

(2) オキシリニック酸原体のラットにおける24ヵ月間経口慢性毒性・発癌性試験

(資料7-2)

試験機関:残留農薬研究所

報告書作成年:1990年 [GLP対応]

検 体:オキシリニック酸原体

試験動物:Wistar系ラット(開始時5~6週齢、体重:主群;雄136~160g、雌119~139g、  
衛星群;雄136~161g、雌115~136g)、1群主群雄雌各50匹、衛星群雌雄各40匹  
衛星群については投与26、52および78週後に各群雌雄10匹ずつ屠殺し、各種の検査に  
供し、残りの動物は廃棄処分した。

試験期間:24ヵ月間(投与開始;1986年12月9日、投与終了;1988年12月16日)

投与方法:検体を0、30、100、300、1000ppmの濃度で基礎飼料に混入し、24ヵ月間毎日摂取  
させた。飼料の調製は毎週行った。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率;一般状態および生死を毎日観察した。

300および1000ppm群の雄に赤色眼脂の増加が認められた。本所見の増加は主群、  
衛星群のいずれにおいても認められ、かつ、1000ppm群の雄では投与78週および  
104週後の剖検時にも観察されたことから、検体投与との関連性が示唆された。

一方、100ppm群の雌においても同様の所見がみられたが、検体投与の影響とは考え  
なかった。

衛星群で、1000ppm群の雌雄に脱毛がみられたが、本所見の増加は主群ではみられ  
ないことから偶発的な所見と考えた。

下表に投与終了時の主群における死亡率 (%) を示す。

投与群 (ppm)	0	30	100	300	1000
雄	15/50 (30)	10/50 (20)	15/50 (30)	21/50 (42)	10/50 (20)
雌	10/50 (20)	20/50* (40)	14/50 (28)	13/50 (26)	7/50 (14)

\* :  $p < 0.05$  (生命表解析)

30ppm群の雌において、97週以降死亡率の有意な増加が認められたが、用量相関性がないことから、検体投与との関連はないものと考えた。その他の検体投与群では、雌雄ともに対照群との間に有意差はなかった。

体重変化；投与開始後13週時までは毎週1回、以後は4週間に1回、主群、衛星群の全生存動物の体重を測定した。

1000ppm群の雄において投与後約18ヵ月間、同用量群の雌では全投与期間にわたり、平均体重値は常に対照群よりも有意に低い値であった。これらは明らかに検体投与による影響と考えられた。その他の投与群でも有意な変動が認められたが、いずれも散発的であり、かつ投与用量との関連性はなかった。

摂餌量および食餌効率；主群の全生存動物について投与後13週時までは週1回、以後は4週間に1回摂餌量をケージ別に測定し、1日1匹あたりの摂餌量および食餌効率を算出した。

300ppm群の雄ならびに1000ppm群の雌雄において、投与期間中比較的長期にわたり摂餌量の増加ないし増加傾向が認められた。また、1000ppm群の雄は1週時に摂餌忌避を示した。同様の変動は先に実施した13週間亜急性経口毒性試験でも認められたことから、検体投与の影響と推察した。

食餌効率では、1000ppm群の雌雄に、検体投与に起因すると考えられる明らかな低下が認められた。

検体摂取量；主群の投与期間中の1日あたりの平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量 (ppm)		30	100	300	1000
オキシロニック酸 摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.06	3.60	10.9	37.6
	雌	1.28	4.38	13.2	49.1

血液学的検査：衛星群の動物について、投与26, 52, 78週後に、また主群の動物については投与104週後に、各用量群の雌雄10匹ずつについて後大静脈より採血し、次の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、  
平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、  
白血球分類

1000ppm群の雌で、投与52週後に偶発的に、軽度の白血球数の減少（対照群に対する変動率77%、 $P < 0.01$ ；DunnettまたはSchefféの多重比較法）が認められた他には、いずれの検査項目においても、雌雄ともに各投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて以下の項目の検査を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、  
アルカリフォスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン、血糖、  
総コレステロール、トリグリセライド、GOT、GPT、  
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、Ca、P、Na、K

対照群に比べ統計学的に有意な変動がみられた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	雄				雌			
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm
GPT	26 52 104				▽ 82 ▼ 35				▽ 68
総蛋白	52								▽ 94
グロブリン	52								▼ 92
アルブミン/グロブリン比	104		△ 110						
血糖	26								▼ 83
クレアチニン	52 78		▽ 93		▽ 91 ▼ 90				
総コレステロール	52 78 104		▽ 80		▼ 73	▲ 126			▼ 74
ナトリウム	78								△ 101

DunnettまたはSchefféの多重比較法：△, ▽； $P < 0.05$ , ▲, ▼； $P < 0.01$   
表中の数値は対照群に対する変動率（%）を表す。

1000ppm群の雄のクレアチニンの低下（52，78週時）は，当研究所における本系統ラットの同時期の背景データと比較しても，有意差がないことから正常範囲内の変動と考えた。GPTの低下は毒性学的に意義のある変動とは考えられず，その他の変動は投与期間あるいは用量との関連性がないことから，偶発的变化と解釈した。

尿検査；衛星群の動物について投与開始後26，52，78週時に，また主群の動物については104週時，各用量群の無作為に選んだ雌雄10匹ずつについて以下の項目の検査を行った。

尿比重，pH，蛋白質，ブドウ糖，ケトン体，潜血，ウロビリノーゲン，ビリルビン，尿量，沈渣

投与群のいくつかの検査項目において，変動がみられたが，それらはいずれも用量または投与期間との関連性がないことから，検体投与の影響とは考えなかった。

眼検査；投与開始時，投与後26，52，78，104週時に，主群の対照群および高用量群の雌雄10匹ずつの原則として同一個体について検査した。

いずれの検査時期においても，検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

臓器重量；衛星群の動物について投与26，52，78週後に，また主群の動物については投与104週後に各群の血液学的検査および血液生化学的検査に供した雌雄10匹ずつについて以下の臓器重量を測定し，また対体重比も算出した。

脳，肝臓，心臓，脾臓，副腎，腎臓，精巣，卵巣，下垂体

対照群に比して統計学的に有意な変動が認められた臓器を次頁の表に示す。

1000ppm群の雌における卵巣重量の増加（26，52，78週時）は，亜急性経口毒性試験においても，1000ppm以上の投与群で認められたことから，検体投与との関連性が推察された。また，同群において脳重量の増加（26，52，104週時）が認められたが，これに対応した形態学的変化ならびに神経症状の発現はみられないことから，この変化が検体投与に起因するものか否かは不明であった。その他の変動は，低体重に関連した二次的变化，あるいは偶発的变化と考えた。

肉眼的病理検査；途中計画殺例に供した衛星群の動物および主群の死亡・切迫殺動物を含む供試動物全例について剖検を行った。

1000ppm群の雄に，赤色眼脂（13/50），精巣の結節・腫瘤（8/50）および萎縮（7/40）の所見が，また同投与群の雌において削瘦（7/50）の所見がそれぞれ有意に増加した。これらはいずれも検体投与に起因した変化と思われた。その他にも種々の変化が認められたが，それらは減少したか，あるいは用量相関性のない変化であり，毒性学的意義はないものと解釈した。

項目	検査期 (週)	雄				雌			
		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1000 ppm
脳	絶対 相対	26							▲104 ▲119
	絶対 相対	52			△107				▲104 ▲117
	絶対 相対	78			▲104				
	絶対 相対	104							▲125
下垂体	絶対 相対	26			△116				
心臓	絶対 相対	26		▽92					▲113
	絶対 相対	52			△107				
	絶対 相対	104							▲120
肝臓	絶対 相対	26			▲109				▲112
	絶対 相対	52			▲112				
腎臓	絶対 相対	26			▲111				▲110
	絶対 相対	52			▲115	▼83 ▼86	▽88		▼87
	絶対 相対	78			▲113				
副腎	絶対 相対	26		△118	▲118				△116
	絶対 相対	104							▲147
精巣/ 卵巣	絶対 相対	26							▲125
	絶対 相対	52		△109	▲112			△130	▲140 ▲157
	絶対 相対	78							▲132

DunnettまたはSchefféの多重比較法: △, ▽; P<0.05, ▲, ▼; P<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め

以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、骨・骨髓（胸骨、大腿骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、大動脈（胸部）、顎下腺、食道、胃、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部（中耳および鼻腔を含む）、ジンバル腺、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、子宮、腔、眼球、ハーダー腺、骨格筋、皮膚、包皮腺、乳腺（雌のみ）、肉眼的異常部位

〔腫瘍性病変〕主群の所見を表1-1、1-2に、衛星群のそれを表1-3に示す。

主群では1000ppm群の雄で、剖検時の結節・腫瘤の所見と一致して精巣間細胞腫（11/50, 20%）が対照群（2/50, 4%）に比して有意に増加した（表1-1）。これは当研究所における本系統ラットの同腫瘍の背景データ（9/304, 3%）と比較しても、明らかに高いことから検体投与の影響と考えられた。その他に、途中死亡・切迫殺例において、1000ppm群の雄で下垂体の前葉腺腫（表1-1）が、また1000および100ppm群の雌で乳腺の線維腺腫（表1-2）が有意に減少した。しかし、いずれも主群全例で比較すれば、対照群との間に有意差がないことから、これらは偶発的なものとみなした。

衛星群では検体投与に関連のある腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

〔非腫瘍性病変〕主群における所見を表2-1に、また衛星群のそれを表2-2に示す。

1000ppm群の雄の精巣において、主群では最終解剖時に精細管萎縮が増加し（表2-1）、さらに、衛星群では78週時には間細胞過形成が認められた（表2-2）。これらの変化は明らかに用量相関性があり、検体投与の影響と考えられた。主群の1000および300ppm群の雄において、投与用量に関連して前立腺と包皮腺の炎症の発生が抑制された。これは検体の殺菌作用によるものと考えられた。また、1000ppm群の雄で、主群の最終解剖時に腎尿細管萎縮の増加が認められたが、この進行病変とみられる慢性腎症の発生率は逆に減少し、両病変の頻度の合計値（37/40, 92%）では、対照群（35/35, 100%）と差がなかった。

以上の結果より、オキシリニック酸原体の24ヵ月間の混餌投与によるラットの慢性毒性・発癌性試験において、1000ppm群では、雌雄に摂餌量の増加を伴う体重増加抑制、雄に赤色眼脂、精巣の精細管萎縮および間細胞過形成、雌に卵巣重量の増加がみられ、300ppm群では雄に赤色眼脂と摂餌量の増加抑制が認められたことから、雌雄ともに1000ppm（雄37.6mg/kg/日、雌49.1mg/kg/日）を确实中毒量、雄の300ppm（10.9mg/kg/日）を最小中毒量、検体による作用の認められなかった雄の100ppm（3.6mg/kg/日）および雌の300ppm（13.2mg/kg/日）を最大無作用量と判断する。また、催腫瘍性に関して、1000ppm群の雄で精巣間細胞腫が有意に増加した。

表 1 - 1 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

性別	臓器・所見	主 群														
		途中死亡・切迫殺					最 終 屠 殺					合 計				
		b) 0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
雄	(検査動物数)	15	10	15	21	10	35	40	35	29	40	50	50	50	50	50
	全身：悪性組織球腫 *	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性リンパ腫 *	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	2
	心 臓：神経鞘腫	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	2	1	0	0
	胸 腺：悪性神経鞘腫 *	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節：悪性血管内皮腫 *	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	脾 臓：線維腫	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	平滑筋肉腫 *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性リンパ腫 *	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻 腔：扁平上皮細胞癌 *	1	0	0	2	3	1	2	0	0	2	2	2	0	2	5
	癌 (分類不能) *	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺 臓：腺腫	0	0	0	0	0	2	3	4	3	4	2	3	4	3	4
	扁平上皮細胞癌 *	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	前 胃：扁平上皮細胞癌 *	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 *	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹 胃：平滑筋肉腫 *	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	小 腸：腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝 臓：結節性増殖巣	1	0	0	1	0	3	2	3	3	3	4	2	3	4	3
	脾 臓：腺房細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	島細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	0
	腎 臓：脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 *	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	腎芽細胞腫 *	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌 (分類不能) *	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪肉腫 *	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀 胱：平滑筋肉腫 *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	精 巣：間細胞腫	0	0	0	0	1	2	4	3	2	△10	2	4	3	2	▲11
	包皮腺：腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮細胞癌 *	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	腺癌 *	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	下垂体：前葉腺腫	5	1	2	4	▽0	6	9	3	8	11	11	10	5	12	11
	腺腫 (中間部)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	甲状腺：濾胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
	C-細胞腺腫	0	0	0	2	0	2	1	0	3	1	2	1	0	5	1
	上皮小体：腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	副 腎：褐色細胞腫	0	0	1	0	1	4	4	6	3	2	4	4	7	3	3
	悪性褐色細胞腫 *	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量, ppm

△, ▽ : P < 0.05, ▲ : P < 0.01 (Fisherの直接確立計算法)

\* : 悪性腫瘍

(つづく)

表 1 - 1 腫瘍性病変<sup>a)</sup> (つづき)

性別	臓器・所見	主 群														
		途中死亡・切迫殺					最 終 屠 殺					合 計				
		b) 0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
雄	大 脳：顆粒細胞腫	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	2	1
	悪性脳腫 *	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
	悪性上皮細胞腫 *	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性髄膜腫 *	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	小 脳：悪性顆粒細胞腫 *	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨：骨肉腫 *	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼：悪性神経鞘腫 *	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
	耳：ジムパー腺癌 *	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮 膚：乳腺腫	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	1	2	1	0	0
	皮脂腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
	線維腫	1	2	2	1	0	3	6	4	4	3	4	8	6	5	3
	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	扁平上皮細胞癌 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維肉腫 *	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3	0
	悪性血管外皮細胞腫 *	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
	横紋筋肉腫 *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	悪性線維性組織球腫 *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸 腔：骨肉腫 *	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	腹 腔：線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪肉腫 *	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性脊索腫 *	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
平滑筋肉腫 *	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腫 瘍 総 数	17	8	17	24	10	36	41	34	32	42	53	49	51	56	52	
良 性 腫 瘍 数	8	3	7	10	3	28	37	32	29	38	36	40	39	39	41	
悪 性 腫 瘍 数	9	5	10	14	7	8	4	2	3	4	17	9	12	17	11	
腫瘍をもつ動物数	13	7	11	17	9	27	25	23	19	25	40	32	34	36	34	

a) : 表中の数字は腫瘍数を示す。

b) : 投与量, ppm

\* : 悪性腫瘍



表 1 - 2 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

性別	臓器・所見	主 群															
		途中死亡・切迫殺					最 終 屠 殺					合 計					
		b)0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	
雌	(検査動物数)	10	20	14	13	7	40	30	36	37	43	50	50	50	50	50	
	全身：悪性リンパ腫 *	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	
	脾 臓：組織球肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
	肺 臓：腺腫 腺癌 *	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	1 0	0 0	2 1	1 0	0 0	1 0	0 0	3 1	1 0	0 0	
	小 腸：平滑筋腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	肝 臓：結節性増殖巣 胆管腫 肝細胞癌 *	0 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	1 1 0	1 0 1	0 0 0	1 0 0	1 0 0	1 1 0	1 0 1	0 0 0	
	脾 臓：島細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	腎 臓：脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
	卵 巣：顆粒膜-莖膜細胞腫 莖膜細胞腫	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	1 0	0 0	0 2	0 0	1 0	1 0	0 0	0 2	
	子宮角：子宮内膜肉腫 腺腫 腺癌 血管肉腫 平滑筋肉腫 *	1 0 0 0 0	1 0 0 0 1	1 0 0 0 0	1 0 0 0 0	2 0 0 0 0	3 0 0 0 0	2 1 0 0 0	0 0 1 0 0	0 0 0 0 0	3 0 0 1 0	5 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 1	1 0 1 0 0	4 0 0 0 0	7 0 0 1 0
	子宮頸：血管腫 子宮内膜肉腫 平滑筋肉腫 悪性神経鞘腫 *	0 0 0 0	0 2 0 0	0 0 0 1	0 0 0 0	0 0 1 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 2 0 0	0 0 0 1	1 0 0 0	0 0 0 0	
	陰 道：平滑筋腫 悪性神経鞘腫 *	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	
	陰 核 腺：腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	下垂体：前葉腺腫	8	14	11	7	5	16	14	21	22	24	24	28	32	29	29	
	甲状腺：C-細胞腺腫 濾胞腺癌 *	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 1	1 0	1 1	2 0	1 0	0 1	2 0	1 1	2 0	1 0	
	副 腎：皮質腺腫 褐色細胞腫	0 0	1 0	0 0	1 0	0 0	1 0	1 2	2 1	0 3	0 0	1 0	2 1	2 3	1 3	0 0	
	大 脳：顆粒細胞腫	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	
	小 脳：顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	
	皮 膚：乳頭腫 線維腫 扁平上皮細胞癌 基底細胞癌 線維肉腫 血管肉腫 悪性線維性組織球腫 *	0 0 0 0 0 0 0	0 1 0 0 0 0 0	0 0 0 0 0 0 0	0 1 1 0 0 0 0	0 1 0 0 0 0 0	2 0 1 0 0 0 0	0 0 0 0 0 1 1	0 0 0 0 0 0 0	0 1 0 0 1 0 0	1 3 0 1 0 0 0	2 0 1 0 0 0 0	0 1 0 0 0 1 0	0 0 0 0 0 0 1	0 2 1 0 0 0 0	1 4 0 1 0 0 0	
	乳 線：腺腫 線維腺腫 腺癌 *	2 5 1	2 7 6	1 ▽1 1	0 4 1	0 ▽0 0	6 10 1	6 6 0	9 7 1	12 5 2	6 9 2	8 15 2	8 13 6	10 8 2	12 9 3	6 9 2	
	腹 腔：脂肪腫 悪性脊索腫 骨肉腫 悪性リンパ腫 *	0 0 0 0	0 0 0 0	0 1 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 0	0 0 0 0	0 1 1 1	0 0 0 0	0 0 0 0	1 1 0 0	0 0 0 0	0 1 1 1	
	腫 瘍 総 数	17	37	21	17	10	44	38	55	55	59	61	75	76	72	69	
	良 性 腫 瘍 数	16	28	17	15	8	40	36	51	50	51	56	64	68	65	59	
	悪 性 腫 瘍 数	1	9	4	2	2	4	2	4	5	8	5	11	8	7	10	
	腫瘍をもつ動物数	9	19	12	12	7	28	23	32	30	37	37	42	44	42	44	

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。  
 b) : 投与量, ppm  
 ▽ : P < 0.05 (Fisherの直接確立計算法)  
 \* : 悪性腫瘍

表 1 - 3 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

性別	臓器・所見	衛 星 群														
		52 週 屠 殺					78 週 屠 殺					合 計 <sup>b)</sup>				
		c) 0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
雄	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30	30	30	30
	大 腦：神経膠腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	鼻 腔：腺癌 *	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	心 臓：悪性神経鞘腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	肝 臓：結節性増殖巣	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0
	大 腸：平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体：前葉腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
	甲状腺：C-細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	副 腎：褐色細胞腫	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
	皮 膚：皮脂腺腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	腫 瘍 総 数	1	0	0	0	0	2	6	3	2	1	3	6	3	2	1
	良 性 腫 瘍 数	1	0	0	0	0	2	6	3	1	1	3	6	3	1	1
	悪 性 腫 瘍 数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	腫瘍をもつ動物数	1	0	0	0	0	1	5	3	2	1	2	5	3	2	1
雌	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	30	30	30	30	30
	肺：腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	大 腸：平滑筋肉腫 *	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体：前葉腺腫	2	0	0	0	1	5	2	2	3	3	7	2	2	3	4
	乳 腺：線維腺腫 腺腫	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	2 0	2 0	2 0	0 0	1 0	2 0	2 0	2 0	0 1	1 0
	子宮角：子宮内膜間質利-フ	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1	0	0
	子宮頸：ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	陰 茎：平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫 瘍 総 数	4	0	0	1	1	8	6	6	3	4	12	6	6	4	5
	良 性 腫 瘍 数	4	0	0	1	1	7	6	6	3	4	11	6	6	4	5
	悪 性 腫 瘍 数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍をもつ動物数	4	0	0	1	1	7	6	5	3	4	11	6	5	4	5

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 合計に示した検査動物数には26週で屠殺した各群10匹を含む(26週屠殺群には腫瘍性病変は観察されなかった)。

c) : 投与量, ppm

\* : 悪性腫瘍

表 2-1 非腫瘍性病変 a)

性別	臓器：所見	主 群																	
		途中死亡・切迫殺						最 終 屠 殺						合 計					
		30	100	300	1000	0	30	30	100	300	1000	0	30	30	100	300	1000		
雄	(検査動物数)	15	10	15	21	10	35	40	35	29	40	50	50	50	50	50			
	心臓：心筋萎縮・線維化	8	4	8	6	5	17	△29	20	△21	26	25	33	28	27	31			
	肺：肺胞上皮過形成	2	0	2	0	0	7	7	6	2	▽1	9	7	8	▽2	▽1			
	肝臓：胆管増生	0	3	△4	1	2	19	22	23	12	▽13	19	25	27	13	15			
	腎臓：慢性腎症	6	2	4	6	3	25	31	18	14	▽17	31	33	22	▽20	▽20			
	尿管萎縮	7	5	6	4	6	10	9	15	13	△20	17	14	21	17	26			
	精巢：間細胞過形成	0	0	0	0	2	3	1	1	1	4	3	1	1	1	6			
	精細管萎縮	4	1	2	6	1	5	5	7	9	△14	9	6	9	15	15			
	前立腺：前立腺炎	4	1	4	3	1	10	8	▽3	3	▽2	14	9	7	▽6	▽3			
	包皮腺：包皮腺炎	3	0	2	2	2	15	15	13	7	▽5	18	15	15	▽9	▽7			
	眼球：網膜変性・萎縮	1	1	1	0	0	5	3	5	6	6	6	4	6	6	6			
雌	(検査動物数)	10	20	14	13	7	40	30	36	37	43	50	50	50	50	50			
	心臓：心筋萎縮・線維化	0	2	△6	1	1	8	4	7	4	8	8	6	13	5	9			
	肺：肺胞上皮過形成	0	0	0	1	1	7	▽0	4	2	5	7	▽0	4	3	6			
	肝臓：胆管増生	1	1	4	2	1	18	13	▽5	10	▽8	19	14	▽9	12	▽9			
	腎臓：慢性腎症	0	5	4	1	1	8	11	△15	△15	4	8	16	△19	16	5			
	尿管萎縮	3	2	2	3	1	20	14	14	11	16	23	16	16	▽14	17			
	眼球：網膜変性・萎縮	0	2	0	0	0	8	3	8	2	14	8	5	8	▽2	14			

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量, ppm

△, ▽:  $p < 0.05$ , ▼:  $p < 0.01$  (Fisherの直接確率計算法)

表 2-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

性別	臓器：所見	衛 星 群														
		26週屠殺				52週屠殺				78週屠殺						
		b)0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000	0	30	100	300	1000
雄	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓：心筋萎縮・線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	4	4	2	6	2
	肺：肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	2	2	1
	肝臓：胆管増生	0	0	1	0	0	0	0	2	2	1	1	0	2	1	0
	腎臓：慢性腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	2
	精巣：間細胞過形成	3	1	4	1	2	5	5	8	7	5	8	9	7	6	7
	精細管萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	△5
	精細管萎縮	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
雌	(検査動物数)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓：心筋萎縮・線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
	肺：肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓：胆管増生	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	3	4	1	1	1
	腎臓：慢性腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0
	尿管萎縮	0	1	1	0	0	5	2	6	5	4	7	4	6	6	5

a)：表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b)：投与量，p p m

△：p < 0.05 (Fisherの直接確率計算法)

(3) オキシリニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機作検討試験



























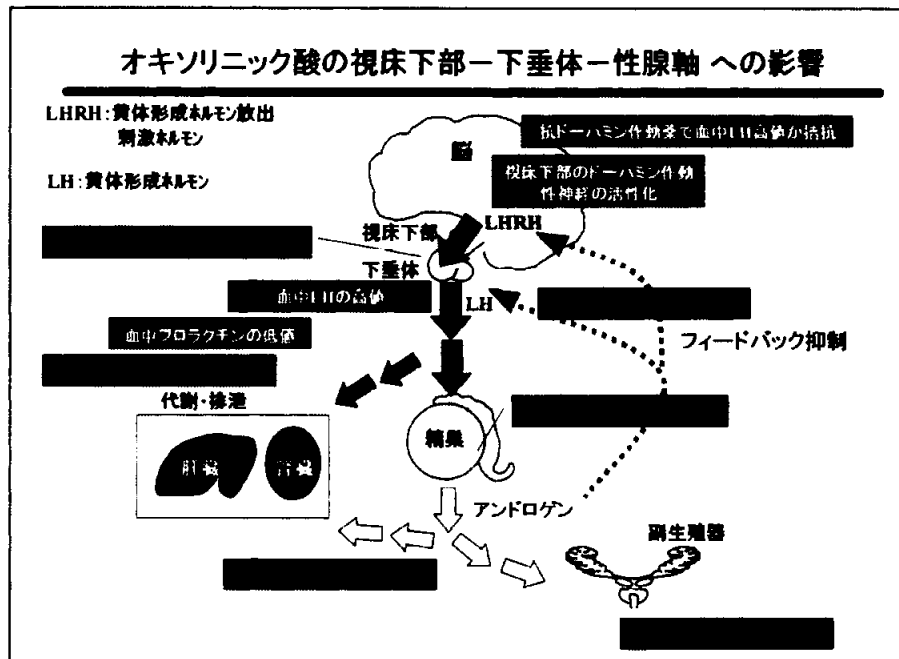












以上、オキシリニック酸原体を投与したラットで増加した精巣間細胞腫は、本腫瘍を高発する動物種に対して、非常に高用量のオキシリニック酸原体を長期間投与したとき、精巣への直接作用ではなく、視床下部のドーパミン作動性神経系の活性化を介して LHRH 放出を促進した結果、下垂体前葉からの LH 放出を増加させ、この LH の慢性的な精巣への刺激によって生じた二次的発癌である可能性が高いと考えられた。

(4) オキシリニック酸原体のマウスにおける18ヵ月間経口発癌性試験

(資料7-4)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検 体：オキシリニック酸原体

試験動物：ICR系マウス（開始時6週齢、体重：主群；雄 27.8~33.8g、雌 21.3~26.4g、  
衛星群；雄 28.4~33.2g、雌 21.7~25.7g）

1群あたり主群雌雄各50匹、衛星群雌雄各20匹

衛星群については投与52週後に各群雌雄各10匹を各種検査のため屠殺し、残りの生存動物は52週後に廃棄処分した。

試験期間：78週間（投与開始；1987年8月10日、投与終了；1989年2月14日）

投与方法：検体を0、50、150および500ppmの濃度に飼料中に混入し、動物に自由に摂取させた。  
なお、飼料は毎週1回調製した。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。また、毎週1回、触診を含む  
詳細な観察を実施した。

一般状態では、500ppm群の雄において、同居動物同士の闘争によると思われる皮膚の  
損傷が投与初期に多発したため、主群および衛星群の500ppm群の雄全例は投与38週時  
より個別飼育した。皮膚の損傷は、脱毛、びらん、痂皮、出血ないし創傷から成り、  
これらの皮膚病変の発生頻度は以下のとおりであった。

群	性別	所 見	観 察 期 間 (週)	発 生 頻 度			
				0ppm	50ppm	150ppm	500ppm
主群	雄	皮膚病変 (脱毛、びらん、痂皮、 出血、創傷)	0-38	5/50	0/50▽	7/50	15/50△
			0-78	12/50	4/50▽	9/50	19/50
		痂皮	0-78	8/50	2/50▽	6/50	12/50
	雌	皮膚病変 (脱毛、痂皮、出血)	0-38	1/50	0/50	5/50	3/50
			0-78	2/50	1/50	8/50△	10/50△
		脱毛	0-78	2/50	1/50	8/50△	9/50△

△、▽；P<0.05、▲；P<0.01 (Fisherの直接確率計算法)

群	性別	所 見	観 察 期 間 (週)	発 生 頻 度			
				0ppm	50ppm	150ppm	500ppm
衛星群	雄	皮膚病変 (脱毛、びらん、痂皮)	0-38	1/20	0/20	2/20	10/20▲
			0-52	3/20	1/20	3/20	11/20▲
	脱毛	0-52	1/20	1/20	1/20	8/20△	
	雌	皮膚病変 (脱毛)	0-38	0/20	0/20	0/20	0/20
			0-52	1/20	0/20	0/20	1/20

△、▽； P<0.05、▲； P<0.01 (Fisherの直接確率計算法)

表に見られるように雄の主群および衛星群の500ppm群では皮膚病変の発生頻度が38週時までの間において対照群に比して有意に増加した。皮膚における変化は検体のマウスにおける13週間亜急性経口毒性試験(資料5-2)においても1000および3000ppm投与群で皮膚の痂皮(組織学的には皮膚炎)の発生頻度の増加を認めており、今回認められた皮膚病変も検体投与に起因する変化と考えられた。またこの変化は投与初期に頻発した同一ケージ内の動物の闘争に随伴してみられたことから闘争によって生じた外傷と考えられた。なお、衛星群の500ppm群では52週時までの総発生頻度において有意に増加したのに対し、主群では78週時までの総発生頻度は有意な増加を示さなかった。この発生頻度の差は、同群の雄が38週以後個別飼育に変更されたため、闘争がなくなったことおよび52週以後対照群にも自然発生的な皮膚病変が増加したことに起因すると推察された。

一方、雌では主群の500ppm群および150ppm群で皮膚病変や脱毛の総発生頻度が対照群に比し有意に増加した。しかし、これらの投与群では投与38週時までの間においては増加を認めず、発生した脱毛の一部も一過性のもので、投与終了時まで持続して観察された個体数は500ppm群では4/9例、150ppm群では4/8例で明らかに高い発生頻度ではなかった。また、衛星群のこれらの投与群では増加は認められなかった。さらに、過去2年間の背景データ(3試験)における雌群の脱毛の発生頻度[16/50例(12%)、7/60例(12%)、25/70例(36%)]と比較すると今回の投与群における脱毛の発生頻度(500ppm群:18%、150ppm群:16%)は明らかに高いものではなかった。以上のことから、雌の主群のこれらの投与群にみられた脱毛を含む皮膚病変の発生頻度における増加は、対照群の皮膚病変の発現(2/50例:4%)が偶然低率であったことに起因するものであり、検体投与に関連する変化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及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

その他、主群および衛星群には種々な変化が散見されたが、主群の雌50ppm群における削瘦の発生頻度の減少を除き、いずれの投与群においても対照群との間に有意な発生頻度における差異は認められなかった。主群の雌50ppm群における削瘦の発生頻度の減少は、投与用量に関連する変化ではないので、偶発性の変化とみなされた。

主群における各用量群の78週後の死亡率は次のとおりであった。

性 別	雄				雌			
	0	50	150	500	0	50	150	500
投与量 (ppm)	0	50	150	500	0	50	150	500
有効動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡率 (%)	38	50	38	36	24	30	30	24

各投与群の最終死亡率においては、対照群との間に有意な差異はみられなかった。ただし、経時的な死亡率の推移をみると500ppm群の雄において33週時および50ppm群の雌において44～46週時に死亡率の有意な増加が認められた。500ppm群雄では、投与初期より同居動物同士の闘争によると思われる皮膚の損傷が多発し、33週時までの死亡例8例のうち4例では、この皮膚病変が死因であった。したがって、雄の500ppm群における33週時の死亡率の増加は検体投与に起因する変化と考えられた。この投与群の最終死亡率においては対照群との間に有意差が認められなかったが、これは38週以後個別飼育に変更されたため、動物同士の闘争がなくなったためと推察された。一方、50ppm群の雌における増加は43～45週時に対照群より4例多い死亡・切迫殺例が生じたためであった。しかし、この4例の死因は悪性リンパ腫（2例）、慢性糸球体腎炎（1例）ないし下垂体動脈炎（1例）であり、自然発生と思われるこれらの疾患が偶然この時期に発現したために死亡率が一時的に増加したと解釈された。

体重変化；主群，衛星群全例について投与開始後13週時まで毎週1回，以後は4週に1回の頻度で体重を測定した。

主群の500ppm群では、平均体重値は雄で全投与期間，雌で投与開始後72週間にわたって対照群に比し有意に低い値（雄で4～15%，雌で5～11%）で推移した。衛星群の500ppm群においても、体重は雄では対照群より低値で推移し、雌では投与初期に同様の有意な変化が散見された。

主群の150ppm群では、2，4～7，9，11週時に平均体重値は対照群に比し有意な

低値を示した。対照群に対するその低下率は3～6%であった。

摂餌量；主群の各ケージごとに投与開始後13週時まで毎週1回、以後は4週に1回の頻度で摂餌量を測定した。

500ppm群の雄では、2, 3, 5～11および16～24週時に対照群に比し摂餌量は有意に増加した。同群の雌では3, 4, 6, 7, 12および20週時に有意な摂餌量の増加が認められた。150ppm以下の投与群では、偶発性変化と思われる50ppm群雄の13週時における減少および150ppm群雌の48週時における減少を除き、雌雄ともに有意な変動は認められなかった。

食餌効率；動物の成長期である13週まで、主群について食餌効率を算出した。

500ppm群では、雄において1～12週まで食餌効率は対照群に比し低下ないし低下傾向を示し、総平均値においては対照群に比し約43%低下した。同群の雌では、食餌効率の低下ないし低下傾向は1～5, 7, 9および11週時に認められ、総平均値も約35%低下した。150ppm群の雌では、同群の食餌効率の低下ないし低下傾向が1～5, 7, 9および11週時に認められ、総平均値も約15%低下した。

検体摂取量；主群の投与期間中の平均検体摂取量は次の如くであった。

投与量 (ppm)		50	150	500
オキシリニック酸 摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.857	15.17	59.72
	雌	5.327	15.74	57.91

血液学的検査；衛星群の動物について52週間投与終了後に、また、主群の動物については78週間投与終了後に各用量群の雌雄10匹ずつについて血液塗抹標本を作成し、白血球百分率を測定した。

500ppm群の雌において白血球百分率における単球数が78週時に対照群に比し有意に減少(変動率55%,  $P < 0.05$ ; DunnettまたはSchefféの多重比較法)した。しかし、病理組織学的に対応する所見が造血器系に観察されなかったことから、この単球数の減少は偶発的変化と考えられた。

臓器重量；衛星群の動物について52週間投与終了後に、また、主群の動物については78週間投与終了後に、各用量群の雌雄10匹ずつについて、剖検後次の臓器を秤量し、また相対重量(比体重値)を算出した。

脳、肝臓、心臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、卵巣、下垂体

対照群に比し統計学的有意差を示した項目を次頁の表に示す。

性 別	雄							
	52				78			
屠 殺 週								
投与量 (ppm)	0	50	150	500	0	50	150	500
肝 臓 絶対				▼ 75				
脳 相対				▲ 124				
心 臓 絶対						▽ 86		▽ 85
腎 臓 絶対								▽ 85

DunnettまたはSchefféの多重比較検定, ▽;  $P < 0.05$ , ▲, ▼;  $P < 0.01$ .  
表中の数値は対照群値に対する百分率 (%) を表す。

500ppm群の雄において減少した肝臓, 心臓および腎臓の絶対重量および増加した脳の相対重量は, 同群で認められた低体重に関連した変動と解釈され, 検体投与による影響とは考えられなかった。50ppm群の雄における心臓の絶対重量の減少は投与用量に関連する変化ではなかった。なお, 雌の検体投与群では, 対照群に比し重量が有意に増減した臓器は, いずれの時期においてもみられなかった。

肉眼的病理検査; 途中計画殺に供した衛星群の動物および主群の供試動物全例について剖検した。

500ppm群の雌において78週時に胸腺腫大の発生頻度の減少がみられたが, 発生頻度において対照群に比し有意に増加した所見は最高用量の500ppm群には認められなかった。剖検において観察された胸腺腫大の殆どは組織学的には悪性リンパ腫であった。よって, 500ppm群の雌における胸腺腫大の発生頻度における減少は, 自然発生性の悪性リンパ腫の発現がこの投与群で対照群より低率であったことを示すものであり, 毒性学的意義はないと解釈した。

150ppm以下の投与群では, 種々の所見が発生頻度において有意に変化したが, いずれも投与用量に関連する変化ではなかった。

病理組織学的検査; 衛星群の52週間投与終了後の途中計画殺動物全例, また, 主群の投与期間中の切迫殺動物および78週間投与終了後の計画殺動物全例について, 次の臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。

脳 (大脳, 小脳, 脳幹), 脊髄 (頸部, 胸部, 腰部), 末梢神経 (坐骨神経), 下垂体, 胸腺, 甲状腺, 上皮小体, 副腎, 脾臓, 骨・骨髓 (胸骨, 大腿骨), リンパ節 (頸部, 腸間膜), 心臓, 大動脈 (胸部), 顎下腺, 舌, 食道, 胃 (前胃, 腺胃), 肝臓, 胆嚢, 脾臓, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 頭部 (中耳および鼻腔を含む), ジンバル腺, 気管, 肺, 腎臓, 膀胱, 精巣, 精巣上部, 前立腺, 精囊および凝固腺, 卵巣, 子宮 (角部, 体部, 頸管部), 腔, 眼球およびハーダー腺, 骨格筋, 皮膚, 包皮腺, 乳腺 (腹部; 雌のみ), 肉眼的異常部位

## 〔非腫瘍性病変〕

対照群に比し発生頻度において有意な変動を示した非腫瘍性病変は、表1-1および1-2に示した。

500ppm群の雄の死亡・切迫殺例において皮膚炎の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。これは、前述のとおり、投与初期に同居動物同士の闘争によると思われる皮膚の損傷を有する個体が死亡・切迫殺例に多かったことを意味するものであり、検体投与に起因した変化と考えられた。その他、500ppm群では発生頻度において有意な変動を示した病変が認められたが、それらはすべて発生頻度における減少であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

150ppm以下の投与群においても発生頻度において有意な変動を示した病変が種々の臓器・組織に認められたが、いずれも投与用量に関連するものではないか、あるいは500ppm群と同様の発生頻度における減少であり、検体投与に関連するものではなかった。

## 〔腫瘍性病変〕

観察された腫瘍性病変を表2-1および2-2にまとめた。

主群の150ppm群雌において悪性リンパ腫の発生頻度（総発生頻度と最終屠殺時の頻度）が対照群に比し有意に減少した以外、認められた腫瘍のうち発生頻度において有意に変動した腫瘍はいずれの投与群においても認められなかった。

以上のように、本試験の500ppm群では雌雄ともに体重が対照群より低値で推移した。その体重変化は、食餌効率の減少を伴う明確なものであり、本検体の混餌濃度500ppmは発癌性試験で定義されている最大耐量を充分満足していると考えられる。したがって、雌雄のICR系マウスに対し500ppmのオキシリニック酸原体を18ヵ月間混餌投与しても発癌性はないと判断された。

表1-1 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

性別	臓器：所見	衛星群				主群											
		52週屠殺				途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
		b) 0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500
	(検査動物数)	10	10	10	10	19	25	19	18	31	25	31	50	50	50	50	
雄	脾臓：髓外造血亢進	2	1	1	2	4	0▽	7	7	5	4	4	2	9	4	11	9
	腺胃：粘膜上皮過形成	1	2	1	0	1	5	0	1	13	7	14	9	14	12	14	10
	肝臓：小肉芽腫	6	2	5	1▽	0	0	0	0	3	5	6	4	3	5	6	4
	腎臓：初期慢性糸球体腎炎	4	3	0▽	0▽	8	7	6	4	18	10	21	18	26	17	27	22
	尿管拡張	0	0	0	0	3	11△	6	5	0	0	0	1	3	11△	6	6
	皮質細胞	0	2	0	1	4	2	1	1	6	2	6	2	10	4	7	3▽
	膀胱：腔拡張	0	0	0	0	9	17	10	8	1	2	2	2	10	19△	12	10
	包皮腺：導管拡張	9	8	9	8	8	16	11	6	24	23	30△	23	32	39	41	29
	副腎：皮髓境界部褐色色素沈着増加	6	6	9	3	5	5	4	4	18	17	18	13	23	22	22	17
	坐骨神経：神経線維変性	0	0	0	0	1	2	0	0	5	4	4	1	6	6	4	1▽
	ハ-タ-腺：腺上皮萎縮	0	0	1	0	1	2	1	0	14	17	16	4▼	15	19	17	4▼
	皮膚：皮膚炎	1	0	1	3	1	1	1	7△	5	0▽	2	2	6	1	3	9

a) : 表中の数字は所見をもつ動物数を示す。

b) : 投与量, PPM

▽, △ : p < 0.05, ▼ : p < 0.01 (Fisherの直接確率計算法)

表1-2 非腫瘍性病変<sup>a)</sup>

性別	臓器：所見	衛星群				主群											
		52週屠殺				途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
		b) 0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500
	(検査動物数)	10	10	10	10	12	15	15	12	38	35	35	38	50	50	50	
雌	脾臓：髓外造血亢進	0	4△	2	1	3	1	3	4	10	4	7	4	13	5▽	10	8
	腺臓：粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	7	2	0▼	1▽	7	2	1▽	1▽
	肝臓：小肉芽腫	6	5	5	3	0	0	0	0	13	15	15	18	13	15	15	18
	腎臓：初期慢性糸球体腎炎	3	1	2	3	4	1	2	2	31	29	30	30	35	30	32	32
	尿管拡張	0	0	0	0	3	1	3	1	0	0	0	0	3	1	3	1
	皮質囊胞	2	1	2	1	0	0	0	1	8	3	8	3	8	3	8	4
	膀胱：腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮角：腺囊胞化	2	0	2	1	4	2	2	0▽	14	13	14	11	18	15	16	11
	副腎：皮髓境界部褐色素沈着増加	4	5	4	7	0	2	7▲	3	11	10	18△	11	11	12	25▲	14
	坐骨神経：神経線維変性	0	0	0	0	1	0	1	1	13	10	6	4▽	14	10	7	5▽
ハ-ダ-腺：腺上皮萎縮	5	7	7	2	10	8	8	4▽	34	30	23▽	18▼	44	38	31▼	22▼	
皮膚：皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	

a) : 表中の数字は所見をもつ動物数を示す。

b) : 投与量, ppm

▽, △; p < 0.05, ▼, ▲; p < 0.01 (Fisherの直接確率計算法)

表 2 - 1 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

(雄)

臓器・所見	衛星群				主群											
	52週屠殺				途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合計			
	b) 0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500
(検査動物数)	10	10	10	10	19	25	19	18	31	25	31	32	50	50	50	50
全身：悪性リンパ腫*	0	0	0	0	5	7	4	2	0	0	0	0	5	7	4	2
白血病*	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
(自己融解のため分類不能)																
肺：腺腫	1	1	0	0	2	3	1	1	9	5	9	5	11	8	10	6
腺癌*	0	0	0	0	3	1	2	1	3	2	6	3	6	3	8	4
脾臓：血管肉腫*	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺：悪性神経鞘腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
大腸：腺癌*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
肝臓：肝細胞腺腫	2	1	1	0	3	6	1	1	15	12	13	11	18	18	14	12
肝細胞癌*	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	2	1	0
血管肉腫*	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
組織球肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
脾臓：脾管乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱：乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
移行性細胞癌*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
精巣：乳頭腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
間細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0
精巣上体：腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
下垂体：前葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
副腎：皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
骨：骨腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
ハ-ダ-腺：腺腫	2	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	1	3	1	0	1
ジムババ腺：扁平上皮細胞癌*	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚：線維肉腫*	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0
脂肪肉腫*	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
横紋筋肉腫*	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
悪性神経鞘腫*	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腹腔：血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
血管肉腫*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
腫瘍総数	7	2	2	0	15	19	12	8	36	27	34	21	51	46	46	29
良性腫瘍数	5	2	1	0	5	9	3	2	30	22	24	18	35	31	27	20
悪性腫瘍数	2	0	1	0	10	10	9	6	6	5	10	3	16	15	19	9
腫瘍をもつ動物数	4	2	2	0	11	16	10	7	26	18	21	15	37	34	31	22

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量, ppm

\* : 悪性腫瘍

表 2 - 2 腫瘍性病変<sup>a)</sup>

( 此 准 )

臓器・所見	衛星群				主 群											
	52週屠殺				途中死亡・切迫殺				最終屠殺				合 計			
	b) 0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500	0	50	150	500
(検査動物数)	10	10	10	10	12	15	15	12	38	35	35	38	50	50	50	50
全身：組織球肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
悪性リンパ腫 *	0	0	0	0	3	7	3	5	7	2	▼0	2	10	9	▽3	7
白血病 *	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
(自己融解のため分類不能)																
髄外：血管肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脾臓：血管肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
肺：腺腫	0	0	0	0	0	1	1	0	4	4	9	1	4	5	10	1
腺癌 *	0	0	0	0	0	1	0	1	5	5	4	4	5	6	4	5
肝臓：肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3
血管肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎臓：肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
(分類不能)																
卵巣：腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0
平滑筋肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮角：子宮内膜間質肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	2	0	2	0
平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
血管肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮内膜間質肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
子宮頸：平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
下垂体：前葉腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	1	3	1	3	1
甲状腺：濾胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
C-細胞癌 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
副腎：皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
被膜下細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
大脳：悪性髄膜腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
骨：骨髄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
ハ-ダ-腺：腺腫	0	2	1	0	0	0	0	0	3	1	0	1	3	1	0	1
皮膚：線維肉腫 *	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
乳房：腺癌 *	0	0	0	0	3	1	4	1	0	1	0	1	3	2	4	2
胸腔：肉腫 *	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
(原発部位不明)																
腫瘍総数	0	2	1	0	9	10	8	10	29	19	20	20	38	29	28	30
良性腫瘍数	0	2	1	0	1	1	1	1	15	8	16	7	16	9	17	8
悪性腫瘍数	0	0	0	0	8	9	7	9	14	11	4	13	22	20	11	22
腫瘍をもつ動物数	0	2	1	0	9	8	8	8	18	13	17	14	27	21	25	22

a) : 表中の数字は腫瘍をもつ動物数を示す。

b) : 投与量, ppm

▽ :  $p < 0.05$ , ▼ :  $p < 0.01$  (Fisherの直接確率計算法)

\* : 悪性腫瘍



## 8. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

### (1) オキシリニック酸原体のラットにおける2世代繁殖性試験

(資料8-1)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検 体：オキシリニック酸原体

試験動物：SD系ラット（開始時5週齢，体重；雄131～145g，雌108～120g），

1群雌雄各24匹

試験期間：1987年12月18日F<sub>0</sub>親動物投与開始，1988年8月26日F<sub>2</sub>離乳児剖検終了

投与期間：F<sub>0</sub>世代；F<sub>0</sub>親動物への投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの18週間（一部の雌では19週間）。

F<sub>1</sub>世代；F<sub>1</sub>親動物離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの18週間。

投与方法：検体を0，50，150および500ppmの濃度で基礎飼料に混入し，自由に摂取させた。

飼料は毎週調製した。

試験方法および試験項目：概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡；全動物について原則として毎日観察した。

体 重；全親動物について投与開始日，育成期間中は1週ごと，繁殖期間中は雄は隔週ごと，雌は妊娠0，7，14，20日と哺育0，7，14，21日および剖検日に測定した。また，全親動

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

物について、育成期間中の各測定日および剖検日の体重から投与開始時の体重を減じて体重増加量を算出した。

摂餌量および検体摂取量；体重測定と同時期に7日間ごと（妊娠期間中の最終は6日間）の摂取量として測定した。また、各投与群の親動物について、育成期間中の検体摂取量を平均摂餌量および平均体重から週ごとに算出した。

繁殖性；各世代とも育成期間終了後、同じ群の雌雄1対1で交配を行い、同居させた翌朝、膣栓の有無および膣垢中の精子の有無を観察し、交尾を確認した（妊娠0日）。交配期間の限度は3週間とした。

妊娠動物は自然分娩させ、哺育4日に哺育児数を8匹（可能な限り雌雄各4匹ずつ）に間引きし、21日間哺育させた。

親動物については交尾率、妊娠率、出産率および妊娠期間を、児動物については一般状態、生存児数、死産児数、性比、生存率、体重（哺育0、4、7、14および21日）を調べた。

病理検査；各世代の親動物については哺育児の離乳後に屠殺剖検し、そのうち雌雄各10匹につき次の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣または精巣

また、高用量群と対照群の全親動物の生殖器官（卵巣、子宮、膣または精巣、精巣上体、精囊、前立腺）および下垂体、妊娠の証拠が得られなかった雌雄動物の生殖器官、その他肉眼的病変部について病理組織学的検査を行った。

児動物については哺育4日の間引き児動物および次世代の親動物として選抜されなかった離乳児（21～27日令）を屠殺時剖検した。

（試験結果：試験結果を表2にまとめた。

親動物；いずれの世代においても生存率、一般状態に検体投与に関連した影響は認められなかった。

育成期間中の体重では、500ppm群の雌雄（第1および第2世代とも）、150ppm群の雄（第1および第2世代とも）および50ppm群雄（第1世代のみ）に体重増加の抑制がみられ、また、これらの群の雄には第1世代50ppm群を除き両世代とも摂餌量の低下が観察された。

各世代における育成期間中の検体摂取量は次の通りであった。

投 与 群 (ppm)			50	150	500
オキシリニック酸 摂 取 量 (mg/kg/日)	雄	F0	3.41	10.31	34.67
		F1	4.11	12.43	41.17
		平均	3.76	11.37	37.92
	雌	F0	3.91	12.08	41.78
		F1	4.49	13.81	46.93
		平均	4.20	12.95	44.36

繁殖期間中では各世代の雌の体重および摂餌量には検体投与による影響は認められなかった。

交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間に異常はなく、繁殖能に関しては各世代とも検体投与による影響は認められなかった。

病理学検査において臓器重量およびその体重比に有意の変動が認められたが、脳、心臓および腎臓についてはF0世代のみの変化であり、肝臓（F1世代 500ppm 雄）については体重比にのみ有意な高値を示したが、絶対重量は対照群より約3%高値を示したにすぎず、明らかな用量反応関係も認められなかった。また卵巣については用量相関性のない変化であった。病理組織学的所見では検体投与に関連のある変化は認められなかった。

児動物；各世代とも児動物の産児数、一般状態、生存率および剖検所見には検体投与の影響は認められなかった。

体重では第1世代において500ppm群雌雄に4日以降有意な低値がみられ、体重増加の抑制が認められた。

以上の如く、オキシリニック酸原体のラットにおける2世代繁殖性試験において、育成期間中50ppm以上の投与群に体重増加の抑制（50ppm群第2世代雄、150ppm第1、第2世代とも雄、500ppm第1、第2世代とも雌雄）が認められ、雄では50ppmの第1世代を除き、摂餌量の減少が認められた。児動物に対しては第1世代において500ppm群で体重増加の抑制が認められた。このように本試験では一般毒性学的に無影響を得ることが出来なかったが、繁殖能力に及ぼす影響については500ppm（雄；37.92 mg/kg/日、雌；44.36 mg/kg/日）が無作用量であると判断された。

表1 試験の概要

世代	試験の段階 (期間)	作業手順	試験項目
F0	育成 (10 週)	各群雌雄 24 匹 5 週齢より投与開始 一般状態, 生死の観察; 原則として 毎日 体重, 摂餌量の測定; 週 1 回	臨床所見, 死亡率 体重, 体重増加量, 摂餌量, 検体 摂取量
	交配 (3 週)	腔垢像の観察 雌雄 1 対 1 で交配, 交尾は腔栓と腔垢 中の精子の存在で確認 (妊娠 0 日)	性周期 交尾率
	妊娠 (3 週)	妊娠 0, 7, 14 および 20 日に体重, 摂餌量の測定	体重, 摂餌量 妊娠率, 妊娠期間
	出産	出産状況の観察, 分娩完了の確認 (哺育 0 日) 児の一般状態, 生死の観察	出産率 平均産児数 (生存および死亡), 性比, 児の臨床所見
	哺育 (3 週)	哺育 0, 7, 14 および 21 日に母動物 の体重, 摂餌量測定 哺育 4 日に各腹 8 匹 (可能なかぎり雄 4 匹, 雌 4 匹) に選抜, それ以外の児 動物は屠殺, 剖検 哺育 0, 4, 7, 14 および 21 日に哺 育児体重の測定	母動物の体重, 摂餌量 哺乳児の剖検所見 哺育児の体重, 生存率
			離乳
F1	育成 (10 週)	} (F0 世代に準ずる)	} (F0 世代に準ずる)
	交配 (3 週)		
	妊娠 (3 週)		
	出産		
	哺育 (3 週)		
F2	離乳	F1 親動物と F2 離乳児をすべて屠殺, 剖検。 F1 親動物の臓器重量測定, 最高投与 群および対照群の病理組織学的検査	

表2 試験結果

世 代			親 ; F0		児 ; F1		親 ; F1		児 ; F2		
投 与 量 (ppm)			0	50	150	500	0	50	150	500	
動 物 数 雌雄各			24	24	24	24	24	24	24	24	
親	死亡・途中屠殺数	雄	0	1	0	0	0	2	0	0	
		雌	0	0	0	1	0	0	0	0	
	一 般 状 態										
	体 重 増 加 (育 成 期)	雄			抑制	抑制		抑制	抑制	抑制	
		雌				抑制				抑制	
	摂 餌 量	雄			減少	減少		減少	減少	減少	
		雌									
	交 尾 率 (%) <sup>a)</sup>	雄	100	100	95.8	100	87.5	95.7	91.7	95.8	
		雌	100	100	95.8	100	87.5	95.8	91.7	95.8	
	妊 娠 率 (%) <sup>b)</sup>			95.8	100	100	100	85.7	91.3	90.9	95.7
出 産 率 (%) <sup>c)</sup>			100	100	95.7	100	100	100	100	100	
妊 娠 期 間 (日) <sup>d)</sup>			22.0	22.0	22.1	22.0	22.1	22.0	22.1	22.0	
肉 眼 的 病 理 所 見											
臓 器 重 量	脳	雄		△104		△104					
		雌				△104					
	腎臓	雌				▽92					
	卵 巢							▲129			
臓 器 重 量 (体 重 比)	脳	雌				▲109					
		雄				△108					
	心臓	雌			△108	△109					
		雄								△108	
	卵 巢							▲128			
病 理 組 織 学 的 所 見											

臓器重量欄の数値は統計学的に有意差を示したものを対照群値に対する百分率(%)で示す。

△, ▽: P<0.05, ▲, ▼: P<0.01, Student または Aspin-Welch の t 検定

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

a): 雄; (交尾を認めた雄の数/交配に用いた雄の数) × 100

雌; (交尾を認めた雌の数/交配に用いた雌の数) × 100

b): (妊娠した雌の数/交尾を認めた雌の数) × 100

c): (正常に分娩した雌の数/妊娠した雌の数) × 100

d): 交尾を認めた日から分娩完了日までの日数

(つづく)

表2 試験結果 (つづき)

世 代		親 ; F0		児 ; F1		親 ; F1		児 ; F2		
投 与 量 (ppm)		0	50	150	500	0	50	150	500	
産児数 ( / 腹 ) e)		13.5	14.4	14.0	14.0	13.5	14.8	13.2	14.2	
性比 (雄の比率) f)		0.466	0.481	0.476	0.481	0.531	0.527	0.490	0.482	
生 存 率 (%) g)		0日	96.6	96.6	98.8	96.6	97.5	98.1	97.4	95.1
		4日	98.9	98.8	99.2	98.6	99.2	100	100	99.1
		21日	100	100	100	100	99.3	98.2	99.4	100
一般状態 (哺育期)										
児  動  物	0日	雄	6.4	6.5	6.5	6.5	6.5	↓6.2	6.3	6.4
		雌	6.0	6.1	6.1	6.1	6.1	5.9	6.0	6.1
	4日	雄	10.9	10.4	10.6	↓10.2	11.2	↓10.4	10.8	10.6
		雌	10.4	10.0	10.0	↓9.6	10.5	10.0	10.4	10.1
	7日	雄	17.5	16.5	17.1	▽16.1	17.5	16.7	17.0	16.8
		雌	16.8	15.8	16.1	▽15.2	16.6	16.1	16.5	16.1
	14日	雄	34.9	33.8	34.4	▽32.1	34.6	34.1	33.5	34.2
		雌	33.7	32.6	32.9	▽31.0	33.1	32.9	32.5	32.6
	21日	雄	56.9	55.4	56.7	▼52.1	56.3	56.3	56.3	55.5
		雌	53.8	53.1	53.1	▼49.2	52.9	53.6	52.5	52.2
	肉眼的病理所見 (哺育4日, 離乳時)									

↓ : P < 0.05,    ▽ : P < 0.01,    ▼ : P < 0.001,    Student または Aspin-Welch の t 検定  
空欄は特記すべき変化のないことを示す。

e) : 総産児数 / 正常に分娩した雌の数

f) : 総雄産児数 / 総産児数

g) : 0日 ; (哺育0日の生存児数 / 産児数) × 100

4日 ; (哺育4日の生存児数 / 哺育0日の生存児数) × 100

21日 ; (哺育21日の生存児数 / 哺育4日に選抜した児数) × 100

(2) オキシリニック酸原体のラットにおける繁殖試験：追加試験

(資料8-2)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検 体：オキシリニック酸原体

試験動物：SD系ラット（開始時5週齢，体重；雄127～138g，雌102～111g），

1群雌雄各24匹

試験期間：1988年7月14日F<sub>0</sub>親動物投与開始，1989年3月15日F<sub>2</sub>離乳児剖検終了

投与期間：F<sub>0</sub>世代； F<sub>0</sub>親動物への投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの18週間

F<sub>1</sub>世代； F<sub>1</sub>親動物離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの18週間

投与方法：被験物質を0，15および30ppmの濃度で基礎飼料に混入し，自由に摂取させた。

飼料は毎週調製した。

試験方法および試験項目：概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡；全動物について原則として毎日観察した。

体 重；全親動物について投与開始日，育成期間中は1週ごと，繁殖期間中は雄は隔週ごと，雌は妊娠0，7，14，20日と哺育0，7，14，21日および剖検日に測定した。また全親動物について，育成期間中の各測定日および剖検日の体重から投与開始時の体重を減じて体重増加量を算出した。

摂餌量および検体摂取量；体重測定と同時期に7日間ごと（妊娠期間中の最終は6日間）の摂餌量として測定した。また，各投与群の親動物について，育成期間中の検体摂取量を平均摂餌量および平均体重から週ごとに算出した。

繁殖性；各世代とも育成期間終了後，同じ群の雌雄1対1で交配を行い，同居させた翌朝，膣栓の有無および膣垢中の精子の有無を観察し，交尾を確認した（妊娠0日）。交配期間の限度は3週間とした。

妊娠動物は自然分娩させ、哺育4日に哺育児数を8匹（可能な限り雌雄各4匹ずつ）に間引きし、21日間哺育させた。

親動物については交尾率、妊娠率、出産率および妊娠期間を、児動物については一般状態、生存児数、死産児数、性比、生存率、体重（哺育0、4、7、14および21日）を調べた。

病理検査；各世代の親動物について哺育児の離乳後に屠殺剖検し、そのうち雌雄各10匹につき次の臓器重量を測定した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣または精巣

児動物については哺育4日の間引き児動物および次世代の親動物として選抜されなかった離乳児（21～27日令）を屠殺剖検した。

試験結果：試験結果を表2にまとめた。

親動物；いずれの世代においても生存率、一般状態、体重、摂餌量に検体投与に関連のある変化は認められなかった。

育成期間中の検体摂取量は次の通りであった。

投 与 量 (ppm)			15	30
オキシリニック酸 摂 取 量 (mg/kg/日)	雄	F0	1.07	2.18
		F1	1.25	2.52
		平均	1.16	2.35
	雌	F0	1.19	2.44
		F1	1.41	2.82
		平均	1.30	2.63

交尾率、妊娠率、妊娠期間に異常はなく、繁殖能に関して各世代とも検体投与の影響は認められなかった。

病理検査において、臓器重量にいくつかの変動が認められたが、それらの変動は用量相関性がないか、或は第1世代においてのみに認められたもので、検体投与の影響とは考えられなかった。

児動物；各世代とも産児数、性比、生存率には有意の差を認めず、一般状態にも変化はなかった。体重では、第1世代において15ppm群雌雄の7日以降および30ppm雄の21日に有意な低値が観察されたが、用量相関性がないこと、第2世代では観察されなかったこと、また、先の試験（資料8-1）では50および150ppm投与群で対照群と差が認められなかったこ



とから、検体投与と関連のない偶発的な変動と考えられた。剖検所見には検体投与に関連のある変化は観察されなかった。

以上の結果から、SDラットに対するオキシリニック酸原体の一般毒性学的影響についてみると30ppm（雄；2.35 mg/kg/日，雌 2.63 mg/kg/日）が無影響量であり，繁殖能力におよぼす影響についてみると先の試験（資料8-1）における500ppmの用量が無影響量であると判断される。

表1 試験の概要

世代	試験の段階 (期間)	作業手順	試験項目
F0	育成 (10 週)	各群雌雄 24 匹 5 週齢より投与開始 一般状態, 生死の観察; 原則として 毎日 体重, 摂餌量の測定; 週 1 回	臨床所見, 死亡率 体重, 体重増加量, 摂餌量, 検体 摂取量
	交配 (3 週)	膣垢像の観察 雌雄 1 対 1 で交配, 交尾は膣栓と膣垢 中の精子の存在で確認 (妊娠 0 日)	性周期 交尾率
	妊娠 (3 週)	妊娠 0, 7, 14 および 20 日に体重, 摂餌量の測定	体重, 摂餌量 妊娠率, 妊娠期間
	出産	出産状況の観察, 分娩完了の確認 (哺育 0 日) 児の一般状態, 生死の観察	出産率 平均産児数 (生存および死亡), 性比, 児の臨床所見
	哺育 (3 週)	哺育 0, 7, 14 および 21 日に母動物 の体重, 摂餌量測定 哺育 4 日に各腹 8 匹 (可能なかぎり雄 4 匹, 雌 4 匹) に選抜, それ以外の児 動物は屠殺, 剖検 哺育 0, 4, 7, 14 および 21 日に哺 育児体重の測定	母動物の体重, 摂餌量 哺乳児の剖検所見 哺育児の体重, 生存率
			離乳
F1	育成 (10 週)	┌ ├── (F0 世代に準ずる) └	┌ ├── (F0 世代に準ずる) └
	交配 (3 週)		
	妊娠 (3 週)		
	出産		
	哺育 (3 週)		
F2	離乳	F1 親動物と F2 離乳児をすべて屠殺, 剖検。 F1 親動物の臓器重量測定	

表2 試験結果

世 代			親 ; F0		児 ; F1		親 ; F1		児 ; F2	
投 与 量 (ppm)			0	15	30	0	15	30		
動 物 数 雌雄各			24	24	24	24	24	24		
	途 中 屠 殺 数	雄	0	0	1	1	1	0		
		雌	0	0	0	0	0	1		
一 般 状 態										
親	体 重 増 加 (育 成 期)	雄								
		雌		抑 制						
	摂 餌 量	雄								
		雌								
動	交 尾 率 (%) <sup>a)</sup>	雄	100	100	100	95.7	100	95.7		
		雌	100	100	100	95.8	100	95.7		
妊 娠 率 (%) <sup>b)</sup>			95.8	100	91.3	95.7	100	95.5		
出 産 率 (%) <sup>c)</sup>			100	100	100	100	100	100		
妊 娠 期 間 (日) <sup>d)</sup>			22.0	22.0	22.0	22.0	22.0	22.0		
肉 眼 的 病 理 所 見										
物	臓 器 重 量	脳 雌		↓ 97						
		心臓 雌			↓ 93					
		脾臓 雌			↓ 88					
臓器重量 (体重比)		脾臓 雄					↓ 86			

臓器重量欄の数値は統計学的に有意差を示したものを対照群値に対する百分率 (%) で示す。

↓ : P < 0.05, Student または Aspin-Welch の t 検定

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

a) : 雄 ; (交尾を認めた雄の数 / 交配に用いた雄の数) × 100

雌 ; (交尾を認めた雌の数 / 交配に用いた雌の数) × 100

b) : (妊娠した雌の数 / 交尾を認めた雌の数) × 100

c) : (正常に分娩した雌の数 / 妊娠した雌の数) × 100

d) : 交尾を認めた日から分娩完了日までの日数

(つづく)

表2 試験結果 (つづき)

世 代			親 ; F0		児 ; F1		親 ; F1		児 ; F2		
投 与 量 (ppm)			0	15	30	50	150	500			
児 動 物	産 児 数 ( / 腹 ) e)		13.8	14.1	13.1	13.1	13.3	13.6			
	性 比 (雄の比率) f)		0.495	0.497	0.522	0.474	0.478	0.453			
	生 存 率 (%) g)		0 日	97.3	96.9	97.4	98.9	98.3	96.3		
			4 日	99.4	97.8	98.5	99.2	99.4	99.1		
			21 日	99.5	98.4	100	98.9	99.0	100		
	一 般 状 態 (哺育期)										
	体 重 (g)	0 日	雄	6.5	6.3	6.5	6.5	6.5	6.5		
			雌	6.2	↓ 5.9	6.2	6.1	6.1	6.2		
		4 日	雄	10.6	10.2	10.6	10.6	10.8	10.7		
			雌	10.2	9.8	10.1	10.2	10.3	10.3		
7 日		雄	16.9	↓ 15.8	16.7	16.3	17.2	17.0			
		雌	16.2	↓ 15.1	16.0	15.9	16.6	16.3			
14 日		雄	34.5	↓ 32.8	33.6	34.4	35.0	34.7			
		雌	33.4	▽ 31.4	32.1	33.9	33.9	33.6			
21 日		雄	57.4	▽ 54.4	55.2	56.5	56.9	55.2			
		雌	54.9	▽ 51.7	↓ 52.1	54.8	54.2	53.1			
肉 眼 的 病 理 所 見 (哺育4日, 離乳時)											

↓ : P < 0.05,    ▽ : P < 0.01,    Student または Aspin-Welch の t 検定

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

e) : 総産児数 / 正常に分娩した雌の数

f) : 総雄産児数 / 総産児数

g) : 0 日 ; (哺育0日の生存児数 / 産児数) × 100

4 日 ; (哺育4日の生存児数 / 哺育0日の生存児数) × 100

21 日 ; (哺育21日の生存児数 / 哺育4日に選抜した児数) × 100

(3) オキシリニック酸原体のラットにおける催奇形性試験

(資料8-3)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1989年 [GLP対応]

検 体：オキシリニック酸原体

試験動物：SD系雌ラット（試験開始時13～14週令），1群24匹

試験方法：検体を1%CMC液（Sodium carboxymethyl cellulose）に懸濁し，0，3，30および150 mg/kg/日を妊娠6日<sup>a)</sup>から妊娠15日までの10日間，投与日の体重に基づいてそれぞれ10ml/kgの割合で経口投与した。対照群には1%CMC液を同様に投与した。尚，検体は週1回の頻度で調製した。

a)；精子あるいは膣栓を確認した日を妊娠0日として起算した。

試験項目：

母 獣；一般状態および生死を毎日観察し，体重は妊娠0日，妊娠6日から妊娠15日まで毎日および妊娠20日に測定した。さらに，妊娠0日または妊娠6日の体重を基準として体重増加量を求めた。また，摂餌量は妊娠0～6日，6～9日，9～12日，12～15日および15～20日の各期間について測定した。

動物は妊娠20日に屠殺・剖検した。途中死亡例も同様に剖検した。剖検時黄体数を計数し，子宮については，着床数，生存胎児数および死亡胚・児数を調べ，胎盤重量を測定した。

生存胎児；体重の測定，性別および外表異常を調べた。その後各腹の約 1/2 の胎児について内臓検査を，残りの胎児はアリザリンレッドS 染色後骨格検査を行った。

試験結果：試験の概要は次頁の表に示すとおりである。

母 獣；150 mg/kg 群で中毒症状の発現が見られ，5 例が死亡した。体重については 30 mg/kg で増加量の有意な低値が投与期間中に散見され，150 mg/kg 群では妊娠 7 日以降増加量の著しい低値が認められた。また，摂餌量は 150 mg/kg 群で投与期間中有意な低値を，投与期間終了後はその反動として有意な高値がそれぞれ認められた。剖検所見ではいずれの投与群とも特記すべき変化はなく，子宮内所見においても検体投与の影響は観察されなかった。

生存胎児；体重および性比に検体投与の影響は認められず，奇形学的検査においても観察された種々の異常や変異の出現頻度および奇形または変異の見られた胎児を持つ腹の頻度と投与量の間に関連性は認められなかった。

以上の如く，オキシリニック酸原体をラット胎児の器官形成期に経口投与すると，30 mg/kg 以上の投与量で母獣毒性を示すが，母獣に対する確実中毒量と考えられる 150 mg/kg/日の用量においても催奇形作用，胚・児致死作用はなく，胎児の発育に及ぼす作用も認められなかった。

これらの結果から，オキシリニック酸原体の本試験における母獣に対する無影響量は 3 mg/kg/日であり，胎児に対しては 150 mg/kg/日より大であると考えられた。



(4) オキシリニック酸原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料8-4)

試験期間：信州動物実験センター

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検体：オキシリニック酸原体

試験動物：日本白色種雌ウサギ（開始時16～17週令，体重；3.4～4.1kg），1群16匹

試験方法：検体を0.5%CMC (Carboxymethyl cellulose) に懸濁し，250，500，1000 および2000 mg/kg/day の投与量で，妊娠6日<sup>a)</sup>～18日まで毎日1回妊娠6日の体重を基に10ml/kg の割合で強制経口投与した。他に対照群を1群設け，0.5%CMCのみを投与した。

a)：1回以上の交尾動作が確認され，さらに鏡検により膈垢内に精子が認められた日を妊娠0日として起算した。

試験項目：

母 獣：一般状態および早流産の有無を毎日観察した。体重測定は妊娠0日から29日まで行い，妊娠6日から19日までは毎日，他は隔日に測定した。摂餌量は妊娠0日を除き，各体重測定日に測定した。

妊娠29日に開腹し，妊娠の成否を確認するとともに剖検した。

妊娠動物については，脳，下垂体，胸腺，肺，心臓，肝臓，脾臓，副腎，腎臓，卵巢，子宮（胎児および胎盤摘出後の子宮）および妊娠子宮の重量測定ならびに黄体の観察を行った。また，着床数，生存胎児数および死亡胚・児数を調べ，胎盤重量を測定した。

生存胎児：性別および外表（口腔を含む）の観察を行い，体重を測定した。外表異常児を除く全ての生存胎児について内臓異常の有無を観察し，その後骨格異常と骨化進行度の観察を行った。



試験結果：

投与群 (mg/kg/day)		対照	250	500	1000	2000	
1 群 当 たり 動 物 数		16	16	16 <sup>a)</sup>	16	16 <sup>b)</sup>	
親	一 般 状 態				臍からの出血 (1)	淡褐色便の排泄 (全例)	
	死 亡 数	0	0	0	0	0	
	体 重 増 加						
	摂 餌 量						
	剖 検 所 見						
	臓 器 重 量						
動 物	子 宮 内 所 見	母 獣 数	12 <sup>c)</sup>	12	10 <sup>c)</sup>	15	15
		平 均 黄 体 数	11.8	12.8	12.3	12.2	11.7
		平 均 着 床 数	8.0	8.2	8.9	9.9	9.1
		平 均 生 存 胎 児 数	7.2	7.5	7.3	8.8	8.3
		平 均 死 亡 胚 ・ 児 率 (%)	10.4	8.2	18.0	11.4	8.8
		平 均 胎 盤 重 量 (g)	4.01	4.02	3.73	3.79	3.74
胎 児	平 均 体 重 (g)	46.1	49.1	45.7	46.6	47.2	
	性 比, ♂ / ♀ (%) <sup>e)</sup>	41/45 (47.7)	38/52 (42.2)	34/39 (46.6)	71/61 (53.8)	58/57 (46.4)	
	外 表 異 常 (%)	0 (0.0)	1 <sup>d)</sup> (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	骨 格 異 常 (%)	1 <sup>e)</sup> (1.2)	2 <sup>h)</sup> (2.2)	5 <sup>i)</sup> (6.8)	2 <sup>h)</sup> (1.5)	2 <sup>j)</sup> (1.6)	
	骨 格 変 異 (%)	48 (55.8)	57 (64.0)	37 (50.7)	81 (61.4)	65 (52.0)	
	骨 化 遅 延 (%)	12 (14.0)	5 (5.6)	10 (13.7)	9 (6.8)	24 (19.2)	
	内 臓 異 常 (%)	2 <sup>k)</sup> (2.3)	1 <sup>l)</sup> (1.1)	3 <sup>m)</sup> (4.1)	1 <sup>n)</sup> (0.8)	1 <sup>o)</sup> (0.8)	

- a) : 流産 (妊娠 24 日), 早産 (妊娠 28 日), 分娩 (妊娠 29 日) 各 1 例を含む。  
 b) : 流産 (妊娠 21 日) 1 例を含む。 c) : 全児死亡の母獣を 1 例含む。  
 d) : 死亡胚・児数/着床数×100 e) : 総雄胎児数/総胎児数×100  
 f) : 臍帯ヘルニア g) : 胸骨核の癒合と尾椎の癒合  
 h) : 胸骨核の癒合 (1), 椎弓の欠損と椎体の癒合 (1)  
 i) : 胸骨核の癒合 j) : 胸骨核の癒合 (1), 前頭骨の癒合 (1)  
 k) : 右胸心 (1), 多脾 (1) l) : 胸腺の頸部残留  
 m) : 胸腺の頸部残留 (1), 精巢の欠損 (1), 左奇静脈 (1)  
 n) : 心室中隔欠損  
 o) : 大動脈弓部の欠損および心室中隔欠損の複合異常

空欄は特筆すべき変化がないことを示す

試験結果を前頁にまとめた。

母獣ではいずれの投与量においても一般状態、体重、摂餌量、剖検および臓器重量への影響は認められなかった。

胎児ではいずれの投与量においても着床率、胎児死亡率、生存胎児数、性比、胎児体重および胎盤重量ならびに外表、内臓および骨格への影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験においては、いずれの用量でも母獣への影響ならびに胚・児致死作用、催奇形作用はなく胎児発育に及ぼす影響も認められず、母獣および胎児に対する無影響量はいずれも2000 mg/kgより大であった。

9. 変異原性

1) 遺伝子突然変異性

(1) オキシリニック酸原体の細菌を用いた復帰変異試験

(資料9-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [G L P対応]

検 体：オキシリニック酸原体

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*, TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA株) を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系(S 9mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検討した。  
 溶媒として1%炭酸ナトリウム水を用いた。

菌 株		致死作用の認められた濃度 (μg/プレート)	
		S 9mix非存在下	S 9mix存在下
塩基対置換型	TA100	≥1.5	≥5
	TA1535	≥1.5	≥5
	TA102	≥5	≥5
	WP2uvrA	≥5	≥5
フレームシフト型	TA98	≥1.5	≥5
	TA1537	≥1.5	≥5

従って、本試験においては、S 9mix非存在下では、2 μg/プレートを最高処理濃度とし、以下、1, 0.5, 0.2, 0.1および0.05 μg/プレート、S 9mix存在下では、5 μg/プレートを最高処理濃度とし、以下2, 1, 0.5, 0.2および0.1 μg/プレートの濃度で試験を実施した。

試験結果：試験結果を次頁にまとめた。

S 9 Mix存在下および非存在下ともに、サルモネラ菌 TA100, TA98, TA1535および TA1537株および大腸菌 WP2uvrA株では検体による復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。しかし、TA102株においては、検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を越えて濃度依存的に増加した。

一方、S 9 Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照であるメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、マイトマイシンC、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、ベンゾ [a] ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、オキシリニック酸原体は本試験条件下で変異原性を有すると結論した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S 9 Mix	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	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 <sup>a)</sup>		-	95 106	7 5	148 187	21 12	30 29	11 11
オキシリニック酸 原体	0.05	-	98 88	11 12	147 194	18 15	23 21	9 6
	0.1	-	101 106	11 10	189 216	22 18	25 26	7 10
	0.2	-	111 107	13 8	183 228	21 16	27 16	13 5
	0.5	-	141 89	11 11	301 337	23 21	32 26	8 12
	1	-	57 * 53 *	9 * 7 *	329 578	22 18	13 * 7 *	7 * 6 *
	2	-	T T	T T	T T	T T	T T	T T
陽性対照		-	340 <sup>b)</sup> 393	382 <sup>c)</sup> 342	771 <sup>d)</sup> 719	316 <sup>e)</sup> 461	210 <sup>f)</sup> 228	1090 <sup>g)</sup> 1295
溶媒対照 <sup>a)</sup>		+	80 89	16 13	198 232	19 19	30 36	15 11
オキシリニック酸 原体	0.1	+	61 82	10 11	163 258	19 16	36 42	10 17
	0.2	+	75 80	11 12	145 259	25 18	38 42	16 11
	0.5	+	81 100	12 11	228 254	24 20	37 37	15 14
	1	+	95 103	10 10	484 460	19 30	32 40	14 19
	2	+	115 88	11 7	750 825	28 27	36 38	23 23
	5	+	T T	T T	T T	T T	T T	T T
陽性対照		+	578 <sup>h)</sup> 710	247 <sup>i)</sup> 270	1716 <sup>j)</sup> 1879	538 <sup>k)</sup> 549	621 <sup>l)</sup> 657	276 <sup>m)</sup> 271

- a): 1%炭酸ナトリウム水  
 b): メタンスルホン酸メチル  
 c): アジ化ナトリウム  
 d): マイトマイシンC  
 e): N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン  
 f): 2-ニトロフルオレン  
 g): 9-アミノアクリジン  
 h): ペンゾ[a]ピレン  
 i): 2-アミノアントラセン  
 j): 2-アミノアントラセン  
 k): 2-アミノアントラセン  
 l): ペンゾ[a]ピレン  
 m): ペンゾ[a]ピレン  
 \* : 致死作用が認められた  
 T : 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可

- 200 $\mu\text{g}/$ プレート  
 0.5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 1 $\mu\text{g}/$ プレート  
 2 $\mu\text{g}/$ プレート  
 1 $\mu\text{g}/$ プレート  
 80 $\mu\text{g}/$ プレート  
 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 2 $\mu\text{g}/$ プレート  
 20 $\mu\text{g}/$ プレート  
 20 $\mu\text{g}/$ プレート  
 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 5 $\mu\text{g}/$ プレート

(2) オキシリニック酸原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (V79)

を用いた遺伝子突然変異性試験

(資料9-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1986年 [GLP対応]

検体：オキシリニック酸原体

試験方法：チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (V79) を用い、薬物代謝酵素系 (S 9 Mix) の存在下および非存在下で検体の遺伝子突然変異性を検討した。

検体の処理は、約24時間前培養した細胞に5時間行い、処理した細胞を処理後1日目と4日目に継代し、7日目に6-チオグアニン (6-TG) を含む培地に交換して、6-TG感受性から6-TG耐性への突然変異を指標として突然変異細胞を検出した。また突然変異率を算出するため上記継代細胞 (100個) を培養し、コロニーを形成させ、コロニー形成率を求めた。

なお、別途検体の処理による細胞に対する毒性 (細胞生存率) も検討した。

試験結果：結果を次頁の表に示す。

検体の細胞に対する毒性は本試験条件下においては認められず、またS 9 Mixの存在下および非存在下いずれにおいてもコロニー形成率は90%以上であった。

検体処理群の突然変異率は、S 9 Mix存在下および非存在下いずれも溶媒対照群と差はなかった。一方陽性対照である9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン (S 9 Mix存在下) およびN-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (S 9 mix非存在下) はいずれも突然変異の有意な増加を誘発した。

以上の結果からオキシリニック酸原体は本試験条件下において突然変異性はないと結論した。

化合物	S 9 Mix	濃度 (M)	a) 細胞生存率 (%)	b) コロニー形成率 (%)	c) 突然変異率 ( $\times 10^{-6}$ )
溶媒対照 <sup>d)</sup>	-	0	100	92.0	12.3
オキシリニック酸	-	$3 \times 10^{-5}$	111	99.8	13.0
原体	-	$1 \times 10^{-4}$	104	90.0	10.4
	-	$3 \times 10^{-4}$	102	102.2	10.8
	-	$1 \times 10^{-3}$ <sup>e)</sup>	94	94.4	12.0
陽性対照 <sup>f)</sup>	-	$3 \times 10^{-6}$	95	91.4	218.1 <sup>**</sup>
溶媒対照 <sup>d)</sup>	+	0	100	104.4	13.4
オキシリニック酸	+	$3 \times 10^{-5}$	98	94.4	10.6
原体	+	$1 \times 10^{-4}$	97	101.2	14.5
	+	$3 \times 10^{-4}$	93	99.6	14.4
	+	$1 \times 10^{-3}$ <sup>e)</sup>	91	102.4	15.0
陽性対照 <sup>g)</sup>	+	$3 \times 10^{-5}$	94	95.6	134.9 <sup>**</sup>

a); 化合物処理直後の生存細胞数, 溶媒対照の値を100%として示す。

b); 培地中のコロニー数/培地に播種した細胞数 $\times 100$

c);  $6-TG$ を含む培地中のコロニー数/ $6-TG$ を含む培地中に播種した細胞数 $\times 1$ /コロニー形成率

d); 1%  $Na_2CO_3$  溶液 (最終濃度  $Na_2CO_3$  0.04%)

e); 検体の析出有り

f); N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

g); 9, 10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン

\*\*);  $P < 0.01$ , 有意差検定はKastenbaum & Bowmanの方法で行った。

2) 染色体異常誘発性

- (1) オキシリニック酸原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞を用いた in vitro 染色体異常試験

(資料9-3)

試験機関：野村生物科学研究所  
報告書作成年：1988年 [G L P対応]

検体：オキシリニック酸原体

試験方法：チャイニーズハムスター（雌）の肺由来の樹立細胞株CHLを用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系（S 9 Mix）の存在下および非存在下で検体を処理した後、染色体標本作製し、顕微鏡下で観察した。

検体の処理時間はS 9 Mix存在下では6時間、非存在下では6、24および48時間とした。

試験結果：染色体異常の観察に先立ち、各処理群の分裂指数および多倍体細胞を調べた結果、高濃度域においては、死細胞の増加、分裂像の不鮮明、分裂像が少ないことから染色体の観察が不可能であった。そこで各処理群とも染色体の観察が可能な上位3濃度を選び、それらの標本を精査した。

その結果を次頁に要約した。

検体はS 9 Mix非存在下において、2.5mMという高用量の24時間および48時間処理によりギャップや切断を主とした染色体異常を有意に増加させた。

一方陽性対照であるマイトマイシンC（S 9 Mix非存在下）およびジメチルニトロサミン（S 9 Mix存在下）は、いずれも染色体異常の有意な増加を引き起こした。

以上の結果より、本実験条件下ではオキシリニック酸原体は微弱ながら染色体異常を誘発すると結論された。



a) 時間 (h)	処理濃度 (mM)	S9Mix	構造異常を有する細胞数						染色体b) 異常をもつ 細胞数		c) 倍数体 細胞 (%)	d) 糸 分裂 指 数
			ギャップ	染色分体型		染色体型		その他	TA	TAG		
				切断	交換	切断	交換					
6-18	無処理	-	0	2	0	0	0	0	2	2	0	117
	溶媒対照 <sup>e)</sup>	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99
	キノリン酸 原体 0.63	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	90
	1.25	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100
	2.5	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	69
	陽性対照 <sup>f)</sup>	-	3	24	53	2	3	2	61**	64**	0	55
	無処理	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	130
	溶媒対照 <sup>e)</sup>	+	1	1	0	0	0	0	1	2	0	149
	キノリン酸 原体 1.25	+	2	0	0	0	0	0	0	2	0	115
	2.5	+	0	1	1	0	0	0	2	2	0	114
	5.	+	0	1	0	0	0	0	1	1	1	104
陽性対照 <sup>g)</sup>	+	1	27	54	1	10	4	92**	92**	0	73	
24-0	無処理	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94
	溶媒対照 <sup>e)</sup>	-	1	0	0	0	0	0	0	1	1	98
	キノリン酸 原体 0.63	-	0	1	0	0	0	0	1	1	1	48
	1.25	-	2	3	0	0	0	0	3	5	0	29
	2.5	-	2	4	1	1	0	0	6*	8	1	19
	陽性対照 <sup>h)</sup>	-	4	15	36	0	1	1	47**	50**	0	64
48-0	無処理	-	1	1	0	0	0	0	1	2	0	83
	溶媒対照 <sup>e)</sup>	-	1	0	0	1	0	0	1	2	0	55
	キノリン酸 原体 0.63	-	1	3	0	0	0	0	3	4	0	35
	1.25	-	2	2	1	0	0	0	3	5	0	48
	2.5	-	9	21	3	1	0	0	23**	31**	0	52
	陽性対照 <sup>i)</sup>	-	3	14	26	5	3	0	42**	44**	1	65

a); 処理時間-回復時間

e);  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0.1%

b); 各濃度当り200個の細胞を観察

f); マイトマイシンC  $3.74 \times 10^{-4}$  mM

TA: ギャップを除く異常をもつ細胞

g); ジメチルニトロサミン 3.37 mM

TAG: ギャップを含む異常をもつ細胞

h); マイトマイシンC  $15.0 \times 10^{-5}$  mM

c); 有糸分裂像をもつ細胞100個当りの数

i); マイトマイシンC  $7.48 \times 10^{-5}$  mM

d); 細胞1000個当りの有糸分裂像をもつ細胞

\* ;  $P < 0.05$ , \*\*;  $P < 0.01$ , 有意差検定はFisherの直接確率計算法で行った。

(2) オキシリニック酸原体の Maus 骨髄細胞を用いた小核試験

(資料9-4)

試験機関：野村生物科学研究所

報告書作成年：1987年[G.L.P対応]

検体：オキシリニック酸原体

試験方法：9週令の ddY 系雄マウスを 1 群 6 匹用い、オリーブ油に懸濁させた検体を 0, 375, 750 および 1500 mg/kg の用量で腹腔内投与して、24, 48, および 72 時間後に屠殺した。屠殺後大腿骨を摘出し、常法に従い骨髄細胞の塗抹標本を作製し、顕微鏡下で観察した。

試験結果：

薬物	投与量 (mg/kg)	処理時間 (時間)	多染性赤血球数 / 正染性赤血球数 (比)	小核を有する正染性赤血球数 / 正染性赤血球数 (%)	小核を有する多染性赤血球数 / 多染性赤血球数 (%)
オリーブ油 (溶媒対照)	0	24	0.90 ± 0.41	0.3 ± 0.8	1.2 ± 1.2
		48	0.94 ± 0.29	1.0 ± 1.3	1.5 ± 1.4
		72	0.87 ± 0.24	1.2 ± 1.2	2.3 ± 1.2
オキシリニック酸原体	375	24	0.56 ± 0.24	1.3 ± 1.4	1.2 ± 1.2
		48	1.04 ± 0.41	0.7 ± 0.8	0.7 ± 0.8
		72	0.99 ± 0.25	1.0 ± 1.1	2.2 ± 1.7
	750	24	0.69 ± 0.14	1.2 ± 0.8	1.0 ± 0.9
		48	0.51 ± 0.25*	1.5 ± 1.4	2.0 ± 0.6
		72	0.87 ± 0.51	0.5 ± 0.5	1.5 ± 1.5
	1,500	24	0.86 ± 0.39	1.3 ± 2.0	2.7 ± 1.0*
		48	0.55 ± 0.29	0.6 ± 0.5	1.0 ± 1.0
		72	1.32 ± 0.50	0.8 ± 1.0	2.0 ± 2.8
マイトマイシンC (陽性対照)	2	24	1.00 ± 0.32	0.8 ± 1.0	55.7 ± 36.3**

正染性および多染性赤血球は、いずれも各動物1,000個の細胞を観察した。

表中の数字は平均値 ± 標準偏差を示す。

\*; P < 0.05, \*\*; P < 0.01, 有意差検定はKastenbaum & Bowmanの方法で行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

多染性赤血球における小核の出現頻度を見た場合、1500mg/kgの24時間処理群で溶媒対照群と比較して統計的に有意な増加が認められた。しかし、この値は72時間処理の溶媒対照群の値に近く、また、バックグラウンド値の範囲内（個体あたり、 $1.64 \pm 1.17\%$ 、 $n = 306$ ；平均で $1.64 \pm 0.72\%$ 、 $n = 54$ ）にあり、検体の影響とは考えられなかった。また正染性赤血球数に対する多染性赤血球数の比において、検体投与による減少傾向が24および48時間処理群（750mg/kg、48時間処理で有意）に認められたが、特定の用量相関性はなかった。

一方、陽性対照であるマイトマイシンC（2mg/kg）は有意に小核を誘発した。

以上の結果から、オキシリニック酸原体はマウス骨髄赤血球に小核を誘発しないと結論した。

### 3) DNA損傷誘発性

#### (1) オキシリニック酸原体の細菌を用いたDNA修復試験

(資料9-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年[GLP対応]

検体：オキシリニック酸原体

試験方法：Bacillus subtilis (枯草菌) のDNA組換修復欠損株 (M45) と野生株 (H17) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9) の存在下および非存在下で、胞子法を用いDNA損傷誘発性を検定した。なお検体は1%炭酸ナトリウム水に溶解して用いた。

試験結果：試験結果を次頁の表に示す。

検体処理により、S9存在下および非存在下いずれにおいてもM45株とH17株の生育阻止に明瞭な差が認められた。

一方、陰性対照として用いたカナマイシンでは、両株に同程度の生育阻止を認め、また陽性対照であるマイトマイシンC (S9非存在下)、ステリグマトシスチン (S9存在下) では両株の間に著明な生育阻止の差を生じた。

以上の結果から、オキシリニック酸原体は本試験条件下でDNA損傷誘発性を有すると結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

薬物	濃度 μg/ディスク	S 9 非存在下			S 9 存在下			
		生育阻止円径(mm)		差 (mm)	生育阻止円径(mm)		差 (mm)	
		M45	H17		M45	H17		
a) 溶媒対照	0	<8	<8	0	<8	<8	0	
		<8	<8	0	<8	<8	0	
オキシリニック酸 原体	0.05	10.0	<8	2.0	<8	<8	0	
		11.0	<8	3.0	<8	<8	0	
	0.1	18.1	<8	10.1	13.5	<8	5.5	
		16.1	<8	8.1	12.2	<8	4.2	
	0.2	19.6	10.8	8.8	17.1	9.4	7.7	
		21.5	10.8	10.7	19.4	8.8	10.6	
	0.5	29.8	17.1	12.7	25.7	12.4	13.3	
		30.4	15.5	14.9	28.0	14.0	14.0	
	1	33.8	19.9	13.9	31.4	18.5	12.9	
		34.9	20.2	14.7	33.2	19.3	13.9	
	2	39.5	25.2	14.3	35.3	24.2	11.1	
		39.1	25.0	14.1	37.4	23.4	14.0	
	5	45.5	29.7	15.8	42.9	28.0	14.9	
		45.3	29.5	15.8	43.4	28.3	15.1	
	カナマイシン	3	20.9	20.1	0.8	17.3	16.9	0.4
			20.4	22.6	-2.2	19.9	22.2	-2.3
マイトマイシンC	0.3	43.9	31.4	12.5	/ b)	/	/	
		49.6	34.3	15.8	/	/	/	
ステリガマトシスチン	3	/	/	/	13.7	<8	5.7	
		/	/	/	13.1	<8	5.1	

a): 1%炭酸ナトリウム水

b): 試験を実施しなかった。

表中の数字はそれぞれ2枚のディスクの平均値を示す。

(6) オキシリニック酸原体のラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期DNA合成試験

(資料9-6)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990年〔GLP対応〕

検体：オキシリニック酸原体

試験方法：検体は1%炭酸ナトリウム水溶液（溶媒）に溶解して用いた。処理濃度は溶解限界である300  $\mu$ g/mlを最高濃度とし、以下100、30、10および3  $\mu$ g/mlの5濃度を選択した。

肝細胞の調製：SD系雄ラット（7週令、体重240～294g）の肝臓をコラゲナーゼ溶液で灌流した後摘出し、肝細胞を分離し、氷冷したウィリアムスE培地（WME）中（10%牛胎児血清（FBS）を含む）に懸濁した。肝細胞は生存率70%以上のものを使用した。

培養：細胞濃度を $2.5 \times 10^5$ 個/mlに調製し、細胞毒性試験においては、6穴マルチプレートの各穴に2mlずつ播種し、5%CO<sub>2</sub>大気下、37℃の条件で2時間培養した。また、不定期DNA合成（UDS）標本（プレート）作製に当たっては、サーモノックスカバーグラスを各穴に1枚ずつ入れ、その上に細胞浮遊液を2mlずつ播種し、同様に培養し、細胞をカバーグラス上に付着させた。

細胞毒性試験：2時間培養した肝細胞をWMEで洗浄した後、各穴にWME（2ml）および検体の各濃度液または溶媒（60  $\mu$ l）を加え18時間処理（5%CO<sub>2</sub>大気下、37℃）した。処理した細胞は、洗浄後、マルチプレート底面より遊離させ、細胞浮遊液とした。トリパンブルー色素排除法により生細胞および死細胞を血球計算板を用いて、顕微鏡下に計測して肝細胞生存率を求めた。

UDS試験：2時間培養した肝細胞をWMEで洗浄した後、各穴にWME（2ml）、<sup>3</sup>H-チミジン溶液（20  $\mu$ l、最終濃度 370KBq/ml）および検体の各濃度液（60  $\mu$ l）を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(60  $\mu$ l) を加え、18時間処理 (5% CO<sub>2</sub> 大気下、37°C) した。溶媒対照群、陽性対照群 (2-アセチルアミノフルオレン、2AAF, 最終濃度: 0.05  $\mu$ g/ml) も同時に処理した。他に溶媒の添加による pH の上昇の影響を確認するため、<sup>3</sup>H-チミジン処理のみの無処理群を設けた。

処理後、細胞は洗浄、低張処理 (1% クエン酸ナトリウム溶液、10分間) し、氷冷固定液 (エタノール/酢酸=3/1) で固定した。

得られた細胞標本を写真用乳剤に浸して乳剤の被膜を作り、暗箱中で1週間曝露 (4°C) した後現像し、<sup>3</sup>H-チミジン取り込み部位を銀粒子として検出し、更に細胞をヘマトキシリンおよびエオジン Y で染色し、UDS の測定に供した。

UDS の測定は各標本から50個の細胞を観察して行なった。観察は顕微鏡下に行ない、

銀粒子数の測定にはコロニーアナライザーを用いた。コロニーアナライザーでは核銀粒子面積と細胞質銀粒子面積 (核に隣接した核と同じ面積分の細胞質上に現われた銀粒子面積の範囲) を測定し、銀粒子面積と銀粒子数との相関式を用いて、核銀粒子数と細胞質銀粒子数を求めた。

#### 試験結果：

細胞毒性試験：結果は次頁の通りであり、300  $\mu$ g/ml 処理群で形態的に肝細胞の伸展を阻害するという軽度の毒性を示したが、生存率の低下は認められなかった。

化合物	処理濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均肝細胞 生存率 (%)	溶媒対照比 (%)
溶 媒 <sup>a)</sup>	—	72.2	100
ナリニク酸原体	3	74.0	102.5
	10	60.4	83.6
	30	70.9	98.2
	100	70.3	97.3
	300	71.3	98.8

a) : 1%炭酸ナトリウム水溶液 (最終炭酸ナトリウム濃度 : 0.03%)

UDS試験 : 上記の結果から本試験の検体処理濃度は、最高濃度を300 $\mu\text{g/ml}$ とし、以下同様の濃度を設定した。結果は次頁の表に示す通りである。

検体の100および300 $\mu\text{g/ml}$ 処理群では、核内銀粒子数 (核銀粒子数-細胞質銀粒子数) および核内銀粒子数5以上の細胞の割合が溶媒対照群と比べて有意に増加した。

しかし、銀粒子数を核と細胞質に分けて考察すると、核銀粒子数は溶媒対照群と比べて有意な増加を示さず、一方、細胞質銀粒子数は300 $\mu\text{g/ml}$ 処理群で有意な低下を、100 $\mu\text{g/ml}$ 処理群では有意ではないものの低値を示した。更にラット初代培養肝細胞の核のみを分離しUDSを測定した試験 (資料9-7) において、分離核の銀粒子数は溶媒対照群と差がなかったことを併せ、本試験で認められた核内銀粒子数および核内銀粒子数5以上の細胞の割合の増加は、細胞質銀粒子数の低下によってもたらされた見かけ上の増加であり、核における本質的なUDS誘発によるものではないと考えられた。

他方、陽性対照の2-AAFは、核内銀粒子数、核内銀粒子数5以上の細胞の割合および核銀粒子数すべてに有意な増加を誘発した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

化合物	処理濃度 μg/ml	a)	b)	核 銀 粒 子 数	細胞質 銀粒子数	UDS陽性 細胞の割合
		平均肝細胞 生存率(%)	核 内 銀粒子数			
a) 溶 媒	—	100	-5.7	23.6	29.4	2/100
オキシソ リニック 酸原 体	3	80.3	-4.7	17.0	21.7	8/100
		101.9	-4.8	20.6	25.4	7/100
	10	92.9	-4.2	18.4	22.5	5/100
		92.6	-8.7	23.4	32.1	2/100
	30	91.7	-2.6	18.0	20.6	6/100
		97.4	-3.4	23.7	27.1	10/100
100	88.3	-3.2	20.2	23.4	6/100	
	78.2	-1.5*	21.4	22.9	16/100	
300	91.5	3.2**	22.2	19.1	39/100#	
	92.7	5.8**	22.4	16.6*	49/100#	
e) 2-AAF	0.05	97.0	5.6**	20.7	15.0\$	53/100#
		116.9	14.7**	53.4**	33.7	90/100#
無処置	—	100.6	17.4	54.5**	33.5	92/100#
		104.0	-3.2	23.7	26.9	3/100
			-2.3	16.0	18.3	4/100

表中の数値は、上段に試験Ⅰ、下段に試験Ⅱの成績を示す。

a): 溶媒対照を100とした。

b): 核銀粒子数-細胞質銀粒子数

c): 核銀粒子数5以上の細胞数/観察した細胞数

d): 1%炭酸ナトリウム水溶液(最終炭酸ナトリウム濃度:0.03%)

e): 2-アセチルアミノフルオレン

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  [Student's t検定(分散分析  $p < 0.05$ )]

\$:  $p < 0.05$  [Student's t検定(分散分析  $p = 0.96907$ )]

#: 核内銀粒子数5以上の細胞の割合が20%以上

以上の結果から、オキシソリニック酸原体は、本試験条件下でラット肝細胞に対し不定期DNA合成を誘発せず、DNA損傷活性を有しないと結論した。

(7) オキシリニック酸原体の核分離法を用いた *in vitro* 不定期DNA合成試験

(資料9-7)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990年

検体：オキシリニック酸原体

試験方法：検体は1%炭酸ナトリウム水溶液（溶媒）に溶解して用いた。処理濃度は100  
および300  $\mu\text{g}/\text{ml}$ とした。

肝細胞の調製：SD系雄ラット（7週令、体重260g）の肝臓をコラゲナーゼ溶液で灌  
流した後摘出し、肝細胞を分離し、氷冷したウィリアムスE培地（WME）中（10%  
牛胎児血清を含む）に懸濁した。使用した肝細胞の生存率は75.9%であった。

培養：細胞濃度を $2.5 \times 10^5$ 個/mlに調製し、核分離標本作製用として10cmシャーレに  
細胞浮遊液10mlずつ播種し、5%CO<sub>2</sub>大気下、37℃の条件で2時間培養した。  
また、不定期DNA合成（UDS）標本（プレート）作製に当たっては、6穴  
マルチプレートの各穴にサーマノックスカバーグラスを1枚ずつ入れ、その上  
に細胞浮遊液を2mlずつ播種し、同様に培養し、細胞をカバーグラス上に付着  
させた。

化合物および<sup>3</sup>H-チミジン処理：上記のそれぞれ2時間培養した肝細胞をWMEで洗浄  
し、WME、<sup>3</sup>H-チミジン溶液（最終濃度370 KBq/ml）および検体の各濃度液  
をシャーレもしくはマルチプレートの各穴に添加して、18時間処理（5%CO<sub>2</sub>  
大気下、37℃）した。溶媒対照群（1%炭酸ナトリウム水溶液）および陽性  
対照群（2-アセチルアミノフルオレン、2-AAF、最終濃度：0.05  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）も同  
時に処理した。

標本の作製：核分離標本については、上記処理した肝細胞を2mMチミジンを含むリン  
酸緩衝生理食塩水で洗浄後かき取った。その後低温下（4℃）で遠心分離—低

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

張処理 (10mM Tris-HCl, 5mM MgCl<sub>2</sub>, 10分間) - ホモジナイズ - Triton X - 100 添加 - 再ホモジナイズ - 遠心分離してペレット状の細胞を得た。このペレットをシヨ糖溶液 (最終濃度 1.62M) 3 ml中に懸濁し、その懸濁液 3 mlの下に 2.3Mシヨ糖溶液を 1 ml注入し、その懸濁液 1 mlを遠心分離 (126000×g) した。上清を捨て、得られたペレットを用いて塗抹標本を作製し、固定液で固定した。

UDS 標本については、細胞を洗浄、低張処理 (1%クエン酸ナトリウム溶液、10分間) し、氷冷固定液 (エタノール/酢酸 = 3/1) で固定した。

作製した標本を写真用乳剤に浸して乳剤の被膜を作り、暗箱中で1週間曝露 (4℃) した後現像し、<sup>3</sup>H-チミジン取り込み部位を銀粒子として検出し標識し、更に細胞をヘマトキシリンおよびエオジン Y で染色した。

観察：核分離標本およびUDS 標本とも、各標本から50個の細胞を観察した。観察は顕微鏡下に行ない、核分離標本では分離した核の上に現われる銀粒子数をカウントした。UDS 標本の銀粒子数の測定にはコロニーアナライザーを用いた。コロニーアナライザーでは核銀粒子面積と細胞質銀粒子面積 (核に隣接した核と同じ面積分の細胞質上に現われた銀粒子面積) を測定し、銀粒子面積と銀粒子数との相関式を用いて、核銀粒子数と細胞質銀粒子数を求めた。

試験結果：

核分離標本：検体100および300  $\mu\text{g/ml}$  処理群の銀粒子数は、それぞれ24.3および26.1であり、溶媒対照群 (26.7) と有意な差はなかった。一方、陽性対照の2-A AFは有意な銀粒子数の増加 (94.9) を引き起こした ( $p < 0.01$ , Student's t 検定)。

UDS標本：結果は次頁の表に示す通りである。

検体の100および300  $\mu\text{g/ml}$  処理群とも、核内銀粒子数 (核銀粒子数 - 細胞質銀粒子数) および核内銀粒子数5以上の細胞の割合が溶媒対照群と比べて有意に増加した。

しかし、銀粒子数を核と細胞質に分けて見ると、核銀粒子数は溶媒対照群と同程度で、増加は認められず、反対に細胞質銀粒子数の有意な低下が認められた。

これらの結果は先の試験結果 (資料9-6) と一致していた。

他方、陽性対照の2-A AFでは、核内銀粒子数および核銀粒子数についてはデータにバラツキが大きかったため、分散分析による統計的有意差は認められなかった。しかし、核内銀粒子数、核銀粒子数および核内銀粒子数5以上の細胞の割合はすべて増加傾向を示した。

以上の結果から、UDS標本における検体処理群で認められた核内銀粒子数および核内銀粒子数5以上の細胞の割合の増加は、細胞質銀粒子数の低下によってもたらされた見かけ上の増加であり、核内における本質的なUDS誘発によるものではないと判断した。オキソリニック酸原体は、本試験条件下においてラット肝細胞に対して不定期DNA合成を誘発せず、DNA損傷活性を示さないと結論した。

化合物	処理濃度 μg/ml	核分離標本	UDS標本 (常法通り)			
		銀粒子数	a) 核内 銀粒子数	核銀粒子数	細胞質 銀粒子数	b) UDS 陽性細胞 の割合
c) 溶媒	—	26.7	-4.2	24.4	28.6	7/100
ポリニック 酸原体	100	24.3	2.5*	21.6	19.1**	37/100#
	300	26.1	7.1**	23.2	16.1**	64/100#
d) 2-AAF	0.05	94.9**	15.3\$	44.5	26.4	87/100#

a): 核銀粒子数 - 細胞質銀粒子数

b): 核内銀粒子数 5 以上の細胞数 / 観察した細胞数

c): 1% 炭酸ナトリウム水溶液 (最終炭酸ナトリウム濃度: 0.03%)

d): 2-アセチルアミノフルオレン

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$  [Student's t検定 (分散分析  $p < 0.05$ )]

\$:  $p < 0.05$  [Student's t検定 (分散分析  $p = 0.069$ )]

#: 核内銀粒子数 5 以上の細胞の割合が 20% 以上

(8) オキシリニック酸原体のマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 姉妹染色体交換試験

(資料9-8)

試験機関: Hazleton Washington, Inc.

報告書作成年: 1991年[GLP対応]

検体: オキシリニック酸原体

試験動物: ICR系マウス (約9週齢、体重; 雄 31.0~42.5g、雌 21.8~32.9g)、  
1群雌雄各5匹

試験方法: 動物の皮下にCO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (70/30)混合ガスによる麻酔下で5-ブロモデオキシウリジン (BrdUrd錠、50mg) を移植し、その約1時間後にコーンオイルに懸濁した検体375、750および1500mg/kgを10ml/kgの割合で1回経口投与した。移植24時間後、動物を屠殺し両脛骨の骨髄細胞を採取して骨髄染色体標本を作製し、BrdUrd存在下での細胞周期および染色分体交換 (SCE) の頻度を顕微鏡下で観察した。  
対照群にはコーンオイル (経口投与) を、陽性対照群にはシクロホスファミド (CP、10mg/kg、腹腔内投与) をそれぞれ投与し、同様に処理した。  
なお、動物には屠殺約2時間前にコルヒチン処理 (2mg/kg、腹腔内投与) を行った。

試験結果: 検体投与の影響と考えられる一般状態の変化として、円背位が750mg/kg群雌の3例に、1500mg/kg群の全例に観察された。

細胞周期像およびSCEE頻度の観察結果は次頁の表に示した。

雌雄マウスいずれにおいてもSCE頻度の増加は認められなかった。なお、雄マウスにおいて、750mg/kg群で細胞周期の有意な遅延 (平均世代時間の延長) が認められたが、用量依存性のない変化で、検体投与の影響とは考えられなかった。

一方、陽性対照としたCP群では、雌雄とも有意なSCE頻度の増加を誘発した。

以上の結果より、本実験条件下でオキシリニック酸原体はマウス骨髄細胞において姉妹染色分体交換を誘発しないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

性	化合物	投与量 (mg/kg)	動物数	AGT <sup>a)</sup>	SCEの頻度	
					A <sup>b)</sup>	B <sup>c)</sup>
雄	コーンオイル オキソリニック酸	— <sup>d)</sup>	5	13.93	4.43	0.11
		375	4	15.81	4.58	0.12
		750	4	19.58 *	5.25	0.13
		1500	5	15.82	5.48	0.14
	シクロホスファミド	10	5	19.10 *	14.84 *	0.37 *
雌	コーンオイル オキソリニック酸	— <sup>d)</sup>	5	14.27	5.11	0.13
		375	5	13.81	4.59	0.13
		750	5	15.08	6.06	0.15
		1500	5	14.37	4.72	0.12
	シクロホスファミド	10	5	15.94	11.91 *	0.34 *

表中の数値は平均値を示す。

$$a) : \text{AGT (平均世代時間)} = \frac{\text{BrdUrd暴露時間}}{\text{平均細胞周期数}}$$

平均細胞周期数； $M_1$ の頻度 $\times 1 + M_2$ の頻度 $\times 2 + M_3$ の頻度 $\times 3$

$M_1$  ; BrdUrd存在下で細胞周期を1回経過した細胞

$M_2$  ; BrdUrd存在下で細胞周期を2回経過した細胞

$M_3$  ; BrdUrd存在下で細胞周期を3回経過した細胞

b) : 細胞当たりの姉妹染色分体交換の頻度

c) : 染色体当たりの姉妹染色分体交換の頻度

d) : 10 ml/kg

\* :  $p < 0.05$

## 10. 生体の機能に及ぼす影響

### (1) オキシリニック酸原体の生体の機能に及ぼす影響に関する試験

(資料10)

試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1988年[GLP対応]

検体：オキシリニック酸原体

試験動物：ICR系マウス (体重 雄 28~42g、雌 22~29g)

Fischer 344 ラット (体重 雄 190~210g)

Hartley系モルモット (体重 雄 470~610g)

日本白色種ウサギ (体重 雄 2.1~2.8kg)

適用方法：生体内試験においては、検体を1%Tween80水溶液に懸濁し、10ml/kgの割合で投与した。対照群には同容量の1%Tween80水溶液を投与した。

試験管内試験では、検体をDMSO (Dimethyl sulfoxide) もしくはNaOH水溶液 (PH約11に調整) に溶解して使用した。

試験項目および試験結果：

#### 1) マウスの一般症状に対する作用

方法：1群雌雄各3匹のマウスに検体を0、4.9、19.5、78.1、313、1250および5000mg/kg腹腔内投与し、経時的にIrwin法に従って一般症状を観察した。

結果：検体の投与により、四肢・腹をなめる、給餌器・金床をかむなどの常同行動が観察された(雄313mg/kg以上、雌1250mg/kg以上)。またその他の症状として、認知力、気分、運動性の上昇、円背位、運動失調、筋緊張の低下、反射亢進、自律神経症状の異常が雄313mg/kg以上、雌78.1mg/kg以上の投与により観察された。

死亡は上記症状ののち鎮静、昏睡状態を示唆する状態となり雌雄とも1250mg/kg以上の投与量において認められた。生存動物は投与後5日以内に回復した。

#### 2) ウサギの一般症状に対する作用

方法：1群3匹の雄ウサギに検体を0、78.1、313、1250および5000mg/kg経口投与し、経時的に一般症状を多元観察した。

結果：5000mg/kgにおいて、投与8時間後に呼吸数の増加が疑われたほかには検体の投与に起因すると思われる変化は認められなかった。



3) マウスのヘキソバルビタール睡眠に対する作用

方法：1群10匹の雄マウスに検体を0, 4.9, 19.5, 78.1, 313, 1250および5000mg/kg腹腔内投与し, その2時間後にヘキソバルビタール(100mg/kg)を腹腔内投与し, 正向反射の消失を示標として睡眠時間を測定した。

結果：睡眠時間は対照群が63分であったのに対し, 313, 1250および5000mg/kg群それぞれ134, 162および209分となり, 有意な睡眠時間の延長が認められた。78.1mg/kg以下の群では変化は認められなかった。

4) ウサギの脳液に対する作用

方法：検体投与前日に電極装着手術により前頭部(FC), 頭頂部(PC)および後頭部(OC)に単極の皮質電極を装着した雄ウサギを1群3匹使用した。

脳液測定時ウサギは頭部保定器で保定し, 脳液は3種類の誘導方法(FC-PC, PC-OC, OC-FC)によって検体投与前, 投与0.5, 1, 2, 4, 8時間後およびその後は1日1回7日目まで測定した。

検体は0, 313, 1250および5000mg/kgを経口投与した。

結果：各投与群のいずれの測定時においても検体の投与に起因すると思われる脳液の変化は認められなかった。

5) ウサギの体温に対する作用

方法：1群3匹の雄ウサギを用い, その肛門内7cmにサーミスター温度計を挿入し, 体温を検体投与前, 投与0.5, 1, 2, 4, 8時間後およびその後は, 1日1回7日目まで測定した。

検体は0, 313, 1250および5000mg/kgを経口投与した。

結果：各投与群のいずれの測定時においても検体の投与による変化は認められなかった。

6) ウサギの呼吸, 血圧, 心電図に対する作用

方法：ウレタン麻酔した1群3匹の雄ウサギに検体を0, 313, 1250および5000mg/kg経口投与した。呼吸は気管に挿入したカニューレにサーミスター型ピックアップを付け記録し, 呼吸数はデジタルカウンターを用いて計測した。血圧は股動脈にカニューレを挿入し, 高圧トランジューサーを介して描記し, 最高, 最低, 平均血圧値をデジタルメータにより計測した。心電図は肢第II誘導法により記録し, 心拍数はデジタルカウンターを用い, 血圧変化から計測した。

結果：5000mg/kg群の投与1時間目に最高血圧の軽微な低下が認められたのみで, その他の項目には検体の投与による変化は認められなかった。

## 7) モルモット摘出輸精管に対する作用

方法：雄モルモットから摘出した輸精管標本をマグヌス法に従いKrebs Ringer液（37℃）中に懸垂し、その収縮を等尺性に記録した。

検体を添加した際の直接的な作用を調べたほか、ノルアドレナリン（ $5 \times 10^{-5}$  g/ml）および高カリウムイオン（100mM）による収縮反応に対する検体の作用を検討した。各試験はそれぞれ4例の標本を用いて行った。

結果：検体の直接的作用については、DMSO溶液として $10^{-7}$  g/mlを、NaOH水溶液を溶媒（アルカリ性水溶液）として $10^{-7} \sim 10^{-3}$  g/mlまでの濃度を適用したが、いずれも変化は認められなかった。

ノルアドレナリンの収縮反応に対しては、検体のアルカリ性水溶液 $10^{-3}$  g/mlの濃度でその収縮パターンには影響はなかったが、収縮高を約80%増強した。一方、高カリウムイオンの収縮反応には検体の影響はなかった。

## 8) マウスの炭末輸送能に対する作用

方法：1群10匹の一晚絶食した雄マウスを使用した。検体は0, 4.9, 19.5, 78.1, 313, 1250および5000mg/kgを腹腔内投与し、その2時間後に10%炭末懸濁液（溶媒10%アラビヤゴム液）を10ml/kgの割合で経口投与した。マウスを炭末投与30分後に屠殺し小腸を取り出し、小腸全長に対する炭末移動距離の比率を求めた。

結果：313mg/kg以上の投与群において炭末輸送能の有意な抑制が認められた。即ち対照群の炭末輸送能は、小腸全長の68%に及んでいたが、313, 1250および5000mg/kg投与群では、それぞれ44, 21および20%の値を示した。

## 9) モルモット摘出回腸に対する作用

方法：雄モルモットから摘出した回腸標本をマグヌス法に従いKrebs Ringer液（37℃）中に懸垂し、回腸運動を等張性に記録した。

検体を添加した際の直接的な作用を調べたほか、アセチルコリン（ $5 \times 10^{-8}$  g/ml）、ヒスタミン（ $5 \times 10^{-8}$  g/ml）および高カリウムイオン（50mM）による収縮反応に対する検体の作用を検討した。各試験はそれぞれ4例の標本を用いて行った。

結果：検体の $10^{-7} \sim 10^{-4}$  g/mlの濃度適用（DMSO溶液またはアルカリ性水溶液）において明らかな変化は認められなかったが、 $10^{-4}$  g/ml（アルカリ性水溶液）においては、自動運動の亢進がごく軽度認められ、 $10^{-3}$  g/ml（アルカリ性水溶液）では筋の収縮が観察された。

アセチルコリン、ヒスタミンおよび高カリウムイオンの収縮反応に対しては、 $10^{-7}$ ~ $10^{-4}$ g/ml (DMSO溶液またはアルカリ性水溶液) では明らかな変化は認められなかった。 $10^{-3}$ g/ml (アルカリ性水溶液) においては、アセチルコリン、ヒスタミンおよび高カリウムイオン収縮をいずれも抑制した。

#### 10) ラット横隔膜神経筋標本に対する作用

方法：雄ラットから作製した横隔膜筋標本をマグヌス法に従いKreb Ringer液 (37°C) 中に懸垂し、矩形波刺激を神経 (間接刺激) および筋 (直接刺激) に交互に加え、筋収縮に対する検体の影響を検討した。筋収縮は等尺性に記録し、試験は4例の標本を用いて行った。

結果：検体をDMSO溶液として $10^{-6}$ g/ml濃度適用した場合には、変化は認められなかった。アルカリ性水溶液として適用した場合には、 $10^{-7}$ ~ $10^{-6}$ g/mlでは変化を認めず、 $10^{-5}$ g/ml以上の濃度において間接および直接刺激による収縮を共に抑制した。しかし、 $10^{-3}$ g/ml濃度では間接刺激による収縮には影響がみられなかった。

#### 11) ウサギの血液に対する作用

方法：1群3~4匹の雄ウサギに検体を0、313、1250および5000mg/kgを経口投与し、8時間後に採血し、溶血作用および凝固に対する影響を調べた。

溶血作用についてはヘパリン処理血液から得た血漿中のヘモグロビン濃度を測定した血液凝固に対する影響では、クエン酸ナトリウム添加血液から得た血漿を用い、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果：検体の投与に起因する溶血作用は認められず、凝固に対する検体の影響も認められなかった。

以上の如く、オキシリニック酸原体はマウスでは常同行動、運動性の増加を特徴とする種々の神経症状が認められたが、ウサギでは5000mg/kgの経口投与でも明確な症状発現はなく、さらに別途実施したイヌの4週間亜急性経口毒性試験 (資料5-3の予備試験参照) において、最高用量の1000mg/kgでも常同行動はみられなかった。その他、マウスにおいてはヘキソバルビタール睡眠時間の延長および炭末輸送 (腸管運動) の抑制が観察されたのに対し、ウサギでは、脳波、体温、呼吸、血圧、心電図および血液のいずれにも特記すべき影響は観察されなかった。

摘出臓器においては、ノルアドレナリンの輸精管収縮の増強作用、高濃度での回腸の自動運動亢進およびアゴニスト収縮の抑制、骨格筋収縮に対する抑制作用が認められた。

常同行動の発現およびノルアドレナリン作用の増強は、オキシリニック酸原体のカテコールアミン作動性神経への影響が推測された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

オキソリニック酸原体 生体機能への影響に関する試験

中枢神経系	一般症状	マウス 3匹/性/群	腹腔内	0, 4.9, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	<p>≥78.1 mg/kg : [♀]認知力、気分、運動性の上昇、円背位、運動失調、筋緊張の低下、反射亢進、神経症状の異常</p> <p>≥313 mg/kg : [♂]常同行動（四肢・腹をなめる、給餌器・金床をかむなど）、認知力、気分、運動性の上昇、円背位、運動失調、筋緊張の低下、反射亢進、神経症状の異常</p> <p>≥1250 mg/kg : 死亡、[♀]常同行動（四肢・腹をなめる、給餌器・金床をかむなど）</p>
		ウサギ ♂3匹/群	経口	0, 78.1, 313, 1250, 5000	5000 mg/kg : 呼吸数の増加（投与8時間後）
	睡眠	マウス ♂10匹/群	腹腔内	0, 4.9, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	≥313 mg/kg : 睡眠延長作用
	脳波	ウサギ ♂3匹/群	経口	0, 313, 1250, 5000	影響なし
	体温	ウサギ ♂3匹/群	経口	0, 313, 1250, 5000	影響なし
	呼吸・血圧・心電図	ウサギ ♂3匹/群	経口	0, 313, 1250, 5000	5000 mg/kg : 最高血圧の軽微な低下（投与1時間後）
自律神経系	摘出輸精管	モルモット ♂4例/群	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/ml	$10^{-3}$ g/ml : ノルアドレナリンの収縮反応増強(80%)
	炭末輸送能	マウス ♂10匹/群	腹腔内	0, 4.9, 19.5, 78.1, 313, 1250, 5000	≥313 mg/kg : 炭末輸送能の抑制
	摘出回腸	モルモット ♂4例/群	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/ml	<p><math>10^{-4}</math> g/ml (アルカリ性水溶液) : 軽度の自動運動の亢進</p> <p><math>10^{-3}</math> g/ml (アルカリ性水溶液) : 筋収縮、アセチルコリン・ヒスタミンおよび高カリウムイオン収縮の抑制</p>
	横隔膜神経筋	ラット ♂4例/群	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/ml	$10^{-5}$ g/ml : 間接および直接収縮による収縮の抑制
	血液	ウサギ ♂3~4匹/群	経口	0, 313, 1250, 5000	影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

## 2. 原体混在物

### (1) 急性毒性

#### ①オキシソリニック酸原体中の マウスにおける急性経口毒性試験

(資料混1-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1987年 [G L P 対応]

検 体：

試験動物：ICR系マウス（6週令，体重：雄26.4～30.2g，雌20.4～22.6g），

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し，投与液量を変えて，約20時間絶食したマウスに1回経口投与した（最高20ml/kg）。

対照群にはコーンオイルを20ml/kg投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察し，体重は投与直前，投与後7，14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に剖検した。

試験結果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂, ♀ ; 0, 2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀共 ; >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	発現 ; ♂ 1時間後, ♀ 30分後 消失 ; ♂♀共 1日目
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共 2000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀共 5000

中毒症状としては自発運動減少を認めたのみであった。

体重および剖検所見には検体投与による影響は認められなかった。

②オキシリニック酸原体中の

の Maus における急性経口毒性試験

(資料 混 1-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

検体：

試験動物：ICR系マウス（6週令，体重：雄27.5～29.4g、雌19.6～24.0g），

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し，約20時間絶食したマウスに20ml/kgの割合で1回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察し，体重は投与直前，投与後7および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に剖検した。

試験結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂, ♀ ; 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀共 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状の発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀共 5000

中毒症状および死亡は認められず，体重および剖検において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及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

③オキシリニック酸原体中の

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混 1-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検 体：

試験動物：ICR系マウス（6週令，体重：雄26.7～29.2g、雌20.0～22.9g），

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し，約20時間絶食したマウスに20ml/kgの割合で1回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察し，体重は投与直前，投与後7および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に剖検した。

試験結果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂, ♀; 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀共 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状の発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀共 5000

中毒症状および死亡は認められず，体重および剖検においても検体投与による影響は認められなかった。

④オキシリニック酸原体中の のマウスにおける急性経口毒性

(資料 混1-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [G L P対応]

検 体：

試験動物：ICR系マウス（6週令，体重：雄26.9～30.0g，雌20.3～22.1g），

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し，約20時間絶食したマウスに20ml/kgの割合で1回強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察し，体重は投与直前，投与後7および14日に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に剖検した。

試験結果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂, ♀ ; 0, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀共 >5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状の発現なし
最大無作用量 (mg/kg)	♂♀共 5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀共 5000

中毒症状および死亡は認められず，体重および剖検においても検体投与による影響は認められなかった。



⑤オキシリニック酸原体中の

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 混 1-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1989年

検 体：

試験動物：ICR系マウス（6週令，体重：雄；24.8～31.7g，雌；20.0～23.9g），

1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.5%メチルセルローズに懸濁し，約20時間絶食したマウスに10ml/kgの割合で1回経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察し，体重は投与直前，投与後7および14日目に測定した。観察期間終了時に生存していた全ての動物について肉眼的に剖検した。

試験結果：

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	♂♀共 0, 100, 300, 1000, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀共 >2000
死亡開始および終了時間	♂♀共 死亡例なし
症状発現および消失時間	♂： 症状の発現なし ♀： 発現；1時間後，消失；1日目
最大無作用量 (mg/kg)	♂： 2000 ♀： 100
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀共 2000

中毒症状としては雌においてのみ失調性歩行および円背位を認めた。

体重および剖検では検体投与に起因する変化を認めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) 変異原性

① オキシリニック酸原体中の の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 混 2-1)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検 体：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*, TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA株)を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S 9 Mix) の存在下および非存在下で Amesらの方法で変異原性を検討した。  
溶媒として 1%炭酸ナトリウム水を用いた。

試験結果：試験結果を次頁にまとめた。

S 9 Mix非存在下では、TA100, TA102およびWP2uvrA株で復帰変異コロニー数の若干の増加が認められたが、溶媒対照値の 2 倍を越えなかった。S-9 Mix存在下では、TA100 およびTA102株の復帰変異コロニー数の若干の増加と、TA1535およびWP2uvrA株で溶媒対照値の 2 倍を越える濃度依存的な増加が認められた。

一方、S 9 Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照であるメタンスルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、マイトマイシンC、ベンゾ [a]ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、オキシリニック酸原体中の は本試験条件下で変異原性を有すると結論した。

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S9 Mix	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	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 <sup>a)</sup>		-	95	13	201	24	29	12
	20	-	88	8	199	27	23	8
	50	-	85	13	215	26	25	18
	100	-	114	13	201	28	39	11
	200	-	133	12	256	34	46	14
	500	-	133	25	258	42	35	15
	1000	-	T	14 *	200	25 *	T	13 *
陽性対照		-	302 <sup>b)</sup>	261 <sup>c)</sup>	941 <sup>d)</sup>	419 <sup>e)</sup>	280 <sup>f)</sup>	1394 <sup>g)</sup>
溶媒対照 <sup>a)</sup>		+	93	10	230	21	36	14
	20	+	88	11	244	24	38	18
	50	+	108	11	255	23	48	22
	100	+	103	13	283	27	54	23
	200	+	128	16	336	41	48	31
	500	+	138	33	436	95	47	23
	1000	+	14 *	10 *	285 *	21 *	11 *	14 *
陽性対照		+	654 <sup>h)</sup>	120 <sup>i)</sup>	2050 <sup>j)</sup>	430 <sup>k)</sup>	403 <sup>l)</sup>	147 <sup>m)</sup>

a): 1%炭酸ナトリウム水

b): メタンサルホン酸メチル

c): アジ化ナトリウム

d): マイトマイシンC

e): N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

f): 2-ニトロフルオレン

g): ICR-191

h): ベンゾ [a] ピレン

i): 2-アミノアントラセン

j): 2-アミノアントラセン

k): 2-アミノアントラセン

l): ベンゾ [a] ピレン

m): ベンゾ [a] ピレン

\* : 致死作用が認められた

T : 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可

200 $\mu$ g/プレート

0.5 $\mu$ g/プレート

1 $\mu$ g/プレート

2 $\mu$ g/プレート

1 $\mu$ g/プレート

1 $\mu$ g/プレート

5 $\mu$ g/プレート

2 $\mu$ g/プレート

20 $\mu$ g/プレート

80 $\mu$ g/プレート

5 $\mu$ g/プレート

5 $\mu$ g/プレート

②オキシリニック酸原体中の

の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 混 2-2)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [G L P対応]

検 体：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*, TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA株)を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝系 (S 9 Mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検討した。

溶媒として1%炭酸ナトリウム水を用いた。

試験結果：試験結果を次頁、次々頁にまとめた。

S 9 Mix存在下、非存在下ともにTA102株においてのみ検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を超える値を示したが、明確な濃度依存性が確認できなかった。そのためTA102株を用いて8  $\mu$ g/プレートを最高処理濃度とし、以下6, 5, 4, 3および1  $\mu$ g/プレートの濃度で追加試験を行った。その結果、S 9 Mix存在下および非存在下ともに検体によりTA102株の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を越えて濃度依存的に増加した。

一方、S 9 Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照であるメタンサルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、マイトマイシンC、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、ベンゾ [a] ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、オキシリニック酸原体中の  
有すると結論した。

は本試験条件下で変異原性を

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix	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	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 <sup>a)</sup>		-	117	11	193	15	22	9
	0.5	-	117	10	209	24	27	9
	1	-	122	12	220	20	28	13
	2	-	130	11	209	20	31	13
	5	-	176	11	341	25	10	11
	10	-	T	T	116*	7	T	5
	20	-	T	T	T	T	T	T
陽性対照		-	342 <sup>b)</sup>	345 <sup>c)</sup>	1050 <sup>d)</sup>	284 <sup>e)</sup>	183 <sup>f)</sup>	1116 <sup>g)</sup>
溶媒対照 <sup>a)</sup>		+	91	15	237	21	52	17
	0.5	+	94	19	285	25	45	16
	1	+	95	17	286	19	38	16
	2	+	118	16	309	30	41	16
	5	+	113	13	477	37	43	17
	10	+	105*	8	347*	32	13	16
	20	+	T	T	T	T	T	T
陽性対照		+	748 <sup>h)</sup>	244 <sup>i)</sup>	1517 <sup>j)</sup>	668 <sup>k)</sup>	593 <sup>l)</sup>	259 <sup>m)</sup>

a): 1%炭酸ナトリウム水

b): メタンサルホン酸メチル

c): アジ化ナトリウム

d): マイトマイシンC

e): N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

f): 2-ニトロフルオレン

g): 9-アミノアクリジン

h): ベンゾ[a]ピレン

i): 2-アミノアントラセン

j): 2-アミノアントラセン

k): 2-アミノアントラセン

m): ベンゾ[a]ピレン

l): ベンゾ[a]ピレン

\*: 致死作用が認められた。

T: 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可

200 $\mu\text{g}/$ プレート

0.5 $\mu\text{g}/$ プレート

1 $\mu\text{g}/$ プレート

2 $\mu\text{g}/$ プレート

1 $\mu\text{g}/$ プレート

80 $\mu\text{g}/$ プレート

5 $\mu\text{g}/$ プレート

2 $\mu\text{g}/$ プレート

20 $\mu\text{g}/$ プレート

20 $\mu\text{g}/$ プレート

5 $\mu\text{g}/$ プレート

5 $\mu\text{g}/$ プレート

追 加 試 験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S 9 Mix	塩基対置換型 TA102
溶 媒 対 照 <sup>a)</sup>		-	203
	1	-	252
	3	-	444
	4	-	438
	5	-	330
	6	-	379
	8	-	105
陽 性 対 照 <sup>b)</sup>		-	976
溶 媒 対 照 <sup>a)</sup>		+	235
	1	+	269
	3	+	405
	4	+	471
	5	+	552
	6	+	663
	8	+	601
陽 性 対 照 <sup>c)</sup>		+	1770

表中の数字は復帰変異コロニー数/プレートを示す。

a): 1%炭酸ナトリウム水

b): ベンゾ[a]ピレン

c): マイトマイシンC

5  $\mu\text{g}/$ プレート

1  $\mu\text{g}/$ プレート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

③オキシリニック酸原体中の の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 混 2-3)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [G L P対応]

検 体：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*, TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA株)を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S 9 Mix) の存在下および非存在下で Amesらの方法で変異原性を検討した。

溶媒として 1%炭酸ナトリウム水を用いた。

試験結果：試験結果を次頁にまとめた。

TA100株では S 9 Mix非存在下でのみ復帰変異コロニー数の若干の増加がみられたが、溶媒対照値の 2 倍を越えることはなかった。TA98, TA1535, TA1537および WP2uvrA株では S 9 Mix存在下, 非存在下ともに, 有意な復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。しかし, TA102株においては, 検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 2 倍を越えて濃度依存的に増加した。

一方, S 9 Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照であるメタンサルホン酸メチル, 2-ニトロフルオレン, アジ化ナトリウム, 9-アミノアクリジン, マイトマイシン C, *N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン, ベンゾ [a]ピレンおよび 2-アミノアントラセンでは明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から, オキシリニック酸原体中の は本試験条件下で変異原性を有すると結論した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix	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	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 <sup>a)</sup>		-	90	13	169	14	29	13
	5	-	108	14	171	18	28	12
	10	-	117	14	153	17	33	13
	20	-	140	11	143	26	35	13
	50	-	72 *	8	172	28	18	11
	100	-	T	T	338	24	T	T
	200	-	T	T	422	9 *	T	T
陽性対照		-	404 <sup>b)</sup>	338 <sup>c)</sup>	643 <sup>d)</sup>	407 <sup>e)</sup>	229 <sup>f)</sup>	1501 <sup>g)</sup>
溶媒対照 <sup>a)</sup>		+	84	12	177	23	41	12
	5	+	95	11	197	23	42	18
	10	+	100	19	219	22	43	15
	20	+	99	17	273	28	44	16
	50	+	96	14	383	34	35	12
	100	+	T	1 *	678	27	T	T
	200	+	T	T	415 *	11	T	T
陽性対照		+	751 <sup>h)</sup>	242 <sup>i)</sup>	1559 <sup>j)</sup>	577 <sup>k)</sup>	532 <sup>l)</sup>	210 <sup>m)</sup>

- a): 1%炭酸ナトリウム水  
 b): メタンスルホン酸メチル 200 $\mu\text{g}/$ プレート  
 c): アジ化ナトリウム 0.5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 d): マイトマイシンC 1 $\mu\text{g}/$ プレート  
 e): N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン 2 $\mu\text{g}/$ プレート  
 f): 2-ニトロフルオレン 1 $\mu\text{g}/$ プレート  
 g): 9-アミノアクリジン 80 $\mu\text{g}/$ プレート  
 h): ベンゾ [a] ピレン 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 i): 2-アミノアントラセン 2 $\mu\text{g}/$ プレート  
 j): 2-アミノアントラセン 20 $\mu\text{g}/$ プレート  
 k): 2-アミノアントラセン 20 $\mu\text{g}/$ プレート  
 l): ベンゾ [a] ピレン 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 m): ベンゾ [a] ピレン 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 \* : 致死作用が認められた  
 T : 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可  
 — : 析出が認められた



④オキシリニック酸原体中の の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 混 2-4)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1988年 [GLP対応]

検 体：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*, TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA株)を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝系 (S 9 Mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検討した。  
溶媒としてジメチルスルホキシド (DMSO)を用いた。

試験結果：試験結果を次頁および次々頁にまとめた。

S 9 Mix存在下、非存在下ともにTA102株においてのみ検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を超える値を示したが、明確な濃度依存性が確認できなかった。そのためTA102株を用いて3000  $\mu$ g/プレートを最高処理濃度とし、以下2500, 2000, 1500, 1000および500  $\mu$ g/プレートの濃度で追加試験を行った。その結果、S 9 Mix存在下および非存在下ともに検体によりTA102株の復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍を越えて濃度依存的に増加した。

一方、S 9 Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照であるメタンサルホン酸メチル、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、マイトマイシンC、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン、ベンゾ [a]ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、オキシリニック酸原体中の は本試験条件下で変異原性を有すると結論した。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix	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	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO		-	94	8	182	25	22	8
	100	-	100	10	159	19	26	5
	200	-	86	14	168	19	25	5
	500	-	91	13	190	20	26	9
	1000	-	99	10	199	21	20	11
	2000	-	117	8	387	16	19	10
	5000	-	T	T	T	2	T	T
陽性対照		-	325 <sup>a)</sup>	268 <sup>b)</sup>	960 <sup>c)</sup>	369 <sup>d)</sup>	229 <sup>e)</sup>	1450 <sup>f)</sup>
溶媒対照 DMSO		+	75	11	174	17	39	17
	100	+	80	13	187	17	36	20
	200	+	87	19	191	21	45	15
	500	+	75	13	226	27	49	19
	1000	+	87	12	195	18	55	20
	2000	+	96	11	355	25	63	21
	5000	+	T	T	T	15	T	T
陽性対照		+	640 <sup>g)</sup>	253 <sup>h)</sup>	1806 <sup>i)</sup>	574 <sup>j)</sup>	535 <sup>k)</sup>	282 <sup>l)</sup>

- a): メタンスルホン酸メチル 200 $\mu\text{g}/$ プレート  
 b): アジ化ナトリウム 0.5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 c): マイトマイシンC 1 $\mu\text{g}/$ プレート  
 d): N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン 2 $\mu\text{g}/$ プレート  
 e): 2-ニトロフルオレン 1 $\mu\text{g}/$ プレート  
 f): 9-アミノアクリジン 80 $\mu\text{g}/$ プレート  
 g): ベンゾ [a] ピレン 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 h): 2-アミノアントラセン 2 $\mu\text{g}/$ プレート  
 i): 2-アミノアントラセン 20 $\mu\text{g}/$ プレート  
 j): 2-アミノアントラセン 20 $\mu\text{g}/$ プレート  
 k): ベンゾ [a] ピレン 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 l): ベンゾ [a] ピレン 5 $\mu\text{g}/$ プレート  
 T: 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可

追 加 試 験

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S 9 Mix	塩基対置換型 TA102
溶 媒 対 照 DMSO		-	143
	500	-	191
	1000	-	200
	1500	-	235
	2000	-	250
	2500	-	337
	3000	-	384
陽 性 対 照 <sup>a)</sup>		-	1017
溶 媒 対 照 DMSO		+	151
	500	+	235
	1000	+	222
	1500	+	227
	2000	+	253
	2500	+	351
	3000	+	466
陽 性 対 照 <sup>b)</sup>		+	2084

表中の数字は復帰変異コロニー数/プレートを示す。

a) ペンソ [a] ピレン  $5 \mu\text{g}/\text{プレート}$

b) マイトマイシンC  $1 \mu\text{g}/\text{プレート}$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

⑤オキシリニック酸原体中の

の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 混 2-5)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検 体：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*, TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2uvrA株)を用い、ラットの肝から調製した薬物代謝酵素系 (S 9 Mix) の存在下および非存在下で Amesらの方法で変異原性を検討した。  
溶媒として1%炭酸ナトリウム水を用いた。

試験結果：試験結果を次頁にまとめた。

TA102株では5000 $\mu$ g/プレート濃度においてS 9 Mix非存在下で復帰変異コロニー数が僅かに増加する傾向が認められ、S 9 Mix存在下では溶媒対照値の2倍を超えるコロニー数を示した。この菌株で認められた変異原性の強さは約60復帰変異コロニー数/mg化合物であった。その他の菌株ではS 9 Mix存在下、非存在下ともに、溶媒対照値の2倍を超える復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、S 9 Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照である2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジン、マイトマイシンC、N-エチル-N'-ニトロソグアニジン、ベンゾ[a]ピレンおよび2-アミノアントラセンでは明瞭な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、オキシリニック酸原体中の

は本試験条件下で弱い変異

原性を有すると結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S9 Mix	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	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 <sup>a)</sup>		-	85	10	253	22	29	14
	100	-	77	9	224	20	21	17
	200	-	79	15	227	14	27	16
	500	-	92	10	254	22	25	12
	1000	-	93	7	250	21	26	9
	2000	-	97	14	296	10	16	13
	5000	-	126	8	439	T	16	18
陽性対照		-	307 <sup>b)</sup>	355 <sup>c)</sup>	1069 <sup>d)</sup>	400 <sup>e)</sup>	268 <sup>f)</sup>	1847 <sup>g)</sup>
溶媒対照 <sup>a)</sup>		+	87	8	305	26	38	18
	100	+	80	12	274	29	35	29
	200	+	81	8	260	28	41	21
	500	+	90	9	280	29	26	22
	1000	+	74	14	288	27	27	28
	2000	+	84	14	344	14	31	26
	5000	+	139	13	613	T	25	25
陽性対照		+	802 <sup>h)</sup>	223 <sup>i)</sup>	2058 <sup>j)</sup>	774 <sup>k)</sup>	445 <sup>l)</sup>	241 <sup>m)</sup>

a) : 1%炭酸ナトリウム水

b) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

c) : アジ化ナトリウム

d) : マイトマイシンC

e) : N-17 $\beta$ -N'-ニトロ-N-ニトロゲンジン

f) : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

g) : 9-アミノアクリジン

h) : ベンゾ[a]ピレン

i) : 2-アミノアントラン

j) : 2-アミノアントラセン

k) : 2-アミノアントラセン

l) : ベンゾ[a]ピレン

m) : ベンゾ[a]ピレン

T : 致死作用のため復帰変異コロニー数の計数不可

— : 析出が認められた。

0.01  $\mu\text{g}/$ プレート

0.5 "

1 "

2 "

0.1 "

80 "

5 "

2 "

20 "

20 "

5 "

5 "