

#### 生殖細胞変異原性/発がん性/遺伝毒性参考資料<sup>1)</sup>

*In vitro*では、ネズミチフス菌を用いる復帰突然変異試験のTA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538において代謝活性化系の有無に関わらず陰性との報告がある一方で、代謝活性化系を添加した場合で陽性との報告もある。CHO細胞、CHL細胞及びマウスリンフォーマ細胞を用いる染色体異常試験では陽性と報告されている。一方、CHO細胞を用いる突然変異試験及びマウス脾臓リンパ球細胞を用いる染色体異常試験では陰性と報告されている。マウスリンフォーマ細胞を用いる突然変異試験では、細胞毒性の現れている高い用量で陽性と報告されている。

*In vivo*ではラットに経口投与した場合で前胃にはDNA損傷はみられなかったと報告されている。マウスの脾臓リンパ球細胞を用いた試験では、姉妹染色分体交換の増加はみられないものの、小核の増加は報告されている。また、Balb/cマウスを用いて24時間間隔で2回連続腹腔内投与をした小核試験では225 mg/kg以上で陽性と報告されている。ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験では陰性と報告されている。

#### カ 発がん性<sup>1)</sup>

##### (1) 吸入ばく露

B6C3F1マウスを25、75 ppmに6時間/日×5日間/週×27ヵ月間、225 ppmに6時間/日×5日間/週×6ヵ月間ばく露した実験では、ばく露に関係した腫瘍発生率の増加はみられていない。同様にF344ラットを25、75 ppmに6時間/日×5日間/週×27ヵ月間、225 ppmに6時間/日×5日間/週×6ヵ月間ばく露した実験では、ばく露に関係した腫瘍発生率の増加はみられていない。

##### (2) 経口投与

米国NTPで実施したB6C3F1マウスに100、200 mg/kg/dayを5日間/週×103週間強制経口投与した実験では、全投与群で前胃粘膜上皮の過形成が見られ、雄の200 mg/kg/day群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生率が有意に増加している。同様にNTPで実施したF344ラットに100、200 mg/kg/dayを5日間/週×103週間強制経口投与した実験では、全投与群で前胃粘膜上皮の過形成が見られ、雄の100 mg/kg/day以上の群で前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の発生率が有意に増加している。

##### (3) 経皮投与

雄のC3H/HeJマウスの背部皮膚に23 mg/回を3回/週×生涯塗布した実験では、投与に関係した腫瘍発生率の増加はみられていない。