

3) マウスを用いた 78 週間混餌投与による発がん性試験

(資料 No.T-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：

試験動物：CrI:CD (ICR) BR マウス (約 6 週齢)、1 群雌雄各 60 匹

開始時体重 雄；26~31g、雌；19~24g

雌雄とも各群の 10 匹については 52 週時に中間屠殺した。

試験期間：78 週間 雄；1989 年 8 月 22 日~1991 年 3 月 15 日

雌；1989 年 8 月 24 日~1991 年 3 月 15 日

投与方法：検体を 0、10、100、1000 及び 3000 ppm の濃度で飼料に混和し、試験終了時まで随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は約 1 ヶ月毎に調製した。

投与量の設定根拠；

試験項目及び結果：

死亡率；全ての動物について、生死を毎日 (1 日 2 回) 観察した。

下表に死亡率を示した。100 ppm 群の雌で死亡率に低値がみられた。

投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000
死亡率 (%)	雄	14	26	16	26	22
	雌	20	20	8	26	26

Kaplan-Meier の補正後の生存率の解析で 100 ppm 群雌で有意な生存率の増加が認められた。

投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000
生存率 (%)	雄	86.6	74.5	83.1	74.5	78.0
	雌	78.3	80.9	92.0*	74.8	72.2

Gehan-Breslow test, \* : P < 0.05

一般状態及び触診； 全動物について、一般状態の観察を毎日（1日2回）実施し、触診を含む身体検査を週1回実施した。

雄では、検体の投与開始後1~2週で用量相関性に青色尿及び体表の青色の汚れが観察された。青色尿の排泄は、1000 ppm以上の投与群の約60%の動物と100 ppm群の1例に認められ、体表の青色の汚れは1000 ppm以上の投与群では骨盤領域に、更に3000 ppm群では腹部、肛門、後肢、首、陰のう、仙骨領域及び尾を含む部位に観察された。また、3000 ppm群で耳介の紅斑及び保定時の痙攣がやや高い発生率で観察されたが、対照群と比較して統計学的に有意差は認められなかった。

雌では、3000 ppm群のみに投与に起因した暗色便及び骨盤領域の青色の汚れが認められた。

触知塊の発生率あるいは発生部位に、投与に起因した影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始から13週間は週に1回、その後は4週毎に1回、すべての生存動物の体重を測定した。

体重変化については、雄では、100 ppm群で試験開始後1週間目に、1000 ppm群では4週目に有意差が認められた以外には投与に起因した変動は観察されなかった。

雌では、散発的に高値あるいは低値が観察されたが、投与に起因したものとは考えられなかった。

累積体重増加率では、全投与群の雄で最初の7週目に有意な低値がみられた。さらに3000 ppm群雄で13週から78週の間にはしばしば統計学的に有意な低値がみられた。全投与群の体重増加量に用量相関性はなく、雄の10及び3000 ppm群の値はほぼ同様であった。更に対照群と投与群との間の体重増加の不均衡は、試験開始時の対照群の体重が低値であったことによると考えられる。2週目では有意差はみられなかった。3週から78週までの各群の体重増加量は0、10、100、1000及び3000 ppm群でそれぞれ、13、14.3、15.5、12.8及び12.6 gであった。したがって、雄でみられた体重変化は偶発的なものであり、投与に関連したものではないと考えられた。

100 ppm群雌で2週目に、3000 ppm群雌で1週目に有意な低値がみられた。さらに、10 ppm群雌では、試験期間を通して有意な増加がみられたが、いずれも偶発的な変化であると考えられた。

摂餌量及び食餌効率； 摂餌量は、投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 4 週毎に 1 回測定した。食餌効率は、投与開始から 13 週間は毎週、その後 33 週までは 4 週毎に算出した。

摂餌量については、3000 ppm 群の雄で 8、10、13、17、21、37 及び 41 週目に増加がみられた。1000 ppm 群雄の 61 週目と 10 ppm 群雄の 1 週目に増加が、100 ppm 群雌の 2 及び 21 週目に減少がみられたが、いずれも偶発的なものと考えられた。

食餌効率については、雄の全投与群で 1 週目に有意な減少を認めたが、2 週目には増加した。雌雄の対照群と投与群との間に有意な差異が散発的にみられたが、一貫した傾向は認められず、投与に起因する変化とは考えられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		10	100	1000	3000
検体摂取量 (mg/ kg/day)	雄	1.1	11.3	112	360
	雌	1.4	13.5	133	417

摂水量； 投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 2 週間毎に 50 週まで、52 週の間屠殺動物については 51 週まで測定した。

3000 ppm 群の雄で 50 から 51 週目に摂水量の増加が認められた。

雌では、検体投与に起因した変化はみられなかった。

血液学的検査； 投与後 52 週及び 78 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、腹部大動脈から採血し以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数、血小板数、網状赤血球数 (ヘマトクリット値が 34% 以下の場合にのみ測定した) また、52 週時の中間屠殺動物及び 78 週時の対照群と 3000 ppm 群の全生存動物を対象として、尾静脈より採血し、血液塗抹標本を作製し、白血球百分率を測定した。瀕死屠殺動物についても同様に実施した。

表 1 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

雌において、100 ppm 群にヘモグロビン濃度の減少 (52 週時) と 1000 及び 3000 ppm 群にヘマトクリット値の減少 (78 週時) が観察されたが、用量相関性あるいは経時的相関性がみられず毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

雄では、投与に起因した変化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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 血液学的検査

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)				投与量(ppm)			
		10	100	1000	3000	10	100	1000	3000
52週	ヘモグロビン濃度						↓94		
78週	ヘマトクリット値							↓↓97	↓↓97

Dunnnett's "t" test : ↓; P<0.05、↓↓; P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

眼科検査； 試験開始前は全動物について、試験終了時には、対照群及び最高投与群について検査した。

投与に起因した所見は認められなかった。

臓器重量； 投与後 52 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の絶対重量（重量）を測定し、相対重量（体重比及び脳重比）も算出した。

脳、肝、腎、脾、心、副腎、精巣、卵巣及び胸腺

表 2 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

10, 1000 及び 3000 ppm 群雌の 52 週時に肝の体重比の増加が認められた。しかし、これらの動物の絶食後の体重がやや低値であったためであり、偶発的なものと考えられた。78 週時では 3000 ppm 群雄で肝の脳重比並びに同群雌で肝の絶対及び相対重量の増加が認められたが、病理組織学的に関連した変化はみられず、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

表 2. 臓器重量

検査時期	性別	雄				雌				
		投与量(ppm)				投与量(ppm)				
		10	100	1000	3000	10	100	1000	3000	
52週	肝	体重比					↑↑117		↑↑115	↑↑126
		重量								↑↑117
78週	肝	体重比								↑112
		脳重比				↑111				↑↑117

Dunnnett's "t" test : ↑; P<0.05、↑↑; P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査； 投与後 52 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、剖検を実施した。

1000 ppm 以上の投与群の雄では、被毛及び皮膚の青染が観察され、変色尿、消化器系及び泌尿器系の青色化が数例に観察された。

3000 ppm 群の雌では 60 例中 11 例に胃の青色変化が観察され、また散発的に皮膚や

被毛の青色の汚れあるいは消化管内の青色物質が認められた。

3000 ppm 群の雌雄に脾の腫大が高頻度にみられ、また、雌では、胸腺、肝及びリンパ節の腫大がやや高い発生率を認めた。

病理組織学的検査； 上記の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。

皮膚、大腿骨及び関節、骨格筋、乳腺部位、腸間膜リンパ節、胸骨及び骨髄、鼻腔、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝、胆嚢、膵、腎、膀胱、精巣、前立腺、精嚢、精巣上体、卵巣、膣、子宮、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、脾、脳、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、塊及び肉眼的病変部位。

#### 〈非腫瘍性病変〉

表 6 に主な非腫瘍性病変を示した。

肺及び腺胃粘膜の慢性炎症が高率で観察されたが、投与群と対照群の間ではほぼ同頻度であった。

その他、観察された炎症、変性及び過形成を含む所見は CD-1 マウスの同週齢に観察されるものであった。

#### 〈腫瘍性病変〉

表 7 に認められたすべての腫瘍性病変を示した。

3000 ppm 群雌で軽度ながらリンパ腫の発生率の増加が認められた (表 3)。

死亡動物の死因をみると、対照群では 4 例中 2 例はリンパ腫が原因であるのに対し、3000 ppm 群では全例 (6 例) とともにリンパ腫が死因であった。また、3000 ppm 群では対照群より早い時期に死亡がみられた。

表 3. リンパ腫の経時的発生率 (雌)

時 期	投 与 量 (ppm)				
	0	10	100	1000	3000
(検査動物数)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
0~12 ヲ月途中死亡	3(1)	0	0	0	3(3)
13~18 ヲ月途中死亡	1(1)	0	2(2)	4(4)	3(3)
12 ヲ月 中間屠殺	0	0	0	2	0
18 ヲ月 最終屠殺	7	10	11	6	12
合 計	11	10	13	12	18

( ) 内は、リンパ腫が死因である例を示す。

表 4. 造血系腫瘍の組織形態的分類 (雌マウス)

組織形態的分類	投 与 量 (ppm)				
	0	10	100	1000	3000
リンパ腫	11	10	13	12	18
濾胞性、小細胞型	2	0	0	2	6
濾胞性、大細胞型	2	0	1	0	2
濾胞中心性、混合型	0	1	2	1	1
リンパ芽球型	2	4	7	3	6
リンパ球型	4	5	3	2	2
免疫芽球型	0	0	0	2	0
自己融解 (分類不可)	1	0	0	2	1
その他の造血系腫瘍					
赤白血病	0	0	0	0	1
細網肉腫	0	1	0	0	1
造血系腫瘍 (自己融解)	0	0	0	0	1

統計処理法：Bonferroni 補正を伴う Fisher の検定

雌マウスのリンパ腫を組織形態的に分類して Bonferroni の補正をともなう Fisher の検定を用いて評価したところ、対照群と比較していずれの検査時期にもリンパ腫の発生頻度に投与に関連した有意な増加は認められず、組織形態別のリンパ腫の分布にも投与に関連した明白な知見は得られなかった (表 4)。また、加齢とともに CD-1 マウスに認められる自然発生腫瘍のリンパ腫は雌で高率に発生し、瀕死や死亡の主な要因となっている。

本剤を飼料中濃度 3、30、5000 及び 7000 ppm で実施した 18 ヶ月間のマウス発がん性試験 (資料 No.T-16) でのリンパ腫の発生率は対照群と雌雄の投与群の間で同頻度であった。発がん過程には、用量相関性があることから、2 用量の高濃度で本剤を投与した 2 回目の試験での発がん性の陰性結果は、今回の試験でリンパ腫発生が検体に起因するという結果を打ち消すものであった。さらに両試験のリンパ腫の発生数を合わせた統計学的解析結果からでも用量相関性は認められず、CD-1 雌マウスの背景データと比較してもその範囲内であった (表 5)。

表 5. 両試験のリンパ腫の発生率(雌)

0	投 与 量 (ppm)								背景データ
	3 <sup>2)</sup>	10 <sup>1)</sup>	30 <sup>2)</sup>	100 <sup>1)</sup>	1000 <sup>1)</sup>	3000 <sup>1)</sup>	5000 <sup>2)</sup>	7000 <sup>2)</sup>	
22/1201 8%	7/60 12%	10/60 17%	12/60 20%	13/60 22%	12/60 20%	18/60 30%	11/60 18%	8/60 13%	13~32%

対照群は 2 回の試験の合計

1) 1 回目の試験 (資料 No.25)

2) 2 回目の試験 (資料 No.26)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

雄の 100 ppm で、肺胞の気管支腺腫の発生数が増加したが用量相関性はなかった。  
また、腺腫と癌との合計にも統計学的に差意は認められないことより、肺胞の気管支腺腫の発生数増加は投与に起因した変化ではないと考えられた。

以上の結果から、本剤の 18 ヶ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、3000 ppm 群雄で摂餌量及び摂水量の増加が認められた。3000 ppm 群雌でリンパ腫の発生増加がみられたが、背景データの範囲内にあり、投与に起因するものではなかった。

無毒性量は 1000 ppm (雄：112 mg/kg/day、雌：133 mg/kg/day) と判断された。

[申請者注]

表 6-1. 主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
0   52 週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	検 査 動 物 数		3	2	3	3	0	7	4	0	4	6
	副腎	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心	慢性炎症	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	腎	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
		石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
		拡張	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0
		糸球体腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		水腎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	2	1	1	1	0	2	1	0	1	3
	肝	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	1	1	0	2	1	0	1	1
		壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	肺	うっ血	1	0	0	1	0	3	1	0	0	0
		慢性炎症	1	0	2	0	0	2	1	0	1	1
	脾	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		髓外造血	2	2	0	1	0	0	1	0	0	3
	胃	びらん	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
慢性炎症		1	2	1	1	0	1	1	0	1	1	
卵巣	のう胞	—	—	—	—	—	6	2	0	1	3	
子宮	のう胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	5	1	0	1	3	
十二指腸	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

— 実施せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 6-2. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌				
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
52 週 中 間 屠 殺	検査動物数	9	10	9	10	10	7	9	10	10	8
	副腎 萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎 過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心 変性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心 慢性炎症	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
	腎 石灰化	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎 のう胞	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
	腎 拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎 慢性炎症	8	9	8	10	10	6	9	10	10	7
	肝 硬塞	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝 慢性炎症	3	2	5	5	6	5	5	6	8	2
	肝 壊死	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺 肺胞上皮の増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺 慢性炎症	6	5	5	5	9	4	7	8	7	7
	脾 髓外造血	2	2	1	2	0	0	2	1	1	0
	脾 出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾 過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	胃 びらん	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	胃 慢性炎症	6	9	7	5	9	2	4	5	5	5
	精巣 石灰化	1	0	1	0	0	—	—	—	—	—
卵巢 のう胞	—	—	—	—	—	4	2	6	7	5	
子宮 のう胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	6	4	7	6	6	
十二指腸 アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節 過形成—反応性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
脾 慢性炎症	0	1	2	0	1	0	0	1	1	0	

— 実施せず

表 6-3. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)		雄					雌				
			0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
53   78 週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	検 査 動 物 数		5	11	6	10	11	6	7	4	9	9
	副腎	アミロイド沈着	0	0	2	0	1	0	2	0	0	0
		過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		変性	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0
		線維化	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎	慢性炎症	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1
		アミロイド沈着	1	0	2	0	1	2	0	1	0	0
		石灰化	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0
		のう胞	1	1	0	1	0	0	1	1	0	1
		拡張	0	1	0	2	0	0	0	2	2	0
		糸球体腎炎	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0
		水腎症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	5	4	4	6	8	5	5	2	4	5
		ネフローゼ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	1	0	1	0
	脂肪変性		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	髓外造血		1	0	0	2	0	0	0	0	0	1
	慢性炎症		0	1	2	0	3	2	2	0	4	1
	壊死		0	2	0	0	2	1	1	0	1	2
	肺	うっ血	0	4	1	1	1	0	0	0	0	0
		肺胞組織球増殖	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
		慢性炎症	3	1	2	3	2	2	4	2	3	2
	脾	アミロイド沈着	0	0	3	0	1	1	1	1	0	0
		髓外造血	2	2	0	3	5	3	6	2	3	2
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		石灰化	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
		角化症	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0
		慢性炎症	1	4	3	2	2	1	2	4	1	2
精巣	石灰化	0	2	1	0	0	—	—	—	—	—	
	変性	0	0	2	0	0	—	—	—	—	—	
卵巣	のう胞	—	—	—	—	—	4	6	1	8	7	
	慢性炎症	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	
子宮	のう胞性子宮内膜過形成		—	—	—	—	—	4	7	3	7	8
十二指腸	アミロイド沈着		0	0	2	0	1	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	過形成—反応性		0	0	0	1	1	0	2	0	0	0
膵	慢性炎症		0	1	0	1	1	0	1	0	2	1
空腸	アミロイド沈着		0	0	2	0	1	0	0	0	0	0

— 実施せず

表 6-4. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別	投与量 (ppm)	雄					雌					
			0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
		検査動物数	43	37	42	37	39	40	40	46	37	37	
最終屠殺動物	副腎	アミロイド沈着	1	3	1	1	1	0	0	0	0	3	
		萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	心	のう胞	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	
		過形成	4	3	2	2	2	2	0	0	0	0	
		アミロイド沈着	1	1	2	0	0	0	1	1	0	0	
		変性	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0	
		進行性心筋症	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	
	腎	線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		慢性炎症	3	2	2	2	1	5	2	2	0*	3	
		アミロイド沈着	2	3	2	2	2	1	3	3	0	4	
		石灰化	3	1	5	1	0	0	0	0	1	0	
		のう胞	17	15	9	11	8	1	3	6	4	3	
	屠殺	拡張	7	2	5	3	2	0	0	0	0	1	
		糸球体腎炎	1	1	1	1	4	1	3	0	3	0	
		慢性炎症	42	35	41	36	35	35	35	41	30	31	
		ネフローゼ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		動物	肝	アミロイド沈着	1	0	1	0	0	1	2	1	0
	血管拡張		0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	
	のう胞		0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	
	大食細胞		0	4*	3	0	1	0	0	0	0	0	
脂肪変性	3		2	6	1	1	0	1	2	0	2		
塩基性細胞巢	0		1	1	1	2	0	0	0	0	1		
髓外造血	4		0	1	0	2	2	1	2	0	1		
硬塞	0		0	0	1	0	0	0	0	0	0		
慢性炎症	24		17	23	24	24	31	30	33	24	20		
壊死	2		1	4	0	2	3	1	2	1	1		
肺	肺胞組織球増殖	3	1	0	1	1	2	0	0	1	3		
	肺胞上皮の増生	1	1	2	1	1	0	1	1	2	0		
	慢性炎症	24	30	34	29	22	34	32	41	32	32		

Mann-Whitney test, \* : P<0.05

表 6-5. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
最	脾	アミロイド沈着	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	
		うっ血	0	0	0	0	5*	2	0	0	2	3	
		髄外造血	14	7	5*	5	12	7	8	9	9	10	
		過形成	0	2	1	1	0	4	1	2	2	3	
終	胃	アミロイド沈着	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0	
		石灰化	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		びらん	0	1	0	0	2	3	0	5	0	1	
		過形成	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	
屠	慢性炎症		31	24	37*	26	26	24	20	25	23	29*	
		精巣	アミロイド沈着	2	2	1	1	0	—	—	—	—	—
			石灰化	11	7	11	7	7	—	—	—	—	—
			変性	5	12*	8	10	5	—	—	—	—	—
殺	卵巣	のう胞	—	—	—	—	—	30	32	29	29	31	
		慢性炎症	—	—	—	—	—	1	0	0	1	2	
	子宮	のう胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	37	36	40	34	31	
		十二指腸	アミロイド沈着	0	3	2	1	0	1	1	3	0	5*
物	腸間膜リンパ節	過形成—反応性	1	2	1	0	6*	5	3	2	2	3	
	脾	慢性炎症	1	4	4	6*	2	8	4	8	3	4	
	空腸	アミロイド沈着	1	3	1	1	0	0	1	2	0	5	

Mann-Whitney test, \* : P<0.05

— 実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 6-6. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	副腎	アミロイド沈着	1	3	3	1	2	0	2	0	0	4*
		萎縮	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		のう胞	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	心	過形成	4	3	3	3	3	2	0	0	0	0
		アミロイド沈着	1	1	3	0	1	0	1	1	0	0
		進行性心筋症	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1
		変性	1	0	0	5	2	0	1	0	0	0
		線維症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	腎	慢性炎症	5	3	4	3	2	7	4	2	0**	5
		アミロイド沈着	3	3	4	2	3	4	5	4	0*	5
		石灰化	4	4	5	4	0*	0	0	0	2	0
		のう胞	18	16	9	13	9	1	5	7*	6	5
		拡張	9	3	5	5	2*	0	0	2	2	1
		糸球体腎炎	1	3	2	2	4	4	4	1	4	0*
		水腎症	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝	慢性炎症	57	49	54	53	53	48	50	53	45	46
		ネフローゼ	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		アミロイド沈着	1	1	2	0	1	2	2	2	0	1
		血管拡張	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
		のう胞	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
		大食細胞	0	4*	3	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪変性	3	2	6	1	1	0	2	2	0	2
		塩基性細胞巢	0	1	1	1	2	0	0	0	0	1
		髄外造血	6	1	1	2	2	2	1	2	0	2
		硬塞	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	慢性炎症	27	20	31	30	33	40	38	39	37	24**
		壊死	2	4	4	0	4	5	3	3	2	4
うっ血		1	4	1	2	1	3	1	0	0	0	
肺胞の組織球増殖		4	1	0*	2	1	3	0	0	2	3	
肺胞上皮の増生		1	1	2	2	1	0	1	1	2	0	
慢性炎症		34	36	43	37	33	42	44	51	43	42	

Mann-Whitney test, \* : P<0.05、\*\* : P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 6-7. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投 与 量 (ppm)		雄					雌				
			0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
全	脾	アミロイド沈着	0	2	3	1	2	2	1	2	0	2
		うっ血	0	0	0	0	5*	2	0	0	3	3
		髓外造血	20	13	6**	11	17	10	17	12	13	15
		過形成	0	2	1	1	0	4	2	2	4	3
	胃	アミロイド沈着	0	2	2	0	0	0	1	1	0	0
		石灰化	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0
		びらん	0	1	0	0	4*	4	0*	5	1	1
		角化症	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0
		過形成	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0
		慢性炎症	39	39	48*	34	37	28	27	34	30	37*
動	精巣	アミロイド沈着	2	2	1	1	0	—	—	—	—	—
		石灰化	12	9	13	7	7	—	—	—	—	—
		変性	5	12	10	10	5	—	—	—	—	—
物	卵巣	のう胞	—	—	—	—	—	44	42	36	45	46
		慢性炎症	—	—	—	—	—	1	1	50	1	2
	子宮	のう胞性子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	52	48	4	48	48
	十二指腸	アミロイド沈着	0	4*	4*	1	2	1	1	2	0	5
	腸間膜リンパ節	過形成—反応性	1	2	1	1	8*	5	5	9	2	3
膝	慢性炎症	1	6	6	7*	4	8	5	2	6	5	
空腸	アミロイド沈着	1	3	3	1	1	0	1		0	5*	

Mann-Whitney test : \*p<0.05、\*\*P<0.01

— 実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 7-1. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
0-52	(検査動物数)		(3)	(2)	(3)	(3)	(0)	(7)	(4)	(0)	(4)	(6)
週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	脳	: 髄芽腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー腺	: 腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	リンパ節、他 <sup>a</sup>	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	: 組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	: リンパ腫(M)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	3
52	(検査動物数)		(9)	(10)	(9)	(10)	(10)	(7)	(9)	(10)	(10)	(8)
週 中 間 屠 殺	ハーダー腺	: 腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	: 肝細胞腺腫(B)	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0
		: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	0	1	3	0	1	0	0	2	0	0
		: 肺胞/気管支癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	子宮	: 間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
53- 78	(検査動物数)		(5)	(11)	(6)	(10)	(11)	(6)	(7)	(4)	(9)	(9)
週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	腹腔内壁	: 肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨、胸骨	: 肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	: 腺腫(B)	0	2	0	1	1	0	1	0	0	0
	空腸	: 腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腿脛骨、関節	: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎	: 組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝	: 肝細胞腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		: 肝細胞癌(M)	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	0	2	2	0	3	0	2	0	2	1
		: 肺胞/気管支癌(M)	0	3	1	2	0	2	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	: リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	鼻腔	: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	: 癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	坐骨神経	: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋、大腿	: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚、他 <sup>b</sup>	: 癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脊髄、胸椎	: 星細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	: 赤白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	
	: 血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
胸腺	: 造血系腫瘍(自己融解)(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	: リンパ腫(M)	0	1	1	1	1	1	0	1	3	2	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

<sup>a</sup> : 指定検索部以外のリンパ節の意味、 <sup>b</sup> : 指定検索部以外の皮膚の意味

Fisher の正確確率検定法、— : 実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 7-2. 腫瘍性病変 (続き)

時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
	(検査動物数)	(43)	(37)	(42)	(37)	(39)	(40)	(40)	(46)	(37)	(37)	
最 終 屠 殺	副腎 : 腺腫(B)	3	1	0	1	3	0	0	0	0	0	
	骨髓、胸骨 : 骨髄性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣上体 : 肉腫(M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
	ハーダー腺 : 腺腫(B)	6	2	8	5	5	1	3	2	0	0	
	腎 : 腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肝 : 肝細胞腺腫(B)	5	11	6	5	13	0	2	2	1	1	
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	4	6	4	3	7	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	3	1	1	1	1	2	2	0	0	0
	肺 : 肺泡/気管支腺腫(B)	8	13	15	7	6	8	7	9	5	12	
		肺泡/気管支癌(M)	6	0	1	4	3	5	0	0	3	1
	腸間膜リンパ節 : リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	乳腺 : 腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	鼻腔 : 線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	卵巣 : 乳頭状嚢胞腺腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
		顆粒膜/莖膜細胞腫(B)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		黄体腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1
	血管肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
膵 : ラ氏島腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0		
下垂体 : 腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0		
皮膚、他 <sup>b</sup> : 線維肉腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
脊髓、仙椎 : 髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
脾 : 血管腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0		
	骨髄性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	
	血管肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	
精巣 : 空洞性血管腫(B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—		
	間細胞腫(B)	2	2	0	1	0	—	—	—	—	—	
胸腺 : リンパ腫(M)	2	0	0	3	0	7	9	7	6	12		
	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
甲状腺 : 腺腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
膀胱 : 移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
子宮 : 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	1	3	0		
	間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	—	1	1	0	1	1	
	腺癌(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	1	0	3	2	1	
	間質細胞肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

<sup>b</sup> : 指定検索部以外の皮膚の意味

Fisher の正確確率検定法 (\*P<0.05)

— 実施せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 7-3. 腫瘍性病変 (続き)

時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌					
		0 (60)	10 (60)	100 (60)	1000 (60)	3000 (60)	0 (60)	10 (60)	100 (60)	1000 (60)	3000 (60)	
全 物	(検査動物数)											
	腹腔内壁 : 肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	副腎 : 腺腫(B)	3	1	0	1	3	0	0	0	0	0	
	骨髓、胸骨 : 骨髓性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	骨、胸骨 : 肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	脳 : 髓芽腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	精巣上体 : 肉腫(M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
	ハーダー腺 : 腺腫(B)	7	4	9	6	6	2	4	2	0	0	
	空腸 : 腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	大腿脛骨、関節 : 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腎 : 腺腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝 : 肝細胞腺腫(B)		7	14	7	7	13	0	2	2	1	1
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	6	8	5	3	8	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	3	1	1	1	2	2	2	0	0	0
	肺 : 肺泡/気管支腺腫(B)		9	16	20*	8	10	9	9	11	7	13
		肺泡/気管支癌(M)	6	3	2	6	3	7	0**	0**	5	1
	腸間膜リンパ節 : リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	
	リンパ節、他 <sup>a</sup> : リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	乳腺 : 腺癌(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	動 鼻腔 : 線維肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵巣 : 乳頭状嚢胞腺腫(B)		—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
		血管腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		黄体腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1
		血管肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	膵 : ラ氏島腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体 : 腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	坐骨神経 : 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨格筋、大腿 : 血管肉腫(M)		—	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	皮膚、他 <sup>b</sup> : 線維腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	脊髓、仙椎 : 髄膜腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脊髓、胸椎 : 星細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾 : 血管腫(B)		0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
	赤白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	骨髓性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ腫(M)	0	0	0	1	1	1	1	2	1	1	
	血管肉腫(M)	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

a : 指定検索部以外のリンパ節の意味

b : 指定検索部以外の皮膚の意味

Fisher の正確確率検定法 \* : P<0.05、 \*\* : P<0.01

— 実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 7-4. 腫瘍性病変 (続き)

時期	性別	雄					雌				
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
全動物	胃 : 組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣 : 空洞性血管腫(B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	間細胞腫(B)	2	2	0	1	0	—	—	—	—	—
	胸腺 : 造血系腫瘍(自己融解)(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ腫(M)	2	1	2	5	1	9	9	8	11	17
	甲状腺 : 腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱 : 移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮 : 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	1	3	0
	間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	—	1	2	0	1	1
	腺癌(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	1	0	3	2	1
	間質細胞肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	
良性腫瘍数		28	39	39	24	34	14	19	20	16	17
悪性腫瘍数		19	17	10	20	18	24	16	17	21	30
総腫瘍数		47	56	49	44	52	38	35	37	38	47
担単発腫瘍動物数		21	19	31	24	25	18	14	25	20	24
担多発腫瘍動物数		12	15	9	9	13	9	9	6	8	9
担腫瘍動物数		33	34	40	33	38	27	23	31	28	33

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定法

— 実施せず

4) マウスを用いた 78 週間混餌投与による発がん性試験

(資料 No.T-17)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1993 年

検体の純度：

試験動物： Crl : CD(ICR)BRマウス (約6 週齢), 一群雌雄各60 匹,

開始時体重 雄 ; 24~29 g、雌 ; 19~24 g

雌雄とも各群の10 匹については52 週時に中間屠殺した。

試験期間： 78週間 雄 ; 1990年3月20日~1991年10月8日

雌 ; 1990年3月22日~1991年10月8日

投与方法： 検体を0、3、30、5000 および7000 ppmの濃度で飼料に混入し、試験終了時まで随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は約1か月毎に調製した。

投与量の設定；

試験項目および結果：

死亡率； 全ての動物について、生死を毎日 (1 日2 回) 観察した。

下表に死亡率を示した。7000 ppm群雌雄で死亡率の増加がみられた。

投与群 (ppm)		0	3	30	5000	7000
死亡率 (%)	雄	26	24	36	26	72
	雌	30	18	26	32	78

Kaplan-Meierの補正後の生存曲線ならびに生命表による解析の結果、7000 ppm群の雌雄の生存率に有意な減少がみられた。

投与群 (ppm)		0	3	30	5000	7000
死亡率 (%)	雄	25.7	25.9	38.4	25.2	71.6**
	雌	30.5	17.1	26.5	37.4	77.7**

Cox's test, \*\* : P<0.01

一般状態および触診； 全動物について、一般状態の観察を毎日（1日2回）実施し、触診を含む身体検査を週1回実施した。

5000 ppm以上の投与群の雌雄で青色尿、青色便および被毛の汚れ（青色、下腹部および後肢）がみられた。7000 ppm群の雌雄ではさらに呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、瀕死、粗毛が投与に起因して認められた。

触知塊の発生率あるいは発生部位に、投与に起因した影響は認められなかった。

体重変化； 投与開始から13週間は週に1回、その後は4週毎に1回、すべての生存動物の体重を測定した。

雄では7000 ppm群で投与期間を通じて統計学的に有意な低値を示した。5000 ppm群でも統計学的に有意差は認められないものの、対照群と比較して低値を示した。

雌では、7000 ppm群で13週および21～63週で、5000 ppm群では、13、21、25、33～51、59、63 および78週目に有意な低値がみられた。

78週後の累積体重増加率は、雄では5000 および7000 ppm群でそれぞれ8 および25%、雌では両群とも20%の減少を示した。

摂餌量および食餌効率； 摂餌量を投与開始から13週間は週に1回、その後は4週毎に1回測定した。食餌効率を投与開始から13週間は毎週、その後33週までは4週毎に摂餌量および体重増加量から算出した。

摂餌量については、試験期間を通して、雌雄とも対照群と投与群との間に差はみられなかった。

食餌効率については、雄の5000 および7000 ppm群で、対照群と比較して、約20%の減少がみられ、投与に相関した影響が示唆された。

雌では検体投与に起因した変化はみられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		3	30	5000	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.33	3.3	590	851
	雌	0.41	4.1	715	1008

血液学的検査； 投与後 52 週および 78 週時に各群雌雄各 10 匹を対象として、腹部大動脈から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数、血小板数、網状赤血球数 (ヘマトクリット値が 34 % 以下の場合にのみ測定した)

また、52 週時の中間屠殺動物および 78 週時の全生存動物を対象として、尾静脈より採血し、血液塗抹標本を作製し、白血球百分率を測定した。

表 1 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

7000 ppm 群の雌雄でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の有意な減少がみられ、これに対応して、網状赤血球数の増加が観察された (表 2)。また、同群雌では、赤血球数および MCH (52 週時) の減少を認め、白血球百分率では分葉好中球比の減少 (78 週時; 5000 および 7000 ppm) と対応するリンパ球比の増加 (78 週時; 5000 および 7000 ppm) がみられた。

その他にみられた変動は、一過性あるいは用量相関がないものであり、投与による影響とは考えられなかった。

表1. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		3	30	5000	7000	3	30	5000	7000
52 週	赤血球数								↓↓ 78
	ヘモグロビン濃度				↓ 88				↓↓ 73
	ヘマトクリット値				↓ 88				↓↓ 75
	MCH								↓ 94
	リンパ球比								↑ 110
	好酸球比								↓↓ -
78 週	赤血球数								↓↓ 70
	ヘモグロビン濃度				↓ 80				↓↓ 70
	ヘマトクリット値				↓ 80				↓↓ 71
	血小板数					↑ 155			
	リンパ球比							↑ 114	118 <sup>a</sup>
	分葉好中球比							↓ 82	↓ 75

Dunnett's "t" test (↑↓:  $P \leq 0.05$ , ↓↓:  $P \leq 0.01$ )

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

- : 測定値が0のため計算不能

a : 統計学的に有意ではないが増加がみられた。

表2. 網状赤血球数

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
52 週	検査動物数	1	1	0	0	5	1	1	1	0	6
	網状赤血球数	1.8	0.8	0	0	2.6	1.5	1.8	1.1	0	3.3
78 週	検査動物数	4	3	4	6	7	2	3	2	2	5
	網状赤血球数	2.1	2.3	2.0	2.9	3.4	1.8	1.9	1.4	2.5	5.7

眼科学的検査； 試験開始前は全動物について、試験終了時には、対照群および最高投与群について検査した。

散発的に角膜あるいはレンズの混濁や瞳孔異常が観察されたが、対照群との間に差はなく、偶発的な所見と考えられる。

臓器重量； 投与後52 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の絶対重量（重量）を測定し、相対重量（体重比および脳重比）も算出した。

脳、肝、腎、脾、心、副腎、精巣、卵巣および胸腺

表3 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

雄では5000 ppm以上の投与群に投与に起因した肝の絶対あるいは相対重量の増加および腎の絶対あるいは相対重量の減少（52 週時は7000 ppm群のみ）が認められた。

雌では5000 ppm以上の投与群で肝の絶対および相対重量（52 週時は体重比）の増加と7000ppm群で腎の絶対および相対重量（78 週時）並びに脾の絶対および相対重量（52 週時、体重比）の増加が認められた。

その他、7000 ppm群の雄でみられた脳および副腎の体重比の増加と心重量の減少、同群の雌でみられた脳の体重比の増加はこれらの動物の体重が低値であったことに起因するものであった。

表3. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		3	30	5000	7000	3	30	5000	7000
52 週	体 重					↓↓ 78				↓↓ 84
	脳	体 重 比				↑↑ 122				↑ 115
		重 量				↓ 82				
	心	体 重 比								↑↑ 135
		重 量				↓↓ 73				
	腎	体 重 比				↓ 82				
		重 量			↑ 120					
	肝	体 重 比			↑↑ 122	↑↑ 140			↑↑ 129	↑↑ 140
		重 量			↑↑ 122					
		脳 重 比								
脾	重 量								↑ 160	
	体 重 比								↑↑ 183	
78 週	副腎	体 重 比				↑ 143				
	脳	体 重 比				↑ 111				
		重 量			↓ 90	↓↓ 79				↑ 116
	腎	体 重 比				↓↓ 86				↑↑ 123
		脳 重 比			↓↓ 89	↓↓ 78				↑↑ 119
	肝	重 量			↑ 113				↑↑ 119	↑↑ 134
体 重 比				↑ 114				↑↑ 127	↑↑ 141	
脳 重 比								↑↑ 119	↑↑ 137	

Dunnnett's "t" test (↑↓ : P ≤ 0.05, ↑↑↓↓ : P ≤ 0.01)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査； 投与後52 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、剖検を実施した。

雄では、被毛および皮膚の青染と消化器系および泌尿器系の青色化が5000 ppm以上の投与群の数例に観察された。

7000 ppm群で蒼白および粗毛、肝および腎の変色、変色巣あるいはのう胞が、5000 および7000ppm群で皮膚の痂皮が観察された。

雌では、5000 ppm以上の投与群で消化器および泌尿器系の青色化を認めた。

7000 ppm群で肺の変色巣、肝全体の変色あるいは青色化、腎のう胞、変色（青色あるいは退色）、変色巣、表面の粗造および陥凹が観察された。

病理組織学的検査； 上記の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。

皮膚、乳腺部位、脾、腸間膜リンパ節、胸骨および骨髄、大腿骨および関節、骨格筋、鼻腔、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、胆のう、膵、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精のう、凝固腺、精巣上体、卵巣、膣、子宮、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、脳、坐骨神経、脊髄、眼球、ハーダー腺、塊および肉眼的病変部位

非腫瘍性病変－ 表4に主な非腫瘍性病変を示した。

5000 ppm群雌雄で軽度の腎症（雄；53/60 雌；21/60）が、また7000 ppm群の雌雄で極く強度の腎症（雄；59/60 雌；58/60）がみられ、7000 ppm群での腎症の程度は雄より雌でやや強く観察され、同群雌雄の死因のほとんどはこの腎症であった。強度の腎症は、腎機能不全によりエリスロポエチンの分泌が低下し、間接的に貧血の一因となっている。これは血液学的検査でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が減少していたことと一致している。

その他に、5000 ppm群以上の雌雄で石灰化および慢性炎症（雌は7000 ppm群のみ）の増加がみられた。

7000 ppm群雄で胆管過形成の発生率が有意に増加した。

5000 および7000 ppm群の雌でみられた肝重量の増加を説明する病理組織学的変化は認められなかった。老齢のCD-1マウスで一般的にみられる肝の慢性炎症の発生率は最終屠殺時に減少していた。

7000 ppm群雌で、肺の中等度の出血が対照群と比較して増加した。

その他、観察された炎症、変性および過形成を含むいずれの所見もこの系統および同週齢のマウスに一般的に認められる変化であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

腎症の発生率と平均グレード

性別 投与群(ppm)	雄					雌				
	0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
<b>52週中間屠殺</b>										
検査動物数	(10)	(8)	(7)	(10)	(9)	(9)	(9)	(9)	(5)	(9)
腎症	0	0	0	8	9	0	0	0	1	9
平均グレード	—	—	—	1.5	3.4	—	—	—	1.0	3.6
<b>途中死亡</b>										
検査動物数	(10)	(14)	(21)	(13)	(37)	(16)	(10)	(14)	(21)	(40)
腎症	0	0	0	9	37	0	0	0	3	39
平均グレード	—	—	—	2.2	4.5	—	—	—	2.0	4.5
<b>最終屠殺</b>										
検査動物数	(37)	(38)	(32)	(37)	(14)	(35)	(41)	(37)	(34)	(11)
腎症	0	0	0	36	13	0	0	0	17	10
平均グレード	—	—	—	2.4	3.3	—	—	—	1.6	3.7
<b>合計</b>										
検査動物数	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)
腎症	0	0	0	53**	59**	0	0	0	21**	58**
平均グレード	—	—	—	2.2	4.0	—	—	—	1.7	4.2

Mann-Whitney test, \* : P<0.05, \*\* : P<0.01

腫瘍性病変— 表5に認められたすべての腫瘍性病変を示す。

投与に関連する腫瘍性病変の増加は認められなかった。

全ての腫瘍性病変はこの系統および同週齢のマウスで一般的に認められる変化であった。

雄の投与群で肝細胞腺腫あるいは肝細胞癌の発生率の増加が認められたが、統計学的に有意ではなく、また、用量相関性もなかったことから、投与に起因する変化とは考えられなかった。

リンパ腫の発生率は0、3、30、5000 および7000 ppm群の雄でそれぞれ3、1、2、4 および0 例であり、雌でそれぞれ11、7、12、11 および8 例であった。対照群と投与群の間で経時的相関性や用量相関性のある差異はみられなかった。

以上の結果から、本剤の18か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、7000 ppm雌雄で、死亡率の増加と貧血が、同群の雌で腎重量の増加が認められた。5000 ppm以上の投与群で、体重増加抑制（雌雄）、腎重量の減少（雄）および肝重量の増加（雌雄）が認められた。病理組織学的所見として7000 ppm群雌雄のほとんどの動物に強度の腎症が観察され、5000 ppm群雌雄では軽度の腎症を認めた。また、雄の7000 ppm群では胆管過形成も観察した。

このことより、最大耐量は5000 ppmであり、また、本剤には催腫瘍性は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シンジェンタジャパン株式会社にある。

[申請者注]

表4-1. 主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
0   52 週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	検査動物数		1	3	8	3	9	4	4	4	7	9	
	副腎	アミロイド沈着	0	0	1	0	1	0	0	2	0	1	
		過形成	0	2	1	0	2	0	0	1	0	1	
	心	アミロイド沈着	0	1	1	0	0	0	0	2	0	2	
		変性	0	0	1	0	1	1	0	1	0	0	
		慢性炎症	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	
	腎	血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		アミロイド沈着	0	1	1	0	0	1	0	3	0	1	
		石灰化	0	2	0	2	9	0	0	0	1	8	
		のう胞	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		拡張	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	
		糸球体腎炎	0	1	2	0	0	1	1	0	0	0	
		慢性炎症	1	4	4	2	9	2	1	3	0	6	
		腎症	0	0	0	3	9	0	0	0	0	9	
		肝	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2
			胆管過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	脂肪変性		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	髓外造血		0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	
	慢性炎症		0	1	1	0	2	2	2	2	0	1	
	壊死		0	0	1	0	2	0	0	0	0	1	
	肺	うっ血	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
		出血	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	
		肺胞組織球増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		肺胞上皮の増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		慢性炎症	1	3	2	1	4	2	1	2	0	3	
	脾	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
		髓外造血	1	1	2	1	3	1	2	0	1	4	
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	3	2	
	胃	アミロイド沈着	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	
		石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
		びらん	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	
		角化症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
慢性炎症		1	2	0	1	2	0	1	3	0	2		

表4-2. 主な非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
0   52 週 死 ・ 切 迫 屠 殺	精巢	アミロイド沈着	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	
		石灰化	5	2	2	1	0	—	—	—	—	—	
		変性	0	1	1	0	1	—	—	—	—	—	
	卵巣	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	1	2	0	1	
		のう胞	—	—	—	—	—	2	0	2	2	4	
	子宮	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	0	3	0	2	
		のう胞性過形成	—	—	—	—	—	1	1	3	1	4	
		凝固腺	慢性炎症	1	0	0	0	0	—	—	—	—	
		精巢上体	慢性炎症	1	0	2	0	0	—	—	—	—	
		ハーダー腺	慢性炎症	1	0	2	0	2	0	2	2	1	2
		腸間膜リンパ節	うっ血	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		精のう	慢性炎症	1	1	3	1	0	—	—	—	—	—
		下顎腺	慢性炎症	1	1	2	1	0	1	1	1	0	2
		盲腸	アミロイド沈着	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		結腸	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		十二指腸	アミロイド沈着	0	2	0	0	1	0	1	3	0	2
		眼	石灰化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		鼻腔	慢性炎症	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		脾	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		上皮小体	アミロイド沈着	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1
	耳下腺	アミロイド沈着	0	1	0	0	0	0	0	2	0	2	
	甲状腺	アミロイド沈着	0	1	1	0	1	0	0	3	0	2	
	膀胱	慢性炎症	1	0	3	0	2	1	1	1	0	1	

— 実施せず

表4-3. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
	検査動物数		10	8	7	10	6	9	9	9	5	9
52 週 中 間 屠 殺	副腎	アミロイド沈着	1	0	0	1	1	1	1	1	0	3
		過形成	1	2	0	0	2	2	0	1	0	1
	心	アミロイド沈着	1	2	0	2	1	0	2	1	0	3
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎	アミロイド沈着	1	2	0	2	0	1	3	1	0	2
		石灰化	0	0	0	0	6	1	0	0	1	9
		のう胞	0	3	0	0	0	1	1	1	1	0
		糸球体腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	9	8	7	9	9	9	9	9	5	9
	腎症		0	0	0	8	9	0	0	0	1	9
			0	0	0	1	1	1	2	1	0	3
	肝	アミロイド沈着	0	0	0	1	1	1	2	1	0	3
		胆管過形成	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
	大食細胞		0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		脂肪変性	1	3	0	1	0	0	1	0	0	0
	塩基性小増殖巣		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		活動性慢性炎症	2	0	1	0	0	0	2	0	1	1
	慢性炎症		6	7	6	6	4	9	7	7	3	4
		壊死	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	肺	肺胞組織球増殖	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞の上皮増生	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	5	6	6	6	8	6	9	4	4	9
	脾	髓外造血	0	2	0	0	1	1	0	0	0	3
		過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ヘモジデリン沈着		0	0	0	0	0	0	1	0	3	2
			0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
胃	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	慢性炎症	7	5	5	3	6	4	4	5	2	8	
精巣	アミロイド沈着	1	0	0	1	1	—	—	—	—	—	
	石灰化	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—	
	変性	1	0	2	0	0	—	—	—	—	—	
卵巣	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	1	2	1	0	3	
	のう胞	—	—	—	—	—	6	5	4	2	6	
子宮	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	0	2	1	0	3	
	のう胞性過形成	—	—	—	—	—	6	5	4	2	6	

— 実施せず

表4-4. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
52 週 中 間 屠 殺	卵巣	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	7	14	11	7	14
		のう胞	—	—	—	—	—	47	45	47	45	43
		出血	—	—	—	—	—	0	1	2	1	2
	胃	アミロイド沈着	2	1	6	7	4	1	7*	3	5	3
		石灰化	1	0	1	1	3	3	0	1	0	4
		びらん	1	1	1	0	2	1	0	1	1	1
		角化症	0	0	0	0	5*	0	0	0	2	1
		過形成	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性炎症	28	38	33	30	31	36	31	41	25	25
		精巣	アミロイド沈着	7	4	6	6	2	—	—	—	—
	子宮	石灰化	14	9	9	6*	3**	—	—	—	—	—
		変性	10	9	17	10	6	—	—	—	—	—
		アミロイド沈着	—	—	—	—	—	5	10	7	14*	13*
	凝固腺	慢性炎症	—	—	—	—	—	51	47	48	48	46**
		慢性炎症	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	精巣上体	慢性炎症	0	0	2	0	1	—	—	—	—	—
	ハーダー腺	慢性炎症	4	5	4	1	4	7	7	4	1	4
	腸間膜リンパ節	急性炎症	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	精のう	慢性炎症	6	3	2	2	1	—	—	—	—	—
	下顎腺	慢性炎症	7	4	6	6	1	5	2	2	1	4
	盲腸	アミロイド沈着	0	0	0	2	1	0	1	1	0	2
	結腸	アミロイド沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	十二指腸	アミロイド沈着	1	1	0	3	1	1	3	1	0	3
	眼	石灰化	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	鼻腔	慢性炎症	2	0	0	0	2	2	1	0	2	2
	脾	慢性炎症	1	1	0	1	0	1	1	2	0	0
	上皮小体	アミロイド沈着	0	0	0	2	0	1	2	1	0	3
	耳下腺	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3
甲状腺	アミロイド沈着	0	0	0	2	1	1	2	1	0	3	
膀胱	慢性炎症	1	3	0	3	1	2	3	4	1	2	

Mann-Whitney test (\*P<0.05、\*\*P<0.01)

— 実施せず

表4-5. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
53   78 週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	検査動物数		12	9	13	10	28	12	6	10	14	31	
	副腎	アミロイド沈着	5	3	8	3	4	3	5	4	4	5	
		過形成	2	1	0	2	3	3	0	1	1	4	
	心	アミロイド沈着	4	4	8	4	5	4	5	4	5	6	
		変性	0	0	2	1	4	1	0	1	0	0	
		慢性炎症	1	0	0	1	1	1	1	1	0	3	
		血栓	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
		進行性心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		腎	アミロイド沈着	5	4	8	4	5	4	5	4	5	8
	腎	石灰化	0	1	1	1	21	0	2	1	4	28	
		のう胞	2	2	2	3	10	1	0	3	3	0	
		拡張	4	0	0	2	3	0	0	2	0	1	
		糸球体腎炎	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	
		慢性炎症	9	7	11	8	28	9	5	7	14	29	
		壊死	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	
		腎症	0	0	0	6	28	0	0	0	3	30	
		腎盂腎炎	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	
		肝	アミロイド沈着	4	3	7	5	4	4	5	4	5	7
			血管拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
			胆管過形成	0	0	1	2	12	0	0	0	0	0
	大食細胞		1	2	1	2	4	0	1	0	0	0	
	脂肪変性		0	1	1	0	0	2	0	1	0	0	
	塩基性小増殖		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	髓外造血		0	2	0	3	3	2	0	1	1	2	
	活動性慢性炎症		1	1	2	1	0	1	0	0	1	0	
	慢性炎症		2	1	6	3	7	5	3	1	8	13	
	壊死		2	1	2	4	10	4	0	2	1	3	
	肺	うっ血	3	0	0	1	1	0	0	1	0	0	
		出血	1	0	1	1	1	0	1	2	2	5	
		肺胞組織球増殖	0	1	0	0	3	0	0	2	0	2	
		肺胞の上皮増生	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	
		慢性炎症	4	4	6	4	11	8	1	5	8	16	
		脾	アミロイド沈着	2	2	5	4	1	3	2	2	2	2
髓外造血	3		3	6	7	10	6	0	6	8	12		
過形成	0		0	0	0	1	0	0	0	0	0		
ヘモジデリン沈着	0		0	0	0	4	0	0	0	2	4		

表4-6. 主な非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性 別		雄					雌				
			投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30
53   78 週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	胃	アミロイド沈着	1	0	3	3	4	1	3	0	2	2
		石灰化	0	0	0	1	3	0	0	0	0	2
		びらん	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0
		角化症	0	0	0	0	4	0	0	0	1	0
		過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性炎症	2	6	5	1	12	5	2	3	4	11
	精巣	アミロイド沈着	4	3	3	2	1	—	—	—	—	—
		石灰化	5	2	2	1	0	—	—	—	—	—
		変性	1	3	5	2	3	—	—	—	—	—
	卵巣	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	4	4	4	5	9
		のう胞	—	—	—	—	—	9	4	9	10	24
		出血	—	—	—	—	—	0	1	2	1	2
	子宮	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	4	4	2	5	8
		のう胞性過形成	—	—	—	—	—	11	4	7	12	27
	脳	石灰化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		凝固腺	慢性炎症	1	1	0	0	0	—	—	—	—
	精巣上体	慢性炎症	2	1	2	2	0	—	—	—	—	—
		ハーダー腺	慢性炎症	5	5	2	3	5	7	4	5	21
	腸間膜リンパ節	急性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		うっ血	2	0	1	1	3	2	0	0	2	2
	精のう	慢性炎症	1	0	1	1	1	—	—	—	—	—
		下顎腺	慢性炎症	5	4	4	4	3	2	1	4	7
	盲腸	アミロイド沈着	1	1	1	1	0	0	2	1	4	5
	結腸	アミロイド沈着	0	0	1	1	1	0	2	0	1	2
	十二指腸	アミロイド沈着	3	3	8	4	5	4	5	4	5	10
	眼	石灰化	0	1	0	2	2	0	1	1	1	1
	鼻腔	慢性炎症	1	0	0	1	5	0	0	1	0	2
	脾	慢性炎症	1	0	1	1	0	1	0	2	1	1
	上皮小体	アミロイド沈着	2	3	3	5	4	3	5	1	4	5
	耳下腺	アミロイド沈着	4	3	7	2	4	4	5	3	5	7
甲状腺	アミロイド沈着	4	4	6	5	4	4	5	4	4	8	
膀胱	慢性炎症	2	2	3	3	9	5	3	6	3	8	

— 実施せず

表4-7. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
	検査動物数		37	38	32	37	14	35	41	37	34	11	
最 終 屠 殺 動 物	副腎	アミロイド沈着	2	2	2	3	0	0	5*	3	2	0	
		過形成	0	1	4	2	2	4	4	0*	5	1	
	心	アミロイド沈着	2	3	2	5	0	0	6*	3	8**	1	
		変性	1	2	0	2	1	1	1	0	0	0	
		慢性炎症	2	3	1	0	1	3	0	0	1	0	
		血栓	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		腎	アミロイド沈着	4	3	2	4	1	1	6	3	7*	0
		石灰化	1	2	4	10**	9**	1	0	0	12**	11**	
		のう胞	9	14	11	11	4	9	6	3	10	0	
		拡張	4	2	3	5	0	0	0	0	0	0	
		糸球体腎炎	3	3	2	0	0	4	1	1	1	0	
		慢性炎症	34	35	30	36	14**	28	37	34	29	10**	
		壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		腎症	0	0	0	36**	13**	0	0	0	17**	10**	
		肝	アミロイド沈着	2	2	2	4	0	0	5*	3	3	0
			血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
			胆管過形成	0	0	0	1	6**	0	0	0	0	0
			大食細胞	3	3	1	3	2	0	1	0	0	1
			脂肪変性	1	7*	5	2	0	1	1	1	0	0
			塩基性小増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			髓外造血	3	1	0	1	0	1	5	0	1	0
			活動性慢性炎症	8	8	7	11	0	12	14	20	2**	0*
			慢性炎症	17	19	19	14	5	19	20	16	27	7
			壊死	0	2	1	3	1	1	3	1	0	0
		肺	出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3
			肺胞組織球増殖	2	3	2	3	1	1	3	1	0	2
			肺胞の上皮増生	0	2	2	0	0	2	0	1	1	0
			慢性炎症	28	29	24	29	14	29	36	33	27	7
		脾	アミロイド沈着	1	2	0	2	0	0	3	1	1	0
			髓外造血	6	7	3	2	1	6	7	4	6	3
	過形成		1	2	0	3	1	2	0	1	0	2	
	ヘモジデリン沈着		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

Mann-Whitney test (\*P<0.05、\*\*P<0.01)



表4-8. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
最 終 屠 殺 動 物	卵巣	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	2	7	4	2	1
		のう胞	—	—	—	—	—	30	36	32	31	9
	胃	アミロイド沈着	1	1	2	3	0	0	4	1	3	0
		石灰化	1	0	0	0	0	3	0	1	0	1
		びらん	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		過形成	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	18	25	23	25	11	27	24	30	19	4
	精巣	アミロイド沈着	2	1	2	3	0	—	—	—	—	—
		石灰化	9	7	6	5	2	—	—	—	—	—
		変性	8	5	9	8	2	—	—	—	—	—
	子宮	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	1	4	1	9**	0
		のう胞性過形成	—	—	—	—	—	33	37	34	33	9
	脳	石灰化	4	4	2	0*	0*	1	1	0	0	0
		凝固腺	慢性炎症	4	8	4	4	1	—	—	—	—
	精巣上体	慢性炎症	9	6	2	0**	1	—	—	—	—	—
		ハーダー腺	慢性炎症	20	18	20	16	5	28	25	18*	20
	腸間膜リンパ節	急性炎症	0	0	1	3	0	0	0	1	1	0
		うっ血	6	2	1	3	2	4	2	0*	3	0*
	精のう	慢性炎症	12	14	16	5*	2*	—	—	—	—	—
		下顎腺	慢性炎症	23	23	27	18	5	23	26	17	10*
	盲腸	アミロイド沈着	1	1	2	3	0	0	1	1	4*	0
	結腸	アミロイド沈着	0	0	1	1	0	0	0	0	3	0
	十二指腸	アミロイド沈着	2	2	2	5	1	0	6*	3	7**	1
	眼	石灰化	4	4	1	4	0	0	5*	1	1	2
	鼻腔	慢性炎症	2	2	3	5	3	9	1**	5	1**	0**
	腭	慢性炎症	3	3	7	2	1	9	4	8	3	2
	上皮小体	アミロイド沈着	2	2	0	2	1	0	5*	2	6*	0
	耳下腺	アミロイド沈着	2	2	2	4	1	0	6*	3	4*	0
	甲状腺	アミロイド沈着	2	2	2	4	1	0	6*	3	8**	0
	膀胱	慢性炎症	10	7	7	15	3	20	19	18	11*	5

Mann-Whitney test, \* : P<0.05, \*\*:P<0.01

— 実施せず

表4-9. 主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
全 動 物	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	副腎	アミロイド沈着	8	5	11	7	6	4	11	10	6	9
		過形成	3	6	5	4	9	9	4	3	6	7
	心	アミロイド沈着	7	10	11	11	6	4	13*	10	13*	12*
		変性	1	2	3	3	6	2	1	1	0	0
		慢性炎症	3	3	4	1	2	4	1	2	1	4
		進行性心筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎	血栓	4	0*	0*	1	0*	1	0	1	1	0
		アミロイド沈着	10	10	11	10	6	7	14	11	12	11
		石灰化	1	5	5	13**	45**	2	2	1	18**	56**
		のう胞	11	20*	13	14	14	11	7	7	14	0**
		拡張	8	3	3	7	4	1	0	2	0	1
		糸球体腎炎	5	4	6	0*	0*	5	2	1	1	0*
		慢性炎症	52	54	52	55*	60**	48	52	53	48	54**
		壊死	1	0	1	1	0	0	0	0	2	0
		腎症	0	0	0	53**	59**	0	0	0	21**	58**
		腎盂腎炎	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	肝	アミロイド沈着	6	6	9	10	5	5	12	10	8	12
		血管拡張	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1
		胆管過形成	0	0	1	4*	23**	0	0	0	0	0
		大食細胞	4	5	3	7	6	0	2	0	0	1
		脂肪変性	2	11*	6	3	0	3	2	2	0	1
		塩基性細胞巣	0	0	0	0	5*	0	0	0	0	0
		髓外造血	3	3	1	5	4	4	5	1	2	3
		活動性慢性炎症	11	9	10	12	0**	13	16	20	4*	1**
		慢性炎症	25	28	32	23	18	35	32	26	38	25*
		壊死	2	3	4	7	13**	5	5	3	1	5
	肺	うっ血	3	0	2	1	1	0	0	1	0	0
		出血	1	1	2	2	1	0	1	2	3	8**
		肺胞組織球増殖	3	4	2	4	4	1	3	3	0	4
		肺胞の上皮増生	1	3	3	0	3	2	0	1	1	1
		慢性炎症	38	42	38	40	37	45	47	44	39	35*
		壊死	2	3	4	7	13**	5	5	3	1	5
	脾	アミロイド沈着	3	5	5	6	1	3	6	4	3	4
		髓外造血	10	13	11	10	15	14	9	10	15	22
		過形成	1	3	0	3	2	2	0	1	0	2
ヘモジデリン沈着		0	0	0	0	4*	0	1	0	5*	7**	

Mann-Whitney test, \* : P<0.05, \*\* : P<0.01

表4-10. 主な非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	性 別		雄					雌					
			0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
全 動 物	卵巣	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	7	14	11	7	14	
		のう胞	—	—	—	—	—	47	45	47	45	43	
		出血	—	—	—	—	—	0	1	2	1	2	
	胃	アミロイド沈着	2	1	6	7	4	1	7*	3	5	3	
		石灰化	1	0	1	1	3	3	0	1	0	4	
		びらん	1	1	1	0	2	1	0	1	1	1	
		角化症	0	0	0	0	5*	0	0	0	2	1	
		過形成	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
		慢性炎症	28	38	33	30	31	36	31	41	25	25	
		精巣	アミロイド沈着	7	4	6	6	2	—	—	—	—	—
	子宮	石灰化	14	9	9	6*	3**	—	—	—	—	—	
		変性	10	9	17	10	6	—	—	—	—	—	
	動 物	脳	アミロイド沈着	—	—	—	—	—	5	10	7	14*	13*
			のう胞性過形成	—	—	—	—	—	51	47	48	48	46**
		凝固腺	石灰化	5	4	2	0*	0*	1	1	0	0	0
			慢性炎症	7	9	4	4	1*	—	—	—	—	—
		精巣上体	慢性炎症	12	7	8	2**	2**	—	—	—	—	—
		ハーダー腺	慢性炎症	30	28	28	20	16*	42	38	29	27*	34
		腸間膜リンパ節	急性炎症	0	0	2	4*	1	0	0	2	2	0
			うっ血	0	0	0	0	0	6	2	0*	5	2
精のう		慢性炎症	20	18	22	9*	4**	—	—	—	—	—	
		下顎腺	慢性炎症	36	32	39	29	9**	31	30	24	16**	15**
	盲腸	アミロイド沈着	2	2	3	6	2	0	4*	4*	8**	7**	
	結腸	アミロイド沈着	0	0	2	3	1	0	2	0	4*	5*	
	十二指腸	アミロイド沈着	6	8	10	12	8	5	15*	11	12	16**	
	眼	石灰化	4	5	1	7	4	0	7**	2	2	6*	
	鼻腔	慢性炎症	5	2	3	6	12	11	2*	6	3*	4	
	腭	慢性炎症	6	4	8	4	1	11	6	12	4	3*	
	上皮小体	アミロイド沈着	4	6	4	9	5	4	12*	6	10	9	
	耳下腺	アミロイド沈着	6	6	9	6	5	4	12*	9	9	12*	
甲状腺	アミロイド沈着	6	7	9	11	7	5	13*	11	12	13*		
膀胱	慢性炎症	14	12	13	21	15	28	26	29	15*	16*		

Mann-Whitney test, \* : P<0.05, \*\* : P<0.01

— 実施せず

表 5-1. 腫瘍性病変

時期	性 別		雄					雌				
	投 与 量 (ppm)		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
	(検 査 動 物 数)		(1)	(5)	(8)	(3)	(9)	(4)	(4)	(4)	(7)	(8)
0 〜 52 週 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	骨髄、胸骨	: 骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
		: 肺胞/気管支癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾	: リンパ腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		: 骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	(検 査 動 物 数)		(10)	(8)	(7)	(10)	(9)	(9)	(9)	(9)	(5)	(9)
52 週 中 間 屠 殺	ハーパー腺	: 腺腫(B)	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
	肝	: 肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		: 肝細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	1	1	1	1	2	1	0	1	0	0
	皮膚、他	: 扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺	: リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0
膀胱	: 移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	(検 査 動 物 数)		(12)	(9)	(13)	(10)	(28)	(12)	(5)	(10)	(14)	(32)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 53 〜 78 週	骨髄、胸骨	: リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		: 骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨、肋骨	: 骨膜肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮頸部	: 組織球性リンパ腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	ハーパー腺	: 腺腫(B)	1	1	1	0	2	0	0	0	1	2
		: 肝細胞腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝	: 血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		: 肝細胞癌(M)	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
		: 組織球性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		: 血管肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	2	0	3	0	1	0	0	0	1	3
		: 肺胞/気管支癌(M)	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	卵巣	: 血管腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	陰茎	: 扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	耳介	: 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	: 癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚、他 <sup>a</sup>	: 癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	: 癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	: 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定法

a : 指定検索部以外の皮膚の意味

— 実施せず

表 5-2. 腫瘍性病変 (続き)

時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
死亡・ 切迫屠殺	脾	: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	胸腺	: リンパ腫(M)	2	0	1	0	0	2	2	4	0	2
	甲状腺	: 濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	子宮	: 顆粒膜細胞腫(B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		: 血管腫(B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		: 組織球性リンパ腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	膣	: 平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	外耳道腺	: 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	(検査動物数)	(37)	(38)	(32)	(37)	(14)	(35)	(41)	(37)	(34)	(11)	
最 終 屠 殺	副腎	: 腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		: 肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	十二指腸	: 腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	: 腺腫(B)	3	3	4	3	0	2	1	2	4	0
	肝	: 肝細胞腺腫(B)	4	9	7	8	5	0	0	0	1	0
		: 血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		: 肝細胞癌(M)	2	4	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	: 肺胞/気管支腺腫(B)	9	12	11	6	2	3	10	3	4	2
		: 肺胞/気管支癌(M)	0	2	3	0	1	2	1	2	1	0
	卵巣	: 腺管腺腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		: 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	耳介	: 扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		: 線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	: 腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	前立腺	: 癌(M)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	皮膚、他 <sup>a</sup>	: 扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		: 癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	2
		: 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		: 神経線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	鼠径部皮膚	: 脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾	: 血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 肥満細胞白血病(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1
		: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	: 血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		: 扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣	: 血管腫(B)	0	0	1	2	0	—	—	—	—	—	
	: 間細胞腫(B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定法

a: 指定検索部以外の皮膚の意味

— 実施せず

表 5-3. 腫瘍性病変 (続き)

時期	性別	雄					雌				
		0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000
最終屠殺	胸腺 : リンパ腫(M)	1	1	0	1	0	6	4	5	10	2
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮 : 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	1
	間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	—	3	1	2	0	0
	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
(検査動物数)		(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	(60)	
全動物	副腎 : 腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髓、胸骨 : リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髓性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	骨、肋骨 : 骨膜肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮頸部 : 組織球性リンパ腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	十二指腸 : 腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺 : 腺腫(B)	4	4	5	3	4	3	1	2	5	2
	肝 : 肝細胞腺腫(B)	4	9	8	9	7	0	0	0	1	0
	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	肝細胞癌(M)	2	5	1	1	2	0	0	1	0	0
	組織球性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	肺 : 肺泡/気管支腺腫(B)	12	13	15	7	6	5	10	5	5	5
	肺泡/気管支癌(M)	1	3	3	0	1	3	1	2	1	2
	卵巣 : 腺管腺腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	血管腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	陰茎 : 扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	耳介 : 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体 : 腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺 : 癌(M)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	皮膚、他 <sup>a</sup> : 扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	神経線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚、鼠径部 : 脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定法

a : 指定検索部以外の皮膚の意味

— 実施せず

表 5-4. 腫瘍性病変 (続き)

時期	性別		雄					雌					
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
			0	3	30	5000	7000	0	3	30	5000	7000	
全	脾	: 血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 肥満細胞性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 骨髄性白血病(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		: リンパ腫(M)	0	0	1	1	0	2	0	1	1	3	
		: 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	
	胃	: 血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		: 扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	: 血管腫(B)	0	0	1	2	0	—	—	—	—	—	—
		: 間細胞腫(B)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	動	胸腺	: リンパ腫(M)	3	1	1	2	0	9	7	11	10	5
甲状腺		: 濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	
膀胱		: 移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
物	子宮	: 顆粒膜細胞癌(M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		: 血管腫(B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		: 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	1	
		: 間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	—	3	1	2	0	0	
		: 組織球性リンパ腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
		: 平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
	膣	: 平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
	外耳道腺	: 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
検査動物数			60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
良性腫瘍数			22	26	29	24	19	13	17	12	14	9	
悪性腫瘍数			10	9	10	5	6	19	10	25	16	15	
総腫瘍数			32	35	39	29	25	32	27	37	30	24	
担単発腫瘍動物数			19	23	22	19	15	20	17	34	18	9	
担多発腫瘍動物数			6	6	8	4	5	6	5	5	5	7	
担腫瘍動物数			25	29	30	23	20	26	22	29	23	16	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の正確確率検定法

— 実施せず

(9) 繁殖毒性及び催奇形性試験

1) ラットを用いた繁殖試験

(資料No.T-18)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1992 年

検体純度：

試験動物： Sprague-Dawley 系ラット、1 群雌雄各 30 匹、投与開始時約 7 週齢

投与期間：

F0 世代；F0 親動物への投与開始から最終剖検前日までの約 20 週間

F1 世代；F1 親動物への投与開始から最終剖検前日までの約 23 週間

(1990 年 1 月 3 日～1990 年 10 月 12 日)

投与方法： 検体の 0、30、300 及び 3000 ppm を含有した飼料を自由に摂取させた。

投与量の設定；

方法及び試験項目： 試験の概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率； 全投与期間を通して全動物の一般状態及び生死を毎日観察した（生死については午前と午後の 2 回）。

交配及び妊娠の確認； 交配は、3 週間を限度として雌雄の動物を 1 対 1 の割合で同居させて行った。交配期間中毎日雌の膈垢を採取して精子の有無を調べ、精子が認められた場合は同居を終了した。

精子を認めた日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産の有無及び子宮内の着床痕の有無を調べることによって行った。

繁殖性に関する指標； 交配、妊娠及び哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

親動物

雄交尾率 = (交尾の確認された雄数 / 雌と同居させた雄数) × 100

雌交尾率 = (交尾の確認された雌数 / 雄と同居させた雌数) × 100



授精率 = (妊性の確認された雄数/交尾の確認された雄数) × 100

妊娠率 = (妊娠雌数/交尾の確認された雌数) × 100

出産率 = (出産日に生存児を持つ雌数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間 = 精子が認められた日を第 1 日とした出産日までの日数

#### 児動物

出産児死亡率 = (出産時死亡児数/出産児総数) × 100

性比 = (出産 0 日の雄生存児数/出産 0 日の雄及び雌生存児数) × 100

出産後 0~4 日生存率 = (出産後 4 日の哺育児数調整前の生存児数/出産日の生存児数) × 100

出産後 4~21 日生存率 = (出産後 21 日の生存児数/出産後 4 日に選抜した児数) × 100

病理組織学的検査； 対照群と高用量群の雌雄の親動物について、卵巣、子宮（頸部を含む）、膈、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺及び下垂体を病理組織学的に検査した。また、F0 及び F1 全親動物と無作為に選抜した各群雌雄 5 匹の F2 離乳児について、肉眼的に異常の認められた臓器・組織を全て検査した。

結果： 結果の概要を表 2 及び表 3 に示す。

親動物； 30 及び 300 ppm 群では F0 及び F1 親動物に検体投与に関連した影響はいずれの指標についても認められなかった。

3000 ppm 群で検体投与に関連した変化として、F0 及び F1 両世代の雄では陰茎鞘および陰のうの変色、雌では下腹部および膈の変色、F0 雌の交配前と妊娠期間中及び F1 雄の交配前期間中の摂餌量の減少、F0 雌の交配前、妊娠及び哺育期間中と F1 雄の交配前、交配及び交配後の期間中の体重の減少ならびに F0 雌の交配前と妊娠期間中、また F1 雄の交配前、交配及び交配後の期間中の体重増加量の減少が認められた。

3000 ppm 群の F1 世代で精巣の相対重量の増加が認められた。この変化は絶対重量には対照群との間に差はなく、最終体重が減少したことによるものであった。

繁殖能力に関しては、F0 及び F1 親動物のいずれにも 3000 ppm の用量まで検体投与に関連した影響は認められなかった。

児動物； 3000 ppm 投与群で F1 及び F2 哺育児体重が雌雄とも減少した。しかし、30 及び 300 ppm 投与群では F1 及び F2 児動物のいずれにも検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果、本剤をラットに 2 世代にわたって摂食させた影響として、親動物では、3000 ppm 群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

で陰茎鞘および陰のうの変色（雄）、下腹部および腔の変色（雌）、体重及び摂取量の減少が認められた。児動物では、3000 ppm 群で哺育児体重の抑制が認められた。

したがって、親動物及び児動物に対する無毒性量は、ともに 300 ppm（雄：18.9 mg/kg/day, 雌：17.9 mg/kg/day）であると判断された。また、最高投与量である 3000 ppm（雄：190 mg/kg/day, 雌：183 mg/kg/day）でも繁殖能力に影響は認められなかった。

[申請者注]

表 1. 試験の概要

世代	期間 (週)	作業手順	試験項目
F0	F0親動物育成 (10)	一般状態の観察 (投与期間中毎日) 体重測定 (雄は投与終了時まで週1回、 交配前期間中の雌は週1回) 摂餌量測定 (週1回、雄は交配前期間中 についてののみ)	一般状態、死亡率 体重、体重増加量 摂餌量 検体摂取量 交尾率 妊娠率
	交配 (3) 妊娠 (3)	体重測定 (雌、妊娠0、7、14及び20日) 摂餌量測定 (雌、妊娠0、7、14及び20日)	
	出産 哺育 (3)	出産状況の観察 体重測定 (母動物、哺育0、7、14及び21日 ; 哺育児、出産後0、4、7、14及び21日)  同腹児数調整 (出産後4日に原則として 腹当り雌雄各4匹、同腹児数8匹以下 はそのまま) 選抜されなかったF1哺育児の剖検 (出産 後4日)	出産率、妊娠期間 出産児死亡率 性比 (出産0日) 哺育児の一般状態、体重及び死亡 児の剖検所見 哺育児生存率 (0~4日)
	F1児離乳	出産後21日	哺育児生存率 (4~21日)
F1	F1親動物育成 (12)	継代用F1親動物の選抜 (全ての腹から無 作為に群当り雌雄各30匹) 選抜されなかったF1離乳児の剖検	離乳児の剖検所見
	交配 (3) 妊娠 (3)	F0親動物の剖検、臓器重量測定 (卵巣、 精巣) 及び病理組織学的検査 (生殖器 を中心に) F1親動物の作業手順はF0親動物に準ずる " (兄妹交配は避けた) "	剖検所見、臓器重量、病理組織学 的所見 F1親動物の試験項目はF0親動物に 準ずる
	F2 出産 哺育 (3)	" "	F2児動物の試験項目は、F1児動物 に準ずる
	F2児離乳	F2離乳児の剖検、F1親動物の剖検、臓器重量 測定及び病理学的検査手順はそれぞれF1 離乳児及びF0親動物に準ずる	

表 2. 親動物の試験結果

世代		F0親、F1児				F1親、F2児			
投与量 (ppm)		対照 (0)	30	300	3000	対照 (0)	30	300	3000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30
死亡動物数		1 (雌) <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	1(雌、途中屠殺)	0
一般状態		—	影響なし	影響なし	陰茎鞘/陰囊(18/30)及び腰(7/30)の変色	—	影響なし	影響なし	陰茎鞘(30/30)下腹部(雌6/30)及び陰(6/30)の変色
親動物	体重	雄	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	抑制 (投与期間中) **
	雌	—	影響なし	影響なし	抑制 (交配前、妊娠及び哺育期間中) **	—	影響なし	影響なし	影響なし
動物	体重増加量	雄	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	抑制 (投与期間中) **
	雌	—	影響なし	影響なし	抑制 (交配前、妊娠及び哺育期間中) **	—	影響なし	影響なし	影響なし
動物	摂餌量	雄	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	抑制 (交配前期間中) **
	雌	—	影響なし	影響なし	抑制 (交配前及び妊娠期間中) **	—	影響なし	影響なし	影響なし

\*\* :  $p \leq 0.01$  (Dunnnett 検定)

a : 死亡原因は尿路結石による腎盂腎炎であった。

表2. 親動物の試験結果 (続き)

世 代		F0親、F1児				F1親、F2児			
投与量 (ppm)		対照(0)	30	300	3000	対照(0)	30	300	3000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30
親 動 物	検体摂取量 (mg/kg/day)								
	雄 (交配前)	—	1.88	18.9	190	—	2.06	21.1	213
	雌 (交配前~ 妊娠期)	—	1.81	17.9	183	—	22.4	22.0	227
	雄の交尾率 (%)	100	100	86.7	96.7	96.7	100	100	96.7
	雌の交尾率 (%)	100	100	100	96.7	96.7	100	100	96.7
	授精率 (%)	89.7	86.7	100	89.7	72.4	93.3	82.8	96.6
	妊娠率 (%)	89.7	86.7	86.7	86.7	72.4	93.3	82.8	96.6
	出産率 (%)	100	92.3	100	100	100	89.3	100	100
	妊娠期間(日)	23.50	23.38	23.38	23.35	23.14	23.36	23.21	23.30
	着床数	16.19	14.77	15.04	15.27	14.86	12.68	16.42 <sup>↑</sup>	16.32 <sup>↑</sup>
	剖検所見	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	影響なし
	臓器重量								
	精巣絶対重量 (g)	3.45	3.52	3.54	3.52	3.74	3.81	3.78	3.80
	体重比	0.57	0.60	0.58	0.61	0.63	0.66	0.61	0.68*
卵巢絶対重量 (g)	0.12	0.10*	0.11	0.10*	0.11	0.11	0.12	0.11	
体重比	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.04	0.04	0.04	
病理組織学的 所見	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	影響なし	

\* :  $p \leq 0.05$  (Dunnett 検定)、<sup>↑</sup>;  $P \leq 0.05$  (Mantel の傾向検定)

表 3. 児動物の結果

世 代		F0親、F1児				F1親、F2児			
投与量 (ppm)		対照(0)	30	300	3000	対照(0)	30	300	3000
動 物 数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30
児動物	出 産 児 数	14.7	11.1	13.2	14.7	14.1	12.2	15.1↑	15.5↑
	出産児死亡数 (%)	1.94	2.25	2.75	0.59	0.62	1.79	1.10	1.52
	性 比 (%)	52.0	48.1	50.2	55.9	49.8	48.9	51.5	47.1
	生存率 (%)								
	出産後0~4日	96.9	98.5	98.5	98.3	98.8	93.7	98.4	96.3↓
	出産後4~21日	99.0	97.9	98.6	97.6	100	99.4	96.9	99.1
	一 般 状 態	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	影響なし
	体 重	—	影響なし	影響なし	抑制 (雌雄++)	—	影響なし	影響なし	抑制 (雄+, 雌++)
剖 検 所 見	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	影響なし	

↑↓ :  $p \leq 0.05$  (Mantel の傾向検定)、+ :  $p \leq 0.05$ 、++ :  $p \leq 0.01$  (Dunnett の t 検定)

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料No.T-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

試験動物： Sprague - Dawley 系妊娠ラット、試験開始時約 12 週齢、1 群 25 匹

試験期間： 交配開始日～帝王切開最終日まで 37 日間（1988 年 9 月 27 日～11 月 2 日）

方法： 雌動物を同系の雄動物と 2：1 の割合で 1 晩同居させて交配を行い、膣スミアで精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、100 及び 1000 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

投与量の設定；

試験項目：

親動物；投与期間中毎日、一般状態、生死の確認を行い、体重は妊娠 0、6、12、15 及び 20 日に、摂餌量は妊娠 0～5、6～11、12～15 及び 16～19 日に測定した。

妊娠 20 日に帝王切開し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を検査した。子宮摘出後、肉眼的病理検査を行った。

生存胎児；体重測定を行い、性別を確認し、外表異常の観察を行った。各同腹児の 1/2 の胎児については、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査し、残りの 1/2 の胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果：結果の概要を表 1 及び 2 に示す。

親動物；10 及び 100 mg/kg 群では検体投与による影響は認められなかった。1000 mg/kg 群では妊娠 0～20 日の体重増加量及び妊娠 6～11 日の摂餌量の減少が認められた。一方、投与によると考えられる死亡あるいは一般状態の変化は認められず、着床所見においても、対照群との間に差異は認められなかった。

児動物；いずれの投与群においても胎児体重及び胎児生存率に検体投与の影響は認められな

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

かった。また、検体投与によると考えられる奇形、異常または変異の出現頻度の有意な増加は認められなかった。

以上の結果、本剤を妊娠ラットに投与した場合の影響として、親動物において、1000 mg/kg 群で体重増加量と摂取量の減少が認められた。児動物には投与による影響は認められなかった。したがって、無毒性量は親動物及び胎児についてそれぞれ 100 及び 1000 mg/kg/day であると判断された。

また、最高投与量である 1000 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。



表 1. 親動物の成績

投与量 (mg/kg)	0	10	100	1000	
1群当りの動物数	25	25	25	25	
死亡率 (%)	1/25 (4.0)	0/25 (0)	0/25 (0)	0/25 (0)	
一般状態	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	
体重増加量	変化なし	変化なし	変化なし	妊娠0-20日 減少*	
摂餌量	変化なし	変化なし	変化なし	妊娠6-11日 減少*	
妊娠率 (%)	20/25 (80.0)	17/25 (68.0)	21/25 (84.0)	20/25 (84.0)	
流産率 (%)	0/20 (0)	0/17 (0)	0/21 (0)	0/20 (0)	
着床所見	検査親動物数	20	17	21	20
	平均黄体数	17.1	17.8	15.5	17.4
	平均着床数	14.3	13.7	10.7	13.7
	初期吸収胚数	8	11	12	5
	後期吸収胚数	0	1	1	0
	死亡胎児数	0	0	0	0
	平均生存胎児数	13.8	14.7	11.1	13.4

\* :  $P \leq 0.05$  (一元配置の分散分析及びStudentのt-検定)

表2. 胎児の成績

投与量 (mg/kg)		0	10	100	1000
性 比 (雄/雌)		1.02	0.91	0.87	0.94
体 重 (g)		3.7	3.9	3.9	4.0
外表 検査	異常胎児発生率 (%) 腹発生率 (%)	0/262 (0) 0/ 19 (0)	0/221 (0) 0/ 15 (0)	0/211 (0) 0/ 19 (0)	0/268 (0) 0/ 20 (0)
	外表異常なし	なし	なし	なし	なし
内臓 検査	異常胎児発生率 (%) 腹発生率 (%)	4/127 (3.1) 2/19 (10.5)	2/106 (1.9) 2/15 (13.3)	5/99 (5.1) 4/17 (23.5)	9/126 (7.1) 8/20 (40.0)
	腎 盂 拡張 尿管 拡張	1 4	1 2	1 5	5 7
	異常胎児発生率 (%) 腹発生率 (%)	32/135 (23.7) 12/19 (63.2)	28/115 (24.3) 11/15 (73.3)	16/112 (14.3) 9/ 19 (47.4)	20/141 (14.2) ↓ 8/20 (40.0)
骨 格 検 査	舌 骨 骨 化 不 全	7	6	0↓	11
	舌 骨 未 骨 化	17	16	10	7↓
	仙 骨 椎 骨 数 3 個 以 下	0	1	0	0
	第1~4胸骨分節骨化不全	10	6	4	2↓
	第1~4胸骨分節未骨化	3	1	0	0
	過 剩 胸 骨 分 節	0	0	1	0
	肋 骨 骨 化 不 全	1	0	0	0
	過 剩 肋 骨	0	0	1	0
	第 3 中 手 骨 未 骨 化	1	1	0	0
	第 4 足 手 骨 骨 化 不 全	1	1	0	0
	第 4 中 足 骨 未 骨 化	1	1	0	0
	奇形胎児発生率 (%) 腹発生率 (%)	2/135 (1.5) 2/ 19 (10.5)	1/115 (0.9) 1/ 15 (6.7)	0/112 ( 0 ) 0/ 19 ( 0 )	0/141 ( 0 ) 0/ 20 ( 0 )
	肋 骨 の わ ん 曲	1	0	0	0
恥 骨 の 未 骨 化	0	1	0	0	
肋 骨 の 未 骨 化	2	0	0	0	
変異胎児発生率 (%) 腹発生率 (%)	121/135 (89.6)	91/115 ↓ (79.1)	86/112 ↓↓ (76.8)	112/141 ↓ (79.4)	
第5胸骨分節骨化不全	49	38	48	50	
第6胸骨分節骨化不全	26	22	33	32	
第5胸骨分節未骨化	48	27↓	19↓↓	36	
第6胸骨分節未骨化	33	19	4↓↓	12↓↓	
第4中手骨化不全	44	22↓	18↓↓	57	
第4中手骨未骨化	52	45	37	29↓↓	

↓、↓↓:  $P \leq 0.05$ ,  $P \leq 0.01$  ( $\chi^2$ 検定)

3) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No.T-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1989 年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト妊娠ウサギ (18～20 週齢)、1 群 16 匹

試験期間： 39 日間 (1988 年 12 月 6 日～1989 年 1 月 13 日)

方法： 人工授精により妊娠動物を作出し、人工授精日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5 %メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、10、100 及び 300 mg/kg/day の用量で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

投与量の設定；

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠 0、6、12、18、24 及び 28 日に、摂餌量は妊娠 0～6、6～12、12～19、19～24 及び 24～28 日に測定した。

妊娠 28 日に帝王切開し、肉眼的病理検査を行い、子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数、吸収胎児数、生存及び死亡胎児数を検査した。

生存胎児；性別及び体重の観察を行い、外表、骨格及び内臓異常の有無を検査した。

結果： 結果の概要を表 1 及び 2 に示す。

親動物；100 及び 300 mg/kg 群の親動物の一般状態の観察で、青色尿が認められたが肉眼的病理検査では何ら異常は認められなかった。また両群で妊娠 6～18 日の体重増加量に低値が認められ、300 mg/kg 群で妊娠 6～12 日の摂餌量に有意な低下が認められた。

着床所見においては、対照群との間に差異は認められなかった。

生存胎児； 外表及び内臓の奇形または異常は 1 例も認められなかった。骨格検査では、奇形、異常または変異のみられる胎児が散見されたが、各投与群の発生頻度には対照群との間で有意な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シンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与した場合の影響として、親動物において、100 mg/kg 以上の投与群で青色尿が、300 mg/kg 群で摂餌量の低下が認められた。児動物には投与による影響は認められなかった。したがって、無毒性量は親動物及び児動物についてそれぞれ 10 及び 300 mg/kg/day であると判断された。

また、最高投与量である 300 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

[申請者注]：

表 1. 親動物の成績

投与量 (mg/kg)		0	10	100	300
1群当りの動物数		16	16	16	16
死亡数 (率)		0/16 (0)	0/16 (0)	1/16 <sup>a</sup> (6.3)	0/16 (0)
一般状態		流涙：1 例	流涙：1 例	青色尿：4 例	青色尿：12 例
体重 増加量 (g)	妊娠 0～6日	173.3	140.7	191.4	159.3
	6～12日	57.5	62.1	35.7	0.7
	12～18日	95.0	133.6	90.7	75.7
	18～24日	75.8	94.3	74.3	113.6
	24～28日	69.2	30.7	31.4	9.3
摂餌量 (g)	妊娠 0～6日	209	193	198	189
	6～12日	188	193	180	145*
	12～18日	191	189	194	164
	18～24日	181	165	171	153
	24～28日	138	127	148	110
妊 娠 数 (率)		14/16 (87.5)	15/16 (93.8)	15/15 (100)	16/16 (100)
流 産 数 (率)		1/14 <sup>b</sup> (7.1)	0/5 (0)	0/15 (0)	1/16 <sup>c</sup> (6.3)
全胚吸収動物		1/14 <sup>b</sup> (7.1)	1/15 (6.7)	0/15 (0)	1/16 <sup>c</sup> (6.3)
着 床 所 見	検査動物数	13	15	14	15
	黄体数	10.6	10.7	10.4	10.1
	着床数	8.5	8.4	8.8	8.2
	初期吸収胚数	0.5	0.3	0.4	0.4
	後期吸収胚数	0.3	0.7	0.6	0.1
	死亡胎児数	0	0.1	0.1	0.1
	生存胎児数	7.6	7.3	7.7	7.7

a：妊娠 18 日に死亡 肉眼的検査で肺に化膿がみられた。

b：妊娠 20 日に流産 肉眼的検査異常なし。

c：妊娠 20 日に流産 肉眼的検査で肺に化膿がみられた。

\*：対照群と比較して有意に減少、 $P \leq 0.05$  (Dunnett 法)

表2. 胎児の成績

投与量 (mg/kg)		0	10	100	300	
性 比 (雄%)		62.6	56.0	52.8	47.8	
体 重 (g)	雄	34.9	35.7	37.2	36.5	
	雌	33.3	36.5	35.9	36.6	
外表 検査	奇形胎児発生率 (%)	0/99 (0)	0/109 (0)	0/108 (0)	0/115 (0)	
	腹発生率 (%)	0/12 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)	
内 臓 検 査	奇形胎児発生率 (%)	0/99 (0)	0/109 (0)	0/108 (0)	0/115 (0)	
	腹発生率 (%)	0/12 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)	
	異常胎児発生率 (%)	0/99 (0)	0/109 (0)	0/108 (0)	0/115 (0)	
	腹発生率 (%)	0/12 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)	0/14 (0)	
骨 格 検 査	奇形胎児発生率 (%)	0/99 (0)	1/109 (0)	3/108 (0)	0/115 (0)	
	腹発生率 (%)	0/12 (0)	1/14 (0)	2/14 (0)	0/14 (0)	
	胸骨分節癒合		0	1	3	0
	異常胎児発生率 (%)	62/99 (62.6)	70/109 (64.2)	60/108 (55.6)	63/115 (54.8)	
	腹発生率 (%)	12/12 (100)	14/14 (100)	13/14 (92.9)	14/14 (100)	
	舌 骨 骨 化 不 全		26	25	21	18
	過 剩 胸 椎		1	0	0	0
	第1~4胸骨分節骨化不全		3	4	5	4
	過 剩 肋 骨		54	59	47	54
	肋 骨 骨 化 不 全		0	1	0	0
	後肢踵骨未骨化		0	1	2	0
	踵 骨 骨 化 不 全		0	2	3	0
	恥 骨 骨 化 不 全		1	2	1	2
	変異胎児発生率 (%)		40/99 (40.4)	40/109 (36.7)	39/108 (36.1)	52/115 (45.2)
	腹発生率 (%)		10/12 (83.3)	12/14 (85.7)	13/14 (92.8)	13/14 (92.9)
	第5胸骨分節骨化不全		22	20	30	33
第6胸骨分節骨化不全		16	11	6↓	9	
第5胸骨分節未骨化		3	11	5	8	
第6胸骨分節未骨化		4	7	2	8	

↓ 対照群と比較して有意に減少、 $P \leq 0.05$  ( $\chi^2$  検定)

(10) 変異原性試験

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料 No.T-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年、1991 年

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* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 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) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検討した。検体はアセトンに溶解させた。

〈用量設定根拠〉

試験結果: 結果を表 1~2 に示す。

2 回の試験において検体は 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 (1500 µg/プレート) において、いずれの検定菌株に対しても対照群と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 4-ニトロキノリン-N-オキシド (4NQO)、アジ化ナトリウム (NaN<sub>3</sub>)、ダウノルビシン (Dauno)、9(5)-アミノアクリジン (9AA)、2-アミノアントラセン (2AA)、及びシクロホスファミド (CPA) は、すべ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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 1回目試験結果 (カッコ内の数値は平均値)

薬物	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					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA 98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	127 114 (119) 116	12 12 (11) 8	19 24 (27) 38	8 13 (12) 16	4 7 (5) 5	
検体	20	—	124 117 (123) 127	13 15 (12) 7	25 41 (29) 20	18 7 (13) 15	9 4 (6) 4	
	78	—	115 127 (121) 120	12 13 (10) 6	25 32 (30) 33	9 13 (11) 12	3 5 (4) 4	
	313	—	120 111 (109) 96	4 7 (5) 3	24 26 (25) 26	8 15 (12) 12	3 5 (3) 1	
	1250	—	94 95 (91) 83	10 2 (6) 7	23 20 (19) 14	20 15 (14) 8	2 1 (2) 2	
	5000	—	88 109 (99) 100	3 2 (4) 6	22 22 (23) 24	5 12 (9) 10	3 2 (3) 3	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	153 168 (162) 164	13 6 (8) 4	25 30 (28) 30	28 36 (36) 44	14 9 (12) 13	
検体	20	+	148 129 (129) 109	12 15 (12) 8	28 26 (28) 29	21 39 (26) 18	6 5 (5) 4	
	78	+	145 145 (142) 136	12 6 (8) 7	32 27 (28) 24	32 31 (31) 29	3 8 (8) 14	
	313	+	123 126 (118) 105	8 12 (9) 7	24 25 (26) 28	25 26 (27) 29	13 7 (10) 9	
	1250	+	85 122 (103) 103	5 10 (7) 7	22 29 (24) 20	25 26 (25) 25	6 8 (7) 6	
	5000	+	130 109 (118) 115	6 7 (7) 7	17 16 (18) 20	23 14 (18) 16	5 6 (4) 2	
陽性対照	4 - NQO	0.125	640 582 (580) 517	—	—	—	—	
		0.25	977 966 (920) 817	—	—	—	—	
		2.0	—	—	830 744 (858) 1060	—	—	
	NaN <sub>3</sub>	2.5	—	633 632 (612) 571	—	—	—	
		5.0	—	686 708 (665) 601	—	—	—	
	Dauno	5	—	—	—	—	501 457 (427) 324	—
		10	—	—	—	—	390 388 (352) 277	—
	9 - AA	50	—	—	—	—	—	24 17 (26) 35
		100	—	—	—	—	—	301 326 (294) 255
	2 - AA	5	+	919 793 (893) 966	—	—	1449 1588(1369) 1069	183 (179) 186
50		+	—	—	1179 1248 (1139) 990	—	—	
CAP	250	+	—	619 679 (637) 613	—	—	—	



表 2. 2 回目試験結果 (カッコ内の数値は平均値)

薬物	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				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA 98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	129 136 (126) 114	15 26 (22) 24	14 13 (14) 16	30 24 (23) 15	13 8 (9) 6
検体	20	—	138 124 (129) 126	15 21 (18) 17	18 27 (20) 14	20 17 (21) 26	8 3 (5) 4
	78	—	120 135 (136) 152	20 21 (20) 19	24 18 (22) 24	27 21 (24) 25	7 7 (8) 9
	313	—	123 134 (131) 137	19 — (17) 15	31 28 (25) 15	17 13 (15) 14	9 5 (5) 2
	1250	—	137 139 (140) 145	16 28 (20) 16	15 11 (14) 16	14 14 (18) 25	9 7 (8) 7
	5000	—	123 120 (120) 118	12 15 (15) 18	18 20 (17) 12	13 15 (16) 20	7 4 (5) 3
溶媒対照 (DMSO)	—	+	145 164 (161) 174	13 14 (15) 19	29 27 (29) 30	29 54 (41) 41	17 16 (17) 19
検体	20	+	146 126 (136) 135	9 9 (10) 12	32 25 (28) 28	41 33 (38) 41	28 15 (17) 9
	78	+	158 140 (153) 161	9 15 (13) 14	27 21 (26) 29	38 37 (42) 52	15 16 (16) 18
	313	+	157 192 (163) 140	13 8 (12) 16	38 31 (34) 32 28	30 30 (32) 37	19 6 (17) 25
	1250	+	131 148 (137) 133	19 13 (17) 20	28 26 (27) 26	29 23 (24) 20	17 11 (16) 19
	5000	+	142 143 (143) 145	8 9 (9) 11	10 19 (16) 20	22 29 (26) 27	13 10 (10) 8
陽性対照	4 - NQO	0.125	768 595 (676) 664	—	—	—	—
		0.25	1158 1026 (1105) 1132	—	—	—	—
		2.0	—	—	1128 1251 (1198) 1214	—	—
	NaN <sub>3</sub>	2.5	—	639 621 (618) 594	—	—	—
		5.0	—	714 775 (776) 840	—	—	—
	Dauno	5	—	—	—	—	774 843 (743) 612
		10	—	—	—	—	580 567 (643) 781
	9 - AA	50	—	—	—	—	32 61 (53) 67
		100	—	—	—	—	180 141 (171) 193
	2 - AA	5	+	951 1041 (1040) 1128	—	—	1203 1110 (1209) 1313
50		+	—	—	1077 1037 (1052) 1041	—	—
CAP	250	+	—	675 567 (616) 605	—	—	—

2) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.T-59)

試験機関：

報告書作成年：2009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* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*<sup>-</sup> pKM101、WP2 pKM101 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) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、S-9mix の存在下および非存在下とも 5000 $\mu$ g/プレート を最高用量とし、50~5000 $\mu$ g/プレートの範囲で 5 濃度を設定した。試験は 3 連制で 2 回実施し、1 回目はプレインキュベーション法、2 回目はプレート法とした。

用量設定根拠：

判定基準；いずれかの菌株で、復帰変異コロニー数が溶媒対照の 2 倍を上回り、かつ用量依存的な増加が認められる場合に陽性と判定した。

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、試験した用量範囲でいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

表 1. 1 回目の試験

S9 mix	薬物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基置換型				フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup> pKM101	WP2 pKM101	TA 98	TA 1537	
-	溶媒対照	0	98	25	133	99	20	11	
	検体	50	101	24	124	95	18	10	
		150	93	24	126	97	19	11	
		500	97	24	134	99	21	11	
		1500P	98	26	115	95	20	10	
		5000P	98	26	108	90	20	11	
	陽性 対照	ENNG	0.5			3669			
			2				4472		
			3	1361					
		5		1855					
		4NQO	0.2					210	
9AA	80						1214		
+	溶媒対照	0	96	15	179	153	24	11	
	検体	50	101	15	172	156	22	12	
		150	98	13	144	157	25	9	
		500	88	13	154	154	20	10	
		1500P	92	12	150	151	23	13	
		5000P	86	14	132	135	25	11	
	陽性 対照	2-AA	1	3356					
			2		140				418
		10			2048	473			
		BP	5					283	

数値は 3 連の平均値。空欄は該当がない。

P : 析出

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

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

表 2. 2 回目の試験

S9 mix	薬物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基置換型				フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i> <sup>+</sup> pKM101	WP2 pKM101	TA 98	TA 1537	
-	溶媒対照	0	129	25	113	114	16	13	
	検体	50	105	23	119	116	18	11	
		150	106	36	125	103	12	11	
		500	120	23	113	91	18	8	
		1500P	126	20	116	93	16	9	
		5000P	123	22	113	88	15	11	
	陽性 対照	ENNG	0.5			2081			
			2				3001		
			3	934					
		5		475					
		4NQO	0.2				230		
	9AA	80						808	
	+	溶媒対照	0	91	24	162	118	20	12
		検体	50	89	15	152	126	20	5
			150	88	15	149	115	20	15
500			98	21	145	116	23	8	
1500P			89	15	130	102	23	5	
5000P			106	13	158	108	17	8	
陽性 対照		2-AA	1	2651					
			2		172				468
			10			2488	905		
		BP	5					244	

数値は 3 連の平均値。空欄は該当がない。

P : 析出

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

2AA : 2-アミノアントラセン

BP : ベンゾ(a)ピレン

3) チャイニーズハムスターの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験 (資料 No.T-22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

試験動物: HAN:CHIN チャイニーズハムスター (6~7 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、  
開始時体重; 雄 20~25 g、雌 20~29 g

試験方法:

検体を 0.5 %CMC 溶液に懸濁させ、0、1250、2500 及び 5000 mg/kg の用量で 1 回強制経口投与し、0 及び 5000 mg/kg 群は投与 16、24 及び 48 時間後に、また、1250 と 2500 mg/kg 群は投与 24 時間後に動物を屠殺し、両大腿骨から骨髄を採取し、骨髄標本を作製した。陽性対照として、シクロフォスファミド (CPA) 1.28 mg/kg を 1 回強制経口投与し、16、24 及び 48 時間後に動物を屠殺して、骨髄標本を作製した。

試験項目: 各群それぞれ 5 匹について、溶媒対照群及び検体処理群については、各動物につき 50 個、陽性対照群については 25 個の細胞分裂中期像を観察した。染色体の異常を特定型、非特定型、数的異常に分類して評価した。

染色体異常発生の評価は次の判定基準に適合する場合、陽性とした。

(1) 溶媒対照群に比して、特定型染色体異常数が顕著に増加した場合、または、交換像のある分裂中期細胞が 2 個以上認められる場合。

(2) 染色体異常を有する細胞数の増加に、用量相関性がみられる場合。

試験結果: 結果を表 1 に示す。

検体投与群では、いずれの場合にも、特定型染色体異常の発生頻度には対照群と比較して有意な増加はみられなかった。また、染色体数異常の発生頻度 (倍数性、高二倍性、核内倍加) についても検体投与による影響は認められなかった。

一方、陽性対照群 (24 時間) では、特定型染色体異常を含む発生頻度は明らかに増加がみられた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 染色体異常を有する細胞の発生頻度

処理時間	薬物 (濃度)	性	検索した総細胞数	異常細胞の出現 <sup>#</sup> (%)	異常を有する細胞数								
					非特定型	特定型				mab	数的異常		
						gaps	ct del	ct exc	cs del		cs exc	pol	end
16	溶媒対照 0.5% CMC	雄	250	0.0	1	0	0	0	0	0	6	0	0
		雌	250	0.0	1	0	0	0	0	0	5	0	0
	検体 5000mg/kg	雄	150	0.7	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		雌	250	0.0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
24	溶媒対照 0.5% CMC	雄	250	0.4	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		雌	250	0.4	2	1	0	0	0	0	4	0	0
	検体 1250mg/kg	雄	250	0.0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		雌	250	0.8	0	1	0	1	0	0	1	0	0
	2500mg/kg	雄	250	0.0	2	0	0	0	0	0	5	0	2
		雌	250	0.0	1	0	0	0	0	0	3	0	14 <sup>§</sup>
	5000mg/kg	雄	250	0.8	4	1	1	0	1	0	2	0	0
		雌	250	0.4	0	1	0	0	0	0	3	0	0
	陽性対照 CPA128mg/kg	雄	125	11.2***	4	12	4	4	0	1	1	0	0
		雌	125	11.2***	3	7	5	1	0	1	1	0	2
48	溶媒対照 0.5% CMC	雄	250	0.0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		雌	200	0.0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	検体 5000mg/kg	雄	250	0.0	2	0	0	0	0	0	2	0	0
		雌	250	0.0	0	0	0	0	0	0	3	0	0

\*\*\* :  $\chi^2$ 検定、P<0.001

# : ギャップ及び数的異常を除く

§ : 14個の細胞のうち12個は1例の動物で観察された。

ct del : 染色分体型異常 (切断、欠失、断片を含む)

ct exc : 染色分体交換 (三放状交換、四放状交換、末端融着、無動原体の環状断片を含む)

cs del : 染色体型異常 (切断、欠失、断片を含む)

cs exc : 染色体交換 (二動原体、多動原体、動原体のある環状断片及び無動原体のある環状断片を含む)

mab : 多数異常 (10個以上の異なるタイプの異常、または数か5個以上で1つの特定タイプに限定された異常)、(ギャップは除く)を含む分裂中期細胞

gaps : ギャップ (染色分体-及び染色体-)

pol : 倍数性分裂中期細胞 (2nの倍数)

end : 核内倍加 (2nの倍数)

hyp : 高二倍性分裂中期細胞 (22個以上の動原体)

4) チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.T-23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度:

試験方法: チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞株 (ATCC No. CCL61) を用いた。

第1試験 (非代謝活性下)、第2試験 (代謝活性下、S-9 Mix) は検体の各濃度 1.37 ~700 µg/mL (10段階、公比 0.5) に3時間暴露し、検体の除去後、細胞を洗浄し21時間培養した。第3試験 (非代謝活性下) は同一濃度で、検体に24時間暴露した直後、細胞を回収した。対照群と比較して約50~80%の有糸細胞分裂抑制率を示した濃度及びそれ以下の二濃度を染色体異常試験に供した。染色体異常の検査濃度は、第1試験で、10.94、21.88、43.75 µg/mL、第2試験で、5.47、10.94、21.88、43.75、87.5、175、350 µg/mL (高濃度で影響が認められたため、低い感度でも評価した)、第3試験で、2.73、5.47、10.94 µg/mL であった。

観察: 検体処理群及び溶媒対照群は100個、陽性対照群は25個の分裂中期細胞について観察した。染色体異常を次項に示す各種類に分類した。なお、ギャップ、早期染色体凝縮及び染色体崩壊は真の染色体異常ではないため、非特定型異常として分類し、評価には含めなかった。

さらに、倍数性細胞について観察中に別に記録した。

陽性の判定は、次の基準に従った。

(1) 溶媒対照群と比較して、特定型染色体異常の著しい増加が認められたり、交換型異常の頻度の増加が他の特定型異常である切断または断片化の増加とともに認められた場合。

(2) 染色体異常を有する細胞の増加に用量依存性が認められた場合。

試験結果: 結果を表1に示す。

特定型の染色体異常の発生率は、第1試験 (非代謝活性下、3時間) の溶媒対照群が4%であったのに対し、43.75 µg/mL 群で27%と増加を示した。第2試験 (代謝活性下、3時間) では、溶媒対照群が6%であったのに対し、87.5 及び 175.0 µg/mL 群とともに11%とやや多い傾向を示した。第3試験 (非代謝活性下、24時間) では溶媒対照群が7%であったのに比較していずれの濃度でも差異は認められなかった。一方、陽性対照群は、マイトマイシンCの第1回試験で88%、第3試験で84%、シクロフォスファミドの第2試験で84%と高かった。

また、倍数性細胞の発生は溶媒対照群及び陽性対照群が0~1個だったのに対し、第

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

2 試験の 43.75、87.5、175  $\mu\text{g}/\text{mL}$  群で各 16、106、24 個、第 3 試験の 2.73、5.47、10.94  $\mu\text{g}/\text{mL}$  群で各 16、79、328 個であった。

以上の結果より、検体は *in vitro* の試験条件下で、チャイニーズハムスター卵巣細胞に対して変異原性を示すものと考えられる。43.75  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度で特定型の染色体異常の増加が、2.73  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の濃度で数の異常が認められた。



表 1. 染色体異常細胞の観察結果

S-9 Mix の有無	処理 時間	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	染色体異常 (細胞100個について調査)											倍数体	
				特定型異常								非特定型異常				
				a	b	C	d	e	f	g	h	異常を看する 細胞率 (%)	i	j		k
-	3	溶媒対照	-	1	3								4	2		1
		検体	10.94	1	2								3	1		0
			21.88	3	5								7	4		7
			43.75	8	13	10			4	3			27	2		7
		陽性対照* (マイトマイシンC)	0.8	12	13	20	1	3		1			88	4	1	
+	3	溶媒対照	-		6								6	2		2
		検体	5.47										0	1		1
			10.94	2				1					3	1		2
			21.88										0	1		7
			43.75		1	1	1						3	1		16
			87.5	1	6	4	1	1	1	1			11	5		106
			175	2	4	3		1			2		11	3		24
		350		5								5			1	
陽性対照* (シクロオスファミド)	40	5	18	9	3		5		2		84	3		0		
-	24	溶媒対照	-		5					1	1		7	3		4
		検体	2.73	1	2					1			4	1	1	16
			5.47	1	3					2		1	7	2		79
			10.94	2	1	1					1		3	1		328
		陽性対照* (マイトマイシンC)	0.1	6	13	14	2	2		1	1		84	5		0

\*: 細胞 25 個について調査

a: 染色分体切断  
b: 同位染色体切断  
c: 染色分体交換  
d: 二動原体及び多動原体

e: 環状染色体  
f: 同位染色体断片  
g: 微小断片  
h: 二重断片

i: ギャップ  
j: 染色体崩壊  
k: 早期染色体凝縮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシオンタージャパン株式会社にある。

5) チャイニーズハムスターの雌肺由来の細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.T-24)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1996 年

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの雌肺由来細胞株 CHL/IU を用いた。

非代謝活性下

で検体を① 24 時間、② 48 時間処理または③ 6 時間処理後 18 時間培養した。代謝活性下 (S-9Mix) では、検体を④ 6 時間処理後 18 時間培養した。

検体の濃度は各々① 7.5、15、30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、② 3.8、7.5、15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、③ 10、20、40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、④ 20、40、80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とした。また、溶媒対照群 (DMSO) 及び陽性対照群 (マイトマイシン C またはジメチルニトロソアミン) を設定した。

観察 : 染色体構造異常は 1 シャーレにつき 50 個以上の良く広がった分裂中期像 (染色体数 23 ~ 27) を検鏡した。倍数体は全分裂中期像中の倍数体 (染色体数約 40 以上) の頻度を検索した。

染色体異常を持つ細胞または倍数体の出現頻度 (%) が陰性対照群に比較して明らかに上昇し、かつ、用量依存的な増加を示した場合に陽性と判定した。出現頻度 5% 未満を陰性、5% 以上 10% 未満を疑陽性、10% 以上を陽性と判定した。

試験結果 : 結果を表 1 に示す。

構造異常の発生率は、非代謝活性下 48 時間処理の低濃度群 (3.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) のみで 9.3% (疑陽性) であった他は、5% を超える異常は認められなかった。

倍数体は非代謝活性下 6 時間処理の中濃度群 (20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で 12.7% (陽性)、非代謝活性下 48 時間処理では低濃度群 (3.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で 16.1%、中濃度群 (7.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で 23.4 %、高濃度群 (15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) で 44.7% と濃度の増加につれて出現率が上昇した。

以上の結果より、検体はチャイニーズハムスターの雌肺由来細胞株 CHL/IU に対し本試験条件下で、染色体構造異常を誘起しなかった。一方、倍数体は非代謝活性下 48 時間処理で濃度に依存して増加した。

表 1. 染色体異常細胞観察結果

S-9 Mixの有無	処理時間	薬物	染色体異常を有する細胞数										判定	倍数体		
			濃度 (µg/ml)	観察細胞数	A	B	C	D	E	その他	合計			倍数体を有する細胞率 (%)	判定	
											E (ギャップ)を除いた場合	E (ギャップ)を加えた場合				
-	24	溶媒対照 (DMSO)	-	100	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	-	1.31	-
		検体	7.5	110	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	1.8	-	4.82	-
			15	101	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	2.0	-	4.95	-
			30	150	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	1.3	-	4.05	-
		陽性対照 (マイトマイシンC)	0.035	100	17.0	17.0	0.0	0.0	5.0	0.0	31.0	36.0	+	**		
-	48	溶媒対照 (DMSO)	-	173	1.7	0.0	0.0	0.0	1.2	0.0	1.7	2.9	-	2.85	-	
		検体	3.8	97	5.2	2.1	0.0	0.0	2.1	0.0	7.2	9.3	±	16.10	+	
			7.5	116	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	23.40	+
			15	103	2.9	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.9	3.9	-	44.70	+
		陽性対照 (マイトマイシンC)	0.025	100	17.0	21.0	0.0	0.0	7.0	0.0	30.0	36.0	+	**		
-	6*	溶媒対照 (DMSO)	-	100	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	3.0	-	1.36	-	
		検体	10	100	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	-	3.40	-	
			20	100	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	1.0	-	12.70	+	
			40	100	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	-	4.92	-	
		陽性対照 (マイトマイシンC)	0.05	100	6.0	14.0	0.0	0.0	5.0	1.0	19.0	22.0	+	**		
+	6*	溶媒対照 (DMSO)	-	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	1.48	-	
		検体	20	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	1.78	-
			40	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	1.44	-
			80	100	3.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.0	3.0	-	1.50	-
		陽性対照 (ジカエトロゲン)	0.66	100	10.0	46.0	0.0	0.0	0.0	0.0	52.0	52.0	+	**		

A: 染色分体切断      C: 染色体切断      E: ギャップ      判定+: 陽性  
 B: 染色分体交換      D: 染色体交換      その他: 断片化など      ±: 疑陽性  
 \*: 被験物質を6時間処理後、18時間培養      -: 陰性      \*\*: 観察を行わなかった。

6) ラット骨髄細胞を用いた異数性試験

(資料 No.T-25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の純度:

供試動物: Crl:CD(SD)BR 系ラット、若齢成熟、体重: 雄 215~255 g、雌 165~197 g、  
一群雄雌各 5 匹

試験方法: 検体をカルボキシメチルセルロース (CMC) に溶解し、1250、2500 及び 5000 mg/kg の用量で、単回強制的経口投与した。溶媒対照群には 0.5% CMC を同様に投与した。陽性対照群には、USP 規格の注射用水 0.9% 塩化ナトリウムに溶解した硫酸ビンブラスチン 1.0 mg/kg を腹腔内投与した。

投与後第 2 回目の分裂中期細胞 ( $M_2$  細胞) を検索するため、投与前のすべての動物の皮下にパラフィンでコーティングした BrdUrd ペレットを移植した。屠殺の 1.5~2.5 時間前にコルヒチン 2 mg/kg を腹腔内投与し、骨髄細胞を分裂中期で停止させた。検体投与の約 30 時間後に動物を屠殺し、各動物の大腿骨から骨髄細胞を採取した。細胞は固定液 (メタノール: 酢酸、3:1) で固定及び洗浄してスライドガラス上に滴下し、FPG (ギムザ) 染色して標本作製した。

各動物について最低 2 枚のスライドを作製し、可能であれば 100 個の  $M_2$  細胞を観察して数的異常を有する細胞数を計測した。有糸分裂指数は約 500 個の細胞を観察して算出した。

用量設定根拠:

試験結果: 骨髄標本の観察結果を表 1~2 に示す。

毒性症状について観察した結果、検体投与群及び溶媒対照群の動物はすべて正常であった。しかし、当初 9 mg/kg の硫酸ビンブラスチンを投与した陽性対照群では予期せぬ毒性及び多数の死亡が認められたため、陽性対照については投与量を補正して別途試験を繰り返し、毒性症状の現れない 1 mg/kg での結果を採用した。

雌雄いずれの検体投与群においても、異数性を示す骨髄細胞の出現頻度に溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加は認められず、有糸分裂指数の平均値についても溶媒対照と同等かそれ以上であった。一方、陽性対照である硫酸ビンブラスチン投与群では、異数性を示す骨髄細胞の出現頻度に溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められ、有糸分裂指数の平均値も減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

以上の結果より本試験条件下において、検体はラット骨髄細胞に数的異常を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

表 1. 異数性試験 (雄)

投与 (mg/kg)	染色体数					異常細胞 (%)	有糸分裂 指数
	42	43-45	46-84	>84	合計 <sup>a</sup>		
溶媒対照 0.5%CMC	95	5	0	0	100	5.0	4.4
	97	2	1	0	100	3.0	4.8
	96	3	1	0	100	4.0	5.6
	98	2	0	0	100	2.0	11.8
	100	0	0	0	100	0.0	6.8
平均値(%)	97.2	2.4	0.4	0.0	500	2.8	6.7
陽性対照 1.0 mg/kg	45	16	23	16	100	55.0	3.4
	18	7	9	4	38 <sup>b</sup>	53.0	2.6
	49	12	26	13	100	51.0	1.6
	95	3	2	0	100	51.0	2.0
	0	0	6	2	8 <sup>c</sup>	---	---
平均値(%)	61.2	11.2	17.8	9.8	338	41.0 <sup>**</sup>	2.4
1250	98	1	1	0	100	2.0	5.6
	89	7	4	0	100	11.0	7.4
	98	0	2	0	100	2.0	7.8
	96	4	0	0	100	4.0	8.4
	98	1	1	0	100	2.0	8.2
平均値(%)	95.8	2.6	1.6	0.0	500	4.2	7.5
2500	100	0	0	0	100	0	4.4
	97	2	1	0	100	3.0	6.4
	100	0	0	0	100	0	11.2
	93	3	3	1	100	7.0	4.6
	92	7	1	0	100	8.0	9.0
平均値(%)	96.4	2.4	1.0	0.2	500	3.6	7.1
5000	100	0	0	0	100	0	5.2
	96	3	1	0	100	4.0	7.0
	98	1	1	0	100	2.0	3.4
	95	5	0	0	100	5.0	2.8
	98	2	0	0	100	2.0	4.2
平均値(%)	97.4	2.2	0.4	0.0	500	2.6	4.5

CMC : カルボキシメチルセルロース

陽性対照 : 硫酸ビンプラスチン

<sup>a</sup> 各群について分析した中期分裂細胞の合計数を平均値の列に示す (平均値ではない)。

<sup>b</sup> 分析可能な細胞は 100 個未満であった。

<sup>c</sup> 分析可能な細胞が 25 個未満の場合は、平均値の算出には用いず統計分析の対象外とする。

<sup>\*\*</sup> 溶媒対照と比較し統計学的に有意( $p \leq 0.01$ )。

表 2. 異数性試験 (雌)

投与 (mg/kg)	染色体数					異常細胞 (%)	有糸分裂 指数
	42	43-45	46-84	>84	合計*		
溶媒対照 0.5%CMC	100	0	0	0	100	0	7.2
	95	4	1	0	100	5.0	7.2
	100	0	0	0	100	0	4.0
	94	6	0	0	100	6.0	2.6
	98	2	0	0	100	2.0	4.4
平均値(%)	97.4	2.4	0.2	0.0	500	2.6	5.1
陽性対照 1.0 mg/kg	21	3	5	1	30 <sup>b</sup>	30.0	0.6
	15	4	4	2	25 <sup>b</sup>	40.0	1.6
	30	8	14	8	60 <sup>b</sup>	50.0	2.2
	13	4	7	6	30 <sup>b</sup>	57.0	2.0
	0	0	17	5	22 <sup>c</sup>	---	---
平均値(%)	54.5	13.1	20.7	11.7	145	44.3 <sup>**</sup>	1.6
1250	89	10	1	0	100	11.0	14.2
	86	9	4	1	100	14.0	18.8
	100	0	0	0	100	0	26.2
	96	2	2	0	100	4.0	6.8
	100	0	0	0	100	0	8.4
平均値(%)	94.2	4.2	1.4	0.2	500	5.8	14.9
2500	91	8	1	0	100	9.0	7.2
	93	4	2	1	100	7.0	7.0
	97	2	1	0	100	3.0	9.8
	100	0	0	0	100	0	6.4
	98	1	1	0	100	2.0	7.0
平均値(%)	95.8	3.0	1.0	0.2	500	4.2	7.5
5000	93	7	0	0	100	7.0	6.6
	95	5	0	0	100	5.0	6.0
	97	3	0	0	100	3.0	5.0
	100	0	0	0	100	0	4.0
	94	3	2	1	100	6.0	14.4
平均値(%)	95.8	3.6	0.4	0.2	500	4.2	7.2

CMC : カルボキシメチルセルロース

陽性対照 : 硫酸ビンプラスチン

<sup>a</sup> 各群について分析した中期分裂細胞の合計数を平均値の列に示す (平均値ではない)。

<sup>b</sup> 分析可能な細胞は 100 個未満であった。

<sup>c</sup> 分析可能な細胞が 25 個未満の場合は、平均値の算出には用いず統計分析の対象外とする。

<sup>\*\*</sup> 溶媒対照と比較し統計学的に有意 ( $p \leq 0.01$ )。

7) ラット肝細胞を用いた小核試験

(資料 No.T-26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991 年

検体の純度:

供試動物: Tif:RAIf、SPF 雄ラット (体重; [試験 1] 195~299 g、[試験 2] 155~197 g)  
一群雄各 3 匹

試験方法:

投与量設定試験;

試験 1; 検体を 0、1250、2500 及び 5000 mg/g の用量で 1 回強制経口投与し、3 日後に 4 - AAF (4 - アセチルアミノフローレン) 1000 mg/g を強制経口投与した。さらに 3 日後に動物を屠殺した後、肝細胞を分離し、肝細胞の塗抹標本を作製した。

陽性対照として、DMN (ジメチルニトロソアミン) 10 mg/g を腹腔内投与した。

試験 2; 初めに 4 - AAF 1000 mg/g を経口投与し、その 23 時間後に検体を 0、1250、2500 及び 5000 mg/g の用量で強制経口投与した。3 日後に動物を屠殺した後、肝細胞を分離し、肝細胞の塗抹標本を作製した。陽性対照として CPA (シクロフォスファミド) 20 mg/g を腹腔内投与した。

試験項目: 各試験の各群それぞれ 3 匹について、各動物につき、1000 個の肝細胞を計測し、小核を有する肝細胞の発生頻度を算出した。

結果: 結果を表 1 に示す。

試験 1 では、いずれの投与群でも小核細胞数の増加は認められなかった。

一方陽性対照の DMN は小核細胞数の増加が認められた。

試験 2 では、1250 及び 2500 mg/g 群で小核細胞数の軽度の増加が認められたが、これらの値は、背景データの範囲内にあり、また、この時の溶媒対照群の値が低かったことから、生物学的意義はないものと考えられた。

一方、陽性対照の CPA では明らかに小核細胞数の増加が認められた。



表 1. 骨髓標本の観察結果

	薬物 (mg/kg)	小核細胞数			平均小核細胞数	小核細胞平均出現	背景データ 小細胞平均出現率
試験 1	溶媒対照 (0.5%CMC)	3	2	1	2	0.2	0.41  (0.20~0.60)
	検体 1250	2	5	1	2.7	0.3	
	2500	4	4	1	3	0.3	
	5000	3	1	1	1.7	0.2	
	陽性対照 DMN 10	30	9	13	17.3	1.7	
試験 2	溶媒対照 (0.5%CMC)	2	0	0	0.7	0.07	0.45  (0.07~1.15)
	検体 1250	9	5	5	6.3	0.6	
	2500	6	1	2	3	0.3	
	5000	5	0	2	2.3	0.2	
	陽性対照 CPA 20	46	36	26	36	3.6	

以上の結果より、本試験条件下において、検体は小核を誘発せず染色体異常誘発性は陰性と判断される。

8) ラット肝細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-27)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体の純度:

供試動物: 若齢成熟ラット (Tiflbm:RAI)、体重: 190 ~ 270 g、一群雄 5 匹

試験方法: 検体をカルボキシメチルセルロース (CMC) に溶解し、50、250 及び 1250 mg/kg の投与量で、単回強制経口投与した。溶媒対照群には 0.5% CMC を同様に投与した。陽性対照群は 2 回蒸留水に溶解したシクロホスファミド 20 mg/kg を腹腔内注射により投与した。

肝細胞の有糸分裂活性を促進するため、検体投与の 29 時間前に 4-アセチルアミノフルオレン (4-AAF) を動物に強制経口投与した。検体投与 3 日後の動物を屠殺し、各動物から肝臓灌流法により肝細胞を単離した。肝細胞はスライドグラス上に塗抹して固定し、フォイルゲン及びライトグリーン染色にて標本を作製した。

各動物について 5 枚のスライドで合計 1000 個 (200 個/枚) の肝細胞を観察し、小核を有する細胞数を計測した。スライドの評価中、通常よりも高頻度のアポトーシス細胞が認められたため、これらの細胞も同時に計測した。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を表 1 に示す。

4-AAF を投与した動物の 1/4 に暗黄色の尿が認められた。また、4-AAF を投与した翌日に 250 mg/kg 群の動物 1 匹に紅涙が認められた。

いずれの投与群においても、小核を有する細胞の出現頻度に溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する細胞の出現頻度に溶媒対照と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

各群で認められたアポトーシスは、4-AAF と検体、または 4-AAF と陽性対照の相乗作用によるものと考えられた。

表 1. 肝細胞標本の観察結果

薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	観察 細胞数	小核を有する 肝細胞数	小核を有する肝 細胞の割合±SD
溶媒対照 0.5%CMC		5	5000	41	0.82±0.26
陽性対照 CPA	20	5	5000	176	3.52±1.00
検体	50	5	5000	44	0.88±0.49
	250	5	5000	52	1.04±0.70
	1250	5	5000	73	1.46±0.63

CMC：カルボキシメチルセルロース

CPA：シクロホスファミド

以上の結果より、本試験条件下において、検体はラット肝細胞に小核を誘発せず、染色異常の誘発性は陰性と判断された。

9) マウスの骨髄細胞を用いた小核試験

(資料 No.T-28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

供試動物: Tif:MAGF、SPF 雌雄マウス (体重; [試験 1] 雄 27~37 g、雌 21~29 g  
[試験 2] 雄 23~32 g、雌 24~32 g)、1 群雌雄各 8 匹

試験方法:

投与設定試験;

試験 1; 最大耐量の 5000 mg/g 及び陰性対照の 0.5%CMC 溶液を 1 回強制経口投与し、16、24 及び 48 時間後に屠殺し、骨髄の塗抹標本作製した。陽性対照としてシクロフオスファミド 64 mg/g を経口投与し、24 時間後に屠殺した。

試験 2; 0、1250、2500 及び 5000 mg/g を 1 回投与し、24 時間後に屠殺し、骨髄の塗抹標本作製した。陽性対照として、シクロフオスファミド 64 mg/g を経口投与し、24 時間後に屠殺した。

試験項目: 各試験の各群雌雄 5 匹について、各動物につき、1000 個の多染性赤血球の小核頻度を検査した。

結果: 結果を表 1~2 に示す。

検体処理群ではいずれの場合においても対照群と比較して多染性赤血球の小核の出現頻度の増加を認めなかった。

一方、陽性対照として用いたシクロフオスファミドでは、両試験ともに明らかな多染性赤血球に小核の出現率の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 試験 1 の成績

処理時間	薬物 (濃度)	性	多染性赤血球	正染性赤血球	P/n比	小核	小核出現率 (%)
16	溶媒対照 0.5 % CMC	雄	485	515	0.9	0.4	0.04
		雌	514	486	1.1	0.2	0.02
	検体 5000 mg/kg	雄	509	491	1	0.6	0.06
		雌	498	502	1	0.6	0.06
24	溶媒対照 0.5% CMC	雄	492	508	1	0.2	0.02
		雌	501	499	1	0.4	0.04
	検体 5000 mg/kg	雄	483	517	0.9	0.4	0.04
		雌	495	505	1	0.4	0.04
	陽性対照 シクロfosファミド (64 mg/kg)	雄	438	562	0.8	14.4	1.44
		雌	448	552	0.8	7	0.7
48	溶媒対照 0.5 % CMC	雄	492	508	1	0.4	0.04
		雌	515	485	1.1	0.8	0.08
	検体 5000 mg/kg	雄	461	539	0.9	0.2	0.02
		雌	486	514	0.9	0.4	0.04

表 2. 試験 2 の成績

処理時間	薬物 (濃度)	性	多染性赤血球	正染性赤血球	P/n比	小核	小核出現率 (%)
24	溶媒対照 0.5 % CMC	雄	508	492	1	1.2	0.12
		雌	490	510	1	0.8	0.08
	検体 5000 mg/kg	雄	511	489	1	0.4	0.04
		雌	471	529	0.9	1	0.1
	2500 mg/kg	雄	484	516	0.9	0.4	0.04
		雌	490	510	1	1	0.1
	1250 mg/kg	雄	499	501	1	0.8	0.08
		雌	492	502	1	0.8	0.08
	陽性対照 シクロfosファミド (64 mg/kg)	雄	516	484	1.1	6.4	0.64
		雌	472	528	0.9	8.4	0.84

以上の結果より、試験条件下において、検体は小核を誘発せず染色体異常誘発性は陰性と判断される。

10) ラットの肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 出現試験

(資料 No.T-29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度:

方法: Tif:RAIf 系雄ラット (体重 170~350 g) から分離した肝細胞を用いてオートラジオグラフィにより試験を実施した。

1 夜培養した細胞に検体及び  $^3\text{H}$ -チミジンを添加し、さらに 5 時間培養した。

1 群 3 枚のスライドから合計 150 個の細胞を調べ、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 ( $^3\text{H}$ -チミジンの取り込み) の誘導を核当りの銀細粒子数で評価した。検体は DMSO に溶解させた。

核当りの平均銀細粒子数が陰性対照の 2 倍以上であれば陽性と判定した。

処理濃度の設定にあたり細胞毒性試験を実施し、最高濃度を 5000  $\mu\text{g/l}$  であったが、培地に検体が沈殿するために毒性がみられた。本試験では 5000  $\mu\text{g/l}$  を最高濃度とし 8 濃度で実施した。また、確認試験では高い濃度で培地に検体が沈殿するために最高濃度を 1000  $\mu\text{g/l}$  とし、5 感度で実施した。

陽性対照として、2 - AAF (45 $\mu\text{M}$ ) 及び 4 - ABP (25 $\mu\text{M}$ ) を用いた。

結果: 結果を表 1~2 に示す。

表 1. 本試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	真の銀粒子数
陰性対照 培地	—	1.90	1.48	0.42
DMSO	—	2.29	1.96	0.33
検体	4.1	5.31	5.16	0.15
	12.3	6.07	6.05	0.02
	37	7.44	6.05	1.39
	111	7.58	7.07	0.51
	333	7.29	5.54	1.75
	1000	7.33	7.02	0.30
	2500	6.94	6.35	0.59
5000	7.65	8.09	- 0.44	
陽性対照 2 - AAF	45 $\mu\text{M}$	14.27	4.92	9.35
4 - ABP	25 $\mu\text{M}$	13.76	6.05	7.71

表 2. 確認試験

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	平均銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	真の銀粒子数
陰性対照 培地	—	2.51	2.53	-0.01
DMSO	—	2.64	3.67	-1.03
検体	4.1	4.81	5.22	-0.41
	12.3	5.79	5.82	-0.02
	37	5.63	6.80	-1.71
	111	5.14	5.13	0.01
	333	5.71	5.88	-0.16
	1000	6.03	6.31	-0.28
陽性対照 2 - AAF	45 $\mu\text{M}$	20.73	8.29	12.44
4 - ABP	25 $\mu\text{M}$	17.71	7.89	9.82

2 - AAF: 2 - アセトアミノフルオレン

4 - ABP: 4 - アミノビフェニール

本試験 ; 37~5000  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で培地中に検体の沈殿が認められた。

各濃度の検体処理群で陰性対照群 (溶媒対照) 核当りの平均銀粒子数の増加を示した (比率: 2.32~2.34)。細胞質当りの平均銀粒子数も検体処理後の各濃度で増加を示した。また、真の銀粒子数では対照群と比して差は認められなかった。

一方、陽性対照では、核当りの平均銀粒子数、細胞質中の平均銀粒子数、真の銀粒子数とも著しい増加がみられた。

確認試験 ; 37~1000  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で培地中に沈殿が認められた。

検体処理群の各濃度と溶媒対照群を比較すると、核当りの銀粒子数で 6 濃度中 4 濃度で有意な増加 (比率: 2.13~2.28) がみられ、細胞質中の平均銀粒子数でも同様に増加した。また、真の銀粒子数を比較すると著しい変化は認められなかった。

一方、陽性対照では、核当りの平均銀粒子数、細胞質当りの平均銀粒子数、真の銀粒子数とも著しい増加がみられた。

以上の結果より、フルジオキソニル原体はラット肝細胞において DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

11) マウスを用いた優性致死試験

(資料 No.T-30)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度:

供試動物: Tif:MAGF 系 SPF マウス、体重範囲; 雄 33~49 g、一群雄 30 匹、雌 60 匹

試験方法: 被験物質を 0.5%CMC に懸濁し、0 (溶媒対照)、1250、2500 及び 5000 mg/g の用量で雄動物に単回経口投与した。溶媒対照群には賦形剤の 0.5%CMC を 20 mL/g の容量で投与し、陽性対照群にはシクロホスファミド (CPA) を 133 mg/g の用量で同様に投与した。投与後、各雄を処女雌と 1:2 で同居させた。毎朝膣栓を検査し、膣栓が認められた雌は別のケージに移し、その他の雌は膣栓が認められるまで 7 日間投与雄と同居させた。7 日間同居させても交尾が認められない雌は別の処女雌と交換し、上記の手順をさらに 7 日間繰り返した。

用量設定根拠;

検査項目及び結果:

被験物質投与雄マウス; 投与後 2 週間は毎日、その後は週 1 回、全動物の体重を測定し、一般状態を観察した。

溶媒対照群の 1 匹が投与後 9 日目に死亡し、2500 mg/g 投与群の 1 匹が投与後 5 週目に死亡した以外、死亡例は認められなかった。いずれの投与群でも、被験物質投与に起因する一般状態及び体重の変化は認められなかった。

指標として用いた雌; 膣栓が認められた日から 13~15 日後 (膣栓が認められなかった雌動物は、最初に雄と同居させた日から 17 日後) に屠殺し、子宮を切開し、着床数、早期死亡胚、後期死亡胚及び生存胎仔数を調査した。着床が認められない子宮は硫化アンモニウム溶液に浸漬し、着床痕の有無を検査した。

雌動物の交尾能、細胞毒性 (着床数の減少)、投与雄動物における精細胞の突然変異損傷 (着床後胚死亡率の増加) は、いずれの投与群でも認められなかった。投与群または検査時期によっては、溶媒対照群と比較して着床後胚死亡率の増加が認められた (1250 mg/kg 群の交配第 1 週、5000 mg/g 群の交配第 4 週、1250~5000 mg/g 群の交配第 8 週) が、陰性対照の歴史的背景データの範囲内であったので、被験物質投与による影響ではないと考えられる。(表 1 及び表 2)

一方、陽性対照群の雄と交配した雌マウスでは、軽度の細胞毒性及び統計学的有意な着床後胚死亡率の増加が認められた。



以上の結果より、本試験条件下で、披験物質は優性致死誘発性を有しないと判断される。

表 1. 死亡胚率に軽度の増加が認められた群と陰性対照  
の背景データとの比較

交配週	群	死亡胚率 (%)
第1週	1250mg/kg	11.5
第4週	5000mg/kg	11.8
第8週	1250mg/kg	10.5
第8週	2500mg/kg	10.2
第8週	5000mg/kg	11.4

陰性対照の背景データ（死亡胚率）/1991-92年

試験 No.	平均 (±S.D.)	最低値	最高値
CAP/1991	6.60 ( 2.14 )	4.6	11.5
911247	6.66 ( 2.56 )	2.4	11.1
923068	7.24 ( 1.20 )	5.1	8.7

表 2

交配週	薬物	用量 (mg/kg)	供試雌 動物数	交尾雌 動物率 (%)	全同腹仔吸収雌		妊娠雌動物		平均着床数	生存胚 率 (%)	死亡胚 率 (%)
					総数	率 (%)	総数	率 (%)			
1	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	60	91.7	0	—	55	100	10.29	93.8	6.2
	被験物質	1250	60	91.7	0	—	51	92.7	9.90	88.5	11.5
		2500	60	96.7	0	—	54	93.1	10.57	93.0	7.0
		5000	60	91.7	0	—	52	94.6	9.38	91.0	9.0
	陽性対照 (CPA)	133	60	95.0	0	—	55	96.5	8.09	65.4	34.6*
2	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	93.1	0	—	51	94.4	9.90	91.7	8.3
	被験物質	1250	60	91.7	0	—	52	94.6	10.73	95.3	4.7
		2500	60	96.7	0	—	54	93.1	10.78	94.2	5.8
		5000	60	96.7	0	—	56	96.6	9.86	92.4	7.6
	陽性対照 (CPA)	133	60	93.3	1	1.79	54	96.4	8.53	61.3	38.7*
3	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	96.6	0	—	55	98.2	9.69	92.1	7.9
	被験物質	1250	60	91.7	1	1.82	53	96.4	9.98	90.7	9.3
		2500	60	96.7	1	1.72	53	91.4	10.87	92.2	7.8
		5000	60	95.0	0	—	54	94.7	9.67	91.0	9.0
	陽性対照 (CPA)	133	60	95.0	1	1.75	52	91.2	8.73	75.5	24.5*
4	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	94.8	0	—	54	98.2	9.20	91.3	8.7
	被験物質	1250	60	85.0	0	—	51	100	9.27	92.8	7.2
		2500	60	91.7	0	—	53	96.4	10.83	93.9	6.1
		5000	60	96.7	4	6.9	55	94.8	9.84	88.2	11.8
	陽性対照 (CPA)	133	60	95.0	4	7.0	57	100	10.51	94.2	5.8
5	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	94.8	0	—	54	98.2	9.94	92.2	7.8
	被験物質	1250	60	88.3	1	1.89	53	100	10.04	95.4	4.6
		2500	58	91.4	0	—	52	98.1	10.37	94.3	5.7
		5000	60	91.7	0	—	49	89.1	10.04	92.3	7.7
	陽性対照 (CPA)	133	60	90.0	0	—	50	92.6	9.46	92.0	8.0

統計学的方法：Cochran - Armitage - Mantel 法、\*：P>0.05

交配週	薬物	用量 (mg/kg)	供試雌 動物数	交尾雌 動物率 (%)	全同腹仔吸収雌		妊娠雌動物		平均着床数	生存胚 率 (%)	死亡胚 率 (%)
					総数	率 (%)	総数	率 (%)			
6	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	87.9	0	—	51	100	9.45	93.4	6.6
	被験物質	1250	60	85.0	0	—	49	96.1	9.86	93.4	6.6
		2500	58	85.0	0	—	46	92.2	10.41	93.9	6.1
		5000	60	93.3	0	—	53	94.6	9.89	94.8	5.2
	陽性対照 (CPA)	133	60	93.3	4	7.1	52	92.9	8.79	88.1	11.9
7	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	86.2	0	—	48	96.0	9.96	94.9	5.1
	被験物質	1250	60	85.0	0	—	49	96.1	8.69	93.0	7.0
		2500	58	84.5	0	—	45	91.8	9.64	92.2	7.8
		5000	60	90.0	1	1.85	49	90.7	9.02	91.7	8.3
	陽性対照 (CPA)	133	60	90.0	0	—	50	92.6	9.26	90.7	9.3*
8	溶媒対照 (0.5%CMC)	—	58	82.8	1	2.08	47	97.9	9.48	92.7	7.3
	被験物質	1250	60	76.7	0	—	43	93.5	10.00	89.5	10.5
		2500	58	81.0	0	—	46	97.9	9.39	89.8	10.2
		5000	60	83.3	0	—	46	92.0	10.15	88.6	11.4
	陽性対照 (CPA)	133	60	75.0	1	2.22	44	97.8	10.14	92.0	8.0

統計学的方法：Cochran - Armitage - Mantel 法、\*：P>0.05

12) チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた点突然変異試験

(資料 No.T-31)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度:

試験方法: チャイニーズハムスターV79 細胞を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の非存在下及び存在下で、独立した2回の試験を行い、突然変異誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。S-9 Mixの非存在下及び存在下の細胞はいずれも42時間培養後、新たな培地で検体を加えてさらに培養した。検体の処理時間はS-9 Mix非存在下では21時間、S-9 Mix存在下では5時間とした。検体処理した細胞は、洗浄後、新たな培地で細胞数を計測し、 $10^6$ 個に希釈して再接種し、突然変異発現期間として5日間培養した。その後、変異コロニー数を検定するため各群100,000 $\mu$ l<sup>2</sup>の細胞を再接種し、6-チオグアニンを添加して7~8日後にギムザ染色標本を製作した。それぞれの変異コロニー数を計測し、変異頻度並びに変異係数を算出した。処理終了時(生存I)及び発現期間終了時(生存II)の生存コロニー数は、上記手順に並行して、それぞれ各群100個 $\mu$ l<sup>2</sup>の細胞を1週間培養して計測した。陽性対照群として、S-9 Mixの非存在下ではエチルメタンスルホネート(300nl/ml)、S-9 Mixの存在下ではN-ニトロソ-ジメチルアミン(1.0 $\mu$ l/ml)で処理を行った。

用量設定根拠;

試験結果: 結果を表1~2に示す。

2 回の試験とも、S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの濃度において溶媒対照群に対し変異頻度に統計学的に有意な増加は認められなかった。

S-9 Mix の非存在下における確認試験では、最低濃度群の変異係数が 3.4 と算出されたが、変異頻度については最低濃度群と溶媒対照群の平均値との差が  $20 \times 10^{-6}$  より低いことから、有意な増加とは考えなかった。

変異原性試験において析出は一切認められなかった。

一方、陽性対照として用いたエチルメタンサルホネート及び N-ニトロソ-ジメチルアミンでは、変異頻度に統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下において、突然変異誘発性は陰性と判断される。

表 1. 1 回目試験成績

S-9 Mix	処理 (µg/mL)	細胞の増殖			変異コロニーの出現頻度			
		細胞数 (10 <sup>6</sup> )	急性毒性 (%)	コロニー数 / ディッシュ (平均値±SD)	変異コロニー数 / ディッシュ (平均値±SD)	正規化変異コロニー数 / ディッシュ (10 <sup>6</sup> )	変異頻度 (10 <sup>-6</sup> )	変異係数
-	溶媒対照 1 (DMSO)	38.65		86.00± 8.60	0.11± 0.47	0.13	< 4.0	
	溶媒対照 2 (DMSO)	36.92		120.17± 5.91	0.17± 0.38	0.14	< 4.0	
	EMS (300 nL/mL)	21.96	41.88	46.33± 4.32	38.94± 4.53	84.05	840.5	210.1
	0.5	32.76	13.30	82.50±11.15	0.06± 0.24	0.07	< 4.0	1.0
	1.0	32.81	13.16	76.50±12.57	0.11± 0.32	0.15	< 4.0	1.0
	2.0	10.98	70.95	75.00± 6.16	0.00± 0.00	0.00	< 4.0	1.0
	4.0	5.52	85.39	83.00± 7.69	0.00± 0.00	0.00	< 4.0	1.0
	6.0	7.39	80.46	93.67±11.22	0.39± 0.50	0.42	4.2	1.0
	8.0	7.12	81.16	86.67± 7.99	0.44± 0.62	0.51	5.1	1.3
	10.0	6.93	81.52	144.17±11.20	0.17± 0.38	0.12	< 4.0	1.0
+	溶媒対照 1 (DMSO)	11.41		116.67± 6.02	0.11± 0.32	0.10	< 4.0	
	溶媒対照 2 (DMSO)	17.37		118.67±15.16	0.28± 0.46	0.23	< 4.0	
	DMN (1 µL/mL)	18.03		74.50± 5.47	4.67± 2.25	6.26	62.6	15.7
	1.5	18.92	n.t.	103.00± 8.41	0.39± 0.61	0.38	< 4.0	1.0
	3.0	22.08	n.t.	124.83±16.34	0.11± 0.32	0.09	< 4.0	1.0
	6.0	24.27	n.t.	106.67± 7.99	0.22± 0.43	0.21	< 4.0	1.0
	12.0	19.93	n.t.	108.33± 7.37	0.39± 0.50	0.36	< 4.0	1.0
	18.0	17.34	n.t.	110.67±11.74	0.44± 0.62	0.40	4.0	1.0
	24.0	16.42	n.t.	128.83± 7.60	0.11± 0.32	0.09	< 4.0	1.0
	30.0	19.27	n.t.	96.83± 7.68	0.17± 0.38	0.17	< 4.0	1.0

急性毒性 : 100 - (100 × 処理群の細胞数 / 溶媒対照の細胞数の平均値)

正規化 : コロニー数 / ディッシュを 100 とした場合の変異コロニー数 / ディッシュの値

変異係数 : 変異頻度 (処理群) / 変異頻度 (対照)

EMS : エチルメタンスルホネート

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

表 2. 2 回目試験成績

S-9 Mix	処理 (µg/mL)	細胞の増殖			変異コロニーの出現頻度			
		細胞数 (10 <sup>6</sup> )	急性毒性 (%)	コロニー数 / ディッシュ (平均値±SD)	変異コロニー数 / ディッシュ (平均値±SD)	正規化変異コロニー数 / ディッシュ (10 <sup>6</sup> )	変異頻度 (10 <sup>-6</sup> )	変異係数
-	溶媒対照 1 (DMSO)	36.06		129.50± 8.26	0.00± 0.00	0.00	< 4.0	
	溶媒対照 2 (DMSO)	31.70		73.83±8.82	0.06± 0.24	0.08	< 4.0	
	EMS (300 nL/mL)	14.98	55.79	44.00±3.85	37.50± 5.29	85.23	852.3	213.1
	1.0	7.19	78.76	65.17± 3.82	0.89± 0.90	1.36	13.6	3.4
	2.0	1.48	95.64	42.17±7.68	0.28± 0.57	0.66	6.6	1.6
	4.0	4.83	85.73	31.00± 2.61	0.00± 0.00	0.00	< 4.0	1.0
	8.0	5.40	84.06	69.33± 4.72	0.00± 0.00	0.00	< 4.0	1.0
	12.0	4.09	87.93	80.50± 8.76	0.56± 0.70	0.69	6.9	1.7
	16.0	2.79	91.76	49.17± 7.57	0.50± 0.62	1.02	10.2	2.5
	20.0	1.94	94.26	37.17± 4.67	0.28± 0.46	0.75	7.5	1.9
+	溶媒対照 1 (DMSO)	12.85		80.17± 6.88	0.33± 0.59	0.42	4.2	
	溶媒対照 2 (DMSO)	14.70		102.67± 2.73	0.50±0.71	0.49	4.9	
	DMN (1 µL/mL)	13.06	5.18	61.00± 5.22	7.11± 2.87	11.66	116.6	25.8
	3.0	15.44	n.t.	103.50± 2.95	0.17± 0.38	0.16	< 4.0	1.0
	6.0	14.14	n.t.	100.33± 5.57	0.22± 0.55	0.22	< 4.0	1.0
	12.0	7.86	42.93	120.50± 8.73	0.11± 0.32	0.09	< 4.0	1.0
	24.0	11.00	20.12	104.50± 6.98	0.39± 0.50	0.37	< 4.0	1.0
	36.0	9.47	31.26	97.00± 6.63	0.22± 0.43	0.23	< 4.0	1.0
	48.0	10.94	20.58	102.00± 3.03	0.11± 0.32	0.11	< 4.0	1.0
	60.0	3.08	77.64	88.00± 2.90	0.39± 0.61	0.44	4.4	1.0

急性毒性 : 100 - (100 × 処理群の細胞数 / 溶媒対照の細胞数の平均値)

正規化 : コロニー数 / ディッシュを 100 とした場合の変異コロニー数 / ディッシュの値

変異係数 : 変異頻度 (処理群) / 変異頻度 (対照)

EMS : エチルメタンサルホネート

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

13) ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験

(資料 No.T-32)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

供試動物: Tif: RAIf (SPF)系ラット、成獣、体重: 182~243 g、1 群雄 4 匹

試験方法: DNA 修復合成 (試験 I) 及び複製 DNA 合成 (試験 II) についてそれぞれ以下の通り試験を行った。いずれの試験も検体を 0.5 %カルボキシメチルセルロース (CMC) に溶解し、2500 及び 5000 mg/kg の投与量で単回経口投与した。投与容量は 20 mL/kg とした。

試験 I ; DNA 修復合成試験

投与 4 時間後に各動物の肝臓を生体内でコラゲナーゼ灌流し摘出した。肝臓から標準手法で単離した肝細胞は、Williams 培地 E 中 37℃で培養し、カバースリップに付着させるため 1.5~2 時間放置した。その後、<sup>3</sup>H-チミジンを追加した培地で 37℃、4 時間培養して洗浄し、非標識チミジンを含む新鮮な培地中でさらに一夜培養した。翌朝、細胞をエタノール/酢酸(3/1、v/v)で固定し、放射能標識した肝細胞のオートラジオグラフを作製した。オートラジオグラフはヘマトキシリン-エオシン染色を行い、1 個体あたり 4 枚の標本作製した。

評価は 1 個体あたり 2 枚の標本を用い、1 標本につき 50 個、計 100 個の細胞を観察した。それぞれの細胞について、核内の総グレイン (銀粒子) 数、細胞室内グレイン数 (核と同面積の 3 領域について計測し平均値を算出) を計測し、ネットグレイン数 (核内総グレイン数 - 細胞質内平均グレイン数) を算出した。さらに、一定数以上の核内グレイン数を有する細胞の割合を算出し、パーセント分布を求めた。陽性対照群には水に溶解したジメチルニトロソアミン (処理 2 時間: 15 mg/kg) を試験群と同様に投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。

試験 II ; 複製 DNA 合成試験

検体の処理時間を 38 時間とした以外は試験 I と同じ手法で肝細胞を調整し、オートラジオグラフ標本作製した。

評価は 1 個体あたり 3 枚の標本を用い、1 標本につき 1000 個、計 3000 個の健全な細胞を観察した。1 核あたり 120 個を上回るグレインを有する DNA 合成期(S 期)の細胞の割合を測定した。

陽性対照群には落花生油に溶解した 4-アセチルアミノフルオレン (1000 mg/kg) を試験群と同様に投与した。投与容量は 10 ml/kg とした。



用量設定根拠；

試験結果：オートラジオグラフ標本の観察結果を表 1~2 に示す。  
すべての動物について、灌流後の細胞生存率は 86.2~96.7%の範囲にあった。

試験 I；DNA 修復合成試験（表 1）

いずれの濃度の試験群において、溶媒対照群に比較して 1 核あたりの平均総グレイン数及び平均ネット値に有意な増加は認められなかった。また、1 核あたりの総グレイン数及びネット値についてのパーセント分布も、溶媒対照に比較して有意増加は認められなかった。

ジメチルニトロソアミンを用いた陽性対照群では、陰性対照と比較して 1 核あたりの平均総グレイン数及び平均ネット値に顕著な増加を示し(表 2)、さらに、1 核あたりの総グレイン数及びネット値のパーセント分布は、明らかに増加し、DNA 修復合成の誘発が認められた。

試験 II；複製 DNA 合成試験（表 2）

S 期細胞の出現頻度は、2500 mg/kg 投与群のすべての動物及び 5000 mg/kg 投与群の 4 匹中 3 匹の動物で溶媒対照群に比較してわずかな減少が認められた。しかしながら、高用量群の残り 1 匹の動物では約 3 倍の増加が認められた。

4-アセチルアミノフルオレンを用いた陽性対照群では、S 期細胞の出現頻度が溶媒対照の約 15 倍に増加し、複製 DNA 合成の明らかな誘発が認められた。

表 1. DNA 修復合成試験成績

処理時間 (hr)	投与群 (mg/kg)	観察細胞数	平均値±SD			背景絶対値	S 期細胞率 (%)
			核内グレイン数	細胞質内グレイン数	ネットグレイン数		
4	溶媒対照 0.5%CMC	100	2.05±1.41	1.62±1.06	0.43±1.55	0.33	0.99
		100	1.96±1.37	1.35±0.76	0.61±1.42	0.58	1.96
		100	1.95±1.11	1.52±0.87	0.43±1.23	0.42	0.99
		100	1.99±1.34	1.79±1.01	0.20±1.71	0.50	0.99
	2500	100	2.45±1.16	1.47±0.83	0.98±1.34	0.42	0.99
		100	2.61±1.48	1.54±0.86	1.07±1.59	0.50	1.96
		100	2.51±1.23	1.97±0.94	0.545±1.47	0.67	0.99
		100	2.45±1.61	2.00±1.09	0.45±1.70	0.42	0.99
	5000	100	2.54±1.34	2.12±1.23	0.42±1.69	0.92	2.91
		100	2.73±1.70	2.16±1.07	0.57±1.72	0.42	0.00
		100	2.57±1.65	1.87±0.90	0.70±1.81	0.50	0.00
		100	2.35±1.31	2.42±1.02	-0.07±1.55	1.08	0.00
2	陽性対照 15	100	13.62±5.36	2.38±1.61	11.24±5.33	0.83	0.99
		100	15.31±6.46	2.88±1.77	12.43±6.30	1.00	0.00
		100	11.78±5.33	2.65±1.38	9.13±5.36	0.33	0.00
		100	14.42±5.10	3.81±1.48	10.61±5.35	1.50	2.91

陽性対照：ジメチルニトロソアミン

ネットグレイン数：(核内グレイン数) - (細胞質内グレイン数)

S 期細胞率：1 核あたり >120 個のグレインを有する細胞の割合

表 2. 複製 DNA 合成試験成績

処理時間 (hr)	投与群 (mg/kg)	動物番号	観察細胞数	S 期細胞数 (合計)	S 期細胞数 (%)	群あたりの平均値±SD
38	溶媒対照 0.5%CMC	17	3000	16	0.53	0.43±0.14
		18	3000	7	0.23	
		19	3000	15	0.50	
		20	3000	14	0.47	
	2500	29	3000	2	0.07	0.18±0.07
		30	3000	5	0.17	
		31	3000	7	0.23	
		32	3000	7	0.23	
	5000	25	3000	7	0.23	0.18±0.05 <sup>a)</sup> 0.44±0.53 <sup>b)</sup>
		26	3000	5	0.17	
		27	3000	4	0.13	
		28	3000	37	1.23	
	陽性対照 1000	21	3000	166	5.53	6.53±2.27
		22	3000	150	5.00	
		23	3000	297	9.90	
		24	3000	170	5.67	

陽性対照：4-アセチルアミノフルオレン

<sup>a)</sup> : 25~27 の平均値

<sup>b)</sup> : 25~28 の平均値

以上の結果より、本試験条件下において、検体は DNA 修復を誘発せず、DNA 損傷の誘発性は陰性と判断される。なお、S 期細胞の計測データから、検体は高用量の 5000 mg/kg において時に動物個体によっては複製 DNA 合成を誘発することが示唆されたが、低用量での誘発性は陰性であった。

(11) 生体の機能に及ぼす影響試験

一般薬理試験

(資料 No.T-33)

試験機関：

報告書作成年： 1991 年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

(1) マウスにおける一般症状

試験動物： Slc:ICR 系雄マウス、体重 24.0~28.5g、1 群 12 匹

方法： 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し、0、300、1000 及び 3000mg/kg を経口投与した。投与前及び投与 30、60、120、180、240 並びに 300 分後に Irwin の多次元観察法に準じて観察した。

投与量の設定；

結果：

投与量 (mg/kg)	結 果
300	影響なし
1000	投与30分後よりグルーミング回数の減少が、60分後より触反応の低下、とんぼがえり試験での着地失敗がみられた。120分後には握力低下が、240分後には散瞳が認められた。
3000	投与30分後よりグルーミング回数の減少または消失、とんぼがえり試験での着地失敗、60分後からは受動性の低下、触反応の低下、握力の低下、振せんが認められた。120分後からは視認性の低下、反応性の低下、やや弛緩状態の体姿勢、歩行異常、四肢筋の緊張低下、散瞳が、さらに180分後には、正向反射の消失、呼吸数の増加、240分後には疼痛反応の低下、振せんが認められた。

(2) マウスの運動協調性に及ぼす影響並びに筋弛緩作用

試験動物： Slc： ICR 系雄マウス、体重（ロータ・ロッド法 24.7～30.0g、斜板法 25.3～29.5g）、  
1 群 11 匹

方法： 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し、経口投与した。

ロータ・ロッド法； 0、300、1000 及び 3000mg/kg 投与後、30、60、120、180、240 及び 300 分後に回転棒上へのせ、1 分以内に落下する動物数を観察した。

斜板法； 0、300、1000、3000 及び 10000mg/kg 投与後、30、60、120、180、240 及び 300 分後にスリガラス板上へのせ、10 秒以内に落下する動物数を観察した。陽性対照としてジアゼパム 10mg/kg を経口投与した。

投与量の設定：

結果：

投与量 (mg/kg)		ロータ・ロッド法	斜板法
検体	300	影響なし	影響なし
	1000	影響なし	影響なし
	3000	落下動物数の有意な増加	影響なし
	10000	落下動物数の有意な増加	落下動物数の有意な増加
ジアゼパム	10	落下動物数の有意な増加	落下動物数の有意な増加

(3) マウスにおける睡眠に及ぼす影響

試験動物： Slc. ICR 系雄マウス、体重 24.0～30.6g、1 群 12 匹

方法： 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁させ 0、30、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、その 60 分後にヘキソバルビタール 75 mg/kg を腹腔内投与して正向反射の消失から回復までの時間を睡眠時間として測定した。

陽性対照にはクロロプロマジン 10mg/kg を経口投与した。

投与量の設定：

結果：

投与量 (mg/kg)		結 果
検 体	30	投与による影響なし
	100	投与による影響なし
	300	対照群と比較して、1.9倍の有意な睡眠時間延長
クロプロマジン	10	対照群と比較して、4.4倍の有意な睡眠時間延長

(4) ラットの正常体温に及ぼす影響

試験動物： Slc:Wistar/KY 系雄ラット、体重 165～197g、1 群 8 匹

方法： 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁させ、0、300、1000 及び 3000 mg/kg を経口投与し、その 30、60、120、180、240 及び 300 分後に直腸内温度をサーミスタ式体温計で測定した。陽性対照にはアミノピリン 100 mg/kg を経口投与した。

投与量の設定；

結果：

投与量 (mg/kg)		結 果
検 体	300	投与による影響なし
	1000	投与60分後、投与前に比して0.4℃の体温下降
	3000	投与60分から300分後、投与前に比して、0.6～1.4℃の体温下降がみられ有意であった。
陽性対照 アミノピリン	100	投与30分及び60分後に投与前に比して、それぞれ1.3及び1.2℃の体温下降が見られ有意であった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用<呼吸、血圧、心拍数、心電図、血流量>

試験動物： ビーグル犬 雄、体重 10.0～12.0 kg、1 群 3 匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

方法： 検体を 0.5%CMC 生理食塩液に懸濁し、ペントバルビタール麻酔下で 0 及び 5000mg/kg を腹腔内投与した。投与後 3 時間まで呼吸、血圧、心電図及び血流量を記録した。また、アセチルコリン (Ach) 及びノルアドレナリン (NE) 1 $\mu$ g/kg の静脈内投与による降圧反応に対する影響も観察した。

投与量の設定：

結果：

観 察 項 目	結 果
呼吸数	呼吸振幅の減少傾向
心拍数	影響なし
血 圧	影響なし
心電図	影響なし
血流量	影響なし
Ach降圧反応 に対する影響	投与30分から3時間後にかけて、投与前に比して27～40%の有意な抑制
NE降圧反応 に対する影響	影響なし

### 3) 自立神経系に対する作用<摘出回腸>

試験動物： Hartley系雄モルモット、体重470～538g、1群4匹

方法： モルモットの回腸を摘出し、O<sub>2</sub> 95%+CO<sub>2</sub> 5%の混合ガスを通気した Tyrode 液を満たしたマグヌス槽内に懸垂した。  
検体濃度  $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ g/ml となるよう添加し、摘出回腸への直接作用を調べた。  
また、適用 5 分後に作用させた  $3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ M のアセチルコリンあるいはヒスタミンの収縮作用に及ぼす影響を検討した。

投与量の設定：

結果：

濃度 (g/ml)	単独作用	アセチルコリン	ヒスタミン
$1 \times 10^{-6}$	投与による影響なし	収縮反応に影響なし	収縮反応に影響なし
$1 \times 10^{-5}$	投与による影響なし	収縮反応に影響なし	収縮反応に影響なし
$1 \times 10^{-4}$	投与による影響なし	収縮反応に影響なし	$1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ で23~56%の抑制傾向
$1 \times 10^{-3}$	投与による影響なし	$1 \times 10^{-5} \text{M}$ で73%の抑制傾向	$1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{M}$ で23~56%の抑制傾向

#### 4) 消化器系に対する作用<腸管輸送能>

試験動物： Slc:ICR 系雄マウス、体重 24.3~28.8g、1群 11~12匹

方法： 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁し、0、300、1000、3000 及び 10000mg/kg を、陽性対照物質として、アトロピン 100mg/kg を経口投与した。検体投与群では 60 分後に、陽性対照群では 10 分後に 10%アラビアゴム液に懸濁させた 5%炭素末懸濁液を 0.2ml 経口投与し、その 20 分後に小腸全長に対する炭素末の移動率を求めた。

投与量の設定；

結果：

投与量 (mg/kg)		炭素末輸送率
検体	300	影響なし
	1000	影響なし
	3000	影響なし
	10000	40%の有意な抑制
アトロピン	100	71%の有意な抑制

なお、10000mg/kg 投与群では、歩行異常、腹這い状態または、横臥状態が観察された。

#### 5) 血液に対する作用<血液凝固に及ぼす影響>

試験動物： Slc:Wistar/KY 系雄ラット、体重 150~167g、1群 7~8匹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

方法： 検体を 0.5%CMC 溶液に懸濁させ、0、300、1000、3000 及び 10000mg/kg を経口投与し、その 60 分後に、腹部下静脈より採血し、得られた血漿を用いて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及びフィブリノーゲン量を測定した。  
正常体温に及ぼす影響の項で述べた予備試験から投与量を設定した。

結果：

投与量 (mg/kg)	血液凝固能
300	影響なし
1000	影響なし
3000	影響なし
10000	活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮 (1.1秒)

以上のように、本剤は、中枢抑制作用により視認性、受動性及び反応性等の生体反応並びに運動協調性を低下させ、ヘキソバルビタール睡眠を増強し、体温を下降させることが示され、その他に、中枢抑制作用に起因した筋弛緩作用または毒性作用によると思われる斜板からの落下、アセチルコリンによる降圧反応の抑制、ヒスタミンによる回腸の収縮反応の抑制傾向並びに腸管輸送能の抑制も観察された。これらの作用はヘキソバルビタール睡眠増強作用で 300mg/kg 以上、一般症状で 1000mg/kg 以上、その他の試験ではいずれも 3000mg/kg 以上の比較的高用量で認められた。



「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 (供試動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	経口 (0.5%CMC)	0、300、1000、 3000	♂12	300	1000	1000mg/kgで、グルーミング回数 の減少、触反応の低下、とんぼ かえり試験の着地失敗、握力の 低下、散瞳。 3000mg/kgで、さらに視認性の 低下、受動性の低下、反応性の 低下、やや弛緩状態の体姿勢ま たは正向反射の消失、歩行異 常、四肢筋の緊張低下、呼吸数 の増加、疼痛反応の低下、振せん
		0、300、1000、 3000		♂11	1000	3000
		0、300、1000、 3000、10000	3000		10000	落下動物数の増加
		0、30、100、 300	♂12		100	300
		0、300、1000、 3000	♂8	300	1000	0.6~1.4℃の体温下降
呼吸・循環器系	腹腔 (0.5%CMC 生理食塩水)	0、5000	♂3	1000 <sup>c)</sup>	5000	高用量で呼吸振幅の減少傾向、 Achによる降圧反応を抑制
消化器系	経口 (0.5%CMC)	$1 \times 10^{-6} \sim$ $1 \times 10^{-3}$ g/ml	♂4	$1 \times 10^{-5}$ g/ml	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	抗His <sup>d)</sup> : $1 \times 10^{-4}$ g/ml以上で抑制 傾向
		0、300、1000、 3000、10000	♂11~ 12	3000	10000	40%の抑制
血液	経口 (0.5%CMC)	0、300、1000、 3000、10000	♂7~8	3000	10000	活性部分トロンボプラスチン 時間の短縮

a) アセチルコリン

b) ノルアドレナリン

c) 予備試験の結果より引用した

d) ヒスタミン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(12) その他

(資料 No.T-60)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。