

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。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

(資料No.T-18)

アバメクチンの21日間反復経皮投与毒性試験

試験成績提出の除外

ラットを用いた急性経皮毒性試験におけるLD50値は330mg/kgを上回り、ウサギを用いた急性経皮毒性試験におけるLD50値は1600mg/kgを上回ったことから、強い経皮毒性を有するおそれはないと判断され、21日間反復経皮投与毒性試験は省略可能と考えられる。

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。

(8) 90日間反復吸入毒性

(資料No.T-19)

アバメクチンの90日間反復吸入毒性試験

試験成績提出の除外

他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い吸入毒性が認められないことから、90日間反復吸入毒性試験は省略可能と考えられた。

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

(9) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

(資料№T-20)

アバメクチンの28日間反復投与遅発性神経毒性試験

試験成績提出の除外

アバメクチン投与により振戦、失調性歩行、立直り反射の消失、開脚反射の低下等の神経学的影響が認められたことから、その作用機序および遅発性神経毒性が発現する可能性について考察した。

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

以上のことから、反復投与遅発性神経毒性試験は省略可能と考えられる。

引用文献

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。

(10) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-21)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1987年

検体および純度：アパメクチン原体、 % ()

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時20～24週齢

開始時体重：雄5.4～8.7kg、雌4.9～7.4kg

投与期間：52週間（投与開始日；1982年11月29日、投与終了日；1983年11月29日～12月2日）

<投与開始週を投与1週と起算したので、投与終了週は投与53週である。>

投与方法：検体を有効成分量として0、0.25、0.5および1.0mg/kgの用量となるように正確に混入した飼料を52週間毎日摂取させた。

1.0mg/kg投与群で嗜好性の低下によると考えられる摂餌量の低下がみられたため、雄は投与39週、雌は投与36週以後に缶詰を追加したが、この期間中は、検体の飼料中濃度を高めて設定用量を維持した（検体摂取量の項を参照）。

[用量設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；全動物の生死を毎日観察した。

1.0mg/kg投与群の雄3例は、投与33週または38週に死亡または切迫屠殺し、これらは検体投与の影響と考えられた。

0.25mg/kg および 0.5mg/kg 投与群では死亡は認められなかった。

一般状態；一般状態および瞳孔反射を毎日観察した。

0.5mg/kg および 1.0mg/kg 投与群で投与期間を通じて瞳孔の対光反射消失または減弱化が認められ、検体投与の影響とみなした。試験期間中の瞳孔の対光反射消失の発現頻度を群別に表1にまとめる。それ以外には、検体投与の影響を示唆する一般状態の変化はなかった。

なお、0.25mg/kg投与群の雄2例で投与10週のみ瞳孔の対光反射消失が認められた（2例でそれぞれ2回発現）。0.25mg/kg投与群では、対光反射消失は他の期間には認められず、

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

同群の他の個体では試験期間を通じて全く発現しなかったことから、投与の影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。

表 1. 各週における瞳孔の対光反射消失/減弱の発現頻度

投与量 (mg/kg)	所見がみ られた動物数*	投与週												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0.25	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
0.5	8	1	0	1	0	4	6	4	3	1	1	3	3	0
1.0	11	2	0	6	3	10	5	8	7	8	11	10	8	6

投与量	所見がみ られた動物数*	投与週													
		14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
0.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
0.5	9	1	0	0	0	2	3	0	4	0	0	0	3	4	
1.0	11	13	5	11	16	8	11	9	12	9	5	9	14	13	

投与量	所見がみ られた動物数*	投与週												
		27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
0.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	8	3	1	3	7	5	9	7	1	3	1	2	3	3
1.0	10	12	9	8	13	11	13	12	11	21	11	17	14	6

投与量	所見がみ られた動物数*	投与週												
		40	41	42	43	44	46	47	48	49	50	51	52	53
0.25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	7	5	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
1.0	7	10	12	3	6	3	1	0	1	1	2	1	1	3

表中の数字は、所見が観察された回数を雌雄合計値で示す。

*雌雄合計

眼科学的検査；投与開始前、投与 12 週、25 週、40 週および 52 週に間接検眼鏡検査を行った。

投与の影響は認められなかった。

体 重；毎週 1 回、全動物の体重を測定した。

1.0mg/kg 投与群の雌雄で投与期間を通じて体重増加抑制がみられ、散発的に有意差が認められた（最大で雄 18%、雌 23%の低下）。その原因は、検体投与による毒性だけではなく、検体混入飼料に対する嗜好性の低下により摂餌量が減少したためと考えられた。雄は投与 39 週、雌は投与 36 週以後に缶詰を添加したところ、体重増加量の増加がみられたが、投与終了時の平均体重は、有意差はないものの、対照群よりも低かった（雄 14%、雌 17%の低下）。

投与終了時の平均累積体重増加量を表 2 に示す。

表 2. 平均累積体重増加量

投与群(mg/kg)		0	0.25	0.5	1.0
平均累積体重増加量 (kg)	雄	5.77	5.57	6.07	4.17
	雌	5.23	5.87	5.25	3.98

統計処理法：Student の t 検定で有意差なし（申請者が実施）

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。

摂餌量；全動物の摂餌量を隔日に測定した。

1.0mg/kg 投与群の雌雄で投与期間を通じて摂餌量の低下がみられ、散発的に有意差が認められた（最大で雄および雌ともに 75%の低下）。その原因のひとつは、検体混入飼料に対する嗜好性の低下と考えられ、雄は投与 39 週以後、雌は投与 36 週以後に缶詰を加えた飼料を与えたところ、若干の回復が認められた（投与終了時に雄 34%、雌 17%の低下）。

検体摂取量；摂餌量と同時期に検体摂取量を個体別に測定した。

投与期間中の平均検体摂取量を表 3 に示す。

表3. 平均検体摂取量

投与群(mg/kg)		0.25	0.5	1.0
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雌雄 合計	0.24	0.49	0.95
	雄*	0.24	0.49	0.94
	雌*	0.24	0.48	0.95

*申請者が算出した。

血液学的検査；投与開始前、並びに投与開始後 4 週、8 週、12 週、26 週、38 週および 52 週に頸静脈より血液を採取し、以下の項目について測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、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）、赤血球沈降速度、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、プロトロンビン時間（PT）、血小板数、白血球数、白血球分類

統計学的有意差がみられた項目を表 4 に示す。

1.0mg/kg 投与群雄 1 例の切迫屠殺動物で、投与 38 週の屠殺直前の検査において、核の左方移動（桿状好中球 10.5%）を伴う白血球数増加（主に好中球）および軽度の血液濃縮を示すヘマトクリット値の増加が認められ、同時期の群平均値に有意差はないものの、検体投与の影響と考えられた。

なお、検体投与群の雌で投与 26 週に好中球比および分葉好中球比の有意な増加とリンパ球比の有意な低下がみられたが、変動率に用量相関性はなく、白血球数の変動がないことから、投与の影響ではなく偶発的な変化とみなした。それ以外の項目で散発的にみられた有意な増減は、発現時期に一貫性がなく、用量相関性もないことから、投与の影響で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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 血液学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		0.25	0.5	1.0	0.25	0.5	1.0
ヘモグロビン濃度	8					109 ↑	
	52					110 ↑	
ヘマトクリット値	8					110 ↑	
MCHC	4						101 ↑
	12	97 ↓					
	38				103 ↑		
APTT	4			110 ↑	87 ↓		
	8			83 ↓			
血小板数	12						82 ↓
	38				140 ↑		
	4	126 ↑					
白血球数	12		75 ↓				
	52			75 ↓			
	26				124 ↑	133 ↑↑	130 ↑↑
分葉好中球比	26				124 ↑	132 ↑	130 ↑↑
桿状好中球比	26					↑*	
リンパ球比	12		155 ↑				
	26				67 ↓↓	62 ↓↓	63 ↓↓
好酸球比	4			29 ↓			
	12		38 ↓				
	38	47 ↓	40 ↓				

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法: Student の t 検定 (↑↓: $p < 0.05$, ↑↑, ↓↓: $p < 0.01$)、申請者が実施した。

*平均値は対照群 0.0%、0.5mg/kg 投与群 0.4%

血液生化学的検査; 血液検査と同時期に採取した血液から血清を分取し、以下の項目について測定した。

クレアチニン、グルコース、トリグリセリド、コレステロール、血中尿素窒素 (BUN)、アルブミン、直接型ビリルビン、総ビリルビン、総タンパク、アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (GPT/ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT/AST)、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム。

統計学的有意差がみられた項目を表 5 に示す。

1.0mg/kg 投与群雌雄でクレアチニンおよびビリルビンの低下、雄のみで ALP の増加が認められ、0.5mg/kg 以上の投与群の雌雄でアルブミンの低下が認められた。これらは、いずれも検体投与の影響と考えられた。1.0mg/kg 投与群雌雄で BUN および総タンパクの低下が認められた。本群では、嗜好性に起因する摂餌量の低下がみられたことから、これらは動物の栄養状態を反映する変化と考えられた。

なお、その他の項目にも散発的に有意差がみられたが、いずれも用量相関性がなく片性のみの変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

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

表 5. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		0.25	0.5	1.0	0.25	0.5	1.0
BUN	8						81 ↓
	12						80 ↓↓
	26			75 ↓			72 ↓↓
クレアチニン	4						90 ↓
	12						89 ↓
	26			87 ↓			
	38			79 ↓↓			
	52						82 ↓
総タンパク	12						95 ↓
	26			96 ↓			
	38						93 ↓
	52			92 ↓			
アルブミン	12						93 ↓
	26		94 ↓	94 ↓			
GOT	52				122 ↑		
GPT	8						86 ↓
	12						71 ↓
	38					83 ↓	74 ↓↓
	52					81 ↓	75 ↓↓
ALP	8			115 ↑			
総ビリルビン	38			74 ↓			
直接ビリルビン	38			63 ↓			
	52						38 ↓↓
クロール	26	98 ↓	98 ↓	98 ↓			
	38	102 ↑					
カルシウム	4	97 ↓			94 ↓		
	12	96 ↓		95 ↓↓	96 ↓↓	97 ↓	
	38					96 ↓↓	97 ↓
コレステロール	8	89 ↓					
	12	86 ↓					
	26	84 ↓		84 ↓↓			
	38	86 ↓↓		84 ↓↓			
	52			81 ↓			
トリグリセリド	8			79 ↓			

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法 : Student の t 検定 (↓ : p<0.05, ↑, ↓↓ : p<0.01)、申請者が実施した。

尿検査 ; 投与開始前、並びに投与開始後 4 週、8 週、12 週、26 週、38 週および 52 週に以下の項目の測定を行った。

蛋白、グルコース、ビリルビン、潜血、沈渣

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

副腎、脳、腎、肝、精巣および心

統計学的有意差がみられた項目を表 6 に示す。

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

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。

なお、1.0mg/kg投与群の雌で副腎の体重比が有意に増加したが、絶対重量に変化がなく、病理組織学的変化がみられず、1.0mg/kg投与群の体重範囲（8.2～11.1kg）が対照群のそれ（9.5～13.7kg）よりも低かったことから、低体重を反映する変化と考えられた。同様に1.0mg/kg投与群の雌でみられた心臓の絶対重量の有意な低下も低体重を反映する変化と考えられた。0.25mg/kg投与群の雄で精巣の体重比が有意に増加したが、精巣に病理組織学的変化がみられず、他の検体投与群では同様の変化がなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

表 6. 臓器重量測定結果

性 別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg)	0.25	0.5	1.0	0.25	0.5	1.0
体 重							
副腎 体重比							133 ↑
心 絶対値							88 ↓
精巣 体重比	133 ↑						

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法：Student の t 検定 (↑: p<0.05)、申請者が実施した。

肉眼的病理検査；全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連した異常はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

唾液腺、胃、小腸、大腸、肝、胆嚢、脾、副腎、下垂体、甲状腺、腎、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮、皮膚、乳腺、骨格筋、肺、心、脾、リンパ節、胸腺、骨、骨髄、脳、脊髄、神経、眼、視神経および肉眼的病変部。

病理組織学的所見を表 7 に示した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた経口投与による 52 週間反復投与毒性試験における影響として、1.0mg/kg 投与群の雌雄で投与期間を通じて瞳孔の対光反射消失または減弱化、摂餌量低下、体重増加抑制、並びにクレアチニン、ビリルビン、ALP、BUN および総タンパクの軽微な低下が認められ、雄 3 例は死亡または切迫屠殺した。切迫屠殺動物 1 例では、死亡前に白血球増加およびヘマトクリット値の増加等がみられた。0.5mg/kg 投与群でも瞳孔の対光反射消失または減弱化およびアルブミンの低下が認められた。

したがって、本試験の無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 0.24mg/kg/day であると判断された。

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

表 7. 病理組織学的所見

性別	投与量 (mg/kg)	雄				雌			
		0	0.25	0.5	1.0	0	0.25	0.5	1.0
胃	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	リンパ浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
膀胱	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	膀胱炎	0	0	1	0	1	0	1	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	6	6	6	6
	子宮内膜限局性増生	-	-	-	-	1	0	0	0
前立腺	検査動物数	6	6	6	6	-	-	-	-
	前立腺炎	0	0	1	0	-	-	-	-
胸膜	検査動物数	-	-	-	-	-	1	-	-
	縦隔、急性出血	-	-	-	-	-	1	-	-
胸腺	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	萎縮	3	4	1	1	1	2	1	1
脳	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
	限局性脳炎	0	0	0	0	1	1	0	0

統計処理法：Fisherの検定（有意差なし）、申請者が実施した。

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。

2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性 / 発がん性併合試験 (資料No. T-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体および純度：アバメクチン原体、 % ()

試験動物：SD ラット (Cri:CD)、投与開始時約 5 週齢、1 群雌雄各 65 匹

開始時体重：雄 115～191g、雌 93～154g

各群 15 匹を投与 53 週に中間屠殺した。

投与期間：105 週間 (1982 年 10 月～1984 年 10 月)

投与方法：検体を 0、0.75、1.5 および 2.0mg/kg/day の用量となるように飼料に混入し (有効成分 100%となるように正確に混入)、105 週間にわたり随時摂食させた (検体摂取量の項を参照)。なお、最高用量の 2.0mg/kg 投与群では、投与開始後 10 週間に検体投与の影響が全くみられなかったことから、投与 11 週に用量を 2.5mg/kg に引き上げたが、振戦が発現したため、投与 13 週以後は再び 2.0mg/kg に引き下げて試験終了時まで投与した。対照群 (I および II 群) には基礎飼料のみを与えた。

群構成を下表に示した。

投与量(mg/kg/day)		0 (I)	0 (II)	0.75	1.5	2.0
雄	105 週間投与群	50	50	50	50	50
	53 週中間屠殺群	15	15	15	15	15
雌	105 週間投与群	50	50	50	50	50
	53 週中間屠殺群	15	15	15	15	15

用量設定根拠；

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡動物数、平均生存期間および投与開始後の累積死亡動物数を表 1～3

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。

に示す。

2.0mg/kg 投与群雄の死亡動物数は、投与終了時に対照群よりも多かったが、統計学的有意差はなかった (p=0.2)。また、各群の平均生存期間は同等であった。したがって、投与による死亡率への影響はないと考えた。

表 1. 死亡動物数

投 与 量 (ppm)		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
53 週後	雄の死亡動物数	0/15	1/15	0/15	1/15	1/15
	雌の死亡動物数	0/15	0/15	1/15	0/15	0/15
105 週後	雄の死亡動物数	25/50	25/50	31/50	19/50	32/50
	雌の死亡動物数	31/50	24/50	33/50	33/50	32/50

統計処理法：Cutler and Ederer の生命表および Mantel-Haenszel の方法 (対照群は I および II 群をプールした) (有意差なし)

表 2. 平均生存期間

投 与 量 (ppm)		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
平均致死期間 (週)	雄	80.7	82.9	83.6	78.5	77.8
	雌	82.5	79.6	80.9	80.8	79.9
平均生存期間 (週)	雄	83.0	84.8	82.6	84.9	79.4
	雌	82.1	83.3	81.0	80.5	80.4

統計処理は実施していない。

表 3. 投与開始後の累積死亡動物数

性別および投与量 (mg/kg/day)	投与開始後期間							
	5 週	33 週	54 週	78 週	90 週	95 週	105 週	
雄	0	0/65	1/65	3/65	8/65	20/65	23/65	26/65
	0	0/65	0/65	2/65	9/65	17/65	19/65	26/65
	0.75	0/65	0/65	2/65	9/65	17/65	21/65	31/65
	1.5	0/65	1/65	3/65	8/65	14/65	16/65	21/65
	2.0	1/65	2/65	6/65	12/65	20/65	25/65	34/65
雌	0	0/65	0/65	3/65	11/65	14/65	21/65	31/65
	0	0/65	1/65	1/65	11/65	16/65	18/65	24/65
	0.75	1/65	1/65	2/65	14/65	22/65	26/65	34/65
	1.5	0/65	0/65	2/65	14/65	21/65	26/65	33/65
	2.0	0/65	2/65	2/65	13/65	20/65	24/65	32/65

統計処理は実施していない。

一般状態；一般状態を毎日観察し、毎週 1 回各動物の詳細な検査を行った。

2.0mg/kg 投与群の雌雄各 2 例で投与 9 ないし 11 週以後に全身の振戦および発育不全がみられ、雄 2 例および雌 1 例は投与 12 週、43 週または 45 週に切迫屠殺した。2.0mg/kg 投与群の別の雌 2 例で試験の後半に振戦が発生し、これらの個体はその後死亡または切迫屠殺した。1.5mg/kg 投与群の雌 1 例は投与 62 週に振戦が発生し、投与 100 週に死亡した。以上の所見は、いずれも検体投与の影響による変化とみなした。

[申請者注]

体重；投与期間を通じて週1回、全生存動物の体重を測定した。

統計学的有意差が認められた項目を表4に示した。

検体投与群で投与期間中の累積体重増加量は対照群よりも大きかった。雄では105週間の累積体重増加量が有意に増加した。雌では、投与開始後60週間の累積体重増加量が有意に増加したが、その後は対照群の増加の程度が検体投与群を上回り、105週間の累積体重増加量は全群で同等となった。以上の変化は、用量相関性がなく、検体投与による有害な影響ではないと考えた。

表4. 累積体重増加量

性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg)	0.75	1.5	2.0	0.75	1.5
投与60週				↑130	↑114	↑113
投与105週	↑121	↑109	↑106			

表中の数字は対照群に対する変動率を示す。空欄は有意差がない。

統計処理法：Estimation of linear and quadratic coefficients (対照群はIおよびII群をプールした)
($p < 0.05$)

摂餌量および食餌効率；投与期間を通じて週1回測定し、食餌効率(体重増加量/摂餌量)を算出した。

雌雄の検体投与群で投与期間中に有意な摂餌量増加が散発的に認められ、0.75mg/kg投与群雄では投与82~92週に有意な増加がみられたが、検体投与による有害な影響とはみなさなかった。

食餌効率に検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；飼料中混入濃度(検体は100%純度換算)と摂餌量を用いて算出した投与期間中の平均検体摂取量を表5に示す。

表5. 検体摂取量

投与量(mg/kg/day)		0.75	1.5	2.0
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.7	1.5	2.0
	雌	0.8	1.5	2.1

眼科学的検査；投与前は全群の雌雄、投与開始後は対照群および2.0mg/kg投与群を対象として、投与26週(雌雄)、投与52週(雄)、投与53週(雌)、投与76週(雌雄)、投与102週(雄)および投与103週(雌)に検査を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査；投与 12、25、38 および 51 週に中間屠殺動物 1 群雌雄各 10 匹、投与 78 週に 1 群雌雄各 10 匹、投与 89 週以後の切迫屠殺動物および最終屠殺動物を対象として眼窩静脈叢（血液凝固時間測定用の血液は尾静脈）より血液を採取した。なお、最終屠殺動物は胸部大静脈から採血した。これらの血液試料を用いて以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、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）、血小板数、白血球数、白血球分類、赤血球沈降速度、血液凝固時間

統計学的有意差が認められた項目を表 6 に示す。

2.0mg/kg 投与群雄で投与 38、51 あるいは 78 週に白血球数および分葉好中球比の有意な増加、並びにリンパ球比の有意な低下がみられたが、投与 105 週にはいずれの項目にも有意差がみられず、検体投与との関連性は不明であった。

なお、1.5 および 2.0mg/kg 投与群の雄並びに 0.75 および 2.0mg/kg 投与群の雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の有意な増減がみられ、MCV、MCH および MCHC の有意な増加がみられたが、いずれも用量相関性がないか、または発現時期に一貫性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。1.5 および 2.0mg/kg 投与群の雄並びに 0.75～2.0mg/kg 投与群の雌でそれ以外の項目にみられた散発的な有意差についても、用量相関性がなく、検体投与の影響ではないと考えられた。

表 6. 血液学的検査結果

測定項目	検査時期(週)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		0.75	1.5	2.0	0.75	1.5	2.0
赤血球数	25		92 ↓				
	38			91 ↓			
	78				86 ↓↓		
	105			90 ↓			89 ↓↓
ヘモグロビン濃度	25		96 ↓				
	38			93 ↓			105 ↑
	105						92 ↓
ヘマトクリット値	25		95 ↓				
	78				89 ↓		
	105			90 ↓	92 ↓		89 ↓↓
MCV	38			104 ↑			
MCH	78				104 ↑		
	105				109 ↑↑		
MCHC	38						105 ↑
	51		102 ↑				
	78				104 ↑		
血小板	105					103 ↑	
	38				111 ↑↑		
白血球数	51						133 ↑↑
	78						126 ↑↑
分葉好中球比	78						165 ↑↑
	105				120 ↑		
桿状好中球比	12					↑↑*	
	105			400 ↑↑			
リンパ球比	38						91 ↓
	78						83 ↓↓
好酸球比	78			300 ↑			

表中の数字は対照群（IおよびII群をプールした）に対する変動率（%）を示す。

統計処理法：Studentのt検定（↑↓：p<0.05、↑↑、↓↓：p<0.01）、申請者が実施した。

*対照群の値が0%、1.5mg/kg投与群の値が0.2%である。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で採取した血液から血清を分取し、以下の項目の測定を行った。

血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、直接ビリルビン、総ビリルビン（間接ビリルビン）、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニントランスアミナーゼ（ALT/GPT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST/GOT）、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール

統計学的有意差が認められた項目を表7に示す。

2.0mg/kg投与群の雌でALPの有意な増加が投与期間中を通じて認められ、検体投与の影響と考えられた。

なお、0.75および2.0mg/kg投与群の雄でもALPの有意な増加が散発的にみられたが、用量相関性がなく、発現時期に一貫性がないため、検体投与とは無関係とみなした。1.5および2.0mg/kg投与群の雄並びに0.75および1.5mg/kg投与群の雌でASTおよびALTの有意な減少がみられたが、発現時期に一貫性がなく、雌については用量相関性もないため、偶発的な変動とみなした。それ以外の項目にみられた散発的な有意差に

ついても、用量相関性がなく、検体投与の影響ではないと考えられた。

表 7. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査 時期 (週)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		0.75	1.5	2.0	0.75	1.5	2.0
グルコース	38				112 ↑		
	38				113 ↑		
BUN	105			210 ↑	159 ↑↑		
総タンパク	12	102 ↑					
	38			97 ↓			
アルブミン	51						94 ↓
	78					90 ↓	81 ↓↓
	105				86 ↓↓	105 ↑	
AST	12				71 ↓	70 ↓	
	25			84 ↓	75 ↓		
	38			84 ↓	71 ↓↓	68 ↓↓	
	51			79 ↓		72 ↓	
ALT	12		82 ↓↓				
	25			83 ↓			
	38			82 ↓		58 ↓	
	51			75 ↓			
	78				59 ↓		
ALP	105						77 ↓
	25	120 ↑		128 ↑↑			139 ↑↑
	38						149 ↑↑
	51	130 ↑↑					146 ↑↑
総ビリルビン	105						154 ↑
	25						84 ↓
	38		79 ↓				
直接ビリルビン	51					79 ↓	
ナトリウム	105					70 ↓	
カリウム	25			98 ↓			
	78				113 ↑		112 ↑
クロール	105				123 ↑↑		
	78			98 ↓			
コレステロール	105			103 ↑			
	25				84 ↓		

表中の数字は対照群 (I および II 群をプールした) に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法: Student の t 検定 (↑: p<0.05, ↑↑, ↓↓: p<0.01)、申請者が実施した。

尿検査; 投与 12、25、38、40 および 51 週に中間屠殺動物 1 群雌雄各 10 匹、投与 78 週に 1 群雌雄各 10 匹、投与 103 週に全ての生存動物を対象として、一夜尿を採取して以下の項目の測定を行った。なお、投与 38 週の尿に飼料/糞が混入していたため、投与 40 週に検査を再実施した。

蛋白、グルコース、ビリルビン、潜血および沈渣

統計学的有意差がみられた項目を表 8 に示す。

全ての検体投与群の雌雄で蛋白、潜血または沈渣の所見 (無形物質、赤血球、三リン酸塩結晶) の発現頻度に散発的に有意差がみられたが、発現時期や所見の程度に一貫性がないか、用量相関性のない変動であり、検体投与とは無関係と考えられた。

表 8. 尿検査結果

測定項目	検査時期 (週)	雄 (mg/kg)				雌 (mg/kg)			
		0	0.75	1.5	2.0	0	0.75	1.5	2.0
検査動物数		20/46 ^{a)}	10/20 ^{a)}	10/32 ^{a)}	10/18 ^{a)}	20/45 ^{a)}	10/19 ^{a)}	10/16 ^{a)}	10/20 ^{a)}
蛋白	痕跡	14	6	3	7	4	8**	5	3
	(+1)	4	3	5	2	1	1	2	3
	(+2)	1	1	0	1	0	0	1	2
	(+3)	0	0	0	0	0	1	0	0
	(+4)	0	0	0	0	0	0	0	0
	痕跡	1	0	0	0	3	4	2	3
	(+1)	6	3	2	1	5	3	3	4
	(+2)	6	2	1	4	4	1	1	1
	(+3)	4	2	1	3	1	0	1	0
	(+4)	2	2	6**	0	3	1	1	2
	痕跡	1	2	0	0	7	2	5	2
	(+1)	7	2	0	3	2	2	0	0
(+2)	6	2	2	3	5	2	3	4	
(+3)	3	0	2	3	1	0	1	0	
(+4)	3	4	6*	1	2	2	0	1	
潜血	痕跡	4	2	0	0	1	0	1	0
	(+1)	3	3	3	0	3	1	1	1
	(+2)	4	1	3	3	0	2	0	3*
	(+3)	1	2	0	1	0	1	0	0
	痕跡	5	5	5	1	2	1	1	0
	(+1)	17	1*	6	2	1	2	0	1
(+2)	14	2	5	6	5	2	3	4	
(+3)	1	1	0	1	1	1	1	3	
沈渣	無形物質	3	4	6*	7**	8	6	3	3
	(+1)	0	1	0	0	1	1	1	0
	(+2)								
	赤血球	20	8	9	7*	20	9	9	9
	0-5	0	1	1	1	0	0	0	0
	6-10	0	0	0	1	0	0	0	0
	11-30	0	1	0	1	0	1	0	0
>30									
三リン酸塩結晶	5	2	3	3	0	0	4**	1	
(+1)	8	2	2	2	2	2	1	1	
(+2)	5	3	1	3	11	5	4	5	
(+3)									

統計処理法：Fisherの検定(*p<0.05、**p<0.01)、申請者が実施した。

a) 投与 103 週の検査動物数

臓器重量；中間屠殺動物を対象として屠殺時に以下の臓器重量を測定した。

脳、脾、心、腎、肝、副腎、精巣

最終屠殺動物を対象として屠殺時に以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、脾、心、腎、肝、副腎、唾液腺、肺、甲状腺、卵巣、精巣、子宮、前立腺、精囊

統計学的有意差がみられた項目を表9に示す。

投与 53 週に全検体投与群の雄で副腎重量が有意に増加したが、対照群の絶対値 (0.050g) が背景データの範囲内 (0.052~0.058g) を下回り、検体投与群の絶対値 (0.059~0.061g) が背景データを上回っていたことから偶発的な変化と考えられ、重量増加に関連するような病理組織学的変化はなく、さらに投与 105 週には重量増加がみられ

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

なかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。投与 53 週のみ 2.0mg/kg 投与群の雄で精巣重量の増加、雌で腎の体重比の増加および脳重量の低下がみられ、雌では 1.5mg/kg 投与群でも脳重量の低下が認められたが、これらの変化に関連するような病理組織学的変化はなく、投与 105 週には重量変動がなかったことから、偶発的な変化とみなした。それ以外の項目にみられた有意差にも用量相関性がなく、発現時期にも一貫性がないことから、いずれも偶発的な変化とみなした。

表 9. 臓器重量測定結果

性別		雄			雌			
投与量 (mg/kg)		0.75	1.5	2.0	0.75	1.5	2.0	
投与 53 週	最終体重							
	副腎	絶対値	113 ↑	113 ↑↑	117 ↑↑	115 ↑		
		体重比			113 ↑			
		体重補正值*		107 ↑	111 ↑↑	113 ↑		
	脳	絶対値		98 ↓			96 ↓↓	96 ↓↓
		体重比		88 ↓		86 ↓		
		体重補正值*		97 ↓			96 ↓↓	96 ↓↓
	腎	体重比						113 ↑
	精巣	絶対値			108 ↑			
		体重補正值*			106 ↑			
	投与 105 週	最終体重						
		脳	絶対値				97 ↓	93 ↓↓
体重比			84 ↓↓					
体重補正值*						97 ↓	93 ↓↓	
心		体重比	90 ↓	93 ↓			119 ↑	
腎		体重比	83 ↓					
肝		体重比	87 ↓					
肺		絶対値	123 ↑↑			135 ↑↑		
		体重比				147 ↑↑		
		体重補正值*	117 ↑			135 ↑↑		
下垂体		体重比	77 ↓↓					
		体重補正值*	86 ↓					
前立腺		体重比	72 ↓					
精巣		体重比	84 ↓					
甲状腺		絶対値	121 ↑					
	体重比	131 ↑						
	体重補正值*	121 ↑						

表中の数字は対照群（I および II 群をプールした）に対する変動率（%）を示す。
統計処理法：Student の t 検定（↓：p<0.05、↑↑、↓↓：p<0.01）、申請者が実施した。
*最終体重を用いた共分散分析後の結果。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全群の途中死亡動物、対照群（I）および 2.0mg/kg 投与群の中間屠殺動物、並びに全群の最終屠殺動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、左眼、甲状腺、上皮小体、胸腺、心、肺、肝、脾、膵、唾液腺、胃、小腸、大腸、腎、副腎、膀胱、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立

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。

腺、卵巣、子宮、坐骨神経、脊髄（2か所）、骨（関節および骨髄を含む）、骨格筋、
乳腺、皮膚および肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 10 に示した。

検体投与に関連した所見は認められず、中枢神経系や筋肉に、振戦との関連を示唆する
ような所見もなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表 11 に示した。

検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤の 105 週間飼料混餌投与による影響として、2.0mg/kg 投与群の雄 2 例およ
び雌 4 例で振戦および発育不全が認められ、雄 2 例および雌 3 例は死亡または切迫屠殺された。

2.0mg/kg 投与群雌で ALP の増加が認められた。

従って、本試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 1.5mg/kg/day であると考えられる。また、本
剤はラットに対して発がん性はないものと判断される。

〔申請者注〕

表 10-1 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
53週	唾液腺 検査動物数	15	1	-	1	15	15	-	1	-	15
	唾液腺炎	4	0	-	0	3	0	-	0	-	0
	胃 検査動物数	15	2	-	2	15	15	1	2	-	15
	腺胃部の限局性壊死	0	1	-	0	1	0	0	2	-	0
	主細胞の限局性好酸性細胞質顆粒状	5	1	-	1	6	4	0	0	-	5
	小腸 検査動物数	15	1	2	2	15	15	1	1	-	15
	回腸炎	0	0	0	0	1	0	0	0	-	0
	十二指腸憩室	0	0	1	0	0	0	0	0	-	0
	大腸 検査動物数	15	1	-	1	15	15	-	3	-	15
	粘膜下の肉芽腫	0	0	-	0	0	0	-	1	-	0
	肝 検査動物数	15	4	5	5	15	15	9	5	4	15
	限局性好塩基性細胞変異巣	1	2	1	0	3	4	1	0	0	4
	限局性明細胞性変異巣	5	1	1	0	4	7	2	0	0	2
	限局性好酸性細胞変異巣	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0
	胆管拡張	12	3	1	2	12	12	3	2	1	10
	毛細管拡張	0	0	1	1	2	3	3	2	3	3
	限局性肝細胞壊死	1	1	1	1	0	1	0	0	0	3
	肝細胞空胞化	2	1	1	1	1	0	1	0	1	0
	脾 検査動物数	15	2	-	1	15	15	-	1	-	15
	細胞浸潤	1	0	-	0	1	1	-	0	-	0
	限局性線維化	1	0	-	0	2	0	-	0	-	0
	腺房の限局性過形成	0	0	-	0	1	0	-	0	-	0
	副腎 検査動物数	15	1	1	2	15	15	4	6	3	15
	限局性過形成	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0
	毛細管拡張	1	0	0	0	0	8	3	3	3	10
	皮質、梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質、空胞化	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0
	下垂体 検査動物数	15	1	1	1	15	15	6	4	3	15
	限局性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
び漫性過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
限局性過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3	
腎 検査動物数	15	2	3	3	15	15	3	2	6	15	
のう胞	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	
水腎症	0	0	1	1	1	0	1	0	4	2	
鉱物沈着	1	1	3	0	1	10	2	0	3	9	
慢性腎炎	10	2	2	2	9	6	1	1	2	4	
腎盂腎炎	0	0	0	0		1	0	0	0	1	
毛細管拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
膀胱 検査動物数	15	1	-	1	15	15	-	1	-	15	
炎症	1	0	-	0	1	0	-	0	-	1	
子宮 検査動物数	-	-	-	-	-	15	2	3	-	15	
子宮内膜のう胞状過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	-	1	
上皮の限局性扁平状過形成	-	-	-	-	-	3	0	0	-	4	
精巣 検査動物数	15	1	1	1	15	-	-	-	-	-	
萎縮	2	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
限局性出血	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
精巣上体 検査動物数	15	1	-	1	15	-	-	-	-	-	
細胞浸潤	1	0	-	0	1	-	-	-	-	-	

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をプールした)

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 10-2 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
53週	前立腺 検査動物数	15	1	1	1	15	-	-	-	-	-
	細胞浸潤	2	0	0	0	3	-	-	-	-	-
	前立腺炎	2	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	精囊 検査動物数	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	肉芽腫	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	乳腺 検査動物数	15	1	-	1	15	15	2	2	1	15
	乳腺のう胞	0	0	-	0	0	1	2	0	0	3
	肺 検査動物数	15	1	2	5	15	15	1	2	1	15
	肺胞の組織球増殖	3	1	1	3	8	1	1	0	0	5
	動脈の鉍物沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	肺胞の色素沈着	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	心 検査動物数	15	1	1	1	15	15	-	2	-	15
	限局性細胞浸潤	10	0	1	0	9	5	-	0	-	2
	心内膜炎	0	0	0	0	1	0	-	0	-	0
	限局性線維化	0	0	0	0	1	0	-	0	-	0
	心外膜、血管周囲細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	-	0	-	1
	脾 検査動物数	15	2	-	1	15	15	-	1	-	15
	リンパ様細胞の減少	0	0	-	1	0	0	-	0	-	0
	リンパ 検査動物数	15	2	1	1	15	15	-	1	-	15
	節 組織球過形成	0	0	0	0	0	0	-	1	-	1
	膵腺 検査動物数	15	1	-	1	15	15	-	1	-	15
	萎縮	0	0	-	1	0	0	-	1	-	0
	骨髓 検査動物数	15	1	-	1	15	15	-	1	-	15
	減少	0	0	-	1	0	0	-	0	-	0
	骨 検査動物数	15	1	-	2	15	15	-	1	-	15
	骨髓炎	0	0	-	1	0	0	-	0	-	0
脳 検査動物数	15	1	-	1	15	15	-	1	-	15	
圧迫	0	0	-	0	0	2	-	0	-	1	
眼 検査動物数	15	2	-	1	15	15	-	1	2	15	
網膜萎縮	1	0	-	0	0	0	-	0	2	0	
白内障	0	0	-	0	0	0	-	0	1	0	
85週	唾液腺 検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	限局性萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	浮腫	1	7	7	10	6	1	11	3	3	4
	線維化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	導管過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	唾液腺炎	5	5	2	6	1	1	0	1	0	1
	胃 検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	前胃部粘膜の限局性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	前胃部粘膜の限局性壊死	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	前胃部粘膜の角化亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	前胃部粘膜の潰瘍	3	3	4	6	4	2	5	3	3	1
	腺胃部粘膜のびらん	3	7	2	2	2	3	2	9*	3	2
	腺胃部粘膜の限局性壊死	5	7	7	4	11	7	2	8	5	6
	腺胃部粘膜の潰瘍	3	2	3	1	2	2	3	4	1	1
	胃炎	1	1	0	0	0	0	0	0	2	0
	鉍物沈着	4	2	4	1	2	1	1	6*	2	7*
	粘膜下浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	主細胞、限局性好酸性細胞質顆粒状	0	1	1	1	5*	5	1	3	2	1

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をプールした)

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 10-3 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
小腸	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	憩室	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	腸炎	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	鉍物沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	粘膜のびらん	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	絨毛の萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
大腸	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	漿膜の炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	被膜下の膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	限局性好塩基性細胞変異巣	18	22	13	21	12	24	28	23	19	28
	限局性明細胞変異巣	6	6	3	2	5	2	2	1	1	1
	限局性好酸性細胞変異巣	17	18	21	21	9*	15	17	6**	13	12
	限局性細胞浸潤	3	1	0	1	1	1	0	2	1	1
	多発性細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	胆管炎	14	20	8*	12	12	14	16	11	12	8
	のう胞様変性	6	10	10	10	2*	2	2	0	0	1
	随外造血	1	0	1	0	1	0	0	1	1	0
	リンパ拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	単細胞壊死	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	汎動脈炎	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	毛細管拡張	14	10	15	14	10	14	25	14	17	21
	クッパー細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞硝子滴沈着	0	0	9	0	0	0	0	0	1	0
小葉中心性肝細胞壊死	1	1	1	2	0	2	0	1	0	0	
限局性肝細胞壊死	4	4	7	4	5	9	5	3	5	5	
肝細胞空胞化	6	14	12	5	9	14	12	22	13	13	
膵	検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50	50	50
	限局性線維化	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	限局性壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵炎	6	8	10	13	10	7	7	2	3	6
	色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺房萎縮	0	1	0	1	0	0	0	1	2	0
	腺房の限局性過形成	3	3	4	5	4	3	7	2	4	1
	腺房空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	ラ氏島線維化	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0
ラ氏島過形成	2	1	3	2	0	3	7	1	3	2	
副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	49
	のう胞	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1
	鉍物沈着	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	毛細管拡張	9	9	7	6	14	41	45	44	44	41
	動脈、変性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮質、限局性出血	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	皮質、細胞質硝子滴沈着	0	0	1	2	0	0	0	5**	3*	1
	皮質、限局性過形成	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	皮質、限局性肥大	1	3	2	3	1	3	3	6	4	2
	皮質、空胞化	5	10	3	4	2	1	2	1	2	2
	髓質、限局性過形成	5	11	8	5	16*	6	7	15*	9	10

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をプールした)

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 10-4 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
105週	上皮小体	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	過形成	7	10	8	7	5	1	1	5	3	8
	下垂体	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	のう胞	4	2	3	1	3	1	0	3	0	4*
	限局性過形成	5	8	9	8	6	2	3	4	3	6
	び慢性過形成	0	1	0	0	0	0	0	2	1	3*
	限局性肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	のう胞	1	0	1	3	0	0	2	3	1	2
	汎動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	旁濾胞細胞増生	14	8	14	7	7	11	9	10	11	9
	腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	のう胞	1	1	1	1	2	1	1	0	0	0
	尿細管変性	0	0	1	1	0	4	1	3	0	1
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	尿細管肥大	5	7	4	7	5	2	9	3	8	11
	鉍物沈着	8	1	3	2	2	25	25	24	23	19
	慢性腎炎	44	43	43	44	41	26	27	37*	34	33
	腎盂炎	2	5	2	3	2	5	3	3	2	0
	腎盂腎炎	0	0	2	0	2	4	2	1	3	1
	腎盂拡張	2	0	2	0	4	3	4	4	2	9
	膀胱	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	膀胱炎	4	7	4	3	4	3	1	2	2	2
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	移行上皮過形成	4	6	4	3	0*	4	1	1	2	4
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50
	のう胞	-	-	-	-	-	7	6	5	7	8
	出血	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	50
腺筋症	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
拡張	-	-	-	-	-	0	1	1	0	2	
膣	検査動物数	-	-	-	-	-	10	8	6	4	
膣炎	-	-	-	-	-	9	7	6	3	5	
精巣	検査動物数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	
両側性萎縮	8	7	6	5	9	-	-	-	-	-	
片側性萎縮	4	5	4	5	4	-	-	-	-	-	
汎動脈炎	5	3	7	5	9	-	-	-	-	-	
ライディツヒ細胞、限局性過形成	4	5	3	4	6	-	-	-	-	-	
前立腺	検査動物数	50	50	50	50	50	-	-	-	-	
前立腺炎	9	14	17	13	17	-	-	-	-	-	
精囊	検査動物数	3	0	4	3	4	-	-	-	-	
萎縮	0	0	2	1	0	-	-	-	-	-	
炎症	2	0	0	1	3	-	-	-	-	-	
乳腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	
乳瘤	0	0	0	0	0	8	8	6	2	6	
過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をプールした)

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 10-5 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
105週	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肺胞組織球増殖	15	13	19	23*	14	6	8	2	9	9
	鉍物沈着	0	0	2	0	0	0	0	1	1	4*
	肺炎	3	3	6	2	10*	3	3	1	1	1
	動脈、鉍物沈着	0	3	0	2	2	1	1	1	2	1
	肺胞出血	1	0	1	2	3	0	0	1	0	3
	肺胞限局性過形成	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	肺胞色素沈着	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
	心	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	限局性細胞浸潤	4	2	3	1	4	2	3	5	4	1
限局性変性	26	32	28	35	22	23	26	28	25	26	
限局性線維化	14	10	9	5*	9	5	4	8	8	11*	
鉍物沈着	3	3	4	2	0	2	0	3	1	4	
心筋炎	2	2	2	2	3	3	1	2	2	1	
化膿性心筋炎	1	0	1	0	3	1	1	0	0	0	
動脈血栓	0	2	1	1	1	2	1	2	1	1	
血管	検査動物数	9	14	11	12	8	3	5	9	2	8
鉍物沈着	3	2	5	1	2	2	1	6	1	7	
汎動脈炎	7	12	6	11	7	1	4	3	1	2	
脾	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
リンパ様細胞の減少	2	2	2	0	0	6	1	5	2	4	
赤血球新生	2	4	4	7	2	5	14	6	5	6	
髓外造血	9	10	13	9	15	9	12	13	11	20*	
ヘモジリン沈着	0	1	0	0	0	0	1	1	3	0	
過形成	7	3	2	5	4	3	0	1	2	0	
リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
萎縮	1	2	2	0	0	0	0	3	1	3	
浮腫	2	3	0	2	3	0	2	0	0	2	
組織球増生	4	1	4	1	0	4	1	2	1	0	
リンパ管拡張	0	1	0	0	3	0	0	0	0	1	
胸腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
萎縮	3	8	10	4	5	5	5	16*	6	11	
骨髓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
赤血球系増生	2	5	2	4	6	1	0	6**	2	7**	
過形成	9	6	6	9	7	6	8	5	7	5	
顆粒球系増生	2	5	4	0	0	2	2	2	1	3	
骨	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
線維性骨形成異常	1	0	3	2	1	0	1	2	1	4*	
骨格筋	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
変性	20	21	26	22	16	12	9	12	13	13	
脳	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
圧迫	8	13	12	15	14	35	29	33	25	23	
視神経	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
変性	34	35	38	41	32	31	30	32	31	28	
眼	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
白内障	0	5	3	2	2	1	1	0	0	0	
前房蓄膿	2	1	3	1	3	2	1	1	0	3	
角膜炎	2	7	6	4	4	3	4	7	3	7	
網膜萎縮	0	3	2	5	5	7	7	6	8	6	

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をプールした)

表 11-1 腫瘍性病変

所 見	雄					雌				
	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
検 査 動 物 数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
小腸 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝 肝細胞腺腫 (B)	3	4	7	6	6	9	12	2	4	8
肝 肝細胞癌 (M)	3	0	2	1	3	0	0	0	0	0
膵 腺房、腺腫 (B)	6	1	6	2	2	0	0	0	0	0
膵 ラ氏島、腺癌 (M)	1	0	0	1	2	1	2	1	3	0
膵 ラ氏島、腺腫 (B)	5	7	11	10	7	3	8	3	8	5
腹膜 脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎 良性神経節細胞腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎 良性褐色細胞腫 (B)	3	5	6	4	3	3	1	2	3	5
副腎 悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	4	2	0	0	0	2	0	0
副腎 皮質、腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎 皮質、腺腫 (B)	0	1	1	1	1	1	1	0	3	0
上皮小体 腺腫 (B)	2	1	2	3	3	2	1	0	1	0
下垂体 腺癌 (M)	4	6	7	8	8	15	10	7	5	10
下垂体 腺腫 (B)	17	21	18	24	18	31	33	33	37	27
甲状腺 旁濾胞細胞腺癌 (M)	2	3	1	4	0	4	1	0	1	0
甲状腺 旁濾胞細胞腺腫 (B)	5	4	6	7	1	4	6	4	2	3
甲状腺 濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1
甲状腺 濾胞細胞腺腫 (B)	1	2	0	0	0	2	1	3	1	3
腎 脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
腎 脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎 悪性腎芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
子宮 ポリープ (B)	-	-	-	-	-	4	1	5	3	2
子宮 頸部、線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
105 週 精巣 良性間質細胞腫瘍 (B)	1	0	2	2	2	-	-	-	-	-
皮膚 良性基底細胞腫瘍 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚 線維腫 (B)	1	1	5	2	2	0	0	3	2	0
皮膚 線維肉腫 (M)	2	1	2	3	0	1	1	0	0	1
皮膚 角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
皮膚 脂肪腫 (B)	1	1	2	0	1	0	1	0	0	0
皮膚 粘液肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 扁平細胞癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0
乳腺 腺癌 (M)	0	0	0	1	0	9	11	9	8	9
乳腺 腺腫 (B)	0	0	0	2	0	7	8	7	5	5
乳腺 線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	19	14	17	10	22
肺 腺腫 (B)	0	0	5	2	1	1	0	1	0	0
リンパ 血管腫 (B)	1	4	0	4	0	0	0	0	0	0
節 血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
節 リンパ管腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
胸腺 良性胸腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨 骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
骨格筋 維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脳 良性星細胞腫 (B)	1	0	1	1	0	1	0	0	2	0
脳 悪性星細胞腫 (M)	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
脳 良性神経膠腫 (B)	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脳 良性顆粒細胞腫瘍 (B)	2	0	1	1	0	0	1	0	0	0
脊髄 神経線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
原発部 線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
位不明 粗織球性肉腫 (M)	3	3	3	1	2	1	0	2	0	1
位不明 リンパ腫 (M)	0	1	3	5	2	0	0	0	0	0

統計処理法：Mantel-Haenszel の方法および Peto の方法 (対照群は I および II 群をプールした) (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 11-2. 腫瘍性病変

所 見	雄					雌				
	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0	0(I)	0(II)	0.75	1.5	2.0
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	53	55	76	72	52	87	90	82	82
	悪性	16	18	27	27	20	31	29	24	19
腫瘍総数	69	72	103	99	72	118	119	106	101	107
担腫瘍動物数	良性	21	24	21	25	24	25	25	23	33
	悪性	15	18	27	24	19	23	22	24	15
担腫瘍動物数	36	42	48	49	43	48	47	47	48	45

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慢性毒性/発がん性併合試験 (資料No. T-23)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1985年

検体および純度: アバメクチン原体、 % ()

試験動物: ICRマウス (CrI:CD-1)、投与開始時約6週齢、1群雌雄各74匹

開始時体重: 雄15.5~33.2g、雌15.8~22.1g

各群雌雄各12匹を投与25週 (雄) または26週 (雌)、並びに52週 (雌雄) に中間屠殺した。

投与期間: 94週間 (雄 ; 1983年2月~1984年11月、雌 ; 1983年3月~1984年12月)

投与方法: 検体を0、2.0、4.0および8.0mg/kg/dayの用量で飼料に混入し (有効成分100%となるように正確に混入)、94週間にわたり随時摂食させた (検体摂取量の項を参照)。対照群 (IおよびII群) には基礎飼料のみを与えた。

群構成を下表に示した。

投与量(mg/kg/day)		0 (I)	0 (II)	2.0	4.0	8.0
雄	94週間投与群	50	50	50	50	50
	52週中間屠殺群	12	12	12	12	12
	25週中間屠殺群	12	12	12	12	12
雌	94週間投与群	50	50	50	50	50
	52週中間屠殺群	12	12	12	12	12
	26週中間屠殺群	12	12	12	12	12

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。

[用量設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

8.0mg/kg/day投与群の雄で生存率の有意な低下がみられた。8.0mg/kg投与群雄の死亡または切迫屠殺動物ではリンパ腫およびアミロイド沈着がみられているものの、リンパ腫の発生頻度に有意な増加はなく、アミロイド沈着と検体投与の関連は不明であり、生存率低下の原因は不明であった。

雌では生存率の低下はみられなかった。

試験終了時の生存率を表1、投与開始後の累積死亡動物を表2に示した。

表1. 生存率

投 与 量 (mg/kg/day)	0 (I)	0 (II)	2.0	4.0	8.0
雄の生存動物数	25	25	25	26	16
生存率 (%)	50.0	50.0	50.0	52.0	32.0*
雌の生存動物数	36	34	30	29	34
生存率 (%)	72.0	68.0	60.0	58.0	68.0

統計処理法：Cutler and Edererの生命表およびMantel-Haenszelの方法（対照群はIおよびII群をプールした）(*p=0.012)

表2. 投与開始後の累積死亡動物数

性別および投与量 (mg/kg/day)	投与開始後期間				
	13週	26週	52週	76週	94週
雄	0	0	0	14	25
	0	0	3	10	25
	2.0	0	4	9	25
	4.0	2	3	8	24
	8.0	1	3	6	21
雌	0	0	4	10	14
	0	0	1	5	16
	2.0	1	3	9	20
	4.0	0	5	11	21
	8.0	1	1	2	6

統計処理は実施していない。

一般状態；一般状態を毎日観察し、毎週1回各動物の詳細な検査を行った。

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。

8.0mg/kg投与群の雌2例で投与89週および91週に振戦が認められ、検体投与の影響とみなした。

なお、対照群（Ⅱ）の雄1例で屠殺前日、並びに8.0mg/kg投与群の雄2例で投与50週、61週および68週に振戦が認められたが、いずれの動物も瀕死状態にあったこと、および対照群でも認められたことから、検体投与の影響ではなく、全身状態の悪化を反映する所見と考えられた。検体投与群の雌雄で耳の腫脹、嗜眠、腹部腫脹、肢端蒼白等がみられたが、その発現頻度は対照群と検体投与群の間で同等であったから、検体投与の影響ではないと考えられた。4.0mg/kg投与群雌1例は、投与49週に振戦および旋回運動が発現し、死亡したが、下垂体に転移性リンパ腫が認められたことから、生存時の変化は検体投与の影響ではないと考えられた。

体重；投与期間を通じて週1回、全生存動物の体重を測定した。

統計学的有意差が認められた項目を表3に示す。

表3. 累積体重増加量

性別	雄			雌		
	2.0	4.0	8.0	2.0	4.0	8.0
投与量 (mg/kg)						
投与94週			93↓			79↓

表中の数字は対照群に対する変動率を示す。空欄は有意差がない。

統計処理法：estimation of linear quadratic and average coefficients (対照群はⅠおよびⅡ群をプールした)
($p < 0.01$)

8mg/kg投与群雌雄で、投与終了時の累積体重増加量が有意に低下し、検体投与の影響とみなした。

摂餌量および食餌効率；投与期間を通じて週1回測定し、食餌効率（体重増加量/摂餌量）を算出した。

投与期間中の平均摂餌量を表4に示す。

全検体投与群の雌雄で投与期間中に摂餌量の有意な増減が散発的にみられ、2.0mg/kg投与群雄および4.0mg/kg投与群雌で平均摂餌量に有意差がみられたが、これらの変化には一貫性がなかった。さらに、対照群でも週平均値で20～30%の増減がみられたことから、有意差は偶発的なものと考えられた。

なお、8.0mg/kg投与群雄および全投与群の雌で平均摂餌量の高値がみられたが、検体投与の有害な影響を示す変化ではないとみなした。

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. 平均摂餌量 (g/マウス/日)

投与量 (mg/kg/day)	0 (I)	0 (II)	2.0	4.0	8.0
雄の平均摂餌量 (全期間)	4.65	4.50	4.37	4.48	4.71
対照群に対する変動率 (%)	100 (4.56)		95.8↓	98.2	103.2
雌の平均摂餌量 (全期間)	4.42	4.39	4.56	4.67	4.50
対照群に対する変動率 (%)	100 (4.40)		103.5	106.1↑↑	102.2

統計処理法：(検定 (↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01))

食餌効率についても、対照群を含む全群の雌雄でバラツキが大きかったが、8.0mg/kg投与群の雌では全期間の食餌効率（累積体重増加量/総摂餌量）が対照群に対して約20%低下し、検体投与の影響と考えられた。

なお、雄では検体投与の影響を示唆するような変化はなかった。

検体摂取量；飼料中混入濃度（有効成分100%となるように正確に混入）と摂餌量を用いて算出した投与期間中の平均検体摂取量を表4に示す。

表5. 検体摂取量

投与量(mg/kg/day)		2.0	4.0	8.0
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.0	4.1	8.1
	雌	2.1	4.2	8.3

眼科学的検査；投与前は全群の雌雄、投与開始後は対照群および8.0mg/kg投与群を対象として、投与51週（雄）、投与53週（雌）および投与91週（雌雄）に検査を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査；投与25週（雄）、26週（雌）および52週（雌雄）に中間屠殺動物1群雌雄各12匹、その後は投与70週以後の切迫屠殺動物および最終屠殺動物を対象として胸部大静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球分類

統計学的有意差が認められた項目を表6に示す。

8.0mg/kg投与群の雄で投与25週のみ桿状好中球の有意な低下がみられたが、白血球系の他の項目に変動がなく、その後の検査時期には変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。2.0および4.0mg/kg投与群の雌雄で有意な変動が散発的に認められたが、用量相関性はなく、検体投与の影響ではないと考えた。

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6. 血液学的検査結果

測定項目	検査時期(週)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		2.0	4.0	8.0	2.0	4.0	8.0
赤血球数	25/26		88↓↓				
	52					91↓	
ヘマトクリン濃度	25/26		88↓↓				
ヘマトクリット値	25/26		88↓↓				
MCV	94					97↓	
MCH	52					105↑	
MCHC	25/26	98↓					
好中球比	94	71↓↓					
分葉好中球比	94	70↓↓					
桿状好中球比	25/26			↓*		↑**	
リンパ球比	94	114↑					
好酸球比	94		20↓				

表中の数字は対照群（IおよびII群をプールした）に対する変動率（%）を示す。

統計処理法：Studentのt検定（↑↓：p<0.05、↓↓：p<0.01）、申請者が実施した。

* 対照群の値が0.3%、8.0mg/kg投与群雄の値が0%である。

**対照群の値が0%、4.0mg/kg投与群雌の値が0.2%である。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で採取した血液から血清を分取し、以下の項目の測定を行った。

血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニントランスアミナーゼ（ALT/GPT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST/GOT）、ナトリウム、カリウム、クロール。

統計学的有意差がみられた項目を表7に示す。

2.0および4.0mg/kg投与群の雌雄で有意な変動が散発的に認められたが、用量相関性はなく、検体投与とは無関係とみなした。

表7. 血液生化学的検査結果

測定項目	検査時期(週)	雄 (mg/kg)			雌 (mg/kg)		
		2.0	4.0	8.0	2.0	4.0	8.0
BUN	94	83↓	83↓		117↑		
クレアチニン	94		84↓				
総タンパク	25/26		94↓↓				
	94				95↓		
アルブミン	52	92↓					
AST	25/26		152↑↑				
	52		148↑				
ALT	94				142↑		
ALP	94				153↑		
ナトリウム	94	101↑	102↑↑				

表中の数字は対照群（IおよびII群をプールした）に対する変動率（%）を示す。

統計処理法：Studentのt検定（↑↓：p<0.05、↑↑、↓↓：p<0.01）、申請者が実施した。

臓器重量；最終屠殺動物を対象として屠殺時に以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、脾、心、腎、肝、副腎、肺、甲状腺、卵巣、精巣、子宮、前立腺

統計学的有意差がみられた項目を表8に示す。

8.0mg/kg投与群の雌雄で副腎比重量の有意な増加 (Studentのt検定) がみられたが、傾向検定 (Mantel-Haenszelの方法) では有意差はなく、副腎に病理組織学的変化もないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。4.0および8.0mg/kg投与群の雌で心比重量の有意な増加が認められたが、絶対重量に変動はなく、心の病理組織学的変化もなく、雄では同様の変動がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。それ以外に各群で散発的にみられた有意差については、用量相関性がないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

表8. 臓器重量測定結果

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		2.0	4.0	8.0	2.0	4.0	8.0
体 重							
投 与 94 週	脳	絶対値	96↓				
		体重比					111↑↑
		体重補正值*	98↓				
	下垂体	絶対値				175↑↑	
		体重比				175↑↑	
		体重補正值*				175↑↑	
	心	絶対値				107↑↑	111↑↑
		体重比					
	腎	絶対値				111↑↑	
		体重比				113↑↑	99↓↓
		体重補正值*				111↑↑	
	肝	絶対値					
		体重比				112↑	
	副腎	絶対値					
		体重比			NS		NS
	甲状腺	絶対値				118↑	
		体重比				119↑↑	
		体重補正值*				120↑↑	

表中の数字は対照群 (IおよびII群をプールした) に対する変動率 (%) を示す。

統計処理法: Studentのt検定 (↑: p<0.05, ↑↑, ↓↓: p<0.01)、申請者が実施した。

NS: 傾向検定 (Mantel-Haenszelの方法) で有意差なし(p>0.05)

*最終体重を用いた共分散分析後の結果。

肉眼的病理検査; 全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

8.0mg/kg投与群の雄で皮膚の脱毛、出血、痂皮形成、潰瘍および皮下腫瘍が認められた。病理組織学的検査で腫瘍発生がないことが確認されたため、これらは、いずれも外傷性変化とみなした。その発生原因の1つとして群飼いによる闘争が考えられた。同群のみで発現頻度が若干増加したが、検体投与との関連性は不明であった。

皮膚にみられた全ての肉眼的病理所見を下表に示す。

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

皮膚の肉眼的病理所見 (表中の数字は発生動物数を示す)

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0
94週	検査動物数	50	49	49	50	50	49	50	50	49	50
	皮膚所見: 脱毛	1	1	4	3	4	0	1	0	1	2
	浮腫	2	4	2	4	2	0	0	1	3	1
	液体の滲出	1	1	3	1	2	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腫瘍	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	皮下腫瘍	0	1	2	1	3	1	1	0	2	1
	痂皮形成	1	3	0	3	3	0	1	0	0	1
	潰瘍	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0

統計処理は実施していない。

病理組織学的検査; 全群の途中死亡動物および最終屠殺動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

脳、下垂体、眼および視神経、甲状腺、上皮小体、胸腺、心、肺、肝、胆嚢、脾、膵、唾液腺、胃、小腸、大腸、腎、副腎、膀胱、リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、坐骨神経、脊髄、骨および骨髄、関節、骨格筋、乳腺、皮膚および肉眼的病変部。

[非腫瘍性病変]

認められた非腫瘍性病変を表8に示した。

8.0mg/kg投与群の雄で皮膚炎および脾の髄外造血の発現頻度が有意に増加し、有意差はないものの骨髄の増生の増加が認められた。皮膚炎は、皮膚の肉眼的変化に一致する所見と考えられ、これに対応して脾や骨髄で反応性変化がみられた可能性があるが、いずれも発生機序は不明であった。

[腫瘍性病変]

認められた腫瘍性病変を表9に示した。

検体投与に起因した腫瘍性病変の頻度増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤の94週間飼料混餌投与による影響として、8.0mg/kg投与群の雄で生存率の低下がみられ、雌で試験終了前に振戦が発現した。体重に対する影響として8.0mg/kg投与群雌雄で体重および累積体重増加量の低下がみられた。なお、検体投与との関連性は不明であるが、病理組織学的変化として8.0mg/kg投与群の雄で皮膚炎、脾の髄外造血および骨髄の増生の頻度が増加した。

従って、本試験の無毒性量 (NOAEL) は4.0mg/kg (雄4.1mg/kg/day、雌4.2mg/kg/day) であると考えられる。また、本剤はマウスに対して催腫瘍性は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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表8-1 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0
94週	唾液腺 検査動物数	50	49	49	50	50	49	50	50	49	50
	限局性細胞浸潤	27	24	20	26	15*	29	29	26	25	24
	胃 検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50
	限局性細胞浸潤	3	1	7*	2	3	3	3	2	2	6
	アミロイド沈着	7	6	5	13	6	7	10	11	5	6
	小腸 検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50	49	50
	アミロイド沈着	26	22	21	30	22	12	17	16	13	15
	大腸 検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50	49	50
	アミロイド沈着	3	1	0	2	1	1	2	5	1	2
	肝 検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50
	アミロイド沈着	19	14	12	18	15	2	9	9	3	7
	限局性細胞浸潤	17	16	20	17	10	29	28	22	23	19*
	髄外造血	1	0	0	1	2	1	1	3	4	1
	限局性壊死	3	6	8	8	6	13	15	19	22	15
	脾 検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50
	限局性細胞浸潤	5	9	6	9	1*	17	17	13	14	14
	副腎 検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50
	アミロイド沈着	21	15	16	21	20	8	10	13	6	11
	甲状腺 検査動物数	49	47	49	50	50	48	50	50	49	50
	アミロイド沈着	19	16	16	22	16	7	11	13	7	11
腎 検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50	
アミロイド沈着	26	21	23	27	25	5	17	17	9	11	
限局性細胞浸潤	46	35	39	45	38	33	36	30	31	32	
のう胞	16	11	12	13	13	13	8	10	7	5	
限局性鉱物沈着	15	14	16	10	11	13	5	7	9	13	
膀胱 検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	49	49	50	
限局性細胞浸潤	7	12	16	8	11	23	20	17	20	21	
卵巣 検査動物数	-	-	-	-	-	50	50	50	49	50	
アミロイド沈着	-	-	-	-	-	6	12	13	6	10	

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をブールした)

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8-2 非腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌					
		0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	
94週	精巣	検査動物数	50	50	49	50	50	-	-	-	-	-
		萎縮	16	11	14	14	14	-	-	-	-	-
		アミロイド沈着	10	5	6	10	6	-	-	-	-	-
	前立腺	検査動物数	50	50	49	50	50	-	-	-	-	-
		限局性細胞浸潤	6	4	8	7	0*	-	-	-	-	-
	皮膚	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50	49	50
		皮膚炎	2	3	3	6	11**	0	1	0	0	1
		浮腫	6	5	2	6	7	0	0	1	2	1
	心	検査動物数	50	49	49	50	50	49	50	50	49	50
		アミロイド沈着	18	14	13	22	16	6	6	10	7	5
	脾	検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50
		アミロイド沈着	12	5	7	10	12	1	1	1	2	2
		髄外造血	5	4	8	8	15**	8	8	9	8	4
	リンパ節	検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50	49	50
		アミロイド沈着	16	12	16	20	12	5	5	6	5	7
		うっ血	6	7	13	6	13	9	11	7	4	7
		髄外造血	7	4	7	3	6	5	6	2	1	3
		リンパ様過形成	9	4	5	5	13	5	3	2	4	3
	胸腺	検査動物数	50	49	49	50	50	49	50	50	49	50
		リンパ様過形成	1	0	0	4*	0	4	9	6	5	3
	骨髄	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50	49	50
		増生	5	9	4	4	11	5	1	1	1	3
	関節	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50	49	50
		変性変形性関節症	36	27	30	34	26	9	15	13	5*	9
脳	検査動物数	50	49	49	50	50	49	50	50	49	50	
	アミロイド沈着	15	14	7	10	7*	3	5	7	2	2	

統計処理法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01、対照群はIおよびII群をプールした)

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9-1 腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0
	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
94週	唾液腺 腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃 前胃部粘膜、乳頭腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺胃部粘膜、ポリープ(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	前胃部粘膜、扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸 平滑筋腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	ポリープ(B)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	大腸 平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝 血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫(M)	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)	7	3	6	7	6	1	0	2	2	3
	肝細胞腺癌(M)	1	0	0	1	3	0	1	0	0	0
	膵 ラ氏島、腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 皮質、腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	良性褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮小体 腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体 腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
	甲状腺 ろ胞細胞腺腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	卵巣 のう胞状腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	1	0
	良性顆粒層細胞腫瘍(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮 線維腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	3	3	0	1
	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	2	2	2	1	2
	ポリープ(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	2	1
	精巣 血管腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	良性間質細胞腫瘍(B)	0	1	1	1	0	-	-	-	-	-
悪性間質細胞腫瘍(M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	

統計処理法：Mantel-Haenszelの方法およびPetoの方法（対照群はIおよびII群をプールした）（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9-2 腫瘍性病変

時期	所見	雄					雌				
		0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0
	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
94週	肛門腺 腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚 線維腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺 腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺 腺癌(M)	0	0	3	0	0	1	1	1	1	0
	腺腫(B)	10	6	8	6	11	5	6	7	7	10
	脾臓 血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺 リンパ球性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	骨 軟骨腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	関節 混合腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	眼 ハーダー線、腺腫(B)	1	1	0	0	1	0	2	0	1	0
	原発部位 血管肉腫(M)	0	0	1	0	1	1	0	0	4	0
	不明 顆粒球性白血病(M)	1	4	2	2	2	0	2	1	0	0
	リンパ腫(M)	3	4	4	1	6	13	11	15	14	17
組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	
未分化型肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

統計処理法：Mantel-Haenszelの方法およびPetoの方法（対照群はIおよびII群をプールした）（有意差なし）

表9-3. 腫瘍性病変

所見		雄					雌				
		0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0	0(I)	0(II)	2.0	4.0	8.0
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
腫瘍数	良性	22	14	18	19	19	14	20	18	21	20
	悪性	9	10	11	6	14	17	19	19	21	18
腫瘍総数		31	24	29	25	33	31	39	37	41	38
拒腫瘍動物数	良性	22	14	18	18	19	14	20	18	21	20
	悪性	8	10	11	6	14	17	19	19	17	18
拒腫瘍動物数		30	24	29	24	33	31	39	37	38	38

(11) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料No.T-24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1984年

変更書作成年: 2007年

※

検体および純度: アバメクチン原体、 % ()

試験動物 : SD ラット (CrI:COBS CD)、1群雌雄各30匹、試験開始時39日齢

試験期間 : ・投与期間 : 1982年5月13日～1983年8月25日
F0世代 雄 ; 259日間投与 (交配前～F1b離乳後50日間)
雌 ; 177日以上投与 (交配前～F1b離乳後16日以上)
F1世代 ; 最長273日間投与 (離乳時～F2b離乳後30日以上)
・児動物の処置 : F1a及び2a児は生後21日に屠殺。F1b児は次世代の親として継代。F2b児は生後約30日に屠殺。

投与方法 : 検体を0、0.05、0.12および0.40mg/kgの用量でごま油に溶解し、5mL/kgの液量で毎日1回、週7日間、強制経口投与した。

<用量設定根拠>

方法および試験項目：概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡率；生死を毎日2回観察し、一般状態を投与前および投与後30分以内に観察した。

体重； 雄は投与期間を通じて週1回測定した。
雌は妊娠期間および哺育期間中は3日間隔で測定し、それ以外の期間は週1回測定した。

交配および妊娠の確認；交配は同一群の雌雄を1:1で同居させて行った。翌日膣洗浄液中の精子の有無により交尾を確認した。精子の確認された日を妊娠0日とした。交配期間は最長14日間とし、交尾が確認できない雌は、交尾能力が確認された別の雄とさらに最長14日間、交配した。

繁殖性に関する指標；分娩日に、各腹の児動物について出産児数、生存児数、死産児数および性別を調査し、外表および行動の異常を検査し、体重を測定した。

児動物の生存児数および一般状態の観察を毎日実施し、児動物の体重測定を、産後4、7、14および21日にも行った。

交配、妊娠、出産および哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

- ・ 受胎率 (%) = (妊娠動物数/交尾雌動物数) × 100
- ・ 妊孕率 (%) = (分娩させた雄動物数/交尾雄動物数) × 100
- ・ 出産率 (%) = (生存児を出産した雌動物数/妊娠動物数) × 100
- ・ 性比 (%) = (出産時生存雄数/出産時生存児数) × 100
- ・ 生後4日哺育児生存率 (%)
= [生後4日目の生存児数(間引き前)/出産時生存児数] × 100
- ・ 生後7日哺育児生存率 (%)
= [生後7日目の生存児数(間引き後)/出産時生存児数] × 100
- ・ 生後21日哺育率 (%)
= [生後21日目の生存児数/生後4日目の生存児数(間引き後)] × 100

臓器重量； F0世代；精巣重量を測定した。

F1世代；脳、脾、心、腎、肝および精巣の重量を測定した。

F1bおよびF2b離乳児；脳、脾、心、腎、肝および精巣の重量を測定した。

肉眼的病理検査；F0世代の途中死亡動物、F1世代の親動物、F1bおよびF2b離乳児を肉眼的病理検査に供した。

児の骨格検査；F1b児およびF2b児の途中死亡例を骨格検査に供した。

病理組織学的検査；F0世代については精巣、精巣上体および肉眼的異常部位のみを検査し、F1世代の親動物、並びにF1bおよびF2b 雌乳児については以下の臓器・組織を検査した：

肉眼的異常部位、肺、心、肝、腎、膀胱、脾、胸腺、リンパ節、副腎、甲状腺、下垂体、膵、骨および骨髄、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、唾液腺、胃、小腸、大腸、脳、脊髄、末梢神経、骨格筋、関節、眼、皮膚および乳腺、気管、食道。

結果： 概要を表 2-1～2-3（親動物）および表 3-1～3-3（児動物）に示す。

一般状態および死亡率；F0 および F1 世代ともに検体投与の影響と考えられるような症状や死亡は認められなかった。

なお、F1 世代では、全検体投与群雄および 0.05mg/kg 投与群雌で死亡がみられたが、発現例数には用量との関連は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

親の体重変化；F0 世代で 0.12mg/kg および 0.4mg/kg 投与群の雌雄で投与 7 日以降に体重の高値が認められ、雌では F1a 児の妊娠期間中にも体重の高値がみられたが、検体の有害な影響とは考えられなかった。

F1 世代では、0.4mg/kg 投与群の雌雄で離乳時の投与開始前から体重低下がみられたが、これは生後 7～21 日の低体重を反映する変化と考えられ、0.12mg/kg 投与群の雌でも同様の傾向がみられた。その後は増加傾向を示し、いずれの群でも対照群を上回る推移を示した。

検体投与に関連する変化として、F0 および F1 世代の 0.12 および 0.4mg/kg 投与群雌で泌乳期間中に体重増加抑制がみられた。

[申請者注]

繁殖性に関する指標；

親動物では、検体投与に関連する変化として、F0 世代の 0.4mg/kg 投与群の雌で発情周期の乱れ（発情周期が 5 日以上）が認められたが、F1a 作成時あるいは F1 世代では同様の所見がなく、その原因は不明であった。

児動物では、検体投与に関連する影響として、F0 世代の 0.4mg/kg 投与群で F1a および F1b の出生日の死亡児数が有意に増加し、これに関連して児の死亡率および哺育率が有意に低下し、同腹児死亡率の増加および同腹児数の低下もみられた。F1 世代の 0.4mg/kg 投与群でも F2a および F2b の出生日の死亡児数が有意に増加し、これに関連する児の死亡率および哺育率の低下がみられた。また、0.4mg/kg 投与群の F1 および F2 児動物で消瘦および吸乳しない児の増加が認められ、同腹児重量が有意に低下した。

臓器重量 ; F0 世代の親の精巣重量には検体投与の影響は認められなかった。

F1 世代の親、並びに F1b および F2b 離乳児では、検体投与の影響と考えられる変化はなかった。認められた有意な変化は、いずれも雌雄または世代間で一貫性がないか、あるいは用量相関性のないものであった。

肉眼的病理検査 ; 検体投与に関連する変化として、0.4mg/kg 投与群の F1b 離乳児で矮小児が 1 例認められた。

F0 世代の途中死亡動物、F1 世代の親動物および F2b 離乳児では、検体投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

児の骨格検査 ; F1b および F2b の途中死亡児では、検体投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

病理組織学的検査 ; 検体投与に関連する変化として、0.4mg/kg 投与群の F1b 離乳児の雄 3 例および雌 1 例、並びに F2b 離乳児の雄 10 例および雌 18 例で網膜に 1 層または多層からなる網膜雑壁の形成が認められ、色素層まで及んでいた。0.4mg/kg 投与群では検体投与の影響により離乳時の児の体重が小さく、そのような児では眼球もやや小型であることから、正常な大きさに発達した網膜に皺が形成された可能性があった。このような変化は、児の成長とともに消失したと考えられ、0.4mg/kg 投与群の F1b 親では、網膜雑壁が認められたのは 1 例のみであった。

以上の結果、本剤をラットに 2 世代にわたって強制経口投与した場合、親動物では検体投与の影響はみられなかった。児動物では、0.4mg/kg 投与群の F1 および F2 児で出生日の死亡児数増加、哺育期間中の死亡率増加および哺育率低下がみられた。また、同群では哺育期間中に削瘦および吸乳しない児の増加が認められ、同腹児重量が有意に低下した。

したがって、親動物に対する無毒性量は雌雄ともに 0.12mg/kg/day、児動物に対する無毒性量は 0.12mg/kg/day と考えられた。また、最高投与量である 0.4mg/kg/day でも繁殖性への影響は認められなかった。

[申請者注]

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

表 1. 試験方法および試験項目の要約

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F0	育 成 (10 週)	1 群雌雄各 30 匹	一般状態および死亡の有無を毎日観察 体重を毎週測定
	交 配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配、陰洗浄液中の精子の有無により交尾を確認	交配状況の観察
	妊 娠 (3 週)		体重を毎週測定
	出 産	Fla	出産児数、生存児数、死産児数、肉眼的異常、性別および体重を測定。親動物の体重を測定。
	離 乳	全ての Fla を屠殺	
	出 産	F1b	(F0 世代に準じる)
	哺 育 (3 週)	哺育 4 日目に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整	哺育児の観察、生存児数、体重、性別、親動物の体重を出産後 4、7、14 および 21 日に測定
F1	離 乳	各腹の離乳児から少なくとも雌雄各 1 匹 (各群雌雄各 30 匹) を無作為に選抜し、次世代用とする。	F0 親動物の臓器重量測定、肉眼的および病理組織学的検査 選抜しなかった児動物の肉眼的および病理組織学的検査
	育 成 (10 週)	(F0 世代に準じる)	(F0 世代に準じる)
	交 配 (3 週)	(F0 世代に準じる)	(F0 世代に準じる)
	妊 娠 (3 週)	(F0 世代に準じる)	(F0 世代に準じる)
	出 産	F2	(F0 および F1 世代に準じる)
	哺 育 (3 週)	(F0 および 1 世代に準じる)	(F0 および F1 世代に準じる)
F2	離 乳		児動物の肉眼的病理検査 F1 親動物の臓器重量測定、肉眼的および病理組織学的検査

表 2-1. F0 世代親動物の試験結果

世 代		F0 親動物 (児 : F1a および F1b)				
投与量 (mg/kg)		0	0.05	0.12	0.40	
動物数	雄	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	
一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
死亡数	雄	1	2	2	0	
	雌	2	2	0	0	
体重変化 ^{a)}	雄	変化なし	変化なし	体重の有意な高値 (投与 7、14、28、70 および 77 日、最大 5%)	体重の有意な高値 (投与 7-42、56-196 および 238-259 日、最大 11%)	
	雌	変化なし	変化なし	体重の有意な高値 (投与 7-35、49-63 日、最大 5%) 体重増加量の有意な増加 (F1a の妊娠期間、最大 34%) 体重増加量の有意な減少 (F1a の哺育期間、最大 66%)	体重の有意な高値 (投与 7-63 日、最大 12%) 体重増加量の有意な増加 (F1a の妊娠期間、最大 32%) 体重増加量の有意な減少 (F1a の哺育期間、最大 40%)	
妊娠動物数	F1a	25	26	28	25	
	F1b	21	23	26	16	
出産動物数 ^{b)}	F1a	25	26	28	25	
	F1b	21	23	26	16	
交尾確認動物数 (%) ^{b)}	雄	F1a	28 (93.3)	26 (89.7)	29 (96.7)	25 (86.2)
		F1b	25 (89.3)	26 (89.7)	27 (93.1)	19 (63.3)**
	雌	F1a	30 (100.0)	29 (96.7)	29 (96.7)	29 (96.7)
		F1b	28 (100.0)	30 (100.0)	30 (100.0)	22 (73.3)**
交尾確認までの同居日数 (交尾した動物数) ^{c)}	雄	F1a	3.7 (28)	2.4 (26)	3.3 (29)	3.7 (25)
		F1b	2.2 (25)	3.0 (26)	3.6 (27)	3.3 (19)
	雌	F1a	4.6 (30)	3.8 (29)	3.3 (29)	5.3 (29)
		F1b	3.8 (28)	4.3 (30)	4.5 (30)	5.3 (22)
発情周期が乱れた動物数 (%) ^{c)}	雌	F1a	0	0	0	0
		F1b	1 (3.6)	0	0	4 (13.3)*
妊孕率 (%) ^{b)}	F1a	82.1	88.5	96.6	88.0	
	F1b	76.0	80.8	92.6	73.7	
受胎率 (%) ^{b)}	F1a	83.3	89.7	96.5	86.2	
	F1b	75.0	79.3	86.7	72.7	
妊娠期間 ^{c)}	F1a	23.2±0.5	23.2±0.4	23.2±0.6	23.4±0.7	
	F1b	23.3±0.5	23.2±0.4	23.2±0.4	23.2±0.5	

a) Bartlett の検定

b) 二項検定 (*p<0.05, **p<0.01)

c) Kruskal-Wallis の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

表 2-2. F0 世代親動物の試験結果 (続き)

世 代		F0 親動物 (児: F1a および F1b)			
投与量 (mg/kg)		0	0.05	0.12	0.40
出産率(%) ^{b)}	F1a	96.0	100.0	100.0	100.0
	F1b	100.0	95.6	100.0	100.0
死産または出産後に全児が死亡した母動物数(%) ^{b)}	F1a	2 (8.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	7 (28.0)**
	F1b	0 (0.0)	1 (4.3)	0 (0.0)	4 (25.0)**
精巣および精巣上体重量 (g)		5.68±0.58	5.45±0.90	5.62±0.54	5.65±0.53
肉眼的病理検査 (死亡動物)	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
病理組織学的検査 ^{a)}	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし

a) Bartlett の検定

b) 二項検定 (*p<0.05, **p<0.01)

c) Kruskal-Wallis の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

表 2-3. F1 世代親動物の試験結果

世 代		F1 親動物 (児: F2a および F2b)			
投与量 (mg/kg)		0	0.05	0.12	0.40
動物数	雄	32	32	32	32
	雌	32	32	32	32
一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
死亡数	雄	0	2	1	1
	雌	0	1	0	0
体重変化 ^{a)}	雄	変化なし	変化なし	変化なし	体重の有意な低値 (投与前日-投与 28 日、最大 31%) 体重の有意な高値 (投与 175-238 日、最大 4%)
	雌	変化なし	変化なし	体重の有意な低値 (投与前日、8%) 体重増加量の有意な増加(F2a の妊娠 0-9 日、29%)	体重の有意な低値 (投与前日、28%) 体重増加量の有意な増加(F2a の妊娠 0-9 日、40%) 体重増加量の有意な減少(F2b の哺育 1-13 日、80%)
妊娠動物数	F2a	27	23	25	23
	F2b	21	13	21	17
出産動物数 ^{b)}	F2a	27	23	25	23
	F2b	21	12	21	17

a) Bartlett の検定

b) 二項検定 (*p<0.05, **p<0.01)

c) Kruskal-Wallis の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

表 2-4. F1 世代親動物の試験結果 (続き)

世 代		F1 親動物 (児: F2a および F2b)				
投与量 (mg/kg)		0	0.05	0.12	0.40	
交尾確認 動物数 (%) ^{b)}	雄	F2a	30 (93.7)	28 (87.5)	27 (84.4)	29 (93.5)
		F2b	22 (68.7)	21 (67.7)	22 (68.7)	22 (71.0)
	雌	F2a	32 (100.0)	31 (96.9)	30 (93.7)	31 (100.0)
		F2b	28 (87.5)	27 (84.4)	28 (87.5)	26 (83.9)
交尾確認まで の同居日数 (交 尾した動物数) ^{c, d)}	雄	F1a	2.8 (30)	3.2 (28)	3.0 (27)	2.6 (29)
		F1b	4.2 (22)	6.2 (21)	6.8 (22)	2.3 (22)
	雌	F1a	3.6 (32)	4.6 (31)	4.3 (30)	3.6 (31)
		F1b	6.9 (28)	8.6 (27)	9.3 (28)	4.7 (26)
妊孕率(% ^{b)}	F2a	86.7	78.6	88.9	75.9	
	F2b	86.4	52.4	77.3	63.6	
受胎率(% ^{b)}	F2a	84.4	74.2	83.3	74.2	
	F2b	75.0	48.1	75.0	65.4	
妊娠期間 ^{e)}	F2a	23.0±0.4	23.0±0.4	23.0±0.5	22.9±0.5	
	F2b	23.4±0.6	23.2±0.4	23.6±0.8	23.1±0.6	
出産率(% ^{b)}	F2a	100.0	100.0	100.0	100.0	
	F2b	100.0	100.0	100.0	100.0	
死産または出産後 に全児が死亡した 母動物数(% ^{b)}	F2a	1 (3.7)	0	0	1 (4.3)	
	F2b	0	0	0	1 (5.9)	

a) Bartlett の検定

b) 二項検定 (*p<0.05, **p<0.01)

c) Kruskal-Wallis の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

表 2-5. F1 世代親動物の試験結果 (続き)

世 代		F1 親動物					
投与量 (mg/kg)		0	0.05	0.12	0.40		
臓器重量	雄	心 絶対値		111 ↑			
		肝	絶対値		118 ↑		
			体重比			114 ↑	
			体重補正值*			112 ↑	
			脾	絶対値		123 ↑↑	
		体重比			115 ↑		
	体重補正值*			116 ↑			
	雌	脳	絶対値			96 ↓	
			体重比		111 ↑↑		
			体重補正值*				96 ↓
		心	絶対値		93 ↓		
		腎	絶対値		93 ↓		93 ↓
体重補正值*						94 ↓	
肝	絶対値		91 ↓				
	肉眼的病理検査	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
病理組織学的検査 ^{e)}	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
	雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		

空欄は有意差なし。

a) Bartlett の検定

b) 二項検定 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

c) Kruskal-Wallis の検定 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

d) Student の t 検定 (↓ $p < 0.05$, ↑↑ $p < 0.01$) [申請者が実施した]。表中の数字は、対照群に対する変動率 (%) を示す。*最終体重を用いた共分散分析後の結果。

e) Fisher の検定 (↑↑ $p < 0.01$) [申請者が実施した]

表 3-1. 児動物の試験結果

世 代		F1 動物 (F1a および F1b)				F2 動物 (F2a および F2b)				
投与量(mg/kg)		0	0.05	0.12	0.40	0	0.05	0.12	0.40	
腹数	a	24	26	28	25	27	23	25	23	
	b	21	23	26	16	21	13	21	17	
総生児数	a	313	308	335	278	284	238	256	209	
	b	250	253	303	169	213	124	197	162	
死産児数(%) ^{a)}	a	13 (4.2)	7 (2.3)	5 (1.5)	3 (1.1)	10 (3.4)	3 (1.2)*	1 (0.4)**	0**	
	b	5 (2.0)	7 (2.7)	4 (1.3)	3 (1.7)	5 (2.3)	0	7 (3.4)	2 (1.2)	
出生日の死亡児数(%) ^{a)}	a	19 (6.3)	8 (2.7)	10 (3.0)	116 (42.2)**	5 (1.8)	3 (1.3)	3 (1.2)	14 (6.7)**	
	b	5 (2.0)	5 (2.0)	12 (4.0)	56 (33.1)**	9 (4.2)	2 (1.6)	3 (1.5)	14 (8.6)**	
生存率(%)	生後 4 日 (間引き前)	a	94.2	97.0	97.6	96.0	98.2	98.7	99.2	98.6
		b	99.6	99.2	96.7	100.0	95.8	99.2	99.0	97.5
	間引き後 ~7 日	a	100.0	100.0	99.6	79.3**	100.0	100.0	100.0	98.9
		b	99.5	100.0	99.6	94.3	100.0	100.0	99.4	98.6
	間引き後 ~14 日	a	99.5	100.0	99.6	53.2**	100.0	100.0	100.0	94.4**
		b	98.0	98.5	99.2	62.1**	100.0	100.0	99.4	93.5**
哺育率(%) ^{a)}	a	99.5	100.0	99.2	52.7**	100.0	100.0	99.5	93.9**	
	b	98.0	98.5	99.2	60.0**	100.0	99.1	99.4	92.8**	
同腹児死亡率(%)	生後 1-4 日	a	5.0	5.2	2.4	3.7	4.3	0.9	0.6	5.0
		b	0.4	1.3	2.4	0.0	3.6	0.6	1.9	6.3
	生後 5-7 日	a	0.0	0.0	0.4	18.9**	0.0	0.0	0.0	2.0
		b	0.5	0.0	0.4	5.6	0.0	0.0	0.7	1.3
	生後 8-14 日	a	0.5	0.0	0.0	43.8**	0.0	0.0	0.0	3.6
		b	1.5	2.4	0.4	35.8**	0.0	0.0	0.0	5.5
生後 15-21 日	a	0.0	0.0	0.4	0.8	0.0	0.0	0.4	0.5	
	b	0.0	0.0	0.0	10.5	0.0	0.8	0.0	0.9	
同腹児数	生後 1 日	a	12.5	11.5	11.8	11.0	10.5	10.3	10.2	9.1
		b	11.9	11.5	11.7	10.6	9.9	10.3	9.3	9.4
	生後 4 日 (間引き前)	a	12.3	11.7	11.5	10.8	10.7	10.2	10.2	9.4
		b	11.9	11.4	11.3	10.6	9.7	10.3	9.3	9.9
	生後 4 日 (間引き後)	a	9.7	9.0	9.3	8.9	8.8	8.7	8.7	8.2
		b	9.4	9.2	9.2	8.7	8.3	8.8	8.3	8.7
	生後 7 日	a	9.7	9.0	9.3	7.9**	8.8	8.7	8.7	8.1
		b	9.3	9.2	9.2	8.5	8.3	8.8	8.2	8.6
	生後 14 日	a	9.6	9.0	9.3	6.7**	8.8	8.7	8.7	7.8
		b	9.2	9.0	9.1	6.7**	8.3	8.8	8.3	8.1
生後 21 日	a	9.6	9.0	9.3	6.5**	8.8	8.7	8.6	7.7	
	b	9.2	9.0	9.1	7.0**	8.3	8.7	8.3	8.1	
同腹児重量(g)	生後 1 日	a	6.0	6.0	6.0	6.3	6.2	6.2	6.1	6.3
		b	6.2	6.2	6.2	6.6	6.3	6.5	6.6	6.3
	生後 4 日 (間引き前)	a	8.7	8.9	9.0	8.4	8.4	8.7	8.8	8.8
		b	8.8	9.1	9.2	9.0	8.7	9.1	9.5	8.2
	生後 4 日 (間引き後)	a	8.7	8.9	9.0	8.4	8.4	8.7	8.7	8.6
		b	8.8	9.1	9.2	9.1	8.7	9.1	9.5	8.2
	生後 7 日	a	12.8	13.8	13.8	10.4**	12.9	13.3	13.3	12.0*
		b	13.8	14.3	14.5	11.3**	13.4	13.7	14.2	11.7*
	生後 14 日	a	26.4	27.5	28.2	17.8**	26.7	27.1	27.1	20.6**
		b	28.9	29.2	29.6	19.6**	28.5	27.3	27.3	20.7**
生後 21 日	a	41.0	42.6	42.9	27.6**	42.5	42.9	42.7	32.9**	
	b	45.1	45.1	46.1	31.4**	45.9	42.5	42.9	33.2**	
性比(雄%)	生後 1 日	a	54.7	50.0	49.4	52.4	57.6	54.6	51.8	46.1
		b	48.4	52.6	55.4	49.7	57.7	50.2	53.0	45.7
	生後 21 日	a	52.0	49.1	50.2	51.3	56.8	53.2	50.6	48.0
		b	48.7	53.3	54.4	52.4	54.3	52.4	54.9	49.4

- a) 二項検定 (*p<0.05, **p<0.01)
- b) Kruskal-Wallis の検定
- c) Bartlett の検定

表 3-2. 児動物の試験結果 (続き)

世代	F1a および F1b				F2a および F2b			
	0	0.05	0.12	0.40	0	0.05	0.12	0.40
a		吸乳なし(3)		吸乳なし(14) 削瘦(20)	削瘦(1) 衰弱(1) 眼瞼癒合(1)	衰弱(1)	冷感(1) 衰弱(1)	削瘦(13) 吸乳なし(2) 衰弱(12) 頭部腫脹(1)
一般状態 b	吸乳なし(1) 削瘦(1)	吸乳なし(1) 削瘦(2)	吸乳なし(3) 削瘦(4)	吸乳なし(4) 削瘦(12)	削瘦(1) 吸乳なし(1) 衰弱(1) 左眼瞼閉鎖(1)		削瘦(3) 吸乳なし(1) 衰弱(3) 左眼矮小、右眼肥大(1) 頭部伸長(1)	冷感(3) 削瘦(10) 吸乳なし(8) 衰弱(10) 矮小(1)
骨格検査 a	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
b	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし

括弧内の数字は発現例数を示す。

表 3-3. 児動物の試験結果 (続き)

世代	F1b				F2b					
	0	0.05	0.12	0.40	0	0.05	0.12	0.40		
臓器重量	雄	脳	絶対値			80↓			86↓↓	
			体重比			210↓↓			138↑↑	
			体重補正值*							
	心	絶対値			45↓↓					
		体重比					115↑		133↑↑	
		体重補正值*					114↑		114↑	
	腎	絶対値			40↓↓				66↓↓	
		絶対値			32↓↓				62↓	
		体重比			83↓↓					
	脾	絶対値			33↓↓				54↓↓	
		体重比					81↓			
		体重補正值*					78↓	78↓		
	精巣	絶対値		78↓	33↓↓				66↓	
		体重比						129↑		
		体重補正值*						131↑		
	雌	脳	絶対値						90↓↓	
			体重比				127↑			136↑
			体重補正值*			109↑				
腎	絶対値				75↓	83↓		64↓↓		
	体重補正值*							88↓↓		
	絶対値		81↓	78↓	67↓↓	75↓		62↓↓		
脾	絶対値				90↓↓	89↓↓				
	体重比			91↓↓	89↓↓					
	体重補正值*			90↓↓	89↓↓					
肉眼的病理検査		異常なし	異常なし	異常なし	矮小児	異常なし	異常なし	異常なし		
病理組織学的検査 ^{c)}	網膜異常 (網膜遊離)	雄	0	1	1	3	3	0	5	
		雌	1	0	0	1	2	1	2	

a) 二項検定 (*p<0.05, **p<0.01)

b) Kruskal-Wallis の検定

c) Bartlett の検定

d) Student の t 検定 (↑p<0.05, ↑↑, ↓↓p<0.01) [申請者が実施した] 表中の数字は、対照群に対する変動率 (%) を示す。*最終体重を用いた共分散分析後の結果。

e) Fisher の検定 (↑↑p<0.01) [申請者が実施した] 表中の数字は発現例数を示す。

2) 催奇形性

①ラットにおける催奇形性試験

(資料No.T-25)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 1982年

検体および純度: アバメクチン原体、 % ()

試験動物: SDラット (CRCO)

開始時体重; 206~269g、10.5週齢、1群雌25匹

投与期間: 妊娠6~19日 (14日間)

試験方法: 検体を0、0.4、0.8および1.6mg/kg/dayの用量 (有効成分100%となるように換算した) でごま油に溶解し、5mL/kgの液量で妊娠6~19日に毎日1回強制経口投与した。対照群にはごま油のみを同様に投与した。

[投与量設定根拠]

試験項目および結果:

母動物; 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠0、6、8、10、12、14、16、18および20日に測定した。

妊娠20日に屠殺し、黄体数、着床数、生存胎児数、子宮内死亡数および同腹児数を算定した。

生存胎児; 全例を対象として外表異常の検査を行った後、各同腹児から3匹おきに選抜した児を内臓および頭部の検査に供した。さらに、全例のカーカスを常法に従って処理後、アリザリンレッドSで染色し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果: 結果を表1および2に示した。

母動物; 全検体投与群で妊娠6~14日に体重増加量の有意な増加がみられたが、検体の有害な影響とは考えられなかった。

なお、0.8mg/kg投与群で着床後胚損失率の有意な増加がみられたが、主に2腹に起因する増加であり、用量相関性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

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

胎児； 体重、性比、および生存胎児数には検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

〔外表異常〕

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

1.6mg/kg 投与群において1胎児で二重体および外脳がみられたが、1例のみの変化であり、検体投与に関連があるとは考えられなかった。同群の他の1胎児で口蓋裂がみられたが、1例のみの変化であり、背景データの範囲と同等であった。

0.8mg/kg 投与群において1胎児で腹壁破裂、他の1胎児で全身性浮腫、小顎、口蓋裂、舌突出および欠肢がみられたが、いずれも1例のみの変化であり、背景データの範囲内にあった。

〔内臓異常〕

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

検体投与群で尿管の軽度拡張がみられたが、背景データの範囲内であり、用量相関性はなかった。

0.8mg/kg 投与群で動脈管拡張がみられたが、1例のみの変化であった。

〔骨格異常〕

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

1.6mg/kg 投与群の1胎児で胸骨分節の奇形がみられたが、背景データの範囲内であった。また、1.6mg/kg 投与群において72胎児（16腹）で腰肋、5胎児（2腹）で腰椎数の異常がみられたが、これらの発現頻度は対照群の値（腰肋13腹、腰椎数の異常1腹）を僅かに上回る程度であり、背景データの範囲内であった。

0.4mg/kg 投与群でみられた頸肋、0.4および0.8mg/kg 投与群でみられた腰肋および腰椎数の異常には用量相関性がなく、その発現頻度は背景データの範囲内にあった。

以上より、本剤をラットに妊娠6～19日に投与した場合、いずれの用量でも母動物および胎児に影響がみられなかった。従って、本試験における無毒性量は親および胎児ともに1.6mg/kg/dayと判断される。また、最高用量の1.6mg/kg/dayでも催奇形性は認められなかった。

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

表1 母動物の所見

投与量 (mg/kg/day)	0	0.4	0.8	1.6	
1群当たりの動物数	25	25	25	25	
一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
死亡	なし	なし	なし	なし	
妊娠期中の体重変化②	—	妊娠6～14日に 増加量の有意な増加	妊娠6～14日に 増加量の有意な増加	妊娠6～14日に 増加量の有意な増加	
妊娠動物数	23	24	24	24	
非妊娠動物数	2	1	1	1	
着床所見	着床数 (1腹当りの平均)②	330 (14.3)	330 (13.8)	316 (13.2)	339 (14.1)
	着床前胚損失率(%)#②	4.77	6.39	6.13	4.77
	着床後胚損失数 (1腹当りの平均)②	11 (0.030)	10 (0.029)	37 (0.059)*	13 (0.030)
	生存胎児数 (1腹当りの平均)②	319 (13.9)	320 (13.3)	279 (11.6)	326 (13.6)
	死亡胎児数	0	0	0	0

着床前胚損失率(%) = (黄体数 - 着床数) / 黄体数 × 100

② 統計処理法: 分散分析・共分散分析&LSD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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2-1 胎児の所見

投与量(mg/kg/day)		0	0.4	0.8	1.6	背景データ		
総胎児数		319	320	279	326	総計	最も発現頻度の高い1試験	
雄胎児数/雌胎児数		168/151	164/156	141/138	178/148			
性比#		52.7	51.3	50.5	54.6	上段：検査胎児数/腹数		
同腹児重量(g)		3.88	3.88	3.73	3.89	下段：発現頻度		
外表	検査胎児数/腹数		319/23	320/24	279/24	326/24		
	奇形	奇形の合計	腹数 1	0	2	2		
			所見数/胎児数 1/1	0/0	6/2	3/2		
		全身性浮腫 (%) ^{a)}	0	0	1 ^{a)} (0.36%)	0	23065/1779 21 (0.09%)	499/38 7 (1.4%)
		外脳	0	0	0	1 ^{b)}	—	—
		無眼球	1	0	0	0	—	—
		小顎 (%) ^{a)}	0	0	1 ^{a)} (0.36%)	0	23065/1779 3 (0.01%)	243/18 1 (0.41%)
		口蓋裂 (%) ^{a)}	0	0	1 ^{a)} (0.36%)	1 (0.31%)	23065/1779 6 (0.03%)	328/24 1 (0.3%)
		舌突出 (%) ^{a)}	0	0	1 ^{a)} (0.36%)	0	23065/1779 4 (0.02%)	326/24 2 (0.61%)
		腹壁破裂 (%) ^{a)}	0	0	1 (0.36%)	0	23065/1779 1 (0.004%)	324/25 1 (0.31%)
		欠肢 (%) ^{a)}	0	0	1 ^{a)} (0.36%)	0	23065/1779 1 (0.004%)	513/39 1 (0.19%)
		二重体	0	0	0	1 ^{b)}	—	—
	変異	なし						
内臓	検査胎児数/腹数		100/23	99/24	88/24	102/24		
	奇形	奇形の合計	腹数 1	0	1	0		
			所見数/胎児数 1/1	0/0	1/1	0/0		
		水頭	1	0	0	0	—	—
		動脈管拡張	0	0	1	0	—	—
	変異	変異の合計	腹数 1	3	1	3		
			所見数/胎児数 1/1	3/3	1/1	4/4		
奇静脈の変異		1	1	0	1	—	—	
	尿管の軽度拡張 (%) ^{a)}	0	2 (2.02%)	1 (1.14%)	3 (2.94%)	8257/1736 22 (0.27%)	87/19 6 (6.9%)	

^{a)} 申請者が計算した。

a)、b)：同一個体を示す。

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

投与量 (mg/kg/day)		0	0.4	0.8	1.6	背景データ	
検査胎児数/腹数		319/23	320/24	279/24	326/24	総計	最も発現頻度の高い1試験
奇形	奇形の合計	腹数 2	2	2	1	上段：検査胎児数/腹数	
		所見数/胎児数 2/2	7/7	3/2	1/1	下段：発現頻度	
	胸骨分節の奇形 (% [#])	0	0	0	1 (0.31%)	23981/1848 19 (0.08%)	326/24 5 (1.53%)
	肋骨の無発生 (% [#])	0	1 (0.31%)	0	0	23981/1848 22 (0.09%)	517/39 15 (2.9%)
	肋骨の低形成 (% [#])	1 (0.31%)	3 (0.94%)	0	0	23981/1848 48 (0.2%)	321/24 5 (1.56%)
	波状肋骨 (% [#])	1 (0.31%)	0	2 (0.72%)	0	23981/1848 128 (0.53%)	495/39 20 (4.04%)
	椎骨欠損 (% [#])	0	3 (0.94%)	0	0	23981/1848 45 (0.19%)	517/39 15 (2.9%)
肩甲骨の奇形 (% [#])	0	0	1 (0.36%)	0	23981/1848 13 (0.05%)	198/15 4 (2.02%)	
変異	変異の合計	腹数 13	18	14	16		
		所見数/胎児数 45/44	44/42	46/45	77/72		
	頸肋 (% [#])	0	2 (0.63%)	0	0	23981/1848 50 (0.21%)	303/24 6 (1.98%)
	腰肋 (% [#])	44 (13.8%)	41 (12.8%)	45 (16.1%)	72 (22.1%)	10938/819 1549 (14.2%)	332/25 94 (28.3%)
腰椎数の異常 (% [#])	1 (0.31%)	1 (0.31%)	1 (0.36%)	5 (1.53%)	23981/1848 72 (0.3%)	308/25 9 (2.92%)	
骨化不全	合計	腹数 17	19	17	17		
		所見数/胎児数 108/101	104/100	73/71	75/72		
	頭骨	1	1	1	0		
	胸骨分節	99	92	69	71		
	頸椎 (% [#])	0	1 (0.31%)	0	0	23981/1848 52 (0.22%)	153/14 13 (8.5%)
	胸椎 (% [#])	4 (1.25%)	7 (2.19%)	2 (0.72%)	3 (0.92%)	23981/1848 144 (0.6%)	339/23 14 (4.13%)
	腰椎 (% [#])	0	1 (0.31%)	0	1 (0.31%)	23981/1848 7 (0.03%)	153/14 4 (2.6%)
	仙椎	1 (0.31%)	1 (0.31%)	0	0		
	骨盤	3 (0.94%)	1 (0.31%)	0	0		
骨格 (% [#])	0	0	1 (0.36%)	0	23981/1848 8 (0.03%)	226/17 1 (0.44%)	

[#]申請者が計算した。

②ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-26)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年:1982年

検体および純度:アバメクチン原体、%()

試験動物: ニュージーランドホワイトウサギ
開始時体重;3.47~4.74kg、約6~7か月齢、1群雌18匹

投与期間: 妊娠6~27日(22日間、1982年4月開始)

試験方法: 検体を0、0.5、1.0および2.0mg/kg/dayの用量(100%純度換算値)でごま油に溶解し、1mL/kgの液量で妊娠6~27日に毎日1回強制経口投与した。対照群にはごま油のみを同様に投与した。

[用量設定根拠]

試験項目および結果:

母動物; 一般状態(飼料および水の摂取状況を含む)および生死を毎日観察し、体重を妊娠0、6、9、12、15、18、21、24、27および28日に測定した。

妊娠28日に屠殺し、黄体数、着床数、生存胎児数、子宮内死亡数および同腹児数を算定した。

生存胎児; 全例を対象として外表異常の検査を行った後、内臓異常を検査し、性別を判定した。次にカーカスを常法に従って処理後、アリザリンレッドSで染色し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果: 結果を表1および2に示した。

母動物; 検体投与に関連する変化として、2.0mg/kg投与群11例で摂餌量および摂水量の低下が妊娠7~28日にみられた。同群では妊娠6~18日に体重増加抑制もみられた。

胎児; 体重には検体投与の影響は認められなかった。1.0mg/kg投与群で死亡胎児の割合が有意に増加したが、用量相関性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

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

[外表異常]

2.0mg/kg 投与群の1腹で口蓋裂(2胎児)および臍帯ヘルニア(別の2胎児)がみられ、同群の他の3腹で前肢内反足(計5胎児)が認められた。これらの奇形は対照群あるいは背景データよりも発現頻度が高く、検体投与の影響と考えられた。

その他の変化として1.0mg/kg 投与群の1腹で前肢内反足(2胎児)が認められた。同腹児であること、同一所見が対照群でも1胎児にみられたこと、および背景データの範囲内であることなどから、検体投与の影響とは考えられなかった。

[内臓異常]

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

2.0mg/kg 投与群の1胎児で心室中隔欠損がみられたが、検体投与の影響とは考えられなかった。また、全ての検体投与群で肺分葉異常がやや増加したが、いずれも背景データの範囲内であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

[骨格異常]

2.0mg/kg 投与群で、前肢内反足がみられた1胎児に腰椎の奇形が認められ、口蓋裂がみられた1胎児を含む3胎児で胸骨分節の奇形が認められた。これらの奇形の発現頻度は背景データよりも低い、検体投与の影響がみられた同一腹または同一胎児で発生していることから、投与との関連性は否定できない。また、2.0mg/kg 投与群でみられた骨化不全は、検体投与による骨化遅延を示す所見と考えられた。

それ以外の奇形および骨化不全の発現頻度は、対照群と同等または背景データの範囲内にあり、検体投与とは無関係な変化と考えられた。

<申請者注>

以上より、本剤をウサギの器官形成期に投与した場合、2.0mg/kg/day 投与群で母動物に摂餌量および摂水量の低下、並びに体重増加抑制がみられた。同群の胎児では、母動物毒性の二次的影響として、外表異常(口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足)、並びに骨格の奇形および骨化遅延が認められた。従って、本試験における無毒性量は親および胎児に対して1.0mg/kg/day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 母動物の所見

投与量 (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	
1群当たりの動物数	18	18	18	18	
一般状態				摂餌量および摂水量の低下(妊娠7~28日)(11例)	
死亡	0	1	1	1	
妊娠動物数	15	13	11	15	
非妊娠動物数	2	2	5	1	
流産動物数	1	2	1	1	
妊娠期間中の体重変化①					
6~18日	+64	+59	+94	-65*	
18~28日	+8	+162	-24	-77	
6~28日	+72	+221	+70	-142	
着床所見	着床数 (1腹当りの平均)②	108 (7.2)	97 (7.5)	104 (9.5)	137 (9.1)
	着床前胚損失率(%)#②	17.1	12.0	9.6	9.9
	着床後胚損失数 (1腹当りの平均)②	11 (0.049)	6 (0.018)	4 (0.016)	14 (0.069)
	生存胎児数 (1腹当りの平均)②	97 (6.5)	90 (6.9)	95 (8.6)	121 (8.1)
	死亡胎児数 (%)	0 (0.000)	1 (0.008)	5 (0.031)*	0 (0.000)

#着床前胚損失率(%)=(黄体数-着床数)/黄体数×100

②統計処理法:分散分析・共分散分析&LSD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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表2 胎児の所見

投与量(mg/kg/day)		0	0.5	1.0	2.0	背景データ			
総胎児数		97	91	100	121	総計	最も発現頻度の高い1試験		
雄胎児数/雌胎児数		49/48	44/47	46/54	60/61				
性比(雄) #		50.5	48.4	46	49.6	上段: 検査胎児数/腹数			
同腹児重量(g)		35.0	33.3	35.0	37.8	下段: 発現頻度			
外表	検査胎児数/腹数		97/15	91 [#] /13	100 [#] /11	121/15			
	奇形	奇形の合計		2	0	1	4		
		腹数 所見数/胎児数		2/2	0/0	2/2	9/9		
		口蓋裂		0	0	0	2 ^{a, b)}	—	—
		臍帯ヘルニア		1	0	0	2	—	—
		前肢の内反足 (% [#])		1 (1.03%)	0	2 (2%)	5 ^{a, b, c)} (4.13%)	13988/1801 22 (0.16%)	177/25 7 (4.0%)
	変異		なし						
内臓	検査胎児数/腹数		97/15	91 [#] /13	100 [#] /11	121/15			
	奇形	奇形の合計		1	0	0	1		
		腹数 所見数/胎児数		1/1	0/0	0/0	1/1		
		心室中隔欠損 (% [#])		0	0	0	1 (0.83%)	11545/1493 29 (0.3%)	989/135 3 (0.3%)
		大静脈後尿管		1	0	0	0	—	—
	変異	変異の合計		3	2	3	2	—	—
		腹数 所見数/胎児数		3/3	2/2	3/3	3/3	—	—
		肺分葉異常 (% [#])		1	2 (2.2%)	2 (2.0%)	3 (2.48%)	11545/1493 185 (1.6%)	184/23 16 (8.7%)
		奇静脈の変異		1	0	1	0	—	—
		胆嚢の小型化		1	0	0	0	—	—
骨格	検査胎児数/腹数		97/15	91 [#] /13	100 [#] /11	121/15			
	奇形	奇形の合計		0	3	1	3		
		腹数 所見数/胎児数		0/0	5/4	2/2	5/5		
		狭頭 (% [#])		0	0	1 (1.0%)	0	11680/1508 32 (0.27%)	990/135 6 (0.61%)
		胸椎の奇形 (% [#])		0	1 (1.1%)	0	0	11681/1508 50 (0.43%)	466/55 4 (0.86%)
		腰椎の奇形 (% [#])		0	0	1 (1.0%)	1 ^{c)} (0.83%)	11681/1508 13 (0.11%)	84/10 2 (2.38%)
		尾椎の奇形 (% [#])		0	2 (2.2%)	0	0	11681/1508 53 (0.45%)	576/66 8 (1.39%)
		肋骨の分枝 (% [#])		0	1 (1.1%)	0	1 (0.83%)	11681/1508 12 (0.1%)	177/25 2 (1.13%)
		肋骨の癒合 (% [#])		0	1 (1.1%)	0	0	11681/1508 43 (0.37%)	53/6 5 (9.43%)
		胸骨分節の奇形 (% [#])		0	0	0	3 ^{b)} (2.48%)	11681/1508 87 (0.74%)	184/26 10 (5.43%)
	変異	変異の合計		12	9	10	12		
		腹数 所見数/胎児数		49/35	66/39	37/29	115/69		
		頸椎骨化不全		1	0	0	0	—	—
		胸骨分節の異常		1	0	0	0	—	—
		胸骨分節の骨化不全		17	17	16	42	—	—
骨盤の骨化不全 (% [#])		1 (1.03%)	2 (2.2%)	0	3 (2.48%)	11681/1508 58 (0.5%)	114/14 11 (9.65%)		
中手骨の骨化不全 (% [#])		8 (8.25%)	15 (16.5%)	7 (7.0%)	33 (27.3%)	11681/1508 163 (1.4%)	124/16 18 (14.5%)		
指節骨の骨化不全 (% [#])		19 (19.6%)	27 (29.7%)	12 (12.0%)	31 (25.6%)	11681/1508 387 (3.31%)	240/29 48 (20%)		
蹠骨の骨化不全 (% [#])		2 (2.06%)	5 (5.49%)	2 (2.0%)	6 (4.96%)	11681/1508 97 (0.83%)	125/15 8 (6.4%)		

申請者が計算した。

*死亡児を含む。

a, b, c) 同一胎児を示す。

(12) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異試験

(資料No. T-27)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2001 年

検体および純度：アバメクチン原体、 % ()

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 および TA1537 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA 株) を用い、ラットの肝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復帰変異の有無を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、S-9 mix 存在下および非存在下で 5000 μ g/プレート を最高用量として 312.5~5000 μ g/プレートの範囲で 5 用量とした。試験は 3 連制とし、2 回行った。1 回目の実験は S-9 mix の存在下および非存在下ともにプレート法で行い、2 回目の実験は S-9 mix 存在下ではプレインキュベーション法、S-9 mix 非存在下ではプレート法で行った。

[用量設定根拠]

試験結果： 結果を次頁の表 1 (1 回目) および表 2 (2 回目) に示した。

2 回の試験において検体は S-9 mix の有無にかかわらず、最高用量 (5000 μ g/プレート) においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いたアジ化ナトリウム、マイトマイシン C、2-ニトロフルオレン、4-ニトロキノリン、9-アミノアクリジン、シクロホスファミド、2-アミノアントラセンでは、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、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

表 1. 1 回目の試験結果

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/プレート					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	-	125 126 (126) 128	16 14 (16) 19	335 334 (348) 374	40 26 (29) 22	22 23 (27) 37	19 25 (21) 18
	アバメクチン	312.5	124 118 (127) 138	20 12 (18) 23	247 358 (312) 330	24 26 (24) 22	22 17 (21) 24	19 18 (18) 18
		625.0	115 115 (125) 146	19 12 (16) 18	403 347 (364) 342	26 26 (23) 18	25 32 (29) 30	18 14 (17) 18
		1250.0	130P 143P (125) 102P	16P 23P (18) 14P	286P 352P (327) 343P	24P 26P (27) 31P	17P 20P (22) 30P	24P 20P (19) 14P
		2500.0	127P 106P (114) 109P	16P 17P (17) 17P	322P 388P (348) 335P	31P 35P (31) 28P	16P 25P (24) 32P	23P 19P (23) 26P
		5000.0	126P 116P (120) 118P	29P 11P (21) 24P	355P 341P (340) 323P	31P 28P (29) 29P	24P 19P (21) 20P	26P 20P (24) 26P
	陽性対照	名称	SA	SA	MMC	4-NQ	2-NF	9-AA
		濃度($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2.0	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0
		コロニー数/プレート	817 902 (861) 864	623 600 (628) 661	1230 1170 (1181) 1142	768 899 (803) 742	415 354 (379) 368	581 911 (765) 804
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	151 138 (149) 157	12 19 (16) 17	329 320 (329) 337	32 44 (34) 25	43 26 (34) 32
アバメクチン		312.5	170 164 (165) 160	13 11 (16) 24	298 312 (309) 317	28 26 (27) 28	38 31 (34) 34	32 31 (28) 22
		625.0	179 161 (167) 161	18 11 (16) 20	421 370 (393) 388	20 25 (23) 24	31 36 (36) 40	30 26 (26) 23
		1250.0	163P 168P (168) 174P	13P 14P (14) 16P	338P 338P (336) 331P	29P 18P (22) 18P	48P 28P (37) 35P	26P 26P (24) 20B
		2500.0	154P 179P (155) 131P	14P 14P (14) 13P	402P 407P (384) 344P	19P 30P (24) 22P	34P 31P (33) 35P	34P 34P (30) 22P
		5000.0	122P 128P (127) 131P	16P 17P (17) 17P	338P 306P (333) 355P	31P 26P (24) 14P	30P 36P (30) 25P	30P 17P (24) 24P
陽性対照		名称	2-AA	CPA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		濃度($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1.5	200.0	4.0	20.0	1.5	1.5
		コロニー数/プレート	1903 1877 (1928) 2003	242 282 (274) 299	1146 1187 (1103) 976	1032 976 (963) 880	1243 1620 (1379) 1273	342 479 (372) 296

() 内は各プレートの平均値

P: 検体の析出あり。

B: バックグラウンドローンの減少。

2-NF: 2-ニトロフルオレン、

MMC: マイトマイシンC、

CPA: シクロホスファミド

4-NQ: 4-ニトロキノリン、

SA: アジ化ナトリウム、

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

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

表 2. 2 回目の試験結果

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/プレート					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA102	WP2uvrA	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	-	114 121 (116) 112	14 11 (15) 19	325 326 (312) 286	28 23 (25) 25	23 17 (24) 31	13 10 (11) 11
	アバメクチン	312.5	104 113 (110) 114	17 16 (17) 19	366 382 (359) 328	22 25 (23) 23	18 23 (22) 26	19 17 (18) 18
		625.0	122 130 (127) 130	26 16 (21) 22	314 336 (349) 396	30 25 (26) 24	25 26 (24) 22	13 13 (14) 17
		1250.0	125P 112P (125) 138P	11P 17P (13) 12P	318P 365P (344) 348P	16P 29P (23) 25P	22P 16P (22) 29P	14P 11P (12) 12P
		2500.0	112P 120P (110) 97P	14P 11P (12) 11P	349P 320P (327) 313P	14P 20P (23) 35P	13P 17P (16) 17P	16P 11P (14) 16P
		5000.0	121P 112P (116) 114P	18P 17P (16) 14P	290P 300P (285) 266P	23P 20P (24) 29P	16P 20P (16) 13P	18P 12P (17) 22P
		陽性対照	名称	SA	SA	MMC	4-NQ	2-NF
	濃度($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2.0	2.0	0.5	2.0	5.0	80.0	
	コロニー数/プレート	805 862 (828) 818	557 578 (554) 528	1439 1424 (1429) 1424	322 439 (370) 349	428 484 (466) 487	689 732 (729) 766	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	121 108 (118) 126	20 19 (18) 16	290 344 (313) 305	24 18 (24) 30	31 31 (31) 30
アバメクチン		312.5	124 110 (114) 108	18 10 (17) 24	299 301 (303) 308	23 25 (26) 29	30 30 (30) 29	18 20 (17) 12
		625.0	126 125 (120) 110	14 22 (17) 16	380 325 (356) 364	23 20 (24) 30	26 30 (29) 31	18 13 (14) 10
		1250.0	98P 115P (111) 119P	13P 22P (17) 17P	349P 184P (292) 344P	23P 32P (26) 22P	22P 38P (28) 24P	10P 11P (11) 13P
		2500.0	98P 120P (107) 102P	11P 17P (17) 24P	373P 326P (325) 276P	30P 26P (27) 25P	25P 26P (26) 26P	12P 13P (14) 17P
		5000.0	115P 113P (114) 113P	17P 17P (15) 11P	350P 380P (365) 366P	34P 30P (33) 34P	26P 30P (29) 30P	18P 14P (14) 11P
		陽性対照	名称	2-AA	CPA	2-AA	2-AA	2-AA
濃度($\mu\text{g}/\text{プレート}$)		1.5	200.0	4.0	20.0	1.5	1.5	
コロニー数/プレート		1312 1400 (1520) 1849	616 538 (577) 576	1006 1673 (1367) 1422	841 955 (850) 754	887 1012 (1115) 1446	404 511 (482) 530	

() 内は各プレートの平均値

P: 検体の析出あり。

2-NF: 2-ニトロフルオレン、

MMC: マイトマイシンC、

CPA: シクロホスファミド

4-NQ: 4-ニトロキノリン、

SA: アジ化ナトリウム、

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

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

2) チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *In vitro* 遺伝子突然変異試験 (資料No.T-28)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1983 年

検体および純度: アバメクチン原体 % ()

方法: 継代培養したチャイニーズハムスター V-79 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で 6-チオグアニ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) に溶解させた。

[申請者注]

[用量設定根拠]

[本試験]

1回目および2回目ともに S-9 mix 存在下では 25.4、33.8、38.0 および 42.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (0.03、0.04、0.045 及び 0.05mM)、S-9 mix 非存在下では 2.54、3.38、4.23 および 5.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$

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。

(0.003、0.004、0.005 及び 0.006mM) の濃度を設定した。なお、2 回目の試験において、設定濃度 2.54 および 3.38 μ g/mL (0.003 及び 0.004mM) の実測値は 0.254 および 0.338 μ g/mL (0.0003 及び 0.0004mM) であったが、検体の純度および DMSO 中での安定性には変化がなかった。検体の処理時間は S-9 mix の存在下および非存在下ともに 3 時間とした。形質発現時間を 7 日間設けた後、細胞を 6-チオグアニン添加培養液で培養し、6-チオグアニン耐性コロニーを計数した。突然変異率が溶媒対照の 3 倍以上で、かつ用量相関性の増加が認められた場合に陽性と判断した。

結 果：結果を表 1 (1 回目) および表 2 (2 回目) に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの濃度においても突然変異の発現頻度に溶媒対照群との差は認められなかった。

一方、陽性対照群では 3-メチルコラントレンおよび 1-メチル-1-ニトロソウレアともに溶媒対照と比較して明らかな突然変異発現頻度の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は 6-チオグアニン耐性アッセイの代謝活性化系存在下および非存在下で、チャイニーズハムスター V79 細胞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. 1 回目の試験結果

S-9 mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$) (mM)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-6}$)	突然変異率 [*]
+	溶媒対照(DMSO)	—	3.25	—
	アバメクチン	25.4 (0.03)	8.14	2.51
		33.8 (0.04)	10.8	3.33
		38.0 (0.045)	2.90	0.89
		42.3 (0.05)	3.75	1.16
陽性対照 ^{a)}	1.0	293	90.29	
—	溶媒対照(DMSO)	—	6.20	—
	アバメクチン	2.54 (0.003)	15.2	2.45
		3.38 (0.004)	6.02	0.97
		4.23 (0.005)	6.00	0.97
		5.1 (0.006)	9.74	1.57
陽性対照 ^{b)}	51.5 (500 μM)	1460	235.67	

* : それぞれの溶媒対照に対する比

a) 3-メチルコラントレン (報告書中でも $\mu\text{g/mL}$ 単位で表示)

b) 1-メチル-1-ニトロソウレア (分子量 103.08 で濃度の単位を換算)

表 2. 2 回目の試験結果

S-9 mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$) (mM)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-6}$)	突然変異率 [*]
+	溶媒対照(DMSO)	—	9.77	—
	アバメクチン	25.4 (0.03)	9.71	0.99
		33.8 (0.04)	2.91	0.30
		38.0 (0.045)	5.01	0.51
		42.3 (0.05)	4.69	0.48
陽性対照 ^{a)}	1.0	136	13.93	
—	溶媒対照(DMSO)	—	12.2	—
	アバメクチン	0.254 ^{**} (0.0003) ^{**}	4.93	0.41
		0.338 ^{**} (0.0004) ^{**}	5.67	0.47
		4.23 (0.005)	8.38	0.69
		5.1 (0.006)	3.94	0.32
陽性対照 ^{b)}	51.5 (500)	2060	169.55	

* : それぞれの溶媒対照に対する比

** : 設定濃度は 25.4 および 33.8 $\mu\text{g/mL}$ だが、分析結果は設定濃度の 1/100 であった。

a) 3-メチルコラントレン (報告書中でも $\mu\text{g/mL}$ 単位で表示)

b) 1-メチル-1-ニトロソウレア (分子量 103.08 で濃度の単位を換算)

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) チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料No.T-29)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体および純度：アバメクチン原体、 % ()

方 法：チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞 (CHO-WBL) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

[申請者注]

[用量設定根拠]

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

[方法]

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させ、陰性対照群(基礎培地)、溶媒対照群(DMSO)、陽性対照群(マイトマイシンCおよびシクロホスファミド)および検体処理群のそれぞれについて、フラスコを1本ずつ作製した。

S-9 mix 存在下:

①4.23、8.45、12.7、16.9 および 21.2 μ g/mL (0.005、0.01、0.015、0.02 および 0.025mM) を3時間処理後、10.5時間後固定。

②4.23、8.45、12.7、16.9 および 21.2 μ g/mL (0.005、0.01、0.015、0.02 および 0.025mM) を3時間処理後、24時間後固定。

但し、①で分裂周期遅延がみられなかったことから、観察は実施しなかった。

S-9 mix 非存在下:

①8.45、12.7、16.9、21.2、25.4 および 30 μ g/mL (0.01、0.015、0.02、0.025、0.03 および 0.035mM) を3時間処理後、10.5時間後固定。

②8.45、12.7、16.9、21.2、25.4 および 30 μ g/mL (0.01、0.015、0.02、0.025、0.03 および 0.035mM) を3時間処理後、24時間後固定。

分裂中期像の観察は、検体投与群、溶媒対照群及び陰性対照群、並びに陽性対照群の低濃度については、S-9 mix 存在下で細胞200個、S-9 mix 非存在下では10.5及び24時間後固定でそれぞれ細胞100個を対象として実施した。陽性対照群の高濃度では、S-9 mix 存在下で細胞20個、S-9 mix 非存在下で10.5及び24時間後固定ともに細胞50個を観察した。

[結果の判定方法]

S-9 mix 存在下およびS-9 mix 非存在下のそれぞれについて、検体の2濃度以上の用量で染色体異常の発現頻度に統計学的に有意な増加がみられた場合に、陽性と判定した。

試験結果 : 結果を表1に示した。

S-9 mix 存在下及び非存在下ともに、21.2 μ g/mL (0.025mM) 以上の用量で細胞毒性が強く発現したため、染色体異常の観察は実施しなかった。また、S-9 mix 存在下における24時間後固定標本についても、10.5時間後固定標本で分裂周期遅延がみられなかったことから、観察を実施しなかった。

検体処理群では、S-9 mix 存在下および非存在下のいずれにおいても、異常細胞数の有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照群では、マイトマイシンCおよびシクロホスファミド処理により、染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下において本剤は染色体異常誘発性を有さ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 試験の結果

S-9 mix	処理時間	固定時間	薬物	濃度 (上段: µg/mL 下段: mM)	観察 細胞数	異常を 有する 細胞数	異常を 有する 細胞率 (%) ^{e)}	総異常 数	細胞当 りの 異常 発現数	染色体異常数							
										特異的異常					非特異 的異常 キ+ツブ		
										染色分体		染色体		その他			
										欠失	交換	欠失	交換	SD ^{d)}		PU ^{e)}	
-	3h	10.5 h後	陰性対照	-	100	3	3.0	6	0.06	4	0	0	2	0	0	6	
			溶媒対照	-	100	5	5.0	5	0.05	1	0	1	3	0	1	8	
			7α-メチル	8.45 0.01	100	2	2.0	2	0.02	0	1	0	1	0	0	2	4
				12.7 0.015	100	5	5.0	5	0.05	1	0	0	4	0	0	6	
				16.9 0.02	100	2	2.0	2	0.02	0	0	0	2	0	0	2	
				21.2 0.025	0 ^{f)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
				25.4 0.03	0 ^{f)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		30 0.035	0 ^{f)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		陽性対照 ^{a)} (ng/mL)	125	100	12*	12.0	17	0.17	5	5	5	2	0	0	17		
		500	50	10**	20.0	14	0.28	4	4	5	1	0	0	21			
		24h 後	陰性対照	-	100	2	2.0	2	0.02	1	0	1	0	0	1	7	
			溶媒対照	-	100	5	5.0	5	0.05	1	0	1	3	0	0	9	
			7α-メチル	8.45 0.01	100	3	3.0	4	0.04	0	0	4	0	0	1	11	
				12.7 0.015	100	6	6.0	11	0.11	2	0	5	4	0	0	2	
16.9 0.02	100			3	3.0	3	0.03	0	1	1	1	0	0	6			
21.2 0.025	0 ^{f)}			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
25.4 0.03	0 ^{f)}			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
30 0.035	0 ^{f)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-					
陽性対照 ^{a)} (ng/mL)	50	100	10*	10.0	10	0.10	2	1	2	4	0	1	10				
150	50	9**	18.0	14	0.28	3	7	4	0	0	1	8					
+	3h	10.5 h後	陰性対照	-	200	5	2.5	5	0.025	0	0	3	2	0	0	17	
			溶媒対照	-	200	9	4.5	9	0.045	1	0	4	4	0	0	10	
			7α-メチル	4.23 0.005	200	6	3.0	7	0.035	2	1	0	4	0	0	8	
				8.45 0.01	200	7	3.5	7	0.035	1	0	2	4	0	0	17	
				12.7 0.015	200	8	4.0	9	0.045	2	1	3	3	0	0	11	
				16.9 0.02	200	5	2.5	5	0.025	0	0	1	4	0	0	14	
				21.2 0.025	0 ^{f)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		陽性対照 ^{b)} (µg/mL)	3	200	23**	11.5	26	0.130	4	4	12	6	0	1	35		
		10	20	7**	35.0	9	0.450	0	3	5	1	0	0	9			

a): マイトマイシン C

b): シクロホスファミド

c): ギャップおよび数的異常を除く

d): SD (Severely Damaged Cell): 10 以上の染色体異常を持つ細胞

e): PU (Pulverized Chromosome): 染色体が断片化している細胞

f): 細胞毒性により観察不能。

*: p<0.05, **p<0.01 (Fisher の検定結果)

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

4) マウスの骨髄細胞を用いた *In vivo* 染色体異常試験

(資料No.T-30)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1983 年

検体および純度: アバメクチン原体、 % ()

試験動物 : CrI : CD-1 マウス、1 群雄 8~12 匹、開始時体重 25.5~40.0 g

試験方法 : 検体をごま油に懸濁させ、0、1.2、4.0 および 12.0 mg/kg の 3 用量を単回経口投与した。
検体投与後 6、24 および 48 時間に動物を屠殺し、両大腿骨から骨髄細胞を採取し、染色体標本を作製した。なお、屠殺 2.0 時間前にコルヒチン 2 mg/kg を腹腔内注射して細胞分裂を分裂中期に同調させた。
これらの標本を用い、動物あたり 50 個の分裂中期像を観察した。
陽性対照群にはトリエチレンメラミン 0.6 mg/kg を腹腔内投与し、同様に処理した。

[用量設定根拠]

[結果の判定基準]

異常細胞数または異常を有する細胞率 (%) のいずれか、あるいは両方で統計学的に有意な増加がみられた場合、陽性と判定した。

試験結果 : 結果を表 1 に示した。

検体投与後 6 時間に 1.2 mg/kg 投与群のみで総異常細胞数 (2.75%) および細胞当りの異常発現数 (0.027) の有意な増加が認められたが、これらの値は引用文献の参考データの範囲内にあった (表 1 参照)。さらに、用量相関性がなく、検体投与後 24 および 48 時間には染色体異常を有する細胞数の増加がみられなかったことから、1.2 mg/kg 投与群で検体投与後 6 時間のみに見られた変化は、検体投与の影響とは考えられなかった。

陽性対照群では、染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本剤は本試験条件下でマウス骨髄細胞に対して、染色体異常誘発性を有さ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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 試験結果

薬 物	投与量 (mg/kg)	処理 後時間	観 察 細 胞 数	染色体異常を有する細胞数								総異常 細胞数 (%) ^{c)}	細胞当 りの異 常発現 数
				染色分体型		染色体型		異常細 胞数 (%)	その他				
				欠失	交換	欠失	交換		異数性	倍数性	細粉		
溶媒対照 ^{a)}	0	6	600	1	0	0	0	0.17	4	1	0	1.00	0.01
アバメクチン	1.2		400	5	0	0	0	1.25	6	0	0	2.75*	0.027*
	4.0		400	1	0	0	0	0.25	0	0	0	0.25	0.002
	12.0		500	3	0	0	0	0.60	2	0	0	1.00	0.01
溶媒対照 ^{a)}	0	24	600	7	0	0	0	1.17	0	0	0	1.17	0.012
アバメクチン	1.2		400	0	0	0	0	0.00	1	0	0	0.25	0.002
	4.0		400	2	0	0	0	0.50	2	0	0	1.00	0.01
	12.0		500	3	0	0	0	0.60	1	0	0	0.80	0.008
陽性対照 ^{b)}	0.6		400	96	20	17	1	61.50	5	2	143	63.25**	4.325**
溶媒対照 ^{a)}	0	48	600	1	0	0	0	0.17	3	0	0	0.67	0.007
アバメクチン	1.2		400	1	0	0	0	0.25	0	0	0	0.25	0.002
	4.0		400	0	0	0	0	0.00	3	0	0	0.75	0.007
	12.0		500	3	0	0	0	0.60	0	0	0	0.60	0.008
参考データ-1			500	10				2.0	14			2.8	0.028
参考データ-2			500	12		2		2.8	/	/	/	3.2	0.032

a) : ごま油

b) : トリエチレンメラミン 0.6mg/kg を腹腔内投与

c) : 細粉を除く

*p=0.0037 (Student の t 検定)

**p=0.4064 (Student の t 検定)

(資料No.T-31)

5) マウスの骨髄を用いた*in vivo*小核試験

試験機関 :

報告書作成年 : 2006年 [GLP対応]

検体の純度 : %

試験動物 : ICR雄マウス、1群5匹 (溶媒対照群のみ10匹)、開始時5~7週齢
体重範囲28.1~36.7g

試験方法 : 検体をごま油に溶解し、4、8、および16mg/kgの用量を10mL/kgの液量で1回経口投与後、24または48時間に屠殺して骨髄塗抹標本を作製した。1匹当たり多染性赤血球 (PCE) 2000個を観察し、小核出現頻度を求めた。細胞毒性の指標として、赤血球1000個当たりのPCEと正染性赤血球 (NCE) の比を求めた。
陽性対照群にはシクロホスファミドを投与した。

[用量設定根拠]

[結果の判定]

小核出現頻度が、対照群に対して統計学的に有意に増加し、その増加の程度が対照群および背景データの3倍以上である場合に、陽性と判定した。

試験結果 : 試験結果の概要を次表に示す。
いずれの用量でも、溶媒対照群と比較して小核を有するPCE数に統計学的に有意な増加は認められなかった。
陽性対照群では、小核を有するPCE数の統計学的に有意な増加がみられた。

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

以上の結果より、本剤は本試験条件下では、マウスに小核赤血球形成を誘発しないものと判断された。

表 試験結果の概要

採取時期	薬 剤	動物数	濃度 (mg/kg)	PCE1000個 当りの小核を 有する細胞数	PCE/NCE (%)
24時間後	溶媒対照 ^{a)}	10	0	1.2±1.3	56.9±8.2
	アバメクチン	5	4	0.4±0.4	65.7±6.5
		5	8	1.6±1.6	57.2±4.0
		5	16	1.3±1.6	51.8±5.3
	陽性対照 ^{b)}	5	65	22.1±5.7	44.8±8.1
48時間後	溶媒対照 ^{a)}	10	0	1.5±0.9	56.2±9.1
	アバメクチン	5	16	1.4±1.2	62.8±7.3

^{a)} ごま油

^{b)} シクロホスファミド

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。

(13) 生体機能影響

1) 生体機能への影響に関する試験

(資料No.T-32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体および純度：アバメクチン原体、 % ()

1) ラットにおける一般症状、体温、呼吸機能および腎機能 (試験報告書No.DR0188、0189、0190)

[用量設定根拠]

①一般症状および体温 (試験報告書No.DR0189)

試験動物：Wistar ラット (HsdRCCHan：WIST)、開始時6週齢、体重121～216g
I 群雄5匹

方 法：検体を、ごま油を用いて0、0.5、1.5、4および6mg/kgの用量に調製し、1回経口投与した。投与前および投与後30分並びに1、2、4、7および24時間にIrwinの多次元観察法に準じて観察し、直腸温を測定した。

結 果：一般症状の観察結果を表1、体温の測定結果を表2に示す。

4および6mg/kg投与群で投与後1～24時間に開脚反射の低下または脊椎の上方彎曲が認められ、検体投与の影響とみなした。

6mg/kg投与群で投与後7時間に下痢が認められたが、対照群でも同様の所見がみられたことから、溶媒の影響と考えられ、検体投与とは無関係とみなした。

1.5mg/kg投与群で投与後2時間、6mg/kg投与群で投与後4時間のみに体温の有意な低下が認められたが、個体別値は対照群の値の範囲内にあることから、生理的な変動と考えられた。

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

表 1. 一般症状 (表中の数字は発現動物数を示す)

観察時期	観察所見	投与量 (mg/kg)				投与量 (mg/kg)	
		0	0.5	1.5	4	0	6
投与前	なし	0	0	0	0	0	0
投与後 30 分	なし	0	0	0	0	0	0
投与後 1 時間	開脚反射の低下	0	0	0	1	0	0
投与後 2 時間	なし	0	0	0	0	0	0
投与後 4 時間	脊椎の上方彎曲	0	0	0	0	0	2
投与後 7 時間	開脚反射の低下	0	0	0	2	0	4
	下痢の徴候	0	0	0	0	2	2
	脊椎の上方彎曲	0	0	0	0	0	4
投与後 24 時間	開脚反射の低下	0	0	0	2	0	4
	脊椎の上方彎曲	0	0	0	0	0	3

表 2. 体温 (表中の数字は測定値を示す。単位: °C)

観察時期	投与量 (mg/kg)				投与量 (mg/kg)	
	0	0.5	1.5	4	0	6
投与前	38.1	37.7	37.9	37.7	38.1	37.9
投与後 30 分	37.4	37.2	37.3	37.4	38.4	38.4
投与後 1 時間	37.6	37.7	37.7	37.5	38.3	38.1
投与後 2 時間	37.7	37.6	37.3*	37.6	38.4	38.0
投与後 4 時間	37.3	37.7	37.4	37.4	37.9	37.5**
投与後 7 時間	37.4	37.1	37.4	37.3	38.2	37.8
投与後 24 時間	37.2	37.5	37.2	37.0	37.7	37.9

統計処理法: Student の t 検定 (*p<0.05, **p<0.01)

②ラットの呼吸機能に及ぼす影響 (試験報告書 No.DR0190)

試験動物: Wistar ラット (HsdRCCHan: WIST)、開始時 6 週齢、体重 123~161g
1 群雄 6 匹

方法: 検体を、ごま油を用いて 0、0.5、1.5 および 6mg/kg の用量に調製し、1 回経口投与した。陽性対照群には 1%水溶性メチルセルロースに懸濁したテオフィリン 30mg/kg を同様に投与した。

溶媒対照群および検体投与群については投与後 4~8 時間、陽性対照群は投与後 0~4 時間にわたりプレチスモグラフィを用いて覚醒下で呼吸数、一回換気量および分時換気量を測定した。

結果: 測定結果を下表に示す。

検体投与の影響は認められなかった。

陽性対照群では、呼吸数および分時換気量の有意な増加が認められた。

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

呼吸機能の測定結果（表中の数字は測定値を示す）

測定項目	検体投与群 (mg/kg)				陽性対照群 (テオフィリン; mg/kg)
	0	0.5	1.5	6	30
呼吸数/分					
30分後	131	142	128	125	396**
1時間後	158	125	147	136	371**
2時間後	147	119*	123	130	318*
3時間後	155	110	166	123	320**
4時間後	126	143	160	148	230
一回換気量(mL)					
30分後	0.80	0.81	0.81	0.77	0.88
1時間後	0.79	0.83	0.80	0.78	0.77
2時間後	0.78	0.79	0.78	0.71	0.77
3時間後	0.81	0.82	0.75	0.78	0.71*
4時間後	0.77	0.85	0.71	0.77	0.82
分時換気量(mL/分)					
30分後	105	114	104	95	350**
1時間後	125	104	115	107	280**
2時間後	114	94	95	91*	247*
3時間後	124	89	119	94	224*
4時間後	97	121	112	109	190

統計処理法：Student の t 検定 (*p<0.05, **p<0.01)

③ラットの腎機能に及ぼす影響（試験報告書No.DR0188）

試験動物：Wistar ラット（HsdRCCHan：WIST）、開始時 6 週齢、体重 104～138g
1 群雄 6 匹

方法：検体を、ごま油を用いて 0、0.5、1.5 および 6mg/kg の用量に調製し、1 回経口投与した。投与直後から 18 時間にわたり採尿し、尿量、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、pH を測定した。

結果：測定結果を下表に示す。

検体投与の影響は認められなかった。

0.5 および 1.5mg/kg 投与群で尿量、カリウムまたはクレアチニンの有意な変化がみられたが、用量相関性はなかった。有意差の原因は、1～2 例で変動がみられたためであり、そのような個体での変動の程度は 6mg/kg 投与群の個体別値の範囲よりも大きかったことから、検体投与とは無関係な偶発的なものと考えられた。測定結果を、大きな変動がみられた個体別値および各群の個体別値の範囲とともに次表に示す。

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

腎機能の測定結果 (上段は 6 例の平均測定値、下段の括弧内は個体別値の範囲)

測定項目 (単位)	投与量 (mg/kg)			
	0	0.5	1.5	6
尿量 (mL)	2.92 (2.0~3.5)	6.00** (4例: 2.5~5.0) (2例: 9.0, 10.5)	4.33 (3.0~5.0)	3.58 (2.5~4.5)
カリウム (mmol/L)	227.8 (186.0~265.0)	152.7** (4例: 159.0~209.0) (2例: 92.0, 112.0)	177.0* (5例: 170.0~223.0) (1例: 103.0)	201.8 (159.0~242.0)
クレアチニン (mmol/L)	4.52 (3.13~5.36)	2.77** (4例: 3.11~3.70) (2例: 1.42, 2.07)	3.48 (2.34~4.83)	4.14 (2.65~6.09)
ナトリウム (mmol/L)	174.7 (137~257)	120.0 (49~184)	151.7 (107~230)	155.3 (111~244)
pH	6.41 (6.19~6.56)	6.46 (5.89~7.08)	6.48 (6.13~6.85)	6.66 (6.37~7.02)

統計処理法: Student の t 検定 (*p<0.05, **p<0.01)

2) イヌにおける循環器系への影響 (試験報告書No.DR0187)

[用量設定根拠]

試験動物: ビーグル犬、開始時 23 か月齢、体重 10.9~14.6kg、雄 4 匹

方法: 検体をごま油で調製してゼラチンカプセルに充填し、テレメトリーを装着した各イヌに以下の順序で各用量を単回経口投与した。ラット代謝試験 (資料No.M-01) においてアバメクチンは 72 時間以内に血中から消失し、投与量の 90%以上が 96 時間以内に体内から排泄されたことに基づき、4 日間隔で漸増投与を行った。0mg/kg ではごま油を充填したカプセルを投与した。

動物番号	302/04	278/04	275/04	268/04
試験 1 日	0mg/kg	0mg/kg	0mg/kg	0mg/kg
試験 5 日	0.25mg/kg	0.25mg/kg	0.25mg/kg	0.25mg/kg
試験 9 日	0.5mg/kg	0.5mg/kg	0.5mg/kg	0.5mg/kg
試験 13 日	1.0mg/kg	1.0mg/kg	1.0mg/kg	1.0mg/kg

投与前 30 分~投与後 24 時間にわたり覚醒下で動脈血圧および心電図を連続的に測定したのち、投与 15 分前並びに投与後 1、2、4、8、12、16、20 および 23 時間後の動脈血圧 (収縮期および拡張期、平均)、心拍数並びに RR、PR、QT および QRS 間隔を評価した。さらに QT 間隔については、QTc 間隔 (測定値を心拍数で補正した値) および QTcV 間隔 (測定値を試験開始前値で補正した値) を求め、評価した。

結果：統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

動脈血圧、心拍数あるいは心電図の波形に、検体投与の影響は認められなかった。なお、検体投与後 2~8 時間に心拍数の低下が認められ、対照群と比較した場合、時折有意差がみられたが、投与前値と比較した場合には変化がなく、用量相関性もなかった。個体別値の範囲をみると溶媒 (0mg/kg) 投与後に心拍数が増加していることから、変動は偶発的なものと考えられた。試験 1 日の 0mg/kg 投与後に心拍数が増加したためと考えられた。0.25 および 1mg/kg 投与後 23 時間にも有意差がみられたが、用量相関性はなく、経時的な変化もなかった。

動脈血圧に有意な変動が散発的にみられたが、用量相関性、あるいは収縮期、拡張期および平均血圧相互の関連性がなかった。

心電図に関して有意な変動が散発的にみられたが、測定値を試験開始前値で補正した値 (QTcV 間隔) にはほぼ変化がなく、用量相関性はなく、各波形相互では持続時間に一貫した変化がなかった。

心拍数の測定結果(上段は 4 例の平均測定値、下段の括弧内は個体別値の範囲を示す)

投与量 (mg/kg)	0	0.25	0.5	1
投与前	81.0 (59~95)	77.7 (71~85)	76.0 (74~79)	85.4 (66~98)
投与後 2 時間	108.4 (81~135)	92.4 (89~96)	81.9* (76~83)	97.5 (80~130)
投与後 4 時間	110.0 (101~130)	96.4 (85~118)	87.7* (83~90)	91.3* (70~106)
投与後 8 時間	100.2 (85~107)	75.3** (73~81)	75.8** (71~88)	83.9* (66~104)
投与後 23 時間	71.9 (62~84)	91.0* (72~103)	68.1 (55~76)	89.8* (76~107)

統計処理法：Student の t 検定 (*p<0.05、**p<0.01)

血圧の測定結果 (表中の数字は測定値を示す)

投与量 (mg/kg)	0	0.25	0.5	1
平均血圧				
投与前	84.2	89.8	97.7	98.6
投与後 1 時間	87.7	99.0*	90.8	97.1
収縮期血圧				
投与前	127.6	129.0	141.9	143.5
投与後 8 時間	130.1	131.4	130.9	141.7*
投与後 12 時間	124.6	136.2	134.9	138.6
投与後 16 時間	129.3	132.7	137.3*	138.0*
拡張期血圧				
投与前	62.4	70.2	75.6	76.1
投与後 1 時間	67.3	78.7*	70.2	76.0
投与後 8 時間	72.9	67.6	65.9*	71.4

統計処理法：Student の t 検定 (*p<0.05、**p<0.01)

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

心電図の測定結果（表中の数字は測定値を示す）

投与量 (mg/kg)	0	0.25	0.5	1
QRS 間隔(ms)				
投与前	45.7	44.8	42.7	42.6
投与後 2 時間	42.8	42.8	46.4**	43.1
投与後 4 時間	42.5	45.0*	43.4	44.5*
投与後 23 時間	44.5	41.7*	43.4	42.5
PR 間隔(ms)				
投与前	101.4	101.3	98.5	96.6
投与後 2 時間	90.3	90.2	103.5**	101.0*
投与後 8 時間	91.6	100.2*	100.3*	96.5
投与後 20 時間	99.1	99.9	91.1	85.4*
投与後 23 時間	102.3	94.5*	102.7	91.5**
QT 間隔(ms)				
投与前	214	213	208	208
投与後 2 時間	181	189	224**	209**
投与後 4 時間	190	203**	202*	213**
投与後 8 時間	190	215**	220**	218**
QTc 間隔(ms)				
投与前	221	218	215	218
投与後 2 時間	198	204	232**	219**
投与後 4 時間	204	212	214	222**
投与後 8 時間	204	220**	225**	224**
投与後 20 時間	224	217	210*	214
QTcV 間隔(ms)				
投与前	227	226	231	231
投与後 1 時間	235	241	240	246*
投与後 2 時間	222	227	242**	235*
RR 間隔(ms)				
投与前	860	850	735	732
投与後 2 時間	534	565	799**	702**
投与後 4 時間	590	786*	691	717
投与後 8 時間	605	893**	901**	916**

統計処理法：Student の t 検定 (*p<0.05、**p<0.01)

以上の結果から、本剤は、体温、呼吸機能及び腎機能、並びに循環器系に影響を及ぼさないことが明らかとなった。一般症状観察においては、中枢性の症状が観察され、投与の影響と考えられた。

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

「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 (ごま油)	0、0.5、1.5、 4、6	雄 5	1.5	4	投与後 1~24 時間： ・開脚反射の低下 ・脊椎の上方彎曲
				6	—	影響なし
呼吸器系	経口 (ごま油)	0、0.5、1.5、 6	雄 6	6	—	影響なし
腎機能	経口 (ごま油)	0、0.5、1.5、 6	雄 6	6	—	影響なし
循環器系	経口 (カプセル)	0、0.25、0.5、 1.0	雄 4	1.0	—	影響なし

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

2) 解毒試験

(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。

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. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

(1) 原体組成物

化合物名	分子式	分子量

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) 代謝物

化合物名	分子式	分子量

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) の を用いた急性経口毒性試験 (資料No.T-34)

試験機関 :

報告書作成年 : 不明

試験実施年 : 1977 年

検体および純度 :

試験動物 : (1) 試験 TT77-3248、(2) 試験 TT77-3250、(3) 試験 TT77-3264
(4) 試験 TT77-3787、(5) 試験 TT77-3789、(6) 試験 TT77-3788 ;

(7) 試験 TT77-3337 ;
SD ラット (CRCD) 1 群雌雄各 10 匹、開始時約 6 週齢、体重範囲 100~145g

(8) 試験 TT77-3346 ;

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をごま油に溶解し、1 回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、投与前、並びに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。

結果 : (1) 試験 TT77-3248 の結果

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

(2) 試験 TT77-3250

(3) 試験 TT77-3264

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。

(4) 試験 TT77-3787 の結果

(5) 試験 TT77-3789 の結果

(6) 試験 TT77-3788

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。

(7) 試験 TT77-3337

投与方法 動物	経口	
	SD雄ラット(CRCD)	SD雌ラット(CRCD)
投与量(mg/kg)	1.0、2.0、4.0、8.0、16.0、32.0	
LD ₅₀ 値(mg/kg) [95%信頼限界]	10.6 [7.7~14.5]	11.3 [7.5~17.1]
死亡開始時間および終了時間	投与後1日に開始 投与後4日に終了	投与後1日に開始 投与後2日に終了
症状発現時期および消失時期	投与後2日に発現 投与後5日に消失	投与後2日に発現 投与後5日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	4.0	4.0
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	4.0	4.0

中毒症状として振戦、活動性低下、失調性歩行、着色涙、着色鼻汁、立直り反射の消失および緩徐呼吸が認められた。

体重推移には、検体投与の影響は認められなかった。

(8) 試験 TT77-3346

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-35)

(2) の を用いた急性経口毒性試験

試験機関 :

[GLP]

報告書作成年 : 1985 年

検体および純度 :

試験動物 :

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をごま油に溶解し、2mg/mL の濃度に調製し、1 回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、投与前ならびに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

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

(3) の を用いた急性経口毒性試験
(資料№T-36)

試験機関 : [GLP]

報告書作成年 : 1986 年

検体および純度 :

試験動物 :

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体をごま油に溶解し、2mg/mL の濃度に調製し、1 回強制経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、投与前ならびに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行い、肉眼的病変について病理病理組織学的検査を実施した。

結果 : 結果を下表に示す。

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

(4) の細菌を用いた復帰変異試験 (資料No.T-37)

試験機関 : [GLP]

報告書作成年 : 1988 年

検体および純度 :

投与方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA97a および TA1535 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2、WP2 uvrA および WP2 uvrA pKM101 株) を用い、ラットの肝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プレート法を用いて 48 時間処理し、復帰変異の有無を検定した。

検体は DMSO に溶解し、S-9 mix 存在下および非存在下で 3000 μ g/プレート を最高用量として 10~3000 μ g/プレートの範囲で 6 用量とした。試験は 3 連制で行った。

[用量設定根拠]

[判定基準]

復帰変異コロニー数が溶媒対照値の 2 倍以上に増加し、かつ用量依存性の増加が認められる場合に陽性と判定した。

試験結果 : 結果を次頁の表 1 に示した。

検体は S-9 mix の有無にかかわらず、最高用量 (3000 μ g/プレート) においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。いずれの用量でもバックグラウンドロンの減少は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセンおよび硫酸ヒドラジンでは、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、 は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

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

表 1. 試験結果

S-9 mixの有無	薬物	濃度 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート							
			TA1535	TA97a	TA98	TA100	WP2	WP2 uvrA	WP2 uvrA pKM101	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	16.0	137.7	30.1	184.4	32.3	13.0	106.8	
	陽性対照	2-AA	0	16.0	137.7	30.1	184.4	-	13.0	106.8
			2	14.3	142.0	23.3	182.3	-	-	-
			5	19.3	155.0	32.7	214.0	-	12.7	110.7
10			-	-	-	-	-	13.3	114.0	
+	溶媒対照 (DMSO)	-	17.3	167.2	36.1	228.4	33.7	12.8	98.8	
	陽性対照	2-AA	0	17.3	167.2	36.1	228.4	-	12.8	98.8
			2	108.3	404.0	263.0	932.0	-	-	-
			5	221.0	1284.0	1119.0	2249.7	-	36.3	493.0
			10	-	-	-	-	-	115.0	1035.0
		HS	0	-	-	-	-	35.7	-	-
			500	-	-	-	-	188.3	-	-
			1000	-	-	-	-	235.0	-	-
	菌の感受性 検定結果	SA	1.5	>500	<20	<20	200-500	-	-	-
ICR-191		1.0	<20	200-500	<20	<20	-	-	-	
DM		5.0	<20	<20	100-200	20-100	-	-	-	
MMS		2.0	20-100	200-500	20-100	>500	200-500	200-500	>500	

P : 検体の析出あり。

PP : 検体の析出によりコロニー数の算定不可能。

B : バックグラウンドローンの減少。

陽性対照 : 2-AA : 2-アミノアントラセン、HS : 硫酸ヒドラジン、SA : アジ化ナトリウム

DM : ダウノマイシン、MMS : メチルメタンサルホネート

3. 製剤

(1) 1.8%乳剤の急性毒性

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.F-01)

試験機関 :

報告書作成年 : 2004年 [GLP 対応]

検 体 : アバメクチン 1.8%乳剤

[組成] アバメクチン原体 ; 1.8%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 98.2%

試験動物 : SD ラット、雌 11 匹、開始時 10~11 週齢、体重範囲 150~234g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 「上げ下げ法」

投与方法 : 検体を希釈せずに、0.18~5.11mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。毒性ガイドライン「上げ下げ法」に従い、5000mg/kg で死亡が発現したことから、1750、550 および 175mg/kg を順次投与した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、投与前ならびに投与後 7 および 14 日に体重を測定した。途中死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 口
性 別	雌
投与量(mg/kg)	175、550、1750、5000
LD ₅₀ 値(mg/kg) [おおよその信頼区間]	891[0~9320]
死亡開始時間および終了時間	投与後 1 日に発現 投与後 5 日に終了
症状発現時期および消失時期	投与日に発現 投与後 5 日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	175

中毒症状として、全ての投与量で活動性低下が認められ、550mg/kg 以上で立毛がみられた。5000mg/kg では呼吸困難および呼吸数減少も認められた。550mg/kg を投与した 1 例で振戦、下痢および鼻口部の赤色の汚れがみられた。

体重変化では、生存例で試験期間を通じて体重増加がみられた。

剖検所見では、死亡例で肺または肝の退色、胃内のガス貯留等が認められた。

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

2) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No.F-02)

試験機関 :
報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

検 体 : アバメクチン 1.8% 乳剤
[組成] アバメクチン原体 ; 1.8%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 98.2%

試験動物 : SD ラット、雌雄各 5 匹、開始時 10 週齢、体重 ; 雄 242~299g、雌 181~208g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を希釈せずに剃毛した動物の背部皮膚 (2×4 インチ) に 24 時間、半閉塞貼付したのち、温水で洗浄した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間毎日観察し、投与部位の詳細な観察を投与後 1、4、7、11 および 14 日に行った。
体重を投与直前並びに投与後 7 および 14 日に測定した。
試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 : 結果を下表に示す。

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	5050	
LD ₅₀ 値(mg/kg)	>5050	>5050
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時期および消失時期	投与後 1 日に発現 投与後 13 日に消失	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5050	5050

中毒症状として、雌雄で振戦、活動性低下および眼球突出がみられたほか、雄で消瘦および角膜混濁、雌で立毛が認められた。

体重に対する影響として、雄 4 例および雌 1 例で投与後 7 日に体重減少が認められたが、その後は増加し、投与後 14 日には投与前値を上回る値となった。

剖検では、異常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。

3) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No.F-03)

試験機関 :

報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

検 体 : アバメクチン 1.8% 乳剤
[組成] アバメクチン原体 ; 1.8%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 98.2%

試験動物 : SD ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時 8~9 週齢
体重範囲 ; 雄 255~284g、雌 195~230g

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : アトマイザーと圧縮空気を用いて検体をミスト化し、鼻部暴露型吸入チャンバーでラットに 4 時間暴露した。
暴露空気を 6 回採取し、粒子径および実測濃度の測定を行った。

暴露条件

設定濃度 (mg/L)	5.0
実測濃度 (mg/L)	5.04
空気力学的質量中位径の平均値 (μm)	2.2
幾何標準偏差	2.33
呼吸可能な粒子(<4 μm)の割合 (%) *	68.4
チャンバー内通気量 (L/分)	25.7
チャンバー容積 (L)	6.7
チャンバー内温度 ($^{\circ}\text{C}$)	20~21
チャンバー内相対湿度 (%)	38~41
暴露条件	ミスト 4 時間鼻部暴露

*2 回の測定値の平均を示す。

試験項目 : 一般状態および生死を暴露中および暴露直後、並びに暴露後 14 日間毎日観察し、体重測定を暴露直前および暴露後 1、7 および 14 日に実施した。
全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

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。

結 果：

投 与 方 法	吸 入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	5.04	
LC ₅₀ 値 (mg/L)	>5.04	>5.04
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	暴露終了時に発現 暴露後 4 日に消失	暴露終了時に発現 暴露後 4 日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	5.04	5.04

中毒症状としては、暴露終了時に自発運動の抑制（雄 1 例、雌 2 例）および不規則呼吸（雄 1 例）がみられ、暴露チャンバーから取り出した後 1～3 時間に自発運動の抑制（雄 4 例、雌 3 例）、円背位（雄 2 例、雌 1 例）および不規則呼吸（雄 1 例、雌 1 例）がみられた。雄 2 例で暴露後 1～3 日、雌で 3 例で暴露後 2～3 日に糞量減少がみられた。

体重推移および肉眼的病理所見では、異常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。

4) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.F-04)

試験機関 :
報告書作成年 : 2004 年 [GLP 対応]

検 体 : アバメクチン 1.8% 乳剤
[組成] アバメクチン原体 ; 1.8%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 98.2%

試験動物 : ニュージーランドホワイトウサギ 雄 2 匹 雌 1 匹、開始時 13 週齢
体重範囲 ; 雄 2.05~2.15kg、雌 2.0kg

試験期間 : 72 時間観察

試験方法 : 検体 0.5mL を希釈せずにガーゼ (2.5cm×2.5cm) に塗布し、剃毛した動物の背部皮膚に 4 時間、半閉塞貼付した。

観察方法 : 投与後 1、24、48 および 72 時間に皮膚の刺激性変化を Draize の方法に従って観察し、皮膚一次刺激指数を求めた。判定は米国 EPA の分類に従った。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物番号	観察項目	最高値	検体除去後時間			
			1時間	24時間	48時間	72時間
6424-M	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6426-M	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6417-F	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	12	0	0	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

刺激性変化は認められず、皮膚一次刺激指数は 0.00 であった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと判断された。

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

5) ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料No.F-05)

試験機関

報告書作成年：2004年 [GLP 対応]

検 体： アバメクチン 1.8%乳剤

[組成] アバメクチン原体； 1.8%
有機溶剤、界面活性剤等；98.2%

試験動物： ニュージーランドホワイトウサギ 雄 2 匹 雌 1 匹
開始時 15 週齢、体重範囲；雄 2.55～2.65kg、雌 2.25kg

試験期間： 10 日間観察

試験方法： 検体 0.1mL を右眼に投与し、左眼を対照とした。投与後、洗眼しなかった。

試験項目： 投与後 1、24、48、72 時間、並びに 4、7 および 10 日に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を Draize の方法に従って観察し、Kay and Calandra の変法で評価した。

結果： 観察した刺激性変化の採点を次頁の表 1、本試験における眼の反応の採点および評価方法をその次の頁の表 2 に示す。

投与後 1 時間～4 日に 2～3 例で角膜混濁、投与後 1～48 時間に 1～3 例で結膜発赤および浮腫が認められ、投与後 72 時間に 1 例のみで結膜発赤がみられた。虹彩の変化は認められなかった。

これらの変化は、投与後 7 日に消失し、3 例の平均評点は投与後 72 時間の 26 が最大であった。

[申請者注]

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性があると判断された。

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

表 1. 眼の反応の観察結果

観 察 項 目			最高値	投 与 後 時 間							
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日	10日	
非 洗 眼 群	動物 番号 6402-M	角 膜	混 濁	4	2	1	1	1	1	0	0
			範 囲	4	1	4	4	4	4	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	発 赤	3	2	2	2	1	1	0	0
			浮 腫	4	2	2	2	1	0	0	0
			分泌物 ¹⁾	3	3	2	2	1	1	0	0
		上記の合計値 ²⁾			110	24	32	32	26	24	0
	その他(角膜) ³⁾	黄緑色染色 ⁴⁾	—	/	D	C	B	B	0	/	
		点状凹凸	—	0	0	0	0	0	0	0	
	動物 番号 6350-M	角 膜	混 濁	4	2	<1	<1	<1	0	0	0
			範 囲	4	1	4	4	4	0	0	0
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	発 赤	3	2	1	1	1	0	0	0
			浮 腫	4	2	1	1	0	0	0	0
			分泌物 ¹⁾	3	2	0	0	0	0	0	0
上記の合計値 ²⁾			110	22	4	4	2	0	0		
その他(角膜) ³⁾	黄緑色染色 ⁴⁾	—	/	C	C	A	0	/			
	点状凹凸	—	A	0	0	0	0	0	0		
動物 番号 6403-F	角 膜	混 濁	4	2	1	1	2	2	<1	0	
		範 囲	4	1	4	4	4	4	4	0	
	虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0		
	結 膜	発 赤	3	2	2	2	2	1	1	0	
		浮 腫	4	1	1	1	1	0	0	0	
		分泌物 ¹⁾	3	3	2	2	2	1	0	0	
	上記の合計値 ²⁾			110	22	30	30	50	44	2	0
その他(角膜) ³⁾	黄緑色染色 ⁴⁾	—	/	C	C	A	A	0	/		
	点状凹凸	—	A	0	0	0	0	0	0		
3匹の合計 ²⁾			330	68	66	66	78	68	2	0	
3匹の平均			110	22.7	22	22	26	22.7	0.7	0	

1) 個体別表から算定した。

2) 合計値=[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]

3) 傷害の範囲を次の5段階で示す：0 (なし)、A (1/4以下)、B (1/4~1/2)、C (1/2~3/4)、D (3/4以上)。

4) フルオレセイン染色の結果を示す (斜線は検査を実施しなかったことを示す)。

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

表 2. 本試験における角膜および結膜の反応の採点方法

角膜	混濁の程度	なし	0
		正常な光沢の軽度の曇り	+
		散在性またはび漫性の混濁、虹彩の細部は明瞭に透視可能	1*
		透明な部分を見分けることはできるが、虹彩の全体がやや不明瞭	2*
		真珠様光沢部位あり、虹彩の細部は不明で、瞳孔の大きさがかろうじて見分けられる	3*
	角膜不透明、混濁部を通して虹彩は見分けられない	4*	
	混濁の範囲	1/4 以下だが、0 ではない	1
		1/4 を上回るが、半分以下	2
		半分以上だが、3/4 未満	3
		3/4 を上回り、最大で全体	4
結膜	発赤	血管正常	0
		一部の血管が明らかに充血	1
		び漫性の深紅色、個々の血管は容易に見分けられない	2*
		び漫性の牛肉様赤色	3*
	浮腫	腫脹なし	0
		正常を超える腫脹（瞬膜を含む）	1
		眼瞼の外反を伴った明らかな腫脹	2*
		眼瞼の約半分の閉鎖を伴った腫脹	3*
眼瞼の半分を上回る閉鎖を伴った腫脹	4*		

*陽性反応とみなす。