

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。

① 急性経口毒性試験

1) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj: CD(SD) IGS 系ラット、5 週齢

体重: 雄 127~149 g、雌 109~124 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をオリーブ油に溶解し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間および投与後 3 時間は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 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、1000、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1227 (805~1563) 雌 813 (-) *
死亡開始および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 15 分から開始 投与後 2 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 300 雌 300
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 300 雌 300

\*: 95%信頼限界は算出できなかった。

中毒症状としては、自発運動低下、異常歩行、呼吸不整、腹臥位、横臥位、間代性および強直性痙攣、流涎が観察された。

体重では、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物の数例において腺胃の点状出血、食塊の貯留による胃の膨満が認められたが、その他の動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj: CD(SD) IGS 系ラット、5 週齢

体重: 雄 137~153 g、雌 106~119 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を乳鉢で粉碎後、0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間および投与後 3 時間は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 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)	雌雄ともに 2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 5000 以上 雌 5000 以上
死亡開始および終了時間	投与後 2 日から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 15 分から開始 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 5000

中毒症状としては、自発運動低下、異常歩行、流涎、呼吸不整、腹臥位、流涙が観察された。

体重では、3 日後に 5000 mg/kg 群において減少および増加抑制がみられた。剖検所見では、死亡動物において肺のうっ血が認められたが、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。

3) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj: CD(SD) IGS 系ラット、5 週齢

体重: 雄 118~143 g、雌 96~123 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を乳鉢で粉碎後、オリーブ油に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間および投与後 3 時間は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 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 40、80、150、300、 1000、2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 97 (58~159) 雌 149 (84~235)
死亡開始時間および終了時間	投与後 30 分から開始 投与後 3 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 5 分から開始 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 40 雌 40
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 40 雌 80

中毒症状としては、自発運動低下、異常歩行、強直性および間代性痙攣、流涎、呼吸不整、腹臥位および横臥位、流涙、潮紅、あえぎ、後肢麻痺性歩行が観察された。

体重では、3 および 7 日後に減少および増加抑制がみられた。

剖検所見では、死亡動物の腺胃に点状出血・潰瘍、回腸にタール様内容物みられた。生存動物では前胃の糜爛・潰瘍・隆起巣・壁の肥厚がみられ、少数例では肝臓と胃の癒着がみられた。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5) のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 B5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj:CD(SD)IGS 系ラット、7 週齢

体重: 雄 184±4 g、雌 159±5 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を微粉化し、少量の Tween80 を混合した後、1%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用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。

観察・検査項目: 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。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
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	投与後 30 分以内から開始 投与後 60 分に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (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

中毒症状としては、雄の 1 例に流涎が観察された。

体重では、異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

6)                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Cj: CD(SD) IGS 系ラット、5 週齢

体重: 雄 121~132 g、雌 100~111 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を乳鉢で粉碎後、0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 18 時間および投与後 3 時間は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与前、投与後 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、1000、2000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	雄 1924 (-) * 雌 1414 (-) *
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 時間から開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 10 分から開始 投与後 3 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 300 雌 300
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 1000 雌 1000

\*: 95%信頼限界は算出できなかった。

中毒症状としては、自発運動低下、異常歩行、強直性および間代性痙攣、流涎、呼吸不整、腹臥位および側臥位、流涙が観察された。

体重では、3 日後に 2000 mg/kg 群の雄 1 例において減少がみられた。

剖検所見では、死亡動物の中、5000 mg/kg の雄 2 例に腺胃に点状出血が、2000 mg/kg の雌雄各 1 例に腺胃に点状出血・糜爛、脾臓および胸腺の小型化が認められたが、その他の死亡動物および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。

7)                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No.毒 B7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Cj:CD(SD)IGS 系ラット、7 週齢

体重: 雄 185±6 g、雌 156±6 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

試験方法: 検体を微粉化し、少量の Tween80 を混合した後、1%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用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。

観察・検査項目: 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った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 750、1000、1250、1500、1750 雌 500、750、1000、1250、1500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 968 (784~1132) 雌 769 (-) *
死亡開始時間および終了時間	投与後 60 以内に開始 投与後 2 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 30 分以内から開始 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 750 雌 500

\*: 95%信頼限界は算出できなかった。

中毒症状としては、すべての群において、腹臥位、横臥位、脱力、よろめき歩行、嗜眠、流涎が観察され、雄の 1750 mg/kg、雌の 750 および 1250 mg/kg 群では、嚙縮、喘鳴もみられた。

体重では、生存個体の 1 例に 3 日後まで減少がみられたが、その他の生存個体に異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、死亡動物、生存動物ともに異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

8)                      のラットにおける急性経口毒性試験                      (資料 No. 毒 B8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj:CD(SD)IGS 系ラット、7 週齢

体重: 雄 215±4 g、雌 156±6 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を微粉化し、少量の Tween80 を混合した後、イオン交換水に懸濁し、ラット用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。

観察・検査項目: 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った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 25、50、100、200
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 50~100* 雌 50~100*
死亡開始時間および終了時間	投与後 60 分以内に開始 投与後 6 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 30 分以内から開始 投与後 5 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 25 雌 25
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 50 雌 25

\*: 95%信頼限界は算出できなかった。

中毒症状としては、投与後 3 日までに死亡した個体では、腹臥位、側臥位、後肢伸展、振戦、散瞳よろめき歩行がみられ、3 日以降生存し、その後死亡した個体では前および後肢麻痺、縮瞳、側臥位、血尿が観察された。

体重では、死亡個体 (100 mg/kg 群) では減少がみられたが、生存個体では異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、死亡個体 (1 例) において膀胱内に暗赤色の液体の貯留が認められたが、その他の個体に異常はみられなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

9) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B9)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj:CD(SD)IGS 系ラット、7 週齢

体重: 雄 187±8 g、雌 156±3 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を微粉化し、少量の Tween80 を混合した後、1%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用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。

観察・検査項目: 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。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
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	症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (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

中毒症状は認められなかった。

体重では、雌 2 例において投与後 3 日に減少がみられたが、その他の個体では異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、異常はみられなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

11) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj:CD(SD)系ラット、7 週齢

体重: 雄 187±4 g、雌 151±6 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を微粉化し、少量の Tween80 を混合した後、1%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用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。

観察・検査項目: 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 *
死亡開始時間および終了時間	雄 死亡例なし 雌 投与後 4 日に開始 投与後 9 日に終了
症状発現および消失時間	投与後 30 分以内から開始 投与後 9 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

\*: 本実験での死亡率 (2/5、40%) および予備試験での死亡率 (0/2、0%) を考えあわせて、LD<sub>50</sub>は > 2000 mg/kg と結論した。

中毒症状としては、雄では 1 例に流涎および軟便が観察され、雌では、死亡個体において流涎、削瘦、喘鳴、下痢、腹部拡張、尿道周囲の尿付着がみられた。体重は、雌の死亡個体において死亡前まで減少がみられたが、その他の個体には異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、死亡個体 1 例に胃粘膜の出血痕・空虚な消化管が、他の 1 例に消化管の拡張がみられたが、その他の個体では異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

12) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

供試動物: Crj:CD(SD)IGS 系ラット、7 週齢

体重: 雄 195±7 g、雌 154±4 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を微粉化し、少量の Tween80 を混合した後、1%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用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。

観察・検査項目: 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。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 1000、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
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	投与後 30 分以内から開始 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、雌雄ともにいずれの投与群においても脱力および側臥位が観察された。

体重では、両投与群ともに少数例に低下が 1 日後のみに認められた。

剖検所見では、異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

13)                    のラットにおける急性経口毒性試験                    (資料 No. 毒 B13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

検体の純度:

供試動物: Wistar/Chbb:THOM 系ラット、5 週齢

体重: 雄 167~186 g、雌 172~188 g、一群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁し、ラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。少なくとも投与前少なくとも 16 時間は絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重測定は、投与直前、投与後は 1 週間に 1 回行った。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄ともに 2000、3000、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000
95%信頼限界	雌 > 5000
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	投与後 3 時間から開始 投与後 6 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (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、一般状態の悪化、自発運動低下、反応性低下、呼吸困難、よろめき歩行、紅斑が観察された。

体重では、異常な変化は認められなかった。

剖検所見では、異常はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

② 90日間反復経口投与毒性試験

のラットを用いた飼料混入投与による3カ月間経口毒性試験 (資料 No. 毒 B14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

検体純度：

供試動物：Chbb：THOM(SPF) Wistar系ラット、一群雌雄各10匹、開始時7週齢(個別飼育)

投与期間：3カ月(1996年3月18日～1996年6月19日)

試験の目的：植物中の主要代謝物である5-OH-DPについてより詳細に評価するため。

投与方法：検体を、0、300、3000、および5000 ppmの濃度で飼料に混入し、3カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

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。

投与期間中に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。

投与に関連した変化は認められなかった。

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。

投与に関連した変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	3000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	19	196	322
	雌	23	228	388

眼科学的検査；試験開始前は全個体について、投与終了の前週には対照群および5000 ppm群の全個体を対象として、検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与終了の前週に各群各性10匹ずつを対象として、全個体を絶食せず、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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、プロトロンビン時間

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		
	300	3000	5000	300	3000	5000
白血球数						

U-検定 ↑ : P < 0.05、∩ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

投与による影響は認められなかった。

血液生化学検査；投与終了の前週に全個体を絶食せず、眼窩静脈叢より採血し、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、クレアチニン、コレステロール、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、マグネシウム、ALP、GPT、GOT、γ-GTP、トリグリセリド

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			
	0	300	3000	5000	0	300	3000	5000
マグネシウム								
コレステロール								

U-検定 ↑ : P < 0.05、∩ : P < 0.01 表中の数値は対照群に対する変動率%  
括弧内の数値は平均値 (mmol/L)

マグネシウムの増加が雄の 3000 ppm 以上の群に、またコレステロールの増加が雌の 3000 ppm 以上の群にみられた。しかしこれらの所見は、投与動物の両項目の血清濃度が背景データ (下表) の正常範囲内にあることから、検体と関連したものとは考えられない。さらに、コレステロールでは対照群の値が背景データの下限より低かったことが有意差のみられた主因と考えられた。

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。

3カ月の試験期間後におけるマグネシウムおよびコレステロールの背景データ

項目	試験数	平均 (mmol/L)	最小 (mmol/L)	最大 (mmol/L)
マグネシウム (雄)				
コレステロール (雌)				

尿検査；投与終了の前週に各群各性 10 匹ずつを絶食、絶水し、一晚尿を採取して、以下の項目について分析した。

色調、尿量、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣、濁度、亜硝酸塩

何れの項目にも有意差は無く、投与と関連した変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検を行った。

統計学的な有意差はみられず、投与との関連を伺わせる所見は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

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		
	300	3000	5000	300	3000	5000
投与量 (ppm)						
最終体重						
副腎 対体重比						

Wilcoxon 検定 ↑ : P < 0.05、↑↑ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

最終体重の有意な増加が 300 ppm 群の雌に、また副腎の対体重比の有意な増加が 3000 ppm 群の雄にみられた。これらの変化は投与量と関連がないことから、偶発所見と判断された。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本（ヘマトキシリン・エオジン染色）を作製し、鏡検した。なお、対照群と 5000



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。

ppm 群は下記の全臓器を観察し、他の群は肝臓、腎臓、肺および肉眼病変部位を観察した。

脳、下垂体、眼球、外涙腺、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、顎下リンパ節、甲状腺／副甲状腺、胸骨（骨髄）、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、副腎、精巣、精巣上部、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣、卵管、皮膚、食道、胃、十二指腸、膵臓、空腸、回腸、盲腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、乳腺、末梢神経（坐骨）、筋肉、骨髄（大腿骨）、大腿骨と関節、脊髄（頸、胸、腰）および肉眼病変部位

最終屠殺動物に認められた主要な病変を以下に示す。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	300	3000	5000	0	300	3000	5000
臓器	検査動物数								
肝臓	小葉周辺性脂肪沈着								
腎臓	石灰沈着								
胸腺	出血								

表中の数値は所見を有する動物数 - : 検査せず

統計学的に有意差のみられた病変はみられず、投与との関連を伺わせる所見は認められなかった。

以上のように、の3カ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験  
 において、検体と関連した所見は得られなかった。本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 5000 ppm (雄で 322 mg/kg 体重および雌で 388 mg/kg 体重) であった。従って、  
 は親化合物のテプラロキシジムより毒性が弱いことが証明された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

### ③ 催奇形性試験

1) ラットにおける の催奇形性試験 (資料 No. 毒 B15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体の純度：

供試動物：Wistar 系 (Chbb:THOM (SPF)) 妊娠ラット (11 から 12 週齢)、1 群 25 匹

投与期間：器官形成期間 10 日間投与

(1996 年 10 月 07 日実験開始～10 月 24 日解剖終了)

試験の目的：

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、20、40、120、360 mg/kg/day の投与レベルで、妊娠 6 日から 15 日目 (膈内に精子を確認した日を妊娠 0 日) までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群には 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。

試験を開始する前に、使用した検体懸濁液分析を行い、室温での 24 時間の安定性および懸濁液中での均一性を確認した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物：一般症状および生死を毎日観察し、妊娠 0、1、3、6、8、10、13、15、17、20 日に体重を測定した。摂餌量は、妊娠 0 日を除いて体重測定と同日に測定した。妊娠 20 日目に屠殺して帝王切開し、妊娠子宮、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎仔数を記録した。

生存胎仔：性別の判定、体重測定および外表異常の観察を行った。各同腹仔群の約 1/2 の生存胎仔については骨格標本を作製し、骨格の異常の有無を検査し、残りの胎仔については内臓異常の有無を検査した。

結果：概要を次々ページ以降に示した。

高用量群 (360 mg/kg/day) で、対照群に比べ母獣の有意な体重増加抑制が認められ、これは検体の影響と評価される。120、40 および 20 mg/kg/day 群では、母獣および着床所見に有意な検体投与による影響は認められなかった。

胎仔観察においては、外表奇形として 360 mg/kg/day 群で短顎症と無舌口症の合併奇形と髄膜瘤が各 1 例ずつ観察され、120 mg/kg/day 群で口蓋裂が 1 例観察された。これらの外表奇形またはこれに類似した奇形は通常でも観察され、また 360 mg/kg/day 群の何らかの外表奇形を持った胎仔の発生率 (0.6%) は、完全に背景データ [0.1 (0～1.0) %] の範囲内であることから、これらの外表奇形は

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。

偶発的なものと判断される。

内臓観察では、投与群の数例に各種の内臓奇形が観察された。40 mg/kg/day 群の1胎仔に水頭症、騎乗大動脈および心室中隔欠損が見られた。120 mg/kg/day 群および360 mg/kg/day 群の各1胎仔に両心室の拡張（球状心）が見られた。また360 mg/kg/day 群の2胎仔に右胸心が見られた。高用量（360 mg/kg/day）群の3胎仔での心臓奇形の発生は、一腹当りの胎仔発生率で対照群と比較すれば統計学的に有意な増加であったが、背景データの範囲内であった。したがって、これらの内臓奇形は偶発的であり検体に関係ないと考えられる。

骨格観察においては、胸骨、脊柱、肩甲骨あるいは頭蓋骨の各種の奇形が各群に観察された。これらの発生率に有意差は見られず、背景データの範囲内であった。骨格変異としては、胸骨、肋骨あるいは頭蓋骨に各種の変異が観察された。そのうち、過剰14肋骨の発生率に関しては360 mg/kg/day 群で有意差が見られたが、これは背景データの範囲内であった。その他の変異に関しては統計学的に有意差がなく、また総骨格変異発生率では用量相関を示さなかった（Cochran-Armitage 検定、 $p=0.8588$ ）。したがって、骨格変異は偶発的であり検体投与に関係ないと考えられる。

胎仔骨格の化骨遅延が、各群において頭蓋骨、胸骨および脊柱で観察された。40、120 および 360 mg/kg/day 群で単一の化骨中心を持つ胸骨が有意に増加したが、背景データの範囲内であった。また、360 mg/kg/day 群で胸骨に有意な化骨遅延が示されが、これは背景データを越えていた。結果として、全化骨遅延発生率は 360 mg/kg/day 群で有意に増加した。しかし、この値も背景データの範囲内であり、用量相関もみられないことから、投与群で観察された化骨遅延発生率の増加は、偶発的であり検体と関係ないと考えられる。

以上の結果から、母獣に対する無毒性量（NOAEL）は、120 mg/kg/day、胎仔に対しての無毒性量（NOAEL）は、360 mg/kg/day である。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	20	40	120	360
1群当たりの動物数		25	25	25	25	25
母	一般状態					
	死亡数 (率)					
	体重変化(g) <sup>S</sup> 6-8日					
	6-15日					
0-20日						
動	妊娠数 (%)					
	剖検所見 肺:浮腫 (%) 僅かな気腫					
物	検査動物数					
	着床					
	平均黄体数					
	平均生存胎仔数 (%)					
	平均吸収胚数 (%)					
	平均着床前胚死亡率%					
胎	平均着床後胚死亡率%					
	平均胎仔重量 (g) ♂					
	♀					
仔	平均胎盤重量					
	性比% (♂)					
	検査胎仔数					
	口蓋裂					
	短顎症および無舌口症					
動	髄膜瘤					
	《総外表奇形胎仔数》 <sup>†</sup>					
	検査胎仔数					
	[奇形]					
	内臓異常					
	左右心室の拡張					
	水頭症、騎乗大動脈 および心室中隔欠損					
右胸心						
《総内臓奇形胎仔数》 <sup>†</sup>						
《総内臓奇形(母獣平均)%》 <sup>†</sup>						

<sup>S</sup> Dunnett-test、↓: p ≤ 0.05、胎仔異常は Wilcoxon-test、↑: p ≤ 0.05

† 傾向検定 (Chochran-Armitage) で有意差あり (p ≤ 0.05)、† 有意差なし

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。( ) 内の数値は全体数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		0	20	40	120	360
1 群当たりの母獣数		24	24	24	25	23
内臓異常	[変異]					
	腎盂の拡張 水尿管 《総変異胎仔数》 <sup>†</sup>					
胎骨動物異常	検査胎仔数					
	[奇形]					
	頭蓋骨多重奇形					
	脊椎/脊椎弓奇形					
	頸椎欠損					
	胸椎欠損					
	肩甲骨短小					
	胸骨分節の分離、化骨中心変位					
	肋骨癒合					
	肋骨分岐					
	肋骨欠損					
	上腕骨短小湾曲					
	《総骨格奇形胎仔数》 <sup>†</sup>					
胎骨動物異常	[変異]					
	胸骨の不定形					
	13 肋骨の短小					
	痕跡頸肋骨					
	過剰 14 肋骨 (胎仔発生率) (母獣平均%)					
	12 肋骨短小					
	《総骨格変異胎仔数》 <sup>†</sup>					
胎骨動物異常	[化骨遅延]					
	頭頂骨の不完全化骨					
	後頭頂骨の不完全化骨					
	頭蓋骨の不完全化骨					
	胸椎椎体亜鈴型					
	胸椎椎体分離					
	胸椎椎体の不完全化骨					
	胸骨分節の未化骨 (母獣平均%)					
	胸骨分節の不完全化骨/矮小化					
	胸骨分節の単一化骨中心 (母獣平均%)					
	《総化骨遅延胎仔数》 <sup>††</sup>					
	《総化骨遅延胎仔 (母獣平均) %》					

Wilcoxon-test、<sup>†</sup> :  $p \leq 0.05$ 、<sup>††</sup> :  $p \leq 0.01$

<sup>††</sup> 傾向検定 (Chochran-Armitage) で有意差あり ( $p \leq 0.01$ )、<sup>†</sup> 有意差なし  
空欄は該当する動物なしを意味する。( ) 内の数値は全体数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

④ 変異原性試験

1) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解し、本試験では、156~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの 6 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 2 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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も、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$ 、ENNG、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。

濃度設定試験（表中の数値は2反復の平均値）

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。

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-Mix 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 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	103	6	10	15	13	
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	116	9	19	22	12	
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	AF-2	0.01	-	638				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		258			
	ENNG	2	-			499		
	AF-2	0.1	-				290	
	9-AA	80	-				670	
	2-AA	1	+	528				
		2	+		110			82
		10	+			625		
0.5		+				245		

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

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジド

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

2) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解し、本試験では、313~5000  $\mu\text{g}$ /プレート の 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 2 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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も、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$ 、ENNG、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。

濃度設定試験（表中の数値は2反復の平均値）

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。

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-Mix 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 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	78	8	19	17	9	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	82	14	22	15	9	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	AF-2	0.01	-	626				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		262			
	ENNG	2	-			713		
	AF-2	0.1	-				248	
	9-AA	80	-					768
	2-AA	1	+	751				
		2	+		193			132
		10	+			377		
0.5		+				351		

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

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジド

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

3) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解し、本試験では、39~1250  $\mu\text{g}$ /プレートの 6 用量 (大腸菌では 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの 5 または 6 用量) を設けた。さらに TA1535 については確認試験 (3 回目の試験、20~625  $\mu\text{g}$ /プレートの 6 用量)。いずれの試験も、プレインキュベーション法で行い、2 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 株および WP2 *uvrA* 株では、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も、両菌株ともに復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、TA98、TA100、TA1535 では、S9 非存在下の TA100、TA1535 および存在下の TA98 において復帰変異コロニー数の増加が、溶媒対照値の 2 倍以上を示し、再現性も確認された。一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$ 、ENNG、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。

濃度設定試験（表中の数値は2反復の平均値）

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。

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-Mix 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 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	73	10	14	14	11	
	39	-						
	78	-						
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	71	11	15	20	11	
	39	+						
	78	+						
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	AF-2	0.01	-	649				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		249			
	ENNG	2	-			545		
	AF-2	0.1	-				253	
	9-AA	80	-					864
	2-AA	1	+	575				
		2	+		155			92
		10	+			558		
0.5		+				293		

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

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジド

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

追加確認試験（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-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			塩基置換型	
			TA1535	
対照 (DMSO)	-	-	9	
	20	-		
	39	-		
	78	-		
	156	-		
	313	-		
	625	-		
対照 (DMSO)	-	+	12	
	20	+		
	39	+		
	78	+		
	156	+		
	313	+		
	625	+		
陽性	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	280
対照	2-AA	2	+	190

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジド

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。

総括表

群	投与量 (mg/kg)	処理後 48 時間				処理後 72 時間			
		A	B	C	D	A	B	C	D
溶媒対照	—	10000	3.0	5000	2.7	10000	1.8	5000	2.8
	17.5								
	35								
	70								
陽性対照	1	10000	23.6	5000	2.4	10000	1.4	5000	2.7

溶媒対照： イオン交換水

陽性対照： Mitomycin C

A： 検査した網赤血球総数

B： 網赤血球 2000 個あたりの小核を有する数 (平均)

C： 観察した全赤血球総数

D： 全赤血球中の網赤血球の割合 (平均%)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果表

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観 察 動物数	MNRET% (平均±SD)	RET/ERY% (平均±SD)
48	陰性対照 (イ/交換水)	—	雄	5	0.15±0.09	2.7±0.3
		17.5	雄	5		
		35	雄	5		
		70	雄	5		
	陽性対照 (Mitomycin C)	1	雄	5	1.18±0.50	2.4±0.6
72	陰性対照 (イ/交換水)	—	雄	5	0.09±0.08	2.8±0.3
		17.5	雄	5		
		35	雄	5		
		70	雄	5		
	陽性対照 (Mitomycin C)	1	雄	5	0.07±0.04	2.7±0.3

RET : I ~ II型網赤血球

MNRET : 小核を有する網赤血球

ERY : 全赤血球

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解し、

本試験で

は、39~1250  $\mu\text{g}$ /プレート (大腸菌のみ 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレート) の 6 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 2 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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も、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\text{NaN}_3$ 、ENNG、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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本試験（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-Mix 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 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	78	8	19	17	9	
	39	-						
	78	-						
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	82	14	22	15	9	
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	AF-2	0.01	-	626				
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-		262			
	ENNG	2	-			713		
	AF-2	0.1	-				248	
	9-AA	80	-					768
	2-AA	1	+	751				
		2	+		193			132
		10	+			377		
0.5		+				351		

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

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジド

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

6) の細菌（サルモネラ菌）を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体純度：

試験方法：Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535、TA1537) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系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、標準プレート法およびプレインキュベーション法で行った。検体は DMSO に溶解し、標準プレート法、プレインキュベーション法ともに 20～5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量とした。両試験とも 3 連制とした。

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 MNNG、AAC、NPD 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。

標準プレート法（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	117	18	41	11	
	20	-					
	100	-					
	500	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (DMSO)	-	+	111	16	47	13	
	20	+					
	100	+					
	500	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽 性 対 照	MNNG	5	-	731	1537		
	AAC	100	-				315
	NPD	10	-			916	
	2-AA	2.5	+	1392	157	959	82

MNNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

AAC : 塩化9-アミノアクリジン

NPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

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。

プレインキュベーション法 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	134	21	37	11	
	20	-					
	100	-					
	500	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (DMSO)	-	+	118	16	28	16	
	20	+					
	100	+					
	500	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽 性 対 照	MNNG	5	-	575	822		
	AAC	100	-				379
	NPD	10	-			1001	
	2-AA	2.5	+	567	83	518	84

MNNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

AAC : 塩化9-アミノアクリジン

NPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

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。

7) の細菌（大腸菌）を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

検体純度：

試験方法：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。検体は、DMSO に溶解し、

本試験では、313～5000 µg/プレート の 5 用量を設けた。試験は、予備試験、本試験ともにプレインキュベーション法で行った。本試験は 2 回実施し、とも 3 連制とした。

判定基準：復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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：本試験の結果を次頁の表に示した。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も、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG 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。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート		
			塩基置換型 WP2 uvrA		
			1回目	2回目	
対照 (DMSO)	-	-	24	17	
	313	-			
	625	-			
	1250	-			
	2500	-			
	5000	-			
対照 (DMSO)	-	+	29	26	
	313	+			
	625	+			
	1250	+			
	2500	+			
	5000	+			
陽性	ENNG	2	-	398	522
対照	2-AA	10	+	1601	1398

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

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。

8) のマウスを用いた小核試験 (資料 No. 毒 B23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体純度:

試験動物: NMRI 系マウス、(週齢、体重 約 27g)、一群雌雄各 5 匹

試験の目的: 植物中の主要代謝物である についてより詳細に変異原性を評価するため。

試験方法: 検体を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、375、750 および 1500 mg/kg の投与用量で、単回腹腔内投与した。陽性対照としては、Cyclophosphamide (CCP) および Vincristine (VCR) を用いた。投与 24 時間後に動物を屠殺し、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、ギムザ染色し、骨髓標本を作製した (溶媒対照群および最高投与群については 48 時間後の標本も作製した)。陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺した。原則として 1 動物あたり 2000 個の多染性赤血球について、小核の有無を検査するとともに以下の項目を記録した。

- ・多染性赤血球の数
- ・小核を有する多染性赤血球の数
- ・正染性赤血球の数
- ・小核を有する多染性赤血球の数
- ・多染性赤血球の正染性赤血球に対する比率
- ・「小さい小核」( $d < D/4$ ) および「大きい小核」( $d \geq D/4$ ) の数

[ $d$ : 小核の直径、 $D$ : 細胞の直径]

用量設定根拠:

試験結果: 骨髓標本の観察結果を次頁以降の表 (総括表および結果表) に示した。すべての投与群において投与後 30 分から 1 時間後にうずくまり姿勢が認められ、1500 mg/kg 群では立毛も認められた。溶媒対照群および陽性対照群では臨床症状はみられなかった。

検体では、雌雄いずれの投与群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照群である CCP および VCR では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で骨髓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。

総括表

群	投与量 (mg/kg)	処理後 24 時間				処理後 48 時間			
		A	B	C	D	A	B	C	D
溶媒対照	—	20000	6909	2.7	1.2	20000	6267	1.6	1.6
	375								
	750								
	1500								
陽性対照 C	20	10000	3502	11.4	1.4				
陽性対照 V	0.15	10000	4502	35.0	4.2				

溶媒対照 : 0.5%CMC 水溶液

陽性対照 C : Cyclophosphamide

陽性対照 V : Vincristine

A : 検査した多染性赤血球数

B : 検査した多染性赤血球数あたりの正染性赤血球数

C : 多染性赤血球 1000 個あたりの小核を有するもの (平均)

D : 正染性赤血球 1000 個あたりの小核を有するもの (平均)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結果表

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE% (平均値±SD)	PCE / (PCE+NCE) % (平均値±SD)
24	陰性対照 (DMSO)	—	雄	5	0.24±0.08	26.5±4.9
			雌	5	0.29±0.43	24.5±2.0
			合計	10	0.27±0.29	25.7±3.7
		375	雄	5		
			雌	5		
			合計	10		
		750	雄	5		
			雌	5		
			合計	10		
	1500	雄	5			
		雌	5			
		合計	10			
	陽性対照 (CCP)	20	雄	2	1.10±0.00	27.3±7.3
			雌	3	1.17±0.25	24.6±3.9
			合計	5	1.14±0.18	25.9±4.8
陽性対照 (VCR)	0.15	雄	3	3.75±2.11	30.5±8.3	
		雌	2	3.13±0.53	30.4±7.4	
		合計	5	3.50±1.56	31.0±6.9	
48	陰性対照 (DMSO)	—	雄	5	0.12±0.04	23.7±7.2
			雌	5	0.20±0.05	23.3±3.4
			合計	10	0.16±0.06	23.9±5.3
	1500	雄	5			
		雌	5			
		合計	10			

CCP : Cyclophosphamide

VCR : Vincristine

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 多染性血球数 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

- 9) のラット初代培養肝細胞を用いた in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験  
(資料 No. 毒 B24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996 年

検体純度:

試験の目的:

試験方法: 健康な雄の Wistar 系ラットから調製した初代培養肝細胞を用いた。検体は、DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解して用いた。用いた用量は、細胞毒性試験の結果から、600~3600 µg/mL の 5 用量とし、試験は 2 回行った。陽性対照としては 2-Acetylaminofluorene (2-AAF) を用いた。培養肝細胞に各濃度の検体とのトリチウムチミジンを含む培地で 18~20 時間処理した。ラベルされた細胞は、スライドガラス上で酢酸:エタノールで固定し、乾燥、現像後にメチルグリーンピロリン Y により染色した。細胞は顕微鏡観察し、グレイン数を計数した。用量相関性、再現性のある真の各グレイン数の平均値の増加および 5 以上のグレイン数を陽性と判定した。

用量設定根拠:

結果: 結果を次頁の表に示した。

陰性対照では UDS 活性は通常の範囲内であった。陽性対照では、も真の核グレイン数の明らかな増加が認められた。検体では両試験ともに以上の用量レベルにおいて、真の核グレイン数の増加 (対照群および背景データを超える値) が認められた。また、2 回目の試験における最高用量で 3% の細胞に 5 個以上のグレインが認められた。

以上の結果より、検体はラット初代培養細胞を用いた UDS 試験において弱い陽性であると判断される。

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。

1 回目の試験

群	用量 μg/mL	NG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	CG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	NNG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	修復中の細胞の割合 (%)	
					NNG ≥ 0	NNG ≥ 5
無処理対照群	—	11.31 ± 4.60	15.75 ± 5.08	-4.44 ± 3.77	9	0
溶媒対照群	—	9.37 ± 3.92	15.92 ± 4.75	-6.55 ± 3.87	3	0
	600					
	1200					
	2400					
	3600					
陽性対照群 2-AAF	4.0	41.74 ± 18.71	25.71 ± 10.95	16.03 ± 10.18	93	90

2 回目の試験

群	用量 μg/mL	NG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	CG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	NNG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	修復中の細胞の割合 (%)	
					NNG ≥ 0	NNG ≥ 5
無処理対照群	—	11.67 ± 4.67	15.66 ± 3.85	-3.99 ± 3.88	0	0
溶媒対照群	—	13.44 ± 5.24	19.37 ± 5.64	-5.93 ± 3.55	0	0
	600					
	1200					
	2400					
	3600					
陽性対照群 2-AAF	4.0	54.52 ± 24.43	28.02 ± 13.58	26.50 ± 15.75	97	93

NG : 核グレイン数  
CG : 細胞質グレイン数  
NNG : 真の核グレイン数  
1) : 細胞 100 個の平均値  
SD : 標準偏差

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

10) のラット肝細胞を用いた in vivo / in vitro 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験  
(資料 No. 毒 B25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験動物: Wistar 系ラット、(6~10 週齢、体重 189±19 g)、一群雄 3 匹

試験の目的: 植物中の主要代謝物である についてより詳細に変異原性を評価するため。

試験方法: 検体を 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、1000 および 2000 mg/kg の投与用量で強制経口投与した。投与 4 および 16 時間後に動物を屠殺、解剖し、初代培養肝細胞を調製した。この培養肝細胞をトリチウムチミジンを含む培地で 4 時間処理した。ラベルされた細胞は、スライドガラス上で酢酸: エタノールで固定し、乾燥、現像後にヘマトキシリン・エオジンにより染色した。細胞は顕微鏡観察し、グレイン数を計数した。用量依存性、再現性のある真の各グレイン数の平均値の増加および 5 以上のグレイン数を陽性と判定した。陽性対照としては 2-Acetylaminofluorene (2-AAF) を用いた。

用量設定根拠:

結果: 結果を次頁の表に示した。

陰性対照の UDS 活性は通常範囲内であった。陽性対照では、も真の核グレイン数の明らかな増加が認められた。検体ではどの用量レベルにおいても真の核グレイン数の増加は認められなかった。

以上の結果より、検体は in vivo/in vitro UDS 試験において陰性であると判断される。



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。

群	用量 mg/kg	処理 時間	NG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	CG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD	NNG 数 Mean <sup>1)</sup> ±SD
無処理対照群 0.5%CMC	—	4	8.87±3.87	10.64±3.94	-1.77±3.69
	1000	4			
	2000	4			
陽性対照群 2-AAF	100	4	24.72±9.70	10.88±4.24	13.84±8.62
無処理対照群 0.5%CMC	—	16	9.88±4.52	13.51±4.49	-3.63±4.02
	1000	16			
	2000	16			
陽性対照群 2-AAF	100	16	35.70±12.80	12.27±4.34	23.43±11.87

NG : 核グレイン数  
CG : 細胞質グレイン数  
NNG : 真の核グレイン数  
1) : 細胞 100 個の平均値  
SD : 標準偏差

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

11) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解して用いた。

本試験、再現性試験ともに 313~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	78	11	11	17	3
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (DMSO)	-	+	112	9	17	43	8
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	ENNG	3	-	1170			
		5	-		1067		
		2	-			362	
	2-NF	0.2	-				92
	9-AA	80	-				979
	2-AA	1	+	370			
		2	+		156		128
		10	+			114	
0.5		+				156	

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

再現性試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	86	9	12	29	5	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	110	9	22	41	24	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	1088				
		5	-		1139			
		2	-			514		
	2-NF	0.2	-				124	
	9-AA	80	-					690
	2-AA	1	+	314				
		2	+		171			136
		10	+			105		
0.5		+				136		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

12) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解して用いた。

本試験、再現性試験ともに 313~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}$ /プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	--	-	95	21	16	20	4	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	115	19	17	37	13	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	908				
		5	-		1066			
		2	-			621		
	2-NF	0.2	-				62	
	9-AA	80	-					707
	2-AA	1	+	471				
		2	+		108			155
		10	+			205		
0.5		+				196		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

再現性試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	83	7	12	16	3	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	118	8	15	31	11	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	1299				
		5	-		1485			
		2	-			486		
	2-NF	0.2	-				54	
	9-AA	80	-					1325
	2-AA	1	+	571				
		2	+		107			161
		10	+			201		
0.5		+				76		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

13) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解し、濃度設定試験、本試験ともに 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの 6 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}$ /プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬 物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照 (イオン交換水)	-	-	80	11	12	18	3
	156	-					
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (イオン交換水)	-	+	107	7	16	37	12
	156	+					
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽 性 対 照	ENNG	3	-	1236			
		5	-		1645		
		2	-			389	
	2-NF	0.2	-				47
	9-AA	80	-				508
	2-AA	1	+	437			
		2	+		126		134
		10	+			413	
0.5		+				162	

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

14) 細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解し、濃度設定試験、本試験ともに 156~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの 6 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}$ /プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	87	9	13	23	4	
	156	-						
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	111	10	19	32	10	
	156	+						
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	1484				
		5	-		2067			
		2	-			573		
	2-NF	0.2	-				51	
	9-AA	80	-					669
	2-AA	1	+	466				
		2	+		167			155
		10	+			509		
0.5		+				152		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

15) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B30)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解して用いた。

本試験、再現性試験ともに 313~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	90	7	13	19	5
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (DMSO)	-	+	106	9	15	43	18
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	ENNG	3	-	831			
		5	-		1253		
		2	-			633	
	2-NF	0.2	-				68
	9-AA	80	-				651
	2-AA	1	+	453			
		2	+		132		137
		10	+			150	
0.5		+				126	

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

再現性試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	80	9	11	15	3	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	101	5	15	38	13	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	806				
		5	-		2048			
		2	-			342		
	2-NF	0.2	-				79	
	9-AA	80	-					1040
	2-AA	1	+	472				
		2	+		151			130
		10	+			232		
0.5		+				126		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

16) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解して用いた。

本試験、再現性試験ともに 313~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、9-AA および 2-AA では、すべて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。

本試験 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	92	6	11	17	3	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	104	10	15	42	17	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	1394				
		5	-		1235			
		2	-			452		
	2-NF	0.2	-				48	
	9-AA	80	-					1009
	2-AA	1	+	483				
		2	+		142			139
		10	+			199		
0.5		+				174		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

再現性試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	84	9	16	17	4	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	95	9	16	38	24	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	1078				
		5	-		1503			
		2	-			297		
	2-NF	0.2	-				74	
	9-AA	80	-					895
	2-AA	1	+	324				
		2	+		155			140
		10	+			187		
0.5		+				150		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

17) の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 毒 B32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

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) 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。検体は、DMSO に溶解して用いた。

本試験、再現性試験ともに 313~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (イソ交換水)	-	-	89	8	13	15	4	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (イソ交換水)	-	+	82	6	17	36	10	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	873				
		5	-		1402			
		2	-			597		
	2-NF	0.2	-				69	
	9-AA	80	-					1076
	2-AA	1	+	418				
		2	+		133			159
		10	+			136		
0.5		+				196		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

再現性試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照 (イオン交換水)	-	-	73	7	15	17	4
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (イオン交換水)	-	+	93	8	14	37	15
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	ENNG	3	-	1687			
		5	-		754		
		2	-			668	
	2-NF	0.2	-				66
	9-AA	80	-				796
	2-AA	1	+	453			
		2	+		315		159
		10	+			108	
0.5		+				230	

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

18) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 B33)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、A1537 株) 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。検体は、DMSO に溶解して用いた。

本試験、再現性試験ともに 313~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の 5 用量を設けた。試験は、プレインキュベーション法で行い、両試験とも 3 連制とした。

判定基準: 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量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 (5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$ ) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-NF、ENNG、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。

本試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)	-	-	96	8	9	20	5	
	313	-						
	625	-						
	1250	-						
	2500	-						
	5000	-						
対照 (DMSO)	-	+	118	9	20	32	11	
	313	+						
	625	+						
	1250	+						
	2500	+						
	5000	+						
陽性 対照	ENNG	3	-	1510				
		5	-		1488			
		2	-			281		
	2-NF	0.2	-				55	
	9-AA	80	-					471
	2-AA	1	+	400				
		2	+		152			143
		10	+			105		
0.5		+				208		

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

再現性試験（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	99	7	21	22	6
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
対照 (DMSO)	-	+	134	9	14	39	14
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	ENNG	3	-	1395			
		5	-		1328		
		2	-			640	
	2-NF	0.2	-				67
	9-AA	80	-				868
	2-AA	1	+	486			
		2	+		120		172
		10	+			172	
0.5		+				177	

2-NF : 2-ニトロフルオレン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

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。

(急性・刺激・感作)

① 急性経口毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C1)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体の純度 : 11.0%乳剤  
試験動物 : Wistar 系ラット、1 群 5 匹  
投与時 8 週齢、体重: 雌 137 ~ 146 g、  
観察期間 : 14 日間  
試験方法 : 固定用量法  
投与方法 : 検体は液体のため、原液をそのまま、ラット用金属製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約 17 時間と投与後 3 時間は、絶食させた。  
観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与日及び投与 1, 2, 3, 4, 7, 14 日後に全生存動物の体重を測定した。  
試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

試験結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	> 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与直後から発現 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)	2000

中毒症状としては、投与直後からうずくまりが見られ、その後、動作緩慢、肛門周囲の汚れが観察されたが、投与 2 日後には症状が見られなかった。体重は投与 1~2 日後に減少が見られたが、その後増加推移を示した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化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。

(急性・刺激・感作)

## ② 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 毒 C2)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

- 検体の純度 : 11.0%乳剤
- 試験動物 : Wistar 系ラット、1 群雌雄各 5 匹  
投与時 8 週齢、体重: 雄 203~219 g、雌 150~167 g、
- 観察期間 : 14 日間
- 投与方法 : 検体をリント布に含浸させ、剃毛した背部皮膚に貼付した。密着性を良くするため、粘着性の包帯を巻き、24 時間接触させた。暴露後、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。
- 試験項目 : 中毒症状、皮膚反応及び生死を 14 日間観察した。投与日および投与 1、2、3、4、7、14 日後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。

試験結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 0, 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった 最高用量 (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

中毒症状は認められなかった。対照群と同様に投与開始 1 日後に貼付影響による体重減少が見られたが、その後は順調な増加推移を示した。投与部位に雄で刺激性反応 (3 例に非常に軽度の紅斑) が認められたが、3 日後に回復した。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。

(急性・刺激・感作)

③ 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 毒 C3)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

- 検体の純度 : 11.0%乳剤
- 試験動物 : 日本白色種ウサギ、1群3匹、  
投与時12週齢、体重: 雌 2.14 ~ 2.30 kg
- 試験期間 : 14日間観察
- 試験方法 : 検体(0.5mL)をリント布 (25×25 mm) に含浸させ、刈毛した動物の背部皮膚に暴露した。暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。
- 試験項目 : 暴露終了後1, 24, 48 および72時間から14日後まで暴露部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、ガイドラインの基準に従って採点した。
- 試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間													
			hr.				day									
			1	24	48	72	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	4	4	4	4 <sup>a</sup>	4	4	4 <sup>b</sup>	4	4	4
	浮腫	4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
2	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	4	4	4	4 <sup>a</sup>	4	4 <sup>b</sup>	4	4	4	4
	浮腫	4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	紅斑・痂皮	4	2	2	3	3	4	4	4	4 <sup>a</sup>	4	4	4 <sup>b</sup>	4	4	4
	浮腫	4	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
合計	紅斑・痂皮	12	6	6	9	9	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	浮腫	12	3	3	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
平均	紅斑・痂皮	4.0	2.0	2.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	浮腫	4.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0

a: 痂皮形成、b: 落屑開始

いずれの動物も浮腫を伴った紅斑が見られ、次第に痂皮が形成され、その後、落屑を開始した。14日後においても、痂皮の一部が残存しており、反応評点は4日後と同じとなったが、痂皮の2/3以上の部分は落屑し、回復傾向が認められた。1、24、48時間後の評点から算出した皮膚一次刺激性インデックスは3.6であり、「中等度刺激物」と評価された。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して中等度刺激物と判断される。

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。

〈急性・刺激・感作〉

④ 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 毒 C4)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体の純度 : 11.0%乳剤  
試験動物 : 日本白色種ウサギ、12 週齢、体重: 雌 2.27 ~ 2.56 kg、1 群 3 匹  
観察期間 : 3 日間観察  
試験方法 : 検体 0.1 mL を右眼に点眼し、洗眼群では投与 30 秒後に微温水で洗眼した。非洗眼群はそのまま放置した。  
試験項目 : 投与後 1, 3, 6, 24, 48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従い採点した。  
試験結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項 目			最高 評点	投与後の時間							
				1hr.	3hr.	6hr.	24hr.	48hr.	72hr.		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	2	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	1	0	0	0	
		動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0
				面積	4	0	0	0	0	0	0
			虹彩			2	0	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	1	1	1	1	0	0	
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	2	1	0	0	0	
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	2	1	1	0	
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	3	2	1	0	0	0	
	合 計*			330	26	22	16	6	4	0	
	平 均*			110	8.7	7.3	5.3	2.0	1.3	0.0	
	洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
面積			4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
虹彩			2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0			
結膜		発赤	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.0		
		浮腫	4	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
		分泌物	3	3.0	1.3	1.0	0.0	0.0	0.0		
平 均*			110	8.7	4.7	4.0	1.3	0.7	0.0		

\* : Draize 法による評価点より算出

角膜及び虹彩の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は非洗眼群では、発赤、浮腫および分泌物が見られたが、72時間以内に全ての反応が消失した。洗眼群においても同様の反応がみられた。

検体の急性眼刺激指数の最大値は投与1時間後の8.7点であり、Kay & Calandraの評価基準により、「軽度の刺激」と評価された。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有すると判断される。

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。

〈急性・刺激・感作〉

⑤ 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C5)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体の純度 : 11.0%乳剤  
試験動物 : Hartley 系モルモット、5 週齢、体重: 雌 290~354 g、  
試験群 20 匹とその対照群 10 匹  
陽性対照群 10 匹とその対照群 10 匹  
試験期間 : 惹起後 48 時間観察  
試験方法 : [Buehler 法]  
投与量設定根拠;

感作; 左腹側部を刈毛し、感作開始日に検体 0.5 mL をリント布(2×3cm)に含浸させ、絆創膏を用いて 6 時間閉塞貼付した。この操作を 7 日毎に 1 回、計 3 回行った。対照群には注射用水、陽性対照物質感作群には DNCB0.05%エタノール液、その対照群として溶媒に用いたエタノールのみで同操作を行った。

惹起; 右腹側部を刈毛し、感作開始 28 日目に検体 0.1 mL をパッチテスト用絆創膏に含浸させ、さらに絆創膏で固定して、6 時間閉塞貼付を行った。陽性対照群には DNCB 0.05、0.025 及び 0.01%エタノール液を用いた。

観察項目 : 惹起 24 及び 48 時間後に農水省のガイドラインに従い皮膚反応の判定を行った。

試験結果 : 各観察時間における感作反応が認められた動物数を次頁に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(急性・刺激・感作)

群			供試動物数	感作反応動物数								陽性率(%)	
				24 時間				48 時間				24 時間	48 時間
				皮膚反応評点				皮膚反応評点					
				感作	惹起	0	1	2	3	0	1	2	3
検体	100% 検体	10% 検体	20	17	3	0	0	13	5	1	1	15	35
		3% 検体		20	0	0	0	18	2	0	0	0	10
		1% 検体		20	0	0	0	20	0	0	0	0	0
	溶媒 (注射用水)	10% 検体	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		3% 検体		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		1% 検体		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照	感作群	0.05% DNCB	10	0	1	9	0	0	2	8	0	100	100
		0.025% DNCB		0	4	6	0	0	6	4	0	100	100
		0.01% DNCB		0	8	2	0	0	9	1	0	100	100
	対照群	0.05% DNCB	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		0.025% DNCB		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0
		0.01% DNCB		10	0	0	0	10	0	0	0	0	0

10 及び 3% の検体処理の惹起部位に、紅斑が認められ、陽性率は各々 35% 及び 10% であった。1% では皮膚反応は見られなかった。一方、陽性対照感作群のみでは紅斑、浮腫等の明瞭な陽性反応がみられ、すべての惹起濃度で陽性率は 100% であった。

検体の感作性評価区分は、10% で「中等度」、3% で「軽度」と評価された。

以上の結果から、本検体は皮膚感作性を有すると判断される。