

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) ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-24)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1991年 (試験No.891329)

検体の純度 : %

供試動物 : Russian (Chbb:HM)種妊娠ウサギ、3か月齢、1群19匹  
体重2.4~2.5kg

投与期間 : 妊娠7日から19日までの13日間  
(1990年6月4日投与開始~1990年6月26日屠殺開始)

投与方法 : 検体をコーンスターチ水溶液に懸濁し、0、5、30、150および400 mg/kgの投与量で妊娠7日目から19日目までの13日間、毎日1回経口投与した。投与液量は4mL/kgとした。なお、対照群にはコーンスターチ水溶液のみを同様に投与した。人工授精した日を妊娠0日とした。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態、生死および流産について毎日観察し、体重を毎日測定した。摂餌量は妊娠4、7、12、16、20、24および29日に測定した。妊娠29日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施すると共に、黄体数、着床数、妊娠子宮重量、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎児 ; 体重を測定し、性別を判定した。死亡胎児を含めた全胎児について外表検査を実施した後、全生存胎児について内臓および骨格検査を実施し、奇形、異常および変異を調べた。

結果 : 概要を表1-1および1-2に示す。

[親動物]

400 mg/kg群では、検体投与期間前半に体重増加量が有意な低値を示し、投与期間中の体重増加量も同様に低値であった。投与終了後の体重増加量は対照群と同等であった。また、摂餌量には統計学的有意差はなかったが、投与期間中の摂餌

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。

量は軽度の低値であった。これらは、投与の影響と考えられた。

死亡例はなく、一般状態および肉眼的病理所見に検体投与の影響はなかった。また、妊娠29日の母動物体重から妊娠子宮重量を除いた正味の体重、妊娠子宮重量、着床所見に対照群との間で差がなく、流産もみられなかった。

#### [胎児動物]

いずれの投与群においても胎児体重に検体投与の影響はなかった。

外表異常および内臓異常に検体投与の影響は認められなかった。

骨格異常の検査では、400 mg/kg群の胎児1例に肋骨癒合が観察され、異常として、150 mg/kg群を除く投与群あるいは対照群で胸骨分節癒合、胸骨分節非対称、尾椎椎体癒合などが認められた。骨格変異では、全群に第5胸骨分節の骨化不全あるいは未骨化、尾椎椎体の骨化不全あるいは未骨化、第1中手骨の骨化不全等が認められた。これらの認められた奇形、異常および変異所見には、用量に依存した変化がみられず、各投与群と対照群の間で統計学的有差も認められなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与した場合の親動物に対する影響として、400 mg/kg群で体重増加抑制および摂餌量の軽度低下が認められた。胎児には投与による影響はなかった。

従って、親動物における無毒性量は150 mg/kg/日、胎児動物における無毒性量は400 mg/kgであった。最高投与量の400 mg/kg/日でも胎児に対して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1-1. 結果の概要

投与量(mg/kg/日)		0	5	30	150	400		
1群当たりの動物数		19	19	19	19	19		
親動物	死亡率 <sup>f</sup>	0	0	0	0	0		
	一般状態	検体投与に関連した異常所見なし						
	体重増加量(g)	妊娠 0日~7日	20	19	18	22	27	
		妊娠 7日~13日	-9	8	-5	-2	-56↓↓	
		妊娠 13日~19日	40	36	44	44	17	
		妊娠 7日~19日	31	44	39	42	-38↓↓	
		妊娠 19日~29日	127	130	129	146	172	
		妊娠 0日~29日	177	193	186	209	161	
	a) 摂餌量	妊娠 7日~12日	100	115	108	96	66	
		妊娠 12日~16日	100	119	122	108	71	
		妊娠 16日~20日	100	117	107	101	83	
		妊娠 20日~24日	100	96	94	107	113	
		妊娠 24日~29日	100	90	94	104	112	
	動物	妊娠子宮重量(g)	305	316	321	315	329	
		正味の体重(g) <sup>b)</sup>	2342	2316	2321	2322	2295	
		肉眼的病理検査	検体投与に関連した異常所見なし					
		妊娠数 (%)	17/19 (89.5)	19/19 (100)	18/19 (94.7)	18/19 (94.7)	18/19 (94.7)	
	流産数 (%)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/19 (0)	0/19 (0)		
	全胚吸収母動物数 <sup>f</sup>	0	1	0	0	0		
	生存胎児を持つ母動物数 <sup>f</sup>	17	18	18	18	18		
着床所見/腹	黄体数 <sup>d</sup>	8.3	8.2	8.6	8.8	9.0		
	着床数 <sup>d</sup>	6.4	6.5	6.7	6.3	6.8		
	着床前胚損失率 <sup>u</sup>	23.5	21.7	23.6	28.2	24.1		
	着床後胚損失率 <sup>u</sup>	13.9	17.4	15.6	6.6	10.1		
	早期吸収胚数 <sup>d</sup>	0.7	1.1	0.7	0.4	0.6		
	後期吸収胚数 <sup>d</sup>	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1		
	生存胎児数 <sup>d</sup>	5.5	5.3	5.9	5.9	6.2		
	死亡胎児数 <sup>d</sup>	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0		
胎児動物	性比 <sup>f</sup> (雄%)	51.1	41.6	47.2	48.1	45.0		
	体重 (g)	雄	39.5	40.1	39.5	38.2	37.3	
		雌	38.9	40.1	38.7	38.4	37.8	
	外表異常	検査胎児数		94	101	107	106	111
		奇形	無頭体	0	0	1	0	0
			頭蓋裂	0	0	0	0	1
			口蓋裂	0	0	0	0	1
			開眼	0	0	0	0	1
			臍ヘルニア	0	1	0	0	0
			胎児発生率 (%)	0/94 (0)	1/101 (1.0)	1/107 (0.9)	0/106 (0)	1/111 (0.9)
異常		腹発生率 (%)	0/17 (0)	1/18 (5.6)	1/18 (5.6)	0/18 (0)	1/18 (5.6)	
		手根骨関節過弯曲	0	0	0	1	3	
		胎児発生率 (%)	0/94 (0)	0/101 (0)	0/107 (0)	1/106 (0.9)	3/111 (2.7)	
	腹発生率 (%)	0/17 (0)	0/18 (0)	0/18 (0)	1/18 (5.6)	2/18 (11.1)		

a: 摂餌量は対照群に対する変動率で示した

b: 妊娠21日の母動物体重から妊娠子宮重量を引いた値

統計解析: 体重、体重増加量、摂餌量はDunnettの検定 ↓: p<0.05、↓↓: p<0.01

妊娠率、性比、外表および内臓異常の発生頻度は、 $\chi^2$ 検定+ Fisherの正確確率検定

d: Dunnettの検定、u: kruskal-Wallis+Mann-Whitney U検定、f:  $\chi^2$ 検定+ Fisherの正確確率検定

表1-2. 結果の概要

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。

投与量(mg/kg/日)		0	5	30	150	400	
1群当たりの動物数		19	19	19	19	19	
内臓異常	検査胎児数	94	101	106	106	111	
	奇形	外水頭	1	0	0	0	1
		内水頭	0	0	1	0	0
		腎臓形成不全	0	0	0	0	1
		尿管形成不全	0	0	0	0	1
	胎児発生率 (%)	1/94 (1.1)	0/101 (0)	1/106 (0.9)	0/106 (0)	2/111 (1.8)	
	腹発生率 (%)	1/17 (5.9)	0/18 (0)	1/18 (5.6)	0/18 (0)	2/18 (11.1)	
	骨格異常	検査胎児数	94	101	106	106	111
		助骨癒合	0	0	0	0	1
		胎児発生率 (%)	0/94 (0)	0/101 (0)	0/106 (0)	0/106 (0)	1/111 (0.9)
		腹発生率 (%)	0/17 (0)	0/18 (0)	0/18 (0)	0/18 (0)	1/18 (5.6)
	異常	検査胎児数	94	101	106	106	111
		第1.2胸骨分節癒合	0	0	1	0	0
		第2.3胸骨分節癒合	1	1	2	0	1
		第2 胸骨分節非対称	1	2	0	0	1
		第3.4胸骨分節癒合	5	2	3	0	5
		第3 胸骨分節非対称	1	2	0	0	1
		第4.5胸骨分節癒合	4	1	2	0	5
		第4 胸骨分節非対称	3	3	1	0	2
第5 胸骨分節非対称		2	1	0	0	2	
尾椎椎体癒合		0	0	2	0	2	
尾椎椎体非対称		0	0	2	0	0	
尾椎椎体二分	0	0	1	0	0		
胎児発生率 (%)	5/94 (5.3)	4/101 (4.0)	6/106 (5.7)	0/106 (0)	9/111 (8.1)		
腹発生率 (%)	4/17 (23.5)	4/18 (22.2)	5/18 (27.8)	0/18 (0)	7/18 (38.9)		
変異	検査胎児数	94	101	106	106	111	
	第1胸骨分節骨化不全	0	0	0	1	0	
	第4胸骨分節骨化不全	0	1	0	0	0	
	第5胸骨分節骨化不全	45	52	51	56	59	
	第5胸骨分節未骨化	8	28	20	16	19	
	第6胸骨分節骨化不全	2	0	0	0	0	
	第1中手骨骨化不全	21	25	36	38	36	
	後肢距骨骨化不全	0	0	1	5	0	
	尾椎椎体未骨化	10	18	19	14	4	
	尾椎椎体骨化不全	26	24	20	22	19	
	過剰肋骨 (13肋骨)	5	1	1	7	15	
	第12肋骨短小	1	3	1	1	0	
	前第1指近位指骨骨化不全	15	15	26	27	12	
	前第5指中指骨骨化不全	60	42	51	48	66	
	前第5指中指骨未骨化	3	1	0	2	2	
	後第5指中指骨骨化不全	1	0	0	0	0	
胎児発生率 (%)	90/94 (95.7)	96/101 (95.0)	91/106(85.8)	98/106(92.5)	106/111(95.5)		
腹発生率 (%)	17/17 (100)	18/18 (100)	16/18 (88.9)	18/18 (100)	18/18 (100)		

統計解析：内臓および骨格異常の発生頻度； $\chi^2$ 検定+ Fisherの正確確率検定、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。

(13) 変異原性

(1) 遺伝子突然変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.T-25)

試験機関 : Ciba-Geigy スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1990年(試験 No.901084)

検体の純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、以下の濃度範囲の各5段階で実施した。試験は3連制とし、TA98株、TA100株およびWP2 uvrA株は2回、TA1535株およびTA1537株は3回実施した。

用量設定根拠 ;

本試験の濃度範囲 ;

第1回 313~5000 $\mu$ g/プレート

第2回 第1回試験で1250 $\mu$ g/プレート以上の濃度で復帰突然変異コロニー数の減少がみられたことから、78~1250 $\mu$ g/プレートで試験した。

第3回 第2回試験でTA1535株及びTA1537株が625 $\mu$ g/プレート以上の濃度で復帰突然変異コロニー数の減少がみられたことから、20~313 $\mu$ g/プレートで試験した。

試験結果 : 結果を次表に示す。

検体はS-9 mixの有無にかかわらず、試験した用量範囲でいずれの菌株においても復帰突然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 ( $\text{NaN}_3$ )、アミノアクリジン (9-AC)、4-ニトロキノリン (4-NQO)、2-アミノアントラセン (2AA)、2-ニトロフルオレン (2-NF) およびシクロホスファミド (CAP) では、全ての検定菌株で明らかな復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然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。

第1回試験結果（プレート法）

（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰突然変異コロニー数（コロニー数/プレート）				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO) <sup>#</sup>	-	-	178	6	22	23	11
検体	313		161	6	14	12*	6*
	625		151	2*	16	13*	0*
	1250		116	0*	2*	0*	0*
	2500		90*	0*	0*	0*	0*
	5000		68*	1*	0*	0*	0*
陽性対照	化合物名	NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	2-NF	9-AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.0	2.0	1.0	10.0	150.0	
	コロニー数 /プレート	848	630	226	1988	2406	
溶媒対照 (DMSO) <sup>#</sup>	-	+	173	12	17	42	17
検体	313		156	10	20	25	10*
	625		164	4	21	16	0*
	1250		128	0*	17	3*	0*
	2500		124	0*	0*	0*	0*
	5000		102*	1*	0*	0*	0*
陽性対照	化合物名	2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.5	400.0	50.0	2.5	5.0	
	コロニー数 /プレート	2106	370	1268	2685	45	

\* : 生育阻害が認められた

# : DMSO 100 $\mu\text{L}$

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

9-AC : アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

CAP : 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。

第2回試験の結果(プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰突然変異コロニー数(コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO) <sup>#</sup>	-	-	214	12	24	22	11	
検体	78		201	14	23	19	6	
	156		204	12*	20	24	6	
	313		200	11*	18	16	6	
	625		201	2*	22	16	0*	
	1250		184	1*	8*	14	0*	
陽性対照	化合物名		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	2-NF	9-AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		2.0	2.0	1.0	10.0	150.0	
	コロニー数 /プレート		698	690	305	1257	2397	
溶媒対照 (DMSO) <sup>#</sup>	-		+	195	18	26	34	22
検体	78			189	13	24	27	23
	156			191	16	20	31	15
	313	193		12	24	31	12*	
	625	189		3*	25	24	5*	
	1250	175		1*	18	22	0*	
陽性対照	化合物名	2AA		CAP	2AA	2AA	2AA	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.5		400.0	50.0	2.5	5.0	
	コロニー数 /プレート	1669		190	1241	1953	102	

\* : 生育阻害が認められた

# : DMSO 100 $\mu\text{L}$

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

4-NQO : 4-ニトロキノリン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

9-AC : アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

CAP : 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。

第3回試験の結果(プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰突然変異コロニー数 (コロニー数/プレート)		
			塩基対置換型	フレームシフト型	
			TA 1535	TA 1537	
溶媒対照 (DMSO) <sup>#</sup>	-	-	18	14	
検体	20		16	12	
	39		12	15	
	78		15	14	
	156		13	6*	
	313		7*	5*	
陽性対照	化合物名		$\text{NaN}_3$	9-AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		2.0	150.0	
	コロニー数 /プレート		1129	2469	
溶媒対照 (DMSO) <sup>#</sup>	-		+	19	34
検体	20			15	30
	39	18		26	
	78	11		26	
	156	13		26	
	313	19		16*	
陽性対照	化合物名	CAP		2AA	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	400.0		5.0	
	コロニー数 /プレート	538		132	

\* : 生育阻害が認められた

# : DMSO 100 $\mu\text{L}$

$\text{NaN}_3$  : アジ化ナトリウム

CAP : シクロホスファミド

9-AC : アミノアクリジン

2AA : 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肺由来V79細胞を用いた遺伝子突然変異原性試験

(資料No.T-26)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1990年 (試験No.901086)

検体純度 : %

試験方法 : 継代培養したチャイニーズハムスター肺線維芽細胞V79を用い、代謝活性化系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(TGr)を検定した。検体はDMSOに溶解し、第1回試験は、代謝活性化系の存在下では7.5~150 $\mu$ g/mL、非存在下では1.5~30 $\mu$ g/mLの各7濃度、第2回試験は、代謝活性化系の存在下では6.0~120 $\mu$ g/mL、非存在下では1.5~30 $\mu$ g/mLの各7濃度で実施した。試験は2連制とした。

検体の処理時間は代謝活性化系の存在下では5時間とし、非存在下では21時間とした。表現時間は5日間とし、細胞を選抜培養液(6-チオグアニン添加)で培養し、 $3 \times 10^5$ 細胞あたりの6チオグアニン耐性コロニーを計数し、突然変異出現頻度とした。

用量設定根拠 ;

判定基準 ; 処理細胞における突然変異出現頻度が溶媒対照の突然変異出現頻度の2.5倍以上で、その増加に用量相関があるか、または3.0倍以上で、播種した細胞数 $10^6$ あたりの突然変異コロニーの絶対数の差が20以上の場合、陽性と判断した。

試験結果 : 結果を表1および表2に示す。

代謝活性化系の有無にかかわらず、突然変異の出現頻度に増加は認められなかった。

一方、陽性対照のN-ニトロソジメチルアミン(DMN)およびエチルメタンサルホネート(EMS)は、溶媒対照と比較して突然変異の出現頻度に明らかな増加がみられた。

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、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で6-チオグアニン耐性突然変異誘発性はないものと判断される。

表. 試験結果

試験	S9 mix	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	突然変異 <sup>-6</sup> 出現頻度 ( $\times 10^{-6}$ )	突然変異率 <sup>a</sup>
第1回	-	溶媒対照 (DMSO)	-	< 4.00	-
		検体	1.5	< 4.00	1.00
			3.0	< 4.00	1.00
			6.0	< 4.00	1.00
			12.0	< 4.00	1.00
			18.0	< 4.00	1.00
			24.0	< 4.00	1.00
			30.0	< 4.00	1.00
	陽性対照 (EMS)	0.3 ( $\mu\text{l/mL}$ )	1057.41	264.35	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	< 4.00	-
		検体	7.5	< 4.00	1.00
			15.0	4.35	1.09
			30.0	7.28	1.82
			60.0	6.33	1.58
90.0			< 4.00	1.00	
120.0			*	*	
150.0			*	*	
陽性対照 (DMN)	1.0 ( $\mu\text{l/mL}$ )	214.79	53.70		
第2回	-	溶媒対照 (DMSO)	-	< 4.00	-
		検体	1.5	< 4.00	1.00
			3.0	5.44	1.36
			6.0	4.36	1.09
			12.0	< 4.00	1.00
			18.0	7.34	1.83
			24.0	6.74	1.69
			30.0	15.50	3.88
	陽性対照 (EMS)	0.3 ( $\mu\text{l/mL}$ )	930.35	232.59	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	< 4.00	-
		検体	6.0	4.34	1.08
			12.0	< 4.00	1.00
			24.0	< 4.00	1.00
			48.0	6.71	1.68
72.0			< 4.00	1.00	
96.0			< 4.00	1.00	
120.0			*	*	
陽性対照 (DMN)	1.0 ( $\mu\text{l/mL}$ )	123.25	30.81		

\* : 細胞毒性がみられた  
a : それぞれの溶媒対照に対する比  
DMN : N-ニトロソジメチルアミン  
EMS : エチルメタンサルホネート

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

(2) 染色体異常誘発性

1) チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料No.T-27)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1991年(試験No.901085)

検体純度 : %

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞(ATCC CCL61)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における染色体異常誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

代謝活性化系の非存在下では、6.25、12.5および25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で18時間(第1回試験)または3.13、6.25および12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で42時間(第3回試験)インキュベーションし、代謝活性化系の存在下では6.25、12.5および25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で3時間処理後さらに15時間インキュベーション後(第2回試験)、または12.5、25.0および50.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で3時間処理後さらに39時間インキュベーション後(第4回試験)標本作製し、染色体異常を観察した。

[用量設定試験] :

観察は、検体処理群および溶媒対照群では200個、陽性対照群では50個の分裂中期像について行った。

以下の基準に従い、陽性判定を行った。

- 1) 溶媒対照群と比較して、特異的染色体異常数が顕著に増加した場合、または、切断および断片の様な他の特異的染色体異常数が高値であるとともに交換の数が増加した場合
- 2) 染色体異常を有する細胞数の増加に用量相関性がみられた場合

試験結果 : 結果を表1および表2に示す。

検体はS-9 mixの有無にかかわらず、試験したいずれの用量においても、染色体異常の出現頻度に陰性対照および溶媒対照と比較して統計学的有意な増加が認められなかった。

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

一方、陽性対照のシクロホスファミドでは代謝活性化系の存在下で、マイトマイシンCでは非存在下で、染色体異常を有する細胞数に統計学的有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

表1. CHO細胞を用いたin vitro染色体異常誘発性試験（第1回試験および第2回試験の結果）

S-9 mix	処理時間	薬物	濃度 (µg/mL)	観察細胞数	染色体異常数														異常を有する細胞率(%a)	判定			
					染色分体型				同位染色体型				その他										
					TG	TB	TD	OR	CF	IG	IB	ID	D	R	IF	AD	PU	合計					
-	18h	溶媒対照 (DMSO)		200	3	2										1			3	1.5			
				200	9	3	2					2	1	6						14	5.5		
		検体	6.25	200	4												2			2	1.0	陰性	
				200	10	3		2				4		5						14	7.0		
		陽性対照 (MC)	0.2	200	2												2			2	1.0	陰性	
				200	8	3					1	1		4						9	4.0		
		溶媒対照 (DMSO)		200	7							1						3			3	1.5	陰性
				200	6	4		1						2	3					10	5.0		
		+	3h (15h)b)	陽性対照 (MC)	0.2	50	6	7		8	1		2					6			25	42.0	陽性
						50	4	6		6	2			1		1						16	28.0
溶媒対照 (DMSO)				200	6							1								0	0		
				200	4									4	1	3				11	5.5		
検体	6.25			200	3						1							2	1	2	5	2.5	陰性
				200	4																1	0.5	陰性
陽性対照 (CPA)	40.0			200	8	3		1			2						3			8	4.0		
				200	8																0	0	陰性
陽性対照 (CPA)				200	4	1		2				2	2					3			10	5.0	陰性
				50		10		4	2	3	3										20	32.0	陽性
				50	8	6		3	3							4			17	26.0			

上段の数値は1回目の試験結果、下段の数値は2回目確認試験の結果

TG: 染色分体型ギャップ、IG: 同位染色体型ギャップ、TB: 染色分体型切断、TD: 染色分体型欠失、ID: 同位染色体型欠失、OR: 染色分体型交換、D: 二動原体/多動原体、R: 環、AD: 無動原体、CF: 染色分体型フラグメント、IF: 同位染色体型フラグメント、PU: 細粉化

MC: マイトマイシン-C、CPA: シクロホスファミド

a): ギャップ及び細粉を除く

b): 回復時間



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

2) マウス骨髄細胞を用いた小核試験

(資料No.T-28)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1990年(試験 No.901082)

検体純度 : %

試験動物 : Tif:MAGfマウス、体重範囲 ; 雄22~33g、雌21~32g

1群雌雄各8匹

試験方法 : 検体を0.5%CMCに懸濁し、第1回試験では5000 mg/kgの投与用量で雌雄各8匹に1回強制経口投与し、投与後16、24および48時間に屠殺した。各動物から大腿骨の骨髄を採取して塗抹標本を作製し、May-Grunwald/Giemsa染色を施した。

第2回試験では1250、2500および5000 mg/kgの用量で雌雄各8匹に1回強制経口投与し、投与後24時間で同様に屠殺し、骨髄塗抹標本を作製した。

成熟赤血球と多染性赤血球が最も明瞭に識別できる各群雌雄動物各5匹から作製した標本を選び、各動物5000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する赤血球の出現頻度を検査した。また、各動物の赤血球1000個を観察し、多染性赤血球と正染性赤血球の比を算出した。

用量設定根拠 ;

結 果 : 結果の概要を次頁の表に示す。

第1回目の試験では、検体を5000 mg/kgの用量で投与しても、いずれの標本採取時期においても溶媒対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

第2回目の試験では、いずれの投与用量においても小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照のシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下で、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

表1. 第1回試験

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	多染性赤血球数 <sup>#</sup>	P/N比 (PCE/NCE)	小核を有する多染性赤血球率 (%)
投与後 16時間	溶媒対照 (0.5%CMC)	-	雄	5	544	1.2	0.04
			雌	5	611	1.6	0.06
	検体	5000	雄	5	365	0.6	0.02
			雌	5	552	1.2	0.00
投与後 24時間	溶媒対照 (0.5%CMC)	-	雄	5	573	1.3	0.00
			雌	5	698	2.3	0.00
	検体	5000	雄	5	506	1.0	0.02
			雌	5	721	2.6	0.02
	陽性対照 (CP)	64	雄	5	465	0.9	1.24
			雌	5	637	1.8	0.92
投与後 48時間	溶媒対照 (0.5%CMC)	-	雄	5	445	0.8	0.02
			雌	5	669	2.0	0.00
	検体	5000	雄	5	429	0.8	0.02
			雌	5	717	2.5	0.08

統計解析：カイ二乗検定 (p<0.05) で有意差なし

CP：シクロホスファミド

PCE：多染性赤血球、 NCE：正染性赤血球

#：赤血球1000個中の多染性赤血球数

表2. 第2回試験

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	多染性赤血球数 <sup>#</sup>	P/N比 (PCE/NCE)	小核を有する多染性赤血球率 (%)
投与後 24時間	溶媒対照 (0.5%CMC)	-	雄	5	459	0.8	0.00
			雌	5	540	1.2	0.02
	検体	1250	雄	5	454	0.8	0.04
			雌	5	505	1.0	0.00
			雄	5	473	0.9	0.02
			雌	5	495	1.0	0.08
	5000	雄	5	471	0.9	0.02	
		雌	5	503	1.0	0.04	
	陽性対照 (CP)	64	雄	5	457	0.8	0.78
			雌	5	497	1.0	0.82

統計解析：カイ二乗検定 (p<0.05) で有意差なし

CP：シクロホスファミド

PCE：多染性赤血球、 NCE：正染性赤血球

#：赤血球1000個中の多染性赤血球数



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) DNA損傷誘発性

ラット肝細胞を用いた不定期DNA合成 (UDS) 試験 (資料No.T-29)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1991年(試験 No.901083)

検体純度: %

試験方法: Sprague-Dawley雄ラット (Tif:RAIf) から分離した肝細胞を用い、直接法によってDNA損傷の誘発性をオートラジオグラフィで検定した。

分離肝細胞に検体および溶媒を添加し、4~5時間後に培地を交換し、<sup>3</sup>H-チミジン<sup>3</sup>を添加して16~18時間培養した。

1群3枚のスライドから合計150個の核(細胞50個/スライド)を検査し、核上粒子数および細胞質中の粒子数を計数し、DNA損傷による不定期DNA合成(<sup>3</sup>H-チンジンの取込み)の誘導を評価した。

検体はDMSOに溶解させた。

陽性対照として2-AAFを用いた。

用量設定根拠:

判定基準: 核上粒子数の平均値および正味核上粒子数平均値に、溶媒対照と比較して有意差があり、正味核上粒子数平均値が2.0以上の場合、あるいは、核上総粒子数および正味核上粒子数に対する修復核の割合に、溶媒対照と比較して有意差がある場合を陽性と判定した。

結果: 結果を次頁の表に示した。

[本試験]:

核上平均粒子数は、20および40 $\mu$ g/mLで溶媒対照と比較して、有意差が認められた。正味核上粒子数では、80 $\mu$ g/mLで溶媒対照と比較して有意差が認められた。

一方、陽性対照では、核上粒子数および正味核上粒子数とも顕著な増加がみられた。

[確認試験]:

核上平均粒子数では、6.66および80 $\mu$ g/mLで溶媒対照と比較して、有意差が認められた。正味核上粒子数では、溶媒対照と比較して有意差は認められな

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

かった。

一方、陽性対照では、核上平均粒子数、正味核上粒子数とも顕著な増加がみられた。

本試験および確認試験で散発的に統計学的有意差が認められたが、用量依存性がなく、再現性もみられなかった。また、背景データの範囲内の値であった。

[本試験]

薬物	濃度 (μg/mL)	核上平均粒子数	細胞質中平均粒子数	正味核上粒子数 <sup>b</sup>	修復細胞率 <sup>c</sup>
溶媒対照 (DMSO)	—	1.78	2.05	- 0.27 ± 1.63	0.31
検体	0.74	2.64	2.26	0.38 ± 1.89	0.51
	2.22	2.49	2.04	0.46 ± 1.90	0.47
	6.66	2.68	2.51	0.17 ± 1.86	0.44
	20	3.01	2.40	0.60 ± 1.92	0.53
	40	2.95	2.44	0.51 ± 1.90	0.53
	80	2.75	1.99	0.75** ± 1.56	0.49
陽性対照 (2-AAF) <sup>a</sup>	45μM	21.25	3.57	17.68 ± 7.15	-

統計解析：Dunnettのt検定、\*\*：p<0.01.

a：2-AAF：2-アセトアミノフルオレン、 b：核上粒子数 - 細胞質中粒子数

c：正味核上粒子数に対する修復核の割合

[確認試験]

薬物	濃度 (μg/mL)	核上平均粒子数	細胞質中平均粒子数	正味粒子数 <sup>b</sup>	修復細胞率 <sup>c</sup>
溶媒対照 (DMSO)	—	1.83	1.62	0.21 ± 1.35	0.10
検体	0.74	2.84	2.34	0.50 ± 1.91	0.38
	2.22	2.61	2.26	0.35 ± 1.83	0.38
	6.66	3.01**	2.10	0.91 ± 1.80	0.46
	20	2.89	2.32	0.56 ± 1.99	0.40
	40	2.77	2.24	0.53 ± 1.99	0.35
	80	3.01**	2.57	0.43 ± 2.02	0.47
陽性対照 (2-AAF) <sup>a</sup>	45μM	15.17	3.42	11.75 ± 5.53	-

統計解析：Dunnettのt検定、\*\*：p<0.01.

a：2-AAF：2-アセトアミノフルオレン、 b：核上粒子数 - 細胞質中粒子数

c：正味核上粒子数に対する修復核の割合

[背景データ]

薬物	濃度 (μg/mL)	平均粒子数/核	正味粒子数
溶媒対照	—	0.89 ~ 6.95	-0.26 ~ 1.24
陽性対照(2-AAF)	45μM	11.41 ~ 33.72	9.18 ~ 28.91

2-AAF：2-アセトアミノフルオレン

以上の結果から、検体は本条件下において、DNA損傷を誘発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。

(14) 生体機能影響

シプロジニルにおける一般薬理試験

(資料No.T-30)

試験機関 : (株)三菱化学安全科学研究所

報告書作成年 : 1995年

検体の純度 : %

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状

供試動物 : ICR マウス、5週齢、体重 雄 27.5~32.7g、1群雄3匹

投与方法 : 検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、150、500、1500および5000 mg/kgを経口投与した。投与0.5、1、2、4、6 および24時間後にIrwinの多次元観察法に準じて一般症状を観察した。投与2、3、4および7日後まで毒性症状および死亡の有無を観察した。

用量設定根拠 ;

結 果 : 下表に結果を示す。

投与量(mg/kg)	結 果
150	影響なし
500	影響なし
1500	投与1時間後より自発運動の軽度な低下および瞳孔の軽度な散大、投与2時間後に眼瞼裂の軽度な狭小が認められたが、投与6時間後には全て回復した
5000	投与当日に1500mg/kg投与群で認められた症状に加えて反応性の軽度な低下、体姿勢および四肢の位置の軽度な異常並びに立毛が認められたが、投与24時間後には全て回復した

② マウスにおける睡眠延長作用

供試動物 : ICRマウス、5週齢、体重 雄 25.6~31.0g、1群雄8匹

投与方法 : 検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500および5000mg/kgを経口投与した。投与1時間後にヘキソバルビタール80 mg/kgを腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

用量設定根拠 ;

結 果 : 下表に結果を示す。

投与量(mg/kg)	結 果
500	影響なし
1500	対照群と比較して1.7倍の有意な睡眠時間の延長
5000	対照群と比較して1.8倍の有意な睡眠時間の延長

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 マウスにおける痙攣誘発作用(電撃痙攣)

供試動物：ICR マウス、5週齢、体重雄 25.7~31.3g、1群雄10匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500および5000mg/kgを経口投与した。投与1時間後、角膜に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、強直性伸展および間代性の各痙攣並びに昏睡の発現の有無を観察した。

陽性対照群動物には電気刺激を与える15分前に、ペンチレンテトラゾール40 mg/kgを皮下投与した。

用量設定根拠；

結果：下表に結果を示す。

投与量(mg/kg)	結果
シプロジニル	500 影響なし
	1500 影響なし
	5000 影響なし
陽性対照： ペンチレンテトラゾール	40 6/10例に強直性屈曲、強直性伸展および間代性の痙攣並びに昏睡が発現した

④ ラットにおける正常体温に対する作用

供試動物：Wistarラット、5週齢、体重雄 138~168g、1群雄6匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500、5000mg/kgを経口投与した。投与1、2および4時間後に直腸温を測定した。

用量設定根拠；

結果：いずれの用量においても体温に対する影響は認められなかった。

2) 循環器系に対する作用

無麻酔ラットの血圧および心拍数に対する作用

供試動物：Wistarラット、7週齢、体重264~298g、1群雄6匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500、5000mg/kgを経口投与した。投与1、2および4時間後に収縮期血圧および心拍数を測定した。

用量設定根拠；

結果：下表に結果を示す。

投与量(mg/kg)	結果
500	血圧および心拍数に影響なし
1500	血圧および心拍数に影響なし
5000	投与1時間後に心拍数の有意な減少

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

### 3) 自律神経系に対する作用

モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：Hartley系モルモット、6週齢、体重雄 419~425g、1群雄4匹

投与方法：モルモットの回腸を摘出し、栄養液中に0.5gの負荷をかけ懸垂し、等張性張力トランスデューサを介してレコーダーに記録した。収縮薬としてアセチルコリン( $3 \times 10^{-6}$ M)、ヒスタミン( $3 \times 10^{-6}$ M)および塩化バリウム( $3 \times 10^{-3}$ M)を用い、各収縮反応に対する検体の影響を検討した。検体はエタノールに溶解させ、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、および $10^{-5}$ g/mLの3濃度を適用した。

用量設定根拠；

結果：下表に結果を示す。

濃度 (g/mL)	アセチルコリン ( $3 \times 10^{-6}$ M)	ヒスタミン ( $3 \times 10^{-6}$ M)	塩化バリウム ( $3 \times 10^{-3}$ M)
$1 \times 10^{-7}$	投与による影響なし	収縮反応に影響なし	収縮反応に影響なし
$1 \times 10^{-6}$	投与による影響なし	収縮反応に影響なし	収縮反応に影響なし
$1 \times 10^{-5}$	25.4%の収縮制御	19.7%の収縮制御	16.3%の収縮制御

### 4) 消化器系に対する作用

マウスの腸管輸送能に対する作用

供試動物：ICRマウス、5週齢、体重雄 20.5~26.3g、1群雄8匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500および5000mg/kgの用量で一夜絶食させたマウスに経口投与した。投与1時間後に5%アラビアゴム水溶液5%となるよう懸濁した炭末液を経口投与した。その30分後に頸椎脱臼によりマウスを致死させ、全胃腸管を摘出した。腸管輸送能は十二指腸起始部からの小腸全長と、炭末到達先端までの長さを測定し、小腸全長に対する炭末最先進部の移行率を算出することにより求めた。

用量設定根拠；

結果：いずれの用量においても腸管輸送能に対する影響は認められなかった。

### 5) 骨格筋に対する作用

マウスの懸垂動作に対する作用

供試動物：ICRマウス、5週齢、体重雄 28.1~34.4g、1群雄8匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与1、2および4時間後に測定して筋弛緩作用の有無を検討した。

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。

用量設定根拠；

結 果：いずれの用量においても筋弛緩に対する影響は認められなかった。

## 6) 血液に対する作用

### ① ラットにおける血液凝固に対する作用

供試動物：Wistarラット、5週齢、体重雄 150~170g、1群雄6匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500および5000 mg/kgの用量で経口投与した。投与1時間後にペントバルビタールナトリウム(50mg/kg)麻酔下で後大静脈から採血し、その血漿を用いて、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

用量設定根拠；

結 果：いずれの用量においても血液凝固能に対する影響は認められなかった。

### ② 溶血作用

供試動物：Wistarラット、5週齢、体重雄 150~170g、1群雄6匹

投与方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0、500、1500および5000mg/kgの用量で経口投与した。投与1時間後にペントバルビタールナトリウム(50mg/kg)麻酔下で後大静脈から採血し、その血漿について、分光光度計を用いて波長540nmにおける吸光度を測定した。

用量設定根拠；

結 果：いずれの用量においても溶血に対する影響は認められなかった。

以上の結果より、検体は、無麻酔動物を用いた生体機能に対して1500 mg/kg以上の用量で薬理作用が認められた。*in vitro* 試験における薬理作用の発現濃度は $1 \times 10^{-5}$  g/mL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シンジェンタジャパン株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (供試動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 Irwinの多次 元観察法 (マウス)	経口 (トラガント)	0、150、 500、1500 5000	雄 3	500	≥1500	1500 mg/kg：自発運動低下、散瞳、眼瞼裂狭小 5000 mg/kg：上記症状に加えて反応性低下、体姿勢および四肢位置の異常、立毛 全群に死亡例なし
	睡眠延長作用 (マウス)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 8	500	≥1500	睡眠時間の延長
	痙攣誘発作用 電撃 (マウス)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 10	5000	—	作用なし
	正常体温 (ラット)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 6	5000	—	作用なし
循環器系	血圧、心拍数 (ラット)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 6	1500	5000	投与1時間後に心拍数の減少
自律神経系	摘出回腸 (モルモット)	<i>in vitro</i> (エタノール)	$10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ $10^{-5}$ g/mL	雄 4	$10^{-6}$ g/mL	$10^{-5}$ g/mL	アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム収縮のいずれも制御
消化器系	腸管輸送能 (マウス)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 8	5000	—	作用なし
骨格筋	懸垂動作 (マウス)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 8	5000	—	作用なし
血液	血液凝固能 (ラット)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 6	5000	—	作用なし
	溶血性 (ラット)	経口 (トラガント)	0、500、 1500、5000	雄 6	5000	—	作用なし

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. 代謝分解物の毒性

代謝分解物について、以下の毒性試験を実施した。

代謝物 ; ラットにおける急性経口毒性試験

代謝物 ; ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

代謝物 ; ラットを用いた催奇形性試験

代謝物 ; 細菌を用いた復帰突然変異試験

代謝物 ; 遺伝子突然変異試験および *in vitro* 染色体異常試験

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来



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) 代謝物の急性経口毒性

① 代謝物のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.T-31)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawleyラット (Tif:RAIf) 、1群雌雄各5匹、体重 173~216g

観察期間 : 14日間

試験方法 : OECDガイドラインNo. 401 急性経口毒性試験

投与方法 : 検体を0.5%カルボキシメチルセルローズ/0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁し、1回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与開始前、投与後7および14日目に測定した。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 :

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後3日に消失	投与後1時間から発現 投与後3日に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状として、立毛、円背および呼吸困難が観察され、さらに雌動物に自発運動の低下がみられた。症状は3日以内に回復した。

体重および肉眼的病理検査において検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

② 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験  
(資料No.T-32)  
試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)  
[GLP 対応]  
報告書作成年 : 1994 年

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawleyラット (Tif:RAIf) 、1群雌雄各5匹、体重 181~214g

観察期間 : 14日間

投与方法 : 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

試験方法 : OECDガイドラインNo. 401 急性経口毒性試験

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与開始前、投与7日および14日目に測定した。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 :

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
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 および消失時間	投与後1時間から発現 投与3日目に消失	投与後1時間から発現 投与3日目に消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000

中毒症状として、立毛、円背および呼吸困難がみられ、さらに全動物に自発運動の低下がみられた。症状は3日以内に回復した。

体重および肉眼的病理検査では検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

③ 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-33)

試験機関 : Syngenta(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2000 年

検体の純度 : %

供試動物 : Wistar ラット (Hanlbm:WIST) 、ラット、約 7~11 週齢、1 群雌雄各 5 匹

投与時平均体重 雄 191.4g、雌 175.1g

観察期間 : 14 日間

試験方法 : OECD ガイドライン 401、EU 指令 92/69/EEC、米国 EPA OPPTS No.870.1100

および日本国農林水産省 59 農蚕第 4200 号の急性経口毒性試験(限度試験)による。

投与方法 : 予備試験の結果に基づき、2000mg/kg の用量で検体を 1 回強制経口投与した。

投与前夜絶食させた。溶媒は 0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 水溶液を用いた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与直前、投与後 7 日および 14 日に測定した。死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

結 果 :

投 与 方 法 性 別	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	症状発現なし	
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

全ての供試動物に中毒症状はみられず、体重および肉眼的病理検査に特記すべき所見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シンジェンタジャパン株式会社にある。

④ 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験  
(資料No.T-34)  
試験機関：Ciba-Geigy(スイス国)  
[GLP 対応]  
報告書作成年：1994年

検体の純度： %

供試動物：Sprague-Dawleyラット (Tif:RAIf)、1群雌雄各5匹、体重 169~212g

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁し、一夜絶食した動物に1回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

試験方法：OECDガイドラインNo. 401 急性経口毒性試験

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与開始前、投与後7および14日目に測定した。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：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1000、	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	投与後24時間以内に死亡 24時間以降の死亡なし
症状発現 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後5日に消失	投与後1時間から発現 投与後4日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	1000

投与当日に 2000mg/kg の投与群雌動物 2 例が死亡した。

生存動物については、中毒症状として立毛、円背、眼球突出および呼吸困難がみられ、さらに全動物に自発運動低下、2000mg/kg 投与の雌 1 例に振戦および失調性歩行が認められた。症状は 4~5 日以内に回復した。

体重および肉眼的病理検査では検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

⑤ 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.T-35)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1992年

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawleyラット (Tif:RAIf) 、1群雌雄各5匹、体重 181~205g

観察期間 : 14日間

試験方法 : OECDガイドラインNo. 401 急性経口毒性試験

投与方法 : 検体を0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート80水溶液に懸濁し、一夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察し、体重を投与開始直前、投与後7、14日目および死亡時に測定した。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 :

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間 および終了時間	投与当日に死亡 2日以降死亡なし	死亡例なし
症状発現 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後7日に消失	投与後1時間から発現 投与後6日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	—	2000

投与当日に雄ラット1匹が死亡した。生存動物の中毒症状として、立毛、円背および呼吸困難、さらに全動物に自発運動低下および色素涙がみられたが、6~7日以内に回復した。

体重および肉眼的病理検査には、検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

⑥ 代謝物 のラットを用いた急性経口毒性試験 (資料No.T-36)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1996年

検体の純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawleyラット (Tif:RAIf) 、1群雌雄各5匹、体重 182~246g

観察期間 : 14日間

試験方法 : OECDガイドラインNo. 401 急性経口毒性試験

投与方法 : 検体を蒸留水に溶解し、一夜絶食させた動物に単回強制経口投与した。投与液量は10mL/kgとした。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を14日間観察し、体重は投与開始前、投与後7および14日目に測定した。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 :

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後1日以内に消失	投与後1時間から発現 投与後1日以内に消失
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状として立毛および円背が認められ、症状は1日以内に回復した。体重および肉眼的病理検査には、検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

(2) 代謝物の 90 日間反復経口投与毒性

① 代謝物の

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-37)

試験機関 : RCC (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2002 年 (20013024)

検体純度 : ; %

シプロジニル ; % (比較参照)

供試動物 : Wistar ラット (HanBrl:WIST) 、入手時約 4 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与開始時の群平均体重 : 雄 247.2~256.1g、雌 170.4~180.0g

投与期間 : 90 日間(2001 年 7 月 16 日投与開始~2001 年 10 月 15-18 日投与終了)

投与方法 : 検体を 0、50、300、2000 および 8000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって摂食させた。また、比較参照としてシプロジニルを 8000 ppm の濃度で 90 日間混餌投与した。

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。

およびシプロジニル投与とも投与に関連した死亡はなかった。

一般状態の観察では、検体投与に関連する所見として、 の 8000 ppm 群の雄 7 例および雌 8 例に筋緊張の低下、雄 4 例および雌 8 例に立毛、雌 1 例に円背、雌 4 例で生殖器周囲に分泌物が観察された。

2000 ppm 群の雌 1 例にも生殖器周囲に分泌物が観察されたが、この動物のみの発生であることから投与との関連性が明らかでなかった。

50 および 300 ppm 群では検体投与に関連した所見はみられなかった。

シプロジニル 8000ppm 群の雌雄には特記すべき所見はみられなかった。

体重変化 ; 週 1 回全動物の体重を測定した。

対照群と比較した体重および体重増加量を表 1 に示す。

では、8000 ppm 群雌雄の平均体重は投与開始後 2 週から投与終了時まで統計学的有意差を伴って低値を示し、投与終了時の体重は対照群と比べて雄で 33%、雌で 22% 低かった。また体重増加量 (1~14 週) も対照群と比べて顕著な低値であった。2000 ppm 群の雄でも 4 週以降体重は有

意な低値を示し、投与終了時の体重は対照群と比較して14%低く、体重増加量（1～14週）も低値であった。同群雌では、主に投与期間の前半に体重増加抑制傾向がみられ、体重増加量（1～14週）は対照群と比べて21%低下し、有意差が認められた。

50および300 ppm群では検体投与に関連した体重および体重増加量への影響はなかった。

シプロジニル 8000 ppm群では、雌雄とも投与期間を通して体重が低値であり、投与終了時の体重は対照群と比べて雄で14%、雌で12%低く、体重増加量も対照群と比べて有意差を伴って低下した。

表 1. 主な週の体重変化および体重増加量

性 別		雄					雌				
						シプロジニル					シプロジニル
投与量 (ppm)		50	300	2000	8000	8000	50	300	2000	8000	8000
体 重	2 週	101	99	96	↓↓ 83	↓↓ 89	99	102	97	↓↓ 80	93
	4 週	100	99	↓ 91	↓↓ 78	↓↓ 88	99	102	98	↓↓ 83	↓ 90
	6 週	99	98	↓↓ 87	↓↓ 73	↓↓ 86	100	102	96	↓↓ 81	↓ 89
	8 週	99	98	↓↓ 86	↓↓ 71	↓↓ 85	99	103	97	↓↓ 80	↓ 89
	10 週	99	97	↓↓ 85	↓↓ 69	↓↓ 85	99	103	96	↓↓ 79	↓↓ 88
	12 週	98	97	↓↓ 85	↓↓ 68	↓↓ 85	99	102	96	↓↓ 78	↓↓ 87
	14 週	99	98	↓↓ 86	↓↓ 67	↓↓ 86	100	102	94	↓↓ 78	↓ 88
体重増加量 1～14 週		97	96	↓↓ 66	↓↓ 23	↓↓ 70	103	105	↓ 79	↓↓ 34	↓↓ 61

統計解析：Dunnnett 多重比較検定、↓：p<0.05 ↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの

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。

摂餌量を表 2-a および表 2-b に示す。

では、投与開始後1週の摂餌量は対照群と比較して8000 ppm群雄および雌でそれぞれ54%および65%、2000 ppm群では雄および雌でそれぞれ20%および24%低く、有意差が認められた。2週以降は対照群と同等あるいは対照群を超えたが、8000 ppm群雌雄（雄5例、雌3例）および2000 ppm群雌（1例）に餌こぼしが認められたことから、これらの群について正確な群全体の摂餌量は得られなかった。一方、餌をこぼさなかった動物について群平均摂餌量を求め、検討したところ、摂餌量は全般的に対照群より低値を示した。

シプロジニル 8000 ppm群でも1週の摂餌量は対照群と比較して雄で12%、雌では31%低く、雌の摂餌量の低値には有意差が認められた。以後、対照群と同等になったが、  
の8000 ppm群と同様に餌こぼしが認められた。餌をこぼさなかった動物の摂餌量は全般的に対照群より低かった。

食餌効率については、体重の低値を反映して  
の8000 ppm群雌雄で全投与期間に対照群より低く、雄では有意差が認められた。2000 ppm



群雄においても3および4週に有意差を伴った低下がみられた。

シプロジニル 8000 ppm 群雌雄にも投与開始後の数週間、体重の低値を反映して食餌効率が低下し、雄の1、3および4週には有意差が認められた。

表 2-a. 雄の摂餌量

性別		雄						
投与量(ppm)		50	300	2000	8000		シプロジニル 8000	
動物数		10	10	10	10	5a	10	7a
摂 餌 量	1週	104	96	↓80	↓↓46	↓↓48	88	89
	2週	103	97	92	91	88	104	104
	3週	107	104	102	135#	107	107#	106
	4週	99	95	90	110#	88	93	92
	5週	100	96	91	116#	88	94#	93
	6週	101	97	97	103#	92	104#	98
	7週	102	99	105	144#	98	109	109
	8週	98	94	97	125#	89	100	96
	9週	96	93	152	125#	84	100	100
	10週	97	94	88	101#	↓↓80	99	97
	11週	97	95	89	99	↓↓78	96	98
	12週	99	98	93	91#	↓↓77	99	100
	13週	104	98	92	93#	↓↓69	93	91

統計解析：Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 多重比較検定、↓：p<0.05 ↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

#：餌こぼしが認められた

a：餌をこぼさなかった動物を対象に求めた摂餌量を参考として示した

表 2-b. 雌の摂餌量

性別		雌							
投与量(ppm)		50	300	2000	8000		シプロジニル 8000		
動物数		10	10	10	9a	10	7a	10	4a
摂 餌 量	1週	95	98	↓↓76	↓↓75	↓↓35	↓↓38	↓↓69	↓↓64
	2週	95	98	92	89	86	↓86	106	↓↓82
	3週	107	117	120	116	105	105	160#	93
	4週	97	100	96	92	87	↓85	119#	↓↓78
	5週	95	100	98#	95	88#	↓86	119#	↓↓78
	6週	98	104	100	97	94	88	118#	↓83
	7週	98	113	115	112	112#	107	172#	95
	8週	93	105	99	93	91#	↓↓83	131	↓79
	9週	97	111	109#	99	105	99	141#	86
	10週	95	104	100	91	97	92	102#	↓81
	11週	102	109	106	97	104	98	103	81
	12週	97	105	99	92	93#	92	95#	84
	13週	97	110	101	92	93	90	101#	83

統計解析：Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 多重比較検定、↓：p<0.05 ↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

#：餌こぼしが認められた

a：餌をこぼさなかった動物を対象に求めた摂餌量を参考として示した

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)						シプロジニル
		50	300	2000	8000	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.06	17.8	131	536*	527*
	雌	3.52	22.1	140*	616*	502*

\*：餌こぼしがみられたため、これを除外した正味の摂餌量から計算した検体摂取量

飲水量；24時間の飲水量を週1回測定した。

の8000 ppm群では1週の飲水量が低値であり、対照群と比較して雄で21%、雌では有意差を伴って33%低下した。これ以後は対照群と同等であった。

2000 ppm群雌では2週、300 ppm群雌では8および12週の飲水量が有意な高値を示したが、これらは一時的な変動であったことから偶発的で投与に関連しない変化と考えられた。

2000 ppm以下の投与群雄および50 ppm群雌では、投与に関連した影響はみられなかった。

シプロジニル8000 ppm群雌雄には投与の影響はみられなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前および投与開始後は週1回、全動物を対象に以下の観察項目を検査した。

- ・ホームケージおよびアリーナ内観察（横臥、姿勢/歩行、歩行異常、活動性、痙攣、立毛、被毛の状態、排便、排尿、挙尾、常同行動、瞳孔径、麻痺、クリック反応、眼瞼閉鎖、眼球突出、腹部膨満、呼吸異常）
- ・取扱い時（取り出し易さ、取扱い易さ、筋緊張、振戦、麻痺、色素涙、鼻漏、流涎、流涙、異常発声、削瘦、脱水）
- ・感覚運動機能（接近反応、接触反応、視覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前庭感覚）
- ・瞳孔反射

詳細な状態観察所見を表3に示す。

の8000 ppm群の雌雄に筋緊張の低下および立毛が観察され、投与の影響と考えられた。

雄で立ち上がり減少、排尿および異常発声、雌で立ち上がり増加および粗毛が観察されたが、散発的な発生であることから投与に関連しない変化と考えられた。

シプロジニル8000 ppm群雌雄には投与に関連した詳細な状態の観察所見は認められなかった。

表 3. 詳細な状態観察所見

性別		雄					
投与量(ppm)							シプロジニル
		0	50	300	2000	8000	8000
検査動物数		10	10	10	10	10	10
立毛	2週	0	0	0	0	3	0
	3週	0	0	0	0	3	0
	4週	0	0	0	0	2	0
	11週	0	0	0	0	1	0
	13週	0	0	0	0	1	0
筋緊張低下	6週	0	0	0	0	3	0
	7週	0	0	0	0	6*	0
	8週	0	0	0	0	7**	0
	10週	0	0	0	0	3	0
	13週	0	0	0	0	5*	0
立ち上り減少	13週	0	0	1	0	1	0
排尿	13週	0	0	0	0	1	0
異常発声	13週	0	0	0	0	1	0
性別		雌					
投与量(ppm)							シプロジニル
		0	50	300	2000	8000	8000
検査動物数		10	10	10	10	10	10
立毛	2週	0	0	0	0	7**	0
	3週	0	0	0	0	7**	0
	4週	0	0	0	0	3	0
	7週	0	0	0	0	1	0
	8週	0	0	0	0	1	0
	9週	0	0	0	0	1	0
	11週	0	0	0	0	2	0
	12週	0	0	0	0	1	0
	13週	0	0	0	0	3	0
筋緊張低下	6週	0	0	0	0	4	0
	7週	0	0	0	0	7**	0
	8週	0	0	1	0	8**	0
	10週	0	0	0	0	1	0
常同行動	9週	1	0	0	0	0	0
粗毛	10週	0	0	1	0	0	0
立ち上り増加	13週	0	0	0	0	1	0

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）、\*:p<0.05, \*\*:p<0.01。（申請者が実施）

機能検査；投与終了時に全動物について着地開脚幅、前-後肢の握力および体温（直腸温）を測定した。

握力、着地開脚幅および体温の群平均値を表4に示す。

対照群と比較して、の8000 ppm群およびシプロジニル8000 ppm群の握力が低く、統計学的有意差が認められた。握力は体重に相関すると考えられることから、相対握力（[握力/体重]）を求め比較した。8000ppm群の相対握力は対照群と同等以上であった。このことから、握力の低下は、これらの群で体重が低値であったことに関連した影響であると考えられた。

[申請者注]：

表 4. 投与終了時の握力、着地開脚幅および体温

性別			雄					シプロジニル
投与量(ppm)			0	50	300	2000	8000	8000
握力	前肢	握力	100	101	98	88	↓83	96
		相対握力*	4.22	4.33	4.22	4.33	↑5.12	4.71
	後肢	握力	100	99	96	87	↓↓81	↓85
		相対握力*	3.35	3.39	3.29	3.44	↑4.03	3.33
着地開脚幅			100	92	93	90	80	89
体温			100	100	100	99	100	100
性別			雌					シプロジニル
投与量(ppm)			0	50	300	2000	8000	8000
握力	前肢	握力	100	99	105	101	90	96
		相対握力*	5.57	5.58	5.75	5.98	6.38	6.19
	後肢	握力	100	113	116	110	86	109
		相対握力*	3.87	4.41	4.46	4.50	4.22	4.85
着地開脚幅			100	113	104	101	75	99
体温			100	100	100	100	99	100

統計解析：Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 多重比較検定、↑：p<0.05、↓↓：p<0.01。握力、着地時脚幅および体温の数値は、変動の目安として対照群の測定値を 100 とした場合の値を表したもの

\*：相対握力＝握力(g)/体重(g)

握力に対照群との比較で顕著な差がなかった 2000ppm 群雌、50 および 300ppm 群雌雄の相対握力は計算されていなかったことから、投与群全体の変化を把握するため、申請者が対照群および全投与群の雌雄について再計算し、統計解析を実施したものを記載した。

自発運動量測定；詳細な状態観察および機能検査に続いて、供試動物を透明な試験箱(40×40×40cm)に収容し、水平運動量（総距離）、垂直運動（立ち上がり回数）および四分円中心の滞在時間を、3 分間ごとに合計 30 分間、測定した。

およびシプロジニル投与の雌雄に、投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

血液学的検査；投与終了時に舌下静脈から血液を採取し、以下の項目を検査した。赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、赤血球容積分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間 (PT、活性比表示)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

の投与では、8000 ppm 群雌でヘモグロビン量およびヘマトクリ

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。

ット値が軽度な低値であった。また、8000ppm 群および 2000 ppm 群雄でプロトロンビン活性の低値（PT 延長）、8000 ppm 群雌でリンパ球、好酸球、好塩基球、単球および大型非染色細胞数が高値であり、総白血球数も高値であった。

シプロジニル 8000 ppm 群の雌雄動物にも の 8000 ppm 群雌雄にみられた変化と類似した影響がみられた。

の 8000 ppm 群雌で RDW および HDW の高値がみられたが、赤血球関連項目に影響がないことから毒性学的意義のない変化と考えられた。また、その他にみられた統計学的有意差については、用量に依存しない変化であることから投与に関連しない変化と考えられた。

表 5. 血液学的検査

性別	雄					雌				
					シプロジニル					シプロジニル
投与量(ppm)	50	300	2000	8000	8000	50	300	2000	8000	8000
ヘモグロビン量				↓↓ 94	↓↓ 95					
ヘマトクリット値				↓↓ 92	↓ 96					
RDW									↑ 108	
HDW									↑↑ 117	
白血球数		↓↓ 73	↓ 77		↓↓ 77				↑↑ 203	↑ 136
好酸球数									↑ 194	
好酸球比		↑ 138								
好塩基球数									↑↑ 230	
好塩基球比						↑ 147				
リンパ球数		↓↓ 69	↓ 78		↓↓ 73				↑↑ 222	↑ 145
単球数		↓ 64	↓↓ 57						↑ 144	
LUC 数									↑↑ 263	
プロトロンビン活性			↓↓ 80	↓ 82	↓↓ 63					

Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 多重比較検定 ↑↓ : p<0.05, ↑↑↓ : p<0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

LUC : 大型非染色細胞

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ（GLDH）、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、コレステロール、トリグリセリド、カリウム、ナトリウム、カルシウム、塩素、無機リン

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

投与では、8000 ppm 群の雌雄に尿素の高値、8000 ppm および

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。

2000 ppm 群の雌にクレアチニンの高値、8000 ppm 群雌雄および 2000 ppm 群雄に蛋白およびグロブリンの低値と A/G 比の高値、8000 ppm 群雌にアルブミンの低値、さらに、8000 ppm 群の雌雄に ALP の高値が認められ、この群では雄 1 例および雌 5 例に  $\gamma$ -GT の高値、雄にビリルビンの高値および雌動にカリウムの高値がみられた。

シプロジニル 8000 ppm 群では雌雄にグロブリンの低値、A/G 比の高値、コレステロール、ALP および  $\gamma$ -GT の高値が認められた。

あるいはシプロジニル投与で GLDH、AST または ALT に低値がみられたが、これら低下方向への変化は毒性学的意義がないことから、投与に関連しないものと考えられた。カルシウムの変動については、用量に依存しない変化であること、また変化の程度が小さいことから投与に関連しないと考えられた。

表 6. 血液生化学的検査

性別	雄					雌				
					シプロジニル					シプロジニル
投与量(ppm)	50	300	2000	8000	8000	50	300	2000	8000	8000
グルコース										↑119
尿素				↑↑143					↑↑138	
クレアチニン								↑↑117	↑114	
総ビリルビン				↑130						
総蛋白			↓96	↓↓87					↓↓83	
アルブミン					↑↑109				↓↓89	
グロブリン			↓85	↓↓71	↓↓84				↓↓73	↓88
A/G 比			↑↑121	↑↑138	↑↑131				↑↑123	↑119
コレステロール					↑↑167					↑↑133
カリウム									↑↑116	
カルシウム				↓97		↓97		↓97	↓↓94	
AST										↓76
ALT								↓↓64		
ALP				↑↑146	↑↑127				↑↑351	↑↑232
$\gamma$ -GT#					↑↑2.41#				↑↑1.27#	↑↑1.41#
GDLH					↓55				↓20	

統計解析：Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 多重比較検定、 $\uparrow\downarrow$ ： $p<0.05$ 、 $\uparrow\uparrow\downarrow$ ： $p<0.01$ 。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

#： $\gamma$ -GT の対照群値が「0U/L」であるため、実測値で示した

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した一夜尿について以下の項目を検査した。  
色調、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、赤血球、白血球

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

投与の 8000 ppm 群雌雄に蛋白尿が認められ、また、同群雌では尿 pH が高値を示した。シプロジニル 8000 ppm 群雌雄にも同様の変化がみられ、さらに、グルコースおよびケトン体を含む尿を排泄した個体が認められた。

有意差がみられたその他の項目について、赤血球の変化は低下であり、ビリルビンの変化は血漿中の濃度との関連がないことから、毒性影響とは考えられなかった。

表 7. 尿検査

性別	雄					雌				
					シプロジニル					シプロジニル
投与量(ppm)	50	300	2000	8000	8000	50	300	2000	8000	8000
蛋白				↑150	↑150				↑265	
グルコース#					↑0.9#					
ケトン体					↑↑700					
ビリルビン									↑300	
赤血球				↓↓23						
pH									↑↑129	↑↑120

統計解析：Dunn 多重比較検定、↑↓：p<0.05, ↑↑↓↓：p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

#：対照群値が「0mmol/L」のため実測値で示した

眼科検査；投与開始前に全ての動物について、投与終了時には対照群、検体 8000ppm 群およびシプロジニル 8000ppm 群の動物について検査した。

およびシプロジニルの投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣、精巣上体、子宮、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

投与の 8000 ppm 群および 2000 ppm 群雌雄の脾臓絶対重量が低値、8000 ppm 群雌雄および 2000 ppm 群雌の脾臓重量体重比が低値であった。

8000 ppm 群あるいは 2000 ppm 群で、脳、心臓、腎臓、肝臓、精巣、精巣上体および卵巣の絶対重量が低値であったが、これらは体重増加抑制に付随する変化であった。また、脳、肝臓、副腎および甲状腺の体重比が高値であったが、最終体重が低値であったことに関連する変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

300ppm 群雌の脾臓の体重比も低値であったが、この変化については、体重に影響がみられず、脾臓の絶対重量にも影響がなかったことから、偶発的で、検体投与の影響ではないと考えられた。

シプロジニル 8000 ppm 群雌雄の肝臓の体重比、雌で脳の体重比が高値であり、心臓（雌雄）、脾臓（雌）および胸腺（雄）の絶対重量が低値であった。これらは最終体重が低値であったこと、体重増加抑制がみられたこと起因する変化と考えられた。

表 8. 臓器重量

性別		雄					雌				
						シプロジニル					シプロジニル
投与量(ppm)		50	300	2000	8000	8000	50	300	2000	8000	8000
最終体重				↓↓87	↓↓69	↓↓87				↓↓78	↓↓87
脳	絶対重量									↓↓94	
	体重比				↑↑138					↑↑122	↑↑114
脾臓	絶対重量			↓79	↓↓56				↓↓76	↓↓62	↓↓81
	体重比				↓81			↓87	↓↓81	↓↓79	
心臓	絶対重量			↓88	↓↓71	↓90				↓↓74	↓87
肝臓	絶対重量				↓↓72					↓↓72	
	体重比			↑109		↑↑130					↑↑114
腎臓	絶対重量			↓89	↓↓73					↓↓79	
胸腺	絶対重量					↓71					
副腎	絶対重量									↓↓71	
	体重比				↑↑124						
甲状腺	体重比				↑↑147						
精巣	絶対重量				↓↓73		—	—	—	—	—
精巣上体	絶対重量				↓↓66		—	—	—	—	—
卵巣	絶対重量	—	—	—	—	—				↓↓71	

統計解析：Dunnett 多重比較検定あるいは Dunn 多重比較検定、↑↓：p<0.05, ↑↑↓：p<0.01  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

肉眼的病理検査；投与終了時に全ての動物について検査を行った。

雄の生殖器官に小型化がみられた動物数を表 9 に示す。

投与の 8000 ppm 群雄で精巣、精巣上体、精囊および前立腺の小型化の発生頻度が増加した。

2000 ppm 群の 1 例に前立腺および精囊の小型化がみられたが、関連する病理所見が認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

投与の 50 ppm 群およびシプロジニル 8000 ppm 群でも精囊の小型化が各 1 例にみられたが、関連する病理所見が認められなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。



表 9. 雄動物にみられた生殖器官の小型化の発生動物数

所見	投与量(ppm)					シプロジニル
	0	50	300	2000	8000	8000
検査動物数	10	10	10	10	10	10
精巣小型化	0	0	0	0	3	0
精巣上体小型化	0	0	0	0	3	0
精嚢小型化	0	1	0	1	6	1
前立腺小型化	0	0	0	1	6	0

統計解析実施せず

病理組織学的検査；全ての動物について以下の組織の標本を作製して検鏡し、各所見について重症度をグレード分類した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、脾臓、気管、胃、十二指腸、小腸(空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、眼、視神経、大動脈、下垂体、副腎、胸腺、甲状腺、上皮小体、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨(骨髄を含む)、関節、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(小型化がみられた動物のみ)、子宮、卵巣、膣、乳腺、パイエル板、皮膚/皮下組織、膀胱、ジンバル腺、肉眼的病変部

投与に関連すると考えられた病理組織学的所見を表 10-1 に、その他に認められた主な病理組織学的所見を表 10-2 に示す。

の 8000 ppm 群雌雄では、造血系への影響として骨髄の脂肪萎縮の程度が増強(平均グレードが高値)、脾臓の髄外造血の程度が減弱(平均グレード低値)した。これらの所見以外に投与に関連する変化として、

の 8000 ppm 群雄に精巣および精巣上体の精子形成低下、精巣上体に沈殿物、精嚢および前立腺に分泌物の減少、精巣の精細管萎縮および程度増強、膵臓腺房細胞空胞化、また、8000ppm 群雌雄において肝細胞にグリコーゲン蓄積がみられた動物数が少なく、すなわち肝細胞グリコーゲン減少が認められた。

シプロジニル 8000 ppm 群では、雄で脾臓の髄外造血の程度増強およびヘモジデリン沈着の程度増強、腎臓の尿細管萎縮、雌では脾臓の髄外造血の程度減弱、骨髄の脂肪萎縮の程度増強、腎臓の尿細管拡張と尿細管上皮色素沈着がみられた。また雌雄で肝細胞グリコーゲンの減少が認められ、甲状腺濾胞上皮の細胞肥大の程度増強と雌で甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発生頻度が増加した。

その他には、投与に関連した病理組織学的所見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 10-1. 投与に関連したと考えられた病理組織学的所見

性別	投与量(ppm)	雄					雌						
		0	50	300	2000	8000	シブ <sup>o</sup> ロジニル 8000	0	50	300	2000	8000	シブ <sup>o</sup> ロジニル 8000
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
骨髓	脂肪萎縮 発生頻度	10	9	10	10	10	10	8	10	8	8	10	9
	平均グレード	2.0	1.9	2.3	2.3	3.8	2.2	2.0	2.5	2.1	2.3	3.6	3.1
脾臓	髓外造血 発生頻度	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	平均グレード	2.2	2.5	2.1	2.5	1.8	3.4	3.6	3.4	3.6	3.4	2.6	2.8
臓	ヘモジデリン沈着 発生頻度	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	平均グレード	2.3	2.2	2.2	2.2	2.4	2.8	2.9	2.4	2.9	2.3	2.6	3.0
精巣	精子形成低下 発生頻度	0	0	0	0	3	0	-	-	-	-	-	-
	平均グレード					2.0							
精巣 管	精細管萎縮 発生頻度	1	2	3	1	5	2	-	-	-	-	-	-
	平均グレード	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.0						
精巣 上体	精子形成低下 発生頻度	0	0	0	0	5*	0	-	-	-	-	-	-
	平均グレード					2.2							
精巣 分泌物	分泌減少 発生頻度	0	0	0	0	6	0	-	-	-	-	-	-
	平均グレード					2.5							
前立 腺	分泌減少 発生頻度	0	0	0	0	7**	0	-	-	-	-	-	-
	平均グレード					1.7							
肝臓	肝細胞グリコーゲン蓄積 発生頻度	6	7	7	8	0*	2	5	6	8	8	2	3
	平均グレード	1.2	1.4	1.7	1.8		1.5	1.8	1.5	1.4	1.5	1.0	1.0
脾臓	腺房細胞空胞化 発生頻度	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	平均グレード					1.7							
腎臓	尿細管萎縮 発生頻度	3	2	2	1	4	5	2	3	3	1	0	2
	平均グレード	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
腎臓	尿細管拡張 発生頻度	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	8**
	平均グレード						1.0						1.0
腎臓	色素沈着 発生頻度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5*
	平均グレード												2.2
甲状 腺	濾胞上皮細胞肥大 発生頻度	9	9	10	10	9	10	2	0	1	2	3	5
	平均グレード	1.2	1.4	1.4	1.7	1.4	2.7	1.0		1.0	1.0	1.3	1.4

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）、\*；p<0.05、\*\*；p<0.01。（申請者が実施）

#：精囊については肉眼的病理検査で精囊小型化がみられた動物についてのみ組織学的検査を実施した（検査動物数：CGA263208の対照群0例、50ppm1例、300ppm群0例、2000ppm群1例、8000ppm群6例、シブ<sup>o</sup>ロジニル8000ppm群1例）

所見の程度は5段階分類

（グレード1：軽微、グレード2：軽度、グレード3：中程度、グレード4：顕著、グレード5：重度）

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

表 10-2. その他認められた主な病理組織学的所見

性別	投与量(ppm)	雄					雌						
		0	50	300	2000	8000	シプロロジニル 8000	0	50	300	2000	8000	シプロロジニル 8000
臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓	うっ血	3	4	4	4	2	2	0	0	0	0	0	0
	白脾髄の萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	リンパ球浸潤	1	1	1	2	1	1	-	-	-	-	-	-
前立腺	リンパ球浸潤	0	0	2	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	慢性炎症	3	1	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-
肝臓	リンパ球浸潤	7	2	3	2	3	6	9	6	4	6	3*	9
	肝細胞単細胞壊死	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞空胞化	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	腺房細胞萎縮	1	0	2	0	1	3	0	0	1	0	2	1
	脂肪萎縮	3	4	5	4	1	3	1	2	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	尿細管好塩基性化	0	0	0	2	0	3	0	1	1	0	0	1
	尿細管円柱	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1	0
	リンパ球浸潤	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮髄境界部鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	10	10	10	10	10	10
	腎盂結石	1	1	1	3	1	2	0	0	0	0	0	0
	腎盂拡張	6	1	2	2	3	5	3	6	5	7	8	6
	腎盂移行上皮過形成	2	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0
	腎盂リンパ球浸潤	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
腎盂慢性炎症	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	
副腎	皮質脂肪化	7	8	7	6	8	7	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	3	3	1	2	0	0
脳	水頭症	1	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1
心臓	線維化を伴った炎症	2	3	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	うっ血	1	1	1	1	1	4	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	2	3	3	2	4	3	1	0	0	1	0	0
	炎症性細胞浸潤	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	3	6	3	1	4	2	0	3	0	2	0	1
	リンパ球増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
下垂体	前葉細胞肥大	7	8	9	10	3	8	0	0	0	0	0	0

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）、\*；p<0.05。（申請者が実施）

所見の程度は5段階分類

（グレード1：軽微、グレード2：軽度、グレード3：中程度、グレード4：顕著、グレード5：重度）

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

以上の結果から、のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口  
投与毒性試験における影響として、8000 ppm 群雌雄に筋緊張の低下および立毛が観察され、2000 ppm 以上の投与群に体重、体重増加量および摂餌量の低下が認められた。造血に関連する影響として、8000 ppm 群雌雄にヘモグロビンおよびヘマトクリットの低値、雌でリンパ球、好酸球、好塩基球、単球および大型非染色細胞数の高値を伴う総白血球数の高値、2000 ppm 群以上の投与群雌雄でプロトロンビン活性の低値 (PT 延長) がみられた。また、脾臓の絶対重量 (2000 ppm 以上の投与群雌雄) および体重比 (8000ppm 群雌雄、2000ppm 群雌) が低値であり、病理組織学的所見として骨髄の脂肪萎縮の程度増強、脾臓の髓外造血の程度減弱が認められた。

8000 ppm 群雌雄および 2000 ppm 群雌雄に蛋白の低値と A/G 比の高値がみられた。病理組織学的所見として、8000 ppm 群に精巣および精巣上体の精子形成低下、精囊および前立腺に分泌物の減少、精巣の精細管萎縮および程度増強がみられた。また、精巣および精巣上体の重量低下もみられ、これらはこの群における顕著な体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

さらに、組織学的所見として、脾臓の腺房細胞空胞化、肝細胞グリコーゲン減少も認められた。

〔申請者注〕：

8000 ppm 群雌雄では前後肢の握力に低下がみられたが、相対握力 (握力を体重で除した値) を求め比較すると対照群と同等以上であったことから、この群にみられた体重低下に関連した変化と考えられた。

尿素 (8000ppm 群雌雄) およびクレアチニン (2000ppm 以上の投与群雌) の高値、蛋白尿および尿 pH の高値 (8000ppm 群雌雄) がみられ、腎臓への影響が示唆されたが、投与に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから毒性学的意義は小さいと考えられた。また、8000ppm 群で ALP および  $\gamma$ -GT (雌雄)、カリウム (雌雄)、ビリルビン (雄) の高値がみられたが、関連する病理組織学的所見が認められないことから毒性学的意義は小さいと考えられた。

従って、無毒性量は雌雄とも 300ppm (雄 17.8mg/kg/日、雌 22.1 mg/kg/日) 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。

② 代謝物の

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-38)

試験機関: Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年 (CTLPR1218)

検体の純度: %

供試動物: Wistar ラット (Alpk:APfSD)、投与開始時約 6 週齢、1 群雌雄各 12 匹

投与開始時の群平均体重: 雄 189.6~191.6g、雌 144.3~146.3g

投与期間: 90 日間 (2001 年 4 月 10~12 日に投与開始~2001 年 7 月 12 日投与終了)

投与方法: 検体を粉碎して、0、300、1000 および 4000 ppm の濃度で飼料に混入し、  
90 日間にわたって摂食させた。

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。

投与終了時まで死亡はみられず、検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化; 投与開始前および投与開始後週 1 回全動物の体重を測定した。

体重変化を表 1 に示す。

4000 ppm 群雌雄の体重は投与期間を通して対照群に比べて有意に低く、雄ではより顕著であり、雄の投与終了時の補正体重は対照群に対して約 16% の低値を示した。雌では対照群に比べて約 8~9% 低く、対照群との差の最大は 10% (11 週) であった。これらは検体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。

1000 ppm 群の雌では、8 週および 11 週に対照群と比べて有意差がみられたが、投与終了時の対照群との差はわずかであり（2%）、対照群との差の最大は 5% であり、有意差がみられたのは散発的であったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

雄の 1000 ppm 群および 300 ppm 群雌雄には体重変化に影響はなかった。

表 1. 体重の変化

性別	雄			雌			
投与量(ppm)	300	1000	4000	300	1000	4000	
投与開始時	101	100	101	101	101	101	
補正体重	2 週	101	100	↓↓ 95	101	100	↓↓ 95
	3 週	100	100	↓↓ 92	101	99	↓↓ 94
	4 週	100	100	↓↓ 91	100	96	↓↓ 90
	5 週	99	99	↓↓ 90	102	97	↓↓ 92
	6 週	98	97	↓↓ 87	103	98	↓↓ 91
	7 週	98	99	↓↓ 87	102	96	↓↓ 91
	8 週	98	99	↓↓ 87	100	↓ 95	↓↓ 91
	9 週	98	99	↓↓ 86	101	97	↓↓ 91
	10 週	98	98	↓↓ 86	101	97	↓↓ 91
	11 週	97	98	↓↓ 85	99	↓ 95	↓↓ 90
	12 週	96	97	↓↓ 83	99	96	↓↓ 90
	13 週	97	97	↓↓ 84	99	97	↓↓ 90
	14 週	97	98	↓↓ 84	100	98	↓↓ 92

統計解析：Student's t-検定、↑↓：p<0.05 ↑↑↓↓：p<0.01

補正体重：投与開始時の体重を共変量とした補正平均値

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

摂餌量および食餌効率；摂餌量はケージごとに投与期間を通して連続的に測定し、週毎の摂餌量を算出した。摂餌量と体重変化から食餌効率も求めた。

摂餌量の変化および食餌効率を表 2 および表 3 に示す。

4000ppm 群雌雄の摂餌量は、投与期間を通して有意な低値を示し、1～13 週間の平均摂餌量も雌雄で低く、対照群に比べて雄では約 17%、雌で約 15% の低値であった。これらは検体投与の影響と考えられた。

1000ppm 群では、雌で一時的な摂餌量の低値に有意差がみられたが、それらの差は小さく、一定の傾向がみられないことから検体投与の影響とは考えられなかった。1000 ppm 群雄および 300 ppm 群雌雄の摂餌量に影響はみられなかった。

食餌効率については、4000 ppm 群雄では投与期間全体で対照群より約 11% 低値であり、有意差が認められた。同群雌には影響がなかった。

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 2. 摂餌量の変化

性別	雄			雌		
	300	1000	4000	300	1000	4000
投与量(ppm)	300	1000	4000	300	1000	4000
1 週	101	98	↓↓ 84	100	99	↓ 88
2 週	98	98	↓↓ 89	100	96	↓↓ 90
3 週	97	97	↓↓ 87	95	↓↓ 88	↓↓ 82
4 週	95	94	↓↓ 82	101	↓ 88	↓↓ 81
5 週	94	92	↓↓ 80	100	96	↓↓ 84
6 週	97	95	↓↓ 82	100	95	↓↓ 83
7 週	97	98	↓↓ 84	98	↓ 93	↓↓ 83
8 週	97	97	↓↓ 84	97	95	↓↓ 86
9 週	97	97	↓↓ 82	99	94	↓↓ 84
10 週	96	97	↓↓ 80	97	97	↓↓ 85
11 週	94	96	↓↓ 80	94	94	↓↓ 86
12 週	98	98	↓↓ 84	97	97	↓↓ 85
13 週	96	98	↓↓ 84	99	101	↓↓ 88
1~13 週#	97	97	83	98	95	85

統計解析：Student's t-検定、↓：p<0.05 ↓↓：p<0.01

#：1~13 週間の平均摂餌量、統計解析は実施していない

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 3. 食餌効率

性別	雄			雌		
	300	1000	4000	300	1000	4000
投与量(ppm)	300	1000	4000	300	1000	4000
1 週~4 週	100	101	91	109↑	99	93
5 週~8 週	101	106	↓ 88	98	108	104
9 週~13 週	90	88	79	71	112	123
1 週~13 週	99	100	↓↓ 89	102	101	98

統計解析：Student's t-検定、↑↓：p<0.05, ↓↓：p<0.01.

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		300	1000	4000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	23.9	79.5	304.8
	雌	27.2	90.5	342.6

詳細な状態の観察；投与 13 週に全動物を対象に以下の観察項目について検査した。

- ・自律神経機能（流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢、瞳孔反射および眼瞼下垂）
- ・痙攣、振戦あるいは異常な自発運動の発現頻度および程度（ホームケージ内/アリーナ内観察）
- ・一般的刺激に対する反応（ケージからの取り出し時/取扱い時）
- ・平静時観察の覚醒状態または警戒性の程度（アリーナ内観察）
- ・姿勢および歩行の異常（アリーナ内観察）
- ・突発音に対する反応による聴覚評価
- ・異常行動、活動性、常同行動、るい瘦、脱水、緊張低下または亢進、被毛の状態、眼・鼻または口周囲の赤色あるいは痂皮形成、その他の症状の発現頻度および程度

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

詳細な状態観察では、雌雄ともいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

機能検査；投与 13 週に、着地開脚幅、前-後肢の握力、尾刺激回避時間および自発運動量を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 4-1 に示す。着地開脚幅および尾刺激回避時間には投与の影響はみられなかった。

握力について、4000 ppm 群雄で前肢握力に有意な増加がみられたが、後肢握力に影響がなく、背景データの範囲内（表 4-2）にあったことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

自発運動量について、雄では 50 分間の総自発運動量に有意差を伴う変化はみられなかったが、雌では、4000 ppm 群および 300 ppm 群で 50 分間の総自発運動量が増加し、有意差が認められた。しかし、4000 ppm 群雌では、個体別自発運動量は 1 例を除いて背景データの範囲内にあり（表 4-3）、対照群との差は投与に関連しない変化と考えられた。300 ppm 群雌では、50 分間の総自発運動量にみられた有意な差は用量に依存しない変化であり、また 26~35 分にのみ有意な差がみられ、一時的な変動であったことから、検体投与に関連しないものと考えられた。

1000ppm 群雌の自発運動量は、31~40 分にのみ有意差を伴って増加したが、50 分間の総自発運動量には有意差がなく、一時的な変化であったため、検体投与に関連したものではないと考えられた。

表 4-1. 機能検査

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		300	1000	4000	300	1000	4000
前肢握力		106	111	↑↑123	99	88	99
自発運動量	26~30 分	73	110	↑181	↑135	105	↑131
	31~35 分	75	88	150	↑↑167	↑151	↑↑161
	36~40 分	95	112	147	140	↑150	↑↑166
	41~45 分	88	108	109	125	123	↑154
	46~50 分	113	112	↑227	123	121	133
	1~50 分	95	108	126	↑118	114	↑↑126

統計解析：Student's t-検定、↑：p<0.05 ↑↑：p<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 4-2. 雄の前肢握力測定値および背景データ

雄の前肢握力(g)					
投与量(ppm)	0	300	1000	4000	背景データ#
平均値±SD	1396±297	1485±253	1554±309	1721±181↑↑	1283±300~1767±279
個体値範囲	725~1975	1000~1800	1100~1975	1275~1950	725~2225

統計解析：Student's t-検定、↑↑：p<0.01.

#：1999年3月~2001年3月までに試験を開始した8試験 (n=98)



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 4-3. 雌の自発運動量（50 分間）測定値および背景データ

雌の自発運動量（運動回数）					
投与量(ppm)	0	300	1000	4000	背景データ#
平均値±SD	523.1±111.7	616.3±78.2↑	598.2±126.6	656.5±79.5↑↑	412±182～626±49
個体値範囲	367～718	456～757	346～784	536～716, 797	173～760

統計解析：Student's t-検定、↑：p<0.05, ↑↑：p<0.01.

#：1999年3月～2001年3月までに試験を開始した8試験（n=98）

血液学的検査；投与終了時に心臓穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。

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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

血液学的検査に検体投与の影響はみられなかった。

雄では、ヘモグロビン濃度が全投与群で、MCHおよびMCHCが4000 ppm群で対照群に比べて高値であり、統計学的有意差が認められたが、対照群との差が小さく、赤血球関連項目に明らかな影響がみられないことから、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

その他の有意な変化については用量との関連性がみられないことから検体投与に関連しないと考えられた。

表 5. 血液検査

性 別	雄			雌		
	300	1000	4000	300	1000	4000
投与量(ppm)						
ヘモグロビン濃度	↑104	↑104	↑105			
ヘマトクリット値		↑104				
MCH			↑103			
MCHC	↑102		↑102			
単球数					↑142	

統計解析：Student's t-検定、↑：p<0.05.

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を測定した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GT)、グルコース、尿素、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、カリウム、ナトリ

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。

ウム、カルシウム、塩素、リン、クレアチンキナーゼ(CK)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

血液生化学的検査に検体投与に関連した変化はみられなかった

4000 ppm 群雄にアルカリホスファターゼ活性の高値、および総ビリルビンの低値、同群の雌にコレステロールの高値がみられ、統計学的に有意であった。しかし、これらの変化は対照群との差が小さく、毒性学的意義は明らかでなかった。

[申請者注] :

表 6. 血液生化学的検査

性 別	雄			雌		
	300	1000	4000	300	1000	4000
投与量(ppm)						
アルカリホスファターゼ			↑↑122			
γ-GT	↑114					
クレアチンキナーゼ	↑146					
総ビリルビン			↓85			
コレステロール				↑112		↑111
塩素		↑102				

統計解析 : Student's t-検定、↑↓ : p<0.05 ↑↑ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

尿検査 ; 投与終了時前週に、代謝ケージにより尿を 16~18 時間採取し、以下の項目を測定した。

外観、色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

また、定性検査で異常と判定された尿試料については、尿沈渣を染色し成分を確認した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

4000 ppm 群雌の尿量が対照群に比べて低値がみられたが、尿比重および尿 pH に影響がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

尿沈渣については、対照群雌雄および 300 ppm 群雄の各 1 例について検査した結果、対照群および 300 ppm 群の雄では結晶、円柱状物質および白血

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。

球はみられず、精子、赤血球および上皮細胞が確認された。対照群の雌 1 例には結晶、赤血球、白血球および上皮細胞が確認された。

尿沈渣に検体投与の影響は認められなかった。

#### 7. 尿検査

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	300	1000	4000	300	1000	4000
尿量						↓67

統計解析：Student's t-検定、↓：p<0.05.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

眼科検査；投与開始前に全ての動物について、投与終了時前週には対照群および 4000 ppm 群の動物について検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し最終体重を共変量として調整した補正重量を算出した。また、体重比も算出した。脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、胸腺、甲状腺、精巣、精巣上体、子宮、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

4000 ppm 群において、雄では心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎および甲状腺の絶対重量、雌では心臓、腎臓、副腎および甲状腺の絶対重量および心臓、副腎および甲状腺の補正重量が有意な低値、肝臓の補正重量が有意な高値を示した。これらの変化は、この群の動物の体重増加抑制に伴ったものと考えられた。

1000 ppm 群では、雄で肝臓補正重量は有意な高値、雌で副腎の絶対および補正重量が有意な低値を示した。

[申請者註]：

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. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		300	1000	4000	300	1000	4000
最終体重		97	98	84	101	98	93
心臓	絶対重量			↓↓85			↓↓88
	補正重量						↓91
肝臓	絶対重量			↓↓87			
	補正重量		↑106				↑107
腎臓	絶対重量			↓91			↓93
脾臓	絶対重量			↓↓81			
副腎	絶対重量			↓↓85		↓89	↓↓84
	補正重量					↓90	↓87
甲状腺	絶対重量			↓↓76			↓↓82
	補正重量						↓88

統計解析：Student's t-検定、↑↓：p<0.05 ↓↓：p<0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

最終体重は参考値として示した

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物を対象にとして検査を行った。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全ての動物について以下の組織について病理標本を作製し、対照群および4000 ppm群について検鏡した。

脳(大脳、小脳、脳幹)、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脾臓、脾臓、気管、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、眼(網膜、視神経)、大動脈、骨格筋、下垂体、副腎、胸腺、甲状腺、上皮小体、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、胸骨、骨髄(大腿骨)、関節(大腿骨-脛骨)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、子宮、子宮頸部、卵巣、卵管、膣、乳腺(雌のみ)、パリエル板、皮膚、膀胱、ハーダー腺、涙腺、唾液腺、ジンバル腺、肉眼的病変部

300 ppm および 1000 ppm 群については以下の組織標本についてのみ検鏡した。

肝臓、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、甲状腺/上皮小体、肉眼的病変部

認められた主な病理組織学的所見を表9に示す。

雌の尿細管内微小結石の発現頻度は、対照群と投与群との間で差がなかったが、所見の重症度を分類したデータから4000 ppm群雌の尿細管内微小結石の重症度は対照群に比べて低くなった。これは雌の4000ppm群でみられた摂餌量の減少と関連し、毒性学的意義は小さいと考えられた。

その他、検体投与に関連した病理組織学的所見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 9. 主な病理組織学的所見

臓器	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	300	1000	4000	0	300	1000	4000	
	所見 \ 検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12	
腎臓	水腎症 (片側)		1	3	0	2	0	0	0	1	
	水腎症 (片側)		0	0	0	1	0	1	2	1	
	尿細管内微小結石			1	0	0	0	12	12	11	10
			軽微	1	0	0	0	3	3	1	8
			軽度	0	0	0	0	10	9	10	2
	U-test									##	
	髄質鉍質沈着		2	2	0	1	0	0	0	0	
	尿細管上皮好塩基性化		2	4	3	0	6	3	4	3	
	尿細管拡張		1	1	1	1	0	0	0	0	
	間質単核細胞浸潤		0	2	1	0	0	1	0	0	
	うっ血		0	0	0	1	0	0	0	0	
腎盂血管拡張		1	3	2	4	0	1	1	1		
のう胞		0	0	0	0	0	0	0	1		
肝臓	肝内胆管増生		3	3	2	2	0	2	0	0	
	単核細胞浸潤		0	0	2	0	1	1	2	0	
	肝細胞脂肪空胞化		1	0	1	1	0	0	0	0	
	肝細胞壊死		0	1	2	1	0	0	0	0	
	膿瘍		0	0	0	0	1	0	0	0	
	限局性鉍質沈着		1	0	0	0	0	0	0	0	
	動脈炎		0	1	0	1	0	0	0	0	
副腎	血管拡張		0	0	0	0	1	0	0	0	
	単核細胞浸潤		0	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺	扁平のう胞		0	0	0	0	0	1	0	0	
下垂体	のう胞		2	3	2	1	0	3	1	3	
心臓	心筋の変性		1	-	-	0	0	-	-	0	
	血管拡張		0	-	-	1	0	-	-	0	
	心外膜の炎症		0	-	-	2	0	-	-	0	
	心内膜の炎症		0	-	-	1	0	-	-	0	
肺	出血		0	-	-	1	0	-	-	1	
	鉍質沈着		0	-	-	1	0	-	-	0	
脾臓	単核細胞浸潤		0	-	-	0	1	-	-	0	
坐骨神経	脱髄		6	-	-	5	2	-	-	1	

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）で有意差なし（申請者が実施）、Mann-Whitney U test、##；p<0.01.（申請者が実施）

以上の結果から、  
 のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、4000 ppm 投与群雌雄で体重および摂餌量が低値であったことから、無毒性量は雌雄ともに 1000 ppm（雄 79.5mg/kg/日、雌 90.5 mg/kg/日）であると判断される。

(3) 代謝物の繁殖毒性および催奇形性

代謝物 のラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-39)

試験機関 : RCC (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年:2002年(試験 No.20013025)

検体の純度: %

供試動物 : Wistar 妊娠ラット (Hanlbm:WIST)、入荷時 8 週齢、1 群雌 24 匹

投与期間 : 妊娠 6 日から妊娠 20 日までの 15 日間

(2001 年 7 月 1 日投与開始~7 月 16 日屠殺開始)

投与方法 : 検体を溶媒に懸濁し、0、20、200、400 および 600 mg/kg の投与量で妊娠 6 日から 20 日までの 15 日間、毎日 1 回経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。なお、溶媒には 0.1%ポリソルベート 80/Tween 80 を加えたカルボキシメチルセルロース(CMC)0.5%水溶液を用いた。

膣栓あるいは膣垢に精子を認めた日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態、生死および流産について毎日観察し、体重は毎日、摂餌量は妊娠 3、6、9、11、13、19 および 21 日に測定した。妊娠 21 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施するとともに、黄体数、妊娠子宮重量、着床数、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎児 ; 体重を測定し、性別を判定した。また、外表異常の観察を行った。

各同腹児の半数の胎児について Dawson 法により骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結 果：概要を表に示す。

[親動物]；

400 mg/kg および 600 mg/kg 群では、立毛、流涎、膺からの血液様あるいは透明な分泌物がみられ、そのうち活動低下および呼吸音を示した 600 mg/kg 群 2 例が妊娠 20 日に死亡した。他の母動物は計画屠殺まで生存した。

死亡した 2 例では、肉眼的病理検査で胃内に固形物（床敷材）、腸管内に液状物、小腸、大腸および胸腺の赤色化、膺出血が観察された。

400 mg/kg および 600 mg/kg 群では、検体の投与を開始した妊娠 6 日以後、体重および摂餌量が有意な低値を示し、妊娠 6 日から 21 日までの体重増加量も低値であった。また、妊娠子宮重量、妊娠 21 日の母動物体重から妊娠子宮重量を除いた正味の重量も対照群に比べて有意な低値であった。これらは検体投与の影響と考えられた。

200 mg/kg 群では投与 6 日から 13 日までの摂餌量が対照群に比べて低値であったが、投与後半の摂餌量には対照群と有意な差はみられず、体重および体重増加量に影響がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられる。

検体投与に関連した肉眼的病理所見はいずれの群でも認められず、妊娠率および着床所見においても対照群との間で有意な差はなく、流産もみられなかった。

[胎児動物]

胎児体重は 400 mg/kg および 600 mg/kg で有意な低値を示し、検体投与に関連した胎児発育遅延と考えられた。

胎児の検査では、奇形として 600mg/kg 群に小顎および口蓋裂が各 1 例にみられた。内臓異常の変異として胸腺頸部残留、肝臓分葉過剰、腎臓腎盂拡張および精巣小型化が各群で散発的にみられた。

骨格異常の検査では、奇形として 600mg/kg 群の 1 例に下顎骨短小がみられた。異常および変異として 600mg/kg 群で中手骨(第 5)、胸骨分節(第 6)、後指基節骨(第 2) および後指末節骨(第 5) 不完全骨化と、胸骨分節(第 2、6)、後肢踵骨、中手骨(第 1)、頸椎椎体、前指基節骨(第 2、3) および後指基節骨(第 2、3、4、5) 未骨化、また 400mg/kg 群で後指基節骨(第 5) 不完全骨化と、中手骨(第 1)、前指基節骨(第 2、5)、後指基節骨(第 2、3、4、5) 未骨化の発生頻度が増加し、骨化遅延がみられた。これらの変化は胎児体重が対照群と比較して低く、発育遅延による影響と考えられた。

[申請者注]：

以上の結果より、代謝物 を妊娠ラットに投与したときの母動物に対する影響として、400 および 600 mg/kg 群で流涎、立毛、膺からの血液様/透明な分泌物、体重、体重増加量、摂餌量、妊娠子宮重量および妊娠 21 日の母動物体重から妊娠子宮重量を除いた正味の重量が低値であった。胎児に対する影響として、400 および 600 mg/kg 群で胎児体重が低値であり、検体投与に関連した胎児発育遅延と考えられた。骨化遅延として、不完全骨化（中手骨、胸骨分節、後指基節骨および後指末節骨）と未骨化（胸骨分節、後肢踵骨、中手骨、頸椎椎体、前指基節骨および後指基節骨）が認められた。

従って、母動物および胎児動物における無毒性量は 200 mg/kg/日であった。

最高投与量の 600 mg/kg/日でも胎児に対して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. 結果の概要(1)

投与群(mg/kg/日)		0	20	200	400	600	
1群当り動物数		24	24	24	24	24	
一般状態	立毛	0	0	2	24	24	
	流涎	0	0	2	22	24	
	膣血液様分泌物	0	0	0	7	19	
	膣透明分泌物	0	0	0	8	9	
死亡数(%) <sup>c</sup>		0	0	0	0	2(8.3)	
体重	妊娠 6日	100	99	101	99	98	
	妊娠 9日	100	99	100	97	94↓	
	妊娠 9日	100	98	99	96↓	92↓↓	
	妊娠 13日	100	98	100	94↓↓	90↓↓	
	妊娠 16日	100	98	100	95↓↓	89↓↓	
	妊娠 19日	100	97	99	93↓↓	84↓↓	
	妊娠 21日	100	96	99	91↓↓	80↓↓	
体重増加量	妊娠 6日～21日	100	90	94	75↓↓	44↓↓	
	妊娠 0日～21日	100	92	97	80↓↓	52↓↓	
摂餌量	妊娠 6日～9日	100	96	88↓↓	72↓↓	61↓↓	
	妊娠 9日～11日	100	94	89↓↓	73↓↓	59↓↓	
	妊娠 11日～13日	100	94	89↓↓	76↓↓	60↓↓	
	妊娠 13日～16日	100	97	96	81↓↓	63↓↓	
	妊娠 16日～19日	100	94	92	81↓↓	60↓↓	
	妊娠 19日～21日	100	99	90	75↓↓	51↓↓	
妊娠子宮重量(g) <sup>kd</sup>		75.2	67.7	70.0	65.7↓	53.9↓	
正味の体重(g)		244.5	239.1	246.2	225.9↓↓	202.7↓↓	
肉眼的病理検査 <sup>c</sup>		検体投与に関連した所見なし					
妊娠数(%)		23/24(96)	22/24(92)	20/24(83)	23/24(96)	20/24(83)	
流産数		0/24	0/24	0/24	0/24	0/24	
生存胎児出産親動物数 <sup>c</sup>		23	22	20	23	18	
全胚吸収親動物数 <sup>c</sup>		0	0	0	0	0	
着床所見/腹	検査親動物数		23	22	20	23	18
	黄体数 <sup>k</sup>		12.3	11.5	12.1	12.0	12.0
	着床数 <sup>k</sup>		11.4	10.5	10.9	11.2	11.3
	着床前胚損失率 <sup>k</sup>		6.8	10.6	9.7	5.9	5.6
	着床後胚損失率 <sup>k</sup>		0.4	0.6	0.4	0.5	1.0
	生存胎児数 <sup>k</sup>		11.0	9.9	10.5	10.7	10.3
	死亡胎児数		0	0	0	0	0
	吸収胚率 <sup>k</sup>		早期 2.8	4.8	3.5	4.4	8.2
		後期 0.5	0	0	0	0.4	
性比[雄/(雄+雌)、%] <sup>k</sup>		49.4	45.0	48.4	45.5	46.5	
体重	雄	5.0	5.0	4.9	4.5↓↓	3.8↓↓	
	雌	4.8	4.8	4.7	4.3↓↓	3.6↓↓	
外表異常	検査胎児数		254	218	210	246	185
	奇形	小顎	0	0	0	0	1
		口蓋裂	0	0	0	0	1
	胎児発生率[/腹] <sup>kd</sup>		0/254[0.0]	0/218[0.0]	0/210[0.0]	0/246[0.0]	2/185[0.98*]
	腹発発生率 <sup>cf</sup> (%)		0/23	0/22	0/20	0/23	2/18(11.1)
内臓異常	検査胎児数		120	101	104	117	90
	奇形	口蓋裂	0	0	0	0	1
		胸腺頸部残留	3	1	2	2	2
	変異	肝臓分葉過剰	1	2	2	3	2
		腎臓腎盂拡張	0	2	0	0	0
		精巣小型化	0	0	1	0	0
	胎児発生率[/腹] <sup>k</sup>		4/120[3.04]	5/101[4.32]	5/104[5.33]	5/117[4.35]	5/90[5.05]
腹発発生率 <sup>c</sup> (%)		3/23(13.0)	5/22(22.7)	5/20(25.0)	4/23(17.4)	5/18(27.8)	

統計解析: 体重、体重増加量、摂餌量は ANOVA+Dunnett、↓:p<0.05、↓↓:p<0.01。

外表および内臓異常の腹あたりの発生率は Kruskal-Wallis+Dunn、\*:p<0.05

k: Kruskal-Wallis、kd: Kruskal-Wallis+Dunn、c: Chi-Square、cf: Chi-Square+Fisher

表. 結果の概要 (2)

投与群(mg/kg/日)		0	20	200	400	600
1群当たり動物数		24	24	24	24	24
胎 骨 格 異 常 異 変 異	検査胎児数	134	117	106	129	95
	奇形					
	下顎骨短小	0	0	0	0	1
	胎児発生率[/腹] <sup>k</sup>	0/134[0.0]	0/117[0.0]	0/106[0.0]	0/129[0.0]	1/95[1.11]
	腹発生率 <sup>c</sup> (%)	0/23	0/22	0/20	0/23	1/18 (5.6)
	第1胸骨分節二分骨化	1	0	0	0	0
	第1胸骨分節非対称	0	0	0	0	1
	第2胸骨分節二分骨化	1	0	0	0	0
	第3胸骨分節二分骨化	0	0	0	1	1
	第3胸骨分節非対称	0	0	0	1	0
	第4胸骨分節二分骨化	0	0	0	0	1
	第4胸骨分節非対称	1	1	1	2	0
	第5胸骨分節二分骨化	1	0	0	0	0
	第5胸骨分節非対称	0	0	1	2	0
	後頭骨二分骨化	0	0	0	2	0
	第5中手骨未骨化	0	2	1	3	3
	第5中手骨不完全骨化	0 [0.0]a	1 [(0.91)]	0 [0.0]	2 [1.59]	8 [8.52**]
	胸椎椎体二分骨化	1	1	1	0	0
	過剰肋骨	1	2	0	0	0
	肋骨欠損	1	1	0	0	0
	肋骨不完全骨化	1	0	0	0	0
	胎児発生率[/腹] <sup>k</sup>	6/134[4.14]	5/117[3.98]	2/106[2.25]	6/129[5.36]	9/95[9.63]
	腹発生率 <sup>c</sup> (%)	5/23 (21.7)	5/22 (22.7)	2/20 (10.0)	6/23 (26.1)	8/18 (44.4)
	第1胸骨分節不完全骨化	0	0	1	1	0
	第2胸骨分節不完全骨化	0	1	1	2	1
	第2胸骨分節未骨化	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	0 [0.00]	2 [(2.04*)]
	第3胸骨分節不完全骨化	1	1	0	0	2
	第4胸骨分節不完全骨化	4	4	1	3	4
	第5胸骨分節不完全骨化	16	11	8	11	17
	第5胸骨分節未骨化	0	0	0	2	0
第6胸骨分節不完全骨化	2 [1.59]	0 [0.00]	1 [1.67]	3 [3.19]	10 [10.19*]	
第6胸骨分節未骨化	0 [0.00]	0 [0.00]	1 [1.00]	1 [1.45]	5 [5.37**]	
頭頂骨不完全骨化	11	4	5	13	15	
後頭骨不完全骨化	8	1	5	16	13	
前頭骨不完全骨化	2	2	2	3	7	
矢状縫合不完全骨化	7	3	6	19	13	
後肢踵骨未骨化	98 [72.98]	99 [84.44]	87 [80.88]	118 [91.34]	93 [97.96**]	
後肢踵骨不完全骨化	7	3	5	2	0	
第1中足骨未骨化	11 [8.53]	13 [11.49]	24 [22.72]	42 [34.18*]	63 [64.15**]	
第1中足骨不完全骨化	10	14	5	3	8	
頸椎椎体不完全骨化	9	6	11	10	12	
頸椎椎体未骨化	34 [24.01]	20 [19.00]	24 [22.58]	58 [43.44]	66 [70.74**]	
亜鈴型頸椎椎体	13	16	14	13	7	
頸椎椎体二分	4	2	2	2	1	
亜鈴型胸椎椎体	1	0	0	0	1	
第13肋骨短小	1	0	2	0	0	
第14肋骨痕跡	11	7	5	2	1	

a: [ ]は腹当たりの胎児発生率(%)の群平均値を示す。いずれかの群で有意差がない%値は記述を省略した。  
統計解析: 骨格異常の腹あたりの発生率は Kruskal-Wallis+Dunn、\*:p<0.05, \*\*:p<0.01。

k: Kruskal-Wallis、c: Chi-Square、

表. 結果の概要 (3)

投与群(mg/kg/日)		0	20	200	400	600
1 群当り動物数		24	24	24	24	24
胎 骨 格 異 常 動 物	検査胎児数	134	117	106	129	95
	前第1指末節骨未骨化	68	47	58	71	61
	前第1指末節骨不完全骨化	8	2	2	4	6
	前第2指基節骨未骨化	38[29.93]a	29[25.54]	49[46.36]	76[60.59*]	64[65.48**]
	前第2指基節骨不完全骨化	44	47	26	30	26
	前第2指末節骨未骨化	41	30	4	37	30
	前第2指末節骨不完全骨化	22	12	15	15	11
	前第3指基節骨未骨化	3[2.43]	4[3.48]	7[7.17]	15[13.19]	11[11.67*]
	前第3指基節骨不完全骨化	11	4	14	17	17
	前第3指末節骨未骨化	11	9	11	17	11
	前第3指末節骨不完全骨化	9	6	7	7	6
	前第4指基節骨未骨化	13	9	13	23	16
	前第4指基節骨不完全骨化	22	17	16	15	22
	前第4指末節骨未骨化	28	23	26	28	20
	前第4指末節骨不完全骨化	16	8	13	9	9
	前第5指基節骨未骨化	72[55.65]	61[53.77]	79[75.08]	105[82.00**]	78[79.29]
	前第5指基節骨不完全骨化	46[33.33]	40[34.18]	21[19.75]	19[13.84*]	15[17.01]
	前第5指末節骨未骨化	84	68	76	79	52
	前第5指末節骨不完全骨化	12	5	8	11	9
	後第1指末節骨未骨化	33	18	29	42	30
	後第1指末節骨不完全骨化	9	9	12	18	19
	後第2指基節骨未骨化	72[56.05]	65[56.49]	73[69.54]	111[86.33**]	90[91.30**]
	後第2指基節骨不完全骨化	34[25.36]	35[29.94]	22[19.79]	14[10.70]	4[5.74*]
	後第2指末節骨未骨化	2	1	3	7	4
	後第2指末節骨不完全骨化	13	5	15	36	29
	後第3指基節骨未骨化	40[32.84]	31[27.42]	49[45.67]	91[71.02**]	80[81.43**]
	後第3指基節骨不完全骨化	28	34	22	20	13
	後第3指末節骨未骨化	1	1	2	3	5
	後第3指末節骨不完全骨化	13	5	16	38	28
	後第4指基節骨未骨化	34[28.30]	28[24.74]	46[43.74]	88[68.91**]	81[82.04**]
	後第4指基節骨不完全骨化	32	33	17	23	11
	後第4指末節骨未骨化	2	1	2	5	5
	後第4指末節骨不完全骨化	13	5	16	37	28
後第5指基節骨未骨化	106[80.37]	108[93.57]	96[90.54]	124[95.80**]	93[96.11*]	
後第5指基節骨不完全骨化	17	13	9	4	2	
後第5指末節骨未骨化	21	11	24	28	21	
後第5指末節骨不完全骨化	13[10.33]	10[9.51]	15[12.81]	28[21.59]	30[30.79**]	
胎児発生率 [ /腹 ] <sup>k</sup>	133/134 [99.38]	117/117 [100.0]	104/106 [98.17]	129/129 [100.0]	94/95 [98.89]	
腹発発生率 <sup>c</sup> (%)	23/23 (100.0)	22/22 (100.0)	20/20 (100.0)	23/23 (100.0)	18/18 (100.0)	

a:[ ]は腹当りの胎児発生率(%)の群平均値を示す。いずれかの群で有意差がない%値は記述を省略した。  
統計解析：骨格異常の腹あたりの発生率はKruskal-Wallis+Dunn、\*:p<0.05, \*\*:p<0.01.

k : Kruskal-Wallis、c : Chi-Square、

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) 代謝物の変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

① 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.T-40)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1994年(試験No.943108)

検体純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *E. coli* WP 2uvrA株を用い、ラットの肝臓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らの方法を用いて変異原性を検討した。  
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、第1回試験はサルモネラ菌株について62.5~1000 $\mu$ g/プレート、大腸菌株は312.5~5000 $\mu$ g/プレート、第2回試験ではTA100、TA102およびTA1537株は62.5~1000 $\mu$ g/プレートで、TA98、TA1535およびWP2uvrAは125~2000 $\mu$ g/プレートの範囲の各濃度で実施した。試験は3連制とした。

用量設定根拠;

結果: 結果を次頁の表に示す。

は、2回の試験ともに代謝活性化系の有無にかかわらず、最高濃度においても、いずれの菌株についても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照とした2-アミノアントラセン(2AA)、シクロホスファミド (CAP)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、4-ニトロキノリン(4-NQO)、マイトマイシンC(MC)、2-ニトロフルオレン(2-NF)および9-アミノアクリジン(9AC)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。

以上の結果から、 は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性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。

第1回試験 (プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 102	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	98	14	22	187	22	10
検体	62.5 [312.50]		107	11	24	191	22	12
	125.00 [625.00]		96	13	15	169	22	12
	250.00 [1250.00]		93	15	16	155	22	11
	500.00 [2500.00]		79	14	3*	112	20	6
	1000.00 [5000.00]		0*	0*	7*	0*	0*	0*
陽性対照	化合物		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		5.00	5.00	2.00	2.00	20.00	150.00
	コロニー数 /プレート		995	830	866	1481	1232	1807
溶媒対照 (DMSO)	—		+	91	14	26	220	38
検体	62.5 [312.50]	102		16	27	217	34	15
	125.00 [625.00]	90		17	21	187	37	14
	250.00 [250.00]	102		12	4*	164	31	7*
	500.00 [2500.00]	86		14	3*	95*	31	9
	1000.00 [5000.00]	11*		9	2*	0*	39	4*
陽性対照	化合物	2AA		CAP	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.50		400.00	50.00	20.00	2.50	2.50
	コロニー数 /プレート	824		352	596	1742	1363	151

[ ]内数値は、大腸菌WP2 *uvrA*の試験濃度

\* :生育阻害が認められた

陽性対照 2AA: 2-アミノアントラセン

CAP:シクロホスファミド

NaN<sub>3</sub>:アジ化ナトリウム

4-NQO:4-ニトロキノリン

MC:マイトマイシンC

2-NF:2-ニトロフルオレン

9AC:9-アミノアクリジン

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。

第2回試験 (プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 102	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	104	10	27	269	14	9
検体	62.50		119	-	-	247	-	10
	125.00		110	8	17	216	15	7
	250.00		115	9	18	179	14	8
	500.00		86	9	15	114*	10	5
	1000.00		0*	0*	10*	0*	0*	1*
	2000.00		-	0	6*	-	0*	-
陽性対照	化合物		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5.00	5.00	2.00	2.00	20.00	150.00	
	コロニー数 /プレート	1264	1031	875	1482	1723	1872	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	119	11	24	248	29	10
検体	62.50		115	-	-	242	-	8
	125.00		110	13	28	220	30	6
	250.00		108	13	20	188	26	10*
	500.00		88	7	20*	93*	20	6
	1000.00		17*	1	11*	0*	0*	0*
	2000.00		-	4*	0*	-	0*	-
陽性対照	化合物		2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.50	400.00	50.00	20.00	2.50	2.50	
	コロニー数 /プレート	1241	492	990	1938	1563	110	

- : 該当なし

\* : 生育阻害が認められた

陽性対照 2AA: 2-アミノアントラセン

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

CAP: シクロホスファミド

MC: マイトマイシンC

2-NF: 2-ニトロフルオレン

4-NQO: 4-ニトロキノリン

9AC: 9-アミノアクリジン

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 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.T-41)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994年 (試験No.943054)

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *E. coli* WP2 *uvrA*株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化系(S-9 mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法を用いて変異原性を検討した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、第1回試験では312.5~5000µg/プレート、第2回試験では78.13~1250µg/プレートの範囲の各濃度で実施した。試験は3連制とし、2回実施した。

用量設定根拠 ;

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。

は、2回の試験とも代謝活性化系の有無にかかわらず、復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照とした2-アミノアントラセン(2AA)、シクロホスファミド(CAP)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、4-ニトロキノリン(4-NQO)、マイトマイシンC(MC)、2-ニトロフルオレン(2-NF)および9-アミノアクリジン(9AC)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。

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

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。

第1回試験 (プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 102	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	109	15	23	231	26	7
検体	312.50		103	13	18	112*	26	7
	625.00		83	12	12	41*	26	9
	1250.00		50*	8	8*	18*	20	5
	2500.00		0*	0*	2*	0*	0*	0*
	5000.00		0*	0*	0*	0*	0*	0*
陽性対照	化合物	NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5.00	5.00	2.00	2.00	20.00	150.00	
	コロニー数 /プレート	1218	1047	734	1449	1805	2060	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	114	12	22	226	36	6
検体	312.50		105	11	15	173	35	9
	625.00		103	12	15	106*	39	6
	1250.00		73	10	11	55*	31	6
	2500.00		0*	0*	1*	0*	1*	0*
	5000.00		0*	0*	0*	0*	0*	0*
陽性対照	化合物	2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	2AA	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.50	400.00	50.00	20.00	2.50	2.50	
	コロニー数 /プレート	1624	375	3626	1582	1651	270	

\*: 生育阻害が認められた

陽性対照  
 2AA: 2-アミノアントラセン  
 CAP: シクロホスファミド  
 NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム  
 4-NQO: 4-ニトロキノリン  
 MC: マイトマイシンC  
 2-NF: 2-ニトロフルオレン  
 9AC: 9-アミノアクリジン



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。

第2回試験 (プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 102	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	126	16	18	250	29	8
検体	78.13		124	15	20	237	27	8
	156.25		125	16	17	228	27	9
	312.50		118	15	17	182	25	9
	625.00		118	12	15	106*	22	11
	1250.00		42*	8*	8*	34*	14*	7
陽性対照	化合物		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) コロニー数 /プレート	5.00	5.00	2.00	2.00	20.00	150.00	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	108	16	22	250	47	11
検体	78.13		119	13	17	239	45	9
	156.25		114	11	26	215	37	7
	312.50		119	12	23	196	41	8
	625.00		110	15	20	198	40	6
	1250.00		27*	12	11*	67*	35	4*
陽性対照	化合物		2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ ) コロニー数 /プレート	2.50	400.00	50.00	20.00	2.50	2.50	
		1707	434	932	1708	1747	177	

\*: 生育障害が認められた

陽性対照 2AA: 2-アミノアントラセン  
 CAP: シクロホスファミド  
 NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム  
 4-NQO: 4-ニトロキノリン  
 MC: マイトマイシンC  
 2-NF: 2-ニトロフルオレン  
 9AC: 9-アミノアクリジン

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。

③ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.T-42)

試験機関 : Syngenta Crop Protection (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2001 年 (試験 No.20003070)

検体の純度 : %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535 および TA1537) およびトリプトファン要求性 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の非存在下および存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、第 1 回試験の S-9 mix 非存在下では 62.5~1000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 5 濃度、S-9 mix 存在下では 125~2000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲による 5 濃度、第 2 回試験では S-9 mix の非存在下および存在下いずれにおいても 62.5~1000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 5 濃度で実施した。S-9 mix 存在下の第 1 回試験で、TA1535 株は最高濃度 2000  $\mu\text{g}$ /プレートにおいても生育阻害がみられず、315.5~5000  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 5 濃度を追加した。また、TA102 株は 500  $\mu\text{g}$ /プレート以上の 3 濃度で生育阻害がみられたことから、15.6~250  $\mu\text{g}$ /プレートの範囲の 5 濃度による試験を追加した。試験は 3 連制とした。

用量設定根拠 ;

試験結果 : 第 1 回試験 (プレート法)、第 2 回試験 (-S-9mix はプレート法、+S-9mix はブレインキュベーション法) および追加試験 (プレート法) の結果概要をそれぞれ表 1 および表 2 に示す。

全ての検定菌株について、500 あるいは 1000  $\mu\text{g}$ /プレートの濃度で背景細菌叢の減少が認められた。

は、2 回の試験および追加試験において S-9 mix の有無にかかわらず、全ての供試濃度でいずれの菌株にも復帰突然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( $\text{NaN}_3$ )、4-ニトロキノリン(4-NQO)、マイトマイシン C(MC)、2-ニトロフルオレン(2-NF)、9-アミノアクリジン(9AC)、

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-アミノアントラセン(2AA)およびシクロホスファミド(CAP)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が認められた。

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は有さないものと判断される。

表 1. 第 1 回試験 (プレート法) (数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 102	TA 98	TA 1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	127	15	29	332	28	17	
検体	62.5		109	19	25	397	25	10	
	125.0		106	16	26	394	24	11	
	250.0		100	17	23	304	26	13	
	500.0		44 B	9 B	26	4 B	26	5 B	
	1000.0		0 B	9 B	7 B	1 B	0 B	0 B	
陽性対照	2-NF		5.0	-	-	-	-	393	-
	4-NQO		2.0	-	-	661	-	-	-
	9AC		80.0	-	-	-	-	-	820
	MC		0.5	-	-	-	1156	-	-
	NaN <sub>3</sub>		2.0	942	500	-	-	-	-
溶媒対照 (DMSO)	—	+	118	14	31	361	41	14	
検体	125.0		122	18	26	348	41	17	
	250.0		110	19	36	269	42	14	
	500.0		102	18	32	33	33	8	
	1000.0		1 B	15 B	3 B	0 B	2 B	3 B	
	2000.0		0 P, B	17 P, B	0 P, B	1 P, B	0 P, B	0 P, B	
陽性対照	2AA		1.5	2382	-	-	-	1426	264
			20.0	-	-	1067	-	-	-
			4.0	-	-	-	1876	-	-
	CPA		200.0	-	1784	-	-	-	-

B : 背景細菌叢(バックグラウンドローン)の減少が認められた

P : 沈殿が観察された

陽性対照 2-NF : 2-ニトロフルオレン  
 4-NQO : 4-ニトロキノリン  
 9AC : 9-アミノアクリジン  
 MC : マイトマイシン C  
 NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム  
 2AA : 2-アミノアントラセン  
 CAP : 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。

表 2. 第 2 回試験 (-S-9mix : プレート法、+S-9mix : プレインキュベーション法) および追加試験 (プレート法) (数値は 3 反復の平均値)

薬 物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 mix の 有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 102	TA 98	TA 1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	129	13	23	344	23	16	
検 体	62.5		122	13	22	365	28	10	
	125.0		134	13	20	283	25	12	
	250.0		114	10	20	207	18	10	
	500.0		70	11	17	1 B	15	2 B	
	1000.0		0 B	9	4 B	1 B	1 B	1 B	
陽性対照	2-NF		5.0	—	—	—	—	436	—
	4-NQO		2.0	—	—	540	—	—	—
	9AC		80.0	—	—	—	—	—	617
	MC		0.5	—	—	—	958	—	—
	NaN <sub>3</sub>		2.0	682	446	—	—	—	—
溶媒対照 (DMSO)	—	+	74	10	23	176	26	15	
検 体	62.5		59	12	24	171	27	13	
	125.0		64	10	29	150	28	16	
	250.0		62	14	16	84	26	14	
	500.0		2 B	6 B	1 B	2 B	2 B	1 B	
	1000.0		1 B	0 B	1 B	1 B	1 B	1 B	
陽性対照	2AA		1.5	1473	—	—	—	1249	150
			20.0	—	—	759	—	—	—
			4.0	—	—	—	839	—	—
	CPA		200.0	—	461	—	—	—	—
追加試験	溶媒対照 (DMSO)		—	—	19	—	356	—	—
	検 体	15.6	—	—	—	358	—	—	
		31.3	—	—	—	292	—	—	
		62.5	—	—	—	285	—	—	
		125.0	—	—	—	310	—	—	
		250.0	—	—	—	206	—	—	
		312.5	—	19	—	—	—	—	
		625.0	—	16	—	—	—	—	
		1250.0	—	14 B	—	—	—	—	
		2500.0	—	14 B	—	—	—	—	
		5000.0	—	5 B	—	—	—	—	
	2AA	4.0	—	—	—	1018	—	—	
	CPA	2.0	—	510	—	—	—	—	

B : 背景細菌叢(バックグラウンドローン)の減少が認められた

陽性対照 2-NF : 2-ニトロフルオレン  
 4-NQO : 4-ニトロキノリン  
 9AC : 9-アミノアクリジン  
 MC : マイトマイシン C  
 NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム  
 2AA : 2-アミノアントラセン  
 CAP : 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。

④ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.T-43)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994年(試験No.943052)

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *E. coli* WP2 *uvrA* を用い、ラット肝から調製した薬物代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法を用いて変異原性を検討した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、61.73~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の5濃度で実施した。試験は3連制で2回実施した。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を次頁の表に示す。

は、2回の試験においてS-9mixの有無にかかわらず、最高濃度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、陽性対照とした2-アミノアントラセン(2AA)、シクロホスファミド(CAP)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、4-ニトロキノリン(4-NQO)、マイトマイシンC(MC)、2-ニトロフルオレン(2-NF)および9-アミノアクリジン(9AC)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。

以上の結果から、 は代謝活性化系を含む本試験条件下において、復帰変異誘発性は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。

第1回試験（プレート法）

（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数（コロニー数/プレート）					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	105	16	22	245	22	9
検体	61.73		90	14	22	237	20	10
	185.19		97	15	18	219	18	10
	555.56		103	16	28	236	22	8
	1666.67		104	15	22	245	19	8
	5000.00		107	12	30	213	21	10
陽性対照	化合物	$\text{NaN}_3$	$\text{NaN}_3$	4-NQO	MC	2-NF	9AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5.00	5.00	2.00	2.00	20.00	150.00	
	コロニー数 /プレート	1539	1162	913	1729	2004	2121	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	131	11	22	237	32	10
検体	61.73		103	14	24	231	30	9
	185.19		101	16	27	262	32	13
	555.56		92	14	22	243	38	8
	1666.67		92	10	28	261	38	9
	5000.00		99	12	26	255	32	12
陽性対照	化合物	2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	2AA	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.50	400.00	50.00	20.00	2.50	2.50	
	コロニー数 /プレート	1559	442	862	1586	2166	230	

陽性対照；

- 2AA：2-アミノアントラセン
- CAP：シクロホスファミド
- $\text{NaN}_3$ ：アジ化ナトリウム
- 4-NQO：4-ニトロキノリン
- MC：マイトマイシンC
- 2-NF：2-ニトロフルオレン
- 9AC：9-アミノアクリジン

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。

確認試験 (プレート法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	119	13	19	296	22	13
検体	61.73		109	14	25	284	25	10
	185.19		94	12	20	294	23	10
	555.56		105	15	23	299	26	14
	1666.67		123	12	22	282	26	11
	5000.00		103	12	27	230	20	13
陽性対照	化合物		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		5.00	5.00	2.00	2.00	20.00	150.00
	コロニー数 /プレート		1540	1291	927	1483	1912	2160
溶媒対照 (DMSO)	—		+	105	11	19	303	37
検体	61.73	111		15	21	305	41	10
	185.19	110		13	23	320	46	8
	555.56	100		13	28	306	40	11
	1666.67	105		13	21	268	38	5
	5000.00	108		13	24	265	31	10
陽性対照	化合物	2AA		CAP	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.50		400.00	50.00	20.00	2.50	2.50
	コロニー数 /プレート	1491		359	833	2113	1963	270

陽性対照 ;

- 2AA : 2-アミノアントラセン
- CAP : シクロホスファミド
- NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム
- 4-NQO : 4-ニトロキノリン
- MC : マイトマイシンC
- 2-NF : 2-ニトロフルオレン
- 9AC : 9-アミノアクリジン

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。

⑤ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.T-44)

試験機関：Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年(試験No.923089)

検体純度： %

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) およびトリプトファン要求性大腸菌 *E. coli* WP2 *uvrA* を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法を用いて変異原性を検討した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、312.5~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の5濃度で実施した。試験は3連制とし、2回実施した。

用量設定根拠；

結 果：結果を次頁の表に示す。

は、2回の試験において代謝活性化系の有無にかかわらず、最高用量(5000 $\mu$ 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2-アミノアントラセン(2AA)、シクロホスファミド(CAP)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、4-ニトロキノリン(4-NQO)、2-ニトロフルオレン(2-NF)および9-アミノアクリジン(9AC)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。

以上の結果から、 は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性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。

第1回試験（プレート法）

（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数（コロニー数/プレート）				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	96	13	12	22	7
検体	312.5		93	14	13	17	8
	625.0		94	11	10	22	7
	1250.0		87	12	11	16	7
	2500.0		87	14	12	15	7
	5000.0		86	9	7	14	8
陽性対照	化合物	$\text{NaN}_3$	$\text{NaN}_3$	4-NQO	2-NF	9AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5.0	5.0	2.0	20.0	150.0	
	コロニー数 /プレート	960	822	549	1404	1883	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	104	15	18	37	11
検体	312.5		99	14	19	41	11
	625.0		102	14	16	39	16
	1250.0		105	16	16	34	11
	2500.0		90	14	17	30	9
	5000.0		81	15	15	27	10
陽性対照	化合物		2AA	CAP	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		2.5	400.0	50.0	2.5	2.5
	コロニー数 /プレート		1023	522	404	924	136

陽性対照 2AA：2-アミノアントラセン  
 CAP：シクロホスファミド  
 $\text{NaN}_3$ ：アジ化ナトリウム  
 4-NQO：4-ニトロキノリン  
 2-NF：2-ニトロフルオレン  
 9AC：9-アミノアクリジン

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。

第2回試験（プレート法）

（表中の数値は3反復の平均値）

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数（コロニー数/プレート）				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	97	13	18	25	6
検体	312.5		105	11	12	23	5
	625.0		98	12	16	25	9
	1250.0		93	10	20	23	7
	2500.0		94	17	15	23	5
	5000.0		73	10	9*	14	7
陽性対照	化合物	NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	2-NF	9AC	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5.0	5.0	2.0	20.0	150.0	
	コロニー数 /プレート	1027	820	499	1531	1945	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	108	9	21	48	10
検体	312.5		110	17	18	41	9
	625.0		102	11	23	34	10
	1250.0		108	17	17	40	7
	2500.0		96	16	17	40	10
	5000.0		93	14	18	33	9
陽性対照	化合物		2AA	CAP	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )		2.5	400.0	50.0	2.5	2.5
	コロニー数 /プレート	1859	537	1242	1927	217	

\*：生育阻害が認められた

陽性対照

2AA：2-アミノアントラセン

CAP：シクロホスファミド

NaN<sub>3</sub>：アジ化ナトリウム

4-NQO：4-ニトロキノリン

2-NF：2-ニトロフルオレン

9AC：9-アミノアクリジン

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。

⑥ 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No.T-45)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1996年 (試験No.963139)

検体純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *E. coli* WP2 *uvrA*を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下でAmesらの方法を用いて変異原性を検討した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、312.5~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の5濃度で、代謝活性化系の非存在下ではプレート法、存在下ではプレインキュベーション法で実施した。試験は3連制として2回実施した。

用量設定根拠 ;

結 果 : 結果を次頁の表に示す。

は、2回の試験において代謝活性化系の有無にかかわらず、最高用量(5000g/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、陽性対照とした2-アミノアントラセン(2AA)、シクロホスファミド(CAP)、アジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、4-ニトロキノリン(4-NQO)、マイトマイシンC(MC)、2-ニトロフルオレン(2-NF)および9-アミノアクリジン(9AC)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。

以上の結果から、 は代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰突然変異誘発性は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。

第1回試験 (-S-9mix : プレート法、 +S-9mix : プレインキュベーション法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型				フレームシフト型	
			TA 100	TA 1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA 102	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	-	135	16	21	238	17	8
検体	312.5		162	13	17	251	19	7
	625.0		152	13	18	240	21	6
	1250.0		164	14	17	250	19	10
	2500.0		142	14	18	236	20	6
	5000.0		108	14	16	221	14	6
陽性対照	化合物		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.00	2.00	2.00	0.50	5.00	80.0	
	コロニー数 /プレート	1210	872	675	1149	606	1106	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	168	13	21	282	36	15
検体	312.5		151	16	17	294	39	12
	625.0		150	18	19	284	34	9
	1250.0		143	17	16	282	30	10
	2500.0		166	15	20	265	28	9
	5000.0		137	13	18	246	27	9
陽性対照	化合物		2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	1.50	200.0	20.00	5.00	1.50	1.50	
	コロニー数 /プレート	2285	344	1315	1954	1488	246	

陽性対照 2AA: 2-アミノアントラセン  
 CAP: シクロホスファミド  
 NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム  
 4-NQO: 4-ニトロキノリン  
 MC: マイトマイシンC  
 2-NF: 2-ニトロフルオレン  
 9AC: 9-アミノアクリジン

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。

第2回試験 (-S-9mix : プレート法、+S-9mix : プレインキュベーション法)

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 mix の有無	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA 1535	WP2 uvrA	TA 102	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	146	12	21	226	22	6
検体	312.5		135	12	19	229	20	8
	625.0		126	15	17	212	20	7
	1250.0		132	16	15	219	20	8
	2500.0		132	14	17	220	19	7
	5000.0		113	13	17	214	15	4
陽性対照	化合物		NaN <sub>3</sub>	NaN <sub>3</sub>	4-NQO	MC	2-NF	9AC
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	2.00	2.00	2.00	0.50	5.00	80.00	
	コロニー数 /プレート	1204	726	527	1106	366	800	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	183	29	21	257	26	11
検体	312.5		186	31	19	280	28	9
	625.0		199	31	18	248	30	10
	1250.0		192	26	22	286	30	8
	2500.0		215	30	22	265	29	8
	5000.0		190	28	22	274	25	9
陽性対照	化合物		2AA	CAP	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	1.50	200.00	20.00	4.00	1.50	1.50	
	コロニー数 /プレート	1239	357	766	970	757	213	

陽性対照 : 2AA: 2-アミノアントラセン  
 CAP: シクロホスファミド  
 NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム  
 4-NQO: 4-ニトロキノリン  
 MC: マイトマイシンC  
 2-NF: 2-ニトロフルオレン  
 9AC: 9-アミノアクリジン

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) 代謝物の

マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (資料No.T-46)

試験機関 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2001 年 (CTL/VV0260)

検体の純度 : %

試験方法 : DNA の代謝酵素チミジンキナーゼの遺伝子 *tk* を標的とするマウスリンパ腫 L5178Y 培養細胞を用いて、野生型(*tk*+/-)から変異型(*tk*-/-)への突然変異を検出することにより、検体の遺伝子突然変異誘発性を検討した。野生型の細胞はチミジンキナーゼにより、チミジンを細胞内に取り込み DNA 合成能を有するが、代謝阻害物質のトリフルオロチミジンを加えた培地による培養ではトリフルオロチミジンも細胞内に取り込み細胞死に至る。これに対して変異型は DNA 合成にチミジンを利用することはできないが、代替の経路により細胞は生存する。また、変異型はトリフルオロチミジンを含む培地においてもこれを取り込まず、生存する。本試験は OECD476(1997 年)の指針に準拠し、検体を含有する培地 (トリフルオロチミジンを含まない) で供試細胞を 4 時間培養後、各濃度の検体における生存度を測定し、これに続いて突然変異発現期間として 48 時間培養した後に、培養液を分けて 1 部はトリフルオロチミジン添加培地で細胞を培養して突然変異細胞を検出し、その他の培養細胞はトリフルオロチミジンを含まない培地で培養して、突然変異細胞の活力を測定した。

試験は、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix)の存在下および非存在下で 63~1492 $\mu$ g/mL の範囲の 6 濃度で、2 連制とし、2 回実施した。溶媒にはジメチルスルホキシド(DMSO)、陽性対照は、S-9 mix の非存在下でエチルメタンスホネート(EMS)、存在下ではベンゾ[a]ピレン(BP)を用いた。

用量設定根拠 ;

試験結果 : 結果の概要を次頁の表 1 に示す。

検体濃度 1492 $\mu$ g/mL における供試細胞の生存については、第 1 回試験および第 2 回試験でそれぞれ溶媒対照に対して、S-9 mix 非存在下で 68%および 30%、S-9 mix の存在下では 43%および 48%であった。

突然変異細胞の出現頻度は、第 1 回試験では全ての濃度で溶媒対照と同様であったが、第 2 回試験では最高濃度の 1492 $\mu$ g/mL で、S-9 mix の非存在下および存在下いずれにおいても、溶媒対照と比較して頻度が増加し、統計学的有意差が認められた。しかし、これら第 2 回試験における増加は、溶媒対照の 2 倍以下であり、第 1 回試験では増加がみられず、さらに、背景対照データ (表 2) の範囲内であったことから、生物学的な意義はないと考えられた。

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

一方、陽性対照ではいずれ条件下においても明らかな突然変異細胞の出現頻度が増加した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において、遺伝子突然変異誘発性は有さないものと判断される。

表 1. 第 1 回試験および第 2 回試験結果の概要(数値は 2 反復の測定値および平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	第 1 回試験				第 2 回試験				
		S-9 mix [-]		S-9 mix [+]		S-9 mix [-]		S-9 mix [+]		
		相対生存率 <sup>a</sup> (%)	突然変異頻度 <sup>b</sup> ( $\times 10^4$ )	相対生存率 (%)	突然変異頻度 ( $\times 10^4$ )	相対生存率 (%)	突然変異頻度 ( $\times 10^4$ )	相対生存率 (%)	突然変異頻度 ( $\times 10^4$ )	
溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	109	1.5	79	c <sup>+</sup>	95	1.9	106	1.9	
		92	2.2	122	1.2	106	1.7	95	1.8	
		101	1.9	101	1.2	101	1.8	101	1.9	
検体	63	109	1.3	91	1.2	104	1.9	118	2.2	
		92	1.9	106	1.0	128	1.6	108	2.3	
		101	1.6	99	1.1	116	1.8	113	2.3	
	125	107	1.6	96	1.0	98	1.6	96	2.6	
		93	1.4	96	1.9	103	1.6	94	1.4	
		100	1.5	96	1.5	101	1.6	95	2.0	
	250	130	3.6	106	1.3	119	1.2	93	2.0	
		106	1.3	72	0.6	119	1.6	86	1.7	
		118	2.5	89	1.0	119	1.4	90	1.9	
	500	80	1.2	98	1.0	87	2.8	94	1.7	
		89	1.2	83	1.0	99	1.3	87	2.1	
		85	1.2	91	1.0	93	2.1	91	1.9	
	1000	98	1.1	88	1.4	73	2.0	76	3.1	
		89	1.2	89	1.2	97	2.8	88	1.8	
		94	1.2	89	1.3	85	2.4	82	2.5	
	1492	59	1.4	39	2.1	30	3.5	41	3.3	
		77	1.2	47	1.7	30	3.5	55	3.2	
		68	1.3	43	1.9	30	3.5**	48	3.3**	
陽性対照	EMS	500	52	8.5			52	11.0		
			89	7.8			64	10.5		
			71	8.2**			58	10.8**		
BP	1			11	16.0			8	22.7	
				11	21.8			8	11.0	
				11	18.9**			8	16.9**	

統計解析：対数変換後、傾向検定 \*\*：p<0.01

a：トリフルオロチミジンを含まない培地で4時間培養後の溶媒対照生存細胞に対する割合(%)。

b：突然変異細胞数 c：培養液に汚染が認められた。

陽性対照 EMS：エチルメタンスホネート(EMS)、BP：ベンゾ[a]ピレン

表 2. 突然変異細胞数の背景対照データ

代謝活性化系の有無		S-9 mix [-]		S-9 mix [+]	
薬物		溶媒対照	陽性対照	溶媒対照	陽性対照
突然変異細胞数 ( $\times 10^4$ )	平均値	2.1 $\pm$ 1.1	14.9 $\pm$ 5.8	1.9 $\pm$ 0.8	13.4 $\pm$ 6.4
	範囲	0.6 - 5.2	8.7 - 56.8	0.7 - 4.9	4.0 - 34.0
試験数		129	129	131	78

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) 代謝物 の

チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.T-47)

試験機関 : Syngenta Crop Protection (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2001 年 (試験 No.20003072)

検体の純度 : %

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞 (ATCC CCL61) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で 175~1400 $\mu$ g/mL の範囲で、染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。

1 濃度あたり 100 $\times$ 2 個の分裂中期像 (陽性対照物質は 50 $\times$ 1 個) について観察し、試験は 2 回実施した。陽性対照には、S-9 mix の非存在下でマイトマイシン C、存在下でシクロホスファミドを用いた。

用量設定根拠 ;

判定基準 ; 検体処理群の染色体異常発現率が背景対照データ (6%) を上回り、かつ統計学的に有意な増加がみられる、または、処理濃度に依存して発現率の増加がみられる場合には、陽性とした。

検体処理群の染色体異常発現率が背景対照データ (6%) の範囲内にある、または統計学的に有意な増加がみられない場合には、陰性とした。

試験結果 : 結果を表 1 に示す。

第 1 回試験では、S-9 mix 非存在下、処理時間 3 時間、標本作製時間 18 時間、濃度 1400、700 および 350 $\mu$ g/mL で、ギャップを除く染色体異常がそれぞれ 3.0%、1.0% および 1.5% の細胞に観察され、1400 $\mu$ g/mL の 3.0% に統計学的有意差が認め



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。

られた。これについて、3.0%は歴史的背景対照データ（表 3）の範囲内であり、また陽性判定の基準は 6.0%以上であることから、偶発的で、検体に関連しないと考えられた。

S-9 mix 存在下、処理時間 3 時間では、濃度 1400、700 および 350 $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、それぞれ 5.0%、3.5%および 2.5%の細胞に、ギャップを除く染色体異常が観察されたが、溶媒対照にも 2.5%の細胞に染色体異常が観察され、いずれの検体濃度においても有意差はみられなかった。

第 2 回試験では、S-9 mix 非存在下、処理時間 21 時間、濃度 700、350 および 175 $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、それぞれ 3.0%、3.5%および 2.5%の細胞にギャップを除く染色体異常が観察されたが、有意差はみられなかった。

S-9 mix 存在下、3 時間処理では、濃度 1400、700 および 350 $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、それぞれ 5.5%、4.5%および 4.5%の細胞に、ギャップを除く染色体異常が観察されたが、有意差はなかった。

S-9 mix 存在下、3 時間処理の 1400 $\mu\text{g}/\text{mL}$  濃度について、第 1 回試験および第 2 回試験のいずれにおいても染色体異常が観察された頻度がそれぞれ 5.0%および 5.5%で、背景対照データの範囲（0~5.0）の上限あるいはわずかに上限を超えた。しかし、溶媒対照と比較して有意差はなく、陽性と判定する境界の 6.0%より低いことから、偶発的な発生で、検体に関連しないと考えられた。

陽性対照では、いずれにおいても染色体異常が観察された細胞の出現頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有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. 染色体異常観察結果

試験	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	処理時間	標本作製時間	観察細胞数	S-9 mix の有無	染色体異常発現率 (%) <sup>a</sup>	染色体異常を有する細胞数						判定	
								ギャップ <sup>b</sup>	染色体分体型		染色体型		複数の異常 <sup>c</sup>		倍数中分の割合 (%) <sup>d</sup>
									欠失	交換	欠失	交換			
第1回	溶媒対照 (DMSO)		3	18	200	-	0.5	1	0	0	1	0	0	3.0	
	検体	350.00			200	-	1.5	5	1	0	2	0	0	2.0	-
		700.00			200	-	1.0	3	1	0	1	0	0	5.5	-
		1400.00			200	-	3.0*	2	4	0	2	1	0	4.5	-
	陽性対照 (MMC) 0.2				50	-	...	6	14	19	4	1	0	2.5	+
	58.0														
	溶媒対照 (DMSO)		3	18	200	+	2.5	3	5	0	0	0	0	2.5	
	検体	350.00			200	+	2.5	3	3	0	2	1	0	5.0	-
		700.00			200	+	3.5	2	3	0	1	3	0	5.0	-
		1400.00			200	+	5.0	3	1	3	5	1	0	7.5	-
陽性対照 (CPA) 20		50			+	...	9	21	22	13	0	0	2.5	+	
68.0															
第2回	溶媒対照 (DMSO)		21	-	200	-	1.5	3	2	0	1	0	0	1.5	
	検体	175.00			200	-	2.5	2	4	0	1	0	0	3.0	-
		350.00			200	-	3.5	1	6	0	1	0	0	2.0	-
		700.00			200	-	3.0	4	3	0	3	0	0	1.0	-
	陽性対照 (MMC) 0.2				50	-	...	6	16	22	10	4	0	1.0	+
	70.0														
	溶媒対照 (DMSO)		3	18	200	+	3.0	0	4	1	1	0	0	1.5	
	検体	350.00			200	+	4.5	1	5	1	2	2	0	0.5	-
		700.00			200	+	4.5	2	7	0	1	1	0	2.5	-
		1400.00			200	+	5.5	5	7	3	1	1	0	2.5	-
陽性対照 (CPA) 20		50			+	...	7	11	14	6	3	0	1.5	+	
52.0															

統計解析： $\chi^2$ 検定 \* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$

陽性対照 MMC : マイトマイシン C、

CPA : シクロホスファミド

a : 数的異常およびギャップを除く、

b : 染色体分体型および染色体型を含む

c : 複数種類で合計 10 を超える異常を有する、

d : 動原体  $> 30$

表 2. 背景対照データ(染色体異常を有する細胞数、3 時間処理、18 時間後標本作製)

S-9 mix の有無	溶媒	試験数	検査 細胞数	染色体異常細胞数の割合 (%、ギャップを除く)	
-	培地/水	26	5200	1.942 $\pm$ 0.931	0.5~4
	DMSO	159	31800	1.651 $\pm$ 1.032	0~5
	全溶媒	203	40600	1.709 $\pm$ 1.012	0~5
+	培地/水	25	5200	1.577 $\pm$ 0.796	0.5~3
	DMSO	159	31800	2.019 $\pm$ 1.109	0~5
	全溶媒	194	39000	1.941 $\pm$ 1.065	0~5

背景データ : 1995~2000 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

### 3. 製剤を用いた試験

#### (1) 急性毒性

##### 1) 急性経口毒性試験

###### ① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-01)

試験機関 : Safeparm(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : 47% 顆粒水和剤

[組成] シプロジニル原体 : 47%

鉱物質微粉・界面活性剤等 : 53%

供試動物 : CD(SD)ラット、5~8 週齢、体重 : 雄 153~175g、雌 145~160g

1 群雌雄各 5 匹

投与期間 : 14 日間

試験方法 : 59 農産第 4200 号に準拠

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して 1 回強制経口投与した。投与前に 1 夜絶食させた。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与時、投与後 7 および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>5000
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	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	5000

中毒症状、体重変化並びに肉眼的病理検査について、特記すべき変化は認められなかった。

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

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-02)

試験機関 : Safeparm(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : 47% 顆粒水和剤

[組成] シプロジニル原体 : 47%

鉍物質微粉・界面活性剤等 : 53%

供試動物 : CD1 マウス、6~8 週齢、体重 : 雄 26.0~27.0g、雌 21.0~25.0g

1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

試験方法 : 59 農産第 4200 号に準拠

投与方法 : 検体を蒸留水に懸濁して 1 回強制経口投与した。投与前に 1 夜絶食させた

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与時、投与後 7 および 14 日目に測定した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	5000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>5000	>5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	投与 1 日後から開始 投与 2 日後に終了
症状発現 および消失時間	投与 30 分後から発現 投与 3 日後に消失	症状発現 : 30 分後 症状消失 : 2 日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	—	—
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	—

投与 1 日後に雌 1 例が死亡した。生存動物の中毒症状として、円背、昏睡、呼吸数減少、呼吸困難、眼瞼下垂および運動失調が観察された。これらの中毒症状は、雄が投与 3 日後、雌は 2 日後に消失した。

体重変化に異常は認められなかった。

死亡動物における肉眼的病理所見として、肺出血、肝臓、腎臓および脾臓の淡色化が認められた。

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.FT-03)

試験機関 : Safepharma(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : 47% 顆粒水和剤

[組成] シプロジニル原体 : 47%

鉱物質微粉・界面活性剤等 : 53%

供試動物 : CD(SD)ラット、10~14 週齢、体重 : 雄 220~237g、雌 214~238g

1 群雌雄各 5 匹

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 刈毛し蒸留水で湿らせた背部皮膚に検体を 24 時間貼付した。

観察・検査項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察し、体重を投与時、投与後 7 および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物について、適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投 与 方 法	経 皮	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	2000	
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状、体重変化並びに適用部位の皮膚を含めた組織に特記すべき変化は認められなかった。

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

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.FT-04)

試験機関 : Safeparm(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : 47% 顆粒水和剤

[組成] シプロジニル原体 : 47%

鉱物質微粉・界面活性剤等 : 53%

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約 12~16 週齢、体重 : 2.44~2.71 kg

雄 1 匹および雌 5 匹

観察期間 : 3 日間

投与方法 : 検体 0.5g を蒸留水で湿らせた 2.5×2.5cm の綿ガーゼに塗布し、投与 1 日前に刈毛した動物背部に貼付した。

暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目 : 暴露終了後 1、24、48 および 72 時間に適用部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize の評価基準に従って採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	12	4	1	0	0
	浮腫	12	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.67	0.17	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

暴露終了 1 時間後の 4 例および 24 時間後の 1 例に極めて軽度の紅斑が認められたが、全て 48 時間以内に消失した。浮腫は観察されなかった。

以上の結果から、Draize の分類では皮膚一次刺激指数が 0.08 で、シプロジニル 47% 顆粒水和剤はウサギの皮膚に対して弱い皮膚刺激性があるものと判断される。

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

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.FT-05)

試験機関 : Safepharma(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : 47% 顆粒水和剤

[組成] シプロジニル原体 : 47%

鋳物質微粉・界面活性剤等 : 53%

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、約 12~16 週齢、体重 : 2.45~3.23 kg、

非洗眼群 : 雄 4 匹、雌 2 匹、計 6 匹、洗眼群 : 雄 3 匹

観察期間 : 7 日間

投与方法 : 検体を粉砕し、0.1g を右眼に点眼し、3 匹は適用 2~3 分後に洗眼した。他の 3 匹については洗眼しなかった。左眼は無処置対照とした。

観察項目 : 投与 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法により採点した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。

非洗眼群では、びまん性または半透明の角膜混濁、虹彩の炎症および中等度の結膜に対する刺激性変化が認められた。

洗眼群では、虹彩の炎症および軽微な結膜に対する刺激性変化が認められたが、これらの変化は適用 48 時間後には消失した。

以上の結果から、シプロジニル 47% 顆粒水和剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があると判断される。

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

刺激性変化の採点結果

項 目		最高 評点	適 用 後 時 間						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日		
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0
			面積	4	0	2	1	0	0
		虹 彩		2	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0
			面積	4	0	2	1	0	0
		虹 彩		2	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			分泌物	3	3	0	0	0	0
	動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0
			面積	4	0	2	2	2	0
		虹 彩		2	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	1	1	0
			分泌物	3	3	3	1	0	0
	動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0	1	2	1	0
			面積	4	0	2	1	1	0
		虹 彩		2	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	2	1	0
			分泌物	3	3	0	0	0	0
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	1	0	0	-*	
		面積	4	0	1	0	0	-	
	虹 彩		2	1	1	1	0	-	
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	-	
		浮腫	4	2	2	1	0	-	
		分泌物	3	3	0	0	0	-	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	0	0	
		面積	4	0	1	1	0	0	
	虹 彩		2	1	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	
		分泌物	3	2	0	0	0	0	
評点 **	合計 (最高 110×6)		112	132	94	29	0		
	平均		18.7	22.0	15.7	4.8	0		
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	—	
		面積	4	0	0	0	0	—	
	虹 彩		2	0.3	0	0	0	—	
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	0	0	—	
		浮腫	4	1.0	0.3	0	0	—	
		分泌物	3	0	0	0	0	—	

\*-: 摂餌量の減少、歩行異常および体重減少により4日目に屠殺した。

\*\*評点: [角膜混濁(程度)×(面積)×5+虹彩×5+結膜(発赤+浮腫+分泌物)×2]



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

(3) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.FT-06)

試験機関 : Safepharma(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 : 47% 顆粒水和剤

[組成] シプロジニル原体 : 47%

鉍物質微粉・界面活性剤等 : 53%

供試動物 : Dunkin-Hartley 系モルモット、8~12 週齢、体重 : 雌 300~372g

1 群雌 20 匹 (陽性対照群は 1 群 10 匹)

観察期間 : 48 時間

試験方法 : Buehler 法

投与量設定根拠 ;

感作 ; 検体を 75% の濃度で蒸留水中に懸濁し、0.5mL を左側胴部皮膚に 6 時間閉塞貼付した。さらに同様の操作を 7 および 14 日目に実施した。無処置の皮膚領域を非感作領域とした。

惹起 ; 検体を 75% の濃度で蒸留水中に懸濁し、最終感作処置の 14 日後に 0.5mL を右腹側部皮膚に 6 時間閉塞貼付した。処置の 6 時間後にパッチを除去し、適用部位を拭き取った。

陽性対照物質には DNCB を用いた。

観察項目 : 感作処置の 24 時間後および惹起処置の 24 時間後および 48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

結果 : 各観察時間において感作変化が認められた動物数を次頁の表に示す。

検体の 50% 濃度で惹起した場合には、24 時間後に 20 匹中 6 匹に陽性反応が認められたが、48 時間後には認められなかった。検体の 75% 濃度で惹起した場合には、いずれの観察時点においても皮膚に紅斑あるいは浮腫の反応は認められず、陽性率は 0% であった。

一方、陽性対照群では全動物に明瞭な紅斑がみられ、いずれの濃度においても陽性率は 100% 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

感作変化が認められた動物数

	群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
	感作	惹起		24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
	閉塞貼付 3 回	閉塞貼付		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検 体	75% 検体	75% 検体	雌 20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
		50% 検体	雌 20	14	6	0	0	6/20	20	0	0	0	0/20	30	0
	溶 媒 (蒸留水)	75% 検体	雌 10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0
		50% 検体	雌 10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0	0
陽 性 対 照	0.5% DNCB	0.05% DNCB	雌 10	0	0	6	4	10/10	0	3	7	0	10/10	100	100
		0.025% DNCB	雌 10	0	6	3	1	10/10	0	6	4	0	10/10	100	100
	溶 媒 (100% エタノール)	0.05% DNCB	雌 10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0
		0.025% DNCB	雌 10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0	0

以上の結果、シプロジニル 47% 顆粒水和剤はモルモットに対して中等度の皮膚感作性を有するものと判断される。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁																				
M-01 [GLP]	吸収分布、代謝および排泄	ラット	①糞尿排泄： 雌雄各 5 匹	標識シプロジニルを 約 0.5(①,②,④)あるいは 100 mg/kg(①, ③)、単回経口投与または非標識シプロ ロジニルを 0.5mg/kg の割合で 14 日間 連続経口投与後に標識シプロジニルを 単回経口投与(①)。  標識シプロジニル を約 100 mg/kg、単回経口投与(①,④)。	チバガイギー社 (スイス国、 1992)	m-14																				
			②血中濃度： 雄 3 匹																							
			③胆汁排泄： 雄 5 匹																							
			④組織分布： 雄 12 匹																							
<p>[結果]</p> <p>血中濃度 : 0.5 mg/kg・単回投与群 (雄) における Cmax は 0.083ppm、Tcmax は 15 分、半減期 (T<sub>1/2</sub>) は第一相で 1.2 時間、第二相で 10.2 時間、AUC<sub>0-48hr</sub> は 0.535μg・hr/g であった。尚、Tcmax 後に再度ピークが認められ、腸肝循環が示唆された。</p> <p>胆汁排泄 : 100mg/kg 単回投与群 (雄) における 0 ~48 時間の排泄率は胆汁で約 39%TAR、尿で約 35%TAR、消化管を除く組織内残留が約 8%TAR で、吸収率は約 82%と推定された。糞中排泄率は約 14%TAR であった。</p> <p>糞尿排泄 : 0 ~168 時間の排泄率 (%TAR) は以下の通りで、95%TAR 以上が排泄された。尿中排泄率が、糞中排泄率より、やや大きかった。</p>																										
<p>(雄)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5 mg/kg 経口単回</th> <th>0.5 mg/kg 経口反復</th> <th>100 mg/kg 経口単回</th> <th>100 mg/kg 経口単回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>52.68</td> <td>51.76</td> <td>53.59</td> <td>60.56</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>45.27</td> <td>44.77</td> <td>43.49</td> <td>36.93</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>97.95</td> <td>96.53</td> <td>97.08</td> <td>97.49</td> </tr> </tbody> </table>								0.5 mg/kg 経口単回	0.5 mg/kg 経口反復	100 mg/kg 経口単回	100 mg/kg 経口単回	尿	52.68	51.76	53.59	60.56	糞	45.27	44.77	43.49	36.93	合計	97.95	96.53	97.08	97.49
	0.5 mg/kg 経口単回	0.5 mg/kg 経口反復	100 mg/kg 経口単回	100 mg/kg 経口単回																						
尿	52.68	51.76	53.59	60.56																						
糞	45.27	44.77	43.49	36.93																						
合計	97.95	96.53	97.08	97.49																						
<p>(雌)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5 mg/kg 経口単回</th> <th>0.5 mg/kg 経口反復</th> <th>100 mg/kg 経口単回</th> <th>100 mg/kg 経口単回</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>57.93</td> <td>48.30</td> <td>59.56</td> <td>67.64</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>37.57</td> <td>46.82</td> <td>37.38</td> <td>28.82</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>95.50</td> <td>95.12</td> <td>96.94</td> <td>96.46</td> </tr> </tbody> </table>								0.5 mg/kg 経口単回	0.5 mg/kg 経口反復	100 mg/kg 経口単回	100 mg/kg 経口単回	尿	57.93	48.30	59.56	67.64	糞	37.57	46.82	37.38	28.82	合計	95.50	95.12	96.94	96.46
	0.5 mg/kg 経口単回	0.5 mg/kg 経口反復	100 mg/kg 経口単回	100 mg/kg 経口単回																						
尿	57.93	48.30	59.56	67.64																						
糞	37.57	46.82	37.38	28.82																						
合計	95.50	95.12	96.94	96.46																						
<p>組織分布 : 消長 ; 標識・低用量単回投与における各組織中での残留放射能は二相性を示しながら経時的に減少し、消失半減期は第一相で 0.3~1.2 時間、第二相で 27~65 時間であった。</p> <p>分布 ; 標識・低用量単回投与 7 日後では全ての臓器および組織で 0.01ppm 以下であった。同反復投与も同様であった。高用量単回投与では腎臓、肝臓、甲状腺および全血で残留量が多かった (0.563~1.821 ppm)。</p> <p>標識・高用量単回投与も と同様の傾向を示した。いずれの群でも雌の残留量が雄に比較してやや多かった。</p>																										

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.	試験の種類	供試動物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁																																							
M-02 [GLP]	代謝物の同定	ラット	雌雄各 5 匹 (胆汁試験は雄 5 匹)	資料 No.M-01 の①および③から得られた糞、尿および胆汁を使用	チバガイギー社 (スイス国、1992)	m-21																																							
	<p>[結果]</p> <p>・糞中から、尿中から が検出され、尿中の主要代謝物は、 であった。胆汁からは尿中と同様の代謝物と、それ以外には が検出された。</p> <p>・シプロジニルは</p> <p>によって代謝されると考えられた。</p>																																												
M-03 [GLP]	吸収および分布	ラット	血中濃度： 雌雄各 3 匹 組織分布： 雌雄各 12 匹 (低用量) 雌雄各 9 匹 (高用量)	標識シプロジニル を 0.5 あるいは 100mg/kg 単回経口 投与	チバガイギー社 (スイス国、1996)	m-26																																							
	<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血中濃度</th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.5mg/kg</th> <th colspan="2">100mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax[ppm]</td> <td></td> <td>0.082</td> <td>0.467</td> <td>8.955</td> <td>3.485</td> </tr> <tr> <td>Tcmax[hr]</td> <td></td> <td>0.5</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Tcmax<sub>1/2</sub>[hr]</td> <td></td> <td>1</td> <td>2</td> <td>19</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>AUC(0~48 時間) [μg·hr/g]</td> <td></td> <td>0.6</td> <td>5.9</td> <td>147.2</td> <td>107.5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(0~168 時間) [μg·hr/g]</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>232.9</td> <td>208.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>0.5mg/kg 雄を除いて、Tcmax 前後にもう一つピークが認められ、いずれも二相性を示すことから腸肝循環が示唆された (高濃度では Tcmax は二回目のピーク)。</p> <p>組織内分布 : 組織内残留濃度は血中濃度が最高の時 (Tcmax) に最高値を示した (低用量群雌の脂肪を除く)。最高残留濃度は、低用量では雌雄とも腎臓、肝臓、肺および甲状腺で比較的多く (1.978ppm~0.163ppm)、高用量では雌雄とも腎臓、肝臓、脂肪および甲状腺で多かった (50.958ppm~8.604ppm)。</p> <p>組織からの消失 : 組織および臓器からの消失速度は、二相性を示した。 (低用量群雌の脂肪のみは一相性を示した)。</p>						血中濃度		0.5mg/kg		100mg/kg		雄	雌	雄	雌	Cmax[ppm]		0.082	0.467	8.955	3.485	Tcmax[hr]		0.5	1	12	8	Tcmax <sub>1/2</sub> [hr]		1	2	19	36	AUC(0~48 時間) [μg·hr/g]		0.6	5.9	147.2	107.5		(0~168 時間) [μg·hr/g]	—	—	232.9
血中濃度		0.5mg/kg		100mg/kg																																									
		雄	雌	雄	雌																																								
Cmax[ppm]		0.082	0.467	8.955	3.485																																								
Tcmax[hr]		0.5	1	12	8																																								
Tcmax <sub>1/2</sub> [hr]		1	2	19	36																																								
AUC(0~48 時間) [μg·hr/g]		0.6	5.9	147.2	107.5																																								
	(0~168 時間) [μg·hr/g]	—	—	232.9	208.8																																								

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

資料 No.	試験の種類	供試動物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁
M-04 [GLP]	代謝物の同定	ラット	雄 3 匹	標識シプロジニル を 100mg/kg、単回経口投与	チバガイギー社 (スイス国、1996)	m-33
	<p>[結 果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12 時間後までに 17%TRR が尿中排泄された。12 時間後の血液、肝臓、腎臓中総残留放射能は、1.59、10.66 および 6.20ppm であった。</li> <li>・ 代謝物として、 が検出された。</li> <li>・ 肝臓での主要代謝物は、腎臓および尿中主要代謝物は であった。</li> <li>・ シプロジニルは に代謝された。</li> </ul>					
M-05 [GLP]	分布および代謝	小 麦	—	標識シプロジニル を茎葉散布 (1 回目 : 750gai/ha, 2 回目 : 500gai/ha)	チバガイギー社 (スイス国、1992)	m-37
	<p>[結 果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小麦の成熟期における TRR は、麦藁で 14.932ppm、籾殻で 6.847ppm、種実で 0.107ppm であった。</li> <li>親化合物[A]の割合は、藁で 4.3%TRR、籾殻で 5.4%TRR、種実で 16.7%TRR であった。</li> <li>・ 0~5cm の土壌層では TRR は 0.391~0.808ppm、親化合物[A]の割合は 36.2~85.5%TRR であった。</li> </ul>					
M-06 M-07 M-08 [GLP]	代謝物の同定	小 麦	—	資料 No.M-05 で調製した試料を用いた。	チバガイギー社 (スイス国、1994)	m-42
	<p>[結 果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 親化合物[A]の麦藁、籾殻および種実における割合は、それぞれ 6.7%TRR、5.4%TRR および 20.4% TRR であった。</li> <li>・ 代謝物として の配糖体が確認されたが、いずれも %TRR 未満であった。種実の抽出残渣の分析により 15.0%TRR がデンプンに 取りこまれていることが確認された。</li> <li>・ 土壌中(0~5cm 層)では親化合物[A]が 37.6%TRR 代謝物 が %TRR、 が %TRR 確認された。</li> <li>・ シプロジニルの小麦における主要な代謝経路は、 と考えられる。</li> <li>・ 土壌中では、 が主要な代謝経路 であると考えられる。</li> </ul>					

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.	試験の種類	供試植物	処理方法	試験場所 (報告年)	頁
M-09 [GLP]	分布および代謝	小麦	標識シプロジニルを 茎葉散布 (1回目: 750gai/ha, 2回目: 500gai/ha)	チバガイギー社 (スイス国、1992)	m-46
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>圃場試験の成熟期の TRR は、麦藁で 14.910ppm、籾殻で 8.245ppm、種実で 0.220ppm であった。親化合物[A]は、麦藁で 4.4%TRR、籾殻で 5.8%TRR、種実で 10.0%TRR であった。</li> <li>小麦の成熟期の土壌中の TRR は、0~5cm 層で 0.367ppm、親化合物[A]は 24.7%TRR であった。</li> <li>同定された代謝物はいずれも %TRR 未満であった。</li> </ul>				
M-10 [GLP]	分布および代謝	トマト	標識シプロジニル を 2 回茎葉散布 (合計 2250g a.i./ha)	チバガイギー社 (スイス国、1992)	m-53
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トマトの成熟期における TRR は、葉で 72.734ppm、果実で 5.017ppm であった。親化合物[A]は、葉で 71.1%TRR、果実で 63.2%TRR であった。</li> <li>代謝物として <span style="float: right;">が確認された。</span></li> <li><span style="float: right;">は、成熟期の葉で %TRR、果実で %TRR であった。</span></li> <li>主要代謝経路は <span style="float: right;">が考えられた。</span></li> </ul>				
M-11 [GLP]	分布および代謝	トマト	標識シプロジニルを 2 回茎葉散布 (合計 2250g a.i./ha)	チバガイギー社 (スイス国、1992)	m-57
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>トマトの成熟期における TRR は、葉で 112.376ppm、果実で 6.698ppm であった。</li> <li>親化合物[A]は、葉で 65.5%TRR、果実で 62.5%TRR であった。</li> <li>代謝物として <span style="float: right;">が葉で %TRR、果実で %TRR 検出された。</span></li> <li>.</li> </ul>				

資料 No.	試験の種類	供試植物	処理方法	試験場所 (報告年)	頁
M-12 M-13 M-14 [GLP]	分布および代謝	りんご	標識シプロジニル を3回茎葉散布 (75mg a.i./樹×3回)	チバガイギー社 (スイス国、 1993、1994、1996)	m-60
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成熟期における TRR は、葉で 49.324ppm、果皮で 3.461ppm、果肉で 0.173ppm、果実全体で 0.798ppm であった。</li> <li>・成熟期の果皮における非抽出性放射能 (53.6%TRR) を分画した結果、リグニンに 16.3%TRR、ペクチンに 1.7%TRR、セルロースに 0.2%TRR が取り込まれていた。</li> <li>・成熟期の各部位から代謝物 <span style="float: right;">が確認されたが</span> いずれも %TRR 未満であった。</li> <li>・主要代謝経路は以下のように想定された。</li> </ul>				
M-15 [GLP]	分布および代謝	ばれいしょ	標識シプロジニル を3回処理 (560g a.i./ha×3回)	チバガイギー社 (スイス国、1996)	m-64
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成熟期の TRR は、茎葉で 25.939ppm、塊茎(皮)で 0.093ppm、塊茎(皮以外)で 0.065ppm であった。</li> <li>・成熟期塊茎(皮および皮を除く部位)の非抽出性残渣を加水分解したところ、蛋白画分に 0.8~5.4%TRR、澱粉画分に 5.3~14.6%TRR が取り込まれていた。</li> <li>・代謝物として が確認された。とその配糖体は %TRR を超えて検出され、皮を除く塊茎で %TRR ( ppm) であった。</li> <li>・主要代謝経路は以下のように想定された。</li> </ul>				
M-16 [GLP]	分布および代謝	ばれいしょ	標識シプロジニルを 3回処理 (560g a.i./ha×3回)	チバガイギー社 (スイス国、1996)	m-71
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成熟期の TRR は、茎葉で 24.724ppm、塊茎(皮)で 0.092ppm、塊茎(皮以外)で 0.091ppm であった。</li> <li>・成熟期塊茎(皮および皮を除く部位)の非抽出性残渣を加水分解したところ、蛋白画分に 2.4~11.3%TRR、澱粉画分に 11.9~26.5%TRR が取り込まれていた。</li> </ul>				

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.	試験の種類	供試土壌	処理方法	試験場所 (報告年)	頁								
M-17 (GLP)	代謝分解 ・好気 ・好気/嫌気 ・滅菌/好気	微砂質壤土	標識シプロジニ ルを乾土 200g に 1.5ppm となるよう 処理。20°C でインキュベーショ ン。	チバガイギー社 (スイス国、1992)	m-78								
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・微砂質壤土中での半減期は、好気条件下で 21.4 日であった。嫌気条件下および滅菌条件下では代謝はほとんど認められなかった。</li> <li>・好気条件下、代謝物として <span style="float: right;">が確認された。</span> 微砂質壤土中では、 <span style="float: right;">と考えられた。</span></li> <li>・好気条件下の処理 366 日後の結果(%TAR)を以下に示す。</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">親化合物</th> <th style="width: 33%;">CO<sub>2</sub></th> <th style="width: 33%;">非抽出物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[A]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.22</td> <td>24.40</td> <td>56.21</td> </tr> </tbody> </table>					親化合物	CO <sub>2</sub>	非抽出物	[A]			4.22	24.40
親化合物	CO <sub>2</sub>	非抽出物											
[A]													
4.22	24.40	56.21											
M-18 (GLP)	代謝分解 (好気)	微砂質壤土	標識化合物を乾土 200g に 1.5ppm となるよう処理。 20°C でインキュベーション。	チバガイギー社 (スイス国、1994)	m-84								
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・微砂質壤土中での半減期は、好気条件下で 19.0 日であった。</li> <li>・個の未知代謝物画分が認められた。</li> <li>・処理 363 日後の結果(%TAR)を以下に示す。</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">親化合物</th> <th style="width: 20%;">CO<sub>2</sub></th> <th style="width: 20%;">非抽出物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[A]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.8</td> <td>24.7</td> <td>64.2</td> </tr> </tbody> </table> <p>・処理 133 日後の非抽出物画分 (処理放射能の 62.6%) の内訳は、フミン画分 (54.7%)、フミン酸画分 (20.0%) およびフルボ酸画分 (20.8%) であった。</p>					親化合物	CO <sub>2</sub>	非抽出物	[A]			4.8	24.7
親化合物	CO <sub>2</sub>	非抽出物											
[A]													
4.8	24.7	64.2											
M-19 (GLP)	代謝分解 (好気)	壤質砂土	標識シプロジニ ルを乾土 200g に 3.0ppm となるよう 処理。20°C でインキュベーショ ン。	チバガイギー社 (スイス国、1993)	m-89								
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・壤質砂土中での半減期は、好気条件下で 23.7 日であった。</li> <li>・代謝物として <span style="float: right;">が確認された。</span> 壤質砂土中では、 <span style="float: right;">が生成されると考えられた。</span></li> <li>・処理 180 日後の結果(%TAR)を以下に示す。</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">親化合物</th> <th style="width: 33%;">CO<sub>2</sub></th> <th style="width: 33%;">非抽出物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[A]</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.75</td> <td>13.44</td> <td>68.02</td> </tr> </tbody> </table>					親化合物	CO <sub>2</sub>	非抽出物	[A]			4.75	13.44
親化合物	CO <sub>2</sub>	非抽出物											
[A]													
4.75	13.44	68.02											



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。

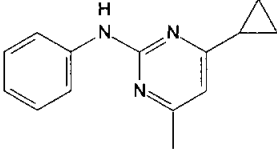
資料 No.	試験の種類	供試土壌	処理方法	試験場所 (報告年)	頁																
M-20 (GLP)	代謝分解 (好気)	壤質砂土	標識シプロジニルを乾土 200g に 3.1ppm となるように処理。 20°C でインキュベーション。	チバガイギー社 (スイス国、1994)	m-95																
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 壤質砂土中での半減期は、好気条件下で 41.7 日であった。</li> <li>・ 個の未知代謝物画分が認められた。</li> <li>・ 処理 154 日後の結果(%TAR)を下表に示す。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>親化合物 [A]</th> <th>CO<sub>2</sub></th> <th>非抽出画分</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>8.5</td> <td>16.5</td> <td>61.5</td> </tr> </tbody> </table>					親化合物 [A]	CO <sub>2</sub>	非抽出画分	8.5	16.5	61.5										
親化合物 [A]	CO <sub>2</sub>	非抽出画分																			
8.5	16.5	61.5																			
M-21 (GLP)	代謝分解 (好気)	微砂質壤土	標識化合物を乾土に 0.1ppm ④および 1.0ppm ①、②、③となるよう処理。 ①20°C/ 圃場容水量の 60% ②20°C/ 圃場容水量の 30% ③10°C/ 圃場容水量の 60% ④20°C/ 圃場容水量の 60%	RCC 社 (スイス国、1994)	m-99																
	<p>[結果]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 土壌中での半減期は、①：24.2 日、②：50.7 日、③：79.8 日、④：13.0 日であった。</li> <li>・ 培養温度は 20°C の方が土壌湿度は圃場容水量の 30%より 60%の方が代謝分解は速かった。</li> <li>・ 個の未知代謝物画分が認められた。</li> <li>・ 処理 110 日の結果(%TAR)を下表に示す。</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>親化合物 [A]</th> <th>CO<sub>2</sub></th> <th>非抽出物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>①1ppm,20°C/60%</td> <td>9.2</td> <td>8.3 69.2</td> </tr> <tr> <td>②1ppm,20°C/30%</td> <td>24.5</td> <td>6.8 55.0</td> </tr> <tr> <td>③1ppm,10°C/60%</td> <td>40.0</td> <td>2.6 45.9</td> </tr> <tr> <td>④0.1ppm,20°C/60%</td> <td>10.0</td> <td>9.3 71.9</td> </tr> </tbody> </table>					親化合物 [A]	CO <sub>2</sub>	非抽出物	①1ppm,20°C/60%	9.2	8.3 69.2	②1ppm,20°C/30%	24.5	6.8 55.0	③1ppm,10°C/60%	40.0	2.6 45.9	④0.1ppm,20°C/60%	10.0	9.3 71.9	
	親化合物 [A]	CO <sub>2</sub>	非抽出物																		
①1ppm,20°C/60%	9.2	8.3 69.2																			
②1ppm,20°C/30%	24.5	6.8 55.0																			
③1ppm,10°C/60%	40.0	2.6 45.9																			
④0.1ppm,20°C/60%	10.0	9.3 71.9																			
M-22 (GLP)	加水分解性	供試化合物： 標識シプロジニル 試験濃度：1ppm、pH：5、7 および 9、試験温度：25°C 結果：pH5、7 および 9 で分解せず(半減期 1 年以上)	PTRL East, Inc. (米国、1995 年)	m-107																	
M-23 (GLP)	加水分解性	供試化合物： 標識シプロジニル 試験濃度：2ppm、pH：4、7 および 9、試験温度：25°C 結果：pH5、7 および 9 で分解せず(半減期 1 年以上)	RCC 社 (スイス国、1992)	m-109																	
M-24 (GLP)	水中光分解性 (緩衝液)	供試化合物： 標識シプロジニル 光源：キセノンランプ (UV フィルター付き) 照度強度：3.18W/m <sup>2</sup> (300~400nm) 試験濃度：4.7mg/L、試験温度：25°C、pH=7.3 半減期：17.6 日 (東京春換算 7.2 日)	チバガイギー社 (スイス国、1994)	m-110																	

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.	試験の種類	試験方法・結果	試験場所 (報告年)	頁
M-25 (GLP)	水中光分解性 (蒸留水)	<p>供試化合物： 標識シプロジニル                      光源：キセノンランプ (UV フィルター付き)                      照度強度：8.11W/m<sup>2</sup> (300~400nm)                      試験濃度：4.02mg/L、試験温度：25°C                      半減期：14.5 日 (東京春換算値)</p>	チバガイギー社 (スイス国、1994)	m-112
M-26 (GLP)	水中光分解性 (自然水)	<p>供試化合物： 標識シプロジニル                      および 標識シプロジニル                      光源：キセノンランプ (UV フィルター付き)                      照度強度：4.15W/m<sup>2</sup> (300~400nm)                      試験濃度：0.926mg/L、試験温度：25°C                      半減期：12.1 日 (東京春換算 3.2 日)                      分解物： CO<sub>2</sub> が確認された。                      主要分解経路は以下のように想定された。</p>	スプリング ボーン社 (米国、1995)	m-114
M-27	水中光分解性 (滅菌蒸留水/ 自然水)	<p>供試化合物：非標識シプロジニル                      光源：キセノンランプ (UV フィルター付き)                      平均照度：51W/m<sup>2</sup> (300~400nm)                      試験濃度：1mg/L、試験温度：25°C                      半減期：滅菌蒸留水中で 24.2 日 (東京春換算 158.7 日)                      自然水中で 0.9 日 (東京春換算 5.9 日) 自然水中で代謝物が確認された(最大 %TAR)。</p>	日本食品分析センター(1995)	m-118
M-28	土壌吸着性	<p>供試化合物：非標識シプロジニル、試験温度：25°C                      供試土壌：福島農試(砂質埴壤土)、植防牛久(微砂質壤土)、                      愛知農総試(砂壤土)、和歌山農試(埴壤土)、                      岡山農試(砂質埴壤土)、植防宮崎(壤質砂土)                      K<sub>F</sub><sup>ads</sup> =24.34、44.04、21.42、24.05、42.95、9.22                      K<sub>F</sub><sup>ads</sup><sub>OC</sub> =2535、1051、1930、1808、6225、591                      K<sub>F</sub><sup>ads</sup><sub>OC</sub> は 591~6225 でシプロジニルの土壌中での移動性は低いと考えられた。</p>	(財)日本食品分析センター (1995)	m-120
M-29 (GLP)	生物濃縮性	<p>供試化合物： 標識シプロジニル                      供試生物：ブルーギルサンフィッシュ(<i>Lepomis cyanellus</i>)                      取込期間：28 日間、排泄期間：14 日間、暴露方法：流水式、                      試験濃度：平均 104 あるいは 107µg/L、試験温度：19°C                      濃縮係数(BCFss)：魚全体 393、可食部 72、非可食部 677                      消失半減期：0.3~0.8 日                      代謝物 14 および 21 日後の可食部あるいは非可食部から、                      が %TRR 確認された。</p>	RCC 社 (スイス国、1994)	m-122

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。

<代謝分解物一覧表>

記号	一般名またはコード名	化学名	構造式	由来
[A]	シプロジニル CGA219417	4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニルピリミジン-2-アミン		親化合物

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

記号	一般名または コード名	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名またはコード名	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または コード名	化学名	構造式	由来

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

記号	一般名または コード名	化学名	構造式	由来

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. 動物体内動態試験

(1) ラットにおける代謝試験（吸収・分布および排泄）

（資料 No.M-01）

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

試験目的： 本試験は あるいは 標識シプロジニルを低用量および高用量で単回経口投与または低用量で反復経口投与した時のラットにおける吸収、分布および排泄を明らかにするために実施した。

供試標識化合物：

① 標識シプロジニル

② 標識シプロジニル

標識位置の設定理由：

供試動物： Tif:RA1f系ラット、雄約7週齢（G1群のみ約8週齢）、雌約9週齢  
体重 雌雄とも約200g（G1群は250g）



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。

試験方法：

試験群； 下表に示す7試験群を設け、低用量（0.5mg/kg）または高用量（100mg/kg）を強制経口投与した。群G1の動物には投与前に胆管カニューレを挿入した。

試験群	用量 (mg/kg)	投与回数	供試標識化合物の標識位置	動物数	試験項目
B1	0.5	単回		雌雄各5	糞および尿中排泄、組織内分布、代謝物の検討
C1	0.5	反復		雌雄各5	糞および尿中排泄、組織内分布、代謝物の検討
D1	100	単回		雌雄各5	糞、尿および呼気中排泄、組織内分布、代謝物の検討
D2	100	単回		雌雄各5	糞、尿および呼気中排泄、組織内分布
E1	0.5	単回		雄3	血中濃度
F1	0.5	単回		雄12	組織内分布
G1	100	単回		雄5	胆汁中排泄、代謝物の検討

投与方法； 標識シプロジニルおよび 標識プロジニルをポリエチレングリコール200 (PRG 200) /エタノール/水 (2/1/1) 混合溶媒に溶解させて各群に所定量を投与した。C1群には非標識のシプロジニルを1日1回、14日間連続投与した後、 標識プロジニルを単回経口投与した。

試料採取； 下表の通り採取した。

試験群	採取試料	採取時期
B1、C1、D1 およびD2	尿	投与8、24、48、72、96、120、144 および168時間後
	糞	投与24、48、72、96、120、144 および168時間後
	ケージ洗浄液	投与8、24、48、72、96、120、144 および168時間後
	呼気	投与24 および48時間後 (D1 およびD2 群のみ)
	組織*	投与168時間後
E1	血液	投与0.25、0.5、1、2、4、8、12、24、32 および48時間後
F1	組織*	投与0.25、1.25、11 および17時間後
G1	尿	投与24 および48時間後
	糞	投与24 および48時間後
	胆汁	投与0.5、1、2、4、8、18、24、42 および48時間後
	組織**	投与48時間後

\*：骨、脳、脂肪(腹部)、生殖腺(精巣/卵巣)、心臓、腎臓、肝臓、肺、血漿、骨格筋、脾臓、甲状腺、子宮、全血およびカーカスを採取 (但し、試験群F1は雄のみのため、子宮および卵巣は採取せず)

\*\*：消化管のみ分けて採取し残りの組織はカーカスとして採取

放射能の分析； 液体試料はLSCで直接放射能を分析した。固体試料は LSCで放射能を分析した。また、代謝物を検討するために、尿および胆汁試料についてはHPLCで直接分析し、糞試料は HPLCで分析した。

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：

排 泄； ラットにおける排泄率を表 1 に示す。

性別、投与量、投与回数および標識位置による排泄率あるいは排泄経路の差は認められなかった。いずれの投与群でも投与 48 時間後には 93~97%TAR が尿および糞中に排泄された。投与 48 時間後における尿中の排泄率は 48~66% TAR、糞中の排泄率は 27~45% TAR であった。呼気中にはほとんど排泄が認められなかった。

表 1 ラットにおける排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

供試標識化合物 の標識位置		B1 群 (0.5mg/kg、単回投与)		C1 群 (0.5mg/kg、反復投与)		D1 群 (100mg/kg、単回投与)		D2 群 (100mg/kg、単回投与)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0~8hr	32.21	26.28	25.20	28.89	25.04	23.08	14.79	19.25
	0~24hr	50.49	53.86	49.83	45.57	51.13	56.23	54.34	62.21
	0~48hr	52.11	56.55	51.39	47.56	53.01	58.88	59.56	66.42
	0~72hr	52.35	57.16	51.58	47.85	53.33	59.27	60.16	67.07
	0~96hr	52.50	57.48	51.67	47.99	53.45	59.45	60.41	67.39
	0~120hr	52.58	57.70	51.71	48.12	53.52	59.52	60.48	67.50
	0~144hr	52.64	57.83	51.74	48.22	53.55	59.56	60.53	67.58
	0~168hr	52.68	57.93	51.76	48.30	53.59	59.56	60.56	67.64
糞	0~24hr	40.18	27.51	38.57	34.22	37.21	27.49	26.14	17.49
	0~48hr	44.54	35.55	44.23	45.27	42.66	35.79	35.40	26.71
	0~72hr	45.05	36.81	44.60	46.06	43.17	36.85	36.49	28.35
	0~96hr	45.17	37.18	44.68	46.36	43.35	37.11	36.72	28.59
	0~120hr	45.22	37.36	44.72	46.56	43.42	37.25	36.81	28.71
	0~144hr	45.25	37.48	44.74	46.70	43.46	37.32	36.08	28.77
	0~168hr	45.27	37.57	44.77	46.82	43.49	37.38	36.93	28.82
呼気	0~24hr	—	—	—	—	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	0~48hr	—	—	—	—	0.02	0.03	0.01	<0.01
ケージ洗浄液		0.21	1.18	0.07	0.53	0.24	0.16	0.25	0.34
総排泄率		98.16	96.68	96.60	95.65	97.33	97.13	97.75	96.80
組織内残留		0.21	0.37	0.15	0.33	0.35	0.50	0.40	0.60
総回収率		98.37	97.05	96.75	95.68	97.69	97.63	98.15	97.41

—：試料を採取せず

胆管カニューレ挿入ラットにおける排泄率を表 2 に示す。

胆管カニューレ挿入ラットにおける投与 48 時間後の排泄率は、胆汁中で約 39%TAR、尿中で約 35%TAR、糞中で約 14%TAR であった。胆管カニューレ挿入ラットでは尿への排泄率が、胆汁排泄と糞中排泄の和より相対的に低いことから、胆汁中に排泄された放射能の一部は消化管から再吸収されて腎臓経由で尿中に排泄されるものと考えられる。

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

表2 胆管カニューレ挿入ラットにおける排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

供試標識化合物 の標識位置	G1群 (100mg/kg, 単回投与)								
	試験群	G1群 (100mg/kg, 単回投与)							
試験採取	0~0.5hr	0~1hr	0~2hr	0~4hr	0~8hr	0~18hr	0~24hr	0~42hr	0~48hr
尿	—	—	—	—	—	—	23.98	—	35.41
胆汁	0.07	0.63	2.17	7.27	14.00	22.17	25.33	37.05	38.97
糞	—	—	—	—	—	—	6.31	—	13.88
ケージ洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	1.70
総排泄率	—	—	—	—	—	—	—	—	89.96
組織内残留*	—	—	—	—	—	—	—	—	6.76
消化管	—	—	—	—	—	—	—	—	5.62
カーカス	—	—	—	—	—	—	—	—	1.13
総回収率	—	—	—	—	—	—	—	—	96.71

—：試料を採取せず \*：消化管は除く

吸収； 表2より投与48時間後までの尿中排泄率は35%TAR、胆汁中排泄率は39%TAR、消化管を除く組織内残留は8%TARであることから、吸収率はこれらを合計した約82%であると推定された。

血中濃度； 0.5mg/kg 単回経口投与の雄ラット（試験群E1）における血中濃度の推移を図1に、各測定時期の血中濃度および各種パラメーターを表3に示す。

Cmaxは0.0834ppm、Tcmaxは0.25時間、AUCは0.5349 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ であった。血中濃度は二相性の減衰を示し、第一相（投与0.25~2時間後）の半減期は1.2時間、第二相（投与4~48時間後）の半減期は10.2時間であった（半減期は申請者が算出）。Tcmax後に再度ピークが認められ、二相性の減衰を示すことから腸肝循環が示唆された。

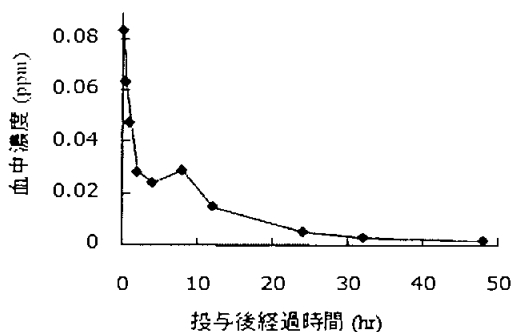


図1. 血中濃度の推移

表3 血中濃度および各種パラメーター

投与後経過時間(hr)	0.25	0.5	1	2	4	8	12	24	32	48
血中濃度(ppm)	0.0834	0.0636	0.0477	0.0284	0.0243	0.0291	0.0151	0.0052	0.0030	0.0017
Cmax (ppm) : 0.0834    Tcmax (hr) : 0.25    Tcmax/2 (hr) : 1.25    Tcmax/4 (hr) : 11    Tcmax/8 (hr) : 17										
第一相半減期 (hr) : 1.2 (投与0.25~2時間後までを第一相として申請者が算出)										
第二相半減期 (hr) : 10.2 (投与4~48時間後までを第二相として申請者が算出)										
AUC <sub>0-48hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$ ) : 0.5349 (申請者が算出)										

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。

組織内分布； 投与 168 時間後の各組織内の分布を表 4 に示す。

標識体を 0.5mg/kg の用量で単回投与したラット(試験群 B1) では、主に腎臓および肝臓に放射能が分布しており、その濃度は 0.0031~0.0061ppm であった。

0.5mg/kg の用量で反復投与したラット(試験群 C1) においても同様の傾向が認められた。

100mg/kg の用量で単回投与したラット(試験群 D1) では、主に腎臓、肝臓、甲状腺および全血に放射能が分布しており、その濃度は 0.563~1.821ppm であった。

標識体を 100mg/kg の用量で単回投与したラット(試験群 D2) では標識体を 100mg/kg の用量で単回投与したラット(試験群 D1)と同様の傾向が認められた。

表 4 投与 168 時間後の組織内分布

供試標識化合物の 標識位置								
	B1 群 (0.5mg/kg、単回投与)		C1 群 (0.5mg/kg、反復投与)		D1 群 (100mg/kg、単回投与)		D2 群 (100mg/kg、単回投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
骨	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	0.031 (<0.01)	0.041 (<0.01)	0.031 (<0.01)	0.035 (<0.01)
脳	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	0.017 (<0.01)	0.027 (<0.01)	0.016 (<0.01)	0.024 (<0.01)
腹部脂肪	0.0007 (<0.01)	0.0007 (<0.01)	<0.0008 (<0.01)	0.0008 (<0.01)	0.019 (<0.01)	0.020 (<0.01)	0.012 (<0.01)	0.031 (<0.01)
心臓	<0.0009 (<0.01)	0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	0.076 (<0.01)	0.106 (<0.01)	0.053 (<0.01)	0.083 (<0.01)
腎臓	0.0031 (<0.01)	0.0061 (<0.01)	0.0030 (<0.01)	0.0047 (<0.01)	0.670 (<0.01)	1.821 (0.01)	0.558 (<0.01)	1.071 (<0.01)
肝臓	0.0046 (0.06)	0.0048 (0.04)	0.0035 (0.04)	0.0061 (0.05)	0.912 (0.06)	1.491 (0.06)	0.884 (0.06)	1.355 (0.06)
肺	0.001 (<0.01)	0.001 (<0.01)	0.001 (<0.01)	<0.001 (<0.01)	0.171 (<0.01)	0.301 (<0.01)	0.111 (<0.01)	0.170 (<0.01)
卵巣	—	<0.0049 (<0.01)	—	<0.0056 (<0.01)	—	0.122 (<0.01)	—	0.065 (<0.01)
血漿	0.0005 (<0.01)	<0.0005 (<0.01)	<0.0005 (<0.01)	0.0005 (<0.01)	0.029 (<0.01)	0.054 (<0.01)	0.035 (<0.01)	0.052 (<0.01)
骨格筋	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	<0.0009 (<0.01)	0.030 (<0.01)	0.046 (<0.01)	0.022 (<0.01)	0.037 (<0.01)
脾臓	<0.0013 (<0.01)	0.0015 (<0.01)	0.0015 (<0.01)	0.0015 (<0.01)	0.139 (<0.01)	0.348 (<0.01)	0.094 (<0.01)	0.209 (<0.01)
精巣	<0.0008 (<0.01)	—	<0.0008 (<0.01)	—	0.013 (<0.01)	—	0.013 (<0.01)	—
甲状腺	<0.0237 (<0.01)	<0.0237 (<0.01)	<0.0388 (<0.01)	<0.0388 (<0.01)	0.845 (<0.01)	0.823 (<0.01)	0.626 (<0.01)	0.338 (<0.01)
子宮	—	<0.0022 (<0.01)	—	<0.0019 (<0.01)	—	0.049 (<0.01)	—	0.043 (<0.01)
全血	0.0011 (0.01)	0.0012 (<0.01)	0.0012 (<0.01)	0.0012 (<0.01)	0.563 (0.03)	0.744 (0.03)	0.422 (0.02)	0.534 (0.02)
全組織 <sup>1)</sup>	(0.08)	(0.06)	(0.05)	(0.06)	(0.09)	(0.11)	(0.09)	(0.09)
カーカス	<0.0007 (0.13)	0.0017 (0.31)	<0.0007 (0.10)	0.0015 (0.27)	0.230 (0.26)	0.388 (0.38)	0.275 (0.31)	0.550 (0.51)
合計	(0.21)	(0.37)	(0.15)	(0.33)	(0.35)	(0.50)	(0.40)	(0.60)

表中の数値は親化合物換算値 (ppm)で、括弧内の数値は投与量に対する割合 (%TAR) を示す。

— : 該当なし      1) : カーカスを除く組織中の合計値

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。

0.5mg/kg の用量で単回投与したラット(試験群 F1、B1(雄))において、投与 0.25 時間後 (Tcmax)、1.25 時間後 (Tcmax/2)、11 時間後 (Tcmax/4)、17 時間後 (Tcmax/8) および 168 時間後(試験群 B1(雄))に測定した各組織中の放射能濃度の経時的変化を表 5 に示す。

放射能の消失速度は二相性を示し、半減期は、第一相 (投与 0.25~1.25 時間後) において約 0.3~1.2 時間、第二相 (投与後 17~168 時間) で約 27~65 時間であった。

表 5 組織内放射能分布の経時的変化 (ppm: 親化合物換算値)

供試標識化合物 の標識位置								
	投与群	F1(雄)				B1(雄)	第一相 半減期(hr) (投与 0.25~ 1.25 時間後)	第二相 半減期(hr) (投与 17~ 168 時間後)
		0.5mg/kg、単回投与						
屠殺時間 (hr)	0.25	1.25	11	17	168			
骨	0.0340	0.0094	0.0036	0.0016	<0.0009	0.5	NA	
脳	0.0355	0.0043	0.0011	<0.0008	<0.0009	0.3	NA	
腹部脂肪	0.1333	0.0763	0.0267	0.0114	0.0007	1.2	27	
心臓	0.1014	0.0221	0.0070	0.0027	0.0009	0.5	47	
腎臓	0.8911	0.1182	0.0563	0.0213	0.0031	0.3	54	
肝臓	1.2601	0.2028	0.1107	0.0509	0.0046	0.4	43	
肺	0.2281	0.0363	0.0120	0.0046	0.0010	0.4	40	
血漿	0.4094	0.0678	0.0272	0.0068	0.0005	0.4	28	
骨格筋	0.0334	0.0105	0.0032	0.0011	<0.0009	0.6	NA	
脾臓	0.0553	0.0139	0.0070	0.0033	<0.0013	0.5	NA	
精巣	0.0266	0.0142	0.0058	0.0015	<0.0008	1.1	NA	
甲状腺	0.5350	6.4881*	<0.0458	<0.0562	<0.0237	NA	NA	
全血	0.2097	0.0370	0.0192	0.0055	0.0011	0.4	65	
カーカス	0.5066	0.6098	0.1970	0.0408	<0.0007	—	—	

NA: 該当せず —: 計算せず

\*: 3 動物の実測値 (ppm) は、それぞれ 19.3192、0.1238 および <0.0306 であったため、平均値が高値を示した。  
1 動物の実測値 19.3192ppm は、分析試料の汚染によるとものと推定され、異常値と考えられる。

代謝物の検討; 尿中における代謝物画分の分布を表 6 に示す。

尿中において、少なくとも 種類 of 代謝物画分が検出されたが、HPLC による分析では、親化合物および想定代謝物の標準品と一致する画分は認められなかった。

なお、投与群 B1、C1、D2 および G1 については投与 0~48 時間後に、D1 については投与 0~24 時間後に採取した尿試料を分析に供した。

表 6 尿中の代謝物画分 (投与量に対する割合、%TAR)

供試標識化合物 の標識位置										
	B1 群 (0.5mg/kg、 単回投与)		C1 群 (0.5mg/kg、 反復投与)		D1 群 (100mg/kg、 単回投与)		G1 群 (100mg/kg、 単回投与)	D2 群 (100mg/kg、 単回投与)		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌	
合計	52.1	56.6	51.4	47.6	51.1	56.2	35.4	59.6	66.4	

—: 検出せず

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

糞中における代謝物画分の分布を表7に示す。

糞中では 種類の代謝物画分が検出され、HPLC による分析において、

画分 は親化合物[A]と一致した。

なお、各投与群とも投与 0～48 時間後に採取した糞試料を分析に供した。

表7 糞中の代謝物画分 (投与量に対する割合、%TAR)

供試標識化合物 の標識位置										
	B1 群 (0.5mg/kg、 単回投与)		C1 群 (0.5mg/kg、 反復投与)		D1 群 (100mg/kg、 単回投与)		G1群 (100mg/kg、 単回投与)		D2 群 (100mg/kg、 単回投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
画分 (親化合物[A])	4.2	4.9	8.1	5.4	4.2	2.7	12.6		4.5	2.6
抽出性画分合計	28.0	19.4	25.7	25.0	30.0	23.4	13.4		22.9	16.4
抽出残渣	13.7	13.2	14.7	16.8	9.6	10.0	0.4		9.1	7.6
合計	44.5	35.6	44.2	45.3	42.7	35.8	13.9		35.4	26.7

胆管カニューレ挿入ラットの胆汁中における代謝物画分の分布を表8に示す。

胆汁中では少なくとも 種類の代謝物画分が検出されたが、HPLC による分析では、親化合物および想定代謝物の標準品と一致する画分は認められなかった。

表8 胆汁中の代謝物 (投与量に対する割合、%TAR)

供試標識化合物の標識位置	フェニル環
投与群	G1群 (100mg/kg、単回投与、雄)
試料採取	投与0～48時間後
合計	39.0

以上の結果からシプロジニルをラットに経口投与すると、投与 48 時間後には 90%TAR 以上が体外へ排泄された。投与経路、用量、投与回数および雌雄の違いによって排泄経路に差は認められなかった。また、胆汁排泄試験から推定される吸収率は約 82%であった。放射能の組織中における蓄積は認められなかった。

供試標識化合物の違いによる放射能の分布、排泄ならびに尿中および糞中における代謝物画分について差が認められなかった。