

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑮ 繁殖毒性試験

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 A13)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:2013年

検体純度 :

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、1 群雌雄各 30 匹

投与開始時約 6 週齢、体重 雄 127~159 g、雌 120~148 g

投与期間 : 2012 年 9 月 4 日~2013 年 5 月 10 日

P 世代; 雄 投与開始(約 6 週齢)から約 16 週間

雌 投与開始(約 6 週齢)から F1 児離乳までの約 16 週間

F1 世代; 雄 離乳時(3 週齢)から約 18 週間

雌 離乳時(3 週齢)から F2 児離乳までの約 18 週間

F2 世代; 雌雄 離乳時(3 週齢)まで

投与方法 : 検体を 0、20、50、200、及び 800 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。  
なお、対照群には検体を混合しない基礎飼料を摂取させた。

検体混合飼料は実濃度分析を行い、保存安定性については投与開始前に問題のないことを確認した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目 :

試験方法及びその概要を表 1 に示す。

一般状態及び生死; 全動物について、一般状態及び生死を全投与期間にわたり、毎日観察した。

体重及び摂餌量; P 及び F1 世代 ; 生育期間中は週 1 回測定した。雌は妊娠 0、7、

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10、14、18、及び 21 日目、哺育 1、4、7、14、18、及び 21 日目に測定した。

F1 児動物及び F2 世代； 体重は出生後 1、4、7、14、及び 21 日目に測定した。

発情周期の確認； 同居期間の 3 週間前から毎日、膣スメアを検査して発情周期を観察した。

交配及び妊娠の確認； 雄と雌を 1 対 1 で同居させ、膣垢中の精子又は膣栓の有無により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日目とした。妊娠の確認は病理解剖時の着床痕の確認で行った。

繁殖性に関する指標； 交配、妊娠、及び哺育期間の観察に基づき、以下の指標を算出した。

交尾成立期間 = 同居から交尾までの日数

$$\text{交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾動物数(確認された数)}}{\text{交配動物数(同居させた数)}} \times 100$$

$$\text{受胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾動物数(確認された数)}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児を出産した動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{4日生存率(\%)} = \frac{\text{哺育4日目の生存児数}}{\text{出産時の生存児数}} \times 100$$

$$\text{離乳率(\%)} = \frac{\text{離乳時の生存児数}}{\text{哺育4日目の生存児数}} \times 100$$

性成熟観察； F1 世代について、雌は出生後 28 日目から膣開口を、雄は出生後 39 日目から包皮開裂を観察した。

ホルモン濃度測定； P 及び F1 世代の無作為に選択した各群各性 10 匹について、屠殺日に採血を行った。採取した血清を用いて総トリヨードサイロニン(T3)、総サイロキシン(T4)、及び甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度を測定した。

精子検査； P 及び F1 世代の雄の全動物について、屠殺日に採取した精巣及び精巣上体を用いて、精子の濃度、運動性、及び形態を検査した。

肉眼的病理検査； P 及び F1 世代は、主要器官の異常の有無に留意して病理解剖を行った。哺育 21 日目に選抜されなかった F1 児動物、又は F2 世代は各腹雌雄各 1 匹を無作為に選抜して病理解剖を行った。

臓器重量測定； P 及び F1 世代の全動物について、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、前立腺、精囊、精巣、精巣上体、卵巣、及び子宮(未妊娠動物)の重量を測定した。

哺育 21 日目に選抜されなかった F1 児動物は、各腹雌雄各 1 匹を無作

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

為に選抜し、脳、胸腺、肝臓、脾臓、及び子宮の重量を測定した。

F2世代は、各腹雌雄各1匹について、脳、甲状腺、胸腺、肝臓、及び脾臓の重量を測定した。

病理組織学的検査； P及びF1世代の対照群及び800 ppm群について、下垂体、甲状腺、肝臓、副腎、前立腺、精囊、精巣、精巣上体、卵巣、及び膣の病理組織学的検査を行った。肝臓及び甲状腺についてはP及びF1世代のすべての投与群について観察を行った。また、F1世代の雄の腎臓、P及びF1世代の雌の脾臓、P世代の雌の未妊娠子宮(卵管及び子宮頸部を含む)については、すべての投与群について病理組織検査を行った。F2世代の肝臓、甲状腺及び子宮の病理組織検査は、全群の各腹雌雄1匹について検査を行った。

F1世代の雌について、対照群及び800 ppm群の全動物について卵胞検査を行った。また、20、50、及び200 ppm群では未妊娠動物のみ卵胞検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 1> 試験概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)		毎日の症状観察 体重及び摂餌量を週1回測定 発情周期の観察
	交配(2週)	雌雄1対1で交配 交配は膣垢中精子・膣栓により確認(妊娠0日目)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		妊娠0、7、10、14、18、21日目に体重及び摂餌量測定
	出産	出産日を哺育1日目とした	出産状況の観察
	哺育(3週)		P世代雄動物の肉眼的病理検査、病理組織学的検査、精子検査及びホルモン濃度測定  出産児数、生存児数、死産児数、外表異常、性別及び生存児体重測定 母動物の哺育1、4、7、14、18、21日目に体重及び摂餌量測定 哺育1、4、7、14、21日目に児動物の体重を測定、生存数は毎日観察
F1	離乳	哺育21日目に継代用の各群雌雄1匹ずつ各腹から無作為に選抜	P世代雌動物の肉眼的病理検査、病理組織学的検査及びホルモン濃度測定  継代用に選抜されなかった各腹雌雄各1匹について肉眼的病理検査
	生育(10週)		毎日の症状観察 体重及び摂餌量を週1回測定 性成熟観察、発情周期の観察
	交配(2週)	雌雄1対1で交配 交配は膣垢中精子・膣栓により確認(妊娠0日目)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		妊娠0、7、10、14、18、21日目に体重及び摂餌量測定
	出産	出産日を哺育1日目とした	出産状況の観察
F1	哺育(3週)		F1世代雄動物の肉眼的病理検査、病理組織学的検査、精子検査及びホルモン濃度測定  出産児数、生存児数、死産児数、外表異常、性別及び生存児体重測定 母動物の哺育1、4、7、14、18、21日目に体重及び摂餌量測定 哺育1、4、7、14、21日目に児動物の体重を測定、生存数は毎日観察
	F2 離乳		F1世代雌動物の肉眼的病理検査、病理組織学的検査、卵胞検査及びホルモン濃度測定  各腹雌雄各1匹について肉眼的病理検査及び病理組織学的検査

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果 : 結果概要を表 2 に示す。

#### <親世代の影響>

##### [死亡/症状]

P 及び F1 世代ともに投与による影響はみられなかった。

P 世代: 雄の対照群の 2 例で生育 58 及び 67 日目に、20 ppm 群の 1 例で生育 66 日目に、口蓋損傷を含む異常所見がみられ、切迫屠殺を行った。また、雌の 50 ppm 群の 1 例で生育 61 日目に口蓋損傷を含む異常所見がみられ、切迫屠殺を行った。

F1 世代: 雄の 800 ppm 群の 1 例が出生後 82 日目に、雌の 800 ppm 群の 1 例が哺育 5 日目に死亡したが、1 例にみられた変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

##### [体重]

P 及び F1 世代ともに投与による影響はみられなかった。

P 世代: 雄の 50 ppm 群で生育 1~8 日目に、200 及び 800 ppm 群で生育 8~15 日目に体重増加量の有意な増加が認められたが、一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

雌の 50、200、及び 800 ppm 群で哺育 7、14、18(50 ppm 群を除く)、及び 21 日目に体重の有意な増加が認められた。また、800 ppm 群で生育 1~8 日目及び哺育 4~7 日目に、50 ppm 群で生育 1~8 日目及び 8~15 日目に体重増加量の有意な増加が認められたが、一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

F1 世代: 雄の 50 ppm 群で出生後 141 日目に体重の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。20、50、及び 200 ppm 群の出生後 71~78 日目に、200 ppm 群の出生後 85~92 日目に体重増加量の有意な増加が認められたが、一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

雌の 200 及び 800 ppm 群で哺育 7~14 日目に体重増加量の有意な増加が認められたが、一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

##### [摂餌量]

P 世代: 雌雄とも投与による影響はみられなかった。

雌の 800 ppm 群で妊娠 14~18 日目、及び 18~21 日目に摂餌量の有意な増加が、生育 22~29 日目及び哺育 14~18 日目に体重当たりの摂餌量の有意な減少が認められた。また、200 ppm 群で妊娠 18~21 日目に摂餌量の有意な増加が、50 ppm 群で生育 1~8 日目に体重当たりの摂餌量の有意な増加が認められた。これらの変化は一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

F1 世代: 雄には投与による影響はみられなかった。

雌の 800 ppm 群で哺育 7~14 日目、18~21 日目、及び 1~21 日目に摂餌量及び体重当たりの摂餌量の有意な減少が認められ、投与による影響と考えられた。200 ppm 群で出生後 43~50 日目に体重当たりの摂餌量の有意な増加が、800 ppm 群で出生後 64~71 日目に摂餌量及び体重当たりの摂餌量の有意な減少が認められたが、一過性の変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

#### [肉眼的病理検査]

P 及び F1 世代ともに投与による影響はみられなかった。

P 世代：雌雄とも投与による影響はみられなかった。雌の 200 ppm 群で胃底部の黒色領域を示す動物数の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。

F1 世代：雌雄ともに投与による影響はみられなかった。

#### [臓器重量]

P 世代：雄の 800 ppm 群で肝臓の湿重量及び対体重比、甲状腺の湿重量及び対体重比の有意な増加が認められ、200 ppm 群では肝臓の対体重比の有意な増加がみられた。

20 ppm 群で脾臓の対体重比の有意な減少が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。

雌の 50 ppm 以上の投与群で最終体重の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。200 ppm 以上の投与群で肝臓の湿重量及び対体重比の有意な増加が、脾臓の対体重比の有意な減少が認められ、800 ppm 群ではさらに脾臓の湿重量の有意な減少がみられた。

200 ppm 以上の投与群で未妊娠動物の子宮の湿重量及び対体重比の有意な減少が認められたが、病理組織検査では投与による影響はみられなかった。

50 ppm 以上の投与群で脳に対する対体重比の有意な減少が認められたが、最終体重の増加に起因する変化と考えられる。50 ppm 群で副腎(両側)の対体重比の有意な減少が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。20 ppm 以上の群で甲状腺の湿重量及び対体重比の有意な減少が認められたが、対照群の値(0.066 g)が背景データ(平均;0.029 g、範囲;0.021~0.041 g)と比較して高値であることに起因した変化と考えられる。

F1 世代：雄の 50 ppm 群で最終体重の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。50 ppm 以上の投与群で肝臓の湿重量の有意な増加が認められ、200 ppm 以上の投与群では肝臓の対体重比、甲状腺の湿重量及び対体重比、及び腎臓(両側)の湿重量の有意な増加が、800 ppm 群ではさらに腎臓(両側)の対体重比の有意な増加がみられた。

50 ppm 群では肝臓の対体重比及び肝臓の病理組織検査に投与による影響はなく、肝臓重量の増加は投与による有害な影響ではないと考えられる。また、腎臓の病理組織検査でも投与による影響はみられなかった。

20 ppm 以上の投与群で下垂体の対体重比の有意な減少が、50 及び 200 ppm 群で脳に対する対体重比の有意な減少が、50 ppm 群で副腎(両側)の対体重比、及び左精巣上部尾部の対体重比の有意な減少が、200 ppm 群で右副腎の対体重比の有意な減少が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。

雌の 200 ppm 以上の投与群で肝臓の対体重比、甲状腺の湿重量及び対体重比の有意な増加が認められ、800 ppm 群ではさらに脾臓の湿重量及び対体重比の有意な減少が認められた。50 ppm 以上の投与群で肝臓の湿重量の有意な増加が認められたが、50 ppm 群では肝臓の対体重比及び肝臓の病理組織検査に投与による影響はみられなかった。200 ppm 群で副腎(両側)の湿重量の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではな

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

いと考えられる。

#### [ホルモン濃度測定]

P 世代：雄の 200 ppm 以上の投与群で統計学的に有意ではないもの TSH の増加傾向がみられ、800 ppm 群ではさらに T4 の減少傾向がみられた。

雌の 200 ppm 以上の投与群で T4 の有意な減少がみられた。800 ppm 群ではさらに TSH の増加傾向、及び T3 の減少傾向がみられた。

F1 世代：雄の 800 ppm 群では TSH の有意な増加がみられた。

雌の 800 ppm 群では TSH の有意な増加、及び T4 の有意な減少がみられた。また、200 ppm 群では TSH の増加傾向、及び T4 の減少傾向がみられた。

#### [精子検査]

P 及び F1 世代ともに投与による影響はみられなかった。

P 世代：50 ppm 以上の投与群で、精巣上体の正常精子数の有意な減少、及び異常精子率の有意な増加が認められた。より長期間暴露された F1 世代の雄動物に同様の変化が認められないことから、投与による影響ではないと考えられる。

F1 世代：800 ppm 群で精巣の精子細胞数の有意な増加が認められ、20 ppm 以上の投与群で精巣上体の正常精子数の有意な増加、及び異常精子率の有意な減少がみられたが、これらの変化に毒性学的な意義はないものと考えられる。

#### [病理組織学的検査]

P 世代：雌雄とも 200 ppm 以上の投与群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の増加が、800 ppm 群で肝臓の肝細胞肥大の有意な増加が認められた。

F1 世代：雄の 200 ppm 以上の投与群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、及び肝臓の肝細胞肥大の有意な増加が認められた。また、800 ppm 群ではさらに肝臓の肝細胞細胞質内封入体の有意な増加がみられた。

雌の 200 ppm 以上の投与群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大の有意な増加が、800 ppm 群ではさらに肝臓の肝細胞肥大、及び脾臓の白脾髄の胚中心の低形成の有意な増加と甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成の増加が認められた。

雌の卵胞検査では、投与による影響はみられなかった。

#### [性周期]

P 及び F1 世代ともに投与による影響はみられなかった。

#### [繁殖成績]

P 及び F1 世代ともに投与による影響はみられなかった。

P 世代：200 ppm 群で哺育 5~7 日目の新生児死亡率の有意な増加が認められ、50 ppm 群で出産時死産児数の有意な増加、及び哺育 15~21 日目の新生児死亡率の有意な減少がみられた。また、20 ppm 以上の投与群において、哺育 8~14 日目の新生児死亡率の有意な減少、及び離乳率の有意な増加が認められた。これらの変化は投与量との関連がなく、投与による影響ではないと考えられる。

F1 世代：50 ppm 群で受胎率、同居させた動物数当たりの妊娠動物数、及び離乳率の有意な低下が、出生後 5~7 日目の新生児死亡率の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

#### [性成熟観察]

F1 世代: 雌雄ともに投与による影響はみられなかった。

#### <児動物への影響>

##### [死亡/症状/病理解剖]

F1 児動物及び F2 世代ともに投与による影響はみられなかった。

F1 児: 800 ppm 群で頭部、体部(背部、胸部、腹部)、又は尾部に紫色、黒色、又は退色領域を有する児動物(血色不良)がいる母動物数の有意な増加が認められたが、F2 世代にはこれらの変化はみられなかった。

F2 世代: 50 ppm 群で軽度な脱水、及びミルクスポットなしの児動物数の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、投与による影響ではないと考えられる。死亡発見時に解剖された児動物において、20 ppm 以上の投与群で胃内に乳汁がない児動物数の有意な低下が認められた。

##### [臓器重量]

F1 児: 800 ppm 群の雄に肝臓の湿重量の有意な増加が認められ、雌でも肝臓の湿重量の増加傾向がみられた。

F2 世代: 200 ppm 群の雄に肝臓の湿重量の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなかった。また、雌の 200 ppm 以上の投与群で肝臓の湿重量の有意な増加が、800 ppm 群で脾臓の湿重量の有意な減少が認められた。

##### [病理組織学的検査]

F2 世代: 雌雄の 800 ppm 群及び雌の 200 ppm 群で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が認められた。

以上の結果から、繁殖毒性に対する影響は最高投与量の 800 ppm でも P 又は F1 世代のいずれにも影響はなかったことから無毒性量は 800 ppm (P 世代雄; 46.4 mg/kg/day、P 世代雌; 62.6 mg/kg/day、F1 世代雄; 52.8 mg/kg/day、F1 世代雌; 75.0 mg/kg/day) であった。

一般毒性では、摂餌量低下が F1 世代の雌の 800 ppm 群にみられた。

臓器重量では、肝臓、甲状腺及び脾臓に投与の影響が認められた。肝臓の湿重量及び対体重比の増加が P 世代の雌雄の 800 ppm 群及び雌の 200 ppm 群に、対体重比のみの増加が P 世代の雄の 200 ppm 群及び F1 世代の雌雄の 200 ppm 以上の投与群に、湿重量の増加が F2 世代の雌の 200 ppm 以上の投与群にみられた。甲状腺の湿重量及び対体重比の増加が P 世代の雄、F1 世代の雌雄の 200 ppm 以上の投与群にみられた。脾臓の湿重量及び対体重比の減少が P 世代及び F1 世代の雌の 800 ppm 群に、対体重比の減少が P 世代の雌の 200 ppm 群に、湿重量の減少が F2 世代の雌の 800 ppm 群にみられた。

病理組織検査では、肝臓、甲状腺及び脾臓に投与の影響が認められた。甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が P 及び F1 世代の雌雄の 200 ppm 以上の投与群、F2 世代の雌雄の 800 ppm 群及び雌の 200 ppm 群に、濾胞上皮細胞の過形成が F1 世代の雌の 800 ppm 群に、肝臓の肥大(小葉周辺性肝細胞肥大又は小葉中心性肝細胞肥大)が P 及び F1 世代の雌雄の 800 ppm 投与群及び F1 世代の雄の 200 ppm 投与群に、肝細胞細胞質内封入体が F1 世代の雄の 800 ppm 投与群に、脾臓の白脾髄の胚中心の低形成が F1 世代の雌の 800 ppm 投与群に認められた。肝細胞肥大や肝細胞細胞質内封入体は肝薬物代謝酵素誘導に起因する変化である可能性が考えられ、甲状腺への影響は肝薬物代謝酵素誘



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

導に伴う二次的な変化である可能性が考えられる。また、脾臓の白脾髄の胚中心の低形成は摂餌量低下に関連した変化と考えられる。

T4 の減少又は減少傾向が P 世代の雌雄の 800 ppm 群、雌の 200 ppm 群に、F1 世代の雌の 200 ppm 以上の投与群にみられた。T3 の減少傾向が雌の 800 ppm 群にみられた。TSH の増加又は増加傾向が、P 世代の雌雄の 800 ppm 群及び雄の 200 ppm 群に、F1 世代の雌雄の 800 ppm 群及び雌の 200 ppm 群にみられた。

これらのことから一般毒性の無毒性量は 50 ppm (P 世代雄; 2.9 mg/kg/day、P 世代雌; 4.0 mg/kg/day、F1 世代雄; 3.2 mg/kg/day、F1 世代雌; 5.0 mg/kg/day) と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-1> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2						
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800		
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
一般状態													
死亡	♂										1		
	♀										1		
計画外解剖	♂	2	1										
	♀			1									
親動物	体重												
	♂ 生育	1日	100	100	100	99	100	-	-	-	-	-	
		8日	100	101	101	98	99	-	-	-	-	-	
		15日	100	101	102	101	101	-	-	-	-	-	
		22日	100	102	103	101	101	100	105	107	102	102	
		29日	100	102	103	100	102	100	105	105	104	104	
		36日	100	102	103	101	102	100	104	103	102	102	
		43日	100	102	104	100	102	100	104	104	103	102	
		50日	100	103	104	100	102	100	102	104	103	101	
		57日	100	103	104	101	103	100	103	104	103	101	
		64日	100	103	104	100	102	100	103	104	103	100	
		71日	100	104	105	101	103	100	103	104	103	100	
		78日	100	104	105	100	102	100	104	106	104	101	
		85日	100	104	105	101	103	100	104	106	105	102	
		92日	100	104	105	102	103	100	103	106	105	102	
		99日	100	105	105	102	103	100	103	107	106	101	
		106日	100	105	105	102	103	100	103	105	106	102	
		113日	100	105	105	101	103	100	103	106	106	101	
		120日	-	-	-	-	-	100	104	107	106	102	
		127日	-	-	-	-	-	100	103	107	106	102	
		134日	-	-	-	-	-	100	103	108	106	102	
		141日	-	-	-	-	-	100	104	↑108	106	102	
		148日	-	-	-	-	-	100	103	108	105	102	
	動物	♀ 生育	1日	100	99	100	100	101	-	-	-	-	-
			8日	100	100	102	102	104	-	-	-	-	-
			15日	100	100	104	103	104	-	-	-	-	-
			22日	100	101	106	103	104	100	104	108	101	100
			29日	100	101	106	103	104	100	105	107	103	102
		36日	100	101	105	103	103	100	103	106	101	101	
		43日	100	100	105	103	102	100	102	104	101	103	
		50日	100	101	105	103	102	100	103	104	102	103	
		57日	100	101	105	103	103	100	103	104	101	103	
		64日	100	101	105	103	102	100	103	103	102	103	
		70日	100	101	104	102	102	-	-	-	-	-	
		71日	-	-	-	-	-	100	102	104	102	102	
		78日	-	-	-	-	-	100	103	105	103	103	
	85日	-	-	-	-	-	100	103	104	103	103		
	92日	-	-	-	-	-	100	101	104	103	102		
	99日	-	-	-	-	-	100	102	105	103	102		

多重検定 ↑: P<0.01

空欄は正常あるいは該当動物なしを、-はデータなしを、体重の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-2> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800	
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
親動物	体重											
	♀ 妊娠	0日	100	101	106	105	103	100	104	106	103	102
		7日	100	102	106	105	103	100	103	106	103	102
		10日	100	101	106	105	104	100	103	105	103	102
		14日	100	101	106	105	103	100	103	105	103	102
		18日	100	101	106	105	105	100	102	106	103	103
		21日	100	102	104	107	106	—	—	—	—	—
	♀ 哺育	1日	100	102	106	106	105	100	104	106	103	102
		4日	100	103	105	106	104	100	104	107	104	101
		7日	100	103	↑105	↑107	↑107	100	104	106	104	101
		14日	100	104	↑106	↑107	↑107	100	103	105	106	104
		18日	100	102	104	↑106	↑106	100	103	103	104	105
		21日	100	103	↑105	↑107	↑107	100	102	103	105	104
	♂ 生育	1-8日	60.6	63.5	↑64.1	58.2	58.4	—	—	—	—	—
		8-15日	48.1	49.3	51.7	↑54.1	↑52.8	—	—	—	—	—
		15-22日	46.1	49.1	49.1	47.2	47.8	—	—	—	—	—
		22-29日	37.6	38.6	38.7	34.9	39.3	36.7	38.2	37.4	38.6	38.9
		29-36日	33.3	34.3	35.7	35.1	36.1	53.7	54.8	54.6	53.1	53.1
		36-43日	31.6	31.3	33.9	29.8	31.2	59.0	60.9	61.6	61.7	61.5
		43-50日	22.9	27.1	25.2	24.6	24.0	60.7	60.2	62.8	62.7	60.3
		50-57日	19.6	22.0	22.6	23.1	22.4	56.5	58.8	59.0	59.4	57.2
		57-64日	18.7	20.4	19.9	18.4	20.2	49.4	51.0	51.8	50.9	47.1
		64-71日	18.1	20.0	20.9	20.5	18.7	39.7	40.8	42.9	41.3	40.2
		71-78日	6.5	8.4	5.3	5.7	5.1	32.7	↑38.1	↑39.8	↑38.0	35.5
		78-85日	14.5	15.8	15.3	13.2	16.4	23.3	23.0	25.8	26.1	26.5
		85-92日	9.4	11.9	12.6	12.2	9.9	30.2	29.4	33.9	↑36.7	31.5
		92-99日	18.0	19.4	16.9	20.0	18.5	17.7	18.4	21.9	17.4	14.1
		99-106日	8.8	9.6	10.8	8.4	7.0	—	—	—	—	—
		106-113日	14.5	15.0	13.5	12.4	17.7	18.2	17.2	19.6	17.9	17.2
		113-120日	—	—	—	—	—	17.8	20.8	22.2	19.5	21.4
	120-127日	—	—	—	—	—	11.0	9.6	12.7	12.0	10.4	
	127-134日	—	—	—	—	—	15.2	16.0	18.2	16.1	15.2	
	134-141日	—	—	—	—	—	10.7	12.7	14.5	12.7	12.8	
	141-148日	—	—	—	—	—	11.9	11.0	13.3	13.6	11.9	
	1-71日	336.9	355.6	361.8	345.9	350.9	—	—	—	—	—	
	1-113日	407.6	435.1	435.9	416.9	424.9	—	—	—	—	—	
	22-99日	—	—	—	—	—	459.7	473.7	490.3	488.0	465.4	
	106-148日	—	—	—	—	—	84.6	86.5	98.1	92.0	87.1	
	22-148日	—	—	—	—	—	559.6	574.8	604.7	590.8	568.1	

多重検定 †: P<0.05, ††: P<0.01

—はデータなしを、体重の数値は対照群の値を100とした場合の値を表し、体重増加量の数値は実測値 (g) を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-3> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
親動物	体重増加量(g)										
	♀ 生育										
	1-8日	22.6	22.8	↑ 26.5	25.5	↑ 28.7	—	—	—	—	—
	8-15日	19.5	19.4	↑ 23.3	21.8	19.9	—	—	—	—	—
	15-22日	13.8	16.0	17.9	15.0	15.5	—	—	—	—	—
	22-29日	13.9	15.2	15.1	13.9	12.8	31.7	33.4	33.8	33.2	33.4
	29-36日	11.7	11.6	10.5	12.0	10.4	42.3	42.4	43.7	41.7	42.0
	36-43日	12.4	10.8	12.4	12.4	10.2	37.4	36.8	37.5	38.2	40.3
	43-50日	8.7	10.3	8.9	9.0	9.7	29.8	32.2	30.7	31.1	30.9
	50-57日	4.5	4.2	5.4	5.9	5.6	23.8	24.7	24.6	23.6	24.5
	57-64日	6.2	7.3	7.6	6.4	4.7	22.1	21.5	21.4	22.5	21.7
	64-70日	6.8	6.8	5.3	4.7	5.7	—	—	—	—	—
	64-71日	—	—	—	—	—	15.8	14.7	18.6	17.4	15.8
	71-78日	—	—	—	—	—	12.5	14.4	15.3	15.4	14.4
	78-85日	—	—	—	—	—	8.8	11.0	6.5	8.0	9.9
	85-92日	—	—	—	—	—	12.0	8.6	10.9	12.4	9.0
	92-99日	—	—	—	—	—	6.0	7.7	8.7	7.1	6.1
	1-70日	120.1	124.3	132.7	126.5	123.2	—	—	—	—	—
	22-99日	—	—	—	—	—	240.0	246.1	252.0	250.0	246.8
	妊娠										
	0-7日	24.2	25.9	27.0	25.9	25.4	31.7	32.0	33.2	33.8	34.8
	7-10日	12.6	12.3	14.0	14.2	14.5	13.0	12.1	12.0	13.1	10.7
	10-14日	20.3	20.7	21.0	22.4	20.5	24.8	25.1	26.4	25.5	27.4
	14-18日	42.4	43.3	42.9	43.4	49.1	50.6	49.7	54.8	51.0	53.6
	18-21日	43.2	49.3	47.4	50.6	52.4	—	—	—	—	—
	0-18日	—	—	—	—	—	120.1	118.9	126.4	123.4	126.4
	0-21日	141.8	151.0	153.1	157.0	160.8	—	—	—	—	—
	哺育										
	1-4日	0.8	3.4	-1.0	2.3	-4.2	4.1	4.0	6.7	7.8	2.5
	4-7日	0.8	1.0	2.2	0.4	↑ 9.2	8.8	8.5	5.6	7.8	5.9
	7-14日	27.2	29.8	28.0	30.7	27.8	9.3	7.6	7.8	↑ 17.7	↑ 20.7
	14-18日	6.4	1.4	0.8	3.7	6.4	-7.1	-7.4	-14.3	-15.3	-5.6
	18-21日	2.0	4.8	4.4	5.0	3.0	-5.2	-8.0	-5.9	-2.4	-8.6
	1-21日	37.2	40.4	34.3	42.7	42.2	9.8	4.7	-0.1	15.7	17.0
	摂餌量										
	♂ 生育										
1-8日	100	102	101	99	100	—	—	—	—	—	
8-15日	100	103	103	100	98	—	—	—	—	—	
15-22日	100	103	102	98	100	—	—	—	—	—	
22-29日	100	103	102	98	101	—	—	—	—	—	
29-36日	100	103	103	99	100	100	98	101	108	98	
36-43日	100	102	103	98	100	100	99	102	100	101	
43-50日	100	104	104	99	101	100	100	102	98	102	
50-57日	100	103	104	100	102	100	100	103	101	103	
57-64日	100	104	104	101	103	100	103	103	103	101	
64-71日	100	104	104	101	102	100	102	102	102	99	
71-78日	—	—	—	—	—	100	104	107	103	102	

多重検定 †: P<0.05, ††: P<0.01

—はデータなしを、体重増加量の数値は実測値 (g) を表し、摂餌量の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-4> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2						
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800		
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
親動物	摂餌量												
	♂ 生育	78-85日	100	104	104	99	103	100	102	105	105	103	
		85-92日	100	105	106	101	104	100	102	106	105	104	
		92-99日	100	104	103	101	101	100	102	106	105	105	
		99-106日	100	105	104	101	101	—	—	—	—	—	
		106-113日	100	105	103	100	102	100	101	103	106	103	
		113-120日	—	—	—	—	—	100	102	106	107	105	
		120-127日	—	—	—	—	—	100	102	107	106	104	
		127-134日	—	—	—	—	—	100	102	107	106	105	
		134-141日	—	—	—	—	—	100	102	107	105	104	
		141-148日	—	—	—	—	—	100	103	109	105	104	
		1-71日	100	103	103	100	101	—	—	—	—	—	
		1-113日	100	104	104	100	102	—	—	—	—	—	
		29-99日	—	—	—	—	—	100	101	104	103	101	
		106-148日	—	—	—	—	—	100	102	105	106	104	
	♀ 生育	1-8日	100	102	106	104	101	—	—	—	—	—	
		8-15日	100	100	107	104	102	—	—	—	—	—	
		15-22日	100	102	107	107	102	—	—	—	—	—	
		22-29日	100	102	105	105	98	—	—	—	—	—	
		29-36日	100	104	105	102	99	100	95	100	95	89	
		36-43日	100	100	104	104	99	100	95	99	95	88	
		43-50日	100	102	102	103	99	100	106	108	112	99	
		50-57日	100	102	105	108	102	100	103	115	108	94	
		57-64日	100	104	106	107	103	100	98	101	100	95	
		64-70日	100	103	102	104	101	—	—	—	—	—	
		64-71日	—	—	—	—	—	100	101	98	97	↓ 86	
		71-78日	—	—	—	—	—	100	101	104	102	104	
		78-85日	—	—	—	—	—	100	101	105	104	105	
		85-92日	—	—	—	—	—	100	98	104	102	99	
		92-99日	—	—	—	—	—	100	97	105	100	97	
		1-70日	100	102	105	105	101	—	—	—	—	—	
		29-99日	—	—	—	—	—	100	100	103	100	95	
		妊娠	0-7日	100	102	105	107	103	100	101	103	101	100
			7-10日	100	100	106	107	102	100	100	104	103	97
			10-14日	100	100	106	106	104	100	98	104	102	98
			14-18日	100	96	104	106	↑ 108	100	97	103	101	98
	18-21日		100	101	101	↑ 113	↑ 108	—	—	—	—	—	
	0-18日		—	—	—	—	—	100	99	103	101	98	
	哺育	0-21日	100	98	103	105	103	—	—	—	—	—	
		1-4日	100	108	100	109	104	100	99	98	100	96	
		4-7日	100	94	97	103	108	100	99	98	102	94	
		7-14日	100	102	105	106	103	100	99	102	101	↓ 91	
		14-18日	100	102	102	102	98	100	99	104	99	96	
		18-21日	100	101	103	105	97	100	100	99	97	↓ 83	
		1-21日	100	101	104	104	101	100	99	102	99	↓ 92	

多重検定 ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

—はデータなしを、摂餌量の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-5> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2						
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800		
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30		
親動物	体重当たりの摂餌量												
	♂ 生育	1-8日	100	101	101	100	100	—	—	—	—		
		8-15日	100	102	101	100	98	—	—	—	—		
		15-22日	100	101	100	97	99	—	—	—	—		
		22-29日	100	101	99	98	99	—	—	—	—		
		29-36日	100	101	100	99	98	100	95	95	103	95	
		36-43日	100	100	100	98	98	100	95	97	98	100	
		43-50日	100	101	100	99	99	100	95	97	95	100	
		50-57日	100	101	100	99	99	100	95	98	97	99	
		57-64日	100	101	100	100	101	100	100	100	100	101	
		64-71日	100	100	99	100	99	100	97	97	98	97	
		71-78日	—	—	—	—	—	100	101	102	100	101	
		78-85日	100	100	100	99	101	100	98	100	101	101	
		85-92日	100	101	102	100	101	100	99	99	100	102	
		92-99日	100	100	98	100	98	100	99	100	99	103	
		99-106日	100	100	99	99	99	—	—	—	—	—	
		106-113日	100	100	98	99	99	100	99	98	100	101	
		113-120日	—	—	—	—	—	100	99	100	101	104	
		120-127日	—	—	—	—	—	100	99	100	100	101	
		127-134日	—	—	—	—	—	100	99	99	100	103	
		134-141日	—	—	—	—	—	100	99	99	99	101	
		141-148日	—	—	—	—	—	100	100	101	100	102	
		1-71日	100	101	100	99	99	—	—	—	—	—	
		1-113日	100	101	100	99	99	—	—	—	—	—	
		29-99日	—	—	—	—	—	100	98	99	100	99	
		106-148日	—	—	—	—	—	100	99	99	100	102	
		♀ 生育	1-8日	100	103	↑105	104	99	—	—	—	—	
			8-15日	100	100	104	102	98	—	—	—	—	
			15-22日	100	102	102	104	98	—	—	—	—	
			22-29日	100	101	100	102	↓95	—	—	—	—	
			29-36日	100	102	100	99	97	100	91	92	93	86
			36-43日	100	98	99	101	97	100	93	93	98	89
		43-50日	100	101	98	100	97	100	102	102	↑114	98	
		50-57日	100	100	100	103	99	100	98	107	106	90	
		57-64日	100	103	101	103	100	100	95	100	103	94	
		64-70日	100	102	98	101	99	—	—	—	—	—	
		64-71日	—	—	—	—	—	100	97	96	97	↓85	
		71-78日	—	—	—	—	—	100	99	99	101	101	
		78-85日	—	—	—	—	—	100	98	101	101	102	
		85-92日	—	—	—	—	—	100	96	100	100	97	
		92-99日	—	—	—	—	—	100	96	101	98	96	
		1-70日	100	101	101	102	98	—	—	—	—	—	
		29-99日	—	—	—	—	—	100	97	98	99	93	

多重検定 ↑: P<0.05、↓: P<0.01

—はデータなしを、体重当たりの摂餌量の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-6> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800	
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
親動物	体重当たりの摂餌量											
	♀ 妊娠	0-7日	100	101	99	102	100	100	98	97	98	98
		7-10日	100	99	100	102	98	100	97	98	100	94
		10-14日	100	100	101	101	101	100	95	99	99	97
		14-18日	100	95	99	100	103	100	96	97	99	95
		18-21日	100	99	94	103	101	—	—	—	—	—
		0-18日	—	—	—	—	—	100	97	98	99	96
	♀ 哺育	0-21日	100	98	98	100	99	—	—	—	—	—
		1-4日	100	106	95	102	99	100	95	93	97	94
		4-7日	100	91	93	97	102	100	96	93	98	93
		7-14日	100	98	100	99	97	100	96	97	96	↓ 88
		14-18日	100	99	97	95	↓ 91	100	96	100	95	92
		18-21日	100	98	99	99	91	100	98	96	93	↓ 79
	1-21日	100	97	98	98	95	100	96	97	96	↓ 89	
	検体摂取量(mg/kg/day)											
	♂ 生育	1-113日	0.0	1.2	2.9	11.6	46.4	—	—	—	—	—
		29-148日	—	—	—	—	—	0.0	1.3	3.2	13.0	52.8
	♀ 生育	1-70日	0.0	1.6	4.0	16.3	62.6	—	—	—	—	—
		29-99日	—	—	—	—	—	0.0	2.0	5.0	19.9	75.0
	♀ 妊娠	0-18日	—	—	—	—	—	0.0	1.4	3.6	14.7	57.4
0-21日		0.0	1.3	3.3	13.4	53.1	—	—	—	—	—	
♀ 哺育	1-21日	0.0	3.2	8.1	32.5	126.8	0.0	3.5	8.8	34.8	128.8	
性周期												
精子検査 精巣												
精子細胞数		100	72	81	78	81	100	102	122	140	↑ 156	
精子検査 精巣上体												
正常精子数/200個		196.7	192.6	↓ 192.7	↓ 182.1	↓ 187.1	195.1	↑ 197.7	↑ 198.3	↑ 198.3	↑ 198.3	
異常精子率(%)		1.6	3.7	↑ 3.7	↑ 9.0	↑ 6.5	2.4	↓ 1.2	↓ 0.8	↓ 0.8	↓ 0.8	
頭部分離		2.1	5.1	↑ 5.0	↑ 13.3	↑ 10.2	3.4	1.9	↓ 1.3	↓ 1.3	↓ 1.4	
頭部欠損		1.1	2.2	↑ 1.9	↑ 4.1	↑ 2.6	1.3	0.4	↓ 0.3	↓ 0.4	↓ 0.3	
鞭毛損傷		0.0	0.1	0.1	↑ 0.8	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
肉眼的病理検査#												
♀胃底部の黒色領域					↑ 3							

多重検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01、#: Variance test

空欄は正常あるいは該当動物なしを、—はデータなしを、体重当たりの摂餌量及び精子細胞数の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。精巣上体の正常精子数は実測値(個)を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-7> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
臓器重量	最終体重										
脳	♂ 湿重量	100	105	105	102	103	100	103	↑ 109	106	102
	♀ 湿重量	100	103	↑ 105	↑ 107	↑ 107	100	102	103	105	104
下垂体	♂ 湿重量	100	94	94	100	100	100	82	88	82	82
	♀ 湿重量	100	107	107	100	107	100	107	113	107	87
甲状腺	♂ 湿重量	100	100	100	104	↑ 113	100	108	111	↑ 121	↑ 158
	♀ 湿重量	100	↓ 70	↓ 59	↓ 61	↓ 73	100	107	107	↑ 118	↑ 161
肝臓	♂ 湿重量	100	105	108	109	↑ 126	100	104	↑ 113	↑ 113	↑ 127
	♀ 湿重量	100	102	103	↑ 122	↑ 158	100	103	↑ 110	↑ 124	↑ 167
腎臓(右)	♂ 湿重量	100	99	102	100	101	100	106	108	↑ 110	↑ 110
	♀ 湿重量	100	98	98	98	95	100	100	101	100	99
腎臓(左)	♂ 湿重量	100	99	102	100	102	100	103	107	↑ 109	↑ 109
	♀ 湿重量	100	97	96	97	94	100	99	97	101	99
副腎(右)	♂ 湿重量	100	107	93	103	100	100	94	91	94	94
	♀ 湿重量	100	92	↓ 91	103	97	100	99	94	109	101
副腎(左)	♂ 湿重量	100	106	100	100	97	100	103	94	100	94
	♀ 湿重量	100	96	↓ 90	101	101	100	99	92	107	98
脾臓	♂ 湿重量	100	93	99	99	97	100	99	102	100	96
	♀ 湿重量	100	↓ 90	95	98	95	100	95	95	94	93
精巣上体	♂ 湿重量	100	103	102	97	↓ 89	100	98	103	95	↓ 80
	♀ 湿重量	100	100	97	↓ 91	↓ 83	100	97	99	91	↓ 77
尾部(左)	♂ 湿重量	100	97	97	96	100	100	98	98	103	105
	♀ 湿重量	100	93	95	95	98	100	90	↓ 88	98	102
子宮(未妊娠)	♂ 湿重量	100	90	95	↓ 84	↓ 79	—	—	—	—	—
	♀ 湿重量	100	88	90	↓ 80	↓ 74	—	—	—	—	—

多重検定 ↑↓: P<0.05, ↑↑↓↓: P<0.01

—はデータなしを、臓器重量の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-8> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800	
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
動物	病理組織学的検査 <sup>#</sup>											
	♂	肝臓:小葉周辺性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑ 14	0	0	0	↑ 9	↑ 17
		肝臓:肝細胞細胞質内封入体	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑ 6
		甲状腺:濾胞上皮細胞肥大	0	0	1	11	↑ 25	0	3	2	↑ 7	↑ 15
	♀	肝臓:小葉周辺性肝細胞肥大	0	0	2	0	↑ 6	0	0	0	0	1
		肝臓:小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	2	0	0	0	0	↑ 9
		甲状腺:濾胞上皮細胞肥大	1	0	2	↑ 14	↑ 20	0	2	4	↑ 12	↑ 17
		甲状腺:濾胞上皮細胞の過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		脾臓:白脾髄の低形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑ 5
	ホルモン濃度											
	♂	Total T3	100	95	83	86	89	100	112	108	110	95
		Total T4	100	99	94	95	85	100	103	108	107	92
		TSH	100	79	79	173	195	100	78	87	96	↑ 214
	♀	Total T3	100	87	78	94	77	100	101	120	100	112
		Total T4	100	85	84	↓ 72	↓ 64	100	108	84	62	↓ 53
TSH		100	124	100	137	212	100	79	129	173	↑ 279	
繁殖成績												
交尾期間(日)	♂	3.2	2.8	2.8	3.1	2.6	2.7	2.8	2.6	2.7	2.4	
	♀	3.3	2.9	2.8	3.1	2.6	2.7	2.8	2.6	2.7	2.4	
交尾率(%)	♂	96.4	100	100	100	100	96.7	96.7	100	100	96.6	
	♀	96.7	100	100	100	100	96.7	96.7	100	100	96.7	
受胎率(%)	♂	96.3	96.6	96.6	93.3	93.3	96.6	100	↓ 70.0	96.7	96.4	
	♀	93.1	93.3	96.6	93.3	93.3	96.6	100	↓ 70.0	96.7	96.6	
妊娠動物/同居動物(%)	♂	92.8	96.6	96.6	93.3	93.3	93.3	96.7	↓ 70.0	96.7	93.1	
	♀	90.0	93.3	96.6	93.3	93.3	93.3	96.7	↓ 70.0	96.7	93.3	
出産率(%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
妊娠期間(日)		22.7	22.8	22.8	22.6	22.5	22.8	22.9	22.7	22.7	22.7	
着床数		14.5	14.7	15.0	15.4	15.2	15.5	15.1	16.3	15.3	16.4	

多重検定 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01、↓↓: P<0.001、#: Variance test

ホルモン濃度の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2-9> 結果概要

性別(世代)		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	20	50	200	800	0	20	50	200	800
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
検査動物数(腹数)		27	28	28	28	28	27	29	21	29	28
出産児数		359	381	391	394	373	401	418	316	413	415
平均出産児数		13.3	13.6	14.0	14.1	13.3	14.8	14.4	15.0	14.2	14.8
出産時生存児数		13.1	13.5	13.5	13.8	13.0	14.6	14.3	14.8	14.1	14.4
出産時死産児数		0.1	0.1	↑ 0.5	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.4
一般状態 <sup>#</sup> (総頻度/母動物数)											
血色不良 <sup>b</sup>		5/3	1/1	3/2	15/2	↑ 40/11					
脱水(軽度)							8/1	0/0	↑ 12/4	0/0	13/3
ミルクスポットなし							0/0	0/0	↑ 8/4	1/1	16/1
新生児死亡率 (%)	1日	1.1	0.3	1.8	0.5	1.9	0.8	0.0	0.6	0.7	0.5
	2-4日	0.8	1.1	2.4	2.1	1.4	3.6	1.4	3.2	2.2	1.7
	5-7日	0.9	0.0	0.3	↑ 3.2	1.1	0.3	0.5	↑ 2.3	0.5	1.0
	8-14日	8.1	↓ 1.3	↓ 2.5	↓ 3.0	↓ 2.3	0.3	0.0	0.7	0.2	0.5
	15-21日	2.2	1.6	↓ 0.0	1.1	2.6	0.3	0.2	0.0	0.0	0.0
	4日生存率(%)	98.0	98.4	95.8	97.4	96.7	95.7	98.6	96.1	97.1	97.8
離乳率(%)		89.1	↑ 97.0	↑ 97.2	↑ 92.8	↑ 94.0	99.2	99.3	↓ 97.0	99.2	98.4
性比(♂%)	1日	49.8	52.1	54.7	50.2	57.4	52.4	50.4	48.8	53.2	49.2
	4日	51.6	52.1	54.4	49.9	55.6	51.4	50.5	48.1	52.0	49.5
	7日	51.7	52.1	54.3	49.9	56.2	51.3	50.5	48.1	52.1	48.8
	14日	51.6	52.0	52.6	48.8	55.7	51.1	50.5	48.0	52.0	48.7
	21日	52.5	52.4	52.6	49.1	55.0	51.2	50.6	48.0	52.0	48.7
生存児数	1日	13.5	13.4	13.2	13.8	13.2	14.5	14.3	14.7	14.0	14.4
	4日	13.4	13.2	12.8	13.5	13.0	14.0	14.1	14.2	14.2	14.1
	7日	13.3	13.2	12.8	13.6	12.9	14.0	14.0	13.9	14.1	14.2
	14日	12.2	13.1	13.0	13.1	12.6	13.9	14.0	13.8	14.1	14.1
	21日	11.9	12.8	13.0	13.0	12.2	13.9	14.0	13.8	14.1	14.1
生存児体重	1日	100	100	100	100	99	100	101	101	103	101
	4日	100	103	100	99	99	100	104	100	103	100
	7日	100	102	99	102	100	100	105	100	103	94
	14日	100	103	106	103	103	100	103	101	102	93
	21日	100	100	102	99	97	100	104	101	101	93
包皮開裂(日)		46.7	46.5	47.4	46.5	47.3	—	—	—	—	—
臆開口(日)		34.0	34.4	33.8	34.1	34.1	—	—	—	—	—
臓器重量											
肝臓	♂	100	97	110	115	↑ 120	100	104	115	↑ 117	110
	♀	100	103	105	109	118	100	107	108	↑ 122	↑ 120
脾臓	♂	100	94	106	94	88	100	100	107	107	87
	♀	100	100	106	100	88	100	106	94	100	↓ 75
肉眼的病理検査 <sup>#</sup> (所見数/観察数)											
胃内に乳汁なし		3/7	0/2	5/6	5/12	0/3	3/3	↓ 0/2	↓ 1/7	↓ 3/6	↓ 1/6
病理組織学的検査 <sup>#</sup> (甲状腺)											
♂	濾胞上皮細胞肥大	—	—	—	—	—	0	0	0	0	↑ 4
♀	濾胞上皮細胞肥大	—	—	—	—	—	0	0	0	2	↑ 6

多重検定 ↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01, #: Variance test

空欄は正常を、—はデータなしを、生存児体重及び臓器重量の数値は対照群の値を100とした場合の値を表す。

a: 総頻度=日数×児動物数/腹。

b: 頭部、体部(背部、胸部、腹部)、又は尾部に紫色、黒色、又は退色領域を有する児動物。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## ⑩ 催奇形性試験

### 1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2012年

検体純度 :

供試動物 : CrI: CD(SD)妊娠ラット (約 80 日齢)、1 群 25 匹

投与期間 : 器官形成期間 (妊娠 6~20 日) の 15 日間投与  
(2011 年 6 月 19 日~2011 年 7 月 7 日)

投与方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、100、及び 1000 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日目から 20 日目までの 15 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒を同様に投与した。

使用した投与懸濁液は濃度分析を行い、保存安定性及び均一性については問題がないことから、少なくとも 1 週間に 1 度調製した。

妊娠 0 日目; 膣垢中の精子及び/又は膣内に膣栓を確認した日と定義した。

投与量設定根拠;

### 観察・検査項目

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠 0 日目及び妊娠 6~21 日目に測定し、摂餌量は妊娠 0、6、9、12、15、18、20 及び 21 日目に測定した。  
妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、胎盤、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、胎児重量を検査した。

子宮を摘出した後、病理解剖を行った。肝臓重量を測定し、妊娠 21 日目の体重を用いて対体重比を算出した。肝臓は病理組織学的検査を行った。

生存胎児; 全ての生存胎児について性別判定、体重測定、外表観察を行った。また、各腹の胎児の約 1/2 を内臓観察に、残りを骨格観察に用いた。

結果 : 結果概要を表 1、2 に示した。

親動物; 何れの投与群にも死亡や中毒症状は認められなかった。

何れの投与群にも体重及び体重増加量に投与による影響はみられなかった。

1000 mg/kg/day 群では、妊娠 6~9 日目のみに摂餌量及び体重当たりの摂餌量の有意な減少が認められた。

1000 mg/kg/day 群の肝臓の湿重量及び対体重比、100 mg/kg/day 群の肝臓の対体重比の有意な増加が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

何れの投与群にも病理解剖では投与による影響は認められず、肝臓の病理組織学的検査についても投与による影響はみられなかった。

10 mg/kg/day 群では吸収胚数に有意な増加が認められたが、投与量との関連はなかった。

生存胎児；

[外表異常]

外表奇形として、全身性浮腫が 0 及び 1000 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例 (0.3%)、1 例 (0.3%) に認められたが、投与による影響ではないと考えられる。

外表変異として、後肢捻転が 0 及び 1000 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例 (0.3%)、1 例 (0.3%) に認められたが、投与による影響ではないと考えられる。

[内臓異常]

内臓奇形は何れの投与群でも観察されなかった。

内臓変異として、側脳室の拡張が 1000 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に認められたが、発生率に統計学的な有意差が認められないことから、投与による影響ではないと考えられる。

[骨格異常]

骨格奇形として、1000 mg/kg/day 群の 1 例 (0.5%) に胸椎椎体と椎弓の癒合が認められたが、発生率に統計学的な有意差が認められないことから、投与による影響ではないと考えられる。

骨格変異として、坐骨の不完全骨化が 0 mg/kg/day 群の 3 例 (1.6%) に認められたため、10、100 及び 1000 mg/kg/day 群で有意な減少となった。その他の所見として、胸椎椎体の分離、肋骨の短縮などが認められたが、投与量との関連及び統計学的有意差は認められず、投与による影響ではないと考えられる。

舌骨の平均化骨数は 10 mg/kg/day 以上の投与群で有意に増加し、前肢指骨の平均化骨数は 100 及び 1000 mg/kg/day 群で有意な増加を示したが、投与量との関連はなく、背景データの範囲内 (舌骨:平均は 0.99、範囲は 0.94~1.00、前肢指骨:平均は 8.23、範囲は 7.88~8.78) であることから投与による影響ではないと考えられる。

以上の結果より、検体を妊娠ラットに投与したとき、親動物に対して 100 及び 1000 mg/kg/day 群で肝臓の湿重量または対体重比の増加が認められたが、病理組織学的検査に影響が認められなかったことから、肝臓重量増加は投与による影響とは考えなかった。従って、親動物に対する無毒性量 (NOAEL) は 1000 mg/kg/day であった。生存胎児に対しても 1000 mg/kg/day 群でも影響が認められないことから、無毒性量 (NOAEL) は 1000 mg/kg/day であった。また、最高用量の 1000 mg/kg/day でも胎児動物に催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 1> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1000	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態					
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠数(妊娠率%)	25 (100)	24 (96.0)	24 (96.0)	24 (96.0)	
	体重	0 日	100	100	100	100
		6 日	100	100	99	100
		9 日	100	100	99	99
		14 日	100	101	99	99
		20 日	100	100	99	100
		21 日	100	101	98	100
		21 日 <sup>(1)</sup>	100	100	97	98
	体重増加量 (g)	0-6 日	36.9	35.6	34.3	36.2
		6-9 日	14.4	15.0	13.0	12.2
		12-15 日	22.6	23.0	22.0	23.0
		18-21 日	63.2	64.4	62.2	62.3
		6-21 日	162.3	165.8	157.2	162.1
		0-21 日	199.2	201.4	191.5	198.3
		6-21 日 <sup>(2)</sup>	54.8	57.0	46.4	50.1
	0-21 日 <sup>(3)</sup>	91.7	92.6	80.7	86.3	
	摂餌量	0-6 日	100	100	100	98
		6-9 日	100	98	97	↓90
		9-12 日	100	103	97	96
		18-21 日	100	102	97	97
		6-21 日	100	102	98	96
		0-21 日	100	101	98	96
		0-21 日	100	99	100	98
	体重当たりの摂餌量	0-6 日	100	99	100	98
		6-9 日	100	98	98	↓91
9-12 日		100	103	98	96	
18-21 日		100	101	99	97	
6-21 日		100	102	99	96	
0-21 日		100	101	100	97	
肉眼的病理解剖						
臓器重量	子宮重量	100	101	103	104	
	肝臓重量	100	106	106	↑121	
	肝臓体重比	100	105	↑108	↑122	
病理組織学的検査						
肝細胞肥大		8	11	9	13	

多重検定 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

空欄は影響なしを示す。体重、摂餌量、体重当たりの摂餌量、及び臓器重量の数値は対照群の値を100とした場合の値で表す。

(1) 妊娠 21 日目の体重－妊娠子宮重量

(2) 妊娠 6 日目から妊娠 21 日目の体重増加量－妊娠子宮重量

(3) 妊娠 0 日目から妊娠 21 日目の体重増加量－妊娠子宮重量

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2> 結果概要

		投与量 (mg/kg/day)	0	10	100	1000
1 群当たりの動物数			25	25	25	25
親動物	着床所見	検査動物数	25	24	24	24
		黄体数/母動物	15.9	15.9	15.8	15.8
		着床数/母動物	14.8	15.4	15.0	15.2
		生存胎児数/母動物	14.4	14.3	14.6	14.8
		吸収胚数/母動物	0.4	↑ 1.1	0.3	0.5
		吸収胚を持った母動物数	7	↑ 16	7	6
		着床前胚損失率	6.5	3.0	5.1	3.7
		着床後胚損失率	4.0	7.1	2.4	4.6
	平均胎児重量(g)	5.50	5.62	5.58	5.59	
	性比(雄の比率)	52.6	49.0	54.2	47.3	
胎児動物	外表異常	検査胎児数	355	343	351	354
		[奇形] 全身性浮腫	1 (0.3)			1 (0.3)
		[変異] 後肢捻転	1 (0.3)			1 (0.3)
	内臓異常	検査胎児数	171	164	169	171
		[変異] 側脳室の拡張				1 (0.6)
	骨格異常	検査胎児数	184	179	182	183
		[奇形] 胸椎椎体と椎弓の癒合				1 (0.5)
		[変異] 前頭鼻骨縫合線の拡張	2 (1.1)			1 (0.5)
		第7頸椎椎弓様の第6頸椎椎弓		2 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.6)
		頸肋骨		2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)
		頸椎椎弓の不完全骨化	2 (1.1)			1 (0.5)
		第6頸椎椎弓様の第7頸椎椎弓		1 (0.6)		1 (0.5)
		胸椎椎体の分離	5 (2.7)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)
		肋骨の短縮			2 (1.1)	2 (1.1)
		肋骨の不完全骨化				1 (0.5)
胸骨柄の重複		1 (0.5)				
胸骨体の不完全骨化		2 (1.1)			2 (1.1)	
胸骨体の不規則形状	1 (0.5)					
胸骨体の重複	1 (0.5)					
剣状突起の不規則形状	1 (0.5)					
恥骨の不完全骨化	2 (1.1)					
坐骨の不完全骨化	3 (1.6)	↓ 0 (0.0)	↓ 0 (0.0)	↓ 0 (0.0)		
化骨進行度						
舌骨		0.96	↑ 1.00	↑ 0.99	↑ 1.00	
前肢指骨		7.99	8.09	↑ 8.50	↑ 8.50	

多重検定あるいは Fisher の直接確率検定 ↑: P<0.05, ↑↓: P<0.01.

括弧内の数値は検査胎児当たりの発生率 (%) を、空欄は正常あるいは該当動物なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A15)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2013年

検体純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ(約 6 ヶ月齢、追加試験約 6.5 ヶ月齢)、1 群雌  
20 匹

投与期間 : 器官形成期間(妊娠 6~28 日目)の 23 日間投与  
(2011 年 9 月 25 日~2011 年 10 月 20 日)  
(追加試験:2012 年 5 月 1 日~2012 年 5 月 24 日)

投与方法 : 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、100、及び 500  
mg/kg/day の投与量で投与したが、500 mg/kg/day で投与による明らかな影響  
が認められなかったため、1000 mg/kg/day の投与量を追加した。  
投与は妊娠 6 日目から 28 日目までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。  
なお、対照群には溶媒を同様にして投与した。

使用した投与液は、少なくとも 1 週間に 1 度調製した。

妊娠 0 日目; 自然交配させ、交配日を妊娠 0 日目と定義した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目

親動物; 一般症状及び生死は投与前及び投与 1~2 時間後に観察した。体重は妊娠  
0 日目及び妊娠 6~29 日目に測定し、摂餌量は妊娠 6~29 日目に測定し  
た。

妊娠 29 日目に帝王切開し、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、胎盤、生存及  
び死亡胎児数、吸収胚数を検査した。子宮摘出後に病理解剖を行った。0、  
500、及び 1000 mg/kg/day 群の肝臓について重量を測定し、病理組織学的  
検査を行った。

生存胎児; 全ての胎児について、外表観察、胎児及び胎盤重量測定、内臓観察及び骨

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

格観察を行った。内臓観察では性別判定を行い、各腹の胎児の 1/2 を断首し、頭部の観察を行った。

結果 : 結果概要を表 1~7 に示した。

親動物; 10、500、及び 1000 mg/kg/day 群のそれぞれ 1 例に投与ミスによる死亡が認められた。

100、500、及び 1000 mg/kg/day 群で少量便の発生数の有意な増加が認められ、1000 mg/kg/day 群では 3 例に消瘦がみられた。100 及び 500 mg/kg/day 群で被毛粗剛の発生数に有意な増加が認められた。

1000 mg/kg/day 群では妊娠 25~29 日目の体重の有意な低下が認められ、妊娠 6~9、6~29 及び 0~29 日目の体重増加量、妊娠 6~29 及び 0~29 日目の補正体重増加量（妊娠 29 日目の体重から子宮重量を引いた値）の有意な低下が認められた。摂餌量は投与期間を通して減少傾向あるいは有意な減少が認められた。また、肝臓の対体重比の有意な増加が認められたが、病理組織学的検査では投与による影響はみられなかった。

500 mg/kg/day 群では妊娠 6~9 及び 9~12 日目の摂餌量が約 20% 減少したが、統計学的に有意な差は認められなかった。これらの変化は持続性がないことから、有害影響とは評価されなかった。

100 mg/kg/day 群では妊娠 24~29 日目に体重当たりの摂餌量の有意な低下が認められたが、投与量との関連がないこと、その他の期間は対照群と同様であることから投与による影響ではないと考えられる。

肉眼的病理解剖では、投与による影響はみられなかった。

肝臓の病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。

黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、胎児重量、胎盤重量及び性比について、投与による影響はみられなかった。

生存胎児;

外表、内臓及び骨格の総異常胎児数は 0、10、100、及び 500 mg/kg/day 群でそれぞれ 6 (3.8%)、8 (4.7%)、9 (5.3%)、及び 17 (10.8%) 例であり、500 mg/kg/day 群では有意な増加が認められたが、追加試験の 0 及び 1000 mg/kg/day 群ではそれぞれ 8 (4.8%)、6 (4.0%) 例であり、投与による影響はみられなかった。

[外表異常]

外表奇形として、500 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に外脳症が認められたが、投与量との関連はみられなかった。

外表変異として、100 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に前肢の屈曲、頭部及び背部の白色領域、前指爪欠損が認められたが、投与量との関連はみられなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に外表、内臓及び骨格異常の併発が認められたため、本胎児の所見を以下に示した。

外表奇形では無頭症、腹壁破裂及び前肢母指欠損、外表変異では前肢の屈曲が認められた。

内臓奇形では異所性心房、心室中隔欠損、総動脈幹の遺残、血管欠損、異所性の大血管及び腹腔口から腸突出が、内臓変異では肺中葉欠損が認められた。

骨格奇形では頭骨欠損、頸椎椎弓の開口、頸椎椎弓の不規則形状、頸椎椎体の未化骨、前肢指骨の欠損、及び前肢中手骨の欠損が、骨格変異では肋骨の菲薄化が認められた。

#### [内臓異常]

内臓奇形として、500 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に大動脈弓の離断及び肺動脈から左鎖骨下動脈発生が、0 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に大動脈拡張及び肺動脈狭窄が認められたが、投与量との関連はみられなかった。

内臓変異は何れの投与群でも観察されなかった。

#### [骨格異常]

骨格奇形として、100 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に前肢指骨の欠損及び前肢指骨の小型化が、10 mg/kg/day 群の 1 例 (0.6%) に胸椎の半椎及び胸椎椎体の癒合が認められたが、投与量との関連はみられなかった。

骨格変異として、舌骨翼の角形成が 10、100、及び 500 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 (0.6%)、1 (0.6%)、及び 4 (2.5%) 例に、胸骨体の癒合が 0、10、100 及び 500 mg/kg/day 群にそれぞれ 2 (1.3%)、2 (1.2%)、2 (1.2%)、5 (3.2%) 例にみられた。500 mg/kg/day 群に増加傾向が認められたが、1000 mg/kg/day 群ではこれらの影響は認められなかった。

その他、対照群を含めて所見が認められたが、投与による影響はみられなかった。

#### [化骨進行度]

1000 mg/kg/day 群では胸椎数及び肋骨数の有意な増加、腰椎数の有意な減少が認められた。これらの変化は親動物の摂餌量減少に伴うストレス性の一般的な所見と考えられる。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与したときの毒性影響として、1000 mg/kg/day 群の親動物の体重及び摂餌量の有意な減少及び少量便の発生数の有意な増加が、胎児に対しては胸椎数及び肋骨数の有意な増加、腰椎数の有意な減少が認められた。従って、親動物及び胎児に対する無毒性量 (NOAEL) は 500 mg/kg/day と考えられる。また、最高用量の 1000 mg/kg/day でも胎児動物に催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 1> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	500
1 群当たりの動物数		20	20	20	20
一般症状#	少量便			↑7	↑7
	被毛の粗剛			↑4	↑3
死亡数(投与ミス)			1		1
妊娠数(妊娠率%)		18 (90)	20 (100)	19 (95)	20 (100)
体重	0 日	100	100	101	100
	6 日	100	99	100	100
	9 日	100	98	99	98
	12 日	100	98	99	98
	15 日	100	98	99	98
	18 日	100	98	99	98
	21 日	100	99	99	99
	24 日	100	99	98	99
	29 日	100	98	96	97
	29 日 <sup>(1)</sup>	100	97	95	98
体重増加量 (kg)	0-6 日	0.21	0.16	0.17	0.20
	6-9 日	0.06	0.05	0.03	0.00
	9-12 日	0.05	0.05	0.06	0.04
	12-15 日	0.07	0.07	0.06	0.08
	15-18 日	0.04	0.04	0.04	0.06
	21-24 日	0.07	0.06	0.03	0.05
	24-29 日	0.07	0.06	0.01	0.04
	6-29 日 <sup>(1)</sup>	-0.09	-0.12	-0.22	-0.16
0-29 日 <sup>(1)</sup>	0.12	0.04	-0.05	0.04	
摂餌量	6-9 日	100	97	97	81
	9-12 日	100	100	96	81
	12-15 日	100	98	96	84
	15-18 日	100	102	97	93
	18-21 日	100	107	96	104
	21-24 日	100	104	88	101
	24-29 日	100	98	75	96
6-29 日	100	100	91	90	
体重当たりの摂餌量	6-9 日	100	99	97	82
	9-12 日	100	102	97	82
	12-15 日	100	100	97	85
	15-18 日	100	103	98	94
	21-24 日	100	105	89	102
	24-29 日	100	101	↓77	99
6-29 日	100	101	92	91	

多重検定 ↓: P<0.05、#: 分散分析 ↑: P<0.01

空欄は正常あるいは該当動物なしを示す。一般症状は発生数を、体重、摂餌量及び体重当たりの摂餌量の数値は対照群の値を 100 とした場合の値で表す。

(1) 妊娠 0 または 6 日目から妊娠 29 日目の体重増加量 - 妊娠子宮重量

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 2> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	500	
親	1 群当たりの動物数	20	20	20	20	
	肉眼的病理解剖					
親	肝臓重量 <sup>(2)</sup>	湿重量	100	97	94	107
		対体重比	100	100	98	110
親	病理組織学的検査 肝臓					
動物 着床 所見	検査動物数	18	19	19	19	
	黄体数/母動物	9.5	9.5	9.5	9.4	
	着床数/母動物	9.1	9.2	9.3	8.7	
	生存胎児数/母動物	8.7	8.9	9.0	8.3	
	死亡胎児数/母動物	0.0	0.0	0.0	0.0	
	吸収胚数/母動物	0.4	0.2	0.3	0.4	
	着床前胚損失率	3.8	3.2	2.1	8.2	
	着床後胚損失率	4.2	2.0	3.8	3.8	
	性比(雄の比率)	45.5	46.7	52.3	52.7	
	胎児重量	100	102	97	102	
検査母動物数		18	19	19	19	
胎 児	検査胎児数	157	170	171	158	
	異常胎児を持つ母動物数 (%)	5 (27.8)	7 (36.8)	8 (42.1)	10 (52.6)	
	異常胎児数 <sup>(3), S</sup> (%)	6 (3.8)	8 (4.7)	9 (5.3)	↑ 17 (10.8)	
	腹ごとの異常胎児比率	4.1	4.4	5.2	10.0	
動物 外表 異常	[奇形]					
	外脳症				1 (0.6) <sup>h</sup>	
	無頭症		1 (0.6) <sup>c</sup>			
	腹壁破裂		1 (0.6) <sup>c</sup>			
	臍ヘルニア		1 (0.6) <sup>d</sup>			
	前肢指欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>			
	[変異]					
	前肢の屈曲		1 (0.6) <sup>c</sup>	1 (0.6)		
頭/背部、白色領域			1 (0.6)			
前肢指爪欠損			1 (0.6) <sup>g</sup>			

S: Kruskal-Wallis Test, ↑: P<0.01

空欄は正常あるいは該当動物なしを示す。臓器重量及び胎児重量の数値は対照群の値を 100 とした場合の値で表す。胎児所見の括弧内の数値は検査胎児当たりの発生率(%)を表す。

(2) 未妊娠動物を除いたデータを表し、対照群を 100 とした時の比率で表す。

(3) 奇形又は変異がみられた胎児の総数。

a-h : 同一記号は同一胎児に観察された所見。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 3> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	500
検査母動物数		18	19	19	19
胎 児 動 物	検査胎児数	157	170	171	158
	頭部検査胎児数	72	81	82	75
	[奇形]				
	異所性心房		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	心室中隔欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	大動脈弓の離断				1 (0.6) <sup>c</sup>
	肺動脈から左鎖骨下動脈発生				1 (0.6) <sup>c</sup>
	大動脈拡張	1 (0.6) <sup>a</sup>			
	肺動脈狭窄	1 (0.6) <sup>a</sup>			
	総動脈幹の遺残		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	血管欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	異所性の大血管		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	肝: 臍帯から突出		1 (0.6) <sup>d</sup>		
	腸: 腹腔口から突出		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	腸: 臍帯から突出		1 (0.6) <sup>d</sup>		
	[変異]				
	肺中葉欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	[奇形]				
	頭骨欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>		
	頸椎椎弓の開口		1 (0.6) <sup>c</sup>		
頸椎椎弓の不規則形状		1 (0.6) <sup>c</sup>			
頸椎椎体の未化骨		1 (0.6) <sup>c</sup>			
胸椎の半椎		1 (0.6) <sup>f</sup>			
胸椎椎体の癒合		1 (0.6) <sup>f</sup>			
前肢指骨の欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>	1 (0.6) <sup>g</sup>		
前肢指骨の小型化			1 (0.6) <sup>g</sup>		
前肢中手骨の欠損		1 (0.6) <sup>c</sup>			

括弧内の数値は検査胎児当たりの発生率(%)を、空欄は該当動物なしを示す。

a-h : 同一記号は同一胎児に観察された所見。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 4> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	500	
検査動物数		18	19	19	19	
検査胎児数		157	170	171	158	
胎 児 動 物	骨格異常	[変異]				
		頭頂骨の不完全骨化				1 (0.6) <sup>h</sup>
		頭頂骨の穴				1 (0.6) <sup>h</sup>
		頭頂骨間の未化骨				1 (0.6) <sup>h</sup>
		上後頭骨の不完全骨化				1 (0.6) <sup>h</sup>
		鼻骨の位置異常	3 (1.9)		1 (0.6)	2 (1.3)
		頭頂骨間の不完全骨化			1 (0.6)	1 (0.6)
		舌骨翼の角形成		1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.5)
		舌骨翼の短縮				1 (0.6) <sup>h</sup>
		胸椎椎体の片側骨化				1 (0.6)
		腰椎椎弓の不完全骨化			1 (0.6)	
		尾椎の配列異常		1 (0.6)		2 (1.3) <sup>h</sup>
		肋骨の近接				1 (0.6)
		肋骨の菲薄化		1 (0.6) <sup>c</sup>		
		胸骨柄の2分節		1 (0.6)		
		胸骨体の癒合	2 (1.3) <sup>b</sup>	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (3.2)
		胸骨体の配列異常				1 (0.6) <sup>h</sup>
		剣状突起の大型化	1 (0.6) <sup>b</sup>			
		恥骨の小型化				1 (0.6) <sup>h</sup>
	化骨進行度	胸椎	12.49	12.43	12.53	12.53
腰椎		6.51	6.57	6.47	6.46	
肋骨		12.42	12.37	12.45	12.47	

括弧内の数値は検査胎児当たりの発生率(%)を、空欄は該当動物なしを示す。

a-h : 同一記号は同一胎児に観察された所見。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 5> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	1000	
1 群当たりの動物数		20	20	
一般症状 #	少量便		↑9	
	削瘦		3	
死亡数(投与ミス)			1	
妊娠数(妊娠率%)		19 (95)	19 (95)	
親動物	体重	0 日	100	100
		6 日	100	100
		9 日	100	96
		12 日	100	96
		15 日	100	96
		18 日	100	96
		21 日	100	96
		24 日	100	95
		25 日	100	↓95
		26 日	100	↓95
		27 日	100	↓95
		28 日	100	↓95
		29 日	100	↓94
		29 日 <sup>(1)</sup>	100	95
	動物	体重増加量 (kg)	0-6 日	0.16
		6-9 日	0.05	↓0.06
		9-12 日	0.04	0.02
		12-15 日	0.06	0.07
		15-18 日	0.03	0.04
		21-24 日	0.06	0.03
		24-29 日	0.06	0.04
		6-29 日	0.36	↓0.17
		0-29 日	0.52	↓0.30
		6-29 日 <sup>(1)</sup>	-0.18	↓-0.32
摂餌量		6-9 日	100	↓58
		9-12 日	100	↓67
		12-15 日	100	↓69
		15-18 日	100	83
		18-21 日	100	↓79
		21-24 日	100	↓77
		24-29 日	100	80
		6-29 日	100	↓73

多重検定 ↓: P<0.05 ↓↓: P<0.01、#: 分散分析 ↑: P≤0.01

空欄は正常あるいは該当動物なしを示す。一般症状は発生数を、体重及び摂餌量の数値は対照群の値を 100 とした場合の値で表す。

(1) 妊娠 0 または 6 日目から妊娠 29 日目の体重増加量－妊娠子宮重量

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 6> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	1000		
1 群当たりの動物数		20	20		
親	体重当りの の摂餌量	6-9 日	100	↓ 59	
		9-12 日	100	↓ 70	
		12-15 日	100	↓ 72	
		15-18 日	100	86	
		18-21 日	100	↓ 82	
		21-24 日	100	↓ 80	
		24-29 日	100	83	
		6-29 日	100	↓ 76	
動物	肉眼的病理解剖 胆嚢小型化			2	
		肝臓重量 <sup>(2)</sup>	湿重量	100	109
		対体重比	100	↑ 115	
動物	病理組織学的検査 肝臓	検査動物数	19	18	
		黄体数/母動物	9.0	8.7	
		着床数/母動物	9.0	8.7	
		生存胎児数/母動物	8.8	8.4	
		死亡胎児数/母動物	0.0	0.0	
		吸収胚数/母動物	0.2	0.3	
		着床前胚損失率	0.0	0.0	
		着床後胚損失率	2.2	3.2	
		性比(雄の比率)	50.3	54.2	
		胎児重量	100	95	
検査動物数		19	18		
胎児動物	検査胎児数	検査胎児数	168	151	
		異常胎児を持つ母動物数 (%)	6 (31.6)	3 (16.7)	
		異常胎児数 <sup>(3), 5</sup> (%)	8 (4.8)	6 (4.0)	
		腹ごとの異常胎児比率	4.7	3.6	
		外表異常 [変異]	前肢の屈曲	1 (0.6) <sup>i</sup>	
		内臓異常			

多重検定 ↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01.

空欄は正常あるいは該当動物なしを示す。体重当りの摂餌量、臓器重量及び胎児重量の数値は対照群の値を 100 とした場合の値で表す。胎児所見の括弧内の数値は検査胎児当たりの発生率(%)を表す。

(2) 未妊娠動物を除いたデータを表し、対照群を 100 とした時の比率で表す。

(3) 奇形又は変異がみられた胎児の総数。

i-k : 同一記号は同一胎児に観察された所見。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<表 7> 結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	1000	
1群当たりの動物数		20	20	
検査動物数		19	18	
胎 児 動 物	検査胎児数	168	151	
	[奇形]			
	胸椎椎体の片側骨化	1 (0.6) <sup>k</sup>		
	胸椎椎体の癒合	2 (1.2) <sup>j,k</sup>		
	胸椎椎体の二分骨化	1 (0.6) <sup>k</sup>		
	胸椎の半椎	1 (0.6) <sup>j</sup>		
	胸椎椎弓の癒合	1 (0.6) <sup>k</sup>		
	肋骨の分離	1 (0.6) <sup>j</sup>		
	肋骨の癒合	1 (0.6) <sup>k</sup>		
	[変異]			
	鼻骨の位置異常	1 (0.6)	1 (0.7)	
	鼻間骨	1 (0.6) <sup>i</sup>		
	舌骨翼の角形成	1 (0.6)	3 (2.0)	
	尾椎の癒合	1 (0.6) <sup>i</sup>		
	尾椎の不整	2 (1.2)		
	胸骨体の癒合	1 (0.6)	2 (1.3)	
	胸骨体の非対称	1 (0.6) <sup>i</sup>		
	肩甲骨翼の不規則形状	1 (0.6) <sup>i</sup>		
	化骨進行度	胸椎	12.57	↑ 12.83
		腰椎	6.43	↓ 6.16
肋骨		12.50	↑ 12.74	

多重検定 ↑↓: P<0.01

括弧内の数値は検査胎児当たりの発生率(%)を、空欄は該当動物なしを示す。

i-k : 同一記号は同一胎児に観察された所見。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑰ 変異原性試験

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.毒 A16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2009年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* 株を用い、フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。本試験の用量段階は、

最高用量を

5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、ENNG<sup>1</sup>、2NF<sup>2</sup>、9AA<sup>3</sup> 及び 2AA<sup>4</sup> を用い、DMSO に溶解した。

判定基準：復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA 及び 2AA では、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、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

<sup>1</sup> ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

<sup>2</sup> 2NF : 2-ニトロフルオレン

<sup>3</sup> 9AA : 9-アミノアクリジン

<sup>4</sup> 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	111	14	94	19	8	
検体	313 #	-	110	11	95	19	11	
	625 #	-	95	10	70	16	6	
	1250 #	-	111	8	68	15	5	
	2500 #	-	103	7	64	19	8	
	5000 #	-	113	6	75	17	10	
対照(DMSO)	-	+	98	8	134	22	17	
検体	313 #	+	119	12	142	26	24	
	625 #	+	109	11	137	30	18	
	1250 #	+	115	11	113	28	16	
	2500 #	+	123	7	104	23	15	
	5000 #	+	131	8	90	22	7	
陽性 対照	ENNG	3.0	-	1052				
		5.0	-		980			
		2.0	-			1116		
	2NF	1.0	-				267	
	9AA	80.0	-					314
	2AA	1.0	+	812				
	2.0	+		248	446		110	
	0.5	+				385		

WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101

# : 検体の析出が認められた。  
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン  
 2NF : 2-ニトロフルオレン  
 9AA : 9-アミノアクリジン  
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	118	13	92	15	13	
検体	313 #	-	133	9	90	18	13	
	625 #	-	107	7	73	12	9	
	1250 #	-	107	10	66	24	5	
	2500 #	-	98	10	52	17	6	
	5000 #	-	112	6	64	18	7	
対照(DMSO)	-	+	118	9	130	21	22	
検体	313 #	+	128	10	132	28	21	
	625 #	+	129	8	147	28	23	
	1250 #	+	144	7	125	26	15	
	2500 #	+	116	5	102	20	13	
	5000 #	+	122	9	81	20	9	
陽 性 対 照	ENNG	3.0	-	1252				
		5.0	-		1490			
		2.0	-			1447		
	2NF	1.0	-				321	
	9AA	80.0	-					227
	2AA	1.0	+	888				
	2.0	+		247	763		136	
	0.5	+				489		

WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101

# : 検体の析出が認められた。  
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン  
 2NF : 2-ニトロフルオレン  
 9AA : 9-アミノアクリジン  
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 哺乳類培養 (CHL/IU) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 毒 A17)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2012 年

検体純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 (CHL/IU 細胞) を用い、非代謝活性化法及び代謝活性化法によって検体の染色体異常誘発性を検定した。

検体は、DMSO に溶解して用いた。

用量設定根拠 :

本試験の用量段階は、最高用量を 500 µg/mL とし、以下、公比 2 で 6 用量 (16、31、63、125、250 及び 500 µg/ml) を設定した。代謝活性化法では、最高用量を 1000 µg/mL とし、以下、公比 2 で 6 用量 (31、63、125、250、500 及び 1000 µg/ml) を設定した。

非代謝活性化法 ; 非代謝活性化法では、6 時間の短時間処理 (6 時間の検体暴露期間後に 18 時間の回復期間を設けた) と 24 時間の連続処理を行った。その結果、検体の析出がみられた最低用量の 125 µg/ml を最高用量とし、以下、3 用量 (31、63 及び 125 µg/ml) について染色体の観察を行った。

代謝活性化法 ; 代謝活性化法では、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下で 6 時間の処理を行った。その結果、250 µg/mL の濃度で 50% 以上の細胞増殖抑制がみられたため、250 µg/ml を最高用量とし、以下、3 用量 (63、125 及び 250 µg/ml) について染色体の観察を行った。

陽性対照には、MMC<sup>1</sup> 及び BP<sup>2</sup> を用いた。

判定基準 : 各用量 200 個の中期分裂像 (100 個/ディッシュ×2 ディッシュ) を観察し、染色体の異常を構造的異常及び数的異常で分類し計測した。統計解析を行い溶媒対照と比べて、有意に異常細胞が増加した場合に陽性と判定した。

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、検体は染色体構造異常を有する細胞数及び数的異常を有する細胞数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた MMC 及び BP では、明らかな染色体構造異常を有する細胞数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で染色体異常誘発性を示さないと判断される。

<sup>1</sup> MMC : マイトマイシン C

<sup>2</sup> BP : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

染色体異常試験の結果

短時間処理 (6 時間処理 + 18 時間回復)

S9Mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	観察 細胞数	構造異常の細胞数					異常 頻度 (%)	ギャップ の出現数	観察 細胞数	倍数体 頻度 (%)	細胞 増殖率 (%)
				染色分体		染色体		そ の 他					
				切断	交換	切断	交換						
-	溶媒対照 (DMSO)	-	200	3	1	1	0	0	2.5	2	203	3	100
	検体	31	200	2	1	0	1	0	2	2	206	6	81
		63	200	3	1	0	0	0	2	0	203	3	78
		125	200	1	1	0	0	0	1	2	201	1	78
	陽性対照 (MMC)	0.06	200	53***	24***	5	1	0	32.5***	26	204	4	-
+	溶媒対照 (DMSO)	-	200	0	0	0	0	0	0	1	201	1	100
	検体	63	200	0	0	1	0	0	0.5	1	204	4	74
		125	200	0	0	0	0	0	0	1	200	0	55
		250	200	2	0	0	0	0	1	1	202	2	44
	陽性対照 (BP)	20	200	42***	86***	4	6	0	47.5***	6	202	1	-

\*:  $p < 0.05$ 、\*\*\*:  $p < 0.001$  Fisher の直接確率検定 (両側)

DMSO : ジメチルスルホキシド  
 MMC : マイトマイシン C  
 BP : ベンゾ[a]ピレン

染色体異常試験の結果

連続処理 (24 時間処理)

S9Mix の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	観察 細胞数	構造異常の細胞数					異常 頻度 (%)	ギャップ の出現数	観察 細胞数	倍数体 頻度 (%)	細胞 増殖率 (%)
				染色分体		染色体		そ の 他					
				切断	交換	切断	交換						
-	溶媒対照 (DMSO)	-	200	4	1	2	0	0	2.5	3	205	5	100
	検体	31	200	1	0	0	0	0	0.5	2	208	8	72
		63	200	2	0	0	0	0	1	0	203	3	69
		125	200	1	0	0	0	0	0.5	0	206	6	64
	陽性対照 (MMC)	0.03	200	35***	58***	7	1	1	40***	2	200	0	-

\*\*\*:  $p < 0.001$  Fisher の直接確率検定 (両側)

DMSO : ジメチルスルホキシド  
 MMC : マイトマイシン C

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) マウスを用いた小核試験

(資料 No. 毒 A18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

試験動物：CD1 マウス 6 週齢、体重 27.6~33.8 g、1 群雄各 6 匹（陽性対照群は 5 匹）

試験方法：検体を 1%メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg の投与量で 24 時間間隔にて 2 回強制経口投与した。溶媒対照群には 1%MC 水溶液を同様に投与した。陽性対照としては、マイトマイシン C (MMC) を用い、1 回強制経口投与した。最終投与 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドガラス上に風乾固定後、骨髄標本を作製した。骨髄標本をアクリジン・オレンジで染色し、蛍光顕微鏡下にて観察を行った。動物当たり 1 枚の標本について、2000 個の多染性赤血球 (PCE) を観察し、小核を有する多染性赤血球数 (MPCE) を計数した。また、細胞毒性を調べるために、1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する PCE の割合を算出した。

用量設定根拠：

2000 mg/kg を最高用量とし、雄動物

のみを用いた。

判定基準：統計解析を行い溶媒対照群と比べて、有意に MPCE の出現数（個体毎及び群平均）が増加した場合及びその背景データの範囲を超えて増加した場合を陽性とした。

試験結果：骨髄標本の観察結果を次頁の表に示す。溶媒対照群及び陽性対照を含むすべての投与群において、臨床症状はみられなかった。

検体では、いずれの投与群においても MPCE の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球に対する PCE の割合に有意な減少はみられず、検体投与による骨髄細胞への毒性影響は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC では、MPCE の出現頻度に溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

小核試験の結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MPCE (平均値)	PCE / (PCE+NCE) % (平均値)
24 <sup>#</sup>	陰性対照 (1%MC)	0	雄	6	1.5	47.4
	検体	500	雄	6	1.0	48.5
		1000	雄	6	2.3	47.7
		2000	雄	6	0.7	44.3
24	陽性対照 (MMC)	12	雄	5	69.2**	46.7

\*\* :  $p < 0.01$  正確並べ替え検定 (片側)

# : 2回目投与後、MC: メチルセルロース水溶液

MMC : マイトマイシン C

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MPCE : 多染性血球数 2000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

⑱ 生体機能への影響に関する試験

一般薬理試験

(資料 No. 毒 A19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:2013 年

1) マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

① マウスにおける一般状態(多次元観察法による観察)

検体純度 :

供試動物 : Crlj:CD1(ICR)系マウス、7 週齢、  
体重 雄 30.92~34.59 g、雌 23.52~32.01 g、1 群雌雄各 3 匹

投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、0、200、600 及び 2000 mg/kg を投与 3~4 時間前から絶食させたマウスに単回経口投与し、一般状態を観察した。対照群には 5%アラビアゴム水溶液を投与した。症状観察は、検体投与前日、投与 1、4 及び 24 時間後に行った。

結 果 : いずれの投与群の雌雄においても死亡及び検体投与に起因すると思われる著しい体重変化は認められなかった。多次元観察法では軽微なスコア変動が認められた項目があったが、偶発的な変化であると考えられた。よって、200、600 及び 2000 mg/kg 群の雌雄ともに、いずれの観察時点においても検体投与による影響はないと判断した。

② ラットにおける一般状態(多次元観察法による観察)

検体純度 :

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、7 週齢、  
体重 雄 178.7~201.4 g、雌 153.1~167.5 g、1 群雌雄各 5 匹

投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、0、200、600 及び 2000 mg/kg を一晩絶食させたラットに単回経口投与し、一般状態を観察した。対照群には 5%アラビアゴム水溶液を投与した。症状観察は、検体投与前日、投与 1、4 及び 24 時間後に行った。

結 果 : 200 mg/kg 群の雄で投与 24 時間後の糞の個数の有意な増加が、600 mg/kg 群の雄で投与 1 時間後の尿の痕跡数の有意な増加が認められた (Dunnett または Steel の多重比較法、有意水準  $P < 0.05$ )。これらの変化は投与量に関連しない変化であることから、投与による影響ではないと判断した。他の投与群に検体投与による影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 2)呼吸・循環器系に対する作用

### ①呼吸器系に対する作用(呼吸状態の観察及び呼吸数測定)

検体純度 :

供試動物 : Cri:CD(SD)系ラット、7週齢、体重 雄 173.4~200.7 g、1群 5匹

投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、0、200、600 及び 2000 mg/kg を一晩絶食させたラットに単回経口投与した。対照群には 5%アラビアゴム水溶液を投与した。呼吸状態の観察及び呼吸数(回/分)は検体投与前日、投与 1、4 及び 24 時間後に無拘束呼吸機能解析装置を用いて行った。

結 果 : 投与 1、4 及び 24 時間後に呼吸状態を観察し、呼吸数を測定した結果、200、600 及び 2000 mg/kg 群のいずれの観察時点においても検体投与による影響は認められなかった(Dunnett の多重比較法、有意水準  $P < 0.05$ )。

### ②循環器系に対する作用(血圧及び心拍数測定)

検体純度 :

供試動物 : Cri:CD(SD)系ラット、7週齢、体重 雄 183.7~219.4 g、1群 5匹

投与方法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、0、200、600 及び 2000 mg/kg を一晩絶食させたラットに単回経口投与した。対照群には 5%アラビアゴム水溶液を投与した。血圧及び心拍数は、検体投与前日、投与 1、4 及び 24 時間後に非観血式血圧測定装置を用いて測定した。

結 果 : 200 mg/kg 群において、投与 4 時間後の血圧の有意な上昇が認められた(Dunnett または Steel の多重比較法、有意水準  $P < 0.05$ )。この変化は投与量に関連しない変化であることから、投与による影響ではないと判断した。他の投与群に検体投与による影響は認められなかった。

以上のように、本検体の生体機能に及ぼす影響試験に関してラットあるいはマウスを用いて検討した結果、マウスの症状観察、ラットの症状観察、ラットの呼吸器系及び循環器系に対する影響検査において、急性薬理作用に基づく有害性は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体の「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	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	マウス	経口	0	雄 3 雌 3	—	2000	2000 mg/kg: 雄雌ともに 影響なし
		(5%アラビア ゴム 水溶液)	200				
	600						
	2000						
一般状態 (多次元 観察法)	ラット	経口	0	雄 5 雌 5	—	2000	2000 mg/kg: 雌雄ともに 影響なし
	(5%アラビア ゴム 水溶液)	200					
		600					
		2000					
呼吸器系 (呼吸 状態、 呼吸数)	ラット	経口	0	雄 5	—	2000	2000 mg/kg: 影響なし
	(5%アラビア ゴム 水溶液)	200					
		600					
		2000					
循環器系 (血圧、 心拍数)	ラット	経口	0	雄 5	—	2000	2000 mg/kg: 影響なし
	(5%アラビア ゴム 水溶液)	200					
		600					
		2000					

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物の毒性試験成績

### ① 急性経口投与毒性試験

1) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体純度：

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、6 週齢、体重 雌 116.9～131.7 g、1 群 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体を 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、強制的に経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食期間を設けた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2011 年

検体純度：

供試動物： Crl:CD(SD)系ラット、6 週齢、体重 雌 118.1~159.4 g、  
300 mg/kg 群；1 群 5 匹、2000 mg/kg 群；1 群 1 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 固定用量法

投与方法： 検体を 5%アラビアゴム水溶液を用いて調製し、強制的に経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食期間を設けた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与 1 日後
症状発現時間及び消失時間	投与 30 分後から発現 投与 1 日後に死亡
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状として、2000 mg/kg 群では、投与 30 分後から自発運動の低下が認められ、投与 3 時間後に、自発運動の低下、腹臥位及びよろめき歩行がみられ、投与 1 日後に死亡した。300 mg/kg 群に検体投与による中毒症状は認められなかった。

300 mg/kg 群の体重に、検体投与による変化は認められなかった。

剖検所見として、2000 mg/kg 群において口周囲及び尿道周囲の汚染、胃内に投与液と考えられる黄白色液体の貯留が認められたが、300 mg/kg 群では剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B3)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 186~201 g、1 群 6 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

4) 代謝物                      のラットを用いた急性経口投与毒性試験                      (資料 No. 毒 B4)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 196~202 g、1 群 6 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 191～203 g、1 群 6 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、強制的に経口投与した。投与前一夜（約 18 時間）絶食期間を設けた。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与 1 時間後に発現 投与 4 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、投与 1 時間後に自発運動の減少が、投与 6 時間後に腹臥／横臥が認められたが、投与 4 日後にすべて消失した。

体重増加抑制が投与 1 日後あるいは投与 3 日後まで認められたが、その後は順調な体重推移を示した。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

6) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体純度:

供試動物: CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 198~206 g  
300 mg/kg 群; 1 群 6 匹、2000 mg/kg 群; 1 群 3 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。死亡動物は死亡発見時に体重を測定した。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。

結 果:

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与 1 日後
症状発現時間及び消失時間	投与 1 時間後から発現 投与 1 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

中毒症状として 2000 mg/kg 群では、投与 1 時間後から自発運動の減少が認められ、その後、腹臥/横臥を呈し、投与 1 日後に死亡した。生存動物で認められた症状は投与 1 日後に消失した。300 mg/kg 群では投与 2 時間後から自発運動の減少が見られたが、投与 6 時間後に消失した。

2000 mg/kg 群の生存動物では、投与 1 日後に体重増加抑制が認められた。300 mg/kg 群では、体重に検体投与による変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

7) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 189～197 g  
300 mg/kg 群；1 群 6 匹、2000 mg/kg 群；1 群 3 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に溶解させ、強制的に経口投与した。投与前一夜（約 18 時間）絶食期間を設けた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	300、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000
死亡開始時間及び終了時間	投与 5 分後から開始 投与 30 分後に終了
症状発現時間及び消失時間	投与直後から発現 投与 30 分後までに死亡
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	300

2000 mg/kg 群では、投与直後から投与 30 分後にかけて振戦あるいは強直性痙攣が認められ、死亡した。300 mg/kg 群に中毒症状は、発現しなかった。

300 mg/kg 群では、体重に検体投与による変化は認められなかった。

剖検所見として、2000 mg/kg 群に腺胃の赤色化が認められた。300 mg/kg 群では剖検所見に異常は認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

8) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B8)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

供試動物 : CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 178~185 g、1 群 6 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 毒性等級法

投与方法 : 検体を注射用水に溶解させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与 4 時間後から発現 投与 1 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状として、同一個体で投与 4 時間及び 6 時間後に混濁尿が認められ、投与 1 日後に消失した。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

9) 代謝物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 174~187 g、1 群 6 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に溶解させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

体重の減少が投与 3 日後まで認められたが、その後は順調に増加した。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10) のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B10)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013 年

検体純度：

供試動物： CrI:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 193～197 g、1 群 6 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 毒性等級法

投与方法： 検体を注射用水に溶解させ、強制的に経口投与した。投与前一夜（約 18 時間）絶食期間を設けた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	投与 4 時間後から発現 投与 1 日後に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

投与 4 時間後から混濁尿が認められ、投与 1 日後に消失した。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

11) 原体混在物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2013 年

検体純度:

供試動物: Cri:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 180~197 g、1 群 6 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果:

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

体重には、検体投与による変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

12) 原体混在物 のラットを用いた急性経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 B12)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2013 年

検体純度 :

供試動物 : Crl:CD(SD)系ラット、8 週齢、体重 雌 188~204 g、1 群 6 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、強制的に経口投与した。投与前一夜 (約 18 時間) 絶食期間を設けた。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、投与 1、3、7 及び 14 日後に全生存動物の体重を測定した。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。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状は、発現しなかった。

検体投与による体重変化は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 90 日間反復経口投与毒性試験

1) 代謝物            のラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験            (資料 No. 毒 B13)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2012 年

試験目的 :

検体純度 :

供試動物 : Sprague-Dawley (CrI:CD(SD) )系ラット

1 群雌雄各 10 匹、開始時約 6 週齢 (群飼育)

投与期間 : 13 週間 (2011 年 3 月 17 日~2011 年 6 月 16 日)

投与方法 : 検体は 0、50、150、500 及び 1000 ppm の濃度で直接飼料に混合し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混合した飼料は毎週調製した。調製された飼料の平均濃度は設定濃度の 91.0%から 99.2%の範囲にあり、適切に調製されていた。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を 1 日に少なくとも 2 回観察した。詳細な状態観察は投与開始前及びその後週 1 回行った。

投与期間中、死亡は認められなかった。

臨床症状及び詳細な症状観察で投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与 1 週間前、投与開始日 (試験 0 日) 及びその後週 1 回測定した。群平均体重の変化量は、個体別の体重変化量から計算した。

投与終了時の平均体重及び平均体重増加量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)			50	150	500	1000
平均体重	13 週	雄	106	105	102	104
		雌	103	100	98	94
平均体重増加量	0~13 週	雄	106	106	102	105
		雌	104	99	91	↓88

Williams 検定 ↓: P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

平均体重に投与と関連した変化は認められなかった。

体重増加量は雌の 500 ppm 以上の投与群で減少がみられ、1000 ppm 群で統計学的な有意差が認められた。

摂餌量；投与 1 週間前及びその後週 1 回測定した。

投与終了時の平均摂餌量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000	
摂餌量	13 週	雄	104	104	105	102
		雌	102	104	100	95

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

投与と関連した変化は認められなかった。

検体摂取量；体重及び摂餌量から算出した投与期間中の 1 日当たり平均検体摂取量を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.5	10.4	34.1	68.0
	雌	3.9	11.6	39.1	77.4

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与 13 週目に対照群と高用量群を対象として、眼科学検査を行った。

投与と関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与 13 週目に全動物を対象として、絶食後、イソフルラン麻酔下で舌下静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

総白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Het)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、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)、血小板数 (Plt)、網状赤血球数 (Retic)、白血球分画 (好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単球 (M)、大型非染色細胞 (LUC))、血液凝固検査 (活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT))

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000
検査動物数		7-10*	9-10*	10	9*
網状赤血球数	雄	93	86	↓80	↓83
	雌	90	91	99	95
MCHC	雄	98	99	99	↓98
	雌	97	99	99	99
リンパ球数	雄	97	96	111	124
	雌	118	126	↑148	↑135
大型非染色細胞数	雄	167	100	200	↑233
	雌	133	133	167	167
PT	雄	96	100	101	↑104
	雌	97	↓97	↓95	↓97
APTT	雄	98	115	↑119	95
	雌	102	92	93	104

\*: サンプル不良及びサンプル量の不足により、項目によって検査例数が異なる。

Williams 検定 ↑ ↓: P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

500 ppm 以上の雄で網状赤血球数の減少が認められた。1000 ppm 群の雄で、平均赤血球血色素濃度の減少及び大型非染色細胞の増加が認められた。500 ppm 以上の雌でリンパ球数の増加が認められた。150 ppm 以上の雌でプロトロンビン時間の短縮及び 1000 ppm 群の雄で延長が認められた。500 ppm の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。これらの変化は、投与量との関連を欠く、あるいは片性のみに限定されることから、生物学的な変動と考えられる。

血液生化学検査；投与 13 週目に全動物を対象として、絶食後、イソフルラン麻酔下で舌下静脈から血液を採取し、血漿を分離後以下の項目を測定した。

アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (gGT)、総ビリルビン (Bili)、尿素、クレアチニン (Creat)、グルコース (Gluc)、総コレステロール (Chol)、トリグリセリド (Trig)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (Phos)、総蛋白 (Total Prot)、アルブミン (Aib)、A/G 比 (総蛋白及びアルブミンから算出した。)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000
検査動物数		10	10	10	10
総ビリルビン	雄	50	50	↓50	↓↓50
	雌	100	100	100	50
総コレステロール	雄	100	106	↑129	↑131
	雌	97	110	110	↑123
カリウム	雄	103	105	105	↑120
	雌	100	↑106	↑109	↑106
無機リン	雄	99	108	100	98
	雌	↑113	↑121	↑119	↑113
A/G 比	雄	103	98	98	98
	雌	96	99	95	↓↓88

Williams 検定 ↑ ↓: P<0.05, ↑ ↓: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

500 ppm 群の雄及び 1000 ppm 群の雌雄に、総コレステロールの増加が認められた。しかしながら、トリグリセリドへの影響はなかった。カリウムは雄の 1000 ppm 群で増加した。雌の 150 ppm 以上の投与群で有意な増加が認められたが、その増加量は極めてわずかであり、投与量との関連も欠いていた。1000 ppm 群の雌でアルブミン/グロブリン比が減少したが、アルブミンには影響はなく、グロブリン画分のわずかな増加が示唆された。500 ppm 及び 1000 ppm 群の雄の総ビリルビンのわずかな減少は、投与量との関連を欠いていた。全投与群の雌で認められた無機リンの増加も、同様に投与量との関連を欠いていた。

甲状腺ホルモン分析；投与 13 週目に全動物を対象として、絶食後、イソフルラン麻醉下で舌下静脈から血液を採取し、血漿を分離後以下の項目を測定した。

総トリヨードサイロニン (T3)、総サイロキシシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000
検査動物数		10	10	10	10
T3	雄	110	98	107	89
	雌	96	104	94	↑117
T4	雄	92	96	94	102
	雌	93	100	89	↑124

Williams 検定 ↑: P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1000 ppm 群の雌で総トリヨードサイロニン及び総サイロキシンの有意な増加がみられたが、雄には変化が認められず、生物学的な範囲内と考えられた。甲状腺刺激ホルモンに投与の影響はみられなかった。

尿検査；投与 13 週目に全動物を対象として、絶食し、一晚尿を採取して、以下の項目を測定した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、胆汁色素（ビリルビン）、潜血、ウロビリノーゲン、尿沈渣

各測定項目に投与と関連した変化は認められなかった。

機能検査；投与 12 週目に全ての生存動物について、以下の項目を測定した。

接近反応、接触反応、聴覚驚愕反射、尾挟み反応、握力、自発運動量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000
検査動物数		10	10	10	10
握力 (後肢)	雄	108	100	102	94
	雌	↑123	↑110	↑121	↑110

Williams 検定 ↑: P<0.05

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

全投与群の雌で後肢の握力が高値を示したが、対照群の値 (0.39 kg) が背景データ (0.44 kg) よりも低値を示したことによる変化であり、投与量との関連性はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

病理学的検査：

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（頸部を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	1000	
検査動物数		10	10	10	10	
最終体重	雄	106	105	102	104	
	雌	102	100	99	95	
肝臓	雄	湿重量	106	101	104	↑127
		対体重比	101	96	102	↑122
	雌	湿重量	104	99	110	↑114
		対体重比	102	99	↑111	↑119
腎臓	雄	湿重量	108	105	108	↑110
		対体重比	102	100	105	105
	雌	湿重量	108	103	98	99
		対体重比	106	103	100	105

Williams 検定 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値

1000 ppm 群の雌雄で肝臓の湿重量及び対体重比の増加が認められた。500 ppm 群の雌で肝臓の対体重比が増加した。また、1000 ppm 群の雄で腎臓の湿重量が増加したが、その程度は僅かであり、投与量との関連もみられなかった。また、尿検査（尿の外観及び組成）に影響はみられず、投与の影響ではないと考えられる。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として、二酸化炭素を用いて窒息死させ、続いて放血した後、剖検を行った。

最終屠殺動物の肉眼所見として、1000 ppm 群の雄 1 例に肝臓の大型化が認められたが、その他、投与に関連した肉眼所見はなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織を 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製後、鏡検した。最高用量群で投与による変化が認められた肝臓及び甲状腺については、全動物の観察を行った。なお、上皮小体が、スライド上に存在した場合には併せて検査対象とした。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

保存器官・組織：脳、脊髄（頸、胸、腰部）、下垂体、眼球、視神経、ハーダー腺、涙腺、鼻、鼻甲介、咽頭、甲状腺、上皮小体、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄）、関節、胸腺、気管、肺（気管支）、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊（凝固腺）、卵巣、子宮（頸部）、膣、唾液腺（顎下、舌下）、リンパ節（下顎、腸間膜）、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、パイエル板、骨格筋、坐骨神経、皮膚、乳腺及び異常臓器・組織

最終屠殺動物に認められた、投与の影響であると考えられる所見と発生数を以下の表に示す。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	0	50	150	500	1000
肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	↑10	0	0	0	1	↑8

Fisher の直接確率検定（片側） ↑:P<0.01

表中の数値は所見を有する動物数を示す。

肝臓では 1000 ppm 群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。本所見は臓器重量の増加と肉眼所見で認められた大型化と関連している。

以上のように、13週間混餌投与による毒性影響は、1000 ppm群の雌雄では、総コレステロールの増加、肝臓重量（湿重量及び対体重比）の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。加えて、1000 ppm群の雄では、カリウムの増加、肝臓の大型化が、同群の雌では、体重増加量の減少、A/G比の減少、T3及びT4の増加が認められた。500 ppm群の雄では、総コレステロールの増加が、同群の雌では、体重増加量の減少、肝臓重量（対体重比）の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。150 ppm群では投与に関連した所見はみられなかった。

結論として、本試験条件下における無作用量（NOEL）は、雌雄とも150 ppm（雄：10.4 mg/kg/day、雌：11.6 mg/kg/day）と判断される。また、本試験から、1000 ppm群における適応性の酵素誘導によるものと考えられる肝細胞肥大はみられるが、その結果として生じる甲状腺（ピカルブトラゾクス原体では濾胞上皮細胞肥大）に変化はみられなかった。ピカルブトラゾクス原体の毒性プロファイルと  
の毒性プロファイルとを比較した時、  
のラットにおける毒性の種類及び程度は、ピカルブトラゾクス原体より弱いものと結論される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

③ 変異原性試験

1) 代謝物                      の細菌を用いた復帰突然変異試験                      (資料 No.毒 B14)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2010 年

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体は DMSO に溶解した。本試験の用量は、

最高用量を

5000 µg/plate とし、以下、公比 2 で 5 用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、ENNG<sup>1</sup>、2NF<sup>2</sup>、9AA<sup>3</sup> 及び 2AA<sup>4</sup> を用い、DMSO に溶解した。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、2NF、9AA 及び 2AA では、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、代謝物                      は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

<sup>1</sup> ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

<sup>2</sup> 2NF : 2-ニトロフルオレン

<sup>3</sup> 9AA : 9-アミノアクリジン

<sup>4</sup> 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2/pKM	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	114	12	71	20	10
	313 #	-					
	625 #	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	101	14	83	23	15
	313 #	+					
	625 #	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	ENNG	2.0	-		1405		
		3.0	-	718			
		5.0	-		1216		
	2NF	1.0	-			236	
	9AA	80.0	-				405
	2AA	0.5	+				384
1.0		+	679				
	2.0	+		257	554		141

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101  
 # : 検体の析出が認められた。  
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン  
 2NF : 2-ニトロフルオレン  
 9AA : 9-アミノアクリジン  
 2AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2/pKM	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	130	21	69	23	15	
	313 #	-						
	625 #	-						
	1250 #	-						
	2500 #	-						
	5000 #	-						
対照(DMSO)	-	+	102	11	100	23	29	
	313 #	+						
	625 #	+						
	1250 #	+						
	2500 #	+						
	5000 #	+						
陽性 対照	ENNG	2.0	-			1329		
		3.0	-	949				
		5.0	-		941			
	2NF	1.0	-				335	
	9AA	80.0	-					222
	2AA	0.5	+				403	
1.0		+	817					
2.0		+		289	675		158	

注) WP2/pKM : *Escherichia coli* WP2 *uvrA*/pKM101  
 # : 検体の析出が認められた。  
 ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン  
 2NF : 2-ニトロフルオレン  
 9AA : 9-アミノアクリジン  
 2AA : 2-アミノアントラセン





本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	90	9	32	16	11
	313	-					
	625	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	114	10	28	22	11
	313	+					
	625	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	563		122	
		0.1	-			409	
	SAZ	0.5	-		422		
	ICR-191	1.0	-				1502
	B[a]P	5.0	+	796		283	98
	2AA	2.0	+		402		
	10.0	+			865		

- 注) # : 検体の析出が認められた。
- AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
- SAZ : アジ化ナトリウム
- ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-  
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	100	8	27	19	5
	313	-					
	625	-					
	1250 #	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	116	11	24	32	7
	313	+					
	625	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	579		123	
		0.1	-			455	
	SAZ	0.5	-		365		
	ICR-191	1.0	-				1449
	B[a]P	5.0	+	800		292	69
	2AA	2.0	+		394		
	10.0	+			743		

- 注) # : 検体の析出が認められた。
- AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド
- SAZ : アジ化ナトリウム
- ICR-191 : 2-メトキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-  
アミノプロピルアミノ]アクリジン・2 塩酸塩
- 2AA : 2-アミノアントラセン
- B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料No.毒B16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2013年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 4 菌株 (TA98、TA100、TA1535 及びTA1537) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で Amesらの方法を用いて変異原性試験を実施した。試験は、プレインキュベーション法で行い、検体はDMSOに溶解した。本試験の用量は、代謝活性化系の存在下では、TA1535 及びTA1537 菌株は

5000 µg/plateを最高用量に公比2で6用量 (156、313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) 設定した。TA98、TA100 及びWP2 *uvrA* 菌株では、最高用量を 5000 µg/plateとし、以下、公比2で5用量 (313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate) を設定した。代謝活性化系の非存在下では、*Salmonella* のTA98、TA100 及びTA1535 菌株は

、それぞれ公比2で6用量 (3 菌株：156、313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate、TA1537 菌株：39.1、78.1、156、313、625 及び 1250 µg/plate) を設定した。WP2 *uvrA* 菌株では、最高用量を 5000 µg/plateとし、以下、公比2で5用量 (313、625、1250、2500 及び5000 µg/plate) を設定した。陽性対照としては、AF-2<sup>1</sup>、SAZ<sup>2</sup>、ICR-191<sup>3</sup>、2AA<sup>4</sup> 及びB[a]P<sup>5</sup> を用い、SAZは注射用水に、その他はDMSOに溶解した。

判定基準：復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。

試験結果：結果を次頁以降の表に示す。検体は S9 mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、SAZ、ICR-191、2AA 及び B[a]P では、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、代謝物 は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

<sup>1</sup> AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

<sup>2</sup> SAZ : アジ化ナトリウム

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

<sup>4</sup> 2AA : 2-アミノアントラセン

<sup>5</sup> B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	92	6	28	13	5
	39.1	-					
	78.1	-					
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	93	11	30	29	6
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	649		84	
		0.1	-				426
	SAZ	0.5	-		253		
	ICR-191	1.0	-				1946
	B[a]P	5.0	+	815			301
		82					
	2AA	2.0	+		396		
		10.0	+			902	

注) # : 検体の析出が認められた。

NT : 試験せず。

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

SAZ : アジ化ナトリウム

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

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

復帰突然変異試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	84	8	28	14	7
	39.1	-					
	78.1	-					
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500 #	-					
	5000 #	-					
対照(DMSO)	-	+	106	7	30	26	10
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250 #	+					
	2500 #	+					
	5000 #	+					
陽性 対照	AF-2	0.01	-	608		81	
		0.1	-				378
	SAZ	0.5	-		261		
	ICR-191	1.0	-				1433
	B[a]P	5.0	+	805			358
2AA	2.0	+		417			
	10.0	+			949		

注) # : 検体の析出が認められた。

NT : 試験せず。

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

SAZ : アジ化ナトリウム

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

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン