	251
		*	125	800	746	127	255	

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

\* : 報告書中に数値記載無し。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検体処理区は、いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, ACR, 2-NF, B(a)P, 2-AT はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

11) \*の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 参考-8)

\*報告書の名称は

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 5000  $\mu$ g/plate とし、以下 1000 及び 500  $\mu$ g/plate の 3 濃度段階で試験を実施した。

結 果：

処理物質	検体濃度 ( $\mu$ g/ plate)	S-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	128	3	16	28	6	15
			108	5	23	27	7	19
	500	—	117	2	26	19	12	38
			133	3	20	26	9	12
	1000	—	112	2	15	22	13	16
			124	4	16	25	11	18
	5000		101	2	17	12	5	11
			117	3	19	20	9	18
溶媒対照	—	—	118	5	17	25	20	36
			118	6	25	35	14	33
	500	+	122	5	23	21	9	28
			129	5	23	21	14	26
	1000	+	110	6	27	26	8	25
			118	6	22	18	11	27
	5000	+	110	1	19	8	6	20
			121	7	25	14	6	22
陽 性 対 照	S9Mix を 必要と しないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF
		濃度 ( $\mu$ g/plate)	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	700	165	430	612	407	365
	S9Mix を 必要と するもの	名称	B(a)P	2-AT	2-AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu$ g/plate)	5	4	40	5	5	5
		コロニー数/plate	775	158	816	632	150	251
			924	125	800	746	127	255

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

検体処理区は、いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, ACR, 2-NF, B(a)P, 2-AT はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

12) \*の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 参考-9)

\*報告書の名称は

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 5000  $\mu$ g/plate とし、以下 1000 及び 500  $\mu$ g/plate の 3 濃度段階で試験を実施した。

結果：

処理物質	検体濃度 ( $\mu$ g/ plate)	S-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒対照			112	3	18	42	9	21	
			126	6	32	26	10	23	
	500	-	120	3	14	24	7	25	
			123	4	14	20	8	26	
	1000	-	107	2	21	30	4	16	
			123	6	20	29	7	17	
	5000	-	114	2	21	17	6	22	
			118	2	13	22	7	18	
溶媒対照	-		120	5	17	46	12	31	
			123	7	20	37	9	35	
	500	+	113	3	26	49	5	42	
			131	5	13	32	12	38	
	1000	+	100	4	21	43	10	37	
			119	5	27	35	10	42	
	5000	-	105	1	19	38	10	34	
			131	1	20	50	13	42	
陽 性 対 照	S9Mix を 必要と しないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF	
		濃度( $\mu$ g/plate)	0.01	5	0.01	0.1	80	2	
		コロニー数/plate	657	251	388	402	497	422	
			671	237	392	363	431	330	
		S9Mix を 必要と するもの	名称	B(a)P	2-AT	2-AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
			濃度( $\mu$ g/plate)	5	4	40	5	5	5
	コロニー数/plate		914	163	800	768	165	303	
			1094	143	968	592	147	367	

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検体処理区は、いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, ACR, 2-NF, B(a)P, 2-AT はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

13) \*の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 参考-10)

\*報告書の名称は

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, 及び TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に準じて実施した。検体を DMSO に溶解し、最高濃度 5000  $\mu$ g/plate とし、以下 1000 及び 500  $\mu$ g/plate の 3 濃度段階で試験を実施した。

結果：

処理物質	検体濃度 ( $\mu$ g/ plate)	S-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照			123	2	12	30	10	22
			118	6	24	35	4	19
	500	-	108	1	22	29	12	11
			132	2	16	25	10	18
	1000	-	46	-*	19	9	3	11
			44	-*	20	10	4	6
	5000	--	-*	*	10	-*	-*	-*
			-*	-*	15	*	*	-*
溶媒対照	-	+	95	10	23	53	10	35
			108	7	13	40	18	37
	500		113	9	20	55	12	35
			109	3	21	57	17	41
	1000	-	119	6	20	44	9	35
			118	8	18	48	15	32
	5000	+	69	2	17	2	-*	2
			61	5	17	5	-*	4
陽 性 対 照	S9Mix を 必要と しないもの	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	ACR	2-NF
		濃度 ( $\mu$ g/plate)	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	657	251	388	402	497	422
	S9Mix を 必要と するもの	名称	B(a)P	2-AT	2-AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu$ g/plate)	5	4	40	5	5	5
		コロニー数/plate	914	163	800	768	165	303
			1094	143	968	592	147	367

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

ENNG : N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

B(a)P : Benzo(a)pyrene

2AT : 2-Aminoanthracene

\* : 細胞が観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はグミアイ化学工業株式会社にある。

検体処理区は、いずれの濃度においても、代謝活性化系の有無にかかわらずいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, ENNG, ACR, 2-NF, B(a)P, 2-AT はすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果により、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

### 3. 製剤

#### (1) 75%水和剤 (バンタック水和剤 75)

##### 1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体: バンタック 75%水和剤

組成	メプロニル	75%
	界面活性剤、鋳物質微粉等	25%

試験動物: CD-1 系マウス (5 週齢)、体重雄 19~22 g、雌 17~19 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を 25%w/v 蒸留水懸濁液、投与前 18 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について剖検を行った。  
体重は投与後 7, 14 日に測定した。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>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	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

剖検、体重増加に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：バンタック 75%水和剤

組成	メプロニル	75%
	界面活性剤、鋳物質微粉等	25%

試験動物：CD 系ラット (5 週齢)、体重雄 118～133 g、雌 115～118 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体を蒸留水で 25% w/v 懸濁液とし、強制経口投与した。投与前日は絶食とした。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について剖検を行った。  
体重は投与後 7, 14 日に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>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	2 時間～1 日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

中毒症状は自発運動の減少のみが認められた。  
体重増加、剖検所見では、雌雄とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：バンタック 75%水和剤

組成   メプロニル                               75%  
          界面活性剤、鉍物質微粉等       25%

試験動物：CD 系ラット（10 週齢）、体重雄 208～226 g、雌 195～226 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：刈毛した動物の背部を少量の蒸留水で湿らし、検体を希釈せずに塗布し 24 時間暴露した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について剖検を行った。  
体重は投与後 7, 14 日に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
I.D <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>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	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

体重増加、剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：パンタック 75%水和剤

組成   メプロニル                               75%  
          界面活性剤、鋳物質微粉等       25%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ (3ヶ月齢)、体重 2.65～3.13 kg、1群 6匹

観察期間：3日間

試験方法：検体 0.5 g をガーゼ (3×2 cm) に塗布し、剪毛し少量の蒸留水で湿らした動物の背部皮膚に適用した。塗布時間は4時間とした。

試験項目：塗布終了後、1, 24, 48, 72 時間に、皮膚刺激性を Draize の評価法に従って評価した。

試験結果：いずれの動物、時期において刺激性変化は何ら認められなかった。従って、本剤は皮膚に対して刺激性はないと考えられる。

動物番号	項目	最高値	検体除去後の経過時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
640	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
641	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
642	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体：バンタック 75%水和剤

組成	メプロニル	75%
	界面活性剤、鉍物質微粉等	25%

試験動物：ニュージーランド白色系雄ウサギ (3 ヶ月齢)、体重 2.51~3.37 kg、1 群 6 匹

観察期間：7 日間

試験方法：検体の 0.1 g を各動物右眼に処理し、1 秒間眼を閉じさせた。

試験項目：処理後 1, 24, 48, 72 時間及び 7 日に検眼し、刺激性を評価した。

試験結果：次頁に示す。

軽度～中程度の結膜血管の充血及び結膜炎がすべての動物で見られたが、7 日後にはすべて消失していた。また、軽度の結膜浮腫が 2 匹にみられたが、陽性反応とは考えられなかった。角膜、虹彩に対しても何ら刺激性は認められなかった。  
以上より、本剤は眼に対してわずかな刺激性を有すると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

項目		最高評点	投与後時間における評価点						
			1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	7 day		
動物 番号	620	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0	0
	622	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0	0
	624	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
	630	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0
			分泌物	3	2	0	0	0	0
638	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	0	
		浮腫	4	0	1	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	
635	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	
		浮腫	4	0	1	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	
合計点			660	46	24	20	14	0	
平均点			110	7.7	4.0	3.3	2.3	0.0	

合計：各動物のスコア「角膜混濁（程度×面積）×5 + 虹彩×5 + 結膜（発赤+浮腫+分泌物）×2」の総和  
平均：合計÷6

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) ウサギを用いた眼刺激性試験 (洗眼試験)

(資料 No. 21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体: バシタック 75%水和剤

組成   メプロニル                               75%  
          界面活性剤、鉍物質微粉等       25%

試験動物: ニュージーランド白色系雄ウサギ (3 ヶ月齢)、体重 2.90~3.03 kg、1 群 3 匹

観察期間: 72 時間

試験方法: 検体 0.1 g を各動物の右眼に処理し、1 秒間眼を閉じさせた。2~3 分後温水で充分洗眼した。左眼は対照用に無処理とした。

試験項目: 処理後 1, 24, 48, 72 時間に検眼し、刺激性を評価した。

試験結果:

(眼刺激性評点)

項	目	処 理 後 時 間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
洗浄 (3 匹平均)	角膜	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜発赤	1.0	2.0	1.0	0.0
	結膜浮腫	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜分泌物	0.0	0.0	0.0	0.0
合計		2.0	4.0	2.0	0.0

合計: スコア「角膜混濁 (程度×面積) × 5 + 虹彩 × 5 + 結膜 (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2」の総和

軽度~中程度の結膜発赤が全動物で見られたが、72 時間後には全て消失していた。

以上より、資料 No.20 の結果と合わせ、本剤は洗眼することにより眼刺激性が弱まるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No. 28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体: パシタック 75%水和剤

組成   メプロニル                                 75%  
          界面活性剤、鉱物質微粉等         25%

試験動物: Dunkin-Hartley 系雌モルモット (体重 285~354 g)、6~8 週齢、1 群 15 匹

観察期間: 31 日間

試験方法: [Buehler 法]

感 作; 刈毛した動物の左腹側部に検体 50% w/w 蒸留水懸濁液を 0.5 ml 塗布した  
1.5×3.5 cm のリント布を 6 時間閉塞貼布した。

陰性対照群には蒸留水のみを処理した。なお、適用検体濃度は過剰の皮膚刺激  
を生じさせない貼布可能最高用量であった。陽性対照物質として DNCB のエタノ  
ール溶液を使用した。7 日後、14 日後に同様の処理を行なった。

惹 起; 最終感作の 14 日後、刈毛した動物の右側部に検体 50% w/w 蒸留水懸濁液を  
0.4 ml 塗布した 2×2 cm のリント布を 6 時間閉塞貼付した。

試験項目: 誘発の貼布除去後、24, 48 時間に誘発部位の紅斑及び浮腫の程度を観察した。

試験結果: 検体試験群では、24, 48 時間とも 15 例中 4 例に軽度の発赤散在が認められた。対照群では皮  
膚反応は認められなかった。また、陽性対照物質による感作性が確認できた。

群	処理事物質		供試 動物 数	皮 膚 反 応	24時間				重 症 度	48時間				発 生 率	
					感作反応動物数					0	感作反応動物数				0
	皮膚反応評点				1	皮膚反応評点					2				
	感作	惹起				0	1	2	3			0	1		
試験 群	検体 50%	検体 50%	15	紅斑 又は 浮腫	11	4			0.27	11	4			0.27	4/15
陰性 対照 群	溶媒		15	紅斑 又は 浮腫	15				0	15				0	0/15
陽性 試験 群	DNCB 0.5%	DNCB 0.2%	5	紅斑 又は 浮腫	0	0	5		2.0	0	0	5		2.0	5/5
陽性 対照 群	溶媒		5	紅斑 又は 浮腫	0				0	0				0	0/5

以上より、本検体はモルモットに対して軽度の皮膚感作性ありと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(参考) 75%水和剤 (バンタック水和剤 75)

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 11-1)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体：バンタック 75%水和剤

組成	メプロニル	75%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	25%

試験動物：Fisher344系ラット (8~9週齢；雄  $165 \pm 2.23$  g、雌  $133 \pm 1.22$  g) 1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：検体を10%アラビアゴムに懸濁し、5%懸濁液を調製後、500 mg/kgを強制経口投与した。投与前16時間絶食した。

試験項目：投与後最初の5時間は約1時間毎に臨床観察し、その後14日間毎日観察した。体重は投与後7および14日に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	500	500
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>500	>500
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	24時間後~2日後	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500	

中毒症状は脚部衰弱のみであった。体重増加は全て正常であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ウサギを用いた急性経皮毒性および皮膚刺激性試験

(資料 No. 11-2)

試験機関:

報告書作成年: 1981 年

検体: パシタック 75%水和剤

組成   メプロニル                               75%  
          界面活性剤、鉱物質微粉等       25%

試験動物: ニュージーランド白色系ウサギ (12~18 週齢;   体重   雄 3.30±0.04 kg, 雌 3.48±0.19 kg)  
          1 群雌雄各 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: ウサギ背部を剪毛し、堅いナイロン製ブラシで背半分を出血せぬよう擦過し、検体  
          2000 mg/kg を処理した。検体処理部位はガーゼを用いてカバーし、上から粘着テープで  
          固定したまま 24 時間維持した。

試験項目: 臨床観察はカバー除去後 1 時間、続く 14 日間は毎日行なった。  
          体重は検体処理時およびその後毎週測定した。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>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	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

処理後 24 時間に雄 1 列、雌 2 列にわずかな紅斑がみられたが、72 時間後には消失していた。  
体重増加は正常であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 11-4)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体：バシタック 75%水和剤

組成   メブロニル                                 75%  
          界面活性剤、鉍物質微粉等         25%

試験動物：F344系ラット（8～10週齢；体重 雄 184±8.1 g、雌 156±6.8 g） 1群雌雄各10匹

暴露時間：1時間

観察期間：暴露後14日間

試験方法：

実際濃度； 2.06 mg/l

設定濃度； 11.4 mg/l

濃度測定法； 1l/分の流速で1分間採気してチャンパー内の粉塵を捕集した。  
捕集粉塵の重量を測定し、気中濃度を求めた。

暴露条件； チャンパー容積 41 l

通気量 28 L/分

検体の固形粒子エアゾールを噴射し、1時間鼻部暴露した。

動物は暴露前18～24時間絶食させた。

粒子径分布； 空気力学的平均粒子径 7.25  $\mu$  m

試験項目：暴露後14日間、中毒症状、生死を観察し、暴露直前および暴露後1, 3, 5, 7, 14日目に体重を記録した。

試験結果：

性	LC <sub>50</sub> (mg/l)	死亡時間および 終了時間	症状の発現と 消失時間
雌雄	♂♀とも>2.06	死亡例なし	暴露後1時間以内 ～1日後

雌雄共、14日間で平均体重は増加し、その増加量は雄で59g、雌で11gであった。中毒症状としては、雄において低頻度ではあるが血涙がみられ、雌雄において高い頻度で血様鼻漏が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 11-3)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体：バンタック 75%水和剤

組成	メプロニル	75%
	界面活性剤、鉱物質微粉等	25%

試験動物：ニュージーランド系白色ウサギ

(12~18 週齢； 体重 雄  $3.05 \pm 0.06$  kg、雌  $3.29 \pm 0.07$  kg) 1 群雌雄各 3 匹

観察期間：7 日間

試験方法：試験開始前、各動物の両眼をルーペでよく調べ、フルオレセインを点眼して角膜障害の有無を調査した。障害のない動物のみを供試し、検体 17 mg (0.1 ml 相当) を処理した。眼瞼を検体がこぼれないように処理後数秒間閉じさせた。

試験項目：眼刺激性は処理後 1, 24, 48, 72 時間後および 7 日後に評価した。

フルオレセインは角膜障害性をみるため、検体処理後 24 時間後に処理し検眼した。

試験結果：眼刺激性の唯一の症状として、軽微な一時的な結膜炎が認められた。処理後 7 日までは全て処理眼は正常であった。フルオレセインによる検眼では、24 時間後において何ら異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 40%水和剤 (ゾル)

1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の名称： バシタックゾル (40%ゾル)

組成 メプロニル 40%  
界面活性剤、有機溶剤、水等 60%

試験動物： CD-1 系マウス (6 週齢)、体重雄 23~27 g、雌 20~23 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 検体をそのまま強制経口投与した。投与前 4~5 時間絶食した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について解剖し、肉眼的病理検査を行った。体重は投与後 8, 14 日に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>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	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

体重増加、剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 13)

試験機関：

報告書作成年：1985 年

検体の名称： バシタックゾル (40%ゾル)

組成 メプロニル 40%  
界面活性剤、有機溶剤、水等 60%

試験動物：Wistar 系ラット (体重約 200 g) 1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：試験開始前 16 時間絶食し、検体 5 および 10 ml/kg を胃管を用いて強制的に経口投与した。動物は個別の飼育とし、2 週間中毒症状、死亡を観察した。2 週間後に剖検した。体重は試験開始時および終了時に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (ml/kg)	5, 10	5, 10
LD <sub>50</sub> (ml/kg)	>10	>10
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	投与日～1 日後	
最大無作用量 (ml/kg)	5	
死亡例の認められなかった最高投与量 (ml/kg)	10	

中毒症状は 10 ml/kg 群において眼球突出、呼吸促迫、運動失調及び平衡消失が認められた。体重増加、剖検所見はいずれの投与群とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 14)

試験機関:

報告書作成年: 1985 年

検体の名称: バシタックゾル (40%ゾル)

組成 メプロニル 40%  
界面活性剤、有機溶剤、水等 60%

試験動物: Wistar 系ラット (体重約 200 g) 1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 背中を刈毛し、その部位に検体を各 2.5, 5.0 および 7.5 ml/kg 処理した後ホイルで包みその上からずれないように絆創膏でとめ、包帯を巻いて 24 時間固定した。その後、包帯を除去し、中毒症状、死亡の有無等について 14 日間観察した。体重は試験開始時および終了時に測定した。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量 (ml/kg)	2.5, 5.0, 7.5	2.5, 5.0, 7.5
LD <sub>50</sub> (ml/kg)	>7.5	>7.5
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時期	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった最高投与量 (ml/kg)	7.5	

体重増加、剖検所見はいずれの投与群とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 25)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の名称： バシタックゾル (40%ゾル)

組成 メプロニル 40%  
界面活性剤、有機溶剤、水等 60%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ (体重約 2.5 kg) 1群 6匹

観察期間：7日間

試験方法：ウサギの背中及び横腹を刈毛し、さらに剪毛した。一方横腹を真皮まで達しないように傷つけ、他方の横腹はそのままとして対照部位とした。

検体の処理量は 0.5 ml/2.5 cm<sup>2</sup> とし、蒸散を防ぐためにその上から包帯で固定した。24 時間後に包帯をはずし、24、72 時間および 7 日後に刺激性反応を評価した。

試験結果：いずれの観察時期においても一次刺激性反応は認められなかった。

従って、バシタックゾルは皮膚に対して刺激性はないものと考えられる。

動物番号	項目	最高値	検体除去後の経過時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No. 22)

試験機関：

報告書作成年：1985 年

検体の名称： バンタックゾル (40%ゾル)

組成	メプロニル	40%
	界面活性剤、有機溶剤、水等	60%

試験動物：ニュージーランド系ウサギ (体重約 2.5～3.0 kg) 1 群 6 匹

観察期間：7 日間

試験方法：試験前後に 2%フルオレセインを用いて、全動物の眼を検査し正常な動物を用いた。  
体重測定後、検体 0.1 ml を左眼の結膜凹蓋に処理し右眼を対照眼とした。Draize の評価法 (1958) に従って評価した。

試験結果：次頁のとおりである。

検体は処理 24 時間以内では結膜に対してのみ軽微な刺激性を示したが、全体的に見て眼に対して刺激性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

項目		最高 評点	投与後時間における評価点							
			1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2-7 day		
動物 番号	1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
	2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	0	0	0
	3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0
			浮腫	4	1	1	1	1	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
	4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	0	0	0
5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	1	1	1	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	
6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	
		浮腫	4	1	1	1	1	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	
合計点			660	36	36	36	28	4	0	
平均点			110	6.0	6.0	6.0	4.7	0.7	0.0	

合計：各動物のスコア「角膜混濁（程度×面積）×5 － 虹彩×5 ＋ 結膜（発赤＋浮腫＋分泌物）×2」の総和  
平均：合計：6

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 29)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の名称： バシタックゾル (40%ゾル)

組成 メプロニル 40%  
界面活性剤、有機溶剤、水等 60%

試験動物： Hartley 系雄モルモット (体重 322~430 g)、6 週齢、1 群 10~15 匹

観察期間：32 日間

試験方法：[Buehler 法]

感作；剃毛した動物の左腹側部に、未希釈の検体 0.5 ml を密着パッチにより 6 時間局所塗布した。対照群は検体を投与しない以外同様に処置した。なお、予備試験において、検体を 6 時間塗布後、何ら刺激性反応がみられなかったため、本試験では検体そのままを用いた。この操作を 7 日後、14 日後に同様に行なった。

陽性対照物質として、DNCB を用いた。

惹起；最終感作 14 日後、剃毛した動物の右腹部に検体 0.5 ml を感作と同様に処置した。

試験項目：誘発暴露終了後、24, 48, 72 時間に誘発部位の紅斑及び浮腫の程度を観察した。

試験結果：結果を以下に示す。

検体試験群、対照群ともいずれの観察時間において、皮膚反応は認められなかった。

また、陽性対照物質による皮膚感作性を確認した。

以上より、本剤はモルモットに対して皮膚感作性はないと判断される。

群	処理物質		供試動物数	皮膚反応	24時間					48時間					72時間					発生動物数		
					感作反応動物数				重症度	感作反応動物数				重症度	感作反応動物数				重症度			
	皮膚反応評点				皮膚反応評点					皮膚反応評点												
	感作	惹起			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3						
試験群	検体	検体	15	紅斑又は浮腫	15					0	15					0	15				0	0/15
陰性対照群	溶媒	検体	10	紅斑又は浮腫	10					0	10					0	10				0	0/10
陽性試験群	DNCB 0.5%	DNCB 0.25%	10	紅斑又は浮腫	0	6	4			1.4	0	2	6	2	2.0	0	3	5	2	1.9	10/10	

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 3%粉剤 (バンタック粉剤)

1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 16-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: バンタック粉剤 (3%粉剤)

組成   メプロニル       3.0%  
       鉍物質微粉等     97.0%

試験動物: CD 系マウス (9 週齢)、体重 25~33 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し、強制経口投与した。投与前 4 時間絶食した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物において解剖し、肉眼的病理検査を行った。体重は投与後 7, 14 日間に測定した。

試験結果:

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時間	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

体重増加、剖検所見では雌雄とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 15)

試験機関：

報告書作成年：1985 年

検体の純度： バシタック粉剤 (3%粉剤)

組成 メプロニル 3.0%

鉍物質微粉等 97.0%

試験動物：Wistar 系ラット (体重：約 200 g)、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：検体を 0.25%CMC 溶液に懸濁し、2.5, 5.0 および 10.0 g/kg の量で強制経口投与した。  
投与前 16 時間絶食した。

試験項目：14 日間臨床観察し、体重は投与開始直前および投与後 14 日に測定した。  
解剖は試験終了時に行った。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2500, 5000, 10000	2500, 5000, 10000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>10000	>10000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び消失時間	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	10000	

体重増加、剖検所見とも検体投与による異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 16-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度： バシタック粉剤 (3%粉剤)

組成   メプロニル       3.0%  
      鋳物質微粉等     97.0%

試験動物：SD 系ラット (8 週齢)、体重 175～216 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

試験方法：刈毛した動物の背部に、蒸留水でペースト状にした検体をガーゼに塗布し適用した。  
粘着テープで固定し、24 時間維持した。

試験項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。試験終了時に全動物について解剖し、肉眼的病理  
検査を行った。体重は投与後 7, 14 日に測定した。

試験結果：

性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>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間	中毒発現なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

体重増加、剖検所見では雌雄とも異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 26)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度： パンタック粉剤 (3%粉剤)

組成 メプロニル 3.0%

鉍物質微粉等 97.0%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ (体重：約3.0 kg)、 1群 5匹

観察期間：7日間

試験方法：ウサギの背及び横腹を刈毛した後、剪毛した。次に右横腹を真皮まで傷つけないように擦過した。左横腹は対照として用いるために擦過しなかった。

検体の0.5 g相当を塗布した後、蒸留水で湿らせた。24時間包帯で固定し、塗布後24及び72時間、さらに7日目に発赤および浮腫について判定した。

試験結果：いずれの動物も塗布後24及び72時間、さらに7日目で発赤あるいは浮腫は認められなかった。従って、本剤は皮膚に対して刺激性はないものと考えられる。

動物番号	項目	最高値	検体除去後の経過時間		
			24時間	72時間	7日
1	紅斑	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
2	紅斑	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
3	紅斑	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
4	紅斑	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
5	紅斑	4	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0
合計	紅斑	24	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 23)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度： バシタック粉剤 (3%粉剤)

組成 メプロニル 3.0%

鉍物質微粉等 97.0%

試験動物：ニュージーランド白色系ウサギ (雌, 体重：約 3.0 kg ; 6~8 ヶ月齢) 1群 6匹

観察期間：7日間

試験方法：試験開始前、フレオレセイン及びUV ランプを使い、異常の有無を確認した。

検体 0.1 g を処理し、下部眼瞼によく接触するようにした。処理後、眼を洗浄せず、そのままとし、動物は8時間ゲージにいたした。点眼後、1,2,4,8 及び 24 時間、さらに2日以後毎日7日間検眼し、障害について評価した。

試験結果：次頁に示す。

結膜に対する刺激性が処理後わずかに認められたが、24 時間以内に完全に消失した。

角膜及び虹彩に対しては、何ら刺激性は認められなかった。

これらの結果から、検体は眼に対して刺激性はないものと考えられる。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

項目		最高 評点	投与後時間における評価点							
			1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2-7 day		
動物 番号	1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	0	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
	2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
	3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	1	1	0	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
	4	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0
			浮腫	4	1	2	2	1	0	0
			分泌物	3	1	1	1	1	0	0
5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	
		浮腫	4	0	1	1	1	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	
6	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	
		浮腫	4	1	2	1	1	0	0	
		分泌物	3	1	1	1	1	0	0	
合計点			660	32	40	38	30	0	0	
平均点			110	5.3	6.7	6.3	5.0	0.0	0.0	

合計：各動物のスコア「角膜混濁（程度×面積）×b + 虹彩×5 + 結膜（発赤+浮腫+分泌物）×2」の総和  
平均：合計÷6

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 16-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体の純度： バシタック粉剤 (3%粉剤)

組成 メプロニル 3.0%

鉱物質微粉等 97.0%

試験動物：Dunkin-Hartley 系雌モルモット (6~8 週齢)、体重 392~491 g 1 群 20 匹

観察期間：24 日間

試験方法：[Maximization 法]

感作；肩部を刈毛し、Freund's Complete Adjuvant 溶液、検体 5% w/v 蒸留水懸濁液、及びこれらの等量混合液を 0.1 ml ずつ皮内注射し、一次感作とした。6 日後、検体 25% w/v 蒸留水懸濁液を 2×4 cm の濾紙に浸透させ、48 時間局所塗布し二次感作とした。

用量設定根拠；予備試験において、検体 2 及び 5% 液を皮内注射したところ、いずれも軽度～中程度の皮膚反応が認められた。また、検体 2~25% 液を局所塗布したところ、いずれも皮膚反応は認められなかった。よって一、二次感作検体投与量は上記の通りとした。

惹起；二次感作の 14 日後、左腹側部を刈毛し、検体 (25%) を 2×2 cm の濾紙に浸透させ 24 時間局所塗布した。

試験項目；惹起塗布除去後、24, 48 時間後に紅斑、浮腫、刺激状態の程度を観察した。

試験結果；結果を次頁に示す。試験群で 1 例、対照群で 2 例わずかな紅斑を認めたが、反応は刺激性によるものであった。以上より、検体の皮膚感作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および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果

群	処理物質			供試動物数	24時間				48時間				発生率※	
					反応動物数及び皮膚反応評点				陽性率※	反応動物数及び皮膚反応評点				陽性率※
	皮内感作	貼付感作	惹起		0	1	2	3		0	1	2		
感作群	検体5%	検体25%	検体25%	20	19	1			1.0/60	20				1/20
			蒸留水		20				0	20			0	
対照群	蒸留水	蒸留水	検体25%	20	18	2			2.0/60	20			2/20	
			蒸留水		20				0	20				0

※申請者計算