

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) マウスにおける発がん性試験

[資料 No. 毒 A17]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物： Crl:CD-1 (ICR) BR マウス (投与開始時約 6 週齢、体重；雄 23~33g、雌 17~26g)

1 群雌雄各 60 匹

52 週間経過後に各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

試験期間： 78 週間 (投与開始 1990 年 7 月 20 日、最終解剖 1992 年 1 月 27 日)

投与方法： 検体をアセトン (飼料 1kg に対し 10ml) に溶解 (500 及び 1000ppm では懸濁) し、0 (対照)、

5、50、500 及び 1000ppm の濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。

飼料は週 1 回調製し、検体は有効成分換算して混入した。

投与量設定根拠：

試験項目及び試験結果：

一般状態及び生存率；一般状態を 1 日 1 回、生死を 1 日 2 回観察し、詳細な身体検査及び症状観察を週 2 回行った。

一般状態や行動に検体投与の影響は認められなかった。生存率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	5	50	500	1000	TR
生存率 (%)	雄	90	74(↓82)	78	66(↓73)	64(↓71)	↓
	雌	88	84	80	80	66(↓75)	↓

() は対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法： 傾向検定 (TR) も含めて National Cancer Institute Package による。

(↑ ↓ : $p \leq 0.05$)

5 及び 500ppm 投与群雄、並びに 1000ppm 投与群雌雄の生存率に有意な減少が認められたが、これらは投与の影響を示していないと判断された。その理由は次の 3 つである。

(1) 投与群の生存率は明らかに背景データの範囲内の値であった。(2) 対照群雄の生存率が通常よりも高かった。(3) 投与群に生存率の低下をもたらすような投与の影響や病理組織学的変化は認められなかった。本試験機関の生存率の背景データは雄で 45~82%

(平均 64%) 及び雌で 55~90% (平均 73%) である。

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。

体重変化；投与開始日（投与1週）、投与開始後2～17週は週1回、それ以降は4週間に1回、並びに投与79週に全動物の体重を測定した。

体重増加量の増減が全投与群の測定週で散見されたが、最終体重には投与に関連した変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与1～16週は週1回、その後は投与78週まで4週間に1回測定した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

1000ppm 投与群雌の週平均摂餌量に減少が見られる時もあったが、試験期間を通じて、全投与群で対照群と比較して投与に関連した変化はなかった。

食餌効率にも検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		5	50	500	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1	8	78	155
	雌	1	9	94	186

(四捨五入して整数で示す)

血液学的検査；投与開始後53及び79週に全生存動物を一夜絶食させて眼窩洞から採血し、対照群及び1000ppm 投与群の、白血球百分率及び血球形態を調べた。さらに、投与後79週に各群雌雄各20匹について以下の項目の測定を行った。

白血球百分率、血球形態、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、トヘモグロビン濃度、骨髓系/赤芽球系比 (M/E 比)

また、投与後53週の計画屠殺動物はM/E比を検査した。

切迫屠殺動物については前大静脈より採血し、白血球百分率及び血球形態の観察を行った。統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性 別	雄								雌															
	検査時期(週)				53				79				53				79							
	項目投与量(ppm)				5	50	500	1000	5	50	500	1000	5	50	500	1000	5	50	500	1000				
分 異 球 率	-	-	-	-									-	-	-	-								↑ 120
リ ン 球 率	-	-	-	-									-	-	-	-								↓ 86
網 状 赤 血 球 数	-	-	-	-							↑ 208		-	-	-	-								
網 状 赤 血 球 率	-	-	-	-							↑ 258		-	-	-	-								
M C H C	-	-	-	-									-	-	-	-								↓ 97
トヘモグロビン濃度	-	-	-	-								↑ 152	-	-	-	-								↑ 205

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett 検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

- : 検査を実施せず。

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。

検体投与の影響として、79 週の 500ppm 投与群雄で網状赤血球数及び率の増加が、さらに 1000ppm 投与群雌雄でヘモグロビン濃度の増加、及び雌で MCHC の減少が認められた。有意差はないが、1000ppm 投与群雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少も認められた。

また、同群雌雄で棘状赤血球あるいは多染性赤血球の出現率が増加した。なお、1000ppm 投与群雄で投与 79 週に見られたリンパ球及び分葉球率の有意な変動については、絶対数に変化が認められないことから、生物学的意義はないと考えられた。

臓器重量；中間屠殺時の全例及び最終屠殺時の各群雌雄各 10 匹（対照群、5 及び 50ppm 投与群の雄は 11 匹）について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳（脳幹を含む）、甲状腺/上皮小体、心、肝及び胆嚢、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体、卵巣

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別		雄								雌							
検査時期		53				79				53				79			
検査動物数		10	10	10	10	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
項目\投与量 (ppm)		5	50	500	1000	5	50	500	1000	5	50	500	1000	5	50	500	1000
脾	対体重比									↑ 146							
腎	対体重比	↓ 86															
精巣及び	絶対重量						↓ 79										
精巣上体	対脳重量比						↓ 79										

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett 検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

検体投与に関連のある変化として 1000ppm 投与群雄で脾の対体重比の増加が見られた。その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

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。

肉眼的病理検査；全ての動物を対象にして剖検し、外表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔骨盤腔、頸部の臓器及び背髄について肉眼的に観察した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡例並びに最終屠殺時の対照群及び1000ppm投与群の全例の以下の組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定し、常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色を施し、鏡検した。

腫瘍、病変部及び腫瘍(正常組織との境界部を含む)、皮膚、脳及び脳幹(延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、骨髄(大腿骨及び胸骨)、唾液腺(顎下腺)、肝(2葉一内側葉及び外側左葉)、脾、腎、副腎、膵、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮(頸部及び腔を含む)、前立腺、精囊及び凝固腺、乳腺、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部中央及び腰部)、眼球(両側)及びハート腺、外涙腺、胆嚢、大動脈(胸部)、鼻腔。

また、中間屠殺時の全群の脾、肝、腎及び肉眼的病変部、並びに最終屠殺時の5、50及び500ppm投与群の肺、脾、肝、腎及び肉眼的病変部を同様に検査に供した。

病理組織学的検査結果は以下の通りである。

非腫瘍性病変

主な臓器の非腫瘍性病変を次表に示す。

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

性 別	投 与 量(ppm)	雄					雌				
		0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000
臓 器	所見\検出動物数	60	60	60	59	60	60	60	60	60	58
肝	好塩基球過形成	1	2	0	1	0	0	0	0	0	1
	慢性/慢性活動性炎症	54	51	43 ^{a)}	48	51	55	54	48	51	51
	色素沈着	31	20	16 ^{b)}	27	30	35	38	30	37	38
	壊死	19	15	10 ^{a)}	13	9 ^{a)}	18	24	20	21	16
	小葉中心帯腫大	20	20	13	16	15	1	2	1	2	1
	急性炎症	1	1	2	2	2	1	5	0	2	1
	髄外造血亢進	5	3	5	4	7	4	0	4	4	5
	マロトリン	6	15	20 ^{b)}	15	14	11	10	14	14	17
	石灰化	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	小葉中心帯空胞化	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	18	15	8	8	12	12	7	7	8	7
	肝細胞腫大	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	肉芽腫性炎症	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	空胞化	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	好酸球過形成	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腫瘍	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	白血球増加	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	胆汁色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
小葉中間帯壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
門脈肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓 器	所見\検出動物数	60	60	60	60	59	60	60	60	60	59
脾	色素沈着	58	56	57	59	57	59	57	58	57	55
	髄外造血亢進	11	11	10	10	17	10	5	17	13	19 ^{a)}
	被膜の炎症	1	2	1	1	0	0	0	0	2	1
	リッパ壊死	2	4	6	4	1	1	0	1	0	3
	リッパ過形成	1	1	0	0	0	3	0	1	0	3
	マロトリン	5	6	11	12	13 ^{a)}	11	10	11	8	17
	網内系過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リッパ減少	3	8	5	7	13 ^{b)}	5	4	7	8	9
	被膜肥厚	3	2	2	2	1	0	0	0	0	1
	腫瘍	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0

統計処理法：Fisher-Irwin 検定

a)：統計学的有意差を示す (P≤0.05)

b)：統計学的有意差を示す (P≤0.01)

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000
臓器	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腎	慢性腎炎	59	58	58	57	57	57	53	58	55	56
	糸球体7:10 ^{a)} -炎	34	25	34	33	37	34	34	36	33	41
	尿管石灰沈着	22	19	17	15	20	3	5	3	13	4
	色素沈着	10	7	8	8	5	11	8	14	15	10
	膿胞	20	11	13	13	10	10	15	14	12	11
	被膜の炎症	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
	尿管上皮細胞色素沈着	6	4	2	2	6	3	3	9	7	13 ^{b)}
	間質性7:10 ^{a)} -炎	2	2	5	0	3	4	6	5	10	6
	乳頭壊死	0	1	5 ^{a)}	3	7 ^{b)}	0	2	6 ^{a)}	5 ^{a)}	8 ^{b)}
	腎盂拡張	3	3	0	3	3	1	0	1	0	0
	膿質沈着	0	0	4	2	4	0	0	7 ^{b)}	3	4
	化膿性腎炎	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
	結石	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血液膿胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿管上皮細胞ケルケ質小滴	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
糸球体炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
被膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
臓器	所見\検査動物数	53	24	25	28	52	54	22	28	18	51
脾	慢性炎症	23	1	0	1	17	18	2	1	1	22
	7:10 ^{a)} -炎	1	2	4	1	2	2	0	3	2	7
	梗塞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	化膿性炎症	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	ラ氏島細胞過形成	1	0	0	0	0	1	0	0	0	4
	白血球増加	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膿胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

統計処理法：Fisher-Irwin 検定

a)：統計学的有意差を示す (P ≤ 0.05)

b)：統計学的有意差を示す (P ≤ 0.01)

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

性 別		雄					雌				
投 与 量(ppm)		0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000
尿 器	所見\検査動物数	50	13	11	17	50	50	8	11	10	49
	7ミトール	8	7	10	9	15	10	3	7	4	18
	濾胞嚢胞	3	1	0	2	2	0	0	1	0	0
	慢性炎症	1	0	0	1	2	4	0	0	0	4
精 巢	所見\検査動物数	50	14	11	17	50					
	出血	0	1	0	0	1					
	7ミトール	3	2	3	1	6					
	精子減少	5	1	1	1	7					
	管腔内に細胞の残屑	2	1	1	1	7					
	石灰化	4	1	2	2	4					
	慢性炎症	0	0	1	0	0					
	細胞の合胞体	0	0	1	0	1					
	血管肥厚	0	0	1	0	1					
	間質細胞過形成	6	1	0	0	1					
	精液瘤	1	0	0	0	0					
	血管炎症	1	0	0	0	0					
卵 巢	所見\検査動物数						49	37	34	37	56
	卵嚢嚢胞						34	14	16	22	28
	卵巣嚢嚢胞						5	16	18	14	7
	7ミトール						11	13	13	14	17
	色素沈着						17	17	13	19	18
	血液嚢胞						3	6	2	5	3
	石灰沈着						0	1	0	0	2
	血管拡張						1	0	0	0	0

統計処理法：Fisher-Irwin 検定

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。

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた所見を次表に示す。

(数値は出現動物数/検査動物数)

性 別		雄					雌						
投 与 量(ppm)		0	5	50	500	1000	TR	0	5	50	500	1000	TR
喉 頭	炎症反応	1/49	0/13	0/11	0/17	5/50		14/50	0/3	2/11	1/10	↓ 4/48	
肝	系管支周囲の炎症	48/50	↓ 33/51	44/50	↓ 33/50	41/50		42/50	41/50	44/50	42/50	35/50	
	炎症	2/50	6/51	7/50	↑ 10/50	↑ 8/50		3/50	1/50	3/50	1/50	3/50	
肝	炎症	54/60	51/60	↓ 43/60	48/59	51/60		55/60	54/60	48/60	51/60	51/58	
	色素沈着	31/60	20/60	↓ 16/60	27/59	30/60		35/60	33/60	30/60	37/60	38/58	
	出血	19/60	15/60	↓ 10/60	13/59	↓ 9/60		18/60	24/60	20/60	21/60	18/58	
脾	炎症	6/60	15/60	↑ 20/60	15/59	14/60		11/60	10/60	11/60	8/60	17/59	
	系管減少	3/60	8/60	5/60	7/60	↑ 13/59	↑	5/60	4/60	7/60	8/60	9/59	
	出血	11/60	11/60	10/60	10/60	17/59	↑	10/60	5/60	17/60	13/60	↑ 19/59	↑
腎	系管周囲の色素沈着	6/60	4/60	2/60	2/60	6/60		3/60	3/60	9/60	7/60	↑ 13/60	↑
	出血	0/60	1/60	↑ 5/60	3/60	↑ 7/60	↑	0/60	2/60	↑ 6/60	↑ 5/60	↑ 8/60	↑
	炎症	0/60	0/60	4/60	2/60	4/60		0/60	0/60	↑ 7/60	↑ 3/60	4/60	
腎 臓	炎症	/	/	/	/	/		34/49	14/37	16/34	22/37	↓ 28/56	
肺 臓	炎症	28/31	7/19	6/15	4/19	↓ 18/50		/	/	/	/	/	
舌 筋	小血管形成	7/50	0/12	0/10	1/15	↑ 15/50		12/50	0/6	2/10	1/9	9/50	
薄 膜	小血管形成	7/50	0/13	1/11	0/17	↓ 1/50		3/50	0/8	1/11	0/9	2/49	
胸 腺	色素沈着した?の??	35/50	8/14	7/12	3/14	↓ 23/47		40/49	4/10	5/14	3/11	↓ 24/48	
心 臓	炎症	31/50	7/14	5/12	5/18	28/50		34/50	6/13	8/13	4/11	↓ 23/49	
外 陰 部	炎症	6/50	5/12	9/11	9/16	↑ 14/50		5/45	2/7	6/11	2/10	8/47	

統計処理法：Fisher-Irwin 検定

TR;Cochran-Armitage の傾向検定

(↑ ↓ ; p ≤ 0.05, ↑ ↓ ; p ≤ 0.01)

種々の臓器の病理組織学的変化は、マウスに自然発生する所見であり、生物学的に意義がないと考えられた。検体投与に関連する変化として 500ppm 投与群雌及び 1000ppm 投与群雌雄で脾の色素沈着量の増加が認められた。沈着量の程度を点数化し、群毎の平均値を次表に示した。

性 別		雄					雌					
投 与 量(ppm)		0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000	
検 査 動 物 数		60	60	60	60	59	60	60	60	60	59	
脾	(色素沈着量の程度)	評点										
	なし	0	2	4	3	1	2	1	3	2	3	4
	軽微	1	40	32	43	27	9	36	37	42	16	9
	軽度	2	17	19	8	23	27	21	18	15	18	21
	中等度	3	1	4	6	7	19	2	2	1	20	21
やや重	4	0	1	0	2	2	0	0	0	3	4	
群 平 均 値			1.3	1.4	1.3	1.7	2.2	1.4	1.3	1.3	2.1	2.2

群平均値：Σ (動物数×各評点) / 1群の動物数

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。

色素は H&E 染色標本上で金茶色を呈する顆粒状物質であり、喰食細胞内のヘモジデリンに一致する物質であった。

腫瘍性病変

全ての腫瘍性病変を次表に示す。

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。

腫瘍性病変

性 別			雄					雌				
投 与 量 (ppm)			0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000
死亡 時期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 発 生 数									
0 5 52 週 死 亡	造 血 系 組 織	悪性リウマチ球性リウマチ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性組織球性リウマチ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	肺胞/気管支腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞/気管支癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	検 査 動 物 数			0	3	1	4	6	1	2	2	2
52 週 屠 殺	造 血 系	悪性混合性リウマチ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮 下 組 織	血 管 腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	肺胞/気管支癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	子 宮	子宮内膜間質性ホリフ (B)	/	/	/	/	/	1	0	1	1	0
検 査 動 物 数			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
52 5 78 週 死 亡	造 血 系 組 織	悪性リウマチ球性リウマチ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3
		線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲 状 腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	肺	肺胞/気管支癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		肺胞/気管支腺腫(B)	0	2	1	3	0	0	0	2	0	1
	肝	肝細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾	血管肉腫(M)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	脾	ラ氏島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	子 宮	子宮内膜間質性ホリフ (B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
血管肉腫(M)		/	/	/	/	/	1	1	1	0	0	
ハ-タ-腺	腺 腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
検 査 動 物 数			5	10	10	13	12	5	6	9	8	14

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
統計処理法 : Fisher-Irwin 検定

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。

腫瘍性病変

性 別		雄					雌					
投 与 量 (ppm)		0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000	
死亡 時期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 発 生 数									
78 週 層 殺	癌 変 部	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		悪性混合性リウマ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	造 血 系 組 織	悪性リウマ球性リウマ腫(M)	0	0	0	0	0	3	2	3	1	0
		線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		悪性組織球性リウマ腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		顆粒球性白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性リウマ腫(分類不能)(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮下組織	線 維 肉 腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	肺胞/気管支腺腫(B)	3	3	2	4	4	5	3	2	5	3
		肺胞/気管支癌(M)	0	3	4	2	0	0	3	1	3	0
	肝	肝細胞腺腫(B)	5	4	2	0	3	0	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	1	2	0	0	1	0	0	0	0
	胆 囊	腺 腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾	血管肉腫(M)	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0
	卵 巣	悪性顆粒膜/莖膜細胞腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		囊胞状腺腫(B)	/	/	/	/	/	0	3	0	0	0
		質 体 腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子 宮	子宮内臓間質性癌(B)	/	/	/	/	/	3	2	2	0	0
		血管肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	2	2	0	1
		平滑筋腫(B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	1
		子宮内臓間質性肉腫(M)	/	/	/	/	/	2	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	2	0
	乳 腺	癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺 胃 部	腺 腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
ハナノ腺	腺 腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
検 査 動 物 数		45	37	39	33	32	44	42	39	40	33	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
統計処理法 : Fisher-Irwin 検定

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。

腫瘍性病変

性 別		雄					雌					
投 与 量 (ppm)		0	5	50	500	1000	0	5	50	500	1000	
死亡時期	器 器	腫 瘍 名	腫 瘍 発 生 数									
全動物	病変部位	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	造血系組織	悪性混合性リウマチ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
		悪性リウマチ球性リウマチ腫(M)	0	0	0	0	0	3	4	3	3	
		線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	
		悪性組織球性リウマチ腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
		顆粒球性白血病(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		悪性リウマチ腫(分類不能)(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肺	肺胞/気管支腺腫(B)	3	5	3	8	4	5	3	4	5	4
		肺胞/気管支癌(M)	0	4	4	2	1	0	3	1	4	0
	肝	肝細胞腺腫(B)	5	4	2	1	4	0	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	1	1	0	4	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	2	1	4	1	0	1	0	1	0	0
	胆嚢	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾	血管肉腫(M)	2	1	2	0	1	1	1	0	1	0
	脾	ラ氏島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巣	悪性顆粒膜/莢膜細胞腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		嚢胞状腺腫(B)	/	/	/	/	/	0	3	0	0	0
		黄体腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子宮	子宮内膜間質性ポリープ(B)	/	/	/	/	/	4	2	4	1	0
		血管肉腫(M)	/	/	/	/	/	1	3	3	0	1
		平滑筋腫(B)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	1
		子宮内膜間質性肉腫(M)	/	/	/	/	/	2	0	0	0	0
平滑筋肉腫(M)		/	/	/	/	/	0	0	0	2	0	
乳腺	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
腺胃部	腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
ハタゲ腺	腺腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2	
腫瘍数	良 性	9	10	7	12	9	12	9	8	7	9	
	悪 性	5	7	10	8	2	10	13	10	13	9	
腫瘍総数		14	17	17	20	11	22	22	18	20	18	
腫瘍を持つ動物数		12	13	15	18	9	19	17	16	17	16	
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍
統計処理法 : Fisher-Irwin 検定

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。

検体投与と関連した腫瘍性病変の発生は認められなかった。腫瘍発生数の統計学的分析において、対照群と投与群の間に腫瘍発生率の有意な差はなかった。

以上の如く、テブフェゾド投与の影響として、500ppm 投与群で、網状赤血球数及び脾の色素沈着増加が認められた。また、1000ppm 投与群で、溶血性貧血を示唆する血液学的変化が観察され、トヘメグロビン濃度、脾の色素沈着、棘状赤血球数及び多染性赤血球数が増加した。

最高投与量の 1000ppm においても発がん性は認められなかった。

従って、テブフェゾドをマウスに 78 週間にわたり混餌投与した場合の無毒性量は 50ppm（雄；8mg/kg/日、雌；9mg/kg/日）と結論された。

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。

6. 繁殖に及ぼす影響及び催奇形性

(1) ラットにおける繁殖試験

[資料 No. 毒 A18]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物： CrI:CD BR ラット (投与開始時約 6 週齢、体重；雄 234g、雌 188g)

1 群雌雄各 25 匹

試験期間： P₁ 世代；投与開始から F₁ 仔離乳後 7 週までの 24 週間

P₂ 世代；離乳時から F₂ 仔離乳後 7 週までの 28 週間

(投与開始 1991 年 2 月 21 日、最終解剖 1992 年 1 月 17 日)

投与方法： 検体を適量のアゼトを用いて 0 (対照)、10、150 及び 2000ppm の濃度で、飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目： 概要を次表にまとめた。

一般状態及び死亡率；各世代の親動物について試験期間中毎日一般状態及び生死を観察し、週 1 回詳細な検査を行った。

体重及び摂餌量；各世代の親動物について体重及び摂餌量を交配前期間に週 1 回測定した。妊娠動物の体重及び摂餌量は妊娠 0、7、14 及び 21 日並びに分娩母体の体重は分娩後 0、7、14 及び 21 日に測定した。

検体摂取量；雌雄の育成期間及び雌の妊娠期間中の検体摂取量を測定した。

交配方法及び交尾・妊娠の確認；各世代とも育成期間終了後、雄 1 匹と雌 1 匹を同居させて交配した。膣栓及び膣洗浄液中の精子により交尾を確認 (妊娠 0 日) した。交配期間は最長 3 週間とした。

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。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P ₁	育成(10週間)		体重、摂餌量を週1回測定。一般状態を毎日観察。
	交配(3週間)	雌雄1対1で交配。交尾は陰栓及び精子で確認(妊娠0日)。	交配状況の観察。
	妊娠(3週間)		妊娠0、7、14、及び21日目に体重及び摂餌量を測定。
	出産		出産状況の観察。 生産仔数・死産仔数、性別、外表異常、一般状態を観察。
	哺育(3週間)	出産後4日目各同腹仔数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹)。	出産0日目及びその後週1回母動物の体重測定。 哺育0、4、7、14及び21日目に生存仔数、仔体重測定。途中死亡及び4日目淘汰仔について剖検。
	離乳	継代用の各群雌雄各25匹を各腹から無作為に選抜。	継代用以外の仔動物を屠殺し剖検。 親動物を屠殺・剖検。 0、2000ppm群について所定の臓器・組織の病理組織学的検査。
P ₂	育成(14週間)		
	交配(3週間)	(P ₁ 世代に準ずる)	(P ₁ 世代に準ずる)
	妊娠(3週間)		
	出産		(P ₁ 世代に準ずる)
	哺育(3週間)	(P ₁ 世代に準ずる)	(P ₁ 世代に準ずる)
	離乳		親及び仔動物共離乳時に屠殺・剖検 親動物について0、2000ppm群の所定臓器・組織の病理組織学的検査。

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。

繁殖性に関する指標；哺育0日に、各雌親動物について出産仔数、生存仔数、及び性別を調査した。また、仔動物については、一般状態を毎日観察し、哺育0、4、14及び21日に生存仔数、並びに体重を測定した。

交配、妊娠、出産及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雄交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾確認雄動物数}}{\text{交配に用いた雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾確認雌動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄妊孕率 (\%)} = \frac{\text{雌を妊娠させた雄動物数}}{\text{交尾確認雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾確認雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{生存仔を出産した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

妊娠期間 = 交尾確認日を0日とし、出産日を含めた。

$$\text{出産仔率 (\%)} = \frac{\text{分娩後0日の生存仔数}}{\text{分娩後0日の出産仔の総数}} \times 100$$

$$\text{新生仔生存率 (\%)} = \frac{\text{〔1腹当りの出産仔率 (\%)〕の合計}}{\text{腹数}}$$

$$\left[\text{1腹当りの新生仔生存率 (\%)} = \frac{\text{分娩後4日 (同腹仔数調整前) の生存仔数}}{\text{分娩後0日の生存仔数}} \times 100 \right]$$

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。

$$\text{哺育率 (\%)} = \frac{[\text{1腹当りの新生仔生存率 (\%)}] \text{の合計}}{\text{腹数}}$$

$$\left[\text{1腹当りの新生仔生存率 (\%)} = \frac{\text{分娩後 7,14 あるいは 21 日の生存仔数}}{\text{分娩後 4 日 (同腹仔数調整後) の生存仔数}} \times 100 \right]$$

$$\text{性比 (\%)} = \frac{\text{雄生存仔数}}{\text{雌雄生存仔数}} \times 100$$

統計学的分析 ; Dunnett の検定法、Fisher の直接確率法あるいは Mann-Whitney U 検定法を用いた。

病理学的検査 ; 各世代の親及び仔動物は屠殺または死亡時に剖検し、親動物については対照群及び 2000ppm 投与群並びに死亡または切迫屠殺動物の以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、子宮頸管、膈、脾、肝、下垂体、肉眼的病変部

脾及び肉眼的病変部については 150ppm 投与群も検査を実施した。

試験結果 : 結果を次表に示した。

親動物 ; 各世代とも一般状態に投与関連性の変化は認められなかった。

検体投与に関連のある変化として 2000ppm 投与群雄の両世代で体重及び摂餌量の僅かな減少が認められた。

繁殖性に関しては、各世代とも交尾率、妊娠率に異常はなかったが、2000ppm 投与群では投与に関連のある所見として、P₁ 及び P₂ 世代において分娩しない妊娠動物数 (非出産率) の増加が認められた。これらの動物では剖検で着床痕/胎仔物質が確認された。また、P₂ 世代のみで分娩困難による死亡数の増加が認められ、剖検では子宮角及び頸部の胎仔残存及び胎盤遺残が認められた。P₂ 世代では最終屠殺動物で平均着床数の減少も認められた。

なお、P₂ 世代の 2000ppm 投与群で妊娠期間の有意な延長が認められ、試験施設の背景データ (13 交配の妊娠期間 21.2~22.7 日 平均 22.2 日) と比較した場合にも僅かな延長が認められたものの、その差は僅かであり、P₁ 世代では認められず、また、妊娠の開始及び終了の判定方法には幅があるので、この結果は明確ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、P₁ 及び P₂ 世代の 2000ppm 投与群雌雄の脾で色素沈着量増加及び髓外造血亢進が認められた。脾の色素沈着量増加は 150ppm 投与群雌にも

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。

あった。

仔動物；F₁仔に投与関連性の変化は認められなかった。2000ppm投与群のF₂仔において平均出産仔数並びに哺育0及び4日の平均生存仔数の減少が認められ、いずれも統計学的有意差はないものの、試験施設の背景データと比較した場合に低値が認められた。

なお、F₁仔において10ppm投与群で、哺育0日に体重の有意な減少が認められたが、これは本群の母体の同腹仔数が他の群よりも多いためであり、投与に関連のある変化とは考えられなかった。

以上の如く、テフフェゾト投与の影響として2000ppm投与群の両世代の雄で体重及び摂餌量の僅かな低下、雌で分娩しない妊娠動物数の増加が認められた。また、同群のP₂世代で分娩時死亡数の増加、平均着床数の減少が認められた。親動物の病理学的検査では両世代共2000ppm投与群の雌雄で脾の色素沈着量増加及び髄外造血の亢進を認め、色素沈着の増加は150ppm投与群の雌でも観察された。仔に対しては2000ppm投与群のF₂仔で出産仔数並びに哺育0及び4日の生存仔数の減少が認められた。これらの結果から、本試験において親動物の無毒性量は雄で、150ppm、雌で、10ppm（0.9～1.0mg/kg/日）、繁殖に対する無毒性量は150ppm（雄：11.5～13.6mg/kg/日、雌：12.8～14.5mg/kg/日）と結論された。

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。

世 代		親: P ₁				仔: F ₁				親: P ₂				仔: F ₂					
投 与 量(ppm)		0		10		150		2000		0		10		150		2000			
供 試 動 物 数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25		
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24		
生育期間中の検体採取量 (mg/kg/日)	雄	-	0.8	11.5	154.8	-	0.9	13.6	184.8	-	0.9	13.6	184.8	-	0.9	13.6	184.8		
	雌	-	0.9	12.8	171.1	-	1.0	14.5	200.1	-	1.0	14.5	200.1	-	1.0	14.5	200.1		
一 般 状 態		雌雄ともに被験物質投与に起因すると思われる症状は認められなかった。																	
死 亡 率 (%)	雄	0	0	0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0		
	雌	0	4.0	0	4.0	0	0	0	8.0	12.0	0	0	8.0	12.0	0	0	8.0		
生育期間中の 体重増加量(g)	雄	331.1	307.2	310.0	295.1↓	513.4	536.3	498.4	468.6	331.1	307.2	310.0	295.1↓	513.4	536.3	498.4	468.6		
	雌	133.7	142.2	133.8	127.3	243.8	250.7	253.1	235.5	133.7	142.2	133.8	127.3	243.8	250.7	253.1	235.5		
生育期間中の 平均摂餌量(g/rat/日)	雄	31.9	30.4	30.1	29.7	32.2	32.4	31.5	30.2	31.9	30.4	30.1	29.7	32.2	32.4	31.5	30.2		
	雌	22.7	23.3	22.5	22.4	22.9	22.5	23.0	21.8	22.7	23.3	22.5	22.4	22.9	22.5	23.0	21.8		
交 尾 率 (%)	雄	92 (23/25)	84 (21/25)	92 (23/25)	79 (19/24)	68 (17/25)	67 (16/24)	67 (16/24)	71 (17/24)	92 (23/25)	84 (21/25)	92 (23/25)	80 (20/25)	76 (19/25)	100↑ (25/25)	88 (22/25)	92 (22/24)		
	雌	92 (23/25)	84 (21/25)	92 (23/25)	80 (20/25)	76 (19/25)	100↑ (25/25)	88 (22/25)	92 (22/24)	92 (23/25)	84 (21/25)	92 (23/25)	80 (20/25)	76 (19/25)	100↑ (25/25)	88 (22/25)	92 (22/24)		
妊 娠 率 (%) (孕)	雄	100 (23/23)	86 (18/21)	83 (19/23)	84 (16/19)	94 (16/17)	94 (15/16)	100 (16/16)	94 (16/17)	100 (23/23)	86 (18/21)	83 (19/23)	84 (16/19)	94 (16/17)	94 (15/16)	100 (16/16)	94 (16/17)		
	雌	100 (23/23)	86 (18/21)	83 (19/23)	85 (17/20)	95 (18/19)	88 (22/25)	91 (20/22)	91 (20/22)	100 (23/23)	86 (18/21)	83 (19/23)	85 (17/20)	95 (18/19)	88 (22/25)	91 (20/22)	91 (20/22)		
非 出 産 率 (%)	0 (0/23)		0 (0/18)	0 (0/19)	11.8 (2/17)	0 (0/18)	9.1 (2/22)	5 (1/20)	15 (3/20)	0 (0/23)	0 (0/18)	0 (0/19)	11.8 (2/17)	0 (0/18)	9.1 (2/22)	5 (1/20)	15 (3/20)		
出 産 時 死 亡 率 (%)	0 (0/23)		5.6 (1/18)	0 (0/19)	0 (0/17)	0 (0/18)	0 (0/22)	5 (1/20)	10 (2*/20)	0 (0/23)	5.6 (1/18)	0 (0/19)	0 (0/17)	0 (0/18)	0 (0/22)	5 (1/20)	10 (2*/20)		
出 産 率 (%)	100 (23/23)		94 (17/18)	100 (19/19)	88 (15/17)	100 (18/18)	91 (20/22)	85 (17/20)	85 (17/20)	100 (23/23)	94 (17/18)	100 (19/19)	88 (15/17)	100 (18/18)	91 (20/22)	85 (17/20)	85 (17/20)		
妊 娠 期 間 (日) (母数)	22.5 (13)		22.1 (10)	22.8 (12)	22.8 (9)	22.3 (10)	22.6 (11)	22.7 (13)	23.1↑ (12)	22.5 (13)	22.1 (10)	22.8 (12)	22.8 (9)	22.3 (10)	22.6 (11)	22.7 (13)	23.1↑ (12)		
肉 眼 的 病 理 検 査		雌雄ともに被験物質投与に起因すると思われる症状は認められなかった。																	
病 理 組 織 学 的 検 査	脾	色素沈着増加 (中等度)	雄	0/25	0/25	0/25	1/25	1/25	0/25	0/25	11/25	1/25	2/25	8/25	17/24	1/25	1/25	8/25	17/25
		雌	1/25	2/25	8/25	17/24	1/25	1/25	8/25	17/25	1/25	2/25	8/25	17/24	1/25	1/25	8/25	17/25	
	髓外造血	雄	5/25	7/25	3/25	16/25	11/25	12/25	7/25	17/25	5/25	7/25	3/25	16/25	11/25	12/25	7/25	17/25	
		雌	5/25	7/25	9/25	13/24	8/25	9/25	8/25	15/25	5/25	7/25	9/25	13/24	8/25	9/25	8/25	15/25	
平 均 着 床 数										15.6	15.2	13.9	11.2↓	15.6	15.2	13.9	11.2↓		

統計処理法: Dunnett の検定 (↑↓: p<0.05)

* : 申請者が報告書をもとにして、算出した。

** : 2匹とも死亡前に出産仔を出産したので、出産動物とした。しかし、この2匹は出産が完了していないので平均同腹出産仔数には含めなかった。

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。

世 代		親: P,				仔: F,					
投 与 量 (ppm)		0	10	150	2000	0	10	150	2000		
幼 仔	平均飼料出現仔数	13.8 (317/ 23)	18.2 (276/ 17)	14.3 (271/ 19)	13.9 (203/ 15)	13.7 (247/ 18)	14.5 (280/ 20)	13.3 (239/ 17)	11.6 (174/ 15)		
	出現仔数(%)	99.7 (316/317)	93.6 (272/275)	97.4 (264/271)	100.0 (208/208)	98.0 (242/247)	97.6 (283/290)	93.7 (224/239)	93.7 (163/174)		
	性 比(%)	51 (162/154)	51 (138/134)	48 (127/137)	49 (101/107)	50 (120/122)	48 (135/148)	48 (107/117)	54 (88/75)		
	新生仔生存率(%)	99 (13.5/13.7)	96 (15.4/16.0)	92 (13.1/13.9)	90 (12.2/13.9)	89 (12.4/13.4)	96 (13.5/14.2)	96 (12.1/12.4)	89 (9.9/10.9)		
	哺育率(%)	哺 育 7 日	99 (7.7/7.7)	96 (7.6/8.0)	100 (7.4/7.4)	88 (7.4/7.5)	97 (7.1/7.1)	99 (7.9/8.0)	99 (7.1/7.2)	92 (7.1/7.3)	
		哺 育 14 日	97 (7.5/7.7)	91 (7.2/8.0)	97 (7.2/7.4)	93 (7.4/7.5)	91 (6.8/7.1)	85 (6.9/8.0)	88 (6.2/7.2)	84 (6.5/7.3)	
		哺 育 21 日	97 (7.5/7.7)	91 (7.2/8.0)	97 (7.2/7.4)	93 (7.4/7.5)	89 (6.6/7.1)	85 (6.8/8.0)	83 (6.2/7.2)	84 (6.5/7.3)	
	体 重(g)	哺 育 0 日	7.1	6.3↓	7.0	7.0	6.6	6.5	6.8	7.1	
		断乳後 4 日	断乳前	11.9	10.4	11.8	11.6	11.4	10.7	11.7	12.5
			断乳後	12.0	10.4	11.8	11.6	11.5	10.8	11.8	12.5
哺 育 7 日		18.7	17.0	19.1	19.1	18.1	16.9	18.8	19.7		
哺 育 14 日		37.4	35.8	38.9	37.8	37.8	37.1	40.0	38.2		
哺 育 21 日		57.9	56.2	63.1↑	57.9	60.2	56.9	62.2	57.1		
飼 料 的 損 失 率	換餌対象仔数 (うち死産仔数)	257 (1)	204 (2)	206 (6)	134 (0)	224 (4)	255 (7)	218 (13)	148 (9)		
	片側小粗球/母数	0 / 0	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0		
	小粗球/母数	0 / 0	0 / 0	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0		
	粗尾/母数	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0		
	脱乳/母数	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1	0 / 0		
	合計/母数	1 / 1	0 / 0	2 / 2	0 / 0	0 / 0	0 / 0	1 / 1	0 / 0		
	交 質添加/母数	1 / 1	2 / 2	4 / 4	0 / 0	3 / 3	6 / 4	4 / 3	8 / 3		
	具 合計/母数	1 / 1	2 / 2	4 / 4	0 / 0	3 / 3	6 / 4	4 / 3	8 / 3		

統計処理法 : Dunnett の検定 (↑ ↓ : p<0.05)

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)ラットを用いた繁殖試験

[資料 No. 毒 A19]

試験機関

GLP 対応

報告書作成年 1992 年

検体の純度：

試験動物：CD系ラット，1群雌雄各24匹，投与開始時約5週齢

投与期間：F0世代；投与開始からF1児離乳時までの19週間，

F1世代；離乳時からF2児離乳時までの19週間。

(1993年4月9日～1993年12月15日)

方法：検体を0，25，200及び2000ppmの濃度で毎週調製した。検体はアセトンに溶解しプレミクスチャーを作り，その後基礎飼料と混合した。

投与量設定の根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表Aにまとめた。

一般状態，死亡率，体重及び摂餌量；全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。雄動物については，投与開始日とその後は週1回体重を測定した。雌動物については，投与開始日，交配前は週1回，妊娠0，4，7，14及び20日目に，また哺育0，4，7，14及び21日目に体重を測定した。摂餌量は日数及びケージ当りの動物数で全摂餌量を除いたものとして表示した。7日間の全摂餌量は両性とも交配前成育期間は週ごとに，その後雄では7日間の全摂餌量は週ごとに，雌では全摂餌量は妊娠0～7，7～14及び14～21日目，哺育0～7，7～14及び14～21日目の間隔でそれぞれ表示した。交配期間中摂餌量は測定しなかった。

交配及び妊娠の確認；交配は雌が投与11週目に達した時点で，膣垢像が発情前期を示すものを同群の雄のケージに入れて一晩雄と1：1の割合で交配させた。翌朝，交尾確認のために膣栓のないし膣垢中の精子の存在を検査し，交尾を確認した日を妊娠0日とした。

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

雄交尾率 = (交尾数 / 交配雄数) × 100

雌交尾率 = (交尾数 / 交配雌数) × 100

妊娠率 = (妊娠数 / 交尾雌数) × 100

出産率 = (正常出産数 / 妊娠雌数) × 100

着床数 = (着床痕数 - 生存児数) / (着床痕数) × 100

産児数 = 親動物剖検時に各性について算定

性比 = 雄の胎児数 / 胎児総数

哺育0，4，21日の生存率 = (哺育1，4，21日の生存児数 / 生存産児数) × 100

性周期；雌について投与10週目から1週間以上膣垢を採取し性周期を検査した。

精子検査；F0動物の各群10匹の雄及び交配相手の雌を妊娠させなかった雄について，精巢上体の精子の数及び形態を検査した。精子数は，精巢上体尾部ないし精巢上体尾部1g当りで表示した。精子の形態は動物当たり200匹の精子中の正常精子の割合で表示した。

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。

病理組織学的検査；児動物離乳後，全ての動物を安楽死させ剖検した。脳，下垂体，精巣，精巣上部，前立腺，精嚢腺，卵巣，子宮，胸腺，眼球，甲状腺，心臓，大動脈，肺，肝，腎，脾，副腎，胃，腸，凝固腺，腔，膀胱，乳腺及び肉眼的異常部位を採取し保管した。これらの内，脾，子宮，腔，卵巣に関しては全動物を，精巣，精巣上部，前立腺，精嚢腺，下垂体に関しては，交配相手が非妊娠であった動物，あるいは交配相手が分娩中に死亡した動物について顕微鏡学的検査を実施した。

臓器重量；F₁児離乳後，全ての動物を安楽死させ剖検した。脳，下垂体，精巣，精巣上部，前立腺，のう腺，卵巣及び子宮については湿重量を測定した。

表 A

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F0	育成(10)		体重及び摂餌量を週1回測定した。
	交配(3)	雌雄1対1で交配。交尾は陰栓または精子で確認し、その日を妊娠0日とした。	交配状況の観察。1週間性周期を観察した。
	妊娠(3)		体重を雄は週に1回、雌は妊娠0, 7, 14, 21日に測定した。
	出産(F1)		出産状況の観察。 生産児数、分娩日、性別、一般状態の観察、同腹生存児体重測定。
	哺育(3)	出産後4日に各腹児数を各性1ないし2匹、F1世代用に雌雄各24匹ずつ選抜した。	哺育0, 7, 14及び21日に母動物の体重を測定した。 哺育0, 4, 7, 14及び21日に生存児数を数えて体重を測定した。また、哺育児にみられた異常、一般状態の変化を毎日記録した。死亡児と哺育4日に屠殺した児動物について肉眼的病理検査を行った。 雑代用以外の児動物を屠殺し、肉眼的病理検査を行った。
	離乳	F1離乳後、約1週間でF0を再交配し、F1と同様の手順でF1を得た。	F0親動物について肉眼的病理検査と臓器重量の測定及び生殖器官及び標的臓器の病理組織学的検査を行った。精子検査もなった。 (F0世代に準ずる。)
F1	育成(12)	(F0世代に準ずる。)	(F0世代に準ずる。)
	交配(3)		(F0世代に準ずる。)
	妊娠(3)		
	出産		

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。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F1	哺育(3)	(F0 世代に準ずる。)	全被動物と児動物については肉眼的病理検査を行った。親動物については臓器重量の測定と生殖器官、標的臓器の病理組織学的検査も行った。
F2	離乳		

結果：

一般状態； <F0 世代>雄では交配後に 25ppm 群で 2 例，2000ppm 群で 1 例，雌では妊娠期間中に 25ppm 群でまた哺育期間中に 200ppm 群でそれぞれ 1 例の死亡が認められた。これらの投与群の生存率はいずれも対照群との間に差は認められなかった。

交配前成育期間では，雄で紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 3，8，1 及び 1 例に，鼻出血がそれぞれ 2，5，1 及び 1 例に認められた。また，上切歯の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1，5 及び 1 例に，上顎の変形が各群で 1 例ずつ認められた。上切歯の欠損が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 例ずつ認められた。同期間に雌では，紅涙が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1，1 及び 2 例に，鼻出血が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに認められた。

上切歯の変形が 25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに，上顎の変形が 25ppm 群で 1 例に，創傷が対照群で 1 例認められた。

繁殖期間では，雄で紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 3，7，2 及び 2 例に，鼻出血がそれぞれ 1，3，1 及び 1 例に認められた。上切歯の変形が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 及び 5 例に，上顎の変形が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，3，及び 1 例に，上切歯の欠損が 25 及び 2000ppm で 2 及び 1 例に認められた。

妊娠期間では，雌で紅涙が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 及び 2 例に，鼻出血がそれぞれ 1 例ずつに認められた。上切歯の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1，2 及び 1 例に，上顎の変形が 25ppm 群で 2 例に認められた。

哺育期間では，雌で紅涙が 0 及び 25ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに，鼻出血が 200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに認められた。上切歯の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 1 例ずつに，上顎の変形が 25ppm 群で 1 例に認められた。

これらの変化の出現頻度は対照群と投与群で差はなく検体投与の影響ではないと判断された。

<F₁ 世代>雄では対照群で交配前成育期間に 2 例の死亡が認められた。雌では 200ppm 群で哺育期間に 1 例の死亡が認められた。投与群の生存率いずれも対照群との間に差は認められなかった。

交配前成育期間では，雄で紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，2，1 及び 3 例に，鼻出血が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，1 及び 2 例に認められた。上切歯の変形が 0，25，200 及び 2000ppm でそれぞれ 2，1，1 及び 2 例に，上顎の変形が 0，25 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，1 及び 1 例に認められた。その他対照群で被毛粗剛が 1 例に認められた。

雌では紅涙が 0，25，200 及び 2000ppm 群でそれぞれ 2，2，1 及び 3 例に，鼻出血及び上顎の変形が対照群でそれぞれ 1 例ずつに，上切歯の変形が 25ppm 群で 1 例認められた。

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。

繁殖期間では、紅涙が0, 25, 200及び2000ppm群でそれぞれ2, 1, 2及び2例に、上切歯の変形がそれぞれ2, 1, 1及び2例に、上顎の変形が0, 25及び2000ppm群でそれぞれ1例ずつに、血尿が25及び2000ppm群でそれぞれ4及び1例認められた。その他、対照群で鼻出血、被毛粗剛及び削瘦がそれぞれ1例ずつに認められた。

妊娠期間では、雌で紅涙が0, 25及び200ppm群でそれぞれ1, 2及び1例に、上切歯の変形が対照群で1例に認められた。

哺育期間では、雌で紅涙が25及び200ppm群でそれぞれ2及び1例に、上切歯の変形が25及び2000ppm群でそれぞれ2及び1例に認められた。その他、左肩腫瘤が200ppm群で1例に認められた。

これらの変化の出現頻度は対照群と投与群で差はなく検体投与の影響ではないと判断された。

<F1 児動物> 出生日死亡が0, 25, 200及び2000ppm群でそれぞれ7, 5, 3及び9例、生後1~4日までの死亡が0, 1, 5及び2例で認められ、200ppm群では対照群に比べ有意差が認められた。しかし、いずれの群においても他の項目に変化は認められず、生後5~21日までの期間でもいずれの群でも異常は認められなかった。

<F2 児動物> 出生日死亡が0, 25, 200及び2000ppm群でそれぞれ1, 10, 7及び16例に認められ全ての投与群で有意差が認められた。また、生後1~4日までの死亡が6, 4, 4及び11例で認められた。しかし、いずれの群においても他の項目に変化は認められず、生後5~21日までの期間でもいずれの群でも異常は認められなかった。

体重変化 ; <F0 世代> 雄では、25及び200ppm群では交配前成育期間及び繁殖期間の全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm群では投与7週目以降で増加抑制傾向が認められた。雌では25及び200ppm群では交配前成育期間、妊娠期間及び哺育期間の全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm群では投与6週目以降で増加抑制傾向が認められた。

<F1 世代> 雄では、投与0週目における25ppm群の高値を除き25及び200ppm群では交配前成育期間及び繁殖期間の全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。

2000ppm群では全ての投与期間で増加抑制傾向が認められた。雄のF1動物選抜時体重に基づいた体重増加量は2000ppm群で投与期間中有意な低値を示した他に検体投与に関連した影響は認められなかった。雌では投与0及び1週目における25ppm群の高値を除き25及び200ppm群では全ての投与期間を通して対照群と同様の体重推移であった。2000ppm群では全ての投与期間で体重の低値が認められた。雌のF1動物選抜時体重に基づいた体重増加量は2000ppm群で投与期間中有意な低値あるいは低値傾向を示した他に検体投与に関連した影響は認められなかった。

<F1 児動物> 25及び200ppm群では雌雄とも対照群と同様の体重推移であった。

2000ppm群では生後14及び21日目で対照群と比べ有意な増加抑制ないし抑制傾向が認められた。

<F2 児動物> 25及び200ppm群では雌雄とも対照群と同様の体重推移であった。2000ppm群の雄では生後14及び21日目に有意な増加抑制ないし抑制傾向が雌で生後21日目に増加抑制傾向が認められた。

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。

摂餌量 ; F0世代の雄では、全ての投与期間を通していずれの投与群でも対照群と同様の摂餌量であった。

F1世代の繁殖期間で雄の25及び200ppm群で散発的に有意な高値を、また2000ppm群では投与1及び2週目に有意な低値を示した。また、雌のF0世代においても2000ppm群では対照群と比べ有意な低値を示した。その他は対照群と同様であった。雌のF1世代では25ppm群で投与1週目に有意な高値を、2000ppm群で低値ないし低値傾向を示した。これらの変化は散発的であり、雌雄ともにF0及びF1世代に共通した変動が認められなかったことより、毒性学的に意義のない変化と考えられた。その他に対照群と比べて変化は認められなかった。

検体摂取量 ; 試験期間を通し、検体摂取量は、25、200及び2000ppmのF0世代雄でそれぞれ1.60、12.57、125.95 mg/kg/日、F1世代雄で1.80、14.46、154.08 mg/kg/日であった。F0世代雌で1.82、14.56、143.19mg/kg/日、F1世代雌で1.99、15.74、164.48 mg/kg/日であった。

繁殖性に関する指標 ; <F0世代>性周期、交尾率、妊娠率、出産率、着床数、平均産児数、性比及び哺育児生存率に投与に関連した影響は、いずれの用量においても認められなかった。妊娠期間については200ppm以上の投与群で対照群と比べ有意な延長が認められた。

<F1世代>F0世代で認められた妊娠期間の延長を含め、全ての観察項目で対照群との差は認められなかった。

性周期 ; いずれの用量においても性周期への影響はなかった。

精子検査 ; いずれの用量、いずれの精子検査項目においても検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量 ; <F0世代>雄ではいずれの臓器重量についても対照群との差は認められなかった。雌では2000ppm群で脳重量、子宮重量及び卵巣重量が対照群と比べ有意な低値を示した。また、同群で下垂体対体重比が対照群と比べて有意な高値を、子宮及び卵巣の対体重比が有意な低値を示した。これらの変化は軽度であり、関連する病理所見も認められないことから毒性学的意味はないと考えられる。その他に対照群との差は認められなかった。<F1世代>雄の2000ppm群で脳重量が有意な低値を示し、同群の下垂体、精巣及び精囊腺の対体重比が対照群に比べ有意な高値を示した。雌では2000ppm群で脳重量、子宮重量及び卵巣重量が対照群と比べ有意な低値を示した。また、同群で脳の対体重比が対照群と比べて有意な低値を、子宮及び卵巣の対体重比が有意な低値を示した。これらの変化は軽度であり、関連する病理所見も認められないことから毒性学的意味はないと考えられる。その他に対照群との差は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; <F0世代>雄の200ppm以上の投与群で脾の黒色化が認められ、2000ppm群では対照群と比べ有意に増加した。雌においても2000ppm群で脾の黒色化の発生頻度が有意に増加した。その他認められた、全ての肉眼的病理所見は自然発生的変化であり、検体投与と関連していないと考えられた。

<F1世代>雄では2000ppm群で脾の黒色化（非常に軽度）が2例認められたが、統計学的有意差は認められなかった。雌では200ppm以上の投与群で脾の黒色化が認められ、2000ppm群では対照群と比べ有意に増加した。その他認められた、全ての肉眼的病理所見は自然発生的変化であり、検体投与と関連していないと考えられた。

<F1児動物>検体投与の影響は認められなかった。

<F2児動物>検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; <F0世代>雄ではうっ血の発生頻度が200ppm以上の投与群で有意に増加し、軽

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。

度の髄外造血亢進が 2000ppm で有意に増加，ヘモジデリン食食細胞が 2000ppm 群で有意に増加した。雌でも脾の軽度のうっ血の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加し，軽度の髄外造血亢進が 200ppm 以上の投与群で有意に増加，軽度のヘモジデリン食食細胞が 2000ppm 群で有意に増加した。また，腔の扁平上皮の円柱化の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加した。その他に対照群と有意差が認められた所見はなかった。

<F1 世代>雄では対照群と有意差が認められた所見はなかった。雌では脾の軽度のうっ血の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加し，腔の扁平上皮の円柱化の発生頻度が 2000ppm 群で有意に増加した。その他に対照群と有意差が認められた所見はなかった。

以上の結果より，2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した結果，200ppm 以上の群の雌雄において脾の髄外造血亢進及びヘモジデリン食食細胞の増加が，2000ppm 群で体重増加抑制及び脾のうっ血の増加が認められた。以上の結果から，親動物に関する無毒性量 (NOAEL) は 25ppm (雄で 1.6~1.8mg/kg 体重/日，雌で 1.8~2.0mg/kg/日) であり，児動物に関する無毒性量及び繁殖毒性に関する無毒性量は 2000ppm (雄で 126~143mg/kg 体重/日，雌で 154~164mg/kg 体重/日) であると判断された。

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。

表 B① :

世代		視:F0 児:F1				視:F1 児:F2					
投与量(ppm)		0	25	200	2000	0	25	200	2000		
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24		
視動物	一般状態	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。				
	死亡数	雄 雌	0 0	2 1	0 1	1 0	2 0	0 0	0 1	0 0	
体重		雄	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。		試験期間中有意に減少した。	
体重	交配前成育期間	雌	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。		試験期間中有意に減少	
		妊娠期間中	雄	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。		試験期間中有意に減少
			雌	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。		試験期間中有意に減少
体重変化	増育期間中	雄	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。		増加抑制傾向	
		雌	-	検体投与による影響は認められなかった。			-	検体投与による影響は認められなかった。		増加抑制傾向	
摂取量		雄 雌	- -	検体投与による影響は認められなかった。			- -	検体投与による影響は認められなかった。			
検体摂取量(mg/kg体重/日)*		雄 雌	- -	1.60 1.82	12.57 14.56	125.95 143.19	- -	1.80 1.99	14.46 15.74	154.08 164.48	
最終体重(g)*		雄 雌	517 313	502 318	507 324	475 307	544 321	553 320	558 317	494 ↓ 290	
臓器重量*											
脳(g)		雄 雌	2.08 1.92	2.09 1.92	2.07 1.91	2.07 1.88 ↓	2.14 1.90	2.11 1.90	2.13 1.92	2.02* 1.84*	
脳 対体重比(%)*		雄 雌	0.40 0.60	0.41 0.60	0.41 0.60	0.43 0.63	0.40 0.59	0.39 0.59	0.38 0.60	0.41 0.64 *	
下垂体(g)*		雄 雌	14.1 17.1	13.7 18.7	13.9 18.9	13.5 18.6	14.5 18.0	14.4 17.6	14.7 18.7	14.8 17.8	
下垂体 対体重比(%)*		雄 雌	0.00269 0.00535	0.00269 0.00585	0.00274 0.00595	0.00279 0.00627 *	0.00266 0.00562	0.00259 0.00553	0.00264 0.00586	0.00301* 0.00618	
精巣*			3.35	3.41	3.42	3.42	3.64	3.64	3.67	3.54	
精巣 対体重比(%)*			0.65	0.67	0.67	0.71	0.67	0.66	0.66	0.72 ↓	
精巣上体*			1.29	1.32	1.29	1.28	1.34	1.28	1.31	1.23	
精巣上体 対体重比(%)*			0.25	0.26	0.25	0.26	0.25	0.23	0.23	0.25	
精囊腺*			2.03	1.95	1.91	2.03	1.98	1.90	2.00	2.01	
精囊腺 対体重比(%)*			0.39	0.38	0.37	0.42	0.36	0.34	0.36	0.41 ↓	
前立腺*			1.06	1.04	1.04	0.94	1.05	1.01	1.07	0.98	
前立腺 対体重比(%)*			0.21	0.20	0.21	0.20	0.19	0.18	0.19	0.20	
子宮*			0.40	0.48	0.38	0.23*	0.42	0.45	0.42	0.26*	
子宮 対体重比(%)*			0.13	0.15	0.12	0.08*	0.13	0.14	0.13	0.09*	
卵巣*			95.1	91.6	91.3	71.9*	99.8	101.1	96.6	72.2*	
卵巣 対体重比(%)*			0.02985	0.02868	0.02893	0.02416*	0.03108	0.03153	0.03028	0.02515*	

* : 各群の平均値

Dunnett, Scheffeの検定。↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

(一般状態、剖検所見、組織所見、死亡率、異常性周期を示す動物の出現頻度、交尾率、妊娠率、出産率、児動物の性比についてはχ²乗検定ないしFischerの直接確率法、精巣上体内精子の正常率及び児動物の生存率はKruskal-Wallisの検定を用いた。)

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 B② :

世代		親:F0 児:F1				親:F1 児:F2			
投与量(ppm)		0	25	200	2000	0	25	200	2000
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24
視動物	肉眼的病理検査	-	-	-	-	-	-	-	-
	脾 黒色化(±)	0/24	0/24	1/24	10/24 ††	0/24	0/24	0/24	2/24
	脾 黒色化(+)	0/24	0/24	0/24	4/24 *	0/24	0/24	0/24	0/24
	副脾	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24	1/24	1/24	3/24
	脾 黒色化(±)	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	3/24	1/24
	脾 黒色化(+)	0/24	0/24	0/24	4/24	0/24	0/24	0/24	15/24 ††
	脾 黒色化(++)	0/24	0/24	0/24	16/24 ††	0/24	0/24	0/24	0/24
	脾 腫大(±)	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	2/24
	脾 腫大(+)	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24	0/24
	副脾	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24	0/24	2/24
	病理組織学的検査								
	脾 うっ血(+)	5/24	1/24	18/24 *	13/24 †	5/24	3/24	0/24	6/24
	脾 ヘミンテリン 食細胞増加(+)	8/24	9/24	9/24	17/24 *	0/24	1/24	0/24	4/24
	脾 ヘミンテリン 食細胞増加(++)	0/24	0/24	0/24	2/24	0/24	0/24	0/24	0/24
	脾 髓外造血亢進 (+)	0/24	0/24	1/24	9/24 *	0/24	1/24	2/24	4/24
	脾 うっ血(+)	9/24	8/24	8/24	23/24 *	6/24	3/24	8/24	20/24 *
	脾 ヘミンテリン 食細胞増加(+)	9/24	7/24	11/24	16/24 †	0/24	0/24	1/24	3/24
	脾 髓外造血亢進 (+)	0/24	0/24	4/24 †	20/24 *	2/24	0/24	3/24	5/24
	腹 扁平上皮 円柱化(±)	1/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	1/24
腹 扁平上皮 円柱化(+)	2/24	2/24	5/24	8/24 †	2/24	1/24	2/24	11/24 *	
腹 扁平上皮 円柱化(++)	0/24	0/24	0/24	10/24 *	0/24	1/24	1/24	5/24 †	
性周期(正常動物 の割合(%))*	雌	95.8	95.8	100.0	95.8	95.8	95.8	100.0	95.8
精子検査									
精子数/精巣上体 尾節当り*	雄	155.7	164.3	157.1	157.2	168.0	153.2	167.4	136.3
形態 (正常精子%)*	雄	96.6	96.3	96.6	98.1	98.5	98.6	98.5	98.8
交尾率(%)*	雄	100	100	100	100	95.5	100	100	95.8
妊娠率(%)*	雌	100	100	100	100	95.8	100	100	95.8
出産率(%)*	雌	100	100	95.7	100	100	100	100	100
妊娠期間(日)*	雌	21.6	21.6	22.1 †	22.1 †	21.9	22.0	21.9	22.0
着床数*	雌	14.1	14.7	14.8	13.5	14.4	14.5	13.9	12.8
出産時生存率(%)*	雌	97.8	98.7	99.0	97.1	99.7	97.0	97.9	94.0

*、各群の平均値

χ² 乗検定ないし Fischer の直接確率法 ↓ : P<0.05, ↑ : P<0.01, ↑↑ : P<0.001

(一般状態, 剖検所見, 組織所見, 死亡率, 異常性周期を示す動物の出現頻度, 交尾率, 妊娠率, 出産率, 児動物の性別については χ² 乗検定ないし Fischer の直接確率法, 精巣上体内精子の正常率及び児動物の生存率は Kruskal-Wallis の検定を用いた。)

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 B③ :

世代		親:F0 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		0	25	200	2000	0	25	200	2000	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	
児動物	産児数*	13.6	14.3	13.9	12.5	13.8	13.9	12.4	12.1	
	死産児数(0日) (1-4日)	雄	7	5	3	9	1	10	7	16
		雌	0	1	5	2	6	4	4	11
	性比(雄/胎児総数)*	0.515	0.459	0.459	0.525	0.498	0.528	0.484	0.498	
	同腹生存児体重(g)*									
	0日	雄	6.4	6.2	6.5	6.6	6.5	6.5	6.6	6.5
		雌	5.9	5.9	6.1	6.2	6.1	6.2	6.1	6.2
	4日	雄	10.3	10.1	10.7	10.6	10.4	11.0	11.1	10.9
		雌	9.5	9.7	10.2	10.0	9.9	10.4	10.5	10.7
	7日	雄	17.4	16.9	17.8	17.5	16.9	18.0	17.9	17.5
		雌	16.2	16.1	16.9	16.5	16.3	17.2	17.1	17.2
	14日	雄	34.4	33.8	34.2	32.3	34.8	35.1	35.8	32.9
		雌	32.6	32.8	32.8	30.8	33.5	33.8	34.5	32.4
	21日	雄	55.9	54.6	55.9	50.1	55.7	57.9	58.5	51.8
		雌	52.1	52.4	53.0	47.0	52.7	55.0	55.6	50.2
	4日生存率(%)*		99.4	98.7	97.6	98.3	95.8	97.3	98.2	94.7
21日生存率(%)*		100	100	100	100	100	100	100	100	
肉眼的病理検査		-	検体投与による影響は認められなかった。				-	検体投与による影響は認められなかった。		

* : 各群の平均値

χ^2 乗検定ないし Fischer の直接確率法 ↓ : P<0.05, ↓↓ : P<0.01, ↓↓↓ : P<0.001

(一般状態, 剖検所見, 組織所見, 死亡率, 異常性周期を示す動物の出現頻度, 交尾率, 妊娠率, 出産率, 児動物の性比については χ^2 乗検定ないし Fischer の直接確率法, 精巣上体内精子の正常率及び児動物の生存率は Kruskal-Wallis の検定を用いた。)

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) ラットにおける催奇形性試験

[資料 No.毒 A20]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

検体の純度：

試験動物： Crl:CD®BR雌ラット（開始時約 12 週齢、体重；175～224g）

1 群 25 匹

試験期間： 妊娠期間 20 日間 [交配開始日；1990 年 12 月 24 日、帝王切開終了日；1991 年 1 月 17 日]

方法： 検体を 0.5%CMC-Na 溶液に懸濁し、0（対照）、50、250 及び 1000mg/kg を妊娠 6 日から妊娠 15 日までの 10 日間、毎日投与前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 0.5%CMC-Na 溶液を同様に投与した。なお、膣栓または膣洗浄中に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

試験項目：

親動物； 一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠 0、6～16 及び 20 日に測定した。

また、妊娠 0 及び 6～20 日の摂餌量を測定した。動物は妊娠 20 日に屠殺・剖検し、黄体数を数え、妊娠子宮重量を測定した。子宮については着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数及び吸収胚数を調べた。

胎仔動物； 体重を測定し、性別及び外表異常を調べた。その後、各腹の約 1/2 については内臓検査を、残りはアリザリンレッド S 染色後骨格検査を行った。

妊娠率 (%) = 妊娠雌動物数 / 交尾雌動物数 × 100

着床率 (%) = 着床数 / 黄体数 × 100

生存胎仔率 (%) = 生存胎仔数 / 着床数 × 100

着床後死亡率 (%) = 着床後死亡数 / 着床数 × 100

統計学的分析； Dunnett の検定法、Fisher の直接確率法あるいは Dunn の多重比較法を用いた。

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。

試験結果：結果を次表に示す。

親動物；試験期間を通じて死亡はなく、検体投与に起因するような症状や剖検所見も見られなかった。

検体投与に関連する所見として1000mg/kg投与群で体重増加抑制が妊娠6～9日に見られた。同群の相対摂餌量は妊娠8～9日に有意に減少し、妊娠7～8及び6～9日にも減少傾向が認められた。

50及び250mg/kg投与群で妊娠9～12日に体重増加量の有意な増加、並びに250mg/kg投与群で妊娠6～7日に摂餌量の有意な増加が認められたが、1000mg/kg投与群ではいずれも有意な増加が認められなかったことから、これらの有意な増加に検体投与との関連はないと考えられた。平均黄体数及び子宮内の観察項目に検体投与の影響はなかった。

胎仔動物；体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表観察、内臓及び骨格検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった。

投与量 (mg/kg/日)		0	50	250	1000	
1群当り動物数		25	25	25	25	
親	一般状態	検体投与に起因する異常所見なし				
	死亡動物数	0	0	0	0	
	体重増加量 ¹⁾ (g)	42.7	45.2	46.0	38.5	
	摂餌量 ²⁾ (g/kg/日)	81.0	83.6	83.4	80.6	
	剖検所見	検体投与に起因する異常所見なし				
動物	不妊動物数	0	1	1	0	
	妊娠動物数	25(100)	24(96)	24(96)	25(100)	
	検査動物数	25	24	23 ³⁾	25	
物	着床所見 (1親動物 当り)	黄体数	19.7	18.8	20.3	18.8
		着床数	16.6(84.3)	17.1(91.0)	17.6(86.7)	16.8(89.4)
		生存胎仔数	15.3(92.2)	16.3(95.3)	16.8(95.5)	16.1(95.8)
	着床後 死亡	初期吸収胚数	1.3	0.8	0.8	0.7
		後期吸収胚数	0	0	0	0
		計	1.3(7.8)	0.8(4.7)	0.8(4.5)	0.7(4.2)

1) 妊娠6日目から20日目までの子宮重量を引いた補正体重増加量

2) 妊娠6日目から20日目までの平均値

3) 交尾確認日を誤認した1例を除外した。

()内の数値は%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。

投与量 (mg/kg/日)		0	50	250	1000	
1群当り動物数		25	25	25	25	
体 重(g)	雄	3.66	3.66	3.73	3.66	
	雌	3.45	3.51	3.51	3.44	
性 比(雄%)		48.9	52.2	52.0	53.4	
検査胎仔数		383	392	387	402	
外 表 異 常	眼	扁平化 (M)	2	1	0	0
	鼻	位置不整 (M)	1	0	0	0
	耳	位置不整 (M)	1	0	0	0
	頸	欠損 (M)	1	0	0	0
	口	口蓋裂 (M)	1	0	0	0
	全身	浮腫 (M)	1	0	0	0
	検査胎仔数		186	190	186	194
内 臓 異 常	脳	側脳室と第三脳室の拡張 (M)	0	1	0	0
	眼	小眼球 (M)	0	1	0	0
検査胎仔数		197	202	201	208	
骨 格 異 常	頭蓋骨	鼻・前頭骨及び頭頂骨の不整 (M)	1	0	0	0
		鼻・切歯骨・上顎骨の短小 (M)	1	0	0	0
		下顎・蝶形骨の欠損 (R)	1	0	0	0
		鼓室輪の癒合 (R)	1	0	0	0
		小眼窩 (R)	2	0	0	0
		口蓋の化骨不全 (R)	1	0	0	0
	脊 推	胸推の椎体分岐 (R)	0	4	2	1
	腰推推弓の化骨不全 (R)	1	0	0	0	
肋 骨	頸肋 (V)	3	0	1	1	
胸 骨	欠損 (R)	5	2	1	0	
	化骨不全 (R)	2	5	2	3	
骨 盤	恥骨欠損 (R)	1	0	0	0	
	恥骨化骨不全 (R)	4	2	1	6	
	坐骨化骨不全 (R)	1	0	1	0	
後 肢	脛骨・腓骨の短小 (M)	0	1	0	0	
	脛骨屈曲 (M)	0	1	0	0	

M : Malformation (奇形)

V : Variation (変異)

R : Retarded Development (発達遅延)

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。

以上の如く、テブフェゾド[®]をラット胎仔の器官形成期に経口投与した際、1000mg/kgの用量において親動物では体重増加抑制が妊娠6～9日に見られ、相対摂餌量の一過性の減少も見られた。一方、同用量において胎仔の発生に対する影響は認められなかった。

従って、テブフェゾド[®]の親動物に対する無毒性量は250mg/kg/日及び胚～胎仔における無毒性量は1000mg/kg/日であると考えられた。また、最高投与量の1000mg/kg/日においても催奇形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。

(4) ウサギにおける催奇形性試験

[資料 No. 毒 A21]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物：ニュージーンランドホワイト種雌ウサギ（開始時約 5.5～6 カ月齢、体重；2.66～4.20kg）

試験期間：妊娠期間 29 日間 [交配開始日；1991 年 4 月 29 日、帝王切開終了日；1991 年 5 月 31 日]
1 群 20 匹

方法：検体を 0.5%メチルメロス水溶液に懸濁し、0（対照）、50、250 及び 1000mg/kg を妊娠 7 日から妊娠 19 日までの 13 日間、最近時の体重に基づいてそれぞれ 5ml/kg の割合で毎日経口投与した。対照群には 0.5%メチルメロス水溶液を同様に投与した。
交尾確認日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠：

試験項目：

親動物；一般状態の観察を妊娠 2～29 日、生死の確認を妊娠 2～28 日にそれぞれ行い、体重は妊娠 0、7、9、11、14、17、20 及び 29 日に測定した。また、摂餌量は妊娠 2～29 日に毎日測定した。動物は妊娠 29 日に屠殺・剖検し、黄体数を数え、妊娠子宮重量を測定した。子宮については着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数及び吸収胚数を調べた。

胎仔動物；生存胎仔は体重を測定し、外表異常を調べた。また、全胎仔について性別の判定及び内臓検査を行い、さらにアリザリンレッド S 染色を施して骨格検査を行った。

妊娠率 (%) = 妊娠雌動物数 / 交尾雌動物数 × 100

着床率 (%) = 着床数 / 黄体数 × 100

生存胎仔率 (%) = 生存胎仔数 / 着床数 × 100

着床後死亡率 (%) = 着床後死亡数 / 着床数 × 100

統計学的分析；Dunnett の検定法、Fisher の直接確率法あるいは Mann-Whitney U 検定法を用いた。

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。

試験結果：結果を次表に示す。

親動物；試験期間を通じて検体投与に起因する死亡や症状は見られず、体重、体重増加量及び摂餌量に対する影響も認められなかった。さらに、剖検時にも検体投与に関連のある変化は認められなかった。出産動物数、平均黄体数及び子宮内の観察項目に検体投与の影響はなかった。1000mg/kg用量での1例は妊娠9日目に死亡したが、その死因は誤投与であることが剖検で確認された。

胎仔動物；体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。外表観察、内臓及び骨格検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった。

投与量(mg/kg/日)		0	50	250	1000	
1群当り動物数		20	20	20	20	
親動物	一般状態	検体投与に起因する異常所見なし				
	死亡数	0	0	0	1 ^{a)}	
	体重増加量 ^{b)} (g)	-64.9	-78.5	-37.7	-100.4	
	摂餌量 ^{c)} (g/rabbit/日)	148.0	147.3	149.4	148.9	
	剖検所見	検体投与に起因する異常所見なし				
	不妊動物数	2	0	1	0	
	妊娠動物数	18(90.0)	20(100)	19(95.0)	20(100)	
	検査動物数	18	20	19	19 ^{a)}	
	胎仔動物 (1親動物 当り)	黄体数	8.6	9.1	9.5	9.2
		着床数	8.1(94.2)	8.4(92.3)	8.7(91.6)	8.6(93.5)
生存胎仔数		8.0(98.8)	7.6(90.5)	8.5(97.7)	8.2(95.3)	
着床後死亡		初期吸収胚数	0.1	0.6	0.2	0.3
		後期吸収胚数	0.0	0.2	0.0	0.1
	計	0.1(1.2)	0.8(9.5)	0.2(2.3)	0.4(4.7)	

a)：誤投与により妊娠9日に1例死亡。

b)：妊娠7日目から妊娠29日目までの1匹当りの補正体重増加量。

c)：妊娠7日目から妊娠20日目までの平均値。

()内の数値は%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。

		投 与 量 (mg/kg/日)		0	50	250	1000
胎 子 動 物		檢 査 胎 仔 数		144	152	162	156
		体 重 (g)	雄	40.7	39.3	40.4	40.5
			雌	40.4	38.6	38.2	39.7
		性 比 (雄%)		50.4	55.5	53.1	49.8
	外 表 異 常	頭 部	外脳症 (M)	0	0	0	1
			眼	眼瞼開裂 (M)	0	0	0
		体 幹	脊柱側弯症 (M)	0	0	0	1
			脊椎二分裂 (M)	0	0	0	1
			腹部浮腫 (M)	0	1	0	0
			臍ヘルニア (M)	0	0	0	1
		前 肢	指端：弯曲 (M)	0	0	0	1
			指：短縮 (M)	0	0	0	1
	骨	頭 骨	鼻 部：癒合 (M)	0	0	0	1
			鼻 骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			頭 頂 骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			前 頭 骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			頭頂骨間：形成不全 (M)	0	0	0	1
			後 頭 骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			後頭骨上：形成不全 (M)	0	0	0	1
格	舌 骨	舌骨体：部分化骨 (R)	7	5	3	3	
		舌骨体：未化骨 (R)	1	0	0	0	
		舌骨体：二分裂 (R)	0	1	2	0	
		舌骨体：形態異常 (R)	0	0	2	0	
		舌 骨：形態異常 (V)	8	4	5	2	
異	脊 椎	胸椎：椎体の片側化骨 (R)	0	1	0	0	
		胸椎：椎体の形態異常 (R)	0	1	0	0	
		腰椎：過多 (V)	0	1	0	0	
		腰椎：部分欠損 (M)	1	0	0	0	
常	肋 骨	発達不全 (V)	41	29	30	44	
		過多 (V)	49	80	67	74	
		化骨過多 (V)	4	3	7	1	
		分岐 (M)	1	0	0	0	
		短小 (M)	0	0	0	1	

M : Malformation (奇形)

V : Variation (変異)

R : Retarded Development (発達遅延)

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。

		投与量 (mg/kg/日)					
		0	50	250	1000		
胎 子 動 物	骨 格	検 査 胎 仔 数					
			144	152	162	156	
	胸 骨	胸骨分節：部分化骨 (R)	51	54	72	71	
		胸骨分節：未化骨 (R)	10	17	16	16	
		胸骨分節：二分裂 (R)	0	1	1	0	
		胸骨分節：形態異常 (R)	1	0	0	2	
		胸骨分節：歪み (V)	2	4	3	5	
		胸骨分節：癒合 (M)	0	3	0	2	
	肩甲骨	左右の大きさ不同 (M)	0	0	0	1	
	骨 盤	恥骨：部分化骨 (R)	8	5	3	4	
	指 骨	末節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1	
		中節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1	
		趾 骨	末節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
			中節骨：形成不全 (M)	0	0	0	1
	内 臓 異 常	眼	水晶体周囲：出血 (V)	5	1	0	3
			水 晶 体：出血 (V)	0	1	1	0
			水晶体後方：出血 (V)	0	0	1	0
			先天性白内障 (M)	0	0	0	2
			小眼球 (M)	0	0	0	1
脳		外側脳室拡張 (M)	0	0	0	2	
肝		肥大 (M)	0	1	0	0	
心		肥大 (M)	0	1	0	0	
血 管		左頸動脈起始部：不明 (V)	13	21	26	14	

M : Malformation (奇形) V : Variation (変異)
R : Retarded Development (発達遅延)

以上の如く、テブフェゾドをウサギ胎仔の器官形成期に経口投与した際、親動物及び胎仔のいずれにも検体投与の影響は認められなかった。

従って、テブフェゾドの親動物及び胚～胎仔における無毒性量は 1000mg/kg/日であると考えられた。また、最高用量の 1000mg/kg/日においても催奇形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。

7. 変異原性

(1) 遺伝子突然変異原性

1) サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

[資料 No. 毒 A22]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

検体の純度：

試験方法：ヒスチン要求性のサルモネラ菌 Salmonella typhimurium (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames 等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ を最高処理濃度とした。

試験濃度は 50～5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で 5 用量とした。試験は検体で 3 連制、溶媒対照及び陽性対照で 6 連制とした。

濃度設定根拠：

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 濃度でプレート上に結晶として析出したので、コロニーは計数しなかった。2000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 以下の処理では、検体は S-9mix 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 2-NF、SA、9-AA 及び 2-AA では、各々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、テブフェソドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		108, 98, 107 121, 112, 127 (112)	16, 10, 9 13, 14, 10 (12)	34, 37, 27 16, 29, 27 (28)	9, 18, 20 8, 11, 18 (14)	
7 β -フェシト β	-	50	128, 112, 133 (124)	19, 14, 23 (19)	25, 26, 33 (28)	6, 7, 8 (7)	
		200	95, 99, 119 (104)	21, 13, 13 (16)	18, 31, 29 (26)	5, 6, 9 (7)	
		500	102, 110, 97 (103)	16, 14, 17 (16)	26, 28, 20 (25)	9, 8, 10 (9)	
		2000	86, 115, 134 (112)	*, 15, 10 (13)	36, 32, 35 (34)	*, 9, * (9)	
		5000	*, *, *	*, *, *	*, *, *	*, *, *	
溶媒対照 DMSO	+		125, 107, 115 128, 120, 137 (122)	21, 10, 14 18, 23, 13 (17)	37, 35, 29 22, 37, 22 (30)	12, 4, 5 2, 6, 10 (7)	
7 β -フェシト β	+	50	110, 135, 102 (116)	17, 20, 7 (15)	30, 22, 24 (25)	6, 4, 4 (5)	
		200	106, 115, 124 (115)	15, 19, 19 (18)	37, 29, 31 (32)	8, 3, 3 (5)	
		500	127, 120, 136 (128)	21, 9, 21 (17)	31, 33, 22 (29)	10, 3, 4 (6)	
		2000	112, 121, 107 (113)	15, 13, 18 (15)	28, 25, 34 (29)	6, 9, 4 (6)	
		5000	*, *, *	*, *, *	*, *, *	*, *, *	
照 対 性 陽	SA	-	2	887, 757, 728 704, 695, 907 (780)	593, 533, 438 500, 586, 600 (542)		
	2-NF	-	3			562, 599, 733 588, 599, 726 (635)	
	9-AA	-	100				77, 106, 187 57, 166, 111 (117)
	2-AA	+	2	1145, 1354, 1178 1434, 1315, 1428 (1309)	154, 165, 155 156, 177, 165 (162)	725, 808, 808 677, 884, 870 (795)	87, 88, 75 70, 32, 103 (76)

() は平均値、*は結晶析出のため計数せず
 SA : Sodium Azide 2-NF : 2-Nitrofluorene
 9-AA : 9-aminoacridine 2-AA : 2-Anthramine

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) 大腸菌を用いた復帰変異試験

[資料 No.毒 A23]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験方法：トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は3連制とし、同様の試験を2回行った。

濃度設定根拠：

試験結果：結果を次のページの表に示した。

検体は 2000 μ g/プレート濃度以上で S-9mix の存在下及び非存在下とも、プレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体は S-9mix の有無にかかわらず、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 及び 2-AA では、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、フェフェゾドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

系 物	S-9 mix の有無	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート	
			WP2 <u>uvrA</u>	
			第1回試験	第2回試験
溶媒対照 DMSO	-		15, 25, 13 (18)	14, 14, 16 (15)
777エノツト	-	200	17, 10, 11 (13)	17, 21, 16 (18)
		500	18, 13, 13 (15)	14, 18, 17 (16)
		1000	19, 8, 22 (16)	13, 18, 16 (16)
		2000*	14, 18, 20 (17)	18, 16, 13 (16)
		5000*	15, 14, 15 (15)	22, 16, 15 (18)
陽性対照 AF-2	-	0.04	905, 1009, 917 (944)	1337, 1231, 1219 (1262)
溶媒対照 DMSO	+		16, 21, 25 (21)	28, 14, 16 (19)
777エノツト	+	200	22, 17, 12 (17)	15, 22, 22 (20)
		500	17, 16, 11 (15)	22, 9, 14 (15)
		1000	17, 18, 17 (17)	10, 14, 14 (13)
		2000*	8, 14, 17 (13)	17, 21, 16 (18)
		5000*	19, 19, 23 (20)	10, 13, 17 (13)
陽性対照 2-AA	+	40	750, 785, 814 (783)	620, 615, 603 (613)

() は平均値

* : 結晶析出のため肉眼計数

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

2-AA : 2-Anthramine

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) DNA 損傷誘発性

1) 細菌を用いた DNA 修復試験

[資料 No. 毒 A24]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

検体の純度：

試験方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構の野生株 (H17, rec⁺) 及び欠損株 (M45, rec⁻) を用い、薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、孢子法により DNA 損傷誘発性を検定した。試験は 2 連制で行った。

濃度設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下にかかわらず、いずれの用量においても両菌株に生育阻止を示さなかった。

一方陽性対照の 2-AA (S-9mix 存在下) 及び MMC (S-9mix 非存在下) では、両菌株の間に顕著な生育阻止帯の差が認められた。また陰性対照の KM (S-9mix 非存在下) では、両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果より、テオフィリンは代謝活性化を含む本試験条件下では DNA 損傷の誘発性を有しないものと結論された。

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。

薬物	S-9 mixの 有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	阻止帯の径(mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照(DMSO)	-		0	0	0
テフ・フェノシト	-	100	0, 0	0, 0	0, 0
		200	0, 0	0, 0	0, 0
		400	0, 0	0, 0	0, 0
		1000	0, 0	0, 0	0, 0
		2000	0, 0	0, 0	0, 0
		4000	0, 0	0, 0	0, 0
陰性対照(KM)	-	0.1	10, 9	8, 8	2, 1
陽性対照(MMC)	-	0.01	20, 20	1, 1	19, 19
溶媒対照(DMSO)	+		0, 0	0, 0	0, 0
テフ・フェノシト	+	100	0, 0	0, 0	0, 0
		200	0, 0	0, 0	0, 0
		400	0, 0	0, 0	0, 0
		1000	0, 0	0, 0	0, 0
		2000	0, 0	0, 0	0, 0
		4000	0, 0	0, 0	0, 0
陽性対照(2-AA)	+	20	5, 6	0, 0	5, 6

KM : Kanamycin

MMC : Mitomycin C

2-AA : 2-Anthramine

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) ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験

[資料 No. 毒 A25]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1990 年

検体の純度：

試験方法：SD 系雄ラットの肝をコグナゼ溶液で灌流後、摘出した分離肝細胞を用い、オートラジオグラフィにより試験を実施した。

2 時間培養した細胞に検体の DMSO 溶液及び ^3H -チミジンを添加し、さらに 18 時間培養した。

1 群 3 枚のスライドから合計 75 個の細胞を調べ、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (^3H -チミジンの取り込み) の誘導を核当りの銀粒子数で評価した。

また、各標本から核 300 個を選び、DNA 合成の複製期にある核の割合を調べた

濃度設定根拠：

試験結果：結果を次の表に示す。

テブフェゾドは最高濃度においても、溶媒対照と比べ、核当り平均銀粒子数の増加は認められなかった。一方、陽性対照の 2-AAF では、核当り平均銀粒子数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、テブフェゾドはラット肝細胞において DNA 損傷の誘発性がないものと判断された。

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。

第1回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	核当り平均 銀粒子数	銀粒子数が 5以上の核(%)	DNA複製期 の核(%)
溶媒対照(DMSO)	-	-0.02	2.7	0.67
テフ・フェノシト	10	0.61	2.7	0.56
	20	0.43	8.0	0.78
	40	0.29	1.3	0.33
	60	0.70	5.3	0.22
溶媒対照(イソノル)	-	1.09	8.0	0.56
陽性対照(2-AAF)	10	51.30	100.0	0.33
無処理対照	-	-0.56	1.3	0.67

第2回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	核当り平均 銀粒子数	銀粒子数が 5以上の核(%)	DNA複製期 の核(%)
溶媒対照(DMSO)	-	0.15	4.0	0.44
テフ・フェノシト	20	-0.79	2.7	0.33
	30	-0.49	1.3	0.44
	40	0.41	1.3	0.33
	60	-0.01	0.0	0.33
溶媒対照(イソノル)	-	-0.12	8.0	0.44
陽性対照(2-AAF)	10	52.25	100.0	0.56
無処理対照	-	-0.70	0.0	0.44

2-AAF : 2-acetylaminofluorene

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) 染色体異常誘発性

1) チャイニーズ・ハムスターの卵巣由来の細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

[資料 No. 毒 A26]

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズ・ハムスター卵巣由来の培養細胞 (CHO K-1) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、染色体異常誘発性を検定した。

観察は 1 濃度あたり、100 個の分裂中期像について行った。

試験は 2 回行った。陽性対照には、代謝活性化法では Cyclophosphamide (CP) 非代謝活性化法では Triethylenemelamine (TEM) を用いた。

濃度設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

7αフェゾド処理による染色体異常については、S-9mix の有無によらず、特定の型の異常は認められず、異常を有する細胞の出現率にも、溶媒対照と比較して有意な増加は見られなかった。

一方、陽性対照として用いた CP 及び TEM はいずれも染色体異常を有する細胞の出現率が有意に増加した。

以上の結果より、7αフェゾドは代謝活性化を含む本試験条件下で染色体異常誘発性がないものと判断された。

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。

処理後時間	薬物	S-9mixの有無	濃度(μg/ml)	染色体異常を有する細胞数													細胞個数の1当り異常数	異常を有する細胞数(X)		
				染色分体型					染色体型					細胞分化	10以上の異常を有する細胞	核内倍加				
				ギャップ	切断	断片	3放射状	4放射状	又換	ギャップ	切断	断片	二動原体						環	
14h	無処理対照	-		3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.02	2.0	
	溶媒対照	-		4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0.05	4.0	
	77'7x19'1'	-	5	1	0	1	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0.06	5.0	
			10	3	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0.03	2.0	
			20	2	0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0.04	2.0	
	30	3	0	0	0	0	0	0	4	1	3	0	0	0	0	0	0.04	4.0		
陽性対照(TEM)	-		1	11	37	15	37	18	20	1	11	136	1	3	0	1	0	2.88	93*	
24h	無処理対照	-		1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0.01	1.0	
	溶媒対照	-		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	1.0	
	77'7x19'1'	-	5	7	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0.05	5.0	
			10	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.01	1.0	
			20	6	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.03	3.0	
	30	4	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0.01	1.0		
陽性対照(TEM)	-		1	2	20	7	33	9	3	1	15	62	1	0	0	11	0	2.60	76*	
14h	無処理対照	+		6	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0.05	5.0	
	溶媒対照	+		3	1	0	0	0	0	1	0	3	1	0	0	0	0	0.05	6.0	
	77'7x19'1'	+	5	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10	0	1	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0.06	6.0
			20	4	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0.03	3.0
	30	4	2	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0.06	5.0		
陽性対照(CP)	+		50	8	16	7	9	2	0	0	4	41	1	0	0	0	0	0.8	55*	
24h	無処理対照	+		7	0	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0.05	5.0	
	溶媒対照	+		3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0.03	2.0	
	77'7x19'1'	+	5	1	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0.04	4.0	
			10	2	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0.04	2.0	
			20	4	2	0	0	0	0	0	1	4	2	0	0	0	0	0.09	8.0	
	30	5	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0.03	2.0		
陽性対照(CP)	+		50	6	48	8	42	16	3	0	22	84	1	1	0	11	0	3.35	87*	

統計処理法: カイ二乗検定 (* ; p<0.01)

TEM: Triethylenemelamine

CP: Cyclophosphamide

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) ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験

[資料 No. 毒 A27]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物： CD 系ラット (投与開始時 8~9 週齢、体重；雄 230~299g、雌 205~252g)

1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 2 日間

試験方法： 0.5%CMC に懸濁した検体を 0 (対照)、500、2500 及び 5000mg/kg の割合で 1 回強制経口投与し、屠殺 1.5~4 時間前にコルヒンを腹腔内投与した。

投与後 6、24 及び 48 時間に動物を屠殺し、大腿骨から骨髄を採取し、骨髄塗抹標本を作成した。これらの塗抹標本を用い、1 動物当り 50 個の有糸分裂中期細胞について、染色体異常の有無を調べた。

また、陽性対照として、滅菌脱イソ蒸留水に溶解した Triethylenemelamine (TEM) を 0.5mg/kg の割合で 1 回腹腔内投与し、投与後 24 時間に屠殺した。

試験結果： 結果を次の表に示した。

テブフェゾド投与による染色体異常については、ラット雌雄、投与後時間及び投与量にかかわらず、特定の型の異常は認められず、異常を有する細胞の出現率にも、溶媒対照と比較して有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いた TEM は、ラット雌雄の投与後 24 時間で染色体異常を有する細胞の出現率が有意に増加した。

以上の結果より、テブフェゾドはラットの骨髄細胞に対する染色体異常誘発性がないものと判断された。

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。

薬物	性別	投与後時間	投与量 (mg/kg)	染色体異常を有する細胞数											細胞増殖の倍率	染色体異常を有する細胞数			
				染色体分体型					染色体型					細胞増殖			10以上の異常を有する細胞		
				ギャップ	切断	断片	3放射状	4放射状	交換	ギャップ	切断	断片	二動原体					環	
溶媒対照	雄	6		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
777119't'			500	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
			2500	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
			5000	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
溶媒対照		24		3	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0.008	2		
777119't'			500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			2500	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			5000	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
陽性対照			0.5	0	24	30	21	9	1	0	1	0	0	0	50	0	2.34	81*	
溶媒対照		48		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
777119't'			500	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
			2500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	5000		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
溶媒対照	雌	6		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1		
777119't'			500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			2500	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
			5000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
溶媒対照		24		3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2		
777119't'			500	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
			2500	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2	
			5000	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2	
陽性対照			0.5	0	51	43	37	10	14	0	0	8	0	1	0	81	0	3.90	134*
溶媒対照		48		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
777119't'			500	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.004	1	
			2500	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5000		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	2		

統計処理法：カイ二乗検定 (* p<10⁻⁸)

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. 変異原性

遺伝子突然変異原性

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

[資料 No. 毒 A28]

試験機関：

報告書作成年： 1986年

検体の純度：

試験方法：ヒスジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5000 $\mu\text{g/l}$ を最高処理濃度とした。

試験濃度は 50～5000 $\mu\text{g/l}$ の範囲で 5 用量とした。試験は検体で 3 連制とした。

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン及び 2-アセタミドフルオレンでは、各々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、ラフフェリドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

薬物	S-9 mixの 有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		87.5	16.8	36.6	10.8
77'フェノシド'	+	50	73.7	18.3	35.7	10.7
		200	78.7	16.3	29.3	7.7
		500	89.7	10.7	23.0	7.7
		2000	82.7	13.3	29.7	6.3
		5000	72.3	13.7	8.0	6.7
陽性対照 2-AA	+	10	795.2	308.8		276.2
陽性対照 2-AAF	+	50			1486.0	
溶媒対照 DMSO	-		78.9	34.4	12.6	9.1
77'フェノシド'	-	50	74.7	43.0	10.7	7.3
		200	87.3	41.7	8.0	7.0
		500	82.0	26.0	8.3	7.0
		2000	74.0	19.7	3.3	4.3
		5000	72.0	12.0	0.7	1.7
陽性対照 2-AA	-	10	81.3	30.8		14.5
陽性対照 2-AAF	-	50			10.7	

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。

7. 変異原性

遺伝子突然変異原性

カモネ菌を用いた復帰変異試験

[資料 No. 毒 A29]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

検体の純度：

試験方法：ヒスジン要求性のカモネ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{v}$ を最高処理濃度とした。

試験濃度は 50~5000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{v}$ の範囲で 5 用量とした。試験は検体で 3 連制とした。また、160~1600 $\mu\text{g}/7^\circ\text{v}$ の範囲で確認試験を実施した。

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、SA、9-AA 及び 2-AA では、各々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、テブフェソドは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

薬物	S-9 mixの 有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		190	20	42	24
77'7±/シト'	+	50	183	19	46	21
		200	190	17	42	21
		500	180	18	42	20
		2000	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-
陽性対照 2-AA	+	2	1429	246	1142	142
溶媒対照 DMSO	-		182	22	33	24
77'7±/シト'	-	50	187	28	24	25
		200	195	27	29	21
		500	200	26	33	23
		2000	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-
陽性 対 照	2-NF	-	3		517	
	SA	-	2	619	628	
	9-AA	-	100			231

- : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-Anthramine

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。

薬物	S-9 mixの 有無	濃度 (μ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		161	21	40	23
7 β -フェノゾド	+	160	180	22	41	20
		300	202	17	38	28
		500	186	18	40	23
		900	163	22	38	17
		1600	-	-	-	-
陽性対照 2-AA	+	2	1551	237	708	166
溶媒対照 DMSO	-		163	24	31	17
7 β -フェノゾド	-	160	180	19	29	16
		300	202	19	31	17
		500	186	30	35	20
		900	163	23	37	18
		1600	-	-	-	-
陽性 対 照	2-NF	-	3		664	
	SA	-	2	654	664	
	9-AA	-	100			425

- : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-Anthramine

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. 変異原性

遺伝子突然変異原性

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

[資料 No. 毒 A30]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames等の方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ を最高処理濃度とした。

試験濃度は 50～5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で 5 用量とした。試験は検体で 3 連制とした。また、30～160 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で確認試験を実施した。

試験結果：結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、SA、9-AA 及び 2-AA では、各々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、テブフェンブトは代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		98	15	53	19
7 β -フェノール	+	50	138	14	52	17
		200	130	17	45	14
		500	137	19	51	19
		2000	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-
陽性対照 2-AA	+	2	1281	317	1250	158
溶媒対照 DMSO	-		109	25	36	13
7 β -フェノール	-	50	121	24	33	10
		200	125	25	26	14
		500	120	31	28	13
		2000	-	-	-	-
		5000	-	-	-	-
陽性対照	2-NF	-	3		665	
	SA	-	2	654	665	
	9-AA	-	100			382

- : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacrdine

2-AA : 2-Anthramine

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。

薬物	S-9 mixの有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート(平均値)			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA98	TA1537
溶媒対照 DMSO	+		126	18	51	13
777フェリゾット	+	30	125	14	44	15
		50	131	20	41	12
		90	129	18	49	16
		160	127	19	40	12
		300	116	15	43	15
陽性対照 2-AA	+	2	1390	327	1191	236
溶媒対照 DMSO	-		131	19	35	13
777フェリゾット	-	30	111	14	30	10
		50	123	14	27	8
		90	111	17	40	8
		160	128	15	30	13
		300	136	13	40	13
陽性対照	2-NF	-	3		703	
	SA	-	2	673	635	
	9-AA	-	100			335

- : 沈殿

SA : Sodium Azide

2-NF : 2-Nitrofluorene

9-AA : 9-aminoacrdine

2-AA : 2-Anthramine

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. 変異原性

CHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

[資料 No. 毒 A31]

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1990 年

検体純度 :

試験方法 : チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞を用いて、ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子座における変異細胞の出現率を、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下の両方で検定した。検体の濃度は細胞のコロニー形成率を調べる予備試験の結果に基づいて決定した。実験は 2 回実施した。細胞を播種し、24 時間後にジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた検体を、10, 40, 50 及び 60 μ g/mL の濃度で 5 時間処理した。処理後細胞を洗浄し、通常培地と交換した。一部は毒性検査用シャーレに播種し、7 日培養後にコロニーを固定・染色した。50 個以上の細胞を含むクラスターをコロニーと同定し計数した。試験は 3 プレートずつ行い、3 プレートの平均のコロニー数を Cloning efficacy (CE) とした表現型発現期間 (10 日間) 後、チオグアニン選択培地を含む突然変異検出用シャーレ及びコロニー形成率用シャーレに再播種した。7 日間の培養後に、これらの固定・染色を行い、コロニー数をカウントし、細胞 1×10^6 個あたりの突然変異出現率を算出した。検体処理の他に、陰性対照 (DMSO) 及び陽性対照 (S9 mix の存在下と非存在下でそれぞれエチルメタネルスルフォネート (EMS) と 7,12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA)) 処理も行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を表 1 と表 2 に示した。

検体処理されたどの濃度においても、代謝活性化の有無に関わらず、突然変異出現率に有意な増加は認められなかった。一方陽性対照物質で処理された群では明らかな増加が認められた。

結論 : 以上の結果から、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下において突然変異原性は陰性であると判断された。

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。

表 1-1 実験 1 の結果 (S9 mix の非存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	-	206 ± 12.2	0	0
			209 ± 9.0	3	3
	50	-	204 ± 1.2	5	5
			209 ± 4.2	1	1
	40	-	208 ± 3.7	1	1
			225 ± 2.9	0	0
	10	-	210 ± 2.9	4	4
			201 ± 2.4	2	2
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	208 ± 4.8	0	0
			207 ± 4.9	3	3
無処置	0.0	-	198 ± 3.1	1	1
			206 ± 2.5	8	8
陽性対照 (EMS)	0.5	-	116 ± 1.6	584	1007
			111 ± 0.9	561	1011
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	-	208 ± 4.8	0	0
			207 ± 4.9	3	3

DMSO : ジメチルスルホキシド

EMS : エチルメタネスルフォネート

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 1-2 実験 1 の結果 (S9 mix の存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	-	206 ± 1.4	1	1
			204 ± 2.9	3	3
	50	-	202 ± 3.6	4	4
			203 ± 2.1	5	5
	40	-	209 ± 4.5	5	5
			214 ± 3.9	5	5
10	-	212 ± 2.9	0	0	
		193 ± 8.5	0	0	
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	211 ± 7.6	1	1
			200 ± 2.5	2	2
無処置	0.0	-	204 ± 2.5	0	0
			196 ± 2.4	2	2
陽性対照 (DMBA)	0.5	-	151 ± 5.3	389	515
			150 ± 6.6	408	544
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	-	194 ± 2.1	1	1
			204 ± 1.2	0	0

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMBA : 7,12-ジメチルベンゾアントラセン

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。

表 2-1 実験 2 の結果 (S9 mix の非存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	-	197 ± 4.5	0	0
			205 ± 1.9	0	0
	50	-	204 ± 2.1	2	2
			199 ± 2.1	1	1
	40	-	214 ± 3.1	7	7
			208 ± 2.9	2	2
10	-	190 ± 1.7	0	0	
		211 ± 6.9	0	0	
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	213 ± 4.0	7	7
			212 ± 5.9	2	2
無処置	0.0	-	215 ± 7.4	3	3
			213 ± 3.3	0	0
陽性対照 (EMS)	0.5	-	111 ± 2.4	513	924
			125 ± 4.5	507	811
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	-	213 ± 4.0	7	7
			212 ± 5.9	2	2

DMSO : ジメチルスルホキシド

EMS : エチルメタネスルフォネート

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 実験 1 の結果 (S9 mix の存在下)

薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 mix	CE	変異総数	細胞 1×10^6 個あ たりの突然変異 出現率
検体	60	-	203 ± 0.5	7	7
			209 ± 2.9	0	0
	50	-	216 ± 7.0	0	0
			210 ± 2.1	0	0
	40	-	200 ± 2.6	8	8
			202 ± 4.8	3	3
	10	-	207 ± 2.2	0	0
			204 ± 2.5	6	6
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	196 ± 7.4	3	3
			199 ± 4.6	10	10
無処置	0.0	-	202 ± 1.6	3	3
			201 ± 2.4	1	1
陽性対照 (DMBA)	0.5	-	129 ± 9.1	576	893
			155 ± 3.7	438	565
陽性対照溶媒 (アセトン)	0.0	-	207 ± 3.3	4	4
			205 ± 3.7	5	5

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMBA : 7,12-ジメチルベンゾアントラセン

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。

8. 生体の機能に及ぼす影響

薬理試験

[資料 No. 毒 A32]

試験機関：

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物： Crj：CD-1 (ICR) 雌雄マウス (体重；雄 32.05～35.32g、雌 25.14～26.90g)

Crj：CD- (SD) 雄ラット (体重；122.0～130.9g)

日本白色種雄ウサギ (体重；2.50～3.28kg)

ハートレー系雄モルモット (体重；450g)

適用方法：検体はポリエチレングリコール 400 に溶解して所定の濃度とした。溶血性試験では 1%アラビノガムに懸濁し、使用した。対照群には各々の溶媒を適用した。

①中枢神経系に対する作用

i) マウスの一般症状

方法；1 群雌雄各 5 匹のマウスに検体の 0、15、25、40、60 及び 90mg/kg を 5ml/kg の割合で静脈内投与し、Irwin の多元観察法に基づき経時的に一般症状を観察した。

結果；25mg/kg 以上の群で投与直後から警戒性、位置視覚の低下、常同行動などの認知力の低下、自発運動量の抑制、運動失調、各種反射の抑制、眼裂狭少あるいは立毛など自律神経症状が認められ、以上の主に抑制性の症状に加えて振戦、痙攣などの中枢性の興奮及び筋緊張が認められた。

症状は投与量の増加につれて強く現れ、90mg/kg 投与群では投与後 15 分で雌雄各 1 例が死亡した。症状は投与後 60 分位で回復した。性差はなかった。

ii) ウサギの体温に対する作用

方法；1 群 3 匹の雄ウサギに検体の 0、5、10 及び 20mg/kg を 0.5ml/kg の割合で静脈内投与し、投与後 0.5、1、2 及び 3 時間に体温を測定した。また、耳介の毛細血管の収縮・拡張を観察した。

結果；いずれの群にも変化は認められなかった。

②ウサギ呼吸・循環器系に対する作用

方法；雄ウサギ 3 匹をウシタマ麻酔下で背位に固定し、呼吸、血流量、血圧、心拍数及び心電図を観察・記録した。検体は 5 及び 10mg/kg を 0.5ml/kg の割合で約 1 時間の間隔で累進的に静脈内投与した。

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。

結果； 5mg/kg の投与により投与直後から血圧がやや上昇し、呼吸数の増加が認められた。心拍数、血流量及び心電図には変化は見られなかった。10mg/kg の追加投与により動物は投与後まもなく死亡した。

③自律神経系に対する作用

i) ウサギの瞳孔に対する作用

方法； 1群3匹の雄ウサギに検体の0、5、10及び20mg/kgを0.5ml/kgの割合で静脈内投与し、左右の瞳孔径を投与後5、15、30及び60分に測定した。

結果； いずれの群にも変化は認められなかった。

ii) モルモットの摘出回腸に対する作用

方法； 雄モルモット3匹を使用した。摘出した回腸標本はタイロート液を満したマグス管に懸垂し、その収縮を記録した。検体は最終濃度が 10^{-8} ～ 10^{-4} g/mlとなるように0.2mlの量でタイロート液に添加し単独作用を検討した。また、回腸のヒスタミン(2×10^{-7} g/ml)及びアセチルコリン(8×10^{-7} g/ml)による収縮に対する検体の前処理による影響も調べた。

結果； 検体の最終濃度が 10^{-5} g/ml以上の単独適用で収縮が認められた。アセチルコリンによる収縮に対しては検体の 10^{-7} g/ml以上、またヒスタミンによる収縮に対しては検体の 10^{-5} g/ml以上の前処理で収縮抑制が認められた。

④ラットの消化器に対する作用

i) ラットの小腸輸送能に対する作用

方法； 1群6匹の一夜絶食した雄ラットに検体の0、4、8、16及び32mg/kgを3ml/kgの割合で静脈内投与し、更に30分後に10%炭末懸濁液(溶媒10%アラビコム液)を10ml/kgの割合で強制経口投与した。動物は炭末投与後30分に屠殺し、開腹して幽門部から炭末先端までの長さを測定し、小腸全体の長さに対する比率を求めた。

結果； 16mg/kg以上の群で輸送能の有意な抑制が認められた。

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。

⑤骨格筋に対する作用

方 法；雄ウサギ 3 匹をウレタン麻酔下で背位に固定し、大腿骨中央部付近の腓骨神経及び脛骨神経を露出し、脛骨神経を切断し、腓骨神経に双極電極を設置した。また、坐骨神経の上部を切断した。前脛骨筋を分離し、腱に糸をつけてスリッパにつなぎ、10g 程度の負荷をかけた。腓骨神経に間接刺激 (0.1Hz、0.1msec 以下の矩形波) 及び直接刺激 (0.1Hz、1msec 以上の矩形波) を加えて前脛骨筋の収縮を記録した。検体は 5、10 及び 20mg/kg を 0.5ml/kg の割合で、約 1 時間の間隔で累進的に静脈内投与した。

結 果；いずれの投与群にも前脛骨筋の収縮に変化は認められなかった。なお、20mg/kg の追加投与により動物は投与後まもなく死亡した。

⑤ウサギの血液に対する作用

i) 溶血性作用 (*in vitro*)

方 法；雄ウサギ 1 匹の心臓から採取した血液を遠心分離して得た赤血球を 10 倍量の生理食塩水に浮遊させて赤血球浮遊液を作製した。検体は最終濃度が $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ g/ml の 7 段階となるように 1%アラビアゴムに懸濁し、その 9.5ml と赤血球浮遊液 0.5ml を混和し、38°C で 2 時間保った後遠心分離し、上清における溶血の程度を肉眼的に判定した。

結 果；最高濃度の 10^{-3} g/ml (1000ppm) でも溶血性は認められなかった。

ii) 血液凝固に対する作用

方 法；1 群 3 匹の雄ウサギに検体の 0、5、10 及び 20mg/kg を 0.5ml/kg の割合で静脈内投与し、投与後 10、30 及び 60 分に耳動脈から採取した血液を用いて約 37°C の温浴中で凝固に要する時間を測定した。

結 果；いずれの群にも変化は認められなかった。

以上の各試験の結果を次表に要約する。

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。

生体機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

試験項目 (試験動物)		投与経路 *	投与量 (mg/kg)	動物数 (/1群)	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経	一般症状 (マウス) Irwinの観察	静脈内	0, 15 25, 40 60, 90	♂5 ♀5	15	25	認知力低下, 運動性抑制, 運動失調, 反射抑制, 眼裂狭少, 立毛, 振戦, 痙攣 (90mg/kgで♂♀各1匹死亡)
	体温 (℃)	静脈内	0, 5 10, 20	♂3	20	-	影響なし
呼吸・循環器	呼吸・血流量 血圧・心拍数 心電図 (℃) 麻酔下	静脈内 (果進的)	5, 10	♂3	-	5	血圧の僅かな上昇及び呼吸 数の増加 (10mg/kgで死亡)
自律神経	瞳孔 (℃)	静脈内	0, 5 10, 20	♂3	20	-	影響なし
	回腸 (ピペット)	in vitro	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/ml	♂3	10 ⁻⁶ g/ml	10 ⁻⁵ g/ml	収縮作用
					10 ⁻⁸ g/ml	10 ⁻⁷ g/ml	Achの収縮作用抑制
10 ⁻⁶ g/ml	10 ⁻⁵ g/ml	Hisの収縮作用抑制					
消化器	小腸輸送能 (ラット)	静脈内	0, 4, 8 16, 32	♂6	8	16	輸送能の低下
骨格筋	前脛骨筋 (℃) 麻酔下	静脈内 (果進的)	5, 10 20	♂3	20	-	影響なし (20mg/kgで死亡)
血液	溶血性 (℃)	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻³ g/ml	♂1	10 ⁻³ g/ml	-	影響なし
	血液凝固 (℃)	静脈内	0, 5 10, 20	♂3	20	-	影響なし

*投与溶媒は全てポリエチレングリコール (PEG 400) を用いた。(ただし、溶血性試験には1%アラビアゴムを用いた。)

以上の如く、本試験において生体試験は静脈内投与により実施したので、マウスが比較的低毒性であるにもかかわらず症状発現を明確にすることが出来た。しかし、本試験では非特異的な症状が主に見られ、アセチルコリン収縮の抑制、即ち副交感神経作用の抑制に関連するラット小腸の炭末輸送能の抑制以外には薬理的に特徴のある作用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. その他

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。

2-1. 原体混在物及び代謝物

(1) 代謝物 B のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒 B1]

(動植物中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (Crj : CD-1) マウス (6 週齢) 体重 ; 雄 28.7~32.1g、雌 22.4~27.8g

1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。

投与前約 3 時間絶食させた。

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

結果 :

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

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による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 C のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒 B2]

(動植物中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (Crj : CD-1) マウス (6 週齢) 体重 ; 雄 25.9~29.8g、雌 22.7~25.3g

1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前約 3 時間絶食させた。

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

結果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌 7日 14日
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。体重変化では投与後 7 日に雌 1 例にわずかな体重減少が認められたが、その後は順調に増加した。

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。

(3) 代謝物 E のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒 B3]

(動植物中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (CrI:CD-1) マウス (6 週齢) 体重 ; 雄 29.3~32.9g、雌 21.9~27.4g

1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方 法 : 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。

投与前約 3 時間絶食させた。

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

した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量(mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による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 G のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒 B4]

(動植物及び土壌中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (Crj : CD-1) マウス (6 週齢) 体重 ; 雄 27.8~32.1g、雌 21.9~23.0g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。
投与前約 3 時間絶食させた。

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

結果 :

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌 7日 14日
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄 5000

雌雄とも中毒症状、死亡及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。
体重変化では投与後 7 日に雌 1 例にわずかな体重減少が認められたが、その後は順調に増加した。

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。

(5) 代謝物 O のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No.毒 B5]

(土壌中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1993 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (CrI:CD-1) マウス (6 週齢) 体重 ; 雄 28~30g、雌 23~25g
1 群雌雄各 6 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体をコーソイルに懸濁し、単回強制経口投与した。
投与前約 3 時間絶食させた。

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

結果 :

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

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による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) 原体混在物 () のマウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒 B6]

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験動物 : ICR (Crj : CD-1) マウス (6 週齢) 体重 : 雄 27.4~32.9g、雌 22.1~25.7g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

方法 : 検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。
投与前約 2 時間 30 分絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察し、体重を投与直前、死亡発見時、投与後 7 及び 14 日に測定した。死亡例及び試験終了時における全生存例について解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投 与 方 法	経 口	
投与量 (mg/kg)	雄 357, 500, 700, 980, 1372, 1921, 2689	雌 500, 700, 980, 1372, 1921, 2689
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界値)	雄 891(581-1352)	雌 1000(775-1291)
死亡開始時間 及び終了時間	6時間 11日	
症状発現及び 消失時間	1時間 11日	
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄 357	雌 500

雌雄で、自発運動の低下、沈静、異常呼吸、異常歩行及び昏睡が認められた。500mg/kg 以上の投与群雄及び 700mg/kg 以上の投与群雌で投与後 7 日に体重減少が認められたが、その後は回復した。

1372mg/kg 投与群雄で、途中死亡例に腺胃の点状出血及び試験終了時の 2 例に肝臓の表面粗造が認められた。

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。

2-2. 代謝物・原体混在物の変異原性

(1) 代謝物 B の細菌を用いた復帰変異試験

[資料 No. 毒 B7]

(動植物中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames 等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は 3 連制とし、同様の試験を 2 回行った。

濃度設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、2500 μ g/プレート濃度以上でプレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体は S-9mix の有無にかかわらず、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, SA, 9-AA 及び 2-AA では、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 B は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

第1回試験

試 物	S ₉ -9 有 ₂ の ₂	濃 度 (μg/7*レ-t)	復 帰 変 異 コ ロ ニ ー 致 / プ レ ー ト					
			塩 基 置 換 型			フ レ ー ム シ フ ト 型		
			TA100	TA1535	YP 2 uvrA	TAS8	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		95,101,114 (103)	9,11, 6 (9)	30,22,27 (26)	41,39,28 (36)	5, 9, 7 (7)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		80,73,88 (80)	11, 5,11 (9)	35,32,36 (34)	34,35,47 (39)	13,10,10 (11)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
懸 濁 液 対 照	AF-2	-	0.01	637,672,594 (634)				
			0.04			970,823,913 (902)		
			0.1				821,846,836 (834)	
	SA	-	0.5		281,286,249 (272)			
	9-AA	-	80				3040,3223,2552 (2938)	
	2-AA	+	0.5	738,757,731 (742)			687,706,667 (687)	
			2		435,492,432 (453)			153,163,170 (162)
			40			482,563,513 (519)		

() は平均 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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。

第2回試験

薬物	S-9 誘導体	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{-プレート}$)	復発変異コロニー数 / プレート						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA98	TA1537		
溶媒対照 DMSO	-		163,141,111 (140)	9, 8, 10 (9)	20,14,17 (17)	28,22,43 (31)	12, 9,13 (11)		
検 体	-	313							
		625							
		1250							
		2500*							
		5000*							
溶媒対照 DMSO	+		74,96,91 (87)	8, 5, 13 (9)	20,25,20 (22)	38,32,32 (34)	13,11,13 (12)		
検 体	+	313							
		625							
		1250							
		2500*							
		5000*							
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	685,691,770 (715)					
		-	0.04			1014,1025,1011 (1017)			
		-	0.1				429,386,247 (354)		
	-	SA	-	0.5		287,267,287 (280)			
	-	9-AA	-	80				2975,2974,2751 (2900)	
	+	2-AA	-	0.5	823,740,741 (768)			348,363,389 (367)	
			-	2		446,426,407 (426)			154,138,178 (157)
-			40			628,614,593 (612)			

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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 C の細菌を用いた復帰変異試験

[資料 No. 毒 B8]

(動植物中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスタジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames 等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は 3 連制とし、同様の試験を 2 回行った。

濃度設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体 S-9mix の存在下及び非存在下とも、5000 μ g/プレート濃度でプレート上に結晶として析出したため、コニーの計数は肉眼で行った。検体は S-9mix の有無にかかわらず、復帰変異コ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, SA, 9-AA 及び 2-AA では、明らかな復帰変異コニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 C は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

第1回試験

采物	S ₉ -9 有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート					
			培基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		140,134,132 (135)	8, 5, 9 (7)	8,15,18 (14)	23,23,14 (20)	10, 8, 8 (9)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		108,113,108 (110)	5, 5, 6 (5)	24,26,13 (21)	32,36,45 (38)	20,13,12 (15)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000*						
照 性 対 照	AF-2	-	0.01	612,698,738 (683)				
		-	0.04		1130,1163,1218 (1170)			
		-	0.1			802,817,799 (806)		
	SA	-	0.5		257,246,283 (262)			
	9-AA	-	80				3900,3351,3337 (3529)	
	2-AA	+	0.5	766,742,726 (745)			628,605,654 (629)	
			2		347,312,350 (336)			227,183,168 (193)
40					656,634,641 (644)			

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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。

第2回試験

薬物	S-9 処理の有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{-プレート}$)	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	MP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		122,136,115 (124)	6,4,16 (9)	12,19,19 (17)	22,18,32 (24)	5,9,5 (6)	
錠 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		98,100,101 (100)	7,16,6 (10)	29,15,17 (20)	38,28,34 (33)	11,15,5 (10)	
錠 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500						
		5000*						
隔 検 対 照	AF-2	-	0.01	645,699,664 (669)				
			0.04			1026,1014,989 (1010)		
			0.1				473,675,627 (592)	
	SA	-	0.5		251,273,276 (267)			
	9-AA	-	80					3681,3953,4142 (3925)
	2-AA	+	0.5	525,522,498 (515)			298,379,277 (318)	
			2		341,292,345 (326)			148,152,146 (149)
			40			523,593,559 (558)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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 E の細菌を用いた復帰変異原試験

[資料 No. 毒 B9]

(動植物中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames 等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は 3 連制とし、同様の試験を 2 回行った。

濃度設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、2500 μ g/プレート濃度以上でプレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体は S-9mix の有無にかかわらず、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, SA, 9-AA 及び 2-AA では、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 E は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

第1回試験

薬物	S-9 有 ⁺ 無 ⁻	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復発変異コロニー数 / プレート						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA 98	TA1537		
溶媒対照 DMSO	-		333,142.91 (122)	11,211 (8)	41,333.38 (37)	29,444.47 (40)	8,101.11 (10)		
検 体	-	313							
		625							
		1250							
		2500*							
		5000*							
溶媒対照 DMSO	+		88,76,102 (89)	5,7,6 (6)	39,46,33 (39)	40,46,33 (40)	14,12,7 (11)		
検 体	+	313							
		625							
		1250							
		2500*							
		5000*							
照 対 性	AF-2	-	0.01	637,659,614 (637)					
			0.04			848,838,904 (863)			
			0.1				822,864,896 (861)		
	SA	-	0.5		243,187,257 (229)				
	9-AA	-	80					2948,2356,2464 (2589)	
	2-AA	+	0.5	418,408,371 (399)			516,480,506 (501)		
			2		318,382,321 (340)				116,116,101 (111)
			40			674,619,711 (668)			

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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。

第2回試験

薬物	S-9 誘導 の有無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		110, 117, 122 (116)	3, 5, 11 (6)	11, 9, 11 (10)	27, 31, 39 (32)	7, 10, 7 (8)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		85, 89, 93 (89)	8, 7, 10 (8)	20, 20, 20 (20)	32, 36, 29 (32)	6, 12, 10 (9)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
陽 性 対 照	AF-2	-	0.01	654, 682, 678 (671)				
		-	0.04			841, 847, 757 (815)		
		-	0.1				849, 760, 829 (813)	
	SA	-	0.5		220, 235, 261 (239)			
	9-AA	-	80				3021, 3181, 3606 (3269)	
	2-AA	+	0.5	560, 431, 496 (496)			455, 449, 492 (466)	
			2		408, 475, 407 (430)			168, 148, 181 (166)
40						707, 654, 656 (672)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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 G の細菌を用いた復帰変異原試験

[資料 No. 毒 B10]

(動植物及び土壌中代謝物)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992 年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスジソン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9mix) の存在下及び非存在下で、Ames 等の方法を用いて変異原性を検定した。試験は 3 連制とし、同様の試験を 2 回行った。

濃度設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は S-9mix の存在下及び非存在下とも、2500 $\mu\text{g/l}$ 濃度以上でプレート上に結晶として析出したため、コロニーの計数は肉眼で行った。検体は S-9mix の有無にかかわらず、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, SA, 9-AA 及び 2-AA では、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 G は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

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。

第1回試験

果物	S-9 の 有 無	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		142, 115, 162 (140)	6, 7, 8 (7)	27, 25, 17 (23)	18, 32, 23 (24)	6, 6, 3 (5)	
錠 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		102, 107, 101 (103)	7, 15, 5 (9)	24, 20, 26 (23)	30, 25, 30 (28)	12, 15, 18 (15)	
錠 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
懸 性 対 照	AF-2	-	0.01	690, 664, 644 (666)				
		-	0.04			1011, 1045, 1079 (1045)		
		-	0.1				789, 832, 891 (837)	
	SA	-	0.5		282, 287, 285 (285)			
	9-AA	-	80				2341, 2363, 2859 (2521)	
	2-AA	+	0.5	681, 647, 631 (653)			530, 532, 587 (550)	
			2		356, 404, 451 (404)			232, 243, 218 (231)
40						752, 710, 718 (727)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

本資料に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。

第2回試験

薬物	S _{mix} の有無	濃度 ($\mu\text{g}/7\text{-}\mu\text{t}$)	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP 2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 DMSO	-		124, 121, 111 (119)	11, 8, 12 (10)	20, 20, 21 (20)	20, 28, 23 (24)	8, 13, 6 (9)	
検 体	-	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
溶媒対照 DMSO	+		98, 80, 101 (93)	11, 9, 9 (10)	25, 32, 38 (32)	28, 34, 33 (32)	10, 10, 14 (11)	
検 体	+	313						
		625						
		1250						
		2500*						
		5000*						
照 対 性	AF-2	-	0.01	801, 811, 697 (770)				
		-	0.04			1088, 1150, 1151 (1129)		
		-	0.1				642, 658, 582 (627)	
	SA	-	0.5		267, 238, 255 (253)			
	9-AA	-	80				2237, 2274, 2214 (2242)	
	2-AA	+	0.5	386, 400, 371 (386)			386, 392, 392 (390)	
			2		209, 218, 214 (214)			113, 136, 130 (126)
40						617, 608, 578 (601)		

() は平均値 * : 結晶析出のため肉眼で計測

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

SA : Sodium Azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene