

- 2) ラットを用いた2年間混餌投与毒性試験／発がん性試験 (資料 No.T-15)
試験機関：ICI Americas Inc., Environmental Health Center (米国)
報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、試験開始時；約6週齢
試験開始時の体重範囲；雄 143～211 g、雌 121～182 g
試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	10	45	400	1000
雄	発がん試験群 (2年間投与)	50	50	50	50	—
	12か月時中間屠殺群 (衛生群)	10	10	10	10	20
雌	発がん試験群 (2年間投与)	50	50	50	50	—
	12か月時中間屠殺群 (衛生群)	10	10	10	10	20

— : 実施せず

投与期間 : 発がん性試験群、雄；24か月間 (1985年2月12～13日～1987年2月9～12日)
雌；23か月間 (1985年2月14～15日～1987年1月6～9日)
雌雄ともに投与期間は24か月間の予定であったが、試験期間中にそれぞれの対照群の生存率が十分ではないと判断したため、雄では予定よりも1～2週早く屠殺し、雌では予定よりも約6週早く屠殺した。

衛生群、12か月間 (1985年2月12～14日～1986年2月11～14日)

投与方法 : 検体を0、10、45および400 ppm (発がん性群)、または1000 ppm (衛生群) の濃度で飼料に混合し、23 (発がん性群、雌) および24か月間 (発がん性群、雄)、または12か月間 (衛生群) にわたって随時摂取させた。発がん性群では中間評価のために、12か月時に各試験群の雌雄各10匹を屠殺した。

[用量設定根拠] ;

観察・検査項目および結果：

死亡率 ; 生死について毎日 2 回以上観察した。

死亡カテゴリ別に死亡動物数と死亡率を表 1 に示す。

検体投与によって生存率が有意に低下することはなかった。

雌雄ともに、1000 ppm 群を除く Lifetest 解析 (SAS Institute、 Inc.、 1985 年) において、生存曲線に統計学的に有意な差はなかった。死亡カテゴリにおける発生数の Trend 解析 (Mantel-Haenzel のカイ 2 乗、 SAS Institute、 Inc.、 1985 年) から、雄では投与量の増加とともに生存率が有意に上昇する傾向があることが示され、途中死亡動物数は 45 および 400 ppm 群の雄で有意に少なかったが、これらの所見は偶発的なものと考えられた。雌では、死亡カテゴリにおける発生数の Trend 解析において有意な傾向は認められず、途中死亡動物数についても有意な差はなかった。従って、検体投与による影響はないと判断した。

表 1. 死亡率 (死亡率 %)

投与量(ppm)		0	10	45	400	1000
雄	検査動物数	60	60	60	60	20
	12 か月時中間屠殺数	10	10	10	10	20
	途中死亡動物数 ^a	39 (65%)	34 (57%)	↓30 (50%)	↓28 (47%)	0 ^b
	24 か月時最終屠殺数	11	16	20	22	—
雌	検査動物数	60	60	60	60	20
	12 か月時中間屠殺数	10	10	10	10	20
	途中死亡動物数 ^a	36 (60%)	30 (50%)	26 (43%)	35 (58%)	0 ^b
	23 か月時最終屠殺数	14	20	24	15	—

統計学的有意差：↓：p≤0.05 (カイ 2 乗検定)

a：死亡、安楽殺、切迫屠殺動物

b：投与 12 か月目までの発生動物数 (統計学的検定は実施せず)

一般状態；一般状態、行動、毒性症状について毎日 2 回以上観察した。さらに、触診を含む詳細な症状観察を週 1 回実施した。

観察された主な一般状態の所見を表 2 に示す。

一般状態の所見に投与の影響はみられなかった。

観察された所見はラットの長期投与試験で通常認められる変化であり、用量に依存した変動もみられなかったことから、偶発的なものであり、検体投与に関連するものではないと判断した。

表 2. 一般状態

性 別	雄					雌				
	0	10	45	400	1000	0	10	45	400	1000
投与量 (ppm)	0	10	45	400	1000	0	10	45	400	1000
所見/検査動物数	60	60	60	60	20	60	60	60	60	20
排便回数減少	11	15	15	20	0 ^b	21	20	24	28	0 ^b
跛行	6	1	2	0	0 ^b					
脱毛/薄毛 (その他 ^a)						18	8	9	8	1 ^b
右耳痂皮形成	13	17	17	22	4 ^b	9	26	30	18	4 ^b
前肢の傷						11	13	15	20	0 ^b
胸側部浮腫						11	7	8	1	0 ^b
右目潰瘍						2	3	7	8	1 ^b

a: 四肢、腰部、頸部を除く部位

b: 投与 12 か月目までの発生動物数

性別ごとに、いずれかの試験群で 2 例以上に認められなかった所見は記載しなかった

眼科学的検査; 投与開始前に全動物について、12 か月時に剖検を計画した全動物について、さらに、23 か月時 (雌) および 24 か月時 (雄) に 400 ppm 群と対照群の全生存例について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化; 投与開始から 13 週時までは毎週、その後は 4 週ごと、また、12 か月時と 23 (雌) および 24 (雄) か月時の屠殺直前に体重を測定した。
体重変化を図 1 に示す。

1000 ppm 群では雌雄ともに、12 か月間 (51 週間) の全投与期間にわたって、対照群と比較して統計学的に有意な体重低値を示した。投与終了時 (51 週時) には、体重は雄で対照群の 82%、雌で 73%であった。

400 ppm 群では、雄で投与 2~79 週に、雌で投与 1~83 および 91 週に対照群と比較して有意な体重低値を示した。投与終了時 (雄: 103 週、雌: 95 週) には、体重は雄で対照群の 87%、雌で 82%であった。

45 ppm 群では、雌で 5~8 および 10~63 週に対照群と比較して体重は有意に低値であったが、それ以後は対照群との間に有意差はなかった。

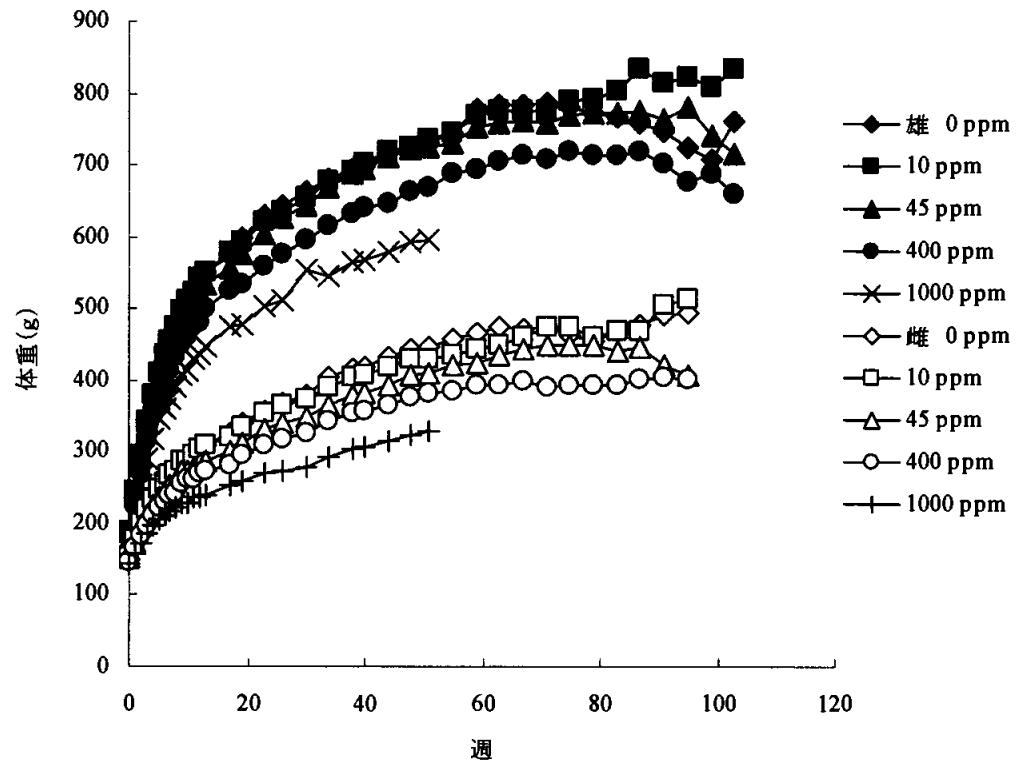
これらの所見は検体投与による影響と考えられた。

45 ppm 群の雄で投与 1 週時に、10 ppm 群の雄で投与 1~3、87、95 および 99 週に、対照群と比較して体重は有意な高値を示したが、これらの所見は偶発的なものであ

り、検体投与に関連したものではないと判断した。

10 ppm 群の雌では、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。

図 1. 体重変化



摂餌量 ; 全動物について、投与開始から 13 週までは毎週、その後は 4 週ごとに摂餌量を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた週を表 3 に示す。

雌雄ともに摂餌量への影響は体重への影響と対応していた。統計学的に有意な摂餌量減少は、400 および 1000 ppm 群の雌雄では持続的に、45 ppm 群の雌では試験 1 年目の大部分の期間で散発的に認められた。これらは検体投与による影響と考えられた。

45 ppm 群では、雄でも摂餌量減少が散発的に認められたが、発生頻度は雌よりも低かった。

10 ppm 群では、雄で 23 週に、雌で 7、12、40 および 83 週に、摂餌量について有意な変化が認められたが、生物学的意義はないと判断した。

表 3. 摂餌量

性別	雄				雌				
	10	45	400	1000	10	45	400	1000	
投 与 週	1		↓↓90	↓↓71			↓↓81	↓↓69	
	2		↓↓91	↓↓87			↓↓94	↓↓88	
	3			↓↓88	↓↓80		↓↓94	↓↓88	↓↓82
	4		↓96	↓↓88	↓↓84		↓↓94	↓↓83	↓↓78
	5		↓↓96	↓↓88	↓↓84		↓↓89	↓↓84	↓↓74
	6			↓↓88	↓↓83		↓↓89	↓↓83	↓↓78
	7		↓↓92	↓↓88	↓↓81	↓↓90	↓↓85	↓↓80	↓↓70
	8			↓↓88	↓↓80			↓↓94	↓↓82
	9			↓↓88	↓↓84			↓94	↓↓78
	10		↓↓92	↓↓88	↓↓77				↓↓78
	11			↓↓85	↓↓81			↓↓94	↓↓83
	12			↓↓85	↓↓78	↑106			↓↓78
	13			↓↓89	↓↓81				↓↓78
	17		↓↓93	↓↓89	↓↓82			↓↓89	↓↓89
	19			↓↓89	↓↓82		↓↓90	↓↓85	↓↓75
	23	↓↓96	↓↓92	↓↓88	↓↓85			↓↓89	↓↓83
	26				↓↓84		↓94	↓↓89	↓↓78
	30			↓↓92	↓↓88			↓↓89	↓↓78
	34						↓94	↓↓94	↓↓83
	38				↓88			↓↓89	↓↓83
	40				↓↓92	↓↓89	↓↓89	↓↓83	↓↓83
	44			↓↓92	↓↓84			↓↓89	↓↓83
	48			↓96	↓↓92			↓94	↓↓88
	51			↓↓88	↓↓81				↓↓82
	55				—			↓↓89	—
	59			↓↓88	—		↓↓89	↓↓89	—
	63		↓92		—				—
	67				—			↓84	—
71			↓88	—				—	
79		↑108		—				—	
83				—	↓↓59	↓↓65		—	

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05、↓↓：p≤0.01 (Dunnnett 検定)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの
 —：サンプルなし

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。

表 4. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		10	45	400	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.4	1.9	17	48
	雌	0.5	2.3	20	57

飲水量 : 投与3および6か月時の尿検査において、尿量が用量依存性に増加する可能性が示唆されたため、6および12か月時に尿採取を行うラットでは飲水量を測定した。

雄で6か月時の飲水量に統計学的有意差が認められた(表5)。

6か月時に1000および400 ppm群の雄で有意な飲水量増加が認められ、本所見は当該動物で認められた尿量増加と対応していた。

一方、12か月時の検査では飲水量は増加せず、尿検査での尿量と尿比重への影響がなかったことと対応していた。尿量および飲水量増加から、400および1000 ppm群の雄では腎機能に一過性の影響が引き起こされたことが示唆されるが、腎臓への病理組織学的な影響は認められなかった。

雌では飲水量に変化は認められなかった。

表5. 飲水量

検査月	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	10	45	400	1000	10	45	400	1000
6			↑122	↑125				

統計学的有意差: ↑: $p \leq 0.05$ (Dunnnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの

血液学的検査; 投与3、6、12および18か月時と23(雌)および24(雄)か月時に、各試験群の雌雄ラットから採血した。12か月時(衛星群: 雌雄各20匹、その他の全試験群: 雌雄各10匹)を除いて、各試験群の雌雄ラット各20匹から採血した。

血液は、12、23(雌)および24(雄)か月時は、腹大動脈から、その他の時期は右眼窩静脈叢から採取した。検査項目を以下に示す。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、網状赤血球数、総白血球数、白血球分類、血小板数、フィブリノゲン、プロトロンビン時間(PT)、部分トロンボプラスチン時間(APTT)

統計学的有意差の認められた項目を表6に示す。

有意差がみられた項目のいずれについても、病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったところから、毒性学的意義はないと判断した。

400ppm群雌では3か月時および23か月時に白血球数の減少がみられたが、試験期間を通して一貫した変動がみられていないこと、関連する病理組織学的所見が認められないことから、白血球数の変動は偶発的変化と考えられた。

表 6. 血液学的検査

検査項目	検査月	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	45	400	1000	10	45	400	1000
白血球数	3							↓79	
	23	—	—	—	—			↓43	—
赤血球数	3		↑104	↑104					
	23	—	—	—	—		↑115	↑↑120	—
ヘモグロビン	3								↓↓94
	6							↓↓95	
	12				↓↓95				
	23	—	—	—	—			↑114	—
ヘマトクリット	12				↓96			↓92	↓95
	23	—	—	—	—	↑111		↑↑117	—
血小板数	12							↑↑122	

統計学的有意差：↑↓： $p \leq 0.05$ 、↑↑↓↓： $p \leq 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

—：サンプルなし

血液生化学的検査；投与 3、6、12 および 18 か月時と 23 (雌) および 24 (雄) か月時に、各試

験群の雌雄ラットから採血し、得られた血清を用いて以下の項目を検査した。

血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (SGOT)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ (SGPT)、血清アルカリホスファターゼ (ALP)、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、尿素窒素 (BUN)、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、クレアチニン、グルコース、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール

統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

有意差のみられた項目のいずれについても、経時的変動がみられないこと、病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったところから、毒性学的意義はないと判断した。

表 7. 血液生化学的検査

検査項目	検査月	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	45	400	1000	10	45	400	1000
BUN	3			↑↑121					
クレアチニン	12				↑129				
総タンパク	3				↓94				↓↓88
	12								↑111
アルブミン	3								↓89
グロブリン	3				↓↓86				↓↓86
総ビリルビン	6			↑150					
SGOT	24	↓69	↓↓56		—	—	—	—	—
カルシウム	3								↓95
	6								↓94
	12							↑↑106	
リン	12					↑119	↑↑121		
グルコース	12					↓83			
トリグリセリド	6								↓35
カリウム	6					↓91			↓91
	24		↑121		—	—	—	—	—
クロール	3	↑102							

統計学的有意差：↑↓： $p \leq 0.05$ 、↑↑↓↓： $p \leq 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

尿検査 ; 投与 3、6、12、および 18 か月時と 23 (雌) および 24 (雄) か月時に各試験群の雌雄各 10 匹から尿を採取し、以下の項目を検査した。

3 か月時では、雄の 1000 ppm 群で適切な尿サンプルを十分な数だけ採取できなかったため、雄の対照群と 1000 ppm 群では 4 か月時にも採取した。

尿量、外観、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノゲン、ビリルビン、尿沈渣

統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

雄では 1000ppm 群で 4 か月および 6 か月時に尿量増加がみられ、これに関連して尿比重の減少がみられた。雄の 6 か月時には飲水量増加が認められていることから、尿量増加、尿比重減少は、この飲水量増加に対応した変化と考えられた。

一方、12 か月時、24 か月時の検査では尿量および尿比重への影響は認められなかった。尿量および飲水量増加から腎機能に一過性の影響が引き起こされたことが示唆されるが、腎臓への病理組織学的な影響は認められなかった。

雌では投与に関連した変化はなかった。

表 8. 尿検査

検査項目	検査月	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	45	400	1000	10	45	400	1000
尿量	4	—	—	—	↑↑281	—	—	—	—
	6	<120>	<148>	<170>	↑↑274				
	18	<159>	↑↑227	↑↑337	—				—
比重	4	—	—	—	↓↓99.2	—	—	—	—
	6	<99.5>	<99.7>	<99.1>	<98.7>				
	18	<99.7>	<99.5>	<99.3>	—				—

統計学的有意差：↑↑↓↓： $p \leq 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

—：サンプルなし

< >：参考値として記載した。

臓器重量；投与 12、23 (雌) および 24 (雄) か月時の剖検時に、各試験群の雌雄各 10 匹について下記の臓器の重量を測定し、体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

統計学的有意差の認められた項目を表 9 に示す。

1000 ppm 群の雌で認められた肝臓重量と脳の体重比の変化は、当該動物で観察された体重増加抑制に起因するものであった。試験終了時 (23 か月) の剖検では、臓器の絶対重量または相対重量に統計学的に有意な変化はなかった。

雄では統計学的に有意な変化はなかった。

表 9. 臓器重量

臓器	検査月	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	45	400	1000	10	45	400	1000
体重	12							↓84	↓↓77
肝臓重量	12								↓↓83
脳体重比	12								↑↑126

統計学的有意差：↓： $p \leq 0.05$ 、↑↑↓↓： $p \leq 0.01$ (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの

肉眼病理学的検査；試験期間中に死亡または屠殺した全動物について剖検した。

剖検所見における発生数と種類について対照群と投与群間に差はなく、検体投与による影響はなかった。

病理組織学的検査；12 か月時に屠殺したラット（対照群、10、45 および 400 ppm 群：各 10 匹、1000 ppm 群：20 匹）を対象として、慢性毒性について評価を行い、途中死亡動物（死亡、安楽殺、切迫屠殺）と 23（雌）および 24（雄）か月時に屠殺したラットを対象として発がん性について評価を行った。

12 か月時屠殺の 1000 ppm 群と対照群の全動物、試験終了時屠殺（雌 23 か月、雄 24 か月）の 400 ppm 群と対照群の全動物、さらに、各試験群の途中死亡動物では、以下の組織について病理標本を作製し、顕微鏡的検査を実施した。

皮膚、乳腺（雌のみ）、大腿筋、脛骨／大腿骨と膝関節、気管、鼻腔、肺、心臓、上行大動脈、胸大動脈、胸腺、脾臓、胸骨、骨髄（胸骨内）、腸間膜リンパ節、顎下腺、耳下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、膈、子宮頸部、子宮、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳、頸髄、胸髄、腰髄、坐骨神経、眼、ハーダ一腺、肉眼的異常部位

12 か月時屠殺の 10、45 および 400 ppm 群の全動物、試験終了時屠殺（雌 23 か月、雄 24 か月）の 10 および 45 ppm 群の全動物では、肝臓、腎臓、肺、肉眼的異常部位について病理標本を作製し、顕微鏡的検査を実施した。

(1) 慢性毒性評価

<非腫瘍性病変>；

観察した臓器の内、対照群との間で全投与群について統計検定を実施した肝臓、腎臓、肺、および副腎の主要病変を表 10 に示す。

対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はすべて自然発生的なものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

<腫瘍性病変>；

認められたすべての腫瘍性病変を表 11 に示す。

対照群との有意差検定は、1000 ppm 群ではすべての病理組織学的検査対象組織について、400、45 および 10 ppm 群では肝臓、腎臓、肺、副腎について実施した。

対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はすべて自然発生的なものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

(2) 発がん性評価

<非腫瘍性病変>

観察した臓器の内、対照群との間で全投与群について統計検定を実施した肝臓、腎

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。

臓、肺、および副腎の主要病変について、全検査動物における頻度を表 12 に示す。

対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はすべて自然発生的なものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

<腫瘍性病変>

認められたすべての腫瘍性病変を表 13 に示す。

対照群との有意差検定は、400 ppm 群ではすべての病理組織学的検査対象組織について、45 および 10 ppm 群では肝臓、腎臓、肺、副腎について実施した。

対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はすべて自然発生的なものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

以上の結果から、本検体を 2 年間飼料混入投与した影響として、400 および 1000 ppm 群の雄と 45 ppm 以上投与の雌で摂餌量減少および体重増加抑制が認められた。

生存率、特定の臓器毒性や発がん性に影響はなかった。

したがって、2 年間の本試験における無影響量は 10 ppm (雄 : 0.4 mg/kg/日、雌 : 0.5 mg/kg/日) であると判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

[申請者注] ;

表 10. 慢性毒性評価－非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄					雌				
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
			0	10	45	400	1000	0	10	45	400	1000
12 か 月 時 屠 殺	副腎	所見/検査動物数	10	10	10	10	20	10	2	3	0	20
		皮質脂肪変性	0	0	0	0	0	2	1	2	0	9
	腎臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	20	10	10	10	10	20
		皮質尿細管糸球体腎症	10	10	9	10	19	0	0	0	0	0
		進行性腎症	0	0	1	0	1	4	8	7	4	5
		尿細管石灰沈着	0	0	0	0	0	5	↑10	7	8	10
	肝臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	20	10	10	10	10	20
		胆管過形成	7	8	9	6	10	5	7	6	7	17
		肝ペリオシス	0	↑4	0	1	2	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	10	10	10	10	20	10	10	10	10	20
血管周囲性リンパ球性炎症		5	↓0	↓0	↓0	↓↓1	0	0	0	0	0	

↑↓ : p ≤ 0.05, ↓↓ : p ≤ 0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 11. 慢性毒性評価－腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄					雌				
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
			0	10	45	400	1000	0	10	45	400	1000
12 か 月 時 屠 殺	副腎	所見/検査動物数	10	10	10	10	20	10	2	3	0	20
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	20	10	10	10	10	20
		肝細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	10	0	0	0	20	10	4	7	7	20
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	10	0	0	0	20	10	3	5	5	20
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	2	1	2	4	5	5
	その他の骨格	所見/検査動物数	2	2	1	2	7	0	2	0	0	0
		軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他の皮膚	所見/検査動物数	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	10	0	0	0	20					
		間細胞腫 (B)	0	0	0	0	1					

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 12. 発がん性評価－非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	10	45	400	0	10	45	400
全動物	副腎	所見/検査動物数	47	44	48	49	49	41	43	48
		皮質血管拡張	1	3	↑↑9	4	33	34	36	↑42
		皮質過形成/肥大	11	15	8	9	0	0	0	0
		皮質脂肪変性	0	0	0	0	25	25	30	↑35
	腎臓	所見/検査動物数	48	48	49	49	50	49	48	48
		皮質尿細管糸球体腎症	22	26	24	19	0	0	0	0
		進行性腎症	23	18	23	29	39	37	40	37
		尿細管石灰沈着	0	0	0	0	39	36	41	37
	肝臓	所見/検査動物数	49	47	49	50	50	49	49	50
		胆管過形成	30	33	36	37	38	31	33	37
		脂肪性変化	0	0	0	0	24	29	↓14	18
		好塩基性細胞巢	0	0	0	0	18	20	23	27
		肝ペリオーシス	16	13	21	11	1	3	2	1
	肺	所見/検査動物数	50	46	50	49	50	50	50	50
		肺胞組織球症	6	10	8	11	2	↑9	7	↑8
		石灰化を伴う肺胞壁変性	6	2	1	↓0	0	0	0	0
管内 (intra ves) うっ血		17	↓6	9	↓7	0	0	0	0	

↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↑: $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 13-1. 発がん性評価—腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
死亡・ 切迫殺 1 ～ 12 か 月	リンパ・ 造血系	所見/検査動物数	2	4	3	2	3	2	0	3
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		悪性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	縦隔膜 /腹腔	所見/検査動物数	2	4	3	2	3	2	0	3
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	耳介	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	1	3	3	2	3	2	0	3
		前葉腺腫 (B)	1	1	0	0	3	2	0	1
	その他 の皮膚	所見/検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

(Fisherの直接確率計算法、申請者実施)、(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

表 13-2-1. 発がん性評価—腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
死亡・ 切迫殺 13 ～ 24 か 月	リンパ・ 造血系	所見/検査動物数	36	30	27	26	33	28	26	32
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0
		悪性組織球腫 (M)	0	0	3	0	0	0	0	0
	縦隔膜 /腹腔	所見/検査動物数	36	30	27	26	33	28	26	32
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	35	25	25	26	33	27	24	30
		皮質腺腫 (B)	2	5	1	3	1	0	0	3
		褐色細胞腫 (B)	7	6	4	5	1	2	3	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
	脳	所見/検査動物数	34	27	25	26	33	28	26	32
髄膜腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
星状膠細胞腫 (B)		0	0	0	1	0	0	0	0	
悪性星状膠細胞腫 (M)		1	0	0	0	1	0	0	0	
その他 の心血 管系	所見/検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	
	傍神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(Fisherの直接確率計算法、申請者実施)、(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

表 13-2-2. 発がん性評価—腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
死亡・ 切迫殺 13 ～ 24 か月	結腸	所見/検査動物数	11	6	10	5	18	14	15	13
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	その他の消化管系	所見/検査動物数	2	2	0	3	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	36	29	26	26	33	27	24	30
		皮質脂肪腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		髓質血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿細管(嚢胞状)腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		尿細管癌 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	36	27	26	26	33	27	25	32
		肝細胞腺腫 (B)	2	1	2	2	0	0	1	1
		胆管腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	37	27	27	26	33	28	26	32
		細気管支/肺泡腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肺泡腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	10	6	2	6	32	28	26	32
		腺腫/嚢胞状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	3	3	1
		線維腺腫 (B)	2	0	1	0	14	7	8	4
		腺癌 (M)	0	0	0	0	3	8	6	4
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	縦隔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	35	26	26	24	33	27	25	29
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
鼻甲介	所見/検査動物数	34	27	27	25	33	28	26	32	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0	
	骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
卵巣	所見/検査動物数					33	28	26	32	
	顆粒膜/卵胞膜細胞腫 (B)					0	0	0	1	
膵臓	所見/検査動物数	32	19	18	19	33	28	26	31	
	島細胞腺腫 (B)	2	2	1	1	0	2	0	3	
	島細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0	
上皮小体	所見/検査動物数	35	27	27	26	29	20	24	28	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

↓↓ : p ≤ 0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 13-2-3. 発がん性評価—腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
死亡・ 切迫殺 13 ～ 24 か月	下垂体	所見/検査動物数	36	28	23	24	33	27	26	32
		前葉腺腫 (B)	13	11	11	5	21	22	17	24
		前葉腺癌 (M)	8	4	4	6	9	3	6	5
	前立腺 /尿管	所見/検査動物数	36	26	26	23	0	0	0	0
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚/ 皮下	所見/検査動物数	37	30	27	26	33	28	26	32
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	2	0	1	1	0	0	1	0
		線維腫	2	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		癌/扁平上皮癌 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	29	22	22	19	33	28	24	31
		前胃扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	1
	精巣	所見/検査動物数	37	29	27	26	/			
		間細胞腫 (B)	3	0	1	1				
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1				
	甲状腺	所見/検査動物数	19	16	17	11	33	28	25	32
		濾胞細胞 (嚢胞状) 腺腫 (B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		C 細胞腺腫 (B)	3	0	3	0	0	1	2	3
濾胞細胞癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	2	
C 細胞腺癌 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
子宮	所見/検査動物数	/				33	28	26	31	
	間質ポリープ (B)					0	0	0	1	
	癌 (M)					0	0	1	0	
	内膜間質肉腫					0	0	0	1	
膣	所見/検査動物数	/				33	28	26	31	
	癌/扁平上皮癌 (M)					0	1	0	2	
	肉腫 (M)					0	1	0	0	

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 13-3-1. 発がん性評価—腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)							
			0	10	45	400	0	10	45	400
最 終 屠 殺	リンパ・ 造血器 系	所見/検査動物数	11	16	20	22	14	20	24	15
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	11	16	20	22	14	12	19	15
		皮質腺腫 (B)	1	5	3	1	2	3	2	1
		褐色細胞腫 (B)	1	5	5	↑↑13	2	2	2	2
		皮質癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	1	1	0	1	1
	脳	所見/検査動物数	11	1	3	22	14	9	13	15
		悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見/検査動物数	11	0	0	22	14	0	0	15
		嚢胞状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	所見/検査動物数	11	0	0	22	14	0	0	15
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	11	16	20	22	14	20	24	15
		尿細管(嚢胞状)腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	11	16	20	22	14	20	24	15
		肝細胞腺腫 (B)	4	5	6	4	0	2	2	2
		胆管腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
		胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	所見/検査動物数	11	15	20	22	14	20	24	15
		細気管支/肺胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	1	0	1	3	14	17	18	15
		腺腫/嚢胞状腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	6	11	13	2
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	8	6	6	↓0
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
卵巣	所見/検査動物数	/					14	7	4	15
	乳頭状腺腫 (B)						0	1	0	0
	顆粒膜/卵胞膜細胞腫 (B)						0	1	0	1
膵臓	所見/検査動物数	11	2	3	22	14	20	23	15	
	島細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	2	0	
	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

↑↑↓: $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 13-3-2. 発がん性評価、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
最終屠殺	耳介	所見/検査動物数	0	0	0	0	6	0	1	6
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	11	6	7	22	14	17	21	15
		前葉腺腫 (B)	6	6	3	9	10	14	18	6
		前葉腺癌 (M)	1	0	3	3	2	1	3	5
	皮膚/皮下	所見/検査動物数	11	0	0	22	14	1	5	15
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	0	1	1	3	0	0	2	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		癌/扁平上皮癌 (M)	0	0	1	1	0	1	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
		線維肉腫 (M)	0	1	0	1	1	0	1	0
	その他の皮膚	所見/検査動物数	3	8	6	10	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	11	1	2	22	14	0	0	15
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	所見/検査動物数	11	5	3	22	14	2	5	15
		前胃扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	顎下腺	所見/検査動物数	11	0	0	22	14	0	0	15
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	11	10	3	22	/			
		間細胞腫 (B)	0	4	1	2				
		間細胞癌 (M)	0	0	0	1				
	甲状腺	所見/検査動物数	11	1	1	22	14	5	2	15
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	1	0	0
		C細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	1	1	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	1	0	0
C細胞腺癌 (M)		0	0	0	0	1	2	1	1	
子宮	所見/検査動物数	/				14	2	6	15	
	腺腫 (B)					1	0	0	0	
	間質ポリープ (B)					1	0	0	0	
膣	所見/検査動物数	/				14	1	1	15	
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0	

(Fisherの直接確率計算法、申請者実施)、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 13-4-1. 発がん性評価、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
全動物	リンパ・造血系	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	0	1	3	1	0	0	0	0
		悪性組織球腫 (M)	0	1	3	0	0	0	0	0
	縦隔膜、腹腔	所見/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	1
	副腎	所見/検査動物数	47	44	48	49	49	41	43	48
		皮質腺腫 (B)	3	↑10	4	4	3	3	2	4
		褐色細胞腫 (B)	8	11	9	↑18	3	4	5	2
		皮質癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	2	0	2	1	1	1	1	1
	脳	所見/検査動物数	46	32	31	50	49	39	39	50
		髄膜腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		星状膠細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫 (M)	2	0	0	0	1	0	0	0
	その他の心血管系	所見/検査動物数	2	0	1	1	0	0	0	0
		傍神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	結腸	所見/検査動物数	23	8	12	28	34	16	17	31
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸	所見/検査動物数	36	20	15	37	41	25	21	36
嚢胞状腺腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	
その他の消化管系	所見/検査動物数	2	2	0	3	0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
空腸	所見/検査動物数	24	10	13	31	31	14	12	24	
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
腎臓	所見/検査動物数	48	48	49	49	50	49	48	48	
	皮質脂肪腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	
	髄質血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	尿細管 (嚢胞状) 腺腫 (B)	0	0	0	3	0	0	0	0	
	尿細管癌 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0	
肝臓	所見/検査動物数	49	47	49	50	50	49	49	50	
	肝細胞腺腫 (B)	6	6	8	6	0	2	3	3	
	胆管腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	肝細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0	
	胆管細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

↑: $p \leq 0.05$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 13-4-2. 発がん性評価、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
全動物	肺	所見/検査動物数	50	46	50	49	50	50	50	50
		細気管支/肺胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		肺胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	11	7	3	9	49	47	44	50
		腺腫/嚢胞状腺腫 (B)	2	0	0	0	0	3	3	1
		線維腺腫 (B)	2	0	1	0	20	18	21	↓6
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	11	14	12	↓4
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	縦隔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	48	30	30	48	50	29	25	47
		血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	鼻甲介	所見/検査動物数	46	31	30	49	50	30	26	50
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	所見/検査動物数	/				50	37	30	50
		乳頭状腺腫 (B)					0	1	0	0
		顆粒膜/卵胞膜細胞腫 (B)					0	1	0	2
	膵臓	所見/検査動物数	43	23	24	42	49	49	49	49
		島細胞腺腫 (B)	2	2	2	1	0	3	2	3
		島細胞癌 (M)	1	1	1	0	0	1	0	0
	上皮小体	所見/検査動物数	48	31	31	50	46	23	24	44
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	耳介	所見/検査動物数	0	0	0	0	12	6	3	12
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	下垂体	所見/検査動物数	48	37	33	48	50	46	47	50
		前葉腺腫 (B)	20	18	14	14	34	38	35	31
前葉腺癌 (M)		9	4	7	9	11	4	9	10	
前立腺/尿管	所見/検査動物数	48	29	28	47	0	0	0	0	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 13-4-3. 発がん性評価、腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	10	45	400	0	10	45	400
全動物	皮膚 / 皮下	所見 / 検査動物数	50	34	30	50	50	31	31	50
		基底細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	2	0	1	1	0	0	1	0
		線維腫 (B)	2	2	1	3	0	0	2	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		癌 / 扁平上皮癌 (M)	1	0	2	2	0	1	0	0
		肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	2	0
	線維肉腫 (M)	1	1	0	1	1	0	1	0	
	その他 の皮膚	所見 / 検査動物数	17	18	17	17	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	所見 / 検査動物数	48	32	29	49	50	29	25	50
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	所見 / 検査動物数	40	29	27	42	50	32	29	49
		前胃扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	2
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	顎下腺	所見 / 検査動物数	45	29	28	50	50	30	26	50
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見 / 検査動物数	50	42	33	50	/			
		間細胞腫 (B)	3	4	2	3				
		間細胞癌 (M)	0	0	0	1				
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1				
	甲状腺	所見 / 検査動物数	30	19	20	34	49	35	27	50
		濾胞細胞 (嚢胞状) 腺腫 (B)	1	0	1	1	2	1	0	0
		C 細胞腺腫 (B)	4	0	3	1	1	2	2	3
		濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	1	1	1	0	2
		C 細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	2	2	1
子宮	所見 / 検査動物数	/				50	32	32	49	
	腺腫 (B)					1	0	0	0	
	間質ポリープ (B)					1	0	0	1	
	癌 (M)					0	0	1	0	
膣	所見 / 検査動物数	/				50	31	27	49	
	癌 / 扁平上皮癌 (M)					0	1	0	2	
	肉腫 (M)					0	1	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0	

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

3) マウスを用いた飼料混入投与による 18 か月間反復経口投与発がん性試験

(資料 No.T-16)

試験機関 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)

報告書作成年 : 1986 年

[GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : Cri:CD[®]-1(ICR)BR マウス、1 群雌雄各 60 匹

試験開始時 ; 雄 41 日齢、雌 42 日齢

試験開始時の体重範囲 ; 雄 26~34 g、雌 17~27 g

投与期間 : 18 か月間 (1984 年 11 月 20~21 日~1986 年 5 月 22~30 日)

投与方法 : 検体を 0、50、600、および 2400 ppm の濃度で飼料に混合し、18 か月間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 月に 1 回調製した。

12 か月時に各試験群の雌雄各 10 匹を屠殺した。

[用量設定根拠] ;

観察・検査項目および結果 :

死亡率 ; 生死について毎日 2 回観察した。

死亡カテゴリ別に死亡動物数と死亡率を表 1 に示す。

検体投与による影響は認められなかった。

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

表 1. 死亡率 (死亡率 %)

投与量(ppm)		0	50	600	2400
雄	検査動物数	60	60	60	60
	途中死亡動物数 ^a	26 (43%)	25 (42%)	29 (48%)	24 (40%)
	12 か月時中間屠殺	10	10	10	10
	18 か月時最終屠殺	24	25	21	26
雌	検査動物数	60	60	60	60
	途中死亡動物数 ^a	25 (42%)	16 (27%)	20 (33%)	24 (40%)
	12 か月時中間屠殺	10	10	10	10
	18 か月時最終屠殺	25	34	30	26

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

a : 死亡、安楽殺、切迫屠殺動物

一般状態；一般状態について毎日 2 回観察した。さらに、触診を含む詳細な症状観察を週 1 回実施した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた所見を表 2 に示す。

観察された所見は、マウスの慢性毒性/発がん性試験で通常に認められるものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

表 2. 一般状態

性別	雄				雌			
	0	50	600	2400	0	50	600	2400
投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
間代性痙攣	13	19	13	13	11	10	11	3
下痢	1	5	7	4	4	1	1	3
腹部膨満	15	6	9	9	9	7	3	9
削瘦	5	1	2	2	9	3	2	7
蒼白	13	13	10	13	15	7	8	15
活動低下	5	3	7	8	11	4	4	7
痂皮 (いずれかの部位)	27	16	27	4	13	3	7	4
右耳介浮腫	31	29	34	11	—	—	—	—
耳介浮腫 (左右)	—	—	—	—	39	12	17	12
耳介裂 (左右)	16	16	20	26	27	29	21	28
振戦	6	3	9	11	10	3	4	8

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。

眼科学的検査；投与開始前は全動物について、12 か月時は中間屠殺の全動物、さらに、18 か月は全生存例について眼科学的検査を実施した。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化；投与開始から13 週までは毎週、その後は4 週ごとに、また、12 および18 か月時の剖検前に体重を測定した。体重変化を図1 に示す。

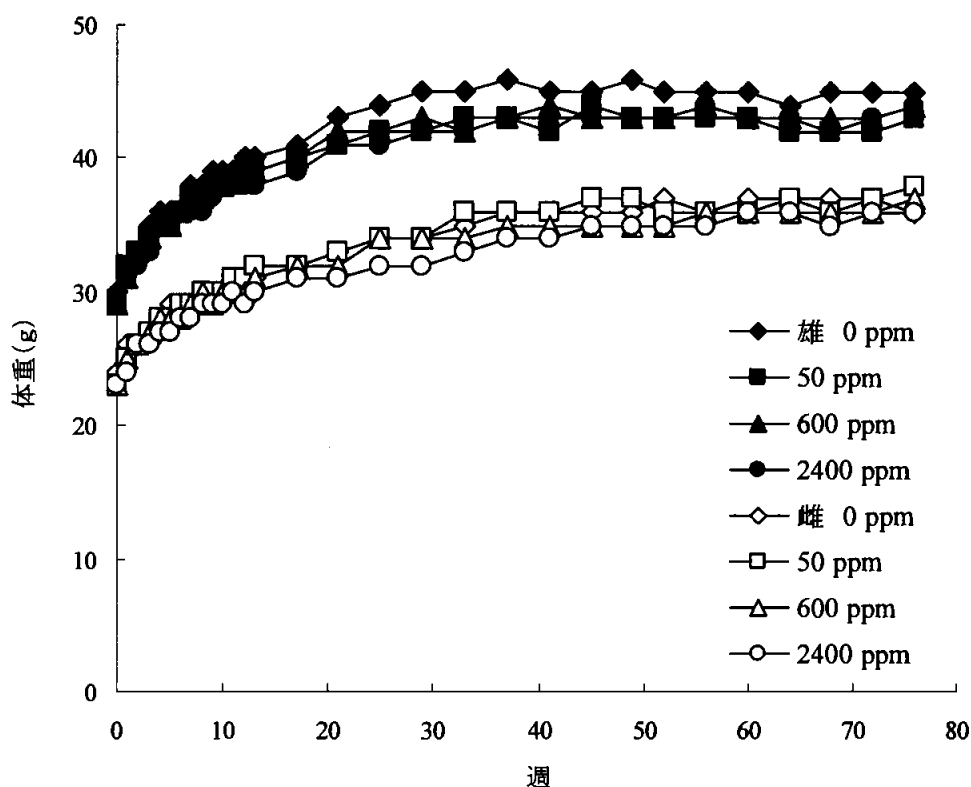
2400 ppm 群では、雄で投与1～3、5、7～9、13、25～37 および49 週に、雌で1、3～6、9、10、12～21 および29～37 週に、対照群と比較して体重が有意に低下した。2400 ppm 群における有意な低体重は、雄で対照群の93～97%であり、雌で対照群の92～97%であった。これらの所見は検体投与による影響と考えられた。

600 ppm 群では、有意な低体重が雄で投与1、25、33、37、49 および52 週に、雌で投与3、5 および6 週に観察された。

50 ppm 群では、有意な低体重が雄で25、29、37、49 および52 週に、雌で1 週に観察された。

全投与期間における体重増加量について投与群と対照群で差はなかった。

図1. 体重変化



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

摂餌量および食餌効率；全動物について、投与開始から 13 週目までは毎週、その後は 4 週に 1 回以内の頻度で摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量および食餌効率に投与の影響は認められなかった。

600 および 50 ppm 群の雄で 4 週目に、対照群と比較して摂餌量の有意な減少（それぞれ対照群の 86% および 89%、 $p \leq 0.05$ 、Dunnett 検定）が認められたが、これらの所見は偶発的であり、生物学的意義はないと判断した。

食餌効率について雄の全投与群で有意な変化（増加または減少）が散見されたが、これらの変動様式には一貫性がなく、偶発的なものと判断した。

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。

表 3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	600	2400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.7	67	269
	雌	7.2	85	350

血液学的検査；12 か月時に各試験群の雌雄各 10 匹、18 か月時の全生存例で、ペントバルビタールナトリウム麻酔下にて腹大動脈から採血、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、総白血球数、血小板数、白血球分類、網状赤血球数

雌雄ともに、投与の影響はみられなかった。

臓器重量；12 および 18 か月時の剖検時に下記の臓器重量を測定し、体重比と脳重量比を算出した。

脳、肺、肝臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

臓器重量に投与の影響はみられなかった。

2400ppm 群雌では、肝臓重量増加（12 か月時）、肺の体重比と脳重比の増加（12 か月時）、同群雄では肝臓の体重比増加（18 か月時）、600ppm 群雌で肺の体重比増加がみられたが、いずれについても病理組織学的検査を含め他検査の変化との関連がなかったところから、毒性学的意義はないと判断した。

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。

表 4. 臓器重量

臓器		検査月	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			50	600	2400	50	600	2400
肝臓	重量	12						↑123
	体重比							↑134
	脳重量比							↑128
	体重比	18			↑123			
肺	体重比	12					↑121	↑129
	脳重量比							↑123

統計学的有意差：↑：p≤0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

肉眼病理学的検査；試験期間中に死亡または屠殺した全動物について剖検した。

認められた主な肉眼的所見を表 5 に示す。

観察された肉眼的所見は、マウスの慢性毒性／発がん性試験で通常に認められるものであり、検体投与とは関連がないと判断した。

表 5. 肉眼病理学的検査

性別	雄				雌			
	0	50	600	2400	0	50	600	2400
投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
所見／検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
皮膚：								
四肢脱毛	16	18	18	18	20	11	11	20
脾臓：								
腫大	12	6	5	3	13	5	7	10
縦隔リンパ節：								
腫大	3	3	0	1	7	5	1	3
腸間膜リンパ節：								
腫大	11	↓3	7	4	5	6	3	4
全体的変色	8	5	3	5	3	10	8	2
腎臓：								
全体的変色 (蒼白)	3	5	6	↑10	8	10	9	4
耳介：								
肥厚	7	10	9	3	8	3	2	2

統計学的有意差：↑↓：p≤0.05 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

病理組織学的検査；18 か月時屠殺の 2400 ppm 群および対照群の全動物と、各試験群の途中死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、顕検した。

心臓、下行大動脈、胸大動脈、顎下腺、耳下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、肝臓、胆嚢、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、骨髄／胸骨、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節、皮膚と乳腺、骨格筋（大腿）、骨（脛骨/大腿骨と関節、胸骨）、脳、頸部脊髄、胸部脊髄、腰部脊髄、坐骨神経、鼻腔、副鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺、眼、ハーダー腺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、膣、子宮頸部、子宮、肉眼的異常部位

18 か月時屠殺の 600 および 50 ppm 群については、肝臓、腎臓、肺、肉眼的異常部位の組織について病理標本を作製し、顕微鏡的検査した。

12 か月時屠殺の全動物については、肉眼的異常部位の組織について病理標本を作製し、顕微鏡的検査した。

非腫瘍性病変：

認められた主要な非腫瘍性病変を表 6 に示す。

対照群との有意差検定は、2400 ppm 群ではすべての病理組織学的検査対象組織について、600 および 50 ppm 群では肝臓、腎臓、肺について実施した。

対照群と比較して統計学的に有意に変動した所見が散見されたが、これらの変化はすべて自然発生的および偶発的変化であり、検体投与とは関連がないと判断した。

腫瘍性病変：

認められたすべての腫瘍性病変を表 7 に示す。

対照群との有意差検定は、2400 ppm 群ではすべての病理組織学的検査対象組織について、600 および 50 ppm 群では肝臓、腎臓、肺について実施した。

認められた良性および悪性腫瘍は、投与群と対照群との間で差はなく、それらの分布および組織型のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

以上の結果から、本検体をマウスに 18 か月間飼料混入投与した影響として、2400 ppm 群で体重増加量の減少が試験の最初 12 か月間に認められた。

生存率、特定の臓器毒性、発がん性に対する有害な影響はなかった。

したがって、本試験における無毒性量は 600 ppm（雄：67mg/kg/日、雌：85mg/kg/日）であると判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

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

表 6. 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
全動物	腎臓	所見/検査動物数	53	59	50	60	50	52	52	51
		アミロイド症	29	↑43	33	42	29	31	31	34
		乳頭石灰化	0	2	1	4	8	13	8	14
		乳頭壊死	3	0	1	4	11	10	15	18
		尿細管上皮過形成	12	10	12	14	10	14	14	6
	肝臓	所見/検査動物数	55	60	51	60	51	51	52	51
		アミロイド症	31	29	29	33	28	27	28	28
		慢性炎症	7	↓↓0	↓1	2	0	0	0	0
		リンパ球性炎症	10	10	10	12	40	37	43	37
		亜急性炎症	4	9	3	2	9	↑19	9	10
		非化膿性胆管周囲炎	8	↓2	↓1	↓2	30	30	31	24
	クッパー細胞色素沈着	0	2	2	2	15	12	↓7	9	
	肺	所見/検査動物数	51	51	51	50	60	60	60	59
		うっ血	8	5	10	7	4	3	6	7
		出血	3	2	2	2	9	3	↓2	7
		肺胞組織球症	11	↓↓1	↓↓2	↓3	14	8	13	10
		リンパ球性炎症	9	11	7	11	41	41	38	36
	子宮	所見/検査動物数					57	39	39	54
		内膜嚢胞状過形成					37	25	21	↓↓20
	膣	所見/検査動物数					50	16	20	49
アミロイド症		10					6	9	↑19	

↑↑ : p ≤ 0.05, ↓↓ : p ≤ 0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

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	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
12 か月 時 屠 殺	リンパ・ 造血器系	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見/検査動物数	5	10	3	10	1	1	2	2
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	1	1	1	0	10	10	10	10
		細気管支腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 7-2. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
死亡・ 切迫屠殺 0 ~ 12 か月	リンパ・ 造血器系	所見/検査動物数	5	2	5	0	3	1	2	3
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダー 腺	所見/検査動物数	5	2	5	0	3	1	2	3
		嚢胞状乳頭状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	5	2	5	0	3	1	2	3
		細気管支腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	その他の 骨格筋	所見/検査動物数	0	1	2	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 7-3. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
死亡・ 切迫屠殺 13 ～ 18 か 月	リンパ・造血器系	所見/検査動物数	21	23	24	24	22	15	18	21
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	2	0	0	1
	ハート腺	所見/検査動物数	21	23	24	24	22	15	18	20
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
		嚢胞状乳頭状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	21	23	23	24	22	15	18	20
		肝細胞腺腫 (B)	2	0	2	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	その他のリンパ節	所見/検査動物数	6	5	5	2	6	3	6	2
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	21	23	24	24	22	15	18	20
		細気管支腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	1	2
	その他の乳腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	20	22	23	23	22	14	18	19
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	20	22	22	24	22	15	18	19
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	所見/検査動物数	21	23	23	24	22	14	18	20
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	膀胱	所見/検査動物数	18	20	21	22	20	14	15	17
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣上体	所見/検査動物数	20	23	24	24	/			
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0				
	子宮	所見/検査動物数	/				22	15	18	20
内膜間質ポリープ (B)		1					0	0	0	
内膜間質肉腫/肉腫 (M)		1					0	1	1	

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

表 7-4. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
最 終 屠 殺	リンパ・造血器系	所見/検査動物数	24	25	21	26	25	34	30	26
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	2	1	0	0
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	その他の骨	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハート腺	所見/検査動物数	24	1	1	26	25	0	1	26
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状乳頭状腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	空腸	所見/検査動物数	24	0	1	26	25	1	3	26
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	24	25	21	26	25	34	30	26
		肝細胞腺腫 (B)	2	1	3	0	1	1	0	1
		血管腫 (B)	0	1	1	2	1	2	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	24	25	21	26	25	34	30	26
		細気管支腺腫 (B)	3	4	2	1	1	0	2	5
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		細気管支癌 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
	卵巣	所見/検査動物数					25	23	20	26
		黄体腫 (B)					0	0	0	2
	膵臓	所見/検査動物数	24	1	0	26	25	0	0	26
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	23	0	0	26	25	1	0	26
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	その他の皮膚	所見/検査動物数	1	4	2	0	2	2	2	1
扁平上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
脾臓	所見/検査動物数	24	1	0	26	25	2	5	26	
	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
精巣	所見/検査動物数	24	1	3	26					
	血管腫 (B)	0	0	1	0					
子宮	所見/検査動物数					25	17	17	26	
	内膜間質ポリープ (B)					1	0	1	0	
	内膜間質肉腫/肉腫 (M)					0	0	0	2	
外陰	所見/検査動物数					1	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)					1	0	0	0	

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表 7-5. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400
全 動 物	リンパ・造血器系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		悪性リンパ腫 (M)	2	0	0	0	4	1	0	3
		細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
	その他の骨	所見/検査動物数	6	1	0	1	3	0	0	0
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	50	26	30	50	50	16	21	49
		腺腫 (B)	0	0	0	1	2	0	0	0
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状乳頭状腺腫 (B)	1	1	0	0	2	1	0	0
	空腸	所見/検査動物数	45	16	19	45	43	13	18	40
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	55	60	51	60	51	51	52	51
		肝細胞腺腫 (B)	5	1	5	1	1	1	0	1
		血管腫 (B)	1	1	1	2	1	2	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	2	1	2	0	0	0	0
	その他のリンパ節	所見/検査動物数	12	15	9	3	11	8	10	7
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	51	51	51	50	60	60	60	59
		細気管支腺腫 (B)	5	5	3	2	2	0	3	7
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
細気管支癌 (M)		1	1	0	1	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
その他の乳腺		所見/検査動物数	0	0	0	0	1	1	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表 7-5-2. 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)	0	50	600	2400	0	50	600	2400	
全 物	卵巣	所見/検査動物数					55	42	43	55	
		黄体腫 (B)					0	0	0	2	
	膵臓	所見/検査動物数	49	25	27	49	50	15	20	48	
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	下垂体	所見/検査動物数	47	24	27	50	50	17	20	48	
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	その他の骨格筋	所見/検査動物数	0	2	3	1	1	1	1	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	その他の皮膚	所見/検査動物数	7	6	6	1	4	3	3	3	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	動	脾臓	所見/検査動物数	50	26	28	50	50	17	24	51
			血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
			血管肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	2	0
膀胱	所見/検査動物数	46	22	24	49	47	15	17	45		
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0		
精巣	所見/検査動物数	50	26	33	53						
	血管腫 (B)	0	0	1	0						
精巣上体	所見/検査動物数	49	26	29	51						
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0						
子宮	所見/検査動物数					57	39	39	54		
	内膜間質ポリープ (B)					2	0	1	0		
	内膜間質肉腫/肉腫 (M)					1	0	1	3		
外陰	所見/検査動物数					1	0	0	1		
	扁平上皮乳頭腫 (B)					1	0	0	0		

(Fisherの直接確率計算法、申請者実施)、(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

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

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料No.T-17)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1986年

[GLP対応]

検体純度： %

試験動物：SD系ラット、1群当り雌雄各25匹、投与開始時7週齢、

投与開始時体重；雄 207～247g、雌 128～165g

投与期間：F0世代；投与開始からF1b児離乳後の剖検まで約24週間(雄)と約30週間(雌)

F1世代；38～42日齢からF2b児離乳後の剖検まで約28週間(雄)と約32週間(雌)

投与方法：検体を0、10、100または1000 ppmの濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。

なお、対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

[用量設定根拠]；

交配・調整・選抜および観察・検査項目：試験概要を表7にまとめた。

親動物：

一般状態および死亡；全親動物の健康状態および毒性徴候の有無を試験期間中毎日観察した。体重測定時には詳細な臨床観察を行った。

体重および体重増加量；全親動物の体重を毎週測定した。交尾した雌は妊娠0日、6日、13日、20日と哺育0日、4日、7日、14日、21日に体重を測定した。直近の測定日間の体重増加量を計算した。

摂餌量；雄は、屠殺時まで毎週測定した。

雌は、交配開始までは毎週、妊娠期間中は妊娠0-6日、6-13日、13-20日、哺育期間中は0-4日、4-7日、7-14日、14-21日に摂餌量を測定した。

ただし、同居期間中、雄および未交尾雌の摂餌量測定は行わなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量および飼料中の設定検体濃度から1日当り、体重1 kg当りの検体摂取量 (mg/kg/日) を算出した。

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。

交配および妊娠の確認；雌を同群の雄と無作為に1対1で同居させて交配を行った（最長3週間）。F1動物については、兄妹交配を避けた。同居開始後10日間は雌の膣垢を採取して発情周期観察と交尾成立確認を行った。精子または膣栓が認められた日を妊娠0日とした。同居期間は連続3週間とした。妊娠は、分娩によって確認し、分娩終了日を哺育0日とした。

繁殖性に関する指標；生育、交配、妊娠および哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、次の指標を算出した。

雄の交尾率（%）＝（交尾を認めた雄数/交配に用いた雄数）× 100

雌の交尾率（%）＝（交尾を認めた雌数/交配に用いた雌数）× 100

雄の妊娠率（%）＝（妊娠雌数/交配に用いた雄数）× 100

雌の妊娠率（%）＝（妊娠雌数/交配に用いた雌数）× 100

出産率（%）＝（分娩した雌数/交尾を認めた雌数ないし分娩した雌数）× 100

妊娠期間＝交尾を認めた日（妊娠0日）から分娩終了日までの日数

生存児出産率（%）＝（出産時生存児数/全産児数）× 100

哺育率（%）＝（生後21日の生存児数/生後4日の(調整後の)生存児数）× 100

臓器重量；親動物の脳、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、精巣、卵巢の重量を測定した。

肉眼的病理検査；親動物は児動物の検査終了後に屠殺し、外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。死亡動物についても外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。

病理組織学的検査；対照群および高用量群の親動物の肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、精囊、精索、前立腺、凝固腺、尿道と尿道球腺、卵巢、卵管、膣、子宮頸部、子宮および肉眼的異常部位について組織学的検査を実施した。さらに、腎臓について、中用量と低用量群の雄および中用量群のP1雌も検査した。

児動物：

一般状態および死亡；全児動物の一般状態と死亡の有無を哺育期間中毎日観察した。

離乳前に死亡したF1bおよびF2b児動物ならびに死産児は剖検した。

体重；生後0、4、7、14および21日に児動物体重を測定した。但し、F1aとF2aは同腹児ごとに、F1bおよびF2bは個別に測定した。

次世代動物の選抜；F1bおよびF2b児動物について、哺育4日に、できるだけ各腹につき雄4

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。

匹、雌4匹となるように、同腹児を8匹に調整した。F1aとF2aでは調整を実施しなかった。

新生児生存率；

哺育4日の生存率 (%) = (哺育4日の(調整前)生存児数/全出産児数) x 100

離乳時生存率 (%) = (哺育21日の生存児数/哺育4日の(調整後)生存児数) x 100

各時期の生存率 (%) = (哺育4(7、14、21)日の生存児数/出産時生存児数) x 100

肉眼的病理検査；すべてのF1bおよびF2b児動物の外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。

結 果：

親 動 物；結果の概要を表8にまとめた。

一般状態および死亡率；F0(P0) およびF1(P1)世代とも親動物の生存、外観または行動には投与に関連する影響は認められなかった。

雄親動物では、F1の1000ppm群1例が計画屠殺前（191日）に死亡したが、皮膚悪性腫瘍や肝臓変性などの自然発生的病変によるものであった。なお、この動物の繁殖成績には影響はなかった。

雌親動物では、F1の対照群1例が第2産児の妊娠22日（試験171日）に死亡したが、耳、腎臓および胃における自然発生的病変の進行によるものと思われた。

臨床症状でF0雌の100 ppm群で耳介の裂けが有意に増加した（表1）が、これは耳標に関連したもので投与との関連性はなかった。F0雌の100および1000 ppm群で脱水状態と判断された雌が増加した（表1）が、統計学的有意差はなく、F1世代で繰り返されることもなかったため、投与とは無関係と判断した。

表1. 雌親動物の臨床症状

世 代	親：F0				親：F1			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量(ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
動 物 数	25	25	25	25	25	25	25	25
耳介の裂け	0	0	↑10	0	1	1	1	0
脱 水	1	0	3	6	4	1	2	2

Fisherの正確確率検定法： ↑: P<0.05

体 重 変 化；

<雄親動物の体重変化について>

F0 の 1000 ppm 群で投与開始後すべての測定時において平均体重が有意に低下し（対照群の 89~84%）、100 ppm 群では体重は一貫して対照群の平均値を下回った（対照群の 96~94%）。F1 では 1000 および 100 ppm 群で雄の体重は有意に低

下し、1000ppm 群では対照群の 83~79%、100ppm 群では対照群の 93~88%であった。

週ごとの体重増加量では、1000 ppm 群の F0 雄および F1 雄において、交配前の生育期間すべてで対照群に比して低値を示した。

100 ppm 群では、F0 雄の 1 回目の交配前において全体的に低値を示したが、統計学的に有意ではなかった。F1 雄では、約半数の測定時に対照群に比して有意な低値であった。

10ppm 群の F0 および F1 の平均体重と体重増加量に投与の影響は認められなかった。

10 ppm 群の F1 雄では、3 週および 18 週における体重増加量の低値に有意差がみられた。しかし、3 週については体重減少のみられた雄 1 例に起因していたこと、および 18 週については有意差がみられたのは 10 ppm 群のみであった (0、10、100、1000 ppm 群の値は順に 13、8.8、9.9、9.5 g) ことから、投与によるものではないと判断した。

<雌親動物の F0 および F1 世代の生育期間および哺育期間終了時から最終検査までの体重変化 (繁殖期間は F0 世代で 9-26 週、F1 世代で 12-28 週の間で後述) について>

1000 ppm 群では、F0 および F1 雌ともに平均体重が有意に低下した。F0 世代では対照群の 92~87% (交配前)、88-85% (離乳後) であり、F1 世代では対照群の対照群の 83~81% (交配前)、85-80% (離乳後) あった。

100 ppm 群では、F0 雌の体重は対照群の平均値を下回り、交配前投与期間の 6 週以降 (対照群の 94~92%) および離乳後の期間 (対照群の 94~90%) の低値は統計学的に有意であった。F1 雌の体重は、離乳後の期間で有意な低値 (対照群の 94~92%) を示した。

週ごとの平均体重変化 (体重増加量) では、1000 ppm 群の F0 および F1 雌では明らかに低く、有意差がみられた。離乳後の期間では、交配前にみられた傾向と同様であったが、1000 ppm 群では著しい減少がみられ、哺育後の回復の遅延が示唆された。

100ppm 群では、F0 および F1 雌の交配前の体重変化量は低値を示したが、統計学的に有意ではなかった。離乳後の期間では、有意な低値が散見された。

10 ppm 群の F0 および F1 雌の平均体重と体重変化量には、投与の影響は認められなかった。

<妊娠期間中の雌親動物の体重変化について>

1000 ppm 群で F0 および F1 世代とも母動物の平均体重は妊娠期間を通じて統計学的に有意に低下し、体重増加量も一貫して対照群の値を下回った。

100 ppm 群の母動物の平均体重は、F0 および F1 の両世代において対照群の値を下回り、有意差も散見された。しかし、体重増加量はいずれの交配においても対照群と同様であった。

10 ppm 群では、平均体重および体重増加量ともいずれの交配においても対照群と同様であった。

<哺育期間中の母動物の体重および体重変化について>

1000 ppm 群では、両世代のほとんどの測定時に、100 ppm 群では F0 の第 1 産および第 2 産の哺育 0 日において、有意な平均体重低下が認められた。

体重増加量では、1000 ppm 群のいずれの交配においても哺育 14-21 日の値が対照群に比して高かった（有意差のみられる時もあった）が、これが哺育期間中の体重変化において一貫してみられた唯一の変化であった。

10 ppm 群では、全哺育期間を通じて対照群の値と同様であった。

摂餌量 (g/日) および相対摂餌量 (g/kg/日) ;

<雄親動物の摂餌量について>

1000 ppm群と100 ppm群の摂餌量は、F0およびF1世代とも対照群に比して有意な低値であった。

10ppm群では、F0雄の摂餌量は対照群と差はなかった。F1雄の摂餌量では6週以降対照群の値を下回り有意差を示した週もあったが、散発的な変化であったため、投与に関連したものとは考えられなかった。

表2に交配前投与期間における摂餌量の対照群値に対する割合を示したが、F0およびF1雄とも100および1000ppm群で対照群値に対する割合は低かった。

また、相対摂餌量 (g/kg/日) について検討したが、雄親動物のいずれの世代においても、各投与群と対照群との間に意味のある差は認められなかった。

表2. 雄親動物の交配前摂餌量 (対照群に対する割合)

世代	F0 (9週間)			F1 (12週間)		
投与量(ppm)	10	100	1000	10	100	1000
交配前摂餌量	97	92	84	96	90	82

<雌親動物のF0およびF1世代の生育期間および哺育期間終了時から最終検査までの摂餌量（繁殖期間はP0世代で9-26週の間、P1世代で12-28週の間で後述）について>

1000ppm群では、F0世代で交配前投与期間および離乳後の期間を通じて、平均摂餌量が有意に減少し、F1世代でも同様に交配前投与期間および1測定時期を除く離乳後の全期間で平均摂餌量が有意に減少した。

100ppm群では、F0世代の摂餌量は7週から一貫して対照群の値を下回り、統計学的に有意な減少も散見された。F1世代では、交配前投与期間の最初4週のうち、3週の平均摂餌量が有意な減少を示したが、離乳後の期間は対照群と同様であった。

10 ppm群ではF0世代およびF1世代とも投与の影響はなかった。

また、相対摂餌量（g/kg/日）について検討したところ、1000 ppm群における摂餌量は全体的に対照群の値を下回っており、F0世代では交配前投与期間9週のうち3週で、F1世代では交配前投与期間12週のうち2週で有意な減少を示した。

100 ppm群では一貫した傾向は認められなかったものの有意な減少が少数みられた。10 ppm群の相対摂餌量は、F0世代では対照群と同様であり、F1世代では全体に低値を示し、統計学的有意差が散見された。

<妊娠期間中の摂餌量について>

1000 ppm群では、F0世代の第1産で妊娠6-13日の摂餌量がわずかに減少して有意差がみられ、F1世代ではいずれの交配においても、妊娠0-6日および13-20日の摂餌量が有意に減少した。また、1000 ppm群F1世代の第1産の妊娠6-13日では相対摂餌量（g/kg/日）が有意に増加した。

100 ppm群では、F1の第2産で妊娠0-6日の摂餌量が有意に減少した。

10 ppm群では、妊娠期間中の摂餌量に有意な変化はなかった。

<哺育期間中の摂餌量について>

1000 ppm群では、F0およびF1世代の第1産最終測定時（哺育14-21日）と、F1世代第1産の哺育4-7日における摂餌量のみ有意な減少が認められた。相対摂餌量はF0およびF1世代で有意に増加した。

100 ppm群では、F0およびF1世代の第2産で摂餌量が増加し、相対摂餌量はF0世代およびF1世代の第2産で増加した。

10 ppm群では、F0およびF1世代とも摂餌量は対照群の値と同様であった。

検体摂取量；体重、摂餌量および飼料中の検体濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/日）を表3に示した。

表 3. 平均検体摂取量（mg/kg/日）

投与量 (ppm)	F0世代				F1世代			
	雄	雌			雄	雌		
		交配前	生育期	離乳後		交配前	生育期	離乳後
10	0.48	0.60	0.76	0.57	0.50	0.53	0.69	0.58
100	4.9	5.8	7.4	5.6	4.9	5.8	7.3	6.1
1000	47	57	69	56	48	57	71	61

繁殖に対する影響（繁殖成績と繁殖行動）；F0およびF1世代とも繁殖成績および繁殖行動に投与と関連する影響はみられなかった。

F0世代のいずれの交配においても、全群の交尾率、妊娠率および出産率は同様であった。

F1世代の第1産では、10 ppm群を除くすべての群の交尾率、妊娠率および出産率は同様であった。10 ppm群の第1産において、交尾率は対照群と同様であったが、妊娠率および出産率が低下した。10 ppm群の第2産では精子または膣栓の減少（交尾数の減少）が認められたが、出産雌数は他の群と同様であった。この減少原因は不明である。F1世代動物の2回の交配を通じて、児動物が得られなかった雄が7例（0、10、100および1000 ppm群の順に3、3、1および0例）、出産がみられなかったF1雌が12例（0、10、100および1000 ppm群の順に5、4、1および2例）あった。しかし、繁殖成績には検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；雄では、1000 ppm群ではF0世代の肝臓、脾臓と胸腺、F1世代の全測定臓器（肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、胸腺、脳および精巣）の絶対重量低下、100 ppm群ではF1世代の肝臓、心臓および胸腺に重量低下がみられた。相対重量は、F0およびF1世代の1000 ppm群で腎臓、脳、精巣、副腎と心臓（F0世代）で増加、F0世代の胸腺相対重量が低下した。F1世代の100 ppm群では腎臓、副腎、脳と精巣の相対重量に増加がみられた。

雌では、1000 ppm群では、F0およびF1世代の肝臓、腎臓および胸腺、F0世代の心臓およびF1世代の脳の絶対重量に低下が認められた。同群の相対重量では、いずれの世代においても大部分の臓器に有意な増加がみられたが、肝臓重量に変化はなく、胸腺重量にも変化がない（F1世代）か、有意な低下（F0世代）であった。100 ppm群では、絶対重量はF0世代の胸腺が低下を示した。相対重量については、F0世代で副腎、脳、腎臓、肝臓および脾臓で増加、同群のF1世代では、脳および脾臓で増加が認められた。

雌雄の100 ppmおよび1000 ppm群にみられた絶対重量および相対重量の変化は、体重の変化（体重低下）に一致したものであった。

1000 ppm群のF0世代雄では、屠殺時体重が対照群の84%であり、その体重低下は

その減少が脂肪と筋肉に限定していた場合、臓器絶対重量（実重量）に変化がなくても相対重量（体重比）は119%の増加となる。1000 ppm群F0世代雄の相対重量で有意差がみられた増加はすべて119%を下回っていた。同様に、胸腺を除く絶対重量で有意差のみられた臓器すべてが、体重にみられた低下を下回っていた。F1世代では100 ppmと1000 ppm群の肝臓と胸腺で体重低下を上回る絶対重量の低下を示し、相対重量では100 ppm群の副腎のみであった。

雌では100 ppm（F0世代）と1000 ppm群（両世代）の胸腺で体重低下を上回る絶対重量の有意な低下を示した。

しかしながら、雄のF1世代100ppm群でみられた肝臓と胸腺の重量変化については、肝臓および胸腺に関連する病理組織学的所見が認められなかったこと、F0世代100ppm群雄で同様の変化がみられていないことから毒性学的意義のない変化とみなした。

雌のF0世代100ppm群でみられた胸腺の重量変化についても関連する病理組織学的所見がみられなかったこと、F1世代の100ppm群雌で同様の変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化とみなした。

10ppm群では、両世代の雌雄とも絶対および相対重量に投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理所見；雄親動物および雌親動物では、F0世代およびF1世代ともいずれの用量群においても、検体投与と関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的所見；雄親動物では、1000ppm群のF0およびF1世代とも腎臓に糸球体腎症、線維化を伴う遠位曲尿細管過形成および皮質尿管拡張の発生頻度と病変の程度が共に増加し、投与の影響と考えられた（表4）。

100 ppm群では、F1世代で線維化を伴う遠位曲尿細管過形成の発生頻度と病変の程度に統計学的有意差がみられ、検体投与によるものと考えられた。

10 ppm群では、F0世代で糸球体腎症に有意差がみられたが、その発生頻度と病変の程度はF1世代雄の対照群とほぼ同じであり、さらにF0世代の100 ppm群の所見を0および10 ppm群の所見に組み入れたMantel-Haenszel検定では統計学的有意差は認められなかった。従って、10 ppm群F0世代雄の糸球体腎症は検体投与によるものとは考えなかった。

雌親動物では、1000 ppm群のF1世代で尿管石灰化が対照群に比しその発生頻度および病変の程度のいずれにおいても増加した。多変量Mantel-Haenszel検定を行った結果、1000 ppm群F0世代および100 ppm群F1世代では $P>0.05$ で有意ではなかったが、1000 ppm群F1世代では $P<0.04$ で有意差が認められた（表5）。

腎臓でのその他の所見、肝臓および生殖器官での病変が数例認められたが、発生頻度にも病変の程度にも投与との関連性はみられなかった。

表4. 雄親動物の組織学的所見—腎臓

世 代		親 : F0				親 : F1			
投 与 量(ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検 査 動 物 数		25	25	25	25	25	25	25	24
雄親動物・腎臓	糸球体腎症								
	Grade 1	18	14	17	2	13	16	15	4
	Grade 2	4	8	6	22	10	5	10	15
	Grade 3		2		1	2			5
	有意差	-	<0.03	N.S.	<0.001	-	N.S.	N.S.	<0.003
	遠位曲尿細管-線維化を伴う過形成								
	Grade 1	9	7	8	4	5	7	11	5
	Grade 2	4	4	10	21	4	5	8	15
	Grade 3					3	1		4
	有意差	-	N.S.	N.S.	<0.001	-	N.S.	<0.03	<0.001
	尿細管-拡張								
	Grade 1	4	5	3	3	4	3	6	12
	Grade 2	1	3		6	5	5	2	5
	Grade 3				2	2			2
	有意差	-	N.S.	N.S.	<0.02	-	N.S.	N.S.	N.S.
尿細管-石灰沈着									
Grade 1			1	1					
有意差	-	N.S.	N.S.	N.S.					

有意差検定は多変量Mantel-Haenszel検定。N.S.は有意差なし (P>0.05)

備考 : Grade 1=軽微、Grade 2=軽度、Grade 3=中等度、Grade 4=やや重篤、Grade 5=重篤

表5. 雌親動物の組織学的所見—腎臓

世 代		親 : F0				親 : F1			
投 与 量(ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検 査 動 物 数		25	0	0	25	24	0	25	25
腎臓	尿細管-石灰沈着								
	Grade 1	1	-	-	3	10	-	5	15
	Grade 2								3
	有意差	-			N.S.	-		N.S.	<0.04

有意差検定は多変量Mantel-Haenszel検定。N.S.は有意差なし (p>0.05)

- : 検査せず

備考 : Grade 1=軽微、Grade 2=軽度、Grade 3=中等度、Grade 4=やや重篤、Grade 5=重篤

児 動 物 ; 概要を表9に示す。

同腹児数 ; いずれの交配のいずれの時期においても、各投与群の同腹児数には対照群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

児動物の平均体重 ; 1000 ppm群では、哺育期間の大部分で有意な低値が認められた。同群の哺育21日の平均体重は、同腹児を8匹に調整した場合でも、調整を行わなかった第1産の対照群の値を下回っていた。これは母動物に対してのみならず、出生前あるいは出生後の児動物に対して検体が直接影響している可能性を示唆している。

10および100 ppm群では、児動物の平均体重に投与の影響は認められなかった。

100 ppm群では、F0世代の第1産哺育14日の体重に有意差がみられたが、第2産の哺育期間に同様の変化がみられなかったことから投与に関連しない変化とみなした。また、F1世代の第2産哺育21日の雌児動物の体重に有意差がみられたが、第1産哺育21日の雌児動物、並びに哺育21日の雄児動物（第1産と第2産とも）に同様の変化がみられていないことから投与に関連しない変化とみなした。

児動物の生存率および哺乳率；いずれの交配においても全群の生存率は同程度であり、統計学的有意差も認められなかった。10 ppm群のP1第1産でやや低めの同腹児生存率がみられたが、主として一腹における全同腹児死亡によるものであった。児動物の調整を行った同腹児の哺乳率も全群で同様であった。

児動物の肉眼所見；哺育期間中、検体の影響が示唆される外表所見は認められなかった。F0第2産の哺育期間において1000 ppm群の3腹の同腹児44匹に脱水症が認められ、哺育7日のこれらの児動物体重に顕著な影響が見られたが、哺育14日目にはほぼ回復した。離乳前の死亡率には、検体との関連を示唆する変化は認められなかった。

哺育4日に淘汰された児動物で尿路変異（尿路の正常変異）のみが認められた児動物の頻度は、0、10、100および1000 ppmの順で、F0第2産児で、4.5、5.4、9.0、10.1%、F1第2産児で、6.7、1.1、4.5、12.5%であった。また、網膜ヒダが認められた児動物の頻度は、F0第2産児で、5.4、9.3、2.3、4.0%、P1第2産児で、0、3.2、0、5.8%であった。網膜ヒダあるいは尿路変異のいずれにおいても、検体に関連した影響であることを示すような、投与量または交配時期に伴う一貫したパターンはみられなかった。

哺育21日の離乳児における尿路変異のみが認められた児動物の頻度は、0、10、100および1000 ppmの順で、F0第2産児で、5.9、6.7、5.3、9.3%、F1第2産児で、6.9、2.2、2.5、6.7%であった。哺育4日および21日にみられた尿路変異の発生頻度には、いずれの世代においても群間で大きな差は認められなかった。

その他と分類した所見は、水頭症、小眼球症、脱水症、口吻部または口部減形成であったが、散発的で統計学的な有意差はみられず、繁殖を繰り返しても再現性がないことから、発生に対する検体の影響を示唆するものではなかった。

表6-1. 児動物の肉眼所見（外表検査）

世代・産		P0世代・第2産				P1世代・第2産			
投与量(ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査腹数		22	22	23	23	17	21	20	23
検査児数		290	315	320	282	230	248	279	292
外表検査	(検査数)	(290)	(315)	(320)	(282)	(230)	(248)	(279)	(292)
	脱水症	0	0	1	44 ^a	0	0	2	0

^a：3腹からの全児動物が脱水症を示した。検査児数に対してはP<0.05で有意な増加であった（Fisherの正確確率検定法）

表6-2-a. 児動物の肉眼所見 (剖検所見)

世代・産	P0世代・第2産				P1世代・第2産			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量(ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査腹数	22	22	23	23	17	21	20	23
生まれた児数	290	315	320	282	230	248	279	292
離乳前の死亡等(腹数):	11(6)	16(8)	16(9)	4(4)	11(7)	17(11)	11(8)	10(3)
共食い ^a	0	1	1 ^c	0	2 ^c	1	1 ^c	2 ^c
行方不明	1	2	1	1	0	4	4	1
死亡	10	14	15 ^d	3	10	12	7	9
検査児数	10	14	14 ^d	3	9	12	6	7
死後発見児(無気肺)	9	11	8	1	5	6	2	6
肉眼所見あり児数 ^b	3	3	5 ^d	2	1	2	2	2
生育遅延	0	0	0	0	0	0	1	0
尿路変異のみ	2	2	2	0	0	1	0	1
その他	1	1	3 ^d	2	1	1	1	1
哺育4日目淘汰(腹数):	111	129	122	99	89	95	111	104
所見なし	99	110	108	81	82	89	106	83
肉眼所見あり	12	19	14	18	7	6	5	21
生育遅延	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路変異のみ	5	7	11	10	6	1	5	13
網膜ひだ/重積	6	12	3	4	0	3	0	6
その他	1	0	0	4	1	2	0	2

^a : 部分的な共食いで死亡後検査した児を含む。

^b : 死後融解、ミルクの有無は所見に含めず。

^c : 共食いが激しく、検査対象とせず。

^d : 剖検にまわされた母動物 (動物番号160) の児動物を含む。

表6-2-b. 児動物の肉眼所見 (剖検所見)

世代・産	P0世代・第2産				P1世代・第2産			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量(ppm)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査腹数	22	22	23	23	17	21	20	23
生まれた児数	290	315	320	282	230	248	279	292
哺育21日で離乳:	168	170	182	179				
P1世代へ	50	50	50	50	—	—	—	—
予備用	4	4	4	4	—	—	—	—
哺育21日離乳児(P0では予備用を含む):	118	120	132	129	130	136	157	178
所見なし	108	112	124	116	120	131	153	166
肉眼所見あり	10	8	8	13	10	5	4	12
生育遅延	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路変異のみ	7	8	7	12	9	3	4	12
その他	3	0	1	1	1	2	0	0

^a : 部分的な共食いで死亡後検査した児を含む。

^b : 死後融解、ミルクの有無は所見に含めず。

^c : 共食いが激しく、検査対象とせず。

^d : 剖検にまわされた母動物 (動物番号160) の児動物を含む。

以上の結果、検体をラットに2世代にわたって混餌経口投与すると、親動物においては、1000 ppm群で体重および摂餌量の低下、体重変化に伴う二次的な臓器重量の変化および胸腺重量低下がみられ、病理組織学的変化として、F1世代雌で尿細管石灰沈着、F0およびF1世代雄では糸球体腎症、尿細管拡張および線維化を伴う遠位曲尿細管過形成が認められた。100 ppm群では体重低下が認められ、F1世代雄で線維化を伴う遠位曲尿細管過形成の発生頻度と病変の程度に有意差がみられ、検体投与の影響と考えられた。

児動物においては1000ppm群で体重低下が認められた。

繁殖指数、同腹児数および児動物の生存率には影響はみられなかった。さらに、発生に対する検体の影響も認められなかった。

従って、本試験における親動物に対する無毒性量は、10 ppm (F0世代：雄0.5 mg/kg/日、雌0.6mg/kg/日、F1世代：雄0.5mg/kg/日、雌0.5mg/kg/日)※、児動物に対する無毒性量は100ppm (雄：4.9mg/kg/日、雌：5.8 mg/kg/日)と判断される。また、最高投与量の1000ppmでも繁殖性に対して影響は認められなかった。

〔申請者注〕 ；

※ 食品安全委員会における第46回農薬専門調査会幹事会(2008年12月9日)で本試験における親動物の100ppm以上の投与群でみられた体重増加抑制は二次的変化であると判断された。したがって、本試験における親動物の無毒性量は雄で10ppm(F0世代：雄0.48 mg/kg/日、F1世代：雄0.50mg/kg/日)、雌で100ppm(F0世代：雌5.8mg/kg/日、F1世代雌5.8mg/kg/日)と判断された。

表7 試験の概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P0	生育(9週-F1a用、18週-F1b用)	雌雄1対1で交配。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認(妊娠0日)。	毎日一般状態および死亡の有無観察。 体重、摂餌量を週1回測定。
	交配(3週以内)		同居開始後10日間は膣垢採取し、性周期観察と交尾観察。
	妊娠(3週)		妊娠0、6、13、20日目体重測定、妊娠0-6、6-13、13-20日の摂餌量測定。
	出産----- 哺育(3週)		F1bの哺育4日目各同腹児数を雄4匹雌4匹に調整(不可能なら雌雄計8匹)。
-----	離乳-----	F1a児は淘汰、F1b児から継代用の各群雌雄24匹ずつを無作為に選抜(原則各腹から雌雄各1匹)。	F1bの4日目淘汰新生児および継代選抜漏れ 離乳児の剖検および頭の薄切検査、胸腔・腹腔内臓器検査。
P1 (F1)	生育(12週-F2a用、21週-F2b用)		親動物を剖検し臓器重量測定。親動物の対照群と最高用量群の肉眼的異常部位、肝臓、腎臓、生殖器ならびに中間と低用量群雄および中間用量群P1雌の腎臓について病理組織学的検査。 毎日一般状態および死亡の有無観察。 体重、摂餌量を週1回測定。
F2	交配(3週以内)	(P0世代に準ずる)	(P0世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P0世代に準ずる)
	出産----- 哺育(3週)	(P0世代に準ずる)	(P0世代に準ずる)
	----- 離乳-----	(P1世代に準ずるが、次世代用離乳児選抜は行わず)	(P1世代に準ずる) 親動物についても同様の検査。

表8-1. 親動物の試験結果

世 代		F0(P0) 親動物				F1(P1) 親動物			
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25
一般症状		—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	影響なし
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	1
	雌	0	0	0	0	1	0	0	0
体重変化 ^{d)}	雄	—	影響なし	↓ 3週 ↓ 6-9週 ↓ 11週 ↓ 13-16週 (96-94)	↓ 1-24週 (89-84)	—	影響なし	↓ 1-28週 (93-88)	↓ 0-28週 (83-79)
	雌 交配前	—	影響なし	↓ 6-9週 (94-92) ↓ 26-30週 (94-90)	↓ 1-9週 (92-87) ↓ 26-30週 (88-85)	—	影響なし	↓ 29-32週 (94-92)	↓ 0-12週 (83-81) ↓ 28-32週 (85-80)
	妊娠期間 (第1産)	—	影響なし	↓ 0日(92) ↓ 6日(93)	↓ 0日(87) ↓ 6日(87) ↓ 13日(88) ↓ 20日(89)	—	影響なし	↓ 0日(94)	↓ 0日(80) ↓ 6日(82) ↓ 13日(83) ↓ 20日(83)
	妊娠期間 (第2産)	—	影響なし	↓ 0日(93)	↓ 0日(85) ↓ 6日(87) ↓ 13日(87) ↓ 20日(87)	—	影響なし	影響なし	↓ 0日(83) ↓ 6日(85) ↓ 13日(85) ↓ 20日(85)
	哺育期間 (第1産)	—	影響なし	↓ 0日(92)	↓ 0日(84) ↓ 4日(86) ↓ 7日(90) ↓ 14日(92)	—	影響なし	影響なし	↓ 0日(83) ↓ 4日(83) ↓ 7日(85) ↓ 14日(88) ↓ 21日(90)
	哺育期間 (第2産)	—	影響なし	↓ 0日(93)	↓ 0日(87) ↓ 4日(88) ↓ 7日(88) ↓ 14日(92)	—	影響なし	影響なし	↓ 0日(81) ↓ 4日(84) ↓ 7日(88) ↓ 14日(89) ↓ 21日(91)
	体重増加量 ^{a, d)}	雄	—	影響なし	↑ 18週	↓ 1週 ↓ 3週 ↓ 5週 ↓ 7週 ↓ 23週	—	↓ 3週 ↓ 18週	↓ 1-3週 ↓ 6週 ↓ 11週 ↓ 14週 ↓ 19週 ↓ 25週 ↓ 28週
	雌 交配前	—	影響なし	↓ 27週 ↓ 28週	↓ 1週 ↓ 5-7週 ↓ 30週	—	↓ 4週 ↓ 31週	↓ 6週 ↓ 31週	↓ 2週 ↓ 4週 ↓ 6週 ↓ 9週 ↓ 28-29週 ↓ 31週
	妊娠期間 (第1産)	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	↓ 3-20日
	妊娠期間 (第2産)	—	影響なし	影響なし	↓ 6-13日	—	影響なし	影響なし	影響なし
	哺育期間 (第1産)	—	↑ 0-4日	↑ 0-4日	↑ 4-7日	—	↑ 4-7日	↑ 4-7日	影響なし
	哺育期間 (第2産)	—	影響なし	影響なし	↑ 4-7日	—	影響なし	↑ 4-7日	↑ 4-7日 ↑ 14-21日

a : n 週は、(n-1)から n 週までの増加量を示す

d) : Dunnett検定 : ↑↓: P<0.05

()内の数値は対照群に対する変動率を示す

表8-2. 親動物の試験結果

世 代		F0(P0) 親動物				F1(P1) 親動物			
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25
摂餌量 ^{d)} (g/日)	雄	—	影響なし	↓ 5週(88) ↓ 8週(88) ↓ 9週(92)	↓ 1-20週 ↓ 22-24週 (92-79)	—	↓ 7週 ↓ 12週 ↓ 18週 ↓ 20週 ↓ 24週 (93-89)	↓ 2-21週 ↓ 24-26週 ↓ 28週 (93-85)	↓ 2-28週 (85-78)
	雌 (交配前)	—	影響なし	↓ 7週(82) ↓ 9週(83) ↓ 28-30週 (90-85)	↓ 1-5週 ↓ 7-9週 (88-49) ↓ 26-30週 (85-79)	—	↓ 32週 (89)	↓ 1週(88) ↓ 3週(89) ↓ 4週(94)	↓ 1-12週 (88-71) ↓ 29-32週 (85-79)
	妊娠期間 (第1産)	—	影響なし	影響なし	↓ 6-13日 (89)	—	影響なし	影響なし	↓ 0-6日 (88) ↓ 13-20日 (90)
	妊娠期間 (第2産)	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	↓ 0-6日 (91)	↓ 0-6日 (82) ↓ 13-20日 (83)
	哺育期間 (第1産)	—	影響なし	影響なし	↓ 14-21日 (93)	—	影響なし	影響なし	↓ 4-7日 (87) ↓ 14-21日 (85)
	哺育期間 (第2産)	—	影響なし	↑ 7-14日 (108)	影響なし	—	影響なし	↑ 4-7日 (111)	影響なし
相対摂餌量 ^{d)} (g/kg/日)	雄	—	影響なし	↑ 21週	↓ 1週 ↑ 21週	—	↓ 7週 ↑ 23週	↓ 2週	↑ 1週 ↑ 15週 ↑ 21-24週
	雌 (交配前)	—	影響なし	↓ 7週 ↓ 9週	↓ 1週 ↓ 7週 ↓ 9週	—	↓ 1週 ↓ 3週	↓ 1週	↓ 1週 ↓ 3週
	妊娠期間 (第1産)	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	↓ 6-13日
	妊娠期間 (第2産)	—	影響なし	影響なし	影響なし	—	影響なし	影響なし	影響なし
	哺育期間 (第1産)	—	影響なし	↑ 0-4日 ↑ 7-14日	↑ 4-7日 ↑ 7-14日	—	影響なし	影響なし	影響なし
	哺育期間 (第2産)	—	影響なし	↑ 7-14日	↑ 4-7日 ↑ 7-14日	—	影響なし	↑ 4-7日	↑ 4-7日

a : n 週は、(n-1)から n 週までの増加量を示す

d) : Dunnett検定 : ↑↓ : P<0.05

同居期間中は摂餌量測定なし (P0雄は10週と19週、P1雄は13週と22週)

()内の数値は対照群に対する変動率を示す

表8-3. 親動物の試験結果

世 代		F0(P0) 親動物				F1(P1) 親動物				
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
第1産	雄	交配数	25	25	25	25	25	25	25	25
		交尾数	23	24	23	25	24	24	25	24
		交尾率 (%) f	92	96	93	100	96	96	100	96
		妊娠成立	24	22	23	24	20	12	22	20
		妊娠率 (%) a,f	96	88	92	96	80	48	88	80
		雌	交配数	25	25	25	25	25	25	25
	交尾数		25	24	25	25	24	24	25	24
	交尾率 (%) f		100	96	100	100	96	96	100	96
	出産		24	22	23	24	19	12	22	20
	交尾徴候なしの出産		2	0	2	0	0	0	0	0
	妊娠率 (%) b,f		96	88	92	96	80	48	88	80
	出産率 (%) c,f	96	92	92	96	79	50	88	83	
	6胎児以下の腹数	1	0	0	0	0	1	0	1	
	妊娠期間 (日)	21.9	21.8	21.8	21.9	21.5	22.0	21.5	21.8	
標準偏差	0.3	0.4	0.4	0.3	1.2	0.6	0.9	0.4		
母数	22	22	21	24	19	12	22	20		
第2産	雄	交配数	25	25	25	25	25	25	25	
		交尾数	23	21	22	24	23	15*	24	23
		交尾率 (%) f	92	84	88	96	92	56	96	92
		妊娠成立	22	22	23	23	17	21	20	23
		妊娠率 (%) a,f	88	88	92	92	72d	84	80	92
		雌	交配数	25	25	25	25	25	25	25
	交尾数		25	23	25	25	23	21	25	24
	交尾率 (%) f		100	92	100	100	96	84	100	96
	出産		22	22	23	23	17	21	20	23
	交尾徴候なしの出産		2	2	3	1	0	6	1	1
	妊娠率 (%) b,f		88	88	92	92	72d	84	80	92
	出産率 (%) c,f (#303含まず)	88	96	92	92	74	100	80	96	
	6胎児以下の腹数	1	1	0	1	1	5	0	0	
	妊娠期間 (日)	21.8	22.0	21.9	21.8	21.8	22.1	21.7	21.8	
標準偏差	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4	0.9	0.5	0.4		
母数	20	21	20	22	17	15	19	22		

^a 100 x 出産数/交配数。

^b 交尾徴候なしで出産が認められた動物を含む。

^c 100 x 出産数/出産が認められた動物ないし交尾徴候のあった動物。

^d 途中死亡で妊娠していた#303を含んでいる。

* Fisherの正確確率検定法で有意差あり (P<0.05)

表8-4. 親動物の試験結果

世 代		F0(P0) 親動物				F1(P1) 親動物					
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000		
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25		
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25		
屠殺時体重 ^{a)d)}	雄				↓ 84			↓ 87	↓ 80		
	雌			↓ 91	↓ 84		↓ 93	↓ 92	↓ 80		
臓器重量	雄	脳	絶対重量							↓ 94	
			相対重量				↑ 116		↑ 112	↑ 118	
		精 巢	絶対重量								↓ 91
			相対重量				↑ 116		↑ 112	↑ 116	↑ 116
		腎 臓	絶対重量								↓ 92
			相対重量				↑ 112		↑ 108	↑ 116	↑ 116
		肝 臓	絶対重量				↓ 85		↓ 85	↓ 85	↓ 76
			相対重量				↑ 109		↑ 125	↑ 125	↑ 125
	副 腎	絶対重量								↓ 91	
		相対重量				↑ 109		↑ 125	↑ 125	↑ 125	
	心 臓	絶対重量								↓ 89	
		相対重量				↑ 110				↓ 83	
	脾 臓	絶対重量				↓ 89				↓ 82	
		相対重量				↓ 83				↓ 76	
	胸 腺	絶対重量				↓ 70			↓ 78	↓ 76	
		相対重量				↓ 83					
雌	脳	絶対重量								↓ 94	
		相対重量			↑ 110	↑ 109		↑ 109	↑ 117	↑ 117	
	卵 巢	絶対重量								↑ 126	
		相対重量				↑ 117				↑ 126	
	腎 臓	絶対重量				↓ 91				↓ 88	
		相対重量			↑ 111	↑ 108				↑ 112	
	肝 臓	絶対重量				↓ 87				↓ 84	
		相対重量			↑ 107						
心 臓	絶対重量				↓ 92						
	相対重量				↑ 109				↑ 119		
脾 臓	絶対重量							↑ 113	↑ 117		
	相対重量			↑ 113	↑ 119			↑ 113	↑ 117		
副 腎	絶対重量			↑ 113	↑ 117				↑ 124		
	相対重量			↑ 113	↑ 117				↑ 124		
胸 腺	絶対重量			↓ 84	↓ 74				↓ 73		
	相対重量				↓ 88						
肉眼的病理検査											
病理組織学的検査											
雄	糸球体腎症	22/25	24/25	23/25	25/25	25/25	21/25	25/25	24/24		
	遠位曲尿細管— 線維化を伴う過形成	13/25	11/25	18/25	25/25	12/25	13/25	19/25	24/24		
	尿細管— 拡張	5/25	8/25	3/25	11/25	11/25	8/25	8/25	19/24		
	尿細管— 石灰沈着	0/25	0/25	1/25	1/25	0/25	0/25	0/25	0/24		
雌	尿細管— 石灰沈着	1/25	—	—	3/25	10/25	—	5/25	18/25		

a) : 対照群に対する変動率を示す

d) : Dunnett検定 : ↑↓ : P<0.05

表9. 児動物の試験結果

世 代		F1 児動物				F2 児動物				
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	0	10	100	1000	
第1産	腹 数	22	22	23	24	19	12	22	20	
	出産児数/腹	12.2	13.8	13.8	12.7	12.9	12.3	12.9	11.8	
	生存率 出生時		94	97	98	100	98	94	98	99
		4日	98	97	100	100	99	91	99	99
		7日	98	97	99	100	99	91	99	99
		14日	97	97	99	100	99	90	99	99
	21日	97	97	99	100	99	90	99	99	
体 重 ^{d)}	—	影響なし	↓ 14日 (91)	↓ 0日 (90) ↓ 4日 (85) ↓ 7日 (84) ↓ 14日 (87) ↓ 21日 (79)	—	影響なし	影響なし	↓ 4日 (92) ↓ 7日 (89) ↓ 21日 (80)		
第2産	腹 数	22	22	23	23	17	21	20	23	
	出産児数/腹	12.6	13.7	13.3	12.1	12.6	11.4	12.8	12.4	
	生存率 出生時		96	96	96	99	97	95	98	97
		4日	99	100	100	99	100	94	99	100
		7日	99	100	99	99	99	93	98	100
		14日	99	100	99	99	99	93	98	99
	21日	99	99	99	99	99	93	97	98	
体 重 ^{d)}	—	影響なし	影響なし	↓ 7日 (86) ↓ 14日 (89) ↓ 21日 (83)	—	影響なし	影響なし	↓ 21日 (83)		
哺育21日の 体重*	雄	—	影響なし	影響なし	↓ (84)	—	影響なし	影響なし	↓ (84)	
雌	—	影響なし	影響なし	↓ (83)	—	影響なし	↓ (90)	↓ (82)		

d) : Dunnett の検定, ↑↓: P<0.05

*第2産の哺育21日の体重は雌雄別に解析した

()内の数値は対照群に対する変動率を示す

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：Stauffer Chemical Co.Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1986年

[GLP 対応]

検体の純度： %

供試動物：SD系ラット (Crj:CD(SD)BRAVAF/Plus)、約10週齢 (交配開始時)
1群当り交尾成立雌27匹

投与期間：妊娠6日から20日までの15日間
(1985年5月14-30日～5月28日-6月13日)

投与方法：膣垢中精子ないし膣栓の確認日を妊娠0日とした。
コーン油を溶媒として検体を調製し、0、10、50および250 mg/kgの用量で、妊娠6日から20日までの15日間毎日1回、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。
投与液量は妊娠6日の体重に基づいて5 mL/kgの一定とした。

用量設定根拠；

観察・検査項目：

母動物；一般状態および死亡を毎日観察し、体重を妊娠0、6、7、9、12、16および21日に測定した。摂餌量は妊娠0-6、6-9、9-12、12-16および16-21日に測定した。妊娠21日に帝王切開を行い、子宮に重点をおいて肉眼的病理検査を実施し、子宮内の生存胎児と死亡胎児の数、吸収胚数 (初期、中期、後期) および卵巣の黄体数を調べた。また、妊娠子宮重量、肝臓および腎臓重量を測定し、相対重量 (体重比) を算出した。

生存胎児；生存胎児全例を対象として、胎児重量の測定、性別判定、外表検査を実施し

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

た。各腹約半数の胎児については内臓を除去し、骨格検査を実施した。残り半分の胎児は、頭を外して Wilson の連続切片法に従って頭の内部構造検査を行い、体躯部分は軟組織内臓検査を実施した後、骨格検査を行った。

試験結果 : 概要を表 1 (母動物の所見) および表 2 (胎児の所見) に示す。

母動物 ; 試験期間を通して母動物に死亡はなかった。

一般状態の所見として、鼻汁分泌、流涎、鼻出血が観察され、有意差はなかったものの 250 mg/kg 群での鼻汁分泌、流涎および鼻出血、50 mg/kg 群での鼻出血は投与に関連する所見と考えられた。

さらに母動物に対する毒性として、250 と 50 mg/kg 群で体重増加量および摂餌量の有意な低下、肝臓および腎臓の相対重量増加が認められた。250 mg/kg 群では肝臓絶対重量の有意な増加も認められた。

妊娠率および剖検所見には影響は認められなかった。

胎児 ; 250 と 50 mg/kg 群では、胎児体重の有意な低下 (250mg/kg 群では対照群の 88%、50mg/kg 群では対照群の 92%) が認められた。

250 と 50 mg/kg 群では、吸収胚数の軽度増加とそれを反映した着床後死亡率の増加がみられたが、両群で観察された吸収胚数は背景でデータの値と同等であった (下表参照) ことから、投与に関連するものではないと判断した。

胎児の外表検査および軟組織内臓検査では、統計検定で有意差の認められた所見はなかったが、矮小児の出現が対照群 (0 mg/kg) で 1 例であったのに対して、50 と 250 mg/kg 群でそれぞれ 2 例と 3 例であった。

骨格検査では、250 と 50 mg/kg 群で第 5 胸骨分節無骨化の軽度増加および 250 mg/kg 群で胸骨椎体分離および胸骨分節配列不整の軽度増加がみられた。これは骨化遅延が起こっていると推定された。

表 吸収胚数 (腹あたりの平均)

投与群(mg/kg)	0	10	50	250	背景データ 1)				
					A	B	C	D	E
妊娠雌動物数	24	23	25	23	24	25	21	22	22
吸収胚数-初期	0.5	0.6	0.8	0.7	0.6	1.0	0.8	0.6	0.7
中期	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
後期	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1

1)背景データ : SD 系 (CD) ラットを用いて 1982 年 7 月~1984 年 6 月に実施した 5 試験

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、本剤を妊娠 6-20 日に投与した場合の影響として、母動物では 50 および 250mg/kg 群で体重増加量および摂餌量の低下、一般状態の変化、肝臓および腎臓の相対重量増加、250 mg/kg 群で肝臓絶対重量の増加が認められた。

胎児に対しては、50 および 250mg/kg 群で胎児体重の低下および胎児発育遅延の指標である胸骨分節と胸椎椎体の骨化遅延が認められた。

胎児の骨化遅延に関連しては、50 および 250mg/kg 群でみられた母毒性の二次的影響と考えられる。

従って、無毒性量（無影響量）は、親動物および胎児で 10 mg/kg/日であった。また、最高用量の 250 mg/kg でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

表 1. 母動物の所見

投与量 (mg/kg)	対照 (0)	10	50	250		
1群当り雌動物数	27	27	27	27		
死亡・流産雌動物数	0	0	0	0		
妊娠 21 日前出産雌数	1	0	1	1		
不妊雌動物数	2	4	1	3		
生存胎児を有する 妊娠 21 日帝王切開雌数	24	23	25	23		
一般状態	鼻汁分泌	3	2	4	10	
	流涎	1	2	5	19	
	鼻出血	0	2	4	5	
体 重 (g)	妊娠 6 日	286	89	292 (102)	290 (101)	
	妊娠 7 日	288	290	287 (100)	↓ 271 (94)	
	妊娠 9 日	296	296	288 (97)	↓ 275 (93)	
	妊娠 12 日	314	312	307 (98)	↓ 294 (94)	
	妊娠 16 日	341	241	331 (97)	↓ 320 (94)	
	妊娠 21 日	417	417	401 (96)	↓ 392 (94)	
体重増加量 (g)	妊娠 6-7 日	2.5	1.0	↓ -4.5	↓ -19	
	妊娠 7-9 日	7.6	5.7	↓ 0.4	4.2	
	妊娠 9-12 日	18	16	19	19	
	妊娠 12-16 日	27	30	24	25	
	妊娠 16-21 日	76	75	69	72	
	妊娠 0-21 日	166	166	↓ 145	↓ 141	
	妊娠 6-21 日	131	128	↓ 109	↓ 102	
摂餌量 (g)	妊娠 6-9 日	21	20	↓ 15 (71)	↓ 11 (52)	
	妊娠 9-12 日	22	21	↓ 18 (82)	↓ 18 (82)	
	妊娠 12-16 日	23	24	20	↓ 20 (87)	
	妊娠 16-21 日	24	25	23	24	
妊娠率(%)	93	85	96	89		
剖検所見	—	影響なし	影響なし	影響なし		
臓器重量	—	影響なし	肝臓体重比 ↑112 腎臓体重比 ↑107	肝臓絶対重量 ↑112 肝臓体重比 ↑119 腎臓体重比 ↑111		
着床 所見	妊娠雌動物数	24	23	25	23	
	全同腹児死亡の腹数	0	0	0	0	
	黄体数 ^a	16.2	15.9	16.4	15.9	
	着床数 ^a	15.6	15.1	15.5	15.8	
	着床前胚死亡率(%) ^a	2.6	3.6	4.0	0.1	
	着床後死亡率(%) ^a	2.9	4.0	6.1	6.2	
	吸収胚数 ^a	初 期	0.5	0.6	0.8	0.7
		中 期	0.0	0.0	0.1	0.1
		後 期	0.0	0.0	0.0	0.1
	死亡胎児数 ^a	0.0	0.0	0.0	0.0	
	生存胎児数 ^a	15.2	14.5	14.6	14.8	
	胎児性比(%) ^a	50.2	50.6	50.7	49.7	
胎児体重(g) ^a	5.1	5.1	↓ 4.7	↓ 4.5		

^a 腹あたりの平均

体重と摂餌量の () 内の数値、臓器重量：変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

着床前胚死亡率(%) = 100 - (着床数/黄体数) × 100

着床後死亡率(%) = 100 - (生存胎児数/全着床数) × 100

胎児性比(%) = (雌の生存胎児数/全生存胎児数) × 100

統計検定：↑↓: P<0.05 で対照群と比較して統計学的に有意差あり

一元配置分散分析と Dunnett の t 検定：体重、体重増加量、摂餌量、臓器重量、胎児体重

Mann-Whitney の二群比較順位和検定：黄体数、着床数、着床前胚死亡率、着床後死亡率、吸収胚数、死亡胎児数、生存胎児数

Fisher の直接確率計算法（多重比較の Bonferroni 修正付き）：一般状態、妊娠率、剖検所見、胎児性比

表 2-1. 胎児の所見

投与群 (mg/kg/day)		対照 (0)	10	50	250
1 群当り雌動物数		27	27	27	27
胎 児 動 物 組 織 内 臓 検 査	検査胎児 (腹) 数:	364(24)	333(23)	364(25)	341(23)
	奇形胎児発生数 (%)	0/364 (0)	1/333 (0.30)	0/364 (0)	1/341 (0.29)
	下顎欠損 <腹平均百分率>	0	0	0	1 (1) 0.31
	臍帯ヘルニア <腹平均百分率>	0	1 (1) 0.29	0	0
	異常胎児発生数 (%)	1/364 (0.27)	1/333 (0.30)	2/364 (0.55)	3/341 (0.88)
	矮小児 <腹平均百分率>	1 (1) 0.26	1 (1) 0.36	2 (1) 0.62	3 (2) 0.89
	変異胎児発生数 (%)	2/364 (0.55)	0/333 (0)	3/364 (0.82)	2/341 (0.59)
	胸部背側血腫	0	0	0	1 (1)
	鼻先の血腫	0	0	1 (1)	0
	胸部脊椎血腫	1 (1)	0	2 (2)	1 (1)
	蒼白	1 (1)	0	0	0
	検査胎児 (腹) 数:	182(24)	165(23)	182(25)	174(23)
	奇形胎児発生数 (%)	2/182 (1.10)	0/165 (0)	0/182 (0)	1/174 (0.57)
	両側腎盂拡張 (中等度) <腹平均百分率>	1 (1) 0.60	0	0	0
	右腎盂拡張 (中等度) <腹平均百分率>	1 (1) 0.60	0	0	1 (1) 0.72
	異常胎児発生数 (%)	0/182 (0)	0/165 (0)	0/182 (0)	0/174 (0)
	変異胎児発生数 (%)	24/182 (13.2)	22/165 (13.3)	18/182 (9.9)	24/174 (13.8)
	第 4 脳室拡張 (中等度)	3 (3)	4 (3)	3(3)	4 (3)
	第 4 脳室拡張 (軽度)	5 (5)	6 (3)	6(6)	0
	側脳室拡張 (軽度)	0	0	0	1 (1)
両側腎盂拡張	1 (1)	0	0	1 (1)	
右腎盂拡張	1 (1)	0	0	2 (2)	
両側尿管蛇行	2 (2)	2 (2)	2 (2)	4 (4)	
両側尿管蛇行 (中等度)	1 (1)	0	0	1 (1)	
左尿管蛇行	1 (1)	4 (2)	0	1 (1)	
右尿管蛇行	2 (2)	0	2 (1)	0	
右尿管蛇行 (中等度)	1 (1)	0	0	1 (1)	
両側尿管拡張	2 (2)	2 (2)	3 (3)	4 (4)	
両側尿管拡張 (中等度)	1 (1)	0	0	1 (1)	
左尿管拡張	1 (1)	2 (2)	0	1 (1)	
左尿管拡張 (中等度)	0	2 (1)	0	0	
右尿管拡張	2 (2)	0	2 (1)	2 (2)	
右尿管拡張 (中等度)	1 (1)	0	0	1 (1)	

統計検定 : Mann-Whitney の二群比較順位和検定で有意差なし

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

表 2-2. 胎児の所見

投与群 (mg/kg/day)		対照 (0)	10	50	250
1 群当り雌動物数		27	27	27	27
胎 児 動 物 査	検査胎児 (腹) 数:	182(24)	168(23)	182(25)	167(23)
	骨 変異胎児発生数 (%)	164/182 (90.1)	157/168 (93.5)	168/182 (92.3)	155/167 (92.8)
	格 仙椎椎体余剰	0	0	0	2 (1)
	第 13 肋骨短小 (両側)	0	1 (1)	0	3 (2)
	肋骨原基余剰 (両側)	1 (1)	0	3 (1)	3 (2)
	検 肋骨原基余剰 (左)	0	0	0	1 (1)
	肋骨原基余剰 (右)	0	0	1 (1)	1 (1)
	第 5 胸骨不完全骨化	137 (24)	134 (23)	135 (25)	130 (23)
	胸骨不完全骨化	2 (2)	2 (2)	6 (4)	5 (3)
	胸骨分節配列不整	5 (4)	4 (4)	2 (2)	10 (9)
	第 5 胸骨分節未骨化	2 (2)	3 (2)	11 (6)	9 (8)
	胸骨分節未骨化	0	2 (2)	0	1 (1)
	胸椎椎体圧潰	14 (8)	10 (8)	14 (9)	9 (7)
	胸椎椎体突出	28 (11)	26 (13)	24 (13)	34 (17)
胸椎椎体分離	3 (3)	1 (1)	3 (3)	7 (7)	

統計検定 : Mann-Whitney の二群比較順位和検定で有意差なし

表 3 骨格検査所見

投与量 (mg/kg)	対照 (0)	10	50	250	背景データ範囲
検査胎児 (腹) 数:	182(24)	168(23)	182(25)	167(23)	
胸骨分節;第 5 胸骨分節未骨化 <腹平均百分率>	2(2) 1.12%	3(2) 1.41%	11(6) 5.49%	9(8) 5.34%	0-9.6%
胸骨分節;配列不整 <腹平均百分率>	5(4) 2.93%	4(4) 2.29%	2(2) 1.11%	10(9) 6.40%	0-7.7%
胸椎;椎体分離 <腹平均百分率>	3(3) 1.50%	1(1) 0.62%	3(3) 1.40%	7(7) 4.18%	1.3-8.2%

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

3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-19)

試験機関： WIL Research Laboratories (米国)

報告書作成年： 1985年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、5.5 か月齢、1 群当り人工授精雌 18 匹

投与期間： 妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間
(1985 年 4 月 2-4 日～4 月 14-16 日)

投与方法： 人工授精日を妊娠 0 日とした。
検体はコーン油を溶媒として調整し、0、10、50 および 250 mg/kg の用量で、
妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間、毎日 1 回 0.5 ml/kg の液量で強制経口投与
した。
対照群の動物には、媒体のコーン油を同様に投与した。

<用量設定根拠> ;

観察・検査項目：

母動物；一般状態および死亡を毎日観察し、体重を妊娠 0、7、10、13、19、24 および 29 日に測定した。体重増加量は、妊娠期間の各測定日間と妊娠 7-19、7-29、19-29 および 0-29 日で算出した。

摂餌量は、妊娠 0-29 日の間毎日測定し、体重測定間隔に合わせて摂餌量計算を行った。

妊娠 29 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、妊娠子宮重量測定、子宮内の生存胎児と死亡胎児の数、吸収胚数（初期と後期）、着床痕数および卵巣の黄体数を調べた。

生存胎児；生存胎児全例を対象として、胎児重量の測定し、外表検査を実施した。

内生殖器で性別を判定し、新鮮解剖法で内臓検査を行った。各腹約半分の胎児は頭中央冠状縫合部切開法で調べ、残り半分の取り外した頭に対して切片法での軟組織検査を行った。全胎児をアルコールで固定後、常法に従って処理し、アリザリンレッド S で染色し、骨格検査を実施した。

試験結果： 概要を後に添付した表 1 および 2 に示す。

母動物；250 mg/kg 群では、母動物 1 匹が妊娠 24 日に死亡し、同群の他の 9 匹が妊娠 18-29 日に流産したため安楽死させた。死亡した 1 例では、剖検所見として腎臓、肝臓および脾臓の蒼白化および軟化、消化管全体にわたる上皮剥脱および赤く固化した肺などが認められ、流産した 9 匹の剖検では、上皮剥脱を伴う胃や小腸の出血および肝臓の蒼白化と軟化が認められた。この用量群での流産の増加は、母動物に対する重篤な毒性の二次的な影響と考えられた。

250 mg/kg 群の大多数の動物に排便と排尿の減少が高頻度で観察され、投与期間の後半で顕著であった。

250mg/kg 群では、投与期間中の体重が著しく低下し、被験物質投与終了後（妊娠 19-29 日）には、この群の体重増加量は対照群よりもかなり大きかった。摂餌量は統計学的に有意に減少した。

10 mg/kg 群では、1 匹が妊娠 23 日に流産したが、背景データでは自然発生の流産は 3-4%の動物にみられること、また 50 mg/kg 群では流産がみられなかったことから、投与に関連するものではないと判断した。

10 および 50 mg/kg 群では、体重および摂餌量に投与の影響はなかった。

黄体数、着床痕数および着床後死亡数などに関しては、投与の影響はみられなかった。

胎児；生存胎児数、胎児体重および胎児の性比に投与の影響はみられなかった。

催奇形性評価については、本試験の最高用量 250mg/kg では、7 腹の 49 匹の胎児での評価であったが、250 mg/kg の用量で催奇形性を示さないと判断された。10 および 50 mg/kg の用量では胎児毒性や発生異常を示さなかった。

10 および 50 mg/kg 群の胎児性比に有意差が認められたが、生物学的変動によるものと考えられた。

外表、軟組織内臓および骨格の奇形学的検査で、異常合計数が溶媒対照に比べて増加しているように見えるが、各試験群間に観察された異常の種類については投与用量依存性がなかった。今回の試験でみられた奇形は、本系統のウサギにおいて稀なものではなく、高い頻度で観察された異常（脊椎骨異常）は対照群においても観察されており、また、今回の試験では、対照群における奇形を示す胎児を有する腹発生率（6.7%、1/15）は、低い頻度であった（背景対照群データでは 21.4%）ため、結果として、一見増加しているように思える被験物質投与群での異常の頻度は催奇形性効果でないと判断した。

骨格変異では、250mg/kg 群で舌弓湾曲の胎児を有する腹の発生率（42.9%、3/7）に統計学的有意差がみられたが、この所見は用いた同系統のウサギでよく観察される変異であること、腹発生率は本試験施設の背景対照群データの範囲内（0.0～57.1%）にあったことから、投与に関連しないものと判断した。

10 および 50 mg/kg 群で 13 番目の未発達肋骨（13 肋骨痕跡）を有する胎児数（10mg/kg 群で 22/15(19.1%)、50mg/kg 群で 20/93(21.5%)）が対照群に比較して増加し、腹発生率（10mg/kg 群で 85.7%、50mg/kg 群で 73.3%）の増加は統計学的に有意であった。しかし、この所見に投与用量依存性がないこと、13 肋骨痕跡の発生率は背景対照群データの範囲内（胎児 0～23.2%、腹 0～82.4%）であったため、投与に関連しないものと判断した。

以上の結果より、検体をウサギの器官形成期、妊娠 7-19 日に投与した場合、母動物では 250mg/kg の用量で摂餌量および体重増加量の低下、排便と排尿減少がみられた。

死亡に関しては、250 mg/kg 群で 1 匹が妊娠 24 日に死亡し、同群の他の 9 匹が妊娠 18-29 日に流産した。流産の増加は、母動物に対する重篤な毒性の二次的な影響と考えられた。胎児に対しては高用量の 250mg/kg でも影響はみられなかった*。

従って、母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 250mg/kg と判断される。最高用量の 250 mg/kg でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された*。

* 食品安全委員会における第 46 回農薬専門調査会幹事会（2008 年 12 月 9 日）で 250mg/kg/日投与群の母動物で死亡、流産等が認められ、生存胎児数の減少がみられたことから、本試験における無毒性量は母動物、胎児ともに 50mg/kg/日と判断された。

結果の概要表：

表 1. 母動物の所見

投与量 (mg/kg)		対照 (0)	10	50	250
1群当り雌動物数		18	18	18	18
死亡雌動物数		0	0	0	1
途中屠殺雌動物数(流産)		0	1	0	9
一般状態	排便と排尿減少	2	8	8	14
体 重		—	影響なし	影響なし	影響なし
体重増加量 (g)	妊娠 7-10 日	-7	28	0	↓↓ -123
	妊娠 10-13 日	81	22	40	↓↓ -96
	妊娠 13-19 日	9	-75	-49	-136
	妊娠 19-24 日	19	40	52	89
	妊娠 24-29 日	-53	12	0	36
	妊娠 7-19 日	83	-25	-9	↓↓ -326
	妊娠 7-29 日	49	54	43	175
摂餌量 (g/動物/日)	妊娠 7-10 日	165	155	161	↓↓ 64
	妊娠 10-13 日	164	143	155	↓↓ 63
	妊娠 13-19 日	126	96	101	90
	妊娠 19-24 日	131	89	134	150
	妊娠 24-29 日	81	89	101	130
	妊娠 7-19 日	145	123	130	↓↓ 77
(g/kg/日)	妊娠 7-29 日	127	108	124	126
	妊娠 7-10 日	42	40	41	↓↓ 22
	妊娠 10-13 日	42	36	39	↓↓ 17
	妊娠 7-19 日	37	31	33	↓↓ 21
剖検所見		—	影響なし	影響なし	影響なし
着床 所見	妊娠雌動物数	16	16	15	16
	流産雌動物数	0	1	0	9
	全同腹児死亡の腹数	1	1	0	0
	生存胎児を得た腹数	15	14	15	7
	黄体数 ^a	11.1	10.7	8.4	11.3
	着床痕数 ^a	7.6	7.9	6.7	7.7
	初期胚死亡数 ^a	0.7	0.2	0.5	0.7
	後期胚死亡数 ^a	0.1	0.1	0.1	0.0
	着床後死亡数 ^a	0.7	0.3	0.5	0.7
	死亡胎児数 ^a	0.0	0.0	0.0	0.0
	生存胎児数 ^a	6.8	7.7	6.2	7.0
	性比 雄 ^a /雌 ^a	4.3/2.5	3.4/4.3	2.9/3.3	4.1/2.9
		—	*	*	有意差なし
	胎児体重(g) ^a	38.4	37.9	41.3	42.0

^a 腹あたりの平均

Dunnett 検定：体重、体重増加量、摂餌量、黄体数、着床痕数、生存胎児数、胎児体重 ↓↓: P<0.01
Mann-Whitney の U 検定：初期胚死亡数、後期胚死亡数、着床後胚死亡数、死亡胎児数
カイ二乗検定：性比 * : P<0.05

表 2. 胎児の所見

奇形を示す胎児数および腹数				
投与量 (mg/kg)	対照 (0)	10	50	250
外表検査胎児(腹)数:	109(15)	115(14)	93(15)	49(7)
短尾	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
手根骨/足根骨湾曲	0(0)	1(1)	1(1)	0(0)
小眼球症/無眼球症	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
軟組織内臓検査胎児(腹)数	109(15)	115(14)	93(15)	49(7)
食道後方大動脈弓	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
骨格検査胎児(腹)数	109(15)	115(14)	93(15)	49(7)
肋骨異常を伴う(伴わない)脊椎骨異常	1(1)	3(3)	2(2)	2(1)
胸骨分節癒合	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)
肋骨異常(癒合)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
合計				
外表奇形胎児(腹)数	0(0)	1(1)	2(2)	1(1)
軟組織奇形胎児(腹)数	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
骨格奇形胎児(腹)数	1(1)	4(3)	3(3)	2(1)
奇形の合計数	1(1)	6(5)	5(5)	3(2)

Fisher の直接確率計算法で有意差なし

変異を示す胎児数および腹数				
投与量 (mg/kg)	対照 (0)	10	50	250
外表検査胎児(腹)数:	109(15)	115(14)	93(15)	49(7)
所見なし				
軟組織内臓検査胎児(腹)数	109(15)	115(14)	93(15)	49(7)
主要血管の変異	8(5)	6(5)	3(3)	3(2)
無/小胆のう	4(3)	1(1)	0(0)	0(0)
骨格検査胎児(腹)数	109(15)	115(14)	93(15)	49(7)
13 肋骨痕跡	6(4)	22(†12)	20(†11)	11(4)
13 肋骨完全	72(14)	45(14)	49(13)	19(4)
仙椎前椎骨数 27	13(7)	7(3)	11(9)	14(3)
第 5/6 胸骨分節未骨化	12(4)	21(9)	6(3)	2(2)
胸骨分節配列不整(軽度/中等度)	2(2)	2(2)	4(3)	1(1)
舌弓湾曲	0(0)	1(1)	2(2)	3(†3)
舌体/舌弓未骨化	0(0)	7(2)	0(0)	4(1)
頸肋(第 7 頸椎)	0(0)	2(2)	0(0)	0(0)
胸骨分節の糸状付着物	1(1)	2(1)	0(0)	0(0)
仙椎前椎骨数 25	0(0)	2(1)	0(0)	1(1)
仙椎前椎骨数 28	0(0)	2(1)	1(1)	0(0)
14 肋骨痕跡	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)

†: P<0.05 で対照群に比し有意差あり(Fisher の直接確率計算法)

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.T-20)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：2000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 P、WP2P *uvrA* 株)を用い、ラット肝から調製した代謝酵素系 (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 DMSO に溶解し、100 ~ 5000 µg/プレート の範囲の 6 濃度で実施した。試験は同じ投与量で 2 回実施し、1 回目はプレート法で、2 回目は S-9 mix 非存在下はプレート法、S-9 mix 存在下はプレインキュベーション法を用いて行った。試験は検体の各濃度について 3 連制としたが、溶媒対照群は 5 連制、陽性対照群は 2 連制で実施した。

[用量設定根拠]；

試験結果： 結果を表 1~2 に示した。

2 回の試験において本検体は S-9 mix の有無に関わらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数の有意で再現性のある増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン (2-AA)、ベンゾ(a)ピレン (BP)、アジ化ナトリウム (NaN₃)、ダウノマイシン (DR)、マイトマイシン (MMC)、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (ENNG) では、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本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は有しないものと判断される。

表 1. 1 回目の試験結果 (プレート法)

S-9 mix の 有無	薬 物	濃度 ($\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型				フレームシフト型		
			WP2P _{uvrA}	WP2P	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO) #	-	212.0	45.2	106.0	9.4	18.2	18.4	
	検 体	100	187.7	52.0	100.0	15.0	15.7	11.0	
		200	188.7	44.7	111.3	9.7	16.3	8.0	
		500	193.0	46.7	108.0	15.0	15.7	6.3	
		1000	159.0	38.3	91.7	12.0	16.7	5.3	
		2500	181.7	48.3	88.0	8.7	17.0	7.7	
		5000	162.3	45.0	96.0	4.7	22.7	6.0	
	陽性対照	($\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$)	ENNG	MMC	NaN ₃	NaN ₃	DR	ICR191	
		0.2	438.5**	127.5**	N/A	N/A	35.0*	N/A	
		0.5	934.5**	209.5**	322.0**	248.0**	34.0**	14.0	
		1.0	1613.0**	277.5**	428.0**	415.5**	136.5**	19.5	
		2.0	N/A	N/A	687.0**	661.5**	N/A	37.0**	
	+	溶媒対照 (DMSO) #	-	199.2	60.2	182.4	22.8	27.8	20.0
		検 体	100	216.7	52.3	166.0	23.7	20.7	22.3
200			266.3**	48.7	166.7	32.0	20.3	18.3	
500			201.7	64.3	169.7	43.0**	28.7	14.0	
1000			192.0	64.3	138.3	22.3	21.3	13.7	
2500			190.3	43.0	122.7	19.0	24.3	11.3	
5000			94.7	28.0	112.7	13.7	40.0*	10.3	
陽性対照		($\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$)	BP	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
		0.2	N/A	N/A	253.5**	N/A	145.5**	N/A	
		0.5	N/A	N/A	297.5**	85.5**	458.0**	38.5**	
		1.0	N/A	N/A	614.5**	113.5**	978.5**	67.0**	
		2.0	591.5**	N/A	N/A	163.0**	N/A	139.0**	
		5.0	951.5**	100.0**	N/A	N/A	N/A	N/A	
		10.0	1166.5**	172.0**	N/A	N/A	N/A	N/A	
20.0	N/A	379.0**	N/A	N/A	N/A	N/A			

統計解析 : Student's t-test, * 0.01 \leq p < 0.05, ** p < 0.01

: DMSO 100 μL

MMC : マイトマイシン

DR : ダウノマイシン

2-AA : 2-アミノアントラセン

N/A : 該当せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

ICR191 : アミノアクリジン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

BP : ベンゾ(a)ピレン

表 2. 2 回目の試験結果

(S-9mix 非存在下：プレート法、S-9mix 存在下：インキュベーション法)

S-9 mix の有無	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)						
			塩基対置換型				フレームシフト型		
			WP2PuvrA	WP2P	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO) #	-	200.8	55.0	141.2	16.6	23.4	12.2	
	検体	100	212.3	54.0	125.0	14.0	26.7	15.0*	
		200	204.3	52.7	137.7	13.0	26.7	14.3	
		500	181.7	53.3	128.7	13.0	15.7	8.3	
		1000	185.7	55.3	133.7	8.7	23.0	11.3	
		2500	206.0	54.7	122.7	9.7	17.3	10.7	
		5000	175.3	51.7	137.3	13.7	17.0	6.7	
	陽性対照	($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	ENNG	MMC	NaN_3	NaN_3	DR	ICR191	
		0.2	335.0**	126.5**	N/A	N/A	47.0**	N/A	
		0.5	723.5**	201.0**	362.5**	245.0**	110.5**	16.5*	
		1.0	1332.5**	281.0**	514.0**	411.0**	287.0**	13.5	
		2.0	N/A	N/A	721.0**	612.0**	N/A	35.0**	
	+	溶媒対照 (DMSO) #	-	208.6	62.0	123.8	18.6	34.0	9.0
		検体	100	168.3	59.0	137.3	15.0	29.0	8.3
200			171.3	70.3	134.7	11.0	26.0	9.0	
500			168.0	65.0	123.0	14.3	30.0	9.7	
1000			195.0	48.3	131.0	15.7	28.0	10.7	
2500			152.0	28.7	122.3	11.3	28.7	11.3	
5000			143.7	31.0	114.0	14.3	33.3	6.3	
陽性対照		($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	BP	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
		0.2	N/A	N/A	239.0**	N/A	319.5**	N/A	
		0.5	N/A	N/A	422.5**	95.5**	709.5**	28.0**	
		1.0	N/A	N/A	676.0**	187.5**	1533.0**	51.0**	
		2.0	525.0**	N/A	N/A	286.0**	N/A	237.0**	
		5.0	817.0**	107.5**	N/A	N/A	N/A	N/A	
		10.0	797.5**	112.5**	N/A	N/A	N/A	N/A	
	20.0	N/A	116.0**	N/A	N/A	N/A	N/A		

統計解析：Student's t-test, * 0.01 \leq p < 0.05, ** p < 0.01

: DMSO 100 μL

MMC : マイトマイシン

DR : ダウノマイシン

2-AA : 2-アミノアントラセン

N/A : 該当せず

NaN_3 : アジ化ナトリウム

ICR191 : アミノアクリジン

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

BP : ベンゾ(a)ピレン

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。

2) マウスリンホーマー細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (資料 No.T-21)

試験機関: Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験方法: マウスの L5178Y TK^{+/+}リンホーマー細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における 5-トリフルオロチミジン耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

検体の処理時間は 4 時間 (37°C)、発現時間は 48 時間とした。

[用量設定根拠];

陽性対照として、代謝活性化系非存在下ではエチルメタンサルホネート (EMS)、存在下ではベンゾ(a)ピレン (BP) 処理群を、溶媒対照として DMSO 処理群を設けた。

試験結果: 結果を表 1 に示した。

検体は S-9 mix の存在下および非存在下で、散発的に突然変異コロニーの発現頻度の有意な増加がみられた。しかし、増加数は溶媒対照群の値の 2 倍以下であり、濃度依存的ではなく、再現性がみられなかった。従って、これらの変化は生物学的に意味のある影響ではないと考えられた。

一方、陽性対照では突然変異コロニーの顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、マウスのリンホーマー L5178Y 細胞の *tk* 座に対して突然変異誘発性を有さないものと判断される。

表 1. 試験結果

	S9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	細胞生存率 (%)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-4}$)
1 回 目 の 試 験	-	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.7
		検 体	3.1	35	0.5
			6.3	69	2.6
			12.5	47	3.0*
			25	12	1.5
			50	4	a
			100	0	a
	陽性対照 (EMS)	500	22	5.6*	
	+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.8
		検 体	3.1	79	1.6
			6.3	47	3.1
			12.5	11	1.3
			25	4	a
			50	0	a
100			1	a	
陽性対照 (BP)	1	98	5.9**		
2 回 目 の 試 験	-	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.2
		検 体	10	100	1.5
			20	71	1.4
			30	65	2.0*
			40	3	a
			50	0	a
			60	b	b
			80	b	b
			100	b	b
	陽性対照 (EMS)	500	48	9.1**	
	+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.8
		検 体	0.5	116	2.1
			1	95	1.9
			2	88	2.3
			5	50	2.3
			10	31	1.8
			20	1	a
			30	b	b
40			b	b	
陽性対照 (BP)	1	19	13.1**		

a : 毒性が強かったためカウントしなかった

b : 毒性が強かったためプレートを作成しなかった

EMS : エチルメタンスホネート、BP : ベンゾ(a)ピレン

統計処理 : ロジット回帰モデル (片側検定) * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

表 1. 試験結果 (続き)

	S9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	細胞生存率 (%)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-4}$)
3 回 目 の 試 験	-	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	2.0
		検 体	10	208	1.2
			20	220	1.1
			30	226	0.9
			35	93	2.4
			40	84	3.1*
			45	82	2.6
			50	38	2.9
		陽性対照 (EMS)	500	68	6.2*
	+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.4
		検 体	0.5	100	1.9
			1	83	1.4
			2	80	1.7
			4	120	1.4
			6	64	1.8
			8	61	1.3
			10	47	1.7
			15	25	2.5*
			20	3	a
25	0	a			
陽性対照 (BP)	1	68	6.3**		

a : 毒性が強かったためカウントしなかった

EMS : エチルメタンスホネート、BP : ベンゾ(a)ピレン

統計処理 : ロジット回帰モデル (片側検定) * $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$

3) マウスリンホーマー細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (資料 No.T-22)

試験機関：Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)

報告書作成年：1985年

検体の純度： %

試験方法：マウスの L5178Y TK^{+/+}リンホーマー細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における 5-トリフルオロチミジン (TFT) 耐性突然変異誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、0.01~0.03 μ L/mL の 5 用量で試験を行った。陽性対照として、S-9 非存在下ではエチルメタンサルホネート (EMS)、存在下では N-ニトロソジメチルアミン (DMN) 処理群を、溶媒対照として DMSO 処理群を設けた。

検体の処理時間は 4 時間 (37 $^{\circ}$ C)、発現時間は 48 時間とした。

その後、TFT を添加した培地または TFT 非添加の培地で 9~11 日間培養し、発生したコロニー数を数え、選択培地中の変異コロニー数と非選択培地中の生存コロニー数から突然変異発現頻度を算出した。また、細胞毒性について、対照群に対する増殖率を測定し算出した。

試験は、陽性対照群は 1 連制として、その他の群は 2 連制として 2 回実施した。

[用量設定根拠]；

[陽性判定基準]；

突然変異発現頻度が、溶媒対照群と比較して 2.5 倍以上であり、用量に依存した増加が認められた場合、陽性と判断した。

試験結果：結果を表1に示した。

S-9 mix の非存在下では、突然変異発現頻度の増加は認められなかった。

S-9 mix の存在下では、0.02 μ L/mL 以上の用量において突然変異発現頻度の増加がみられた。しかしながら、突然変異発現頻度が溶媒対照群と比較して2.5倍以上と認められたのは、増殖率が10%以下であった用量においてのみであった^{申請者注}。

一方、陽性対照では突然変異発現頻度の顕著な増加が認められた。

[申請者注]

以上の結果より、本検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、マウスのリンホーマーL5178Y細胞の*tk*座に対して突然変異誘発性を有さないものと判断される。

表 1. 試験結果

	S-9 mix	薬物	濃度 (μL/mL)	変異コロニー数	生存コロニー数	増殖率 ^{a)}	突然変異発現頻度 (×10 ⁻⁶)
1 回目 の 試 験	-	陰性対照 (培地のみ)	-	33	530	99	12
		溶媒対照 (DMSO)	10	35	554	100	12
		検 体	0.010	46	507	55	18
			0.015	38	472	22	16
			0.020	55	451	14	24
			0.025	62	603	8	22
		0.030	60	557	21	21	
	陽性対照 (EMS)	0.500	484	418	41	232	
	+	陰性対照 (培地のみ)	-	36	343	98	21
		溶媒対照 (DMSO)	10	37	380	100	19
		検 体	0.010	46	367	81	25
			0.015	58	381	63	30
			0.020	58	268	23	43
			0.025	69	272	10	51
0.030		51	250	6	42		
陽性対照 (DMN)	0.03	75	126	17	119		
2 回目 の 試 験	-	陰性対照 (培地のみ)	-	95	633	115	30
		溶媒対照 (DMSO)	10	76	631	100	24
		検 体	0.010	84	641	84	27
			0.015	80	595	64	28
			0.020	74	586	50	25
			0.025	55	617	34	18
		0.030	86	612	19	28	
	陽性対照 (EMS)	0.400	709	353	26	402	
	+	陰性対照 (培地のみ)	-	69	533	84	26
		溶媒対照 (DMSO)	10	101	651	100	31
		検 体	0.010	101	541	67	38
			0.015	100	474	44	42
			0.020	118	608	29	39
			0.025	189	581	13	65
0.030		144	353	3	82		
陽性対照 (DMN)	0.030	357	377	36	189		

表中の数値は平均値

a) 溶媒対照群に対する変動率

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

4) ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No.T-23)

試験機関：ICI Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1990 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験方法：健康なドナー男女各 1 名（ドナー1 男性、ドナー2 女性）から採取した末梢血リンパ球（両ドナーとも、末梢血リンパ球の染色体損傷発生率が低値であることを確認している）を用い、代謝活性化系（S9-mix）の存在下および非存在下によって染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。陽性対照を除き、2 反復で試験した。陽性対照として S9-mix 存在下ではシクロホスファミドおよび非存在下ではマイトマイシン C を用いた。

[用量設定根拠]；

[細胞増殖抑制試験（分裂指数の測定）]；

ヒトリンパ球を 44 時間培養した後に検体、DMSO（溶媒対照）、陽性対照溶液をそれぞれ処理した。処理時間は 3 時間とし、37℃でインキュベーションした。サンプリングは培養開始 72 時間目とした。培養当たり、1000 個の細胞を観察し、分裂中期の細胞を計測し、細胞分裂指数を算出した。

[染色体異常]；

各培養当たり 100 個、ドナー当たり 200 個の分裂中期像について観察を行った（陽性対照は 100 個）。

試験結果：結果を表 1 に示した。

[細胞増殖抑制試験（分裂指数の測定）]；

S9-mix 存在下および非存在下ともに溶媒対照群と比較して平均分裂指数の減少が認められた。S9-mix 存在下の 40 µg/ml の検体処理培養において、ドナー 1

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

で約 55%、ドナー2 で 62%の低下が、また、S9-mix 存在下の 80 µg/ml では、ドナー1 で約 45%、ドナー2 で 42%の低下が認められた。

[染色体異常]；

溶媒対照値と比較して、試験した濃度、両ドナー、S9-mix の存在・非存在に関係なく、染色体異常を示す分裂中期細胞出現頻度には統計学的もしくは生物学的に有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C およびシクロホスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞出現頻度に明らかな増加が認められた。

以上の結果より、本検体は代謝活性化系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た。

表 1. 染色体異常試験結果

ドナー	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	処理時間	標本作製時間	観察細胞数	S9 mix	分裂指数	染色体異常を有する細胞数						1細胞当たりの異常数 (-g)	異常細胞の平均百分率 (-g)
								ギャップ	切断	断片	複合	交換	その他		
1	溶媒対照 ^a	—	3	72	200	—	6.5	10	1	1	0	0	0	0.010	1.00
	検 体	10					6.4	4	2	0	0	0	0	0.010	1.00
		20					6.4	6	0	0	0	0	0	0.000	0.00
		40					2.9	6	1	1	0	0	0	0.010	1.00
	陽性対照 ^b	1.0			100		1.6	10	64	13	0	6	25	1.730	76.00**
2	溶媒対照 ^a	—	3	72	200	—	6.5	4	1	1	0	0	0	0.010	1.00
	検 体	10					7.6	13	0	3	0	0	0	0.015	1.50
		20					6.7	7	1	0	0	0	0	0.005	0.50
		40					2.5	7	1	0	0	0	0	0.005	0.50
	陽性対照 ^b	1.0			100		3.0	25	54	29	0	3	20	1.560	74.00**
1	溶媒対照 ^a	—	3	72	200	+	5.9	1	0	0	0	0	0	0.000	0.00
	検 体	10					6.5	1	0	1	0	0	0	0.005	0.50
		40					5.7	1	0	0	0	0	0	0.000	0.00
		80					3.2	1	0	0	0	0	0	0.000	0.00
	陽性対照 ^c	50			100		4.1	3	10	10	0	0	3	0.300	20.00**
2	溶媒対照 ^a	—	3	72	200	+	7.1	1	0	0	0	0	0	0.000	0.00
	検 体	10					6.0	2	0	0	0	0	0	0.000	0.00
		40					6.8	0	1	1	0	0	0	0.010	1.00
		80					4.1	1	0	0	0	0	0	0.000	0.00
	陽性対照 ^c	50			100		4.4	1	14	10	0	0	4	0.320	23.00**

a: 溶媒対照として DMSO を用いた。

b: 陽性対照としてマイトマイシン C を用いた。

c: 陽性対照としてシクロホスファミドを用いた。

-g: ギャップを含まない。

統計処理: Fisher 正確検定 ** p < 0.01

5) マウスを用いた小核試験

(資料 No.T-24)

試験機関 : Stauffer Chemical Co. Environmental Health Center (米国)

報告書作成年 : 1985 年

[GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : CD-1 系雌雄マウス、1 群雌雄各 5 匹/骨髄採取時期

試験開始時体重 ; 約 24~30 g、6~7 週齢

試験方法 : コーン油を溶媒とし、雄には 0、1500、2000 および 2500 mg/kg、雌には 0、1000、1500 および 2000 mg/kg の投与レベルで、強制的に 1 回経口投与した (投与容量は 0.5 ml/動物)。なお、陰性 (媒体) 対照群にはコーン油を同様に投与した。投与 24、48、72 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髄を採取して骨髄塗沫標本を作製した。メタノール固定後ギムザ染色を施した。シクロホスファミドを投与した陽性対照群は、48 時間後に骨髄塗沫標本を作製した。各標本について、細胞毒性を調べるために 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した後、引き続き 1000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。

[用量設定根拠];

結果 : 骨髄塗沫標本の観察結果を次頁以下の表 (表 1-雄、表 2-雌) に示した。小核試験中に 2000 mg/kg 以上の雌雄で死亡したものがみられたが、各標本採取時間での評価に少なくとも 3 匹が確保できるように予め用意した追加動物を代用した。雌雄いずれの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から本試験条件下において、本検体はマウス骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

表 1. 雄の観察結果

採取時間 (hrs)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察動物数	観察細胞数	小核数	MNPCE/PCE % (平均値)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値)
24	陰性対照 (コーン油)	0	5	5000	4	0.08	13.4
	検 体	1500	5	5000	10	0.20	25.0
		2000	5	5000	3	0.06	20.5
		2500	4	4000	7	0.18	20.4
48	陰性対照 (コーン油)	0	5	5000	3	0.06	16.5
	検 体	1500	5	5000	7	0.14	20.9
		2000	5	5000	0	0.00	23.2
		2500	5	5000	7	0.14	28.9
	陽性対照 (CPA)	100	5	7500	37**	0.49**	7.5
		150	5	7500	67**	0.89**	7.1
72	陰性対照 (コーン油)	0	5	5000	2	0.04	28.6
	検 体	1500	5	5000	0	0.00	39.8
		2000	5	5000	4	0.08	35.2
		2500	3	3000	1	0.02	28.3

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球数

CPA : シクロホスファミド

**Kastenbaum-Bowman の数表による検定 : P<0.01

表 2. 雌の観察結果

採取時間 (hrs)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察動物数	観察細胞数	小核数	MNPCE/PCE % (平均値)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値)
24	陰性対照 (コーン油)	0	5	5000	3	0.06	32.2
	検 体	1000	5	5000	1	0.02	35.4
		1500	5	5000	2	0.04	35.4
		2000	4	4000	1	0.03	35.6
48	陰性対照 (コーン油)	0	5	5000	10	0.20	16.8
	検 体	1000	5	5000	3	0.06	20.2
		1500	5	5000	2	0.04	21.0
		2000	5	5000	2	0.04	19.4
	陽性対照 (CPA)	150	5	6500	39**	0.60**	5.7
		200	5	5499	47**	0.85**	3.3
72	陰性対照 (コーン油)	0	5	5000	1	0.02	36.1
	検 体	1000	5	5000	0	0.00	29.6
		1500	5	5000	2	0.04	30.5
		2000	5	5000	1	0.02	32.6

PCE : 多染性赤血球数

NCE : 正染性赤血球数

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球数

CPA : シクロホスファミド

**Kastenbaum-Bowman の数表による検定 : P<0.01

6) HeLa S3 細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

(資料 No.T-25)

試験機関 : Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年 : 1987 年

[GLP 対応]

検体純度 : %

試験方法 : ヒト子宮頸癌に由来する HeLa S3 細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィーで検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、0.05~102.4 µg/mL の範囲の 12 濃度で 2 回実施した。溶媒対照群には DMSO を、陽性対照群には 4-ニトロキノリン-1-オキサイド (S9-mix 非存在下) および 2-アミノアントラセン (S9-mix 存在下) を同様に処理した。

培養により細胞をカバーグラスに付着させた後、³H-チミジン (³HTdR) を加え、必要に応じて S9-mix を加えた。次に検体、DMSO または、陽性対照物質を加え、3 時間培養した。その後、洗浄、固定および染色を行い、オートラジオグラフ標本を作製した。

各群ともに、S 期を除く 100 個の細胞を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (³HTdR の取込み) の誘導を核当りの正味核粒子数で評価した。

[陽性判定基準]

溶媒対照群と比較して、検体処理群の 100 個の核当りの銀粒子数に統計学的有意な増加が認められ、更に、再現性も認められた場合に陽性と判断した。

試験結果 : 結果を表 1 および表 2 に示す。

S9-mix 非存在下では、1 回目の試験において、0.05 および 0.2 µg/mL 処理群の総核粒子数に有意な増加がみられたが、正味核粒子数に有意差は認められなかった。2 回目の試験では、いずれの濃度でも統計学的有意差は認められなかった。

S9-mix 存在下では、1 回目の試験において、いずれの濃度でも統計学的有意差は認められなかったが、2 回目の試験では 0.8 µg/mL 処理群で総核粒子数に統計学的有意な高値が認められ、0.2 および 0.8 µg/mL 処理群では、統計学的に有意な正味核粒子数の増加が認められた。しかしながら、いずれも再現性が見られておらず、また、濃度との関連性がみられないことから、投与の影響では無いものと考えられた。

以上の結果より、本検体は代謝活性化系を含む本試験条件下において、DNA 損傷誘発性は有しないものと判断された。

表 1. 試験結果 (1回目)

S9-mixの有無	薬物	濃度 (µg/mL)	総核粒子数 ^{a)}	正味核粒子数 ^{a)b)}	正味核粒子数が3以上の細胞の割合 ^{a)} (%)
-	溶媒対照 (DMSO)	—	134	8	1.3
	検体	0.05	169*	11	2.5
		0.1	136	-8	0.5
		0.2	162*	15	1.5
		0.4	124	12	2.0
		0.8	137	16	3.0
		1.6	154	7	2.0
		3.2	129	12	0.5
		6.4	108	3	1.0
		12.8	98	24	1.5
		25.6	— c),d)	—	—
	51.2	— c),d),e)	—	—	
	102.4	— e)	—	—	
	陽性対照 (4NQO)	0.02	1508***	1378***	99.5
		0.04	2347***	2197***	100.0
0.08		2607***	2465***	100.0	
0.16		2743***	2576***	100.0	
0.32		2799***	2662***	100.0	
+	溶媒対照 (DMSO)	—	131	-10	1.2
	検体	0.05	129	3	1.5
		0.1	108	-52	0.5
		0.2	113	-6	1.0
		0.4	135	5	0.5
		0.8	122	6	0.5
		1.6	114	-28	1.5
		3.2	95	-44	0.5
		6.4	108	-19	0.0
		12.8	113	-18	1.0
		25.6	97	16	0.5
	51.2	— c),d)	—	—	
	102.4	— c),d)	—	—	
	陽性対照 (2AA)	2.5	160	37*	3.0
		5.0	276***	159***	14.0
		10.0	350***	246***	17.0
		20.0	304***	201***	18.5
		40.0	315***	202***	12.5

数値は2反復の平均値

統計解析: 片側分散分析 (*: P<0.05, ***: P<0.001)

4NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキサイド、2AA: 2-アミノアントラセン

a): 100個の核または細胞質当たりの粒子数

b): 正味核粒子数 = 総核粒子数 - 細胞質粒子数

c): 顕著なS期細胞の³HTdR取り込み阻害がみられた。

d): 一部の細胞がカバーガラスから剥脱

e): 全ての細胞がカバーガラスから剥脱

表 2. 試験結果 (2 回目)

S9-mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	総核粒子数 ^{a)}	正味核粒子数 ^{a)b)}	正味核粒子数が 3 以上の 細胞の割合 ^{a)} (%)
-	溶媒対照 (DMSO)	—	121	1	1.7
	検体	0.05	101	9	1.5
		0.1	104	-9	0.5
		0.2	123	26	2.0
		0.4	120	-3	1.5
		0.8	102	-8	0.5
		1.6	108	5	0.5
		3.2	98	-15	1.0
		6.4	96	4	1.5
		12.8	106	12	0.5
		25.6	104 ^{c),e)}	14	2.0
	51.2	— ^{d),e),f)}	—	—	
	102.4	— ^{f)}	—	—	
	陽性対照 (4NQO)	0.02	1413***	1248***	97.5
		0.04	2197***	2047***	100.0
0.08		2749***	2627***	100.0	
0.16		3660***	3454***	100.0	
0.32		3435***	3327***	100.0	
+	溶媒対照 (DMSO)	—	117	-16	1.7
	検体	0.05	129	-26	2.0
		0.1	136	9	1.5
		0.2	128	16*	1.5
		0.4	124	-6	3.0
		0.8	153*	19*	2.0
		1.6	100	-11	3.0
		3.2	123	-32	2.0
		6.4	124	8	4.0
		12.8	130	-11	2.5
		25.6	112	-12	0.5
		51.2	91	-14	1.0
	102.4	68 ^{c),d),e)}	-17 ^{g)}	0 ^{d)}	
	陽性対照 (2AA)	2.5	267*	117*	12.5
		5.0	580***	422***	36.5
		10.0	601***	444***	40.0
		20.0	660***	513***	51.5
		40.0	702***	580***	50.5

数値は 2 反復の平均値

統計解析：片側分散分析 (*: $P < 0.05$, ***: $P < 0.001$)

4NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキサイド, 2AA: 2-アミノアントラセン

- a): 100 個の核または細胞質当たりの粒子数
- b): 正味核粒子数 = 総核粒子数 - 細胞質粒子数
- c): 軽度な S 期細胞の ³HTdR 取り込み阻害がみられた。
- d): 顕著な S 期細胞の ³HTdR 取り込み阻害がみられた。
- e): 一部の細胞がカバーガラスから剥脱
- f): 全ての細胞がカバーガラスから剥脱
- g): 1 培養の結果のみ。平均値は算出できず。

(14) 生体機能への影響

プロスルホカルブにおける薬理試験

(資料 No.T-26)

試験機関：Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：2006 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

1) ラットの中樞神経系に対する作用

供試動物：Wistar 系雄ラット (Alpk:AP₀SD)、6 週齢、体重 188~233g、1 群 5 匹

投与方法：コーン油を溶媒として検体を調製し、0、40、200 および 850 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

投与直後、投与 0.5、1、2、4 および 24 時間後に Irwin スクリーニング/機能観察バッテリー (FOB)、一般状態の観察、直腸体温を観察した。体重は投与前と試験終了時に測定した。

結果：下表に結果をまとめた。

850 mg/kg 投与で直腸体温低下および全身毒性の徴候 (活動低下、円背位、脊柱の上方への湾曲) が認められた。

体重については、200 mg/kg 以上の投与で体重が減少し、200mg/kg 投与では対照群および投与前値に比べて 5% ($p < 0.05$)、850mg/kg 投与では対照群および投与前値に比べて 6~7% ($p < 0.01$) の低下を示した。

投与量 (mg/kg)	結 果			
	体 重	一般状態	直腸体温	Irwin / FOB
40	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
200	5%低下	影響なし	影響なし	影響なし
850	6~7%の低下	影響なし	2時間：低下 ($p < 0.05$) 4時間：低下 ($p < 0.01$)	投与 2~4 時間：下痢の徴候 (1 例) 投与 24 時間後：活動低下、円背位、脊柱の上方湾曲 (1 例)

統計解析：Student's t-test

2) ラットの呼吸器系に対する作用

供試動物：Wistar 系雄ラット (Alpk:AP₀SD)、6 週齢、体重 197~238g、1 群 6 匹

投与方法：コーン油を溶媒として検体を調製し、0、40、200 および 850 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

なお、既知陽性化合物としてテオフィリンを 1.0%メチルセルロース水溶液に懸濁して 30mg/kg を投与した。

投与約 30 分前から投与後 4 時間後まで、覚醒ラットから連続的に全身プレチスモグラフィデータを収集した。収集したデータから、EMKA DataAnalyst を用いて、投与前は約 1 分間の平均値として、投与後は 15 分間隔で約 5 分間の平均値として呼吸速度（分あたりの呼吸数）、1 回換気量（mL）を求めた。毎分換気量は呼吸速度と 1 回換気量の積として算出した。

結果：下表に結果をまとめた。

覚醒ラット雄は、850mg/kg 投与で投与に関連した 1 回換気量が増加し、これは毎分換気量の増加を伴ったものであった。

一方、テオフィリンは呼吸速度および毎分換気量を顕著に増加させ、本試験系の妥当性が確認された。

投 与 量 (mg/kg)	結 果		
	呼吸速度	1 回換気量	毎分換気量
40	影響なし	影響なし	影響なし
200	影響なし	影響なし	影響なし
850	有意な増加： 投与 1 時間 45 分後のみ 140%増加 (p<0.05)	有意な増加： 投与 30 分後に 123%増加 (p<0.01) および 1 時間 15 分 後以降 122 ~ 145%増加 (p<0.01) ピークに達したのは投与 1 時 間 45 分後および 2 時間 45 分後 であった。	有意な増加： 投与 1 時間 15 分後～2 時 間 15 分後まで 142～ 183%増加 (p<0.05)
テオフィリン	有意な増加： 投与 15 分後から 4 時間 後まで 115～293%増加 (p<0.05)	影響なし	有意な増加： 投与 15 分後から 4 時間後 まで 136～300%増加 (p<0.05)

統計解析：Student's t-test
変動率 (%) は対照群に対する値で示した

3) イヌの循環器系に対する作用

供試動物：ビーグル犬（雄）4 匹、体重 10.1～12.8kg、1 群 4 匹

用量設定根拠：

投与方法：覚醒下テレメトリー装着のイヌに、検体を 0、20、200 および 2000 mg/kg の用量で

ゼラチンカプセルにて単回経口投与した。試験は4例のイヌに下表に示した増量試験計画に従って、各投与用量を投与した。

試験日	1	4	8	11
投与量	0 mg/kg	20 mg/kg	200 mg/kg	2000 mg/kg

投与前約30分および投与後6時間にわたり動脈血圧および心電図を連続的に測定したのち、投与前（投与約15分前）および投与後約1、2、3、4、5および6時間後の動脈血圧（収縮期および拡張期、平均）、心拍数ならびにRR、PR、QT、QTcおよびQTcV間隔およびQRS継続時間について評価した。

結果：下表に結果をまとめた。

心拍数は200および2000mg/kgの用量で投与後4時間に对照群と比べて有意に増加し、これと同じ時期にRRおよびPR間隔の有意な短縮がみられた。

動脈血圧(収縮期、拡張期及び平均)、QT、QTcV及びQTc間隔、QRS時間あるいは心電図(波形/リズム)に投与に関連した影響は認められなかった。

投与量 (mg/kg)	結果		
	心拍数	動脈血圧	心電図
20	影響なし	影響なし	影響なし
200	有意な増加： 投与後4時間に152%増加 ($p < 0.01$)	影響なし	RRおよびPR間隔の有意な短縮： RR間隔は27%、PR間隔は12%短縮 ($p < 0.01$)
2000	有意な増加： 投与後4時間に144%増加 ($p < 0.01$)	影響なし	RRおよびPR間隔の有意な短縮： RR間隔は26%、PR間隔は13%短縮 ($p < 0.01$)

統計解析：Student's t-test
変動率(%)は对照群に対する値で示した

4) 腎機能に及ぼす影響 (尿量、尿中電解質排泄能に及ぼす影響)

供試動物：Wistar系雄ラット (Alpk:AP₁SD)、6週齢、体重117~148g、1群6匹

投与方法：コーン油を溶媒として検体を調製し、0、40、200および850mg/kgの用量で単回経口投与した。投与液量は10mL/kgとした。

動物は投与前約10時間絶食させ、投与の5分前に生理食塩水を25mL/kg経口投与した。

投与直後に採尿ケージに入れ、投与後18時間にわたり尿を採取し、尿量、尿pH、

ナトリウム、カリウムおよびクレアチニンを測定した。

結 果 : 尿量は、850mg/kg 投与で有意に増加し、200mg/kg 投与では統計学的に有意差はないものの増加した。尿中ナトリウム濃度は、いずれの用量においても絶対値には影響がみられなかったが、尿量に対して調整したナトリウム濃度（補正值）は200および850mg/kg 投与で有意な増加を示した。

クレアチニンおよびカリウムは、850mg/kg 投与で低下したが、これは尿量が増加したことに伴うものであった。尿量に対して調整したところクレアチニンおよびカリウム濃度は対照群値と差はなかった。

投 与 量 (mg/kg)		結 果		
		40	200	850
尿 量		影響なし	155%増加	202%増加 (p<0.05)
尿 pH		影響なし	影響なし	影響なし
クレアチニン	絶対値	影響なし	影響なし	41%低下 (p<0.01)
	補正相対値	影響なし	影響なし	影響なし
ナトリウム	絶対値	影響なし	影響なし	影響なし
	補正值	影響なし	133%増加 (p<0.05)	197%増加 (p<0.01)
カリウム	絶対値	影響なし	影響なし	42%低下 (p<0.01)
	補正值	影響なし	影響なし	影響なし

統計解析：Student's t-test

変動率 (%) は対照群に対する値で示した

これらのことから、検体は 850mg/kg の用量で、直腸体温低下、全身毒性の徴候（活動低下、円背位、脊柱の上方湾曲）、換気量および毎分換気量の増加、尿量増加とナトリウム排泄の増加、200mg/kg の用量で尿量増加とナトリウム排泄の増加が認められた。

循環器系への影響としては、200 および 2000mg/kg の用量で心拍数が増加し、これに伴って RR および PR 間隔の短縮がみられた。しかし動脈血圧(収縮期、拡張期及び平均)、QT、QTcV および QTc 間隔、QRS 時間あるいは心電図（波形/リズム）には投与の影響は認められなかった。

「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	経口 (コーン油)	0、40、 200、850	雄 5	850	-	影響なし
		0、40、 200、850	雄 5	200	850	投与2~4時間に下痢(1例)、投与24時間後に活動低下、円背位、脊柱の上方湾曲(1例)が観察された。
		0、40、 200、850	雄 5	200	850	2 および 4 時間時の観察で体温が低下した。
呼吸器系	経口 (コーン油)	0、40、 200、850	雄 6	200	850	1 回換気量が投与30分後および1時間15分後以降の増加し、毎分換気量は1時間15分~2時間15分後に増加した。
循環器系	経口 (コーン油)	0、20、 200、2000	雄 4	20	200	投与4時間後に心拍数が増加し、RR および PR 間隔が短縮した。
腎機能	経口 (コーン油)	0、40、 200、850	雄 6	40	200	尿量増加とナトリウム排泄が増加した。

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。

(15)

1)

(資料 No.T-27)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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。

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。

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。

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。

2)

(資料 No.T-28)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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。

3)

(資料 No.T-29)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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。

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。

(16)

(資料 No.T-30)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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。

2. 原体中混在物

以下に示す原体中混在物について、ラットにおける急性経口毒性試験および変異原性試験を実施した。

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。

(1) 急性経口毒性試験

(資料 No.T-31)

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

(2) 変異原性試験

(資料 No.T-32)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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。

(資料 No.T-33)

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。

3. 製 剤

(1) 急性毒性

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.TF-01)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度：78.4%乳剤

[組成] プロスルホカルブ原体； 78.4 %
有機溶剤、界面活性剤等； 21.6 %

試験動物：Wistar系ラット (Alpk:AP_fSD)、約8~12週齢、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄 315~344g、雌 186~241g

観察期間：14日間

試験方法：用量設定試験において死亡がみられなかったため、一晚絶食させた動物に未希釈の検体を限界用量 2000mg/kg で強制単回経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は投与前日の絶食前、投与直前、投与後7日および14日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	投与後 24 時間以内 投与後 3 日までに消失	投与後 24 時間以内 投与後 6 日までに消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

死亡例はなかった。全身性の毒性症状（軽度）がほとんどの動物で認められ、雌雄で流涙、流涎、脊椎の湾曲、活動性低下が、雌でつま先歩行、わき腹部の痩せ、被毛尿着色（乾燥）、口周囲の汚れが観察された。雄は投与後3日までに、また、雌は投与後6日までに完全に回復した。

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。

体重変化として、投与後7日～14日に雌1例において体重の減少がみられた。
肉眼的病理検査には、異常所見は認められなかった。

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.TF-02)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度：78.4%乳剤

[組成] プロスルホカルブ原体； 78.4 %
 有機溶剤、界面活性剤等； 21.6 %

試験動物：Wistar 系ラット (Alpk:AP_fSD)、約 8~12 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時体重；雄 356~393g、雌 229~247g

観察期間：14 日間

投与方法：未希釈の検体を刈毛した背部皮膚に 24 時間閉塞貼付した。貼付終了後、塗布部位を清拭した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与直前、投与後 7 および 14 日に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法 性別	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	4000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>4000	
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および 消失時期	投与翌日から開始 投与後 14 日に消失	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4000	

死亡例および中毒症状は観察されず、剖検所見にも投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化については、雌 1 例を除き、投与当日~投与後 7 日に全動物において体重が減少した。雌 2 例では投与後 7~14 日にも体重の減少が継続したが、その他の動物ではこの期間中に体重が増加した。

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。

適用部位の皮膚所見として、全動物で軽度な皮膚刺激性反応が認められたが、試験終了までに完全に回復した。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.TF-03)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度：78.4%乳剤

[組成]	プロスルホカルブ原体；	78.4%
	有機溶剤、界面活性剤等；	21.6%

試験動物：New Zealand White 種ウサギ、若齢成獣、雌 3 匹

試験開始時体重；2338～2550 g

観察期間：21 日間

投与方法：検体 0.5mL を剃毛した動物の左腹側部の皮膚 (2.5×2.5cm) に貼付した。貼付時間は 4 時間とした。

観察項目：検体除去後約 1 時間、1、2、3、4、7、10、14、17 および 21 日に、適用部位の刺激性変化 (紅斑と浮腫) を観察し、Draize 法に従って採点した。7 日後の観察で刺激性変化が全例で消失したため、10 日後は 2 例、14～21 日後は 1 例について観察を行った。

結果：観察した刺激性の採点は表 1 のとおりである。

ごく軽度の紅斑 (1 例) あるいは明瞭な紅斑 (2 例) が認められた。また、すべての動物で軽度または中等度の浮腫が認められた。これらの刺激性変化は適用後 7 日までに消失した。

その他の刺激性の徴候として、落屑 (2 例)、硬化、痂皮形成、肥厚および皸 (1 例) が認められた。これらの刺激性の徴候は適用後 10 日までに回復したが、1 例では落屑が試験 21 日まで持続した。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を誘発するものと判断される。

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

表 1. 評価結果

動物 番号	項 目	最高 評点	適用後時間									
			1時間	1日	2日	3日	4日	7日	10日	14日	17日	21日
6F	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
	浮 腫	4	2	3	3	3	2	0	0	0	0	0
7F	紅斑・痂皮	4	2	2	2	2	0	0	0	—	—	—
	浮 腫	4	2	2	2	2	0	0	0	—	—	—
8F	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0	0	—	—	—	—
	浮 腫	4	2	2	2	3	2	0	—	—	—	—
合計	紅斑・痂皮	12	5	5	5	5	2	0	0	0	0	0
	浮 腫	12	6	7	7	8	4	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.7	1.7	1.7	1.7	0.7	0	0	0	0	0
	浮 腫	4	2.0	2.3	2.3	2.7	1.3	0	0	0	0	0

—：観察しなかった

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.TF-04)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度：78.4%乳剤

[組成]	プロスルホカルブ原体；	78.4%
	有機溶剤、界面活性剤等；	21.6%

試験動物：New Zealand White 種ウサギ、若齢成獣、雄1匹 雌2匹

試験開始時体重；2666～2927g

観察期間：7日間

投与方法：検体 0.1 mL 左眼に適用した。右眼は無処置対照とした。

観察項目：適用後約1時間、1日、2日、3日、4日および7日に、Draize 法に従い、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。なお、7日後の観察は4日後に反応が消失しなかった1例についてのみ行った。刺激性および評価は Kay and Calandra の変法に従い分類した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は表1のとおりである。

全動物で最長72時間にわたりごく軽度または軽度の角膜混濁、ごく軽度の虹彩炎が認められた。結膜の影響としては、最長4日間にわたりごく軽度～重度の発赤、最長72時間にわたりごく軽度または軽度の結膜浮腫、並びにごく軽度～重度の分泌物が認められた。

その他の刺激性徴候として、粘膜またはハーダー腺の分泌物、肥厚、眼瞼の紅斑および巻き込み、角膜表面の不均等、並びに眼窩周囲の皮膚に乾燥分泌物などが認められた。さらに、1例において適用後少なくとも24時間にわたって投与眼が閉鎖し、疼痛を示唆していた。刺激性の徴候は全て、適用後4日または7日までに消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して中等度の刺激性を有すると考えられた。

表 1. 採点結果

項 目			最高 評点	適用後時間および平均評点					
				1時間 ^b	1日	2日	3日	4日	7日
動物番号 16 M	角膜 混濁	程度	4	0	1	2	2	0	0
		面積	4	0	2	2	1	0	0
	虹 彩		2	1	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	1	3	2	2	1	0
		浮腫	4	1	2	1	1	0	0
		分泌物	3	3	1	2	2	0	0
動物番号 69 F	角膜 混濁	程度	4	1	1	1	1	0	—
		面積	4	2	2	2	1	0	—
	虹 彩		2	1	0	0	0	0	—
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	—
		浮腫	4	1	1	1	0	0	—
		分泌物	3	3	2	0	0	0	—
動物番号 70 F	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	0	—
		面積	4	0	1	0	0	0	—
	虹 彩		2	1	0	0	0	0	—
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	—
		浮腫	4	2	1	1	0	0	—
		分泌物	3	3	1	0	0	0	—
合 計 ^a			330	57	58	53	34	2	0
平 均			110	19.0	19.3	17.7	11.3	0.7	0

a : 総合評点 [角膜評点 (混濁程度×混濁範囲) ×5] + [虹彩評点×5] + [結膜評点発赤+浮腫+分泌物] ×2]

b : 雌 1 例について、0.9 時間で評価

— : 観察しなかった

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.TF-05)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度：78.4%乳剤

[組成]	プロスルホカルブ原体；	78.4%
	有機溶剤、界面活性剤等；	21.6%

試験動物：Dunkin Hartley 系白色モルモット、試験開始時体重 263～326 g

感作群雌各 20 匹、非感作群（惹起；雌 10 匹、再惹起；雌 10 匹）

観察期間：48 時間観察

試験方法：Buehler 法を用いた。

[用量設定根拠]；

感 作；未希釈検体 0.4mL をパッチに塗布して剃毛した肩甲骨部に 6 時間閉塞貼付した。同様の感作をさらに 7 および 14 日後にも行い、計 3 回実施した。なお、非感作群には感作群と同様の方法で包帯のみの被覆を行った。

惹 起；最終感作の 14 日後に両腹側部の被毛を剃毛し、0.1-0.2mL をパッチに塗布して未希釈の検体が左側、75%w/v 水溶液が右側になるように閉塞貼付し、貼付 6 時間後にパッチを取り除いた。その結果、刺激性反応により結果の解釈が困難であったため、1 回目の惹起の 7 日後に 50 および 25% w/v 水溶液を用いて再惹起を行った。各動物の両腹側部の被毛を刈り、1 回目の惹起とは異なる部位に貼付した。再惹起には、非感作群として新たな 10 匹からなる 1 群を用いた。

観察項目：感作誘導後 24 時間および感作誘導直前に皮膚反応を観察した。また、惹起段階では

検体除去後 24 および 48 時間に以下の 4 段階の評価基準を用いて紅斑反応を定量し、記録した。

<u>皮膚反応の程度</u>	<u>評点</u>
反応なし	0
軽度の散在性発赤	1
中等度およびびまん性発赤	2
強い紅斑および腫脹	3

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を表 1 に示す。

感作段階においては、感作群の全動物に軽度の皮膚刺激性の徴候が認められた。非感作照群の動物では刺激性の徴候は認められなかった。

未希釈検体および 75%w/v 水溶液による惹起により、感作群ではそれぞれ供試動物の 19/20 例および 11/20 例に、非感作群ではそれぞれ 6/9 例および 2/9 例に軽度の散在性発赤または中等度およびびまん性発赤が認められた。これは刺激性反応を示すものであった。

1 回目の惹起 7 日後に行った 50 および 25%w/v

水溶液による再惹起より、感作群では供試動物のそれぞれ 13/20 例および 4/20 例で軽度の散在性発赤または中等度およびびまん性発赤が認められた。非感作群の動物では、紅斑反応は認められなかった。正味反応率は、50 および 25%w/v 水溶液でそれぞれ 65%および 20%であった。

以上の結果より、検体はモルモットに対して皮膚感作を有すると考えられる。

表 1 評価結果

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
	感作	惹起		24 時間					48 時間						
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
	0	1		2	3	平均	0	1	2	3	平均	24 時間	48 時間		
検 体	未希釈検体	未希釈検体	20	1	15	4	0	1.2	19	1	0	0	0.1	95	5
		75%検体	20	9	10	1	0	0.6	20	0	0	0	0	55	0
		50%検体 ^c	20	7	11	2	0	0.8	10	9	1	0	0.6	65	50
		25%検体 ^c	20	16	4	0	0	0.2	19	1	0	0	0.1	20	5
	未処理 ^a	未希釈検体	9 ^c	3	6	0	0	0.7	9	0	0	0	0	67	0
		75%検体	9 ^c	7	2	0	0	0.2	9	0	0	0	0	22	0
		50%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
		25%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
^b 陽性対照	100%HCA	25%HCA	19 ^d	5	13	1	0	0.8	10	9	0	0	0.5	74	47
	未処理 ^a	25%HCA	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

a: 閉塞包帯のみを処置した

b: 陽性対照は、本試験と最も近い時期に同手順で実施した試験を用いた。陽性対照物質としてヘキシルシナムアルデヒド (HCA) を用いた。溶媒としてコーン油を用いた。

c: 惹起当日に 1 例を安楽死させたため、評価した供試動物数は 9 匹

d: 1 例の途中死亡のため、評価した供試動物数は 19 匹

e: 未希釈および 75%w/v 水溶液による惹起で結果の解釈が困難であったため、1 回目の惹起の 7 日後に 50 および 25%w/v 水溶液により再惹起した。

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。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

プロスルホカルブの代謝試験には以下の標識位置の化合物を用いた。

名称	構造式および標識位置
標識プロスルホカルブ	

[標識位置の選定理由]

<代謝分解試験一覧表>

資料番号	試験種類	供試生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-01	動物代謝	ラット	標識 プロスルホカルブ 吸収・分布・排泄および代謝物の同定 単回経口投与 5および500 mg/kg	雌雄ラットに5または500 mg/kg 単回経口投与した結果、投与量および性別に関係なく急速に排泄され（48時間以内に80%が排泄）、尿排泄が主要経路であった。 組織内残留量は腎で最も高かった（5mg/kg群で0.1~0.16ppm、500 mg/kg群で6.2~6.8ppm）。 ラットの体内で広範に代謝され、 が代謝物として同定された。また、 が確認された。	Stauffer Chemical Co. MVRC* (米国、1987)	m-12
M-02 (GLP)	動物代謝	ラット	標識 プロスルホカルブ 排泄、組織分布および代謝物同定 単回または反復経口投与 5 mg/kg	雌雄ラットに5 mg/kgを単回または反復経口投与した結果、速やかに排泄され、排泄に性別および反復投与による影響は認められなかった。 反復投与後の組織内残留量は腎で最も高かった（0.13~0.18ppm）。 反復投与後、ラットの体内で広範に代謝され、 が代謝物として同定された。	ICI CTL** (英国、1992)	m-18
M-03 (GLP)	動物代謝	ラット	標識 プロスルホカルブ 吸収・排泄・組織内分布および代謝物同定 単回経口投与 5および500 mg/kg	雌雄ラットに5または500 mg/kgを単回経口投与した結果、速やかかつ広範に吸収された。尿中排泄が主要排泄経路であり、雌雄ともに胆汁排泄が認められた。呼気中への放射能の放出はごくわずかであった。 反復投与後の組織内残留量は腎で最も高かった（5mg/kg群で0.055~0.106ppm、500 mg/kg群で5.524~5.698ppm）。 ラットの体内で広範に代謝され、 が同定された。 が確認された。	Syngenta CTL** (英国、2006)	m-24

* MVRC : Mountain View Research Center

** CTL : Central Toxicology Laboratory

資料番号	試験種類	供試生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果				試験機関 報告年	頁	
M-04 (GLP)	動物 代謝	ラット	<p style="text-align: right;">標識</p> プロスルホカルブ 血中濃度 単回経口投与 5 および 500mg/kg		5 mg/kg		500 mg/kg		Inveresk (英国、2005)	m-35
					雄	雌	雄	雌		
				AUC	14.52	19.95	1781.21	2348.72		
				C _{max}	0.61	1.06	45.34	72.76		
				T _{max}	4.0	5.0	30.0	24.0		
				T _{1/2}	22.98	19.96	NC	NC		
	NC; 算出されず									
	5 または 500mg/kg を単回経口投与した結果、Tmax は用量、雌雄で異なり、血中残留放射能は最高 (Cmax) に達した後経時的に減衰した。高用量群における最高血中濃度は、雌で雄の約 2 倍であった。									
M-05 (GLP)	動物 代謝	ラット	<p style="text-align: right;">標識</p> プロスルホカルブ 組織残留放射能の消失 単回経口投与 5 および 500mg/kg	雌雄ラットに 5mg/kg を単回経口投与した結果、組織内残留放射能度は腎および消化管で高値であった。投与 5 時間後に各組織における残留量は最大となり、その後経時的に減少した。 雌雄ラットに 500mg/kg を単回経口投与した結果、組織内残留放射能の最高値は、投与 48 時間後までは腎および消化管で認められ、それ以降は脂肪、腎、肝で認められた。ほとんどの組織で、投与 24 時間後に残留量は最大となり、その後経時的に減少した。 肝、腎、消化管、血漿、赤血球中の消失半減期に、用量および性別による差は認められなかった。				Inveresk (英国、2005)	m-39	

資料番号	試験種類	供試生物	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-06 (GLP)	植物代謝	大麦	標識 プロスルホカルブ 播種後処理 (大麦 1 ~2 葉期) 処理量 : 4 kg ai/ha	残留放射能は、処理 7 日後および 14 日後の未成熟茎葉で比較的高 く (42~50ppm)、成熟子実およ び麦わらでは低いレベルであった (子実で 0.061ppm、麦わらで 0.058ppm)。プロスルホカルブは 大麦に散布後、広範囲に代謝され た。成熟子実および麦わらから は、残留放射能の 10%を超える 代謝物は認められなかった。 放射能が植物成分に取り込まれて いることが示唆された。 処理後 7 日の未成熟茎葉試料か ら、親化合物と が 同定または特徴づけされ、親化合 物 などが同定された。	Syngenta Crop Protection Inc. (米国、2006)	m-44
M-07 (GLP)	植物代謝	小麦	標識 プロスルホカルブ 処理量 3.64 kg ai/ha	成熟子実中の残留放射能はきわめ て低く (0.012 ppm)、 から成っていた。 。麦わらで も同様に残留放射能は低く (0.036 ppm)、 から成っていた。 TLC 分析の結果、残留放射能の一 部が植物成分と結合していること が示唆された。プロスルホカルブ および代謝物は認められなかつ た。	ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1991)	m-52
M-08 (GLP)	植物代謝	えんどう	標識 プロスルホカルブ 処理量 4.05 kg ai/ha	えんどう (子実) 中の総残留放射 能は、0.05 ppm であり、プロスル ホカルブの土壌代謝によって生じ た CO ₂ の取り込みによるものと考え られた。残留放射能の天然成 分、アミノ酸への取り込みが確認 された。プロスルホカルブおよび 代謝物は認められなかった。	ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1992)	m-57
M-09 (GLP)	植物代謝	ばれいしょ	標識 プロスルホカルブ 処理量 3.42 kg ai/ha	成熟期のばれいしょ中の残留放射 能は、0.097 ppm と低かった。残 留放射能の 22.7~47.0%が澱粉中 に組み込まれていた。 プロスルホカルブ および代謝物は認められなかつ た。	ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station (英国、1992)	m-64

資料番号	試験種類	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-10	好氣的土壤 代謝試験	標識 プロスルホカルブ シルト質埴壤土 5mg/kg 土壤	好氣的条件下でのプロスルホカルブの分解は速やかであり、半減期 (DT ₅₀) は 49 日、DT ₉₀ は 164 日であった。	Stauffer Chemical Co. MVRC* (米国、1987)	m-71
M-11 (GLP)	好氣的土壤 分解試験	プロスルホカルブ シルト質埴壤土 砂質埴壤土 シルト質埴壤土 5.36mg/kg 土壤	好氣的条件下でのプロスルホカルブの分解は速やかであり、半減期 (DT ₅₀) は、3 土壤で 6.3 日～9.3 日であった。	RCC (スイス、2004)	m-76
M-12					
M-13	好氣-嫌氣的土 壤代謝試験	標識 プロスルホカルブ シルト質埴壤土 5mg/kg 土壤	嫌氣的条件下におけるプロスルホカルブの DT ₅₀ および DT ₉₀ は、99 日および 319～400 日であった。	Stauffer Chemical Co. MVRC* (米国、1987)	m-83
M-14 (GLP)	自然水底質土壤 代謝試験	標識 プロスルホカルブ 英国小川： シルト質埴壤土 砂土 4.22kg ai/ha 相当量処 理	水相におけるプロスルホカルブの半減期は 0.6 または 1.5 日であり、系全体 (水相+土壤相) では 147 または 381 日と考えられた。	Huntingdon Life Sciences (英国、2000)	m-88

* MVRC : Mountain View Research Center

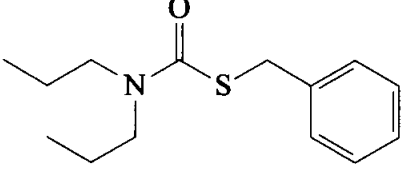
資料番号	試験種類	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果	試験機関 報告年	頁
M-15 (GLP)	土壌表面 光分解試験	標識 プロスルホカルブ シルト質埴壌土 処理濃度 4.22 kg ai/ha 光源強度 37.2 W/m ² (300~400 nm) 25±5℃ 5.8 日間	プロスルホカルブは土壌表面上で光により緩慢に分解され、その実験室条件下の半減期は約 81 日であった。	Huntingdon Research Centre (英国、1992)	m-94
M-16 (GLP)	加水分解試験 (pH 4、7、9)	標識 プロスルホカルブ 処理濃度 約 6.4mg/L 25℃ 30 日間	プロスルホカルブは、25℃において pH4 から 9 の範囲では加水分解に対して安定である。	Syngenta Crop Protection AG (スイス、2004)	m-97
M-17 (GLP)	水中光分解試験 pH7.0 滅菌緩衝液	標識 プロスルホカルブ 処理濃度 1.9mg/L 20±3℃ 光源強度 キセノンアークランプ 45.6W/m ² (300~400nm) 10 日間	プロスルホカルブは、10 日間（東京春季の太陽光に換算して 59 日間）光照射しても pH7 緩衝液中で分解しなかった。	Huntingdon Life Sciences (英国、2000)	m-99
M-18 (GLP)	水中光分解試験 滅菌自然水	標識 プロスルホカルブ 処理濃度 0.91mg/L 25±2℃ 光源強度 キセノンアークランプ 15.54W/m ² (300~400nm) 50 日間	自然水におけるプロスルホカルブの光分解の半減期は、東京の春季の太陽光に換算して約 93.5 日であった。	Syngenta Jeallot's Hill International Research Centre (英国、2005)	m-101

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。

資料 番号	試験 種類	投与方法 処理量 検体	試験概要および結果			試験機関 報告年	頁
				K	Koc		
M-19 (PC-08) (GLP)	土壌吸着試験	標識 プロスルホカルブ 19.4±2℃				Syngenta Crop Protection AG (スイス、2004)	m-104
			砂質埴壌土	56.7	1743		
			壤土	54.1	1551		
			壤質砂土	27.6	2760		
			シルト質壤土	37.5	1469		
		砂壤土	27.0	712			
M-20 (PC-10) (GLP)	生物濃縮性試験 ニジマス	標識 プロスルホカルブ 試験濃度： 0.05 および 0.005 mg/L 取込み期間：28 日間 排泄期間：14 日間		BCFss	BCFk	Analytical Bio- Chemistry Laboratories, Inc (米国、1990) ICI Americas Inc. WRC*** (米国、1990)	m-107
			0.05mg/L	765	710		
			0.005mg/L	428	430		
			取込期間終了時の魚体の残留放射能は92%が親化合物[a]であった。				

***WRC: Western Research Center

<代謝分解物一覧表>

記号	名称	構造式	由来	化学名
[a]	(親化合物) プロスルホカルブ			S-ベンジル=ジプロピルチオ カルバマート

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

記号	名称	構造式	由来	化学名

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。

記号	名称	構造式	由来	化学名

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。

記号	名称	構造式	由来	化学名