

(4 回投与)

◀4th Dose, Male▶

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)							C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
0.5	20101	5.034	74.90	41.32	26.46	25.20	26.42	18.52	79.04	42.3	608.0
	20102	BLQ	97.98	34.37	24.24	18.84	20.20	10.86	107.7	20.8	468.2
	20103	BLQ	72.32	27.50	21.28	19.78	13.13	9.891	78.93	20.8	367.5
	Mean	BLQ	81.73	34.40	23.99	21.27	19.92	13.09	88.56	28.0	481.2
	SD	NC	14.13	6.91	2.60	3.43	6.65	4.73	16.58	12.4	120.8
1	20201	8.830	145.2	66.11	51.66	57.45	38.50	32.38	155.9	25.5	1036
	20202	6.371	136.7	60.71	51.74	42.43	33.48	33.11	147.1	32.3	937.2
	20203	BLQ	88.03	40.42	40.16	41.17	30.90	18.08	94.46	18.9	724.1
	Mean	5.067	123.3	55.75	47.85	47.02	34.29	27.86	132.5	25.6	899.1
	SD	4.557	30.8	13.55	6.66	9.06	3.86	8.47	33.2	6.7	159.4
10	20301	88.09	633.8	347.2	308.0	340.7	335.3	290.9	669.3	84.7	7842
	20302	138.0	752.0	358.0	314.1	343.5	343.9	302.6	804.3	101.7	8114
	20303	97.09	633.2	258.4	218.5	266.4	246.5	241.6	686.7	180.1	6118
	Mean	107.7	673.0	321.2	280.2	316.9	308.6	278.4	720.1	122.2	7358
	SD	26.6	68.4	54.7	53.5	43.7	53.9	32.4	73.4	50.9	1082

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

NC: Not calculated

◀4th Dose, Female▶

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)							C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
0.5	60101	BLQ	81.65	28.17	23.94	24.35	21.35	16.54	89.91	39.2	526.3
	60102	BLQ	47.58	18.64	15.63	17.43	14.92	11.98	51.79	40.0	364.6
	60103	BLQ	50.85	18.75	10.86	16.07	11.05	13.83	55.66	29.1	331.3
	Mean	BLQ	60.03	21.85	16.81	19.28	15.77	14.12	65.79	36.1	407.4
	SD	NC	18.80	5.47	6.62	4.44	5.20	2.29	20.98	6.1	104.3
1	60201	8.592	120.3	49.67	42.32	38.15	29.93	28.59	130.3	34.7	819.1
	60202	6.253	96.11	39.38	31.25	35.50	31.75	21.79	104.2	28.7	735.3
	60203	BLQ	88.29	39.02	33.65	29.02	22.66	18.25	95.06	27.8	595.6
	Mean	BLQ	101.6	42.69	35.74	34.22	28.11	22.88	109.9	30.4	716.7
	SD	NC	16.7	6.05	5.82	4.70	4.81	5.25	18.3	3.8	112.9
10	60301	155.3	594.9	341.4	391.2	357.8	353.9	336.2	625.6	220.7	8539
	60302	144.7	776.7	322.8	395.7	320.4	355.6	259.6	840.9	43.3	7920
	60303	65.77	565.6	241.4	205.2	228.9	260.7	260.9	610.9	89.8	6228
	Mean	121.9	645.7	301.9	330.7	302.4	323.4	285.6	692.5	117.9	7562
	SD	48.9	114.4	53.2	108.7	66.3	54.3	43.9	128.8	92.0	1196

BLQ: Below the lower limit of quantification (< 5 ng/mL)

NC: Not calculated

5.2 P092 マレイン酸塩のカニクイザルにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験

(non-GLP:試験番号 130235)

【実験方法および結果】

P092 マレイン酸塩をカニクイザルに、0, 1, 10 及び 30 mg/kg の用量で、4 週間間歇静脈内投与（週 1 回）し、現れる毒性変化を確認した。1 用量群当たり雌雄各 2 例を用いた。投与速度は約 1 mL/kg/分とし、投与液量は 20 mL/kg とした。被験物質には溶血性があることから、予備検討実験を行って投与可能な濃度について検討した。その結果から、投与液濃度は静脈内投与した場合に軽度の溶血性を示す 1.5 mg/mL を最高濃度とした（用量としては 30 mg/kg）。投与は橈側皮静脈あるいは伏在静脈から行い、投与日毎に投与部位を変えた。投与開始後、一般状態観察、体重測定(表二-6)、摂餌量測定、心電図検査、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査及(表二-8)び血液生化学的検査（表二-9）を行うとともに、第 4 回投与 1 週間後に解剖して、器官重量測定及び病理学的検査を行った。また、初回投与時の投与後 5 分、1、2、4、8 及び 24 時間、第 2 回投与前（初回投与後 7 日）、及び最終回投与の投与前、投与後 5 分、1、2、4、8 及び 24 時間に採血を行って、P092 の血液中濃度を測定した。その結果、死亡、瀕死動物は、試験期間を通じて認められなかった。また、体重及び摂餌量においても変化はみられなかった。投与部位においては、10 mg/kg 群の雄 1 例で、第 2 回投与部位（右前肢）に腫脹及び発赤が投与翌日より認められ、同様の変化は第 3 回投与部位（左前肢）にも投与後より認められた。30 mg/kg 群の雄 1 例では、腫脹が第 3 回投与部位（左前肢）に投与翌日より認められた。病理組織学的検査においては、10 及び 30 mg/kg 群で投与部位のみに変化が認められた。（表二-9）

（表二-9）4 週間間歇静脈投与後のカニクイザルにおける投与部位の病理組織学的検査

所見	右後肢				右前肢				左前肢				左後肢			
	mg/kg:															
	0	1	10	30	0	1	10	30	0	1	10	30	0	1	10	30
出血	--	--	0:1	1:1	--	--	0:1	--	1:2	2:0	--	--	2:0	1:2		
血管内膜の増殖	--	--	1:0	1:1	--	0:1	1:1	--	0:1	1:2	--	--	1:1	1:0		
炎症性細胞浸潤 (血管周囲)	--	--	--	1:0	--	1:0	1:0	--	1:2	2:1	--	--	1:1	1:2		
壊死 (血管壁, 周囲組織)	--	--	--	--	--	--	--	--	1:0	1:0	--	--	--	--	1:1	
潰瘍	--	--	--	--	--	--	--	--	1:0	--	--	--	--	--	--	--
血栓	--	--	--	--	--	--	--	--	0:1	0:0	--	--	1:0	0:1		

(雄：雌の発現例数)

さらに心電図検査においても変化は認められなかった。一方尿検査において、血尿が 30 mg/kg 群の雌雄各 1 例で初回投与日の投与後に見られ、雌 1 例では第 3 回投与日の投与後に認められた。第 4 週検査において、赤血球数、ヘモグロビン濃度の低下及び網赤血球率の高値が、10mg/kg 群の雄及び 30 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、ヘマトクリット値の低下が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた。血液生化学的検査では、第 4 週検査において、 γ -グロブリンの高値が 10 mg/kg 群の雄 1 例で認められた。脾臓重量の高値が、30 mg/kg 群の雄 1 例で認められた。

一方初回投与時の投与後 5 分、1、2、4、8 及び 24 時間、第 2 回投与前（初回投与後 7 日）、及び最終回投与の投与前、投与後 5 分、1、2、4、8 及び 24 時間に採血を行って、P092 の血液中濃度を測定した結果を表二 10 に示した。血液中の P092 濃度推移については、雌雄ともに C_0 及び AUC_{0-24h} は用量増加に伴い増加した。明確な雌雄間差は認められなかった。投与された P092 は投与 7 日後でも血液中から検出され、また反復投与により、血液中濃度は増加する傾向を示したことから、P092 の蓄積性が示唆された。

表二-6 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のカニクイザルにおける体重推移

Bodyweight (kg)

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	5.05	5.05	5.05	5.10	5.00
	N	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	5.25	5.25	5.30	5.35	5.30
	N	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	5.10	5.15	5.15	5.05	4.95
	N	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	5.35	5.35	5.45	5.35	5.30
	N	2	2	2	2	2

Bodyweight (kg)

Sex: Female		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	3.95	3.95	3.90	3.95	3.90
	N	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	4.25	4.30	4.35	4.40	4.25
	N	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	4.05	4.00	4.05	4.10	4.10
	N	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	3.80	3.85	3.90	3.85	3.75
	N	2	2	2	2	2

表二-7 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のカニクイザルにおける血液学的検査

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Hematology											
		Red Blood Cell Count (10 ⁶ /μL)	Red Blood Cell Count (10 ⁶ /μL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hematocrit (%)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	MCHC (g/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	5.490	4.810	13.45	12.45	44.00	40.15	80.25	84.00	24.55	26.10	30.60	31.05
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	5.340	5.150	12.85	12.60	43.50	43.20	81.60	84.10	24.15	24.55	29.55	29.15
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	5.550	4.645	14.05	11.60	46.80	40.95	84.30	88.15	25.30	24.95	30.05	28.30
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	5.350	4.240	13.25	10.60	44.65	37.00	83.35	87.25	24.75	25.00	29.70	28.65
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Hematology											
		Platelet Count (10 ³ /μL)	Platelet Count (10 ³ /μL)	Reticulocyte (%)	Reticulocyte (%)	PT (sec)	PT (sec)	APTT (sec)	APTT (sec)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	Lymphocyte (%)	Lymphocyte (%)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	368.0	269.5	0.680	0.960	8.85	9.25	22.00	22.30	6.395	7.780	44.45	40.55
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	295.0	287.5	0.580	1.010	8.60	8.65	21.75	20.90	7.770	6.795	63.95	62.30
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	399.0	477.5	0.920	2.065	9.00	8.50	22.25	21.10	7.805	9.475	51.05	40.70
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	421.5	570.5	0.760	3.115	8.85	8.50	23.40	22.45	9.190	9.105	43.60	40.20
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Hematology											
		Red Blood Cell Count (10 ⁶ /µL)	Red Blood Cell Count (10 ⁶ /µL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hematocrit (%)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	MCHC (g/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	5.340	5.115	12.80	12.35	42.90	42.15	80.35	82.40	23.95	24.15	29.85	29.30
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	5.595	5.220	13.45	12.75	44.90	43.05	80.25	82.40	24.05	24.40	29.95	29.65
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	5.755	5.365	13.50	12.75	46.30	44.10	80.65	82.40	23.55	23.85	29.15	28.90
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	5.395	3.795	13.20	9.40	43.80	33.65	81.20	88.65	24.50	24.75	30.15	27.95
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Hematology											
		Platelet Count (10 ³ /µL)	Platelet Count (10 ³ /µL)	Reticulocyte (%)	Reticulocyte (%)	PT (sec)	PT (sec)	APTT (sec)	APTT (sec)	White Blood Cell Count (10 ³ /µL)	White Blood Cell Count (10 ³ /µL)	Lymphocyte (%)	Lymphocyte (%)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	407.5	395.5	0.805	1.130	8.65	8.50	22.80	23.35	8.565	8.955	37.80	49.35
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	370.0	385.5	0.950	1.795	8.00	8.40	19.90	20.50	5.635	5.730	53.95	51.25
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	474.5	470.5	0.860	1.660	8.20	8.25	23.50	23.60	10.050	9.900	45.00	44.25
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	337.0	461.0	0.820	6.125	8.60	8.50	20.30	20.75	7.045	7.210	63.00	60.10
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

表二-8 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のカニクイザルにおける血液生化学的検査

(雄)

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Blood Chemistry											
		ASAT (U/L)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	ALAT (U/L)	LDH (U/L)	LDH (U/L)	ALP (U/L)	ALP (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	34.0	29.0	36.0	35.5	3215	2695	1023.0	1020.0	101.0	38.0	0.20	0.15
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	49.5	28.0	52.0	37.5	3335	230.0	1005.5	789.5	102.5	46.0	0.15	0.10
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	59.0	35.5	62.0	51.5	355.5	332.0	1135.5	953.5	161.5	74.5	0.25	0.19
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	33.5	36.5	35.0	52.0	283.0	295.0	1034.5	652.0	71.0	122.5	0.10	0.05
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Blood Chemistry											
		Urea Nitrogen (mg/dL)	Urea Nitrogen (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total Cholesterol (mg/dL)	Total Cholesterol (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	16.65	17.95	1.00	0.95	76.0	72.5	111.5	116.0	175.0	166.5	26.0	31.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	16.40	17.50	0.80	0.85	75.5	76.0	73.5	74.5	122.0	122.0	34.5	34.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	21.15	18.00	1.25	1.25	80.5	77.5	96.5	89.0	148.5	132.0	24.5	49.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	16.40	16.35	1.10	0.90	89.5	76.5	77.0	73.5	135.5	123.5	44.0	43.0
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Blood Chemistry											
		Total Protein (g/dL)	Total Protein (g/dL)	A/G Ratio	A/G Ratio	Albumin (%)	Albumin (%)	Alpha1 Globulin (%)	Alpha1 Globulin (%)	Alpha2 Globulin (%)	Alpha2 Globulin (%)	Beta Globulin (%)	Beta Globulin (%)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	8.25	7.90	1.505	1.380	60.05	58.00	3.55	3.50	10.60	11.15	14.20	13.95
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	7.90	7.90	1.600	1.515	61.45	60.15	3.05	3.45	10.45	9.10	11.60	12.15
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	8.50	7.88	1.465	1.665	58.40	50.75	3.30	4.15	9.95	9.70	14.10	17.10
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	8.45	7.90	1.475	1.190	59.50	54.10	3.20	3.10	10.25	10.45	14.70	16.85
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Blood Chemistry											
		Gamma Globulin (%)	Gamma Globulin (%)	Albumin (g/dL)	Albumin (g/dL)	Alpha1 Globulin (g/dL)	Alpha1 Globulin (g/dL)	Alpha2 Globulin (g/dL)	Alpha2 Globulin (g/dL)	Beta Globulin (g/dL)	Beta Globulin (g/dL)	Gamma Globulin (g/dL)	Gamma Globulin (g/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	11.50	13.40	4.95	4.58	0.29	0.28	0.87	0.88	1.17	1.10	0.96	1.65
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	13.45	15.15	4.86	4.76	0.24	0.27	0.83	0.72	0.92	0.96	1.06	1.20
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	13.25	18.90	5.05	3.98	0.28	0.32	0.85	0.76	1.28	1.33	1.13	1.41
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	12.35	15.50	5.03	4.28	0.27	0.25	0.87	0.83	1.24	1.33	1.04	1.22
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Blood Chemistry									
		Ca (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Inorganic Phosphorus (mg/dL)	Inorganic Phosphorus (mg/dL)	Na (mmol/L)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Cl (mmol/L)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	10.65	10.45	4.15	4.80	153.5	153.0	5.45	5.25	112.0	110.0
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	10.55	10.50	6.70	6.35	152.5	152.5	5.40	5.40	110.0	109.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	10.20	9.75	5.65	5.55	155.0	152.5	5.50	5.25	111.0	108.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	10.45	9.70	5.70	5.90	154.5	151.5	5.00	5.55	111.5	111.0
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

(此佳)

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry											
		ASAT (U/L)	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	ALAT (U/L)	LDH (U/L)	LDH (U/L)	ALP (U/L)	ALP (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	39.5	27.0	58.0	39.0	3415	275.5	593.0	584.0	70.0	82.0	0.20	0.15
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	33.5	30.0	48.0	43.5	269.5	271.0	567.0	548.5	37.5	44.0	0.15	0.05
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	28.5	23.0	35.5	30.0	243.0	205.5	550.0	584.5	61.0	30.5	0.15	0.05
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	28.5	33.0	31.0	37.5	265.0	274.0	453.5	409.0	49.0	86.0	0.20	0.05
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry											
		Urea Nitrogen (mg/dL)	Urea Nitrogen (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total Cholesterol (mg/dL)	Total Cholesterol (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	15.05	15.40	0.90	0.85	78.0	88.0	131.0	137.0	185.0	171.5	29.0	21.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	15.85	16.50	0.85	0.80	79.5	96.0	104.0	99.0	168.5	146.5	58.5	51.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	14.25	14.05	0.75	0.75	80.5	83.0	106.0	109.5	171.0	171.0	50.0	39.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	16.20	15.50	1.05	0.85	90.0	87.5	133.0	106.0	190.0	139.0	30.5	27.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry											
		Total Protein (g/dL)	Total Protein (g/dL)	A/G Ratio	A/G Ratio	Albumin (%)	Albumin (%)	Alpha1 Globulin (%)	Alpha1 Globulin (%)	Alpha2 Globulin (%)	Alpha2 Globulin (%)	Beta Globulin (%)	Beta Globulin (%)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	8.55	8.80	1.255	1.340	55.70	57.25	3.30	3.60	11.30	9.95	13.55	12.80
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	8.05	7.70	1.290	1.335	56.30	57.10	3.60	3.45	12.65	11.00	12.95	14.40
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	8.05	7.80	1.365	1.430	57.65	58.80	3.15	3.25	11.50	12.25	15.50	13.70
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	8.25	7.45	1.425	1.340	58.55	57.05	3.50	4.20	13.80	12.10	10.25	12.80
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry											
		Gamma Globulin (%)	Gamma Globulin (%)	Albumin (g/dL)	Albumin (g/dL)	Alpha1 Globulin (g/dL)	Alpha1 Globulin (g/dL)	Alpha2 Globulin (g/dL)	Alpha2 Globulin (g/dL)	Beta Globulin (g/dL)	Beta Globulin (g/dL)	Gamma Globulin (g/dL)	Gamma Globulin (g/dL)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	16.15	16.40	4.76	4.58	0.28	0.29	0.96	0.80	1.16	1.03	1.38	1.30
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	14.50	14.05	4.53	4.39	0.29	0.26	1.02	0.85	1.04	1.11	1.17	1.09
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	12.20	12.00	4.63	4.59	0.25	0.26	0.92	0.95	1.26	1.08	0.98	0.93
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	13.90	13.65	4.82	4.24	0.29	0.31	1.14	0.90	0.85	0.96	1.15	1.04
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry									
		Ca	Ca	Inorganic Phosphorus	Inorganic Phosphorus	Na	Na	K	K	Cl	Cl
		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
		-6	28	-6	28	-6	28	-6	28	-6	28
0 mg/kg	Mean	11.15	10.20	3.25	4.25	157.0	156.5	5.95	5.90	116.5	115.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1 mg/kg	Mean	10.15	9.80	3.50	4.10	153.0	149.0	5.55	4.85	114.0	110.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10 mg/kg	Mean	10.95	10.50	3.55	3.95	159.0	154.0	5.45	4.80	117.5	114.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
30 mg/kg	Mean	10.70	9.75	4.05	4.60	160.5	151.0	5.55	4.75	117.0	112.5
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

(表二-10) P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のカニクイザルにおける血中濃度

(1 回投与)

<Day 1, Male>										
Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
1	10201	168.3	61.21	43.43	40.77	41.34	21.70	184.4	21.5	924.9
	10202	171.0	39.16	49.79	43.16	41.70	14.51	195.4	12.3	868.4
	Mean	169.7	50.19	46.61	41.97	41.52	18.11	189.9	16.9	896.7
10	10301	1109 *	549.8	364.5	424.1	244.0	141.0	1182	14.8	6518
	10302	918.4	548.8	440.3	317.7	243.0	155.7	962.2	20.7	6314
	Mean	1014	549.3	402.4	370.9	243.5	148.4	1072	17.8	6416
30	10401	2924 *	1170 *	1571 *	850.6 *	697.0	207.9	3177	9.6	16260
	10402	1855 *	1392 *	1400 *	1389 *	627.9	258.6	1904	8.7	16960
	Mean	2390	1281	1486	1120	662.5	233.3	2541	9.2	16610

*: The sample was reanalyzed because the measured value exceeded the upper limit of quantification.

<Day 1, Female>										
Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
1	50201	190.2	84.77	33.18	24.58	65.32	18.68	204.6	11.4	1111
	50202	145.1	49.80	39.60	41.49	48.92	23.33	159.8	24.1	986.6
	Mean	167.7	67.29	36.39	33.04	57.12	21.01	182.2	17.8	1049
10	50301	934.3 *	397.0	476.5	291.9	182.9	117.0	1010	12.5	5245
	50302	982.4	471.4	261.5	270.9	179.0	116.4	1050	18.2	4913
	Mean	958.4	434.2	369.0	281.4	181.0	116.7	1030	15.4	5079
30	50401	1542 *	1409 *	564.0 *	567.4	474.8	195.3	1555	12.8	11040
	50402	1436 *	835.8	738.3	503.4	301.8	125.4	1508	10.6	8221
	Mean	1489	1122	651.2	535.4	388.3	160.4	1532	11.7	9631

*: The sample was reanalyzed because the measured value exceeded the upper limit of quantification.

(2 回投与)

<Day 8, Male>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)
		pre
1	10201	7.139
	10202	5.720
	Mean	6.430
10	10301	107.0
	10302	164.3
	Mean	135.7
30	10401	304.4
	10402	230.2
	Mean	267.3

<Day 8, Female>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)
		pre
1	50201	8.626
	50202	8.602
	Mean	8.614
10	50301	119.6
	50302	127.7
	Mean	123.7
30	50401	321.1
	50402	275.4
	Mean	298.3

(4 回投与)

<Day 22, Male>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)							C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
1	10201	14.76	186.1	91.03	86.58	68.63	72.39	38.54	198.5	19.6	1557
	10202	13.66	189.7	73.89	67.57	69.74	60.09	27.98	206.6	15.0	1310
	Mean	14.21	187.9	82.46	77.08	69.19	66.24	33.26	202.6	17.3	1434
10	10301	576.7	2406	1128 *	942.2	753.2	606.9	382.7	2577	21.4	15190
	10302	371.6	2694	1468 *	1159 *	968.2	758.2	513.1	2846	23.4	19200
	Mean	474.2	2550	1298	1051	860.7	682.6	447.9	2712	22.4	17200
30	10401	662.3	6232	3746	3371	2455	1273 *	940.4 *	6526	12.1	39650
	10402	567.0	4890	2652	2192	1603	958.0 *	780.6	5168	14.5	29120
	Mean	614.7	5561	3199	2782	2029	1116	860.5	5847	13.3	34390

*: The sample was reanalyzed because the measured value exceeded the upper limit of quantification.

<Day 22, Female>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)							C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		pre	0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
1	50201	16.88	407.6	150.4	114.9	93.87	86.91	46.54	446.1	19.1	2062
	50202	19.42	203.1	76.54	62.07	60.07	54.21	36.87	221.9	28.5	1294
	Mean	18.15	305.4	113.5	88.49	76.97	70.56	41.71	334.0	23.8	1678
10	50301	257.1	1575	883.8 *	730.6	469.1	382.4	297.5	1660	33.4	10410
	50302	332.7	2591	1091 *	913.0	673.6	522.4	335.1	2802	21.1	13750
	Mean	294.9	2083	987.4	821.8	571.4	452.4	316.3	2231	27.3	12080
30	50401	652.4	4829	2652	2212	1728	1427 *	1202 *	5098	43.2	37560
	50402	477.4	3311	2076	1816	1409	1220 *	500.8	3454	13.1	26950
	Mean	564.9	4070	2364	2014	1569	1324	851.4	4276	28.2	32260

*: The sample was reanalyzed because the measured value exceeded the upper limit of quantification.

5.3 変異原性試験

5.3.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

(GLP:試験番号 B141051)

[実験方法および結果]

ネズミチフス菌株 TA100、TA1535、TA98 および TA1537 ならびに大腸菌株 WP2*uvrA* の 5 菌株を用いる復帰突然変異試験で P092 マレイン酸塩 (Lot.KS14001)の変異原性を調べた。試験は S9 mix 非存在下および存在下でプレインキュベーション法により実施した。

1. 用量設定試験

用量設定試験の結果を表ニ-11 に示す。S9 mix の有無にかかわらず、被験物質処理群における復帰変異コロニー数は陰性 (溶媒) 対照値の 2 倍未満であった。S9 mix 非存在下では、TA100, TA1535, TA98 および TA1537 の 15 µg/プレート以上、WP2*uvrA* の 50 µg/プレート以上で、S9 mix 存在下ではすべての試験菌株の 50 µg/プレート以上で生育阻害が認められた。なお、S9 mix 非存在下の 500 µg/プレート以上、S9 mix 存在下の 5000 µg/プレートにおいて、プレート上に沈殿が認められた。

結果を表ニ-12 に示した。S9 mix の有無にかかわらず、被験物質処理群における復帰変異コロニー数は陰性 (溶媒) 対照値の 2 倍未満であった。S9 mix 非存在下では、TA100, TA1535, TA98 および TA1537 の 12.5 µg/プレート以上、WP2*uvrA* の 25 µg/プレート以上で、S9 mix 存在下ではすべての試験菌株の 50 µg/プレート以上で生育阻害が認められた。なお、S9 mix の有無にかかわらず、プレート上に沈殿は認められなかった。

用量設定試験および 2 回の本試験を 5000 µg/プレートあるいは菌の生育阻害が認められる用量を最高用量として実施した結果、S9 mix の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても被験物質処理群における復帰変異コロニー数は陰性 (溶媒) 対照値の 2 倍未満であり、用量設定試験および本試験あるいは 2 回の本試験で再現性が確認された。

用量設定試験および本試験の陰性 (溶媒) 対照値および陽性対照値は試験施設の適正範囲内であった。また、陽性対照物質により誘発された復帰変異コロニー数は、S9 mix 非存在下および存在下のいずれの試験菌株においても陰性 (溶媒) 対照値の 2 倍を超えて増加し、明らかな陽性結果を示した。さらに、用量

設定試験 (S9 mix 非存在下の WP2uvrA および S9 mix 存在下のすべての試験菌株) および 2 回の本試験のいずれにおいても生育阻害の認められない用量が 4 用量以上あり、かつ評価可能な用量が 5 用量以上得られた。従って、本試験の妥当性が確認された。

以上の結果から、P092 マレイン酸塩は本試験条件下において変異原性を有さない (陰性) と結論した。

表二-11 P092 マレイン酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験 (用量設定試験)

代謝活性化系の有無	被験物質質量 (μg/プレート) #	復帰変異数 (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	WP2uvrA	TA98	TA1537	
S9 mix (-)	陰性対照	125 124 (125)	11 8 (10)	30 35 (33)	20 16 (18)	18 15 (17)	
	0.5	103 111 (107)	11 15 (13)	40 32 (36)	17 21 (19)	15 20 (18)	
		1.5	106 117 (112)	7 12 (10)	35 33 (34)	22 18 (20)	21 18 (20)
	5		117 116 (117)	12 9 (11)	32 33 (33)	20 13 (17)	15 18 (17)
		15	97 * 95 * (96)	8 * 4 * (6)	30 26 (28)	15 * 12 * (14)	11 * 12 * (12)
	50		0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	31 * 25 * (28)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
		150	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
	500 †		0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
		1500 †	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
	5000 †		0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
		S9 mix (-)	陰性対照	113 144 (129)	7 12 (10)	30 38 (34)	20 27 (24)
	0.5		141 127 (134)	9 11 (10)	34 35 (35)	25 23 (24)	25 18 (22)
1.5			149 124 (137)	11 13 (12)	38 33 (36)	21 25 (23)	20 20 (20)
	5		125 145 (135)	13 11 (12)	33 31 (32)	27 25 (26)	17 20 (19)
15			137 138 (138)	13 11 (12)	35 33 (34)	22 27 (25)	18 15 (17)
	50		89 * 104 * (97)	2 * 7 * (5)	26 * 18 * (22)	16 * 20 * (18)	6 * 13 * (10)
150			0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
	500		0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
1500			0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
	5000 †		0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)
陽性対照 S9 mix (-)			名称 用量 (μg/プレート)	AF-2 0.01	NaN ₃ 0.5	AF-2 0.01	AF-2 0.1
	(コロニー数/プレート)		490 522 (506)	536 490 (513)	177 177 (177)	590 575 (583)	370 405 (388)
陽性対照 S9 mix (+)	名称 用量 (μg/プレート)	2-AA 1	2-AA 2	2-AA 10	2-AA 0.5	2-AA 2	
	(コロニー数/プレート)	1023 1036 (1030)	253 258 (256)	1098 1130 (1114)	263 283 (273)	161 190 (176)	

備考: * : 菌の生育阻害が認められた。
† : 沈殿物が認められた。
#: フリー体として
陰性対照: 生理食塩液 (平均値)

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド, NaN₃: アジ化ナトリウム
9-AA: 9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物, 2-AA: 2-アミノアントラセン

表二-12 P092 マレイン酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験 (本試験)

代謝活性化系の有無	被験物質用量 (μg/プレート) #	復帰変異数 (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	WP2uvrA	TA98	TA1537
S9 mix (-)	陰性対照	125 121 (123)	12 9 (11)	25 33 (29)	18 23 (21)	11 17 (14)
	0.391	121 130 (126)	11 15 (13)	/	21 21 (21)	12 15 (14)
		0.781	111 107 (109)		13 11 (12)	18 16 (17)
	1.56		109 110 (110)	15 7 (11)	32 27 (30)	18 17 (18)
		3.13	114 107 (111)	8 8 (8)	33 28 (31)	18 13 (16)
	6.25		112 111 (112)	8 9 (9)	31 27 (29)	16 16 (16)
		12.5	100 * 82 * (91)	3 * 6 * (5)	34 25 (30)	13 * 11 * (12)
	25		68 * 75 * (72)	1 * 7 * (4)	23 * 25 * (24)	12 * 16 * (14)
		50	/	/	16 * 21 * (19)	/
	100		/	/	22 * 21 * (22)	/
S9 mix (+)	陰性対照	111 126 (119)	12 16 (14)	38 35 (37)	22 25 (24)	20 23 (22)
	1.56	117 125 (121)	8 20 (14)	37 38 (38)	30 25 (28)	22 17 (20)
		3.13	125 124 (125)	16 12 (14)	31 33 (32)	22 27 (25)
	6.25		119 141 (130)	17 15 (16)	40 37 (39)	26 28 (27)
		12.5	141 142 (142)	13 9 (11)	39 37 (38)	31 30 (31)
	25		138 142 (140)	16 15 (16)	37 33 (35)	28 27 (28)
		50	88 * 92 * (90)	2 * 7 * (5)	26 * 22 * (24)	26 * 21 * (24)
	100		0 * 0 * (0)	0 * 0 * (0)	21 * 12 * (17)	0 * 0 * (0)
陽性対照 S9 mix (-)	名称	AF-2	Na ₂ S ₂ O ₃	AF-2	AF-2	9-AA
	用量 (μg/プレート)	0.01	0.5	0.01	0.1	80
陽性対照 S9 mix (+)	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
	用量 (μg/プレート)	1	2	10	0.5	2
	(コロニー数/プレート)	567 574 (571)	504 509 (507)	139 130 (135)	601 623 (612)	451 370 (411)
		857 894 (876)	271 245 (258)	894 978 (936)	238 225 (232)	145 162 (154)

備考: * : 菌の生育阻害が認められた。 (平均値)
: フリー体として
陰性対照 : 生理食塩液

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド, Na₂S₂O₃ : アジ化ナトリウム
9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩一水和物, 2-AA : 2-アミノアントラセン

5.3.2 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

(GLP:試験番号 B141052)

【実験方法および結果】

雌チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL/IU を用い、P092 マレイン酸塩の *in vitro* における染色体異常試験を実施した。

表二-13 に細胞増殖抑制試験の結果を示す。すべての処理条件において、125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で処理終了時に被験物質の沈殿が認められた。IC₅₀ は、-S9 mix で 1.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、+S9 mix で 6.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24 時間処理で 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

表二-14、表二-15 及び表二-16 に見られるように、いずれの処理条件のいずれの用量においても、処理開始時及び終了時に被験物質の沈殿等は認められなかった。

-S9 mix では 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、+S9 mix では 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の用量で、細胞増殖率が 50% 付近となった。24 時間処理では 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で細胞増殖率が 39.0%、0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で細胞増殖率が 66.5% となった。24 時間処理の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ はやや細胞毒性が強いものの、染色体異常を評価する上で最高標本観察用量とすることが適切であると判断した。細胞増殖率測定の結果から、-S9 mix では 0.25、0.5 及び 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、+S9 mix では 2、4 及び 6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24 時間処理では 0.125、0.25 及び 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の標本を観察用量として選択した。予備鏡検の結果、すべての用量の標本は観察可能であると判断した。標本観察の結果、いずれの処理条件のいずれの用量においても、構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は 5% 未満であった。

陰性対照群における構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は、いずれの処理条件においても 5% 未満であった。また、陽性対照群における構造異常細胞の出現頻度は、いずれの処理条件においても 10% 以上であった。

P092 マレイン酸塩の染色体異常誘発性を検討するため、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験を実施した。

標本観察の結果、構造異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度は、いずれの処理条件においても 5% 未満であった。

陰性対照群及び陽性対照群では、染色体異常細胞の出現頻度は期待通りの値を示し、当試験が技術的に成立していることが示された。

従って、P092 マレイン酸塩は当試験条件下において CHL/IU 細胞に対する染色

体異常誘発性を有しないと結論した。

表二-13 P092 マレイン酸塩の染色体異常試験の結果（細胞増殖）

用量 ($\mu\text{g/mL}$) †	細胞増殖率 (%)		
	短時間処理法		連続処理法
	-S9 mix	+S9 mix	24 時間処理
陰性対照 (生食)	100.0	100.0	100.0
0.244	68.0	93.6	67.1
0.488	59.1	92.3	50.6
0.977	51.7	88.9	46.0
1.95	46.7	86.3	12.7
3.91	44.1	72.8	3.4
7.81	14.1	42.6	3.7
15.6	1.1	33.6	8.0
31.3	0.5	6.8	7.5
125 P	0.3	0.3	0.9
500 P	4.6	1.3	14.5

† : フリー体として

P : 処理終了時に被験物質の沈殿が認められた。

†

表二-14 P092 マレイン酸塩の染色体異常試験の結果（短時間処理法 -S9 mix）

表 2 染色体異常試験の結果（短時間処理法・-S9 mix）

被験物質の名称		P092・マレイン酸塩													
処理-回復 時間(h)	S9 mix	被験物質の用量 (µg/mL) [†]	染色体構造異常細胞数(出現頻度%)							ギャップ の出現数	細胞増殖率 (%)	染色体数的異常細胞数(出現頻度%)			
			観察細胞数	染色分体型切断	染色分体型交換	染色体型切断	染色体型交換	断片化	総異常細胞数(%)			観察細胞数	倍数体	核内倍加	総異常細胞数(%)
6-18	-	陰性対照 (生食)	100	1	0	0	0	0	1	0	96.9	100	0	0	0
			100	2	1	0	0	0	3	0	103.1	100	0	0	0
			200	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.0)	0	100.0	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	0.0625	観察対象外							94.8	観察対象外	観察対象外			
			88.6	観察対象外											
			91.7	観察対象外											
6-18	-	0.125	観察対象外							80.7	観察対象外	観察対象外			
			80.6	観察対象外											
			80.7	観察対象外											
6-18	-	0.25	100	1	0	0	0	1	0	66.6	100	0	0	0	
			100	1	0	0	0	0	1	0	66.4	100	0	0	0
			200	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0	66.5	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	0.5	100	4	0	0	0	4	1	54.5	100	0	0	0	
			100	1	0	0	0	0	1	0	56.9	100	0	0	0
			200	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	1	55.7	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	1	100	1	0	0	0	1	1	51.8	100	0	0	0	
			100	4	0	0	0	0	4	0	51.1	100	0	0	0
			200	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.5)	1	51.5	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	-	2	観察対象外							44.2	観察対象外	観察対象外			
			43.4	観察対象外											
			43.8	観察対象外											
6-18	-	4	観察対象外							32.3	観察対象外	観察対象外			
			36.1	観察対象外											
			34.2	観察対象外											
6-18	-	8	観察対象外							6.6	観察対象外	観察対象外			
			7.2	観察対象外											
			6.9	観察対象外											
6-18	-	陽性対照 (MMC 0.1)	100	30	27	1	0	0	46	0	/	100	0	0	0
			100	43	28	5	0	0	56	0		100	0	0	0
			200	73 (36.5)	55 (27.5)	6 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	102 (51.0)	0		200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

生食:生理食塩液
†:フリー体として

MMC: マイトマイシンC

表二-15 P092 マレイン酸塩の染色体異常試験の結果 (短時間処理法 +S9 mix)

表 3 染色体異常試験の結果 (短時間処理法・+S9 mix)

被験物質の名称 P092・マレイン酸塩

処理-回復 時間(h)	S9 mix	被験物質の用量 ($\mu\text{g/mL}$)†	染色体構造異常細胞数(出現頻度%)							ギャップ の出現数	細胞増殖率 (%)	染色体数的異常細胞数(出現頻度%)			
			観察細胞数	染色体型切断	染色体型交換	染色体切断	染色体交換	断片化	総異常細胞数(%)			観察細胞数	倍数体	核内倍加	総異常細胞数(%)
6-18	+	陰性対照 (生食)	100	0	0	0	0	0	0	0	100.0	100	0	0	0
			100	0	1	0	0	0	1	0	100.0	100	0	0	0
			200	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	100.0	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	+	0.5	観察対象外								99.5	観察対象外			
										101.9					
										100.7					
6-18	+	1	観察対象外								95.9	観察対象外			
										97.6					
										96.8					
6-18	+	2	100	0	0	0	0	0	0	0	90.7	100	0	0	0
			100	1	0	0	0	0	1	0	88.4	100	0	0	0
			200	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	89.6	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	+	4	100	1	0	0	0	0	1	0	75.4	100	1	0	1
			100	0	0	0	0	0	0	0	67.8	100	0	0	0
			200	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0	71.6	200	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
6-18	+	6	100	1	0	2	0	0	3	0	48.3	100	0	0	0
			100	0	0	0	0	0	0	0	49.3	100	0	0	0
			200	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	0	48.8	200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6-18	+	7	観察対象外								33.3	観察対象外			
										28.2					
										30.8					
6-18	+	8	観察対象外								24.7	観察対象外			
										26.3					
										25.5					
6-18	+	16	観察対象外								26.4	観察対象外			
										25.1					
										25.8					
6-18	+	陽性対照 (BP15)	100	20	33	2	0	0	47	0		100	0	0	0
			100	31	50	1	0	0	64	0		100	0	0	0
			200	51 (25.5)	83 (41.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	111 (55.5)	0		200	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

生食:生理食塩液
†:フリー体として

BP:ベンゾ[a]ピレン