

## 2. 原体混在物および代謝物を用いた試験成績

### 2-1. 急性毒性

#### 1) 急性経口毒性

(1)

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 38)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

〔GLP対応〕

報告書作成年：1999年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、6週齢

体重：雄 162.0±3.4g、雌 121.0±5.7g、一群雌雄各3または5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を5%アラビアゴム水溶液で懸濁液にし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000, 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後1時間から開始 投与後2日に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、反応性の低下および肛門周囲の汚染が観察された。

体重には、異常な変化はみられず、また、剖検所見においても異常は認められなかった。

(2) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 39)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[G.L.P対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度： %
- 試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、7週齢  
 体重：雄 183.8±7.4g、雌 157.3±4.3g、一群雌雄各5匹
- 試験期間： 14日間観察
- 試験方法： 検体を Tween 80 で懸濁液にし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間まで絶食した。
- 試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 300, 500, 800, 1250, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 1788 ( - ) * 雌 1587 ( - ) *
死亡開始および終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に消失
症状発現および消失時間	投与直後から発現 投与後5日に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄 500 雌 300
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 800 雌 800

\* 95%信頼限界は算出できなかった。

中毒症状としては、間代性痙攣、よろめき歩行、脱力、後肢麻痺、昏睡、尿付着、眼周囲に赤色付着物が観察された。

体重は、投与1日後に800 mg/kg以上で体重減少が認められたが、2日後以降は異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(3) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 40)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、7週齢

体重：雄 204.2±7.2 g、雌 158.3±3.7g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を Tween 80 で懸濁液にし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1, 2, 3, 7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は、観察されなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・急毒 〉

(4) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.41)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、7週齢

体重：雄 181.3±5.1 g、雌 147.1±4.7 g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を Tween 80 で懸濁液にし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 300, 500, 800, 1250, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 1250 - 2000
死亡開始および終了時間	投与後1日から開始 投与後2日に消失
症状発現および消失時間	投与後30分から発現 投与後1日に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄 800 雌 500
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 800 雌 800

中毒症状としては、よろめき歩行、脱力、後肢麻痺、昏睡、流涎が観察された。

体重は、投与1日後に雌の2000 mg/kgの1例に体重減少が認められたが、以後増加した。また、その他の動物には異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・急毒 〉

(5) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 42)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS 系ラット、7 週齢

体重：雄 184.0±4.6 g、雌 156.7±5.6g、一群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体を Tween 80 で懸濁液にし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与 3 時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 1, 2, 3, 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 300, 500, 800, 1250, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	投与後 3 時間に発現 投与 2 日後に終了
症状発現および消失時間	投与後 1 時間から開始 投与後 2 日に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄 300 雌 800
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 300 雌 1250

中毒症状としては、よろめき歩行および脱力が観察された。

体重では、投与 1 日後に減少が認められたが、生存動物では投与 2 日後以降異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物において肝臓の肥大が認められたが、その他の動物には異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・急毒 〉

(6) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 43)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

(GLP対応)

報告書作成年：1999年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、7週齢

体重：雄 205.3±9.6 g、雌 157.1±5.6g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を Tween 80 で懸濁液にし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1、2、3、7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は、観察されなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(7) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 44)

試験実施機関：Safepharma Laboratories Ltd. (イギリス)

〔GLP対応〕

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、8～12週齢

体重：雄 200～235g、雌 200～241g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3～4時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 250, 354, 500, 707, 1000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	雄 637 (555-732) 雌 483 (408-572)
死亡開始および終了時間	投与後30分以内から開始 投与後1日に終了
症状発現および消失時間	投与後30分以内から発現 投与後5日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 500 雌 354

中毒症状としては、運動失調、下痢、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難および爪先歩行が観察された。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物において肺出血、肝臓の暗色化、腎臓の暗色化、消化管粘膜の出血、胃の非腺部上皮の腐肉形成および小腸の出血が認められたが、生存動物では異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(8) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 45)

試験実施機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年 : 2000 年

検体の純度 : %

試験動物 : Crj:CD(SD)IGS 系ラット、8~12週齢

体重 : 雄 212 ~ 242 g、雌 222 ~ 229 g、一群雌雄各5匹

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3~4時間後まで絶食した。

試験項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後30分から発現 投与後4日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、うずくまりおよび立毛が観察された。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では異常が認められなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(9) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 46)

試験実施機関：Safepharma Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、8～12週齢

体重：雄 201～253g、雌 206～238g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3～4時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 353, 707, 1000, 1414, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	雄 1356 (958 - 1472) 雌 909 (743 - 1898)
死亡開始および終了時間	投与後1日から開始 投与後7日に消失
症状発現および消失時間	投与後30分から発現 投与後13日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 707 雌 353

中毒症状としては、運動失調、下痢、脱水症、利尿、四肢の蒼白、痩身、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、眼、口、鼻部周囲の汚れ、振戦および開脚歩行/爪先歩行が観察された。

体重には、異常な変化はみられなかった。

死亡あるいは瀕死動物の剖検では、肺出血、異常な赤色肺、肝臓の暗色化・淡色化・蒼白化、腎臓の暗色化、胃内の白色物質が認められたが、観察期間終了時の生存動物における剖検では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(10) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 47)

試験実施機関：Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

(GLP対応)

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、8～12週齢

体重：雄 213～251g、雌 222～232g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3～4時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後30分から発現 投与後1日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、うずくまりが観察された。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・急毒 〉

(11) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 48)

試験実施機関：Safepharma Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、8～12週齢

体重：雄 210～232g、雌 210～230g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3～4時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例はなかった
症状発現および消失時間	投与後1日から発現 投与後3日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、うずくまり、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、利尿、眼、口、鼻部の周囲の汚れおよび爪先歩行が観察された。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では異常が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(12) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 49)

試験実施機関：Safeparm Laboratories Ltd. (株) (リ)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、8～12週齢

体重：雄 206～222g、雌 206～230g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3～4時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は、観察されなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では異常が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・急毒 )

(13) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 50)

試験実施機関：Safeparm Laboratories Ltd. (伊 予)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物： Crj:CD(SD)IGS系ラット、8～12週齢

体重：雄 202～232g、雌 202～215g、一群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

試験方法： 検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3～4時間後まで絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	投与後1日に開始 投与後2日に終了
症状発現および消失時間	投与後1日から発現 投与後3日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 < 2000 雌 2000

中毒症状としては、運動失調、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難および眼、口、鼻部の周囲の汚れが認められた。

体重には、異常な変化はみられなかった。

死亡した雄(1例)の剖検で認められた異常は、肺出血、肝臓の暗色化、脾臓の淡色化、腎臓の暗色化、消化管粘膜の淡色化、胃の非腺部上皮の腐肉形成であった。試験終了時に屠殺した動物の剖検所見では異常が認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(関連物質 ラット・28日間)

## 2-2. 反復経口投与毒性

のラットを用いた28日間の反復経口投与毒性試験

(資料No. 51)

試験実施機関: 日本曹達(株) 小田原研究所  
[GLP対応]

報告書作成年: 2000年

目的: 原体混在物であるとともに植物代謝物である の毒性評価の一環として実施し、7アクリピムの28日間反復経口投与毒性試験(資料 No. 17)と比較・検討した。

検体純度: %

試験動物: Crj:SD(SD)系ラット(SPF)、一群雌雄各5匹、開始時6週齢(個別飼育)

試験期間: 4週間(1999年10月20日~1999年11月18-19日)

投与方法: 検体を溶媒を用いずに、0、200、2000および20000 ppmの濃度で飼料に混入し、4週間にわたって随時摂食させた。検体は飼料中にて冷凍保存下で5週間安定であることから、一括調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日1回観察した。

全ての投与群において、死亡および毒性症状の発現は認められなかった。

体重変化; 投与開始時およびその後は1週間に1回すべての動物の体重を測定した。

20000 ppm群(雄)の投与1日目の体重に統計学的に有意な低下がみられが、それ以降は、投与による影響はみられなかった。雌については、投与期間を通して統計学的に有意な変化は認められなかった。体重増加量において、雌の全投与群で対照群に比べて減少がみられたが、統計学的な有意差は認められず、また用量相関性も明らかでないことから投与による変化とは考え難い。

性別	雄			雌		
	投与量(ppm)	200	2000	20000	200	2000
Day 0	100	100	100	100	100	100
Day 1	100	99	↓ 96	99	98	96
Day 28	98	100	101	94	95	95
Gain(0-28)	95	100	103	82	83	85

Dunnctt-検定 ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質 ラット・28日間 )

摂餌量および摂餌効率; 週1回すべての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を計算した。

20,000 ppm群の雌雄に摂餌量の統計学的に有意な低下が投与1日目にみられた。摂餌効率でも同群の雌雄の投与1日目に統計学的に有意な低値がみられた。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	200	2000	20000	200	2000	20000
Day 0-1	99	94	↓68	91	85	↓68
Day 27-28	94	100	99	87	92	103

Dunnett-検定 ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	16.3	162.5	1547.3
	雌	16.6	162.3	1616.0

尿検査; 投与21 - 23日目に検査した。

いずれの項目にも投与による影響は認められなかった。

血液学的検査; 投与29および30日目に、動物を非絶食下でネンプタール麻酔にて頸動脈から採血し、血液検査は全血を、凝固系は血清を用いて以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分比、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、プロトロンビン時間 (PT)、フィブリノーゲン濃度

20000 ppm群の雄に統計学的に有意な血小板の増加が、雌にプロトロンビン時間の短縮が認められた。20000 ppm群の雄の胸骨骨髓中における巨核球数を計測したが変化はみられず、血小板生成能に変化はないと考えられる。その他の血液学検査項目に変化がみられないことや、20000 ppm群の雄の血小板数は同系ラットの背景データ内(9-13 週齢  $133 \pm 19 \times 10^4/\text{mm}^3$ )にあることから、この増加は生理学的な変動内であり、投与に起因したものではないと考えられる。雌のプロトロンビン時間の短縮は、採血

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質 ラット・28日間 〉

条件も大きく関与することもあり、関連する活性化部分トロンボプラスチン時間やフィブリンゲン濃度に変化が認められないことから、今回の変化は偶発的なものと判断された。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
血小板数	102	110	↑121	98	98	102
PT	99	97	100	98	96	↓91

Dunnett-検定 ↑: p<0.05, ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

血液生化学検査; 投与29および30日目に、絶食をしていない動物をネンプター麻酔下で頸動脈から採血し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース、尿素窒素、トリグリセリド、クレアチニン、総コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、ALP、GPT、GOT、GGT、Ch-E

20000 ppm群の雌雄にA/G比の統計学的に有意な低下がみられた。しかし、同群の総タンパクおよびアルブミン濃度に有意な変化は認められなかった。また、雄の20000 ppm群ではコリンエステラーゼ(Ch-E)が有意に増加した。一般に、ネフローゼ症候群や甲状腺機能亢進症にA/G比の低下とコリンエステラーゼの増加がみられる。ネフローゼ症候群の場合には尿検査値や血中のコレステロール量、総タンパク量、Na濃度などが変動し、甲状腺機能亢進症の場合にも血中のコレステロール量、総タンパク量、ALP、GPT、GOTなどが関連して変化するが、いずれの項目も変化がみられないことから、これらの異常の可能性は否定される。したがって、A/G比の統計学的に有意な低下は、対照群の総タンパク量が減少傾向にあったための偶発的なものと判断された。コリンエステラーゼの増加の発生機序は不明であるが、投与との関連性は低いと考えられる。

性別	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
A/G比	97	90	↓88	95	87	↓77
Ch-E	119	123	↑136	103	137	126

Dunnett-検定 ↓↑: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率%



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質 ラット・28日間 〉

肉眼病理検査; 投与29および30日目に、絶食をしていない動物をネンプタル麻酔下で頸動脈から放血屠殺し、肉眼的病理検査を行った。

投与と関連した所見は認められなかった。

臓器重量; 肉眼的病理検査後、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脾臓

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄			雌			
	200	2000	2000	200	2000	20000	
最終体重	97	99	102	95	93	92	
肝臓	重量	88	99	115	90	100	↑ 123
	体重比	91	100	114	96	107	↑ 134
甲状腺	重量	100	108	↑ 128	100	105	↑ 133
	体重比	104	109	126	106	113	↑ 144
副腎(L)	重量	92	107	108	123	145	↑ 161
	体重比	96	107	106	132	↑ 156	↑ 176

Dunnett-検定 ↑: p<0.05、↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

20000 ppm群において、雌の肝臓の重量と体重比の増加、甲状腺の重量増加（雌雄）と体重比の増加（雌）、および副腎（雌、左側のみ）の重量と体重比の増加が統計学的な有意差をもって認められた。2000 ppm群（雌）では副腎（左側のみ）の体重比が有意に増加した。甲状腺重量の増加は、病理組織検査で上皮細胞肥大によるものであった。20000 ppm群の肝重量の有意な増加は、雌でより顕著であったが、組織学的には同群の雄の1例に肝細胞肥大が観察されたに留まった。副腎の対体重比の増加は片側性の変化であり、病理組織検査にも変化がみられないことから、偶発所見と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質 ラット・28日間 )

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、高用量群および対照群について下記臓器・組織のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。  
 なお、高用量群で変化がみられた臓器・組織については、中用量群についても観察した。

脳、下垂体、甲状腺/副甲状腺、胸骨 (骨髄)、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、膵臓、皮膚、乳腺、骨髄 (大腿骨)、肉眼的病変部

甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が20000 ppm群の雌雄で増加 (3/5例) した。統計学的な有意差は認められなかったが投与との関連は否定できないと考えられる。また、20000 ppm群の雄に肝細胞肥大が1例みられた。その他の臓器に散見された病変は本系統ラットに通常みられるもので、投与との関連は認められなかった。

臓器	投与量(ppm)		0	200	2000	20000
	所見	検査動物数	5	5	5	5
甲状腺	ろ胞上皮細胞肥大	雄	0	0	0	3
		雌	0	0	0	3

Fisher exact testで有意差なし

表中の数値は所見を有する動物数

以上のように、302-(Z)-PSを28日間にわたって連続的にラットに混餌投与したところ、検体投与の影響と考えられる変化として、20000 ppm群の投与初期に体重増加抑制と摂餌量の減少がみられた。同じく20000 ppm群にて肝および甲状腺重量の増加と甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大がみられた。甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大は、親化合物であるフルアクリピリムの28日間の反復投与試験 (資料No. 17) においても認められている。2000 ppm群においては、毒性的影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、302-(Z)-PSの毒性は親化合物であるフルアクリピリムと差がなく、標的臓器は甲状腺および肝臓と考えられ、無毒性量は雌雄とも2000 ppm (雄: 162.5 mg/kg/day、雌: 162.3 mg/kg/day)と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

## 2-3. 変異原性

(1)

の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.52)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制とした。検体はDMSOに溶解し、  
、本試験および再現性試験では10 ~ 5000 µg/プレート の範囲内で5から6用量とした。陽性対照としては、ENNG (N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン)、2NF (2-ニトリアルブール)、9-AA (塩化9-アミノアクリジン) および2-AA (2-アミノアントレン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。本実験においてWP2uvrA(S-9非存在化)およびTA1535(S-9存在下)で用量相関性のない復帰コロニー数の増加が認められたため、これら2菌株については2回、その他の菌株については1回の再現性試験を実施した。これらの2菌株以外ではいずれの試験においても、S-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、復帰変異コロニー数を増加させなかった。これらの2菌株においても再現性試験では菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いたENNG、2NF、9-AA および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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 ( 表中の数値は 2 反復の平均値 )

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	88	6	4	18	2	
	39	-						
	78	-						
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
対照(DMSO)	-	+	119	4	9	36	7	
	10	+						
	20	+						
	39	+						
	78	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	2	-			166		
		3	-	825				
		5	-		509			
	2NF	0.2	-				46	
	9-AA	80	-					340
	2-AA	0.5	+				110	
		1	+	328				
		2	+		45			31
10		+			260			

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2NF : 2-ニトロフルオレン

9-AA : 塩化 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 生育阻害が認められた。

\* : 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(2) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.53)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli*(WP2 *uvrA* 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制(対照群のみ3連)とした。検体はDMSOに溶解し、本試験では156 ~ 5000 µg/プレート の6用量とした。陽性対照としては、AF-2(フリフラミド)、NaN<sub>3</sub>(アゾ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩・水和物) および 2-AA (2-アミノアントセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験ともS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	141	12	18	18	12
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	146	12	22	25	12
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		272		
	AF-2	0.01	-	1042		247	
		0.1	-				255
	9-AA	80	-				346
	2-AA	0.5	+				185
		1	+	1110			
		2	+		287		
		10	+			510	

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 生育阻害が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

(3) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.54)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

〔GLP対応〕

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制とした(対照群のみ3連)。検体はDMSOに溶解し、  
本試験では 39.1 ~ 1250 µg/プレート の6用量とした。陽性対照としては、AF-2(7-β-カルバミド)、NaN<sub>3</sub>(7-β-ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリゾン塩酸塩-水和物) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験ともS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	112	10	12	17	7	
	39.1	-						
	78.1	-						
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
対照(DMSO)	-	+	128	11	17	29	13	
	39.1	+						
	78.1	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		230			
	AF-2	0.01	-	920		225		
		0.1	-				340	
	9AA	80	-				287	
	2-AA	0.5	+				218	
		1	+	979				
		2	+		203			381
		10	+			601		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

# : 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(4) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.55)

試験実施機関：(株)化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制とした(対照群のみ3連)。検体はDMSOに溶解し、本試験では156 ~ 5000 µg/プレート の6用量とした。陽性対照としては、AF-2(フリルアミド)、NaN<sub>3</sub>(アジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩水和物) および2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験ともS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および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、検体は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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	102	10	13	12	8
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	108	13	22	24	11
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		245		
	AF-2	0.01	-	1097		230	
		0.1	-				231
	9-AA	80	-				328
	2-AA	0.5	+				363
		1	+	1071			
		2	+		287		
		10	+			696	

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 生育阻害が認められた。



(5) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.56)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制とした (対照群のみ3連)。検体は DMSO に溶解し、本試験では 313 ~ 5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量 (TA1537 では 39.1 ~ 5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 7 用量) とした。陽性対照としては、AF-2 (アフラトキシン D<sub>1</sub>)、NaN<sub>3</sub> (アゾ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩・水和物) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。TA1537 の菌株では、S-9 Mix の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数の平均値が、用量依存的に増加し、再現性のある陽性が得られた。他の菌株では生育阻害を起こさない最高用量において、S-9 Mix の有無にかかわらず復帰変異コロニー数を増加させなかった。
- 一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性を有するものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	110	11	23	24	13
	78.1	-					
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	113	10	23	28	21
	39.1	+					
	78.1	+					
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		244		
	AF-2	0.01	-	1042		223	
		0.1	-				447
	9-AA	80	-				317
	2-AA	0.5	+				421
		1	+	954			
		2	+		336		
		10	+			631	

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

(6) のマウスを用いた小核試験 (資料 No.57)

試験実施機関：(株)化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

- 検体の純度 : %
- 試験動物 : Crj: CD-1(ICR)系マウス、体重 32.8~38.0 g、7 週齢、  
一群雄各 5 匹
- 試験方法 : 検体を 0.2% Tween80 懸濁液とし、150, 300, 600 および 1200 mg/kg の投与用量を、24 時間間隔で 2 回経口投与した。陰性対照群には 0.2% Tween80 のみを、陽性対照群にはマイトマイシン C を単回腹腔内投与した。最終投与 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取してスライドグラス上に風乾固定後、アクリジンオレンジで染色し、骨髄標本を作製した。陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺した。各動物につき 1000 個の多染性赤血球から、小核を有する多染性赤血球の出現率を求めた。また、各動物につき 200 個の赤血球から、多染性赤血球の比率を求めた。

用量設定根拠：

- 試験結果 : 骨髄標本の観察結果を次頁の表に下に示した。いずれの投与群においても投与後の一般状態、体重変化に異常はみられなかった。
- いずれの投与群においても多染性赤血球の比率および小核を有する多染性赤血球の出現率に、対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において骨髄染色性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

観察結果表

採取 時間	群	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE % (平均値±SD)
24 <sup>2)</sup>	溶媒対照	—	雄	5	0.16±0.15	52.0±1.5
		150	雄	5		
		300	雄	5		
		600	雄	5		
		1200	雄	5		
	陽性対照	1	雄	5	3.20±1.34**	53.1±3.3

溶媒対照 : 0.2% Tween80

陽性対照 : Mitomycin C

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球の割合

PCE : 赤血球中の多染性赤血球数の割合

\*\* : Kastenbaum and Bowman 検定 (p < 0.01)

1) : 24 時間間隔で 2 回投与

2) : 最終投与 24 時間後

(7) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)を用いた Single Cell Gel Electrophoresis 試験

(資料 No. 追-7)

試験実施機関:日本曹達(株)小田原研究所

報告書作成年:2000年

検体の純度 : %

試験方法 : DNA 損傷誘発性の有無を、CHL/IU 細胞を用いた Single Cell Gel Electrophoresis(以下 SCGE と略す)試験により検討した。

検体は、DMSO に溶解して用いた。

、以下公比 2 で 3 濃度を設けて、

SCGE 試験を行った。

CHL 細胞を 2 および 24 時間上記濃度に暴露した後、電気泳動をかけ、蛍光染色した後、各濃度あたり 100 個の細胞について形態観察を行い、異常の有無を分類・判定した。異常の分類は以下に示した。

Type 1 : 球状の核がそのまま残っている。

Type 2 : 核から尾を引いている。

Type 3 : 核が崩れ、全体が尾の部分のみで構成されている。

陽性対照群としては、*N*-ethyl-*N'*-nitro-nitrosoguanidine (ENNG) および Benz(a)pyrene を用いた。

試験結果 : 各方法の結果を次頁の表に示した。 $\chi^2$  検定を行って評価した結果、いずれの実験でも溶媒対照群と検体処置群の各濃度との間に有意差は認められなかった。一方、全ての条件において溶媒対照群と陽性対照群の間には有意差 ( $p < 0.01$ ) が見られた。

以上の結果より、検体は、本試験条件下において DNA 損傷を誘発しないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

2 時間処理の結果

群	化合物	S9mix	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	各タイプの DNA 損傷を受けた 細胞数/100 個			検定 <sup>(4)</sup> 結果
				Type 1	Type 2	Type 3	
溶媒対照群	DMSO <sup>(1)</sup>	-	-	97	3	0	
		+	-	98	2	0	-
検体処置群		-	75				-
			150				-
			300				-
		+	25				-
			50				-
			100				-
陽性対照群	ENNG <sup>(2)</sup>	-	2.5	5	94	1	+
	BP <sup>(3)</sup>	+	30	8	65	27	+

24 時間処理の結果

群	化合物	S9mix	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	各タイプの DNA 損傷を受けた 細胞数/100 個			検定 <sup>(4)</sup> 結果
				Type 1	Type 2	Type 3	
溶媒対照群	DMSO <sup>(1)</sup>	-	-	98	2	0	
検体処置群			15				-
			30				-
			60				-
陽性対照群	ENNG <sup>(2)</sup>		2.5	69	27	4	+

(1) DMSO : Dimethylsulfoxide (5 $\mu\text{l}/\text{ml}$  を添加)

(2) ENNG : *N*-ethyl-*N'*-nitro-nitrosoguanidine

(3) BP : Benz(a)pyrene

(4) 検定 :  $\chi^2$  検定 / 累積 $\chi^2$  検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

- (8) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.58)
- 試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所  
〔G.L.P対応〕  
報告書作成年：1999年
- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (KWP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制(対照群は3連)とした。検体はDMSOに溶解し、  
、本試験の直接法では313 ~ 5000 µg/プレート の5用量、代謝活性化法では39.1 ~ 1250 µg/プレート の6用量とした。陽性対照としては、AF-2(7リリヲミド)、NaN<sub>3</sub>(7ジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩・水和物) および2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験ともS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	131	13	17	12	16	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	116	15	14	19	25	
	39.1	+						
	78.1	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		252			
	AF-2	0.01	-	1082		236		
		0.1	-				326	
	9-AA	80	-					296
	2-AA	0.5	+				290	
		1	+	1356				
		2	+		249			367
		10	+			595		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

- (9) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.59)
- 試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：1999年
- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2 連制 (対照群は 3 連) とした。検体は DMSO に溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 5000 µg/プレート の 6 用量とした。陽性対照としては、AF-2 (フルフラミド)、NaN<sub>3</sub> (アジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩水和物) および 2-AA (2-アミノアントレン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（関連物質・変異原性）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	140	12	12	19	11	
	313	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	150	9	21	33	15	
	39.1	+						
	78.1	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		235			
	AF-2	0.01	-	852		225		
		0.1	-				294	
	9-AA	80	-					349
	2-AA	0.5	+				116	
		1	+	842				
		2	+		363			372
		10	+			665		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 生育阻害が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

- (10) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.60)
- 試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所  
〔GLP 対応〕  
報告書作成年：1999 年
- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2 連制 (対照群のみ 3 連) とした。検体は DMSO に溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 1250 µg/プレート の 6 用量とした。陽性対照としては、AF-2 (7-フルオロアセチル)、NaN<sub>3</sub> (アジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩・水和物) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	124	7	15	14	8
	39.1	-					
	78.1	-					
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
対照(DMSO)	-	+	124	8	19	34	10
	39.1	+					
	78.1	+					
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		226		
	AF-2	0.01	-	947		173	
		0.1	-				377
	9-AA	80	-				282
	2-AA	0.5	+				202
		1	+	664			
		2	+		187		
10		+			573		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 生育阻害が認められた。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(11) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.61)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2 連制 (対照群は 3 連) とした。検体は DMSO に溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5~6 用量とした。陽性対照としては、AF-2 (フリフラミド)、 $\text{NaN}_3$  (ジソ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩・水和物) および 2-AA (2-アミノアントセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも TA98 の直接法および TA1537 の代謝活性化法で再現性のある陽性であった。他の菌株では生育阻害を起こさない最高用量において、S-9 Mix の有無にかかわらず陰性であった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$ 、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性を有するものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	113	14	19	20	10
	39.1	-					
	78.1	-					
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	132	8	19	34	13
	39.1	+					
	78.1	+					
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		242		
	AF-2	0.01	-	866		146	
		0.1	-				440
	9-AA	80	-				407
	2-AA	0.5	+				199
		1	+	588			
		2	+		171		303
	10	+			630		

AF-2 : フリルフラミド

\* : 生育阻害が認められた。

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(12) のマウスを用いた小核試験 (資料 No.62)

試験実施機関：SafePharm Laboratories

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度 : %  
試験動物 : Crj: CD-1(ICR)系マウス、体重 24~30 g、5~8 週齢、  
一群雄 7 匹 (陽性対照群のみ雄 5 匹)  
試験方法 : 検体を落花生油に懸濁液し、100, 200 および 400 mg/kg の投与用量  
を、単回経口投与した。陰性対照群には落花生油のみを、陽性対照  
群には Cyclophosphamide を単回経口投与した。最終投与 24 時間後  
に (400 mg/kg 群については 48 時間後にも) 動物を屠殺し、各動物  
から大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に風乾固定後、  
May-Grunwald/Giemza 液で染色し、骨髓標本を作製した。陽性対  
照群は 24 時間後に動物を屠殺した。各動物につき 2000 個の多染性  
赤血球から、小核を有する多染性赤血球の出現率を求めた。また、  
各動物につき 1000 個の赤血球から、多染性赤血球の比率を求めた。

用量設定根拠：

試験結果 : 骨髓標本の観察結果を次頁の表に下に示した。いずれの投与群にお  
いても死亡は認められなかったが、200 および 400 mg/kg 群におい  
て 24 および 48 時間後にうずくまりと眼瞼下垂がみられた。

24 時間後ではいずれの投与群においても多染性赤血球の比率および  
小核を有する多染性赤血球の出現率に、対照群と比較して統計学的  
に有意な増加は認められなかった。48 時間後では統計学的に有意な  
増加が認められたが、増加はわずかであり背景データの範囲内にある  
ことから偶発的な増加と考えられた。

陽性対照群では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、対照群  
と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下において骨髓染色赤血球に小核を誘発せず、染色体異  
常誘発性は陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

観察結果表

採取 時間	群	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE % (平均値±SD)
24	溶媒対照	—	雄	7	0.13±0.11	52.0±13.3
		100	雄	7		
		200	雄	7		
		400	雄	7		
	陽性対照	50	雄	5	4.42±0.66 ***	53.0±10.0
48	溶媒対照	—	雄	7	0.17±0.10	60.2±13.3
		400	雄	7		

溶媒対照 : 落花生油 (Arachis oil)

陽性対照 : Cyclophosphamide

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球の割合

PCE : 赤血球中の多染性赤血球数の割合

\* : Student の t 検定 (p < 0.05)

\*\*\* : Student の t 検定 (p < 0.001)

( 関連物質・変異原性 )

(13) のチャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)を用いた Single Cell Gel Electrophoresis 試験

(資料 No. 追-8)

試験実施機関: 日本曹達(株)小田原研究所

報告書作成年: 2000 年

検体の純度 : %

試験方法 : DNA 損傷誘発性の有無を、CHL/IU 細胞を用いた Single Cell Gel Electrophoresis(以下 SCGE と略す)試験により検討した。  
検体は、DMSO に溶解して用いた。

、以下公比 2 で 3 濃度を設けて、

SCGE 試験を行った。

CHL 細胞を 2 および 24 時間上記濃度に暴露した後、電気泳動をかけ、蛍光染色した後、各濃度あたり 100 個の細胞について形態観察を行い、異常の有無を分類・判定した。異常の分類は以下に示した。

Type 1 : 球状の核がそのまま残っている。

Type 2 : 核から尾を引いている。

Type 3 : 核が崩れ、全体が尾の部分のみで構成されている。

陽性対照群としては、*N*-ethyl-*N'*-nitro-nitrosoguanidine (ENNG) および Benz(a)pyrene を用いた。

試験結果 : 各方法の結果を次頁の表に示した。 $\chi^2$  検定を行って評価した結果、いずれの実験でも溶媒対照群と検体処置群の各濃度との間に有意差は認められなかった。一方、全ての条件において溶媒対照群と陽性対照群の間には有意差 ( $p < 0.01$ ) が見られた。

以上の結果より、検体は、本試験条件下において DNA 損傷を誘発しないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

2 時間処理の結果

群	化合物	S9mix	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	各タイプの DNA 損傷を受けた 細胞数/100 個			検定 <sup>(4)</sup> 結果
				Type 1	Type 2	Type 3	
溶媒対照群	DMSO <sup>(1)</sup>	-	-	97	3	0	-
		+	-	98	2	0	-
検体処置群		-	30				-
			60				-
			120				-
		+	30				-
			60				-
			120				-
陽性対照群	ENNG <sup>(2)</sup>	-	2.5	5	94	1	+
	BP <sup>(3)</sup>	+	30	8	65	27	+

24 時間処理の結果

群	化合物	S9mix	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	各タイプの DNA 損傷を受けた 細胞数/100 個			検定 <sup>(4)</sup> 結果
				Type 1	Type 2	Type 3	
溶媒対照群	DMSO <sup>(1)</sup>	-	-	98	2	0	-
検体処置群			10				-
			20				-
			40				-
陽性対照群	ENNG <sup>(2)</sup>		2.5	69	27	4	+

(1) DMSO : Dimethylsulfoxide (5 $\mu\text{l/ml}$  を添加)

(2) ENNG : *N*-ethyl-*N'*-nitro-nitrosoguanidine

(3) BP : Benz(a)pyrene

(4) 検定 :  $\chi^2$  検定 / 累積 $\chi^2$  検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(14) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.63)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制(対照群は3連)とした。検体はDMSOに溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 5000 µg/プレート の 5~6 用量とした。陽性対照としては、AF-2(フリルファミド)、NaN<sub>3</sub>(ナジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン)塩酸塩・水和物) および 2-AA (2-アミアントフェン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	132	10	13	21	9	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照(DMSO)	-	+	123	11	19	28	9	
	39.1	+						
	78.1	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		202			
	AF-2	0.01	-	1028		143		
		0.1	-				370	
	9-AA	80	-					414
	2-AA	0.5	+				258	
		1	+	615				
		2	+		227			346
		10	+			880		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセ

\*: 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(15) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.64)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2 連制(対照群は 3 連)とした。検体は DMSO に溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 1250 µg/プレート の 6 用量とした。陽性対照としては、AF-2(7リフラミド)、NaN<sub>3</sub>(アジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩水和物) および 2-AA (2-アミアントピル) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本試験（表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	110	10	14	14	7	
	39.1	-						
	78.1	-						
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
対照(DMSO)	-	+	127	9	30	18	10	
	39.1	+						
	78.1	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
陽性対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		215			
	AF-2	0.01	-	916		155		
		0.1	-				374	
	9-AA	80	-					317
	2-AA	0.5	+				175	
		1	+	648				
		2	+		142			273
		10	+			839		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

# : 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

(16) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.65)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2 連制とした。検体は DMSO に溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 1250 µg/プレート の 6 用量とした。陽性対照としては、AF-2(フリフラミド)、NaN<sub>3</sub>(7ジ 化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩・水和物) および 2-AA (2-アミアントレン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質 - 変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	99	14	14	16	6
	39.1	-					
	78.1	-					
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
対照(DMSO)	-	+	129	18	16	15	10
	39.1	+					
	78.1	+					
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		223		
	AF-2	0.01	-	953		273	
		0.1	-				307
	9-AA	80	-				411
	2-AA	0.5	+				123
		1	+	680			
		2	+		238		
		10	+			733	

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

\* : 析出が認められた。



〈 関連物質・変異原性 〉

(17) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No.66)

試験実施機関：(株) 化合物安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

- 検体の純度 : %
- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、2連制(対照群は3連)とした。検体は DMSO に溶解し、  
、本試験では 39.1 ~ 1250  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 6 用量とした。陽性対照としては、AF-2(7リウミド)、 $\text{NaN}_3$ (ジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩-水和物) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
しかし本試験の TA-1537 の直接法および代謝活性化法において、陰性対照群のコロニー数で試験施設の背景データにもとづく管理値の上限を上回っていた。したがって、再現性を確認するために TA-1537 について本試験と同様な条件で確認試験を実施した。その結果、陰性対照群のコロニー数はいずれも管理値の範囲内陰性であり、試験結果は陰性で再現性が認められた。  
一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$ 、9-AA および 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、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 関連物質・変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 関連物質・変異原性 )

本試験 (表中の数値は2反復の平均値、対照群のみ3反復)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	144	6	15	17	25	
	39.1	-						
	78.1	-						
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
対照(DMSO)	-	+	159	6	20	28	34	
	39.1	+						
	78.1	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
陽性 対照	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		197			
	AF-2	0.01	-	1048		137		
		0.1	-				477	
	9-AA	80	-					307
	2-AA	0.5	+				186	
		1	+	874				
		2	+		220			249
		10	+			483		

AF-2 : フリルフラミド

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩 - 水和物

2-AA : 2-アミノアントラセン

# : 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ 関連物質・変異原性 ）

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### 3-1. 急性毒性

##### 1) 急性経口毒性 (タイタロンフロアブル)

###### (1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 6)

試験実施機関 : Safepharma Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999 年

検体の純度 : タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30 %)  
組成 :

試験動物 : Crj:CD(SD) IGS 系ラット、8~12 週齢

体重 : 雄 213~240 g、雌 201~212 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体はそのまま金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前  
一晚と投与後 3~4 時間は絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 およ  
び 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を  
解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後 1 時間に発現 投与後 2 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、水様便、うずくまりが観察された。

体重に投与による影響はみとめられなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 急毒・刺激・感作 )

(2) マウスにおける急性経口毒性試験 (タイタロンフロアブル) (資料 No. 7)

試験実施機関: Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度: タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)  
組成:

試験動物: Crj:CD-1(ICR) BR系マウス、8週齢

体重: 雄 22~27 g、雌 20~24 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体はそのまま金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前3~4時間と投与後2時間は絶食させた。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全動物の体重を測定した。試験終了時の全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後2時間に発現 投与後4時間に消失
無毒性量 (mg/kg)	雄 < 5000 雌 5000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、雄の2例に水様便が観察された。その他の動物に異常は認められなかった。

体重に異常は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

## 2) 急性経皮毒性 (タイタロンフロアブル)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 8)

試験実施機関: Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度: タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)

組成:

試験動物: Crj:CD(SD) IGS 系ラット、8~12週齢

体重: 雄 211~228 g、雌 200~221 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体をそのまま、剃毛した背部に24時間塗布した。

試験項目: 中毒症状および生死とを14日間観察した。投与直前、投与後7 および14日目に全動物の体重を測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
無毒性量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は観察されなかった。

体重に異常は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

また、投与部位に皮膚の刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 急毒・刺激・感作 )

3) 急性吸入毒性 (タイタロンフロアブル)

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No. 9)

試験実施機関: Safepharma Laboratories Ltd. (在外)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度: タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)

組成:

試験動物: Sprague-Dawley CrI:CD 系ラット、8~10週齢

体重: 雄 284~317 g、雌 213~232 g、一群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体はそのままガラス製噴霧器によりエアロゾルとし、4時間鼻部暴露させた。

設定濃度: 90.6 mg/L

実際濃度: 5.160 mg/L

暴露空気をガラス繊維濾紙に採集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露濃度:

設定濃度 (mg/L)	90.6
実際濃度 (mg/L)	5.16
粒子径分布 (%) <sup>1)</sup>	
> 9.8 (μm)	30.90
6.0 - 9.8	31.80
3.5 - 6.0	20.00
1.55 - 3.5	15.48
0.93 - 1.55	1.82
0.52 - 0.93	0
< 0.52	0
空気力学的質量中位径 (μm)	6.66
呼吸可能な粒子 (< 4 μm) の割合 (%)	19.1
チャンバー容積 (リットル)	30
チャンバー内通気量 (リットル/分)	20
暴露条件	ミスト 4時間 鼻部暴露

<sup>1)</sup> 3回測定した平均値



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 急毒・刺激・感作 )

試験項目 : 暴露中および暴露後14日間、中毒症状および生死を観察した。暴露直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度 (mg/L)	雌雄ともに 5.16
LC <sub>50</sub> (mg/L)	雄 > 5.16 雌 > 5.16
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	暴露開始後1時間から発現 暴露終了後2日に消失
死亡例が認められなかった最高濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雌雄共 > 5.16

中毒症状としては、毛のしめり、円背位、立毛、呼吸数の増加、目および鼻部に赤色/褐色の着色物がみられた。これらの症状は、1～2日後には消失した。異常な体重変化はみられなかった。肉眼的病理検査では、雄4例、雌1例に肺の部分的な(1個あるいは複数個の)暗赤色化が認められたが、その他の動物に異常は認められなかった。

### 3-2. 眼および皮膚に対する刺激性

#### 1) 眼一次刺激性 (タイタロンフロアブル)

##### (1) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No. 11)

試験実施機関 : Safepfarm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999 年

検体の純度 : タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)

組成 :

試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、12~16 週齢

体重 : 2.78 ~ 3.16 kg、6 匹 (雄 4 匹、雌 2 匹)

試験期間 : 3 日間観察

試験方法 : 6 匹の動物に対し、0.1ml の検体 (そのまま) を右眼に投与し、眼の刺激性変化を観察した (非洗浄)。左眼は対照とした。

試験項目 : 処置後、1、24、48 および 72 時間後まで、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、ともに Draize の方法により評点し、Kay and Calandra の改良法に従って刺激性の強さを分類した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点 (平均スコア) は次頁の表のとおりである。

角膜あるいは虹彩の刺激性変化は認められなかった。結膜への軽度~中程度の刺激が 1 時間後に観察されたが、48 時間後には正常となった。

群最大平均スコアは 6.7 となり、弱い刺激性に分類される (1~8 までの分類でクラス 3、48 時間後の群平均スコア = 0)。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して弱い刺激性を有するものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( 急毒・刺激・感作 )

結果表 (平均スコア)

項 目			投与後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗浄群	角膜	程度 : E	0	0	0	0
	混濁	面積 : F	0	0	0	0
	虹彩 : D		0	0	0	0
	結膜	発赤 : A	1.3	0.7	0	0
		浮腫 : B	1	0	0	0
		分泌物 : C	1	0	0	0
	全合計スコア*		40	8	0	0
	群平均スコア		6.7	1.3	0.0	0.0

\* : 合計スコア = (A+B+C) × 2 + D × 5 + (E × F) × 5

合計スコアは、各個体の合計スコアを算出し、合計した。各項目の平均スコアは、各項目ごとの合計値を個体数で除して求めた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

(2) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験 (2000 倍希釈液) (資料 No. 12)

試験実施機関: Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の純度: タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)

組成:

タイタロンフロアブルを蒸留水で 2000 倍に希釈したものを検体とした。

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ, 12~16 週齢

体重: 2.49 ~ 2.89 kg, 6 匹 (雄 3 匹, 雌 3 匹)

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 6 匹の動物に対し、0.1ml の検体を右眼に投与し、眼の刺激性変化を観察した (非洗浄)。左眼は対照とした。

試験項目: 処置後、1、24、48 および 72 時間後まで、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、ともに Draize の方法により評点し、Kay and Calandra の改良法に従って刺激性の強さを分類した。

結果: 観察した刺激性変化の採点 (平均スコア) は以下のとおりである。

項目		投与後時間				
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非 洗 浄 群	角膜	程度: E	0	0	0	0
	混濁	面積: F	0	0	0	0
	虹彩: D		0	0	0	0
	結膜	発赤: A	0	0	0	0
		浮腫: B	0	0	0	0
		分泌物: C	0	0	0	0
	全合計スコア*		0	0	0	0
	群平均スコア		0.0	0.0	0.0	0.0

\*: 合計スコア = (A+B+C) × 2 + D × 5 + (E × F) × 5

合計スコアは、各個体の合計スコアを算出し、合計した。各項目の平均スコアは、各項目ごとの合計値を個体数で除して求めた。

いかなる刺激性変化も認められなかった。したがって、群最大平均スコアは 0.0 となり、刺激性なしに分類される (1~8 までの分類でクラス 1)。

以上の結果から、本剤の 2000 倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈急毒・刺激・感作〉

## 2) 皮膚一次刺激性 (タイタロンフロアブル)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.14)

試験実施機関: Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 1999年

検体の純度: タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)

組成:

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、12~16週齢

体重 2.32 ~ 3.08 kg、6匹 (雄2匹、雌4匹)

試験期間: 3日間観察

試験方法: 検体 0.5 ml を、2.5×2.5 cm のコットンガーゼに塗り、それぞれ3ヶ所の刈毛した動物の背中 of 皮膚に4時間塗布した。皮膚に残った検体は脱脂綿を用いて拭き取った。

試験項目: 塗布終了後1、24、48および72時間目に塗布部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draizeの方法に従って採点した。

結果: 観察した刺激性変化の採点 (4時間塗布の平均スコア) は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	投与後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	1.2	0.7	0.0	0.0
浮腫	4	0.8	0.2	0.0	0.0
合計		2.0	0.9	0.0	0.0
P.I.		5 / 12 = 0.4			

軽度の紅斑が、パッチ除去1時間後に5例の動物に認められた。この中4例では24時間後にも観察された。軽度の浮腫が、1時間後に5例の動物に認められ、この中1例では24時間後にも観察された。しかしながら、48時間後にはすべて正常となった。

皮膚一次刺激性指数は0.4であり、Draizeの分類法によれば軽度の刺激性物質に分類される。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

### 3-3. 皮膚感作性

#### 1) 皮膚感作性 (タイタロンフロアブル)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 16)

試験実施機関 : Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1999 年

検体の純度 : タイタロンフロアブル (フルアクリピリム 30%)  
組成 :

試験動物 : ハートレイ系モルモット (雄)、8~12 週齢、体重 333~441 g、  
試験群およびその対照群 : 1 群 20 匹、  
陽性対照群およびその対照群 : 1 群 10 匹

試験期間 : 誘発後 4 8 時間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠 :

感作 : 検体をそのまま刈毛した左腹側部に 6 時間閉鎖貼付した。陽性対照の DNCB も同様に処置した。この感作暴露を 7 および 14 日後にも行い、合計 3 回の感作処置を施した。各感作貼付後の約 24 時間後に、紅斑や浮腫の程度を観察した。

誘発 : 最終感作暴露から 14 日後に、検体と対照群の動物の被毛を刈毛し、右腹側部に検体をそのままおよび蒸留水で希釈した 75% (v/v) 液を 6 時間貼付した。陽性対照群およびその対照群にも、同様に DNCB 液を閉鎖塗布した。6 時間後に貼付をはがし、処置部位を水で洗浄した。

試験項目 : 誘発暴露終了後、2 4 および 4 8 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無を観察し、皮膚反応の強さを Draize の方法に従って、紅斑は 4 段階 (0~3) および浮腫は 5 段階 (0~4) に評点した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急毒・刺激・感作)

結果：誘発処理後の観察において、皮膚反応が認められた動物数を以下に示す。

群	供試動物数	検体濃度		皮膚反応	感作反応動物						反応の強さ		陽性動物数		
		感作時	誘発時		24時間			48時間			24時間	48時間			
					皮膚反応評点			皮膚反応評点							
					0	1	2	0	1	2					
検体	感作群	20	100	100	紅班	20	0	0	20	0	0	0	0	0	
					浮腫	20	0	0	20	0	0				
				75	紅班	20	0	0	20	0	0	0	0		
					浮腫	20	0	0	20	0	0				
	対照群	20	0	100	100	紅班	20	0	0	20	0	0	0		0
						浮腫	20	0	0	20	0	0			
					75	紅班	20	0	0	20	0	0	0		0
						浮腫	20	0	0	20	0	0			
陽性 対照 (DNCB)	感作群	10	0.5	0.05	紅班	2	6	2	3	6	1	1.0	0.8	8	
					浮腫	9	1	0	10	0	0				
				0.025	紅班	4	5	1	8	2	0	0.7	0.2		
					浮腫	10	0	0	10	0	0				
	対照群	10	0	0.05	0.05	紅班	10	0	0	10	0	0	0		0
						浮腫	10	0	0	10	0	0			
					0.025	紅班	10	0	0	10	0	0	0		0
						浮腫	10	0	0	10	0	0			

検体処理の誘発部位には、皮膚反応が認められなかった。一方、陽性対照群においては明瞭な紅班および浮腫がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。