

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

1-4. 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

1) 繁殖性に及ぼす影響

(1)ラットを用いた繁殖試験

(資料 No.29)

試験実施機関：Covance Laboratories Inc.(アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley CrI:CD®BR(SPF)ラット、1群雌雄各 26 匹、
投与開始時 6 週齢

投与期間：P 世代;投与開始から F1 児離乳までの約 17 週間、

F1 世代;離乳時から F2 児離乳時まで約 17 週間、

F2 世代;離乳時から育成まで約 10 週間(選抜された動物のみ)

(1998年4月20日～1999年3月31日)

投与方法:検体を 0、125、1000、4,000(雌)、8000(雄) ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

[投与量設定根拠]:

方法および試験項目:概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率;全動物の全検査期間にわたり一般状態および生死を毎日観察した。
交配および妊娠の確認;交配は、雄と雌を1対1で同居させ、翌日の膣栓あるいは精子により
交尾を確認し、この日を妊娠0日とした。妊娠の確認は出産をもって行った。

〈 ラット・繁殖 〉

世代		期間 (週間)	作業手順	試験項目
親	児			
P	F1	生育(10週)	雌雄1:1で交配。交配は出産で確認 (妊娠0日)	体重、餌を週1回測定、性周期観察 交配状況の観察
		交配 (最大2週)		
		妊娠(3週)		
		出産 哺育(3週)	出産後4日目に各同腹児数を雄4匹雌4匹 に調整(不可能な場合、雌雄合計8匹)	妊娠0, 7, 14, 20日目に体重を測定 餌を妊娠0, 7, 14, 20日に測定 出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別及 び同腹生存児体重測定。 母動物の出産後0, 4, 7, 10, 14, 17, 21日 目に体重、出産後0, 4, 7, 10, 14日目に 餌を測定。 出生後0, 4, 7, 14, 21日目に生存児数、 児動物体重測定。 なお、途中死亡及び4日目屠殺の新生児 について異常の検査 児動物の肉体的発育および行動に関する 観察を随時実施
		離乳	F1親のための継代用に各群雌雄26匹ずつ を26腹から無作為に選抜	継代用以外の児動物は屠殺後、肉眼病理 検査 生殖器発育の観察
F1	F2	生育(10週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
		交配 (最大3週)		
		妊娠(3週)		
		出産 哺育(3週)	(F1世代に準ずる)	(P世代に準ずる) AGD測定 (F1世代に準ずる)
		離乳		
育成(10週)	発育観察のため各群雌雄26匹ずつを26腹 から無作為に選抜	生殖器発育の観察		

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

$$\text{雄(雌)の交配率(\%)} = \frac{\text{交配が確認された雄(雌)の数}}{\text{雌(雄)と同居させた雄(雌)の数}} \times 100$$

$$\text{雄の生殖率(\%)} = \frac{\text{生殖能が証明された雄の数}}{\text{交配が確認された雄の数}} \times 100$$

$$\text{雌の生殖率・妊娠率(\%)} = \frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交配が確認された雌の数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{出産日に生存児を持っていた雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}} \times 100$$

$$\text{生存児出生率(\%)} = \frac{\text{出産日における生存児の数}}{\text{誕生した児動物の総数}} \times 100$$

$$\text{生存率(\%)} = \frac{\text{生後4日目(調整前)における生存児数}}{\text{誕生の日における生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率(\%)} = \frac{\text{生後21日目における生存児数}}{\text{生後4日目(調整後)における生存児数}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{生後0,4または21日目の生存雄数}}{\text{生後0,4または21日目における雌雄の生存児数}} \times 100$$

病理組織学的検査;各世代の雌雄の親動物を対象にして、前立腺、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、卵巣、卵管、子宮、子宮頸管、膈、下垂体および肉眼的異常の見られた組織は、対照群と高用量群について病理組織学的観察を行った。更に、中および低用量群の不妊の動物(雌雄)の生殖器系臓器についても病理組織検査を行った。

結果:概要を次々頁以降の表に示した。

[親世代の死亡/症状]検体投与に起因した臨床症状および死亡は、P世代およびF1世代の親動物におけるいずれの投与群にも観察されなかった。

[親世代の体重]体重変化では、雄の8000 ppm投与群と雌の4000 ppm投与群で、PおよびF1親世代の育成期間および妊娠・哺育期間で有意な平均体重の低下が認められた。しかし、両世代とも妊娠および哺育期間の体重増加量は、対照群と同等もしくは増加傾向にあった。1000 ppm投与群の雌雄に、F1親世代の育成期間の初期で有意な平均体重の低下が認められた。125 ppm群の体重には、検体投与に起因する変化はみられなかった。

[摂餌量]摂餌量では、高用量群(雄:8000 ppm、雌:4000 ppm)においてP世代の育成期間および妊娠・哺育期間で、軽度ではあるが、統計学的に有意な減少が認められた。F1世代の親動物でも高用量群の育成期間の雌雄、または妊娠期間で軽度に減少した。1000 ppm群では、両世代とも育成期間初期に摂餌量の統計学的に有意な低下が散見された。

[病理所見]P世代およびF1世代の親動物におけるいずれの投与群にも、肉眼的観察で変化はみられなかった。両世代ともに1000 ppm群および高用量群(雄:8000 ppm、雌:4000 ppm)で投与に関連した肝臓重量(または体重比)の増加が認められたが、これに関連した肉眼的病理所見は認められなかった。その他に認められた有意な臓器重量の変化は、最終体重の減少に関連した変化であると考えられる。生殖系臓器を含むいずれの臓器にも、検体投与に関連する肉眼的または組織学的な変化は認められなかった。

[繁殖成績]親動物の交配能力および生殖能力では、各世代、各交配において一定した変化はみられず、検体投与による影響はないと考えられた。

[児動物への影響]

F1児:雌雄における哺育期間中の平均体重あるいは体重増加量が、1000および4000 ppm群で有意に低下した。これに対応する変化としてF1児で発育の遅れ(眼瞼開裂(4,000 ppm群)、包皮開裂(1000, 8000 ppm群)、陰開口(1000, 4000 ppm群)の遅れがみられた。これらの発育指標の遅れは、哺育期間中の同腹児生存体重の低下に関連した二次的变化と考えられ、投与との直接的な関連はないものと考えられる。

次世代のために選抜されなかった児動物の解剖時の最終体重が、125 ppm群の雌を除いて全ての投与群で有意に低下したが、F2児では同様な変化はみられず、逆に125と1000 ppm群では有意な増加を示した。したがって、これらの変化はF1世代の対照群の体重が若干高かったためにみられた変化であり検体投与に起因するものではないと判断される。児動物の1000および高用量群の脳、脾臓、胸腺重量に有意な低下がみられたが、体重比では有意な変化はみられず、対照群に比べて体重が少なかったことに伴う二次的な変化と考えられる(申請者註)。

F2 児: 哺育期間中の体重は各群ともに対照群とほぼ同等かそれ以上であった。全ての投与群の雌で、対照群と比較して生殖突起-肛門間距離 (AGD) の有意な減少が認められたが、対照群を含め全群のデータはほぼ同等であることから生物学的な意味はないものと考えられた。4000 ppm 群で膣開口に有意な遅れがみられた。これは同群の児動物の体重減少と関連した二次的変化と考えられる。離乳後の解剖において高用量群 (雌雄) の脾臓および胸腺重量の有意な低下がみられた。これは、解剖時の最終体重の低下に起因するものと考えられる。選抜された F2 児の離乳後 10 週の体重においても、高用量群 (雌雄) で有意な低下が認められた。

F1, F2 新生児の外表観察、剖検では、投与に関連する一定した変化は認められず、発生した全ての異常は、偶発的なものと考えられる。

児動物の生存率においても、F1, F2 児とも投与に関連する一定した変化は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、親動物としては、P 世代および F1 世代の高用量群の雌雄と F1 世代の 1000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低下、肝臓重量の増加が認められた。新生児については、F1 児の 1000 および 4000 ppm 群で体重増加抑制、これによる発育指標の遅れ (眼瞼開裂、包皮開裂、膣開口)、臓器重量 (脳、脾臓、胸腺重量の低下) への影響が認められた。F2 児では、4000 ppm 群の膣開口の遅れ、臓器重量 (脾臓、胸腺重量) の低下および高用量群での離乳後の体重増加抑制が認められた。繁殖機能については、いずれの世代の動物にも毒性的影響は認められなかった。

したがって、無毒性量は親動物および児動物に対して、125 ppm (P 世代: 雄で 8.1 mg/kg/day、雌で 9.9 mg/kg/day、F1 世代: 雄で 9.9 mg/kg/day、雌で 11.1 mg/kg/day) であった。繁殖機能については、雄の最高投与量 8000 ppm (P 世代: 515.6 mg/kg/day、F1 世代: 665.6 mg/kg/day)、雌の 4000 ppm (P 世代: 297.6 mg/kg/day、F1 世代: 361.7 mg/kg/day) でも影響はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

世代		親：P				親：F1			
投与量(ppm)		対照群	125	1000	8000/ 4000	対照群	125	1000	8000/ 4000
動物数	♂	26	26	26	26	26	26	26	26
	♀	26	26	26	26	26	26	26	26
親	一般状態								
	死亡数								
	体重変化(g)*								
	(生育期間) ♂ 1週	237.6	235.9	232.2	222.8 ↓	139.2	132.7	124.7 ↓	98.4 ↓
	7週	425.6	428.1	417.0	395.0 ↓	410.4	400.5	393.4	335.4 ↓
	14週	483.4	495.1	481.5	452.5 ↓	500.3	495.3	491.9	424.1 ↓
	21週	516.8	541.3	519.0	490.4	547.9	545.2	550.5	470.4 ↓
	♀ 1週	159.7	159.8	161.8	157.8	119.4	115.1	108.0 ↓	91.6 ↓
	4週	217.9	218.7	219.5	205.5 ↓	196.7	191.2	187.6	170.8 ↓
	10週	272.4	269.0	273.3	249.8 ↓	261.7	257.1	255.4	231.0 ↓
	妊娠 7日	301.3	297.9	297.2	274.3 ↓	295.8	298.0	291.8	268.2 ↓
	妊娠 14日	322.0	321.8	318.8	298.3 ↓	327.7	328.6	326.0	300.2 ↓
	妊娠 20日	386.4	384.5	383.2	359.2 ↓	390.0	390.2	389.1	358.0 ↓
	(妊娠期間) 0-20日	113.38	120.21	114.88	111.38	121.74	120.86	121.81	113.78
	動物	哺育 7日	315.4	310.6	316.0	288.1 ↓	311.7	314.0	323.9
哺育 14日		330.0	326.6	328.0	309.5 ↓	322.8	331.7	338.3	309.7
哺育 21日		321.8	319.6	347.0 ↑	317.3	330.2	322.8	341.6	316.2
(哺育期間) 0-21日		21.17	24.67	54.17 ↑	45.62 ↑	37.62	24.05	42.78	47.06
摂餌量(g)*						F1 生育期間 ♂2-3週 ¹⁾ 、♀3-4週 ²⁾ 、♂♀0-12週 ³⁾⁴⁾			
(生育期間) ♂0-3週 ¹⁾		23.6	23.3	22.5 ↓	21.0 ↓	24.1	23.6	22.4 ↓	19.7 ↓
♂4-10週 ²⁾		23.9	24.1	23.8	22.5 ↓	26.1	26.0	25.4	22.2 ↓
♀2-3週 ³⁾		17.4	17.6	18.1	15.8 ↓	18.8	18.1	17.4 ↓	16.4 ↓
♀0-10週 ⁴⁾		17.6	17.5	17.6	15.6 ↓	18.4	18.4	18.0	16.5 ↓
(妊娠期間) 0-20日		22.5	22.7	21.7	19.8 ↓	24.3	24.4	24.0	22.0 ↓
(哺育期間) 0-14日		43.8	44.9	47.1	39.6 ↓	44.7	43.9	46.2	41.6
検体摂取量 (mg/kg)						F1 生育期間 雌雄とも 0-12週			
(生育期間) ♂0-10週			8.1	65.4	515.6		9.9	78.9	665.6
♀0-10週			9.9	78.4	297.6		11.1	89.2	361.7
(妊娠期間) 0-20日			8.6	65.7	257.2		9.1	72.5	289.2
(哺育期間) 0-21日		18.0	148.2	553.1		17.4	142.3	563.3	
臓器重量*									
最終体重(g) ♂	519.3	541.9	521.5	491.7	559.4	553.3	557.3	483.0 ↓	
最終体重(g) ♀	313.4	314.8	313.2	289.3 ↓	325.7	318.5	316.0	283.2 ↓	
肝臓(♂) 重量			(115) ↑	(112) ↑			(111) ↑	(113) ↑	
体重比			(114) ↑	(118) ↑			(111) ↑	(131) ↑	
肝臓(♀) 重量				(110) ↑			(110) ↑	(122) ↑	
体重比				(119) ↑			(110) ↑	(122) ↑	
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									

有意差あり、↑ ↓ p<0.05、↑ ↓ p<0.01、* Dunnett's test

()内の数値は、対照群に対する比率%を表わす。空白は、0 (ゼロ) が異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

世代	親: P				児: F1				
	対照群	125	1000	8000/ 4000	対照群	125	1000	8000/ 4000	
投与量(ppm)									
動物数	♂	26	26	26	26	26	26	26	
	♀	26	26	26	26	26	26	26	
親動物	交配率(%) [†] ♂♀	100	100	100	92	92	92	100	
	生殖率(%) [‡] ♂♀	92	92	96	100	96	92	88	
	妊娠率(%) [†]	100	100	100	100	100	100	100	
	生存児出生率(%) [‡]	99	99	100	99	99	99	100	
	妊娠期間(日) [*]	22.1	22.3	22.3	22.1	22.1	22.1	22.0	
検査動物数(腹数)	24	24	25	26	23	22	24	23	
児動物	新生児総数	329	327	349	353	322	293	336	315
	平均値 [*]	13.71	13.63	13.96	13.58	14.00	13.32	14.00	13.70
	死産児数	3	2	0	3	3	2	2	1
	性比(♂%) [†]	53	47	53	46	48	54	56	45
	同腹生存児体重(g) * (♂) 0日	6.17	6.22	6.28	6.09	6.02	6.44	6.31	6.19
	4日(調整後)	9.35	8.71	8.13 ↓	7.92 ↓	7.14	8.55 ↑	8.23 ↑	8.15 ↑
	7日	15.08	13.81	13.13 ↓	11.30 ↓	10.36	13.68 ↑	12.86 ↑	12.78 ↑
	14日	30.48	29.24	28.15	22.62 ↓	23.36	28.20 ↑	27.67 ↑	24.84
	21日	48.55	45.77	44.49 ↓	33.59 ↓	37.07	42.89 ↑	42.69 ↑	35.65
	(♀) 0日	5.75	5.88	6.01	5.75	5.68	6.01	5.93	5.81
	4日(調整後)	8.70	8.40	7.79 ↓	7.72 ↓	6.73	8.10 ↑	7.82 ↑	7.64
	7日	14.33	13.34	12.64 ↓	11.05 ↓	9.84	13.31 ↑	12.46 ↑	12.14 ↑
	14日	29.24	28.27	26.71 ↓	22.54 ↓	22.69	27.89 ↑	26.72 ↑	23.80
	21日	46.35	44.28	42.19 ↓	33.30 ↓	35.78	41.90 ↑	41.23 ↑	34.20
	生存率(%) [†] 0-4日	93	95	92	95	84	95	94	91
哺育率(%) [†] 4-21日	99	97	86	96	88	95	94	93	
平均到達日数 [*]									
眼瞼開裂	14.70	14.54	14.78	15.54	15.48	14.48	14.87	15.45	
臍開口	31.30	31.71	33.22 ↑	35.12 ↑	32.95	31.50	33.86	36.30 ↑	
包皮開裂	42.65	44.04	44.91 ↑	48.69 ↑	47.24	45.86	47.35	48.38	
検査児動物数 ♂/♀					151/165	152/137	181/153	138/172	
生殖突起-肛門間距離(mm) [*] ♂	-	-	-	-	2.1	2.1	2.0	2.0	
♀	-	-	-	-	0.8	0.8 ↓ ^{a)}	0.7 ↓ ^{a)}	0.8 ↓ ^{a)}	
検査児動物数 ♂/♀	62/54	56/67	53/52	66/71	56/56	63/55	68/61	62/64	
臓器重量 [*]									
最終体重(g) ♂	47.3	45.0 ↓	42.9 ↓	32.5 ↓	36.1	42.3 ↑	41.4 ↑	34.3 ↓	
♀	44.7	43.6	40.7 ↓	32.8 ↓	35.4	41.2 ↑	40.7 ↑	33.2 ↓	
脳 (♂) 重量				(95) ↓		(107) ↑	(107) ↑	(104) ↑	
(♀) 重量				(95) ↓		(107) ↑	(106) ↑		
脾臓 (♂) 重量			(91) ↓	(55) ↓		(111) ↑		(72) ↓	
(♀) 重量			(86) ↓	(55) ↓				(72) ↓	
胸腺 (♂) 重量			(83) ↓	(58) ↓		(116) ↑		(84) ↓	
(♀) 重量			(80) ↓	(64) ↓		(115) ↑		(80) ↓	
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									
生育動物数 ♂/♀					21/21	21/20	23/22	21/20	
体重変化(g) [*]									
(生育期間) ♂10週	-	-	-	-	433.1	476.4 ↑	459.0 ↑	406.2 ↓	
♀10週	-	-	-	-	249.0	255.8	255.0	230.1 ↓	
肉眼的病理検査	-	-	-	-					
臓器重量	-	-	-	-					

^{a)}小数点以下2桁の個別データで統計処理

有意差あり、↑ ↓ p<0.05、↑ ↓ p<0.01、† Fisher's test、* Dunnett's test

()内の数値は、対照群に対する比率%を表わす。空白は、0(ゼロ)が異常なしを示す。

-は、当該動物にて検査項目なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

申請者考察(1)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 ラット・繁殖 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

申請者考察(2)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

申請者考察(3)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・繁殖)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（ラット・繁殖）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ラット・繁殖〉

申請者考察(4)

2) 催奇形性

(1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 31)

試験実施機関：Argus Laboratories, Inc. (アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度： %

試験動物：Cri:CD®BR VAF/Plus®(SD)系妊娠ラット (10~11 週齢)、1 群 25 匹

試験期間：器官形成期間 14 日間投与 (1998 年 4 月 21 日~5 月 14 日)

投与方法：被験物質を 1.0 %メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、100、300 および 1000 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日から 19 日目 (膈内に精子を確認した日を妊娠 0 日) までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1.0 %メチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は 10 ml/kg とし、投与前の体重を基に毎日調整した。

試験開始時に、使用した被験物質懸濁液の分析を行ない、7 日間の冷蔵保存安定性と懸濁液中での均一性を確認した。

投与量設定の根拠：

試験項目：

親動物；一般症状および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0 日、投与期間中は毎日および屠殺日に測定した。摂餌量は妊娠 0、6、9、12、15、18 および 20 日目に測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、肝臓重量、妊娠子宮、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。肝臓については病理組織学的検査を行なった。生存胎児；性別の判定、体重測定、外表観察を行なった。同腹の生存胎児のおよそ半分の胎児を骨格観察に、残りを内臓観察に用いた。

結果：概要を以下に示した。

[母獣への影響]

1,000 mg/kg 投与群で妊娠 6~12 日目に体重増加量が有意に増加したが、この増加に連続性はなく投与による影響ではないと考えた。また、300 mg/kg 投与群では全投与期間および子宮重量で補正した全投与期間の体重増加量が有意に減少したが、この減少は投与量との関連はなく、被験物質の影響ではないと考えられる。

100 mg/kg 以上の投与群で肝臓重量の対体重比 (%) が有意に増加した。

1000 mg/kg 投与群では肝臓重量および対体重比ともに有意に増加した。病理組織所見においても肝臓の小葉周辺部肥大が観察され、有意な発生率であった。

臨床症状、摂餌量および妊娠子宮重量に影響はみられなかった。

[胎児への影響]

外表異常

外表奇形として、脳ヘルニア、二分脊椎、右眼瞼開裂および左眼陥没を合併した胎児が対照群に 1 匹 (0.3%) 観察された。左眼陥没が 100 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.3%) で、臍帯ヘルニアが 300 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.3%) でみられた。

これらの所見に投与量との関連および統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものと考えられる。

外表変異は何れの群でも観察されなかった。

内臓異常

内臓奇形として、上述の外表奇形がみられた動物と同一動物で、脳の形態異常および左眼の小眼球症が対照群の 1 例 (0.6%) に、小眼球症が 100 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.6%) みられた。

また、脈管と内臓の逆位が 1000 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.6%) にみられた。

内臓変異として、臍帯動脈の膀胱左側走行が対照群 (0.6%) と 100 mg/kg/day 投与群 (0.7%) に 1 例ずつみられた。

これらの内臓の奇形および変異の発生に統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものと考えられる。

骨格異常

骨格奇形は認められなかった。

骨格変異では、頸肋が、対照群、300 および 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 1 (4.2%)、2 (1.4%) および 1 例 (0.6%) 観察されたが有意な差はなく、また 100 mg/kg/day 投与群には観察されなかった。

波状肋骨と肋骨の不完全化骨（肋骨の減形成）が 1000 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.6%) にみられた。胸椎の椎体分離が、対照群、300 および 1000 mg/kg/day 投与群でそれぞれ 2 (1.2%)、3 (2.0%) および 3 例 (1.7%) みられた。恥骨の不完全化骨が 300 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.3%) にみられた。

以上の所見は何れも統計学的有意差はなく、偶発的なものであった。

胸骨の化骨遅延（第 1、第 2 の不完全化骨、もしくは第 1 胸骨の未化骨）が上述した投与群の順に 4 (2.3%)、3 (1.8%)、11 (7.4%) および 3 例 (1.7%) みられ、300 mg/kg/day 投与群では有意な増加を示したが、この所見に投与量との関連はなく、投与による影響ではないものと考えられる。

坐骨の減形成もしくは恥骨の不完全化骨が対照群、100、300 および 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 8 (4.7%)、3 (1.8%)、12 (8.1%) および 1 例 (0.6%) みられ、1000 mg/kg/day 投与群では有意な減少を示したが、この所見の減少には毒性学的に意味がないものと考えられる。

舌骨、脊椎、肋骨、胸骨、前肢、後肢の平均化骨数は、4 試験群間で統計学的有意差はなかった。

従って、1000 mg/kg 投与により肝重量および肝細胞肥大が認められたことから母獣の無毒性量 (NOAEL) は 300 mg/kg であり (申請者注)、胎児に対しては 1000 mg/kg 投与でも有意な変化が認められなかったことから NOAEL は 1000 mg/kg と判断される。

また、フルアクリピリムは妊娠ラットに 1000 mg/kg の大量を投与しても胎児に対して催奇形作用を及ぼさないことが示された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・催奇形)

投与群 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
I 群当たりの母動物数		25	25	25	25
親動物	臨床症状				
	局部的脱毛	1	1	2	4
	死亡数(率)		1 (4.0)投与ミス		
	体重変化(g) [#] 0-6日	24.3	24.3	24.7	26.4
	9-12日	15.4	13.3	14.7	19.4 ↑
	6-20日	114.6	113.4	99.6 ↓	119.5
	6-20C ¹⁾ 日	37.6	35.6	29.0 ↓	37.3
	摂餌量(g) [#] 0-6日	19.3	19.6	19.9	20.2
	6-9日	20.2	19.2	16.8 ↓	16.4 ↓
	9-12日	20.6	19.5	19.0 ↓	20.7
	18-20日	24.3	24.2	22.1 ↓	23.9
	6-20日	22.3	21.8	20.4 ↓	21.4
	妊娠数(率)	24 (96)	24 (96)	23 (92)	24 (96)
	臓器重量				
	最終体重(g)	367.2	365.3	352.0	374.0
	妊娠子宮重量(g)	76.99	77.79	70.52	82.22
	補正体重(20C:g)	290.2	287.5	281.5	291.8
	肝臓重量(g) [#]	14.83 ²⁾	15.60	15.45	17.91 ↑
	肝臓対体重比(%) [#]	4.041 ²⁾	4.268 ↑	4.393 ↑	4.772 ↑
病理組織[肝臓] [†]					
小葉周辺部の肥大	6/25	9/24	8/25	18/25 ↑	
着床所見	検査動物数	24	23 ³⁾	23	24
	平均黄体数	16.7	15.0	15.6	17.1
	平均着床数	14.2	14.3	13.2	14.9
	平均生存胎児数	13.8	13.6	12.4	14.4
	初期吸収 (%)	0.4	0.6	0.7	0.5
	後期吸収 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

#: 多重検定、†: χ^2 検定 ↓, ↑: $p < 0.05$, ↓, ↑: $p < 0.01$

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。括弧内の数値は全母獣数に対する%

1): 20C = 母獣の最終体重 - 子宮重量, 2): 23例

3): 投与ミスによる死亡のため1匹検査から削除

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ラット・催奇形)

投与群 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
一群当たりの母動物数		24	23	23	24	
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g)					
	♂	3.49	3.60	3.55	3.69	
	♀	3.33	3.45	3.40	3.44	
	性比 (♂/♀)	0.525	0.512	0.457	0.527	
	外 表 異 常	検査胎児数	330	313	286	345
		[奇形]				
		脳ヘルニア	1 (0.3)			
		左眼陥没	1 (0.3)	1 (0.3)		
		右眼瞼開裂	1 (0.3)			
		臍帯ヘルニア			1 (0.3)	
		二分脊椎	1 (0.3)			
	内 臓 異 常	検査胎児数	159	151	138	166
		[奇形]				
		脳の形態異常	1 (0.6)			
		左小眼球症	1 (0.6)	1 (0.6)		
		内臓逆位				1 (0.6)
		脈管逆位				1 (0.6)
	骨 格 異 常	[変異]				
臍帯動脈の膀胱左側走行		1 (0.6)	1 (0.7)			
検査胎児数		171	162	148	179	
[変異]						
頸肋		1 (4.2)		2 (1.4)	1 (0.6)	
椎体分離		2 (1.2)		3 (2.0)	3 (1.7)	
波状肋骨・肋骨の減形成					1 (0.6)	
胸骨の化骨遅延 ^D		4 (2.3)	3 (1.8)	11 (7.4) ↑	3 (1.7)	
恥骨の不完全化骨 ^D	8 (4.7)	3 (1.8)	11 (7.4)	1 (0.6) ↓		
坐骨の減形成 ^D	1 (0.6)		4 (2.7) ↑			

D: Dunn's Methods ↓, ↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。括弧内の数値は観察胎児数に対する%

(2)ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 32)

試験実施機関：Argus Laboratories, Inc. (アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体の純度： %

試験動物：Hra:NZW(SPF)妊娠ウサギ (約 5.5 ヶ月齢)、1 群 25 匹

試験期間：器官形成期間 23 日間投与 (1998 年 6 月 15 日～7 月 17 日)

投与方法：被験物質を 1.0 %メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、30、100 および 250 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日から 28 日目 (臍内に精子を確認した日を妊娠 0 日) までの 23 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1.0 %メチルセルロース水溶液のみを同様にして投与した。投与容量は 10 ml/kg とし、投与前の体重を基に毎日調整した。

使用した被験物質懸濁液の 7 日間の冷蔵保存安定性と懸濁液中での均一性は予備試験で確認した。

投与量設定の根拠：

試験項目：

親動物；一般症状および生死を毎日観察し、体重は妊娠 0 日、投与期間中は毎日および屠殺日に測定した。摂餌量は、妊娠 6-9、9-12、12-15、15-19、19-24 および 24-29 日に測定した。妊娠 29 日目に屠殺し、妊娠子宮、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。

生存胎児；性別の判定、体重測定、外表観察、骨格および内臓観察を行なった。

結果：概要を以下に示した。

[母獣への影響]

すべての臨床症状および病理解剖観察において投与に関連した影響はなかった。

250 mg/kg/day 投与群では体重増加量が妊娠 12~15 日および 15~19 日で、対照群に比べ有意に減少した。統計学的に有意な差はなかったが、250 mg/kg/day 投与群では、胎児吸収の増加を反映して、妊娠子宮重量が生物学的に有意な減少を示した（対照群に対して 88.4%）。

絶対 (g/day) および相対摂取量 (g/kg/day) がともに 100 mg/kg/day 投与群で妊娠 12~15 日に有意な減少を示し、250 mg/kg/day 投与群では妊娠 6~9 日および 12~15 日で有意に減少した。

250 mg/kg/day 投与群において、投与に起因する胎児致死率の増加が示された。その結果として 1) 胎児吸収を 1 例でも有する母獣数、2) 一腹あたりの平均吸収数、3) 一腹あたりの胎児の死亡または吸収の割合に有意な増加が示された。また、一腹当たりの平均生存胎児数も 250 mg/kg/day 投与群で減少傾向を示した。

30 mg/kg/day 投与群では被験物質投与の影響はみられなかった。

[胎児への影響]

外表異常

外表奇形として、臍帯ヘルニアが 100 mg/kg/day 投与群で 1 例 (0.5%)、250 mg/kg/day 投与群で 1 例 (0.6%) みられた。左前肢に橈骨の欠損および尺骨屈曲を伴った前肢の下方屈曲が 250 mg/kg/day 投与群で 1 例 (0.6%) みられた。

これらの所見 (3 例) に統計学的有意差はなく、偶発的なものと考えられる。

外表変異は何れの群でも観察されなかった。

内臓異常

内臓奇形として、大動脈弓肥大、右横隔膜・肺の心葉との癒合が 250 mg/kg/day 投与群に 1 例 (0.6%) 認められた。

内臓変異として、側脳室の中程度拡張が 100 mg/kg/day 投与群に 1 例 (0.5%) みられた。右もしくは左眼の角膜周囲出血が、対照群で 1 例 (0.4%)、100 mg/kg/day 投与群で 2 例 (1.1%)、250 mg/kg/day 投与群で 1 例 (0.6%) みられたが、この所見は、通常標本作製の過程で起きる外傷によるもので毒性学的意義はないものと考えられる。網膜の褶曲が 0、30、100 および 250 mg/kg/day 投与群で、それぞれ 11 (5.0%)、6 (3.7%)、6 (3.2%)

および5例(2.8%)の胎児にみられた。この所見も通常標本作製の過程で起きる変異であるため毒性学的意義はないものと考えられる。

肺の中間葉の欠損が0、30、100および250 mg/kg/day 投与群で、それぞれ6(2.7%)、6(3.7%)、1(0.5%)および1例(0.6%)の胎児にみられた。この変異はこの系統のウサギにおいて通常みられる肺の発達過程の変化である。

その他、胆のうの萎縮が対照群で1例(0.4%)観察された。

内臓の奇形および変異の発生に統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものと判断される。

骨格異常

骨格奇形として、第4、第5頸椎々弓の癒合と第5頸椎々体の片側のみの化骨が100 mg/kg/day 投与群に1例(0.5%)観察された。

脊椎/肋骨の相互奇形、胸椎または肋骨単独の奇形が、対照群で2例(0.9%)、100および250 mg/kg/day 投与群でそれぞれ2例(1.1%)と3例(1.7%)みられた。これらの脊椎/肋骨の奇形のタイプは、ウサギの毒性試験では母獣の毒性として比較的多数みられ、母獣のストレスを介した二次的なものと考えられている。第16または第17尾椎の不揃いが、対照群で3例(胎児で1.4%、母獣当たり12.0%)みられた。何れの被験物質投与群にも観察されなかったこともあって、対照群と比較した発生率が投与群で有意な減少となった。この所見の減少に毒性学的意義はないと考えられる。

その他の所見として、第10および第11尾椎の癒合が30 mg/kg/day 投与群に1例(0.6%)みられたが、検体投与とは関連はなかった。

骨格変異では、頭蓋骨で通常よくみられる小さな不規則な化骨[鼻骨や前頭骨の小化骨部の出現および/または頭蓋の縫合線の中央線のずれ]が0、30、100および250 mg/kg/day 投与群で、それぞれ2(0.9%)、3(1.8%)、3(1.6%)および7例(3.9%)みられた。

舌骨の片側もしくは両翼の波状が0、30、100および250 mg/kg/day 投与群で、2(0.9%)、1(0.6%)、2(1.1%)および1例(0.6%)の胎児でみられた。

第1胸骨中央の不完全化骨が、0、30、100および250 mg/kg/day 投与群で、1(0.4%)、1(0.6%)、3(1.6%)および3例(1.7%)みられた。

胸骨中央の癒合が、0、30、100および250 mg/kg/day 投与群で、3(1.4%)、6(3.7%)、1(0.5%)および2例(1.1%)みられた。何れも投与との関連は認め難く、全て自然発生的なものと考えられる。

その他、散見された所見として以下のような変異がみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈ウサギ・催奇形〉

第12胸椎の小左側椎弓と椎体の片側(右側)化骨が100 mg/kg/day 投与群で1例(0.5%)みられた。頸肋が100 mg/kg/day 投与群で1例(0.5%)でみられた。肋骨の肥厚が100 mg/kg/day 投与群で2例(1.1%)、250 mg/kg/day 投与群で1例(0.6%)みられた。両側肩甲骨翼突起の変形が、対照群で1例(0.4%)、30 mg/kg/day 投与群で1例(0.6%)みられた。恥骨の不完全化骨が250 mg/kg/day 投与群で2例(1.1%)みられた。何れも統計学的有意差はなく、被験物質投与による影響ではないものと思われる。

化骨進行状況を示す、舌骨、脊椎、肋骨、胸骨、前肢、後肢の平均化骨数は4試験群間で統計学的有意差はなかった。

従って、100 mg/kg 投与により摂餌量の低下、250 mg/kg 投与では体重、摂餌量の低下および吸収数の増加が認められ、母獣に対する無毒性量(NOEL)は30 mg/kg/dayであった。胎児に対しては250 mg/kg 投与により平均胎児致死率の増加が認められ、NOELは100 mg/kg/dayと判断される。

また、フルアクリピリムは妊娠ウサギに250 mg/kg/dayを投与しても胎児に対して催奇形性作用を及ぼさないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ウサギ・催奇形)

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	250	
1 群当たりの動物数		25	25	25	25	
親	臨床症状					
	局部的脱毛 (総)		2	3	2	
	ケージ受け皿に赤色物質				2	
	軟便・水様便	1		1	1	
	異常音発声	1	2		1	
	左耳裂傷			2		
	眼球突出	1				
	角膜の混濁	1				
	死亡数 (率) ¹⁾		1 (4.8)	1 (4.2)		
	体重増加 (kg) [#] 0-6 日	0.05	0.07	0.06	0.07	
	12-15 日	0.10	0.08	0.07	0.05 ↓	
	15-19 日	0.04	0.06	0.06	0.09 ↓	
	6-29 日	0.49	0.48	0.44	0.37	
	6-29C ³⁾ 日	-0.05	-0.04	-0.08	-0.11	
	動物	絶対摂餌量 (g) [#] 6-9 日	172.9	175.8	174.3	157.1 ↓
		9-12 日	170.1	174.9	167.8	156.3
		12-15 日	173.0	176.6	156.4 ↓	145.1 ↓↓
6-29 日 ²⁾		164.8	162.8	157.8	151.5 (91.9)	
相対摂餌量(mg/kg) 6-29 日 ²⁾	41.9	41.3	40.2	39.0 (93.1)		
物	妊娠数 (率) ¹⁾	25 (100)	21 (84.0)	24 (96.0)	24 (96.0)	
	妊娠子宮重量 (g) ²⁾	540.0	520.9 (96)	517.8 (96)	477.8 (88)	
	補正体重 (29C : kg) ^{2,3)}	3.61	3.65 (101)	3.59 (99)	3.57 (99)	
	着床所見	検査動物数	25	20	23	24
平均黄体数		10.2	9.2	9.7	9.2	
平均着床数		9.0	8.4	8.6	8.1	
平均生存胎児数		8.8	8.2	8.1	7.5	
胎児の平均死亡 または吸収率 (%) ^k		1.2	3.5	5.4	7.0 ↑	
初期吸収 (%)		0.1	0.2	0.0	0.2	
後期吸収 (%) ^k		0.0	0.2	0.2	0.4	
胚吸収が見られた母獣数 ^k		2	3	5	11 ↑	

#: 多重検定、k: Kruscal Wallis test ↓, ↑: p<0.05, ↓↓, ↑↑: p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。1): 括弧内の数値は全母獣数に対する%

2): 括弧内の数値は対照群に対する%、3): 補正体重(29C) = 母獣の最終体重 - 子宮重量

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ウサギ・催奇形)

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	250	
一群当たりの母動物数		25	20	23	24	
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g)					
	♂	42.62	44.86	43.78	44.71	
	♀	42.07	43.34	42.76	43.25	
	性比 (♂/♀)	0.506	0.531	0.503	0.458	
	検査胎児数	221	163	194	180	
	外表異常	[奇形] 臍帯ヘルニア			1 (0.5)	1 (0.6)
		前肢および/または後肢 屈曲				1 (0.6)
	内臓異常	[奇形] 大動脈弓肥大				1 (0.6)
		肺の心葉との癒合				1 (0.6)
		[変異] 側脳室の中程度拡張			1 (0.5)	
		角膜周囲出血	1 (0.4)		2 (1.1)	1 (0.6)
		網膜の褶曲	11 (5.0)	6 (3.7)	6 (3.2)	5 (2.8)
		肺の中間葉欠損	6 (2.7)	6 (3.7)	1 (0.5)	1 (0.6)
		胆のう萎縮	1 (0.4)			
骨格異常	[奇形] 第4,5頸椎々弓癒合			1 (0.5)		
	第5頸椎々体化骨(片)			1 (0.5)		
	脊椎/肋骨相互奇形	2 (0.9)		2 (1.1)	3 (1.7)	
	第16,17尾椎不揃い (胎児数)	3 (1.4)				
	第16,17尾椎不揃い ^k (所見がみられた母獣数)	3 (12.0)	0 ↓	0 ↓	0 ↓	
	第10,11尾椎癒合		1 (0.6)			

k: Kruscal Wallis test ↓: p<0.01

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。括弧内の数値は観察胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(ウサギ・催奇形)

投与群 (mg/kg/day)		0	30	100	250
一群当たりの母動物数		25	20	23	24
胎 児 動 物	検査胎児数	221	163	194	180
	[変異]				
	頭蓋骨の化骨 (計)	2 (0.9)	3 (1.8)	3 (1.6)	7 (3.9)
	舌骨の片側もしくは両翼の波状	2 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
	第1胸骨中央の不完全化骨	1 (0.4)	1 (0.6)	3 (1.6)	3 (1.7)
	胸骨中央の癒合	3 (1.4)	6 (3.7)	1 (0.5)	2 (1.1)
	第12胸椎々体化骨	1 (0.4)		1 (0.5)	
	小左側椎弓			1 (0.5)	
	頸肋			1 (0.5)	
	肋骨の肥厚			2 (1.1)	1 (0.6)
肩甲骨翼突起の変形	1 (0.4)	1 (0.6)			
恥骨の不完全化骨				2 (1.1)	

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。括弧内の数値は観察胎児数に対する%

結果：概要を以下に示した。

[母獣への影響]

1000 mg/kg 投与群で妊娠 6～12 日目に体重増加量が有意に増加したが、この増加に連続性はなく投与による影響ではないと考えた。また、300 mg/kg 投与群では全投与期間および子宮重量で補正した全投与期間の体重増加量が有意に減少したが、この減少は投与量との関連はなく、被験物質の影響ではないと考えられる。

100 mg/kg 以上の投与群で肝臓重量の対体重比 (%) が有意に増加した。

1000 mg/kg 投与群では肝臓重量および対体重比ともに有意に増加した。病理組織所見においても肝臓の小葉周辺部肥大が観察され、有意な発生率であった。

臨床症状、授餌量および妊娠子宮重量に影響はみられなかった。

[胎児への影響]

外表異常

外表奇形として、脳ヘルニア、二分脊椎、右眼瞼開裂および左眼陥没を合併した胎児が対照群に 1 匹 (0.3%) 観察された。左眼陥没が 100 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.3%) で、臍帯ヘルニアが 300 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.3%) でみられた。

これらの所見に投与量との関連および統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものと考えられる。

外表変異は何れの群でも観察されなかった。

内臓異常

内臓奇形として、上述の外表奇形がみられた動物と同一動物で、脳の形態異常および左眼の小眼球症が対照群の 1 例 (0.6%) に、小眼球症が 100 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.6%) みられた。

また、脈管と内臓の逆位が 1000 mg/kg/day 投与群の 1 例 (0.6%) にみられた。

内臓変異として、臍帯動脈の膀胱左側走行が対照群 (0.6%) と 100 mg/kg/day 投与群 (0.7%) に 1 例ずつみられた。

これらの内臓の奇形および変異の発生に統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものと考えられる。

1-5. 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性 (フルアクリピリム原体)

(1) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No.83)

試験実施機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *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。試験は、プレインキュベーション法で行ない、検体は DMSO に溶解し、

本試験では、200 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の実験Ⅰ、313 ~ 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の実験Ⅱともに5用量で3連とした。陽性対照としては、AF-2[2-(2-フリカ)-3-(5-ニトロ-2-フリカ)アクリアミド]、NaN₃ (アジ化ナトリウム)、9-AA (9-アミノアクリジン塩酸塩) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量において、いずれの菌株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 AF-2、NaN₃、9-AA および 2-AA では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 変異原性 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(変異原性)

本試験 (実験 I、表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	110	8	14	20	8	
フアフルビリム	200	-	104	6	18	20	11	
	500	-	116	8	20	22	7	
	1000	-	112	10	17	19	9	
	2000	-	#105	#8	#11	#21	#7	
	5000	-	#111	#8	#19	#22	#11	
対照(DMSO)	-	+	98	11	20	26	9	
フアフルビリム	200	+	107	6	21	28	9	
	500	+	109	7	26	23	10	
	1000	+	110	8	23	30	12	
	2000	+	#96	#10	#25	#25	#10	
	5000	+	#109	#10	#22	#25	#11	
陽性 対照	NaN ₃	0.5	-		480			
	AF-2	0.01	-	540		111		
		0.1	-				744	
	9-AA	80	-				698	
	2-AA	0.5	+				520	
		1	+	763				
		2	+		229			98
		10	+			517		

AF-2 : 2-(2-フリル)-8-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド

NaN₃ : ナジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

: 析出が認められた

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(変異原性)

本試験 (実験II、表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9-Mi x の有無	復帰変異コロニー数 / プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
対照(DMSO)	-	-	114	9	15	19	8	
フルカリピリム	313	-	111	10	12	23	5	
	625	-	122	8	16	21	7	
	1250	-	123	10	16	20	5	
	2500	-	#120	#11	#16	#17	#5	
	5000	-	#122	#10	#16	#20	#2	
対照(DMSO)	-	+	119	12	13	29	7	
フルカリピリム	313	+	118	6	19	24	8	
	625	+	118	10	21	28	5	
	1250	+	115	9	21	31	8	
	2500	+	#118	#11	#19	#25	#7	
	5000	+	#122	#9	#20	#26	#9	
陽性 対照	NaN ₃	0.5	-		479			
	AF-2	0.01	-	474		90		
		0.1	-				645	
	9-AA	80	-				817	
	2-AA	0.5	+				528	
		1	+	636				
		2	+		207			113
10		+			445			

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

NaN₃ : ナジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

: 析出が認められた

(変異原性)

2) 染色体異常 (フルアクリピリム原体)

(1) チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)を用いた染色体異常試験

(資料 No.34)

試験実施機関：日本曹達(株)安全性研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1996年

検体の純度： %

試験方法： チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)を用い、直接法および代謝活性化法によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

濃度設定試験の結果をもとに、本試験の直接法(24時間処理)では1.25～10 µg/mlの4用量で、直接法(48時間処理)では1～2.2 µg/mlの4用量で、代謝活性化法では40～160 µg/mlの4用量で試験を行った。代謝活性化法については、さらに60～150 µg/mlの4用量を用いた再現性試験も実施した。1濃度あたり100個の分裂中期像を2連で観察した。陽性対照としては、マイトマイシンC(MMC)および3,4-ベンズピレン(BP)を用いた。

試験結果： 結果を次頁以降の表に示した。直説法では検体における染色体異常数の増加は認められなかった。代謝活性化法では1回目の試験の高濃度において構造的異常出現頻度に有意差が認められたが、再現性試験では増加は認められなかった。S-9 Mix-では異常出現頻度に有意差が認められなかった。一方、陽性対照では明らかな染色体異常細胞の増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 変異原性 〉

(変異原性)

直接法 24 および 48 時間処理の試験

薬物	濃度 μg/ml	処理 時間	標本 作製 時間	観察 細胞 数	S9 の 有 無	数的異常		染色体異常を有する細胞数							判定	
						倍数 体数	判 定	g ⁽¹⁾	染色分体型		染色体型		その他 PU ⁽⁶⁾	合計 ⁽⁷⁾		
									ctb ⁽²⁾	cte ⁽³⁾	csb ⁽⁴⁾	Cae ⁽⁵⁾		-g		+g
溶媒対照 (DMSO)	—	24	24	200	-	3 <i>1.5</i>		2 <i>1</i>	4 <i>2</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	0	5 <i>2.5</i>	7 <i>3.5</i>	
7α7αピリル	1.25	24	24	200	-	2 <i>1</i>		0	1 <i>0.5</i>	2 <i>1</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	4 <i>2</i>	4 <i>2</i>	-
	2.5	24	24	200	-	2 <i>1</i>		2 <i>1</i>	4 <i>2</i>	2 <i>1</i>	0	0	0	6 <i>3</i>	6 <i>3</i>	-
	5	24	24	200	-	1 <i>0.5</i>		0	2 <i>1</i>	2 <i>1</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	5 <i>2.5</i>	5 <i>2.5</i>	-
	10	24	24	200	-	2 <i>1</i>		3 <i>1.5</i>	2 <i>1</i>	0	0	0	0	2 <i>1</i>	5 <i>2.5</i>	-
陽性対照 (MMC)	0.03	24	24	200	-	1 <i>0.5</i>		4 <i>2</i>	61 <i>30.5**</i>	90 <i>45***</i>	1 <i>0.5</i>	2 <i>1</i>	0	123 <i>61.5***</i>	126 <i>35.0***</i>	+
溶媒対照 (DMSO)	—	48	48	200	-	1 <i>0.5</i>		0	0	0	0	0	0	0	0	
7α7αピリル	1	48	48	200	-	0		0	0	0	0	0	0	0	0	-
	1.4	48	48	200	-	5 <i>2.5</i>		0	0	0	0	0	0	0	0	-
	1.8	48	48	200	-	3 <i>1.5</i>		0	1 <i>0.5</i>	0	0	0	0	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	-
	2.2	48	48	200	-	3 <i>1.5</i>		0	0	1 <i>0.5</i>	2 <i>1</i>	0	0	3 <i>1.5</i>	3 <i>1.5</i>	-
陽性対照 (MMC)	0.03	48	48	200	-	2 <i>1</i>		8 <i>4</i>	58 <i>29***</i>	131 <i>65.5***</i>	4 <i>2</i>	2 <i>1</i>	4 <i>2</i>	163 <i>76.5***</i>	158 <i>79***</i>	+

(1) g : ギャップ、(2) ctb : 染色分体切断、(3) cte : 染色分体交換、

(4) csb : 染色体切断、(5) cse : 染色体交換、(6) PU : 細分化など

(7) ギャップ(g)には染色分体型と染色体型を含む、合計(-g)にはギャップのみを持つ細胞を除いた総数

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001 (Fisher 直接確率検定)

斜体字は異常を示した細胞の割合 (%)

DMSO : Dimethylsulfoxide, MMC : Mitomycin C

(変異原性)

代謝活性化法1回目の試験

薬物	濃度 μg/ml	処理 時間	標本 作製 時間	観察 細胞 数	S9 の 有 無	数的異常		染色体異常を有する細胞数							判定	
						倍数 体数	判 定	g ⁽¹⁾	染色分体型		染色体型		その他	合計 ⁽⁷⁾		
									ctb ⁽²⁾	cte ⁽³⁾	csb ⁽⁴⁾	Cse ⁽⁵⁾	PU ⁽⁶⁾	-g		+g
溶媒対照 (DMSO)	-	6	24	200	+	1 <i>0.5</i>		0	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	0	2 <i>1</i>	2 <i>1</i>	
7β7βピリム	40	6	24	200	+	6 <i>3</i>	-	0	0	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	2 <i>1</i>	2 <i>1</i>	-
	80	6	24	200	+	6 <i>3</i>	-	2 <i>1</i>	1 <i>0.5</i>	3 <i>1.5</i>	0	0	0	4 <i>2</i>	6 <i>3</i>	-
	120	6	24	200	+	2 <i>1</i>	-	0	7 <i>3.5*</i>	6 <i>3</i>	0	0	0	12 <i>6**</i>	12 <i>6**</i>	+
	160	6	24	200	+	2 <i>1</i>	-	2 <i>1</i>	5 <i>2.5</i>	3 <i>1.5</i>	0	0	0	8 <i>4</i>	9 <i>4.5*</i>	-
陽性対照 (BP)	20	6	24	200	+	0	-	0	69 <i>34.5***</i>	153 <i>76.5***</i>	0	5 <i>2.5*</i>	0	162 <i>81***</i>	162 <i>81***</i>	+
溶媒対照 (DMSO)	-	6	24	200	-	1 <i>0.5</i>		3 <i>1.5</i>	10 <i>5</i>	0	0	0	0	10 <i>5</i>	12 <i>6</i>	
7β7βピリム	40	6	24	200	-	4 <i>2</i>	-	3 <i>1.5</i>	0	1 <i>0.5</i>	0	0	0	1 <i>0.5</i>	4 <i>2</i>	-
	80	6	24	200	-	2 <i>1</i>	-	0	5 <i>2.5</i>	6 <i>3</i>	0	0	0	11 <i>5.5</i>	11 <i>5.5</i>	-
	120	6	24	200	-	2 <i>1</i>	-	1 <i>0.5</i>	5 <i>2.5</i>	3 <i>1.5</i>	0	0	0	5 <i>2.5</i>	6 <i>3</i>	-
	160	6	24	200	-	2 <i>1</i>	-	0	2 <i>1</i>	0	0	0	0	2 <i>1</i>	2 <i>1</i>	-
陽性対照 (BP)	20	6	24	200	-	3 <i>1.5</i>	-	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	0	2 <i>1</i>	3 <i>1.5</i>	-

⁽¹⁾g : ギャップ、⁽²⁾ctb : 染色分体切断、⁽³⁾cte : 染色分体交換、

⁽⁴⁾csb : 染色体切断、⁽⁵⁾csc : 染色体交換、⁽⁶⁾PU : 細分化など

⁽⁷⁾ギャップ(g)には染色分体型と染色体型を含む、合計(-g)にはギャップのみを持つ細胞を除いた総数

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001 (Fisher 直接確率検定)

斜体字は異常を示した細胞の割合 (%)

DMSO : Dimethylsulfoxide, BP : 3,4-benzpyrene

(変異原性)

代謝活性化法 2 回目の試験

薬物	濃度 μg/ml	処理 時間	標本 作製 時間	観察 細胞 数	S9 の 有 無	数的異常		染色体異常を有する細胞数							判定	
						倍数 体数	判 定	g ⁽¹⁾	染色分体型		染色体型		その他 PU ⁽⁶⁾	合計 ⁽⁷⁾		
									ctb ⁽²⁾	cte ⁽³⁾	csb ⁽⁴⁾	Cse ⁽⁵⁾		-g		+g
溶媒対照 (DMSO)	—	6	24	200	+	1 <i>0.5</i>		0	0	0	1 <i>0.5</i>	0	0	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	
フルオロピリダ	60	6	24	200	+	4 <i>2</i>	-	0	2 <i>1</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	0	3 <i>1.5</i>	3 <i>1.5</i>	-
	90	6	24	200	+	1 <i>0.5</i>	-	1 <i>0.5</i>	0	0	0	0	0	1 <i>0.5</i>		-
	120	6	24	200	+	0	-	0	3 <i>1.5</i>	2 <i>1</i>	0	0	0	4 <i>2</i>	4 <i>2</i>	-
	150	6	24	200	+	2 <i>1</i>	-	0	1 <i>0.5</i>	2 <i>1</i>	0	0	0	3 <i>1.5</i>	3 <i>1.5</i>	-
陽性対照 (BP)	20	6	24	200	+	0	-	1 <i>0.5</i>	60 <i>30***</i>	154 <i>77***</i>	0	1 <i>0.5</i>	0	161 <i>80.5***</i>	161 <i>80.5***</i>	+
溶媒対照 (DMSO)	—	6	24	200	-	5 <i>2.5</i>		7 <i>3.5</i>	6 <i>3</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	0	7 <i>3.5</i>	12 <i>6</i>	
フルオロピリダ	60	6	24	200	-	4 <i>2</i>	-	2 <i>1</i>	9 <i>4.5</i>	7 <i>3.5</i>	0	0	0	15 <i>7.5</i>	17 <i>8.5</i>	-
	90	6	24	200	-	1 <i>0.5</i>	-	1 <i>0.5</i>	2 <i>1</i>	8 <i>4</i>	3 <i>1.5</i>	0	0	13 <i>6.5</i>	14 <i>7</i>	-
	120	6	24	200	-	0	-	2 <i>1</i>	6 <i>3</i>	1 <i>0.5</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	7 <i>3.5</i>	9 <i>4.5</i>	-
	150	6	24	200	-	1 <i>0.5</i>	-	2 <i>1</i>	5 <i>2.5</i>	2 <i>1</i>	1 <i>0.5</i>	0	0	8 <i>4</i>	10 <i>5</i>	-
陽性対照 (BP)	20	6	24	200	-	3 <i>1.5</i>	-	2 <i>1</i>	6 <i>3</i>	0	2 <i>1</i>	0	0	8 <i>4</i>	10 <i>5</i>	-

(1) g : ギャップ、(2) ctb : 染色分体切断、(3) cte : 染色分体交換、

(4) csb : 染色体切断、(5) cse : 染色体交換、(6) PU : 細分化など

(7) ギャップ (g) には染色分体型と染色体型を含む、合計 (-g) にはギャップのみを持つ細胞を除いた総数

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.001 (Fisher 直接確率検定)

斜体字は異常を示した細胞の割合 (%)

DMSO : Dimethylsulfoxide, BP : 3,4-benzpyrene

(変異原性)

(2)マウスを用いた小核試験 (フルアクリピリム原体)

(資料 No.35)

試験実施機関：(財)残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

検体の純度： %

試験動物： ICR系(Crj:CD-1)マウス、体重25~35g、一群雌雄各5匹

試験方法： 検体をオリーブ油に懸濁し、単回経口投与した。試験Ⅰ(経時的検索)では5000 mg/kg、試験Ⅱ(用量依存)では1250, 2500 および5000 mg/kgを投与した。陰性対照群にはオリーブ油のみを、陽性対照群にはマイトマイシンC (10 mg/kg 単回) を経口投与した。試験Ⅰでは投与24, 48 および72時間後に、試験Ⅱでは投与24時間後に動物を屠殺し大腿骨の骨髓を採取してスライドガラス上に風乾固定後、ギムザ染色し、骨髓標本を作製した。陽性対照群は24時間後に動物を屠殺した。1動物あたり1000個の多染性赤血球について、小核の有無を検査した。また、多染性赤血球の割合は、赤血球を多染性と正染性に区別しながら1000個観察し、その中に占める多染性赤血球の数から求めた。

用量設定根拠：

試験結果： 骨髓標本の観察結果を次頁以降の表(総括表および結果表)に示した。フルアクリピリム投与群で投与ミスと思われる死亡が1例認められたが、その他多くの動物に死亡は観察されなかった。検体に起因すると考えられる症状としては自発運動の低下および立毛が認められた。溶媒対照群および陽性対照群においても死亡例はみられなかった。

試験Ⅰおよび試験Ⅱのいずれの投与群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照群であるマイトマイシンCでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

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

総括表 (試験 I : 経時的検索)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 mg/kg	性	観察動物数	MNPCE (%)		PCE / (PCE+NCE)(%)	
					平均±SD (範囲)	S*	平均±SD(範囲)	S ^w
24	オリーブ油	0	♂+♀	10	0.12±0.08	-	61.3±5.1 (52.1-69.8)	-
	フルカリピリム	5000	♂+♀	10	0.13±0.13	NS	58.4±6.0 (46.0-65.7)	NS
	マイトマイシン	10	♂+♀	10	3.85±1.58	-	55.6±8.6 (41.3-68.6)	NS
48	オリーブ油	0	♂+♀	10	0.17±0.13	-	64.8±3.9 (55.3-68.7)	-
	フルカリピリム	5000	♂+♀	10	0.10±0.12	NS	60.0±8.8 (41.0-70.7)	NS
72	オリーブ油	0	♂+♀	10	0.12±0.12	-	60.3±4.7 (52.7-67.1)	-
	フルカリピリム	5000	♂+♀	9	0.07±0.10	NS	59.0±6.8 (48.6-67.9)	NS
24	オリーブ油	0	♂	5	0.10±0.10	-	61.3±5.6 (54.0-69.8)	-
	フルカリピリム	5000	♂	5	0.08±0.08	NS	55.4±7.5 (46.0-65.7)	NS
	マイトマイシン	10	♂	5	5.02±1.16	-	56.5±9.9 (41.3-68.6)	NS
48	オリーブ油	0	♂	5	0.14±0.15	-	63.4±4.7 (55.3-66.9)	-
	フルカリピリム	5000	♂	5	0.10±0.12	NS	57.7±10.1	NS
72	オリーブ油	0	♂	5	0.08±0.08	-	58.9±5.6 (52.7-65.1)	-
	フルカリピリム	5000	♂	5	0.08±0.13	NS	55.2±6.5 (48.6-64.2)	NS
24	オリーブ油	0	♀	5	0.14±0.05	-	61.2±5.2 (52.1-64.5)	-
	フルカリピリム	5000	♀	5	0.18±0.16	NS	61.4±1.6 (60.3-64.1)	NS
	マイトマイシン	10	♀	5	2.68±0.91(1.7-4.0)	-	54.6±8.1 (41.4-63.5)	NS
48	オリーブ油	0	♀	5	0.20±0.12	-	66.2±2.6 (62.6-68.7)	-
	フルカリピリム	5000	♀	5	0.10±0.12	NS	62.3±5.9 (54.7-70.7)	NS
72	オリーブ油	0	♀	5	0.16±0.15	-	61.7±3.6 (58.2-67.1)	-
	フルカリピリム	5000	♀	4	0.05±0.06(0.0-0.1)	NS	63.8±3.8(58.8-67.9)	NS

PCE : 多染性赤血球、 NCE : 正染性赤血球

MNPCE : 多染性赤血球 1000 個あたりの小核を有する多染性赤血球数

S* and S^w : Kastenbaum-Bowman の数表により検定および Wilcoxon の順位和検定

NS : 有意差なし(P > 0.05)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(変異原性)

総括表 (試験Ⅱ：用量依存)

採取時間 (hr)	薬物	投与量 mg/kg	性	観察動物数	MNPCE (%)		PCE / (PCE+NCE)(%)	
					平均±SD (範囲)	S ^k	平均±SD (範囲)	S ^w
24	オリーブ油	0	♂+♀	10	0.11±0.10 (0.0-0.3)	-	58.0±3.7 (52.2-65.7)	-
	7αフラビリン	1250	♂+♀	10	0.14±0.11 (0.0-0.3)	NS	61.2±5.1 (52.8-69.0)	NS
		2500	♂+♀	10	0.09±0.13 (0.0-0.3)	NS	58.3±8.2 (49.4-67.3)	NS
		5000	♂+♀	10	0.15±0.12 (0.0-0.3)	NS	56.7±5.3 (49.4-67.3)	NS
					0.18±0.11 (0.1-0.3)			
7αフラビリン	10	♂+♀	10	2.86±1.27	-	57.3±7.9 (40.9-68.4)	NS	
24	オリーブ油	0	♂	5	0.14±0.05	-	58.3±2.4 (55.6-60.9)	-
	7αフラビリン	1250	♂	5	0.08±0.08 (0.0-0.2)	NS	58.4±4.4 (52.8-62.8)	NS
		2500	♂	5	0.14±0.15 (0.0-0.3)	NS	54.6±10.5 (39.7-68.1)	NS
		5000	♂	5	0.12±0.13 (0.0-0.3)	NS	56.0±3.7 (51.5-60.7)	NS
					0.13 (0.0-0.3)			
7αフラビリン	10	♂	5	3.44±1.58 (2.4-6.2)	-	54.2±8.7 (40.9-62.5)	NS	
24	オリーブ油	0	♀	5	0.08±0.13	-	57.6±5.0 (52.2-65.7)	-
	7αフラビリン	1250	♀	5	0.20±0.10 (0.1-0.3)	NS	64.0±4.3 (58.9-69.0)	NS
		2500	♀	5	0.04±0.09 (0.0-0.2)	NS	62.0±3.1 (58.3-66.1)	NS
		5000	♀	5	0.18±0.11 (0.1-0.3)	NS	57.3±6.9 (49.4-67.3)	NS
					0.18±0.11 (0.1-0.3)			
7αフラビリン	10	♀	5	2.28±0.57	-	60.4±6.3 (52.4-68.4)	NS	

PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球

MNPCE：多染性赤血球 1000 個あたりの小核を有する多染性赤血球数

S^k and S^w：Kastenbaum-Bowman の数表により検定および Wilcoxon の順位和検定

NS：有意差なし (P > 0.05)

(変異原性)

3) DNA損傷誘発性(フルアクリピリム原体)

(1)細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No. 36)

試験実施機関：(財)食品農医薬品安全性評価センター
〔GLP対応〕

報告書作成年：2000年

検体の純度： %

試験方法： 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復能保持株(H-17, Rec⁺)および欠損株(M-45, Rec⁻)を用い、胞子法により代謝活性化および非活性化法によってDNAの損傷の誘発性を検定した。検体はDMSO(ジメチルスルホキシド)に溶解して用いた。対照としては、カマイシン(KM)、マイトマイシンC(MMC)およびTrp-P-1を用いた。

溶解度限界(直接法：4500 $\mu\text{g}/\text{g}$ イスク, 代謝活性化法：2250 $\mu\text{g}/\text{g}$ イスク)を最高用量とし6用量(公比2)で行なった用量設定試験の結果、生育阻害は認められなかった。したがって、本試験においても溶解度限界を最高用量とし6用量(直接法：141~4500 $\mu\text{g}/\text{g}$ イスク, 代謝活性化法：70.3~2250 $\mu\text{g}/\text{g}$ イスク)を設定した。

結果： 結果を次頁の表に示した。

陰性対照(KM)では、両菌株に生育阻止帯が生じたが差は2mm以下で、陽性対照(MMC, Tri-P-1)では、生育阻止帯の差は10mm以上であった。溶媒対照(DMSO)に阻止帯は認められなかった。

検体では、代謝活性化法の有無によらず、生育阻止帯が認められなかった。また両試験において再現性が確認された。

以上の結果より、検体は本試験条件下でDNA損傷性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(変異原性)

本試験 (表中の数値は3プレートの平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	S-9 有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	0	0	0
フルアクリピリム	141	-	0	0	0
	281	-	0	0	0
	563	-	0	0	0
	1125	-	0	0	0
	#2250	-	0	0	0
	#4500	-	0	0	0
陰性対照 (KM)	0.3	-	6.9	6.3	0.6
陽性対照 (MMC)	0.02	-	10.0	0	10.0
溶媒対照 (DMSO)	-	+	0	0	0
フルアクリピリム	70.3	+	0	0	0
	141	+	0	0	0
	281	+	0	0	0
	563	+	0	0	0
	1125	+	0	0	0
	2250	+	0	0	0
陽性対照 (Trp-P-1)	0.02	+	11.2	0	11.2

KM: カナマイシン

MMC: マイトマイシンC

#: 析出が認められた

1-6. 生体の機能に及ぼす影響

フルアクリピリム原体における薬理試験

(資料 No. 37)

試験実施機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：1999年

検体の純度 : %

1) マウス、ラットの中樞神経系に対する作用

①マウスにおける毒性徴候および体重

供試動物 : ICR系マウス、6週齢、体重 雄 26~32 g、雌 20~28 g、
一群雌雄各3匹

方 法 : 検体を1% Tween 80水溶液に懸濁して、0, 51.2, 128, 320, 800および
2000 mg/kgを腹腔内投与し、行動をIrwinの多元観察法に従って観察した。
観察は、投与直前、投与後15分、1, 3, 6時間および1, 2, 3, 7日に行った。
体重は、投与直前、投与後1, 2, 3, 7日目に測定した。

結 果 : 320 mg/kg以上では、用量に依存して認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、
運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮性症状と抑制性症状が
混在した非特異的な症状が認められた。死亡は、2000mg/kgの雌雄全例、
800mg/kgの雄3例中2例、雌の3例中1例が投与後3日以内にみられた。
これらの毒性徴候は、投与15分以降に発現し、生存動物では投与後2日以
内に消失した。

128 mg/kg以下では、雌雄ともに明確な毒性徴候は認められなかった。
雌雄ともに体重に異常は認められなかった。

②ラットにおける毒性徴候および体重

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、6週齢、体重 雄 184~206 g、一群雄5匹

方 法 : 検体を1% Tween 80水溶液に懸濁して、0, 800, 2000および5000 mg/kg
を経口投与し、投与直前、投与後1, 6時間および1, 2, 3, 7日目に毒性徴候
を観察した。体重は、投与直前、投与後1, 2, 3, 7日目に測定した。

結 果 : 5000 mg/kgにおいても毒性徴候の発現および体重の異常は認められな
かった。

③マウスのヘキソバルピタール睡眠に対する作用

供試動物 : ICR系マウス、5週齢、体重 雄 28~35 g、一群雄8匹

方 法 : 検体を1% Tween 80水溶液に懸濁して、0, 20.5, 51.2, 128, 320, および
800 mg/kgを腹腔内投与し、15分後にヘキソバルピタール睡眠時間を調べた。
ヘキソバルピタールを100 mg/kgを皮下投与し、正向反射の消失から
回復までの時間を測定した。

結 果 : 128 mg/kg 以上の群において、用量に依存した睡眠時間の延長が認められた。800mg/kg 群では、対照群に比べ約 3 倍に延長された。
51.2 mg/kg 以下の群では、明確な変化は認められなかった。

④ラットの体温に対する作用

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、6 週齢、体重 雄 184~206 g、一群雄 5 匹
方 法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して、0, 800, 2000 および 5000 mg/kg を経口投与し、投与直前、投与後 1, 6 時間および 1, 2, 3, 7 日目に肛門内約 4 cm の直腸温を測定した。

結 果 : いずれの用量においても異常は認められなかった。

2) ラットの呼吸、循環器系 (血圧・心拍数) に対する作用

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、6 週齢、体重 雄 206~232 g、一群雄 5 匹
方 法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して、0, 2000 および 5000 mg/kg を経口投与し、投与 1 日前、投与後 1, 6 時間および 1, 2, 3, 7 日目に最高血圧および心拍数を測定した。

結 果 : いずれの用量においても異常は認められなかった。

3) ラットの自律神経系 (瞳孔径) に対する作用

供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、6 週齢、体重 雄 184~206 g、一群雄 5 匹
方 法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して、0, 800, 2000 および 5000 mg/kg を経口投与し、投与 1 日前、投与後 1, 6 時間および 1, 2, 3, 7 日目に瞳孔径を測定した。

結 果 : いずれの用量においても異常は認められなかった。

4) マウスの消化管 (小腸炭末輸送能) に対する作用

供試動物 : ICR 系マウス、6 週齢、体重 雄 23~30 g、一群雌雄各 8 匹
方 法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して、0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320 および 800 mg/kg を腹腔内投与し、15 分後に炭末懸濁液を経口投与し、その 30 分後に小腸を摘出し、炭末到達距離を測定した。

結 果 : 51.2 mg/kg 以上の投与群に炭末輸送能の抑制が認められた。320 mg/kg 以上の群では、輸送率は対照群に比べ約 20%に抑制された。
20.5 mg/kg 以下の投与群には明確な変化は認められなかった。

5) マウスの骨格筋(握力)に対する作用

- 供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、6 週齢、体重 雄 184~206 g、一群雄 5 匹
方 法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して、0, 800, 2000 および 5000 mg/kg を経口投与し、投与 1 日前、投与後 1, 6 時間および 1, 2, 3, 7 日目に最大握力を測定した。
結 果 : いずれの用量においても異常は認められなかった。

6) ラットの腎機能に対する作用

- 供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット、6 週齢、体重 雄 156~180 g、一群雄 5 匹
方 法 : 検体を 1% Tween 80 水溶液に懸濁して、0, 2000 および 5000 mg/kg を経口投与し、生理食塩水を負荷した後採尿し、尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白質、ケトン体、グルコース量を測定した。
結 果 : 5000 mg/kg においてもいずれの項目にも異常は認められなかった。

【申請者注】

以上の結果より、検体は生体機能に対して、腹腔内投与した場合、興奮性および抑制性の非特異的な作用を有し、また、ヘキソバルピタール睡眠時間延長作用、腸管輸送能の抑制作用を有すると考えられる。

「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 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 毒性徴候 [Irwin法] (マウス)	腹腔内 投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 51.2 128 320 800 2000	3	320	128	興奮性および抑制性の 徴候が 15 分以降に認め られたが、2 日以内に消 失した。 死亡： 2000mg/kg ♂3/3, ♀3/3 800mg/kg ♂2/3, ♀1/3 320mg/kg 以下 死亡な し
中枢神経系 毒性徴候 (ラット)	経口投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 800 2000 5000	5	—	5000	影響はみられなかった。
中枢神経系 ヘキサレタール 睡眠に対する 作用 (マウス)	腹腔内 投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 20.5 51.2 128 320 800	8	128	51.2	睡眠時間の延長が認め られた。
中枢神経系 体温に対する 作用 (ラット)	経口投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 800 2000 5000	5	—	5000	影響はみられなかった。
呼吸・ 循環器系 血圧および 心拍数 (ラット)	経口投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 2000 5000	5	—	5000	影響はみられなかった。
自律神経系 瞳孔径測定 (ラット)	経口投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 800 2000 5000	5	—	5000	影響はみられなかった。
消化器系 腸管輸送能測 定 (マウス)	腹腔内 投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 8.19 20.5 51.2 128 320 800	8	51.2	20.5	輸送能の抑制が認めら れた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 生体機能 〉

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
骨格筋 握力測定 (ラット)	経口投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 800 2000 5000	5	—	5000	影響はみられなかった。
腎機能 (ラット)	経口投与 (1% Tween80 懸濁液)	0 2000 5000	5	—	5000	尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白質、ケトン体、グルコース量影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(作用機作)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(作用機作)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。
(作用機作)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（作用機作）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 作用機作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 作用機作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 作用機作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(作用機作)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（作用機作）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（作用機作）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(作用機作)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(作用機作)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

（作用機作）

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<作用機作>

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 作用機作 〉