

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 18)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: ICR系SPFマウス(Crj:CD-1)、1群雌雄各65匹、開始時6週齢
投与開始時体重範囲(雄25.2-30.9g、雌21.5-28.3g)
主群:1群雌雄各50匹、投与後18ヶ月後に全生存例を最終計画殺に供した。
衛星群:1群雌雄各15匹、投与後52週後に10匹を中間計画殺に供した。

試験期間: 18ヶ月間(78週間)(1996年1月29日-1997年8月8日)

投与方法: 検体を0、10、150及び800ppmの濃度で飼料に混入し、18ヶ月間(78週間)にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は4週に1度調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率;一般状態及び死亡率を毎日観察した。

主群の投与群の雌雄において対照群に比し発生頻度が統計学的に有意に変化した症状を表1に示す。

表1. 臨床症状

所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
	0	10	150	800	0	10	150	800
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
眼：混濁	0	3	4	4	1	7*	6	7*
皮膚：痂皮	4	3	11*	9	0	0	0	0

統計学的有意差*: $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法)

眼の混濁が雌の全ての投与群で増加し、10 および 800 ppm 群では統計学的有意差も認められた。この所見は本系統マウスの老齢動物で一般的に認められる変化であり、組織学的には白内障に対応するものであるが、白内障の発生数は衛星群と主群の合計で、0, 10, 150 および 800 ppm 群においてそれぞれ 16/64, 18/64, 13/63 および 20/64 で対照群と投与群間に差を認めなかった [病理組織学的検査, 非腫瘍性病変, を参照]。また、雄には本変化の有意な増加はなく、さらに、ラット、イヌにおいても病理学的に眼に異常は認めなかった。したがって、これらの雌に認められた眼の混濁は偶発的变化と考えられる。

雄の 150ppm 群で皮膚の痂皮が有意に増加したが、用量に相関なく検体の影響とは考えられなかった。

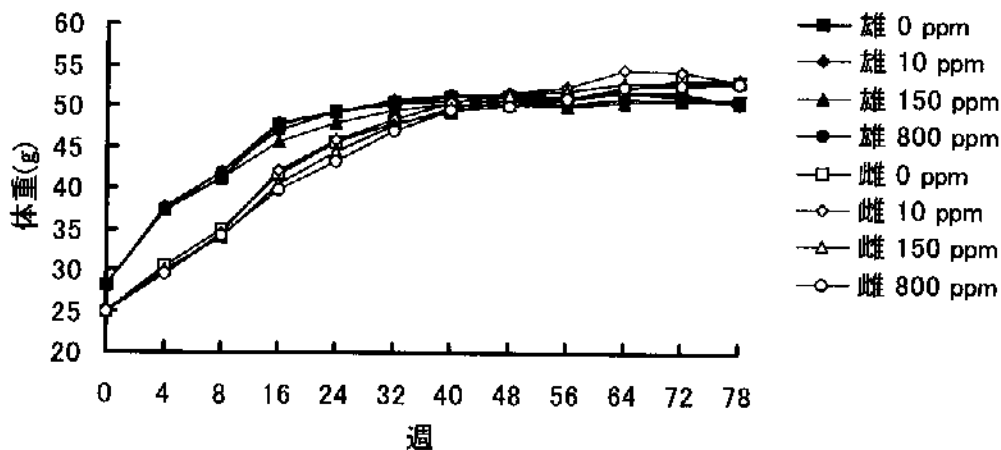
検体投与群の死亡率は下表の通りであり、対照群と同程度であった。

用量(ppm)	雄				雌			
	0	10	150	800	0	10	150	800
主群	19/50	20/50	22/50	17/50	17/50	13/50	9/50	8/50
衛星群	2/15	1/15	1/15	2/15	1/15	1/15	2/15	1/15

体重変化: 投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

主群の体重変化を図 1 に示す。体重の異常は見られなかった。

図1 体重変化



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率;全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

主群および衛星群の摂餌量および食餌効率に検体投与の影響はなかった。

検体摂取量; 投与期間中の主群および衛星群の平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2-1 主群の平均検体摂取量

検体投与量 (ppm)	性別	10	150	800
検体摂取量	雄	1.026	15.79	86.08
(mg/kg/日)	雌	0.954	14.70	77.40

表 2-2 衛星群の平均検体摂取量

検体投与量 (ppm)	性別	10	150	800
検体摂取量	雄	1.027	15.62	83.58
(mg/kg/日)	雌	1.033	16.86	87.53

血液学的検査; 52 週および 78 週投与終了後に、主群の全生存例について動物の尾端部切断により滴下する血液を用い、血液塗抹標本作製シメイグレンワルド・ギムザ染色を施した。対照群と高用量群について鏡検し各白血球百分率を計算した。

白血球百分率に検体投与の影響はなかった。

臓器重量; 52 週投与終了後に衛星群の各群雌雄 10 匹について剖検後以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、肝臓及び胆のう、腎臓(両側)、脾臓、副腎(両側)、精巣(両側)、卵巣(両側)
表 3 に重量に統計学的有意差の認められた臓器を示す。

表 3. 臓器重量

		用量群 (ppm)					
		雄			雌		
臓器		10	150	800	10	150	800
肝臓	絶対重量			↑ 121			↑ 134
	相対重量			↑ 120			↑ 137

統計学的有意差: ↑, P<0.05, ↑↑, P<0.01 (Dunnnett の多重比較法)
表中の数字は対照群に対する変動率

800 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量が増加し、検体投与の影響と考えた。

肉眼病理学的検査;すべての動物について剖検した。

雌雄の投与群の全検査動物で対照群に比し有意に増減した所見を表 4 に示す。

雌の全投与群において肺および肝臓の腫瘍と眼の混濁が増加ないし増加傾向を示した。また、雄の 800 ppm 群では肝臓の腫大と腫瘍の頻度が増加した。

これらの所見の内、肺および肝臓については病理組織学的検査の項で詳述するが、雄の肝臓の変化は検体投与の影響と考えられるが、雌の肺と肝臓の変化は病理組織学的検査において投与の影響による腫瘍の発生頻度の増加がないことから偶発的变化と判断された。眼の混濁は本系統マウスの老齢動物で一般的に認められる変化であり、組織学的には白内障に対応するものである。白内障の発生数は衛星群と主群の合計で、0, 10, 150 および 800 ppm 群においてそれぞれ 16/64, 18/64, 13/63 および 20/64 で対照群と投与群間に差を認めなかった [病理組織学的検査、非腫瘍性病

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

変、を参照]。また、雄には本変化の有意な増加はなく、さらに、ラット、イヌにおいても病理組織学的に眼に異常は認めなかった。したがって、これらの雌に認められた眼の混濁は偶発的変化と考えられる。雌の 800 ppm 群において肝臓の退色の頻度が低下したが、偶発的変化と判断した。

表 4. 統計学的有意差を示す剖検所見

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
全動物	検査動物数		63	64	64	63	64	61	63	64
	肺	結節・腫瘤	16	20	20	12	6	17**	15*	14*
	肝臓	退色	1	3	4	1	5	2	1	0*
		腫大	1	4	2	10**	2	3	2	5
		腫瘤	20	22	14	31**	0	7**	6*	6*
眼	混濁	0	2	2	3	1	7*	6	9**	

統計学的有意差：* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Fisherの直接確率計算法)

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、検鏡した。

脳(大脳,小脳,橋及び延髄),脊髄(頸部,胸部及び腰部),坐骨神経,下垂体,胸腺,甲状腺及び上皮小体,副腎,脾臓,骨及び骨髓(胸骨,大腿骨ならびに頸,胸及び腰部椎骨),膝関節,リンパ節(頸部及び腸間膜),心臓,大動脈,唾液腺(顎下腺及び舌下腺),食道,胃(前胃及び腺胃),肝臓及び胆のう,膵臓,十二指腸,空腸,回腸,盲腸,結腸,直腸,頭部(鼻腔,副鼻腔,舌,口腔及び中耳を含む),咽頭,喉頭,気管,肺(気管支を含む),腎臓,膀胱,精巣,精巣上体,前立腺,精のう,凝固腺,卵巣,子宮(頸部を含む),膣,眼球,ハーダー腺,下腿三頭筋,皮膚(腰背部),乳腺(腹部,雌のみ),肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

統計学的有意差の認められた所見を表5に示す。

800 ppm 群において検体投与による変化が雌雄の肝臓に観察された。小葉中心帯肝細胞肥大が共通して認められ、雌では肝細胞の脂肪化を伴っていた。雄における肝臓障害の程度は雌に比しはるかに重度で、肥大した肝細胞の分布は小葉中心帯から小葉全体にびまん性に拡大し、肝細胞の単細胞壊死の頻発と肝細胞障害の2次的変化と考えられる星細胞褐色色素沈着増加の頻度が増加し、さらに、肝細胞小増殖巢(好酸性細胞)も増加していた。これらの病変は投与期間の遷延化と共に増悪する傾向を示した。雌でも星細胞褐色色素沈着増加が見られたが、その頻度は雄に比しはるかに低かった。このように肝臓障害の程度が雄において雌に比しより重度であったことは、52週後計画殺での肝臓肥大の程度でも明瞭であり、その結果を表6に示す。

表5. 統計学的有意差を示す非腫瘍性病変

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
52週計画殺動物	検査動物数		13	14	14	13	14	14	13	14
	肝臓	小葉中心帯肝細胞肥大	0	1	1	8**	0	0	0	9*
		星細胞褐色色素沈着増加	1	1	2	6**	0	0	0	0
		単細胞壊死	2	2	3	9**	0	0	0	0
	腎臓	尿管萎縮	11	8	4**	1**	2	2	0	3
	子宮	子宮腺のう胞状過形成					4	3	1	0*
大脳	石灰沈着	0	0	1	0	0	4*	1	1	
最終計画殺動物	検査動物数		31	30	28	33	33	37	41	42
	肝臓	肝細胞限局性壊死	2	3	3	3	6	2	1*	5
		小葉中心帯肝細胞肥大	2	1	2	11**	0	0	0	4
		びまん性肝細胞肥大	0	2	1	13**	0	0	0	1
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	2	8*	4	11**	1	0	0	5
		星細胞褐色色素沈着増加	4	4	4	22**	1	1	2	6
		単細胞壊死	5	10	10	29**	0	0	0	1
	検査動物数		0	0	0	0	33	37	41	42
卵巣	のう胞	-	-	-	-	25	20*	21*	29	
死亡・切迫殺動物	検査動物数		19	20	22	17	17	13	9	8
	胃 (前胃)	角化亢進	2	2	3	4	6	10*	5	3
	肝臓	星細胞褐色色素沈着増加	2	3	0	7*	0	0	0	1
全動物	検査動物数		63	64	64	63	64	61	63	64
	肺	泡沫細胞集簇	3	0	1	2	5	1	3	0*
	胃 (腺胃)	粘膜上皮過形成	7	8	9	8	7	8	1*	7
	肝臓	小葉中間帯肝細胞脂肪化	0	0	0	2	1	0	5	11**
		限局性肝細胞壊死	3	3	10*	5	11	3*	3*	7
		小葉中心帯肝細胞肥大	3	2	3	20**	0	0	0	13**
		びまん性肝細胞肥大	1	5	5	16**	0	0	0	1
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	3	10**	5	13**	2	0	0	5
星細胞褐色色素沈着増加		7	8	6	35**	1	1	2	7*	
単細胞壊死	8	14	13	41**	0	0	0	1		

統計学的有意差: *p<0.05, **p<0.01 (Fisherの直接確率計算法)

表 6. 52 週後計画殺の雌雄における肝細胞肥大の頻度と程度

所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
	0	10	150	800	0	10	150	800
検査動物数	13	14	14	13	14	14	13	14
変化なし	12	11	9	3	14	14	13	5
小葉中心帯肝細胞肥大								
+	0	1	1	4	0	0	0	9
++	0	0	0	3	0	0	0	0
+++	0	0	0	1	0	0	0	0
びまん性肝細胞肥大								
+	1	0	3	1	0	0	0	0
++	0	2	1	0	0	0	0	0
+++	0	0	0	1	0	0	0	0

程度：+ 軽度，++ 中等度，+++ 重度

表示したように肝細胞肥大の程度と肝小葉内での広がりには明らかに雄において重度であった。このように 800 ppm 群の雄では重度の肝細胞障害が持続することにより、細胞の変性・壊死が繰り返され細胞回転が上昇していたことを強く示唆していた。このことは、肝細胞腫瘍がこれらの雄で増加したこと、このような重度の肝細胞障害のなかった同群の雌および 150 ppm 以下の雌雄では増加しなかったこととよく相関していた。

150 ppm 群の雄で肝臓の限局性肝細胞壊死が、また、10 ppm 群の雄で肝臓の肝細胞小増殖巣（好酸性細胞）が増加したが、用量との相関がないこと、800 ppm 群に見られた様な他の関連病変がなかったことから偶発的変化と判断した。また、10 および 150 ppm 群の雌における限局性肝細胞壊死の減少も偶発的変化と判断した。雌の投与群の臨床症状および肉眼病理学的検査において眼の混濁の頻度が増加した。病理組織学的に本所見に一致するのは白内障と考えられるが、白内障は本系統マウスで一般的に観察される背景的病変であり老齢動物に頻発するもので、被験物質投与により眼の加齢性変化が充進し本病変の発生が増加したとも解釈される。しかし、実際の頻度は 0, 10, 150 および 800 ppm 群において最終計画殺では 14/33, 14/37, 12/41 および 19/42 例であり、全動物でも 16/64, 18/64, 13/63 および 20/64 例に観察されたが、いずれも対照群と投与群間に差は認められなかった。したがって、臨床症状および肉眼的病理学的検査の項で考察したごとく、投与群における眼の混濁は偶発的変化と考えられる。

その他認められた変化は何れも偶発的なものと考えられた。

【腫瘍性病変】

剖検所見および表 4 で示したごとく、肺および肝臓の腫瘍が雄ないし雌の投与群で対照群に比し増加し、これらの臓器で腫瘍の発生が増加したことを示唆したところから、肺および肝臓で観察された腫瘍性病変の発生頻度を表 7 に示す。

表7. 肺および肝臓の腫瘍性病変

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
		検査動物数	63	64	64	63	64	64	63	64
全動物	肺	腺腫	12	17	12	9	6	8	12	5
		腺癌	3	7	6	2	3	6	6	6
		腺腫/腺癌	13	21	16	11	8	12	16	10
	肝臓	肝細胞腺腫	19	19	12	29*	1	0	4	5
		肝細胞癌	2	3	0	5	0	1	1	0
		肝細胞腺腫/癌	20	21	12	32*	1	1	5	5
		肝芽細胞腫	0	0	0	2	0	0	0	0
		血管腫	1	0	1	1	1	1	2	2
		血管肉腫	0	0	1	0	0	0	0	1

統計学的有意差：* $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法)

表7に示すごとく、病理組織学的検査ではいずれの検査時期でも800 ppm群を含め肺腫瘍に有意な発生頻度の増加はなかった。また、特定の肺病変の頻度に検体投与の影響がみられなかったところから、これらの雌における肺腫瘍の増加は偶発的変化と判断した。また、150および800ppm群雌において肝細胞腫瘍の頻度が僅かに増加したが、対照群と比較して有意差がなく、非腫瘍性病変の項で述べたごとく800ppm群雄に認められたような重度の障害がないこと、さらに150および800ppm群の雌の生存率が対照群の33/50に対しそれぞれ41/50および42/50と高く結果的に肝細胞腫瘍の自然発生率を上昇せしめたことも考えられることから偶発的変化と判断した。800 ppm群の雄において肝細胞腺腫と肝細胞腫瘍の担腫瘍動物(肝細胞腺腫あるいは肝細胞癌のいずれかを持つ動物；肝細胞腺腫/癌)の発生頻度が増加した。これは非腫瘍性病変の項で述べたごとく、これらの動物における重度の肝臓障害が肝細胞の細胞回転を促進した結果もたらされたものと推定した。

上記の肺および肝臓以外にも表8に示すように種々の臓器に腫瘍性病変が観察されたが、いずれも対照群と投与群間に有意差を認めないかあるいは偶発的変化であった。

オキサジクロメホンをマウスに800 ppmまでの飼料中濃度で18ヶ月間(78週間)投与したところ、800 ppm群雌雄に肝重量の増加、肝臓における小葉中心帯肝細胞肥大、星細胞褐色色素沈着増加が、雄にて肝臓の腫大、腫瘤、単細胞壊死、びまん性肝細胞肥大、肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)、雌で小葉中間帯肝細胞脂肪化の発生頻度が増加した。また、800ppm群雄では、肝細胞腺腫または肝細胞腫瘍を有する動物の数が増加した。以上より、本試験における無毒性量(NOEL)を150 ppm(雄15.79 mg/kg/日、雌14.70 mg/kg/日)と判定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表8. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
52週計画殺動物	検査動物数		13	14	14	13	14	14	13	14
	造血器	悪性リンパ腫(M)	1	1	0	0	2	0	0	1
	肺	腺腫(B)	0	1	4	2	3	2	3	2
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	3	4	0	3	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	検査動物数		0	0	0	0	14	14	13	14
	子宮	内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	検査動物数		13	14	14	13	14	14	13	14
	ハーパー腺	腺腫(B)	0	2	0	0	0	0	0	0
	最終計画殺動物	検査動物数		31	30	28	33	33	37	41
造血器		悪性リンパ腫(M)	1	0	1	0	2	4	4	4
		全身性肥はん細胞腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
脾臓		血管腫(B)	0	0	0	1	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	1
肺		腺腫(B)	6	12	6	6	1	5	6	3
		腺癌(M)	3	4	3	1	2	5	4	5
		腫瘍組織なし	1	0	0	0	0	1	0	0
胃(前胃)		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓		肝細胞腺腫(B)	12	10	11	21*	0	0	4	4
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	1	2	2
		肝細胞癌(M)	2	1	0	2	0	1	1	0
		肝芽細胞腫(M)	0	0	0	2	0	0	0	0
		腫瘍組織なし	0	0	1	0	0	0	0	0
検査動物数		0	0	0	0	33	37	41	42	
膀胱		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数		31	30	28	33	0	0	0	0	
精巣		腺腫(B)	1	0	1	0	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
		腫瘍組織なし	0	1	0	0	-	-	-	-
精巣上体		組織球性肉腫(M)	0	0	0	1	-	-	-	-
検査動物数		0	0	0	0	33	37	41	42	
卵巣		黄体腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1
	腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0	
	のう状腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
子宮	内膜ポリープ	-	-	-	-	1	0	0	0	
	血管腫	-	-	-	-	0	1	1	0	
	平滑筋腫	-	-	-	-	1	0	1	1	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	2	1	

統計学的有意差: * $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法)

表8. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
最終計画殺動物	検査動物数		31	30	28	33	33	37	41	42
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	1	0
	副腎	△細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	検査動物数		0	0	1	0	0	2	1	1
	骨格筋	軟骨腫(B)	-	-	0	0	0	1	0	0
	検査動物数		0	0	0	0	1	0	0	1
	骨格筋(その他)	組織球性肉腫(M)	0	-	-	-	0	-	-	1
	検査動物数		31	30	28	33	33	37	41	42
	ハーダー腺	腺腫(B)	1	0	0	2	2	0	1	1
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		0	0	0	0	33	37	41	42
	皮膚	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
検査動物数		0	0	0	0	2	4	0	3	
腹腔	骨肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	-	0	
死亡・切迫殺動物	検査動物数		19	20	22	17	17	13	9	8
	全身	全身性組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	造血器	骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫(M)	3	5	1	1	3	2	2	1
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	腺腫(B)	6	4	2	1	2	1	3	0
		腺癌(M)	0	3	3	1	1	1	2	1
	胃(前胃)	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃(腺胃)	骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腸	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	4	5	1	5	1	0	0	1
		血管腫(B)	1	0	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	0	2	0	3	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1
脾臓	島細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	

統計学的有意差: * $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表8. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
死亡・ 切迫殺動物	検査動物数		19	20	22	17	0	0	0	0
	精巣上体	神経鞘腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
	検査動物数		0	0	0	0	17	13	9	8
	卵巣	腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	1
	子宮	内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	2	1	1	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	1	0
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	2	0	0	0
		悪性顆粒細胞腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	検査動物数		19	20	22	17	17	13	9	8
	下垂体	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	大脳	悪性膠腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨(脊椎)	骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	検査動物数		0	0	1	1	1	0	0	0
	骨(その他)	骨腫(B)	-	-	1	0	0	-	-	-
	検査動物数		1	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋(その他)	血管肉腫(M)	1	-	-	-	-	-	-	-
	検査動物数		19	20	22	17	17	13	9	8
	ハーダー腺	腺腫(B)	0	1	0	1	1	1	0	0
	検査動物数		1	1	0	0	0	0	0	0
	耳介	乳頭腫(B)	1	0	-	-	-	-	-	-
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	-	-	-	-	-	-
	検査動物数		19	20	22	17	17	13	9	8
	皮膚	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	検査動物数		0	0	0	0	17	13	9	8
	乳腺	乳腺癌(M)	-	-	-	-	1	3	1	0
		腺表皮癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
	検査動物数		0	0	1	1	0	0	0	0
腹腔	血管腫(B)	-	-	0	1	-	-	-	-	

統計学的有意差: * $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法)

表8. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
全動物	検査動物数		63	64	64	63	64	64	63	64
	全身	全身性組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	造血器	骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫(M)	5	6	2	1	7	6	6	6
		全身性肥はん細胞腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	1	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	1
	肺	腺腫(B)	12	17	12	9	6	8	12	5
		腺癌(M)	3	7	6	2	3	6	6	6
		腫瘍組織なし	1	0	0	0	0	1	0	0
	胃(前胃)	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	胃(腺胃)	骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腸	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	19	19	12	29*	1	0	4	5
		血管腫(B)	1	0	1	1	1	1	2	2
肝細胞癌(M)		2	3	0	5	0	1	1	0	
肝芽細胞腫(M)		0	0	0	2	0	0	0	0	
血管肉腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	1	
全動物	検査動物数		63	64	64	63	64	64	63	64
	肝臓(つづき)	腫瘍組織なし	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	島細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	移行上皮乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	検査動物数		63	64	64	63	0	0	0	0
	精巣	腺腫(B)	1	0	1	0	-	-	-	-
		間細胞腫(B)	0	1	0	0	-	-	-	-
		腫瘍組織なし	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	神経鞘腫(B)	0	0	0	1	-	-	-	-
組織球性肉腫(M)		0	0	0	1	-	-	-	-	
検査動物数		0	0	0	0	64	64	63	64	
卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	1	1	
	のう状腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	0	1	
	血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0	
子宮	内膜ポリープ(B)	-	-	-	-	3	2	1	0	
	血管腫(B)	-	-	-	-	1	1	2	0	
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	3	0	1	1	
	悪性顆粒細胞腫(M)	-	-	-	-	1	0	0	0	
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	2	1	

統計学的有意差: *, p<0.05 (Fisherの直接確率計算法)

表8. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	臓器	所見/用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	10	150	800	0	10	150	800
全動物	検査動物数		63	64	64	63	64	64	63	64
	下垂体	腺腫(B)	0	1	0	0	0	2	1	0
	副腎	△細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	大脳	悪性膠腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	検査動物数		63	64	64	63	64	64	63	64
	骨(脊椎)	骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	検査動物数		0	0	2	1	1	3	1	1
	骨(その他)	骨腫(B)	-	-	1	0	0	0	0	0
		軟骨腫(B)	-	-	0	0	0	1	0	0
	検査動物数		1	0	0	0	1	1	1	1
	骨格筋(その他)	血管肉腫(M)	1	-	-	-	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	-	-	-	0	0	0	1
	検査動物数		63	64	64	63	64	64	63	64
	ハーダー腺	腺腫(B)	1	3	0	3	3	1	1	1
	検査動物数		1	2	0	0	0	0	0	0
	耳介	乳頭腫(B)	1	0	-	-	-	-	-	-
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	-	-	-	-	-	-
	検査動物数		63	64	64	63	64	64	63	64
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0
		組織球性肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		0	0	0	0	64	64	63	64
	乳腺	乳腺癌(M)	-	-	-	-	1	3	1	0
		腺表皮癌(M)	-	-	-	-	1	0	0	0
検査動物数		0	0	2	1	5	6	2	4	
腹腔	血管腫(B)	-	-	0	1	0	0	0	0	
	骨肉腫(M)	-	-	0	0	0	1	0	0	
良性腫瘍数		37	43	29	45	24	17	26	20	
悪性腫瘍数		14	18	13	13	17	25	18	16	
腫瘍総数		51	61	42	58	41	42	44	36	
担良性腫瘍動物数		30	32	25	39	20	15	23	16	
担悪性腫瘍動物数		14	17	11	12	16	21	18	14	
担腫瘍動物数		36	38	32	44	30	28	36	25	

統計学的有意差: * $p < 0.05$ (Fisherの直接確率計算法)

イヌを用いた 52 週間強制経口投与による慢性毒性試験

(資料 19)

試験機関:

報告書作成年:1998 年[GLP 対応]

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、約 8 ヶ月齢、1 群雌雄各 4 匹
投与開始時体重範囲; 雄 7.8~9.6kg、雌 6.3~8.6kg

試験期間: 52 週間(1996 年 12 月 18 日~1997 年 12 月 17 日)

投与方法: 被験物質を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、毎日 1 回、52 週間、胃ゾンデを用いて投与した。投与液は、1 週間に 1 回調製した。対照群は溶媒のみを投与した。

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 2 回観察した。

投与期間中に死亡した動物はなかった。対照群を含め嘔吐、吐出が認められた。また、投与群に一過性の自発運動の低下及び異常呼吸が数例みられたが、いずれも検体の投与によるものではなく、強制経口投与に起因する局所刺激によるものと考えられた。

体重変化; 毎週 1 回全動物の体重を測定した。

用量	雄			
	0	5	50	500
投与前~53 週の体重変化(kg)	4.0	4.4	4.5	2.2**

** p<0.01 (t-test 申請者注)

500ppm 群雄において体重増加量が抑制された。

摂餌量; 毎日 1 回給餌し、残量との差から摂餌量を毎日測定した。

いずれの投与群にも検体投与による摂餌量の変化は認められなかった。

眼科学的検査; 投与開始前、投与開始後 26 および 52 週目の 3 回全動物の視覚反射並びに検眼鏡による検査を行った。

いずれの投与群にも検体投与による変化は認められなかった。

血液学的検査; 投与開始前、投与開始後 13、26 および 52 週目の 4 回全動物の頭側または桡側皮静脈から採血し、適切な抗凝固剤を加えた血液を用いて以下の検査を行った。なお、採血時には前夜から少なくとも 14 時間絶食させた。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、ヘマクリット値、平均赤血球血色素濃度、平均赤血球血色素量、血小板数、白血球数、白血球百分比、網赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン
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	雄								
	5			50			500		
投与量(mg/kg/day)	5			50			500		
検査時期(週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
赤血球数							↓80	85	87
ヘモグロビン濃度							↓84	88	88
ヘマクリット値							↓84	87	89

↑ ↓ : p < 0.05 (Dunn の検定)

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

500mg/kg/day 投与群雄で 13 週時に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマクリット値の低下が認められたが、これらの数値は投与開始前の値に極めて近く、検体投与による影響とは考えられない。

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。

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、コレステロール、トリグリセライド、アルカリホスファターゼ、ASAT、ALAT

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。

検査項目	検査時期(週)	投与量 (mg/kg/day)					
		雄			雌		
		5	50	500	5	50	500
カルシウム	13	↓94			97		
総蛋白	13	↓90					
	26	↓86					
	52	↓87					
アルブミン	13	↓86			↓91		
ALAT	13	↓50					
コレステロール	13	90			↓66		
	26	77			77		
	52	73			64		
アルカリホスファターゼ	13	247			↑321		
	26	↑418			↑309		
	52	↑211			↑370		
クレアチン	26	↓83					

↑ ↓ : p < 0.05 ↑ ↓ : p < 0.01 (Dunn の検定)

表中の数値は変動の日安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

500mg/kg/day 投与群雌雄でいずれの検査時期においても総コレステロール値の低下傾向およびアルカリホスファターゼ活性の増加を示し、検体投与に関連した変化であると考えられた。その他、500mg/kg/day 投与群雌雄で 13 週時にカルシウムおよびアルブミンの軽度な低下が認められたが、経時的な変化ではなく、対照群でも投与前の値と比較して同様に減少しており、検体投与による影響とは考えられなかった。

500mg/kg/day 投与群雄でいずれの検査時期においても総蛋白の軽度な減少が認めら

れたが、これらの値は投与前の値と極めて近く、検体投与による影響とは考えられなかった。また、500mg/kg/day 投与群雄で 26 週時にクレアチニンの軽度な低値および 50mg/kg/day 投与群雄で 13 週時にアラニアミトランスフェラーゼ活性の低下が認められたが、前者は投与前に比べ高く、後者は用量相関性がないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

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測定した。
 外観、色調、尿量、pH、比重、グルコース、糖、ケトン体、ビリルビン、硝酸塩、
 潜血、ウルビリノーゲンおよび尿沈渣

すべての尿検査項目において、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量：投与終了後、全動物の体重を測定し、麻酔下で放血致死させた後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。
 副腎、脳、腎、肝、卵巣、精巣、甲状腺および上皮小体

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		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		5	50	500	5	50	500
体重		103	106	85	102	106	102
肝	実重量				90	110	135
	対体重比				88	104	↑131

↑ ↓ : p < 0.05 (Dunnnett の検定)

表中の数値は変動の目安として群平均値の対照群に対する変動率(%)を表したもの

500mg/kg/day 投与群雌で肝重量の増加が認められ、対体重比では統計学的に有意に増加しており、検体の投与による影響と考えられた。それ以外の臓器には影響がなかった。

肉眼的病理検査：すべての動物について剖検を行った。
 検体投与に関連した肉眼的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

病理組織学的検査：剖検時にすべての動物から以下の臓器・組織を摘出し、10%緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、HE 染色した後鏡検した。
 肉眼的異常部位、副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、
 大腿骨および関節、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺および気管支幹、
 リンパ節、乳腺、食道、視神経、卵巣、輸卵管、膵臓、胸骨および骨髄、胃、
 精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣

観察された病理組織学的所見およびその発生数を次頁に示した。
 認められた変化は、一般的にビーグル犬で見られる自然発生的な変化であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

以上の結果から、本検体の 52 週間強制経口投与による犬慢性毒性試験における影響として、500mg/kg/day 投与群雌雄での総コレステロール値の軽度ないし中等度の低下、アルカリホスファターゼ活性の中等度ないし高度の上昇、同群雄での体重増加抑制および同群雌での相対肝重量の高値がみられたことにより、本試験における無毒性量および無作用量はいずれも雌雄とも 50mg/kg/day 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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器組織	病理組織学的検査								
	性	雄				雌			
	投与量(mg/kg/day)	0	5	50	500	0	5	50	500
腸間膜リンパ節	反応性リンパ節	3	4	4	3	3	4	3	4
	組織球増生		1	1	2		2	1	4
	洞出血	1	2	1	1		1		
	皮膜繊維化	1							
肝	単核細胞浸潤					1	1		
	肝細胞空砲化					1		1	2
	髓外造血							1	
乳腺	発情休止期					1			
	発情前期					1		1	
	発情後期					2	4	3	4
耳下腺	間質単核細胞湿潤	1		1				2	
下顎	間質単核細胞湿潤		1		1	2		1	
下垂体	発生過程遺残のう胞	1	3	1	3	2	2	2	2
子宮	発情休止期					1			
	発情前期					1		1	
	発情後期					2	4	3	4
卵巢	発情休止期					1			
	発情前期					1		1	
	発情後期					2	4	3	4
	卵巢のう腫					1			
脾	皮膜下血腫	2	1		1	1	2	1	2
胸腺	隣接組織出血	1							
	のう胞		1	2			1	1	
	退縮			1				1	
肺及び気管支幹	組織球増生	3	1	1	3	2	1		3
	慢性間質性肺炎		1	1	2				3
	うっ血							1	
	気管支炎			1					
	胚胞中隔繊維化	1							
前立腺	間質単核細胞浸潤		2						
腎	間質単核細胞浸潤	1				1			
	尿細管拡張				1				1
下顎リンパ腺	反応性リンパ節	4	4	4	4	4	4	4	4
	組織球増生	3	2	2	2	1	1	1	3
甲状腺	ろ胞間腺腫症	3			2	4	2	2	2
	ろ胞のう腫				1				
	異所性胸腺			1					
上皮小体	のう胞			1			3	1	2
胸リンパ腺	洞出血	1			2		1		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

ラットを用いた繁殖試験

(資料 20)

試験機関:

報告書作成年: 1997 年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験動物: SD 系ラット, 1 群雌雄各 28 匹, 投与開始時 6 週齢

投与期間: F0 世代; 投与開始から F1 児離乳までの 17 週間, F1 世代; 離乳時から F2 児離乳までの 18 週間。 (1996 年 7 月 5 日 ~ 1997 年 3 月 28 日)。

投与方法: 検体を 25, 500 および 2500 ppm の濃度で基礎飼料に混合し, 自由に摂取させた。

方法および試験項目: 概要を, 表 1 に示す。

一般状態および死亡;

すべての動物の一般状態と生死を試験期間中毎日 2 回観察した。また, 一般状態の詳細な観察を毎週 1 回行った。

交配および妊娠の確認;

雌雄の動物を 1:1 で 1 週間同居させ, 毎朝膣栓および陰垢中の精子の有無を調べ, その存在により交尾が行われたものと判断し, その日を妊娠 0 日とした。この期間中に交尾の認められなかった雌については, 2 日間の休養の後に既に交尾の確認された雄とさらに 2 週間同居させた。

妊娠は、出産の有無および剖検時に着床痕の有無を調べることにより確認した。

繁殖性に関する指標；

繁殖期間中の観察に基づき、次の指標を算出した。

受胎率＝妊娠雌数または雌を妊娠させた雄の数／交配動物数

出産率＝生存児を出産した雌の数／妊娠雌数

出生率＝総出産児数(生存児と死亡児の合計)／着床痕数

生存出生率＝哺育0日における生存児数／総出産児数

生存率＝哺育4日における生存児数／哺育0日における生存児数

離乳率＝哺育21日における生存児数／哺育4日における生存児数

総生存率＝哺育21日における生存児数／総出産児数

臓器重量； すべての親動物と1群当たり10匹の離乳児について、以下の臓器の重量を測定した。

雄；脳、肝臓、精巣、精巣上体、精囊および前立腺

雌；脳および肝臓

病理学的検査；

すべてのF0およびF1親動物を、屠殺時に剖検した。

すべてのF0およびF1親動物の肝臓を、病理組織学的に検査した。さらに、対照群と高用量群の動物については、脳、下垂体、および生殖器官(雄については精巣、精巣上体、精囊および前立腺、雌については卵巣、子宮および子宮頸部)の病理組織学的検査も実施した。

結 果： 概要を、表2に示す。

親動物の一般状態には、いずれの世代においても検体投与に関連した変化はみられなかった。また、各投与群における親動物の体重、体重増加量および摂餌量は、いずれも試験期間を通じて対照群におけるそれらの値とほぼ同じであった。

親動物に対する検体投与の影響は、肝臓にのみ認められた。重量に関しては、500 ppm 投与群のP世代の雄の絶対および補正重量とF1世代の雌雄の補正重量、ならびに2500 ppm 投与群のPおよびF1両世代の雌雄の絶対および補正重量が、それぞれ対照群の値より統計学的に有意に高かった。また、病理組織学的検査では、500 ppm 投与群の雄と2500 ppm 投与群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大の出現頻度がいずれの世代においても有意に上昇した。

親動物の繁殖能力に及ぼす検体投与の影響はいずれの世代においても認められず、各投与群における親動物の繁殖に関する各指標(受胎率、妊娠期間、出産率、産児数および出生率)には、対照群におけるこれらの値との間で統計

学的に有意な差はみられなかった。

F1 および F2 児動物の生存率と体重には、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

対照群を含む各群から雌雄それぞれ 10 匹の離乳児を無作為に選抜して臓器重量を測定したところ、検体投与の影響と思われる肝臓重量の増加が、500 および 2500 ppm 投与群で観察された。

肝臓の補正重量の有意な増加は、低用量群(25 ppm 投与群)の F2 雄離乳児にも認められた。しかし、この投与群における F1 離乳児の雌雄と F2 雌離乳児にはこのような変化が認められておらず、対照群の F2 雄離乳児 10 匹中 2 匹の体重が著しく高かったために対照群の値(肝臓の補正重量)が偶然低くなった可能性があること、および各世代の親並びに離乳児の雌雄の肝臓重量についてそれぞれ独立に統計学的に解析を行っていることを考慮し Bonferroni の調整をした場合統計的有意差は何れにも認められないこと*を考慮すると、低用量群の F2 離乳児にみられた肝臓の補正重量の増加は偶発的な変動であると判断された。

親動物に対する影響として、500ppm 以上の投与群雌雄で肝重量の増加、500ppm 以上の雄および 2500ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の増加が認められた。児動物に対する影響として、500ppm 以上の投与群で離乳児の肝重量が増加した。以上の結果から、25 ppm の用量(F0;雄 2.2mg/kg/日、雌 2.3mg/kg/日、F1;雄 2.4mg/kg/H、雌 2.7mg/kg/日)は親および児動物に対する無毒性量であると判断される。繁殖性に関する影響は最高用量の 2500ppm でも認められなかった。

*:補遺 41 ラットにおけるオキサジクロメホンの繁殖試験 肝臓重量に関する統計分析参照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1. 試験の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F0	育成(10)		動物の一般状態を毎日観察。 体重および摂餌量を週1回測定。
	交配(3)	雌雄 1:1 で同居させ、交尾が確認されるまで同居を継続。膣栓または膣垢中の精子の有無により交尾を確認。交尾確認日を妊娠 0 日とした。	雌の膣垢観察を交尾が認められるまで継続することにより、性周期を観察。
	妊娠(3)		体重(妊娠 0, 7, 14 および 20 日)および摂餌量(妊娠 0-7, 7-14 および 14-20 日)を測定。
	出産	出産確認日を哺育 0 日とした。	出産児、生存児および死産児の性と数を記録。
	哺育(3)	哺育 1-4 日に生存児数を数える時、性、外表奇形の有無および乳汁摂取の有無を観察。 死亡児についても同様に観察。	生存児数を、哺育 1-4 日の毎日、7, 14 および 21 日に記録。 哺育児体重を、哺育 1, 7, 14 および 21 日に測定。
F0/F1	離乳	F1 親動物として、各群雌雄それぞれ 24 匹を選抜。 選抜されなかった離乳児を屠殺。 哺育児の離乳後、すべての親動物を屠殺。	すべての親動物の剖検、臓器重量測定および肝臓の組織学的検査。 対照群と高用量群の親動物の組織学的検査(脳、下垂体および生殖器官)。 各群雌雄それぞれ 10 匹の離乳児について、臓器重量測定。
F1	育成(11)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	交配(3)		
	妊娠(3)		
	出産		
	哺育(3)		
F1/F2	離乳	すべての離乳児と親動物を屠殺。	(F0 世代に準ずる)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 試験結果の概要

世 代		親:F0				親:F1				児:F2							
投与量(ppm)		0	25	500	2500	0	25	500	2500	0	25	500	2500				
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24	24	24	24	24				
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24	24	24	24	24				
親	一般状態	—				検体投与に関連した異常はみられなかった。				—				検体投与に関連した異常はみられなかった。			
	死亡	雄															
	雌																
	体重増加量 (試験期間中)	雄															
	(g)	(育成期間中)	雌														
	(妊娠期間中)	雌															
	最終体重 (哺育 21 日)	雌															
	総摂餌量 (0-10 週)	雄															
	(g)	(14-17 週)	雄														
	(育成期間中)	雌															
	(妊娠期間中 ^a)	雌															
	(哺育期間中 ^a)	雌															
	動物	検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	2.2	41	204	—	2.4	48	248	—	2.4	48	248		
雌		—	2.3	46	232	—	2.7	54	270	—	2.7	54	270				
受胎率(%)		雄	86	89	89	86	100	75	88	96	100	75	88	96			
雌		93	100	96	100	100	96	100	100	100	96	100	100				
出産率(%)			100	100	100	96	96	100	100	100	96	100	100	100			
妊娠期間(日)			21.8	21.6	21.7	22.0	21.9	22.0	21.9	21.8	21.9	22.0	21.9	21.8			
着床数			16.6	15.4	16.5	15.4	15.9	15.9	16.4	16.1	15.9	15.9	16.4	16.1			
剖検所見			—	検体投与に関連した異常はみられなかった。				—	検体投与に関連した異常はみられなかった。								
臓器重量		肝臓	絶対重量	雄	21.36	21.87	23.65*	24.32†	21.61	22.90	23.19	25.82†	21.61	22.90	23.19	25.82†	
			(g)	雌	17.30	17.20	18.08	18.91*	15.76	17.09	17.02	18.79†	15.76	17.09	17.02	18.79†	
		補正重量	雄	21.33	22.21	23.62‡	24.03‡	21.90	22.24	24.02*	25.37†	21.90	22.24	24.02*	25.37†		
			(g)	雌	17.39	17.04	17.91	19.16†	16.08	16.10	17.50*	19.02†	16.08	16.10	17.50*	19.02†	
		その他	雄	—	検体投与に関連した異常はみられなかった。				—	検体投与に関連した異常はみられなかった。							
	雌	—	検体投与に関連した異常はみられなかった。				—	検体投与に関連した異常はみられなかった。									
病理所見	小葉中心性肝細胞肥大	雄	4/28	1/28	14/28†	20/28‡	1/24	2/24	15/24†	17/24†	1/24	2/24	15/24†	17/24†			
		雌	0/28	0/28	0/28	15/28‡	0/24	0/24	0/24	18/24‡	0/24	0/24	0/24	18/24‡			
	その他	雄	—	検体投与に関連した異常はみられなかった。				—	検体投与に関連した異常はみられなかった。								
雌	—	検体投与に関連した異常はみられなかった。				—	検体投与に関連した異常はみられなかった。										
児	出産児数		15.0	14.3	14.4	13.8	14.2	14.5	14.3	14.5	14.2	14.5	14.3	14.5			
	性比(%雄) ^a		45.0	42.3	55.2	48.7	49.5	51.1	53.8	50.1	49.5	51.1	53.8	50.1			
	出生率(%)		91	93	89	90	90	91	90	89	90	91	90	89			
	生存出生率(%)		96	98	99	97	93	98	95	98	93	98	95	98			
	生存率(%, 哺育 0-4 日)		91	92	94	92	85	83	83	89	85	83	83	89			
	離乳率(%, 哺育 4-21 日)		96	96	99	97	97	99	97	99	97	99	97	99			
	総生存率(%, 哺育 0-21 日)		86	86	92	87	78	81	78	87	78	81	78	87			

a: 申請者が算出した。

*, † および ‡: 対照群の値に比して, それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ および $p < 0.001$ で統計学的に有意。

統計学的分析は, 臓器重量については一元分散分析法と共分散分析法, 病理所見の出現頻度については Fisher の直接確率計算法を用いて実施した。

空欄: 異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

世 代				親:F0		児:F1		親:F1		児:F2		
投与量(ppm)				0	25	500	2500	0	25	500	2500	
動物数			雄	28	28	28	28	24	24	24	24	
			雌	28	28	28	28	24	24	24	24	
児 動 物	体重(g)	哺育1日	雄									
			雌									
		哺育4日	雄									
			雌									
		哺育7日	雄									
			雌									
	哺育14日	雄										
		雌										
	臓器重量	肝臓 (n=10)	絶対重量 (g)	雄	3.79	3.78	4.21	4.41	3.76	4.25	4.21	4.61†
				雌	3.60	3.65	3.72	3.74	3.26	3.63	4.02†	4.08†
臓器重量	その他	補正重量 (g)	雄	3.89	3.72	4.10	4.50†	3.82	4.15*	4.17*	4.69†	
			雌	3.50	3.43	3.79*	4.01†	3.48	3.45	3.82*	4.24†	
物	その他		雄	—	検体投与に関連した異常はみられなかった。			—	検体投与に関連した異常はみられなかった。			
			雌	—				—				

*, † および ‡: 対照群の値に比して, それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$ および $p < 0.001$ で統計学的に有意。
 統計学的分析は, 臓器重量については一元分散分析法と共分散分析法, 病理所見の出現頻度については Fisher の直接確率計算法を用いて実施した。
 空欄: 異常なし

ラットにおける催奇形性試験

(資料 21)

試験機関:

報告書作成年:1995年 [GLP 対応]

検体純度:

試験動物: CD系妊娠ラット(10~11週齢)、開始時体重範囲 222~272g、1群 22匹

試験期間: 交配開始から帝王切開終了までの期間 25日間
(1993年12月14日~1994年1月7日)

投与方法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して、100、300および1000 mg/kgの用量で妊娠6日から15日(精子または胎栓発見日を妊娠0日とした)までの10日間、10 ml/kgの投与用量で毎日1回強制経口投与した。なお、対照群の動物には、0.5%メチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。

投与用量設定根拠;

試験項目:

親動物: 臨床症状を毎日観察し、体重は妊娠0、3、6~16、18および20日に、摂餌量と摂水量は妊娠0~2、3~5、6~8、9~11、12~15、16~17および18~19日にそれぞれ測定した。妊娠6日の体重を基準にして、体重増加量を求めた。妊娠20日に帝王切開して、黄体数、着床数、吸収数および生存胎児数を数えた。黄体数と着床数から着床前胚損失率を、着床数と生存胎児数から着床後胚損失率をそれぞれ求めた。

生存胎児: 雌雄を判別後体重と胎盤の重量を測定した。外表異常を調べた後に、各腹の約半数の胎児について骨格異常の有無を検査し、残りの胎児は、ブアン固定してWilson法による内臓検査を行った。

試験結果: 概要を次頁の表に示した。

親動物: 1000 mg/kg投与群で投与開始後数日間体重増加量および摂餌量が有意に低下し摂水量が低下の傾向をしめした。300 mg/kg投与群の妊娠7日の体重増加量にも有意な低下が認められたが、極めて軽度であり(対照群の増加量10gに対して7g)、1日だけの変化に過ぎないことから毒性学的に意義はないと判断した。

胎児: 着床数、吸収数、着床前および着床後胚損失率、胎児および胎盤重量、および性比に検体投与の影響はみられなかった。群平均胎児重量は1000mg/kg投与群でやや低かつ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

たが、主に2腹において平均胎児重量が低かったことによるものであり、全てのデータが背景データの範囲内であったため投与の影響とはしなかった。また、1000 mg/kg 投与群の着床後胚損失率は7.0%であり、対照群の3.7%に比べてやや高いようにみえたが、この高値は22腹中3腹の値が少し高かったことによるもので、統計学的に有意な差ではなかった。また、試験に用いた系統のラットにおける背景データの平均値(56試験)が5.9%(2.3~9.8%)であることと併せて考え、異常値ではないと判断した(申請者注)。奇形学的検査でも、検体投与に関連すると考えられる奇形または変異の増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与したときの親動物における無毒性量は300 mg/kg、胎児における無毒性量は最高用量の1000 mg/kgと判断される。なお、最高用量の1000mg/kgでも催奇形性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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果:

投与群(mg/kg/日)		対照	100	300	1000
1群当りの動物数		22	22	22	22
親動物	不妊雌数	0	0	1	0
	死亡雌数	0	0	0	0
	生存胎児が得られた雌数	22	22	21	22
	臨床症状	検体投与に関連する異常なし			
	体重増加量 (g)				
	妊娠 6 日				
	妊娠 7 日	10	7	7*	1***
	妊娠 8 日	16	14	15	9***
	妊娠 9 日	21	21	23	17*
	妊娠 10 日				
妊娠 11 日					
妊娠 12 日					
妊娠 13 日					
妊娠 14 日					
妊娠 15 日					
妊娠 16 日					
妊娠 18 日					
妊娠 20 日					
動物	摂餌量 (g/匹/日)				
	妊娠 0~2 日				
	妊娠 3~5 日				
	妊娠 6~8 日	29±3	30±3	29±3	27±2**
	妊娠 9~11 日				
	妊娠 12~15 日				
	妊娠 16~17 日				
妊娠 18~19 日					
剖検所見	摂水量 (ml/匹/日)				
	妊娠 0~2 日				
	妊娠 3~5 日				
	妊娠 6~8 日				
	妊娠 9~11 日				
	妊娠 12~15 日				
	妊娠 16~17 日				
妊娠 18~19 日					
剖検所見		検体投与に関連する異常なし			
着床所見	黄体数	18.0±2.2	18.0±2.0	17.9±1.4	18.1±1.2
	着床数	17.0±1.7	16.8±1.9	17.2±1.3	16.8±2.2
	着床前胚損失率(%)	5.8	6.8	3.7	7.3
	吸収数	0.64±0.80	0.64±0.80	0.76±0.87	1.18±1.09
	生存胎児数	16.4±1.9	16.2±2.1	16.5±1.4	15.6±3.0
	着床後胚損失率(%)	3.7	3.8	4.4	7.0

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (t-test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)	対照	100	300	1000
体重(g) 雄	3.79±0.07	3.79±0.11	3.75±0.06	3.70±0.08
雌	3.63±0.08	3.62±0.07	3.57±0.06	3.50±0.08
胎盤重量(g)	0.52±0.01	0.51±0.02	0.49±0.01	0.52±0.02
性比(%雄胎児)	54	47	50	50
外表奇形 %				
検査胎児数(腹数)	361(22)	356(22)	347(21)	344(22)
浮腫		1.7(1)		
ドーム状頭部				0.3(1)
口蓋裂		0.3(1)		
両側前肢彎曲		2.5(2)		
両側後肢彎曲		0.8(1)		
うずくまり姿勢		2.5(2)		
腹壁破裂	0.3(1)			
体型小型(2.80g 以下)	0.6(2)	1.7(3)	0.3(1)	2.3(2)
体型大型(4.10g 以上)	7.8(11)	11.8(14)	4.6(5)	4.7(6)
内臓奇形 %				
検査胎児数(腹数)	174(22)	172(22)	169(21)	166(22)
頭部				
口蓋裂		0.6(1)		
片側巨人眼球症				1.2(2)
片側無眼球症	0.6(1)			
内水頭症	0.6(1)	1.2(1)		
胸部/腹部				
甲状腺片側葉の欠損		1.2(1)		
食道後右鎖骨下動脈			0.6(1)	
心室中隔欠損				0.6(1)
片側腎乳頭欠損	1.1(2)		0.6(1)	1.2(2)
両側腎乳頭欠損	0.6(1)			
片側尿管	4.6(5)	2.9(4)	5.3(6)	2.4(4)
両側尿管	1.7(3)		1.2(2)	0.6(1)
四肢/その他				
皮下浮腫		1.7(2)		1.8(1)
内臓変異 %				
検査胎児数(腹数)	174(22)	172(22)	169(21)	166(22)
頭部				
舌/口腔/鼻咽頭に血液	0.6(1)	0.6(1)	0.6(1)	
大脳半球視床間の出血			0.6(1)	
脳柔膜間の出血	0.6(1)		1.2(2)	1.2(2)
胸部/腹部				
気管内に血液	3.4(4)	1.7(3)	1.2(2)	1.2(2)
胸部リンパ管血液充満	2.3(4)	1.7(3)	1.8(2)	
無名動脈欠損			0.6(1)	
出血性心膜腔液	5.7(5)	2.9(4)	1.8(2)	3.0(4)
肝臓出血	12.1(12)	1.7(1)	11.2(10)	7.2(7)
肝臓過剰分葉	13.8(15)	19.8(16)	15.4(16)	17.5(16)
限局性腹腔内出血	1.1(2)	1.2(2)	1.8(3)	1.2(2)
出血性腹膜腔液		2.3(3)		1.2(2)
腎臓/副腎偏位	2.3(4)	1.2(1)	0.6(1)	1.2(2)
腎臓後端の偏位			1.2(2)	
精巣偏位	4.1(3)	9.1(6)	6.8(6)	6.7(3)

数字(): 検査胎児中の発生頻度%(腹数)

* p<0.05, **p<0.01 (t-test)

空欄: 異常なし

胎児の外表面、内臓及び骨格所見は、奇形と変異に分類して示した(申請者)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)	対照	100	300	1000
胎児				
内臓変異 % ー 続き				
検査胎児数(腹数)	174(22)	172(22)	169(21)	166(22)
胸部/腹部				
膀胱拡張		1.2(2)		
尾端部糸状				0.6(1)
四肢/その他				
後肢筋内出血	1.1(2)			2.4(2)
皮下出血:鼻部				1.2(2)
頭部	0.6(1)	0.6(1)	0.6(1)	1.2(2)
顎		0.6(1)		1.8(2)
顔部	1.1(2)	1.2(2)	0.6(1)	1.8(3)
肩甲部	4.6(6)	5.2(4)	7.1(9)	5.4(4)
胸部	1.1(2)	1.2(2)	0.6(1)	3.0(5)
前/後肢	6.3(5)	5.8(8)	5.9(7)	4.8(6)
腹部	2.3(2)	1.2(2)	1.8(2)	2.4(2)
骨格奇形 %				
検査胎児数(腹数)	187(22)	184(22)	178(21)	178(22)
頭部				
上顎骨不完全,短縮, 上顎の軽度短縮				0.6(1)
胸骨/肋骨				
第1胸骨分節裂	0.5(1)	1.1(2)	0.6(1)	
第3~5胸骨分節癒合		1.1(1)		
体軀短縮と前肢彎曲 を伴う肋骨肥厚		2.7(2)		
四肢/骨盤帯				
異なる仙椎と関節した ことによる骨盤,腸 骨の非対称	1.6(2)	1.6(2)		
左肩甲骨内角の欠如		0.5(1)		
骨格変異 %				
検査胎児数(腹数)	187(22)	184(22)	178(21)	178(22)
頭部				
大泉門狭小	2.7(5)	1.1(2)	2.8(3)	1.7(2)
中等度	97.3(22)	98.4(22)	96.6(21)	97.2(22)
離開		0.5(1)	0.6(1)	1.1(2)
上後頭骨不完全骨化	9.6(7)	11.4(8)	14.6(11)	11.8(6)
頭頂間骨不完全骨化	15.5(11)	19.0(13)	21.9(15)	15.7(11)
頭頂骨不完全骨化	2.1(3)	4.9(4)	3.4(4)	3.4(3)
側頭骨不完全骨化	2.7(5)	6.0(6)	5.6(4)	3.9(4)
前頭骨不完全骨化		0.5(1)	1.7(2)	0.6(1)
前頭骨の部分的未骨化		0.5(1)	0.6(1)	
口蓋骨の不完全骨化		1.1(1)		
蝶形骨基部の不完全骨化	1.6(2)	0.5(1)	1.1(2)	
蝶形骨前部の不完全骨化 または未骨化	0.5(1)	2.2(2)	2.2(3)	3.4(5)
頭頂間骨と頭頂骨間の 骨形成			1.1(2)	0.6(1)
前頭縫合離開	0.5(1)			
前頭鼻骨縫合離開	2.7(3)	3.8(4)	1.1(2)	1.7(1)
頬骨の不完全骨化		0.5(1)		
上顎骨の不完全骨化			0.6(1)	
舌骨の不完全骨化	7.0(9)	6.5(4)	4.5(7)	6.2(5)
舌骨の未骨化	6.4(7)	19.0(11)	14.0(12)	10.1(8)
切歯の1本以上の骨化	1.6(2)			1.7(3)

数字(): 検査胎児中の発生頻度%(腹数)

* p<0.05, ** p<0.01 (t-test)

空欄: 異常なし

胎児の外表,内臓及び骨格所見は,奇形と変異に分類して示した(申請者)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)		対照	100	300	1000
胎 児	骨格変異 % - 続き				
	検査胎児数(腹数)	187(22)	184(22)	178(21)	178(22)
	胸骨/肋骨				
	胸骨分節不完全骨化:				
	第1	34.8(21)	33.7(18)	28.7(18)	29.2(17)
	第2	42.2(21)	39.7(21)	45.5(20)	49.4(20)
	第3	7.0(10)	11.4(12)	16.9(14)	12.4(10)
	第4	2.7(4)	0.5(1)	1.1(2)	1.1(2)
	第5		2.2(3)		1.1(2)
	第6	0.5(1)	0.5(1)		0.6(1)
	第4 胸骨分節分枝	0.5(1)	0.5(1)		0.6(1)
	胸骨凸出		1.1(2)		
	肋骨 13/13	83.4(22)	85.3(22)	91.0(21)	88.8(22)
	13/14	8.6(12)	8.7(9)	5.6(6)	6.2(9)
	14/14	8.0(8)	6.0(6)	3.4(4)	5.1(4)
	第13 肋骨短縮				0.6(1)
	波状肋骨		0.5(1)		
	椎骨				
	第1 頸椎腹側弓の骨化	7.0(5)	2.2(3)	1.7(2)	4.5(6)
	頸椎椎体の多数の骨化	1.6(2)			
	第1 胸椎椎体の未骨化	2.1(2)	4.3(3)	2.8(3)	3.4(2)
	胸椎椎体の1個以上の 不完全骨化	8.6(12)	9.2(9)	6.7(9)	8.4(11)
	胸椎椎体の1個以上の 2分または非対称	1.1(2)	1.1(2)	0.6(1)	2.2(4)
	第6 腰椎椎弓の不完全 骨化		1.1(1)		
	第6 腰椎椎体の2分				0.6(1)
	仙椎椎弓の不完全骨化		2.2(3)	0.6(1)	0.6(1)
	仙椎前椎骨数 27		0.5(1)	0.6(1)	
	尾椎の不完全骨化、骨化 数5未満	2.1(4)	4.9(4)	1.1(1)	1.7(3)
	四肢/骨盤帯				
	中手骨/中足骨 3/4	75.9(22)	69.0(22)	72.5(21)	77.0(22)
中手骨/中足骨 4/4	23.5(18)	29.3(16)	27.0(18)	21.9(16)	
中手骨/中足骨の不完全 骨化または未骨化	1.1(2)	3.8(3)	0.6(1)	2.2(4)	
指骨の1個以上の骨化	2.1(3)	1.1(1)	1.7(3)	1.1(2)	
片側/両側恥骨の不完全 骨化または未骨化	2.7(4)	7.6(9)	1.1(2)	6.7(7)	
片側/両側坐骨の不完全 骨化	0.5(1)	1.1(2)	0.6(1)	0.6(1)	

数字(): 検査胎児中の発生頻度%(腹数)

* p<0.05, ** p<0.01 (t-test)

空欄: 異常なし

胎児の外表, 内臓及び骨格所見は, 奇形と変異に分類して示した(申請者)。

ウサギにおける催奇形性試験

(資料 22)

試験機関:

報告書作成年: 1996年 [GLP対応]

検体純度:

試験動物: ニュージーランドホワイト系妊娠雌ウサギ(16~21週齢)
開始時体重範囲 2.26-3.55kg、1群 20匹

試験期間: 人工授精開始から帝王切開終了までの40日間(1996年1月8日~2月16日)

投与方法: 検体を0.5%メチルセルロース400水溶液に懸濁して、100、300および1000 mg/kg/dayの投与用量で妊娠6日から19日(人工授精日を妊娠0日とした)までの14日間、4 ml/kgの投与容量で毎日1回強制経口投与した。なお、対照群の動物には、0.5%メチルセルロース400水溶液のみを同様に投与した。

投与用量設定根拠:

試験項目:

- 親動物; 臨床症状を毎日観察し、体重は妊娠0、6~20、24および29日に測定した。これらの測定値を用いて妊娠6日の体重値から妊娠0日の体重値を、妊娠8、11、14、17および20日の体重値から妊娠6日の体重値を、ならびに妊娠29日の体重値から妊娠20日の体重値をそれぞれ減じて体重変化を求めた。摂餌量は試験期間中毎日測定した。妊娠29日に生存している親動物をバルビツレート静脈内注射によって屠殺後帝王切開し、剖検を行った。妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数および死亡胎児数を数えた。黄体数および着床数から着床前胚損失率を、着床数および生存胎児数から着床後胚損失率を、それぞれ求めた。妊娠29日の体重値から妊娠子宮重量を減じた値を補正体重とし、妊娠29日の体重値から妊娠0日の体重値を減じ、さらに妊娠子宮重量を減じた値を補正体重変化とした。
- 生存胎児; 体重と胎盤の重量を測定し、外表および内臓異常の有無を検査するとともに、胎児の性を調べた。これらの胎児について骨格標本作製し、骨格異常について検査を行なった。

試験結果: 概要を次頁の表に示した。

親動物; 1000 mg/kg投与群で、妊娠6～8日の平均体重変化および平均摂餌量が統計学的に有意に減少した。

胎児; 着床数、吸収数、死亡および生存胎児数、着床前および着床後胚損失率、胎児および胎盤重量、および性比に検体投与の影響はみられなかった。雌胎児の胎盤重量が1000 mg/kg投与群において個々値に基づく統計検定では有意に重かった。しかし、腹ごとの平均値から群の平均値を求めた場合には有意な差はみられず、この変動は投与の影響とは考えなかった(申請者)。

奇形学的検査では、検体投与に関連すると考えられるような奇形または変異の増加は認められなかった。骨格変異のうち、第13肋骨遊離の頻度が対照群に比べて投与群でやや高かったが、背景対照データの範囲(0～12.6%)内であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの最大無作用量(NOEL)は、親動物において 300 mg/kg、胎児においては最高用量の 1000 mg/kg と判断された。最高用量の1000mg/kgでも催奇形性は認められなかった。

申請者注; 無毒性量(NOAEL)は最大無作用量と同一と判断される。

試験結果:

投与群(mg/kg/日)	対照	100	300	1000	
1群当りの動物数	20	20	20	20	
親	不妊雌数	2	2	3	0
	妊娠雌数	18	18	17	20
	死亡雌数	0	0	0	1*
	流産雌数	0	0	1	0
	帝王切開時生存妊娠雌数	18	18	16	19
	全胚子が死亡吸収した雌数	0	1	0	1
	生存胎児の得られた雌数	18	17	16	18
	臨床所見	検体投与に起因する異常は認められなかった			
動物	体重(kg)				
	妊娠0日				
	妊娠6日				
	妊娠8日				
	妊娠11日				
	妊娠14日				
	妊娠17日				
	妊娠20日				
	妊娠29日				
	体重変化(kg)				
妊娠0~6日					
妊娠6~8日	0.042±0.027	0.033±0.037	0.024±0.025	0.006±0.031**	
妊娠6~11日					
妊娠6~14日					
妊娠6~17日					
妊娠6~20日					
妊娠20~29日					
摂餌量(g/匹/日)					
妊娠1~6日					
妊娠6~8日	164.0±21.0	159.3±22.6	154.2±18.4	136.6±24.4**	
妊娠8~11日					
妊娠11~14日					
妊娠14~17日					
妊娠17~20日					
妊娠20~29日					
剖検所見	検体投与に起因する異常は認められなかった				
妊娠子宮重量 ^a (kg)	0.464±0.090	0.482±0.095	0.417±0.105	0.426±0.121	
補正体重 ^b (kg)	3.201±0.181	3.173±0.180	3.136±0.214	3.150±0.208	
補正体重変化 ^b (kg)	0.026±0.153	0.048±0.173	0.053±0.225	0.063±0.143	

* 投与ミスによって妊娠12日に死亡。

^a 平均値±標準偏差

統計手法: Durnell test または Mann-Whitney test; * P<0.05 ** P<0.01

空欄: 異常なし

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)		対照	100	300	1000	
親動物	着床	黄体数	11.4±2.2	9.9±3.0	9.9±1.7	9.6±2.3
	所見	着床数	9.2±2.1	8.9±3.2	8.4±2.7	8.0±2.5
		着床前胚損失率	15.9%	12.4%	21.8%	14.1%
		吸収数	0.56±0.86	0.67±0.69	0.75±1.29	0.74±1.28
	胎児	死亡胎児数	0.06±0.24	0.00±0.00	0.00±0.00	0.05±0.23
		生存胎児数	8.6±2.1	8.2±3.1	7.7±2.6	7.1±3.0
		着床後胚損失率	6.6%	12.3%	8.2%	14.7%
胎児	胎児体重(g)雄	37.2±6.2	37.8±5.9	36.9±6.5	38.5±5.9	
	雌	36.5±5.8	36.9±6.9	35.2±6.4	38.5±5.5	
	胎盤重量(g)雄	6.51±1.42	6.62±1.27	6.69±1.37	6.72±1.10	
	雌	6.09±1.20	6.44±1.30	6.09±1.28	6.61±1.06*	
	性比(%雄胎児)	51	50	47	43	
	外表奇形					
	検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)	
	後肢の異常弯曲(片側)	1(1)				
	外表変異					
	検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)	
	臍帯の狭窄			1(1)		
	矮小児	11(5)	6(3)	8(5)	3(3)	
	内臓奇形					
検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)		
複数の奇形を伴う部分的横隔膜ヘルニア				2(2)		
腎臓および尿管の欠損(片側)	1(1)					
肺全葉の低形成				1(1)		
左または右肺葉の低形成				1(1)		
胆嚢の低形成				2(2)		
異所性腎(片側)				1(1)		
異所性精巣(両側)				1(1)		
内臓変異						
検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)		
心嚢の拡張	1(1)					
上行大動脈および大動脈弓の拡張				1(1)		
胆嚢の拡張				1(1)		
腎盂拡張(片側)		1(1)		1(1)		
胸腺の腫大(片側または両側)	13(9)	6(4)	4(3)	11(7)		
腕頭動脈の欠損	54(15)	30(12)	21(10)	24(13)		
無名動脈の欠損		1(1)	1(1)	1(1)		
無名動脈の短縮		1(1)				
脾臓の退色				1(1)		

報告書では胎児所見を奇形、異常および変異に分類しているが、ここでは奇形と変異に大別して整理した(申請者)。

^b 全胚子が死亡吸収した雌については平均値の計算に含めていない。

平均値±標準偏差

統計手法: Dunnett test または Mann-Whitney test; * P<0.05 ** P<0.01、

胎児外表および内臓所見に関してはFisher's exact test(申請者)

空欄: 異常なし

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)		対照	100	300	1000
胎	骨格奇形 検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)
	舟状頭	1(1)			
	胸椎椎体の癒合 (胸椎椎体数4 以下)				1(1)
	四肢における複数 の奇形(肩甲 骨, 上腕骨, 尺 骨, 橈骨, 大腿 骨, 脛骨および 腓骨の弯曲)				1(1)
	鼻骨の部分的また は全面的癒合	2(2)	2(2)	6(3)	5(3)
	前頭骨の部分的癒 合	1(1)			
	頭頂間骨と頭頂骨 の部分的癒合 (片側)			1(1)	
	頭頂間骨の2分				1(1)
	舌骨角の弯曲(片 側または両側)	3(3)	3(3)	2(2)	3(3)
	胸骨の癒合(胸骨 数4以下)	2(2)	3(3)	1(1)	1(1)
	胸椎椎体の片側骨 化点(胸椎椎体 数3以下)				1(1)
	肩甲骨肩峰の弯曲 (片側/両側)	3(3)		3(2)	3(2)
	第1-4胸骨の未骨 化	1(1)			
	恥骨の未骨化(片 側)			1(1)	
児	骨格変異 検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)
	頭部前泉門の拡張		1(1)		1(1)
	鼻骨の不整(片 側)	1(1)	1(1)	2(2)	1(1)
	舌骨体の未骨化			1(1)	
	第1-4胸骨の不整 列/分岐/2 分/不整	1(1)		1(1)	3(3)
	胸骨の過剰骨化点			1(1)	
	過剰胸骨			1(1)	
	第1頸椎の未骨化			1(1)	
	胸椎椎弓の不完全 骨化(胸椎椎弓 数6以下, 片側 /両側)				2(1)
	恥骨の不完全骨化 (片側/両側)	1(1)	1(1)	2(2)	

報告書では胎児所見を奇形, 異常および変異に分類しているが, ここでは奇形と変異に大別して整理した(申請者)。

統計手法: Fisher's exact test(申請者)

空欄: 異常なし

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)	対照	100	300	1000
骨格変異(続き)				
胎				
検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)
第1中手骨の未骨化(片側/両側)	8(5)	9(3)	11(5)	6(3)
縫合骨	9(7)	11(4)	3(3)	10(8)
舌骨体の不完全骨化	1(1)	9(5)	4(4)	3(2)
第1-4胸骨の不完全骨化	2(2)		2(2)	2(2)
第5/6胸骨の不完全骨化/2分	56(15)	39(14)	42(13)	35(15)
第5/6胸骨の未骨化	16(9)	21(8)	21(9)	20(11)
第5胸骨の不整				1(1)
第13肋骨(片側/短い片側)	17(11)	16(9)	18(10)	22(11)
第13肋骨(両側/短い両側/片側が短い)	52(13)	59(13)	38(12)	46(15)
第13肋骨遊離(片側/両側)	2(1)	6(4)	7(4)	8(8)*
肋骨の不完全骨化(片側, 第13肋骨を除く)				1(1)
第1頸椎の不完全骨化	2(1)	10(4)	5(3)	1(1)
ダンベル型胸椎椎体(胸椎椎体数6以下)			1(1)	1(1)
尾椎数15以下		2(2)	1(1)	
第2仙椎の骨盤帯付着点(片側/両側)	61(18)	60(13)	58(14)	55(15)
児				
上腕骨骨頭の未骨化(片側/両側)	87(18)	83(16)	74(14)	81(17)
骨滑車の未骨化(片側/両側)	36(12)	29(9)	23(9)	25(11)
大腿骨下端の未骨化(片側/両側)	52(13)	34(10)	36(10)	29(11)
脛骨骨頭の未骨化(片側/両側)	102(18)	96(17)	86(14)	78(15)
距骨の未骨化(両側)			1(1)	

報告書では胎児所見を奇形、異常および変異に分類しているが、ここでは奇形と変異に大別して整理した(申請者)。

統計手法: Fisher's exact test; * P<0.05(申請者)

空欄: 異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

試験結果(続き):

投与群(mg/kg/日)		対照	100	300	1000
胎 児	骨格変異(続き)				
	検査胎児数(腹数)	154(18)	147(17)	123(16)	134(18)
	第1中手骨の不完全骨化(片側/両側)	13(3)	6(2)	2(2)	1(1)
	前肢中節骨の未骨化(中節骨数2以上, 両側)	2(1)			1(1)
	前肢第1基節骨の未骨化(片側)	1(1)			

報告書では胎児所見を奇形, 異常および変異に分類しているが, ここでは奇形と変異に大別して整理した(申請者)。

統計手法: Fisher's exact test (申請者)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(13) 変異原性

遺伝子突然変異原性

(資料 23)

細菌を用いた復帰変異原性試験

試験機関:

報告書作成年:1992年 [GLP対応]

検体の純度:

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、最高用量の5000 μ g/プレートで検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は156.25~5000 μ g/プレートの範囲で6用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回目試験結果

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	99	12	12	26	10	
検体	156.25	—	96	9	8	21	10	
	312.5	—	95	13	12	21	13	
	625	—	108	12	14	17	10	
	1250	—	103	11	10	18	13	
	2500	—	101	11	12	21	13	
	5000 ²⁾	—	116	14	16	21	9	
溶媒(DMSO)	—	+	96	11	12	40	12	
検体	156.25	+	103	6	11	38	7	
	312.5	+	111	10	9	37	8	
	625	+	106	8	9	38	7	
	1250	+	106	8	8	36	9	
	2500	+	108	13	11	37	11	
	5000 ²⁾	+	99	8	9	48	8	
陽性 対照 ³⁾	MMS	200	—	452	—	—	—	
	ENNG	5	—	—	1271	—	—	
	2-NF	2	—	—	—	362	—	—
		1	—	—	—	—	333	—
	9-AA	80	—	—	—	—	956	
	2-AAN	0.5	+	298	—	—	224	—
2		+	—	149	—	—	145	
	20	+	—	—	401	—	—	

1) 3プレートの平均値

2) 検体5000 $\mu\text{g}/$ プレートでは検体の析出が認められた。

3) MMS;メチルメタンサルフォネート, ENNG;N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 2-NF;2-ニトロフルオレン,
9-AA;9-アミノアクリジン, 2-AAN;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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験結果

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	90	6	9	19	8	
検体	156.25	—	90	9	9	17	8	
	312.5	—	92	7	11	15	8	
	625	—	88	10	11	19	8	
	1250	—	88	10	9	14	6	
	2500	—	90	9	10	17	7	
	5000 ²⁾	—	86	6	8	18	4	
溶媒(DMSO)	—	+	102	10	10	29	8	
検体	156.25	+	93	10	10	28	10	
	312.5	+	97	4	9	29	6	
	625	+	95	8	12	28	8	
	1250	+	96	6	9	27	8	
	2500	+	97	5	10	28	6	
	5000 ²⁾	+	86	8	8	21	5	
陽 性 対 照 ³⁾	MMS	200	—	318	—	—	—	
	ENNG	5	—	—	649	—	—	
	2-NF	2	—	—	—	446	—	—
		1	—	—	—	—	186	—
	9-AA	80	—	—	—	—	—	1113
	2-AAN	0.5	+	306	—	—	244	—
2		+	—	154	—	—	105	
	20	+	—	—	414	—	—	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) MMS;メチルメタンサルフォネート, ENNG;N-エチル-N-ニトロ-N-ニトログアニジン, 2-NF;2-ニトロフルオレン, 9-AA;9-アミアクリジン, 2-AAN;2-アミノアントラセン

染色体異常誘発性

チャイニーズ・ハムスター肺細胞を用いたin vitro染色体異常試験

(資料 24)

試験機関:

報告書作成年:1992年 [GLP対応]

検体の純度:

試験方法: チャイニーズ・ハムスターの継代培養した肺細胞を用い、代謝活性化およ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DMSOに溶解して用いた。

検体の暴露時間、細胞回収時期および検体の濃度は以下の通りとした。

活性化の有無	暴露時間	回収時期	検体の濃度(μ g/ml)
活性化	6時間	24時間目 48時間目	25, 50, 200
S9対照(非活性化)	6時間	24時間目	25, 50, 200
非活性化	22時間 46時間	24時間目 48時間目	6.25, 50, 200 6.25, 25, 50, 100

1濃度あたり2反復とし、各反復あたり100個の分裂中期細胞について観察した。さらに、48時間目に回収した細胞については、300個の分裂中期像を観察し、倍数性についてより客観的な評価を実施した。

陽性対照としてシクロフォスファミド(CPH)およびメチルメタンсульフォネート(MMS)を用いた。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を次表に示した。

代謝活性化法において検体の何れの濃度においても染色体異常誘発性は認められなかった。非活性化法において検体100 μ g/ml、48時間目回収細胞において倍数体の出現頻度の上昇が疑われたが、観察母数を増やした検査においてはこの上昇は確認されなかった。

一方、陽性対照では本試験系で予測される染色体異常誘発性が確認された。

以上の結果より、検体に染色体異常誘発性はないものと結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(数値は頻度%)

処理	活性化の有無	処理時間	回収時期	濃度	観察細胞数 ¹⁾	倍数体	構造異常 ²⁾							判定 ³⁾	
							Gap	染色分体型		染色体型		他	合計		
								Ctb	Cte	csb	cse		-G		+G
溶媒 対照 (DMSO)	+	6h	24h	—	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
	—	6h	24h		200	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
	+	6h	48h		200 603	0.5 0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	— —
検体	+	6h	24h	25	199	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
	—	6h	24h		200	4.5	2.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.5	2.0	±
	+	6h	48h		200 602	0.0 0.3	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	— —
	+	6h	24h	50	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
	—	6h	24h		200	5.0	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	+
	+	6h	48h		200 602	0.0 0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	— —
	+	6h	24h	200	200	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	—
	—	6h	24h		200	5.0	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	±
	+	6h	48h		200 503	1.5 2.6	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	— —
CPH ⁴⁾	+	6h	24h	20	100	0.0	2.0	39.0	41.0	0.0	0.0	1.0	59.0	59.0	+
	+	6h	48h		66	7.6	4.5	87.9	84.8	4.5	0.0	57.6	97.0	97.0	+
	—	6h	24h	40	200	3.0	0.5	0.0	3.0	0.0	0.0	0.0	3.0	3.5	±
MMS ⁵⁾	—	6h	24h	40	200	2.0	2.5	8.5	15.5	0.0	0.0	0.0	20.5	21.5	+

1) 2反復の合計

2) Gap;染色分体および染色体のギャップ、ctb;染色分体切断、cte;染色分体交換、csb;染色体切断、cse;染色体交換、

-G;ギャップのみ認められる異常細胞を除いた合計、+G;ギャップのみ認められる異常細胞を含めた合計

3) 染色体異常(ギャップのみ、および倍数体細胞も含む)の割合:<5%;陰性、5~10%;不明、≥10%;陽性 (Ishidateらによる)

4) CPH:シクロホスファミド

5) MMS:メチルメタンсульファネート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き)

(数値は頻度%)

処理	活性化の有無	処理時間	回収時期	濃度	観察細胞数 ¹⁾	倍数体	構造異常 ²⁾								判定 ³⁾
							Gap	染色分体型		染色体型		他	合計		
								ctb	cte	csb	Cse		-G	+G	
溶媒 対照 (DMSO)	—	22h	24h	—	200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	—
	—	46h	48h		200 601	1.5 0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
検体	—	22h	24h	6.25	200	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	1.0	—
	—	46h	48h		200 607	2.5 1.2	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5
	—	46h	48h	25	190 609	4.2 1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	— —
	—	22h	24h	50	200	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	—
	—	46h	48h		200 615	3.5 2.4	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5
	—	46h	48h	100	200 616	8.0 2.6	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	1.5	± —
	—	22h	24h	200	200	0.5	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	—
MMS ⁴⁾	—	22h	24h	60	100	0.0	2.0	89.0	95.0	4.0	0.0	71.0	98.0	98.0	+
	—	46h	48h	20	200	0.5	2.0	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	1.0	2.5	—
	—	46h	48h	40	125	8.8	5.6	19.2	29.6	4.0	1.6	7.2	37.6	38.4	+

1) 2反復の合計

2) Gap;染色分体および染色体のギャップ、ctb;染色分体切断、cte;染色分体交換、csb;染色体切断、cse;染色体交換、
-G;ギャップのみ認められる異常細胞を除いた合計、+G;ギャップのみ認められる異常細胞を含めた合計

3) 染色体異常(ギャップのみ、および倍数体細胞も含む)の割合:<5%;陰性、5~10%;不明、≥10%;陽性 (shidatoらによる)

4) MMS: メチルメタンсульホネート

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

マウスを用いた小核試験

(資料 25)

試験機関:

報告書作成年: 1992年 [GLP対応]

検体の純度:

試験動物: CD-1系マウス(6~7週齢、雄24~37g、雌20~34g)
雌雄各5匹/群、(高用量群は雌雄各8匹)

試験方法: 検体をメチルセルロースに懸濁し、500、1000および2000mg/kg/日の用量でマウスに経口投与し、24時間後に同様の用量を投与した。初回投与の48時間後に大腿骨より骨髓細胞を採取し塗抹標本を作成した。溶媒対照群にはメチルセルロース20ml/kg/日を、陽性対照群にはシクロフォスファミド80mg/kg/日を同様に投与し骨髓細胞を採取した。塗抹標本を染色し、小核を有する多染性赤血球および正染性赤血球の頻度を調べた。さらに、多染性赤血球/正染性赤血球の割合も求めた。

投与量設定根拠:

結果: 次頁の表に結果を示す。
検体投与群における小核を有する多染性赤血球の最高出現頻度は0.08%であり有意な増加は認められなかった。
500mg/kg/日投与群の2匹の雄性マウスにおいて多染性赤血球/正染性赤血球比が僅かに低下したものの、より高用量群で毒性の証拠が認められなかったことから、この所見に重要な意義はないと判断された。その他は正常な割合であった。
一方陽性対照群では小核を有する多染性赤血球および正染性赤血球の両方が大きく増加した。多染性赤血球/正染性赤血球比も低下した。

以上の結果から、本試験条件下、検体はマウス骨髓細胞に小核を誘発しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

投与	投与 時期 (hr)	雌雄	動物数 (生存 動物数)	赤血球				PCE/NCE 平均±SD
				NCE	PCE			
				NM-NCE数	観察PCE数	MN-PCE数	%MN-PCE	
溶媒対照 (メチルセルローズ) 20ml/kg/日	0+24	雄	5(5)	2	5000	4	0.08	0.86±0.18
		雌	5(5)	2	5000	1	0.02	0.95±0.25
		合計	10(10)	4	10000	5	0.05	0.91±0.21
陽性対照 (シクロfosファミト) 80mg/kg/日	0+24	雄	5(5)	79	5000	157	3.14*	0.14±0.08
		雌	5(5)	55	5000	154	3.08*	0.17±0.10
		合計	10(10)	134	10000	311	3.11*	0.15±0.08
検体 500mg/kg/日	0+24	雄	5(5)	2	5000	4	0.08	0.58±0.22
		雌	5(5)	0	5000	2	0.04	0.99±0.22
		合計	10(10)	2	10000	6	0.06	0.79±0.30
検体 1000mg/kg/日	0+24	雄	5(5)	0	5000	2	0.04	0.85±0.17
		雌	5(5)	2	5000	0	0.00	0.87±0.10
		合計	10(10)	2	10000	2	0.02	0.86±0.13
検体 2000mg/kg/日	0+24	雄	8(6)	1	6000	5	0.08	0.82±0.11
		雌	8(8)	5	8000	6	0.08	0.94±0.12
		合計	16(14)	6	14000	11	0.08	0.88±0.14

PCE:多染色性赤血球 MN-PCE:小核体を有する多染色性赤血球 * :多染色性赤血球における陽性反応
 NCE:正染色性赤血球 MN-NCE:小核体を有する正染色性赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

DNA損傷誘発性

(資料 26)

細菌を用いたDNA修復試験

試験機関:

報告書作成年:1993年 [GLP対応]

検体の純度:

試験方法: 枯草菌*Bacillus subtilis*の組換修復能保持株(H-17, rec⁺)および欠損株(M-45, rec⁻)を用い、代謝活性化およ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。

試験は3連制で行った。

試験結果: 結果を次表に示した。

代謝活性化の有無にかかわらず、M-45およびH-17ともに生育阻止帯の形成は認められなかった。なお、代謝活性化を行わない場合、検体の析出が濃度依存的に認められたため、孢子寒天平板上に析出した検体直下の菌の生育阻害を実態顕微鏡にて観察したが両菌株ともに生育阻害は観察されなかった。

一方、蛋白合成阻害物質であるカナマイシンおよびストレプトマイシンを用いた陰性対照群では、M-45およびH-17ともに同等の生育阻止帯が認められ、既知変異原物質であるマイトマイシンCおよびTrp-p-1 (3-amino-1,4-dimethyl-5H-purido[4,3-b]-indole acetate)を用いた陽性対照群では、M-45に特異的に生育阻止帯が認められ、溶媒対照のDMSO処理群では生育阻止帯は認められなかった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件においてDNA損傷の誘発性を有しないものと判断される。

化合物	濃度 (μ g/ disk)	S-9 Mix 有無	阻止帯の径(mm)		差 (mm)	判定*
			M-45	H-17		
溶媒対照(DMSO)	— ¹⁾	—	0.0	0.0	0.0	—
検体	125	—	0.0	0.0	0.0	—
	250	—	0.0	0.0	0.0	—
	500	—	0.0	0.0	0.0	—
	1000	—	0.0	0.0	0.0	—
	2000	—	0.0	0.0	0.0	—
陰性対照(KM ²⁾)	0.3	—	6.3	6.2	0.1	—
陽性対照(MMC ³⁾)	0.005	—	7.2	0.0	7.2	+
溶媒対照(DMSO)	— ¹⁾	+	0.0	0.0	0.0	—
検体	125	+	0.0	0.0	0.0	—
	250	+	0.0	0.0	0.0	—
	500	+	0.0	0.0	0.0	—
	1000	+	0.0	0.0	0.0	—
	2000	+	0.0	0.0	0.0	—
陰性対照(SM ⁴⁾)	200	+	3.3	4.0	0.7	—
陽性対照(Trip-P-1 ⁵⁾)	5	+	9.9	0.0	9.9	+

(数値は3連の平均値)

* 判定基準; M-45の値が2mm以上の濃度において、M-45とH-17の差の絶対値が2mm以上である場合を陽性が判定した。

- 1) DMSO 20 μ l/disk
- 2) KM; カナマイシン
- 3) MMC; マイトマイシンC
- 4) SM; ストレプトマイシン
- 5) Trip-P-1; 3-amino-1,4-dimethyl-5H-purido[4,3-b]indole acetate

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(14) 生体機能影響

生体機能影響試験

(資料 27)

試験機関:

報告書作成年:1998年

検体の純度:

(1)中枢神経系に対する作用

1)一般症状の観察

供試動物: 雄性ICRマウス、5週齢、体重(30.3~36.3 g)、5匹/群

方法: 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500, 1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与前、投与後 15, 30, 60, 120および180分にIrwinの多次元観察法に準じ一般症状を観察した。

結果: 検体の5000 mg/kg群で投与後60および120分によるめき歩行が認められたが、180分では回復した。

2)自発運動量の測定

供試動物: 雄性ICRマウス、5週齢、体重(33.6~41.3 g)、8匹/群

方法: 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500, 1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与前、投与後 30, 60, 120および180分に各3分間の自発運動量をスーパーメックスで測定した。

結果: 検体の影響は認められなかった。

3)痙攣誘発作用(電撃痙攣)

供試動物: 雄性ICRマウス、5週齢、体重(32.4~37.0 g)、10匹/群

方法: 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500, 1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後 60分に両耳介より10 mA, 0.8秒の電撃刺激を与え、その後発現する後肢の強直性伸展痙攣および死亡の有無を観察した。陽性対照としてCaffeine 150 mg/kg投与群を設けた。

結果: 対照群および検体500 mg/kg群で約半数例に強直性屈曲および強直性伸展痙攣が認められたが、1500 mg/kg以上の投与群では1例も認められなかった。陽性対照群(Caffeine 150 mg/kg)では8例に強直性屈曲痙攣および強直性伸展痙攣が認められその内5例は死亡した。

4)体温の測定

供試動物: 雄性SDラット、6週齢、体重(256~294 g)、6匹/群

方法: 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500, 1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与前、投与後 30, 60, 120および180分に直腸温を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイオクロップサイエンス株式会社にある。

結 果: 1500mg/kg以上の投与群で投与120分後に体温低下が認められた。また、5000mg/kg群では投与後180分でも回復は認められなかった。

(2)呼吸、循環器系に対する作用

1)無麻酔ラットの血圧、心拍数に対する作用

供 試 動 物: 雄性SDラット、6週齢、体重(209~273 g)、6匹/群

方 法: 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500,1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与前、投与後 60, 120および 180分に収縮期血圧および心拍数を非観血式自動血圧測定装置を用いて測定した。それぞれ3回測定し平均値を用いた。

結 果: 血圧および血圧変化に対して1500 mg/kg以上の投与群で投与後60分から収縮期血圧の低下が認められた。心拍数変化では投与60分後に対照群に比べ500mg/kg群で低下が認められたが、用量に関連した変化ではなく対照群の偶発的な上昇に起因するものと考えられた。

(3)自律神経系および摘出平滑筋に対する作用

1)モルモット回腸に対する作用(ACh, HisおよびBaCl₂収縮に対する作用)

供 試 動 物: 雄性Hartleyモルモット、5週齢、体重(394~586 g)、5例/群

方 法: モルモットを撲殺後、放血致死させ、直ちに回腸を15-20 mm の長さで摘出した。摘出回腸を、95%O₂+5%CO₂混合ガスを通気した30℃のTyrode液を満たしたマグヌス槽中に、0.5 gの負荷をかけて懸垂した。これにアセチルコリン(ACh:3×10⁻⁶M)、ヒスタミン(His:3×10⁻⁴M)または塩化バリウム(BaCl₂:3×10⁻³M)を添加し、収縮を記録した。Tyrode液を交換後、微粉碎し1% Tween80水溶液に懸濁した検体を 0, 1×10⁻³, 1×10⁻⁴, 1×10⁻⁵ g/mlの濃度で添加し、検体添加5分後にアセチルコリン、ヒスタミンまたは塩化バリウムをそれぞれ上記と同様に添加、収縮を記録し、検体添加前と比較した。

結 果: 摘出回腸に対し、検体の直接作用は認められなかった。
ACh, HisおよびBaCl₂収縮に対して1×10⁻⁴g/ml以上の濃度で収縮抑制が認められた。

(4)消化器系におよぼす作用

1)マウスの小腸輸送能に対する作用

供 試 動 物: 雄性ICRマウス、5週齢、体重(31.4~39.8 g)、10匹/群

方 法: 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500,1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与60分後に活性炭素末懸濁剤0.1 ml/bodyを経口投与し、その30分後にマウスを頸椎脱臼により屠殺し、速やかに幽門から回腸末端部までを摘出した。腸管全長に対する活性炭素末の移行率(移動距離/腸管全長×100)を算出した。陽性対照としてアトロピン 300 mg/kg投与群を設けた。

結 果: 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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(5)骨格筋に対する作用

1)懸垂動作試験

供試動物： 雄性ICRマウス、5週齢、体重(30.3～38.4 g)、10匹/群

方 法： 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500,1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後30, 60, 120および180分に25cmの高さに張った直径2 mmの針金にマウスを両前肢で懸垂させ、10秒以内に後肢を針金にかけられない場合を陽性とした。

結 果： 5000 mg/kg群で投与60および120分後に少数例が陽性を示した。

(6)血液に対する作用

1)血液凝固能検査

供試動物： 雄性SDラット、6週齢、体重(184～206 g)、6匹/群

方 法： 微粉碎した検体を1% Tween80水溶液に懸濁させ、0, 500,1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与後 60分にエーテル麻酔下腹部大動脈より採血し、遠心分離により血漿を採取した。採取した血漿についてプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびフィブリノーゲン量を測定した。

結 果： 検体投与の影響は認めらなかった。

以上より、検体は1500 mg/kg以上の投与量で中枢神経系および循環器系に抑制作用をもち、 1×10^{-4} g/ml以上の濃度で摘出回腸に対するアゴニスト収縮の抑制作用を有し、消化器系および血液凝固能に対しては 5000 mg/kgでも影響を及ぼさないことが明かとなった。500 mg/kgでは何れの試験項目に対しても影響を及ぼすことがなかった。

オキサジクロメホンの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般状態 [Irwin法] (雄マウス)	経口 1% Tween80 水溶液	500, 1500, 5000	5	5000	1500	よろめき歩行 (180分後には 回復)
自発運動量 [スーパーメックス] (雄マウス)			8	—	5000	影響なし
痙攣誘発 [電撃痙攣] (雄マウス)			10	1500	500	抑制傾向
体温 [直腸温] (雄ラット)			6	1500	500	体温低下
呼吸・循環器系 血圧・心拍数 (雄ラット)			6	1500	500	血圧低下
自律神経系 摘出回腸 [直接作用] [ACh, His, BaCl ₂] (雄モルモット)	in vitro	1×10 ⁻⁸ , 1×10 ⁻⁴ , 1×10 ⁻³ (g/ml)	5例	— 1×10 ⁻⁴ (g/ml)	1×10 ⁻⁴ 1×10 ⁻⁵ (g/ml)	影響なし 収縮の抑制
消化器系 小腸輸送能 (雄マウス)	経口 1% Tween80 水溶液	500, 1500, 5000	10	—	5000	影響なし
骨格筋 懸垂動作 (雄マウス)			10	5000	1500	少数例に 陽性
血液 血液凝固能 PT, APTT Fibrinogen (雄ラット)			6	—	5000	影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(15) その他

(資料 28)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(資料 29)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(資料 29-2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(資料 30)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(資料 31)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(資料 32)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2. 原体混在物および代謝物

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 R-1)

試験機関:

報告書作成年: 1998年[GLP対応]

検体:

試験動物: CD-1系マウス、6～8週齢、
体重;雄 25～35g 雌 20～28g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3～4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目あるいは死亡時に体重測定を行った。試験期間中に死亡した動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 313, 625, 1250, 2500, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 671(478-942) 雌 770(584-1016)
死亡開始時間および終了時間	投与後30分から開始、投与後4日に終了
症状発現時間および終了時間	投与後30分から発現、投与後2日に回復
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 313

臨床所見としては、313～2500mg/kg投与群に運動失調、円背位、嗜眠および振戦または時折起こる振戦が認められた。625～2500 mg/kg投与群ではさらに強直性麻痺および/または間代性麻痺、呼吸数の減少および呼吸困難が認められた。1250 mg/kg投与群の1例の雌にあえぎ呼吸および立ち直り反射の喪失が、1例の雄に四肢の蒼白化がそれぞれ単独に認められた。

剖検所見では、試験期間中に死亡した動物に、肺の出血あるいは異常な赤色化、肝臓の暗色化あるいは斑状蒼白化、脾臓の蒼白化、腎臓の暗色化、胃粘膜の蒼白化、胃の非腺上皮の剥離および小腸の出血が認められた。

体重測定では、試験の第一週目に体重減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-2)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検 体:

試験動物: CD-1系マウス、6~8週齢、
体重;雄 25~28g 雌 20~22g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3~4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目に体重測定を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

臨床症状および剖検所見における異常は認められなかった。体重測定では、投与による影響は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 R-3)

試験機関:

報告書作成年:1993年[GLP対応]

検 体:

試験動物: CD-1系マウス、5～8週齢、
体重;雄 21～31g 雌 21～27g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3～4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目あるいは死亡時に体重測定を行った。試験期間中に死亡した動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 128, 800, 2000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 462(222-961) 雌 666(271-1635)
死亡開始時間および終了時間	投与後1日から開始、投与後3日に終了
症状発現時間および終了時間	投与後30分から発現、投与後4日に回復
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 128

臨床所見としては、全投与群に、運動失調、円背位、嗜眠、眼瞼下垂が認められた。800 mg/kg以上の投与群ではさらに、昏睡、呼吸数の減少、呼吸困難、立ち直り反射の喪失が認められた。2000mg/kg投与群では、間代性の痙攣、時折起こる振戦、斜行が認められた。5000mg/kg投与群では、あえぎ呼吸および発声が認められた。剖検所見では、試験期間中に死亡した動物に、肺の出血、肝臓の暗調化または斑状蒼白化、腎臓の暗調化、胃の非腺上皮の剥離および小腸の出血が認められた。体重変化については、減少例が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイオクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-4)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検 体:

試験動物: CD-1系マウス、6～8週齢、
体重;雄 22～27g 雌 21～26g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3～4時間絶食させたマウスに1時間間隔で2回に分けて強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目に体重測定を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

臨床症状および剖検所見における異常は認められなかった。体重測定では、1匹の雌で試験第1週目に体重の減少が認められた他は、通常の体重増加を示した。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-5)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検 体:

試験動物: CD-1系マウス、6～8週齢、
体重;雄 21～23g 雌 20～24g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3～4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目あるいは死亡時に体重測定を行った。試験期間中に死亡した動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	投与後4日(1例のみ)
症状発現時間および終了時間	投与後30分から開始、投与後3日に回復

投与後4日に1例の死亡が認められた。

臨床所見としては、円背位、嗜眠、および眼瞼下垂が両性に認められた。さらに雄では運動失調、呼吸数の減少、呼吸困難および呼吸中の雑音が認められた。死亡した雄に、単発的な脱水症状、四肢の蒼白、痩せおよび斜行が死亡前に認められた。

剖検所見では、試験期間中に死亡した動物に、肺の出血、肝および腎臓の暗調化が認められた。

体重変化については、投与による影響は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-6)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検 体:

試験動物: CD-1系マウス、6~8週齢、
体重;雄 20g 雌 20~22g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3~4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目あるいは死亡時に体重測定を行った。試験期間中に死亡した動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	投与後2日のみ
症状発現時間および終了時間	投与後30分から発現、投与後3日に回復

投与後2日後に、3(雄1、雌2)例の死亡が認められた。

臨床所見としては、円背位、嗜眠、立毛および呼吸の減少が全体に認められた。さらに運動失調、眼瞼下垂、四肢の蒼白、痩せおよび呼吸困難、呼吸中の雑音および斜行が時々認められた。

剖検所見では、試験期間中に死亡した動物に、肺の出血、肝および腎臓の暗調化が認められた。

体重変化については、投与による影響は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-7)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検体:

試験動物: CD-1系マウス、6~8週齢、
体重;雄 22~25g 雌 20~21g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3~4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目に体重測定を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間および終了時間	投与後1日目のみ
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

死亡例および剖検所見における異常は認められなかった。

臨床所見としては、投与後1日に1例の雌で円背位および眼瞼下垂が認められた。

体重変化については、投与による影響は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-8)

試験機関:

報告書作成年:1998年[GLP対応]

検体:

試験動物: CD-1系マウス、6~8週齢、
体重;雄 22~25g 雌 20~21g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3~4時間絶食させたマウスに、1時間間隔で2回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目に体重測定を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5,000 mg/kg
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000 mg/kg
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間および終了時間	投与投与後30分から開始、投与後2日に回復
死亡例の認められなかった	雌雄 5,000 mg/kg
最高投与量(mg/kg)	

臨床所見としては、円背位、嗜眠および単発的な呼吸の減少、呼吸困難、眼瞼下垂および呼吸中の雑音が認められた。

体重変化については、投与による影響は認められなかった。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-9)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体:

試験動物: CD-1系マウス、6~8週齢、
体重: 雄 22~24g 雌 21~23g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体をラッカセイ油BP溶液に懸濁し、3~4時間絶食させたマウスに1回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目に体重測定を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間および終了時間	症状は認められなかった。
最大無作用量 (mg/kg)	5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

臨床症状および剖検所見における異常は認められなかった。体重測定では、投与による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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

のマウスにおける急性経口毒性試験(限界試験)

(資料 R-10)

試験機関:

報告書作成年:1996年[GLP対応]

検 体:

試験動物: OF1系マウス、7週齢、
体重;雄 24.9~26.3g 雌 18.9~20.3g、1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方 法: 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、一晚絶食させたマウスに20ml/kgの投与容量で単回強制経口投与した。

試験項目: 臨床症状および生死を14日間観察し、投与前、投与後7および14日目に体重測定を行った。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間および終了時間	投与1日目に発現、2日目に回復。
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

雄1例が試験初日に運動活動の低下、蹲り姿勢および立毛等の症状を示したが、2日目には回復した。体重は投与による影響を受けなかった。剖検時に雄1例で中等度の脾臓肥大が認められた。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 R-11)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、被験物質は1500 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 以上で毒性を示した。従って、本試験は15, 50, 150, 500, 1500, 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の6用量とした。第二回目試験は第一回目試験において変異原性のわずかな増加が観察されたため3000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 用量を追加して行った。さらにより的確な用量反応関係を得るために、試験菌株TA98(S-9 mix存在下および非存在下)を用いて、プレインキュベーションを行う場合および行わない場合で500, 750, 1000, 1500および2000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 用量で確認試験を実施した。試験は3連制で実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において、代謝活性化系の有無に関わらず、試験菌株TA98について1500 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の用量で復帰変異体コロニーの出現頻度の、小さいが統計的に有意な増加が観察された。二回目試験(代謝活性化系のない場合)においても1500 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で観察されたが、この場合は、細菌バックグラウンドロンの軽度の菲薄化を伴った。確認試験では、(プレインキュベーションなしの場合) 750, 1000および1500 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で代謝活性化系の有無に関わらず、統計的に有意な増加が観察された。また、プレインキュベーション後には代謝活性化系がない場合の750 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、および代謝活性化系がある場合の750と1000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で、統計的に有意な増加が観察された(溶媒対照区の2倍以下)。検体に起因する毒性は、プレインキュベーション後には、若干高くなった。

尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、コロニーの出現頻度は、同時に行った溶媒対照の2倍の増加には満たなかったが、反応は増加の倍率および統計値の両方で再現性があり、被験物質が弱い変異原性反応を引き起こすことが疑われた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1) 1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒(DMSO)	—	—	109	24	30	34	12
検体	15	—	112	29	26	34	9
	50	—	120	22	23	38	13
	150	—	117	26	26	39	12
	500	—	111	24	24	33	15
	1500	—	82	23	21	47*	13
	5000	—	0T	0T	0T	0T	0T
溶媒(DMSO)	—	+	134	23	30	36	16
検体	15	+	135	24	33	38	16
	50	+	145	18	34	38	17
	150	+	144	19	29	37	17
	500	+	134	22	20	36	18
	1500	+	116	16	18	52*	15
	5000	+	0T	0T	0T	0T	0T
陽性 対照 ²⁾	ENNG	3	—	564	—	—	—
		5	—	—	614	—	—
		2	—	—	—	967	—
	4NQO	0.2	—	—	—	166	—
	9AA	80	—	—	—	—	1151
	2AA	1	+	1216	-	-	-
		2	+	-	432	-	-
10		+	-	-	786	-	
BP	5	+	-	-	-	575	

1) 3プレートの平均値

2) ENNG; N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン, 4NQO; 4-ニトロキノリン-1-オキソド,

9AA; 9-アミアクリジン, BP; ベンゾ(a)ピレン, 2AA; 2-アミノアントラセン

*P ≤ 0.005

T 細菌バックグラウンドローンの部分的または完全な欠如

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	115	26	20	30	11	
検体	15	—	118	29	19	30	9	
	50	—	128	28	19	35	9	
	150	—	112	25	20	32	11	
	500	—	129	29	20	34	11	
	1500	—	32	18	13	57*	0T	
	3000	—	N/T	N/T	N/T	0T	N/T	
	5000	—	0T	0T	0T	0T	0T	
溶媒(DMSO)	—	+	121	18	24	36	18	
検体	15	+	117	14	23	37	17	
	50	+	108	17	22	36	13	
	150	+	119	17	21	33	14	
	500	+	113	17	22	37	15	
	1500	+	49	13	14	42	3	
	3000	+	N/T	N/T	N/T	21	N/T	
	5000	+	0T	0T	0T	0T	0T	
陽性 対照 ³⁾	ENNG	3	—	532	—	—	—	—
		5	—	—	400	—	—	—
		2	—	—	—	1003	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	169	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1008
	2AA	1	+	1183	-	-	-	-
		2	+	-	296	-	-	267
10		+	-	-	916	-	-	
BP	5	+	-	-	-	495	-	

1)3プレートの平均値

2)ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド,

9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

*P \leq 0.005

T 細菌バックグラウンドローンの部分的または完全な欠如

N/T;当用量では試験せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

3回目試験結果(確認試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾	
			TA98	
			プレインキュベーション無し	プレインキュベーション有り
溶媒(DMSO)	—	—	33	37
検体	500	—	39	44
	750	—	50*	50*
	1000	—	54*	30
	1500	—	62*	0T
	2000	—	33	0T
溶媒(DMSO)	—	+	42	31
検体	500	+	41	37
	750	+	59*	48*
	1000	+	54*	53*
	1500	+	54*	41#
	2000	+	34	0T
陽性 対照	4 N	0.2	—	143
	QO BP	5	+	641

1)3プレートの平均値

2)4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキシド

BP;ベンゾ(a)ピレン

* $P \leq 0.005$

$P \leq 0.05$

T 細菌バックグラウンドローンの部分的または完全な欠如

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 R-12)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、1500 μ g/プレート以上の用量で検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	115	20	21	34	14	
検体	50	—	117	25	22	27	9	
	150	—	119	31	20	27	10	
	500	—	116	24	25	29	9	
	1500 ²⁾	—	121	25	25	29	9	
	5000 ²⁾	—	111	23	20	28	8	
溶媒(DMSO)	—	+	143	15	22	46	14	
検体	50	+	124	16	24	41	15	
	150	+	120	19	26	34	18	
	500	+	127	20	26	33	12	
	1500 ²⁾	+	126	17	22	33	17	
	5000 ²⁾	+	120	16	20	38	18	
陽性 対照 ³⁾	ENNG	3	564	—	—	—	—	
		5	—	614	—	—	—	
		2	—	—	967	—	—	
	4NQO	0.2	—	—	—	166	—	
	9AA	80	—	—	—	—	1151	
	2AA	1	+	1216	—	—	—	—
		2	+	—	432	—	—	415
10		+	—	—	786	—	—	
BP	5	+	—	—	—	575	—	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	115	24	17	27	10	
検体	50	—	116	28	15	32	7	
	150	—	109	28	21	29	8	
	500	—	102	23	17	30	11	
	1500 ²⁾	—	92	30	22	28	6	
	5000 ²⁾	—	94	24	17	27	8	
溶媒(DMSO)	—	+	127	20	20	38	18	
検体	50	+	118	15	19	44	19	
	150	+	127	17	24	37	15	
	500	+	127	23	23	32	17	
	1500 ²⁾	+	99	26	17	42	14	
	5000 ²⁾	+	81	16	18	33	6	
陽性 対照 ³⁾	ENNG	3	—	532	—	—	—	—
		5	—	—	400	—	—	—
		2	—	—	—	1003	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	169	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1088
	2AA	1	+	1183	—	—	—	—
		2	+	—	296	—	—	267
10		+	—	—	916	—	—	
BP	5	+	—	—	—	495	—	

1) 3プレートの平均値

2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。

3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド',
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-13)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、最高用量の5000 μ g/プレートで細菌バックグラウンドロンのわずかな減少が認められたが、用量設定試験及び本試験においては観察されておらず、偶発的である可能性がある。また、検体の析出が観察されたが菌株に対する毒性は認められなかった。よって、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回日試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μg / プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	149	28	21	33	10	
検体	50	—	144	27	21	34	8	
	150	—	142	32	24	34	10	
	500	—	142	29	20	39	9	
	1500	—	152	33	20	39	9	
	5000 ²⁾	—	125	28	15	39	12	
溶媒(DMSO)	—	+	145	20	25	42	14	
検体	50	+	154	18	27	36	14	
	150	+	144	23	21	40	12	
	500	+	146	16	21	33	15	
	1500	+	147	18	22	35	12	
	5000 ²⁾	+	125	14	18	38	11	
陽性 対照 ³⁾	ENNG	3	—	542	—	—	—	—
		5	—	—	278	—	—	—
		2	—	—	—	826	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	160	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1067
	2AA	1	+	1589	—	—	—	—
		2	+	—	237	—	—	293
10		+	—	—	1040	—	—	
BP	5	+	—	—	—	611	—	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μg /プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド, 9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒 (DMSO)	—	—	99	12	20	23	6	
検 体	50	—	97	14	20	24	6	
	150	—	96	11	21	20	7	
	500	—	104	11	19	24	6	
	1500	—	96	13	19	18	4	
	5000 ²⁾	—	74	11	12	19	7	
溶媒 (DMSO)	—	+	101	15	28	45	10	
検 体	50	+	96	11	26	44	11	
	150	+	95	17	23	42	9	
	500	+	94	14	21	39	10	
	1500	+	111	14	20	27	11	
	5000 ²⁾	+	82	12	20	20	5	
陽性 対照 ³⁾	ENNG	3	—	421	—	—	—	—
		5	—	—	173	—	—	—
		2	—	—	—	1003	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	139	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1469
	2AA	1	+	1228	—	—	—	—
		2	+	—	146	—	—	351
10		+	—	—	916	—	—	
BP	5	+	—	—	—	577	—	

1) 3プレートの平均値

2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。

3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキシド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-14)

試験機関:

報告書作成年:1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、1500 μ g/プレート以上の用量で検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	120	27	16	26	10	
検体	50	—	105	25	14	21	11	
	150	—	114	30	14	24	11	
	500	—	107	29	16	21	13	
	1500 ²⁾	—	111	27	20	24	8	
	5000 ²⁾	—	89	24	17	16	8	
溶媒(DMSO)	—	+	134	18	17	32	14	
検体	50	+	123	19	19	33	15	
	150	+	118	15	21	26	17	
	500	+	109	22	20	32	16	
	1500 ²⁾	+	111	20	17	33	10	
	5000 ²⁾	+	96	14	14	32	7	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	—	542	—	—	—	—
		5	—	—	278	—	—	—
		2	—	—	—	826	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	160	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1067
	2AA	1	+	1589	—	—	—	—
		2	+	—	237	—	—	293
		10	+	—	—	1040	—	—
	BP	5	+	—	—	—	611	—

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 $\mu\text{g}/$ プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキシド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μg / プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	-	-	121	29	19	30	12	
検体	50	-	125	26	22	28	11	
	150	-	126	31	18	28	11	
	500	-	124	28	21	32	10	
	1500 ²⁾	-	108	28	16	32	8	
	5000 ²⁾	-	107	30	19	25	8	
溶媒(DMSO)	-	+	122	17	20	34	12	
検体	50	+	108	22	21	28	10	
	150	+	119	17	20	33	15	
	500	+	111	17	16	30	15	
	1500 ²⁾	+	120	16	18	32	15	
	5000 ²⁾	+	89	18	18	28	11	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	-	532	-	-	-	-
		5	-	-	400	-	-	-
		2	-	-	-	1003	-	-
	4NQO	0.2	-	-	-	-	169	-
	9AA	80	-	-	-	-	-	1008
	2AA	1	+	1183	-	-	-	-
		2	+	-	296	-	-	267
10		+	-	-	916	-	-	
BP	5	+	-	-	-	495	-	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μg /プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG;N-エチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-15)

試験機関

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50～5000 μ g/プレート の範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 ($\mu\text{g/}$ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	113	26	17	27	9	
検体	50	—	122	24	16	26	11	
	150	—	116	27	16	28	10	
	500	—	116	25	16	29	11	
	1500	—	115	32	17	26	9	
	5000	—	105	22	13	27	10	
溶媒(DMSO)	—	+	127	16	22	31	13	
検体	50	+	109	18	16	37	11	
	150	+	109	16	16	30	11	
	500	+	106	17	19	30	8	
	1500	+	119	17	18	29	15	
	5000	+	134	16	26	36	9	
陽 性 対 照 ²⁾	ENNG	3	—	542	—	—	—	—
		5	—	—	278	—	—	—
		2	—	—	—	826	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	160	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1067
	2AA	1	+	1589	—	—	—	—
		2	+	—	237	—	—	293
		10	+	—	—	1040	—	—
BP	5	+	—	—	—	611	—	

1) 3プレートの平均値

2) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 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全国農業協同組合連合会およびバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	110	15	25	27	5	
検体	50	—	114	19	19	25	7	
	150	—	110	22	16	23	8	
	500	—	116	18	18	19	5	
	1500	—	106	17	14	30	6	
	5000	—	111	18	14	24	8	
溶媒(DMSO)	—	+	106	16	18	41	13	
検体	50	+	113	14	18	39	14	
	150	+	114	13	17	42	15	
	500	+	117	11	17	36	13	
	1500	+	112	15	18	38	10	
	5000	+	105	13	16	34	9	
陽 性 対 照 ²⁾	ENNG	3	—	421	—	—	—	—
		5	—	—	173	—	—	—
		2	—	—	—	651	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	139	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1469
	2AA	1	+	1228	—	—	—	—
		2	+	—	146	—	—	351
		10	+	—	—	1068	—	—
BP	5	+	—	—	—	577	—	

1) 3プレートの平均値

2) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキシド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-16)

試験機関:

報告書作成年:1995年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はアセトンに溶解し使用した。予備試験の結果、150 μ g/プレート以上の用量で検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50～5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μg / プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒	-	-	109	22	18	31	11	
検体	50	-	94	25	21	26	13	
	150 ²⁾	-	104	22	21	29	14	
	500 ²⁾	-	108	22	21	25	10	
	1500 ²⁾	-	113	16	14	24	6	
	5000 ²⁾	-	98	19	20	24	7	
溶媒	-	+	125	18	25	40	9	
検体	50	+	129	13	28	41	12	
	150 ²⁾	+	127	14	18	34	10	
	500 ²⁾	+	123	18	20	32	8	
	1500 ²⁾	+	121	12	19	28	8	
	5000 ²⁾	+	72	13	20	25	13	
陽 性 対 照	ENNG	3	-	564	-	-	-	-
		5	-	-	614	-	-	-
		2	-	-	-	967	-	-
	4NQO	0.2	-	-	-	-	166	-
	9AA	80	-	-	-	-	-	1151
	2AA	1	+	1216	-	-	-	-
		2	+	-	256	-	-	222
		10	+	-	-	786	-	-
BP	5	+	-	-	-	192	-	

1) 3プレートの平均値

2) 検体1500及び5000 μg /プレートでは検体の析出が認められた。

3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒	—	—	113					
検体	50	—	124	31	20	23	10	
	150 ²⁾	—	120	31	19	27	11	
	500 ²⁾	—	115	27	23	25	9	
	1500 ²⁾	—	99	26	16	19	11	
	5000 ²⁾	—	82	25	16	25	11	
溶媒	—	+	128	15	22	39	16	
検体	50	+	119	13	22	40	14	
	150 ²⁾	+	116	17	27	41	13	
	500 ²⁾	+	128	19	23	45	15	
	1500 ²⁾	+	102	16	16	33	14	
	5000 ²⁾	+	103	17	23	39	15	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	—	547	—	—	—	—
		5	—	—	306	—	—	—
		2	—	—	—	569	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	140	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	909
	2AA	1	+	1179	-	-	-	-
		2	+	-	231	-	-	236
10		+	-	-	1026	-	-	
BP	5	+	-	-	-	349	-	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド, 9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 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全国農業協同組合連合会およびバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料R-17)

試験機関:

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検 体:

試験方法: ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98, TA100株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 mix)の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。

検体はDMSOに溶解し使用した。予備試験の結果、最高用量である5000 μ g/プレートで検体の析出が観察されたが、菌株に対する毒性は認められなかった。これより、本試験は50~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とし、2回実施した。

試験結果: 結果を次表に示した。

2回の試験において検体はS-9 mixの有無にかかわらず、最高用量(5000 μ g/プレート)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。尚、溶媒対照および各陽性対照で得られた結果は、各菌株および活性化条件で予測される範囲内であった。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

1回目試験結果(用量設定試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	-	-	112	21	15	27	10	
検体	50	-	115	23	19	19	9	
	150	-	119	23	17	22	6	
	500	-	132	27	19	25	6	
	1500	-	115	27	15	30	10	
	5000 ²⁾	-	91	24	16	20	7	
溶媒(DMSO)	-	+	115	13	28	38	15	
検体	50	+	116	13	16	32	12	
	150	+	118	14	18	36	13	
	500	+	109	15	17	36	15	
	1500	+	110	14	19	32	12	
	5000 ²⁾	+	107	12	17	28	10	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	-	542	-	-	-	-
		5	-	-	278	-	-	-
		2	-	-	-	826	-	-
	4NQO	0.2	-	-	-	-	160	-
	9AA	80	-	-	-	-	-	1067
	2AA	1	+	1589	-	-	-	-
		2	+	-	237	-	-	293
		10	+	-	-	1040	-	-
	BP	5	+	-	-	-	611	-

1) 3プレートの平均値

2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。

3) ENNG;N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO;4-ニトロキノリン-1-オキシド,
9AA;9-アミノアクリジン, BP;ベンゾ(a)ピレン, 2AA;2-アミノアントラセン

2回目試験結果(本試験)

化合物	濃度 (μ g/ プレート)	S-9Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒(DMSO)	—	—	147	28	19	31	13	
検体	50	-	143	29	22	37	12	
	150	—	152	29	19	33	13	
	500	—	138	30	21	35	14	
	1500	—	130	30	21	37	11	
	5000 ²⁾	—	129	28	24	37	15	
溶媒(DMSO)	—	+	145	18	25	40	14	
検体	50	+	141	15	19	44	16	
	150	+	134	18	22	37	17	
	500	+	130	23	19	37	18	
	1500	+	135	24	23	37	16	
	5000 ²⁾	+	130	22	23	35	15	
陽 性 対 照 ³⁾	ENNG	3	—	652	—	—	—	—
		5	—	—	391	—	—	—
		2	—	—	—	1172	—	—
	4NQO	0.2	—	—	—	—	143	—
	9AA	80	—	—	—	—	—	1100
	2AA	1	+	1429	—	—	—	—
		2	+	—	243	—	—	233
		10	+	—	—	794	—	—
BP	5	+	—	—	—	419	—	

- 1) 3プレートの平均値
- 2) 検体1500及び5000 μ g/プレートでは検体の析出が認められた。
- 3) ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン, 4NQO:4-ニトロキノリン-1-オキソド,
9AA:9-アミノアクリジン, BP:ベンゾ(a)ピレン, 2AA:2-アミノアントラセン