

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 T-26)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験動物

SD 系ラット, 1 群雌雄各 25 匹

開始時 6~7 週齢, (体重 雄 165~225 g, 雌 140~180 g)

投与期間

P 世代: 投与開始から F<sub>1</sub> 児離乳時までの 18 週間

F<sub>1</sub> 世代: 離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳時までの 14 週間

( )

投与方法

検体を 0, 20, 100 及び 500 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

[申請者注]: 投与設定根拠は原報に記載されていないが, 本試験の開始時期等を考慮してラット慢性毒性発がん性併合試験と同様にラット亜急性経口毒性試験 (資料 T-18) の結果に基づき上記の投与量が設定されたと推測する。

検体摂取量: 摂餌量及び飼料中の設定濃度に基づき, 算出した。

投与群 (ppm)			20		100		500	
性 別			雄	雌	雄	雌	雄	雌
平均 検体摂取量 (mg/kg/日)	P 世代	交配前 1~10 週間	1.5	1.6	7.4	8.1	36.9	40.0
		妊娠期間	-	1.6	-	7.9	-	39.5
		授乳期間	-	3.5	-	16.4	-	85.1
	F <sub>1</sub> 世代	交配前 1~6 週間	1.9	2.1	9.6	10.5	48.2	53.4
		妊娠期間	-	1.7	-	8.2	-	41.8
		授乳期間	-	3.6	-	18.5	-	89.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目 概要を次頁に表示する。

一般状態及び死亡率： 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認： 雌雄を1対1で同居させ、翌日膣垢標本中の精子の存在により交尾を確認した。

妊娠の有無は出産にて最終的に確認した。

繁殖性に関する指標： 交配，妊娠，出産及び離乳までの観察に基づき，次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{交尾所要日数} = \frac{\text{交尾成立に要した合計日数}}{\text{交尾した動物数}}$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100$$

$$\text{繁殖率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

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

$$\text{生存出産率 (\%)} = \frac{\text{生後1日における生存児数}}{\text{総出生児数}} \times 100$$

(腹毎に計算)

$$\text{生後4日の生存率 (\%)} = \frac{\text{生後4日(児数調整前)における生存児数}}{\text{生後1日における生存児数}} \times 100$$

(腹毎に計算)

$$\text{離乳時生存率 (\%)} = \frac{\text{生後21日における生存児数}}{\text{生後4日(児数調整後)における生存児数}} \times 100$$

(腹毎に計算)

病理学的検査： 全動物の剖検を実施した後，精巣，精巣上体，精囊，前立腺，卵巣，子宮及び膣を摘出した。その後，これらの器官をホルマリン液にて固定し，対照群及び500 ppm群について病理組織学的検査を行った。

方法及び試験項目の概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目	
P	生育 (10 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾は膺垢 標本中の精子の存在により確認 (妊娠 0 日)	体重を週 1 回, 摂餌量を週 3 回測定	
	交配 (2 週)		交配状況の観察	
	妊娠 (3 週)	生後 4 日各同腹児数を可能な限り雄 5 匹, 雌 5 匹に調整	妊娠 0, 6, 15 及び 20 日に体重及び摂餌量測定	
	出産		出産状況の観察	
F <sub>1</sub>	哺育 (3 週)	継代用に各腹から雄 1 匹, 雌 1 匹 (各群雌雄 25 匹ずつ) を選抜	新生児数, 死産児数, 外表異常, 性別の検査及び同腹生存児体重の測定 母動物の体重及び摂餌量を出産後 1, 4, 7, 14 日及び 21 日に測定 生後 1, 4 (児数調整前), 7, 14 及び 21 に生存児数, 児体重測定 生後形態分化の観察: 毎日, 全児動物について, 耳介の開展, 被毛の発現, 切歯萌出及び眼瞼開裂の有無を観察。	
	離乳		親動物 (P <sub>1</sub> 雌雄) の対照群と 500ppm 群について病理組織学的検査。各腹から雌雄 2 匹ずつの児動物を選抜し, 機能検査 (瞳孔反射, 聴覚性驚愕反応, 水迷路)。余剰児動物はすべて剖検。	
	生育 (13 週)		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交配 (2 週)			(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)			(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)		
F <sub>2</sub>	離乳	(P 世代に準ずる)	親動物 (F <sub>1</sub> , 雌雄) の対照群と 500ppm 群について病理組織学的検査。	
			全児動物を剖検。	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 結 果

概要を次頁に表示する。

P 及び F<sub>1</sub> 世代を通じて、0, 20, 100 及び 500 ppm の用量で投与した結果、いずれの世代においても体重、摂餌量に対する影響は認められなかった。親動物の交配能力及び繁殖能力では、各世代、各交配で影響は認められなかった。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査の結果、検体投与に関連する所見は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたってテフルベンズロン原体を飼料中に混入して投与した場合、最高投与量である 500 ppm においても繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。従って、無作用量は 500 ppm (雄 36.9 mg/kg/日, 雌 40.0 mg/kg/日) と判断された。

申請者注：親動物及び児動物の無毒性量も次表の通り 500ppm であると判断する。

世代		雄	雌
P	親動物	500 ppm (36.9 mg/kg/日)	500 ppm (40.0 mg/kg/日)
	児動物	500 ppm (36.9 mg/kg/日)	500 ppm (40.0 mg/kg/日)
F <sub>1</sub>	親動物	500 ppm (48.2 mg/kg/日)	500 ppm (53.4 mg/kg/日)
	児動物	500 ppm (48.2 mg/kg/日)	500 ppm (53.4 mg/kg/日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

世代		親 : P 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>				
投与群 (ppm)		0(対照)	20	100	500	対照群	20	100	500	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	一般状態	雌雄								
	死亡数	1 (♀途中屠殺)	0	0	0	0	0	0	0	
	体重変化	雌雄								
	摂餌量	雌雄								
	肉眼的病理検査									
	病理組織学的検査									
	交尾率 (%)		100.0	100.0	96.0	100.0	96.0	100.0	100.0	
	交尾所要日数		2.5	2.5	2.1	2.2	3.9	3.2	3.7	
	妊娠率 (%)		83.3	92.0	79.2	84.0	95.8	84.0	100.0	
	繁殖率 (%)		83.3	92.0	76.0	84.0	92.0	84.0	100.0	
	出産率 (%)		95.0	100.0	100.0	95.2	100.0	100.0	100.0	
	着床数		14.8	15.0	15.1	14.8	15.7	16.3	16.2	
	妊娠期間 (日)		21.6	21.6	21.5	21.7	21.5	21.6	21.5	
	児動物	同腹生存出生児数		13.9	13.8	14.2	13.7	15.1	15.2	15.2
		同腹死産児数		0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.2
生存出生率 (%)			98.7	99.3	100.0	99.8	100	99.5	98.5	
出生時の性比 (雄/雌)			55.3/44.7	57.7/42.3	50.0/50.0	45.6/54.4	48.7/51.3	50.9/49.1	48.3/51.7	
生後4日の生存率 (%)			98.5	96.0	99.6	98.4	98.1	98.0	98.8	
離乳時生存率 (%)			97.3	92.6	96.7	99.0	98.3	97.1	96.8	
同腹生存児体重 (g)		生後1日		6.3	6.4	6.3	6.5	6.2	6.3	6.1
		生後4日 (児数調整前)		8.6	8.5	8.5	8.9	8.4	8.4	8.5
		生後7日		13.3	13.2	13.1	13.5	13.1	13.3	13.1
		生後21日		40.8	40.6	40.4	40.2	41.3	41.9	42.6
生後形態分化		耳介の開展								
		被毛の発現								
		切歯萌出								
		眼瞼開裂								
(達成率%) 機能検査		瞳孔反応		100	100	100	100	-	-	-
	聴覚性驚愕反応		100	100	100	100	-	-	-	
(成功率) 水迷路 雄/雌	学習検査	第1試行	28.9/42.9	17.8/11.6	23.7/18.4	15.0/20.0	-	-	-	
		第6試行	73.0/77.1	84.4/60.5	92.1/65.8	95.0/80.0	-	-	-	
	記憶検査	51.4/68.6	62.2/64.3	57.9/81.6	62.5/57.5	-	-	-		
	逆転検査	第1試行	5.4/5.7	8.9/7.1	10.5/2.6	7.5/2.5	-	-	-	
第6試行		94.6/62.9	75.6/83.3	78.9/76.3	87.5/75.0	-	-	-		
肉眼的病理検査										

-: 検査せず, 空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 2 世代繁殖試験

(資料 T-38)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度

試験動物

SD 系ラット，1 群雌雄 26 匹，投与開始時 5 週齢

(投与開始時体重：雄 124~172g，雌 75~125g)

投与期間

P 世代：投与開始から F<sub>1</sub> 出生児離乳時までの 14 週間

F<sub>1</sub> 世代：離乳時から F<sub>2</sub> 出生児離乳後 30 日間までの 18 週間

P 動物投与開始：

F<sub>2</sub> 屠殺終了：

投与方法

P 及び F<sub>1</sub> 世代には検体を 0，100，10,000，50,000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠：

検体摂取量：飼料摂取量，平均体重及び投与用量に基づき算出した。

投与群 (ppm)			100	10,000	50,000
P 世 代	検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.0	712.7	3680.0
		雌	10.7	1069.1	5055.9
F <sub>1</sub> 世 代	検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.5	790.7	4148.0
		雌	9.5	965.7	5059.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目 概要を次頁に表示する。

一般状態及び死亡率： 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認： 雌雄は1対1で同居させ、翌日膣栓により交尾を確認した。

妊娠の確認は出産をもって行った。

繁殖性に関する指標： 交配、妊娠出産及び離乳時までの観察に基づき次の指標を算出した。

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

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

$$\text{出産時生存率 (\%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{新生児数 (生存児+死産児)}} \times 100$$

$$\text{4日後生存率 (\%)} = \frac{\text{生後4日目の生存児数}}{\text{出産時生存新生児数}} \times 100$$

(児数調整前)

$$\text{離乳時生存率 (\%)} = \frac{\text{離乳時生存児数}}{\text{生後4日目に調整した児数}} \times 100$$

**臓器重量** : P及びF<sub>1</sub>親動物のうち、産児が得られなかった雄の精巣の絶対重量及び相対重量を算出した。

**病理組織学的検査** : 下垂体、精囊、精巣及び精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、肉眼的病変部の病理標本を対照群及び50,000 ppm投与群のすべてのP及びF<sub>1</sub>親動物について作製し検査した。

方法及び検査の概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目	
P	生育 (8 週)		体重, 摂餌量, 摂水量を週 1 回測定	
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配し, 交尾成立は陰栓で確認し, 妊娠第 0 日とした。	交配状況の観察 交配終了後 3 週時に雄を屠殺剖検した。 対照群と 50,000ppm 群については規定された臓器の病理組織学的検査を行った。	
	妊娠 (3 週)		新生児が得られなかった雄動物の場合, 精子の有無について精巣上体を検査し精子形成能を検査した。  交尾確認後 25 日以内に分娩しなかった雌動物は屠殺後, 肉眼的病理検査を行うと共に, 子宮の着床痕について検査した。	
	出産		妊娠 0, 6, 15, 20 日に体重, 摂餌量を測定した。	
	哺育 (3 週)	出産後 4 日に児数調整を行い, 各同腹児数を雄 4 匹雌 4 匹 (不可能な場合は雌雄計 8 匹) とした。	出産状況の観察 新生児数, 死産児数, 外表異常, 性別, 及び同腹生存児体重を測定した。	
	離乳	継代用の各群雌雄 26 匹ずつを可能な限り 1 腹につき雌雄各 1 匹以下として無作為に選抜した。	母動物の体重及び摂餌量を出産後 0, 7, 14, 21 日に測定した。  0, 4 (調整前後), 7, 14, 21 日目に生存児数, 児体重を測定。なお途中死亡新生児には肉眼的病理検査を行った。	
	F <sub>1</sub>	生育 (12 週)	] (P 世代に準ずる)	母動物と継代用以外の児動物は全例屠殺し, 肉眼的病理検査を行った。 母動物の対照群と 50,000ppm 投与群については規定された臓器の病理組織学的検査を行った。
		交配 (3 週)		(P 世代に準ずる)
		妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
		出産		(P 世代に準ずる)
哺育 (3 週)		(P 世代に準ずる)		
F <sub>2</sub>	離乳		離乳時に全ての F <sub>2</sub> 動物の外表を検査した後屠殺し, 肉眼的病理検査を行った。 (母動物の処置は P 世代に準ずる)	

結 果 概要を次頁以降に表示する。

P 及び F<sub>1</sub> の雌雄の親動物の各群に散発的に死亡例が認められたが、いずれも死亡前に検体投与に関連した一般状態の変化が観察されなかったことから検体投与に起因するとは考えられなかった。

50,000ppm 群の P 及び F<sub>1</sub> の雄の親動物には、検体投与に起因したと考えられる体重増加抑制が認められた。一方、10,000ppm 群の P 及び F<sub>1</sub> の雄の親動物の体重にも散発的に統計学的有意差が認められたが、正常な生物学的変動であり、全投与期間を通した体重増加抑制は認められないことから検体投与の影響とは考えられなかった。また、10,000 及び 50,000ppm 群の F<sub>1</sub> の雌の親動物の体重にも散発的に統計学的有意差が認められた。これらの投与群の体重は対照群とほぼ同等であることから、この有意差に生物学的意義はないと考えられた。各検体投与群における摂餌量及び摂水量に、検体投与の影響は認められなかった。

50,000ppm 群において、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 新生児の体重増加抑制が認められた。この変化は、F<sub>1</sub> では授乳期間を通じて、F<sub>2</sub> では授乳期間の第 14 日及び第 21 日に統計学的に有意であり、検体投与の影響と考えられた。10,000ppm 群において、F<sub>1</sub> 新生児の体重にも散発的な統計学的有意差が認められたが、授乳期間を通じた変化ではなく、また F<sub>2</sub> 新生児に同様の変化が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

親動物の交配能及び繁殖能においては、各世代、各検体投与群で一定した傾向は認められず、検体投与による影響はないと考えられた。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査の結果、各世代の親動物及び児動物ともに検体投与による変化は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたりテフルベンズロン原体を飼料中に混入して投与した場合、50,000ppm 群において、P 及び F<sub>1</sub> 世代の雄の親動物と F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の授乳期間中の新生児の体重増加抑制が認められたことから、全身及び発育に対する無作用量は 10,000ppm と判断された。また、最高投与量である 50,000ppm においても各世代の交配能及び繁殖能に何ら影響は認められなかった。

申請者注：上記の毒性所見に基づき、雄の親動物及び雌雄の児動物の無毒性量は 10,000ppm であると判断する。また、雌の親動物には影響が認められなかったことから無毒性量は 50,000ppm と判断する。次表に無毒性量と検体摂取量を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

世代		雄	雌
P	親動物	10,000 ppm (712.7 mg/kg/日)	50,000 ppm (5055.9 mg/kg/日)
	児動物	10,000 ppm (712.7 mg/kg/日)	10,000 ppm (1069.1 mg/kg/日)
F <sub>1</sub>	親動物	10,000 ppm (790.7 mg/kg/日)	50,000 ppm (5059.3 mg/kg/日)
	児動物	10,000 ppm (790.7 mg/kg/日)	10,000 ppm (965.7 mg/kg/日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要： 親動物の成績

世代		親：P				親：F <sub>1</sub>							
投与量 (ppm)		0(対照)	100	10,000	50,000		0(対照)	100	10,000	50,000			
動物数	雄	26	26	26	26		25	26	26	26			
	雌	26	26	26	26		26	26	26	26			
一般状態													
死亡数	雄	1	0	0	0		0	0	0	3			
	雌	0	1	0	0		1	0	0	1			
体重 (g)	雄	第1週	216	221	215	217	第4週	99	99	↓85	↓82		
		第6週	466	455	↓441	↓439	第8週	332	334	↓310	↓297		
		第7週	492	480	466	↓461	第13週	494	495	487	↓461		
		第10週	549	536	532	526	第17週	557	564	550	↓516		
		第16週	625	610	610	595	第22週	622	628	619	↓571		
	雌	第1週	140	143	139	141	第4週	89	89	82	↓72		
		第3週	171	180	181	↑186	第5週	135	131	↓127	↓115		
		第8週	242	241	245	245	第14週	287	277	301	277		
		妊娠6日	267	256	269	266	妊娠6日	315	298	325	318		
		妊娠20日	374	367	372	369	妊娠20日	425	↓402	438	419		
		授乳7日	300	296	303	294	授乳7日	338	331	346	339		
		授乳14日	319	315	319	315	授乳14日	356	347	358	355		
		授乳21日	297	296	307	305	授乳21日	340	331	340	339		
		摂餌量 (g/匹/日)	雄	第7週	31.1	↓29.1	29.2	29.5	第4週	12.8	13.1	11.5	↓11.8
			雌	第3週	14.0	↑16.0	↑17.4	↑18.2	第5週	20.2	19.8	18.8	↓17.9
		肉眼病理検査											
病理組織学的検査													
交尾率 (%)		100	100	96.2	96.2		100	100	92.3	100			
受胎率 (%)		92.3	92.3	92.3	88.5		88.5	92.3	80.8	92.0			
交尾間隔 (日)		2.7	3.4	3.5	2.8		2.9	4.0	2.6	2.8			
妊娠率 (%)		92.3	92.3	96.0	92.0		88.5	92.3	87.5	92.0			
妊娠期間 (日)		22.1	22.0	21.8	21.8		22.0	22.2	21.8	22.0			
出産率 (%)		100	100	95.8	100		91.3	95.8	100	100			

統計処理法—体重, 摂餌量, 生存児数: Dunnett の多重比較検定又は Student t 検定  
 交尾率, 妊娠率, 出産率: X<sup>2</sup> 検定又は Fisher の直接確率法  
 新生児の生存率 : Mann-Whitney の U 検定  
 有意差の記号 : ↑ ↓, P<0.05; ↑ ↓, P<0.01  
 空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要 (続き) 児動物の成績

世代		児 : F <sub>1</sub>				児 : F <sub>2</sub>			
投与量 (ppm)		0(対照)	100	10,000	50,000	0(対照)	100	10,000	50,000
母動物 (腹) 数		24	24	23	23	21	23	21	23
新生児総数		362	323	328	342	317	331	319	347
出産時生存児総数		355	317	326	339	313	329	314	342
死産児総数		7	6	2	3	4	2	5	5
4日目 (調整前) 同腹生存児総数		349	317	317	335	307	320	309	330
離乳時の同腹生存児数		188	181	183	182	167	183	166	183
生存率	出産時	98.1	98.1	99.4	99.1	98.7	99.4	98.4	98.6
	4日目 (調整前)	98.3	↑100	97.2	98.8	98.1	97.3	98.4	96.5
	離乳時	98.4	100	99.5	98.9	99.4	100	99.4	99.5
同腹児体重 (g)	出産時 (雌雄平均)	6.1	6.0	5.8	↓5.8	6.1	6.1	6.1	5.9
	4日目 (調整前, 雌雄平均)	9.6	9.4	9.1	↓8.4	9.7	10.1	9.5	9.2
	7日目 (雌雄平均)	16.1	15.7	↓14.9	↓13.9	16.7	17.2	16.2	15.4
	14日目 (雌雄平均)	33.1	32.4	↓30.2	↓28.0	35.1	35.3	33.4	↓32.3
	21日目 雄	54.0	53.5	↓47.6	↓43.8	57.8	57.6	54.2	↓52.4
雌	51.8	50.2	↓45.9	↓42.2	54.3	54.2	52.0	↓49.5	
一般状態									
肉眼的病理検査 (生存児, 死亡児)									

統計処理法—体重, 摂餌量, 生存児数 : Dunnett の多重比較検定又は Student t 検定  
 交尾率, 妊娠率, 出産率 : X<sup>2</sup> 検定又は Fisher の直接確率法  
 新生児の生存率 : Mann-Whitney の U 検定  
 有意差の記号 : ↑ ↓, P<0.05 ; ↑↓, P<0.01  
 空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) ラットにおける催奇形性試験 (資料 T-27)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1984 年

検体の純度

試験動物 ウィスター系妊娠ラット, 1 群 25 匹, 10 週齢 (体重 170~190 g)

投与期間 妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間 (雌雄親動物の同居後, 初めて雌の膈垢中に精子が見られた日を妊娠 0 日とした。)

投与方法 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し, 0, 10, 50 及び 250 mg/kg の投与量で毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。

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, 体重を妊娠 0, 3 日, 6 から 20 日までは毎日測定した。摂餌量を週 1 回測定した。  
妊娠 20 日に帝王切開し, 黄体数, 着床数, 流産児数, 生存胎児数, 死亡胎児数及び吸収胚数等を検査した。

生存胎児 : 性別の判定, 体重測定及び外表異常の観察を行った。  
各群の 2/3 腹 (母動物) の胎児については二重染色法 (アリザリンレッド S・アルシヤンブルー) による骨格標本作製し, 骨格異常の有無を検査し, 残りの腹の胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果 : 概要を次頁の表に示す。  
250 mg/kg 群において, 生存胎児数が少なかったが, 着床数が少ないことに起因する変化であり, 検体投与には関連のない変化と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、テフルベンズロン原体を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における最大無作用量は 250 mg/kg/日と考えられた。また、最高投与量の 250 mg/kg/日で胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

### 結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0 (対照)	10	50	250	
1 群当り動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態	(検体投与に関連する影響なし)				
	死亡率	0	0	0	0	
	体重変化					
	摂餌量					
	病理解剖学的所見					
	妊娠動物数	24	25	22	25	
	着床所見	黄体数	12.4	11.6	12.0	10.9
		着床数	10.9	10.4	10.8	9.3
		流産児数	0.1	0.4	0.0	0.2
		生存胎児数	10.0	9.4	10.1	8.3
死亡胎児数		0	0	0	0	
吸収胚数		0.8	0.6	0.6	0.8	
胎児動物	体重 (g)	雄	3.32	3.15	3.36	3.38
		雌	3.18	3.09	3.15	3.18
	性比 (雄%)	56.3	43.6	48.0	47.6	
	矮小胎児発生率	1/240	8/236	3/223	1/208	
	奇形胎児発生率	2/240	1/236	5/223	0/208	
	外表異常	脳瘤	2 例			
		全身浮腫	1 例	1 例		
	骨格異常	化骨遅延	全椎骨 (2 例)			
		変異	検体投与に起因する変異は認められなかった。			
		奇形	脊椎裂 (2 例) 全胸骨裂 (1 例) 胸骨変形 (1 例) 肋骨癒合 (1 例)		助骨癒合 (4 例) 肋骨分岐 (1 例) 肋骨短小 (1 例)	
内臓異常						

統計処理—体重、摂餌量：Dunnett の多重比較 t 検定

生存胎児、死亡胎児、流産児数、早期・後期吸収胚数、奇形胎児数、矮小胎児数、

生存胎児の雌雄数：Stucky & Vollmar の手法を用いた Pitman の無作為化検定

空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-28)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1987 年

検体の純度

試験動物

ウィスター系の妊娠ラット, 1 群 25 匹

10 週齢 (体重 194~253 g)

投与期間

妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間 (

雌雄親動物の同居後, 初めて雌の膈栓形成又は膈垢中に精子が見られた日を妊娠 0 日とした。)

投与方法

検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し, 100, 300 及び 1000 mg/kg の投与量で毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC 溶液を同様に投与した。

投与量設定の根拠:

観察・検査項目

親動物

: 一般状態及び生死を毎日観察し, 体重を妊娠 0, 4, 7~17 及び 20 日に, 摂餌量を妊娠期間中 2~4 日間の間隔で測定した。

妊娠 20 日に帝王切開し, 黄体数, 着床数, 生存及び死亡・吸収胎児数等を検査した。

生存胎児

: 性別, 体重及び外表異常の観察を行った。各母動物 (腹) の約 1/2 の胎児についてはアリザリンレッド S 染色法による骨格標本を作製し, 骨格異常の有無を検査し, 残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果

結果の概要を後の頁に表示する。

親動物はすべての投与群とも一般状態, 体重, 摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった。胎児動物の骨格検査において, 1000 mg/kg 群に 14 本肋骨の発生率が高い傾向が認められた (対照群に比べて統計学的有意差はない)。しかし, 1000 mg/kg 群の発生 21 例の 14 本肋骨のうち 11 例が 2 腹の胎児に集中していること,

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

1000 mg/kg 群の発生率 11.4%は、ウィスター系ラットの自然発生率 (8.01~15.5%)<sup>1)</sup> の範囲内であることから、検体投与とは関係のない偶発的変化と考えられた。また、内臓検査において、300 及び 1000 mg/kg 群に左臍帯動脈が見られ、300 mg/kg 群ではその発生率が統計学的に有意であったが、発生率に用量相関性が見られず、偶発的変化と考えられた。

以上の結果より、テフルベンズロン原体を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における最大無作用量は 1000 mg/kg/日と考えられる。また、最高投与量の 1000 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者注：母動物及び胎児動物における無毒性量も 1000 mg/kg/日と判断する。

---

<sup>1)</sup> 亀山義郎ら：実験動物における自然発生奇形 先天異常第 20 巻 第 1 号 1980, 3 月別冊 p. 93

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0 (対照)	100	300	1000		
1 群当り動物数		25	25	25	25		
親動物	一般状態						
	死亡率	0	0	0	0		
	体重変化						
	摂餌量						
	妊娠動物数	24	24	23	25		
	着床所見	黄体数	16.5	17.3	16.1	16.2	
		着床数	15.2	16.0	13.9	15.1	
		生存胎児数	14.4	15.0	13.4	14.2	
		死亡胎児・吸収胚数 (発生率%)	18 (4.9)	24 (6.3)	10 (3.1)	22 (5.8)	
	胎盤重量 (g)		0.56	0.52	0.51	0.51	
胎児動物	体重 (g)	雄	4.01	3.98	3.97	4.07	
		雌	3.73	3.82	3.73	3.84	
	性比 (雄/雌)		0.92	1.00	1.05	0.97	
	外表異常						
	骨格異常	化骨遅延					
		変異	14 本肋骨 (発生率%)	12 例 (6.7)	15 例 (8.0)	13 例 (8.1)	21 例 (11.4)
			変異発生率 (%)		15.7	14.9	17.4
		奇形	肋骨の癒合, 胸椎椎体の欠損, 胸椎椎弓の癒合及び鎖骨の形成不全の合併 (1 例)				
	異常発生率 (%)		0.6	0	0	0	
	内臓異常			心室中隔欠損 (1 例) 肝臓分葉異常 (1 例)	横隔膜欠損 (1 例) 肝臓分葉異常 (1 例)	心臓の左方旋回と心耳の並列位の合併 (1 例) 心室中隔欠損 (2 例) 横隔膜欠損 (2 例) 左膈帯動脈 (4 例) ↑	心室中隔欠損 (1 例) 左膈帯動脈 (3 例)
異常発生率 (%)		11.3	13.4	19.6	11.7		

統計処理—性比:  $X^2$ 検定,

死亡吸収胎児率, 外表異常率, 内臓異常率, 骨格異常率, 骨格変異率, 胸骨核骨化度: Wilcoxon の順位和検定

その他: Student の t 検定 (又は Aspin-Welch 法)

有意差の記号: ↑ ↓,  $P < 0.05$

空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-29)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1984 年

検体の純度

試験動物

ヒマラヤ種妊娠ウサギ, 1 群 15 匹, 156~263 日齢 (体重 1.91~2.91 kg)

投与期間

妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間 (雌雄親動物の同居後, 初めて交尾行動が見られた日を妊娠 0 日とした。)

試験方法

検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し, 0, 10, 50 及び 250 mg/kg の投与量で毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。

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, 体重を妊娠 2 ないし 3 日間隔で, 摂餌量を週に 2 回測定した。

妊娠 29 日に帝王切開し, 黄体数, 着床数, 流産児数, 生存胎児数, 死亡胎児数及び吸収胚数等を検査した。

胎児

: 性別の判定, 体重測定及び外表異常の観察を行った。

各胎児の X 線撮影を行った後, 内臓異常の有無を検査した。X 線写真により肉眼的に骨格異常の有無を検査し, 異常が不明瞭な胎児については二重染色法 (アリザリンレッド S・アルシアンブルー) による骨格標本作製し, 検査した。

結果

結果の概要を後ろの頁に表示する。

親動物はすべての投与群とも一般状態, 体重, 摂餌量及び剖検所見に異常は認められなかった。50 mg/kg 群の 3 例及び 250 mg/kg 群の 1 例に極く小粒の糞が観察されたが, この症状は本系統のウサギにおいてしばしば観察される所見であり, 偶発的で検体投与に関連す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

る変化とは考えられなかった。胎児動物の諸検査において検体投与に関連する異常は認められなかった。

以上の結果より、テフルベンズロン原体を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児動物における最大無作用量は 250 mg/kg/日と考えられる。また、最高投与量の 250 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0 (対照)	10	50	250	
1 群当り動物数		15	15	15	15	
親動物	一般状態			極小粒の糞 (3 例)	極小粒の糞 (1 例)	
	死亡率	0	0	0	0	
	体重変化					
	摂餌量					
	病理解剖学的所見	右子宮角の部分的形成異常 (1 例)	右子宮角のう胞・部分的無形成 (非妊娠, 1 例)		子宮体表面に乳頭様形成物 (1 例)	
	妊娠動物数	15	14	15	14	
	着床所見	黄体数	7.7	7.5	8.0	8.2
		着床児数	6.9	6.7	6.6	6.5
		流産児数	0.1	0	0	0
		生存胎児数	6.5	6.3	5.7	6.2
死亡胎児数		0	0	0	0	
吸収胚数		0.7	0.4	0.9	0.3	
胎児動物	胎児死亡率*	0/91	5/88	1/86	9/87	
	体重 (g)	雄	40.11	39.58	40.62	38.96
		雌	39.88	40.50	39.58	36.99
	性比 (雄%)	52.7	38.6	46.5	41.4	
	矮小胎児発生率	0/91	1/88	2/86	4/87	
	奇形胎児発生率	6/91	3/88	2/86	10/87	
	外表異常	片側肢屈曲	1 例	2 例		3 例
		化骨遅延	検体投与に起因する変異は認められなかった。			
	骨格異常	変異	検体投与に起因する変異は認められなかった。			
		奇形	胸骨分節癒合 (5 例) 尾椎癒合 (1 例) 尾椎変形 (1 例)	胸骨分節非対称 (1 例) 胸骨分節変形 (1 例) 胸椎変形 (1 例) 胸椎分節癒合 (1 例)	胸骨分節癒合 (2 例)	胸骨分節癒合 (8 例) 尾椎変形 (1 例) 胸骨分節変形 (1 例) 頸椎変形 (1 例)
内臓異常					胆嚢無形成 (1 例)	

\*帝王切開で摘出した生存胎児について、24 時間以内の死亡率を検索するため、保育器中で 24 時間観察した。

統計処理—体重、摂餌量：Dunnett の多重比較 t 検定

生存胎児、死亡胎児、流産児数、早期・後期吸収胚数、奇形胎児数、矮小胎児数、

生存胎児の雌雄数：Stucky & Vollmar の手法

空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ウサギにおける催奇形性試験及び肝臓の酵素誘導試験 (資料 T-30)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1985 年

検体の純度

試験動物 ヒマラヤ種妊娠ウサギ, 1 群 5 匹, 346~333 日齢 (体重 2.26~2.91 kg)

投与期間 妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間 (雌雄親動物の同居後, 初めて交尾行動が見られた日を妊娠 0 日とした。)

投与方法 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁し, 0, 250 及び 500 mg/kg の投与量で, 毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC 水溶液を同様に投与した。

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, 体重を 1~3 日間隔で, 摂餌量を週に 2 回測定した。

妊娠 19 日に第 1 群 (対照群), 第 2 群 (250 mg/kg), 及び第 3a 群 (500 mg/kg) の動物を屠殺し, 肝臓重量, 肝臓酵素誘導, 黄体数, 生存胚数及び早期吸収胚数を検査した。肝臓酵素誘導については, 肝臓の蛋白及びミクロソーム蛋白を測定後にミクロソーム P-450, N-デメチラーゼ, O-デメチラーゼ活性を測定した。

妊娠 29 日に第 3b 群 (500 mg/kg) の動物を帝王切開し, 黄体数, 着床数, 流産児数, 生存胎児数, 死亡胎児数及び吸収胚数等を検査した。また, 肝臓は上記と同様に肝臓酵素誘導を調べた。

生存胎児 : 性別の判定, 体重測定及び外表異常の観察を行った。  
各胎児の X 線撮影により骨格異常の有無を検査した後, 内臓異常の有無を検査した。

結果 : 結果の概要を次頁に表示する。  
肝臓の重量及び測定した生化学検査項目には肝臓における酵素誘導の徴候は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

投与群において生存胚数が少なく、早期吸収胚数が幾分高かったが、検査動物数が少ないことによる偶発的変化の可能性が高いと考えられた。

以上の結果より、テフルベンズロン原体を妊娠ウサギに投与したときの母動物及び胎児動物における最大無作用量は 500 mg/kg/日と考えられる。また、最高投与量の 500 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

## 結果の概要

### ①母動物の肝酵素誘導の結果

群名	第1群 (対照)	第2群	第3a群	第3b群
投与量 (mg/kg/日)	0	250	500	500
1群当り動物数	5	4	5	5
屠殺時期	妊娠 19 日	妊娠 19 日	妊娠 19 日	妊娠 29 日
体重 (g)	2348	2378	2320	2283
肝臓絶対重量 (g)	46.4	50.6	46.6	50.3
肝臓相対重量 (g/100g BW)	1.98	2.12	2.02	2.21
チクロ-A P450 (nmol/g)	26.4	29.1	30.2	29.1
N-テ`メチラセ` (nmol/g)	22.87	21.35	17.52	18.56
O-テ`メチラセ` (nmol/g)	13.60	11.43	16.36	15.84

(Dunnett 検定で有意差なし)

### ②母動物及び胎児動物の検査結果

妊娠 19 日に屠殺		第1群 (対照)	第2群	第3a群	
投与量 (mg/kg/日)		0 (対照)	250	500	
1群当り動物数		5	5	5	
親動物	一般状態				
	死亡率	0	0	0	
	体重変化				
	摂餌量				
	妊娠動物数	5	4	5	
	着床所見	黄体数	7.2	6.5	6.8
		生存胚数	6.4	5.0	4.0
早期吸収胚数		0	0.8	0.8	

(標準的な統計処理を行ったが例数が少なく、有意差の判断は不可能であった。)

空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第3b群 (500 mg/kg)

本群の検査結果を前回の試験 (資料 T-29) の対照群の数値と比較した。

投与群 (mg/kg/日)		0 (対照)	500	
1 群当り動物数		15	5	
親動物	一般状態			
	死亡率	0	0	
	体重変化			
	摂餌量			
	妊娠動物数	15	5	
	着床所見	黄体数	7.7	7.2
		着床数	6.9	6.4
		流産児数	0.1	0
生存胎児数		6.5	5.6	
死亡胎児数		0	0	
	吸収胚数	0.7	0.8	
胎児動物	胎児死亡率 (24 時間)		0/91	1/28
	体重 (g)	雄	40.11	40.11
		雌	39.88	36.50
	性比 (雄%)		52.7	46.4
	矮小胎児発生率		0/91	0/28
	奇形胎児発生率		6/91	2/28
	外表異常	片側肢屈曲	1 例	1 例
	骨格異常	化骨遅延		
		変異	検体投与に起因する変異は認められなかった。	
		奇形	胸骨分節癒合 (5 例) 尾椎癒合 (1 例) 尾椎変形 (1 例)	胸骨分節癒合及び鋸歯状 (1 例)
内臓異常				

(標準的な統計処理を行ったが例数が少なく、有意差の判断は不可能であった。)

空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-31)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1987 年

検体の純度

試験動物

ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ (14~17 週齢)

対照群 16 匹, 1000 mg/kg 投与群 22 匹 (体重 3.0~3.7 kg)

投与期間

妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間 (雌雄親動物の同居後, 初めて交尾行動が見られた日を妊娠 0 日とした。)

投与方法

検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し, 1000 mg/kg の投与量で毎日 1 回強制経口投与した。対照群には 0.5%CMC 溶液を同様に投与した。

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, 体重を妊娠 0, 6~18, 24 及び 28 日に, 摂餌量を妊娠期間中 4~6 日間の間隔で測定した。  
妊娠 28 日に帝王切開し, 黄体数, 着床数, 生存及び死亡・吸収胎児数等を検査した。

生存胎児 : 性別, 体重及び外表異常の観察を行った。全胎児を切開し頭部を除く内臓の異常の有無を調べた後, 各母動物 (腹) の約 1/2 の胎児の頭部を切断し, 頭部の異常の有無を検査した。  
頭部を切断した胎児及び頭部を切断してない全胎児についてアリザリンレッド S 染色法による骨格標本作製し, 骨格異常の有無を検査した。

結果

: 結果の概要を後ろの頁に表示する。

一般状態, 体重及び摂餌量について, 対照群及び 1000 mg/kg 群に異常は見られなかった。対照群の 1 例が妊娠 16 日に死亡した。1000 mg/kg 群の 2 例で流産が見られた (妊娠 18 日及び 26 日), それら内 1 例の剖検で肺に変化が見られた。これらの流産は投与と無関係と考えられた。帝王切開時の母動物の剖検の結果, 肝臓断面の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

粗造化の発生数が、対照群に比べて 1000 mg/kg 群で多く、検体投与による影響と考えられた。胎児動物の検査の結果、検体投与による異常は見られなかった。

以上、テフルベンズロン原体を妊娠ウサギに投与したとき母動物の肉眼的病理検査で肝臓の断面粗造の発生数が 1000 mg/kg 群で多かった。しかし、1000 mg/kg/日でも胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

申請者注： 申請者は、本試験に先行して実施された試験成績（資料 T-30）も合わせて考察するとウサギの催奇形性試験における母動物の無毒性量は 500 mg/kg/日、胎児動物に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日と判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

投与群 (mg/kg/日)		0 (対照)	1000	
1 群当り動物数		16	22	
親動物	死亡数	1	0	
	体重変化			
	摂餌量			
	妊娠動物数	15	18	
	流産数	0	2	
	肉眼的病理所見	死亡動物：亜急性胸膜肺炎の疑いあり (1例) 生存妊娠動物：肝臓の断面の粗造化 (1例)	流産動物：肺に異常 (1例) 生存妊娠動物：肝臓断面の粗造化 (8例)	
	着床所見	黄体数	11.4	11.7
		着床数	7.7	8.9
		生存胎児数	5.9	8.0
		早期吸収胚数	1.9	0.7
後期吸収胚数		0	0	
死亡胎児数		0	0.1	
胎児動物	体重 (g) 雄	38.3	37.2	
	雌	39.2	36.6	
	性比 (雄/雌)	1.28	1.07	
	外表異常		尾の形成不全 (1例)	
	骨格異常	変異発生率 (%)	97.6	93.3
		奇形	肋骨癒合 (2例)	肋骨癒合と肋骨裂 (1例), 肋骨癒合 (1例)
		奇形発生率 (%)	2.4	1.7
内臓異常発生率 (%)	0	0		

統計処理—体重, 体重増加量, 摂餌量, 同腹児体重: Student の t 検定  
 黄体数, 着床数, 胎児数, 胚吸収率, 性比: Mann-Whitney の U 検定  
 空欄は異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 T-32)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*株) を用い, Aroclor 1254 を投与したラットの肝臓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 らの方法で変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解させ, 10~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

用量設定根拠 :

なお, 陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
ENNG	N-Ethyl-N' -nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-NF	2-Nitrofluorene
2-AA	2-Aminoanthracene

試験結果

結果を次頁に表示する。

検体は, 代謝活性化を含め最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度においても, 復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方, 陽性対照として用いた, AF-2, ENNG, 9-AA, 2-NF, 2-AA 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, テフルベンズロン原体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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9Mixの 有無	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	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	TA1538			
溶媒対照 (DMSO)	—	—	124 111 (118)	8 7 (8)	11 11 (11)	38 36 (37)	14 16 (15)	12 9 (11)			
検体	10	—	129 135 (132)	9 8 (9)	11 11 (11)	26 29 (28)	12 13 (13)	8 11 (10)			
	50	—	134 132 (133)	8 5 (7)	8 8 (8)	24 31 (28)	10 17 (14)	7 8 (8)			
	100	—	135 130 (133)	6 10 (8)	13 14 (14)	27 24 (26)	9 19 (14)	8 10 (9)			
	500	—	146 130 (138)	6 11 (9)	14 7 (11)	34 27 (31)	13 17 (15)	8 10 (9)			
	1000	—	119 94 (107)	6 8 (7)	10 13 (12)	35 26 (31)	10 6 (8)	4 8 (6)			
	5000	—	95 101 (98)	8 9 (9)	8 12 (10)	23 31 (27)	12 12 (12)	6 11 (9)			
溶媒対照 (DMSO)	—	+	112 114 (113)	3 7 (5)	10 14 (12)	29 30 (30)	9 6 (8)	26 27 (27)			
検体	10	+	130 127 (129)	4 10 (7)	6 10 (8)	34 37 (36)	6 8 (7)	21 30 (26)			
	50	+	114 114 (114)	8 12 (10)	15 13 (14)	28 37 (33)	8 10 (9)	29 28 (29)			
	100	+	120 110 (115)	9 11 (10)	15 18 (17)	31 41 (36)	10 9 (10)	26 27 (27)			
	500	+	109 111 (110)	7 3 (5)	6 14 (10)	27 38 (33)	10 10 (10)	21 28 (25)			
	1000	+	108 117 (113)	3 5 (4)	13 14 (14)	21 36 (29)	10 11 (11)	29 30 (30)			
	5000	+	126 132 (129)	5 9 (7)	15 12 (14)	22 21 (22)	5 13 (9)	24 28 (26)			
陽性対照	S-9Mixを 必要と しないもの	名称		AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF		
		$\mu$ g/プレート		0.01	10	0.04	0.1	80	2		
		コロニー数/プレート		449 431 (440)	690 722 (706)	242 241 (242)	472 428 (450)	>1000 >1000 (>1000)	230 203 (217)		
	S-9Mixを 必要と するもの	S-9Mix の有無	名称		2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
			$\mu$ g/プレート		0.5	2	40	0.5	2	0.5	
		+	コロニー数/ プレート		358 355 (357)	232 238 (235)	>1000 >1000 (>1000)	126 146 (136)	90 72 (81)	152 164 (158)	
			—	コロニー数/ プレート		143 119 (131)	3 6 (5)	14 16 (15)	31 36 (34)	18 27 (23)	9 10 (10)

( ) 内の数値は平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 哺乳動物培養細胞 (V79 細胞) を用いた突然変異試験 (資料 T-33)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験方法

継代培養したチャイニーズハムスター細胞株 V79 を用い、HGPRT 遺伝子の前進突然変異性を検索した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。検体の細胞毒性は認められなかったため、非活性化法及び活性化法とも、溶解限度である 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  を最高投与量とした。Aroclor 1254 を投与したラットの肝臓から調製した S-9 Mix を用いた。

試験では、培養細胞に検体をくわえて 4 時間培養した。その後、培養細胞を生理食塩水で洗ってから検体を含まない通常の培地で培養した。その後 9 日目に 6-チオグアニンを含む選抜培地に培養細胞を移し、さらに 7 日間培養を続けた後 (途中 2 回継代培養) 突然変異株を計測した。同様の試験をもう一回実施した。

少なくとも 1 濃度レベルで、自然突然変異率の 3 倍を超え、かつ、再現性が認められた場合を陽性とした。

なお、陽性対照としてメタンスルホン酸エチル (EMS) 及び 9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン (DMBA) を用いた。

試験結果

結果を次頁以降に表示する。

検体は、代謝活性化を含め投与限界である 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度においても、前進変異コロニー数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた EMS 及び DMBA では明らかな前進変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、テフルベンズロン原体は代謝活性化を含む本試験条件下で前進突然変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	S-9 Mix の有無	細胞数/フラスコ*				平均	ファクター**	接種細胞数***	生存細胞数****
			接種数		接種後細胞数					
			I / II	I	II					
陰性対照	0.0	-	598	482	510	496.0	0.83	336500	279295	
	0.0	+	549	560	599	579.5	1.06	442500	469050	
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	528	486	491	488.5	0.93	337500	313875	
	0.0	+	568	542	595	568.5	1.00	462000	462000	
EMS	1.0 ( $\text{mg}/\text{mL}$ )	-	456	341	367	354.0	0.78	384000	299520	
DMBA	15.4	+	452	474	517	495.5	1.10	318000	349800	
検体	5.0	-	490	475	463	469.0	0.96	373500	358650	
	5.0	+	578	622	544	583.0	1.01	403500	407535	
	10.0	-	474	472	479	475.5	1.00	385500	385500	
	10.0	+	475	552	506	529.0	1.11	394500	437895	
	25.0	-	459	396	425	410.5	0.89	364500	324405	
	25.0	+	455	519	448	483.5	1.06	432000	457920	
	50.0	-	472	442	377	409.5	0.87	321000	279270	
	50.0	+	513	501	476	488.5	0.95	400500	380475	

\* 通常の培地に接種後7日目において、細胞数50個以上のコロニーのみを計測した。

\*\* ファクター (数値カラム数6/数値カラム数3)

\*\*\* 6-チオグアニンを含む培地に接種した細胞数 (選択培地)

\*\*\*\* 6-チオグアニンを含む培地に接種した後の生存細胞数 (数値カラム数8×数値カラム数7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S-9 Mix の有無	6-チオグアニン培地接種後の前進変異コロニー数*						標準偏差	$10^6$ 細胞当たりの** 変異コロニー数
			I	II	III	IV	V	平均		
陰性対照	0.0	-	0	3	0	3	3	1.8	1.6	6.4
	0.0	+	7	3	7	11	11	7.8	3.3	16.6
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	1	0	1	5	1	1.6	1.9	5.1
	0.0	+	1	3	5	5	2	3.2	1.8	6.9
EMS	1.0 ( $\text{mg/ml}$ )	-	204	185	192	184	204	193.8	9.8	647.0
DMBA	15.4	+	45	58	51	42	42	47.6	6.9	136.1
検体	5.0	-	3	2	2	2	5	2.8	1.3	7.8
	5.0	+	6	11	3	2	5	5.4	3.5	13.3
	10.0	-	0	2	1	1	0	0.8	0.8	2.1
	10.0	+	9	8	7	5	9	7.6	1.7	17.4
	25.0	-	1	2	1	2	2	1.6	0.5	4.9
	25.0	+	9	10	6	16	14	11.0	4.0	24.0
	50.0	-	6	2	2	2	6	3.6	2.2	12.9
	50.0	+	9	10	5	4	6	6.8	2.6	17.9

\* 6-チオグアニンを含む培地に接種した後7日目において、細胞数50個以上のコロニーのみを計測した。

\*\* 数値カラム数  $8 \times 10^6$  / 数値カラム数 9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	S-9 Mix の有無	細胞数/フラスコ*				平均	ファクター**	接種細胞数***	生存細胞数****
			接種数		接種後細胞数					
			I / II	I	II					
陰性対照	0.0	-	492	469	493	481.0	0.98	349500	342510	
	0.0	+	469	440	509	474.5	1.01	379500	383295	
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	513	412	437	424.5	0.83	319500	265185	
	0.0	+	490	465	411	438.0	0.89	352500	313725	
EMS	1.0 ( $\text{mg}/\text{ml}$ )	-	453	353	376	364.5	0.80	385500	308400	
DMBA	15.4	+	464	361	379	370.0	0.80	357000	285600	
検体	5.0	-	516	408	490	449.0	0.87	459000	399330	
	5.0	+	467	470	438	454.0	0.97	363000	352110	
	10.0	-	497	460	467	463.5	0.93	370500	344565	
	10.0	+	469	372	358	365.0	0.78	304500	237510	
	25.0	-	553	383	383	383.0	0.69	376500	259785	
	25.0	+	553	429	412	420.5	0.76	337500	256500	
	50.0	-	503	433	403	418.0	0.83	295500	245265	
	50.0	+	548	549	514	531.5	0.97	427500	414675	

\* 通常の培地に接種後7日目において、細胞数50個以上のコロニーのみを計測した。

\*\* ファクター (数値カラム数6/数値カラム数3)

\*\*\* 6-チオグアニンを含む培地に接種した細胞数 (選択培地)

\*\*\*\* 6-チオグアニンを含む培地に接種した後の生存細胞数 (数値カラム数8×数値カラム数7)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S-9 Mix の有無	6-チオグアニン培地接種後の前進変異コロニー数*					標準偏差	10 <sup>6</sup> 細胞当たりの** 変異コロニー数	
			I	II	III	IV	V			平均
陰性対照	0.0	-	1	0	2	3	2	1.6	1.1	4.7
	0.0	+	12	13	8	10	6	9.8	2.9	25.6
溶媒対照 (DMSO)	0.0	-	2	5	4	3	7	4.2	1.9	15.8
	0.0	+	7	11	10	7	13	9.6	2.6	30.6
EMS	1.0	-	88	66	85	82	79	80.0	8.5	259.4
	(mg/ml)									
DMBA	15.4	+	69	74	62	112	86	80.6	19.6	282.2
検体	5.0	-	5	8	2	5	3	4.6	2.3	11.5
	5.0	+	7	11	15	4	9	9.2	4.1	26.1
	10.0	-	4	5	4	5	3	4.2	0.8	12.2
	10.0	+	4	15	12	8	9	9.6	4.2	40.4
	25.0	-	4	3	2	2	5	3.2	1.3	12.3
	25.0	+	6	3	9	4	9	6.2	2.8	24.2
	50.0	-	1	2	3	1	4	2.2	1.3	9.0
	50.0	+	18	10	17	13	12	14.0	3.4	33.8

\* 6-チオグアニンを含む培地に接種した後7日目において、細胞数50個以上のコロニーのみを計測した。

\*\* 数値カラム数8×10<sup>6</sup>/数値カラム数9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 T-34)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験方法

チャイニーズハムスターの継代培養した CHL 細胞を用い、代謝活性化及び非活性化によって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。Aroclor 1254 を投与したラットの肝臓から調製した S-9 Mix を用いた。観察は、各濃度で 100 個 (50 個/プレート × 2) の分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ、切断、交換、多動原体、環、断片、細粉化、その他に分類し計測した。異常を有する細胞の出現頻度が 5%未満を陰性、5%以上 10%未満を疑陽性、10%以上を陽性とした。

なお、陽性対照としてマイトマイシン C (MMC) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠:

試験結果

結果を次頁以降に表示する。

検体投与群では、白色沈澱物が見られた濃度を含め、染色体異常の発現頻度において濃度と相関した増加はなく、代謝活性化も含め、発現頻度は 5%以下であった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びベンゾ (a) ピレンではいずれも顕著な染色体異常の増加がみられた。

以上の結果から、テフルベンズロン原体はチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験での変異原性は陰性であると判断される。

表1 非活性化法, 標本作製時間: 24時間 (検体処理時間: 24時間)

薬物	濃度 (M)	観察細胞数	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
			異常分裂像	ギャップの みを有する 分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	—	50	0	0	5.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	—	50	0 (0)	0 (0)	6.0 (5.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
検体	3.3 × 10 <sup>-4</sup> *	50	0	0	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	2.3 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-4</sup>	50	0	0	5.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	4.3 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-5</sup>	50	2	2	6.3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (1)	0 (1)	6.5 (6.4)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	5.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	6.1 (6.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-6</sup>	50	0	0	5.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	6.1 (5.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-6</sup>	50	0	0	6.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	5.0 (5.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-7</sup>	50	0	0	5.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	4.1 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
陽性対照 (MMC)	6.0 × 10 <sup>-7</sup>	50	46	2	2.4	2	4	16	0	0	4	6	22	0	0	0	+
		50	46 (46)	0 (1)	3.0 (2.7)	4 (3)	8 (6)	40 (28)	0 (0)	0 (0)	0 (2)	2 (4)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
無処理	0	50	0	0	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	0	50	0 (0)	0 (0)	7.0 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—

( ) 内の数値は平均値。

\* 被験物質添加直後に多量の白色沈殿物が生じた。

表2 非活性化法, 標本作製時間: 48時間 (検体処理時間: 48時間)

薬物	濃度 (M)	観察細胞数	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
			異常分裂像	ギャップのみを有する分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	—	50	0	0	2.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	—	50	0 (0)	0 (0)	2.3 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
検体	3.3 × 10 <sup>-4</sup> *	50	2	2	1.1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	2 (2)	2 (2)	1.5 (1.3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-4</sup>	50	0	0	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	2.3 (2.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	2.7 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	2.8 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-6</sup>	50	0	0	2.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	2.1 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-6</sup>	50	0	0	2.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	3.5 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-7</sup>	50	0	0	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	2.8 (2.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	陽性対照 (MMC)	6.0 × 10 <sup>-7</sup>	50	72	0	2.5	10	24	44	0	0	0	12	38	4	2	+
			50	52 (62)	4 (2)	2.1 (2.3)	4 (7)	24 (24)	42 (43)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	2 (7)	8 (23)	2 (3)	0 (1)	+
無処理	0	50	0	0	3.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
	0	50	2 (1)	2 (1)	3.5 (3.3)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	

( ) 内の数値は平均値。

\* 被験物質添加直後に多量の白色沈殿物が生じた。

表3 活性化法, 標本作製時間: 9時間 (検体処理時間: 6時間)

薬物	濃度 (M)	観察細胞数	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
			異常分裂像	ギャップのみを有する分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	—	50	0	0	3.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
	—	50	0 (0)	0 (0)	4.3 (3.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
検体	3.3 × 10 <sup>-4</sup> *	50	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	2 (1)	2 (1)	2.1 (1.6)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	1.0 × 10 <sup>-4</sup>	50	0	0	2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	2 (1)	2 (1)	3.1 (2.6)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	3.3 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	2 (1)	2 (1)	2.0 (2.4)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	1.0 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	2.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	2 (1)	2 (1)	2.6 (2.4)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	3.3 × 10 <sup>-6</sup>	50	0	0	1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	0 (0)	0 (0)	3.4 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	1.0 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	2.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	2 (1)	2 (1)	3.4 (2.8)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	3.3 × 10 <sup>-7</sup>	50	0	0	2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
		50	0 (0)	0 (0)	5.0 (3.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
	陽性対照 (BP)	1.5 × 10 <sup>-4</sup>	50	40	12	2.5	14	8	20	0	0	0	4	6	0	0	+
			50	44 (42)	4 (8)	2.5 (2.5)	8 (11)	22 (15)	26 (23)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	4 (4)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	
無処理	0	50	2	2	3.4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
	0	50	0 (1)	0 (1)	2.7 (3.1)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		

( ) 内の数値は平均値。

\* 被験物質添加直後に多量の白色沈殿物が生じた。

表4 活性化法, 標本作製時間: 18時間 (検体処理時間: 6時間)

薬物	濃度 (M)	観察細胞数	出現頻度 (%)		分裂頻度 (%)	染色分体型異常			染色体型異常				断片	細粉化	その他	評価	
			異常分裂像	ギャップの みを有する 分裂像		ギャップ	切断	交換	ギャップ	切断	多動原体	環					
溶媒対照 (DMSO)	—	50	0	0	5.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	—	50	0 (0)	0 (0)	5.5 (5.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
検体	3.3 × 10 <sup>-4</sup> *	50	0	0	2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	4.4 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-4</sup>	50	2	2	4.8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (1)	0 (1)	4.0 (4.4)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	3.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	4.4 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-5</sup>	50	0	0	5.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	4.8 (4.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-6</sup>	50	2	2	4.1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (1)	0 (1)	3.8 (4.0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	1.0 × 10 <sup>-6</sup>	50	0	0	4.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	4.4 (4.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	3.3 × 10 <sup>-7</sup>	50	0	0	4.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
		50	0 (0)	0 (0)	5.2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—
	陽性対照 (B(a)P)	1.5 × 10 <sup>-4</sup>	50	30	2	3.0	2	2	22	0	0	0	0	6	0	0	+
			50	38 (34)	0 (1)	3.1 (3.1)	2 (2)	6 (4)	28 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (2)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	—
無処理	0	50	0	0	5.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	
	0	50	0 (0)	0 (0)	4.9 (5.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	—	

( ) 内の数値は平均値。

\* 被験物質添加直後に多量の白色沈殿物が生じた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) マウスを用いた小核試験

(資料 T-35)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1983 年

検体の純度 96.5%

試験動物 NMRI 系マウス, 1 群雌雄 5 匹, 開始時 7 週齢 (体重 22~41g)

試験方法 検体を 2%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁して 5000 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。対照群には 2%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

検体投与 24, 48 及び 72 時間後に動物を屠殺し, 大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に塗付し, 風乾・染色して骨髓標本を作製した。各標本あたり 1000 個の多染性赤血球 (PCE) を観察し, 小核 (MNPCE) を有する細胞数を数えた。

検体の毒性の評価には, 多染性赤血球と正染性赤血球 (NCE) の比 (PCE/NCE) を使用した。

検体投与群において小核を有する多染性赤血球数が陰性対照群に比較して統計学的に有意に多い場合, 陽性と判断した。

陽性対照として, シクロfosファミド (CP) を 50 mg/kg の投与量で 1 回強制経口投与した。

用量設定根拠:

結 果

検体投与群のいずれの検査時間においても, 小核を有する多染性赤血球数は陰性対照群の値に比較して有意な増加を認めなかった。検体による毒性もいずれの検査時点でも見られなかった。

一方, シクロfosファミド (CP) を投与した陽性対照群では, 小核を有する多染性赤血球の数が有意に増加した。

以上の結果から, テフルベンズロン原体はマウスを用いた小核試験において小核を誘発せず, *in vivo* 染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

標本作製時間	試験物質	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	MNPCE (%) (平均値±SD)		PCE/NCE 比 個別値
					個別値	平均値±SD	
24 時間	陰性対照 (2%CMC-Na 水溶液)	0	雄	5	0	1.2±0.84	1.4
					1		1.2
					1		1.1
					2		1.2
					2		1.1
		雌	5	1	2.3		
				1	1.7		
				2	1.8		
				1	1.4		
				0	1.5		
	検体	5000	雄	5	1	1.4±1.14	0.6
					0		0.8
2					1.5		
1					2.0		
雌	5	5	5	3	1.6±0.89	1.5	
				1		3.4	
				3		2.5	
				1		1.6	
				2		1.8	
1	1.6						
陽性対照 (シクロfosファイト)	50	雄	5	40	36.4±5.37	1.2	
				31		1.0	
				37		1.0	
				31		1.0	
				43		0.8	
	雌	5	5	5	32	29.4±4.62	1.3
					27		1.0
					35		0.9
					23		1.1
					30		0.9

MN=小核, PCE=多染性赤血球, MNPCE=小核を有する多染性赤血球, NCE=正染性赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要 (続き)

標本作製時間	試験物質	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	MNPCE (%) (平均値±SD)		PCE/NCE 比 個別値
					個別値	平均値±SD	
48 時間	陰性対照 (2%CMC-Na 水溶液)	0	雄	5	0	0.2±0.45	1.3
					0		1.2
					1		1.0
					0		1.0
					0		0.8
			雌	5	0	0.3±0.48	1.6
	検体	5000	雄	5	1	1.0±1.00	1.0
					0		1.3
					2		1.0
					2		1.2
					雌		5
			1	1.7			
1	1.8						
2	1.7						
0	2.6						
陽性対照 (シクロfosファイト)	50	雄	5	23	23.6±3.85	0.5	
				27		0.5	
				19		0.8	
				28		0.4	
				21		0.7	
		雌	5	14	16.4±2.61	1.1	
14	0.8						
18	0.7						
20	1.0						
16	0.9						

MN=小核, PCE=多染性赤血球, MNPCE=小核を有する多染性赤血球, NCE=正染性赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要 (続き)

標本作製時間	試験物質	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	MNPCE (%) (平均値±SD)		PCE/NCE 比 個別値
					個別値	平均値±SD	
72 時間	陰性対照 (2%CMC-Na 水溶液)	0	雄	5	0	0.4±0.55	1.4
					0		0.6
					1		0.9
					0		0.7
					1		1.6
			雌	5	1	0.6±0.70	1.7
	0	2.1					
	1	2.1					
	2	1.3					
	0	1.7					
	検体	5000	雄	5	0	1.0±1.00	1.0
					2		1.0
2					1.3		
0					1.3		
1					1.3		
雌			5	2	0.6±0.89	1.5	
0	2.6						
0	1.8						
1	1.8						
0	1.4						
陽性対照 (シクロfosファミト)	50	雄	5	9	8.4±1.14	0.4	
				7		0.2	
				8		0.4	
				8		0.4	
				10		0.4	
		雌	5	6	7.0±1.41	0.6	
		8	0.7				
		9	0.6				
		6	0.6				
		6	0.7				

MN=小核, PCE=多染性赤血球, MNPCE=小核を有する多染性赤血球, NCE=正染性赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 T-32)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

試験方法

枯草菌 *Bacillus subtilis* 組換修復機構保持株 (H-17) 及び欠損株 (M-45) を用い、代謝活性化及び非活性化法によって、DNA の損傷の誘発性を検定した。Aroclor 1254 を投与したラットの肝臓から調製した S-9 分画を用いた。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。溶解限度である 5000  $\mu\text{g}/\text{disk}$  を最高投与量とした。

H-17 株にわずかな生育阻止帯 (直径 0~4 mm) を示す投与量において両株の生育阻止帯の直径の差が明確に 5 mm 以上である場合を陽性とした。

なお、陽性対照としてマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンを用いた。

試験結果

結果を次頁に表示する。

検体投与群では、代謝活性化を含め溶解限度である 5000  $\mu\text{g}/\text{disk}$  においても両株に生育阻止は認められなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンでは両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、テフルベンズロン原体は DNA 損傷誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S-9分画 (-)			S-9分画 (+)		
		阻止帯(mm) *		差 (mm)	阻止帯(mm) *		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	—	0	0	0	0	0	0
検体	50	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
	5000	0	0	0	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	0.1	17	16	1	—	—	—
	0.2	16	14	2			
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.01	23	7	16	—	—	—
	0.02	24	6	18			
陽性対照 (2-アミノ アントラセン)	5	0	0	0	7	0	7
	10	0	0	0	9	0	9

\* 生育阻止帯の直径からディスクの直径 (8 mm) を引いた値

— 非実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

- 6) 哺乳動物細胞 (ラット肝細胞) を用いた不定期 DNA 合成試験 (資料 T-36)  
試験機関 [GLP 対応]  
報告書作成年 1986 年

#### 検体の純度

#### 試験方法

8~12 週齢の Wistar CF HB 系雄ラット (体重 150~200g) から調製した初代培養肝細胞を用いた。

検体を溶解させるためアセトンを用いた。試験前に濃度設定のため 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~100.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲の 6 濃度で実施した細胞毒性の試験から、本試験の濃度を 1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~100.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の範囲の 5 濃度とした。100.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度では培養液中に検体の沈澱がみられた。フラスコ当り  $3.5\sim 4\times 10^6$  個の肝細胞を接種し、1 時間後に検体及びトリチウム標識したチミジンを加えた。更に 3 時間培養した後、核の分離、DNA の分離を行い、液体シンチレーションカウンターで放射能を計測した。また比色分析法により DNA 含有量を測定した。

少なくとも 1 濃度レベルで、溶媒対照を明白に上回るチミジンの取込みが認められる場合を陽性とした。

なお、陽性対照として 7, 12-ジメチルベンズ(a)アントラセン (DMBA) を DMSO に溶解して用いた。

#### 試験結果

結果の概要を次頁に表示する。

検体投与群では、DNA 1  $\mu\text{g}$  当り、1 分当りの崩壊量 (dpm) で表されるチミジンの取込量は増加せず、溶媒対照と同程度であった。

一方、陽性対照として用いた DMBA では、DNA 1  $\mu\text{g}$ 、1 分当りの崩壊量が溶媒対照の 2.1 倍に増加した。

以上の結果から、テフルベンズロン原体は不定期 DNA 合成という形で表されるラット肝細胞の DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果の概要

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	培養液 200 $\mu\text{l}$ 中の DNA 量 ( $\mu\text{g}$ )	培養液 200 $\mu\text{l}$ 中の dpm*	DNA 1 $\mu\text{g}$ 当たりの dpm*	
				個別値	平均値 $\pm$ 標準偏差
溶媒対照 (DMSO)		2.8	396	141.4	138.3 $\pm$ 82.7
		3.5	319	91.1	
		3.3	238	72.1	
		2.8	270	96.4	
		0.8	239	298.8	
		2.9	377	130.0	
検 体	1.00	0.8	192	240.0	153.1 $\pm$ 77.3
		1.0	245	245.0	
		1.9	325	171.1	
		3.9	261	66.9	
		2.5	249	99.6	
		3.7	356	96.2	
	3.30	1.9	256	134.7	85.4 $\pm$ 27.4
		4.0	288	72.0	
		4.2	236	56.2	
		3.3	236	71.5	
		4.0	331	82.8	
		3.1	295	95.2	
	10.00	3.0	365	121.7	123.8 $\pm$ 22.5
		2.1	255	121.4	
		2.7	348	128.9	
		5.3	829	156.4	
		3.1	397	128.1	
		3.7	319	86.2	
	33.00	3.3	190	57.6	90.7 $\pm$ 49.9
		4.9	274	55.9	
		3.5	327	93.4	
		2.8	169	60.4	
		1.9	355	186.8	
		2.4	216	90.0	
100.00	2.5	245	98.0	69.3 $\pm$ 19.1	
	4.0	310	77.5		
	3.7	291	78.6		
	4.1	246	60.0		
	5.1	288	56.5		
	5.0	225	45.0		
陽性対照 (DMBA)	25.64	2.1	699	332.9	283.7 $\pm$ 38.1
		1.6	501	313.1	
		2.2	579	263.2	
		1.8	533	296.1	
		2.0	454	227.0	
		2.4	648	270.0	

\*dpm : 1 分当りの崩壊量

(14) 生体の機能に及ぼす影響

1) テフルベンズロンにおける薬理試験

(資料 T-37)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体の純度

① マウスの行動に対する影響

試験動物

ICR 系マウス, 1 群雌雄各 3 匹

7 週齢 (体重 雄 30~40 g, 雌 20~30 g)

試験方法

検体を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し, 0, 19.5, 78.1, 313, 1250 及び 5000mg/kg の用量で腹腔内に投与し, 行動を Irwin の方法に従って 14 日間多元観察した。

試験結果

雄の 1250 及び 5000mg/kg 群の投与後 4 及び 8 時間, 及び雌の 5000mg/kg 群の投与後 2 日に立毛が認められた。その他の項目には, 検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

② 雄ウサギの全身症状に対する影響

試験動物

日本白色種ウサギ, 1 群雄 3 匹 (78.1mg/kg 群は 2 匹)

12 週齢 (体重 2.5~3.0kg)

試験方法

検体を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し, 0, 78.1, 313, 1250 及び 5000mg/kg の用量で経口投与し, 全身症状 (行動, 体性神経系及び自律神経) を 14 日間多元観察した。

試験結果

すべての投与群において, 検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

③ 雄ウサギの呼吸, 血圧及び心電図に対する影響

試験動物

日本白色種ウサギ, 1 群雄 3 匹

12 週齢 (体重 2.5~3.0 kg)

試験方法

検体を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し, ウレタン麻酔下で, 0 及び 5000mg/kg の用量で経口投与し, 呼吸, 血圧及び心電図を観察した。

試験結果

投与後 4 時間まで観察したが, 検体投与に起因すると思われる明確な変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、テフルベンズロン原体の急性毒性作用は極めて弱く、急性中毒発現の可能性の低いことが予想された。

テフルベンズロンの生体機能影響試験の総括表

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	一般状態 (Irwin法)	マウス	腹腔内 (0.5%CMC)	0 19.5 78.1 313 1250 5000	♂♀ 各3匹 /群	♂≥1250 ♀5000	♂313 ♀1250	立毛
	全身症状	ウサギ	経口 (0.5%CMC)	0 78.1 313 1250 5000	♂ 各3匹 /群	-	♂5000	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸 血圧 心電図 (ウレタン麻酔下)	ウサギ	経口 (0.5%CMC)	0 5000	♂ 各3匹 /群	-	♂5000	影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(15) その他

1) マウスにおける4週間の飼料混入投与による亜急性毒性試験 (資料 T-20)

試験機関

報告書作成年 1988年

試験目的 マウス3ヵ月間亜急性毒性試験(資料 T-19)及びマウス発がん性試験(資料 T-25)において認められた肝細胞肥大の発現機序を明らかにするため本試験が実施された。

検体の純度

試験動物 CD-1系マウス 1群雌雄各10匹,

投与開始時5週齢(体重 雄24.7~27.9g, 雌20.5~24.0g)

投与期間 28日間( )

投与方法 検体を1000ppmの濃度で飼料に混入し、28日間にわたって随時摂食させた。対照群の動物には検体を混入しない飼料を同様の期間摂食させた。全試験に必要な検体混入飼料は1度に調製した。

投与量の設定根拠:

試験項目及び結果

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態の変化及び死亡は見られなかった。

体重変化: 全動物の体重を1週間に1回測定した。

1000ppm群の雌で対照群に比べて統計学的に有意な増加抑制がみられたが、偶発的な変化であり、検体投与に起因しない変化と考えられる。1000ppm群の雄は対照群と同程度であった。

摂餌量: 全動物の摂餌量をケージ別(5匹/ケージ)に週1回測定した。

雌雄とも1000ppm群と対照群の摂餌量は同程度であった。

検体摂取量: 体重、摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の通りである。

投与量 (ppm)		1000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	178
	雌	261

(申請者が算出)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

血液学的検査 : 投与終了後に各群の全動物を対象として心臓より採血し赤血球数, 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), 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値を測定した。

1000 ppm 群の雌において, 対照群に比べて統計学的に MCV の低下と MCHC の上昇が見られたが, 生理学的変動範囲内の偶発変化と考えられた。その他の項目について, 1000 ppm 群と対照群の値は雌雄とも同程度であった。

血液生化学検査 : 上記の血液学的検査における同一の検査時期の動物を対象として, その血漿を用いて, グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, アルカリフォスファターゼ, グルコース, 総コレステロール, トリグリセリド, リン脂質, 総蛋白, 無機リン, ナトリウム, カリウム及び塩素イオンを測定した。対照群に比べて 1000 ppm 群の雄でグルコースの低下が, 雌でトリグリセリドの低下が見られたが, 生理的変動範囲内の偶発的な変化と考えられた。

その他の項目について 1000 ppm 群と対照群の値は雌雄とも同程度であった。

肝薬物代謝酵素検査 : 投与終了後の肉眼的病理検査及び臓器重量測定後, 直ちに雌雄各群 5 匹から肝臓の 1 部分を採取し, ミクロソーム分画中のチトクローム P-450 及び P-420 量をミクロソーム蛋白量 (mg/ml) あたりの P-450 及び P-450+P-420 量 (nmol/ml), 及び肝重量 (g) あたりの P-450 及び P-450+P-420 量 (nmol/ml) として測定した。

肝ミクロソーム P-450 及び P-450+P-420 の定量

投与群 (ppm)		0. (対照)		1000	
性 別		雄	雌	雄	雌
P-450	nmol/mg 蛋白量	0.67	0.55	1.03*	0.82
	nmol/g 肝重量	10.70	7.07	25.02*	14.47*
P-450 + P-420	nmol/mg 蛋白量	1.09	0.70	1.39	1.05
	nmol/g 肝重量	17.21	8.63	33.62*	18.45

\* : P<0.05 (t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肝ミクロソーム分画中のチトクローム P-450 は、雌雄とも対照群に比べて 1000 ppm 群で増加傾向にあり、雄のミクロソーム蛋白及び肝単位重量あたりの P-450 量、肝単位重量あたりの P-450+P-420 量及び雌の肝単位重量あたり P-450 量に統計学的に有意な増加が見られた。これらの変化は検体投与に起因する変化と考えられた。

**臓器重量** : 投与終了後に全動物を対象として、解剖ののち肝臓重量を測定した。また、対体重比も算出した。

雌雄とも 1000 ppm 群と対照群の値は同程度であった。

**肉眼的病理検査** : 投与終了後に全動物を対象として検査を行った。

次表に示す通り 1000 ppm 群の雌雄に肝臓の暗調化が見られた。

投与群 (ppm)	0 (対照)		1000	
	雄	雌	雄	雌
肝臓の暗調化	0/10	0/10	6/10**	5/10**

表中の数字は、「陽性動物数/検査動物数」を示す。

\*\* : P<0.01 (Armitage X<sup>2</sup> 検定)

**病理組織学的検査** : 肉眼的病理検査終了後、全動物の肝臓をホルマリン固定後、常法に従い病理標本を作成し、光学顕微鏡により検査した。

同時に、雌雄各群 2 匹の肝臓の一部を採取後、2.5% カコジル酸緩衝グルタルアルデヒド・1% カコジル酸緩衝オスミウム溶液で固定し、常法に従い、電子顕微鏡用病理標本を作成し、検査した。

[光学顕微鏡による検査結果]

いずれの動物にも検体投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

[電子顕微鏡による検査結果]

1000 ppm 群の雄の 2 例中 2 例、雌の 2 例中 1 例に滑面小胞体の軽度な増生及び拡張がみられた。

以上の結果から、テフルベンズロンをマウスに 28 日間飼料混入投与することにより、肝臓の薬物代謝酵素が誘導され、その結果として肝細胞肥大が生じるという、薬物投与に対する適応性変化が起こることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) 肝プロモーション作用についての *in vivo* 短期試験

(資料 T-53)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上のことから、テフルベンズロンは肝発がん二段階モデルに基づく本試験条件において、肝発がんプロモーション作用を有することが示されたが、その作用は弱いと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 2. 混在物及び代謝物

原体中の混在物、動植物及び土壌中における主要代謝物、ならびに光分解物の毒性を検索するため、ラットにおける急性経口毒性試験及び復帰変異原性試験を行った。試験の結果、全化合物とも急性経口毒性は弱く、復帰変異原性も陰性であることが確認された。参考のため、毒性試験に用いた原体中の混在物の分析結果を表3に示した。

表1 毒性試験に用いた混在物及び代謝物の一覧表

化学名	略号	記号	由来
		I	混在物, 加水分解物
			混在物
			混在物
		H	混在物, 加水分解物代謝物 (動物, 土壌)
			混在物
			混在物
			混在物
			混在物
		G	代謝物 (動物, 植物土壌), 加水分解物, 光分解物
		J	加水分解物
			混在物
			混在物
			混在物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表2 混在物及び代謝物の急性経口毒性及び復帰変異原性試験の結果

被験物質		急性経口毒性 (ラット) LD <sub>50</sub> (mg/kg)	復帰変異原性
略号	記号		
	I	♂ : 3161 ♀ : 3335	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
	H	♂ : 1986 ♀ : 1552	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
混合物		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
	G	♂ : 677 ♀ : 703	陰性 (±S-9Mix)
	J	♂ : 6082 ♀ : 5184	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)
		♂♀ : >5000	陰性 (±S-9Mix)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3 毒性試験に用いた原体の分析結果

資料 No.	原体 ロット番号	製剤 (5%乳剤) ロット番号 (含量)	純度 (%)	混在物 (%)																			
T-1	DW44/83	—																					
T-2	DW44/83	—																					
T-3	Ho36/83/1	—																					
T-4	DW44/83	—																					
T-5	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-6	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-7	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-8	Ho36/83/1	—																					
T-9	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-10	Ho36/83/1	—																					
T-11	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-12	DW44/83	610129-1 (5.58)																					
T-13	Ho36/83/1	—																					
T-14	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-15	DW44/83	610129-1 (5.58)																					
T-16	DW44/83	—																					
T-17	DW44/83	610129-1 (5.09)																					
T-18	Ho36/83/1	—																					
T-19	DW44/83	—																					
T-20	DW2/86	—																					
T-21	Ho36/83/1	—																					
T-22	DW44/83	—																					
T-23	DW44/83	—																					
T-24	DW44/83	—																					
T-25	DW44/83	—																					
T-26	DW44/83	—																					
T-27	Ho36/83/2	—																					
T-28	DW44/83	—																					
T-29	Ho36/83/2	—																					
T-30	Ho36/83/2	—																					
T-31	Ho36/83/2	—																					
T-32	DW44/83	—																					
T-33	DW44/83	—																					
T-34	DW44/83	—																					
T-35	Ho36/83/1	—																					
T-36	DW44/83	—																					
T-37	DW44/83	—																					
T-38	21191	—																					
	09006	—																					
T-47	DW44/83	—																					
T-53	DW2/86	—																					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(1) 急性経口毒性

1) (I) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-1)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度 (I),

試験動物 SD系ラット, 1群雌雄各5匹  
6週齢 (体重 雄 173~192 g, 雌 120~148 g)

試験期間 14日間観察

試験方法 検体をオリーブ油に投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 死亡動物及び試験終了時の全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 2, 3, 7, 10 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1479, 1923, 2500, 3250, 4225 5493	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	3161	3335
95%信頼限界	2497~3947	2552~4383
死亡開始時間	投与後 4 時間	
死亡終了時間	投与後 3 日	
症状発現時期	投与後 5 分	
症状消失時期	投与後 3 日	
体重変化	雌雄各投与群で投与後 2~3 日まで減少あるいは増加抑制が認められたが, 以降は雌雄各投与群とも順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	死亡動物では, 肺の暗赤色斑及び脾臓の退色が多数例に, 腎臓の退色が雌 2 例に, 腺胃部分あるいは大腸の暗赤色斑が雌雄各 1 例に認められた。また, 雄 1 例では膀胱の暗赤色と暗赤色液の貯留が認められた。生存動物では, 特記すべき変化は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 1923	

中毒症状としては, 雌雄に関係なく自発運動量の減少あるいは伏臥姿勢, 呼吸粗大, 眼瞼下垂がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 I-2)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 SD 系ラット, 1 群雄雌各 5 匹  
6 週齢 (体重 雄 154~166 g, 雌 120~136 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体をオリーブ油に投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 2, 3, 7, 10 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡例なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-3)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 SD 系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
6 週齢 (体重 雄 148~162 g, 雌 118~130 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体をオリーブ油に投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 2, 3, 7, 10 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡例なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) (H) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-4)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1984 年

検体及び純度 (H),

試験動物 ウィスター系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
若齢動物 (体重 雄 154~176g, 雌 153~168g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体をペトロラタムに投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前 17~18 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 3, 5, 7, 10, 12 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 1500, 1800, 2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	1986	1552
95%信頼限界	1761~2240	1368~1761
死亡開始時間	投与後 23 時間	投与後 6 時間
死亡終了時間	投与後 1 日	投与後 3 日
症状発現時期	投与後 5 分	
症状消失時期	投与後 5 日	
体重変化	雌雄各投与群で, 投与後 3 日まで体重の減少又は増加抑制が認められたが, 以降は順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	死亡動物では, 消化管に刺激性変化 (胃及び小腸粘膜のびらん) が見られた。生存動物では検体投与に起因する変化は見られなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 1500	

中毒症状としては, 各投与群で自発運動量減少, 平伏姿勢及び呼吸困難が認められた。また, 2000 mg/kg 群では血涙及び立毛も認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-5)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 SD 系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
6 週齢 (体重 雄 166~184 g, 雌 118~132 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体をオリーブ油に投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 2, 3, 7, 10 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡なし	
症状発現時期	投与後 2 時間	投与後 2 時間
症状消失時期	投与後 4 時間	投与後 6 時間
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000	

中毒症状としては, 自発運動量の減少がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 I-6)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物

SD 系ラット, 1 群雌雄各 5 匹

6 週齢 (体重 雄 152~168 g, 雌 120~138 g)

試験期間

14 日間観察

試験方法

検体をオリーブ油に投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目

中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 2, 3, 7, 10 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) の混合物のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-7)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 SD系ラット, 1群雌雄各5匹  
6週齢 (体重 雄 142~162 g, 雌 122~132 g)

試験期間 14日間観察

試験方法 検体をオリーブ油に投与液量が 2 ml/100 g 体重となる濃度で懸濁し, 投与前一夜 (約 16 時間) 絶食させた動物に胃ゾンデを用い強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時に全生存動物について, 肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 2, 3, 7, 10 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) (G) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 I-8)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度 (G),

試験動物 SD 系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢 (体重 雄 104.9~117.0 g, 雌 87.5~96.5 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を 0.5% トラガントゴム水溶液に投与液量が 10 ml/kg 体重となる濃度で懸濁し, 投与前日の夕方より絶食させた動物に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 3, 7, 11 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	300, 390, 507, 659, 857, 1114	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	677	703
95%信頼限界	634~722	553~978
死亡開始時間	投与後 2 日	投与後 1 日
死亡終了時間	投与後 4 日	投与後 5 日
症状発現時期	投与後 30 分	投与後 30 分
症状消失時期	投与後 3 日	投与後 4 日
体重変化	投与後 3 日に雌雄の 507mg/kg 以上の投与群で体重の減少又は増加抑制が認められたが, 以降順調に増加した。	
肉眼的病理検査	大部分の死亡例で胃に茶褐色ないし黒色を呈する異常内容物が認められた。また, 脾臓の萎縮, 腎盂の拡張が少数の死亡例で認められた。生存例では腺胃部の肥厚が 1 例認められた。	
病理組織学的検査	代表例として検査した 1114 mg/kg 投与群の雌雄の死亡例に, 胃粘膜の中程度の壊死及び軽度の出血が認められた。生存例には異常は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 507, 雌 390	

中毒症状として, 雌雄の全投与群で自発運動量減少, うずくまり及び横たわりが認められた。他に, 少数例で流涙及び赤色流涙が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9) (J) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 I-9)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体及び純度 (J),

試験動物 SD 系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
5 週齢 (体重 雄 123~144 g, 雌 103~130 g)

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に投与液量が 10 ml/kg 体重となる濃度で懸濁し, 投与前日の夕方より絶食させた動物に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

観察項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 3, 7 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000, 2800, 3900, 5400, 7000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	6082	5184
95%信頼限界	4557~45991	3955~7376
死亡開始時間	投与後 1 日	投与後 6 時間
死亡終了時間	投与後 4 日	投与後 3 日
症状発現時期	投与後 6 時間	投与後 6 時間
症状消失時期	投与後 3 日	投与後 2 日
体重変化	投与後 3 日に 7000 mg/kg 投与群の雄 1 例, 3900 及び 5400 mg/kg 投与群の雌で増加抑制又は減少が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2800	

中毒症状として, 雌雄の 3900 mg/kg 以上の投与群で自発運動減少, 流涎, 紅涙, 振戦及び間代性痙攣が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

10) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 I-10)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 ウィスター系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
体重 雄 188~200 g, 雌 170~189 g

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を Methocel 水溶液に投与液量が 30 ml/kg 体重となる濃度で懸濁し, 投与前 17 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 3, 5, 7, 10, 12 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

11) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 I-11)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 ウィスター系ラット, 1 群雌雄各 5 匹  
体重 雄 171~200 g, 雌 166~189 g

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を 0.25% Methocel 水溶液に投与液量が 30 ml/kg 体重となる濃度で懸濁し, 投与前 17 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 3, 5, 7, 10, 12 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

12) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 I-12)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験動物 ウィスター系ラット, 群雌雄各 5 匹  
体重 雄 179~200 g, 雌 174~189 g

試験期間 14 日間観察

試験方法 検体を 0.25% Methocel 水溶液に投与液量が 30 ml/kg 体重となる濃度で懸濁し, 投与前 17 時間絶食させた動物に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

試験項目 中毒症状及び生死を 14 日間観察し, 試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。体重測定は投与前, 投与後 1, 3, 5, 7, 10, 12 及び 14 日に行った。

試験結果

	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	5000 以上	
死亡	14 日後まで死亡なし	
症状	異常は認められなかった。	
体重変化	順調な増加が認められた。	
肉眼的病理検査	肉眼的異常は認められなかった。	
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 5000	

(2) 遺伝子突然変異原性

1) (I) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-13)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

(I),

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
BP	Benzo(a)pyrene

試験結果

結果を次頁に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, ENNG, 9-AA, 2-AA, BP 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、(I) 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

		(I) の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	—	143 143(143)	36 37(37)	20 19(20)	28 19(24)	14 14(14)
検体	156	—	117 144(131)	29 34(32)	12 14(13)	14 21(18)	9 13(11)
	313	—	139 127(133)	29 30(30)	18 18(18)	18 25(22)	10 5(8)
	625	—	136 153(145)	36 31(34)	23 15(19)	28 27(28)	3 8(6)
	1250	—	145 150(148)	36 27(32)	19 16(18)	27 32(30)	10 4(7)
	2500	—	152 145(149)	35 33(34)	22 19(21)	17 14(16)	11 3(7)
	5000	—	146 137(142)	35 41(38)	21 27(24)	20 21(21)	12 4(8)
陽性 対照	a)	—	495 476(486)	408 403(406)	414 380(397)	326 325(326)	737 880(809)
溶媒 対照	0	+	151 153(152)	15 10(13)	11 20(16)	59 47(53)	21 16(19)
検体	156	+	146 159(153)	17 17(17)	13 17(15)	48 40(44)	23 14(19)
	313	+	147 144(146)	18 17(18)	22 18(20)	58 55(57)	27 17(22)
	625	+	159 179(169)	20 20(20)	33 24(29)	67 58(63)	23 19(21)
	1250	+	163 155(159)	22 17(20)	19 19(19)	50 64(57)	20 21(21)
	2500	+	143 170(157)	22 19(21)	23 13(18)	59 48(54)	10 22(16)
	5000	+	158 169(164)	22 14(18)	26 26(26)	73 63(68)	12 19(16)
陽性 対照	a)	+	1393 1366(1380)	230 211(221)	2069 2089(2079)	444 364(404)	173 144(159)

a) 陽性対照濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )

	TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
—S-9Mix	AF-2 0.01	NaN <sub>3</sub> 0.5	ENNG 2	AF-2 0.1	9-AA 80
+S-9Mix	BP 5	2-AA 2	2-AA 20	BP 5	BP 5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-14)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレート の範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
BP	Benzo(a)pyrene

試験結果

結果を次頁に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレート の濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, ENNG, 9-AA, 2-AA, BP 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、 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果

		の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	—	151	23	10	23	10
			125(138)	35(29)	16(13)	23(23)	8(9)
検体 a	156	—	128	34	14	31	8
			145(137)	37(36)	15(15)	20(26)	7(8)
	313	—	132	30	17	21	7
			134(133)	28(29)	15(16)	28(25)	9(8)
	625	—	153	28	16	13	6
			135(144)	34(31)	22(19)	17(15)	3(5)
	1250	—	130	23	12	18	3
			134(132)	38(31)	22(17)	21(20)	9(6)
	2500	—	137	31	8	21	9
			143(140)	29(30)	17(13)	24(23)	6(8)
	5000	—	117	22	9	19	8
			130(124)	29(26)	11(10)	21(20)	4(6)
陽性 対照	b)	—	570	474	410	572	973
			593(582)	403(439)	458(434)	500(536)	761(867)
溶媒 対照	0	+	148	17	29	56	23
			126(137)	16(17)	20(25)	48(52)	22(23)
検体 a	156	+	127	20	30	53	18
			154(141)	19(20)	42(36)	69(61)	15(17)
	313	+	153	16	37	63	11
			159(156)	15(16)	24(31)	63(63)	20(16)
	625	+	132	14	30	58	16
			140(136)	11(13)	20(25)	67(63)	25(21)
	1250	+	143	17	40	56	17
			155(149)	9(13)	37(39)	66(61)	21(19)
	2500	+	164	24	35	44	14
			141(153)	17(21)	39(37)	54(49)	21(18)
	5000	+	166	10	25	50	14
			152(159)	15(13)	30(28)	49(50)	19(17)
陽性 対照	b)	+	1557	287	1599	629	262
			1715(1636)	225(256)	1791(1695)	565(597)	267(265)

a) 検体処理したすべてのプレートで検体の結晶化が観察された。

b) 陽性対照濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )

	TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
-S-9Mix	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
	0.01	0.5	2	0.1	80
+S-9Mix	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
	5	2	20	5	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) の細菌を用いる復帰変異試験 (資料 I-15)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

純度及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレート の範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
BP	Benzo(a)pyrene

試験結果

結果を次頁に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, ENNG, 9-AA, 2-AA, BP 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、  
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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

		の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	—	130	21	13	29	7
			127(129)	19(20)	15(14)	25(27)	8(8)
検体 a	156	—	171	35	22	30	7
			159(165)	30(33)	21(22)	20(25)	8(8)
	313	—	161	27	16	15	5
			152(157)	31(29)	14(15)	31(23)	14(10)
	625	—	140	23	22	13	11
			123(132)	28(26)	11(17)	31(22)	7(9)
	1250	—	148	29	13	31	11
138(143)			28(29)	10(12)	26(29)	7(9)	
2500	—	138	24	17	15	6	
		156(147)	29(27)	16(17)	22(19)	9(8)	
5000	—	122	24	9	26	13	
		141(132)	23(24)	14(12)	27(27)	7(10)	
陽性 対照	b)	—	712	359	333	593	674
			740(726)	362(361)	349(341)	634(614)	440(557)
溶媒 対照	0	+	188	14	20	57	20
			157(173)	18(16)	25(23)	52(55)	15(18)
検体 a	156	+	164	18	17	53	18
			148(156)	23(21)	20(19)	49(51)	25(22)
	313	+	178	15	19	51	23
			161(170)	16(16)	15(17)	57(54)	17(20)
	625	+	146	14	32	54	22
			155(151)	20(17)	21(27)	67(61)	20(21)
	1250	+	167	19	20	68	24
129(148)			16(18)	21(21)	74(71)	15(20)	
2500	+	175	20	23	50	25	
		159(167)	16(18)	22(23)	55(53)	29(27)	
5000	+	164	21	22	77	15	
		174(169)	15(18)	16(19)	65(71)	17(16)	
陽性 対照	b)	+	1613	138	1541	598	264
			1496(1555)	134(136)	1489(1515)	657(628)	235(250)

a) 検体処理の 625  $\mu$ g/プレート以上の濃度でプレート上に検体の結晶化が認められた。

b) 陽性対照濃度 ( $\mu$ g/プレート)

	TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
-S-9Mix	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
	0.01	0.5	2	0.1	80
+S-9Mix	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
	5	2	20	5	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4) (H) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-16)

試験機関

報告書作成年 1984 年

検体及び純度 (H),

試験方法 ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) を用い、ラットの肝臓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 の方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。1000  $\mu\text{g}$ /プレート以上の投与量では抗菌性が強く見られたので、投与量を 25~1000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 6 濃度とし、確認試験を含む 3 試験を行った。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
2AA	2-Aminoanthracene
9-AA	9-Aminoacridine
DAUN	Daunomycin
ENNG	N-Ethyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine
MMS	Methyl methane sulfonate
MNNG	N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
2-NF	2-Nitrofluorene
4-NP	4-Nitro-1,2-phenylene diamine

試験結果 結果を次頁以降に示した。

検体の各種指標菌株に対する抗菌性が、S-9Mix 存在下及び非存在下で最高投与量である 1000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度において認められた。

検体は、代謝活性化を含め抗菌性が見れなかった最高投与量である 500  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた 2-AA, 9-AA, DAUN, ENNG, MMS, MNNG, 2-NF, 4-NP 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、(H) 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

第1回目試験			(H) の Ames						
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)						
			塩基対置換型		フレームシフト型				
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538		
溶媒 対照 (DMSO)	0	—	164	20	24	3	16		
			144	18	35	6	17		
			144	15	25	3	8		
			167	17	26	6	16		
			171	25	35	6	—		
			141	24	26	4	18		
			157	11	22	7	14		
			148(155 $\pm$ 1 2)	30(20 $\pm$ 6)	20(27 $\pm$ 6)	13(6 $\pm$ 3)	16(15 $\pm$ 3)		
検体	25	—	136	23	24	7	15		
			136	22	19	4	19		
			133	13	28	4	18		
			100(126 $\pm$ 1 8)	24(21 $\pm$ 5)	28(25 $\pm$ 4)	9(6 $\pm$ 2)	13(16 $\pm$ 3)		
	50	—	144	15	28	11	22		
			128	19	35	3	12		
			131	15	20	7	17		
			178(145 $\pm$ 2 3)	14(16 $\pm$ 2)	22(26 $\pm$ 7)	7(7 $\pm$ 3)	16(17 $\pm$ 4)		
	125	—	131	31	19	11	18		
			165	13	27	7	12		
			106	24	22	9	14		
			156(140 $\pm$ 2 7)	24(23 $\pm$ 7)	15(21 $\pm$ 5)	4(8 $\pm$ 3)	11(14 $\pm$ 3)		
250	—	146	23	26	3	15			
		149	18	22	2	17			
		119	20	20	4	24			
		127(135 $\pm$ 1 5)	19(20 $\pm$ 2)	22(23 $\pm$ 3)	6(4 $\pm$ 2)	11(17 $\pm$ 5)			
500	—	128	16	23	6	12			
		125	18	18	5	13			
		126	25	37	5	9			
		95(119 $\pm$ 16 )	14(18 $\pm$ 5)	22(25 $\pm$ 8)	5(5 $\pm$ 1)	14(12 $\pm$ 2)			
1000	—	16	18	0	BG	0	BG		
		0	7	0	0	0	0		
		0	11	0	0	0	0		
		38(14 $\pm$ 18)	18(14 $\pm$ 5)	0	0	0	0		

BG : his<sup>-</sup>株のコロニー (毒性, 多数のピン先大コロニー)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目試験			(H) の Ames				
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒 対照 (DMSO)	0	+	211	22	33	8	25
			179	27	37	7	28
			190	22	40	3	24
			193	24	29	8	17
			211	31	24	14	35
			201	19	38	14	25
			211	28	28	9	33
			224(203 $\pm$ 1 5)	25(25 $\pm$ 4)	46(34 $\pm$ 7)	13(10 $\pm$ 4)	20(26 $\pm$ 6)
			検体	25	+	185	17
202	24	41				11	30
200	20	56				13	28
226(203 $\pm$ 1 7)	25(22 $\pm$ 4)	42(44 $\pm$ 9)				13(12 $\pm$ 2)	34(30 $\pm$ 3)
50	+	209				22	56
		189		31	52	5	31
		209		18	35	11	28
		193(200 $\pm$ 1 1)		18(22 $\pm$ 6)	55(50 $\pm$ 10)	12(11 $\pm$ 4)	26(29 $\pm$ 2)
		125		+	193	25	60
213	35				44	11	42
209	29				60	12	36
214(207 $\pm$ 1 0)	26(29 $\pm$ 5)				52(54 $\pm$ 8)	7(10 $\pm$ 2)	19(32 $\pm$ 10)
250	+	202		42	31	11	36
		185		22	61	7	23
		223		27	47	8	34
		207(204 $\pm$ 1 6)	30(30 $\pm$ 9)	47(45 $\pm$ 13)	7(8 $\pm$ 2)	27(30 $\pm$ 6)	
		500	+	196	23	47	9
193	18			28	7	27	
194	17			41	13	38	
169(188 $\pm$ 1 3)	28(22 $\pm$ 5)			46(41 $\pm$ 9)	9(10 $\pm$ 3)	34(32 $\pm$ 5)	
1000	+	135	13	6	4	13	
		148	13	7	8	9	
		106	14	5	5	15	
		122(128 $\pm$ 1 8)	19(15 $\pm$ 3)	6(6 $\pm$ 1)	6(6 $\pm$ 2)	13(13 $\pm$ 3)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目試験			(H) の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒 対照	DMSO	0	-	(155 $\pm$ 12)*	(20 $\pm$ 6)	(27 $\pm$ 6)	(6 $\pm$ 3)	(15 $\pm$ 3)
			+	(203 $\pm$ 15)	(25 $\pm$ 4)	(34 $\pm$ 7)	(10 $\pm$ 4)	(26 $\pm$ 6)
	エタノール	0	-				(7 $\pm$ 3)	
	水	0	-			(46 $\pm$ 29)		
陽性 対照	2AA (DMSO)	1.0	-	(161 $\pm$ 12)	(23 $\pm$ 7)	(27 $\pm$ 3)	(8 $\pm$ 3)	(16 $\pm$ 2)
		1.0	+	(505 $\pm$ 28)	(136 $\pm$ 12)	(746 $\pm$ 67)	(54 $\pm$ 11)	(671 $\pm$ 35)
	9-AA (エタノール)	20.0	-				(23 $\pm$ 4)	
		50.0	-				(80 $\pm$ 35)	
	DAUN (水)	2.0	-			(515 $\pm$ 103)		
	ENNG (DMSO)	2.0	-	(633 $\pm$ 25)				
		10.0	-		(1505 $\pm$ 175)			
	MMS (DMSO)	500	-	(1776 $\pm$ 53)				
	MNNG (DMSO)	4.0	-		(3133 $\pm$ 178)			
	2-NF (DMSO)	2.0	-			(348 $\pm$ 76)		
		5.0	-					(592 $\pm$ 36)
	4-NP (DMSO)	10.0	-					(189 $\pm$ 12)
20.0		-					(310 $\pm$ 15)	

\* 4 連にて実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目試験			(H) の Ames							
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)							
			塩基対置換型		フレームシフト型					
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538			
溶媒 対照 (DMSO)	0	—	172	11	19	6	22			
			136	—	27	15	9			
			211	8	18	12	12			
			161	12	18	4	14			
			134	13	19	23	16			
			146	9	19	8	22			
			150	9	20	11	16			
			159 (159 $\pm$ 2 5)	12 (11 $\pm$ 2)	26 (21 $\pm$ 4)	15 (12 $\pm$ 6)	28 (17 $\pm$ 6)			
			検体	25	—	102	15	16	7	14
						174	13	18	13	15
163	17	16				17	9			
138 (144 $\pm$ 3 2)	13 (15 $\pm$ 2)	20 (18 $\pm$ 2)				12 (12 $\pm$ 4)	14 (13 $\pm$ 3)			
50	—	150				13	23	13	12	
		130				20	27	8	—	
		—				16	20	6	9	
		163 (148 $\pm$ 1 7)				11 (15 $\pm$ 4)	18 (22 $\pm$ 4)	4 (8 $\pm$ 4)	9 (10 $\pm$ 2)	
125	—	220				13	19	14	15	
		158				8	23	14	15	
		159	11	14	8	11				
		146 (171 $\pm$ 3 3)	17 (12 $\pm$ 4)	26 (21 $\pm$ 5)	6 (11 $\pm$ 4)	14 (14 $\pm$ 2)				
250	—	168	—	15	9	19				
		158	9	15	18	14				
		144	11	24	9	8				
		144 (154 $\pm$ 1 2)	6 (9 $\pm$ 3)	19 (18 $\pm$ 4)	12 (12 $\pm$ 4)	11 (13 $\pm$ 5)				
500	—	156	14	25	7	11				
		133	6	13	3	7				
		96	5	18	3	3				
		123 (127 $\pm$ 2 5)	3 (7 $\pm$ 5)	22 (20 $\pm$ 5)	4 (4 $\pm$ 2)	12 (8 $\pm$ 4)				
1000	—	81	BG	0	BG	0	BG	0	BG	
		79	0	0	0	0				
		9	0	0	0	0				
		47 (54 $\pm$ 34)	0	0	0	0				

BG : his 株のコロニー (毒性, 多数のピン先大コロニー)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目試験			(H) の Ames				
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538
溶媒 対照 (DMSO)	0	+	198	15	51	14	19
			177	15	48	16	18
			200	17	55	8	38
			174	12	-	8	19
			216	9	37	7	15
			244	15	48	6	27
			201	16	49	7	41
			172(198 $\pm$ 2 4)	20(15 $\pm$ 3)	29(45 $\pm$ 9)	6(9 $\pm$ 4)	15(23 $\pm$ 12)
検体	25	+	204	9	58	19	53
			194	15	48	12	39
			213	12	48	12	35
			218(207 $\pm$ 1 1)	15(13 $\pm$ 3)	42(49 $\pm$ 7)	16(15 $\pm$ 3)	46(43 $\pm$ 8)
	50	+	172	16	75	24	47
			191	14	48	8	44
			239	14	46	15	29
			190(198 $\pm$ 2 9)	13(14 $\pm$ 1)	53(56 $\pm$ 13)	11(15 $\pm$ 7)	37(39 $\pm$ 8)
	125	+	220	13	56	15	24
			208	15	51	13	47
			183	18	47	16	22
			247(215 $\pm$ 2 7)	13(15 $\pm$ 2)	60(54 $\pm$ 6)	6(13 $\pm$ 5)	23(29 $\pm$ 12)
250	+	238	14	79	14	13	
		202	9	75	20	35	
		273	19	49	9	4	
		207(230 $\pm$ 3 3)	15(14 $\pm$ 4)	44(62 $\pm$ 18)	15(15 $\pm$ 5)	15(17 $\pm$ 13)	
500	+	185	9	33	11	19	
		186	11	30	4	23	
		190	13	29	5	19	
		161(181 $\pm$ 1 3)	9(11 $\pm$ 2)	48(35 $\pm$ 9)	8(7 $\pm$ 3)	17(20 $\pm$ 3)	
1000	+	148	2	24	0	BG 4	
		152	4	17	0	2	
		202	3	12	0	2	
		158(165 $\pm$ 2 5)	3(3 $\pm$ 1)	19(18 $\pm$ 5)	0	8(4 $\pm$ 3)	

BG : his<sup>-</sup>株のコロニー (毒性, 多数のピン先大コロニー)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目試験			(H) の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)					
			塩基対置換型		フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	TA1538	
溶媒 対照	DMSO	0	—	(159 $\pm$ 25)	(11 $\pm$ 2)	(21 $\pm$ 4)	(12 $\pm$ 6)	(17 $\pm$ 6)
			+	* (198 $\pm$ 24)	(15 $\pm$ 3)	(45 $\pm$ 9)	(9 $\pm$ 4)	(23 $\pm$ 12)
	エタノール	0	—				(19 $\pm$ 12)	
	水	0	—			(23 $\pm$ 11)		
陽性 対照	2AA	1.0	—	(180 $\pm$ 17)	(11 $\pm$ 3)	(21 $\pm$ 4)	(12 $\pm$ 4)	
	(DMSO)	1.0	+	(444 $\pm$ 54)	(108 $\pm$ 12)	(600 $\pm$ 35)	(114 $\pm$ 17)	(766 $\pm$ 26)
	9-AA	20.0	—				(40 $\pm$ 15)	
	(エタノール)	50.0	—				(409 $\pm$ 63)	
	DAUN (水)	2.0	—			(1054 $\pm$ 202)		
	ENNG	2.0	—	(464 $\pm$ 37)				
	(DMSO)	10.0	—		(1590 $\pm$ 211)			
	MMS (DMSO)	500	—	(1571 $\pm$ 247)				
	MNNG (DMSO)	4.0	—		(3336 $\pm$ 123)			
	2-NF (DMSO)	2.0 5.0	— —			(357 $\pm$ 15)		(622 $\pm$ 52)
4-NP (DMSO)	10.0 20.0	— —					(220 $\pm$ 17) (347 $\pm$ 60)	

\* 4 連にて実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

確認試験			(H) の Ames			
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)			
			プレート法		プレインキュベーション法	
			TA98	TA1538	TA98	TA1538
溶媒 対照 (DMSO)	0	+	40	27	29	16
			53	33	40	18
			41	22	35	34
			36	24	30	16
			40	15	45	28
			40	30	33	28
			42	22	40	33
			27 (40 $\pm$ 7)	26 (25 $\pm$ 6)	28 (35 $\pm$ 6)	33 (26 $\pm$ 8)
			検体	25	+	60
53	39	45				41
58	34	51				42
40 (53 $\pm$ 9)	60 (48 $\pm$ 13)	50 (49 $\pm$ 3)				37 (40 $\pm$ 2)
50	+	66		35	46	34
		48		51	55	45
		57		48	81	39
		52 (56 $\pm$ 8)		55 (47 $\pm$ 9)	57 (60 $\pm$ 15)	42 (40 $\pm$ 5)
75	+	61		55	53	55
		61		41	48	39
		58		30	48	36
		38 (55 $\pm$ 11)		36 (41 $\pm$ 11)	42 (48 $\pm$ 5)	50 (45 $\pm$ 9)
100	+	52		48	65	37
		42		58	31	22
		53		51	71	51
		37 (46 $\pm$ 8)		60 (54 $\pm$ 6)	42 (52 $\pm$ 19)	28 (35 $\pm$ 13)
125	+	57		30	42	38
		55		42	59	44
		66	33	45	38	
		42 (55 $\pm$ 10)	15 (30 $\pm$ 11)	38 (46 $\pm$ 9)	37 (39 $\pm$ 3)	
150	+	70	33	46	41	
		56	46	45	19	
		48	49	45	31	
		57 (58 $\pm$ 9)	47 (44 $\pm$ 7)	47 (46 $\pm$ 1)	38 (32 $\pm$ 10)	
200	+	44	36	33	23	
		66	55	26	44	
		49	44	40	34	
		44 (51 $\pm$ 10)	41 (44 $\pm$ 8)	41 (35 $\pm$ 7)	34 (34 $\pm$ 9)	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

確認試験			(H) の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)					
			プレート法		プレインキュベーション法			
			TA98	TA1538	TA98	TA1538		
検体	250	+	44	31	29	BG	17	
			75	33	31		22	
			84	35	36		39	
			70 (68 $\pm$ 17)	31 (33 $\pm$ 2)	27 (31 $\pm$ 4)		27 (26 $\pm$ 9)	
	300	+	55	38	28	BG	19	
			53	50	34		34	
			36	40	31		25	
			55 (50 $\pm$ 9)	47 (44 $\pm$ 6)	36 (32 $\pm$ 4)		16 (24 $\pm$ 8)	
	350	+	45	35	30	BG	BG	BG
			37	39	34		27	
			36	38	18		BG	
			47 (41 $\pm$ 6)	23 (39 $\pm$ 8)	38 (30 $\pm$ 9)		23 (25 $\pm$ 3)	
	400	+	41	37	0	BG	13	BG
			41	45	2		25	
			40	29	27		18	
			41 (41 $\pm$ 1)	43 (39 $\pm$ 7)	2 (10 $\pm$ 14)		17 (18 $\pm$ 5)	
	450	+	72	26	0		BG	
			61	24	BG		24	
			42	36	0		BG	
			39 (54 $\pm$ 16)	30 (29 $\pm$ 5)	0		BG	
	500	+	48	29	0	BG	0	BG
			45	26	0		7	
			55	36	0		28	
			47 (49 $\pm$ 4)	38 (32 $\pm$ 6)	15		0	

BG : his 株のコロニー (毒性, 多数のピン先大コロニー)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

確認試験				(H) の Ames			
薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値 $\pm$ 標準偏差)				
			プレート法		プレインキュベーション法		
			TA98	TA1538	TA98	TA1538	
溶媒 対照	DMSO	0	+	(40 $\pm$ 7)	(25 $\pm$ 6)	(35 $\pm$ 6)	(26 $\pm$ 8)
	水	0	-	(27 $\pm$ 9)		(27 $\pm$ 3)	
陽性 対照	2-AA	1.0	-	(29 $\pm$ 5)	(20 $\pm$ 5)	(25 $\pm$ 5)	(22 $\pm$ 5)
	(DMSO)	1.0	+	(536 $\pm$ 69)	(692 $\pm$ 87)	(542 $\pm$ 92)	(459 $\pm$ 79)
	DAUN (水)	2.0	-	(716 $\pm$ 245)		(653 $\pm$ 83)	
	2-NF	2.0	-	(908 $\pm$ 45)		(1070 $\pm$ 45)	
	(DMSO)	5.0	-		(1059 $\pm$ 201)		(1336 $\pm$ 155)
	4-NP	10.0	-		(645 $\pm$ 382)		(664 $\pm$ 90)
(DMSO)	20.0	-		(754 $\pm$ 131)		(945 $\pm$ 118)	

\* : 4 連にて実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-17)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 156~5000  $\mu$ g/プレート の範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
BP	Benzo(a)pyrene

試験結果

結果を次頁に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu$ g/プレート の濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, ENNG, 9-AA, 2-AA, BP 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、 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 果

		の Ames					
薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	-	164	24	18	12	10
			154(159)	28(26)	14(16)	19(16)	6(8)
検体	156	-	121	35	18	22	10
			125(123)	31(33)	19(19)	26(24)	5(8)
	313	-	120	26	18	19	8
			153(137)	28(27)	16(17)	13(16)	5(7)
	625	-	135	36	21	25	8
			157(146)	28(32)	13(17)	14(20)	7(8)
	1250	-	160	27	13	15	5
			131(146)	36(32)	12(13)	26(21)	5(5)
	2500	-	144	32	12	21	13
			128(136)	24(28)	20(16)	20(21)	11(12)
	5000	-	117	33	11	19	11
			141(129)	23(28)	16(14)	23(21)	12(12)
陽性 対照	a)	-	425	441	430	330	768
			429(427)	410(426)	441(436)	317(324)	578(673)
溶媒 対照	0	+	150	18	21	55	14
			146(148)	12(15)	15(18)	61(58)	22(18)
検体	156	+	156	19	14	74	20
			151(154)	22(21)	29(22)	66(70)	17(19)
	313	+	167	11	13	47	18
			134(151)	17(14)	11(12)	58(53)	19(19)
	625	+	133	15	13	51	13
			154(144)	12(14)	22(18)	64(58)	25(19)
	1250	+	111	10	19	52	22
			127(119)	14(12)	28(24)	56(54)	17(20)
	2500	+	131	14	11	57	17
			163(147)	13(14)	27(19)	48(53)	16(17)
	5000	+	152	9	11	59	16
			151(152)	19(14)	13(12)	60(60)	19(18)
陽性 対照	a)	+	1411	220	1956	612	236
			1432(1422)	215(218)	2048(2002)	635(624)	258(247)

a) 陽性対照濃度 ( $\mu$ g/プレート)

	TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
-S-9Mix	AF-2	NaN <sub>3</sub>	ENNG	AF-2	9-AA
	0.01	0.5	2	0.1	80
+S-9Mix	BP	2-AA	2-AA	BP	BP
	5	2	20	5	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) の細菌を用いる復帰変異試験 (資料 I-18)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 156~5000  $\mu$ g/プレート の範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
BP	Benzo(a)pyrene

試験結果

結果を次頁に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu$ g/プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, ENNG, 9-AA, 2-AA, BP 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、  
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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	-	160 195(178)	36 37(37)	26 21(24)	31 23(27)	5 9(7)
検体	156	-	177 196(187)	41 42(42)	16 12(14)	22 19(21)	7 7(7)
			313	-	154 147(151)	36 32(34)	20 14(17)
	625	-	171 181(176)	35 36(36)	12 13(13)	25 29(27)	8 11(10)
			1250	-	142 155(149)	32 29(31)	18 23(21)
	2500	-	173 164(169)	30 25(28)	17 28(23)	26 24(25)	9 8(9)
			5000	-	142 189(166)	39 22(31)	14 15(15)
陽性 対照	a)	-	762 795(779)	419 419(419)	682 661(672)	566 630(598)	716 618(667)
溶媒 対照	0	+	176 179(178)	26 14(20)	18 29(24)	51 67(59)	15 9(12)
検体	156	+	182 154(168)	10 24(17)	22 19(21)	50 58(54)	15 15(15)
			313	+	146 186(166)	17 13(15)	21 24(23)
	625	+	173 168(171)	15 16(16)	22 24(23)	71 60(66)	15 14(15)
			1250	+	179 150(165)	19 19(19)	23 26(25)
	2500	+	157 156(157)	14 16(15)	17 17(17)	50 58(54)	12 13(13)
			5000	+	194 186(190)	15 12(14)	24 16(20)
陽性 対照	a)	+	1345 1315(1330)	155 162(159)	1825 1674(1750)	657 565(611)	135 146(141)
a) 陽性対照濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	TA98	TA1537
-S-9Mix			AF-2 0.01	NaN <sub>3</sub> 0.5	ENNG 2	AF-2 0.1	9-AA 80
+S-9Mix			BP 5	2-AA 2	2-AA 20	BP 5	BP 5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) の混合物の細菌を用いる復帰変異試験 (資料 I-19)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

#### 検体及び純度

#### 試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレート の範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
BP	Benzo(a)pyrene

#### 試験結果

結果を次頁に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレート の濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, ENNG, 9-AA, 2-AA, BP 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、 の混合物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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

の混合物の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	—	153 151(152)	35 21(28)	15 17(16)	20 28(24)	5 8(7)
検体	156	—	147 136(142)	33 31(32)	14 18(16)	30 18(24)	7 9(8)
			313	—	152 144(148)	35 32(34)	19 14(17)
	625	—			139 133(136)	35 34(35)	22 17(20)
			1250	—	142 143(143)	28 32(30)	15 26(21)
	2500	—			164 145(155)	18 23(21)	21 18(20)
			5000	—	133 156(145)	29 26(28)	14 20(17)
陽性 対照	a)	—			617 656(637)	440 504(472)	321 386(354)
溶媒 対照	0	+	156 201(179)	14 24(19)	22 13(18)	49 55(52)	14 17(16)
検体	156	+	197 172(185)	19 16(18)	16 22(19)	54 51(53)	22 12(17)
			313	+	193 154(174)	18 14(16)	15 13(14)
	625	+			144 155(150)	24 23(24)	10 11(11)
			1250	+	157 138(148)	16 14(15)	14 15(15)
	2500	+			151 179(165)	14 16(15)	19 11(15)
			5000	+	155 181(168)	20 18(19)	16 13(15)
陽性 対照	a)	+			1582 1352(1467)	227 230(229)	1593 1621(1607)
a) 陽性対照濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
—S-9Mix			AF-2 0.01	NaN <sub>3</sub> 0.5	ENNG 2	AF-2 0.1	9-AA 80
+S-9Mix			BP 5	2-AA 2	2-AA 20	BP 5	BP 5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) (G) の細菌を用いる復帰変異試験 (資料 I-20)

試験機関 [GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度 (G),

試験方法 ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。予備試験の結果、投与量 2000  $\mu\text{g}$ /プレート以上では抗菌性が強く見られたので、投与量は 10~2000  $\mu\text{g}$ /プレートとした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene

試験結果 結果を次頁以降に示した。

検体の各種指標菌株に対する抗菌性が、S-9Mix 非存在下では、500  $\mu\text{g}$ /プレートより、S-9Mix 存在下では 1000  $\mu\text{g}$ /プレート以上の濃度で認められた。検体では、代謝活性化を含め、全投与濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, 9-AA, 2-AA 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、(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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

(G) の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	—	90	14	18	16	7
			109(100)	25(20)	32(25)	26(21)	6(7)
検体	10	—	94	21	32	29	8
			102(98)	21(21)	21(27)	27(28)	9(9)
	20	—	102	18	20	25	9
			111(107)	22(20)	21(21)	27(26)	7(8)
	50	—	128	14	19	14	4
			90(109)	31(23)	23(21)	17(16)	8(6)
	100	—	115	21	19	27	10
			89(102)	15(18)	23(21)	28(28)	6(8)
	200	—	92	13	22	14	6
			120(106)	12(13)	24(23)	25(20)	8(7)
	500	—	50*	2*	18	8	0*
			70*(60)	1*(2)	21(20)	10(9)	2*(1)
	1000	—	20*	0*	11*	0*	0*
			16*(18)	0*(0)	13*(13)	0*(0)	0*(0)
	2000	—	0*	0*	0*	0*	0*
			0 <sup>b</sup> (0)	0*(0)	0*(0)	0*(0)	0*(0)
陽性 対照	a)	—	370	279	302	283	557
			267(319)	188(234)	344(323)	242(263)	897(772)

a) は次頁の陽性対照濃度の項を参照のこと。

b) : プレート上に結晶が析出している状態。

\* : 抗菌性が認められる状態。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(G) の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	+	101	5	14	35	16
			79(90)	8(7)	15(15)	44(40)	12(14)
検体	10	+	94	11	21	42	13
			98(96)	9(10)	24(23)	51(47)	21(17)
	20	+	103	13	16	47	21
			108(106)	11(12)	22(19)	32(40)	26(24)
	50	+	99	8	26	40	17
			103(101)	14(11)	27(27)	49(45)	18(18)
	100	+	110	6	21	38	16
			104(107)	8(7)	15(18)	43(41)	18(17)
200	+	120	6	17	40	10	
		122(121)	12(9)	18(18)	36(38)	12(11)	
500	+	108	8	22	33	5	
		120(114)	9(9)	23(23)	35(34)	5(5)	
1000	+	32*	0*	17	30	0*	
		15*(24)	0*(0)	23(20)	35(33)	0*(0)	
2000	+	0*	0*	0*	0*	0*	
		0*(0)	0*(0)	0*(0)	0*(0)	0*(0)	
陽性 対照	a)	+	243	81	876	738	425
			208(226)	84(83)	763(820)	982(860)	514(470)

\*: 抗菌性が認められる状態。

a) 陽性対照濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )

	TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
-S-9Mix	AF-2	$\text{NaN}_3$	AF-2	AF-2	9-AA
	0.01	0.5	0.02	0.1	80
+S-9Mix	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	2	2	10	2	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9) (J) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-21)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

(J),

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は 100~5000  $\mu\text{g}$ /プレート の範囲の 6 濃度とした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
AF-2	2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide
NaN <sub>3</sub>	Sodium azide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene

試験結果

結果を次頁以降に示した。

検体の各種指標菌株に対する抗菌性が、S-9Mix 存在下で最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度で認められた。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 5000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度においても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, 9-AA, 2-AA 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、(J) 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

(J) の Ames

薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	—	109	26	12	21	9
			95(102)	20(23)	22(17)	29(25)	8(9)
検体	100	—	115	17	14	18	5
			97(106)	15(16)	16(15)	26(22)	4(5)
	200	—	125	18	16	22	5
			106(116)	21(20)	15(16)	29(26)	8(7)
	500	—	133	20	15	23	13
			120(127)	17(19)	15(15)	20(22)	6(10)
	1000	—	106	24	28	19	5
			123(115)	20(22)	19(24)	32(26)	7(6)
	2000	—	107	17	12	25	6
			121(114)	18(18)	14(13)	30(28)	18(12)
	5000	—	97	6	7	20	9
			90(94)	13(10)	18(13)	33(27)	6(8)
陽性 対照	a)	—	488	190	687	362	158
			491(490)	270(230)	640(664)	342(352)	313(236)

a) は次頁の陽性対照濃度の項を参照のこと。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(J) の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒 対照	0	+	102 104(103)	17 12(15)	20 26(23)	53 45(49)	15 21(18)
検体	100	+	88 107(98)	8 11(10)	11 13(12)	34 40(37)	23 14(19)
	200	+	97 88(93)	5 9(7)	15 20(18)	49 48(49)	17 17(17)
	500	+	117 100(109)	11 11(11)	14 13(14)	46 50(48)	14 15(15)
	1000	+	118 97(108)	12 5(9)	17 18(18)	38 46(42)	22 15(19)
	2000	+	112 119(116)	15 8(12)	19 13(16)	51 28(40)	9 14(12)
	5000	+	0 <sup>P*</sup> 0 <sup>P*</sup> (0)	0 <sup>*</sup> 0 <sup>*</sup> (0)	30 <sup>P</sup> 17 <sup>P</sup> (24)	37 <sup>P</sup> 41 <sup>P</sup> (39)	4 <sup>*</sup> 0 <sup>*</sup> (2)
	陽性 対照	a)	+	488 491(490)	45 42(44)	711 680(696)	678 651(645)

P: プレート上に結晶が析出している状態。

\*: 抗菌性が認められる状態。

a) 陽性対照濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )

	TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
-S-9Mix	AF-2 0.01	NaN <sub>3</sub> 0.5	AF-2 0.02	AF-2 0.1	9-AA 80
+S-9Mix	2-AA 2	2-AA 2	2-AA 10	2-AA 2	2-AA 5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

10) のサルモネラ菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-22)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA100 及び TA98 株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMF (N,N-ジメチルフォルムアミド) を用いた。第 1 回目試験において S-9Mix 非存在下では 2000  $\mu$ g/プレートで、S-9Mix 存在下で 1000  $\mu$ g/プレートでプレート上での検体の結晶析出が著しく評価不可能であったので、投与量は S-9Mix 非存在下で 0.01~2000  $\mu$ g/プレート、S-9Mix 存在下で 0.01~1000  $\mu$ g/プレートとした。

なお、陽性対照として以下の化合物を DMSO に溶解して用いた。

略号	化学名
MNNG	1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine
2-NF	2-Nitrofluorene
4-NQO	4-Nitroquinoline-1-oxide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
B(a)P	Benzo(a)pyrene
EM	Emodin

試験結果

結果を次頁以降に示した。

検体の各種指標菌株に対する抗菌性が、S-9Mix 非存在下及び存在下ともにかなり低濃度域まで認められた。検体では代謝活性化を含め、最高投与量である 2000  $\mu$ g/プレートにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG, 2-NF, 4-NQO, 9-AA, 2-AA, B(a)P 及び EM 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、  
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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

第1回目		の Ames								
薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100		TA1535		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	—	94	(128)	26	(20)	48	(36)	5	(9)
			126		18		33		16	
			164		16		28		6	
溶媒 対照	0	—	95	(87)	24	(20)	20	(21)	3	(5)
			94		19		25		10	
			73		18		19		2	
検体	10	—	40 §	(46)	20 §	(17)	20 §	(21)	5 §	(2)
			37 §		5 §		19 §		1 §	
			61 §		26 §		25 §		0 §	
	100	—	74 §	(69)	16 §	(11)	44 §	(35)	6 §	(4)
			48 §		2 §		33 §		1 §	
			85 §		16 §		28 §		6 §	
	500	—	59 §	(66)	3 § P	(5)	20 § P	(24)	13 § P	(7)
			67 §		4 § P		19 § P		4 § P	
			72 §		9 § P		33 § P		3 § P	
	1000	—	46 §	(58)	11+	(15)	36+	(35)	5+	(6)
			56 §		22+		41+		4+	
			73 §		11+		29+		10+	
2000	—	36 §	(32)	3+	(6)	33+	(23)	2+	(3)	
		36 §		7+		18+		4+		
		23 §		8+		17+		4+		
MNNG	2.5	—	864	(858)	895	(770)	56	(42)	6	(9)
			896		778		34		6	
			813		636		37		14	
2-NF	10	—	1011	(903)	44	(29)	>2000		116	(121)
			827		22		>2000		130	
			872		20		>2000		116	

P : プレート上に結晶が析出している状態, + : 結晶の折出が著しい為, 評価不可能  
§ : 抗菌性が認められる状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目		の Ames								
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100		TA1535		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	—	82	(128)	11	(11)	30	(36)	4	(7)
			145		12		46		9	
			156		9		33		8	
溶媒 対照	0	—	115	(117)	18	(22)	17	(23)	3	(3)
			120		28		26		2	
			115		19		26		5	
検体	0.01	—	140	(129)	14	(13)	29	(30)	7	(6)
			119		12		35		5	
			129		14		25		6	
	0.1	—	124	(123)	14 §	(13)	38	(30)	3 §	(5)
			129		19 §		24		7 §	
			116		6 §		27		6 §	
	1	—	128 §	(126)	8 §	(8)	34 §	(31)	4 §	(5)
			135 §		6 §		29 §		4 §	
			116 §		9 §		30 §		6 §	
10	—	77 § P	(72)	2 § P	(4)	38 § P	(22)	2 § P	(2)	
		81 § P		4 § P		8 § P		1 § P		
		59 § P		5 § P		20 § P		4 § P		
50	—	25 §	(29)	5 §	(4)	17 §	(12)	1 §	(1)	
		16 §		4 §		8 §		0 §		
		45 §		3 §		11 §		1 §		
100	—	85 § P	(84)	8 § P	(6)	34 § P	(37)	5 § P	(5)	
		85 § P		1 § P		38 § P		4 § P		
		81 § P		8 § P		39 § P		5 § P		
4-NQO	1	—	>2000		171	(148)	523	(572)		
			>2000		149		634			
			>2000		124		560			
9-AA	100	—						329	(277)	
								245		
								258		

P : プレート上に結晶が析出している状態

§ : 抗菌性が認められる状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第3回目			の Ames							
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100		TA1535		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	—	101	(105)	17	(16)	33	(31)	5	(6)
			124		20		27		7	
			90		10		33		5	
溶媒 対照	0	—	92	(88)	7	(8)	19	(29)	6	(6)
			88		8		33		9	
			83		8		35		4	
検体	0.01	—	100	(125)	22	(14)	33	(30)	4	(6)
			126		9		31		6	
			148		12		26		8	
	0.05	—	108	(102)	4	(8)	24	(22)	3	(5)
			78		9		14		7	
			119		11		27		4	
	0.1	—	133 §	(109)	18 §	(19)	36	(32)	7 §	(5)
			96		19 §		33		4 §	
			97 §		20 §		28		3 §	
	0.5	—	96 §	(80)	9 §	(10)	24 §	(22)	5 §	(6)
			83 §		7 §		25 §		4 §	
			62 §		15 §		17 §		8 §	
	1	—	118 §	(111)	17 §	(14)	33 §	(33)	8 §	(6)
			94 §		16 §		26 §		7 §	
			120 §		8 §		40 §		2 §	
	5	—	4 §	(2)	3 §	(2)	7 §	(5)	5 §	(10)
			1 §		1 §		0 §		19 §	
			1 §		2 §		7 §		5 §	
10	—	32 §	(37)	4 §	(4)	18 §	(20)	0 §	(0)	
		39 §		6 §		17 §		0 §		
		39 §		2 §		26 §		0 §		
4-NQO	1	—	>2000		104	(109)	522	(523)		
			>2000		126		506			
			>2000		97		542			
9-AA	100	—						164	(145)	
								120		
								152		

§ : 抗菌性が認められる状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目			の Ames							
薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100		TA1535		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	+	156	(152)	13	(11)	88	(93)	4	(7)
			139		11		94		6	
			160		10		97		11	
溶媒 対照	0	+	130	(131)	15	(10)	63	(53)	9	(10)
			124		9		52		15	
			138		7		45		6	
検体	1	+	132	(130)	9	(9)	53	(48)	7	(9)
			137		10		40		14	
			122		9		52		5	
	10	+	138	(149)	10	(11)	51	(51)	6	(7)
			148		16		50		9	
			160		8		51		7	
	50	+	88 §	(90)	4 §	(5)	28 §	(37)	1 §	(2)
			89 §		5 §		37 §		1 §	
			94 §		5 §		45 §		4 §	
	100	+	126 §	(91)	6 §	(9)	44 §	(47)	4 §	(4)
			84 §		11 §		55 §		1 §	
			64 §		9 §		42 §		7 §	
500	+	72 § P	(62)	6 § P	(6)	30 § P	(33)	1 § P	(1)	
		69 § P		7 § P		40 § P		0 § P		
		45 § P		4 § P		30 § P		3 § P		
1000	+	94+	(100)	4+	(4)	45+	(48)	4 § P	(5)	
		88+		6+		48+		2 § P		
		119+		3+		51+		8 § P		
2-AA	0.5	+	371	(335)			245	(272)		
			312				335			
			323				235			
2.5	+			259	(268)			221	(198)	
				285				212		
				260				161		
0.5	+	165	(155)			50	(43)			
		149				41				
		150				38				
2.5	+			16	(16)			9	(10)	
				20				10		
				12				11		

P: プレート上に結晶が析出している状態, +: 結晶の析出が著しい為、評価不可能  
§: 抗菌性が認められる状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目		の Ames								
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100		TA1535		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	+	137	(121)	5	(6)	75	(77)	9	(10)
			104		11		84		6	
			121		2		72		15	
溶媒 対照	0	+	80	(98)	4	(6)	57	(63)	4	(4)
			108		11		69		4	
			105		4		63		3	
検体	0.01	+	121	(104)	7	(6)	86	(84)	6	(5)
			86		7		88		8	
			106		5		79		2	
	0.1	+	145	(112)	11	(10)	90	(78)	11	(10)
			103		10		66		8	
			89		9		78		C	
	1	+	97	(108)	7	(7)	75	(69)	4	(6)
			121		7		69		7	
			106		7		64		8	
10	+	127	(120)	9	(7)	88	(78)	11 §	(9)	
		104		9		83		12 §		
		128		4		64		5 §		
50	+	85 §	(65)	1 §	(2)	40 §	(48)	1 §	(1)	
		52 §		1 §		20 §		2 §		
		58 §		3 §		85 §		1 §		
100	+	108 §	(106)	2 § P	(7)	80 § P	(63)	4 § P	(3)	
		P		6 § P		62 § P		3 § P		
		88 § P		12 § P		48 § P		3 § P		
		122 § P								
2-AA	0.5	+	300	(251)			351	(281)		
			238				243			
			215				249			
2.5	+			175	(178)			95	(106)	
				155				127		
				203				97		

§ : 抗菌性が認められる状態

P : プレート上に結晶が析出している状態

C : 汚染

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第3回目			の Ames							
薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100		TA1535		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	+	101	(128)	9	(8)	42	(51)	5	(7)
			145		6		52		9	
			139		8		60		8	
溶媒 対照	0	+	103	(97)	5	(6)	50	(43)	5	(8)
			92		6		35		9	
			95		8		45		9	
検体	0.01	+	102	(109)	10	(8)	46	(46)	9	(7)
			106		6		42		8	
			119		8		49		4	
	0.1	+	102	(128)	8	(8)	48	(42)	6	(7)
			135		11		39		5	
			146		5		38		11	
	1	+	134	(113)	5	(5)	35	(40)	15	(13)
			100		4		47		12	
			105		6		39		13	
	10	+	95	(124)	6	(7)	42	(45)	3	(4)
			134		9		47		6	
			142		7		47		2	
20	+	106 §	(116)	9 §	(9)	35 §	(37)	13 §	(9)	
		103 §		7 §		40 §		7 §		
		138 §		12 §		37 §		8 §		
30	+	148 §	(136)	6 §	(6)	37 §	(43)	7 §	(6)	
		144 §		6 §		46 §		3 §		
		116 §		7 §		45 §		7 §		
B(a)P	5	+	920	(921)	21	(16)	675	(697)	154	(144)
			924		15		682		117	
			920		13		734		161	
EM	10	+	257	(251)	8	(10)	66	(64)	320	(312)
			255		11		58		337	
			241		12		68		280	

§ : 抗菌性が認められる状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

11) の大腸菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-23)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

トリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMF (N,N-ジメチルフォルムアミド) を用いた。第 1 回目試験において投与量 500 及び 100  $\mu$ g/プレートで抗菌性が見られたので、投与量を S-9Mix 非存在下で 0.005~500  $\mu$ g/プレート、S-9Mix 存在下で 0.01~500  $\mu$ g/プレートとした。

なお、陽性対照として以下の化合物を DMSO に溶解し、用いた。

略号	化学名
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
2-AA	2-Aminoanthracene

試験結果

結果を次頁以降に示した。

検体では、代謝活性化を含め、最高投与量である 500  $\mu$ g/プレートにおいても復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG 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、 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目		の Ames			
薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)			
		WP2uvrA (塩基対置換型)			
		-S-9Mix		+S-9Mix	
無処理 対照	0	20	(19)	16	(22)
		17		22	
		20		28	
溶媒 対照	0	15	(16)	22	(20)
		19		22	
		14		17	
検体	0.01	15	(20)	15	(16)
		18		18	
		27		16	
	0.1	16	(19)	18	(22)
		15		22	
		25		26	
	1	15	(21)	36	(25)
		30		23	
		19		15	
10	19	(20)	25	(26)	
	15		28		
	25		24		
50	15	(15)	20	(20)	
	13		17		
	17		22		
100	14P	(21)	19P	(21)	
	25P		22P		
	24P		22P		
500	28P	(23)	25P	(21)	
	23P		22P		
	17P		17P		
ENNG	2.5	753	(722)		
		680			
		734			
2-AA	5			499	(505)
				493	
				523	

P: プレート上に結晶が析出している状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目		の Ames			
薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)			
		WP2uvrA (塩基対置換型)			
		-S-9Mix		+S-9Mix	
無処理 対照		24	(21)	19	(27)
		16		34	
		23		27	
溶媒 対照		24	(16)	25	(24)
		9		23	
		14		24	
検体	0.005	28	(21)		
		15			
		20			
	0.01	24	(25)	20	(25)
		26		26	
		25		28	
	0.05	23	(23)		
		26			
		20			
	0.1	20	(18)	17	(17)
		18		20	
		15		15	
	0.5	22	(22)		
		22			
		22			
1	18	(18)	16	(24)	
	24		25		
	12		32		
5	27	(26)			
	30				
	20				
10	26P	(21)	27P	(29)	
	16P		37P		
	20P		22P		
50			31	(30)	
			29		
			30		
100			25P	(25)	
			29P		
			21P		
ENNG	2.5	398	(480)		
		623			
		419			
2-AA	5			531	(580)
				562	
				647	

P: プレート上に結晶が析出している状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

12) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-24)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は S-9Mix 非存在で 0.1 ~ 5000  $\mu$ g/プレート又は 10 ~ 5000  $\mu$ g/プレート, S-9Mix 存在下で 10 ~ 5000  $\mu$ g/プレートとした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
MNNG	1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine
2-NF	2-Nitrofluorene
4-NQO	4-Nitroquinoline-1-oxide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
B(a)P	Benzo(a)pyrene
EM	Emodin

試験結果

結果を次頁以降に示した。

検体では、代謝活性化を含め最高投与量である 5000  $\mu$ g/プレートにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG, MNNG, 2-NF, 4-NQO, 9-AA, 2-AA, B(a)P 及び EM 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、 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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果

第1回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			TA100	TA1535	TA1535*	WP2uvrA	TA98	TA1537		
無処理 対照		—	96 (100)	11 (14)		24 (20)	33 (32)	10 (8)		
			99	16		18	36	5		
			104	14		17	28	9		
溶媒 対照		—	126 (120)	13 (14)	48 (42)	20 (19)	26 (25)	7 (6)		
			128	13	53	13	19	3		
			105	15	26	24	30	7		
0.1	—		103 (110)	13 (12)	38 (48)		38 (32)	11 (11)		
			110	11	44		31	12		
			116	11	63		28	11		
1	—		106 (111)	15 (16)	53 (54)		22 (25)	7 (7)		
			124	14	52		26	6		
			102	19	57		27	8		
10	—		115 (114)	12 (12)	43 (59)	22 (22)	30 (28)	2 (3)		
			95	14	69	22	31	3		
			133	9	64	22	22	5		
50	—		107 (107)	14 (13)	29 (38)	12 (14)	24 (28)	11 (8)		
			99	10	39	13	29	11		
			115	15	46	17	30	3		
検体 100	—		107P (112)	11P (14)	62P (50)	23P (23)	29P (35)	6P (7)		
			127P	16P	48P	28P	37P	6P		
			101P	16P	39P	17P	40P	8P		
500	—		71P (91)	8P (9)	44P (51)	26P (18)	18P (24)	4P (6)		
			95P	11P	58P	13P	26P	4P		
			108P	7P	C	14P	28P	9P		
1000	—		122P (110)	11P (15)	46P (50)	20P (23)	34P (33)	17P (17)		
			92P	11P	45P	17P	41P	9P		
			116P	22P	60P	31P	24P	25P		
5000	—					14P (15)				
						16P				
						15P				
4-NQO	1	—	>2000	19 (33)	107 (111)		655 (593)			
			>2000	39	106		584			
			>2000	42	120		539			
9-AA	100	—						286 (337)		
								356		
								370		
ENNG	2.5	—				486 (472)				
						438				
						493				

P: プレート上に結晶が析出している状態, C: 汚染, \*: TA1535 について再試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			TA100		TA1535		WP2uvrA		TA98		TA1537	
無処理 対照	—	—	108	(117)	35	(36)	9	(14)	28	(26)	8	(8)
			122		42		15		18		9	
			122		30		17		33		7	
溶媒 対照	—	—	138	(123)	28	(27)	15	(16)	24	(22)	6	(6)
			130		25		17		25		4	
			102		29		17		18		7	
検体	10	—	129	(124)	25	(27)	16	(14)	24	(25)	2	(5)
			115		19		15		30		7	
			129		37		12		22		5	
	50	—	116	(107)	29	(29)	13	(12)	15	(18)	2	(3)
			115		34		8		20		3	
			90		25		15		20		3	
	100	—	131P	(123)	20P	(19)	20P	(22)	29P	(27)	8P	(7)
			121P		22P		22P		33P		5P	
			116P		14P		25P		20P		8P	
500	—	138P	(119)	17P	(30)	15P	(18)	24P	(21)	5P	(4)	
		124P		34P		20P		20P		4P		
		96P		38P		18P		18P		3P		
1000	—	118P	(131)	20P	(21)	12P	(12)	35P	(28)	1P	(3)	
		145P		19P		11P		31P		4P		
		131P		23P		13P		19P		3P		
5000	—					19P	(17)					
						16P						
						15P						
MNNG	2.5	—	>2000		>2000				37	(37)	9	(8)
			>2000		>2000				40		5	
			>2000		>2000				33		9	
2-NF	10	—	>2000		30	(33)			955	(859)	120	(118)
			>2000		40				782		107	
			>2000		29				840		126	
ENNG	2.5	—					>2000					
							>2000					
							>2000					

P : プレート上に結晶が析出している状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)									
			塩基対置換型				フレームシフト型					
			TA100		TA1535		WP2uvrA		TA98		TA1537	
無処理 対照		+	122	(131)	13	(13)	26	(27)	45	(58)	8	(7)
			126		16		29		53		8	
			145		11		27		77		6	
溶媒 対照		+	104	(99)	12	(14)	35	(26)	55	(60)	8	(10)
			95		18		23		57		8	
			99		13		20		68		15	
検体	10	+	99	(96)	7	(13)	29	(22)	57	(57)	8	(10)
			91		17		18		62		9	
			99		14		20		53		13	
	50	+	99	(100)	14	(11)	25	(21)	50	(55)	6	(7)
			107		7		20		64		9	
			94		11		17		52		7	
	100	+	142	(135)	14	(14)	26	(20)	44	(44)	18	(13)
			139		13		20		48		6	
			125		14		15		40		14	
500	+	115P	(106)	15P	(13)	22P	(21)	53P	(46)	5P	(9)	
		96P		11P		18P		36P		16P		
		106P		13P		23P		50P		7P		
1000	+	128P	(133)	11P	(12)	20P	(18)	60P	(65)	16P	(10)	
		133P		12P		22P		59P		9P		
		138P		13P		13P		75P		5P		
5000	+					28P	(23)					
						19P						
						22P						
2-AA	0.5	+	239	(218)					116	(105)		
			218						101			
			197						97			
	2.5	+			316	(301)					123	(145)
					256						167	
					331						144	
	5	+					275	(276)				
							248					
							305					
	0.5	-	103	(112)					23	(31)		
			106						31			
			127						40			
	2.5	-			13	(13)					12	(13)
					14						16	
					12						12	

P: プレート上に結晶が析出している状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)									
			塩基対置換型					フレームシフト型				
			TA100		TA1535		WP2uvrA	TA98		TA1537		
無処理 対照		+	104	(109)	14	(12)	17	(21)	62	(58)	9	(8)
			105		10		24		59		8	
			117		13		22		53		6	
溶媒 対照		+	105	(110)	15	(12)	30	(24)	62	(51)	11	(8)
			123		10		29		52		7	
			102		11		14		39		6	
検体	10	+	96	(97)	15	(12)	33	(24)	48	(46)	12	(9)
			91		8		20		42		8	
			103		14		19		49		7	
	50	+	93	(105)	9	(10)	19	(18)	50	(53)	5	(8)
			123		11		19		56		12	
			100		9		15		53		8	
	100	+	103	(95)	14	(13)	16	(16)	47	(52)	6	(7)
			93		13		11		61		8	
			90		13		20		47		7	
500	+	99P	(115)	11P	(10)	16P	(18)	67P	(61)	14P	(12)	
		123P		5P		16P		63P		13P		
		122P		14P		22P		52P		8P		
1000	+	119P	(126)	4P	(7)	24P	(22)	64P	(61)	13P	(13)	
		130P		7P		19P		68P		12P		
		128P		11P		22P		52P		C		
5000	+					20P	(18)					
						17P						
						16P						
B(a)P	5	+	683	(657)	18	(22)			648	(659)	192	(170)
			627		29				613		195	
			660		18				716		124	
EM	10	+	201	(213)	8	(8)			70	(59)	327	(320)
			195		9				51		335	
			244		8				55		299	
2-AA	5	+					424	(451)				
							453					
							477					

P: プレート上に結晶が析出している状態

C: 汚染

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

13) の細菌を用いる復帰変異試験

(資料 I-25)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1986 年

検体及び純度

試験方法

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓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 らの方法で、変異原性を検定した。

検体を溶解するため DMSO を用いた。投与量は S-9Mix 非存在で 0.1 ~ 5000  $\mu$ g/プレート, S-9Mix 存在下で 10 ~ 5000  $\mu$ g/プレートとした。

なお、陽性対照として以下の化合物を用いた。

略号	化学名
ENNG	N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine
MNNG	1-Methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine
2-NF	2-Nitrofluorene
4-NQO	4-Nitroquinoline-1-oxide
9-AA	9-Aminoacridine
2-AA	2-Aminoanthracene
B(a)P	Benzo(a)pyrene
EM	Emodin

試験結果

結果を次頁以降に示した。

検体では、代謝活性化を含め最高投与量である 5000  $\mu$ g/プレートにおいても、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG, MNNG, 2-NF, 4-NQO, 9-AA, 2-AA, B(a)P 及び EM 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、  
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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結果  
第1回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)											
			塩基対置換型							フレームシフト型				
			TA100		TA1535		TA1535*		WP2uvrA		TA98	TA1537		
無処理 対照	0	—	108	(105)	13	(14)			24	(20)	26	(29)	6	(7)
			107		18				18		25		8	
			101		11				17		36		8	
溶媒 対照	0	—	140	(121)	14	(19)	6	(11)	20	(19)	22	(25)	8	(7)
			110		24		15		13		24		8	
			113		19		12		24		30		6	
	0.1	—	128	(134)	17	(15)	15	(13)			36	(30)	9	(6)
			120		16		13				26		5	
			154		13		12				27		3	
	1	—	137	(132)	20	(15)	16	(17)			33	(32)	8	(7)
			128		9		22				31		3	
			131		15		13				33		9	
	10	—	108	(126)	14	(13)	13	(16)	22	(19)	28	(27)	5	(6)
			125		11		17		16		34		6	
			145		15		17		20		20		8	
	50	—	138	(120)	8	(13)	19	(18)	12	(17)	29	(29)	5	(8)
			116		16		20		14		24		7	
			106		14		16		24		34		11	
検体	100	—	123P	(128)	19P	(16)	21P	(17)	29P	(26)	26P	(26)	7P	(9)
			139P		12P		14P		24P		28P		9P	
			121P		C		17P		24P		24P		10P	
	500	—	121P	(121)	18P	(14)	15P	(11)	14P	(25)	16P	(24)	8P	(7)
			103P		17P		8P		26P		28P		4P	
			138P		8P		10P		34P		28P		8P	
	1000	—	120P	(121)	16P	(13)	8P	(6)	16P	(19)	21P	(23)	7P	(8)
			118P		11P		6P		29P		26P		10P	
			124P		12P		5P		13P		23P		6P	
	5000	—							18P	(16)				
									18P					
									12P					
4-NQO	1	—	>2000		42	(40)	122	(118)			694	(656)		
			>2000		37		104				631			
			>2000		42		128				643			
9-AA	100	—											152	(154)
													143	
													167	
ENNG	2.5	—							486	(472)				
									438					
									493					

P: プレート上に結晶が析出している状態, C: 汚染, \*: TA1535 について再試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)											
			塩基対置換型							フレームシフト型				
			TA100		TA1535		TA1535*		WP2uvrA		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	—	122	(119)	12	(10)			9	(14)	42	(41)	4	(7)
			134		9				15		40		7	
			100		10				17		41		9	
溶媒 対照	0	—	131	(121)	10	(8)	30	(26)	15	(16)	39	(35)	7	(8)
			105		7		18		17		35		6	
			126		7		30		17		30		10	
検体	0.1	—					24	(23)						
							28							
							18							
	1	—					26	(24)						
							16							
							30							
	10	—	102	(113)	8	(7)	22	(24)	12	(19)	47	(43)	10	(7)
			135		8		25		22		44		7	
			102		5		24		24		38		5	
	50	—	106	(104)	8	(7)	32	(29)	13	(17)	36	(43)	12	(8)
			108		7		24		20		44		9	
			99		6		31		18		48		4	
100	—	117P	(111)	10P	(8)	32P	(31)	12P	(15)	60P	(50)	6P	(6)	
		121P		7P		36P		16P		46P		4P		
		95P		6P		26P		16P		44P		8P		
500	—	115P	(109)	11P	(8)	22P	(19)	17P	(19)	39P	(42)	4P	(8)	
		92P		8P		15P		16P		46P		6P		
		119P		5P		20P		23P		40P		14P		
1000	—	135P	(127)	7P	(9)	15P	(15)	18P	(19)	27P	(33)	7P	(7)	
		122P		14P		14P		20P		32P		8P		
		125P		7P		16P		19P		41P		7P		
5000	—							12P	(15)					
								16P						
								16P						
MNNG	2.5	—	409	(411)	53	(49)	>2000				47	(44)	5	(8)
			397		44		>2000				48		13	
			426		49		>2000				38		6	
2-NF	10	—	>2000		3	(6)					>2000		124	(117)
			>2000		5						>2000		114	
			>2000		9						>2000		114	
ENNG	2.5	—					>2000							
							>2000							
							>2000							

P: プレート上に結晶が析出している状態

\*: TA1535 について再試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第1回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			TA100		TA1535		WP2uvrA		TA98		TA1537	
無処理 対照	0	+	93	(96)	18	(15)	26	(27)	51	(49)	6	(9)
			94		15		29		47		15	
			100		13		27		50		6	
溶媒 対照	0	+	124	(115)	13	(12)	35	(26)	51	(44)	6	(7)
			103		11		23		48		8	
			117		13		20		34		8	
検体	10	+	98	(103)	9	(10)	25	(23)	64	(60)	8	(10)
			105		11		17		59		13	
			107		11		27		57		9	
	50	+	98	(98)	16	(16)	18	(23)	68	(58)	17	(13)
			90		16		26		61		8	
			105		16		25		45		14	
	100	+	103P	(100)	17P	(16)	26P	(28)	67P	(53)	12P	(8)
			102P		12P		28P		41P		4P	
			95P		19P		31P		52P		7P	
500	+	95P	(104)	13P	(15)	20P	(24)	55P	(56)	11P	(9)	
		115P		17P		27P		56P		8P		
		103P		16P		26P		56P		7P		
1000	+	120P	(138)	11P	(15)	12P	(14)	53P	(58)	12P	(13)	
		160P		17P		9P		66P		13P		
		134P		17P		21P		56P		13P		
5000	+					15P	(17)					
						18P						
						18P						
2-AA	0.5	+	219	(210)					31	(25)		
			235						22			
			175						22			
2.5	+			241	(240)					131	(123)	
				221						124		
				258						113		
5	+					275	(276)					
						248						
						305						
0.5	-	159	(135)					128	(117)			
		119						103				
		127						120				
2.5	-			11	(11)					9	(7)	
				13						5		
				9						6		

P: プレート上に結晶が析出している状態

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

第2回目

の Ames

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)									
			塩基対置換型						フレームシフト型			
			TA100		TA1535		WP2uvrA		TA98		TA1537	
無処理 対照		+	103	(108)	16	(13)	17	(21)	34	(43)	7	(9)
			121		13		24		45		10	
			101		11		22		50		9	
溶媒 対照		+	98	(100)	15	(12)	30	(24)	50	(44)	11	(9)
			95		9		29		39		9	
			107		12		14		42		8	
検体	10	+	138	(122)	11	(11)	26	(22)	55	(53)	17	(11)
			118		11		20		57		9	
			111		11		20		46		8	
	50	+	101	(99)	9	(11)	27	(23)	39	(46)	C	(7)
			103		13		25		53		5	
			92		11		18		46		8	
	100	+	127	(115)	12	(12)	15	(21)	49	(49)	9	(9)
			103		12		27		52		8	
			115		11		22		45		9	
500	+	105P	(102)	14P	(10)	18P	(19)	55P	(49)	14P	(10)	
		99P		7P		19P		52P		8P		
		103P		9P		20P		41P		7P		
1000	+	134P	(134)	8P	(10)	20P	(18)	69P	(70)	11P	(11)	
		149P		10P		15P		74P		6P		
		120P		12P		20P		68P		16P		
5000	+					13P	(15)					
						16P						
						17P						
B(a)P	5	+	692	(672)	18	(19)			723	(711)	160	(128)
			679		18				714		105	
			645		20				697		119	
EM	10	+	184	(189)	19	(16)			46	(53)	321	(277)
			195		C				56		267	
			188		13				57		243	
2-AA	5	+					424	(451)				
							453					
							477					

P: プレート上に結晶が析出している状態

C: 汚染