

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少（2 週目まで） ・ 食餌効率低下 ・ Glu 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加、甲状腺/上皮小体絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ TG 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Glu、T.Chol 及びカルシウム減少 ・ 肝比重量増加 ・ 腎尿細管褐色色素（リポフスチン）沈着
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

雌雄の全投与群において、投与 1 週時に体重増加抑制がみられ、雌では有意差も認められたが、2 週時以降は対照群と同等に増加したことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。摂餌量において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与 2 週時まで減少傾向が認められたが、3 週時以降は対照群と同等であった。したがって、90 日間の平均摂餌量はやや低値を示したものの、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、統計学的有意差のみられた項目が認められたが、用量相関がないこと、投与前の傾向を反映していること、又は一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

300 mg/kg 体重/日投与群の雌で胸腺の比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。また、病理組織学的検査において、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺のろ胞明瞭化が有意に増加したが、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化は認められなかった。したがって、これらの変化に毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 29）

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた閉塞貼付（原体：0、100、300 及

び 1,000 mg/kg 体重/日) による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率減少が認められた。雌では検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で投与部位の皮膚に痂皮、過角化症、表皮過形成等が認められたが、これらの変化は対照群にも認められたことから、投与方法に起因した変化であり、検体による毒性影響とは考えられなかった。したがって、投与部位の皮膚に、検体投与による局所刺激は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、雌では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2、20、200 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

血液生化学的検査において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu の増加及び T.Chol の減少、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿素の減少が認められたが、これらに対応する病理組織学的変化又は検査時期における一貫性が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で尿比重の増加、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿蛋白の減少、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿 pH の上昇が認められたが、腎毒性を示唆する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体又は代謝物の排泄に対する腎臓の適応性応答と考えられた。

臓器重量測定において、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で心比重量、雌で甲状腺比重量、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で下垂体絶対重量が増加したが、比重量に変化はなかったため、生物学的変動と考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても検体投与の影響が認められず、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は雄で本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb 及び RBC 減少
200 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット [一群雌雄各 70 匹（うち、発がん性群：雌雄各 50 匹、慢性毒性群：雌雄各 20 匹）] を用いた混餌 [原体：0、20、100（慢性毒性群のみ）、2,000、10,000（発がん性群のみ）及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照] 投与による 2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			20	100	2,000	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群 (1~52 週)	雄	1.0	5.1	104	/	1,050
		雌	1.3	6.9	140	/	1,390
	発がん性群 (1~104 週)	雄	0.92	/	91	460	967
		雌	1.2	/	124	641	1,540

/：投与群が設定されていない。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 31、子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度は表 32 に示されている。

血液学的検査において、20,000 及び 2,000 ppm 投与群の雌では投与 13 週時に APTT が短縮し、投与 26 週時にも 100 ppm 以上投与群の雄で同様の変化が認められたが、雌雄で一貫性がないこと及び投与 52 週時に同様の変化が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。その他にも、Hb、MCH、MCHC、WBC、Neu、Lym 等の変化が認められたが、投与量との関連が認められず、雌雄及び検査時期で一貫性が認められないことから、いずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、TG が投与 52 週時に雌の全投与群で有意に低い値を示したが、投与 26 週時では認められず、また、いずれの動物の個体別値にも異常が認められなかったため、投与に起因するものとは考えられず、対照群の雌 2 匹で個体別値が高値を示したことが一因と考えられた。カルシウムに関しては、投与 26 週時に 20,000 ppm 投与群の雌で、投与 52 週時に 20,000 ppm 投与群の雌雄及び 2,000 ppm 投与群の雌に認められた低値以外にも、投与 26 及び 52 週時に有意な低値が認められたが、上記群では背景デー

タの範囲を外れる低値が認められたのに対し、その他の群ではいずれも範囲内の軽微な変動であったので、毒性学的意義のない変化と考えられた。

尿検査において、尿蛋白の減少が 2,000 ppm 以上の投与群の雄（投与 25 及び 51 週時）及び 100 ppm 以上の投与群の雌（投与 25 及び 51 週時）で認められたが、これらの変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変について、10,000 ppm 以上投与群の雌において、子宮内膜腺癌の発生頻度が増加し、背景データ（0～8.3%）の範囲を超えていた。これらの群では子宮内膜腺腫が各 2 例認められ、子宮内膜腺腫及び腺癌の発生頻度の合計が、10,000 ppm 以上の投与群で有意に高かった。また、前腫瘍性病変と考えられる子宮内膜過形成の発生頻度が 10,000 ppm 以上の投与群で有意に増加した。

上記の腫瘍以外に、20,000 ppm 投与群の雄において甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、背景データ（4.0～13.6%）の範囲内であり、また、10,000 ppm 投与群の雌では子宮内膜間質ポリープが有意に増加したが、用量相関性が認められなかったことから、これらは検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で腎及び肝比重量増加等、雌で甲状腺ろ胞上皮細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.1 mg/kg 体重/日、雌：6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 32）

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

試験群	投与群	雄	雌
慢性毒性群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・T.Chol、カルシウム、TP、Alb 減少 ・尿 pH 低下 ・び慢性肝細胞肥大 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・尿 pH、尿比重 ・腎比重増加、肝比重増加、甲状腺絶対重量増加 ・子宮嚢胞 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大(2匹) ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・子宮腺腔拡張
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・腎及び肝比重増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 延長 ・T.Chol、カルシウム減少 ・甲状腺比重増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
発がん性群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・腎暗調化、子宮腔内液貯留、子宮腺癌腹腔内転移巣、 ・膈及び子宮頸部粘液細胞層減少
	10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重増加 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎、肝及び甲状腺比重増加、子宮絶対及び比重増加 ・子宮腫瘍増加 ・子宮内膜過形成 ・眼球網膜萎縮 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着
	2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度

投与群 (ppm)	0	20	2,000	10,000	20,000
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮内膜過形成	3	6	6	12↑	16↑
子宮内膜腺腫	0	0	0	2	2
子宮内膜腺癌	1	1	4	5	16↑*
子宮内膜腺腫及び腺癌の合計	1	1	4	7↑*	18↑*

Fisher 直接確率法；↑：p<0.05、↑↑：p<0.01、Peto 検定；↑*：p<0.05、↑↑*：p<0.01

(3) 18カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、800、4,000 及び 8,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 33 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.3	92.5	465	938
	雌	11.9	110	581	1,230

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

血液塗抹検査 (0 及び 8,000 ppm 投与群のみ実施) において、8,000 ppm 投与群の雌雄で投与 52 週時に認められた Neu 比の減少及び Lym 比の増加は、78 週時には同様の変化が認められず、また、同群の雄で認められた Eos 比率の増加は、雌では認められなかったため、いずれも偶発的変化と考えられた。

臓器重量測定において、8,000 ppm 投与群の雌で腎比重量の増加が認められたが、絶対重量の増加はなく、腎重量の変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 8,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm (92.5 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (581 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 33)

表 34 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝門脈周囲性炎症/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節うっ血 ・唾液腺線条部上皮過形成 	4,000 ppm 以下毒性所見なし
800 ppm 以下	毒性所見なし	

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (P 世代: 一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代: 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.9	24.2	122	620
		雌	5.4	27.4	138	697
	F ₁ 世代	雄	5.8	28.4	147	—
		雌	6.2	30.9	155	—

—: 算出せず。

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

親動物では、7,500 ppm 投与群で交尾までの日数が長い雌が多かった。剖検及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

7,500 ppm 投与群の P 世代では、F₁ 動物の離乳後成長障害、重篤な臨床症状及び体重増加量の著明な減少が認められたため、F₁ 動物は途中殺された。そのため、7,500 ppm 投与群の F₁ 世代以降の評価はできなかった。

1,500 ppm 以下の投与群では、F₁ 及び F₂ 動物の成長及び発育に検体投与の影響は認められなかった。1,500 ppm 投与群の F₁ 雌において、胸腺の比重量が対照群と比較して低値であったが、F₂ 世代で同様の所見が再現されなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物では 7,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、1,500 ppm 投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められ、児動物では 7,500 ppm 投与群で同腹児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,500 ppm (P 雄: 122 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 147 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (P 雌: 27.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 30.9 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,500 ppm (P 雄: 122 mg/kg 体重/日、P 雌: 138 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 155 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 34)

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脱毛 ・妊娠期間短縮 ・着床数減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 		
	1,500 ppm 以上 300 ppm 以下	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎絶対及び比重量増加 ・毒性所見なし 	1,500 ppm 以下 毒性所見なし	1,500 ppm 以下 毒性所見なし
児動物	7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・同腹児数減少 ・出生時低体重 ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・同腹児数減少 ・出生時低体重 ・体重増加抑制 		
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の胎児体重が有意に低かった。胎児の外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重がみられたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 35)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、妊娠 6~29 日に体重増加抑制が認められた。妊娠子宮重量による体重増加の補正值は 100 mg/kg 体重/日投与群で低かった。

胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物で 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児でいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 36)

1.3. 遺伝毒性試験

シエノピラフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、マウスを用いた小核試験、ラット子宮及び肝細胞を用いたコメットアッセイが実施された。

結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、シエノピラフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~42)

表 37 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	5~5,000 µg/7 ⁺ V-1 (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	5~65 µg/mL (-S9) 10~125 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	51.5~250 µg/mL (+/-S9) 1.89~30.0 µg/mL (-S9) 18.9~300 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験 SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	600, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ Wistar ラット (子宮細胞) (一群雌 4 匹)	500, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	コメットアッセイ Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	500, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (B, C, D, E 及び I) の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスの小核試験が実施された。結果は表 38 に示されているとおり、いずれの試験結果も陰性であった。(参照 43~51)

表 38 遺伝毒性試験結果概要(代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	350、700、1,400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 E	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1~5,000 µg/7 ⁺ V-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験—ラットの子宮における催腫瘍性に関する検討

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]で認められた子宮における催腫瘍性の作用機序解明のため、以下の試験が実施された。

① 遺伝子傷害性に関する検討試験

遺伝子障害性について検討するため、ラットの肝臓及び子宮を用いたコメットアッセイが実施された。

結果は表 37 (遺伝毒性試験[13.]参照) に示されている。

追加実施されたコメットアッセイで陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用のないことが確認された。(参照 42)