

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 8.7 反復経口毒性および発がん性

### 8.7.1 2,4-PA のイヌにおける 52 週間慢性毒性試験 (資料 No. T-3.1)

試験機関

報告書作成年 1993 年 [GLP 対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

供試動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 5 匹、投与開始時約 4~6 カ月齢  
体重範囲 雄: 6.5~10.1 kg、雌: 6.5~8.9 kg

試験期間: 52 週間 (1992 年 3 月 20 日~1993 年 3 月 24 日)

投与方法: 検体を直接飼料に混入し 0、1、5 および 10 mg/kg/day の目標用量で 52 週間にわたって  
随時摂食させた。10 mg/kg/day 投与群の動物で体重の減少が認められたため、投与 8  
週時に用量を 7.5 mg/kg/day に下げて投与を継続した。検体を混入した飼料は、毎週 1  
回調製した。

試験項目および結果:

一般状態および死亡率: 毎日 2 回観察した。週 1 回、詳細な全身検査を行った。

1 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹で摂餌量および体重の減少が長期間継続したため、19 週時に  
切迫殺した。病理組織学的検査の結果、腹部臓器に非特異的な炎症が認められた。  
この動物の死因は検体投与によるものではないと判断した。その他に 5 および 7.5  
mg/kg/day 投与群の動物でも散発的に摂餌量の減少および体重増加抑制が認められた  
が、その際は短期間検体無添加飼料または缶詰飼料を与えた。投与に関連すると考え  
られる臨床症状は認められなかった。

体重変化: 週 1 回、全動物の体重を測定した。

13 週毎の群平均体重増加量を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	1	5	10/7.5	0	1	5	10/7.5
群平均 体重増加量 (kg)	1~13週	2.7	2.7	1.9	2.0	2.0	1.5	1.4	0.7↓
	1~26週	4.1	3.5	2.9	2.8	2.8	2.0	1.8	1.3↓
	1~39週	4.4	3.7	3.0	3.0	3.1	1.9↓	2.0↓	1.4↓
	1~52週	4.9	3.8	3.1	3.3	3.3	2.4	2.1	1.2↓

Dunnett の検定、↑↓:  $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

10 mg/kg/day投与群の動物で体重の減少が認められ、特に雌で顕著であったため、投与8週時に用量を7.5 mg/kg/dayに変更した。しかし、その後も対照群と比較して体重増加量が低かった。1および5 mg/kg/day投与群でも、試験の途中で体重増加抑制が認められた。

投与2週間までの平均体重 (kg)を以下の表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1	5	10	0	1	5	10
投与量 (mg/kg/day)								
投与1週目	8.2	9.0	8.5	8.2	7.8	7.6	7.9	7.3
投与2週目	8.5	9.1	8.6	8.6	8.0	7.7	8.0	7.5

摂餌量： 週1回、全動物の摂餌量を測定した。

統計学的有意差は認められなかったが、全体的に5 mg/kg/day投与群の雌および7.5 mg/kg/day投与群の雌雄では対照群より摂餌量が低かった。

投与2週間までの平均摂餌量(g)を以下の表に示す。

性別	雄				雌			
	0	1	5	10	0	1	5	10
投与量 (mg/kg/day)								
投与1週目	1969	2182	1975	1880	1932	1619	1646	1788
投与2週目	1804	2056	1945	1677	1702	1637	1556	1313

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)		1	5	10/7.5
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.0	5.2	8.2
	雌	1.0	5.0	7.9

血液学的検査：投与前、投与開始後 4、13、26、39 および 52 週時に、全生存動物の頸静脈から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、総白血球数、補正白血球数、白血球百分比、血小板数/血小板形態、網赤血球数、血球形態  
対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

いくつかの項目・検査時期に認められた有意な変動は、一時的かあるいは用量との関連性や雌雄間の一貫性がないものであり、投与との関連性はないと判断した。

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液から血清を分離し、以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、クレアチニン、クレアチンキナーゼ(CK)、カルシウム、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム  
対照群と比較して、統計学的有意な変化が認められた項目を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

前ページ続き

5および7.5 mg/kg/day投与群の雌雄で認められた尿素窒素、クレアチニン、総コレステロールおよびALTの増加ならびにグルコースの減少は、投与に起因する変動と考えられた。その他に認められた統計学的に有意な変動は、一時的、用量との関連性の認められないもの、あるいは毒性学的意義のない変動であり、偶発性と判断した。

尿検査： 投与26および52週時に採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、ビリルビン、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、  
潜血

検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査： 投与前および試験終了時の全動物を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓器重量：途中切迫殺動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

脳(脳幹を含む)、副腎、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、精巣、  
甲状腺(上皮小体を含む)

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

認められた統計学的に有意な変動は、用量との関連性が認められないかあるいは低体重による二次的な影響であり、投与による増減ではないと判断した。

肉眼的病理検査：途中切迫殺動物および試験終了時の全生存動物について、剖検を行なった。  
投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳(脳幹を含む)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、大動脈、心臓、肺、気管、唾液腺(耳下および下顎)、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、胆嚢、膵臓、胸腺、脾臓、リンパ節(腸間膜および咽頭後)、骨髓(胸骨)、眼球および視神経、涙腺、下垂体、甲状腺/上皮小体、副腎、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺および皮膚、骨格筋、大腿骨(関節面を含む)、坐骨神経および肉眼的異常組織

主要な病理組織学的変化を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

5および10/7.5 mg/kg/day投与群の雌雄において肝臓の血管周囲に慢性活動性炎症が、雌において類洞内皮細胞の色素沈着が認められた。これらの動物では、尿細管上皮細胞にも色素沈着が認められた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する52週間飼料混入による慢性毒性試験における影響として、5 mg/kg/day以上の投与群の雌雄で摂餌量の減少、体重増加抑制、血液生化学的变化、肝臓および腎臓の病理組織学的変化が認められた。従って、無影響量は雌雄ともに1.0 mg/kg/dayであると判断される。

【申請者注：短期暴露評価に関し、10 mg/kg/day投与群の投与初期の雌に体重及び摂餌量が低い傾向が見られた。しかし、これらの影響は高用量の被験物質を混ぜた餌を被験動物が忌避した影響であると考えられるため、短期暴露評価においてエンドポイントとするのは適切ではない。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.7.2 ラットにおける2年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (資料 No. T-3.2)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 非対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

試験動物: F344系ラット、投与開始は7週齢、1群雄雌各60匹

(うち50匹は主群として104週間飼育。10匹を衛星群とし、52週後に中間屠殺した)

試験期間: 投与期間 主群 104週 (1983年2月22日~1985年2月19~28日)

衛星群 52週

試験方法: 検体を0、1、5、15及び45 mg/kg/dayの摂取量になる様に均一に配合した粉末飼料を前記期間中ラットに摂食させて、下記の項目について観察又は検査を行った。

観察・検査項目及び結果:

死亡: 生死を毎日観察した。以下に主群の最終死亡数を示す。

性別	雄					雌				
	0	1	5	15	45	0	1	5	15	45
投与量 (mg/kg/day)	0	1	5	15	45	0	1	5	15	45
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
最終死亡数	18	7↓	2↓	8	13	10	13	14	12	14

Kruskal-Wallis 検定 ↑↓,  $p < 0.05$

生存曲線には有意差は認められなかった。104週間時の死亡数では1及び5 mg/kg/day群の雄で有意な減少がみられたが、用量との関連性はないため検体投与による影響ではないと考えられた。また雌雄ともに検体投与による死亡数の増加はみられなかった。

一般状態: 全動物について一般状態を毎日観察した。投与に関連する臨床症状はみられなかった。

体重変化: 全動物について、投与開始時から14週までは毎週1回、以後2週に1回の頻度で体重を測定した。以下の表に52週時、104週時の体重及び0~52週及び0~104週の増体重を示す。

性別	雄				雌				
	1	5	15	45	1	5	15	45	
投与量 (mg/kg/day)	1	5	15	45	1	5	15	45	
	1	5	15	45	1	5	15	45	
体重	52週	99	99	101	99	100	101	99	94↓
	104週	99	100	100	97	97	98	99	94
増体重	0-52週	98	99	101	99	101	103	100	93↓
	0-104週	97	99	99	95	98	97	99	91↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnnett または Tukey-Kramer 法 ↑↓,  $p < 0.05$

雌の45 mg/kg/day群の52週時の体重並びに0~52週及び0~104週の増体重に有意な低値が認められた。雄には投与に関連する変動はみられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

投与2週間までの平均体重 (g)を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	1	5	15	45	0	1	5	15	45
投与量 (mg/kg/day)										
投与前	141	141	141	140	140	106	105	105	104	105
投与1週目	177	174	175	176	175	123	121	121	120	121
投与2週目	203	199	203	205	204	134	131	132	130	133

【申請者注：平均体重の投与群間での変動は投与初期には認められない。】

摂餌量； 全ケージについて体重と同じ頻度で測定した。以下の表に 52 週時、104 週時の摂餌量及び0~52 週及び0~104 週の累積摂餌量を示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		1	5	15	45	1	5	15	45
摂餌量	52 週	106	104	102	98	105↑	104	101	96↓
	104 週	89	91	86	83	87	84	86	83
累積摂餌量	0-52 週	99	99	100	98	103↑	102	100	98↓
	0-104 週	98	99	99	97	102	103	99	98

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett または Tukey-Kramer 法 ↑↓,  $p < 0.05$

雌の 45 mg/kg/day 群の 52 週時の平均摂餌量及び 0~52 週の累積摂餌量に有意な低下が認められた。この変化は検体による影響と考えられた。また、雌の 1 mg/kg/day 群の 52 週時の摂餌量及び 0~52 週の累積摂餌量に有意な増加が認められた。雄には投与に関連する変動はみられなかった。【申請者注：雌の 1 mg/kg/day 群で認められた有意な摂餌量の増加には用量との関連性がないため、偶発的な変動であり検体投与との関連はないと判断した。】

投与2週間までの平均摂餌量 (g)を以下の表に示す。

性別	雄					雌				
	0	1	5	15	45	0	1	5	15	45
投与量 (mg/kg/day)										
投与前	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与1週目	124	122	122	123	123	90	94	94	92	98
投与2週目	133	133	133	133	133	91	97	94	92	91

【申請者注：平均摂餌量の投与群間での変動は投与初期には認められない。】

検体摂取量； 体重及び摂餌量より検体摂取量を算出した。以下の表に通期の検体摂取量を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	1	5	15	45	1	5	15	45
検体摂取量(mg/kg/day)	0.99	4.95	14.8	44.5	0.99	4.96	14.9	44.7

【申請者注：通期の平均検体摂取量は申請者にて算出】

眼検査； 投与 51 週及び 104 週時に、生存動物全例について間接検眼鏡を用いて行った。投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

に関連する所見はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、27、53、79 週時に雌雄各 10 匹、最終解剖時に全生存動物について一晩絶食し、眼窩静脈叢から採血して次の項目について測定した。

ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、赤血球数(RBC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント (芽球(Blast)、骨髓球(Meta)、桿状核好中球(Bands)、分葉核好中球(Seg)、リンパ球(L)、単球(M)、好酸球(E)、好塩基球(B))、細胞形態

以下に統計学的有意差を示した項目を示す。

27 週時の検査で雌の 15 及び 45 mg/kg/day 群においていくつかの項目で有意差が認められたが、いずれも一過性の変化であるため、検体投与による影響とは考えられなかった。雄で認められた有意な変動も、用量との関連性がないか一時的な変化であるため、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査； 27、53、79 週時に雌雄各 10 匹、最終解剖時に全生存動物について一晩絶食し、眼窩静脈叢から採血して次の項目について測定した。

尿素窒素(BUN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、カルシウム(Ca)、血糖(Gluc)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、総ビリルビン(Bili)、チロキシン(T4)

以下の表に統計学的に有意差を示した項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

45 mg/kg/day 群の雄で ALT が全期間で増加あるいは増加傾向を示した。また、45 mg/kg/day 群の雌で 105 週時に T4 が有意に低下したが、生物学的な意義はないと判断した。その他の有意な変動は検査時期で一貫性を欠くか用量との関連性がなく、毒性学的意義はないものと判断した。【申請者注：T4 の低下は本試験以外でも認められているため、雌の 45 mg/kg/day 投与群で認められた T4 の低下は検体投与による影響であると判断した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 27、53、79 週時に雌雄各 10 匹、最終解剖時に全生存動物について一晚採尿し、以下の項目を検査した。

尿比重、蛋白質、pH、ケトン体、ウロビリノーゲン、ブドウ糖、ビリルビン  
検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；各計画殺に供された動物について、以下の臓器重量を測定し対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、精巣及び精巣上部、腎臓、甲状腺及び上皮小体、卵巣、副腎、  
下垂体

以下の表に統計学的有意差を示した項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

52 週時に 15 mg/kg/day 以上の群の雄で腎臓重量が増加したが、雌の腎臓重量に影響は認められなかった。104 週時には 15 mg/kg/day 以上の群の雄で腎臓重量の増加傾向が、5 mg/kg/day 以上の群の雌で腎臓重量の有意な増加が認められた。これらは検体投与による影響と考えられた。104 週時に 15 mg/kg/day 以上の群の雌雄において甲状腺及び上皮小体重量が有意に増加あるいは増加傾向を示した。これらは検体投与との関連が疑われるが、組織学的検査において対応する変化は認められなかったため、毒性学的な意味は不明であった。その他の臓器重量の変動は検体投与による影響ではないと判断した。【申請者注：その他に認められた有意差は用量との関連性がないか、あるいは加齢により発生した下垂体腫瘍による影響であり、検体投与との関連はないものと判断した。】

肉眼病理学的検査；計画殺動物の全例について常法に従って剖検を実施した。

以下の表に統計学的有意差を示した所見を示す。

認められた所見はいずれも自然発生するものであり、投与による影響はなかった。【申請者注：いくつかの所見で有意差が認められたが、いずれも投与用量との関連性がなく、また関連するパラメーターの変動も伴わないため、偶発性であり検体投与との関連はないと判断した。】

病理組織学的検査；全ての動物を対象に以下の臓器・組織について検査した。

脳、眼球及びハーダー腺、下垂体、唾液腺、心臓、胸腺、甲状腺及び上皮小体、肺、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、副腎、膵臓、肝臓、腎臓、暴行、精巣及び精巣上体、前立腺、卵巣、子宮角部及び体部、脾臓、腸間膜リンパ節、皮膚、坐骨神経、乳腺、胸骨及び骨髄、骨格筋、脊髄

最終計画殺動物のうち、各群最後の 10 匹については以下の臓器・組織についても検査した。

鼻腔、鼻咽頭、副鼻腔、舌、口腔、中耳及び肉眼的異常部位

認められた主な非腫瘍性病変を次頁の表に、全ての腫瘍性病変を別表に示す。

【非腫瘍性病変】

52 週中間解剖動物において、5 mg/kg/day 以上の投与群の雄で尿細管褐色色素沈着の有意な増加が認められた。また、雌では 5 mg/kg/day 以上の投与群から皮質細胞細胞質空胞化の重篤化が認められた。

発がん性試験群において、5 mg/kg/day 以上の投与群の雌雄で尿細管褐色色素沈着の有意な増加または増加傾向が、雄の 15 mg/kg/day 以上の投与群及び雌の 45 mg/kg/day 投与群で乳頭部カルシウム沈着の有意な増加または増加傾向が、雌の 45 mg/kg/day 投与群で移行上皮過形成の有意な増加が認められた。これらは検体投与による影響と考えられた。その他の所見は通常認められるものであり、投与用量との関連性もないため検体投与との関連を否定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

【腫瘍性病変】

発生頻度が有意に増加した腫瘍及び腫瘍数／担腫瘍動物数を以下の表に示す。

45 mg/kg/day 群の雄において、星状膠細胞腫の発生頻度が有意に増加した。その他に認められた腫瘍性病変はいずれ F344 系ラットに自然発生するものであった。【申請者注：本試験において星状膠細胞腫の発生が有意に増加したが、Dow Chemical Campany が 1995 年に F433 ラットを用い、0、5、75 および 150 mg/kg/day の投与用量で実施した発がん性試験においては、雄の星状膠細胞腫の発生頻度はそれぞれ 0、0、0、1 であり、投与による増加は認められなかった。したがって、本試験において認められた星状膠細胞腫の増加は偶発的な所見であり、検体投与とは関連がないと判断した。また、雌雄ともに 45 mg/kg/day 投与群で悪性腫瘍数及び担悪性腫瘍動物数が有意に増加したが、上記 Dow Chemical Campany の試験では悪性腫瘍の発生増加は認められていないため、本試験における有意差は偶発的なものと判断した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結 論： 検体を 0、1、5、15 及び 45 mg/kg/day 濃度で F344 系ラットに 104~105 週間混餌投与したところ、以下の影響が認められた。

- 45 mg/kg/day 群； 雌雄における甲状腺及び上皮小体重量の増加、腎臓重量の増加、尿細管褐色色素沈着の増加、乳頭部カルシウム沈着の増加、雌における体重増加抑制、摂餌量低下、腎臓移行上皮過形成の増加、雄における ALT 増加
- 15 mg/kg/day 群； 雌雄における腎臓重量の増加、甲状腺及び上皮小体重量の増加、尿細管褐色色素沈着の増加、雄における乳頭部カルシウム沈着の増加
- 5 mg/kg/day 群； 雌雄における尿細管褐色色素沈着の増加、雌における腎臓重量の増加
- 1 mg/kg/day 群； 影響なし

従って、本試験における無影響量 (NOEL)は雌雄ともに 1 mg/kg/day と判断された。また、雄の 45 mg/kg/day において星状膠細胞腫の発生頻度が増加した。

【申請者注：45 mg/kg/day 群の雌における T4 の低下は検体投与による影響と考えられた。また本試験において星状膠細胞腫の発生が有意に増加したが、Dow Chemical Campany が 1995 年に F433 ラットを用いて実施した発がん性試験においては検体投与による増加は認められなかった。したがって、本試験において認められた星状膠細胞腫の増加は検体投与とは関連がなく、催腫瘍性はないものと判断した。したがって本試験における無毒性量 (NOAEL)は雌雄ともに 1 mg/kg/day と判断した。また催腫瘍性はないと判断した。尚、本試験については、1996 年の JMPR (FAO/WHO 合同食品残留農薬専門家会議) で報告されており、「本試験における無毒性量 (NOAEL)は 1mg/kg/day であり、催腫瘍性はない」と判断されている。】



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.7.3 2,4-PA のラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 No. T-3.3)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： Fischer 系ラット、1 群雌雄各 65 匹、投与開始時約 7 週齢

投与開始時平均体重 雄：197 g、雌：127 g

主群：雌雄各 50 匹、中間屠殺群：雌雄各 10 匹

試験期間： 主群 104 週間 (1992 年 3 月 20 日～1994 年 3 月 21、22、23、24 日)

中間屠殺群 52 週(1992 年 3 月 20 日～1993 年 3 月 23 日)

投与方法： 検体を直接飼料に混入し0、5、75および150 mg/kg/dayの目標用量で104週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、試験開始後13週間は毎週1回、その後は2週間に1回調製した。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：毎日2回観察した。週1回、詳細な全身検査を行った。

75および150 mg/kg/day投与群の雄で包皮腺領域に一過性の腫脹および皮膚全般の擦過が、150 mg/kg/day投与群の雄で下腹部の汚れが、150 mg/kg/day投与群の雌で眼球混濁が認められた。中間屠殺群の動物では、試験途中の死亡は認められなかった。

慢性毒性/発がん性群の試験終了時における死亡率を以下の表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	5	75	150
死亡数 (%)	雄	22/50 (44)	25/50 (50)	17/50 (34)	14/50 (28)
	雌	15/50 (30)	11/50 (22)	10/50 (20)	15/50 (30)

投与に関連した死亡率の変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重変化：投与開始後13週間は週1回、その後は毎月1回、全動物の体重を測定した。

3、12および24ヶ月の群平均体重を下表に示す。

性別	雄			雌		
	5	75	150	5	75	150
3ヶ月	101	99	96▼	100	95▼	91▼
12ヶ月	101	98	91▼	100	95▼	88▼
24ヶ月	102	101	92▼	98	86▼	74▼

DunnettまたはWilcoxonの検定、▲▼: p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)を示す。

150 mg/kg/day投与群の雌雄および75 mg/kg/day投与群の雌において、ほぼ試験期間を通して統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。

摂餌量：投与開始後13週間は週1回、その後は毎月1回、1週間分の全動物の摂餌量を測定した。群平均摂餌量を下表に示す。

性別	雄			雌		
	5	75	150	5	75	150
総平均摂餌量	102	100	95	99	96	88

統計検定実施せず

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)を示す。

対照群と比較して、150 mg/kg/day投与群の雌雄および75 mg/kg/day投与群の雌で摂餌量の低下が認められた。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)		5	75	150
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.77	73.15	144.98
	雌	4.89	73.11	143.52

血液学的検査：投与前、投与開始後6および12ヶ月時に中間屠殺群の雌雄各10匹、投与後18ヶ月時に主群の雌雄各10匹、投与後24ヶ月時に主群の雌雄各20匹の眼窩洞静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。投与後6ヶ月時の白血球百分比および血液形態の検査時に測定装置が故障したため、同項目は3週間後に採血しなおした血液を用い、再度検査した。

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

対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を次ページの表に示す。

150 mg/kg/day投与群の雌雄において、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値および血小板数の有意な減少が認められた。また、75 mg/kg/day投与群の雌において、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意な減少が認められた。150 mg/kg/day投与群の雌において6ヶ月の検査時に認められた白血球数の有意な減少は一時的で雌雄間の一貫性がないため、検体投与との関連はないと判断した。5 mg/kg/day投与群の雌において18ヶ月の検査時に認められたヘモグロビン量の有意な減少は、対照群のヘモグロビン量が偶発的に背景値より高く、また投与群では対照値の変動範囲内であったため、投与との関連性はなく偶発性の変化であると判断した。  
 参考：本試験における18ヵ月時の雌ラットのヘモグロビン量

投与量(mg/kg/day)	0	5	75	150
ヘモグロビン (g/dL)	16.1 ± 0.3	15.8 ± 0.3	14.8 ± 2.1	14.9 ± 0.3

参考：試験実施施設における同時期の背景データ

試験番号	1	2	3	4	5
ヘモグロビン (g/dL)	15.4 ± 1.6	15.6 ± 0.4	15.0 ± 3.3	15.5 ± 1.1	15.8 ± 0.4

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液から血清を分離し、以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、総ビリルビン、クレアチニンホスフォキナーゼ(CPK)、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、カルシウム、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム、チロキシン(T4)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

前ページ続き

投与に関連した変化として、150 mg/kg/day投与群の雌雄でALPおよびクレアチニンの増加、グロブリン、総ビリルビン、グルコース、コレステロール、トリグリセリドおよびチロキシン(T4)の減少が認められ、加えて雄ではALT、ASTおよびアルブミンの増加、尿素窒素の減少が、雌では総蛋白およびカルシウムの減少が認められた。また75 mg/kg/day投与群の雌雄でALPおよびクレアチニンの増加、コレステロールおよびチロキシン(T4)の減少が認められ、加えて雄ではALT、ASTおよびアルブミンの増加、尿素窒素の減少が、雌では総蛋白、グロブリン、総ビリルビン、グルコースおよびトリグリセリドの減少が認められた。

その他に150 mg/kg/day投与群の雄において6および18ヶ月時の検査で無機リンの軽度な増加が、75 mg/kg/day以上の投与群の雌および150 mg/kg/day投与群の雄において12ヶ月時の検査で塩素の減少が認められたが、塩素濃度は同研究所における背景対照データの範囲内であった。また、75 mg/kg/day投与群の雌において、12、18および24ヶ月の検査時にカルシウムの有意な減少が認められ、18ヶ月時には5 mg/kg/dayでも有意な減少を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

しかし、5および75 mg/kg/day投与群におけるカルシウム濃度は、いずれも同研究所の背景対照データの範囲内であった。[申請者注：雄の75 mg/kg投与群で24ヶ月時にCPKが減少したが、用量との関連性がないため偶発性の変化と考えた。]

参考：本試験における12ヶ月時の雌雄ラットの塩素  
及び8及び12ヶ月時の雌ラットのカリシウム濃度

投与量(mg/kg/day)		0	5	75	150
塩素(mmol/L)	雄	111±1	112±1	110±1	109±1
塩素(mmol/L)	雌	113±1	113±1	111±1	111±1
カルシウム(mg/dL)	8M	11.5±0.2	11.1±0.4	10.9±0.4	10.5±0.4
カルシウム(mg/dL)	12M	11.0±0.2	11.0±0.5	10.7±0.2	10.5±0.2

参考：試験実施施設における同時期の背景データ

試験番号		1	2	3	4	5
塩素 (mmol/L)	雄	109±1	113±1	109±2	115±2	108±1
塩素 (mmol/L)	雌	110±4	110±1	109±1	114±1	107±2
カルシウム (mg/dL)	8M	11.1±0.3	10.9±0.3	11.5±0.5	11.2±0.3	11.3±0.5
カルシウム (mg/dL)	12M	10.7±0.4	11.0±0.3	10.7±0.2	10.8±0.3	10.4±0.4

尿検査： 投与前、投与開始後6および12ヶ月時に中間屠殺群の雌雄各10匹、投与後18ヶ月時に主群の雌雄各10匹、投与後24ヶ月時に主群の雌雄各20匹から採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、色調、比重、pH、ビリルビン、蛋白、グルコース、ケトン体、  
ウロビリノーゲン、潜血

対照群と比較して、統計学的有意差が認められた項目を次の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

75 mg/kg/day以上の投与群の雌雄で、6、12および18ヵ月時の検査において統計学的に有意な尿比重の減少あるいは減少傾向が認められた。5 mg/kg/day投与群の雌において18ヵ月時の検査時に認められた有意な減少は他の検査時期での一貫性および用量との関連性が認められないため、投与に関連した変化ではないと考えられた。75 mg/kg以上の投与群の雌雄で尿蛋白およびケトン体の減少が散見された。[申請者注：5 mg/kg/day投与群の雌で尿蛋白およびケトン体の減少が散見されたが、変動は対照群と比較してわずかであるかあるいは用量との関連性がなく、変化が減少方向であることに加えて、対応するその他のパラメーターの変動も認められなかったため、毒性的な意義はないと考えられた。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

眼科学的検査：投与前の全動物をペンライトで検査し、投与12ヶ月時および試験終了時の動物を湿潤ガラススライド／蛍光法で検査した。慢性毒性／発がん性試験群の全生存動物については、剖検一週間前に、散瞳させて倒像検眼鏡で検査した。湿潤ガラススライド／蛍光法による検査結果は肉眼的病理検査の項目に含めた。

24ヶ月の試験終了時の倒像検眼鏡による検査で認められた統計学的に有意な変化を次の表に示す [統計検定は申請者で実施]。

検体投与による影響として、150 mg/kg/day投与群の雄で眼底血管狭窄および眼底反射過剰が、雌で水晶体混濁が増加した。[申請者見解：その他の有意な変化は減少方向か用量との関連性がなく、毒性学的な意義はないと考えられた。]

臓器重量：中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、精巣、卵巣、上皮小体を含む甲状腺(固定後)  
統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

75 mg/kg/day以上の投与群の雌雄において、12ヶ月の途中屠殺時に絶対及び相対腎臓重量の増加が認められたが、24ヶ月時には低体重の二次的な影響による絶対重量の増加だけで対体重比は減少しており、検体投与による影響は認められなかった。150 mg/kg/day投与群の雄において、24ヶ月時に肝臓重量の低下が、12および24ヶ月時に精巣重量の低下が認められた。また、150 mg/kg/day投与群の雌雄および75 mg/kg/day投与群の雌において、12および24ヶ月時に甲状腺重量の有意な増加が認められた。その他に認められた統計学的に有意な変動は、用量との関連性が認められないかあるいは低体重による二次的な影響であり、投与による直接的な影響ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

肉眼的病理検査：中間屠殺動物、途中死亡または切迫殺動物、および試験終了時の全生存動物について剖検を行なった。

統計学的有意差の認められた変化および検体投与に関連すると思われる変化を以下の表に示す【統計検定は申請者で実施】。

12ヶ月での中間屠殺時には、150 mg/kg/day投与群の雄において両側性の精巣軟化の増加傾向が、雌において脂肪組織減少および肺の多発性蒼白巣の増加が認められた。24ヶ月の慢性毒性／発がん性試験群では、雌雄において肺の多発性蒼白巣の増加または増加傾向が、雌において脂肪組織減少および水晶体混濁の発生頻度の増加が認められた。【申請者見解：その他に認められた有意な増減は、増殖性病変の減少に伴うものであると考えられた。増殖性病変の減少は体重増加抑制に伴って一般的に認められる減少であり、検体投与による一次的な影響ではなく、毒性学的な意義はないと考えられた。】

病理組織学的検査：中間屠殺動物、途中死亡または切迫殺動物、および試験終了時の全生存動物について、以下の組織の病理標本を作製し、検鏡した。

対照群および150 mg/kg/day投与群：副腎、大動脈、骨(関節を含む)、骨髄、脳(大脳、小脳、脳幹)、精巣上体、食道、眼球、心臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺、リンパ節(縦隔、腸間膜)、縦隔組織、腸間膜組織、鼻腔組織、口腔組織、卵巣、卵管、膀胱、末梢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

神経、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、骨格筋、皮膚及び皮下組織、脊髄(頸部、胸部および腰部)、脾臓、胃、精巣、凝固腺、胸腺、甲状腺、上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸管、膣および肉眼的異常組織

中間屠殺群の5および75 mg/kg/day投与群の生存動物：肺、肝臓、腎臓、眼球、骨髄/骨(雌)、腸間膜組織/リンパ節(雌)、甲状腺/上皮小体(雌)、脳(雄)および肉眼的異常組織

慢性毒性/発がん性試験群の5および75 mg/kg/day投与群の生存動物：肺、肝臓、腎臓、眼球、胃、口腔組織(雌)、骨髄/骨(雌)、腸間膜組織/リンパ節(雌)、甲状腺/上皮小体(雌)、心臓(雄)、脳(雄)および肉眼的異常組織

5および75 mg/kg/day投与群の全雄動物：精巣および精巣上体

統計学的有意差の認められた非腫瘍性変化を別表1に、全ての腫瘍性病変を別表2に示す[統計検定は申請者で実施]。

12ヶ月の中間屠殺群では、150 mg/kg/day投与群の雄において細胞質の好酸性化が、75 mg/kg/day以上の投与群の雌において細胞質の好酸性化を伴う肝細胞肥大が認められた。75 mg/kg/day以上の投与群の雌雄において、尿管変性が認められた。150 mg/kg/day投与群の雄において網膜変性の重篤化傾向が、75 mg/kg/day以上の投与群の雌において網膜変性の重篤化が認められた。150 mg/kg/day投与群の雄および75 mg/kg/day以上の投与群の雌において、肺の組織球症および肺炎の増加あるいは増加傾向が認められた。150 mg/kg/day投与群の雌において、甲状腺濾胞内の分泌物減少および骨髄の造血低下が認められた。150 mg/kg/day投与群の雄において、精細管萎縮の重篤化傾向が認められた。75 mg/kg/day以上の投与群の雌において脂肪組織萎縮頻度が増加したが、これは体重の減少による二次的変化と考えられた。

慢性毒性/発がん性群では、150 mg/kg/day投与群の雌雄における網膜変性の重篤化、白内障の増加、細胞質の好酸性化を伴う肝細胞肥大の増加が認められた。150 mg/kg/day投与群の雌雄および75 mg/kg/day投与群の雌において、肺の亜急性/慢性炎症の増加が認められた。また、150 mg/kg/day投与群の雄において、心臓の変性の重篤化が認められた。その他の有意な変化は、体重および摂餌量の減少に伴う二次的変化であるか用量との関連性がなく、検体投与の直接的影響ではないと考えられた。また、催腫瘍性は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する2年間飼料混入による慢性毒性/発がん性試験における影響として、150 mg/kg/day投与群の雄および75 mg/kg/day以上の投与群の雌において、体重増加抑制、体重の低値、摂餌量の減少が認められた。また、150 mg/kg/day以上の投与群の雄および75 mg/kg/day以上の投与群の雌において血液学的検査、75 mg/kg/day以上の投与群の雌雄において血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、肉眼的病理変化および病理組織学的変化が認められた。したがって、本試験の無影響量は雄で4.77 mg/kg/day、雌で4.89 mg/kg/dayであると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1-1 非腫瘍性病変、中間屠殺群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1-2 非腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、途中死亡／切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1-3-1 非腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、最終解剖動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1-3-2 非腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、最終解剖動物（続き）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1-4-1 非腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1-4-2 非腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、全動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 1-4-3 非腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、全動物（続き）

別表2-1 腫瘍性病変、中間屠殺群



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-2-1 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、途中死亡／切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-2-2 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、途中死亡／切迫殺動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-3-1 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、最終計画殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 2-3-2 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、最終計画殺動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-1 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、全動物



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-2 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、全動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 2-4-3 腫瘍性病変、慢性毒性／発がん性群、全動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.7.4 マウスにおける発がん性試験 (資料 No. T-3.4)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 非対応]

検体純度: % (2,4-PA(酸)として)

試験動物: B6C3F<sub>1</sub> マウス、投与開始時 7 週齢、1 群雄雌各 60 匹

(うち 50 匹は主群として 104 週間飼育、10 匹を衛星群として 52 週後に中間屠殺した)

試験期間: 投与期間 主群 104 週 (1984 年 2 月 20 日~1986 年 2 月 16~24 日)

衛星群 52 週

試験方法: 検体を 0、1、15 及び 45 mg/kg/day の摂取量になる様に均一に配合した粉末飼料を前記期間中マウスに摂食させて、下記の項目について観察又は検査を行った。

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。

性別	雄				雌			
	0	5	15	45	0	5	15	45
投与量 (mg/kg/day)	0	5	15	45	0	5	15	45
供試動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
生存数	40	44	40	38	38	38	31	35
途中死亡/切迫殺数	10	6	10	11	12	9	17	15
事故による死亡	0	0	0	1	0	1	1	0
性別間違いによる除外	0	0	0	0	0	2	1	0

Kruskal-Wallis 検定 ↑↓,  $p < 0.05$

雌雄ともに検体投与による有意な死亡数の増加はみられなかった。

45 mg/kg/day 投与群の雄 1 例、5 mg/kg/day 投与群及び 15 mg/kg/day 投与群の雌各 1 例は事故により死亡した。また、5 mg/kg/day 投与群の雌 2 例及び 15 mg/kg/day 投与群の雌 1 例は投与 2 週目に性別の間違いが判明したため、途中で試験から除外した。

一般状態; 全動物について一般状態を毎日観察した。投与に関連する臨床症状はみられなかった。

体重変化; 全動物について、投与開始時から 14 週までは毎週 1 回、以後 2 週に 1 回の頻度で体重を測定した。以下の表に 52 週時、104 週時の体重及び 0~52 週及び 0~104 週の増体重を示す。

性別	雄			雌			
	1	15	45	1	15	45	
投与量 (mg/kg/day)	1	15	45	1	15	45	
体重	52 週	98	99	99	98	96	99
	104 週	95	95	94	97	97	99
増体重	0-52 週	95	99	97	94	93	96
	0-104 週	87↓	89↓	84↓	92	96	97

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett 法 ↑↓,  $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雄の 45 mg/kg/day 群において 0~104 週の増体重に有意な低値が認められた。雌には投与に関連する変動はみられなかった。【申請者注：1 mg/kg/day 群では投与用量との関連性がないため、偶発的な変動であり検体投与との関連はないと判断した。】

【申請者注：短期暴露評価に関し、45 mg/kg/day 投与群の雄において体重増加量の抑制が見られた。しかし、体重測定は投与 14 週間までは週に 1 度、それ以降は 2 週に 1 度の測定であり、単回曝露による影響とは判断できないため、エンドポイントとするのは適切ではない。】

摂餌量； 全ケージについて体重と同じ頻度で測定した。以下の表に 0~52 週及び 0~104 週の累積摂餌量を示す。

性別		雄			雌		
		1	15	45	1	15	45
投与量 (mg/kg/day)							
累積 摂餌量	0-52 週	104↑	100	104↑	103	103	103
	0-104 週	105	102	105	105↑	102	105

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett 法 ↑↓,  $p < 0.05$

0~52 週の 1 及び 45 mg/kg/day 群の雄及び 0~104 週の 1 mg/kg/day 群の雌において累積摂餌量に有意な増加が認められた。これらは検体投与による影響とは考えられなかった。【申請者注：これらの有意な摂餌量の増加には用量との関連性がないため、偶発的な変動であり検体投与との関連はないと判断した。】

検体摂取量； 体重及び摂餌量より検体摂取量を算出した。以下の表に通期の検体摂取量を示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		1	15	45	1	15	45
検体摂取量(mg/kg/day)		0.98	14.9	44.8	1.00	14.9	44.8

【申請者注：通期の平均検体摂取量は申請者にて算出】

血液学的検査； 投与 52 週及び最終解剖時に雌雄各 10 匹について一晚絶食し、眼窩静脈叢から採血して次の項目について測定した。

赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球ディファレンシャルカウント (芽球、骨髓球、桿状核好中球、分葉核好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球(B))、細胞形態

以下に変動を示した項目を示す。

104 週時の検査で雌の 15 及び 45 mg/kg/day 群において血小板数の減少傾向が認められたが、検体投与による影響とは考えられなかった。【申請者注：分散分析では減少

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

傾向が認められたが Dunnett の多重比較では有意差がなく、また 52 週時の検査では影響が認められないため、偶発性の変化と判断した。】

臓器重量；各計画殺煮供された動物について、以下の臓器重量を測定し対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、精巣及び精巣上体、腎臓、甲状腺及び上皮小体、卵巣、副腎、下垂体

以下の表に統計学的有意差を示した項目を示す。

52 週時に 45 mg/kg/day 群の雌で腎臓（両側）重量（絶対）が有意に増加したが、相対重量に有意差はみられず、同群雄の腎臓重量に影響は認められなかったことから投与による影響とは考えなかった。104 週時には 15 mg/kg/day 以上の群の雌及び 45 mg/kg/day 群の雄で腎臓重量が有意に増加した。これらは検体投与による影響と考えられた。雄の副腎において 52 週時に全ての投与群で有意な減少が、104 週時に 15 mg/kg/day 以上の投与群で有意な増加が認められたが、雌には有意な変動はなかった。雄の副腎重量の変化には検査時期の一貫性と用量関連性がなく、また該当する病理組織学的所見を欠くため、偶発的なものであり検体投与による影響ではないと考えられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

た。その他の臓器重量の変動は検体投与による影響ではないと判断した。【申請者注：その他に認められた有意差は用量との関連性がないか検査時期で一貫性がなく、また該当する病理組織学的所見を欠くため検体投与との関連はないと判断した。】

肉眼病理学的検査；計画殺動物の全例について常法に従って剖検を実施した。

認められた所見はいずれも自然発生するものであり、投与による影響はなかった。

病理組織学的検査；全ての動物を対象に以下の臓器・組織について検査した。

脳、眼球及びハーダー腺、下垂体、唾液腺、心臓、胸腺、甲状腺及び上皮小体、肺、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、副腎、睪臓、胆嚢、肝臓、腎臓、暴行、精巣及び精巣上部、前立腺、卵巣、子宮角部及び体部、脾臓、腸間膜リンパ節、皮膚、坐骨神経、乳腺、胸骨及び骨髄、骨格筋、脊髄

最終計画殺動物のうち、各群最後の 10 匹については以下の臓器・組織についても検査した。

鼻腔、鼻咽頭、副鼻腔、舌、口腔、中耳及び肉眼的異常部位

認められた主な非腫瘍性病変を次頁の表に、全ての腫瘍性病変を別表に示す。

非腫瘍性病変 52 週途中解剖動物

非腫瘍性病変 発がん性試験群

[非腫瘍性病変]

15 mg/kg/day 以上の投与群の雄において、全ての検査時期で尿細管上皮細胞の細胞質均質化が有意に増加した。この変化は通常 B6C3F<sub>1</sub> マウスの尿細管上皮細胞の細胞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

質で認められる空胞が消失したためと考えられた。この変化は検体投与による影響と考えられた。その他の所見は通常認められるものであり、投与用量との関連性もないため検体投与との関連を否定した。

**【腫瘍性病変】**

発生した腫瘍はいずれも本系統で通常発生するものであり、検体投与による腫瘍の増加は認められなかった。

結 論： 0、1、15 及び 45 mg/kg/day 濃度の検体を B6C3F<sub>1</sub> マウスに 104 週間混餌投与したところ、以下の影響が認められた。

45 mg/kg/day 群；雄における体重増加抑制、腎臓尿細管上皮細胞細胞質均質の増加、化、雌雄における腎臓重量の増加  
15 mg/kg/day；雌における腎臓重量の増加、雄における腎臓尿細管上皮細胞細胞質均質の増加  
1 mg/kg/day；影響なし

従って、本試験における無影響量(NOEL)は雌雄ともに 1 mg/kg/day と判断された。また、催腫瘍性はなかった。

【申請者注：本試験については、1996 年の JMPR (FAO/WHO 合同食品残留農薬専門家会議)で報告されており、「本試験における無毒性量 (NOAEL)は 1mg/kg/day であり、催腫瘍性はない」と判断されている。】

別表 腫瘍性病変

52 週途中計画殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

途中死亡・切迫殺動物



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

最終計画殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変  
全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 腫瘍性病変

全動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.7.5 2,4-PA の雌マウスにおける発がん性試験 (資料 No. T-3.5)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

本試験は雌雄のマウスを用いて開始したが、雄は強い毒性が認められたため試験を中止し、雌のみ試験を継続した。雄は低用量で再試験した。したがって、試験成績は雌雄別に報告されている。

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： B6C3F1 マウス、1 群雌各 60 匹、投与開始時 7～8 週齢

投与開始時平均体重 雌：19 g

主群：雌各 50 匹、中間屠殺群：雌各 10 匹

試験期間： 主群 104 週間 (1992 年 2 月 7 日～1994 年 2 月 7、8 日)

中間屠殺群 52 週 (1992 年 2 月 7 日～1994 年 2 月 10 日)

投与方法： 検体を直接飼料に混入し 0、5、150 および 300 mg/kg/day の目標用量で 104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、試験開始後 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：毎日 2 回観察した。週 1 回、詳細な全身検査を行った。

試験終了時における死亡率を以下の表に示す。

投与量 (mg/kg/day)	0	5	150	300
死亡数 (%)	11/50 (22)	8/50 (16)	8/50 (16)	15/50 (30)

一般状態、死亡率ともに、投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化：投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は毎月 1 回、全動物の体重を測定した。

300 mg/kg/day 投与群において、投与開始後 20 ヶ月目まで断続的に統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。試験終了前の 4 ヶ月間は対照群と同等に推移した。5 および 150 mg/kg/day 投与群にも散発的に有意差が認められたが、投与期間を通しての一貫性がないため、毒性変化とはみなさなかった。

【申請者注：短期暴露評価に関し、300 mg/kg/day 投与群において体重増加量の抑制

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

が見られた。しかし、体重測定は投与13週間までは週に1度、それ以降は月に1度の測定であり、5および150 mg/kg/day投与群にも散発的に有意差が認められ、単回曝露による影響とは判断できないため、エンドポイントとするのは適切ではない。】

摂餌量： 投与開始後13週間は週1回、その後は毎月1回、1週間分の全動物の摂餌量を測定した。検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)	5	75	150
検体摂取量 (mg/kg/day)	5.01	149.83	310.01

血液学的検査： 投与12ヶ月時に中間屠殺群の各10匹、投与18ヶ月時に主群の各10匹、投与後24ヶ月時に主群の各20匹の眼窩洞静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

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

対照群と比較し、統計学的有意差の認められた項目を次の表に示す。

投与12ヶ月時の300 mg/kg/day投与群において、白血球数の有意な減少が認められた。この変化は一時的であり、その他の検査で関連する項目に異常が認められなかったため、毒性変化ではないと判断した。

眼科学的検査： 投与前の全動物、投与12ヶ月時の中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物を対象に検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量： 中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

12ヶ月および24ヶ月時の測定において、150 mg/kg/day以上の投与群で腎臓重量の増加が認められた。その他の有意な変動には用量との関連性がないか、あるいは低体重の二次的影響であり、毒性変化ではないと判断した。

肉眼的病理検査：中間屠殺動物、途中死亡または切迫殺動物、および試験終了時の全生存動物について剖検を行なった。

投与に関連した臓器は認められなかった。

病理組織学的検査：中間屠殺動物および発がん性試験群の対照群ならびに高用量群の全生存動物、全群の途中死亡または切迫殺動物について、以下の組織の病理標本作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨(関節を含む)、骨髄、脳(大脳、小脳、脳幹)、精巣上部、食道、眼球、胆嚢、心臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺、リンパ節(縦隔、腸間膜)、縦隔組織、腸間膜組織、鼻腔組織、口腔組織、卵巣、卵管、膵臓、末梢神経、下垂体、唾液腺、骨格筋、皮膚及び皮下組織、脊髄(頸部、胸部および腰部)、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膣および肉眼的異常組織

中間屠殺群の低および中間用量群の計画殺動物については、以下の組織の病理標本作製し、検鏡した。

肺、肝臓、腎臓、子宮、胆嚢、膀胱、子宮頸部、膣、卵巣、脾臓、胸腺、リンパ節(縦隔、腸間膜)および肉眼的異常組織

統計学的有意差の認められた非腫瘍性変化を別表1に、全ての腫瘍性病変を別表2に示す[統計検定は申請者で実施]。

12ヶ月の中間屠殺群の腎臓で、150 mg/kg/day以上の投与群において近位尿細管の細胞過密、300 mg/kg/day投与群における尿細管変性／再生が認められた。また、300 mg/kg/day投与群の肝臓で核の過染頻度が増加した。

発がん性試験群では、150 mg/kg/day以上の投与群で腎臓の近位尿細管の細胞過密お

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

よび尿細管変性／再生が認められ、300 mg/kg/day投与群で尿細管の鉍質沈着が認められた。300 mg/kg/day投与群で脾臓の髓外造血亢進発生頻度が増加したが、これは赤血球の軽度の減少に対する二次的反応であると考えられた。

催腫瘍性は認められなかった。

以上の結果から、本剤の雌マウスに対する2年間飼料混入による発がん性試験における影響として、300 mg/kg/day投与群で投与開始20ヵ月後まで体重増加抑制が認められた。また、150 mg/kg/day以上の投与群において腎臓の臓器重量および病理組織学的変化が認められた。したがって、本試験の無影響量は5.01 mg/kg/dayであると判断される。

#### 別表1 非腫瘍性病変

#### 別表2-1 腫瘍性病変、中間屠殺群



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-2 腫瘍性病変、発がん性群、途中死亡／切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-3-1 腫瘍性病変、発がん性群、最終計画殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-3-2 腫瘍性病変、発がん性群、最終計画殺動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-1 腫瘍性病変、発がん性群、全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-2 腫瘍性病変、発がん性群、全動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-3 腫瘍性病変、発がん性群、全動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.7.6 2,4-PA の雄マウスにおける発がん性試験 (資料 No. T-3.6)

試験機関

報告書作成年 1995 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： B6C3F1 マウス、1 群雄各 60 匹、投与開始時 7～8 週齢

投与開始時平均体重 雄：約 22 g

主群：雄各 50 匹、中間屠殺群：雄各 10 匹

試験期間： 主群 104 週間 (1993 年 5 月 20 日～1995 年 5 月 22、23 日)

中間屠殺群 52 週 (1993 年 5 月 20 日～1994 年 5 月 25 日)

投与方法： 検体を直接飼料に混入し 0、5、62.5 および 125 mg/kg/day の目標用量で 104 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、試験開始後 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：毎日 2 回観察した。週 1 回、詳細な全身検査を行った。

試験終了時における死亡率を以下の表に示す。

投与量 (mg/kg/day)	0	5	62.5	125
死亡数 (%)	12/50 (24)	7/50 (14)	8/50 (16)	7/50 (14)

一般状態、死亡率ともに、投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化：投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は毎月 1 回、全動物の体重を測定した。

投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量：投与開始後 13 週間は週 1 回、その後は毎月 1 回、1 週間分の全動物の摂餌量を測定した。

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石原産業株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (mg/kg/day)	5	62.5	125
検体摂取量 (mg/kg/day)	5.0	61.9	128.6

血液学的検査：投与 12 ヶ月時に中間屠殺群の各 10 匹、投与 18 ヶ月時に主群の各 10 匹、投与後 24 ヶ月時に主群の各 20 匹の眼窩洞静脈叢から採血し、以下の項目を検査した。

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

いずれの検査時期および検査項目にも、統計学的に有意な変動は認められなかった。

眼科学的検査：投与前の全動物、投与12ヶ月時の中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物を対象に検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量：中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、精巣

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

12ヶ月時には投与に関連した変動は認められなかった。24ヶ月時の測定において、62.5 mg/kg/day以上の投与群で腎臓重量の増加が認められた。その他の有意な変動には用量との関連性がないか、あるいは対応する肉眼的および組織学的変化が認められなかったため、毒性変化ではないと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

肉眼的病理検査：中間屠殺動物、途中死亡または切迫殺動物、および試験終了時の全生存動物について剖検を行なった。

投与に関連した臓器は認められなかった。

病理組織学的検査：中間屠殺動物および発がん性試験群の対照群ならびに高用量群の全生存動物、全群の途中死亡または切迫殺動物について、以下の組織の病理標本作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨(関節を含む)、骨髄、脳(大脳、小脳、脳幹)、精巣上体、食道、眼球、胆嚢、心臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、腎臓、涙腺／ハーダー腺、喉頭、肝臓、肺、乳腺、リンパ節(縦隔、腸間膜)、縦隔組織、腸間膜組織、鼻腔組織、口腔組織、卵巣、卵管、膵臓、末梢神経、下垂体、唾液腺、骨格筋、皮膚及び皮下組織、脊髄(頸部、胸部および腰部)、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、子宮頸部、膣および肉眼的異常組織

中間屠殺群の低および中間用量群の計画殺動物については、以下の組織の病理標本作製し、検鏡した。

肺、肝臓、腎臓、子宮、胆嚢、膀胱、子宮頸部、膣、卵巣、脾臓、胸腺、リンパ節(縦隔、腸間膜)および肉眼的異常組織

統計学的有意差の認められた非腫瘍性変化を別表1に、全ての腫瘍性病変を別表2に示す[統計検定は申請者で実施]。

12ヶ月の中間屠殺群の腎臓で、62.5 mg/kg/day以上の投与群において近位尿細管の変性／再生および近位尿細管の空胞化の減少が認められた。発がん性試験群では、62.5 mg/kg/day以上の投与群において近位尿細管の変性／再生、近位尿細管の空胞化の減少、皮質の変性／再生の重篤化および尿細管の鉍質沈着が認められた。その他の有意な変動は投与に関連した変化ではなく、加齢マウスに通常認められる変化の範囲内であり、偶発性であると考えられた。また、催腫瘍性は認められなかった。

以上の結果から、本剤の雄マウスに対する2年間飼料混入による発がん性試験における影響として、62.5 mg/kg/day以上の投与群で腎臓の臓器重量および病理組織学的変化が認められた。したがって、本試験の無影響量は5.0 mg/kg/dayであると判断される。なお、催腫瘍性は最高用量群でも認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表1 非腫瘍性病変

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-1 腫瘍性病変、中間屠殺群

別表2-2 腫瘍性病変、発がん性群、途中死亡／切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-3 腫瘍性病変、発がん性群、最終計画殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-1 腫瘍性病変、発がん性群、全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表2-4-2 腫瘍性病変、発がん性群、全動物（続き）

## 8.8 繁殖毒性及び催奇形性

### 8.8.1 2,4-PA のラットを用いた繁殖毒性試験 (資料 No. T-4.1)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

供試動物： Fischer 344 系ラット、1 群雌雄各 30 匹、投与開始時 6 週齢

投与期間： F<sub>0</sub> 世代；投与開始から F<sub>1b</sub> 児離乳後 30 日までの 40 週間

F<sub>1</sub> 世代；離乳時から F<sub>2b</sub> 児離乳後 30 日までの 42 週間

(1982 年 11 月 16 日～1984 年 5 月 15 日)

投与方法： 検体を飼料に混入し、0、5、20 および 80 mg/kg/day の目標用量で自由摂取させた。飼料調製ミスにより F<sub>1b</sub> 妊娠及び哺育期間中に設定以上の用量で投与し、80 mg/kg/day 群において F<sub>1b</sub> 児動物に対する強い毒性 (体重および生存率の低下) が認められたため、F<sub>1b</sub> 世代で試験を中止した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡；親動物については一般状態および生死を毎日 2 回観察し、詳細な一般状態の観察を週 1 回行った。

児動物については毎日 2 回、一般状態および生死を観察し、体重測定日に詳細な一般状態の観察を行った。

体重； 雄親動物：投与期間中、週 1 回測定した。

雌親動物：生育および交配期間中は週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、7、13 および 20 日、哺育期間中は哺育 1、7、14、21 および 28 日に測定した。

児動物： 哺育 1、7、14、21 および 28 日に測定した。

摂餌量； 雄親動物：投与期間中、週 1 回測定した。(交配期間を除く)

雌親動物：生育期間中は週 1 回、妊娠期間中は妊娠 0、7、13 および 20 日、哺育期間中は哺育 1、7、14、21 および 28 日に測定した。(交配期間を除く)

交配及び妊娠の確認；同一群の雌雄を 1 対 1 で同居させ翌日膣垢塗抹標本中の精子の有無により交尾を確認した。同居 10 日後も交尾が確認されなかった雌は、交尾能力が確認された同一群の雄とさらに 5 日間同居させた。合計 15 日間交配しても交尾が確認されない雌はケージに収容した。交尾が確認された日を妊娠 0 日とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

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

$$\text{雄繁殖率} = \frac{\text{雌を妊娠させた雄動物数}}{\text{交配雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌繁殖率} = \frac{\text{妊娠雌動物数}}{\text{交配雌動物数}} \times 100$$

妊娠雌親動物は自然分娩させ、分娩状況を1日2回記録し、個体ごとに妊娠期間を算出した。

児動物に関する指標；分娩完了後、児動物の性別及び外表異常の有無を検査し、死亡及び生存児数を記録した。

児動物の観察に基づき、以下の指標を算出した。

$$\text{生存児数} = \frac{\text{哺育1日の総生存児数}}{\text{哺育1日の生存児を有する腹数}}$$

総死亡児数＝哺育0～1日の総死亡数

$$\text{生存出生率} = \frac{\text{哺育1日の総生存児数}}{\text{総出産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育4日生存率(間引き前)} = \frac{\text{哺育4日の総生存児数}}{\text{哺育1日の総生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育n日生存率(間引き後)} = \frac{\text{哺育n日の総生存児数}}{\text{哺育4日(間引き後)の総生存児数}} \times 100$$

肉眼的病理検査；親動物：F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 児離乳後に屠殺し、詳細に検査した。途中死亡及び切迫殺親動物についても同様に検査した。

児動物：全離乳児に、肉眼的病理検査を実施した。

哺育4日までに死亡した児動物は内臓及び骨格検査を実施した。

精子検査；F<sub>0</sub> 世代の精巣における精子形成、F<sub>1</sub> 世代の精巣上体における精子の有無について病理学的評価を行った。

臓器重量；最終計画殺時まで生存した全 F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物について以下の臓器重量を測定した。  
(F<sub>0</sub> 世代の精巣重量は固定後に測定)

肝臓、腎臓、精巣

計画殺した F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 世代の 0, 5 および 20 mg/kg/day 群の離乳児各群雌雄各 10 匹、80 mg/kg/day 群の F<sub>1b</sub> 世代全生存離乳児について以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

病理組織学的検査；試験終了時の全生存親動物および途中死亡または切迫屠殺した親動物、計画屠殺した F<sub>1b</sub> および F<sub>2b</sub> 世代の 0、5 および 20 mg/kg/day 群の離乳児各群雌雄各 10 匹、F<sub>1b</sub> 世代の 80 mg/kg/day 群の全生存離乳児について、以下の組織の病理組織学的検査を実施した。

肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、前立腺(離乳児のみ)、精囊(F<sub>1b</sub>のみ)、膣(F<sub>2b</sub>のみ)および肉眼的病変部位

また、  
にて実施した亜急性試験において、腎臓に尿細管変性が認められたため、雄の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物並びに F<sub>1b</sub> 離乳動物の腎臓について、再検査した。【申請者注：追加報告書では追加検討の原因となった試験を“Subacute”つまり亜急性試験としているが、亜急性の試験実施機関は  
ではなく、記載されている投与用量も異なる上、尿細管変性の所見も得られていない。記載条件に一致する試験は Fischer 系ラットを用いて実施したラット 1 年間慢性毒性発がん性併合試験(資料 No. T-3.3)であるため、追加報告書内の亜急性との記載は試験期間の表現の解釈の違いによるか、あるいは単純な誤記であると判断した。】

表 1 試験手順

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目
F <sub>0</sub>	生育 (15 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膣垢中の精子で確認(妊娠 0 日)。	一般状態および生死について毎日観察。 体重および摂餌量を週 1 回測定。
	第一回交配 (2 週)		交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、13、20 日に雌親動物の体重及び摂餌量を測定。
	出産 (F <sub>1a</sub> )		出産状況の観察 児の一般状態、生存および死亡児数の記録、性別および外表異常の検査。
	哺育 (4 週)	出産後 4 日目に、各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整(不可能な場合、雌雄計 8 匹)	一般状態および生死について毎日観察。 哺育 1、7、14、21、28 日に雌親動物の体重および摂餌量、生存児動物の体重測定、および生存児数の記録。 途中死亡及び哺育 4 日に選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査。
	離乳	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膣垢中の精子で確認(妊娠 0 日)。F <sub>1a</sub> 交配と異なる雌雄ペア	全ての F <sub>1a</sub> 児動物を屠殺、肉眼的病理検査実施後、廃棄。
	生育(10 日)		(F <sub>1a</sub> 交配に準ずる)
	第二回交配 (2 週)		(F <sub>1a</sub> 妊娠に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(F <sub>1a</sub> 出産に準ずる)
	出産 (F <sub>1b</sub> )		(F <sub>1a</sub> 哺育に準ずる)
哺育 (4 週)	(F <sub>1a</sub> 哺育に準ずる)		
F <sub>1</sub>	離乳	継代用に F <sub>1b</sub> 児動物から各腹雌雄各 1 匹を無作為に選抜。 (80 mg/kg/day 群については強い毒性が認められたため、F <sub>1b</sub> 世代にて試験中止)	全ての親動物および継代用以外の F <sub>1b</sub> 世代児動物の剖検を実施。 親動物の臓器重量測定、病理組織学的検査を実施。 対照群、低および中用量群の離乳児各群雌雄各 10 匹、高用量群の全生存児動物の臓器重量測定、病理組織学的検査を実施。

表 1-2 試験手順 (続き)

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目
F <sub>1</sub>	生育 (18 週)	}	}
	第一回交配 (2 週)		
	妊娠 (3 週)		
	出産 (F <sub>2a</sub> )		
	哺育 (4 週)		
	離乳		
F <sub>2</sub>	生育 (10 日)	}	}
	第二回交配 (2 週)		
	妊娠 (3 週)		
	出産 (F <sub>2b</sub> )		
	哺育 (4 週)		
F <sub>2</sub>	離乳		

結果：概要を表 2 および別表に示した。

#### 親動物

一般状態および死亡；検体投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重； 80 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 世代雌雄で、体重および体重増加量の有意な低下が認められた。この群の哺育期の雌で体重増加量の有意な増加が認められたが、F<sub>1a</sub> 哺育期については飼料中の検体濃度が低かったこと（哺育 14・21 日：72.4 mg/kg/day）、F<sub>1b</sub> 哺育期については児動物数の低下に起因すると考えられる。

20 mg/kg/day 投与群において F<sub>0</sub> 世代雄の投与 11 週、F<sub>1</sub> 世代雌の F<sub>2b</sub> 妊娠 0 および 7 日、哺育 1 日に体重の低下が認められたが、一時的な変化であり、世代間の一貫性がなく、偶発的なものであると考えられた。

[申請者見解：5 mg/kg/day 群 F<sub>1</sub> 世代雌で F<sub>2b</sub> 哺育 14 日に平均体重の有意な低値が認められたが、体重増加量は対照群と同等であり、F<sub>2a</sub> 哺育時および世代間に一貫性がなく、偶発的な所見であると考えた。]

【申請者注：短期暴露評価に関し、20 mg/kg/day 投与群以上雌で体重増加抑制が見られた。の投与初期に体重及び摂餌量が低い傾向が見られた。しかし、これらの影響は単回曝露による影響とは判断できないため、短期暴露評価においてエンドポイントとするのは適切ではない。】

摂餌量； 80 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 世代雌において、F<sub>1a</sub> 哺育期間および F<sub>1b</sub> 妊娠および哺育期間に、摂餌量の低下が認められた。

20 mg/kg/day 投与群の F<sub>1a</sub> 妊娠 7～13 日及び F<sub>2a</sub> 妊娠 0～7 日において摂餌量の有意な増加が認められた。[申請者見解：一時的な変化であり、一産目と二産目の一貫性がないため、偶発的な変動と考えた。]

繁殖性に関する指標；80 mg/kg/day 群の F<sub>0</sub> 世代雌において F<sub>1b</sub> 妊娠期間の延長が認められた。この群において難産の兆候は認められなかった。

他の群ではこれらの指標に、検体投与に関連した影響は認められなかった。また、F<sub>0</sub> 世代の精巣における精子形成、F<sub>1</sub> 世代の精巣上体における精子の有無についても投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；全ての動物において検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；いくつかの項目で臓器重量に有意差が認められたが、いずれにも世代及び雌雄間の一貫性、投与用量との関連性、病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

病理組織学的検査；主な所見を以下の表に示す。F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> は親動物、F<sub>1b</sub> は離乳児であるが、親動物にまとめて記載した。

主な病理組織学的所見は腎臓に認められた。80 mg/kg/day 投与群の F<sub>0</sub> 親動物において、皮質尿細管（主として近位曲尿細管）の細胞質が均一に好酸性化する所見が認められた。また、20 mg/kg/day 以上の投与群の F<sub>0</sub> 親動物及び F<sub>1</sub> 親動物において、限局性の髓質（主に髓質外帯領域）に核密度が高い尿細管が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。F<sub>1b</sub> 離乳動物でこれらの所見が認められなかったのは、検体への曝露期間が短かったためと考えられた。その他に認められた所見は自然発生的な変化であり、検体投与とは関連のない偶発的なものと考えられた。

#### 児動物

一般状態； 検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

児動物に関する指標； 80 mg/kg/day 群の F<sub>1a</sub> 児動物の性比に統計学的有意差が認められたが、F<sub>1b</sub> 児動物に同様の影響が認められなかったことから、投与に関連するものではないと考えた。また、この群の F<sub>1b</sub> 児動物において、検体投与の影響による死亡産児数の増加および生存率の低下が認められた。【申請者見解：飼料調製ミスにより F<sub>1b</sub> 妊娠・哺育期間中の検体摂取量増加によって過度な影響が認められたことから、80 mg/kg/day 以上の投与量は繁殖毒性試験に用いるには過剰であると考えられた。】

5 mg/kg/day 群の F<sub>1a</sub> 児動物の生存出生率が有意に低下したが、高用量群に同様の影響が認められなかったことから、偶発性のものと判断した。

体重； 80 mg/kg/day 群において、F<sub>1a</sub> および F<sub>1b</sub> 児動物の体重低下が認められた。これは児動物への直接的な影響ではなく、母動物に対する過剰な毒性によるものと判断した。

20 mg/kg/day 群の F<sub>1b</sub> 児動物で、哺育 4 日の雄および哺育 28 日の雌雄において体重低下が認められたが、これは飼料調製ミスのため F<sub>1b</sub> 妊娠および哺育期間中の検体摂取量が増加したためであると考えられた。

5 mg/kg/day 群の F<sub>1b</sub> 雄では哺育 28 日に有意な体重の低下が認められたが、それ以外は対照群と同等であり、次世代では再現されなかったため、偶発性のものと判断した。

肉眼的病理検査；投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

臓器重量；5 mg/kg/day 群の雌雄および 20 mg/kg/day 群の雄では、肝臓の絶対重量の有意な増加が認められたが、これらの群では最終体重にも有意な増加が認められていることから、検体投与に関連した変化ではないと考えた。

病理組織学的検査；検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤をラットに二世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、F<sub>0</sub> 世代親動物において 80 mg/kg/day で体重および摂餌量の低下、妊娠期間の延長、F<sub>1a</sub> および F<sub>1b</sub> 児動物における体重および生存率の低下が認められ、この投与量は過剰であることが明らかとなった。

また、腎臓の追加病理組織学的検査の結果、F<sub>0</sub> 世代雄親動物の 80 mg/kg/day で皮質尿細管細胞質好酸性増加が、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代雄親動物の 20 mg/kg/day 以上で限局性髓質尿細管核密度増加が認められた。

また、20 mg/kg/day 群で F<sub>1b</sub> 世代児動物体重の低下が認められた。

以上のことから、無影響量 (NOEL) は、児動物に対して 5 mg/kg/day であると判断される。

[申請者見解：80 mg/kg/day 群において、体重および摂餌量の低下、妊娠期間の延長が認められたこと、20 mg/kg/day 以上の群の雄親動物で腎臓の尿細管に組織学的変化が認められたことから、親動物に対する無毒性量は 5mg/kg/day であると考えた。また、児動物については 80 mg/kg/day 群で体重および生存率の低下、20 mg/kg/day 群で体重の低下が認められたことから、児動物に対する無影響量 (NOEL) は 5 mg/kg/day であると考えた。繁殖性に対しては、最高投与量の 80 mg/kg/day においても影響が認められなかった。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1 結果の概要：親動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1 結果の概要：親動物（続き）

表 2-2 結果の概要：繁殖能力



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3 結果の概要：児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3 結果の概要：児動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 1 途中死亡児動物における奇形、変異の発現頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 1 途中死亡児動物における奇形、変異の発現頻度（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

別表 2 F1a および F2a 最終屠殺児動物の肉眼的所見

### 8.8.2 2,4-PA のラットを用いた催奇形性試験 (資料 No. T-4.2)

試験機関

報告書作成年 1983 年 [GLP 対応]

検体純度 : % (2,4-PA(酸)として)

供試動物 : Fischer 344 妊娠ラット、試験開始時約 20 週齢、1 群 35 匹

試験期間 : 妊娠 6 日～15 日の 10 日間 (1982 年 5 月 25 日～1982 年 7 月 22 日)

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁させ、0、8、25 および 75 mg/kg の用量で、妊娠 6～15 日 (膈垢中に精子が確認された日を妊娠 0 日として起算) の間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーン油のみを投与した。

投与量設定根拠

試験項目 :

親動物 : 生死および一般状態を妊娠 0 日から毎日観察し、妊娠 0、6、10、12、15 および 20 日に体重を測定した。妊娠 20 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、妊娠子宮重量、吸収胚数、生存及び死亡胎児数を記録した。

生存胎児 : 体重および頭臀長測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。約 1/2 の胎児について内臓を検査し、残りの胎児について骨格検査を実施した。認められた所見は奇形および変異に分類した。

試験結果 : 概要を次頁の表に示した。

親動物 : 各群とも検体投与によると考えられる死亡及び一般状態の異常は認められなかった。対照群および 8 mg/kg/day 群の各 1 匹が早産したが、出生児の大きさおよび発育は正常であることから、正確な交尾日の検出ミスと考えられる。

75 mg/kg/day 群において、妊娠 6～15 日に体重増加の軽度な抑制傾向が認められた。肉眼的病理検査、黄体数、着床数、妊娠子宮重量、吸収胚数、生存および死亡胎児数については、いずれの群においても検体投与に起因す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石原産業株式会社にある。

胎児動物； いずれの群においても胎児体重、頭臀長、外表、内臓および骨格検査における奇形および変異の種類または発現頻度に投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した場合の胎児に対する無影響量は 75 mg/kg/day と考えられた。また、最高投与量の 75 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者見解：75 mg/kg/day 群において、妊娠 6～15 日に体重増加の軽度な抑制傾向が認められたことから、親動物に対する無影響量は 25 mg/kg/day であると考えた。

【申請者注：短期暴露評価に関し、75 mg/kg/day 投与群で母獣の体重増加抑制が認められた。以上より、本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、25 mg/kg 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石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：親動物



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.8.3 2,4-PA のウサギを用いた催奇形性試験 (資料 No. T-4.3)

試験機関

報告書作成年 1990 年[GLP 対応]

検体純度 : % (2,4-PA(酸)として)

供試動物 : New Zealand 白色種 (Hra: (NZW)SPF)ウサギ、試験開始時約 6 ヶ月齢、1 群 20 匹

試験期間 : 妊娠 6 日～18 日の 13 日間 (1990 年 4 月 2 日～1990 年 5 月 4 日)

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、10、30および 90 mg/kgの投与量で、妊娠 6 日～18 日 (人工授精した日を妊娠 0 日と起算)までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠

試験項目 :

親動物 ; 生死および一般状態を毎日 2 回観察し、妊娠 0 日および妊娠 6～29 日まで毎日体重を測定した。摂餌量は試験期間中毎日測定した。

妊娠 29 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、妊娠子宮重量、吸収胚数、生存および死亡胎児数およびその子宮内位置を調べた。

生存胎児 ; 体重測定、性別判定を実施し、外表異常の観察を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。認められた所見は、奇形 (本動物種および系統において低頻度で認められる不可逆的変化)および変異 (本動物種および系統で一般的に認められる所見であり、発生における可逆的な遅延または促進)に分類した。

試験結果：概要を次頁の表に示した。

親動物； 90 mg/kg/day 群の 2 匹で流産が認められた。これらの動物は死亡前に一般状態の変化、体重および摂餌量の減少が認められており、流産は検体投与の影響であると考えられた。また、90 mg/kg/day 群では投与期間中および投与期間終了後に体重増加量の抑制傾向が認められた。  
その他の群においては、一般状態、体重、摂餌量および肉眼的病理検査において検体投与による影響は認められなかった。

黄体数、着床数、妊娠子宮重量、吸収胚数、生存および死亡胎児数については、いずれの群においても検体投与によると考えられる影響は認められなかった。

胎児動物； 胎児体重および内臓異常については、いずれの群においても投与に関連した影響は認められなかった。

90 mg/kg/day 群の生存雄胎児率（以下、性比とする）が有意に増加（71.2%）しており、背景データ（25.0～64.3%）よりも高値であった。腹の全胎児が同性であった動物（10 mg/kg/day 群 1 匹、30 mg/kg/day 群 1 匹、90 mg/kg/day 群 2 匹）を除外すると、用量との関連性および統計学的有意差は認められなかったことから、この異常な性比分布は検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、この群において内反足の発現頻度の有意な増加が認められたが、これは子宮内での圧迫による二次的な奇形であること、この奇形を有する胎児は同腹児のみであること、うち数匹は子宮内圧迫による別の奇形を併発していること、腹の発現頻度（6.3%）には有意差は認められず、また背景データ（0.0～7.7%）の範囲内であることから、投与に関連した影響ではないと考えられた。

30 mg/kg/day 群の肋骨数（12.45）に有意な低下が認められた。それにより有意な胸椎数の減少（12.49）および腰椎数の増加（6.49）が認められた。しかし、これらの所見には用量との関連性がなく、背景データ範囲内（肋骨数：12.33～12.85、胸椎数：12.41～12.88、腰椎数：6.12～6.59）にあることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

以上から、性比、外表および骨格異常の種類または発現頻度についても、全ての群で検体投与に起因する影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与した場合の胎児に対する無毒性量は、90 mg/kg/day 以上であった。また、最高投与量の 90 mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[申請者見解]

90 mg/kg/day 群において、母動物 2 匹が流産し、体重増加の抑制傾向が認められたことから、親動物に対する無毒性量は 30 mg/kg/day であると考えた。

【申請者注：短期暴露評価に関し、90 mg/kg/day 投与群で母獣の体重増加抑制が見られた。以上より本試験における急性参照用量設定のための無毒性量は、30 mg/kg 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石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：親動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：胎児動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 8.9 変異原性

### 8.9.1 2,4-PA ナトリウム塩の復帰突然変異試験 (資料 No. T-5.1)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537株)及び大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下および非存在下で変異原性を検定した。検体はDMSO (ジメチルスルホキシド)に溶解し、156~5000 µg/プレート<sup>1</sup>の範囲の5または6濃度で実施した。試験はプレインキュベーション法を用いて2連制で行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000µg/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニーを増加させなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2、アジ化ナトリウム、マイトマイシンC、2-ニトロフルオレン及び9-アミノアクリジンはS-9Mix非存在下で、ベンゾ(a)ピレン及び2-アミノアントラセンはS-9Mix存在下ですべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 用量設定試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

復帰突然変異試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.9.2 2,4-PA アミン塩の復帰突然変異試験 (資料 No. T-5.2)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PAジメチルアミン塩として)

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株)及び大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下および非存在下で変異原性を検定した。検体は蒸留水に溶解し、313~5000 µg/プレート<sup>o</sup>の範囲の5濃度で実施した。試験はブレインキュベーション法で2連制で行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、最高用量 (5000 µg/プレート<sup>o</sup>)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニーを増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、アジ化ナトリウム、マイトマイシンC、2-ニトロフルオレン及び9-アミノアクリジンはS-9 Mix非存在下で、ベンゾ(a)ピレン及び2-アミノアントラセンはS-9 Mix存在下ですべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 用量設定試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

復帰突然変異試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.9.3 2,4-PA エチルの復帰突然変異試験 (資料 No. T-5.3)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA エチルとして)

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537株)及び大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下および非存在下で変異原性を検定した。検体はDMSO (ジメチルスルホキシド)に溶解し、10~5000 $\mu$ g/プレート<sup>1</sup>の範囲の6~9濃度で実施した。試験はプレインキュベーション法を用いて2連制で行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害が認められる用量または最高用量 (5000  $\mu$ g/プレート)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニーを増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたAF-2、アジ化ナトリウム、マイトマイシンC、2-ニトロフルオレン及び9-アミノアクリジンはS-9Mix非存在下で、ベンゾ(a)ピレン及び2-アミノアントラセンはS-9Mix存在下ですべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

用量設定試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

復帰突然変異試験結果（1回目）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

復帰突然変異試験結果（2回目）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.9.4 2,4-PA ナトリウム塩の *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No. T-5.4)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度：       %   (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

試験方法：   チャイニーズハムスターの継代培養した肺線維芽細胞 (CHL細胞)を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はDMSO (ジメチルスルホキシド)に溶解して用いた。陽性対照のマイトマイシンC及びジメチルニトロソアミンは生理食塩水に溶解して用いた。観察は1濃度あたり100個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠：

試験結果：   観察結果を次表に示す。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、すべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びジメチルニトロソアミンでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

2,4-PAナトリウム塩の*in vitro*染色体異常試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.9.5 2,4-PAアミン塩の*in vitro*染色体異常試験 (資料No. T-5.5)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PAジメチルアミン塩として)

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した肺線維芽細胞 (CHL細胞)を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体及び陽性対照物質は生理食塩水に溶解して用いた。観察は1濃度あたり100個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠：

試験結果： 観察結果を次表に示す。

検体はS9 Mix存在下6時間処理のすべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加が認められた。直接法およびS9 Mix非存在下6時間処理ではすべての検体処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びジメチルニトロソアミンでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を行った場合、本試験条件下において染色体異常誘発性を有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石原産業株式会社にある。

2,4-PA アミン塩の *in vitro* 染色体異常試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.9.6 2,4-PA エチルの *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No. T-5.6)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA エチルとして)

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養した肺線維芽細胞 (CHL細胞)を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はDMSO (ジメチルスルホキシド)に溶解して用いた。陽性対照のマイトマイシンC及びジメチルニトロソアミンは生理食塩水に溶解して用いた。観察は1濃度あたり100個の分裂中期像について行った。

用量設定根拠：

試験結果： 観察結果を次表に示す。

検体はS9 Mix存在下6時間処理のすべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加が認められた。直接法およびS9 Mix非存在下6時間処理ではすべての検体処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンC及びジメチルニトロソアミンでは染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を行った場合、本試験条件下において軽度ながら染色体異常誘発性を有するものと判断される。

2,4-PA エチルの *in vitro* 染色体異常試験結果

#### 8.9.7 2,4-PA の小核試験 (資料 No.T-5.7)

試験機関

報告書作成年 1990 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA(酸)として)

試験動物： ICR 系マウス、8 週齢、1 群雌雄各 5 匹、体重範囲 雄 30.9～43.7 g、雌 25.0～31.3 g  
最高用量には主投与群の死亡の交換用として雌雄各 5 匹の追加群を置いた。

試験方法： 検体をトウモロコシ油に懸濁し、40、133 及び 400 mg/kg の投与レベルで強制的に 1 回経口投与した。なお、対照群にトウモロコシ油を同様に投与した。

投与の 24、48 及び 72 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨を採取してスライドガラス上にメタノール固定後、メイグリュンワルド液ならびにギムザ液で染色し骨髄標本を作製した。

溶媒対照群及び陽性対照群は 1 回投与の 24 時間後に動物を屠殺した。

各標本について、動物あたり 1000 個の多染性赤血球中の小核を有する細胞数を計数し、出現頻度を求めた。同時に細胞毒性を調べるために多染性赤血球 1000 個の観察中に、同視野中の正染性赤血球数を計数し、正染性赤血球に対する多染性赤血球の比を求めた。

用量設定根拠：

試験結果： 骨髄標本の観察結果を次頁の表に示した。

溶媒対照、40 及び 133 mg/kg 群の雌雄に死亡動物はなく、一般状態にも異常は認められなかった。400 mg/kg 群は投与約 2 時間後から行動不活発、運動失調、虚脱が認められ、投与 42 時間後に雄 3 匹、72 時間後に雄 1 匹が死亡した。400 mg/kg 群の雌に死亡は無かった。

雌雄のいずれの用量、いずれの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、溶媒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は溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、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、検体は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。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

小核試験結果

#### 8.9.8 2,4-PA アミン塩の小核試験 (資料 No.T-5.8)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験動物： BDF1系マウス、7週齢、1群雄6匹、体重範囲 22.9～27.9g

試験方法： 純度換算を行って検体を蒸留水に溶解し、62.5、125 および 250 mg/kg の投与レベルで強制的に1回経口投与した。なお、対照群には蒸留水を同様に投与した。投与24時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を詐取してスライドグラス上にメタノール固定後ギムザ液で染色し骨髓標本を作製した。

陽性対照群はマイトマイシンC 10 mg/kg を1回強制経口投与し、24時間後に動物を屠殺した。

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：

試験結果： 検体投与後、最高投与群に鎮静症状が認められた。その他の投与群の動物の一般状態に異常は認められなかった。

いずれの投与群においても対照群と比べて小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加ならびに全赤血球中における多染性赤血球の割合の有意な減少は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシンCでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の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、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 小核試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.9.9 2,4-PA エチルの小核試験 (資料 No.T-5.9)

試験機関

報告書作成年 1989 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA エチルとして)

試験動物： BDF1 系マウス、9 週齢、1 群雄 6 匹、体重範囲 25.1~27.7 g

試験方法： 検体をオリーブ油に懸濁し、75.0、150 および 300 mg/kg の用量を 1 回強制経口投与した。なお、対照群にはオリーブ油を同様に投与した。

投与 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後ギムザ液で染色し骨髓標本を作製した。

陽性対照群はマイトマイシン C 2 mg/kg を 1 回腹腔内投与し、24 時間後に動物を屠殺した。

各標本について、1000 個の多染性赤血球及び正染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数ならびに小核を有する正染性赤血球数を計数した。また、骨髓への影響を調べるために 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。

用量設定根拠：

試験結果： 最高投与群の動物に鎮静症状が認められた。その他の投与群の動物の一般状態に異常は認められなかった。

検体のいずれの投与群においても対照群と比べ小核を有する多染性赤血球の出現頻度および小核試験を有する正染性赤血球の出現頻度の有意な増加は認められなかった。いずれの投与群においても全赤血球中における多染性赤血球の割合の有意な減少が認められた。

一方、陽性対照のマイトマイシンCでは小核を有する多染性赤血球頻度の有意な増加ならびに全赤血球中における多染性赤血球の割合の有意な減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から本試験条件下において、検体は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。

#### 小核試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.9.10 2,4-PA ナトリウム塩の DNA 修復試験 (資料 No. T-5.10)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体純度 :       % (2,4-PA ナトリウム塩一水化物として)

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構野生株 H17 (Rec<sup>+</sup>) 及び 欠損株 M45 (Rec<sup>-</sup>) の胞子を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で DNA 損傷性を検定した。検体は DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解し、試験は 2 連制で行った。

判定の基準としては H17 株と M45 株の生育阻止帯に 5 mm 以上の差が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は非代謝活性化、代謝活性化試験のいずれの濃度においても両株の間に 5 mm 以上の生育阻止帯の差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンは明らかな生育阻止帯差が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で DNA 損傷性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## DNA修復試験結果

#### 8.9.11 2,4-PA アミン塩の DNA 修復試験 (資料 No. T-5.11)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体純度： % (2,4-PA ジメチルアミン塩として)

試験方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構野生株 H17 (Rec<sup>+</sup>) 及び 欠損株 M45 (Rec<sup>-</sup>) の胞子を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で DNA 損傷性を検定した。検体は蒸留水に溶解し、試験は 2 連制で行った。判定の基準としては H17 株と M45 株の生育阻止帯に 5 mm 以上の差が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は非代謝活性化、代謝活性化試験のいずれの濃度においても両株の間に 5 mm 以上の生育阻止帯の差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンは明らかな生育阻止帯差が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で DNA 損傷性を有しないものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## DNA修復試験結果

#### 8.9.12 2,4-PA エチルの DNA 修復試験 (資料 No. T-5.12)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体純度 :       % (2,4-PA エチルとして)

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構野生株 H17 (Rec<sup>+</sup>) 及び 欠損株 M45 (Rec<sup>-</sup>) の胞子を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で DNA 損傷性を検定した。検体は DMSO (ジメチルスルホキシド) に溶解し、試験は 2 連制で行った。

判定の基準としては H17 株と M45 株の生育阻止帯に 5 mm 以上の差が認められた場合に陽性と判断した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は非代謝活性化、代謝活性化試験のいずれの濃度においても両株の間に 5 mm 以上の生育阻止帯の差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及び 2-アミノアントラセンは明らかな生育阻止帯差が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で DNA 損傷性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 8.10 生体機能に及ぼす影響

### 8.10.1 2,4-PA の生体機能に及ぼす影響試験 (資料 No. T-6.1)

試験機関

報告書作成年 1992 年

検体純度： %以上 (2,4-PA(酸)として)

#### 1. 一般状態及び行動に及ぼす影響

##### 1) マウスの一般状態及び行動観察

試験動物： ICR 系マウス、5 週齢、1 群雌雄各 5 匹  
体重範囲 雄 22.0～26.0 g、雌 17.5 g～21.5 g

試験方法： 動物を18時間絶食後、検体を1% Tween 80に懸濁して30、100および300 mg/kgの用量を経口投与し、Irwinの方法に準じて一般状態および行動を観察した。

試験結果： 投与後 30 分から 100 mg/kg 以上で異常歩行および歩行失調がみられ、300 mg/kg では正向反射の鈍化、受動性の軽度な亢進など運動系の障害がみられた。これらの症状は投与後 5 時間までみられたが、24 時間では回復した。また、性差はみられなかった。

##### 2) ウサギの一般状態及び行動観察

試験動物： 日本白色種ウサギ、3 か月齢、1 群雄 3 匹、体重範囲 2.36 kg～2.91 kg

試験方法： 動物を18時間絶食後、検体を1% Tween 80に懸濁して30、100および300 mg/kgの用量を経口投与後、60、120分、3時間及び4時間に瞳孔径および体温を測定し、一般状態を観察した。

試験結果： 30および100 mg/kgでは異常をみとめなかった。300 mg/kgでは1/3例に投与後3～4時間に異常歩行、自発運動低下がみられた。また、同じ動物で投与後120分～3時間に体温上昇がみられた。瞳孔径についてはいずれの投与群でも異常を認めなかった。

## 2. 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

### 摘出回腸に対する作用

試験動物： Hartley系モルモット、11週齢、1群雄5匹、体重範囲474g～598g

試験方法： 回腸を摘出し、マグヌス法（液温32℃、Tyrode液）にて懸垂し、アセチルコリン（Ach、 $1 \times 10^{-7}$  g/mL）、ヒスタミン（Hist、 $1 \times 10^{-6}$  g/mL）またはBaCl<sub>2</sub>（ $1 \times 10^{-4}$  g/mL）による収縮反応に対する検体の作用を調べた。検体はDMSO（ジメチルスルホキシド）に溶解し、 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ および $1 \times 10^{-4}$  g/mLを処理した。

試験結果： 検体はAchおよびHistによる収縮反応に対して、いずれの濃度でも作用を示さなかった。BaCl<sub>2</sub>による収縮反応に対して、検体は $1 \times 10^{-6}$ および $1 \times 10^{-4}$  g/mLでそれぞれ10%および22%の減少がみられ、対照群と比べ有意に減少した。

## 3. 呼吸・循環器系に及ぼす影響

### イヌの呼吸、血圧、心拍数、心電図及び血流量に対する作用

試験動物： ビーグル犬、5～7か月齢、1群雌雄各3匹、体重範囲7.0～10.0 kg

試験方法： pentobarbital-Na麻酔下の動物に、検体を1% Tween 80に懸濁して、10、30および100 mg/kgを十二指腸投与し、経時的に、呼吸、血圧、心拍数、心電図および血流量を3時間まで測定した。

試験結果： 100 mg/kgでは、投与後90分～3時間に降圧傾向および投与後30分～3時間に心拍数の減少がみられた。また、心電図において100 mg/kgでは投与後90分～3時間にQT時間の延長傾向がみられたが、これは心拍数減少に伴うものと考えられた。呼吸数、血流量についての異常は認められなかった。

## 4. 消化器系に及ぼす影響

### 炭末輸送能

試験動物： ICR系マウス、5週齢、1群雄5匹、体重範囲24.0g～27.0g

試験方法： 検体を1% Tween 80に懸濁し、30、100および300 mg/kgを経口投与した。投与120分後に10%アラビアゴムに懸濁した5%炭末液を経口投与し、炭末液投与30分後の小腸全長に対する炭末の移行率を測定した。

試験結果： 検体のいずれの投与群でも、炭末輸送能に影響はみられなかった。

## 5. 血液に及ぼす影響

### 1) 血液凝固

試験動物： SD系ラット、6週齢、1群雄6匹、体重範囲 158 g～178 g

試験方法： 検体を1% Tween 80に懸濁し、30、100および300 mg/kgを経口投与した。投与後120分に腹部大動脈より採血し、その血漿についてプロトロンビン時間 (PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)を測定した。

試験結果： 検体のいずれの投与群においてもPT及びAPTTに異常はみられず、血液凝固時間に影響は認められなかった。

### 2) 溶血試験

試験動物： 日本白色種ウサギ、8か月齢、1群雄3匹、体重範囲 3.48 kg～3.50 kg

試験方法： 血液を採取し、3.8%クエン酸処理後、2%赤血球浮遊液を調製した。検体をDMSOに溶解して、 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ および $1 \times 10^{-4}$  g/mL濃度を赤血球浮遊液に処理し、37°Cで120分間インキュベート後、溶血の程度を測定した。

試験結果： 検体の $1 \times 10^{-6}$ および $1 \times 10^{-5}$  g/mL 処理では異常はみられなかったが、 $1 \times 10^{-4}$  g/mLではsaline処理と比べて48.5%の有意な溶血がみられた。

## 6. その他の試験

### 1) 横隔膜神経筋標本

試験動物： SD系ラット、8週齢、1群雄5匹、体重範囲 300 g～333 g

試験方法： Bülbringの方法に準じて横隔膜標本を作製し、95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>を通気したKrebs-bicarbonate液 (液温 37°C)中に懸垂した。検体をDMSOに溶解し、 $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ および $1 \times 10^{-4}$  g/mL濃度で処理して、検体の横隔膜標本に対する作用を調べた。

試験結果： 検体のいずれの処理濃度でも横隔膜に対する作用はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 2) 尿量および尿中電解質

試験動物： SD系ラット、6週齢、1群雄6匹、体重範囲 160 g～178 g

試験方法： 検体を1% Tween 80に懸濁し、30、100および300 mg/kgを経口投与した。その直後に生理食塩液 (2.5 mL/100 g)を経口投与し、各動物を採尿ケージに入れ、6時間後まで採尿した。尿量を測量後、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>およびCl<sup>-</sup>を測定した。

試験結果： 30 mg/kg群では異常はみられなかった。100 mg/kg群では尿量の有意な増加、Na<sup>+</sup>排泄量、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の増加傾向がみられた。300 mg/kg群ではCl<sup>-</sup>排泄量の減少がみられた。

2,4-PAの「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

検査項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般状態 (Irwin法)	マウス	経口 (1% Tween80)	30, 100, 300 mg/kg	雄5 雌5	100	30	異常歩行、歩行失調、 正向反射の鈍化、受動 性の亢進がみられた。
自律神経系 に及ぼす影 響 (体温、瞳孔)	ウサギ	経口 (1% Tween80)	30, 100, 300 mg/kg	雄3	300	100	投与後2～3時間に一 部動物で体温上昇が みられた。瞳孔には異 常はなかった。
自律神経系 及び平滑筋 に及ぼす影 響 (摘出回腸)	モルモット (摘出回 腸)	<i>in vitro</i> (DMSO)	$1 \times 10^{-6}$ , $1 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ g/mL	雄5	$1 \times 10^{-6}$	なし	Ach及びHist収縮に 対しては作用なし。 BaCl <sub>2</sub> 収縮に対して は抑制作用がみられ た。
呼吸・循環 器系に及ぼ す影響	イヌ (麻醉下)	十二指腸 (1% Tween80)	10, 30, 100 mg/kg	雄3 雌3	100	30	降圧傾向、心拍数減少 及び心拍数減少に伴 うQT時間延長傾向が みられた。呼吸数及び 血流量には影響がな かった。
消化器系に 及ぼす影響 (炭末輸送 能)	マウス	経口 (1% Tween80)	30, 100, 300 mg/kg	雄5	なし	300	なし
血液に及ぼ す影響 (凝固)	ラット	経口 (1% Tween80)	30, 100, 300 mg/kg	雄6	なし	300	なし
血液に及ぼ す影響 (溶血)	ウサギ	<i>in vitro</i> (DMSO)	$1 \times 10^{-6}$ , $1 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ g/mL	雄3	$1 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-4}$ 処理では対照 群と比較して48.5% の溶血がみられた。
横隔膜神経 筋に及ぼす 影響	ラット	<i>in vitro</i> (DMSO)	$1 \times 10^{-6}$ , $1 \times 10^{-5}$ , $1 \times 10^{-4}$ g/mL	雄5	なし	$1 \times 10^{-4}$	なし
尿量、尿中 電解質に及 ぼす影響	ラット	経口 (1% Tween80)	30, 100, 300 mg/kg	雄6	100	30	100 mg/kg: 尿量増 加、Na <sup>+</sup> 排泄量および Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の増加傾向 がみられた。  300 mg/kg: Cl <sup>-</sup> 排泄 量の減少がみられた。



## 8.11 その他

### 8.11.1 毒性試験成績の省略と代替について

2,4-PA 各種塩及び 2,4-PA エチルの毒性試験成績について、下記理由により、次の通り試験成績の省略と代替を行います。

試験名	検体	提出、省略又は代替する場合は試験名
急性神経毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の急性神経毒性試験
急性遅発性神経毒性	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	省略-1
90 日間反復経口投与毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の 90 日間反復経口投与毒性試験
21 日間反復経皮投与毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	省略-2
90 日間反復吸入毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	省略-3
反復経口投与神経毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の反復経口投与神経毒性試験
28 日間反復投与遅発性神経毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	省略-1
反復経口投与毒性試験	2,4-PA イソプロピルアミン塩	省略-4
発がん性試験	2,4-PA イソプロピルアミン塩	省略-4
繁殖毒性試験	2,4-PA イソプロピルアミン塩	省略-4
1 年間反復経口投与毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の 1 年間反復経口投与毒性試験
発がん性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の発がん性試験
繁殖毒性試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の繁殖毒性試験

試験名	検体	提出、省略又は代替する場合は試験名
催奇形性試験成績	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の催奇形性試験
復帰変異試験	2,4-PA イソプロピルアミン塩 (原体)	2,4-PA ナトリウム塩の復帰変異試験
染色体異常試験	2,4-PA イソプロピルアミン塩 (原体)	2,4-PA ナトリウム塩の染色体異常試験
小核試験	2,4-PA イソプロピルアミン塩 (原体)	2,4-PA の小核試験
生体機能影響試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の生体機能影響試験
皮膚感作性試験	2,4-PA エチル	2,4-PA の皮膚感作性試験
動物体内運命試験	2,4-PA ナトリウム塩 2,4-PA アミン塩 2,4-PA イソプロピルアミン塩 2,4-PA エチル	2,4-PA の動物体内運命試験

#### 試験成績省略の理由

- (省略-1) 2,4-PA 各種塩及び 2,4-PA エチルの急性毒性試験の結果から遅発性神経毒性を有する恐れがないと考えられるため。
- (省略-2) 2,4-PA 各種塩及び 2,4-PA エチルの急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有しないと考えられるため。
- (省略-3) 急性吸入毒性試験の結果から強い吸入毒性を有する恐れがないと考えられるため。
- (省略-4) 2,4-PA イソプロピルアミン塩の適用は「公園、庭園、堤とう、駐車場、道路、運動場、宅地、のり面、鉄道等の樹木等」であり、食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されるため。

#### 試験成績代替の理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。