

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(10) 反復経口投与神経毒性

エンドタルニカリウム塩のラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与神経毒性試験

(資料 23)

試験機関     Huntingdon Life Sciences Ltd.

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年     2006 年

検体の純度：エンドタルニカリウム塩     (エンドタルとして     )

供試動物：CrI:CD(SD)IGS BR ラット、開始時 45~49 日齢、1 群雌雄各 10 匹

投与期間：13 週間 (2005 年 6 月 20 日~9 月 22 日)

投与方法：検体を 0、100、300 及び 1000ppm の有効成分換算濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

死亡例はみられなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与開始日、その後は毎週 1 回及び剖検時に全動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた週間の体重増加量を下表に示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量(ppm)						
0- 4 週						
4-13 週						
0-13 週						

1000ppm 投与群雌雄で、試験期間を通して体重増加量の低下が認められた。

100 及び 300ppm 投与群雌で投与開始 4 週間の体重増加量の低下がみられたが、その後の体重増加量に影響が認められなかったことから有害作用とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；投与開始前、その後は毎週 1 回全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた群平均摂餌量を次表に示す。

性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
1 週						
2-13 週						
1-13 週						

1000ppm 投与群雌雄で投与第 1 週に摂餌量の低下がみられ、その後も対照群に比して低く推移した。また、1000ppm 投与群雌雄で食餌効率の低下も認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量(ppm)		100	300	1000
イントータル二カリウム塩摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.26 (5.15)*	20.8 (14.8)*	72.0 (51.1)*
	雌	8.67 (6.16)*	27.1 (19.2)*	90.6 (64.3)*

\*：イントータル換算値

詳細な症状観察；投与開始前、2、4、8 及び 13 週に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージでの観察(姿勢、振戦、攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、発声)

手にとっての観察(取り出しやすさ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛の状態、発声、ハンドリングに対する反応)

観察台での観察(姿勢、振戦、攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、覚醒、歩行、身づくろい、運動回数、立ち上り回数、排糞回数、排尿)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄											
	100				300				1000			
検査時期(週)	2	4	8	13	2	4	8	13	2	4	8	13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

1000ppm 投与群雄で投与 2 週に運動及び立ち上り回数の増加、投与 13 週に立ち上がり回数の増加がみられたが、投与 4 及び 8 週では認められず、また、投与開始前に認められた傾向(運動回数は増加傾向・立ち上り回数は有意に増加)を反映した所見であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

機能検査；投与開始前、2、4、8 及び 13 週時に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

接近反応、接触反応、聴覚性驚愕反射、痛覚反応、立ち直り反射、体温、着地時開脚幅、体重、握力、瞳孔収縮反射、自発運動量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄											
	100				300				1000			
	2	4	8	13	2	4	8	13	2	4	8	13

性 別	雌											
	100				300				1000			
	2	4	8	13	2	4	8	13	2	4	8	13

1000ppm 投与群雌雄でみられた体重低下は、通常の週 1 回の体重測定時の体重低下と連動していた。

13 週時に雄の全投与群で体温上昇がみられたが、13 週の対照群値が他の検査時に比して低値(36.9℃)であったことに起因する偶発的なものと考えられた。種々の検査時期に雌雄ともに自発運動量の変動が散見されたが、一貫性のある変化ではなく、また、用量相関性もみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前に全動物について、投与 13 週に対照群及び 1000ppm 投与群の全動物について検査した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物を対象として検査した。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

解剖学的計測；投与終了時の全動物の大脳半球の吻部から小脳の尾側部分までの長さ及び大脳半球の最も広い部分の幅を測定した。

検体投与に関連した変動は認められなかった。

脳重量；投与終了時の全生存動物の脳重量を測定した。

検体投与に関連した変動は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に対照群及び 1000ppm 投与群の雌雄各 5 匹を対象として、バルブチル酸塩を腹腔内投与し、1.5%グルタルアルデヒド及び4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

脳(前脳、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髓、脊根神経節、脊根線維、腹根線維、坐骨神経、脛骨神経、眼球(網膜)、視神経、骨格筋、肉眼的異常部位

検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、エンドタールニカリウム塩のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復経口投与神経毒性試験における影響として、1000ppm 投与群雌雄で食餌効率の低下を伴う体重増加量低下及び摂餌量の減少がみられた。神経毒性の徴候に関しては、最高用量の 1000ppm 投与でも何ら影響は認められなかった。

従って、本試験条件下における一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 300ppm (雄 20.8mg/kg/day [エンドタール換算値 14.8mg/kg/day]、雌 27.1mg/kg/day [エンドタール換算値 19.2mg/kg/day]) であり、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 1000ppm(雄 72.0mg/kg/day [イントール換算値 51.1mg/kg/day]、雌 90.6mg/kg/day [イントール換算値 64.3mg/kg/day]) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

- (11) 28日間反復投与遅発性神経毒性  
28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 24)

**試験未実施**

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(12) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1年間反復経口投与毒性試験

(資料 25)

**試験未実施**

当該農薬の使用方法からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期間にわたり摂取するおそれがないことの理由により、試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 26)

試験機関 Inveresk Research International Ltd.

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年 1988年

検体の純度: イントールニトリウム塩 (イントールとして )

以下、投与量及び検体摂取量はイントール濃度及び量として記載した。

供試動物: ビーグル犬、開始時7~9ヵ月齢、体重 雄 7.4~11.6kg、雌 6.8~10.1kg、

1群雌雄各4匹

投与期間: 52週間 (1986年6月3日~1987年6月4日)

投与方法: 検体を0、150、450及び1350/1000ppm (著しい食欲不振及び体重減少がみられた為、投与7週目より1000ppmに減量)の濃度で飼料に混入し、52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、1週間に1回調製した。高用量群では投与第1週に摂餌量が約50%に減少し、その後顕著な食欲不振を示したため、調製飼料を水と混合し、缶詰(ドッグフード)を補った。投与7週目に1000ppmに減量後も飼料摂取が十分と判断されるまで缶詰を補給し、13週目からは調製飼料のみを与えた。

投与量設定の根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

高用量群で投与3週から行動抑制、衰弱状態 (poor condition)、削瘦及び腹部膨満等の症状がみられ、雄2匹(投与後7及び14週に各1例)、雌3匹(投与後14、27及び37週に各1例)を切迫屠殺した。

450ppm以下の投与群では一般状態に明らかな検体投与の影響は認められなかった。

体重変化; 投与開始2週間前から終了時まで、毎週1回全生存動物の体重を測定した。

高用量群の雌雄で、1350ppm投与時に統計学的に有意な体重減少がみられ (Studentのt検定、有意水準5%)、対照群と比較して最大雄で83%、雌で79%まで低下した。1000ppmに混餌濃度を減量した後に回復傾向が認められたものの、おおむね対照群に比して低いまま推移した。

450ppm以下の投与群では体重変化に検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

摂餌量；投与開始2週間前から終了時まで、毎日全生存動物の摂餌量を測定した。

高用量群の雌雄で、1350ppm 投与時に著明な減少(対照群の50%未満)がみられた。1000ppm に減量後摂餌量の著しい改善が認められたが、雌では低く推移した。

450ppm 以下の投与群では摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量 (ppm)		150	450	1350/1000
イントラル摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.5	16.5	39.0
	雌	6.3	18.1	34.0

血液学的検査；投与開始前、投与後13、26及び52週時に全生存動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。採血前に一晩絶食させた。

ヘマトクリット値、赤血球数、ヘマトクリット値、MCV、MCH、MCHC、

網状赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)	150			450			1350/1000		
	検査時期	13週	26週	52週	13週	26週	52週	13週	26週	52週
雄										
雌										

最高投与群の雌で13週目に統計学的に有意なヘマトクリット値、赤血球数及びヘマトクリット値の低下が認められ、13週以降も軽度であるものの低下がみられた。この変化は被検物質投与に由来する毒性影響であると判断された。

他に有意差が散見するが、一貫性のない変化であり偶発的なものと考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

BUN、グルコース、AST、ALT、LDH、Na、K、Ca、Cl、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、A/G 比、コレステロール、ALP、無機リン、総ビリルビン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	投与量 (ppm) 検査時期	150			450			1350/1000		
		13週	26週	52週	13週	26週	52週	13週	26週	52週
雄										
雌										

450 及び 1000ppm 投与群で総タンパク及びアルブミンの減少が認められた。また、雌雄の最高投与群の生存例において AST、ALT 値の上昇がみられ、検体投与と関連のある毒性影響と考えられた。

〔申請者注〕：1000ppm 投与群でグルコースの減少及び無機リンの増加がみられ、検体投与に関連した変化と考えられた。これらの変動は高用量群に認められた変化であることから、検体投与の影響と考えられた。グルコースの減少については、1000ppm 投与群で顕著な摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められていることから、摂餌量の減少に伴って血中グルコースが低下したものと考えられた。その他に認められ有意な変動は用量に依存しないか、一時的な変動であるため、検体投与に関連しない変化と考えられた。

骨髄検査；対照群及び高用量群の動物を対象として、大腿骨髄塗抹標本を作製し検査した。形態学的特徴に差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

尿及び糞便検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

又、糞便を採取して潜血を検査した。

外観、尿量、pH、比重、タンパク、グルコース、ケトン体、血液色素、ビリルビン、  
カビリネゲン、沈渣

各検査時期また各群とも、検体投与と関係づけられる変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後 13、26 及び 51 週時に全生存動物について検査した。

各検査時期また各群とも、検体投与と関係のある変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。しかしながら、最高投与群においては生存例（雄 2 例、雌 1 例）が少ないため評価はできなかった。

副腎、脳、心、腎、肝、胆嚢、肺、脾、下垂体、脾、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、精巣（精巣上体を含む）、前立腺、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

項 目	投与量(ppm)			
	雄		雌	
	150	450	150	450
最終体重				

150ppm 投与群の雌に胸腺対体重比の低下が認められたが、用量相関性がなく、検体投与によるものとは判断しなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時の全生存動物及び切迫屠殺動物について剖検を行った。

被検物質投与と関連すると判断された所見を次頁に示す。

項 目	投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	150	450	1350/ 1000	0	150	450	1350/ 1000

最高投与群の雌雄に認められた、肝臓の表面顆粒状/結節及び肝小葉明瞭化、腹水貯留、胃の粘膜肥厚及び粘膜発赤、同群の雄に認められた胃粘膜浮腫、精巣小型及び雌に認められた大腿骨髄の脂肪化は、検体投与と関連する所見と考えられた。これらの所見のうち胃粘膜発赤と大腿骨髄脂肪化については 150 及び 450ppm 投与群においてもごく少数例に認められた。

〔申請者注〕：450ppm 以下の投与群で認められた胃の粘膜発赤は最高用量群で認められた他の粘膜異常を伴わないため毒性影響とは判断しなかった。

雌の 450ppm 投与群で認められた大腿骨髄の脂肪化は雌の最高用量群で認められた造血の低下（赤血球数、ヘマトクリット値およびヘマトクリット値の低下）を伴わないことから毒性影響とは判断しなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

- 副腎、脳、心、腎、肝、胆嚢、肺、脾、下垂体、脾、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣(精巣上体を含む)、前立腺、卵巣、子宮、脊髄、筋肉、唾液腺、膀胱、舌、大動脈弓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、リンパ節、皮膚、乳腺、気管、食道、胃、胸骨、坐骨神経、眼球(及び視神経)、肉眼的病変部

検体投与と関連すると思われる所見を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
	0	150	450	1350/ 1000	0	150	450	1350/ 1000

検体投与による影響は肝臓、精巣、食道及び胃に認められた。このうち、食道に対する影響（上皮壊死）は最高投与群の雌雄、肝臓に対する影響（門脈域の卵形細胞増生及び肝細胞萎縮）は主に 450ppm 以上の投与群の雌雄、精巣に対する影響（精細管上皮萎縮）は 450ppm 以上の投与群で認められ、これらのうち肝臓の肝細胞萎縮は対照群及び 150ppm 投与群雄の少数例にも認められた。このうち、食道（上皮壊死）に対する影響は最高投与群の雌雄でみられた同所見、肝臓（門脈域の卵形細胞増生及び肝細胞萎縮）に対する影響は 450ppm 以上の投与群の雌雄にみられた同所見、精巣（精細管上皮萎縮）に対する影響は 450ppm 以上の投与群にみられた同所見のみが検体投与と関連した所見と考えられた。

一方、胃（上皮増生）に対する影響は全投与群で認められた。150ppm 投与群において観察された上皮増生は、次表に示すように軽度又は軽微な変化であり、これは検体による慢性刺激に対する軽度像と考えられる。

病 変	グレード	投 与 量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	150	450	1350/ 1000	0	150	450	1350/ 1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

〔申請者注〕：最高投与群の雌雄に認められた食道の病理学的変化、450ppm以上の投与群雄に認められた精巣の病理学的変化並びに 450ppm 以上の投与群の雌雄に認められた肝臓及び胃の病理学的変化は検体投与による毒性影響であると考えられた。

150ppm 投与群に認められた軽度又は軽微の胃病変について、程度に基づく統計検定では、対照群との間に統計学的な有意差はなかったことから毒性影響とは判断しなかった。

雄の 150ppm 投与群に認められた軽度な肝臓の肝細胞萎縮については、病変の程度が軽度であること、肝細胞萎縮は対照群においても認められていることから毒性影響とは判断しなかった。

以上のことから、エンドタールニナトリウム塩のイヌに対する 52 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験において、1350/1000ppm 投与群では一般状態の変化（行動抑制、衰弱状態、消瘦及び腹部膨満）、死亡、体重減少、摂餌量減少、赤血球パラメータ（ヘモグロビン量、赤血球数、ヘマトクリット値）の減少（雌のみ）、AST 及び ALT の上昇、グルコースの低下と無機リンの増加、食道の病理学的変化（食道の上皮壊死、）が認められた。450ppm 以上の投与群では総タンパク及びアルブミンの低下、精巣、肝臓及び胃の病理学的変化（精巣の精細管上皮萎縮、門脈域の卵形細胞増生、肝細胞萎縮、胃の上皮増生）が毒性影響として認められた。

従って、本試験の無毒性量は 150ppm（雄 5.5mg/kg/day、雌 6.3mg/kg/day）\*であると判断される。

\* イントール換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 27)

試験機関 Hazleton Laboratories America, Inc.

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度: インドタルニトリウム塩 (インドタルとして)

供試動物: Cr1:CD (SD) BR ラット

[試験 I : HLA Study No. 6120-110]

開始時 7 週齢、体重 雄 220.1~305.4g 雌 140.8~228.1g、1 群雌雄各 62 匹  
投与 53 週後に各群雌雄 11 匹ずつを中間屠殺した。

なお、53 週時中間屠殺及び投与終了後の最終屠殺時にそれぞれ各群雌雄 1  
匹を血液及び組織中の検体含有量の分析に供したため、これらの動物につい  
ては病理学的検査を実施しなかった。

[試験 II : HLA Study No. 6120-110A]

開始時 5 週齢、体重 雄 121.1~144.6g 雌 114.4~132.1g、1 群雌雄各 50 匹

投与期間: 104 週間 [試験 I : 1984 年 11 月 7 日~1986 年 11 月 14 日]

104 週間 [試験 II : 1986 年 5 月 15 日~1988 年 5 月 19 日]

投与方法: 検体を試験 I では 0、300、900 及び 1800ppm、試験 II では 0 及び 150ppm  
の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時摂食させた。

検体を混入した飼料は毎週調製した。

試験 I において、全投与群に体重の有意な減少が観察されたので、試験 II と  
して対照群と 150ppm 投与群を設定した。

投与量設定の根拠;

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態の観察において認められた主な観察所見を次表に示した。

口腔内潰瘍 (sores)、耳介の発赤、流涙 (雌)、小型の可動性腫瘤 (雄) 及  
び大型の可動性腫瘤 (雌) の発生が投与群で多く認められた。

[申請者注]: これら認められた観察所見は、発生頻度が用量相関性に乏し

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

く、肉眼的病理検査や病理組織学的検査において関連した変化が認められていないことから、検体投与との関連性は不明であり、偶発性変化と考えられた。

試験別 投与量 (ppm)	試験Ⅰ				試験Ⅱ	
	0	300	900	1800	0	150

試験終了時の死亡率を次表に示す。

試験別 投与量 (ppm)	試験Ⅰ				試験Ⅱ		
	0	300	900	1800	0	150	
死亡率(%)	雄	67	73	53	53	44	44
	雌	60	55	48	22	42	44

体 重 ; 投与開始から 14 週間は週 1 回、16 週以降は 4 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。以下に体重推移をグラフに示す。

試験Ⅰ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 試験 II



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

雌雄とも 300ppm 以上の投与群で、体重の有意な低下 (Dunnett の t-検定、有意水準 5%) が認められ、雄の体重は 300、900 及び 1800ppm 投与群で対照群よりもそれぞれ約 5%、7% 及び 10~15% 低値であり、雌ではそれぞれ約 4~9%、6~17% 及び 7~28% の低値を示し、毒性影響と考えられた。

150ppm 投与群では、雄の体重が最初の 7 カ月間は有意に低かった (Dunnett の t-検定、有意水準 5%) もの、対照群よりも 5% 未満の範囲にとどまったことから、毒性学的に意味がある変化とは考えられなかった。また、同群雌の体重は有意な低下はみられず、対照群の 99~106% の範囲にあり、検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量 ; 投与開始から 14 週間は週 1 回、16 週、その後は 4 週間に 1 回全動物の摂餌量を測定した。検体投与に関連した差は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。(申請者算出)

試験別		試験 I			試験 II
投与量 (ppm)		300	900	1800	150
インドールニトリウム塩 摂取量 (mg/kg/day)	雄	13.93 (11.28)*	42.48 (34.41)*	91.51 (74.13)*	7.60 (6.16)*
	雌	18.12 (14.68)*	55.79 (45.19)*	121.74 (98.61)*	9.52 (7.71)*

\* : インドール換算値

血液学的検査 ; 投与後 27、53、79 及び 105 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩洞から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球百分比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	試験別	試験 I								
	検査時期	27 週			53 週			79 週		
	投与量 (ppm)	300	900	1800	300	900	1800	300	900	1800

性別	試験別	試験 I			試験 II			
	検査時期	105 週			27 週	53 週	79 週	104 週
	投与量 (ppm)	300	900	1800	150			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

〔申請者注〕：上記に認められた変化は一時的な変動であるか、用量に依存しない変化であることから、偶発的变化であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、GPT、GOT、グルコース、尿素窒素、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、カルシウム、無機リン、塩素、ナトリウム、カリウム、総コレステロール

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	試験別	試験 I											
	検査時期	27 週			53 週			79 週			105 週		
	投与量 (ppm)	300	900	1800	300	900	1800	300	900	1800	300	900	1800

900ppm 以上の投与群の雄及び 1800ppm 投与群の雌において 79 週まで一貫してグルコースの低下がみられ、検体投与に関連した変化考えられた。

1800ppm 投与群におけるカルシウム及び無機リンの低下も検体投与に関連したものと考えられた（申請者注：雄）。

〔申請者注〕：その他の変化については一時的な変動であるか、用量に依存しない変化であることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。雄の 1800ppm 投与群、105 週にみられた BUN の減少については、腎機能への影響がみられていないこと、病理組織検査で腎臓に投与に関連した所見がみられていないこと、BUN の減少は毒性影響と反対方向を示していることから、検体投与に関連しない変化と考えた。

雌の 1800ppm 投与群、105 週にみられた GPT の増加については、肝臓重量に変動がみられないこと、病理組織検査で肝臓に投与に関連した所見がみられていないことから、検体投与に関連した影響とは考えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、外観、比重、タンパク、グルコース、ケトン、血液、pH、ビリルビン、  
ウビリノゲン、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	試験別	試験Ⅰ											
	検査時期	27週			53週			79週			105週		
	投与量 (ppm)	300	900	1800	300	900	1800	300	900	1800	300	900	1800

79週時に900ppm投与群の雌で尿量の減少が認められたが、このほかに各試験、各検査時期とも対照群と統計学的有意差はなく、異常は認められなかった。

臓器重量；試験Ⅰの投与後53週時の中間屠殺動物及び試験Ⅰ、試験Ⅱの投与終了時の各群雌雄各10匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比も算出した。

脳、心、腎、肝、脾、精巣及び精巣上体、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	試験群	試験Ⅰ						試験Ⅱ
	検査時期	53週			終了時			終了時
	投与量 (ppm)	300	900	1800	300	900	1800	150

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

53 週時及び投与終了時の最終体重は、1800 ppm 投与群の雌雄で低値であった。臓器重量変化として、53 週時の 300 ppm 以上の投与群の雄で肝臓の絶対重量及び対脳重比の低下、投与終了時の 900 ppm 以上の投与群の雌で心臓の絶対重量及び対脳重比の低下が認められた。

〔申請者注〕：雄の肝臓及び雌の心臓にみられた絶対重量及び対脳重比の低下は、いずれも体重低下に伴う二次的な変化と考えられ、毒性学的意義はないと考えられた。また、53 週時の 1800 ppm 投与群では、雄で脳、心臓、腎臓及び精巣に対体重比の増加、脾臓に対脳重比の低下が、雌で心臓及び腎臓に対体重比の増加がみられたが、これらの変化も体重低下に伴う二次的な変化と考えられ、毒性学的意義はないと考えられた。なお、これらの臓器では病理組織学的検査において検体投与に関連した所見は認められなかった。

その他、53 週時にみられた 300 ppm 投与群雄の最終体重の低値、300 ppm または 900 ppm 投与群雄の精巣の対体重比の増加、投与終了時における 150 ppm 投与群雄の脳の絶対重量の増加は、用量に依存しない変化であることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験Ⅰの投与後 53 週時の中間屠殺動物及び試験Ⅰ、Ⅱの投与終了時の全生存動物及び途中死亡動物について剖検を行った。

雌雄とも 900 及び 1800ppm 投与群で、前胃胃壁の肥厚の発現頻度が高かった。他の所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

(試験Ⅰ：53 週中間屠殺動物)

項 目	投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	300	900	1800	0	300	900	1800

(試験Ⅰ：最終屠殺群)

項 目	投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	300	900	1800	0	300	900	1800

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(試験Ⅱ：最終屠殺群)

項 目	投与量(ppm)			
	雄		雌	
	0	150	0	150

〔申請者注〕：試験Ⅰの 53 週時の中間屠殺動物では 900ppm 以上の雌雄、及び最終屠殺動物では 300ppm 以上の雄及び 900ppm 以上の雌の投与群において前胃胃壁肥厚の発現頻度が統計学的有意に増加し、検体投与に由来する毒性影響と判断された。なお、150ppm 投与群の雌雄及び 300ppm 投与群の雌では有意な増加は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、試験Ⅰでは以下の組織について、試験Ⅱでは胃について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、肺\*、気管、心\*、大動脈、胸骨／大腿骨及び骨髄、唾液腺、肝\*、脾、乳腺\*(雌のみ)、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、腎\*、副腎、睪、精巣及び精巣上体\*、卵巣\*、子宮\*、食道、胃\*、十二指腸\*、空腸\*、回腸\*、結腸\*、盲腸\*、直腸\*、膀胱、リンパ節(顎下、腸間膜)、末梢神経、前立腺\*、眼、肉眼的病変部\*

(\* 300 及び 900ppm 投与群で鏡検した組織)。

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

試験Ⅰでは、900ppm 以上の投与群の雌雄で胃の軽微ないし軽度の角化性有棘層肥厚が有意に増加した。試験Ⅱの 150ppm 投与群の雄の死亡・切迫殺においても本所見の発現頻度が有意に増加したが、全動物での発現頻度には有意差がなく、また、試験Ⅰの 300ppm 投与群においても増加していないことから検体投与に関連したものとは考えなかった。

他に統計学的な有意差は散見したが、検査時期の一時期にのみ認められる偶発的なもの、または発生頻度の低下する毒性学的意義の不明確な変化であった。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

統計学的に有意な腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、エンドタール二ナトリウム塩のラットに対する 104 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験（試験Ⅰ及びⅡ）における影響として、300ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制がみられ、900ppm 以上の投与群の雄及び 1800ppm 投与群の雌でグルコースの低下、1800ppm 投与群の雄でカルシウム及び無機リンの低下が認められた。肉眼的病理所見として、前胃胃壁肥厚の発現頻度の増加が 300ppm 以上の投与群の雄及び 900ppm 以上の投与群の雌に認められ、病理組織学的所見として、胃の角化性有棘層肥厚の発現頻度増加が 900ppm 以上の投与群の雌雄に認められた。

従って、無毒性量は雌雄とも 150ppm

\*であると判断

された。〔申請者注〕：

雄

6.16mg/kg/day、雌 7.71mg/kg/day となる。

また、催腫瘍性はないものと判断された。

\*エンドタール換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 1 非腫瘍性病変

検査 時期	試 験 別	試 験 I								試 験 II			
	性 別	雄				雌				雄		雌	
	投 与 量 (ppm)	0	300	900	1800	0	300	900	1800	0	150	0	150
53 週 時	所見/検査動物数												
	肺： (検査例数) 血管鈣質沈着												
	腎臓： (検査例数) 慢性腎症 腎盂鈣質沈着												
	心臓： (検査例数) 心筋変性												
	肝臓： (検査例数) 胆管増生 単核細胞浸潤 肝細胞空胞化												
	胃： (検査例数) 角化性有棘層肥厚 粘膜浮腫 粘膜糜爛												
	精巣： (検査例数) 細精管変性/萎縮												
	子宮： (検査例数) 拡張												
	脳： (検査例数) 視床下部圧迫												
	下垂体： (検査例数) 嚢胞 出血												
	副腎： (検査例数) 血管拡張 出血 皮質空胞化												
	乳腺： (検査例数) 嚢胞												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 2 非腫瘍性病変

検査 時期	試 験 別	試 験 I								試 験 II			
	性 別	雄				雌				雄		雌	
	投 与 量 (ppm)	0	300	900	1800	0	300	900	1800	0	150	0	150
死 亡 ・ 切 迫 殺	所見/検査動物数												
	肺： (検査例数) 血管鉍質着												
	腎臓： (検査例数) 慢性腎症 腎盂鉍質沈着												
	心臓： (検査例数) 心筋変性												
	肝臓： (検査例数) 胆管増生 単核細胞浸潤 肝細胞空胞化												
	胃： (検査例数) 角化性有棘層肥厚 粘膜浮腫 粘膜糜爛 鉍質沈着												
	精巣： (検査例数) 細精管変性/萎縮 鉍質沈着												
	子宮： (検査例数) 拡張												
	脳： (検査例数) 視床下部圧迫												
	下垂体： (検査例数) 嚢胞 出血												
	副腎： (検査例数) 血管拡張 出血 皮質空胞化												
	乳腺： (検査例数) 嚢胞												
	足： (検査例数) 表皮糜爛/潰瘍 炎症												



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 3 非腫瘍性病変

検査 時期	試 験 別	試 験 I								試 験 II			
	性 別	雄				雌				雄		雌	
	投 与 量 (ppm)	0	300	900	1800	0	300	900	1800	0	150	0	150
最 終 屠 殺	所見/検査動物数												
	肺: (検査例数) 血管鉍質沈着												
	腎臓: (検査例数) 慢性腎症 腎盂鉍質沈着												
	心臓: (検査例数) 心筋変性												
	肝臓: (検査例数) 胆管増生 単核細胞浸潤 肝細胞空胞化												
	胃: (検査例数) 角化性有棘層肥厚 粘膜浮腫 粘膜糜爛												
	精巣: (検査例数) 細精管変性萎縮 鉍質沈着												
	子宮: (検査例数) 拡張												
	脳: (検査例数) 視床下部圧迫												
	下垂体: (検査例数) 嚢胞 出血												
	副腎: (検査例数) 血管拡張 出血 皮質空胞化												
	乳腺: (検査例数) 嚢胞												
	足: (検査例数) 表皮糜爛/潰瘍 炎症												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 4 非腫瘍性病変

検査 時期	試 験 別 性 別 投 与 量 (ppm)	試 験 I								試 験 II			
		雄				雌				雄		雌	
		0	300	900	1800	0	300	900	1800	0	150	0	150
全 動 物	所見/検査動物数												
	肺: (検査例数) 血管鉍質沈着												
	腎臓: (検査例数) 慢性腎症 腎盂鉍質沈着												
	心臓: (検査例数) 心筋変性												
	肝臓: (検査例数) 胆管増生 単核細胞浸潤 肝細胞空胞化												
	胃: (検査例数) 角化性有棘層肥厚 粘膜浮腫 粘膜糜爛 鉍質沈着												
	精巣: (検査例数) 細精管変性/萎縮 鉍質沈着												
	子宮: (検査例数) 拡張												
	脳: (検査例数) 視床下部圧迫												
	下垂体: (検査例数) 嚢胞 出血												
	副腎: (検査例数) 血管拡張 出血 皮質空胞化												
	乳腺: (検査例数) 嚢胞												
	足: (検査例数) 表皮糜爛/潰瘍 炎症												

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 1 試験 I の腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	300	900	1800	0	300	900	1800
53 週	所見/検査動物数									
	子宮：血管腫	B								
	内膜間質*リ-フ	B								
	内膜間質肉腫	M								
	頸管：内膜間質*リ-フ	B								
	下垂体：腺腫	B								
	皮膚：角化棘細胞腫	B								
	乳腺：線維腺腫	B								
腹膜/腔：脂肪腫	B									
死亡・ 切迫殺	所見/検査動物数									
	腎臓：脂肪腫	B								
	肝臓：血管腫	B								
	肝細胞腺腫	B								
	胃：平滑筋肉腫	M								
	空腸：平滑筋腫	B								
	精巣：間質細胞腫	B								
	子宮：内膜間質*リ-フ	B								
	内膜間質肉腫	M								
	頸管：内膜間質*リ-フ	B								
	間質肉腫	M								
	膈：平滑筋肉腫	M								
	脳：髄膜腫	B								
	星細胞腫	M								
	甲状腺：C細胞腺腫	B								
	濾胞細胞腺腫	B								
	濾胞細胞癌	M								
	上皮小体：腺腫	B								
	下垂体：腺腫	B								
	癌	M								
	副腎：皮質腺腫	B								
	褐色細胞腫	B								
	悪性褐色細胞腫	M								
	膵臓：島細胞腺腫	B								
	腺房細胞腺腫	B								
	腺房細胞癌	M								
	皮膚：線維腫	B								
	脂肪腫	B								
	皮脂腺腫	B								
	扁平上皮乳頭腫	B								
角化棘細胞腫	B									
毛嚢上皮腫	B									
線維肉腫	M									
扁平上皮癌	M									
肉腫	M									
乳腺：腺腫	B									
線維腺腫	B									

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 2 試験 I の腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	300	900	1800	0	300	900	1800
死亡・ 切迫殺	乳腺：腺癌 M								
	骨格筋：線維腫 B								
	胸腺：胸腺腫 M								
	血液／リンパ系：								
	悪性線維性組織球腫 M								
	単核球性白血病 M								
	幹細胞性白血病 M								
	腹膜／腔：脂肪腫 B								
	血管肉腫 M								
	脂肪肉腫 M								
	中皮腫 M								
	胸膜／腔：骨肉腫 M								
聴皮脂腺：癌 M									
尾：神経線維鞘腫 B									
最終屠殺	所見／検査動物数								
	腎臓：脂肪腫 B								
	尿細管腺腫 B								
	肝臓：肝細胞腺腫 B								
	胃：腺癌 M								
	回腸：平滑筋腫 B								
	結腸：腺腫 B								
	精巣：間質細胞腫 B								
	子宮：血管腫 B								
	内膜間質*リーフ B								
	内膜間質肉腫 M								
	甲状腺：C細胞腺腫 B								
	濾胞細胞腺腫 B								
	下垂体：腺腫 B								
	癌 M								
	副腎：皮質腺腫 B								
	褐色細胞腫 B								
	悪性褐色細胞腫 M								
	膵臓：島細胞腺腫 B								
	皮膚：線維腫 B								
	脂肪腫 B								
	扁平上皮乳頭腫 B								
	角化棘細胞腫 B								
	線維肉腫 M								
	扁平上皮癌 M								
	肉腫 M								
	乳腺：腺腫 B								
線維腺腫 B									
腺癌 M									

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 3 試験 I の腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	300	900	1800	0	300	900	1800
最 終 屠 殺	骨格筋：脂肪肉腫	M								
	横紋筋肉腫	M								
	血液／リンパ系：									
	悪性線維性組織球腫	M								
	悪性リンパ腫	M								
	腹膜／腔：脂肪腫	B								
	聴皮脂腺：癌	M								
脂肪組織：脂肪腫	B									
全 動 物	所見／検査動物数									
	腎臓：脂肪腫	B								
	尿細管腺腫	B								
	肝臓：血管腫	B								
	肝細胞腺腫	B								
	胃：腺癌	M								
	平滑筋肉腫	M								
	空腸：平滑筋腫	B								
	回腸：平滑筋腫	B								
	結腸：腺腫	B								
	精巣：間質細胞腫	B								
	子宮：血管腫	B								
	内膜間質*リーフ	B								
	内膜間質肉腫	M								
	頸管：内膜間質*リーフ	B								
	間質肉腫	M								
	腔：平滑筋肉腫	M								
	脳：髄膜腫	B								
	星細胞腫	M								
	甲状腺：C細胞腺腫	B								
	濾胞細胞腺腫	B								
	濾胞細胞癌	M								
	上皮小体：腺腫	B								
	下垂体：腺腫	B								
	癌	M								
	副腎：皮質腺腫	B								
	褐色細胞腫	B								
	悪性褐色細胞腫	M								
	脾臓：島細胞腺腫	B								
	腺房細胞腺腫	B								
腺房細胞癌	M									
皮膚：線維腫	B									
脂肪腫	B									
皮脂腺腫	B									
扁平上皮乳頭腫	B									
角化棘細胞腫	B									
毛囊上皮腫	B									

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 4 試験 I の腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	300	900	1800	0	300	900	1800
全 動 物	皮膚：線維肉腫	M								
	扁平上皮癌	M								
	肉腫	M								
	乳腺：腺腫	B								
	線維腺腫	B								
	腺癌	M								
	骨格筋：線維腫	B								
	脂肪肉腫	M								
	横紋筋肉腫	M								
	胸腺：胸腺腫	M								
	血液／リンパ系：									
	悪性線維性組織球腫	M								
	悪性リンパ腫	M								
	単核球性白血病	M								
	幹細胞性白血病	M								
	腹膜／腔：脂肪腫	B								
血管肉腫	M									
脂肪肉腫	M									
中皮腫	M									
胸膜／腔：骨肉腫	M									
聴皮脂腺：癌	M									
尾：神経線維鞘腫	B									
脂肪組織：脂肪腫	B									
合 計	検 査 動 物 数									
	腫 瘍 数	良性								
		悪性								
	腫 瘍 総 数									
	担腫瘍動物数	良性								
		悪性								
担 腫 瘍 動 物 数										

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 発がん性試験

(資料 28)

### 試験未実施

当該農薬の使用方法からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期間にわたり摂取するおそれがないことにより、試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 29)

試験機関 Wil Research Laboratories, Inc.

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度: インドールニトリウム塩 (インドールとして )

以下、投与量及び検体摂取量はインドールニトリウム塩濃度及び量として記載した。

供試動物: Cr1:CD-1 (ICR) BR マウス、開始時 6 週齢

体重 雄 16.6~37.9g 雌 13.4~27.6g、1 群雌雄各 64 匹

投与後 52 週時に各群雌雄 12 匹ずつを中間屠殺した。

中間屠殺時と最終解剖時に各群から 2 例を凍結保存した。

投与期間: 約 21 カ月間 (1985 年 4 月 29 日~1987 年 2 月 10 日)

投与方法: 検体を 0、50、100 及び 300ppm の濃度で飼料に混入し、21 カ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定の根拠:

#### 試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関係する一般状態変化は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	100	300
死亡率 (%)	雄				
	雌				

いずれの群においても死亡は少なく、死亡率に検体投与による影響はなかった。

触知可能な腫瘍; 週 1 回全動物について触知可能な腫瘍の有無を検査した。

腫瘍をもつ動物数、多発生腫瘍をもつ動物数、1 動物当りの腫瘍数及び腫瘍の出現日数は、対照群と同等であった。

体重; 投与開始から 15 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

次頁に体重推移のグラフを示す。



300ppm 投与群の雄で、試験期間の大部分を通して有意な体重増加抑制（対照群との差は約6%）がみられた（Dunnett's test、有意水準5%）。雄の50及び100ppm投与群、雌の全投与群の体重は、対照群とほぼ同等に推移した。

摂餌量；投与開始から15週間は週1回、その後は2週間に1回全動物の摂餌量を測定した。対照群に比して全投与群で摂餌量の増加が散見されたが、用量依存性に乏しい変化であり、検体投与の影響とは判断されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。（申請者算出）

投与量 (ppm)		50	100	300
イントールニトリウム塩摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.8 (6.4)*	16.1 (13.0)*	48.1 (38.9)*
	雌	10.5 (8.5)*	21.9 (17.7)*	66.1 (53.5)*

\*：イントール換算値

血液学的検査；投与後 52 週時に 0、50 及び 300ppm 投与群の雌雄各 10 匹、投与終了時に 0 及び 300ppm 投与群の雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈洞から採血し、以下項目の測定を行った。

白血球百分比、血小板数、赤血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	52 週			終了時		
		50	100	300	50	100	300

上記の変化は、発現性の兆候とは判断されなかった。

〔申請者注〕：検査終了時に観察された 300ppm 投与群の雌に観察された分葉核好中球比の増加とリンパ球比の低下は、被験物質投与による毒性影響であることを否定できない。他の変化は用量依存性のない変化もしくは軽微な変化であり、毒性影響とは判断しなかった。

臓器重量；投与後 52 週時の中間屠殺動物と投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比も算出した。

脳、心、腎、肝、脾、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	検査時期 投与量 (ppm)	52 週			終了時		
		50	100	300	50	100	300

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

上記の変化は、一貫性が認められないことから検体投与に関連した影響とは思われなかった。

肉眼的病理検査；投与後 52 週時の中間屠殺動物、投与終了時の全生存動物及び途中死亡動物について剖検を行った。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

〔申請者注〕：肉眼的病理所見の発生頻度に統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検、有意水準 5% で有意差なし、申請者が実施）。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨髄、骨、脳、視神経、眼球、胆嚢、食道、胃\*、  
十二指腸\*、空腸\*、回腸\*、盲腸\*、結腸\*、直腸\*、心\*、腎\*、肝\*、肺\*、  
リンパ節、卵巣\*、輸卵管、膝、末梢神経、下垂体、前立腺、唾液腺、  
精嚢、骨格筋、皮膚、乳腺\*、脊髄、脾、精巢上体、精巢\*、胸腺、  
甲状腺、気管、膀胱、膈、子宮、肉眼的病変部\*  
(\* 50 及び 100ppm 投与群で鏡検した組織)。

#### 〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。雄の 300ppm 投与群で腎の軽微または軽度の多発性鉍質沈着の発生率の上昇が認められ、検体投与と関連があるものと思われる。

その他の変化は本系統マウスでみられる典型的な病変であった。

〔申請者注〕：嚢胞性粘膜陰窩の発生頻度が全ての投与群の雄で増加した。しかしながら、同群の慢性胃炎及び腺上皮過形成等の所見の発生頻度には差はないため、対照群の発生頻度が少なかったことによる偶発的ものと判断した。

#### 〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

統計学的に有意な腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかった。

〔申請者注〕：次頁の表に示すように、雄の 300ppm 投与群では全動物における肝細胞腺腫及び肝細胞癌をあわせた発生頻度が統計学的に有意に増加した。しかしながら、肝細胞腺腫、肝細胞癌それぞれの発生頻度には統計学的有意差はなかった。肝細胞腫瘍の自然発生率はマウスでは肝細胞腺腫が 5～20% 前後、肝細胞癌が 4～20% 前後であることが示されており、本試験に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

おける雄の肝細胞腺腫の発生率は対照群で 3.3% (2/60 例)、300ppm 投与群で 11.9% (7/59 例)、肝細胞癌の発生率は対照群で 0% (0/60 例)、300ppm 投与群で 1.7% (1/59 例) であり、対照群及び投与群を含めて自然発生率の範囲内にあった。また、肝細胞腫瘍の発生時期の早期化は認められず、腫瘍発生と関連のある肝細胞変異巣等の非腫瘍性変化は雌雄とも認められなかった。これらのことを考慮すると雄にみられた肝細胞腺腫及び肝細胞癌をあわせた発生頻度の増加は検体投与による影響ではないと判断した。

なお、無処置の CD-1 マウスにおける自然発生肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生は、K. Maita らの文献 (1988 年) によれば、雄では肝細胞腺腫が 26.4%、肝細胞癌が 9%、雌では肝細胞腺腫が 5%、肝細胞癌が 0.9% であることが示されている。

転帰及び病変	投与群(ppm)							
	雄				雌			
	0	50	100	300	0	50	100	300

以上の結果から、エンドタールニナトリウム塩のマウスに対する 21 カ月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、300ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び腎の多発性鉍質沈着の発生率の上昇が認められた。また、催腫瘍性はないものと判断された。

申請者注：上記所見に加え、300ppm 投与群の雌において分葉核好中球比の増加とリンパ球比の低下がみられたため、無毒性量は 100ppm (雄 13.0mg/kg/day、雌 17.7mg/kg/day) \* であると判断される。

\*エンドタール換算値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 1 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	50	100	300	0	50	100	300
52 週	検査動物数								
	副腎： (検査例数) 過形成 アミイド-シ 褐色変性(皮質)								
	心臓： (検査例数) 多発性動脈炎								
	回腸： (検査例数) アミイド-シ								
	腎臓： (検査例数) アミイド-シ 鉍質沈着 慢性腎炎 嚢胞								
	肝臓： (検査例数) 単核細胞巢 壊死								
	腸間膜リンパ節： (検査例数) 出血								
	卵巣： (検査例数) 嚢胞								
	胃： (検査例数) 慢性胃炎								
	精巣： (検査例数) 精細管萎縮								
	甲状腺： (検査例数) アミイド-シ								
	子宮： (検査例数) 嚢胞性内膜過形成 腺嚢胞								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 2 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投 与 量 (ppm)	0	50	100	300	0	50	100	300
死 亡 ・ 切 迫 殺	検査動物数								
	副腎： (検査例数) 過形成 アミト-シ 褐色変性(皮質)								
	心臓： (検査例数) 多発性動脈炎								
	回腸： (検査例数) アミト-シ								
	腎臓： (検査例数) アミト-シ 鉍質沈着 慢性腎炎 嚢胞								
	肝臓： (検査例数) アミト-シ 単核細胞巢 壊死								
	腸間膜リンパ節： (検査例数) 出血								
	唾液腺： (検査例数) 唾液腺炎								
	脾臓： (検査例数) 随外造血亢進								
	卵巣： (検査例数) 嚢胞								
	胃： (検査例数) 嚢胞性粘膜陰窩 慢性胃炎 腺上皮過形成								
	精巣： (検査例数) 精細管萎縮								
	甲状腺： (検査例数) アミト-シ								
	子宮： (検査例数) 嚢胞性内膜過形成 腺嚢胞								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 3 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投 与 量 (ppm)	0	50	100	300	0	50	100	300
最 終 屠 殺	検査動物数								
	副腎： 過形成 アミト-シ 褐色変性(皮質) (検査例数)								
	心臓： 多発性動脈炎 (検査例数)								
	回腸： アミト-シ (検査例数)								
	腎臓： アミト-シ 鉍質沈着 慢性腎炎 嚢胞 (検査例数)								
	肝臓： アミト-シ 単核細胞巢 壊死 (検査例数)								
	腸間膜リンパ節： 出血 (検査例数)								
	唾液腺： 唾液腺炎 (検査例数)								
	脾臓： 髓外造血亢進 (検査例数)								
	卵巣： 嚢胞 (検査例数)								
	胃： 嚢胞性粘膜陰窩 慢性胃炎 腺上皮過形成 (検査例数)								
	精巣： 精細管萎縮 (検査例数)								
	甲状腺： アミト-シ (検査例数)								
	子宮： 嚢胞性内膜過形成 腺嚢胞 (検査例数)								



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 - 4 非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投 与 量 (ppm)	0	50	100	300	0	50	100	300
全 動 物	検査動物数								
	副腎： 過形成 アミロイドーシス 褐色変性(皮質)	(検査例数)							
	心臓： 多発性動脈炎	(検査例数)							
	回腸： アミロイドーシス	(検査例数)							
	腎臓： アミロイドーシス 鉍質沈着 慢性腎炎 嚢胞	(検査例数)							
	肝臓： アミロイドーシス 単核細胞巢 壊死	(検査例数)							
	腸間膜リンパ節： 出血	(検査例数)							
	唾液腺： 唾液腺炎	(検査例数)							
	脾臓： 髓外造血亢進	(検査例数)							
	卵巣： 嚢胞	(検査例数)							
	胃： 嚢胞性粘膜陰窩 慢性胃炎 腺上皮過形成	(検査例数)							
	精巣： 精細管萎縮	(検査例数)							
	甲状腺： アミロイドーシス	(検査例数)							
	子宮： 嚢胞性内膜過形成 腺嚢胞	(検査例数)							

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 1 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	100	300	0	50	100	300
52週	所見/検査動物数									
	肺	腺腫 B								
		癌 M								
	精巣	セトリ細胞腫 B								
	子宮	平滑筋腫 B								
死亡・切迫殺	所見/検査動物数									
	肝臓	肝細胞腺腫 B								
		血管肉腫 M								
		肝芽細胞腫 M								
		肝細胞癌 M								
	肺	腺腫 B								
		腺癌 M								
	卵巣	嚢腺腫 B								
		顆粒膜細胞腫 B								
		血管腫 B								
		血管肉腫 M								
	骨格筋	血管腫 B								
		線維肉腫 M								
	皮膚	毛嚢上皮腫 B								
	乳腺	腺癌 M								
	脾臓	血管肉腫 M								
	胸腔	線維肉腫 M								
	甲状腺	濾胞腺腫 B								
	膀胱	移行上皮癌 M								
	子宮	平滑筋腫 B								
	血管腫 B									
	血管肉腫 M									
膈	線維腫 B									
血液リンパ系	悪性リンパ腫 M									
	組織球肉腫 M									
	顆粒球白血病 M									
最終屠殺	所見/検査動物数									
	副腎	皮質腺腫 B								
		褐色細胞腫 B								
	ハダ腺	腺腫 B								
	胆嚢	乳頭腫 B								
	肝臓	肝細胞腺腫 B								
		血管肉腫 M								
		肝芽細胞腫 M								
		肝細胞癌 M								
	肺	腺腫 B								
	腺癌 M									
卵巣	腺腫 B									
	嚢腺腫 B									
	黄体腫 B									

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	50	100	300	0	50	100	300
最終 屠殺	脾臓：島細胞癌	M								
	下垂体：腺腫	B								
	骨格筋：血管肉腫	M								
	皮膚：線維肉腫	M								
	平滑筋肉腫	M								
	乳腺：腺癌	M								
	癌	M								
	脾臓：血管肉腫	M								
	精巣：ライジッセル細胞腺腫	B								
	子宮：平滑筋腫	B								
	平滑筋肉腫	M								
	未分化肉腫	M								
	血液リンパ <sup>*</sup> 細網系：									
	悪性リンパ <sup>*</sup> 腫	M								
組織球肉腫	M									
顆粒球白血病	M									
リンパ <sup>*</sup> 肉腫	M									
全 動 物	所見／検査動物数									
	副腎：皮質腺腫	B								
	褐色細胞腫	B								
	ハタ <sup>*</sup> -腺：腺腫	B								
	胆嚢：乳頭腫	B								
	肝臓：肝細胞腺腫	B								
	血管肉腫	M								
	肝芽細胞腫	M								
	肝細胞癌	M								
	肺：腺腫	B								
	腺癌	M								
	癌	M								
	卵巣：腺腫	B								
	嚢腺腫	B								
	顆粒膜細胞腫	B								
	黄体腫	B								
	血管腫	B								
	血管肉腫	M								
	脾臓：島細胞癌	M								
	下垂体：腺腫	B								
骨格筋：血管腫	B									
血管肉腫	M									
線維肉腫	M									
皮膚：毛嚢上皮腫	B									
線維肉腫	M									
平滑筋肉腫	M									
乳腺：腺癌	M									
癌	M									
脾臓：血管肉腫	M									

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 - 3 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量 (ppm)		0	50	100	300	0	50	100	300
全 動 物	胸腔：線維肉腫	M								
	甲状腺：濾胞腺腫	B								
	精巣：セリ細胞腫	B								
	ライジッセル細胞腺腫	B								
	膀胱：移行上皮癌	M								
	子宮：平滑筋腫	B								
	血管腫	B								
	血管肉腫	M								
	平滑筋肉腫	M								
	未分化肉腫	M								
	膣：線維腫	B								
	血液リンパ系： 悪性リンパ腫	M								
	組織球肉腫	M								
顆粒球白血病	M									
リンパ肉腫	M									
合 計	検 査 動 物 数									
	腫 瘍 数	良性								
		悪性								
	腫 瘍 総 数									
	担腫瘍動物数	良性								
		悪性								
担腫瘍動物数										

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(13) 繁殖毒性及び催奇形性

ラットにおける繁殖毒性試験

(資料 30)

**試験未実施**

当該農薬の使用方法からみて、人が当該農薬の成分物質等を長期間にわたり摂取するおそれがないことの理由により、試験は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

エンドタール(酸)のラットにおける催奇形性試験

(資料 31)

試験機関 Science Applications, Inc.(米国)

報告書作成年 1982年

検体の純度：エンドタール(酸)

供試動物：SD系妊娠ラット、9～11週齢、体重202～273g、1群40匹

但し、各群14匹又は15匹については正常分娩させ、出生後行動検査を行った。

投与期間：妊娠6日から19日までの14日間

投与方法：同系統の雄と交配させた妊娠ラットに対して、蒸留水で希釈した検体を、10、20及び30mg/kgの投与量で妊娠後6日目から19日目までの14日間、毎日1回経口投与した。対照群には蒸留水を同様に投与した。なお、交配期間中毎朝、膣栓・膣液中の精子の有無を検査し、膣栓又は精子が認められた日を妊娠0日目とした。

投与量設定の根拠：

観察・検査項目：

親動物；一般状態、生死の観察及び体重測定を毎日実施した。

妊娠20日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。また、肉眼的病理検査も実施した。

生存胎児；体重を測定し、性別及び外表異常の検査を行った。各同腹児の約1/2を断頭し、頭部の内部検査を行った。また、全胎児の内臓異常を検査し、骨格標本(アリザリンレッドS染色)を作製して骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

児動物の出生後行動検査；正常分娩させた児動物について生死を毎日観察し、生後 0、4、14 及び 21 日に児動物の体重を測定した。生後 12 日から眼瞼開裂を完了まで観察し、離乳前に立ち直り反射及び旋回運動試験を行った。

結果：催奇形性試験の母動物及び胎児の結果概要を表 1-a 及び表 1-b に、出生後行動検査の結果を表 2 に示した。

＜母動物＞：催奇形性試験群では、20 及び 30mg/kg 投与群において死亡がそれぞれ 1 例及び 7 例認められた（但し、出生後行動検査動物を含めると 20 mg/kg 投与群では 2/40 例及び 30 mg/kg 投与群では 10/40 例の死亡が認められ、対照群との比較で死亡率に有意な差はなかった。Fisher 検定、有意水準 5%）。これらの動物は死亡前に一般状態に異常はみられず、剖検時の肉眼的検査において異常所見は認められなかった。

妊娠 6～20 日の体重増加量、黄体数及び着床数に検体投与の影響は認められなかった。

＜胎児＞：生存胎児数、胎児体重及び性比に検体投与の影響は認められなかった。

外表、内臓及び骨格検査では、検体投与の影響は認められなかった。

30mg/kg 投与群の胎児動物では、外表異常検査において矮小個体（報告書では、対照群の総平均胎児体重より 30%以上低い個体と定義している）の発生がやや高く、骨格異常の検査において胸骨分節の欠損または不完全骨化の発生が高かったが、これらの変化には統計学的有意差は認められず、検体投与に関連した影響とは判断されなかった。

なお、胎児頭部の検査では、対照群を含むいずれの投与群においても異常は認められなかった。

＜児動物の出生後行動検査＞：母動物の妊娠期間、生存児数、生後生存率、性比、児体重及び生後 21 日の肉眼的病理検査に検体投与の影響は認められなかった。

眼瞼開裂完了日齢、立ち直り反射及び旋回運動に検体投与の影響は認められなかった。旋回運動測定において、生後 9 日の検査では 30 mg/kg 投与群の雄でサークル外に出る回数が有意に増加し、生後 11 日の検査では 20 mg/kg 投与群の雄で旋回時間が有意に減少した。しかしながら、群間の関連性もみられず、用量との関連もないことから、雄の 20 及び 30 mg/kg 投与群でみられた変化は偶発的变化と考えられた。

以上の結果より、エンドタール（酸）を妊娠ラットに投与したときの無毒性量は、母動物においては 10mg/kg/day、胎児動物においては 30mg/kg/day であった。

また、最高投与量の 30mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1-a. 催奇形性試験の結果概要

投与量 (mg/kg/day)		0	10	20	30	
1 群 当 り 動 物 数		25	26	26	25	
親	一般状態					
	死亡数					
	妊娠 6-20 日の体重増加量					
	正味の体重増加量					
	妊娠数(%)					
	早産数(%)					
	全胎児吸収数 (%)					
	肉眼的病理検査					
	動物	着床所見 / 腹	検査親動物数			
			黄体数			
着床数						
生存胎児数 (%)						
早期吸収胚数 (%)						
後期吸収胚数 (%)						
死亡数(%)						
胎児	胎児体重	雄				
		雌				
	性 比 (雄/雌)					
	外表異常	検査胎児数				
		奇形胎児数				
		矮小個体				
		ドーム型頭蓋				
		小顎				
		両前肢手根骨屈曲				
		両耳位置異常				
		鼻短吻				
		左前肢手根骨屈曲				
		左後肢弯曲				
	曲尾					
	右前肢過屈曲					
右後肢過屈曲						
変異胎児数						
内臓異常	検査胎児数					
	奇形胎児数					
	変異胎児数 肝副葉					
骨格異常	検査胎児数					
	奇形胎児数					
	肋骨分岐					
	第 6 腰椎欠損					
	第 4 仙椎体欠損					
	第 5 仙椎体欠損					
	第 2 仙椎欠損					
第 3 仙椎欠損						
第 1 胸椎体欠損						
第 3 胸椎体欠損						
第 9 胸椎体欠損						



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1-b. 催奇形性試験の結果概要

投 与 量 (mg/kg/day)		0	10	20	30
1 群 当 り 動 物 数		25	26	26	25
胎 児 動 物	検 査 胎 児 数				
	変 異 胎 仔 数				
	両前肢第 4 中手骨欠損				
	両後肢第 5 中手骨欠損				
	左前肢第 4 中手骨欠損				
	後肢帯 (腰帯) 不完全骨化				
	頭蓋不完全骨化				
	腸骨不完全骨化				
	坐骨不完全骨化				
	恥骨不完全骨化				
	右前肢第 2 中手骨欠損				
	右前肢第 2 中手骨不完全骨化				
	右前肢第 3 中手骨欠損				
	右前肢第 4 中手骨欠損				
	下顎短小				
	上顎短小				
	第 13 肋骨片側短小過剰肋骨				
	第 13 肋骨片側短小				
	第 13 肋骨両側短小過剰肋骨				
	第 14 肋骨片側短小過剰肋骨				
	第 14 肋骨両側完全過剰肋骨				
	第 14 肋骨両側短小過剰肋骨				
	第 1 胸骨分節不完全骨化				
	第 2 胸骨分節欠損				
	第 2 胸骨分節不完全骨化				
	第 3 胸骨分節不完全骨化				
	第 3 胸骨分節横隔膜附着欠如				
第 4 胸骨分節欠損					
第 4 胸骨分節不完全骨化					
第 5 胸骨分節欠損					
第 5 胸骨分節不完全骨化					
第 6 胸骨分節欠損					
第 6 胸骨不完全骨化					
第 5 腰椎不完全骨化					
第 6 腰椎不完全骨化					
第 1 仙椎不完全骨化					
第 2 胸椎体二分					
第 8 胸椎体不完全骨化					
第 10 胸椎体二分					
第 11 胸椎体二分					
第 13 胸椎体二分					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2. 出生後検査の結果概要

投 与 量 (mg/kg/day)		0	10	20	30	
1 群当たり母動物数		15	14	14	15	
出生後検査母動物数						
母動物の死亡数						
母動物の肉眼的病理検査						
妊娠期間						
生存児数	生後 0 日					
	生後 4 日					
	生後 14 日					
	生後 21 日					
生存率(%)	生後 4 日					
	生後 21 日					
哺育率(%)						
性比 (雄/雌)	生後 0 日					
	生後 4 日					
	生後 21 日					
児体重	生後 0 日					
	生後 4 日					
	生後 14 日					
	生後 21 日					
眼瞼開裂完了日 (日)						
立ち直り反射 (秒)						
旋 回 運 動	生後 9 日	旋回時間 (秒)	雄			
			雌			
		90 度ターン回数	雄			
			雌			
	生後 11 日	サークルから出た 回数	雄			
			雌			
		旋回時間 (秒)	雄			
			雌			
90 度ターン回数	雄					
	雌					
サークルから出た 回数	雄					
	雌					
児動物の肉眼的病理検査 (生後 21 日)						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

エンドタールニナトリウム塩のラットにおける催奇形性試験

(資料 32)

試験機関 Hazleton Washington, Inc.

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年 1993 年

検体の純度：エンドタールニナトリウム塩 (エンドタールとして )

供試動物：Cri:CD (BR) 系妊娠ラット、11～13 週齢、体重 215～269g、1 群 25 匹

投与期間：器官形成期 (妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間)

(1992 年 3 月 24 日～4 月 12 日)

投与方法：同系統の雄と交配させた妊娠ラットに対して、脱イオン水に溶解した検体を、6.25、12.5 及び 25.0mg/kg [エンドタール換算値 5.05、10.1、20.2 mg/kg] の投与量で妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。投与群には脱イオン水を同様に投与した。投与容量は 10mL/kg 体重とした。精子または膣栓を確認した日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、8、12、16 及び 20 日目に体重を、妊娠 6、8、12、16 及び 20 日目に摂餌量を測定した。

妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、着床前及び着床後死亡率、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の約 1/2 の胎児について Wilson 法による内臓異常検査をし、残りの胎児については骨格標本 (アリザリンレッド S 染色) を作製して骨格異常の有無を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を次頁の表 1-a 及び 1-b 示した。

<母動物> ; 6.25mg/kg 投与群の 1 例では血涙、粗毛、体温低下、糞量の減少/無糞及びうずくまり姿勢が観察され、妊娠 9 日に屠殺した。剖検において胃腸管に暗褐色の物質及び胸腔に透明液体の貯留が認められ、誤投与によるものと考えられた。

25.0mg/kg 投与群では、平均体重に有意な差はみられなかったが、体重増加量（妊娠 6 日～8 日、12 日～16 日、6 日～16 日、0 日～20 日）及び妊娠 6 日～8 日の摂餌量が低値であり、検体投与の影響と考えられた。

25.0mg/kg 投与群の母動物 1 例で全胎児の早期吸収がみられたが、発生頻度が少ないことから検体投与と関連しない偶発的なものと考えられた。同群の着床後死亡率は高値（13.1%）を示したが、統計学的有意差はなく、吸収胎児数も背景データの範囲内（4.7～11.7%、平均 7.6%）にあり、毒性影響とは判断されなかった。

妊娠子宮重量、最終体重から妊娠子宮重量を差し引いた補正体重、妊娠 0 日からの正味の体重増加量、肉眼的病理検査、に検体投与の影響は認められなかった。

<胎 児> ; 胎児の外表面、内臓及び骨格検査では、検体投与に起因する影響は認められなかった。

6.25mg/kg 投与群の 1 例に開眼/脳ヘルニア/頭蓋骨欠損、12.5mg/kg 投与群の 1 例に臍ヘルニア/肋骨異常に伴う脊椎異常が認められたが、高投与群では奇形が認められなかったことから、低中用量でみられた変化は偶発的であり、検体投与に関連しないものと考えられた。

以上の結果より、エンドタールニナトリウム塩を妊娠ラットに投与したときの無毒性量は、母動物においては 12.5mg/kg/day [エンドタール換算値 10.1 mg/kg]、胎児動物においては 25.0mg/kg/day [エンドタール換算値 20.2 mg/kg] であった。

また、最高投与量の 25.0mg/kg/day [エンドタール換算値 20.2 mg/kg] でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1-a. 結果の概要

投与量(mg/kg/day)		0	6.25	12.5	25.0	
1群当り動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態					
	死亡数(%)					
	体重	妊娠 6日				
		妊娠 8日				
		妊娠 12日				
		妊娠 16日				
		妊娠 20日				
	体重増加量	妊娠 6~8日				
		妊娠 8~12日				
		妊娠 12~16日				
		妊娠 16~20日				
		妊娠 6~20日				
	摂餌量	妊娠 6~20日				
		妊娠 0~20日				
		妊娠 6~8日				
		妊娠 8~12日				
		妊娠 12~16日				
		妊娠 16~20日				
		妊娠 6~20日				
		妊娠 0~20日				
妊娠子宮重量						
補正体重						
正味の体重増加量						
妊娠数(%)						
肉眼的病理検査						
着床所見/腹	検査親動物数					
	黄体数					
	着床数					
	着床前死亡率(%)					
	着床後死亡率(%)					
	吸収胎児数(%)					
	死亡胎児数(%)					
生存胎児数(%)						
胎児動物	体重					
	雄					
	雌					
	性比(雄:雌)					
	外表異常検査胎児数					
	奇形胎児数					
	変異胎児数					
	内臓異常検査胎児数					
	奇形胎児数					
	変異胎児数					
側脳室拡張 第三脳室拡張 肝臓陥没域 腎盂拡張 尿管拡張						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1-b. 結果の概要

投与量(mg/kg/day)		0	6.25	12.5	25.0
1群当り動物数		25	25	25	25
胎 児 動 物	骨格異常検査胎児数				
	奇形胎児数				
	変異胎児数				
	舌骨不完全骨化				
	頭蓋骨不完全骨化				
	椎骨数 25				
	椎骨未骨化				
	椎骨弓不完全骨化				
	仙椎骨化数 4個以下				
	尾椎骨化数 4個以下				
	椎骨弓未骨化				
	椎骨半椎体				
	椎骨椎体二分				
	第5胸骨分節未骨化				
	他の胸骨分節未骨化				
第5,6胸骨分節不完全骨化					
他の胸骨分節不完全骨化					
第5,6胸骨分節二分					
第6胸骨分節未骨化					
他の胸骨分節二分					
胸骨分節非対称					
波状/屈曲肋骨					
肋骨不完全骨化					
第14肋骨短小					
第13肋骨短小					
第7頸肋					
第13片側肋骨短小					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## エンドタール(酸)のウサギにおける催奇形性試験

(資料 33)

試験機関 Life Science Research Ltd.

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年 1990 年

検体の純度：エンドタール(酸)

供試動物：New Zealand 白色妊娠ウサギ、16～23 週齢、体重 3.39～4.94kg、1 群 15 匹

投与期間：妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間

投与方法：蒸留水で希釈した検体を、0.3、1.0、3.0 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、毎日 1 回経口投与した。対照群には蒸留水を同様に投与した。投与容量は 5 mL/kg 体重とした。

なお、人工授精日を妊娠 0 日とした。

投与量設定の根拠：

観察・検査項目：

親動物；一般状態、生死の観察及び体重測定を毎日実施した。摂餌量は妊娠 1-5 日、6-12 日、13-19 日、20-23 日、24-28 日の期間について測定した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査し、着床前死亡及び着床後死亡を算出した。また、親動物の肉眼的病理検査も実施した。

生存胎児；体重及び胎盤重量を測定し、性別及び外表異常の検査を行った。

全胎児の内臓異常を検査し、各同腹児の 1/3 の胎児を断頭し頭部検査を行った。骨格標本 (Dawson Alizarin 染色法の変法) を作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果：概要を次頁の表に示した。

<親動物>；3.0 mg/kg 投与群では、1 例に検体投与に起因すると思われる体重減少 (妊娠 13 日から 650g 減)、一般状態の悪化 (嗜眠、伏臥、筋緊張低下及び四肢運動の欠如、重度の呼吸困難) が認められたため妊娠 19 日に切迫屠殺された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

また、同群の2例に流産が確認された(2例とも妊娠27日)。

同群では、投与期間前半(妊娠6日から14日)に体重増加量が有意に低値であり、同時期(妊娠6日から12日)の摂餌量も有意な低値を示した。その後、摂餌量の回復と共に体重増加量も対照群と同等レベルまで回復した。

これら3.0 mg/kg投与群でみられた変化は検体投与の影響と考えられた。

他に、対照群及び0.3 mg/kg投与群の各1例が試験期間中に死亡した(対照群:妊娠18日、0.3 mg/kg投与群:妊娠27日)。これらについては、剖検の結果、対照群での死亡は気管内誤投与、0.3 mg/kg投与群では腹腔内感染が認められたため、検体投与に関連しないものと判断された。

また、対照群(妊娠23日)及び1.0 mg/kg投与群(妊娠28日)で各1例の流産、0.3 mg/kg投与群の1例(妊娠29日)に全胎児吸収がみられた。

〔申請者注〕:対照群及び1.0 mg/kg投与群にみられた流産、0.3 mg/kg投与群にみられた全胎児吸収については、発生頻度が低く、背景データの範囲内(流産及び全胎児吸収、平均5.6%、範囲0~15.4%)にあることから、検体投与の影響とは判断しなかった。一方、3.0 mg/kg投与群でみられた流産は、対照群よりも発生頻度が高かったことより検体投与による影響と考えられた。

着床数、生存胎児数、着床前及び着床後死亡数、肉眼的病理検査に検体投与の影響は認められなかった。

<胎児動物>; 3.0mg/kg投与群では、骨格異常検査において、第6胸骨分節過剰骨化、13肋骨及び仙椎前椎骨数27の骨格変異を伴う胎児の頻度が増加した。胎児体重、胎盤重量、胎児の外表異常及び内臓異常に検体投与と関連すると思われる変化は観察されなかった。

以上の結果より、エンドタール(酸)を妊娠ウサギの器官形成期に投与したときの影響として、母動物では3.0 mg/kg投与群で死亡(1例)、流産(2例)がみられ、体重増加量及び摂餌量の低下が認められた。胎児動物では骨格変異として第6胸骨分節過剰骨化、13肋骨及び仙椎前椎骨数27の発現頻度が増加した。

従って、本試験の無毒性量は母動物及び胎児動物ともに1.0 mg/kg/dayであった。また、最高投与量の3.0 mg/kg/dayでも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表. 結果の概要

投 与 量 (mg/kg/day)		0	0.3	1.0	3.0	
1 群 当 り 動 物 数		15	15	15	15	
親 動 物	一 般 状 態					
	死 亡 数					
	体 重 増 加 量	妊 娠 6-8 日				
		妊 娠 6-10 日				
		妊 娠 6-12 日				
		妊 娠 6-14 日				
		妊 娠 6-16 日				
		妊 娠 6-20 日				
		妊 娠 6-28 日				
	摂 餌 量	妊 娠 6-12 日				
		妊 娠 13-19 日				
		妊 娠 20-23 日				
		妊 娠 24-28 日				
	妊 娠 数 (%)					
	流 産 数 (%)					
	全 胎 児 吸 収 数 (%)					
	肉 眼 的 病 理 検 査					
	着 床 所 見	検 査 親 動 物 数				
黄 体 数						
着 床 数 (%)						
生 存 胎 児 数 (%)						
早 期 吸 収 胚 数 (%)						
後 期 吸 収 胚 数 (%)						
着 床 前 死 亡 率						
着 床 後 死 亡 率						
胎 児 動 物	体 重					
	胎 盤 重 量					
	性 比 (雄/雌)					
	外 表 異 常 検 査 胎 児 数					
	異 常 胎 児 数					
	内 臓 異 常 検 査 胎 児 数					
	異 常 胎 児 数					
	骨 格 異 常 検 査 胎 児 数					
	第 6 胸 骨 分 節 過 剰 骨 化 13 肋 骨 仙 椎 前 椎 骨 数 27					

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### (14) 変異原性

##### 1) 復帰突然変異試験

細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 34)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタール(酸)

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)、トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は蒸留水に溶解し、

5000 µg/plate を最高用量とした。試験濃度は 313~5000 µg/plate の範囲で 5 用量とした。

復帰変異原性コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上になり、濃度依存性が認められた場合に陽性と判定した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 µg/plate)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ICR-191(以上非代謝活性化)及び 2AA(代謝活性化)では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、エンドタール(酸)は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対して復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒対照	—	—					
検体	313	—					
	625	—					
	1250	—					
	2500	—					
	5000	—					
溶媒対照	—	+					
検体	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	名称 濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	—	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	コロニー数/plate						
	名称 濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	+	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA
	コロニー数/plate						

AF-2 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> ; ナトリウム・アジド

ICR-191 ; 2-メキシ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピル]アクリジン・2HCl

2AA ; 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 35)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 (分析値；エンドタルニナトリウム塩として )

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537)、トリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は蒸留水に溶解し、

5000 µg/plate を最高用量とし、試験濃度は 313~5000 µg/plate の範囲で 5 用量を設定した。なお、投与液調製は、エンドタルニナトリウム塩に純度補正して行った。

復帰変異原性コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上になり、濃度依存性が認められた場合に陽性と判定した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 µg/plate)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、ICR-191(以上非代謝活性化)及び 2AA(代謝活性化)では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、エンドタルニナトリウム塩は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対し復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
溶媒対照	—	—					
検体	313	—					
	625	—					
	1250	—					
	2500	—					
	5000	—					
溶媒対照	—	+					
検体	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	名称 濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	—	AF-2	NaN <sub>3</sub>	AF-2	AF-2	ICR-191
	コロニー数/plate						
	名称 濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	+	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA
	コロニー数/plate						

AF-2 ; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> ; ナトリウム・アジド

ICR-191 ; 2-メキシロ-6-クロロ-9-[3-(2-クロロエチル)-アミノプロピル]アクリジン・2HCl

2AA ; 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 染色体異常試験

ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 36)

試験機関 Life Science Research Ltd.

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：エンドタール(酸)

試験方法：ヒト末梢血から培養したリンパ球を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。

各濃度で 300 個 (スライドあたり 100 個) の分裂中期像を観察した。染色体の異常を Gap、Break、Fragment、Exchange、Multiple aberrations、Endoreduplication、Pulverised metaphases 及び Polyploidy に分類し計測した。陽性対照として代謝活性化ではシロキスファミド (CP)、非活性化ではクロムブシ (CBC) を用いた。

用量設定根拠；

結果の判定；染色体異常を有する細胞の出現頻度について、ギャップを含めた場合と含まない場合で Fisher の正確確立検定法により有意な高値がみられる場合に陽性と判定した。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体投与群は、非活性化の 20 µg/mL 及び活性化の 120 µg/mL では、倍数体細胞の発生率の明らかな増加が認められたが、ギャップを含めた場合及び含まない場合とも、染色体異常の発生頻度において濃度と相関した上昇、または、対照と比して有意な増加はなかった。

一方、陽性対照として用いたクラムブシ(非活性化)及びシクロホスファミド(活性化)では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、エンドタール(酸)は代謝活性化を含む本試験条件下において、ヒト末梢リンパ球に対し染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

表. 試験結果

薬物	濃度 (µg/mL)	処理時間	観察細胞数	S-9 Mixの有無	染色体異常を有する細胞数							有意差	判定	
					染色分体型				染色体型					倍数体
					ギャップ	切断	断片	交換	ギャップ	切断	断片			
無処理対照	—	2時間	300	—										
溶媒対照 (DMSO)	—		300	—										
検体	2.5		300	—										
	10.0		300	—										
	20.0		300	—										
陰性対照 (CP)	6.0		300	—										
陽性対照 (CBC)	1.0		300	—										
無処理対照	—	21時間	300	+										
溶媒対照 (DMSO)	—		300	+										
検体	15.0		300	+										
	60.0		300	+										
	120.0		300	+										
陽性対照 (CP)	6.0		300	+										

CP; シクロホスファミド  
CBC; クラムブシ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3) 小核試験

マウスを用いた小核試験

(資料 37)

試験機関 Life Science Research Ltd.

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年 1989 年

検体の純度：エンドタール (酸)

供試動物：CD-1 マウス、約 5~6 週齢、体重 雄 23.8~30.0g 雌 18.2~24.1g、

1 群雌雄各 5 匹

試験方法：0.9%生理食塩水で希釈した検体を 0、2.0、10 及び 50 mg/kg の用量でマウスに単回経口投与し、24 時間後に雌雄各 5 匹を屠殺した。さらに、0 及び 50 mg/kg の用量を投与したマウスは、投与 48 時間及び 72 時間後に雌雄各 5 匹を屠殺した。屠殺後各マウスの大腿骨から骨髓細胞を採取し、染色塗抹標本作製した。

各動物の塗抹標本から少なくとも 2000 個の赤血球を観察し、多染性赤血球と成熟赤血球を分別した。さらに、それぞれの赤血球における小核の有無についても検査した。

陽性対照としては、Chlorambucil を用い、投与 24 時間後に屠殺した。

用量設定根拠；

結果の判定；多染性赤血球当りの小核発生率の増加が統計学的に有意である場合、陽性とした。

結果：結果を次頁の表に示した。

50 mg/kg 投与群では軽度の立毛が観察され、雌雄各 1 例が投与後約 21 時間及び 45 時間に死亡した (72 時間後屠殺予定動物)。他の投与群では一般状態に



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体投与の影響はみられなかった。

検体投与群ではいずれの投与量また屠殺時期においても、小核を有する多染性赤血球の発生率に増加は認められなかった。また、多染性赤血球と成熟赤血球の比は、いずれの検体投与群も陰性対照群と同等であった。

一方、陽性対照として用いた Chlorambucil では、小核を有する多染性赤血球の発生率に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、エンドタール (酸) は本試験条件下において骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

表. 試験の結果

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	小核多染性赤血球数	MNPCE/1000 (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) (平均値±SD)	多染性赤血球/成熟赤血球
24時間	陰性対照	0	雄	5				
			雌	5				
	検体	2	雄	5				
			雌	5				
		10	雄	5				
			雌	5				
		50	雄	5				
			雌	5				
	陽性対照 (chlorambucil)	30	雄	5				
			雌	5				
48時間	陰性対照	0	雄	5				
			雌	5				
	検体	50	雄	5				
			雌	5				
72時間	陰性対照	0	雄	5				
			雌	5				
	検体	50	雄	4				
			雌	4				

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染色赤血球数

PCE : 多染性赤血球数、 NCE : 正染性赤血球数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 4) DNA 修復試験

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 38)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタール (酸)

方 法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、胞子法により代謝活性化及び非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。

6000 µg/disk

を最高用量とする 5 用量(375~6000 µg/disk)とした。

結果の判定は、検体投与量-効果から、作図法により最少阻止濃度 MIC rec<sup>+</sup> 及び MIC rec<sup>-</sup>を求め、DNA 傷害度(MIC rec<sup>+</sup>/MIC rec<sup>-</sup>)が 2 以上のとき、陽性とする。

結 果：結果を次頁の表に示した。

検体投与群では代謝活性化を含め、溶解限度である 6000 µg/disk においても両株に生育阻害の大きな差は認められず、DNA 傷害度も 2 以下であった。一方、陽性対照の AF-2(非活性化)及び 2AA(活性化)では、両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、エンドタール (酸) は代謝活性化を含む本試験条件下で、枯草菌に対し DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix の有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)	—	—			
検体	375	—			
	750	—			
	1500	—			
	3000	—			
	6000	—			
陰性対照 (KM)	10	—			
陽性対照 (AF-2)	0.001	—			
溶媒対照 (DMSO)	—	+			
検体	375	+			
	750	+			
	1500	+			
	3000	+			
	6000	+			
陽性対照 (2AA)	5	+			

AF-2; 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2AA; 2-アミノアントラセン

KM ; カマイシン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 39)

試験機関 Life Science Research Ltd.

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタール(酸)

方法：大腸菌 *Escherichia coli* の組換修復機構保持株(WP2)と欠損株(WP67 及び CM871)を用い、代謝活性化及び非代謝活性化法によって、菌懸濁液中での検体暴露(2 時間及び 18 時間)による DNA 損傷誘発性を検定した(Green and Muriel, 1975)。検体は DMSO に溶解して用いた。

本試

験は 10000 µg/mL を最高用量とする 5 用量(100~10000 µg/mL)とした。

結果の判定は、溶媒対照に比較した各菌株の生存率(%)を次の式に用いて生存係数 Cs を算出し、Cs 値が 0.1 未満の場合を陽性とした。

$$Cs = \frac{\text{修復系欠損細胞の平均生存率(\%)}}{\text{修復系保持細胞の平均生存率(\%)}}$$

結果：結果を次頁の表に示した。

検体投与群では代謝活性化を含め、最高用量においても WP67 及び CM871 株の Cs 値の低下は認められなかった。

一方、用いた陽性対照では予想された Cs 値の低下が認められた。

以上の結果から、エンドタール(酸)は代謝活性化を含む本試験条件下で、枯草菌に対し DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S-9 Mix の有無	Cs 値			
			WP67		CM871	
			2 時間暴露	18 時間暴露	2 時間暴露	18 時間暴露
検体	100	-				
	316	-				
	1000	-				
	3160	-				
	10000	-				
陰性対照 (2-AA)	5	-				
陰性対照 (AP)	25	-				
陽性対照 (MMC)	0.05	-				
検体	100	+				
	316	+				
	1000	+				
	3160	+				
	10000	+				
陽性対照 (2-AA)	5	+				

2-AA ; 2-アミノアントレン

MMC ; マイトマイシン C

AP ; アピシソ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 40)

試験機関 (財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年 1988 年

検体の純度：エンドタルニナトリウム塩 (分析値；エンドタルニナトリウム塩として )

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、孢子法により代謝活性化及び非活性化法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。検体は蒸留水に溶解して用いた。

8490

$\mu\text{g}/\text{disk}$  を最高用量とする 5 用量(531~8490  $\mu\text{g}/\text{disk}$ )とした。

結果の判定は、検体投与量-効果から、作図法により最少阻止濃度  $\text{MIC rec}^+$  及び  $\text{MIC rec}^-$  を求め、DNA 傷害度( $\text{MIC rec}^+/\text{MIC rec}^-$ )が 2 以上のとき陽性とする。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体投与群では代謝活性化を含め、最高投与量である 8490  $\mu\text{g}/\text{disk}$  においても両株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照の AF-2 (非活性化) 及び 2AA (活性化) では、両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果から、エンドタルニナトリウム塩は代謝活性化を含む本試験条件下で、枯草菌に対し DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{disk}$ )	S-9 Mix の有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
溶媒対照 (蒸留水)	—	—			
検体	531	—			
	1061	—			
	2122	—			
	4245	—			
	8490	—			
陰性対照 (KM)	10	—			
陽性対照 (AF-2)	0.001	—			
溶媒対照 (蒸留水)	—	+			
検体	531	+			
	1061	+			
	2122	+			
	4245	+			
	8490	+			
陽性対照 (2AA)	5	+			

AF-2; 2-(2-フルル)-3-(5-ニトロ-2-フルル)アクリルアミド

2AA; 2-アミノアントラセン

KM ; カマイシン