

## 最終報告書

表 題：4,4'-スルホニルジフェノールのマウスを用いる小核試験

試験番号：SR05371

株式会社 化合物安全性研究所

## 陳 述 書

表題：4,4'-スルホニルジフェノールのマウスを用いる小核試験

試験番号：S R 0 5 3 7 1

1. 本試験は GLP 基準「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121003 号・平成 15・11・17 製局第 3 号・環境企発第 031121004 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)および『「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」の一部改正について』(平成 20 年 7 月 4 日薬食発第 0704001 号・平成 20・06・30 製局第 2 号・環境企発第 080704001 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)に従い、試験方法は「新規化学物質等に係る試験の方法について」(平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121002 号・平成 15・11・13 製局第 2 号・環境企発第 031121002 号厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)、『「新規化学物質等に係る試験の方法について」の一部改正について』(平成 18 年 11 月 20 日薬食発第 1120001 号・平成 18・11・13 製局第 2 号・環境企発第 061120001 号厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)および OECD 試験法ガイドライン(OECD Guideline for The Testing of Chemicals; Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (474), 21st July 1997)に基づいて実施したものであります。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施し、試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因は認められませんでした。

株式会社 化合物安全性研究所

試験責任者

  2010 年 2 月 25 日

## 信 頼 性 保 証 書

表題：4,4'-スルホニルジフェノールのマウスを用いる小核試験

試験番号：SR05371

本試験は、株式会社 化合物安全性研究所 QAUによって、下記のとおり査察された。

| 査 察 段 階          | 査 察 日            | 試 験 責 任 者<br>への 報 告 日 | 運 営 管 理 者<br>への 報 告 日 |
|------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 試験計画書            | 2006 年 11 月 2 日  | 2006 年 11 月 2 日       | 2006 年 11 月 2 日       |
| 試験計画書変更書 (No. 1) | 2007 年 1 月 9 日   | 2007 年 1 月 9 日        | 2007 年 1 月 9 日        |
| 試験計画書変更書 (No. 2) | 2007 年 1 月 24 日  | 2007 年 1 月 24 日       | 2007 年 1 月 24 日       |
| 試験計画書変更書 (No. 3) | 2008 年 9 月 16 日  | 2008 年 9 月 16 日       | 2008 年 9 月 16 日       |
| 被験物質の受入・表示・保存    | 2006 年 11 月 2 日  | 2006 年 11 月 2 日       | 2006 年 11 月 2 日       |
| 被験物質の調製          | 2007 年 2 月 14 日  | 2007 年 2 月 14 日       | 2007 年 2 月 14 日       |
| 動物受入・検疫・馴化       | 2007 年 2 月 7 日   | 2007 年 2 月 7 日        | 2007 年 2 月 7 日        |
| 群分け              | 2007 年 2 月 13 日  | 2007 年 2 月 13 日       | 2007 年 2 月 13 日       |
| 投与               | 2007 年 2 月 14 日  | 2007 年 2 月 14 日       | 2007 年 2 月 14 日       |
|                  | 2007 年 2 月 15 日  | 2007 年 2 月 16 日       | 2007 年 2 月 19 日       |
| 一般状態観察           | 2007 年 2 月 14 日  | 2007 年 2 月 14 日       | 2007 年 2 月 14 日       |
| 体重測定             | 2007 年 2 月 14 日  | 2007 年 2 月 14 日       | 2007 年 2 月 14 日       |
| 標本作製             | 2007 年 2 月 17 日  | 2007 年 2 月 17 日       | 2007 年 2 月 19 日       |
| 観察               | 2007 年 3 月 15 日  | 2007 年 3 月 15 日       | 2007 年 3 月 15 日       |
| 生データ             | 2008 年 10 月 16 日 | 2008 年 10 月 16 日      | 2008 年 10 月 16 日      |
| 最終報告書(草案)：図表     | 2008 年 10 月 16 日 | 2008 年 10 月 16 日      | 2008 年 10 月 16 日      |
| 最終報告書(草案)：本文     | 2008 年 10 月 16 日 | 2008 年 10 月 16 日      | 2008 年 10 月 16 日      |
| 最終報告書            | 2010 年 2 月 25 日  | 2010 年 2 月 25 日       | 2010 年 2 月 25 日       |

1. 本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成15年11月21日薬食発第1121003号・平成15・11・17製局第3号・環保企発第031121004号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知）、『「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」の一部改正について』（平成20年7月4日薬食発第0704001号・平成20・06・30製局第2号・環保企発第080704001号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知）、「新規化学物質等に係る試験の方法について」（平成15年11月21日薬食発第1121002号・平成15・11・13製局第2号・環保企発第031121002号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知）、『「新規化学物質等に係る試験の方法について」の一部改正について』（平成18年11月20日薬食発第1120001号・平成18・11・13製局第2号・環保企発第061120001号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知）および OECD 試験法ガイドライン（OECD Guideline for The Testing of Chemicals; Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (474), 21st July 1997）に従い実施された。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施され、また、本報告書には当該試験に使用した方法および手順が正確に記載されており、試験成績には当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映していることを確認した。

株式会社 化合物安全性研究所

QAU責任者

\_\_\_\_\_  
2010 年 2 月 25 日

## 目 次

|                                                                                                 | 頁  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 表紙                                                                                              | 1  |
| 陳述書                                                                                             | 2  |
| 信頼性保証書                                                                                          | 3  |
| 目次                                                                                              | 5  |
| 表題・試験番号・試験目的・試験実施基準 (GLP) および試験法ガイドライン                                                          | 7  |
| 動物愛護・試験委託者・試験施設・試験責任者・試験従事者およびその業務分担                                                            | 8  |
| 試験期間                                                                                            | 9  |
| 要約                                                                                              | 10 |
| 緒言                                                                                              | 11 |
| 材料および方法                                                                                         | 11 |
| 成績                                                                                              | 19 |
| 考察                                                                                              | 21 |
| 参考文献                                                                                            | 22 |
| 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因                                                                       | 23 |
| 資料の保存                                                                                           | 23 |
| 試験責任者の記名なつ印                                                                                     | 23 |
| Tables                                                                                          |    |
| Table 1 General appearance of mice in the preliminary test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371) | 24 |
| Table 2 Body weights of mice in the preliminary test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)       | 25 |
| Table 3 General appearance of mice in the main test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)        | 26 |
| Table 4 Body weights of mice in the main test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)              | 27 |
| Table 5 Results of the micronucleus assay with 4,4'-sulfonyldiphenol in mice (SR05371)          | 28 |
| Individual data                                                                                 |    |
| Individual data 1 General appearance (Preliminary test)                                         | 29 |
| Individual data 2 Body weights (Preliminary test)                                               | 30 |
| Individual data 3 General appearance (Main test)                                                | 31 |
| Individual data 4 Body weights (Main test)                                                      | 32 |

## Appendices

|              |                                                      |    |
|--------------|------------------------------------------------------|----|
| Appendix 1   | 試験成績書（平成 18 年 6 月 16 日）                              | 33 |
| Appendix 2   | 試験成績書（平成 19 年 5 月 31 日）                              | 34 |
| Appendix 3-1 | 分析試験成績書（第 106071823-001 号）                           | 35 |
| Appendix 3-2 | 分析結果報告書および微生物検査報告書（No. 06G01-008）                    | 36 |
| Appendix 4-1 | 分析試験成績書（第 106122412-001 号）                           | 40 |
| Appendix 4-2 | 分析結果報告書および微生物検査報告書（No. 07G01-001）                    | 41 |
| Appendix 5-1 | 水質検査結果表（A182660）                                     | 45 |
| Appendix 5-2 | 水質検査結果表（A183864）                                     | 46 |
| Appendix 6-1 | 水質検査結果表（A183865）                                     | 47 |
| Appendix 6-2 | 水質検査結果表（A190007）                                     | 48 |
| Appendix 7   | Historical control data for micronucleus test (mice) | 49 |

表題 : 4,4'-スルホニルジフェノールのマウスを用いる小核試験

試験番号 : SR05371

試験目的 : 雄性マウスを用いて、4,4'-スルホニルジフェノールの *in vivo* での染色体異常誘発性を検討することを目的とした。

試験実施基準(GLP)および試験法ガイドライン

試験実施基準(GLP) : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121003 号・平成 15・11・17 製局第 3 号・環保企発第 031121004 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)および『「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」の一部改正について』(平成 20 年 7 月 4 日薬食発第 0704001 号・平成 20・06・30 製局第 2 号・環保企発第 080704001 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)

試験法ガイドライン : 「新規化学物質等に係る試験の方法について」(平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121002 号・平成 15・11・13 製局第 2 号・環保企発第 031121002 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)、『「新規化学物質等に係る試験の方法について」の一部改正について』(平成 18 年 11 月 20 日薬食発第 1120001 号・平成 18・11・13 製局第 2 号・環保企発第 061120001 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)および OECD 試験法ガイドライン(OECD Guideline for The Testing of Chemicals; Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (474), 21st July 1997)

**動物愛護**

法規および基準等 : 「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号、平成 11 年 12 月 22 日改正 法律第 221 号、平成 17 年 6 月 22 日改正 法律第 68 号)、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日 環境省告示第 88 号)、「厚生労働省の所管する実験機関における動物実験等の実施に関する基本指針」(平成 18 年 6 月 1 日 科発第 0601005 号)。なお、当該試験は、試験施設の標準操作手順書(SOP/APW/001: 動物実験倫理規定)に準拠した。

**試験委託者**

名称 : 厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室  
所在地 : 東京都千代田区霞が関 1-2-2(〒100-8916)  
(TEL 03-3595-2298、FAX 03-3593-8913)

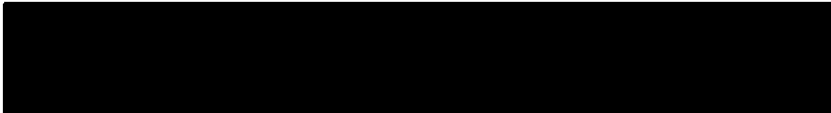
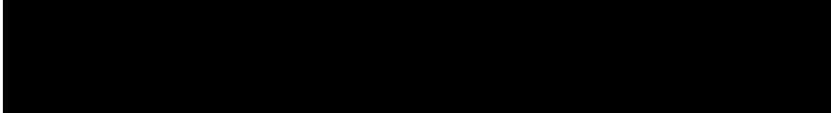
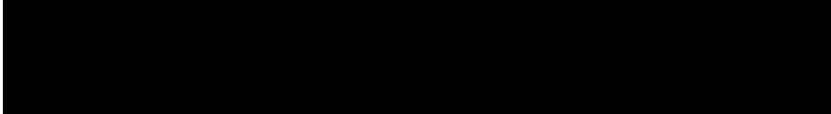
**試験施設**

名称 : 株式会社 化合物安全性研究所  
所在地 : 札幌市清田区真栄 363 番 24(〒004-0839)  
運営管理者 :   
(TEL 011-885-5031、FAX 011-885-5313)

**試験責任者**

氏名 :   
所属 : 株式会社 化合物安全性研究所 安全性研究部門

**試験従事者およびその業務分担**

被験物質管理 :   
動物管理 :   
検疫・馴化 :   
投与・観察・測定 :   
標本作製および観察 :



## 試験期間

試験開始日 : 2006 年 11 月 2 日

被験物質受入 : 2006 年 6 月 21 日

実験開始 : 2006 年 11 月 15 日

## 予備試験

動物受入 : 2006 年 11 月 8 日

投与 : 2006 年 11 月 15 日および 11 月 16 日

## 本試験

動物受入 : 2007 年 2 月 7 日

投与 : 2007 年 2 月 14 日および 2 月 15 日

(陽性対照物質投与日 : 2007 年 2 月 15 日)

標本作製 : 2007 年 2 月 16 日

標本観察終了日 : 2007 年 3 月 15 日

実験終了日 : 2007 年 3 月 15 日

試験終了日 : 2010 年 2 月 25 日

## 要 約

4,4'-スルホニルジフェノールの *in vivo*での染色体異常誘発性を検討するため、雄性マウスを用いた小核試験を実施した。被験物質は、予備試験の結果に基づき 500、1000 および 2000 mg/kg/日を約 24 時間間隔で 2 回経口投与した。陰性対照群には、0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を被験物質投与群と同様の方法で投与し、陽性対照群には、マイトマイシン C の 1 mg/kg を腹腔内に 1 回投与した。最終投与後 23～24 時間に骨髓塗抹標本作製し、以下の成績を得た。

動物の一般状態観察では、陰性対照群ならびに被験物質投与群に異常症状の発現はみられなかった。

動物の体重では、被験物質投与群の投与後の各測定時の体重の平均値は陰性対照群とほぼ同程度で、統計学的有意差もみられなかった。

小核を有する幼若赤血球数の全幼若赤血球数に対する出現頻度(小核出現頻度)は、陰性対照群の  $0.14 \pm 0.05\%$  (平均値  $\pm$  S.D.、 $n=5$ ) に対し、被験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日群ではそれぞれ  $0.13 \pm 0.09$ 、 $0.12 \pm 0.10$  および  $0.18 \pm 0.13\%$  と同程度で統計学的な有意差もなく、被験物質に小核誘発性はみられなかった。

全赤血球中の幼若赤血球の比率では、陰性対照群の  $50.2 \pm 7.0\%$  (平均値  $\pm$  S.D.、 $n=5$ ) に対し、被験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日群ではそれぞれ  $54.0 \pm 8.2$ 、 $53.5 \pm 6.7$  および  $52.7 \pm 6.9\%$  と同程度で統計学的な有意差もなく、被験物質に骨髓毒性はみられなかった。

陽性対照群では、小核出現頻度は陰性対照群と比べ  $2.98 \pm 0.71\%$  ( $n=5$ ) と統計学的に有意な高値となり、本試験が適切に実施されたことが示された。

以上のことから、4,4'-スルホニルジフェノールは、本試験条件下において小核誘発性を示さず、*in vivo*での染色体異常誘発性を有しないものと判断した。

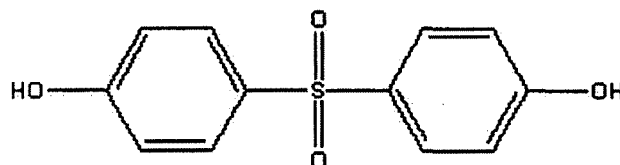
## 緒 言

4,4'-スルホニルジフェノールの *in vivo* での染色体異常誘発性を検討するため、雄性マウスを用いて骨髄細胞を対象とした小核試験を実施した。

## 材料および方法

### 1. 被験物質

|         |                          |
|---------|--------------------------|
| 名称      | : 4,4'-スルホニルジフェノール       |
| 英名      | : 4,4'-Sulfonyldiphenol  |
| 別名      | : 4,4'-Sulfonylbisphenol |
| CAS No. | : 80-09-1                |
| 化学物質番号  | : 既存化学物質 ; 3-2169        |
| 構造式     | :                        |



|         |                                                    |
|---------|----------------------------------------------------|
| 分子式     | : C <sub>12</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> S |
| 分子量     | : 250.27 (分子式より算出)                                 |
| 物理化学的性質 | : 形状 ; 粉末                                          |
|         | 色 ; 白色～淡黄色                                         |
|         | 臭い ; 無臭                                            |
|         | 融点 ; 249.5℃                                        |
|         | 沸点 ; データなし                                         |
|         | 引火点 ; データなし                                        |
|         | 密度 ; データなし                                         |

溶解性；水に難溶。アセトン、エタノール、ジエチルエーテルおよび酢酸エチルに易溶。ベンゼンに難溶。

水酸化ナトリウム溶液液状；澄明（試験適合）

ロット番号 : 708W2257

規格 : 鹿 1 級

純度 : 101.7% (Appendix 1)

不純物の名称およびその濃度：強熱残分（硫酸塩）；1.0%以下

製造者 : 名称 ; 関東化学株式会社

所在地；東京都中央区日本橋本町 3-2-8 (〒103-0023)

入手量 : 25 g

安定性 : 通常条件で安定である。実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、試験期間中の被験物質の安定性を確認した (Appendix 2)。

保存条件 : 遮光、冷所 (実測範囲；1～8℃)

取扱上の注意 : 手袋、マスク等を着用し、吸入または眼、皮膚および衣類に触れないようにして取扱った。

最終使用日 : 2007 年 2 月 15 日

サンプリング : 適用なし

残余被験物質の処置：残余被験物質は、安定性確認の分析のため製造者へ送付した。

## 2. 対照物質

### (1) 陰性対照物質

陰性対照物質として、0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液（略称：0.5%CMC、カルボキシメチルセルロースナトリウム：日本薬局方カルメロースナトリウム、ロット番号 5610、使用期限 2008 年 6 月、丸石製薬株式会社）を使用した。陰性対照物質は、被験物質投与液の調製媒体としても使用した。

### (2) 陽性対照物質

陽性対照物質として、マイトマイシン C (ロット番号 448ADJ、使用期限 2008 年 10 月、協和醗酵工業株式会社) を使用した。

### 3. 被験物質投与液の調製

被験物質投与液は、0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液を用いて懸濁調製した。調製液はスターラーを用いて混和し、均一であることを確認後、投与液とした。

予備試験では 12.5、25、50、100 および 200 mg/mL 投与液を、本試験では 50、100 および 200 mg/mL 投与液を、それぞれ個別に調製した。

被験物質投与液は用時調製し、予備試験では調製後 1.0 時間以内に、本試験では調製後 0.8 時間以内に使用した。

残余調製液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

### 4. 対照物質投与液の調製

#### (1) 陰性対照物質

0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液は、カルボキシメチルセルロースナトリウムを、日本薬局方精製水(ロット番号 5XA1、ヤクハン製薬株式会社)に溶解し調製した。調製液は、調製当日に使用した。

#### (2) 陽性対照物質

マイトマイシン C は、1 mg(力価)を 1 mg と換算し、0.1 mg/mL となるように日本薬局方注射用水(ロット番号 5L88、株式会社大塚製薬工場)に溶解させた。調製液は、調製後 1.8 時間以内に使用した。

### 5. 試験方法

#### (1) 試験系

7 週齢の Crlj:CD1(ICR)系の雄性マウス(SPF、日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。この動物は、実験動物として確立された種および系統であり、この種の試験に繁用されていることから選択した。

予備試験では 2006 年 11 月 8 日に動物 22 匹(発注数 21 匹)を、本試験では 2007 年 2 月 7 日に動物 34 匹(発注数 33 匹)をそれぞれ受入れた。これらの動物は 6 週齢であり、受入時体重は予備試験が 26.7~31.5 g および本試験が 27.5~32.8 g であった。

#### (2) 飼育環境条件

飼育室は、設定温度  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$  [実測範囲：予備試験(303 号室)； $20 \sim 23^{\circ}\text{C}$  および本試験(308 号室)； $20 \sim 24^{\circ}\text{C}$ ]、設定湿度  $50 \pm 20\%$  [実測範囲：予備試験(303 号

室) ; 33~55%および本試験(308 号室) ; 38~49%]、換気回数 10~15 回/時間、照明時間 12 時間(午前 8 時から午後 8 時までの人工照明)に維持した。

動物は、ブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H、mm)に収容した。ケージあたりの収容匹数は、検疫および馴化期間中は 5 匹以内、群分け後は 1 または 2 匹とした。

ケージおよび給餌器は、群分け時に 1 回交換し、受皿は、週に 2 回の頻度で交換した。自動給水装置は、洗浄のため、水抜きを週に 1 回の頻度で実施した。飼育室内は、毎日清掃および消毒し、消毒には塩素系消毒薬(ピューラックス、株式会社オーヤラックス)およびヨウ素系消毒薬(マイクロクリン、株式会社エコラボ)を 1 週間単位で交互に使用した。

### (3) 飼料

γ線照射固型飼料(CRF-1、ロット番号 060706 および 061208、オリエンタル酵母工業株式会社)を、金属製給餌器により自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用した各ロットの飼料について分析した。汚染物質の分析を財団法人日本食品分析センターが、微生物検査を飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は、株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 3-1~4-2)。

### (4) 飲料水

札幌市水道水(ミクロフィルター通過済み)を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に使用した飼育室と同系統配管の最末端[301 号室(予備試験)および 306 号室(本試験)]から、2006 年 10 月 2 日、2007 年 1 月 9 日あるいは 2007 年 4 月 2 日に試料水を採取し、試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を分析した。分析は日本衛生株式会社において行った。分析項目と許容値は、株式会社化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 5-1~6-2)。

### (5) 検疫および馴化

動物は、6 日間の検疫および馴化飼育を行った。検疫および馴化期間中には、1 日 1 回、一般状態を観察した。検疫および馴化期間中に 2 回、体重を測定した。

予備試験および本試験ともに、検疫および馴化期間の動物の一般状態に異常はみられなかった。

## (6) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定の結果を参考にして、体重が順調に増加している健康な動物を選抜した。予備試験では、低体重の2例および高体重の2例を除外した後に群分けを行った。本試験では、低体重の1例、高体重の1例および背部外傷のみられた2例を除外した後に群分けを行った。

投与開始日の前日に測定した体重に基づき、層化無作為抽出法によって各群の体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、予備試験では31.0～36.0 g、本試験では31.4～37.1 gであり、いずれの動物の体重も平均体重±20%の範囲内にあった。

選抜から外れた動物は試験から除外して、安楽死させた。

## (7) 標識方法

動物には、受入時ならびに群分け時に、油性フェルトペンを用いて尾部に印を付け個体識別を行った。各ケージの識別は、群分け前には試験番号ならびに検疫および馴化期間の動物番号を、群分け後には試験番号、試験群および動物番号を明記したラベルによって行った。

## (8) 試験方法

## 1) 予備試験

被験物質の最大耐量を確認するため、ガイドライン上限の2000 mg/kgを最高用量に選択し、以下公比2で低下させた計5用量を設定した。

設定した試験群を以下に示す。

| 投与物質名  | 投与量<br>(mg/kg/日) | 投与液濃度<br>(mg/mL) | 投与容量<br>(mL/kg/回) | 投与回数 | 動物数<br>(動物番号) |
|--------|------------------|------------------|-------------------|------|---------------|
| 陰性対照物質 | —                | —                | 10                | 2    | 3 (101～103)   |
| 被験物質   | 125              | 12.5             | 10                | 2    | 3 (201～203)   |
|        | 250              | 25               | 10                | 2    | 3 (301～303)   |
|        | 500              | 50               | 10                | 2    | 3 (401～403)   |
|        | 1000             | 100              | 10                | 2    | 3 (501～503)   |
|        | 2000             | 200              | 10                | 2    | 3 (601～603)   |

## 3) 本試験

予備試験の結果、いずれの用量にも死亡あるいは毒性症状はみられなかった。従って、本試験用量として、予備試験と同様 2000 mg/kg/日 を最高用量に選択し、以下公比 2 で低下させた 2 用量を加えた計 3 用量を設定した。

設定した試験群を以下に示す。

| 投与物質名     | 投与量<br>(mg/kg/日) | 投与液濃度<br>(mg/mL) | 投与容量<br>(mL/kg/回) | 投与回数 | 動物数<br>(動物番号) |
|-----------|------------------|------------------|-------------------|------|---------------|
| 陰性対照物質    | -                | -                | 10                | 2    | 6 (111～116)   |
| 被験物質      | 500              | 50               | 10                | 2    | 6 (211～216)   |
|           | 1000             | 100              | 10                | 2    | 6 (311～316)   |
|           | 2000             | 200              | 10                | 2    | 6 (411～416)   |
| マイトマイシン C | 1 mg/kg          | 0.1 mg/mL        | 10                | 1    | 6 (511～516)   |

## (9) 投与方法

予備試験では午前 9～12 時の間に、本試験では午前 10～11 時の間に投与を実施した。投与前の絶食は行わなかった。

被験物質および陰性対照物質は、本試験法における一般的な投与方法である経口投与とし、約 24 時間間隔で 2 回、ディスポーザブル胃ゾンデを装着したディスポーザブルシリンジを用いて胃内に強制的に投与した。陽性対照物質のマイトマイシン C は、単回腹腔内投与した。投与容量は、それぞれの投与前に測定した体重に基づいて算出した。

## (10) 投与後の一般状態観察および体重測定

1 回目投与の直前、直後および投与後約 6 時間まで適宜ならびに 2 回目投与の直前、直後、投与後約 6 時間まで適宜および投与後 18～24 時間の間に、動物の一般状態を観察した。

各投与の前および最終投与後 18～24 時間(実測時間：予備試験は最終投与後 21～24 時間、本試験は最終投与後 22～23 時間)に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて動物の体重を測定した。

## (11) 標本作製および観察

予備試験では標本作製は行わず、最終投与後約 24 時間の観察終了後に頸椎脱臼により安楽死させた。

本試験では、陰性対照群、被験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日 群ならびに陽性対照群について、動物番号順に 5 匹の動物より以下の手順に従って骨髄



塗抹標本を作製した。なお、評価対象としなかった動物は頸椎脱臼により安楽死させた。

最終投与後 23～24 時間に、動物を頸椎脱臼によって安楽死させた後、両側大腿骨の骨髓細胞を牛胎児血清(ロット番号 1299355、GIBCO)で洗い出し、1000 rpm (150×g)で 5 分間遠心分離(小型冷却遠心機、KR-702、株式会社久保田製作所)した。余剰血清を除去した後、再懸濁した細胞浮遊液の一部をスライドグラスに塗抹した。各標本は、室温で一夜風乾後、メタノール(ロット番号 801W1028、関東化学株式会社)で固定した。各動物について 4 枚ずつ標本を作製した。

メタノール固定後、各動物につき 2 枚の標本を、観察者以外の者がブラインド化した。

選抜した各標本を 0.005%アクリジンオレンジ染色液(アクリジンオレンジ、ロット番号 WAN0424、和光純薬工業株式会社)で染色後、1/15 mol/L リン酸緩衝液(pH6.8、ロット番号 L651、株式会社 三菱化学ヤトロン)で洗浄し、カバーグラスをかけてエナメル(ザボンエナメル、株式会社石倉塗料店)で封入した。

標本観察は、蛍光顕微鏡(BX50:BX-FLA、オリンパス光学工業株式会社)を用いて、総合倍率 1000 倍で実施した。各動物について 2000 個(1 標本あたり 1000 個)の幼若赤血球を観察し、その全幼若赤血球中の小核を有する幼若赤血球の出現頻度(小核出現頻度)を求めた。さらに、各動物について 500 個(1 標本あたり 250 個)の赤血球を観察し、全赤血球中の幼若赤血球の占める比率(幼若赤血球の比率)を求めた。

なお、評価対象としなかった動物については、標本作製を行わず、頸椎脱臼によって安楽死させた。

## 6. 試験結果の評価

### (1) 統計解析

#### 1) 体重

予備試験のデータについて統計解析は行わなかった。

本試験の陰性対照群と被験物質投与群のデータについて、F 検定により、群間における分散の一意性について検定を行った。その結果、等分散であったことから、Student の t-検定(両側検定)により 2 群間の比較を行った。有意水準は、両側 5%および 1%とした。

## 2) 小核を有する幼若赤血球の出現頻度

陰性対照群と他の群(陽性対照群を含む)との小核出現頻度を比較するため、条件付二項検定(Kastenbaum and Bowman の数表による検定<sup>1)</sup>)を行った。検定の有意水準は上側 5%および 1%とした。

## 3) 幼若赤血球の比率

陰性対照群と被験物質投与群あるいは陽性対照群のデータについて、F 検定により、群間における分散の一樣性について検定を行った。その結果、等分散であったことから、Student の t-検定(両側検定)により 2 群間の比率の比較を行った。有意水準は、両側 5%および 1%とした。

## (2) 判定基準

条件付二項検定において、試験群の小核出現頻度が陰性対照群に対して有意に高い場合に、陽性と判定した。

## 成 績

### 1. 予備試験

投与後の一般状態観察の成績を Table 1 および Individual data 1 に、体重測定  
の成績を Table 2 および Individual data 2 に示す。

陰性対照群ならびに被験物質の 125、250、500、1000 および 2000 mg/kg/日群の  
いずれにおいても、一般状態に異常症状はみられなかった。

被験物質の 125、250、500、1000 および 2000 mg/kg/日群の投与前、1 回目の投  
与後 24 時間および最終投与後 18～24 時間の体重の平均値は陰性対照群とほぼ同程  
度であった。

### 2. 本試験

#### (1) 一般状態および体重

投与後の一般状態観察の成績を Table 3 および Individual data 3 に、体重測  
定の成績を Table 4 および Individual data 4 に示す。

陰性対照群ならびに被験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日群のいずれに  
おいても、一般状態に異常症状はみられなかった。

被験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日群の投与前、1 回目の投与後 24 時  
間および最終投与後 18～24 時間の体重の平均値は陰性対照群とほぼ同程度で、  
統計学的有意差もみられなかった。

陽性対照群では、投与後の一般状態に異常症状はみられず、最終投与後 18～24  
時間の体重の平均値は投与前値と同程度であった。

#### (2) 小核出現頻度および幼若赤血球の比率

小核出現頻度および幼若赤血球の比率を Table 5 に示す。

小核出現頻度は、陰性対照群の  $0.14 \pm 0.05\%$  (平均値  $\pm$  S.D.、 $n=5$ ) に対し、被  
験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日群ではそれぞれ  $0.13 \pm 0.09$ 、 $0.12 \pm 0.10$   
および  $0.18 \pm 0.13\%$  であり、統計学的な有意差はみられなかった。一方、陽性対

照群では  $2.98 \pm 0.71\%$  ( $n=5$ ) と高値であり、陰性対照群に対する統計学的な有意差が認められた。

幼若赤血球の比率は、陰性対照群の  $50.2 \pm 7.0\%$  (平均値  $\pm$  S. D.、 $n=5$ ) に対し、被験物質の 500、1000 および 2000 mg/kg/日群ではそれぞれ  $54.0 \pm 8.2$ 、 $53.5 \pm 6.7$  および  $52.7 \pm 6.9\%$  と同程度であり、統計学的な有意差もみられなかった。また、陽性対照群の値は  $52.7 \pm 5.4\%$  ( $n=5$ ) であり、陰性対照群の値と比べ統計学的な有意差はみられなかった。

## 考 察

4,4'-スルホニルジフェノールの *in vivo* における染色体異常誘発性を、雄性マウスの骨髄細胞を対象とした小核試験により検討した。

被験物質の投与量を 500、1000 および 2000 mg/kg/日と設定し小核誘発性を検討したところ、被験物質投与群に小核出現頻度の増加はみられず、結果は陰性であった。

当該試験では、被験物質のいずれの投与群においても体重への影響あるいは一般状態での異常症状の発現はみられず、また、幼若赤血球の全赤血球に対する比率の低下で示される骨髄抑制もみられなかった。小核試験では、高用量として何らかの毒性徴候が発現する用量を設定することが望ましいとされているが、ガイドラインにおける単回投与毒性試験の上限用量である 2000 mg/kg ならびにそれより公比 2 で低下させた 1000 および 500 mg/kg の 2 日間の連続投与は、小核誘発性の評価において十分に高用量であったと考えられる。なお、小核出現頻度および幼若赤血球の比率の陰性対照群の平均値は、いずれも試験施設の背景データ (Appendix 7) の平均値  $\pm 2S.D.$  の範囲内であった。また、陽性対照群では小核出現頻度は明確に増加し、十分な感度を有することが確認され、小核誘発性は適切に評価されたものと考えられた。

以上のことから、4,4'-スルホニルジフェノールは、本試験条件下において小核誘発性を示さず、*in vivo* での染色体異常誘発性を有しないものと判断した。

なお、4,4'-スルホニルジフェノールの半数致死量 ( $LD_{50}$ ) は、ラットの単回経口投与毒性試験において雌雄ともに 2000 mg/kg を越え<sup>2)</sup>、また、ラットの 28 日間経口投与による無影響量は雌雄ともに 40 mg/kg/day<sup>3)</sup>と報告されている。

4,4'-スルホニルジフェノールの変異原性については、*Salmonella typhimurium* および *Escherichia coli* を用いた復帰変異試験で陰性<sup>4)</sup>、CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の非存在下で陽性<sup>5)</sup>と報告されている。

## 参考文献

- 1) Marvin A.Kastenbaum and K.O.Bowman(1970), Tables for determining the statistical significance of mutation frequencies, *Mutation Res.*, 9:527-549
- 2) [REDACTED]: 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いる単回経口投与毒性試験、化学物質毒性試験報告、7:73-74(1999)
- 3) [REDACTED]: 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験、化学物質毒性試験報告、7:75-88(1999)
- 4) [REDACTED]: 4,4'-スルホニルジフェノールの細菌を用いる復帰変異試験、化学物質毒性試験報告、7:89-92(1999)
- 5) [REDACTED]: 4,4'-スルホニルジフェノールのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験、化学物質毒性試験報告、7:93-96(1999)

### 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因はなかった。

### 資料の保存

#### (1) 資料保存施設および保存資料

以下の資料を、株式会社 化合物安全性研究所の資料保存室に保存する。

- 1) 試験計画書、試験計画書変更書
- 2) 生データその他の記録文書
- 3) 最終報告書
- 4) 標本

#### (2) 保存期間

試験終了後 10 年間保存し、その後の保存については試験委託者との協議により決定する。

### 試験責任者の記名なつ印

  2010 年 2 月 25 日

Table 1 General appearance of mice in the preliminary test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Findings             | Incidence <sup>b</sup> |                       |                          |                            |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|                       |                                  |                      | 0-6 h after<br>1st ad. | 24 h after<br>1st ad. | 0-6 h after<br>final ad. | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>c</sup>  | —                                | No abnormal findings | 3 / 3                  | 3 / 3                 | 3 / 3                    | 3 / 3                      |
|                       | 125                              | No abnormal findings | 3 / 3                  | 3 / 3                 | 3 / 3                    | 3 / 3                      |
|                       | 250                              | No abnormal findings | 3 / 3                  | 3 / 3                 | 3 / 3                    | 3 / 3                      |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 500                              | No abnormal findings | 3 / 3                  | 3 / 3                 | 3 / 3                    | 3 / 3                      |
|                       | 1000                             | No abnormal findings | 3 / 3                  | 3 / 3                 | 3 / 3                    | 3 / 3                      |
|                       | 2000                             | No abnormal findings | 3 / 3                  | 3 / 3                 | 3 / 3                    | 3 / 3                      |

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart)

b : Number of animals with findings / number of treated animals

c : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)



Table 2 Body weights of mice in the preliminary test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Body weight (g, mean $\pm$ S.D.) |                         |                            |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                       |                                  | Pre<br>ad.                       | 24 h after<br>1st ad.   | 18-24 h after<br>final ad. |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | Control <sup>b</sup>             | 32.7 $\pm$ 1.3<br>(n=3)          | 33.1 $\pm$ 0.9<br>(n=3) | 33.3 $\pm$ 0.7<br>(n=3)    |
|                       | 125                              | 33.1 $\pm$ 1.7<br>(n=3)          | 33.1 $\pm$ 1.8<br>(n=3) | 33.9 $\pm$ 1.9<br>(n=3)    |
|                       | 250                              | 31.2 $\pm$ 0.8<br>(n=3)          | 32.0 $\pm$ 0.9<br>(n=3) | 32.1 $\pm$ 0.9<br>(n=3)    |
|                       | 500                              | 33.5 $\pm$ 2.1<br>(n=3)          | 33.7 $\pm$ 2.2<br>(n=3) | 33.8 $\pm$ 2.2<br>(n=3)    |
|                       | 1000                             | 32.8 $\pm$ 1.5<br>(n=3)          | 33.1 $\pm$ 1.1<br>(n=3) | 33.2 $\pm$ 1.3<br>(n=3)    |
|                       | 2000                             | 32.9 $\pm$ 0.9<br>(n=3)          | 32.7 $\pm$ 1.3<br>(n=3) | 32.9 $\pm$ 1.0<br>(n=3)    |

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

Table 3 General appearance of mice in the main test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Findings             | Incidence <sup>b</sup> |                       |                          |                            |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|                       |                                  |                      | 0-6 h after<br>1st ad. | 24 h after<br>1st ad. | 0-6 h after<br>final ad. | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>c</sup>  | —                                | No abnormal findings | 6 / 6                  | 6 / 6                 | 6 / 6                    | 6 / 6                      |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 500                              | No abnormal findings | 6 / 6                  | 6 / 6                 | 6 / 6                    | 6 / 6                      |
|                       | 1000                             | No abnormal findings | 6 / 6                  | 6 / 6                 | 6 / 6                    | 6 / 6                      |
|                       | 2000                             | No abnormal findings | 6 / 6                  | 6 / 6                 | 6 / 6                    | 6 / 6                      |

| Compound    | Dose<br>(mg/kg) | Findings             | Incidence          |                      |
|-------------|-----------------|----------------------|--------------------|----------------------|
|             |                 |                      | 0-6 h after<br>ad. | 18-24 h after<br>ad. |
| Mitomycin C | 1               | No abnormal findings | 6 / 6              | 6 / 6                |

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart) except mitomycin C (single intraperitoneal injection)

b : Number of animals with findings / number of treated animals

c : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

Table 4 Body weights of mice in the main test with 4,4'-sulfonyldiphenol (SR05371)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Body weight (g, mean $\pm$ S.D.) |                         |                            |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                       |                                  | Pre<br>ad.                       | 24 h after<br>1st ad.   | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>b</sup>  | —                                | 35.1 $\pm$ 1.5<br>(n=6)          | 35.2 $\pm$ 1.4<br>(n=6) | 34.9 $\pm$ 1.1<br>(n=6)    |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 500                              | 34.5 $\pm$ 1.1<br>(n=6)          | 34.2 $\pm$ 1.2<br>(n=6) | 34.7 $\pm$ 1.2<br>(n=6)    |
|                       | 1000                             | 34.0 $\pm$ 2.0<br>(n=6)          | 34.1 $\pm$ 1.8<br>(n=6) | 34.3 $\pm$ 2.1<br>(n=6)    |
|                       | 2000                             | 34.2 $\pm$ 1.8<br>(n=6)          | 34.3 $\pm$ 1.4<br>(n=6) | 34.6 $\pm$ 0.8<br>(n=6)    |
| Compound              | Dose<br>(mg/kg)                  | Body weight (g, mean $\pm$ S.D.) |                         |                            |
|                       |                                  | Pre<br>ad.                       | 18-24 h after<br>ad.    |                            |
| Mitomycin C           | 1                                | 34.6 $\pm$ 1.7<br>(n=6)          | 34.9 $\pm$ 1.5<br>(n=6) |                            |

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart) except mitomycin C (single intraperitoneal injection)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

Table 5 Results of the micronucleus assay with 4,4'-sulfonyldiphenol in mice (SR05371)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Animal<br>number | % MNPCE        | % PCE      |
|-----------------------|----------------------------------|------------------|----------------|------------|
| Control <sup>b</sup>  | —                                | 111              | 0.15           | 47.6       |
|                       |                                  | 112              | 0.20           | 60.8       |
|                       |                                  | 113              | 0.15           | 53.4       |
|                       |                                  | 114              | 0.05           | 46.2       |
|                       |                                  | 115              | 0.15           | 43.0       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 0.14 ± 0.05    | 50.2 ± 7.0 |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 500                              | 211              | 0.10           | 59.0       |
|                       |                                  | 212              | 0.20           | 41.0       |
|                       |                                  | 213              | 0.25           | 61.8       |
|                       |                                  | 214              | 0.05           | 51.8       |
|                       |                                  | 215              | 0.05           | 56.6       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 0.13 ± 0.09    | 54.0 ± 8.2 |
|                       | 1000                             | 311              | 0.00           | 55.4       |
|                       |                                  | 312              | 0.05           | 60.0       |
|                       |                                  | 313              | 0.25           | 56.6       |
|                       |                                  | 314              | 0.10           | 42.4       |
|                       |                                  | 315              | 0.20           | 53.2       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 0.12 ± 0.10    | 53.5 ± 6.7 |
|                       | 2000                             | 411              | 0.30           | 59.0       |
|                       |                                  | 412              | 0.25           | 47.0       |
|                       |                                  | 413              | 0.00           | 57.6       |
|                       |                                  | 414              | 0.10           | 56.4       |
|                       |                                  | 415              | 0.25           | 43.6       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 0.18 ± 0.13    | 52.7 ± 6.9 |
| Mitomycin C           | 1 mg/kg                          | 511              | 1.90           | 49.2       |
|                       |                                  | 512              | 2.75           | 49.4       |
|                       |                                  | 513              | 3.40           | 55.0       |
|                       |                                  | 514              | 3.75           | 48.8       |
|                       |                                  | 515              | 3.10           | 61.2       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 2.98 ± 0.71 ** | 52.7 ± 5.4 |

% MNPCE : % of micronucleated polychromatic erythrocyte (based on 2000 PCEs per animal)

% PCE : % of polychromatic erythrocyte (based on 500 erythrocytes per animal)

a : Two successive oral administration (24 hours apart) except mitomycin C (single intraperitoneal injection)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

\*\*: Statistically significant difference from the control,  $p \leq 0.01$  (the Conditional Binomial test)

**Individual data 1**

Study No. : SR05371

Animal : Mouse, Crj:CD1 (ICR)

General appearance (Preliminary test)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Animal<br>number | Findings               |                       |                          |                            |
|-----------------------|----------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|                       |                                  |                  | 0-6 h after<br>1st ad. | 24 h after<br>1st ad. | 0-6 h after<br>final ad. | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>b</sup>  | —                                | 101              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 102              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 103              | N                      | N                     | N                        | N                          |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 125                              | 201              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 202              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 203              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       | 250                              | 301              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 302              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 303              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       | 500                              | 401              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 402              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 403              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       | 1000                             | 501              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 502              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 503              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       | 2000                             | 601              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 602              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 603              | N                      | N                     | N                        | N                          |

N : No abnormal findings

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

## Individual data 2

Study No. : SR05371

Animal : Mouse, Crj:CD1 (ICR)

Body weights (Preliminary test)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Animal<br>number | Body weight (g) |                       |                            |
|-----------------------|----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------|
|                       |                                  |                  | Pre<br>ad.      | 24 h after<br>1st ad. | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>b</sup>  | —                                | 101              | 31.4            | 32.3                  | 32.6                       |
|                       |                                  | 102              | 33.9            | 34.0                  | 34.0                       |
|                       |                                  | 103              | 32.7            | 33.0                  | 33.4                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 32.7 ± 1.3      | 33.1 ± 0.9            | 33.3 ± 0.7                 |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 125                              | 201              | 31.5            | 31.0                  | 31.8                       |
|                       |                                  | 202              | 32.9            | 33.9                  | 34.2                       |
|                       |                                  | 203              | 34.9            | 34.4                  | 35.6                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 33.1 ± 1.7      | 33.1 ± 1.8            | 33.9 ± 1.9                 |
|                       | 250                              | 301              | 30.7            | 31.6                  | 31.3                       |
|                       |                                  | 302              | 32.2            | 33.0                  | 33.1                       |
|                       |                                  | 303              | 30.8            | 31.4                  | 31.9                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 31.2 ± 0.8      | 32.0 ± 0.9            | 32.1 ± 0.9                 |
|                       | 500                              | 401              | 32.4            | 32.1                  | 32.4                       |
|                       |                                  | 402              | 32.2            | 32.9                  | 32.7                       |
|                       |                                  | 403              | 35.9            | 36.2                  | 36.3                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 33.5 ± 2.1      | 33.7 ± 2.2            | 33.8 ± 2.2                 |
|                       | 1000                             | 501              | 31.1            | 31.8                  | 31.7                       |
|                       |                                  | 502              | 33.7            | 33.7                  | 33.7                       |
|                       |                                  | 503              | 33.6            | 33.8                  | 34.1                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 32.8 ± 1.5      | 33.1 ± 1.1            | 33.2 ± 1.3                 |
|                       | 2000                             | 601              | 31.9            | 32.0                  | 32.4                       |
|                       |                                  | 602              | 33.1            | 32.0                  | 32.3                       |
|                       |                                  | 603              | 33.6            | 34.2                  | 34.1                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 32.9 ± 0.9      | 32.7 ± 1.3            | 32.9 ± 1.0                 |

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

### Individual data 3

Study No. : SR05371

Animal : Mouse, Crlj:CD1 (ICR)

General appearance (Main test)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Animal<br>number | Findings               |                       |                          |                            |
|-----------------------|----------------------------------|------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|----------------------------|
|                       |                                  |                  | 0-6 h after<br>1st ad. | 24 h after<br>1st ad. | 0-6 h after<br>final ad. | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>b</sup>  | —                                | 111              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 112              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 113              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 114              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 115              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 116              | N                      | N                     | N                        | N                          |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 500                              | 211              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 212              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 213              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 214              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 215              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 216              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       | 1000                             | 311              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 312              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 313              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 314              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 315              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 316              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       | 2000                             | 411              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 412              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 413              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 414              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 415              | N                      | N                     | N                        | N                          |
|                       |                                  | 416              | N                      | N                     | N                        | N                          |

| Compound    | Dose<br>(mg/kg) | Animal<br>number | Findings           |                      |
|-------------|-----------------|------------------|--------------------|----------------------|
|             |                 |                  | 0-6 h after<br>ad. | 18-24 h after<br>ad. |
| Mitomycin C | 1               | 511              | N                  | N                    |
|             |                 | 512              | N                  | N                    |
|             |                 | 513              | N                  | N                    |
|             |                 | 514              | N                  | N                    |
|             |                 | 515              | N                  | N                    |
|             |                 | 516              | N                  | N                    |

N : No abnormal findings

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart) except mitomycin C (single intraperitoneal injection)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)

#### Individual data 4

Study No. : SR05371

Animal : Mouse, Crlj:CD1 (ICR)

Body weights (Main test)

| Compound              | Dose <sup>a</sup><br>(mg/kg/day) | Animal<br>number | Body weight (g) |                       |                            |
|-----------------------|----------------------------------|------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------|
|                       |                                  |                  | Pre<br>ad.      | 24 h after<br>1st ad. | 18-24 h after<br>final ad. |
| Control <sup>b</sup>  | —                                | 111              | 32.3            | 33.0                  | 33.0                       |
|                       |                                  | 112              | 34.8            | 34.9                  | 35.2                       |
|                       |                                  | 113              | 35.4            | 34.7                  | 34.7                       |
|                       |                                  | 114              | 36.8            | 37.0                  | 36.0                       |
|                       |                                  | 115              | 35.1            | 35.1                  | 34.7                       |
|                       |                                  | 116              | 35.9            | 36.3                  | 35.9                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 35.1 ± 1.5      | 35.2 ± 1.4            | 34.9 ± 1.1                 |
| 4,4'-Sulfonyldiphenol | 500                              | 211              | 33.9            | 33.6                  | 34.0                       |
|                       |                                  | 212              | 32.9            | 32.4                  | 33.1                       |
|                       |                                  | 213              | 34.3            | 34.0                  | 34.1                       |
|                       |                                  | 214              | 34.1            | 34.7                  | 34.8                       |
|                       |                                  | 215              | 35.6            | 34.9                  | 35.3                       |
|                       |                                  | 216              | 36.0            | 35.8                  | 36.7                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 34.5 ± 1.1      | 34.2 ± 1.2            | 34.7 ± 1.2                 |
|                       | 1000                             | 311              | 30.8            | 31.2                  | 31.3                       |
|                       |                                  | 312              | 33.6            | 34.0                  | 33.2                       |
|                       |                                  | 313              | 34.3            | 34.1                  | 34.6                       |
|                       |                                  | 314              | 33.0            | 33.3                  | 34.0                       |
|                       |                                  | 315              | 35.6            | 35.1                  | 35.5                       |
|                       |                                  | 316              | 36.6            | 36.7                  | 37.4                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 34.0 ± 2.0      | 34.1 ± 1.8            | 34.3 ± 2.1                 |
|                       | 2000                             | 411              | 31.6            | 32.3                  | 33.5                       |
|                       |                                  | 412              | 33.8            | 34.1                  | 34.4                       |
|                       |                                  | 413              | 33.1            | 33.7                  | 34.1                       |
|                       |                                  | 414              | 34.6            | 34.2                  | 34.8                       |
|                       |                                  | 415              | 35.4            | 35.9                  | 35.8                       |
|                       |                                  | 416              | 36.6            | 35.8                  | 35.0                       |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 34.2 ± 1.8      | 34.3 ± 1.4            | 34.6 ± 0.8                 |
| Compound              | Dose<br>(mg/kg)                  | Animal<br>number | Body weight (g) |                       |                            |
|                       |                                  |                  | Pre<br>ad.      | 18-24 h after<br>ad.  |                            |
| Mitomycin C           | 1                                | 511              | 32.1            | 32.5                  |                            |
|                       |                                  | 512              | 34.1            | 34.5                  |                            |
|                       |                                  | 513              | 34.5            | 34.6                  |                            |
|                       |                                  | 514              | 34.5            | 35.1                  |                            |
|                       |                                  | 515              | 35.2            | 35.3                  |                            |
|                       |                                  | 516              | 37.2            | 37.2                  |                            |
|                       |                                  | Mean ± S.D.      | 34.6 ± 1.7      | 34.9 ± 1.5            |                            |

ad. : Administration

a : Two successive oral administration (24 hours apart) except mitomycin C (single intraperitoneal injection)

b : 0.5w/v% Carboxymethylcellulose sodium (Japanese pharmacopoeia)



平成 18 年 6 月 16 日

関東化学株式会社

電話 (03) 3279-1751

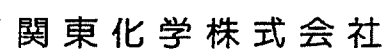
御中

|      |     |
|------|-----|
| 合否判定 | 責任者 |
| 合格   |     |

[illegible]

平成 19 年 5 月 31 日

御中

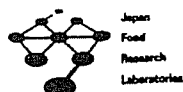


〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3-2-8

電話 (03) 3279-1751

|     |  |
|-----|--|
| 責任者 |  |
|-----|--|

[illegible]



# 分析試験成績書

第106071823-001号  
2006年(平成18年)07月25日

依頼者 オリエンタル酵母工業株式会社

検体名 CRF-1-CRF-1粉末 Lot 060706

財団法人

日本食品分析センター

東京本部 〒151 元代々木町52番1号  
大阪支所 〒564 豊津町3番1号  
名古屋支所 〒460 大須4丁目5番13号  
九州支所 〒812 下呉服町1番12号  
多摩研究所 〒206 永山6丁目11番10号  
千歳研究所 〒066 文京2丁目3番

2006年(平成18年)07月12日当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

## 分析試験結果

| 分析試験項目               | 結果       | 検出限界      | 注 | 方法              |
|----------------------|----------|-----------|---|-----------------|
| 総水銀                  | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | 還元気化原子吸光光度法     |
| カドミウム                | 0.06 ppm |           |   | 原子吸光光度法         |
| 鉛                    | 0.08 ppm |           |   | 原子吸光光度法         |
| ヒ素(Asとして)            | 0.3 ppm  |           |   | 原子吸光光度法         |
| セレン                  | 0.35 ppm |           |   | 蛍光光度法           |
| γ-BHC                | 検出せず     | 0.005 ppm |   | ガスクロマトグラフ法      |
| DDT                  | 検出せず     | 0.05 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| アクトリン                | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| デイルリン                | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| エンドリン                | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| ヘプタクロル               | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| マラチオン                | 検出せず     | 0.05 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| パラチオン                | 検出せず     | 0.05 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| アフラキシンB <sub>1</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| アフラキシンB <sub>2</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| アフラキシンG <sub>1</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| アフラキシンG <sub>2</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| PCB                  | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| イストラジオール             | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| ニトロジメチルアニリン          | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ-質量分析法 |
| ニトロジエチルアニリン          | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ-質量分析法 |

以上

本成績書を他に掲載するときは当センターの承認を受けて下さい。

財団法人 日本食品分析センター

## 分 析 結 果 報 告 書

株式会社化合物安全性研究所  
動物管理室

殿

No. 06G01-008

(全 4 頁の 1)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体 : 2006 年 7 月 分

実施方法: 社内分析規格

報告年月日 2006-8-18

責任者

単位 ( % )

| 検 体             | 検 査 項 目    | 水分  | 粗蛋白質 | 粗脂肪  | 粗灰分 | 粗繊維  | 可溶性無窒素物 |
|-----------------|------------|-----|------|------|-----|------|---------|
| MF・MF粉末         | Lot 060712 | 8.0 | 23.2 | 4.6  | 5.6 | 2.8  | 55.8    |
| NMF             | 060714     | 7.2 | 27.6 | 4.5  | 7.4 | 4.2  | 49.1    |
| CMF             | 060718     | 8.3 | 27.9 | 7.5  | 6.6 | 3.1  | 46.6    |
| CRF-1・CRF-1粉末   | 060706     | 7.7 | 22.1 | 5.4  | 6.3 | 3.0  | 55.5    |
| CR-LPF・CR-LPF粉末 | 060711     | 8.2 | 16.6 | 3.9  | 5.8 | 4.7  | 60.8    |
| RC4             | 060720     | 7.3 | 22.2 | 2.7  | 8.2 | 14.7 | 44.9    |
| LRC4            | 060721     | 7.2 | 18.1 | 3.4  | 7.8 | 16.2 | 47.3    |
| ORC4            | 060726     | 6.8 | 19.7 | 2.6  | 8.7 | 15.6 | 46.6    |
| GOC4            | 060727     | 5.9 | 20.1 | 2.8  | 9.5 | 19.1 | 42.6    |
| DS-A            | 060719     | 8.6 | 24.2 | 7.3  | 6.8 | 4.1  | 49.0    |
| CS-A            | 060727     | 5.8 | 32.1 | 16.9 | 5.6 | 3.7  | 35.9    |
| AS              | 060727     | 9.1 | 26.6 | 8.2  | 7.2 | 1.9  | 47.0    |
| PS              | 060719     | 6.9 | 22.6 | 9.0  | 7.2 | 2.8  | 51.5    |
| SPS             | 060713     | 7.8 | 23.8 | 9.5  | 5.9 | 2.1  | 50.9    |
| 以下余白            |            |     |      |      |     |      |         |
|                 |            |     |      |      |     |      |         |
|                 |            |     |      |      |     |      |         |

記 本報告書は、決められた分析順序に従って分析試験し、その結果を転記したものです。  
 弊社千葉工場管理目標値に照らし、異常なしと判定いたします。 QAU XXXXXXXXXX  
 事 分析結果報告書に関する問い合わせはバイオ事業本部ライフサイエンス部(TEL 03-3968-1192)へお願い致します。

## 分 析 結 果 報 告 書

No. 06G01-008

(全 4 頁の 2)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体 : 2006年 7月 分

実施方法: 社内分析規格

\*印は、日本食品分析センターによる。

単位 ( p p m )

| 検 査 項 目                 | 検 体<br>CRF-1・CRF-1粉末<br>060706 | DS-A<br>060719 | 検 出 限 界<br>(p p m) |
|-------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------|
| * 鉛                     | 0.08                           | 0.23           |                    |
| * カドミウム                 | 0.06                           | 0.08           |                    |
| * ヒ素 (Asとして)            | 0.3                            | 0.3            |                    |
| 総クロム                    | 検出せず                           | 0.6            | 0.5                |
| * 総水銀                   | 検出せず                           | 検出せず           | 0.01               |
| 亜硝酸根                    | 検出せず                           | 検出せず           | 0.3                |
| * アフラトキシンB <sub>1</sub> | 検出せず                           | 検出せず           | 0.005              |
| * アフラトキシンB <sub>2</sub> | 検出せず                           | 検出せず           | 0.005              |
| * アフラトキシンG <sub>1</sub> | 検出せず                           | 検出せず           | 0.005              |
| * アフラトキシンG <sub>2</sub> | 検出せず                           | 検出せず           | 0.005              |
| * PCB                   | 検出せず                           | 検出せず           | 0.01               |
| * γ-BHC                 | 検出せず                           | 検出せず           | 0.005              |
| * アルドリノ                 | 検出せず                           | 検出せず           | 0.01               |
| * ヘプタクロル                | 検出せず                           | 検出せず           | 0.01               |
| * ディルドリン                | 検出せず                           | 検出せず           | 0.01               |
| * DDT                   | 検出せず                           | 検出せず           | 0.05               |
| * バラチオン                 | 検出せず                           | 検出せず           | 0.05               |
| * マラチオン                 | 検出せず                           | 検出せず           | 0.05               |
| 以 下 余 白                 |                                |                |                    |
|                         |                                |                |                    |
|                         |                                |                |                    |
| 記 事                     |                                |                |                    |

## 分 析 結 果 報 告 書

No. 06G01-008

(全 4 頁の 3)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体：2006年 7月 分

実施方法： 社内分析規格

\*印は、日本食品分析センターによる。

単位 ( p p m )

| 検 査 項 目                 | 検 体<br>CS-A<br>060727 | 検 出 限 界<br>( p p m ) |
|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| * 鉛                     | 0.31                  |                      |
| * カドミウム                 | 0.08                  |                      |
| * ヒ素 (Asとして)            | 0.3                   |                      |
| 総クロム                    | 0.7                   |                      |
| * 総水銀                   | 検出せず                  | 0.01                 |
| 亜硝酸根                    | 検出せず                  | 0.3                  |
| * アフラトキシンB <sub>1</sub> | 検出せず                  | 0.005                |
| * アフラトキシンB <sub>2</sub> | 検出せず                  | 0.005                |
| * アフラトキシンG <sub>1</sub> | 検出せず                  | 0.005                |
| * アフラトキシンG <sub>2</sub> | 検出せず                  | 0.005                |
| * PCB                   | 検出せず                  | 0.01                 |
| * γ-BHC                 | 検出せず                  | 0.005                |
| * アルドリン                 | 検出せず                  | 0.01                 |
| * ヘプタクロル                | 検出せず                  | 0.01                 |
| * ディルドリン                | 検出せず                  | 0.01                 |
| * DDT                   | 検出せず                  | 0.05                 |
| * バラチオン                 | 検出せず                  | 0.05                 |
| * マラチオン                 | 検出せず                  | 0.05                 |
| 以 下 余 白                 |                       |                      |
|                         |                       |                      |
|                         |                       |                      |
| 記 事                     |                       |                      |

## 微生物検査報告書

No. 06G01-008

(全4頁の4)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

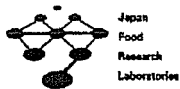
千葉工場 品質管理室

検 体: 2006年 7月分

実施方法: 社内分析規格

単位 (個/g)

| 検 査 項 目         |             |        | 一般生菌数             | 大腸菌群 | サルモネラ | 真菌類     |  |
|-----------------|-------------|--------|-------------------|------|-------|---------|--|
| 検 体             |             |        |                   |      |       |         |  |
| MF・MF粉末         | Lot         | 060712 | $9.8 \times 10^2$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| NMF             |             | 060714 | $5.2 \times 10^3$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| CRF-1・CRF-1粉末   |             | 060706 | $3.4 \times 10^3$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| CR-LPF・CR-LPF粉末 |             | 060711 | $3.2 \times 10^3$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| RC4             |             | 060720 | $8.8 \times 10^4$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| LRC4            |             | 060721 | $9.9 \times 10^4$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| GOC4            |             | 060727 | $3.6 \times 10^5$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| DS-A            |             | 060719 | $1.7 \times 10^3$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| CS-A            |             | 060727 | $4.3 \times 10^2$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| PS              |             | 060719 | $3.0 \times 10^2$ | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| SPS             |             | 060713 | 100個/g以下          | (—)  | (—)   | 10個/g以下 |  |
| 以下余白            |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
|                 |             |        |                   |      |       |         |  |
| 記 事             | (—)印は、検出せず。 |        |                   |      |       |         |  |



## 分析試験成績書

第106122412-001号

2006年(平成18年)12月20日

依頼者 オリエンタル酵母工業株式会社

検体名 CRF-1・CRF-1粉末 Lot 061208

財団法人

日本食品分析センター

東京本部 〒150 東京都千代田区木町52番1号  
 大阪支所 〒560 大阪府東淀川区津田3番1号  
 名古屋支所 〒460 名古屋市中区大須4丁目5番13号  
 九州支所 〒810 福岡市南区下呉服町1番12号  
 多摩研究所 〒206 東京都多摩市永山6丁目11番10号  
 千歳研究所 〒060 北海道千歳市文京2丁目3番

2006年(平成18年)12月14日当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

## 分析試験結果

| 分析試験項目                | 結果       | 検出限界      | 注 | 方法              |
|-----------------------|----------|-----------|---|-----------------|
| 総水銀                   | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | 還元気化原子吸光光度法     |
| カドミウム                 | 0.07 ppm |           |   | 原子吸光光度法         |
| 鉛                     | 0.07 ppm |           |   | 原子吸光光度法         |
| ヒ素(Asとして)             | 0.2 ppm  |           |   | 原子吸光光度法         |
| セレン                   | 0.38 ppm |           |   | 蛍光光度法           |
| γ-BHC                 | 検出せず     | 0.005 ppm |   | ガスクロマトグラフ法      |
| DDT                   | 検出せず     | 0.05 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| アルドリン                 | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| ディルドリン                | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| エンドリン                 | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| ヘプタクロル                | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| マラチオン                 | 検出せず     | 0.05 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| パラチオン                 | 検出せず     | 0.05 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| アフラトキシンB <sub>1</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| アフラトキシンB <sub>2</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| アフラトキシンG <sub>1</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| アフラトキシンG <sub>2</sub> | 検出せず     | 5 ppb     |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| PCB                   | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ法      |
| エストラジオール              | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | 高速液体クロマトグラフ法    |
| ニトロソメチルアミン            | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ-質量分析法 |
| ニトロソエチルアミン            | 検出せず     | 0.01 ppm  |   | ガスクロマトグラフ-質量分析法 |

以上

本成績書を他に掲載するときは当センターの承認を受けて下さい。

財団法人 日本食品分析センター



## 分 析 結 果 報 告 書

株式会社化合物安全性研究所  
動物管理室

殿

No. 07G01-001

(全 4 頁 の 1)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体 : 2006年12月分

実施方法: 社内分析規格

報告年月日 2007-1-16

責 任 者

単位 ( % )

| 検 体             | 検 査 項 目    | 水 分 | 粗 蛋 白 質 | 粗 脂 肪 | 粗 灰 分 | 粗 繊 維 | 可 溶 性<br>無窒素物 |
|-----------------|------------|-----|---------|-------|-------|-------|---------------|
| MF・MF粉末         | Lot 061204 | 7.9 | 23.0    | 5.3   | 5.9   | 2.7   | 55.2          |
| NMF             | 061214     | 7.6 | 27.3    | 4.8   | 7.4   | 4.3   | 48.6          |
| CMF             | 061214     | 7.9 | 27.9    | 8.4   | 6.6   | 3.2   | 46.0          |
| CRF-1・CRF-1粉末   | 061208     | 8.5 | 22.1    | 5.5   | 6.3   | 2.8   | 54.8          |
| CR-LPF・CR-LPF粉末 | 061215     | 8.2 | 16.4    | 3.9   | 5.8   | 4.2   | 61.5          |
| RC4             | 061218     | 7.7 | 23.0    | 2.7   | 8.6   | 14.5  | 43.5          |
| LRC4            | 061219     | 7.4 | 18.8    | 3.7   | 7.9   | 15.8  | 46.4          |
| ORC4            | 061222     | 7.7 | 20.3    | 2.9   | 8.8   | 15.2  | 45.1          |
| GOC4            | 061225     | 6.9 | 21.1    | 2.9   | 9.4   | 17.8  | 41.9          |
| DS-A            | 061205     | 8.5 | 24.1    | 7.7   | 6.7   | 4.2   | 48.8          |
| CS-A            | 061214     | 8.7 | 31.0    | 14.8  | 5.9   | 3.3   | 36.3          |
| AS              | 061212     | 8.9 | 27.1    | 8.8   | 7.3   | 1.5   | 46.4          |
| PS              | 061201     | 9.3 | 21.6    | 10.0  | 7.3   | 2.9   | 48.9          |
| MP              | 061218     | 6.0 | 15.2    | 4.9   | 13.1  | 9.2   | 51.6          |
| 以下余白            |            |     |         |       |       |       |               |
|                 |            |     |         |       |       |       |               |
|                 |            |     |         |       |       |       |               |

記 本報告書は、決められた分析順序に従って分析試験し、その結果を転記したものです。2007年1月17日  
 弊社千葉工場管理目標値に照らし、異常なしと判定いたします。 QAU   
 事 分析結果報告書に関する問い合わせはバイオ事業本部ライフサイエンス部(TEL 03-3968-1192)へお願い致します。

## 分 析 結 果 報 告 書

No. 07G01-001

(全 4 頁の 2)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体 : 2006年12月 分

実施方法: 社内分析規格

\*印は、日本食品分析センターによる。

単位 ( p p m )

| 検 査 項 目                 | MF・MF粉末<br>061204 | NMF<br>061214 | 検 出 限 界<br>(p p m) |
|-------------------------|-------------------|---------------|--------------------|
| * 鉛                     | 0.11              | 検出せず          | 0.05               |
| * カドミウム                 | 0.08              | 0.10          |                    |
| * ヒ素 (Asとして)            | 0.3               | 0.3           |                    |
| 総クロム                    | 検出せず              | 検出せず          | 0.5                |
| * 総水銀                   | 検出せず              | 検出せず          | 0.01               |
| 亜硝酸根                    | 検出せず              | 検出せず          | 0.3                |
| * アフラトキシンB <sub>1</sub> | 検出せず              | 検出せず          | 0.005              |
| * アフラトキシンB <sub>2</sub> | 検出せず              | 検出せず          | 0.005              |
| * アフラトキシンG <sub>1</sub> | 検出せず              | 検出せず          | 0.005              |
| * アフラトキシンG <sub>2</sub> | 検出せず              | 検出せず          | 0.005              |
| * PCB                   | 検出せず              | 検出せず          | 0.01               |
| * γ-BHC                 | 検出せず              | 検出せず          | 0.005              |
| * アルドリン                 | 検出せず              | 検出せず          | 0.01               |
| * ヘプタクロル                | 検出せず              | 検出せず          | 0.01               |
| * デルドリン                 | 検出せず              | 検出せず          | 0.01               |
| * DDT                   | 検出せず              | 検出せず          | 0.05               |
| * パラチオン                 | 検出せず              | 検出せず          | 0.05               |
| * マラチオン                 | 検出せず              | 検出せず          | 0.05               |
| 以 下 余 白                 |                   |               |                    |
|                         |                   |               |                    |
|                         |                   |               |                    |
| 記<br>事                  |                   |               |                    |

## 分 析 結 果 報 告 書

No. 07G01-001

(全 4 頁の 3)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体：2006年12月分

実施方法：社内分析規格

\*印は、日本食品分析センターによる。

単位 (ppm)

| 検 査 項 目                 | CS-A<br>061214 | 検 出 限 界<br>(ppm) |
|-------------------------|----------------|------------------|
| * 鉛                     | 0.30           |                  |
| * カドミウム                 | 0.08           |                  |
| * ヒ素 (Asとして)            | 0.4            |                  |
| 総クロム                    | 0.7            |                  |
| * 総水銀                   | 0.01           |                  |
| 亜硝酸根                    | 検出せず           | 0.3              |
| * アフラトキシンB <sub>1</sub> | 検出せず           | 0.005            |
| * アフラトキシンB <sub>2</sub> | 検出せず           | 0.005            |
| * アフラトキシンG <sub>1</sub> | 検出せず           | 0.005            |
| * アフラトキシンG <sub>2</sub> | 検出せず           | 0.005            |
| * PCB                   | 検出せず           | 0.01             |
| * γ-BHC                 | 検出せず           | 0.005            |
| * アルドリン                 | 検出せず           | 0.01             |
| * ヘプタクロル                | 検出せず           | 0.01             |
| * ディルドリン                | 検出せず           | 0.01             |
| * DDT                   | 検出せず           | 0.05             |
| * パラチオン                 | 検出せず           | 0.05             |
| * マラチオン                 | 検出せず           | 0.05             |
| 以 下 余 白                 |                |                  |
|                         |                |                  |
|                         |                |                  |
| 記 事                     |                |                  |

## 微 生 物 検 査 報 告 書

No. 07G01-001

(全 4 頁の 4)

〒261-0002

千葉県千葉市美浜区新港 8-2

オリエンタル酵母工業株式会社

千葉工場 品質管理室

検 体：2006年12月分

実施方法：社内分析規格

単位 ( 個 / g )

| 検 査 項 目         |               |        | 一般生菌数             | 大腸菌群  | サルモネラ | 真菌類     |  |
|-----------------|---------------|--------|-------------------|-------|-------|---------|--|
| 検 体             |               |        |                   |       |       |         |  |
| MF・MF粉末         | Lot           | 061204 | $9.0 \times 10^3$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| NMF             |               | 061214 | $1.7 \times 10^4$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| CRF-1・CRF-1粉末   |               | 061208 | $3.7 \times 10^3$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| CR-LPF・CR-LPF粉末 |               | 061215 | $2.7 \times 10^3$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| RC4             |               | 061218 | $2.3 \times 10^5$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| LRC4            |               | 061219 | $2.0 \times 10^5$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| GOC4            |               | 061225 | $2.1 \times 10^5$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| DS-A            |               | 061205 | $2.1 \times 10^3$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| CS-A            |               | 061214 | $1.3 \times 10^3$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| PS              |               | 061201 | 100個/g以下          | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| MP              |               | 061218 | $9.2 \times 10^4$ | ( — ) | ( — ) | 10個/g以下 |  |
| 以下余白            |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
|                 |               |        |                   |       |       |         |  |
| 記 事             | ( — )印は、検出せず。 |        |                   |       |       |         |  |

No. A182660

## 水質検査結果表

平成18年10月12日

株式会社 化合物安全性研究所 様

建築物飲料水水質検査業 第2号  
 札幌市清田区平岡1条 0号  
 電話 代表(011)888-0122 0414

日本衛生株式会社

代表取締役

採水場所：301号室

水源の種別：札幌市上水道

採水者：[REDACTED]

採水日時：10月2日 8時45分

試験目的：飲料水水質検査

検査日：10月3日 ~ 10月11日

水温：21.0 ℃

残留塩素：0.3 mg/L

細菌学試験 [REDACTED]

理化学試験 [REDACTED]

平成18年10月3日に提出された上記試料の検査結果は次のとおりです。

| 番号 | 項目                                      | 基準            | 検査結果        |
|----|-----------------------------------------|---------------|-------------|
| 1  | 一般細菌                                    | 100 CFU/mL 以下 | 0 CFU/mL    |
| 2  | 大腸菌                                     | 検出されないこと      | 不検出         |
| 37 | 塩化物イオン                                  | 200 mg/L 以下   | 28.7 mg/L   |
| 45 | 有機物(全有機炭素TOCの量)                         | 5 mg/L 以下     | 0.7 mg/L    |
| 46 | pH値                                     | 5.8以上 8.6以下   | 7.4         |
| 47 | 味                                       | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 48 | 臭気                                      | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 49 | 色度                                      | 5 度 以下        | < 0.5 度     |
| 50 | 濁度                                      | 2 度 以下        | < 0.1 度     |
| 10 | 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素                           | 10 mg/L 以下    | < 0.5 mg/L  |
| 33 | 鉄及びその化合物                                | 0.3 mg/L 以下   | < 0.03 mg/L |
| 6  | 鉛及びその化合物                                | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 31 | 亜鉛及びその化合物                               | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 34 | 銅及びその化合物                                | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 39 | 蒸発残留物                                   | 500 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 9  | シアン化物イオン及び塩化シアン                         | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 21 | クロロ酢酸                                   | 0.02 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 22 | クロロホルム                                  | 0.06 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 23 | ジクロロ酢酸                                  | 0.04 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 24 | ジブromクロロメタン                             | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 25 | 臭素酸                                     | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 26 | 総トリハロメタン                                | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 27 | トリクロロ酢酸                                 | 0.2 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 28 | ブromジクロロメタン                             | 0.03 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 29 | ブromホルム                                 | 0.09 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 30 | ホルムアルデヒド                                | 0.08 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 判定 | 上記検査項目については水質基準に適合します。                  |               |             |
| 備考 | 注)項目番号は、水質基準に関する厚生労働省の番号<br>CFU:コロニーの個数 |               |             |

No. A183864

## 水質検査結果表

平成19年1月16日

株式会社化合物安全性研究所 様

建築物飲料水水質検査業 第2号  
 札幌市清田区平岡1条40号  
 電話 代表(011)888-0128-0414

日本衛生株式会社

代表取締役

採水場所：301号室

水源の種別：札幌市上水道

採水者：[REDACTED]

採水日時：1月9日 8時17分

試験目的：飲料水水質検査

検査日：1月11日 ~ 1月15日

水温：21.0 ℃

残留塩素：0.3 mg/L

細菌学試験 [REDACTED]

理化学試験 [REDACTED]

平成19年1月11日に提出された上記試料の検査結果は次のとおりです。

| 番号 | 項目                                       | 基準            | 検査結果        |
|----|------------------------------------------|---------------|-------------|
| 1  | 一般細菌                                     | 100 CFU/mL 以下 | 0 CFU/mL    |
| 2  | 大腸菌                                      | 検出されないこと      | 不検出         |
| 37 | 塩化物イオン                                   | 200 mg/L 以下   | 28.7 mg/L   |
| 45 | 有機物(全有機炭素TOCの量)                          | 5 mg/L 以下     | 0.7 mg/L    |
| 46 | pH値                                      | 5.8以上 8.6以下   | 7.4         |
| 47 | 味                                        | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 48 | 臭気                                       | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 49 | 色度                                       | 5 度 以下        | < 0.5 度     |
| 50 | 濁度                                       | 2 度 以下        | < 0.1 度     |
| 10 | 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素                            | 10 mg/L 以下    | < 0.5 mg/L  |
| 33 | 鉄及びその化合物                                 | 0.3 mg/L 以下   | < 0.03 mg/L |
| 6  | 鉛及びその化合物                                 | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 31 | 亜鉛及びその化合物                                | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 34 | 銅及びその化合物                                 | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 39 | 蒸発残留物                                    | 500 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 9  | シアン化物イオン及び塩化シアン                          | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 21 | クロロ酢酸                                    | 0.02 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 22 | クロロホルム                                   | 0.06 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 23 | ジクロロ酢酸                                   | 0.04 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 24 | ジブromクロロメタン                              | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 25 | 臭素酸                                      | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 26 | 総トリハロメタン                                 | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 27 | トリクロロ酢酸                                  | 0.2 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 28 | ブromジクロロメタン                              | 0.03 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 29 | ブromホルム                                  | 0.09 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 30 | ホルムアルデヒド                                 | 0.08 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 判定 | 上記検査項目については水質基準に適合します。                   |               |             |
| 備考 | 注) 項目番号は、水質基準に関する厚生労働省の番号<br>CFU:コロニーの個数 |               |             |

No. A183865

## 水質検査結果表

平成19年1月16日

株式会社化合物安全性研究所 様

建築物飲料水水質検査業 第2号  
 札幌市清田区平岡1条 40号  
 電話 代表(011)888-0122 -0414

日本衛生株式会社

代表取締役

採水場所：306号室

水源の種別：札幌市上水道

採水者：

採水日時：1月9日 8時08分

試験目的：飲料水水質検査

検査日：1月11日 ~ 1月15日

水温：21.0 ℃

残留塩素：0.3 mg/L

細菌学試験

理化学試験

平成19年1月11日に提出された上記試料の検査結果は次のとおりです。

| 番号 | 項目                                       | 基準            | 検査結果        |
|----|------------------------------------------|---------------|-------------|
| 1  | 一般細菌                                     | 100 CFU/mL 以下 | 0 CFU/mL    |
| 2  | 大腸菌                                      | 検出されないこと      | 不検出         |
| 37 | 塩化物イオン                                   | 200 mg/L 以下   | 28.2 mg/L   |
| 45 | 有機物(全有機炭素TOCの量)                          | 5 mg/L 以下     | 0.7 mg/L    |
| 46 | pH値                                      | 5.8以上 8.6以下   | 7.4         |
| 47 | 味                                        | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 48 | 臭気                                       | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 49 | 色度                                       | 5 度 以下        | < 0.5 度     |
| 50 | 濁度                                       | 2 度 以下        | < 0.1 度     |
| 10 | 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素                            | 10 mg/L 以下    | < 0.5 mg/L  |
| 33 | 鉄及びその化合物                                 | 0.3 mg/L 以下   | < 0.03 mg/L |
| 6  | 鉛及びその化合物                                 | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 31 | 亜鉛及びその化合物                                | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 34 | 銅及びその化合物                                 | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 39 | 蒸発残留物                                    | 500 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 9  | シアン化物イオン及び塩化シアン                          | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 21 | クロロ酢酸                                    | 0.02 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 22 | クロロホルム                                   | 0.06 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 23 | ジクロロ酢酸                                   | 0.04 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 24 | ジブロモクロロメタン                               | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 25 | 臭素酸                                      | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 26 | 総トリハロメタン                                 | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 27 | トリクロロ酢酸                                  | 0.2 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 28 | ブロモジクロロメタン                               | 0.03 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 29 | ブロモホルム                                   | 0.09 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 30 | ホルムアルデヒド                                 | 0.08 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 判定 | 上記検査項目については水質基準に適合します。                   |               |             |
| 備考 | 注) 項目番号は、水質基準に関する厚生労働省の番号<br>CFU:コロニーの個数 |               |             |

No. A190007

## 水質検査結果表

平成19年4月10日

株式会社 化合物安全性研究所 様

建築物飲料水水質検査業 北海道61号水第2号  
札幌市清田区平岡1条1丁目1番40号  
電話 代表(011)888-0122 Fax日本衛生株  
代表取締役 福

採水場所: 306号室

水源の種別: 札幌市上水道

採水者:

採水日時: 4月2日 8時05分

試験目的: 飲料水水質検査

検査日: 4月3日 ~ 4月9日

水温: 18.0 ℃

残留塩素: 0.3 mg/L

細菌学試験

理化学試験

平成19年4月3日に提出された上記試料の検査結果は次のとおりです。

| 番号 | 項目                                        | 基準            | 検査結果        |
|----|-------------------------------------------|---------------|-------------|
| 1  | 一般細菌                                      | 100 CFU/mL 以下 | 0 CFU/mL    |
| 2  | 大腸菌                                       | 検出されないこと      | 不検出         |
| 37 | 塩化物イオン                                    | 200 mg/L 以下   | 22.0 mg/L   |
| 45 | 有機物(全有機炭素TOCの量)                           | 5 mg/L 以下     | 0.6 mg/L    |
| 46 | pH値                                       | 5.8以上 8.6以下   | 7.4         |
| 47 | 味                                         | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 48 | 臭気                                        | 異常でないこと       | 異常なし        |
| 49 | 色度                                        | 5 度 以下        | < 0.5 度     |
| 50 | 濁度                                        | 2 度 以下        | < 0.1 度     |
| 10 | 硝酸態窒素及び亜硝酸態窒素                             | 10 mg/L 以下    | < 0.5 mg/L  |
| 33 | 鉄及びその化合物                                  | 0.3 mg/L 以下   | < 0.03 mg/L |
| 6  | 鉛及びその化合物                                  | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 31 | 亜鉛及びその化合物                                 | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 34 | 銅及びその化合物                                  | 1.0 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 39 | 蒸発残留物                                     | 500 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 9  | シアン化物イオン及び塩化シアン                           | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 21 | クロロ酢酸                                     | 0.02 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 22 | クロロホルム                                    | 0.06 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 23 | ジクロロ酢酸                                    | 0.04 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 24 | ジブromクロロメタン                               | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 25 | 臭素酸                                       | 0.01 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 26 | 総トリハロメタン                                  | 0.1 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 27 | トリクロロ酢酸                                   | 0.2 mg/L 以下   | - mg/L      |
| 28 | ブromジクロロメタン                               | 0.03 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 29 | ブromホルム                                   | 0.09 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 30 | ホルムアルデヒド                                  | 0.08 mg/L 以下  | - mg/L      |
| 判定 | 上記検査項目については水質基準に適合します。                    |               |             |
| 備考 | 注) 項目番号は、水質基準に関する厚生労働省の番号<br>CFU: コロニーの個数 |               |             |



## Historical control data for micronucleus test (mice)

|             | Control data (Date : 1994.1~2006.9) |       | Positive control data (Date : 1995.7~2006.9) |       |
|-------------|-------------------------------------|-------|----------------------------------------------|-------|
|             | %MNPCE                              | % PCE | Mitomycin C 1 mg/kg                          |       |
|             |                                     |       | %MNPCE                                       | % PCE |
| No. of data | 31                                  | 31    | 28                                           | 28    |
| Mean        | 0.16                                | 57.0  | 2.75                                         | 53.6  |
| S.D.        | 0.05                                | 6.3   | 0.70                                         | 7.6   |
| Maximum     | 0.34                                | 79.2  | 4.17                                         | 69.6  |
| Minimum     | 0.09                                | 46.7  | 1.50                                         | 39.3  |