

3-Di (hydroxymethyl) amino-6-(5-nitro-2-furylethenyl)-1, 2, 4-triazine (Dihydroxymethyl-furatrizine, Panfuran-S) のラット長期間連続投与に おける発癌性試験

高井 明・米田豊昭・中田弘子
富山化学工業株式会社総合研究所

太田五六
金沢大学医学部病理学第2講座

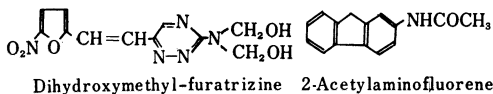
(昭和 48 年 12 月 15 日受付)

緒 言

Nitrofuran 化合物の一部には、乳腺、小腸、腎、膀胱、外耳道その他の器官に腫瘍を発生させる化合物の存在が報告されている。

このたびわれわれは nitrofuran 系の抗菌物質である dihydroxymethyl-furatrizine をラットに80週間連続投与してその発癌性を検討したので結果を報告する。この

Fig. 1 Structure of dihydroxymethyl-furatrizine and 2-acetylaminofluorene



実験では positive control として 2-acetylaminofluorene (半井化学製) を使用した。

構造式を Fig. 1 に示す。

実験方法

体重 100 g 前後の Wistar 系雌性ラット (日本ラット産), 165 匹を使用して実験を行なった。動物は室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$ で金属ケージに 1 ケージ当たり 5 匹収容し, 開放系の環境で飼育した。検体はすべて粉末飼料 (日本クレア, CE-2) に混入して投与した。Dihydroxymethyl-furatrizine は多量に飼料に混入すると, ラットに忌避が現われるので, 投与量は 0.1% 飼料混入とした。これはラット 1 匹当たり約 60 mg/kg/day に相当する量である。Positive control の 2-acetylaminofluorene は 0.03% 飼料混入とした。動物は無作為に選出して, つぎ

Fig. 2 Cumulative mortality in carcinogenicity test of dihydroxymethyl-furatrizine in the rat

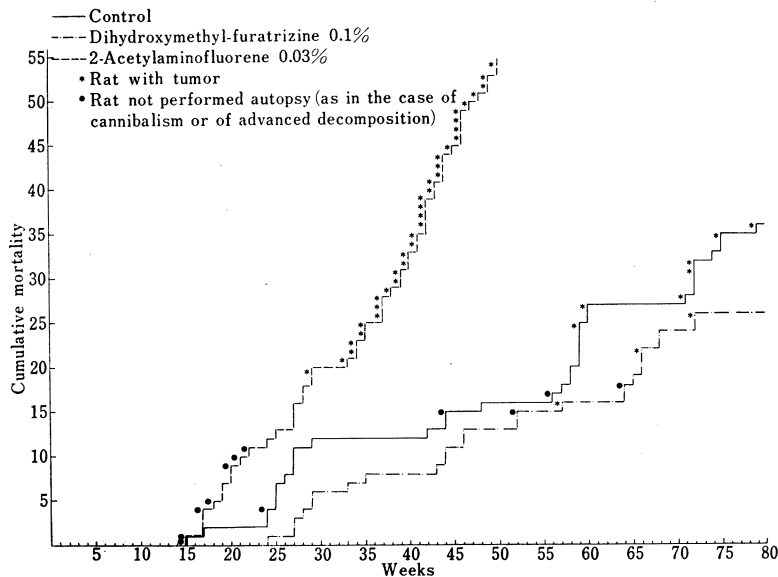


Fig. 3 Growth curve in carcinogenicity test of dihydroxymethyl-furatrizine in the rat

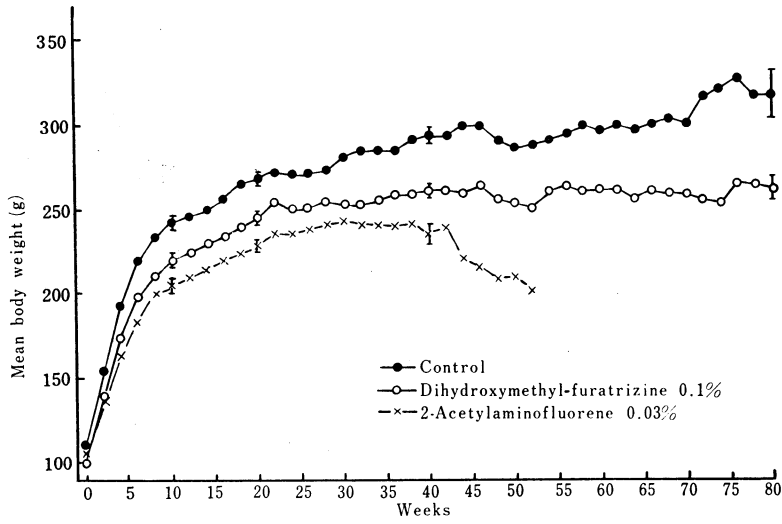


Fig. 4 Food intake in carcinogenicity test of dihydroxymethyl-furatrizine in the rat

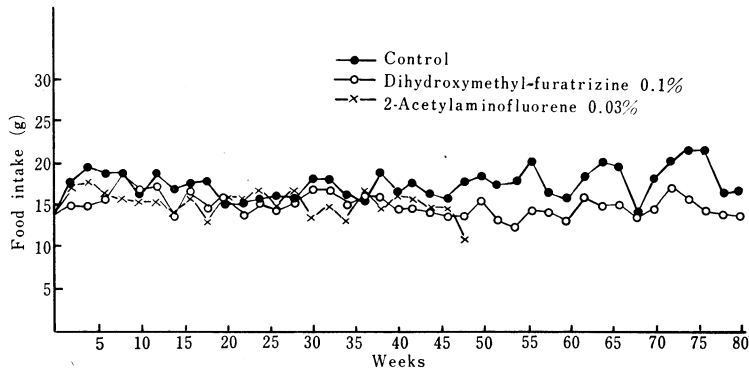


Fig. 5 Dihydroxymethyl-furatrizine dose in carcinogenicity test in the rat

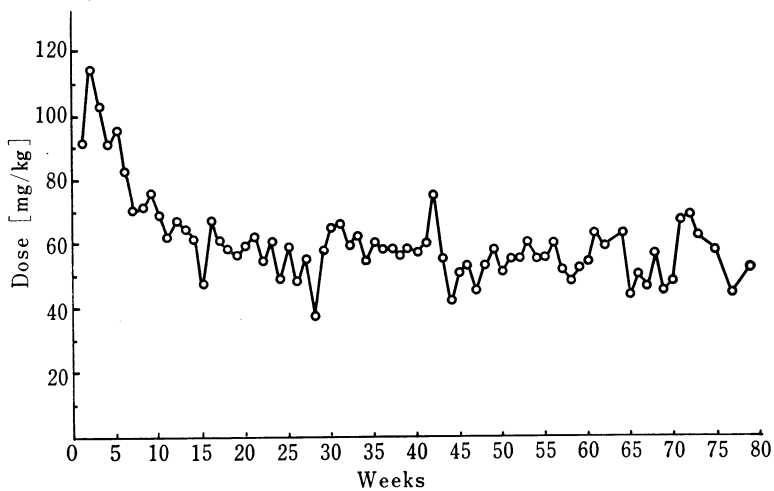


Table 1 List of the tumors observed in carcinogenicity test of dihydroxymethyl-furatrizine in the rat

Table 1-1 Control

Rat No.	Week	Organ	Tumor
38	59	Liver	Sarcoma
12	60	Mammary gland	Fibroma
		Ovary	Cystoma
8	71	Skin (external ear duct)	Keratotic squamous cell carcinoma*
19	72	Liver	Sarcoma**
9	72	Pituitary gland	Anteropituitary adenoma
41	72	Mammary gland	Fibroadenoma
4	75	Subcutaneous tissue	Cystoma
18	79	Subcutaneous tissue	Cystoma
3	80	Mammary gland	Fibroma
17	80	Ovary	Cystoma
25	80	Ovary	Cystoma
36	80	Ovary	Cystoma
52	80	Ovary	Cystoma

* Presence of metastasis to lymph nodes

** Presence of metastasis to mesentery and diaphragm

Dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%

Rat No.	Week	Organ	Tumor
25	57	Mammary gland	Fibroadenoma
4	66	Ileum	Sarcoma
42	72	Mammary gland	Fibroma
11	80	Uterus	Adenocarcinoma
19	80	Ileum	Papillary adenocarcinoma*
28	80	Ovary	Cystoma
39	80	Jejunum	Sarcoma
48	80	Mammary gland	Fibroma and Fibroadenoma
50	80	Mammary gland	Fibroadenoma

* Presence of metastasis to liver

のように配分した。

1. 対照群 55匹
 2. Dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%投与群 55匹
 3. 2-Acetylaminofluorene 0.03%投与群 55匹
 1週間毎に体重の測定と飼料摂取量の測定を行ない、途中死亡例については詳細な剖検を行なつて、肉眼的、組織学的に腫瘍の有無および死因を検討した。80週間の投与終了後、生存例全例について末梢血液検査を行ない、赤血球数、白血球数、白血球百分率を検査した後、エーテル麻酔死させて剖検した。肉眼的に観察し、異常の認められた臓器は摘出して病理組織学的に検査した。

実験結果

1. 死亡経過

実験期間中の死亡経過を Fig. 2 に示す。2-Acetylaminofluorene 投与群は投与 15 週から死亡が現われ始め、投与49週で全例が死亡した。この群の最初の腫瘍出現は投与29週であり、以後の死亡例の大半が腫瘍を持っていた。29週以前の死因は、すべて高度の呼吸器感染であつた。Dihydroxymethyl-furatrizine 投与群および対照群の途中死亡例の腫瘍発生は55週以後であり、それ以前の死亡例は大半が呼吸器感染によるものであつた。80週での死亡率をみると、対照群の 65.5% に対して dihy-

Table 1-2 Acetylaminofluorene 0.03%

Rat no.	Week	Organ	Tumor
7	29	Skin (external ear duct)	Keratotic squamous cell carcinoma*
8	33	Skin (external ear duct) Mammary gland	Keratotic squamous cell carcinoma Adenoma
9	34	Liver	Adenoma
44	34	Liver	Malignant hepatoblastoma
45	35	Liver	Adenoma
13	35	Liver	Adenoma
43	37	Skin (external ear duct)	Keratotic squamous cell carcinoma
30	37	Liver	Hepatoma
20	37	Skin (external ear duct)	Keratotic squamous cell carcinoma
32	38	Mammary gland Liver	Adenoma Adenoma
50	39	Mammary gland	Adenosquamous cell tumor
28	39	Mammary gland	Adenocarcinoma**
29	40	Liver	Hepatoma
33	40	Liver Lung Uterus Ovary	Hepatoma Keratotic squamous cell carcinoma Adenoma Adenoma
15	41	Mammary gland Liver	Papillary cystic adenoma Hepatoma
14	41	Uterus	Papilloma
55	42	Liver	Hepatoma***
49	42	Liver Salivary gland	Adenoma Adenocarcinoma
10	42	Liver	Hepatoma*
4	42	Mammary gland Liver Uterus	Cystic adenoma Hepatoma Adenomatous polyp
37	43	Liver	Hepatoma
46	43	Liver	Hepatoma and Adenoma
12	44	Skin (external ear duct) Liver	Keratotic squamous cell carcinoma Hepatoma
35	44	Liver	Adenoma
26	44	Liver	Hepatoma
42	45	Skin (external ear duct) Liver	Keratotic squamous cell carcinoma Adenoma
54	46	Liver Lung	Adenoma Squamous epithelioma
51	46	Liver	Adenoma and Hepatoma****
47	46	Mammary gland Liver	Fibroadenoma Hepatoma*
27	46	Mammary gland Liver Uterus	Adenoma Hepatoma Papillary adenoma
16	47	Liver	Hepatoma
53	48	Liver	Hepatoma
11	49	Mammary gland Liver	Fibroadenoma Hepatoma
41	49	Liver Uterus	Hepatoma* Papillary cystoma

* Presence of metastasis to lung

** Presence of metastasis to lymph nodes

*** Presence of metastasis to lung and lymph nodes

**** Presence of metastasis to lung and mesentery

Table 2 Tumor incidence and tumor-developing experimental weeks in carcinogenicity test of dihydroxymethyl-furatrizine in the rat

	Organ	Tumor	Tumor development (week)								Total	
			0 10	11 20	21 30	31 40	41 50	51 60	61 70	71 80		at necropsy
Control	Mammary gland	Fibroadenoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		Fibroma	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
	Skin(e. ear duct)	Ker. squa. c. carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		Sarcoma	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
	Pituitary gland	Anteropitu. adenoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	Ovary	Cystoma	0	0	0	0	0	1	0	0	4	5
Subcutaneous	Cystoma	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	
Dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%	Mammary gland	Fibroadenoma	0	0	0	0	0	1	0	0	2	3
		Fibroma	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	Small intestine	Sarcoma	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
		Papi. adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Uterus	Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Ovary	Cystoma	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
2-Acetylaminofluorene 0.03%	Skin(e. ear duct)	Ker. squa. c. carcinoma	0	0	1	3	2					6
		Adenoma	0	0	0	2	1					3
	Mammary gland	Pap. cystic adenoma	0	0	0	0	1					1
		Cystic adenoma	0	0	0	0	1					1
		Adenosqua. c. tumor	0	0	0	1	0					1
		Adenocarcinoma	0	0	0	1	0					1
		Fibroadenoma	0	0	0	0	2					2
		Adenoma	0	0	0	4	6					10
	Liver	Hepatoma	0	0	0	4	15					19
		Malig. hepatoblastoma	0	0	0	1	0					1
	Lung	Ker. squa. c. carcinoma	0	0	0	1	0					1
		Squa. epithelinoma	0	0	0	0	1					1
	Uterus	Adenoma	0	0	0	1	0					1
		Papilloma	0	0	0	0	1					1
		Adenomatous polyp	0	0	0	0	1					1
		Papillary adenoma	0	0	0	0	1					1
		Papillary cystoma	0	0	0	0	1					1
Ovary	Adenoma	0	0	0	0	1					1	
Salivary gland	Adenocarcinoma	0	0	0	0	1					1	

e. ear duct=external ear duct Ker. squa. c. carcinoma=Keratotic squamous cell carcinoma
 Anteropitu. adenoma=Anteropituitary adenoma Papi. adenocarcinoma=Papillary adenocarcinoma
 Pap. cystic adenoma=Papillary cystic adenoma Adenosqua. c. tumor=Adenosquamous cell tumor
 Malig. hepatoblastoma=Malignant hepatoblastoma Squa. epithelioma=Squamous epithelioma

Table 3 Tumor incidence in carcinogenicity test of dihydroxymethyl-furatrizine in the rat

Group	No. of initial rats	No. of efficient rats*	No. of rats with tumor		Percentage of tumor reserved rats		P**	
			(Total)	(Malignant)	(Total)	(Malignant)	(Total)	(Malignant)
Control	55	41	13	3	31.7	7.3	—	—
Dihydroxymethyl-furatrizine 0.1% diet	55	48	9	4	18.8	8.3	>0.95	≠1.00
2-Acetylaminofluorene 0.03% diet	55	36	34	27	94.4	75.0	<0.001	<0.001

* Efficient rats represented animals surviving over a period of 29 weeks. Rats died up to the same period were suffered from severe infection without presence of tumor.

** P values were calculated by the exact method for 2×2 contingency tables.

droxymethyl-furatrizine 投与群は47.3%であり、これは dihydroxymethyl-furatrizine の抗菌作用によるものと思われる。

2. 発育曲線と飼料摂取量

Fig.3に発育曲線を、Fig.4に飼料摂取量を示し、Fig.5に飼料換算によるラット体重当たりの Dihydroxymethyl-furatrizine の摂取量を示す。Dihydroxymethyl-furatrizine 投与群は対照群に比して有意に低い発育を示し、投与10週ですでに差が現われていた。Dihydroxymethyl-furatrizine の80週平均のラット1匹当たり摂取量は59.4 mg/kg/day となるが、摂取経過をみると忌避による摂餌量の減少が認められるので、発育抑制は検体の忌避作用によるものと思われた。

3. 腫瘍の種類と発生時期

Table 1に腫瘍の種類を、Table 2に腫瘍の種類別の発生時期と総数を示した。

(1) 対 照 群

対照群にみられた自然発生腫瘍は乳腺の線維腺腫・線維腫、外耳道の角化扁平上皮癌、肝の肉腫、脳下垂体の前葉腺腫、卵巣の囊腫、皮下の囊腫であつた。これらは投与59週以後の剖検例に認められ、腫瘍発生ラット総数*は13例であつた。うち3例が悪性の腫瘍であつた。

(2) Dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%投与群

乳腺の線維腺腫・線維腫、小腸の肉腫・乳頭状腺癌、子宮の腺癌、卵巣の囊腫が投与57週以後の剖検例に認められ、腫瘍発生ラットの総数*は9例であつた。うち4例が悪性の腫瘍であつた。

(3) 2-Acetylaminofluorene 0.03%投与群

乳腺の線維腺腫・腺腫・乳頭状囊胞状腺腫・腺扁平上皮癌・腺癌、外耳道の角化扁平上皮癌、肝の腺腫・肝癌・悪性肝芽腫、肺の角化扁平上皮癌・扁平上皮腫、子宮の腺腫・乳頭腫・腺腫性ポリープ・乳頭状腺腫・乳頭状囊腫、卵巣の腺腫、唾液腺の腺癌が投与29週以後の剖検例に認められ、腫瘍発生ラットの総数*は34例であつた。うち27例が悪性の腫瘍であつた。腫瘍発生ラット34例中、肝の腫瘍が29例(85.3%)、乳腺の腫瘍が9例(26.5%)、外耳道の角化扁平上皮癌が6例(17.7%)であつた。

肝の腫瘍は腺腫と肝癌であり、後者ではしばしばリンパ腺や肺に転移がみられた。この群の29週以前に呼吸器感染で死亡した例の肝をみると、増生した細胆管の囊胞状拡大や限局した肝実質の再生結節が多数例に認められた。これらの変化は肝癌あるいは肝腺腫の発生に関与し

ているものと思われ、2-acetylaminofluorene が肝細胞だけでなく、胆管系に対しても強い障害作用のあることが推定された。

(4) 末梢血液検査

対照群および dihydroxymethyl-furatrizine 投与群について80週の剖検時に行なつた末梢血液検査と造血臓器の観察からは、白血病の徴候を示す例が認められなかつた。

4. 腫瘍発生率と有意差検定

腫瘍発生率を計算する場合、有効動物の範囲を次のように決めた。すなわち、positive control 群で最初に腫瘍の発生がみられた29週以前に死亡した例と、29週以後に死亡した例で、共喰、腐敗等で剖検できなかつた例を除いた残りの動物を有効動物とした。有効動物数は対照群41匹、dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%投与群48匹、2-acetylaminofluorene 0.03%投与群36匹であつた。これから腫瘍発生率を求めると、良性、悪性を区別しない、すべての腫瘍では対照群31.7%、dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%投与群18.8%、2-acetylaminofluorene 0.03%投与群94.4%であり、また、悪性腫瘍の発生率はおのおの、7.3%、8.3%、75.0%であつた。有意差検定は4分表(2×2 contingency table)で、すべての腫瘍を含めた腫瘍発生ラット総数と悪性腫瘍発生ラット数について行なつた。その結果、dihydroxymethyl-furatrizine 0.1%投与群には対照群との間に有意差が認められなかつた。(Table 3)

総 括 と 考 察

Dihydroxymethyl-furatrizineを0.1%飼料に混入し、ラットに80週間連続投与して発癌性を検討した。これはニトロフラン化合物の中に実験的に発癌性が証明されているものがあるところから、本化合物の医薬品としての安全性評価の一環として行なわれたものである。発癌性が報告されている化合物としては、N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-acetamide: 雌ラットの乳腺、唾液腺、肺、腎盂の腫瘍(ERTÜRK *et al.*¹⁾)、雌マウスの白血病(COHEN *et al.*²⁾)、formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-hydrazide: 雌ラットの乳腺、腎の腫瘍(MORRIS *et al.*³⁾)、雌マウスの胃、肺、乳腺の腫瘍(COHEN *et al.*⁴⁾)、2-(2,2-dimethylhydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl)thiazole: 雌ラットの乳腺の腫瘍(COHEN *et al.*⁵⁾)、2-hydrazino-4-(5-nitro-2-furyl)-thiazole: 雌ラットの乳腺の腫瘍(COHEN *et al.*⁶⁾)、acetone[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-hydrazone: 雌ラットの前胃、乳腺の腫瘍(MORRIS *et al.*³⁾)、N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-formamide: 雌ラット

* 腫瘍発生ラットで重複腫瘍がある場合も1例として計算したので、Table 2に示した腫瘍別の総数の和と、文中の腫瘍発生ラット総数とは一致しない場合がある

の膀胱, 腎, 乳腺の腫瘍 (ERTÜRK *et al.*⁶⁾). 5-acetamido-3-(5-nitro-2-furyl)-6H-1, 2, 4-oxadiazine: 雌ラットの血管内皮腫 (ERTÜRK *et al.*⁷⁾). 2-(2-formyl-hydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl)-thiazole: 雌雄ラットの乳腺, 腎, 肝の腫瘍 (COHEN *et al.*⁸⁾). 4,6-dimethyl-2-(5-nitro-2-furyl)-pyrimidine: 雌ラットの前胃, 乳腺, 血管内皮の腫瘍 (COHEN *et al.*⁹⁾). 2,4-diamino-6-(5-nitro-2-furyl)-s-triazine: 雌ラットの乳腺腫瘍 (COHEN *et al.*⁹⁾). N, N'-[6-(5-nitro-2-furyl)-s-triazine-2, 4-diyl]-bisacetamide: 雌ラット乳腺腫瘍 (COHEN *et al.*⁹⁾). 2-(2-isopropylidene hydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl)-thiazole: 雌ラットの乳腺, 前胃の腫瘍 (PRICE *et al.*¹⁰⁾). potassium-1-methyl-1, 4-dihydro-7-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-Carboxylate: 雌雄マウス前胃, 肺の腫瘍 (相磯¹¹⁾) などがあげられる。しかしすべてのニトロフラン化合物に発癌性がみられるわけではなく, 5-nitro-2-furanmethanediol diacetate (MORRIS *et al.*³⁾, PRICE *et al.*¹⁰⁾). N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-amino hydantoin (MORRIS *et al.*³⁾, PRICE *et al.*¹⁰⁾). 3-Methyl-4-(5-nitro-2-furfurylidene amino)-tetrahydro-4H-1, 4-thiazine-1, 1-dioxide (STEINHOFF *et al.*¹²⁾) などの化合物には発癌性は認められていない。

これらニトロフラン化合物の構造と発癌性との関係および発癌の機序については, 現在のところ必ずしも明確なものではなく, 今後種々の化合物のデータの集積が必要と考えられる。しかし, 若干の例外はあるにしても, ニトロフラン環と含窒素異項環とが直接結合したニトロフラン化合物に発癌性を有するものが多いことが従来の報告から考察される。

上記化合物の発癌性の検討方法をみると, 化合物を飼料に 0.05~0.2% 混入して投与し, 発癌性を認めた例はすべて50週以内に明瞭な腫瘍の発生を認めているが, 今回われわれが行なった実験は80週間投与を続けその発癌性を検討したものである。Positive control として設定した 2-acetylaminofluorene 0.03% 投与群は投与29週から腫瘍の発生がみられ, 49週で全例が腫瘍や感染症のために死亡した。この群にみられた腫瘍は, 肝癌などの肝の腫瘍と乳腺の腫瘍および外耳道の角化扁平上皮癌が主であり, 他に肺, 子宮, 卵巣, 唾液腺にも多彩な腫瘍の発生がみられ, 腫瘍発生率は94.4%であった。この結果は MILLER ら¹³⁾ の報告とほぼ同様であった。対照群では41例中13例 (31.7%) に自然発生腫瘍が認められた。藤岡¹⁴⁾, 螺良ら¹⁵⁾ は, Wistar 系ラットの自然発生腫瘍を文献的に整理し, 雌雄ラットの自然発癌率を1.5~2年

飼育で 23.8%, 2年以上飼育で 57~78% と報告している。一般にラットでは1年以内では腫瘍発生がほとんどみられないが, 1年を過ぎる頃から腫瘍発生が著しくなるので, 今回の実験で得られた80週 (1.5年) での自然発癌率 31.7% は, ほぼ妥当な成績であろうと思われる。Dihydroxymethyl-furatrizine 0.1% 投与群の腫瘍は48例中9例 (18.8%) であり, 対照群よりも低い腫瘍発生率を示していた。腫瘍発生時期, 腫瘍の種類に対照群と差がないことから, dihydroxymethyl-furatrizine 0.1% を80週間 Wistar 系ラットに連続投与しても, 腫瘍発生に関して対照群との間に有意差がないという結果を得た。

結 論

1. Nitrofuran 系抗生物質である dihydroxymethyl-furatrizine の発癌性について検討した。検体は 0.1% 飼料混入で Wistar 系雌性ラットに 80 週間連続投与した。Positive control として 2-acetylaminofluorene 0.03% を同様に投与し, また, 無投与対照群を設定した。

2. Positive control 群は 94.4% のラットに腫瘍の発生がみられ, 肝癌, 肝腺腫, 乳腺の線維腺腫・腺腫, 外耳道の角化扁平上皮癌が主なものであった。

3. 対照群の腫瘍発生率 31.7% に対して, dihydroxymethyl-furatrizine 投与群は 18.8% であり, 対照群との間に有意な差が認められなかった。

謝 辞

稿を終るにあたり, 本実験の計画に際してご助言を賜りました京都大学医学部泌尿器科 吉田修教授に感謝いたします。また実験遂行にあたり協力していただいた高木多美子, 泉真知子, 室田恒夫の各氏に感謝いたします。

文 献

- 1) ERTÜRK, E., COHEN, S. M. & BRYAN, G. T.: Carcinogenicity of N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] acetamide in female rats. *Cancer Res.* 30: 936~941, 1970
- 2) COHEN, S. M., ERTÜRK, E. & BRYAN, G. T.: Production of leukemia and stomach neoplasms in Swiss, RF, BALB/c, and C3H female mice by feeding N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] acetamide. *Cancer Res.* 30: 2320~2325, 1970
- 3) MORRIS, J. E., PRICE, J. M., LALICH, J. J., & STEIN, R. J.: The carcinogenic activity of some 5-nitrofurans derivatives in the rat. *Cancer Res.* 29: 2145~56, 1969
- 4) COHEN, S. M., ERTÜRK, E. & BRYAN, G. T.: Carcinogenicity of formic acid, 2-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-hydrazide in Swiss mice. *Cancer Res.* 30: 906~912, 1970

- 5) COHEN, S. M., ERTURK, E., PRICE, J. M. & BRYAN, G. T.: Comparative carcinogenicity in the rat of 2-hydrazinotiazoles with nitrofuryl, nitrophenyl or aminophenyl substituents in the 4-position. *Cancer Res.* 30: 897~901, 1970
- 6) ERTURK, E., ; PRICE, J. M., MORRIS, J. E., COHEN, S., LEITH, R. S., VON ESCH, A. M. & CROVETTI, A. J.: The production of carcinoma of the urinary bladder in the rats by feeding N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl] formamide. *Cancer Res.* 27: 1998~2002, 1967
- 7) ERTURK, E., COHEN, S. M., PRICE, J. M., VON ESCH, A. M., CROVETTI, A. J. & BRYAN, G. T.: The production of hemangioendothelial sarcoma in the rats by feeding 5-acetamido-3-(5-nitro-2-furyl)-6H-1,2,4-oxadiazine. *Cancer Res.* 29: 2212~2218, 1969
- 8) COHEN, S. M., PRICE, J. M., ANSFIELD, F. J. & BRYAN, G. T.: Carcinogenicity of 2-(2-formylhydrazino)-4-(5-nitro-2-furyl) thiazole and structurally related compounds. *Proc Amer. Ass. Cancer Res.* 10: Nr 55, 1969
- 9) COHEN, S. M., ERTURK, E. & BRYAN, G. T.: Carcinogenicity of 5-nitrofuryl-pyrimidine and triazine compounds. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 11: No. 65, 1970
- 10) PRICE, J. M., MORRIS, J. E. & LALICH, J. J.: Evaluation of the carcinogenic activity of 5-nitrofuranyl derivatives in the rat. *Federation Proc.* 25: 419, 1966
- 11) 相礎嘉孝: ニトロフラン誘導体 Pottassium-1-methyl-1, 4-dihydro-7-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-4-oxo-1, 8-naphthyridine-3-carboxylate の経口投与による ICR マウスにおける腫瘍の発生。 *千葉医学会誌* 49: 43~52, 1973
- 12) STEINHOFF, D & GRUNDMAN, E.: Test for carcinogenicity of Nifurtimox on oral and subcutaneous administration to rats. *Arzneim. Forsh.* 22, Nr. 90, 1607~1612, 1972
- 13) MILLER, E. C., MILLER, J. A. & HARTMANN, H. A.: N-hydroxy-2-acetylaminofluorene: A metabolite of 2-acetylaminofluorene with increased carcinogenic activity in the rat. *Cancer Res.* 21: 815, 1961
- 14) 藤岡小太郎: 発癌実験に取り組んで。 *ファルマシア* 6: 540, 1970
- 15) 蝶良義彦, 豊島桂次, 佐野貞彦: 日本の実験動物の問題点「シンポジウム記録」。 *実験動物* 15: 82, 1966

EVALUATION OF CARCINOGENIC ACTIVITY OF 3-DI (HYDROXY-METHYL) AMINO-6-(5-NITRO-2-FURYLETHENYL)-1, 2, 4-TRIAZINE (DIHYDROXYMETHYL-FRATRIZINE, PANFURAN-S) IN FEMALE RATS

AKIRA TAKAI, TOYOAKI YONEDA, HIROKO NAKADA* and GOROKU OHTA**

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.* and

Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa

Univercity**

0.1% 3-Di (hydroxymethyl) amino-6-(5-nitro-2-furylethenyl)-1, 2, 4-triazine (dihydroxymethyl-furatrizine, Panfuran-S®)-and 0.03% 2-acetylaminofluorene-containing diets were given respectively to Wistar female rats for 80 weeks.

Out of 41 control rats, spontaneous tumors were noted to develop in 13 rats as the time of sacrifice: fibroma or fibroadenoma of the breast (3 rats), squamous cell carcinoma of the external ear duct (1), adenoma of anterior lobe of the hypophysis (1), sarcoma of the liver (2), cystoma of the ovary (4) and cystoma of the subcutaneous tissues (2).

Of 48 rats fed dihydroxymethylfuratrizine, 9 rats were found to have tumors in various organs: sarcoma or adenocarcinoma of the small intestine (3), fibroma or fibroadenoma of the breast (4), adenocarcinoma of the uterus (1) and cystoma of the ovary (1).

Of 36 rats given 2-acetylaminofluorene, 34 rats were observed to have tumors in many organs: hepatoma or adenoma of the liver (29), benign or malignant tumors of the breast (9), squamous cell carcinoma of the external ear duct (6) and others-

It appears that dihydroxymethyl-furatrizine has no carcinogenic activity when Wistar female rats were used for a period of 80 weeks, compared with both non-treated control rats and positive control rats.