

(14) 生体機能影響

生体機能への影響に関する試験

(資料 No.21)

試験機関:

報告書作成年:1982年

検体の純度:

中枢神経系に対する作用

(1) マウスの一般症状に及ぼす影響

供試動物: dd系雄マウス 1群5匹、体重:18~29g

投与方法: オリーブ油に溶解して単回経口投与

投与量 : 0、100、300、1000、3000 mg/kg

試験方法: 投与後 48 時間まで経時的に洗顔、発声、自発運動、痙攣、振戦、体位、歩様、流涎、流涙、反射、瞳孔径、握力、排尿、排便等について観察した。

結果 : 1000 および 3000 mg/kg 投与で 1 および 5 時間後に自発運動の低下傾向がみられた。また、5 時間後に尿量、糞量の増加傾向が認められた。3000 mg/kg 投与で握力の減少傾向が認められた。その他に著変は認められなかった。認められた変化はいずれも軽度であった。

(2) マウスのヘキソバルビタール睡眠時間に及ぼす影響

供試動物: dd系雄マウス 1群5匹、体重:18~29g

投与方法: オリーブ油に溶解して単回経口投与

投与量 : 試験 1 ; 0、300、1000 mg/kg

試験 2 ; 2 時間後 0、3、10、30、100、300 mg/kg

48 時間後 0、10、30、100、300、1000 mg/kg

検体投与後、各所定時間にヘキソバルビタール(100 mg/kg)を腹腔内投与し、正向反射の消失を指標に睡眠時間を測定した。

結果 : 試験 1 では、検体投与 1~2 時間後をピークとする睡眠時間の延長と、24~48 時間後をピークとする短縮の二相性の変化を示した。試験 2 では、2 時間後において 100 mg/kg 以上で睡眠時間の延長がみられ、48 時間後において 300 mg/kg 以上で睡眠時間の短縮が認められた。

睡眠時間は延長と短縮の二相性変化を示したことから、検体は中枢神経系に対して作用するのではなく肝薬物代謝酵素に対して影響するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) マウスの体温に及ぼす影響

供試動物： dd 系雄マウス 1 群 5 匹、体重：18～29 g

投与方法： オリーブ油に溶解して単回経口投与

投与量： 0、300、1000、3000 mg/kg

試験方法： 投与3時間前から1時間ごとに直腸温を測定し、3回目の測定終了後検体を投与した。

投与24時間後まで経時的に可動電極を用いて直腸温を測定した。

結果： 1000 および 3000 mg/kg 投与で、2～3 時間後をピークに約 1.5°C の体温下降が認められた。

呼吸・循環器系に対する作用

(1) ウサギの呼吸・血圧に及ぼす影響

供試動物： 日本白色種雄ウサギ 1 群 3 匹、体重：3.5～4.2 kg

投与方法： 5%アラビアゴム溶液に少量の HCO-40 に懸濁して静脈内投与

投与量： 0、1、3、10、30 mg/kg

試験方法： ウレタンの皮下投与による麻酔下にて観血的方法で実施した。呼吸は気管カニューレにより、血圧は頸動脈に接続した水銀マンオメータにより記録した。

結果： 1～10 mg/kg の投与では呼吸、血圧ともにほとんど変化はみられなかった。30 mg/kg 投与では呼吸抑制および血圧の急激な低下が認められた。

消化器系に対する作用

(1) 消化管運動に及ぼす影響

① マウスの腸管内炭末輸送に及ぼす影響

供試動物： dd 系雄マウス 1 群 5 匹、体重：18～29 g

投与方法： オリーブ油に溶解して単回経口投与

投与量： 試験 1 0、600、1000 mg/kg

試験 2 0、100、300、1000、3000 mg/kg

試験方法： 試験 1 では検体投与後 0.5、1、2 および 5 時間目に、試験 2 では 1、5 および 24 時間目に炭末を経口投与して 30 分間の炭末移動距離を測定した。輸送能は、十二指腸幽門部から回腸開盲部の長さに対する炭末輸送距離の比率で示した。

結果： いずれの投与群においても対照群と比較して有意な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日本農薬株式会社にある。

② モルモットの摘出回腸の自動運動に及ぼす影響

供試動物： ハートレー系雄モルモット、体重 500～850 g

処置方法： 検体をアセトンに溶解してマグヌス管内に添加

処置濃度： 10^{-4} 、 10^{-5} g/ml

試験方法： 摘出回腸をマグヌス管内に懸垂し、検体を添加して得られる張力変化をキモグラフィオンに記録した。

結果： 両濃度の処置により明らかな自動運動の亢進および筋緊張の上昇が認められた。アトロピンあるいはテトロドキシンの前処理により腸管運動亢進の影響はみられなかったことから、検体は摘出回腸に対して神経系を介さず、直接筋肉に作用することを示唆している。

③ モルモットの摘出回腸に対する各種腸管収縮薬の反応に及ぼす影響

供試動物： ハートレー系雄性モルモット、体重：500～850g

処置方法： 検体をアセトンに溶解してマグヌス管内に添加

処置濃度： 10^{-4} 、 10^{-5} g/ml

試験方法： マグヌス法により、ヒスタミン(10^{-7} ～ 10^{-6} g/ml)、アセチルコリン(10^{-9} ～ 10^{-6} g/ml)およびニコチン(10^{-7} ～ 10^{-5} g/ml)による腸管収縮に対する検体の影響を調べた。検体はこれら薬剤処理の 20 分前に添加した。

結果： 両濃度の検体の前処置でヒスタミンによる腸管収縮はほとんど影響しなかった。アセチルコリンによる収縮に対しては最大収縮をわずかに抑制する傾向がみられ、ニコチンによる収縮に対しては最大収縮をわずかに抑制するとともに、収縮の増加傾向がみられた。

(2) ラットの胃液分泌に及ぼす影響

供試動物： SD 系雄ラット 1 群 4～5 匹、体重：170～230 g

投与方法： 10% HCO-40 および 90% 生理食塩水に懸濁して静脈内投与

投与量： 0、3、10、30 mg/kg

試験方法： Shay の方法(1945 年)に準じ、幽門結紮法で胃液量、酸度およびペプシン活性(Anson 法)を測定した。陽性対照としてアトロピンを使用した。

結果： 検体投与に伴う胃液量、酸度およびペプシン活性に変化は認められなかった。一方、アトロピン投与ではペプシン活性に変化はみられなかったが、胃液量および酸度が有意に低下した。

腎機能に対する作用

(1)ラットの尿排泄に及ぼす影響

供試動物：SD系雄ラット 1群 5匹、体重：170～230 g

投与方法：オリーブ油に溶解して経口投与

投与量：0、100、300、1000 mg/kg

試験方法：検体投与の2、5あるいは24時間後に生理食塩水を2.5 ml/100 gの割合で経口負荷し、代謝ケージ内で6時間の尿を集め、尿量、ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、ケトン体、糖、蛋白、pHを検査した。なお、生理食塩水負荷前18時間と試験中は絶食し、生理食塩水負荷前2時間と試験中は絶水した。

結 果：1000 mg/kg投与で尿量が有意に低下した。また、1000 mg/kg投与の24時間前投与でのみ尿量が有意に低下した。その他の用量、時間では変化は認められなかった。尿成分については、いずれの用量においても異常は認められなかった。

結 論：検体の1000 mg/kg以上の用量において一般症状および体温に変化がみられたが、その程度はわずかであったことから中枢神経系に対する作用は弱いものと考えられた。ヘキソバルピタールの睡眠作用に対しては、一般症状および体温に対する作用よりも低濃度で影響がみられたが、二相性変化であることから中枢神経系への直接作用というよりは肝薬物代謝酵素活性に対する作用が考えられた。腸管炭末輸送および胃液分泌に対して影響はみられず、尿排泄に対する影響も軽微であった。呼吸、血圧についても致死量に近い用量においてのみ血圧降下および呼吸抑制がみられた。したがって、検体の薬理作用は極めて軽微であると判断する。

(15)その他

1)担体として用いたホワイトカーボンのラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.22)

試験機関:

報告書作成年:1984年

検体の成分: 含水ケイ酸($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)

試験動物 : Fischer系 SPF ラット(開始時8週齢)、1群 雌雄各10匹

体重: 雄 213~227g 雌 134~150g

試験期間 : 14日間観察

試験方法 : 資料 No. 6 で検体の凝集を防ぐ目的で使用した、担体のホワイトカーボン(含水ケイ酸 $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$)を使用してダストを発生させ、4時間全身暴露させた。

暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度	6.27 mg/l
実測ホワイトカーボン濃度(平均)*	1.28 mg/l
空気力学的質量中位径(平均)	4.6 μm (80%以上は<15 μm)
チャンバー容積	380 l
チャンバー内気量(平均)	240 l/min
チャンバー内温度	24.5~25.8°C
チャンバー内湿度	47~50%
暴露条件	ダスト、4時間、全身暴露

* 暴露中、定期的にチャンバー内空気をサンプリングし、重量法によって測定した。

試験項目 : 中毒症状および生死は、暴露期間中、暴露終了後約2時間およびその後14日間にわたって観察した。体重は暴露開始前およびその後1週間ごとに測定した。観察期間終了後、二酸化炭素により殺処分して全例剖検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸入
暴露濃度(mg/l)	1.28
LC50(mg/l)	♂、♀： >1.28
死亡開始時間 および終了時間	♂♀： 死亡例なし
症状発現および 消失時間	♂♀： 暴露直後～1日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/l)	—
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/l)	♂♀： 1.28

雌雄とも試験期間を通じて死亡例は認められなかった。暴露直後から鼻部に血様赤色物の付着が認められたが翌日には消失した。この血様赤色物の付着は、鼻部やその周囲に付着した粉体の物理的刺激、またはその粉体をラットが前肢で払い除けようとした際の擦過傷によるものであらうと思われる。

その他、ホワイトカーボンの吸入暴露に起因すると考えられる変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2)ラットにおける十二指腸潰瘍形成性試験

(資料 No.23)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書作成年:1985 年

試験の目的: ラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験における剖検で十二指腸に潰瘍性病変が観察された。しかしながら、ラット、マウスおよびイヌを用いた亜急性毒性、慢性毒性ならびに発がん性試験では十二指腸に潰瘍性病変は観察されなかった。本試験では急性経口毒性試験で観察された本病変を確認するために実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論 : 本試験では雄で 1,751 mg/kg 以上、雌で 2,959 mg/kg 以上の群で、十二指腸上部における粘膜糜爛から穿孔性潰瘍に至る変化が種々の程度で観察された。この病変は十二指腸上部に限局されており、他の消化管粘膜には異常は認められなかった。最大無作用量は、雄で 1,036 mg/kg、雌で 1,751 mg/kg 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日本農薬株式会社にある。

3)ラットにおける十二指腸潰瘍形成機序解明試験

検討 1: 十二指腸潰瘍発現濃度の確認

(資料 No.78)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年

試験の目的: 資料 No.23 のラットにおける十二指腸潰瘍形成性試験において、単回経口投与した場合の最大無作用量は求められたが、十二指腸潰瘍形成機序については不明のままであった。本試験では十二指腸潰瘍形成機序解明の一環として潰瘍発現濃度を確認するために実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論 : 本試験では、2,000 および 2,600 mg/kg 群で動物が死亡することなく十二指腸潰瘍が形成され、2,600 mg/kg 群で顕著であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

4)ラットにおける十二指腸潰瘍形成機序解明試験

検討 2: 投与後の潰瘍発現の経時的観察

(資料 No.79)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年

試験の目的: 資料 No.78 において、動物が死亡することなく十二指腸潰瘍が形成された。本試験では投与後経時的に胃および十二指腸の状態を観察するとともに、潰瘍形成機序に関連する諸要因の変動を調査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論 : 以上のことから, Fischer 系 SPF ラット[F344/DuCrIj]の雄動物にブプロフェジンを 2600 mg/kg の用量で単回経口投与した結果、投与後 6 時間でガストリン分泌が増強し、その結果胃液分泌の亢進と胃内 pH の強酸性化が惹起されたことにより、酸性度の高い胃液が十二指腸内に流入した結果、投与後 24 時間では十二指腸内液量増加および酸性化が誘起され、十二指腸の潰瘍形成に至ったものと考えられた。したがって、ブプロフェジン投与に起因するガストリン分泌亢進から始まる一連の酸性度の高い胃液分泌亢進お

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

よびそれが十二指腸内に流入することによる十二指腸内液の増加と pH 酸性化の変化により、十二指腸の潰瘍形成が誘起されると結論された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 甲状腺に及ぼす影響

(資料 No.80)

試験機関:

報告書作成年:1989年

試験目的: 約1ヵ月間経口投与したラットにおいて甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大および増生が認められた。本剤の甲状腺に対する影響を調べるため、ラットおよびその他動物種の血清中甲状腺ホルモン濃度、甲状腺重量および甲状腺過酸化酵素活性を測定した。甲状腺機能に対する影響は、抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル(PTU)と比較した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上より、検体を強制経口投与したラットでは、甲状腺ホルモン濃度の低下、甲状腺重量の増加、甲状腺過酸化酵素活性の上昇がみられ、下垂体前葉細胞の空胞化の発生頻度が増加した。検体投与により惹起されたこれらの変化は、PTU を投与したラットでも同様に認められたことから、検体投与によりラットの甲状腺機能が低下し、これが原因となって甲状腺濾胞上皮細胞の肥大および過形成が生じると推察された。しかし、甲状腺から分泌されるホルモン濃度が検体投与によって低下する程度はPTU投与による場合よりも明らかに軽度であり、回復が速やかであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

6) ラットにおける甲状腺肥大解明試験

(資料 No.81)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年

試験の目的: ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験(資料 No.27)および 24 ヶ月間反復経口投与毒性試験(試料 No.11)において、肝細胞肥大とともに甲状腺濾胞細胞の肥大・増生が認められている。一方、血中甲状腺ホルモンの明らかな低下も確認されている。以上から、肝における T_4 から T_3 への変換が増加していることが考えられ、負のフィードバックにより TSH の分泌が増加することにより甲状腺(濾胞上皮細胞)が刺激され、甲状腺濾胞肥大が惹起されることを検証するために本試験を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

結 論： 本試験条件下において、プロフェジンの 100 および 500mg/kg/day 投与により、肝臓重量の増加、肝細胞肥大、肝ミクロソームの 4NP-UDP-GT 活性誘導が認められ、500mg/kg/day 群では血清中の T_4 濃度の明らかな低下と T_3 濃度の低下傾向が認められたことから、甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。血中 TSH 濃度は、500mg/kg/day 群では最大で対照群の 4 倍強、100mg/kg/day 群では 2 倍強に増加したことから、これらの投与群でみられた甲状腺重量の増加および小胞上皮細胞の肥大は、フィードバック機構による TSH を介した甲状腺刺激によるものと考えられた。

10mg/kg/day 群では、肝の絶対重量が対照群に比べて有意に増加したが、肝の相対重量、ミクロソーム酵素の活性、血清中ホルモン濃度、甲状腺の重量、肝および甲状腺の病理組織学的所見のいずれも投与の影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は 10mg/kg/day であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

7) プロフェジンのラットを用いた周産期および出産後の発育試験 (資料 No.101)

試験期間:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果から、プロフェジンを飼料中に 1000ppm までの濃度で混入して妊娠 15 日から哺育 24 日の児動物の離乳時まで投与した場合、母動物および 7 週齢までの児動物に投与の影響はみられなかった。

【申請者註】 母動物に対する無毒性量は 1000ppm (妊娠期 ; 79.6mg/kg/day、哺育期 ; 196.3 mg/kg/day) 以上であると考えられた。また、児動物に対しても無毒性量は 1000ppm 以上であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

2. 原体混在物および代謝物

(1) 急性毒性

1) 代謝物

(B)のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.7)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

供試化合物: 代謝物 (B)

試験動物 : SD 系ラット(開始時 6 週齢) 1 群雌雄各 10 匹、体重: 雄 150~170g、雌 120~130g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : (B)をオリーブ油に懸濁して投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

動物種	ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂: 5,000 ♀: 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >5,000 ♀: >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	♂: 2~6日後 ♀: 2~6日後

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動の低下および下痢が投与後 2~6 日に観察された。

生存動物の剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

結論 : (B)のラットに対する急性経口毒性は LD₅₀ 値が雌雄とも 5,000 mg/kg 以上で弱く、中毒症状も認められなかった。

2)代謝物

(B)のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.7)

試験機関:

報告書作成年:1982年

供試化合物: 代謝物 (B)

試験動物 : SD系ラット(開始時6週齢) 1群雌雄各10匹、体重:雄 150~170g、雌 120~130g

試験期間 : 単回投与後14日間観察

試験方法 : (B)に適当量の蒸留水を加え混合した後、閉塞塗布した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を14日間観察した。試験終了時の全生存動物の適用部位を含む全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

動物種	ラット
投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂: 5,000 ♀: 5,000
LD ₅₀ (mg/kg)	♂: >5,000 ♀: >5,000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	中毒症状は観察されなかった。

中毒症状は観察されなかった。また、適用部位にも異常はみられなかった。
生存動物の剖検では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

結論 : (B)のラットに対する急性経皮毒性は、LD₅₀値が5,000 mg/kg以上で弱く、
中毒症状も認められなかった。

3) 代謝物 (F)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No.82)

試験機関:

報告書作成年: 2008年[GLP対応]

- 被験物質 : 代謝物 (F)
- 供試動物 : Fischer系雌ラット、投与時8~9週齢(体重106.8~122.5g)、1群3匹
- 観察期間 : 14日間観察
- 試験方法 : 毒性等級法
- 投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与15~16時間前より投与3時間後まで絶食した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7、14日に測定した。観察終了時の全生存動物について、器官組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与量 (mg/kg):死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 0/3、0/3
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	(死亡例なし)
症状発現時間および消失時間	投与後3時間に発現 投与後6時間に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態の変化として、流涙がみられた。被験物質投与に関連する体重変化および肉眼的病理変化は観察されなかった。

4) 代謝物 (G)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.83)

試験機関:

報告書作成年: 2008年[GLP対応]

被験物質: 代謝物 (G)

供試動物: Fischer系雌ラット、投与時8~9週齢(体重107.7-118.6g)、1群3匹

観察期間: 14日間観察

試験方法: 毒性等級法

投与方法: 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与15~16時間前より投与3時間後まで絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7、14日に測定し、死亡動物は発見時に測定した。器官組織の肉眼的病理検査を生存動物では観察終了時、死亡動物は発見後速やかに行った。死亡動物の病理組織学的検査を行った。

結果:

投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 2/3
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間および終了時間	投与後3日より開始 投与後4日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後30分に発現 (消失せず投与後4日に死亡)
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

一般状態の変化として、よろめき歩行、自発運動の低下・消失、立毛、体温低下、流涙、腹臥、横臥、うずくまり、音刺激に対する反応消失、着色尿、瘦削、無呼吸、流涎、被毛の汚れがみられた。体重変化について、300mg/kg群では順調に増加した。2000mg/kg群では投与翌日に減少した。死亡動物の肉眼的病理検査において、胃の赤色斑、十二指腸潰瘍、膀胱内の赤色領域と暗赤褐色尿が観察された。一方、生存動物には被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理変化はみられなかった。死亡動物の病理組織学的検査では、穿孔を伴う十二指腸潰瘍、膀胱の出血がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

5) 代謝物 (J)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No.84)

試験機関:

報告書作成年: 2008年[GLP対応]

- 被験物質 : 代謝物 (J)
- 供試動物 : Fischer系雌ラット、投与時8~9週齢(体重105.1~116.4g)、1群3匹
- 観察期間 : 14日間観察
- 試験方法 : 毒性等級法
- 投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与15~16時間前より投与3時間後まで絶食した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7、14日に測定し、死亡動物は発見時に測定した。器官組織の肉眼的病理検査を生存動物では観察終了時、死亡動物は発見後速やかに行った。死亡動物の病理組織学的検査を行った。

結果 :

投与量 (mg/kg): 死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 3/3
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間および終了時間	投与後3日
症状発現時間および消失時間	投与後30分に発現 (消失せず投与後3日に死亡)
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

一般状態の変化として、流涙、よろめき歩行、自発運動の低下・消失、体温低下、立毛、横臥、呼吸音の異常、音刺激に対する反応消失、流涎、瘦削、無呼吸、被毛の汚れがみられた。体重変化について、300mg/kg群では順調に増加した。2000mg/kg群では投与翌日に減少した。死亡動物の肉眼的病理検査において、腺胃の黒色斑、十二指腸の黒色内容物が観察された。一方、生存動物には被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理変化はみられなかった。死亡動物の病理組織学的検査では、腺胃のびらんがみられた。

6) 代謝物

(O)のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.85)

試験機関:

報告書作成年: 2008年[GLP対応]

- 被験物質 : 代謝物 (O)
- 供試動物 : Fischer系雌ラット、投与時8~9週齢(体重103.1-114.9g)、1群3匹
- 観察期間 : 14日間観察
- 試験方法 : 毒性等級法
- 投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与16~17時間前より投与3時間後まで絶食した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7、14日に測定し、死亡動物は発見時に測定した。器官組織の肉眼的病理検査を生存動物では観察終了時、死亡動物は発見後速やかに行った。死亡動物の病理組織学的検査を行った。

結 果 :

投与量 (mg/kg):死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 3/3
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間および終了時間	投与後2日より開始 投与後3日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後3時間に発現 (消失せず投与後3日に死亡)
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

一般状態の変化として、自発運動の低下・消失、うずくまり、流涙、立毛、体温低下、被毛の汚れがみられた。体重変化について、300mg/kg群では順調に増加した。2000mg/kg群では投与翌日に増加抑制または減少がみられた。死亡動物の肉眼的病理検査において、胃の赤色斑、小腸の赤色内容物、十二指腸の赤色斑および潰瘍が観察された。一方、生存動物には被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理変化はみられなかった。死亡動物の病理組織学的検査では穿孔を伴う十二指腸潰瘍がみられた。

7) 代謝物 (P)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No.86)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP対応]

- 被験物質 : 代謝物 (P)
- 供試動物 : Sprague-Dawley系雌ラット、投与時9~10週齢(体重173.2~200.4g)、1群3匹
- 観察期間 : 14日間観察
- 試験方法 : 毒性等級法
- 投与方法 : 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与16~17時間前より投与3時間後まで絶食した。
- 観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後1日)、投与後7、14日に測定し、死亡動物は発見時に測定した。器官組織の肉眼的病理検査を生存動物では観察終了時、死亡動物は発見後速やかに行った。死亡動物の病理組織学的検査を行った。

結 果 :

投与量 (mg/kg):死亡数/供試数	300: 雌 0/3、0/3 2000: 雌 3/3
LD ₅₀ (mg/kg)	300~2000
死亡開始時間および終了時間	投与後1日
症状発現時間および消失時間	投与後30分に発現 投与後2日に消失(300mg/kg群) (2000mg/kg群は消失せず投与後1日に死亡)
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	300

一般状態の変化として、被毛の汚れ、流涙、下痢、横臥、自発運動の低下・消失、ラッセル音がみられた。体重変化について、300mg/kg群では順調に増加した。死亡動物の肉眼的病理検査および病理組織学的検査において、肺のうっ血が観察された。一方、生存動物には被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

8) 代謝物 (Q)のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No.87)

試験機関:

報告書作成年: 2004年[GLP 対応]

被験物質 : 代謝物 (Q)
供試動物 : Sprague-Dawley 系雌ラット、投与時 9~10 週齢(体重 179.9~198.9g)、1群 3 匹
観察期間 : 14 日間観察
試験方法 : 毒性等級法
投与方法 : 被験物質を 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与約 17 時間前より投与 3 時間後まで絶食した。
観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。生存動物の体重は投与直前、投与翌日(投与後 1 日)、投与後 7、14 日に測定し、死亡動物は発見時に測定した。器官組織の肉眼的病理検査を生存動物では観察終了時、死亡動物は発見後速やかに行った。死亡動物の病理組織学的検査を行った。

結 果 :

投与量 (mg/kg):死亡数/供試数	50: 雌0/3、0/3 300: 雌3/3
LD ₅₀ (mg/kg)	50~300
死亡開始時間および終了時間	投与後15分
症状発現時間および消失時間	投与後5分に発現 (消失せず投与後15分に死亡)
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	50

一般状態の変化として、横臥、痙攣、被毛の汚れがみられた。体重変化について、50mg/kg 群では順調に増加した。死亡動物の肉眼的病理検査において、肺のうっ血、胃の被験物質様内容物、舌の創傷が観察された。一方、生存動物には被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理変化はみられなかった。死亡動物の肺の病理組織学的検査では、気管支および肺胞の出血、血管内の球状物の出現、気管支上皮細胞の変性および剥離がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

9) 原体混在物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.8)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

供試化合物: 原体混在物

試験動物 : SD 系ラット(開始時 6 週齢) 1 群雌雄各 10 匹、体重: 雄 150~170g、雌 120~130g

試験期間 : 単回投与後 14 日間観察

試験方法 : オリーブ油に懸濁して経口投与した。

試験項目 : 中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について全身の組織、器官を肉眼的に観察した。

試験結果 :

動物種	ラット
投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	♂: 115、150、195、254、330 ♀: 89、115、150、195、254
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	♂: 268 (243~299) ♀: 154 (137~174)
死亡開始時間および終了時間	♂: 1~3日後 ♀: 1~7日後
症状発現および消失時間	♂: 1時間~3日後 ♀: 1時間~7日後

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動の低下、流涎(一部血液混入)、流涙(一部血液混入)、尿失禁(一部血液混入)および下腹部の被毛汚染が観察された。

死亡動物の剖検では十二指腸潰瘍(一部穿孔性潰瘍)および消化管内出血が観察された。

試験終了時の生存動物の剖検では主要な組織、器官に特記すべき変化は認められなかった。

結論 : ラットに対する急性経口毒性は、LD₅₀ 値が雄で 268 mg/kg、雌で 154 mg/kg であり、雄に比して雌で強い傾向にあった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2)28 日間反復経口投与毒性

1)代謝物

(O)のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料No.88)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検 体 : 代謝物

供 試 動 物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時雌雄 5 週齢

投 与 期 間 : 28 日間

投 与 方 法 : 検体を 0、2、10、100、200(雌のみ)および 200/500(雄のみ) mg/kg/day の用量で、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液(0.2%Tween80 を含む)中に懸濁して 4 週間にわたって毎日強制経口投与した。検体を懸濁した投与液は、保存安定性が保証される期間内に使用した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ;一般状態および生死を毎日観察した。

雄の 200/500mg/kg/day 群は、投与開始 2 日後(200mg/kg投与の翌日)に全例死亡した。雌の 200mg/kg/day 群では、1 匹が投与開始 4 日後に死亡した。他の用量では雌雄ともに死亡はなかった。死亡例では、投与開始後、死亡までの期間に自発運動の減少や消失、被毛汚染、流涙、低体温、糞の減少が認められた。また、雌の 200mg/kg/day 群の生存例では、全例で被毛汚染が、1 例で眼球退色がみられ、後者に関しては病理組織学的な異常はみられなかったことから、後述する貧血の影響の可能性が考えられた。その他、検体に関連する変化は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

詳細な状態の観察：全動物を対象に投与開始前に1回、投与期間中は週1回、詳細な状態の観察を実施した。この観察では次の項目について有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

ケージ内：体位/姿勢、発声、振せん、痙攣、異常行動、異常歩行

ハンドリング：取り扱い難さ、筋緊張の変化、眼瞼閉鎖、流涙、眼球突出、瞳孔径の変化、流涎、分泌物、立毛、被毛の変化、体温、呼吸異常音、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド：立ち上がり、発声、振せん、自発運動、異常行動、異常歩行、身づくろい動作、呼吸、排便、排尿

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

機能検査：投与開始前および投与4週時に全動物について、機能検査を実施した。検査は次の項目について行なった。

握力(前肢、後肢)、着地開脚幅、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)、自発運動量

投与4週時に対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

投与4週時の握力および自発運動量

性別		雄				雌				
投与量(mg/kg/day)		0	2	10	100	0	2	10	100	200
握力 (g)	前肢	4.72	↑5.76	5.35	5.56	4.25	4.23	4.64	4.36	3.84
	後肢	4.56	5.16	5.11	4.64	4.80	4.10	↓3.80	↓3.46	↓3.08
自発運動量 (カウント)	Session-1 (0-10分)	1111	1121	1015	878	1175	935	1148	696	↓405
	Session-2 (10-20分)	646	697	826	813	789	664	907	423	↓300
	Session-3 (20-30分)	355	369	359	365	844	525	506	↓351	↓259
	Session-4 (30-40分)	286	336	311	392	504	457	↓157	↓119	↓30
	Session-5 (40-50分)	250	40	43	72	268	154	58	73	↓0
	Session-6 (50-60分)	29	53	11	12	187	221	33	95	22
	総計 (0-60分)	2676	2615	2564	2533	3766	2956	2810	↓1756	↓1017

Dunnett の検定： ↓, P<0.05; ↓↓, P<0.01; ↓↓↓, P<0.01

投与4週時に、雄で前肢握力の高値が2mg/kg/day群にみられたが、これより高い用量群では同様の影響がないことから、投与とは関連しない変動と考えられた。雌では、後肢の握力が10mg/kg/day以上の群で減少した。対照群の後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

肢握力に関する施設の背景データは2試験分あり、それぞれの群平均値は3.89 および 4.33、95%信頼限界の範囲は 3.68～4.45 であり、この範囲と比べると、今回の対照群の平均値はそれより高く、100 および 200mg/kg/day 群の平均値はそれより低い一方、10mg/kg/day はその範囲内であった。従って、10mg/kg/day 群でみられた有意差は対照群の偶発的な高値によるものと考えられた。

自発運動量について、雌の 100 および 200mg/kg/day 群で幾つかのセッションと測定期間全体の合計値で対照群に比べて有意な低下が認められた。一方、雌の 10mg/kg/day 群で、有意な低値が測定開始 30～40 分後のセッションでのみみられたが、その他のポイントおよび総計では有意な変動がみられなかったことから、その毒性学的意義は不明と考えられた。

雌の 100 および 200mg/kg/day 群の自発運動量および後肢握力の低下は、検体投与の影響と判断されたが、全身的な毒性の影響も考えられた。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

投与期間の体重増加量を次表に示す。

雄の 2mg/kg/day 群は、予備動物を用いたため、投与開始時の体重が対照群に比べて高かったが、全例生存した各群の体重に関しては、対照群との間に明らかな差はみられなかった。一方、100mg/kg/day 群の雄では、有意差は認められなかったものの体重の低値が投与3および4週に観察され、また、体重増加量の有意な低値が投与3週に観察され、検体投与に関連する変化と考えられた。

雌では、200mg/kg/day 群の体重および体重増加量が、対照群に比較して有意な低値を示し、体重増加量も同様に低かった。雌の他の投与群は対照群と同程度の体重増加を示した。

体重増加量 (g)

性別	雄				雌				
	0	2	10	100	0	2	10	100	200
投与量 (mg/kg/day)									
1週	25.59	↑31.97	↑30.96	24.71	14.79	18.75	16.70	13.69	↓4.18
2	29.85	32.71	↑35.93	27.10	15.10	15.62	17.86	15.32	↓11.61
3	32.25	32.31	33.09	↓25.47	14.66	12.38	15.30	12.42	↓10.40
4	26.51	23.13	26.57	23.46	10.20	8.88	9.05	6.75	3.86

Dunnett または Steel の検定: ↑↓, P<0.05; ↑↓, P<0.01; ↓, 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日本農薬株式会社にある。

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

投与期間の摂餌量および食餌効率を次表に示す。

摂餌量および食餌効率について、雄では用量相関を伴わない偶発的な変化がみられたのみで、投与の影響は認めなかった。一方、雌の 200mg/kg/day 群では、摂餌量が投与 2 週以降、食餌効率については投与 1 および 4 週に対照群に比べて有意な低下または低下傾向を示したが、他の投与群の摂餌量および食餌効率は対照群と同程度であった。

摂餌量 (g/rat/日)

性別	雄				雌				
	0	2	10	100	0	2	10	100	200
投与量 (mg/kg/day)									
1週	11.64	11.52	12.57	11.17	9.28	8.91	9.37	8.46	7.96
2	12.43	13.22	13.49	11.56	9.54	9.38	9.97	9.43	↓7.01
3	13.71	14.42	14.43	12.39	9.85	↓9.30	10.90	9.59	↓7.60
4	13.76	↑15.90	14.24	12.61	10.08	9.54	10.09	8.66	↓6.94

Dunnett の検定: ↓, P<0.05; ↑, P<0.01; ↓, P<0.01

群別食餌効率 (%)

性別	雄				雌				
	0	2	10	100	0	2	10	100	200
投与量 (mg/kg/day)									
1週	31.45	↑39.61	35.21	31.52	22.73	↑29.97	25.48	23.08	↓7.10
2	34.11	35.34	↑38.06	33.45	22.57	23.86	25.65	23.15	23.82
3	34.62	32.07	32.78	29.10	21.25	19.01	20.08	18.45	19.59
4	27.51	↓20.83	26.62	26.62	14.41	13.39	12.88	11.09	6.36

Dunnett または Steel の検定: ↑, P<0.05; ↑↓, P<0.01

血液学的検査 ; 4 週間投与終了後に全動物を対象として、一晚絶食させた動物の後大静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、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、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数(桿状核、分葉核)、単球数、好酸球数、好塩基球数]、網赤血球数(雌のみ)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表(次頁)に示す。

200mg/kg/day 群の雌において、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数および MCV の低値が観察され、検体投与による貧血性変化と考えられた。一方、100 mg/kg/day 群の雄で MCV の低値、PT および APTT の短縮、血小板数の高値が観察されたが、他の赤血球関連項目に変動がみられず、病理組織学的検査において血液凝固亢進を示唆する変化は観察されなかったことから、雄のこれらの変化には毒性学的意義がないと判断された。

血液学的検査の結果表

性別	雄			雌			
	2	10	100	2	10	100	200
投与量(mg/kg/day)							
ヘマトクリット値							↓ 87
血色素量							↓ 89
赤血球数							↓ 90
MCV			↓ 99				↓ 97
血小板数			↑ 106				
PT			↓ 79				
APTT			↓ 88				

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

Dunnettの検定: ↓↑, P<0.05; ↓, P<0.01; ↓↓, P<0.01

血液生化学検査 : 血液学的検査と同時に採血した血液から得られた血清を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)、コリンエステラーゼ (ChE)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示す。

100mg/kg/day 群の雌雄および 200mg/kg/day 群の雌で種々の変化が観察された。それらの変化は、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、カルシウム、ナトリウムの増加、ならびに ALP、GOT、ChE、A/G、血糖、総ビリルビン、塩素の低下であった。また、GGTP は対照群では検出されなかったが 200mg/kg/day 群の雌で検出された。以上の変化は検体投与に関連すると判断された。これらの変化は肝および腎機能に関連すると考えられるが、関連する病理組織学的変化は 100mg/kg/day 群の雄に観察された腎尿細管上皮の好酸性小体の増加だけであったことから、ナトリウム、カルシウム、塩素、クレアチニンの変動以外の変化は臨床生化学的ないし毒性学的意義に乏しいと考えられた。また、ALP および GOT の低下には毒性学的意義がないと考えられた。GGTP の増加は肝酵素誘導を反映した変化と考えられた。

その他、トリグリセライドの増加が 100mg/kg/day 群の雌でみられたが、同様の変化が 200mg/kg/day 群でみられなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

血液生化学検査の結果表

性別	雄			雌			
	2	10	100	2	10	100	200
投与量(mg/kg/day)							
ALP			↓ 71			↓ 76	↓ 55
GOT							↓ 81
GGTP (U/L)							12.4
ChE						↓ 67	↓ 56
尿素窒素							↑ 135
クレアチニン			↑ 116				
総蛋白			↑ 114			↑ 113	↑ 127
アルブミン			↑ 109			↑ 110	↑ 119
A/G比			↓ 92				↓ 85
血糖							↓ 80
総コレステロール			↑ 166			↑ 177	↑ 274
トリグリセライド						↑ 177	
総ビリルビン						↓ 75	↓ 75
カルシウム			↑ 108			↑ 107	↑ 112
ナトリウム			↑ 101				↑ 101
塩素			↓ 98				↓ 98

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

ただし、GGTPは対照群の値が0であったため実測値を記載

DunnettまたはSteelの検定: ↓↑, P<0.05; ↑↓, P<0.01; ↑↓, P<0.001

尿検査 ; 4週間投与後に全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、潜血、pH、蛋白質、白血球、尿色、尿量

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示す。

100mg/kg/day 群の雌雄、200mg/kg/day 群の雌で尿蛋白の低下がみられ、検体投与に関連する変化と考えられた。100mg/kg/day 群の雄では腎病変がみられたが、雌では腎臓に病理組織学的変化が認められなかったことから雌の尿蛋白の変化には毒性学的意義がないと考えられた。100mg/kg/day 群の雄で白血球数の増加がみられたが、この項目は比較的バラツキが大きいことと、関連する病理学的変化を伴っていないことから、この変化の毒性学的意義はないと考えられた。その他、100mg/kg/day 群または 200mg/kg/day 群にみられた比重の低下ならびに尿量の増加は毒性学的意義に乏しいか偶発的な変動と考えられた。

尿検査の結果表

性別		雄				雌				
投与量(mg/kg/day)		0	2	10	100	0	2	10	100	200#
白血球	-	3	4	1	0					
	+/-	2	1	4	0					
	+	0	0	0	5					
	検定				↑					
蛋白質	-	0	0	0	0	0	0	3	4	4
	+/-	0	0	0	0	2	2	1	1	0
	+	1	0	0	5	3	3	1	0	0
	++	4	5	5	0	0	0	0	0	0
	検定				↓				↓	↓
尿比重	1.010					0	0	0	1	1
	1.015					0	2	3	4	2
	1.020					3	3	2	0	1
	1.025					2	0	0	0	0
	検定								↓	
尿量 (mL)	4時間採尿					1.1	0.6	1.3	1.2	↑2.9
	1晩採尿					6.9	7.2	13.8	14.6	9.6

#: 雌の200mg/kg/day群の検査動物数は4例である。

白血球および蛋白の単位: -, 陰性, +/-: 極軽度, +: 軽度, ++: 中等度

Steelの検定: ↓↑, P<0.05

臓器重量 ; 4週間投与終了後に全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精のうと凝固腺(合せて測定)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表(次頁)に示す。

肝臓重量の増加が10mg/kg/day以上の群の雄、100mg/kg/day以上の群の雌でみられた。甲状腺重量の増加が100mg/kg/day群の雄、100mg/kg/day以上の群の雌でみられた。また、腎臓重量の増加が100mg/kg/day群の雄でみられた。これらは検体投与による変化と考えられた。

100または200mg/kg/day群でみられた脳(雌)、副腎(雄)、心臓(雄)、胸腺(雌雄)、脾臓(雌)、腎臓(雌)の重量変動は体重変動に伴う変化であり検体投与とは関連がないと判断された。200mg/kg/day群の雌でみられた副腎と心臓重量の変化は体重変動に伴う変化とは言い切れないため、検体投与とは関連性は否定できなかった。

その他の臓器重量の変動は用量相関性に乏しく偶発的と判断された。

臓器重量の結果表

性別		雄			雌			
投与量(mg/kg/day)		2	10	100	2	10	100	200
最終体重		106	106	93	98	103	96	↓ 80
脳	絶対重量							
	相対重量							↑ 122
甲状腺	絶対重量			↑ 137			↑ 148	↑ 128
	相対重量			↑ 147			↑ 153	
副腎	絶対重量			↓ 87				↓ 69
	相対重量	↓ 87						↓ 86
心臓	絶対重量			↓ 90				↓ 86
	相対重量							↑ 108
胸腺	絶対重量			↓ 85	↓ 86			↓ 77
	相対重量	↓ 87						
脾臓	絶対重量		↑ 111					↓ 74
	相対重量							
肝臓	絶対重量		↑ 111	↑ 142			↑ 142	↑ 172
	相対重量			↑ 153			↑ 149	↑ 215
腎臓	絶対重量					↑ 108		↓ 83
	相対重量			↑ 113				
前立腺	絶対重量	↑ 140	↑ 130					
	相対重量	↑ 133	↑ 123					

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

DunnettまたはSteelの検定: ↓↑, P<0.05; ↑↓, P<0.01; ↑↓, P<0.001

肉眼的病理検査 ;途中死亡の全例と、4週間の投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

途中死亡例および生存例にみられた主要な変化を次表(次頁)に示す。

500/200mg/kg/day 群の雄死亡例および 200 mg/kg/day 群の雌死亡例において、胃の黒色点(雄)および黒色内容物(雌)、被毛汚染、十二指腸の変色(雄)および穿孔(雌)、肺の赤色化(雄)ならびに胸腺の萎縮(雌)がみられ、検体の急性的な全身毒性を反映した変化と考えられた。生存例においては、100mg/kg/day 群の雄の甲状腺の赤色化、肝臓の暗色化、200mg/kg/day 群の雌の肝臓の暗色化または肥大、子宮の小型化、甲状腺の肥大、100mg/kg/day 群の雌の肝臓の変色が観察された。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

その他の変化は検体投与に関連しない偶発的変化と考えられた。

途中死亡例および生存例の肉眼的病理変化

性別	雄					雌				
	0	2	10	100	500/ 200	0	2	10	100	200
投与量(mg/kg/day)										
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
被毛汚染	0	0	0	0	↑5(5)	0	0	0	0	1(1)
胃: 黒色点	0	0	0	0	↑4(4)	0	0	0	0	0
黒色内容物	0	0	0	0	1(1)	0	0	0	0	1(1)
十二指腸: 黒色領域	0	0	0	0	↑5(5)	0	0	0	0	0
穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)
肺: 赤色化	0	0	0	0	↑4(4)	0	0	0	0	0
甲状腺: 赤色点	0	0	1	↑5	0	0	0	0	0	0
肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓: 暗色化	0	0	0	↑5	0	0	0	0	3	↑4
肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺: 萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(1)
子宮: 小型化	-	-	-	-	-	0	0	0	0	↑4

Fisherの直接確率計算法: ↑, P<0.05; ↑, P<0.01

(): 途中死亡動物における発現頻度

病理組織学的検査 ;次に示す動物および臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群および雌雄それぞれで最終生存例があった最高用量(雄は100mg/kg/day 群、雌は200mg/kg/day 群)の全動物から採取した以下に示す組織、(2) 2、10および100mg/kg/day 群(雌のみ)の全動物から採取した下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、肝臓、膵臓、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮(角部および頸部)、膣、眼球(雌のみ)、および (3) 病理組織学的検査が必要と考えられた肉眼的異常部位

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺(気管支を含む)、気管、心臓、大腿骨とその骨髄、胸骨、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、膀胱、リンパ節(頸部および腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、大腿筋、眼、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、肉眼的異常部位

検体投与との関連が疑われる病理組織学的変化を次表(次頁)に示す。

肝細胞の肥大および甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が100mg/kg/day 群の雌雄および200mg/kg/day 群の雌でみられた。また、100mg/kg/day 群の雌雄で甲状腺ろ胞管腔内出血が観察された。腎尿細管上皮の好酸性小体の増加が100mg/kg/day 群の雄で観察され、200mg/kg/day 群の雌で貧血に関連した脾臓の髓外造血の増加、卵巣と子宮の萎縮、その萎縮に関連した膣の変化がみられた。10mg/kg/day 群において、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が雌雄少数例で、甲状腺ろ胞管腔内出血が雄1例でも観察された。これらの所見は検体投与に関連する変化と考えられた。

その他、種々の変化が観察されたが、発生頻度に用量相関性の無い偶発性的変化と判断された。

以上、代謝物 (O)のラットに対する強制経口投与による 28 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雄 200/500mg/kg/day 群および雌 200 mg/kg/day 群の死亡、それらの死亡例および雌 200 mg/kg/day 群の生存例の症状、雌 100 mg/kg/day 以上の群の握力および自発運動量の低下、雄 100mg/kg/day 群および雌 200 mg/kg/day 群の低体重、体重増加抑制、摂餌量(雌のみ)と食餌効率(雌のみ)の低下、雌 200 mg/kg/day 群の血液学的検査における貧血性変化、雄 100 mg/kg/day 群の血液生化学における腎機能関連変化、雄 100 mg/kg/day 群の尿蛋白の低下、雄 100 mg/kg/day 群の甲状腺と腎臓重量の増加と雄 10mg/kg/day 以上の群の肝臓重量増加、雌 100 mg/kg/day 以上の群の甲状腺と肝臓重量の増加、死亡例でみられた種々の肉眼的病理変化、雌雄 10mg/kg/day 以上の群の甲状腺ろ胞の組織変化、雄 100mg/kg/day 群の肝臓および腎臓の組織変化、雌 100mg/kg/day 以上の群の肝臓組織変化、雌 200mg/kg/day 群の脾臓、卵巣、子宮、膣の組織変化がみられた。したがって、無毒性量は、雌雄とも2mg/kg/dayと判断された。

主要な病理組織学的変化(4 週時計画屠殺動物)

性別	雄				雌				
	0	2	10	100	0	2	10	100	200
投与量(mg/kg/day)									
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	4
甲状腺: ろ胞細胞肥大	0	0	1	↑5	0	0	3	↑5	↑4
ろ胞腔内出血	0	0	1	↑4	0	0	0	2	0
肝臓: 小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	↑5	0	0	0	↑5	↑4
腎臓: 好酸性小体の増加	0	0	0	↑5	0	-	-	-	0
脾臓: 髓外造血の増加	0	-	-	0	0	0	0	0	1
卵巣: 萎縮	-	-	-	-	0	0	0	0	↑4
子宮: 萎縮	-	-	-	-	0	0	0	0	↑4
膣: μFn含有上皮細胞	-	-	-	-	0	0	0	0	↑4
上皮細胞のアポトーシス増加	-	-	-	-	0	0	0	0	↑4

Fisher の直接確率計算法: ↑, 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日本農薬株式会社にある。

2) 代謝物 (P)のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.89)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年[GLP 対応]

検 体 : 代謝物 (P)
供 試 動 物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時雌雄 5 週齢
投 与 期 間 : 28 日間
投 与 方 法 : 検体を雌雄とも 0、4、20 および 100 mg/kg/day の用量で、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液(0.2%Tween80 を含む)中に懸濁して 4 週間にわたって毎日強制経口投与した。検体を懸濁した投与液は、保存安定性が保証される期間内に使用した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ;一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連する死亡および症状は認められなかった。誤投与による死亡が 100mg/kg/day 群で雌雄各 1 例、また、同群の雌 1 例は投与期間終了後まで生存したが、剖検で誤投与が判明した。

詳細な状態の観察 ;全動物を対象に投与開始前に 1 回、投与期間中は週 1 回、詳細な状態の観察を実施した。この観察では次の項目について有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

ケージ内: 体位/姿勢、発声、振せん、痙攣、異常行動、異常歩行

ハンドリング: 取り扱い難さ、筋緊張の変化、眼瞼閉鎖、流涙、眼球突出、瞳孔径の変化、流涎、分泌物、立毛、被毛の変化、体温、呼吸異常音、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド: 立ち上がり、発声、振せん、自発運動、異常行動、異常歩行、身づくろい動作、呼吸、排便、排尿

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

機能検査 ; 投与開始前および投与 4 週時に全動物について、機能検査を実施した。検査は次の項目について行なった。

握力(前肢、後肢)、着地開脚幅、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)、自発運動量
雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液学的検査 ; 4 週間投与終了後に全動物を対象として、一晩絶食させた動物の後大静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、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、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数(桿状核、分葉核)、単球数、好酸球数、好塩基球数]、網赤血球数(雌のみ)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)
雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液生化学検査 ; 血液学的検査と同時に採血した血液から得られた血清を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、コリンエステラーゼ(ChE)、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表(次頁)に示す。

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

4 および 20mg/kg/day 群の雄でGOTおよびGPTの低値がみられたが、100mg/kg/day 群で同様の変化がなかったことから、偶発的な変動と判断された。

血液生化学検査の結果表

性別	雄			雌		
	4	20	100	4	20	100
GOT		↓ 81				
GPT	↓ 82	↓ 77				

表中の数値は対照群を100とした時の相対値
Dunnettの検定: ↓, P<0.05; ↓↓, P<0.01

尿検査 ; 4週間投与後に全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。
尿比重、ブドウ糖、潜血、pH、蛋白質、白血球、尿色、尿量
対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。
雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。
4mg/kg/day 群の雄で4時間採取の尿量の低値がみられたが、一晚採取の尿量では同様の変化がみられなかったことから、偶発的な変動と判断された。

尿検査の結果表

性別	雄				雌			
	0	4	20	100	0	4	20	100
尿量 4時間採取	1.3	↓0.7	1.0	1.0	0.6	0.8	0.7	0.9
(mL) 一晚採取	8.9	6.4	4.4	5.1	8.3	5.7	4.8	8.3

Steelの検定: ↓, P<0.05

臓器重量 ; 4週間投与終了後に全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。
脳、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精のうと凝固腺(合せて測定)
対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表(次頁)に示す。
甲状腺重量の増加が100mg/kg/day 群の雄、肝臓重量の増加が100mg/kg/day 群の雌でみられ、検体投与に関連する変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

臓器重量の結果表

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		4	20	100	4	20	100
最終体重		102	97	99	100	102	100
甲状腺	絶対重量			↑ 116			
	相対重量			↑ 116			
肝臓	相対重量						↑ 108

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

Dunnettの検定: ↑, P<0.05

肉眼的病理検査 ; 4週間の投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査 ; 次に示す動物および臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群および 100mg/kg/day 群の全生存動物から採取した以下に示す組織、(2) 20mg/kg/day 群の全動物から採取した甲状腺、および (3) 病理組織学的検査が必要と考えられた肉眼的異常部位

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺(気管支を含む)、気管、心臓、大腿骨とその骨髄、胸骨、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、膀胱、リンパ節(頸部および腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、大腿筋、眼、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、肉眼的異常部位

次表に示すとおり、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が 100mg/kg/day 群の雌雄で観察され、検体投与に関連する変化と考えられた。その他、種々の変化が観察されたが、いずれの変化も偶発性の変化と判断された。

病理組織学的変化

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0	4	20	100	0	4	20	100
検査動物数		5	0	5	5	5	0	5	5
甲状腺:	ろ胞細胞肥大	0	-	0	2	0	-	0	2

(Fisher の直接確率計算法で有意差なし)

以上、代謝物

(P)のラットに対する強制経口投与による 28 日間反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄 100mg/kg/day 群の甲状腺重量の増加、雌 100mg/kg/day 群の肝臓重量の増加、雌雄 100mg/kg/day 群の甲状腺ろ胞細胞の肥大がみられた。したがって、無毒性量は、雌雄とも 20mg/kg/day と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

3) 代謝物 (Q)のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (資料No.90)

試験機関:

報告書作成年: 2008 年[GLP 対応]

検 体 : 代謝物 (Q)
供 試 動 物 : Fischer 系ラット、1 群雌雄各 5 匹、開始時雌雄 5 週齢
投 与 期 間 : 28 日間
投 与 方 法 : 検体を雌雄とも 0、3、15 および 75 mg/kg/day の用量で、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液(0.2%Tween80 を含む)中に懸濁して 4 週間にわたって毎日強制経口投与した。検体を懸濁した投与液は、保存安定性が保証される期間内に使用した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

雌雄いずれの群にも死亡はみられなかった。また、検体投与に関連する症状は認められなかった。15mg/kg/day 群の雌 1 例で眼球の赤色領域が一過性に観察されたが、孤発的な発生であり、75mg/kg/day 群で同様の症状が観察されなかったことから偶発的な変化と考えられた。

詳細な状態の観察 ; 全動物を対象に投与開始前に1回、投与期間中は週 1 回、詳細な状態の観察を実施した。この観察では次の項目について有無あるいは程度を調べ、スコアリングした。

ケージ内: 体位/姿勢、発声、振せん、痙攣、異常行動、異常歩行

ハンドリング: 取り扱い難さ、筋緊張の変化、眼瞼閉鎖、流涙、眼球突出、瞳孔径の変化、流涎、分泌物、立毛、被毛の変化、体温、呼吸異常音、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド: 立ち上がり、発声、振せん、自発運動、異常行動、異常歩行、身づくろい動作、呼吸、排便、排尿

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。75mg/kg/day 群の雌で投与3週時に身づくろいの低下がみられたが、孤発的な発生であることから偶発的な変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

機能検査 ; 投与開始前および投与第 4 週に全動物について、機能検査を実施した。検査は次の項目について行なった。

握力(前肢、後肢)、着地開脚幅、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)、自発運動量
雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回、体重を測定した。
雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。
雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液学的検査 ; 4 週間投与終了後に全動物を対象に、一晩絶食させた動物の後大静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。
ヘマトクリット値、血色素量、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、白血球のディファレンシャルカウント[リンパ球数、好中球数(桿状核、分葉核)、単球数、好酸球数、好塩基球数]、網赤血球数(雌のみ)、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)
雄ではいずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。
雌では、次表(次頁)に示すとおり 75mg/kg/day 群でAPTTの高値がみられた。この高値(15.7 秒)は試験施設の背景値(2 試験のそれぞれの平均値: 14.2 秒、14.9 秒)をやや上回るものの、変化の程度は小さく、また、本試験において関連する変化が認められなかった。したがって、APTTの高値には生物学的ないし毒性学的意義がないと考えられた。

血液学的検査の結果表

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg/day)	3	15	75	3	15	75
APTT						↑ 110

表中の数値は対照群を100とした時の相対値
Dunnett の検定: ↑, P<0.05

血液生化学検査 ; 血液学的検査と同時に採血した血液から得られた血清を用いて、以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、コリンエステラーゼ(ChE)、クレアチニン、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

雄において、次表の通り、75mg/kg/day 群で総コレステロールの高値がみられ、検体投与に関連した変化と考えられた。この高値(57mg/dL)は試験施設の背景値(2 試験のそれぞれの平均値:47mg/dL、48mg/dL)をやや上回るものの、変化の程度は小さく、また、本試験において関連する変化が認められなかった。したがって、総コレステロールの高値には生物学的ないし毒性学的意義がないと考えられた。

雌ではいずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

血液生化学検査の結果表

性別	雄			雌		
	投与量(mg/kg/day)	3	15	75	3	15
総コレステロール			↑ 114			

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

Dunnettの検定: ↑, P<0.05

尿検査 ; 4 週間投与後に全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

尿比重、ブドウ糖、潜血、pH、蛋白質、白血球、尿色、尿量、

雌雄いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

臓器重量 ; 4 週間投与終了後に全動物について、剖検後、以下の臓器の重量を測定し(絶対重量)、対体重比(相対重量)も算出した。

脳、甲状腺、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精のうと凝固腺(合せて測定)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

胸腺重量の増加が15mg/kg/day 群の雄でみられたが、75mg/kg/day 群で同様の変化が観察されなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量の結果表

性別	雄			
	投与量(mg/kg/day)	3	15	75
最終体重		100	105	98
胸腺	絶対重量		↑ 119	
	相対重量		↑ 113	

表中の数値は対照群を100とした時の相対値

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日本農薬株式会社にある。

肉眼的病理検査 ; 4週間の投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

75mg/kg/day 群の雄 1例に甲状腺に多くの赤色点が観察された。その他、種々の変化が観察されたが、いずれも検体投与に関連しない偶発性変化と考えられた。

病理組織学的検査 ; 次に示す動物および臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 対照群および 75mg/kg/day 群の全生存動物から採取した以下に示す組織、
- (2) 3 および 15mg/kg/day 群の雄全動物から採取した甲状腺、および
- (3) 病理組織学的検査が必要と考えられた肉眼的異常部位

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺(気管支を含む)、気管、心臓、大腿骨とその骨髄、胸骨、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、膀胱、リンパ節(頸部および腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部、腰部)、大腿筋、眼、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、肉眼的異常部位

次表(次頁)に示すとおり、75mg/kg/day 群の雄1例の甲状腺において、剖検では多くの赤色点が観察され、組織学的には軽微なる胸腔内出血が観察された。ろ胸腔内出血は甲状腺のろ胞細胞過形成に伴って出現することが知られているが*、本試験ではろ胞細胞過形成が認められていない。したがって、この孤発性で軽微な甲状腺ろ胸腔内出血は検体投与に関連しない自然発生性の変化と考えられた。その他、種々の変化が観察されたが、いずれの変化も偶発性の変化と判断された。

病理組織学的変化

性別	雄			
	0	3	15	75
投与量(mg/kg/day)	0	3	15	75
検査動物数	5	0	5	5
甲状腺: ろ胸腔内出血	0	0	0	1

(Fisher の直接確率計算法で有意差なし)

以上、代謝物

(Q)のラットに対する強制経口投与による 28 日間反復経口投与毒性試験において、雌雄のいずれの群においても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。したがって、無毒性量は、雌雄とも 75 mg/kg/day と判断された。

* Joseph D. Zeligs and Seymour H. Wollman: Microhemorrhage in the hyperplastic thyroid gland in the rat, *Am J Pathol*, 85, 317-332 (1976)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) 変異原性

1) 代謝物

(B)の復帰変異試験

(資料No.19)

試験機関:

報告書作成年:1982年

供試化合物: 代謝物 (B)

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株)およびトリプトファン要求性の大腸菌(WP2 hcr 株)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

(B)処理では、S-9Mixの有無にかかわらず、いずれの変異株においても対照群と比べ復帰変異コロニー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 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、N-エチル-N'-ニト-N-ニトロソグアニジン(ENNG)、9-アミノアクリジン塩酸塩(9-AA)および2-ニトロフルオレン(2-NF)ではS-9Mixの非存在下において2-アミノアントラセン、(2-AA)ではS-9Mixの存在下において、対照群と比較して復帰コロニー数の増加が認められた。

結論 : 以上の結果から (B)の復帰変異誘発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日本農薬株式会社にある。

化合物	濃度 (μg /プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー/プレート							
			塩基対置換型			フレームシフト型				
			TA100	TA1535	WP2 hcr	TA98	TA1537	TA1538		
溶媒対照 (DMSO)		-	146	11	12	46	14	38		
			158	12	16	52	11	48		
	5	-	100	15	8	33	12	27		
			105	13	7	50	9	26		
	10	-	107	9	9	34	3	51		
			93	15	13	43	9	30		
	50	-	81*	14	5	42	7*	49		
			84*	9	11	30	7*	39		
	100	-	85*	12	9	33	9*	47		
81*			14	11	29	7*	41			
500	-	78*	10	5	41	5*	53			
		56*	5	9	53	6*	53			
1000	-	84*	12	6	40*	11*	52*			
		60*	11	8	65*	10*	65*			
5000	-	cry	cry	cry	cry	cry	cry			
溶媒対照 (DMSO)		+	134	8	11	60	30	56		
			148	8	12	48	30	56		
	5	+	108	9	13	55	22	51		
			103	14	18	60	27	44		
	10	+	126	8	11	48	21	64		
			109	12	10	41	17	50		
	50	+	109	4	15	37	25	62		
			122	9	14	37	21	71		
	100	+	90*	5	9	39	16*	58		
121*			11	12	49	17*	66			
500	+	84*	7	10	43	7*	50			
		87*	7	20	59	10*	72			
1000	+	79*	7*	16	56	13*	53*			
		90*	11*	22	61	16*	48*			
5000	+	cry	cry	cry	cry	cry	cry			
陽性 対照	S-9Mixを必要 としないもの	名称		AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF	
		μg /プレート		0.01	5	0.04	0.1	80	2	
		コロニー数/プレート		542	> 3000	1720	110	376	567	
				464	> 3000	1521	110	194	559	
	S9Mix を必要 とする もの	S9Mix の有無	名称		2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
			μg /プレート		2	2	40	2	2	0.5
		+	コロニー数/プレート		521	18	36	620	45	84
					488	24	38	539	48	53
		-	コロニー数/プレート		154	12	-	45	-	54
					174	11	-	60	-	36

* : 菌の生育阻害がみられた。 cry : 結晶の析出により測定できなかった。

2) 代謝物 (F)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料No.91)

試験機関 :

報告書作成年: 2008年[GLP対応]

被験物質 : 代謝物 (F)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では1.22~5000 μ g/プレートの範囲の7用量、本試験では15.4~1250 μ g/プレートの範囲の5用量で実施した。試験は3連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、9-アミノアクリジン(9-AA)および2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 (F)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	92	14	13	28	7	
被験物質	1.22	-	104	15	19	30	6	
	4.88	-	93	17	15	33	6	
	19.5	-	91	15	12	36	3	
	78.1	-	92	17	16	31	4	
	313	-	97	16	19	35	6	
	1250	-	78 ^{T,C}	7 ^{T,C}	17 ^{T,C}	8 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
	5000	-	87 ^{*C}	4 ^{*C,C}	13 ^{*C,C}	10 ^{*C,C}	3 ^{*C,C}	
対照(DMSO)	-	+	96	16	15	33	6	
被験物質	1.22	+	91	19	12	36	4	
	4.88	+	96	17	15	35	3	
	19.5	+	92	13	12	35	5	
	78.1	+	88	14	17	36	4	
	313	+	85	16	13	37	3	
	1250	+	96 ^{T,C}	18 ^{T,C}	13 ^{T,C}	30 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
	5000	+	93 ^{*C}	13 ^{*C}	15 ^{*C}	35 ^{*C}	5 ^{*C}	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	492				
		0.02	-			264		
		0.1	-				413	
	NaN ₃	0.5	-		266			
	9-AA	80	-					373
	2-AA	0.5	+				130	
		1	+	461				
		2	+		140			118
10		+			149			

T : 生育阻害、C : 結晶析出、* : 結晶析出のため、生育阻害の有無は確認できず。

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	111	8	14	26	6
被験物質	15.4	-	115	8	14	20	7
	46.3	-	120	8	15	19	3
	139	-	129	10	16	26	4
	417	-	115	8	12	20	4
	1250	-	97 ^{T,C}	7 ^{T,C}	16 ^{T,C}	18 ^{T,C}	3 ^{T,C}
対照(DMSO)	-	+	99	7	19	40	7
被験物質	15.4	+	107	5	15	39	3
	46.3	+	100	8	18	42	4
	139	+	108	6	19	43	5
	417	+	118	6	15	36	5
	1250	+	108 ^{T,C}	10 ^{T,C}	15 ^{T,C}	36 ^{T,C}	4 ^{T,C}
陽性 対照	AF-2	-	553	/	/	/	/
		-	/	/	280	/	/
		-	/	/	/	429	/
	NaN ₃	-	/	276	/	/	/
	9-AA	-	/	/	/	/	356
	2-AA	+	/	/	/	145	/
		+	482	/	/	/	/
		+	/	130	/	/	89
+		/	/	136	/	/	

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

3) 代謝物 (G)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.92)

試験機関 :

報告書作成年: 2008年[GLP 対応]

被験物質 : 代謝物 (G)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22~5000 μ g/プレートの範囲の7用量、本試験では 61.7~5000 μ g/プレートの範囲の5用量で実施した。試験は3連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 (G)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	96	7	19	22	6	
被験物質	1.22	-	89	7	22	21	6	
	4.88	-	102	6	19	25	5	
	19.5	-	100	5	17	24	6	
	78.1	-	105	5	19	23	8	
	313	-	83	7	22	21	7	
	1250	-	99	6	21	25	8	
	5000	-	79 ^c	8 ^c	17 ^c	11 ^c	5 ^c	
対照(DMSO)	-	+	81	6	19	24	8	
被験物質	1.22	+	97	6	14	25	6	
	4.88	+	87	5	16	27	5	
	19.5	+	79	5	17	23	3	
	78.1	+	82	6	17	26	7	
	313	+	84	6	17	25	8	
	1250	+	92	7	16	21	5	
	5000	+	80 ^c	4 ^c	19 ^c	16 ^c	3 ^c	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	476				
		0.02	-			285		
		0.1					377	
	NaN ₃	0.5	-		288			
	9-AA	80	-					454
	2-AA	0.5	+				126	
		1	+	523				
		2	+		128			114
10		+			147			

C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 _{LvrA}	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	101	6	13	26	3	
被験物質	61.7	-	97	6	13	22	3	
	185	-	102	6	16	25	5	
	556	-	108	5	11	28	6	
	1670	-	90	5	12	16	3	
	5000	-	89 ^c	4 ^c	12 ^c	12 ^c	3 ^c	
対照(DMSO)	-	+	91	8	14	24	5	
被験物質	61.7	+	97	8	14	27	3	
	185	+	98	4	17	28	4	
	556	+	91	7	11	30	4	
	1670	+	95	8	11	14	5	
	5000	+	81 ^c	5 ^c	12 ^c	15 ^c	3 ^c	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	518				
		0.02	-			293		
		0.1	-				377	
	NaN ₃	0.5	-		291			
	9-AA	80	-					490
	2-AA	0.5	+				117	
		1	+	458				
		2	+		159			87
10		+			142			

C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

4) 代謝物

(J)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.93)

試験機関 :

報告書作成年: 2008年[GLP対応]

被験物質 : 代謝物 (J)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では1.22~5000 μ g/プレートの範囲の7用量、本試験は、塩基置換型の菌株では20.6~5000 μ g/プレートの範囲の6用量、フレームシフト型の菌株では5.14~1250 μ g/プレートの範囲の6用量で実施した。試験は3連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質はS9 Mixの有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、9-アミノアクリジン(9-AA)および2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 (J)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	103	6	16	25	5
被験物質	1.22	-	101	8	16	23	4
	4.88	-	102	5	18	28	4
	19.5	-	96	7	15	25	3
	78.1	-	101	8	15	21	6
	313	-	96	6	17	26	2
	1250	-	98 ^C	7 ^C	17 ^C	18 ^{T,C}	6 ^{T,C}
	5000	-	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}
対照(DMSO)	-	+	85	9	17	26	5
被験物質	1.22	+	101	7	19	27	6
	4.88	+	98	7	12	26	5
	19.5	+	96	7	19	28	4
	78.1	+	101	7	12	32	3
	313	+	85	6	17	25	5
	1250	+	90	4	18	19 ^T	4 ^T
	5000	+	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}
陽性 対照	AF-2	0.01	-	495			
		0.02	-			272	
		0.1	-				386
	NaN ₃	0.5	-		258		
	9-AA	80	-				234
	2-AA	0.5	+				135
		1	+	462			
		2	+		143		
10		+			160		

ND: Non data, T: 生育阻害、C: 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	93	9	16			
被験物質	20.6	-	95	6	16			
	61.7	-	97	6	14			
	185	-	102	8	13			
	556	-	100	4	13			
	1670	-	84 ^C	7 ^C	15 ^C			
	5000	-	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}			
対照(DMSO)	-	-				25	6	
被験物質	5.14	-				31	4	
	15.4	-				30	6	
	46.3	-				27	4	
	139	-				30	5	
	417	-				19	4	
	1250	-				19 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
対照(DMSO)	-	+	86	8	20			
被験物質	20.6	+	86	5	17			
	61.7	+	84	9	15			
	185	+	80	7	18			
	556	+	87	5	13			
	1670	+	87	6	18			
	5000	+	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}			
対照(DMSO)	-	+				39	6	
被験物質	5.14	+				40	5	
	15.4	+				39	5	
	46.3	+				40	4	
	139	+				31	6	
	417	+				39	6	
	1250	+				32 ^T	4 ^T	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	511				
		0.02	-			273		
		0.1	-				372	
	NaN ₃	0.5	-		231			
	9-AA	80	-					367
	2-AA	0.5	+				171	
		1	+	454				
		2	+		133			99
10		+			174			

ND: Non data, T: 生育阻害、C: 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

5) 代謝物

(O)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.94)

試験機関 :

報告書作成年: 2008年[GLP 対応]

被験物質 : 代謝物 (O)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22~5000 μ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験は、サルモネラ菌では 1.29~313 μ g/プレートの範囲の 6 用量、S9 Mix 存在下の大腸菌では 5.14~1250 μ g/プレートの範囲の 6 用量、非存在下の大腸菌では 20.6~5000 μ g/プレートの範囲の 6 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 (O)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	101	6	25	19	8	
被験物質	1.22	-	104	9	25	18	4	
	4.88	-	88	6	21	16	6	
	19.5	-	95	8	21	17	4	
	78.1	-	102	15	36	15	7	
	313	-	96 ^{T,C}	4 ^{T,C}	22 ^C	15 ^{T,C}	5 ^{T,C}	
	1250	-	92 ^{T,C}	4 ^{T,C}	22 ^C	15 ^{T,C}	3 ^{T,C}	
	5000	-	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	ND ^C	ND ^{T,C}	ND ^{T,C}	
対照(DMSO)	-	+	98	11	23	26	7	
被験物質	1.22	+	102	4	26	24	4	
	4.88	+	91	7	25	25	8	
	19.5	+	100	7	24	22	8	
	78.1	+	108	4	25	24	5	
	313	+	101 ^T	5 ^T	15	20 ^T	7 ^T	
	1250	+	102 ^{T,C}	3 ^{T,C}	18 ^{T,C}	21 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
	5000	+	94 ^{T,C}	5 ^{T,C}	17 ^{T,C}	21 ^{T,C}	3 ^{T,C}	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	433				
		0.02	-			318		
		0.1	-				394	
	NaN ₃	0.5	-		330			
	9-AA	80	-					412
	2-AA	0.5	+				143	
		1	+	514				
		2	+		189			129
10		+			147			

ND: Non data, T: 生育阻害、C: 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	112	6		31	6
被験物質	1.29	-	95	6		34	8
	3.86	-	115	11		30	6
	11.6	-	108	7		35	6
	34.7	-	86	6		34	6
	104	-	110	8		35	6
	313	-	96 ^{T,C}	5 ^{T,C}		18 ^{T,C}	2 ^{T,C}
対照(DMSO)	-	-			20		
被験物質	20.6	-			23		
	61.7	-			22		
	185	-			20		
	556	-			22 ^C		
	1670	-			19 ^C		
	5000	-			ND ^C		
対照(DMSO)	-	+	110	8		39	11
被験物質	1.29	+	102	5		38	7
	3.86	+	105	6		31	9
	11.6	+	114	5		31	10
	34.7	+	102	7		39	7
	104	+	110	6		31	9
	313		86 ^T	6 ^T		18 ^T	6 ^T
対照(DMSO)	-	+			22		
被験物質	5.14	+			24		
	15.4	+			23		
	46.3	+			19		
	139	+			26		
	417	+			20		
	1250	+			16 ^{T,C}		
陽性対照	AF-2	0.01	-	529			
		0.02	-			292	
		0.1	-				403
	NaN ₃	0.5	-		297		
	9-AA	80	-				452
	2-AA	0.5	+				110
		1	+	441			
		2	+		143		
10		+			178		

ND: Non data、T: 生育阻害、C: 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、NaN₃: 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

AF-2、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

6) 代謝物

(P)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.95)

試験機関 :

報告書作成年: 2004年[GLP 対応]

被験物質 : 代謝物 (P)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22 ~ 5000 μ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験は、S9 Mix 存在下では 61.7 ~ 5000 μ g/プレートの範囲の 5 用量、非存在下では 15.4 ~ 1250 μ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、ニトロフルオレン(2-NF)、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物
発性を示さないと判断された。

(P)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	146	9	14	18	10	
被験物質	1.22	-	129	8	14	15	6	
	4.88	-	129	7	16	15	4	
	19.5	-	130	10	15	14	6	
	78.1	-	120	8	13	13	6	
	313	-	139	6	13	13	7	
	1250	-	98 ^{T,C}	8 ^{T,C}	15 ^{T,C}	11 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
	5000	-	82 ^{T,C}	4 ^{T,C}	16 ^{T,C}	12 ^{T,C}	3 ^{T,C}	
対照(DMSO)	-	+	139	11	22	19	11	
被験物質	1.22	+	131	11	15	20	6	
	4.88	+	136	6	22	20	10	
	19.5	+	144	9	14	21	7	
	78.1	+	132	7	18	21	6	
	313	+	126	7	16	20	6	
	1250	+	97	7	17	21	8	
	5000	+	86 ^{T,C}	5 ^{T,C}	17 ^{T,C}	15 ^{T,C}	7 ^{T,C}	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	576				
		0.02	-			357		
	NaN ₃	0.5	-		252			
	2-NF	1	-				169	
	9-AA	80	-					528
	2-AA	0.5	+				191	
		1	+	720				
		2	+		202			206
10		+			352			

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: アジ化ナトリウム

2-NF: ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、2-NF、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 _{uvrA}	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	138	14	18	16	6	
被験物質	15.4	-	142	9	21	17	9	
	46.3	-	145	8	23	13	8	
	139	-	135	10	17	14	5	
	417	-	132	12	21	16 ^T	2	
	1250	-	105 ^{T,C}	8 ^{T,C}	14 ^{T,C}	17 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
対照(DMSO)	-	+	149	9	20	21	10	
被験物質	61.7	+	135	13	18	21	10	
	185	+	139	8	29	21	8	
	556	+	139	11	20	22	7	
	1670	+	110 ^C	7 ^C	17 ^C	17 ^C	5 ^C	
	5000	+	109 ^{T,C}	5 ^{T,C}	16 ^{T,C}	14 ^{T,C}	2 ^{T,C}	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	595	/	/	/	/
		0.02	-	/	/	374	/	/
	NaN ₃	0.5	-	/	254	/	/	/
	2-NF	1	-	/	/	/	159	/
	2-AA	80	-	/	/	/	/	561
		0.5	+	/	/	/	190	/
		1	+	763	/	/	/	/
		2	+	/	181	/	/	147
	10	+	/	/	249	/	/	

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: アジ化ナトリウム

2-NF: ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、2-NF、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

7) 代謝物

(Q)の細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料No.96)

試験機関 :

報告書作成年: 2004 年[GLP 対応]

被験物質 : 代謝物 (Q)

純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下および非存在下でプレインキュベーション法によって変異原性を検定した。
被験物質はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、用量設定試験では 1.22 ~ 5000 μ g/プレートの範囲の 7 用量、本試験では 61.7~5000 μ g/プレートの範囲の 5 用量で実施した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を次表(次頁以降)に示した。用量設定試験および本試験のいずれにおいても、被験物質は S9 Mix の有無にかかわらず、陰性対照と比較して復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、アジ化ナトリウム(NaN_3)、ニトロフルオレン(2-NF)、9-アミノアクリジン(9-AA)および 2-アミノアントラセン(2-AA)ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、代謝物 (Q)は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を示さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

用量設定試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	125	12	18	17	5	
被験物質	1.22	-	136	7	14	18	3	
	4.88	-	135	7	18	15	5	
	19.5	-	145	9	17	16	4	
	78.1	-	143	11	21	15	5	
	313	-	142	10	15	13	6	
	1250	-	136	6	20	14	3	
	5000	-	64 ^{T,C}	2 ^{T,C}	15 ^{T,C}	7 ^{T,C}	3 ^{T,C}	
対照(DMSO)	-	+	130	11	18	24	9	
被験物質	1.22	+	140	7	19	24	7	
	4.88	+	130	11	17	16	5	
	19.5	+	135	8	24	20	6	
	78.1	+	128	10	14	21	4	
	313	+	137	14	17	22	6	
	1250	+	125	9	20	19	4	
	5000	+	73 ^{T,C}	8 ^{T,C}	8 ^{T,C}	12 ^{T,C}	3 ^{T,C}	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	585				
		0.02	-			369		
	NaN ₃	0.5	-		257			
	2-NF	1	-				196	
	9-AA	80	-					486
	2-AA	0.5	+				208	
		1	+	716				
		2	+		264			224
10		+			325			

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: アジ化ナトリウム

2-NF: ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、2-NF、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

本試験の結果表

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	用量 (μg /プレート)	S-9Mixの有 無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	148	8	19	16	7	
被験物質	61.7	-	132	7	18	18	6	
	185	-	135	8	17	18	3	
	556	-	127	7	15	17	5	
	1670	-	125 ^T	5 ^T	16 ^T	8 ^T	4 ^T	
	5000	-	78 ^{T,C}	3 ^{T,C}	12 ^{T,C}	6 ^{T,C}	2 ^{T,C}	
対照(DMSO)	-	+	142	8	15	26	9	
被験物質	61.7	+	145	6	18	22	9	
	185	+	135	8	13	21	4	
	556	+	117	8	16	22	8	
	1670	+	135 ^T	5 ^T	19 ^T	22 ^T	5 ^T	
	5000	+	80 ^{T,C}	6 ^{T,C}	11 ^{T,C}	15 ^{T,C}	4 ^{T,C}	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	-	543	/	/	/	/
		0.02	-	/	/	383	/	/
	NaN ₃	0.5	-	/	300	/	/	/
	2-NF	1	-	/	/	/	176	/
	9-AA	80	-	/	/	/	/	474
	2-AA	0.5	+	/	/	/	207	/
		1	+	734	/	/	/	/
		2	+	/	235	/	/	209
10		+	/	/	295	/	/	

T : 生育阻害、C : 結晶析出

注) AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN₃: アジ化ナトリウム

2-NF: ニトロフルオレン

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2、2-NF、9-AA および 2-AA は DMSO に、NaN₃ は蒸留水に溶解して使用した。

8) 原体混在物 の復帰変異試験

(資料 No.20)

試験機関:

報告書作成年: 1982 年

被験物質 : 原体混在物

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 株)およびトリプトファン要求性の大腸菌(WP2*hcr* 株)を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体は DMSO に溶解した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの変異株においても対照群と比べ復帰変異コロニー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 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)、N-エチル-N'-ニト-N-ニトロソグアニジン(ENNG)、9-アミノアクリジン塩酸塩(9-AA)および 2-ニトロフルオレン(2-NF)では S-9Mix の非存在下において、2-アミノアントラセン(2-AA)では S-9Mix の存在下において、対照群と比較して復帰コロニー数の増加が認められた。

結 論 : 以上の結果から 復帰変異誘発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日本農薬株式会社にある。

化合物	濃度 (μg /プレート)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー/プレート							
			塩基対置換型			フレームシフト型				
			TA100	TA1535	WP2 hcr	TA98	TA1537	TA1538		
溶媒対照 (DMSO)		-	146	11	12	46	14	38		
			158	12	16	52	11	48		
	5	-	118	12	8	33	9	42		
			107	6	7	32	7	35		
	10	-	108	8	9	40	5	31		
			122	8	13	26	10	30		
	50	-	121	7	5	33	6	38		
			125	7	11	29	8	41		
	100	-	111	17	9	11	10	49		
			104	10	11	25	6	34		
500	-	107	7	5	34	7	54			
		90	8	9	32	8	56			
1000	-	89	7	6	23	15	36			
		108	9	8	35	12	52			
5000	-	100	8	12	27	10	39			
		98	9	12	28	5	47			
10000	-	53*	8	6	24	11*	0*			
		97*	11	6	15	14*	4*			
溶媒対照 (DMSO)		+	134	8	11	60	30	56		
			148	8	12	48	30	56		
	5	+	115	4	12	65	18	28		
			117	11	13	56	38	44		
	10	+	98	7	13	62	21	32		
			136	12	11	60	30	29		
	50	+	96	9	13	57	27	73		
			134	11	9	37	34	44		
	100	+	89	7	16	38	30	81		
			95	13	17	39	23	53		
500	+	131	7	14	78	23	59			
		116	7	17	38	25	56			
1000	+	122	9	13	54	22	28			
		109	5	10	66	25	22			
5000	+	107	6	10	58	26	58			
		124	10	13	56	19	61			
10000	+	55*	2	9	45	21	40			
		58*	6	9	48	14	32			
陽性 対照	S-9Mixを必要 としないもの	名称		AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	2-NF	
		μg /プレート		0.01	5	0.04	0.1	80	2	
		コロニー数/プレート		542	>3000	1710	110	376	567	
				464	>3000	1521	110	194	559	
	S9Mix を必要 とする もの	S9Mix の有無	名称		2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
			μg /プレート		2	2	40	2	2	0.5
		+	コロニー数/プレート		521	18	36	620	45	84
					488	24	38	539	48	53
		-	コロニー数/プレート		154	12	-	45	-	54
					174	11	-	60	-	36

* : 菌の生育阻害がみられた。