

## 8.6 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

### 8.6.1 フルアジホップブチルを用いたラットにおける2世代繁殖毒性試験(資料 No. T-6.1)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度: フルアジホップブチル

試験動物: Wistar系ラット、1群雄15匹、雌30匹、投与開始時6週齢

投与期間: P世代; 投与開始からF1児離乳時までの約24週間  
F1世代; 離乳時からF2児離乳時までの約28週間  
(1979年12月7日~1980年12月10日)

投与方法: 検体を0、10、80および250ppmの濃度で含有する飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠;

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を表1にまとめた。

一般症状および死亡; 全動物を投与期間中毎日観察した。

体重、摂餌量および飲水量; 親動物: 投与期間中、週1回測定した。

雌親動物: 生育期間中は週1回、妊娠期間中は妊娠0、2、6、13および20日、哺育期間中は哺育1、4、11、18および25日に測定した。

発情周期; PおよびF<sub>1</sub>親世代の雌動物について、交配10日前から交尾確認まで、膣垢を採取し、性周期を確認した。

交配および妊娠の確認; 雌雄1対2で同居させ、交尾が確認された日を妊娠0日とした。最大交配期間を3週間とした。

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

雄/雌交尾率 = (交尾動物数 / 交配動物数) × 100

受胎率 = (妊娠動物数 / 交尾動物数) × 100

出産率 = (正常出産動物数 / 妊娠動物数) × 100

分娩時観察; PおよびF<sub>1</sub>親世代の妊娠雌は自然分娩させ、分娩後、性別および外表異常の有無を検査し、死亡および生存児数を記録した。

また、個体ごとに妊娠期間を算出した。

児動物に関する指標; 一般状態および死亡について毎日観察した。体重測定は生後24時間、4、11、18および25日に実施した。

身体的発達を評価するために、各群5腹の児動物について、耳介展開、毛生、切歯萌出および眼瞼開裂日を記録した。また、視聴覚機能検査として、哺育25日に全離乳児について、聴覚性驚愕反応、視覚性置き直し反応および瞳孔反射試験を行った。

児動物の観察に基づき、以下の指標を算出した。

性比=(総雄産児数/総産児数)

平均児動物数=(各検査日の総生存児数/生存児がいる腹数)

生存出産率(%)=(哺育1日の生存児数/哺育1日の出産児数)×100

生存率(%)=(各検査日の生存児数/哺育1日の生存児数)×100

哺育率(%)=(離乳児数/哺育4日の生存児数)×100

肉眼病理学的検査；親動物：児動物離乳後に屠殺し、肉眼病理学的検査を実施した。

児動物：継代用に選抜されなかったF<sub>1</sub>離乳児、F<sub>2</sub>離乳児および死亡児について外表および内臓を肉眼的に検査した。

臓器重量；P雄親動物について以下の臓器重量を測定した。

精巣、精巣上体、精嚢、前立腺

F<sub>1</sub>親動物全例について以下の臓器重量を測定した。

脳、甲状腺、下垂体、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺

各群雌雄各5匹のF<sub>1</sub>離乳児およびF<sub>2</sub>離乳児全例について以下の臓器重量を測定した。

脳、甲状腺、下垂体、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮、精巣、前立腺

病理組織学的検査；P雄親動物について以下の組織の病理組織学的検査を実施した。

精巣、精巣上体、精嚢、前立腺

F<sub>1</sub>親動物全例、各群雌雄各5匹のF<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>離乳児について、以下の組織の病理組織学的検査を実施した。

副腎、肺、腫瘍、リンパ節(頸部・腸間膜)、脳(大脳皮質、髄質、小脳)、乳腺(後部)、食道、骨髓塗沫標本、卵巣、膵臓、下垂体、盲腸、前立腺、十二指腸、精嚢、精巣上体、脾臓、眼(視神経付)、胃、精巣、心臓、胸腺、回腸、甲状腺、腎臓、膀胱、肝臓、子宮

表 1 試験手順

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目	
P	生育(14 週)	雌雄 1 対 2 で交配。交配が確認された日を妊娠 0 日	一般状態および生死について毎日観察。 体重、摂餌量および飲水量を週 1 回測定	
	交配(3 週)		交配状況の観察、性周期の確認	
	妊娠(3 週)		妊娠 0、2、6、13 および 20 日に雌親動物の体重、摂餌量および飲水量を測定	
	出産		出産状況の観察	
	哺乳(25 日)		児の一般状態、生存および死亡児数の記録、性別および外表異常の検査	
F <sub>1</sub>	離乳	継代用に各群雄 15 匹、雌 30 匹の児動物を無作為に選抜	一般状態および生死について毎日観察 哺乳 1、4、11、18 および 25 日に雌親動物の体重および生存児動物の体重測定、生存児数、性別の記録	
	生育(17 週)		全ての親動物および継代用以外の F <sub>1</sub> 児動物の剖検を実施 雄親動物および児動物の臓器重量測定、病理組織学的検査を実施	
	交配(3 週)		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠(3 週)		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	哺乳(25 日)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
	離乳		全ての親動物および児動物の剖検を実施 親動物および児動物の臓器重量測定、病理組織学的検査を実施。	

結果：概要を表2に示した。

#### 親動物

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

体重； F<sub>1</sub>世代雄親動物の検体投与群で体重増加量がわずかに高く、10 ppm投与群で有意差が認められた。【申請者注：世代間の一致がなく、用量との関連がなかったため、10 ppm投与群で認められた有意差は偶発的な変動であると考えた。】また、250 ppm投与群のPおよびF<sub>1</sub>世代雌親動物の生育期間の体重増加量が有意に高い値であった。また哺育1日の250 ppm P世代雌親動物、妊娠1日および哺育1日の体重が10および250 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代雌動物で有意に増加していたが、妊娠および哺育期間中の体重変化に検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；雄親動物については、いずれの世代および投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

PおよびF<sub>1</sub>世代雌親動物において、生育期間中の摂餌量が用量相関性に高い値であったが、妊娠期間は対照群と同等であった。【申請者注：統計検定を実施したところ、250 ppm投与群のP世代生育期間の12および13週、F<sub>1</sub>世代の6、10、11および12週の摂餌量が有意に増加していた。その他の群に統計学的有意差は認められなかった。】また哺育後期の摂餌量が用量相関性に減少していた。【申請者注：統計検定を実施したところ、P世代250 ppm投与群の哺育18～24日、F<sub>1</sub>世代80 ppm投与群の哺育1～3日、250 ppm投与群の哺育11～24日の摂餌量が有意に低下していた。80 ppm投与群の哺育1～3日の摂餌量については、P世代においても有意差はないものの同様の傾向が認められており、検体投与の影響と考えた。】哺育後期の雌親動物の摂餌量は、児動物によって増幅されるが、検体投与群の平均同腹児数は対照群と比較して少なく、児動物の飼料摂取量が低いため、この時期の検体投与群の摂餌量が低い値を示したと考えられる。

飲水量；雄親動物については、いずれの世代および投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

P世代雌親動物の哺育後期において、10および80 ppm投与群の飲水量がわずかに低く、250 ppm投与群では明らかに低値であった。【申請者注：統計検定を実施したところ、250 ppm投与群において哺育1～3日および18～24日の飲水量が有意に低値であった。】哺育後期の雌親動物の飲水量は、児動物によって増幅されるが、検体投与群の平均同腹児数は対照群と比較して少なく、児動物の飲水量が低いため、この時期の検体投与群の飲水量が低い値を示したと考えられる。

F<sub>1</sub>世代雌親動物の80および250 ppm投与群において、生育期間の飲水量がわずかに低く、哺育期間の後期において検体投与群の飲水量が用量関連性に低い値を示した。【申請者注：統計検定を実施したところ、250 ppm投与群の投与5および7週の飲水量が有意に低値であった。哺育期間については、いずれの投与群においても有意差は認められなかった。】

発情周期；いずれの投与群においても発情周期に検体投与に関連した異常は認められなかった。

繁殖性に関する指標；P世代について、交尾までの日数、交尾率、受胎率および出産率はいずれの群においても対照群と同等であった。

250 ppm投与群のPおよびF<sub>1</sub>世代において妊娠期間の延長、P世代の着床数およびF<sub>1</sub>世代の受胎率に統計学的有意差が認められた。

80 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代において妊娠期間が有意に延長していた。

肉眼病理学的検査；全ての検体投与群のPおよびF<sub>1</sub>世代雌雄親動物に検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；P世代雄親動物において、精巣および精巣上体の絶対重量および対体重比の有意な低下が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。前立腺および精嚢についても、わずかな差(80 ppm投与群の精嚢の対体重比のみ有意に低下)が認められたが、検体投与量との明らかな関連は認められなかった。

F<sub>1</sub>世代250 ppm投与群雄親動物において、肝臓の絶対重量および対体重比、腎臓の対体重比の有意な増加、脾臓、精巣および精巣上体の絶対重量および対体重比の有意な低下が認められた。80ppm群においては、脾臓、精巣および精巣上体の絶対重量および/または対体重比の有意な低下が認められた。【申請者注：80 ppm投与群の雄親動物で、脳の絶対重量の有意な増加が認められたが、投与用量との関連性はないため、検体投与の影響とは考えなかった。】

F<sub>1</sub>世代250 ppm投与群の雌親動物において、下垂体および子宮の絶対重量および対体重比、脳、肺および脾臓の対体重比の低下が認められ、肝臓、腎臓および卵巣の絶対重量および対体重比の増加が認められた。80ppm投与群では、下垂体および子宮の絶対重量および対体重比、脾臓の対体重比の低下が認められた。10 ppm投与群は対照群と同等であった。【申請者注：10 ppm投与群で副腎の絶対重量に有意差が認められたが、用量との関連および雄動物で同様の傾向が認められなかったため、検体投与の影響とは考えなかった。】

病理組織学的検査；F<sub>1</sub>世代250 ppm投与群の雄親動物で精巣の軽度精細管萎縮が認められたが、それ以外の生殖器系に検体投与に起因した病理組織学的変化は認められなかった。また、その他の病理組織学的変化が散見されたが、この週齢の動物において典型的な所見であり、検体投与との関連は考えられなかった。

## 児動物

一般状態；検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

児動物に関する指標；250 ppm投与群においてF<sub>1</sub>世代の産児数低下、F<sub>2</sub>世代の生存出産率、生存率および哺育率の低下、切歯萌出完了日の遅延が認められ、F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>世代の平均同腹児数が統計学的有意に低値であった。

10および250 ppm投与群のF<sub>2</sub>世代の哺育4日の生存率がわずかに低く、それは全同腹児死亡の増加に起因していたが、用量との関連および世代間の一致もないため、この変動について生物学的意義はないと考えられた。

F<sub>2</sub>世代児動物の哺育1および25日において、性比が用量相関性に低値であったが、これは対照群の性比(哺育1日：0.55、哺育25日：0.57)が背景対照データ(3試験の対照群における性比；哺育1日：0.47~0.55、哺育25日：0.44~0.55)の上限または

上限を超えていたことによる、見かけ上の変化であると考えられた。10および80 ppm投与群については背景対照データの範囲内であり、250 ppm投与群の哺育1日は背景対照データの下限よりも低値であったが、哺育25日の値は背景対照データの範囲内であった。

体重； F<sub>1</sub>世代の検体投与群の体重は、対照群と同等であった。  
250 ppm投与群のF<sub>2</sub>世代において体重増加量が統計学的有意に低値であった。

肉眼病理学的検査； F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>世代の非選抜児動物の剖検において、250 ppm投与群で水腎症の増加(F<sub>1</sub>世代では統計学的有意な増加、F<sub>2</sub>世代では有意差はないものの増加傾向)が認められた。

臓器重量を測定した児動物については、いずれの投与群、いずれの世代においても、検体投与の影響と考えられる所見の増加は認められなかった。

臓器重量； F<sub>1</sub>世代児動物において有意差が散見されたが、用量との関連性および世代間の一致はなく、検体投与との関連性はないと考えられた。肺重量については、全ての検体投与群の雌児動物において有意な低下が認められていたが、これは今回の対照群が並外れて高い値であったことに起因したものであり、F<sub>2</sub>世代で再現されなかったことから、検体投与の影響とは考えなかった。

F<sub>2</sub>世代250 ppm投与群の雌動物で脾臓の絶対重量および対体重比の有意な低下が認められたが、病理組織学的検査において検体投与に起因する変化は認められなかった。

病理組織学的検査； いずれの世代においても所見が散見されたが、検体投与に起因する病理組織学的所見の増加はなかった。

以上の結果より、本剤をラットに2世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、250ppm投与群では妊娠期間の延長、平均同腹児数の低下、F<sub>2</sub>児動物の生存率低下、親動物における臓器重量への影響および精巢の病理組織学的変化が認められた。また80 ppm投与群においても、250 ppm投与群と同様の傾向が認められたが、統計学的有意な変化はF<sub>1</sub>世代妊娠期間の延長および親動物における臓器重量の変化のみであった。

【申請者注：よって、親動物、児動物および繁殖能に対する無毒性量は、共に10ppm (P：雄0.74 mg/kg/day、雌0.88 mg/kg/day、F<sub>1</sub>：雄0.81 mg/kg/day、雌0.96 mg/kg/day)であると判断された。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表2-1 結果の概要（親動物）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-2 結果の概要（親動物および繁殖能力）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3 結果の概要（繁殖能力・児動物）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4 結果の概要 (児動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.6.2 フルアジホップブチル原体のラットを用いた 2 世代繁殖性試験の追加検査  
(精巣および精巣上体の病理組織学的検査) (資料 No. T-6.2)

試験機関

報告作成年 1985 年

試験目的： フルアジホップブチル原体のラットを用いた 2 世代繁殖性試験 (資料 No. T-6.1)において、P および F<sub>1</sub> 親動物で投与用量に関連した精巣重量の低下が認められた。しかしながら繁殖効率の低下や病理組織学的変化を伴っていなかったため、悪性の影響とは判断しなかった。精巣重量低下が悪性の影響でないことを示すため、精巣および精巣上体について、病理組織検査を再実施した。

供試動物： Wistar 系ラット、1 群雄 15 匹  
[2 世代繁殖性試験 (資料 No. T-6.1) の P および F<sub>1</sub> 親動物]

観察・検査項目及び結果：

精巣および精巣上体の病理組織学的検査；

2 世代繁殖性試験の P および F<sub>1</sub> 親動物の片側の精巣について標本を作成し、Leblond および Clermont の分類に従って精子形成の全ステージの存在および精巣の全構成細胞の存在を検査するとともに、セルトリ細胞および間細胞ならびに血管の状態を評価した。また、各精巣につき 200 個の精細管を観察し、a) 成熟した精子細胞が管腔内に存在するステージⅧの精細管、b) 異常が認められる精細管、c) a) および b) 以外の正常な精細管を定量評価した。また、精巣上体に存在する精子について、未成熟あるいは異常な精子の存在および精子数について評価した。

統計学的有意差の認められた項目を次表に要約する。

世代/投与量(ppm)		0	10	80	250
P	検査動物数	15	15	14	13
	精細管萎縮	10	3*	3*	2**
F <sub>1</sub>	検査動物数	15	15	14	15
	胚細胞の消失を伴う セルトリ細胞の空胞化	10	3*	4*	8

表中の数字は所見を有する個体数

Fisher の直接確率計算法 \* : P<0.05、\*\* : P<0.01【申請者にて実施】

いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、2 世代繁殖性試験で認められた精巣重量の低下には精巣及び精巣上体の病理組織学的変化が伴っていなかったため、有害性を示唆する所見ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.6.3 フルアジホップブチル原体のラットを用いた 2 世代繁殖性試験の追加検査  
(精巣の体積および精細管の長さの形態計測) (資料 No. T-6.3)

試験機関

報告作成年 1985 年

試験目的： フルアジホップブチル原体のラットを用いた 2 世代繁殖性試験 (資料 No. T-6.1)において、P および F<sub>1</sub> 親動物で投与用量に関連した精巣重量の低下が認められた。しかしながら繁殖効率の低下や病理組織学的変化を伴っていないため、悪性の影響とは判断しなかった。精巣重量低下が悪性の影響でないことを示すため、一定面積あたりの精細管数および精巣の直径を計測し、Lennox B.らの方法 (1970 年)に従って精巣の体積および精細管の長さを算出した。

供試動物： Wistar 系ラット、1 群雄 15 匹  
[2 世代繁殖性試験 (資料 No. T-6.1)の P および F<sub>1</sub> 親動物]

観察・検査項目及び結果：

精巣の体積および精細管の長さの算出；

2 世代繁殖性試験で保存していた精巣のホルマリン固定臓器を用い、3ヶ所の直径をノギスで計測した。精巣は標本作成のために切り出しているため、残っている両端を組み合わせた後、パラフィン包埋部分を補完して計測した。また、精巣の HE 標本から一定面積の正方形領域に含まれる精細管数を計測した。これらの計測結果より、精巣の体積および精細管の長さを算出した。

結果を次表に要約する。

世代	投与量 (ppm)	検査精巣数	精巣体積 (cm <sup>3</sup> )		精細管の長さ (M)	
			平均 ± SD	範囲	平均 ± SD	範囲
P	0	30	3.86 ± 0.56	2.85 - 5.47	9.07 ± 1.85	5.81 - 13.24
	10	30	3.47 ± 0.49	2.60 - 4.40	8.59 ± 1.50	5.85 - 12.31
	80	30	4.02 ± 0.69	3.12 - 5.71	10.80 ± 2.32	6.83 - 15.93
	250	24	4.02 ± 0.97	2.18 - 6.93	10.18 ± 3.51	4.19 - 17.38
F <sub>1</sub>	0	27	3.62 ± 0.54	2.77 - 4.69	7.66 ± 1.65	5.54 - 12.30
	10	28	3.67 ± 0.67	2.67 - 4.98	8.95 ± 1.81	5.46 - 13.58
	80	27	3.27 ± 0.55	2.00 - 4.18	8.98 ± 1.45	4.95 - 11.71
	250	29	3.33 ± 0.46	2.50 - 4.29	8.37 ± 1.74	5.34 - 12.64

SD: 標準偏差  
統計検定の実施なし

いずれの投与群においても、検体投与による精巣体積および精細管の長さへの影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から、2 世代繁殖性試験で認められた精巣重量の低下は精巣の体積および精細管の長さの変化によるものではないと判断した。また、2 世代繁殖性試験において、いずれの世代でも繁殖性の低下が認められていないことから、精巣重量の低下は有害性を示唆する所見ではないと判断した。

8.6.4 フルアジホップブチル原体のラットにおける3世代繁殖毒性試験および催奇形性試験 (資料 No. T-6.4)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体純度：フルアジホップブチル

供試動物：Wistar系ラット、1群雌雄各30匹、投与開始時6週齢

投与期間：P世代；投与開始からF<sub>1b</sub>児離乳時までの約31週間  
F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2b</sub>児離乳時までの約31週間  
F<sub>2</sub>世代；離乳時からF<sub>3b</sub>離乳時までの約31週間  
(1980年1月2日～1981年10月16日)

投与方法：検体を0、10、80および250 ppm濃度で含有した飼料を自由に摂食させた。

投与量設定根拠；

交配・調整・選抜および観察・検査項目；概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全試験期間中死亡及び毒性徴候の観察を毎日行った。  
体重、摂餌量および飲水量；

雄親動物；投与期間中、週1回測定した。

雌親動物；生育期間中は週1回、妊娠期間中は妊娠0、2、6、13および20日、  
哺育期間中は哺育1、4、10、14、21および25日に測定した。

発情周期；全ての雌親動物について、第1回交配の10日前から交尾確認まで、膈垢を採取し、発情周期を確認した。

交配及び妊娠の確認；雌雄1対1で同居させ翌日膈栓あるいは精子により交尾の有無を確認した。生存あるいは死亡児を出産した雌、または解剖時に子宮内に受胎産物が確認された雌動物を妊娠動物とした。

第1産児を離乳後、14日間の回復期ののち、第1回交配とは異なるペアで、同様の手順で交配させた。

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

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾動物数}}{\text{交配動物数}} \times 100$$

$$\text{受胎率} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

$$\text{出産率} = \frac{\text{0日に生存児のいた腹数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

分娩時観察；P、F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>親世代の第1回交配の全例および第2回交配の半数の妊娠雌動物を自然分娩させ、分娩後、児動物の性別および外表異常の有無を検査し、死亡および生存児数を記録した。  
また、個体ごとに妊娠期間を算出した。

児動物に関する指標；一般状態および死亡について毎日観察した。体重測定は生後24時間、4、7、14、21および25日に実施した。  
身体的発達を評価するために、F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub>およびF<sub>3b</sub>児動物の耳介展開、毛生、切歯萌出、眼瞼開裂の開始と終了を記録した。また、視聴覚機能検査として、離乳児に聴覚性驚愕反応、視覚性置き直し反応および瞳孔反射試験を行った。児動物の観察に基づき、以下の指標を算出した。

$$\text{平均同腹児数} = \frac{\text{生後1、4日等における生存児数}}{\text{生存児がいる腹数}}$$

$$\text{生存出産率} = \frac{\text{生後1日における生存児数}}{\text{生後1日における出産児数}} \times 100$$

$$\text{生存率} = \frac{\text{各検査日における生存児数}}{\text{生後1日における生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率} = \frac{\text{離乳児数}}{\text{生後4日における生存児数}} \times 100$$

催奇形性に関する検査；第2回交配(F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub>およびF<sub>3b</sub>)の妊娠20日に妊娠動物の約半数を屠殺し、黄体数、着床数、吸収胚数および生存胎児数を記録し、胎児体重と胎盤重量を測定した。胎児は外表異常の有無を観察後、半数は固定して内臓検査を実施し、残りの胎児については胸腔および腹腔内を検査後、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。

臓器重量測定；PおよびF<sub>1</sub>親動物の雌雄各10匹、F<sub>2</sub>親動物の全例、F<sub>3b</sub>離乳児の雌雄各10匹について肉眼的病理検査を行い、以下の重量を測定した。  
脳、甲状腺、下垂体、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺  
(前立腺、精巣、精巣上体および精嚢は全例の重量を測定した。)

病理組織学的検査；対照群および最高投与量群の各世代親動物およびF<sub>3b</sub>離乳児の雌雄各5匹について病理組織学的検査を行った。

表 1-1 ラットを用いた繁殖性および催奇形性試験の試験方法

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目
P	生育(13週)	雌雄1対1で交配 膣栓/膣垢中精子の存在で交尾確認(妊娠0日)	体重、摂餌量および飲水量を週1回測定
	交配(2週)		交配状況の観察、発情周期の記録
	妊娠(22日)		妊娠0、2、6、13、20日に体重、摂餌量および飲水量を測定
	出産(F <sub>1a</sub> )		出産状況の観察 児の一般状態、生存/死亡産児数、外表異常、性別及び生存児体重測定
	哺育(25日)		出産後1、4、10、14、21および25日に体重測定
	離乳		
	回復(14日)		視聴覚検査を実施後、全F <sub>1a</sub> 動物を屠殺、廃棄
	交配(2週)	(先の交配に準ずる)	(先の交配に準ずる)
	妊娠(22日)	妊娠動物の約半数を妊娠20日に帝王切開	妊娠0、2、6、13、20日に体重、摂餌量および飲水量を測定 帝王切開群は、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数を記録し、胎児体重および胎盤重量を測定 胎児は外表異常の有無を観察後、半数ずつ内臓および骨格検査を実施
	出産(F <sub>1b</sub> )		(先の交配に準ずる)
哺育(25日)		出産後1、4、10、14、21および25日に体重測定	
離乳		耳介展開、毛生、切歯萌出、眼瞼開裂観察	
F <sub>1</sub>	生育(13週)	継代用にF <sub>1b</sub> 動物から各群雌雄30匹を無作為に選抜	親動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定および病理組織学的検査を実施 視聴覚検査を実施後、次世代に選抜されなかった児動物を殺処分し、肉眼的病理検査
	交配(2週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(22日)		(P世代に準ずる)
	出産(F <sub>2a</sub> )		(P世代に準ずる)
	哺育(25日)		(P世代に準ずる)
	離乳		
	回復(14日)		(P世代に準ずる)



表 1-2 ラットを用いた繁殖性および催奇形性試験の試験方法 (続き)

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目
F <sub>1</sub>	交配(2週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(22日)	妊娠動物の約半数を妊娠20日に帝王切開	(P世代に準ずる)
	出産(F <sub>2b</sub> )		(P世代に準ずる)
	哺育(25日)		(P世代に準ずる)
	離乳		
F <sub>2</sub>	生育(13週)	継代用に F <sub>2b</sub> 動物から各群雌雄 30 匹を無作為に選抜	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	交配(2週)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	妊娠(22日)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	出産(F <sub>3a</sub> )		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	哺育(25日)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	離乳		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	回復(14日)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	交配(2週)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	妊娠(22日)		妊娠動物の約半数を妊娠20日に帝王切開
	出産(F <sub>3b</sub> )		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	哺育(25日)		(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)
	離乳		親動物を屠殺し、剖検、臓器重量測定および病理組織学的検査を実施 児動物は視聴覚検査を実施後、剖検、臓器重量測定および病理組織学的検査を実施

試験結果：結果を表 2 にまとめた。

親動物； 検体投与に起因する死亡の発生はなかった。  
雄の生育期間および雌の妊娠期間において、80 及び/または 250 ppm 投与群で体重増加抑制がみられ、検体投与による影響と考えられた。F<sub>2</sub> 世代の検体投与群の雌雄親動物における試験開始時体重が対照群より有意に低い値であった。【申請者注：10 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 世代親動物の試験開始時体重が有意に低い値であったが、その後の体重および体重増加量は対照群と同等であり、検体投与の影響ではないと考えられた。】

F<sub>1b</sub> 妊娠期間において 250 ppm 投与群の P 世代雌親動物の飲水量が有意に増加していた。【申請者注：F<sub>2b</sub> 妊娠期間および他の世代では同様の傾向は認められず、偶発的な変化であると考えられた。】

雌雄動物について臓器の絶対重量および/または相対重量に有意な変化が全ての検体投与群に散見された。これらのうち、世代間で一貫した影響が認められたのは、精巣(全投与群)、精巣上体 (80 ppm 以上の投与群)および精囊(80 ppm 以上の投与群)重量の低下、前立腺 (全投与群)重量の増加、雌雄における脾臓 (雄；80 および 250 ppm 投与群、雌：250 ppm 投与群)重量の低下であった。精巣および脾臓については病理組織学的所見を伴っていなかったことから毒性学的意味はないと判断される。【申請者注：精囊、前立腺および精巣上体については病理組織学的検査を実施していないが、前立腺重量については増加方向へのものであり、また繁殖能力には影響がなかったことから、精囊、前立腺および精巣上体重量の変動に毒性学的意味はないと考えられる。】

繁殖性に関する指標；妊娠期間が検体投与群で対照群に比べて多少の増減を示したが、この程度の変化は毒性学的意味がないと判断される。  
その他のパラメーターに検体投与の影響は認められなかった。

児動物； 250 ppm 投与群の F<sub>3a</sub> 児動物において哺育 1 日の体重低下が認められ、体重増加抑制が 80 ppm 以上の投与群でみられた。10 ppm 投与群 F<sub>2b</sub> 児動物の体重増加量が有意に低下していたが、これは対照群よりも 1 腹あたりの児動物数が多く、成長率が低下したことに起因するものと考えられた。

250 ppm 投与群の F<sub>3b</sub> 離乳児にみられた軽度な眼瞼腫脹は 1 腹のみで観察されたものであり、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> および F<sub>3a</sub> 離乳児にはみられなかったことから検体投与に起因するとは考えがたい。肉眼的病理検査で 80 ppm 以上の投与群に水腎症がやや多発したが、F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub> 児で継代用に選抜された動物の最終解剖および胎児の内臓検査において水腎症の増加は観察されなかった。よって、これらの所見は生物学的意義の疑わしいものであると考えられた。  
その他に検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

催奇形性；着床所見について検体投与に起因するとみられる変化はなかった。  
80 ppm 以上の投与群で胎児体重低下 (250 ppm のみ有意)、矮小児の増加および骨化遅延が認められたことから、胎児の成長抑制があったと考えられた。10 ppm 投与群においても有意差が散見されたが、世代間の一致はなく、検体投与に起因するとみられる変化はなかった。  
内臓検査では小眼球症および水晶体異常が対照群、80 および 250 ppm 投与

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

群で認められたが、腹に偏りがあり遺伝的要因の関与が示唆されるが、血縁関係は明らかではない。250 ppm 群の発生率が高いことについては、遺伝的背景と検体投与との相互作用の可能性があるが、明らかではない。

【申請者注：胎児検査において 80 ppm 投与群の F<sub>2b</sub> 胎児で小顎症が有意に増加していたが、これらは同腹児であり、この腹の 10 匹の胎児全てで眼球異常、小顎症および/または口蓋裂が認められており、検体投与に起因するものではないと考えられた。】

【申請者注：胎児検査結果は、所見を有する胎児の腹あたりの割合の群平均値を算出し、結果の表に記載した。

250 ppm 投与群の外表面検査では矮小児の増加、骨格検査において F<sub>1b</sub> 胎児で波状肋骨が増加し、全ての世代の胎児において骨化遅延が認められた。内臓検査では横隔膜ヘルニア、水尿管症、水腎症、体壁/臓器間に間隙および皮下浮腫の増加が認められた。

80 ppm 投与群の内臓検査では骨化遅延および F<sub>3b</sub> 胎児で皮下浮腫の増加が認められた。

10 ppm 投与群では、統計学的有意差は認められず、検体投与の影響はないと考えられた。】

以上の結果、3世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、80 ppm以上の投与群の雌雄の親動物と児動物に増体量の低下、胎児の成長抑制が認められた。繁殖能に対して検体投与の影響はみられなかった。

【申請者注：従って、親動物、児動物、ならびに胎児に対する無毒性量は10 ppm (P:雄 0.77 mg/kg/day、雌 0.91 mg/kg/day、F<sub>1</sub>:雄 0.84 mg/kg/day、雌 0.95 mg/kg/day、F<sub>2</sub>:雄 0.91 mg/kg/day、雌 1.03 mg/kg/day)であり、最高投与量の250 ppm (P:雄 19.2 mg/kg/day以上、雌 22.7 mg/kg/day以上、F<sub>1</sub>:雄 20.7 mg/kg/day以上、雌 23.1 mg/kg/day以上、F<sub>2</sub>:雄 22.9 mg/kg/day以上、雌 25.1 mg/kg/day以上)においても繁殖能に影響を及ぼさないと考えられた。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1 結果の概要（親動物）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-2 結果の概要（親動物；続き、繁殖能力）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3 結果の概要（児動物）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4 結果の概要（催奇形性：F<sub>b</sub>）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5 結果の概要（催奇形性：F<sub>b</sub>、続き）



8.6.5 フルアジホップブチル原体のラットにおける催奇形性試験 (資料 No. T-6.5)

試験機関

報告書作成年 1980年

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： SD系未経産妊娠雌ラット (交配時 10~11週齢)、1群 22匹

投与期間： 動物取扱期間 28日間 (1979年 10月 22日~11月 19日)

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁し、10、50および200 mg/kg/dayの投与量で妊娠6日から20日 (交尾確認の日を妊娠1日として起算)までの15日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルを同様に投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠1、3日および6~21日に体重を測定した。妊娠21日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を記録した。更に肉眼的病理検査を実施し、肝臓重量を測定した。

生存胎児； 性別、体重および外表異常の観察を行った。

各腹半数の胎児について、内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については胸腔および腹腔内を検査後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。

結果： 概要を表1に示した。

親動物； 一般状態に変化は無く、死亡動物もみられなかった。

200 mg/kg/day投与群で剖検時の体重低下、体重増加の抑制、妊娠子宮重量の低下および肝臓対体重比重量の増加が認められた。補正体重には有意差が認められず、体重増加量の抑制は妊娠子宮重量の低下に起因していると考えられた。

着床所見には検体投与に起因する影響は認められなかった。

生存胎児； 200 mg/kg/day投与群で胎児体重が有意に低下し、全投与群で骨化遅延が認められた。また、横隔膜ヘルニアが10および200 mg/kg/day投与群で、それぞれ1および3例認められた。

【申請者注：胎児検査結果の概要として、報告書本文に記載されていた所見並びに横隔膜ヘルニアが認められた胎児の外表検査および内臓検査 (胸腹部)で観察された所見について表1に示した。当該異常を有する胎児数について統計検定を行ったところ、200 mg/kg/day投与群では矮小児、光沢皮膚、両側性水尿管症および皮下浮腫の発生数の有意な増加および骨化遅延が認められた。また、50 mg/kg/day投与群では片側性水尿管症の増加および骨化遅延、10 mg/kg/day投与群においても両側性水尿管症の増加および骨化遅延

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

が認められた。

しかし、当該異常を有する胎児数のみの評価では腹の影響が考慮されていないため、申請者はより適切な評価を行うために、当該異常を有する胎児の腹あたりの出現頻度の群平均値を算出し、統計検定を実施した。その結果、200 mg/kg/day 投与群において両側性水尿管症/水腎症および骨化遅延を示す所見、50 mg/kg/day 投与群における片側性水尿管症および骨化遅延を示す所見について統計学的有意差が認められた。10 mg/kg/day 投与群については、いずれの所見についても統計学的有意差は認められなかった。】

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、10、50 および 200 mg/kg/day の投与量で経口投与した結果、200 mg/kg/day 投与群の母動物で妊娠子宮重量の低下および肝臓対体重比重量の増加が認められた。胎児動物では全ての検体投与群で骨化が遅延し、200 mg/kg/day 投与群では胎児体重の低下が認められた。催奇形性については、横隔膜ヘルニアを持つ胎児の発生が10 および 200 mg/kg/day 投与群において低率で認められており、明瞭な用量相関性は無いものの、横隔膜ヘルニアの背景対照データが無く検体投与が関与している疑いをもたれたため、追加試験（資料 No. T-6.6）を実施した。

【申請者注：申請者は以上の結果より、200 mg/kg/day 投与群の母動物で肝臓対体重比重量の増加、妊娠子宮重量の低下が認められた。胎児については腹の影響を考慮した場合50 および 200 mg/kg/day 投与群で骨化遅延および水尿管症および/または水腎症の増加が認められたことから、母動物に対する無毒性量は50 mg/kg/day、胎児に対する無毒性量は10 mg/kg/day であると判断した。催奇形性の有無については、追加試験（資料 No. T-6.6）の結果を総合して判断する。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要：親動物・胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要：胎児動物（続き）

8.6.6 フルアジホップブチル原体のラットにおける催奇形性試験・追加試験  
(資料 No. T-6.6)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： SD系未経産妊娠雌ラット(交配時10~11週齢)、1群159~160匹

投与期間： 動物取扱期間45日間(1980年9月23日~11月8日)

試験目的： 第一試験(資料No. T-6.5)で検体投与群にわずかにみられた横隔膜ヘルニアを、より高い精度で検査する。

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁し、1、5、10および200 mg/kg/dayの投与量で妊娠6日から20日(交尾確認の日を妊娠1日として起算)までの15日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルを同様に投与した。

結果： 結果を表1に示した。

親動物： 一般状態に変化は無く、死亡の発生もみられなかった。

200 mg/kg/day投与群で体重増加の抑制が認められた。また全ての検体投与群において妊娠子宮重量の有意な低下が認められた。いずれの群についても補正体重には有意差が認められず、200 mg/kg/day投与群における体重増加量の抑制は妊娠子宮重量の低下に起因していると考えられた。【申請者注：1、5および10 mg/kg/day群の妊娠子宮重量については、動物数が多いため統計学的有意差がついたと考えられ、体重増加量には影響が認められない程度の変動であり、検体投与の影響とは考えなかった。】

着床所見については、着床数が10および200 mg/kg/day投与群において有意に低下していたが、着床数(10および200 mg/kg/day投与群において14.4および14.3)は背景対照データの範囲内(64試験の背景データ：11.6~16.5)であり、動物数が多いために統計学的有意差が認められたと考えられることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

生存胎児： 5 mg/kg/day以上の投与群で胎児体重の低下が認められ、これに関連した矮小児の発生率増加が伴い、200 mg/kg/day投与群で胎盤重量の低下が認められた。

内臓検査では横隔膜ヘルニアが200 mg/kg/day投与群で増加したが、それ以下の投与群においては対照群と同程度であった。また、5 mg/kg/day以上の投与群において水尿管症の軽度な増加が認められ、200 mg/kg/day投与群では水腎症のわずかな増加を伴っており、さらに皮下浮腫の発生率増加も認められた。

骨格検査においては、5 mg/kg/day以上の投与群で骨化遅延が認められた。

【申請者注：胎児検査結果の概要として、報告書本文に記載されていた所見並びに横隔膜ヘルニアが認められた胎児の外表検査および内臓検査(胸腹部)で観察された所見について表1に示した。当該異常を有する胎児数について統計検定を実施したところ、すべての検体投与群で有意差が認められた。しかし、当該異常を有する胎児数のみの評価では腹の影響が考慮されていないため、申請者はより適切な評価を行うために、当該異常を有する胎児の腹

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

あたりの出現頻度の群平均値を算出し、統計検定を実施した。その結果、200 mg/kg/day 投与群の外表検査では矮小児および小胎盤の増加、巨大児の発生頻度低下、骨格検査において肋骨における変異の増加および骨化遅延が認められ、内臓検査では横隔膜ヘルニア、胸部臓器位置異常（横隔膜欠損部位を介した腹部臓器の胸腔への突出による）、腎乳頭の形態異常、水尿管症、水腎症、体壁/臓器間に間隙（原文は Space between body wall and organs）および皮下浮腫の発生頻度の増加が認められた。

10 mg/kg/day 投与群においては巨大児の発生頻度低下、骨化遅延および水尿管症の発生頻度の増加が認められた。骨格検査において肋骨・胸椎異常の発生頻度の増加が認められたが、200 mg/kg/day 投与群では同様の所見の増加は認められていないため、検体投与の影響ではなく、偶発的な増加であると考えられた。

5 mg/kg/day 投与群では骨化遅延を示す所見に統計学的有意差が認められたのみであった。

1 mg/kg/day 投与群では、統計学的有意差は認められず、検体投与の影響はないと考えられた】

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに 0、1、5、10 および 200 mg/kg/day の投与量で経口投与した結果、200 mg/kg/day 投与群の母動物で妊娠子宮重量の低下が認められた。200 mg/kg/day 投与群の胎児動物では胎児体重および胎盤重量の低下、横隔膜ヘルニア、水尿管症、水腎症、皮下浮腫の増加および骨化遅延が認められ、5 および 10 mg/kg/day 投与群では胎児体重低下、水尿管症および骨化遅延の増加が認められた。1 mg/kg/day 投与群においては対照群と同等であった。

【申請者注：腹の影響を考慮した結果、胎児動物については 200 mg/kg/day 投与群において胎児体重および巨大児の発生頻度低下、矮小児および小胎盤、横隔膜ヘルニア、胸部臓器位置異常、腎乳頭の形態異常、水尿管症、水腎症、体壁/臓器間に間隙、皮下浮腫および肋骨変異の増加、骨化遅延が認められた。10 mg/kg/day 投与群では胎児体重低下、巨大児の発生頻度低下、水尿管症の増加および骨化遅延、5 mg/kg/day 投与群では胎児体重低下および骨化遅延が認められた。1 mg/kg/day 投与群では、検体投与の影響はないと考えられた。

本追加試験および第 1 試験の結果より、本検体を妊娠ラットに投与したとき、胎児に対しては 200 mg/kg/day の投与用量で横隔膜ヘルニアの発生を増大させたが、それ未満の投与群では影響は認められなかった。また、200 mg/kg/day 投与群では明らかな母動物毒性、胎児体重低下、泌尿器系の内臓異常および骨化遅延が、5 mg/kg/day 以上の投与群では胎児の発育抑制が認められた。

ラット催奇形性試験・第一試験（資料 No. T-6.5）とあわせて考察すると、本検体を妊娠ラットに投与したときの母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg/day、胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/day と判断される。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要（親動物・胎児動物）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要（胎児動物、続き）



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3 結果の概要（胎児動物、続き）

8.6.7 フルアジホップブチル原体のウサギにおける催奇形性試験（資料 No. T-6.7）

試験機関

報告書作成年 1980 年

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： New Zealand 白色種妊娠ウサギ（入荷時約 24 週齢）、1 群 20～24 匹

投与期間： 動物取扱期間 161 日（1980 年 3 月 26～9 月 3 日）

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、10、30 および 90 mg/kg/day の投与量で妊娠 6～28 日（人工授精を行った日を妊娠 0 日）の 23 日間、毎日 1 回経口投与した。なお対照群には溶媒のコーンオイルを同様に投与した。

投与量設定根拠；

試験項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6、8、10、12、16、18、20、22、24、26 および 28 日に体重を測定した。摂餌量および摂水量について妊娠 1・5、6・11、12・17、18・23、24・28 日について記録した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数の有無を検査した。

生存胎児； 性別、体重および外表異常の観察を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。

試験結果： 結果を次頁の表に示した。

親動物； 死亡または切迫殺動物が対照群を含む全ての投与群に発生したが、投与ミスによるものであり、検体投与に起因する死亡は認められなかった。  
また、一般状態、体重、摂餌量および摂水量について検体投与に起因すると見られる変化は認められなかった。  
肝臓体重比が検体投与群で増大傾向を示したが有意差は認められなかった。

着床所見；流産および全胎児死亡が全ての投与群で認められた。200 mg/kg/day 投与群において流産の発生数が増加したが、統計学的有意差はなかった。  
その他の項目において対照群と検体投与群に大きな差は認められなかった。

胎児動物；90 mg/kg/day 投与群において、矮小児および胆嚢変異の増加傾向および骨化遅延が認められた。また、検体投与との関連が示唆される眼の混濁の発生数の増加(対照群、10、30 および 90 mg/kg/day 投与群において、それぞれ 0.0、0.0、0.9 および 12.7%) が認められた。この所見は、本試験終了後に実施された別の試験における対照群で 2.2%の割合で発生したが、病理組織学的変化は明らかではなく、生物学的意義は不明である。

検体投与に起因すると考えられる骨格奇形および変異の発生はなかった。

【申請者注：当該異常を有する胎児数について統計検定を行ったところ、90 mg/kg/day 投与群において眼の混濁の発生数の増加および骨化遅延が認められた。30 mg/kg/day 投与群において後肢長骨：不完全骨化(24.3%)および指骨：不完全骨化(26.1%)が認められた胎児数が統計学的有意に増加していたが、いずれも背景対照データの範囲内(後肢長骨：1.9-45.6%、指骨：1.9-63.2%)であり、また下記に示すように腹あたりの出現頻度に有意差は認められなかったことから、検体投与の影響とは考えなかった。10 mg/kg/day 投与群の胆嚢変異が認められた胎児数に有意差が認められたが、減少方向への変動であり、毒性学的意義はないと考えられた。

当該異常を有する胎児数のみの評価では腹の影響が考慮されていないため、申請者はより適切な評価を行うために、当該異常を有する胎児の腹あたりの出現頻度の群平均値を算出し、統計検定を実施した。その結果、有意差が認められた所見は 90 mg/kg/day 投与群における眼の混濁、大泉門のサイズ：大、小泉門：拡大、後肢長骨：不完全骨化のみであった。その他の投与群に統計学的有意差は認められず、検体投与の影響はないと考えられた。】

以上の結果から、本検体を妊娠ウサギに 0、10、30 および 90 mg/kg/day の投与量で経口投与した結果、90 mg/kg/day 投与群の胎児において胆嚢の変異および矮小児の軽度増加、骨化遅延が見られたが、催奇形性作用は認められなかった。よって、胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg/day と判断される。また最高投与量においても催奇形性はなかった。

【申請者注：親動物については検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は 90 mg/kg/day であると判断した。腹の影響を考慮した結果、胎児については、90 mg/kg/day 投与群において眼の混濁の増加および骨化遅延が認められており、胎児に対する無毒性量は 30 mg/kg/day と考えられた。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要（親動物・胎児動物）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要（胎児動物、続き）

8.6.8 フルアジホップ P ブチルを用いたラットにおける催奇形性試験・第1回 (資料 No. PT-6.8)

試験機関

報告書作成年 1989年 [GLP 対応]

検体純度： フルアジホップ P ブチル

供試動物： Alpk:APfSD系成熟未経産雌ラット(Wistar由来)、12週齢、1群24匹、入荷時体重 215～304 g

投与期間： 妊娠7～21日の15日間 (1988年11月～12月)

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、2、5および100 mg/kgの投与量で妊娠7～21日(精子の存在が確認された日を妊娠1日として起算)の15日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルのみを投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠1、4および7-22日に体重を測定した。摂餌量は妊娠4、7、10、13、16、19および22日に測定した。妊娠22日に帝王切開を行い、肉眼病理学的検査を実施し、黄体数、着床数、早期および後期死亡胚/胎児数、生存胎児数を記録した。

生存胎児； 胎児体重測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。認められた所見は奇形(致死的な所見または稀な所見またはその両方)および異常(外表、内臓および骨格検査において珍しくない正常からの逸脱)に分類した。異常と変異は本系統のラットにおける自然発生頻度によって分類した。また、前後肢の骨化程度について、1～6段階(最も骨化が進んだ状態を1)で評価し、各群の平均評点を算出した。

結果：概要を表1に示した。

親動物； 100 mg/kg/day投与群において妊娠16～19日の摂餌量が有意に低下していたが、この期間の対照群の摂餌量がわずかに高く、検体投与の影響とは考えなかった。また、後期胚/胎児死亡が認められた母動物の割合が有意に増加していたが、着床後胚死亡率には有意な差は認められなかったため、この有意差の毒性学的意義は低いと考えられた。

5 mg/kg/day投与群で着床数および生存胎児数が有意に低下したが、用量との関連性はなく、偶発的な変動であると考えられた。

胎児動物；100 mg/kg/day投与群において胎児体重の低下が認められた。その他の投与群では胎児体重に対する影響は認められなかった。

#### 奇形

奇形の発生が散見されたが、検体投与に起因すると考えられる奇形の発生は認められなかった。

#### 異常

外表/内臓；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。

骨格；いくつかの骨格異常が5および100 mg/kg/day投与群で有意に増加しており、特に100 mg/kg/day投与群においては多くの骨格異常が認められ、この用量における明らかな胎児毒性が認められた。頭頂間骨、後頭骨および頭頂骨の部分的骨化が全ての検体投与群で用量関連性に増加していた。

#### 変異

外表/内臓；全ての検体投与群において尿管彎曲の発生頻度が有意に増加し、5および100 mg/kg/day投与群については軽度尿管拡張の増加（100 mg/kg/day投与群のみ有意）および外表/内臓変異の認められた胎児数が有意に増加しており、5および100 mg/kg/day投与群では明らかな検体投与の影響が認められた。2 mg/kg/day投与群における尿管彎曲の発生頻度(14.0%)は背景対照データ【申請者注：0.4～17.2%：1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory】の範囲内であり、2 mg/kg/day投与群における統計学的有意な変動の毒性学的意義は低いと考えられた。

骨格；ほとんどの胎児において少なくとも1つの骨格変異が認められた。多くの変異が100 mg/kg/day投与群において有意に増加し、この用量では明らかな胎児毒性が認められた。5 mg/kg/day投与群において唯一統計学的に有意だった変異は第5胸骨分節の部分的骨化である。しかし、この所見について2および5 mg/kg/day投与群における発生頻度【申請者注：対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群それぞれで20.7、26.2、29.9および40.3%】は背景対照データ【申請者注：11.3～46.3%：1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory】の範囲内であった。

#### 前後肢骨化程度

5および100 mg/kg/day投与群で前後肢骨化評点が有意に増加し、明らかな骨化遅延が認められた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、2、5および100 mg/kg/dayの投与量で経口投与した結果、

100 mg/kg/day投与群で胎児体重の低下、尿管弯曲および骨化遅延を示す所見の発生頻度の増加、5 mg/kg/day投与群における前後肢骨化遅延および尿管弯曲の増加、全ての検体投与群で頭頂間骨、後頭骨および頭頂骨の部分的骨化の増加が認められた。ただし、2 mg/kg/day投与群で統計学的有意差が認められた所見は、ほとんどが背景対照データの範囲内にあり、さらに所見の性質およびこれらの所見が胎児発生における一過性の所見であることから、毒性学的意義は低いと考えられた。

【申請者注：母動物の無毒性量は100 mg/kg/dayであり、最高投与量の100 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと考えられた。なお、申請者は4本のフルアジホップPブチルを用いたラット催奇形性試験（資料No. PT-6.8～PT-6.11）の結果を総合して、抄録8.6.12に母動物および胎児に対する無毒性量、催奇形性の有無について考察した。】



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要：親動物・胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要：胎児動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3 結果の概要：胎児動物（続き）

8.6.9 フルアジホップPブチルを用いたラットにおける催奇形性試験・第2回（資料 No. PT-6.9）

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップPブチル

供試動物： Alpk:APfSD系成熟未経産雌ラット(Wistar由来)、12週齢、1群24匹、入荷時体重 217～321 g

投与期間： 妊娠7～16日の10日間（1989年6月～7月）

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、2、5および100 mg/kgの投与量で妊娠7～16日（膈垢中の精子の存在が確認された日を妊娠1日として起算）の10日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルを投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠1、4、7～16、19および22日に体重を測定した。摂餌量は妊娠4、7、10、13、16、19および22日に測定した。妊娠22日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、早期および後期死亡胚/胎児数、生存胎児数を記録した。

生存胎児； 体重測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。認められた所見は奇形（致死的な所見または稀な所見またはその両方）および異常（外表、内臓および骨格検査において一般的に認められる正常からの逸脱）に分類した。異常と変異は本系統のラットにおける自然発生頻度によって分類した。また、前後肢の骨化程度について、1～6段階（最も骨化が進んだ状態を1）で評価し、各群の平均評点を算出した。

結果： 概要を表1に示した。

親動物； 全ての検体投与群で母動物への影響は認められなかった。  
2 mg/kg/day投与群の1例（動物番号38）は妊娠16日に投与ミスのため安楽殺した。  
黄体数、着床数、早期および後期死亡胚数、生存胎児数については、いずれの群においても検体投与に起因する影響は認められなかった。

胎児動物； 100 mg/kg/day投与群において胎児体重の低下が認められた。その他の投与群において、胎児体重に影響は認められなかった。

#### 奇形

奇形の発生が散見されたがいずれも低頻度であり、検体投与に起因するものではないと考えられた。

#### 異常

外表/内臓； 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。

骨格； いくつかの骨格異常が100 mg/kg/day投与群で有意に増加し、明らかな胎児毒性を示していた。第5胸骨分節二分および骨格異常が認められた胎児数が全ての検体投与群で増加していた。第5胸骨分節二分の発生頻度は対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群それぞれで3.2、7.5、8.5および11.3%であった。全ての検体投与群における発生頻度は背景対照データ【申請者注：3.2～22.0%：1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory】の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

【申請者注：2および5 mg/kg/day投与群における骨格異常が認められた胎児数の増加は第5胸骨分節二分の増加に起因した偶発的な変化であると考えた。】

#### 変異

外表/内臓； 100 mg/kg/day投与群で尿管彎曲および外表/内臓変異が認められた胎児数の増加が認められた。

骨格； 踵骨未骨化が全ての投与群で増加していたが、明確な用量関連性はなく、対照群の発生頻度が背景対照データよりも低かった【申請者注：対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群の発生頻度はそれぞれ9.9、24.1、23.8および38.1%であり、背景対照データ(1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory)は9.9～79.5%であった。】ことから、2および5 mg/kg/day投与群における有意差は検体投与に起因するものではないと考えられた。

全検体投与群で第7頸椎横突起の部分的骨化の発生頻度が有意に増加していたが、明確な用量関連性はなかった。

第4腰椎横突起骨化が認められた胎児数が用量相関性に低下したが、これは横突起完全骨化が横突起未骨化の方にシフトしたことを示している。横突起の部分的骨化が認められた胎児の発現頻度は、全ての投与群において同等【申請者注：対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群の発生頻度はそれぞれ55.3、52.6、53.7および51.0%】であった。横突起骨化について対照群の値は背景対照データと比べて高値であり【申請者注：対照群の発生頻度は39.4%であり、背景対照データ(1986～1992年、ICI

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

Central toxicology laboratory)は7.5～41.1%であった。】、2および5 mg/kg/day投与群で認められた横突起骨化の発現頻度の相対的低下は、検体投与とは関連しないものと結論した。

第5胸骨分節の部分的骨化が検体投与群で増加し、その発生頻度は対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群それぞれで11.3、19.9、20.6および29.2%であった。全ての検体投与群における発生頻度は背景対照データ（11.3～46.3%：1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory)の範囲内であり、検体投与に起因するものではないと考えられた。ただし、100 mg/kg/day投与群については、胎児体重低下および骨化遅延を示す所見の明らかな増加が認められているため、検体投与に起因する影響と考えた。

【申請者注：第2椎体未骨化が2および100 mg/kg/day投与群で統計学的有意な増加を示したが、その発生頻度は対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群それぞれで21.1、29.3、26.7および38.5%であり、全投与群の発生頻度が背景対照データ（21.1～54.5%：1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory)の範囲内であることから、検体投与の影響によるものではないと考えられた。また、骨格変異の発生頻度が2 mg/kg/day投与群で増加していたが、用量との関連性がないことから、偶発的な変化であると考えた。】

#### 前後肢骨化程度

前肢評点は5および100 mg/kg/day投与群において、後肢評点は100 mg/kg/day投与群において有意に増加していたことから、これらの投与群で骨化が遅延していることが明らかとなった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、2、5および100 mg/kg/dayの投与量で経口投与した結果、胎児の無毒性量は2 mg/kg/dayであると考えられた。

【申請者注：母動物の無毒性量は100 mg/kg/dayであり、最高投与量の100 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと考えられた。なお、申請者は4本のフルアジホップPブチルを用いたラット催奇形性試験（資料No. PT-6.8～PT-6.11)の結果を総合して、抄録8.6.12に母動物および胎児に対する無毒性量、催奇形性の有無について考察した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要：親動物・胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要：胎児動物（続き）



8.6.10 フルアジホップ P ブチルを用いたラットにおける催奇形性試験・第3回 (資料 No. PT-6.10)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Alpk:APfSD系成熟未経産雌ラット(Wistar由来)、12週齢、1群24匹、入荷時体重 203～304 g

投与期間： 妊娠17～21日の5日間 (1989年7月～8月)

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、2、5および100 mg/kgの投与量で妊娠17～21日 (精子の存在が確認された日を妊娠1日として起算)の5日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルのみを投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠1、4、7、10、13および17-22日に体重を測定した。摂餌量は妊娠4、7、10、13、17、19および22日に測定した。妊娠22日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、早期および後期死亡胚/胎児数、生存胎児数を記録した。

生存胎児； 胎児体重測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。認められた所見は奇形 (致死的な所見または稀な所見またはその両方)および異常 (外表、内臓および骨格検査において珍しくない正常からの逸脱)に分類した。異常と変異は本系統のラットにおける自然発生頻度によって分類した。また、前後肢の骨化程度について、1～6段階 (最も骨化が進んだ状態を1)で評価し、各群の平均スコアを算出した。

結果：概要を表1に示した。

親動物； 全ての投与群において検体投与に起因する死亡の発生はなかった。

100 mg/kg/day投与群において、4例で鼻吻部汚れまたは尿失禁または下痢が認められた。2および5 mg/kg/day投与群においてもごく少数の動物でこれらの所見が認められたが、これらの所見は妊娠後期に投与を開始した結果であると考えられるが、検体投与の影響も棄却できない。

体重増加量に検体投与の影響は認められなかった。対照群との有意差が散見されたが、検体投与との影響とは考えられなかった。

100 mg/kg/day投与群において妊娠19～22日の摂餌量が有意に低下し、結果として妊娠17～22日の摂餌量が低下した。しかし、摂餌量の低下は妊娠後期から強制経口投与を始めたことに起因しており、検体投与により妊娠終了前にみられる食欲不振を増強したのかもしれない。

着床所見について投与群に検体投与の影響は認められなかった。

胎児動物；100 mg/kg/day投与群において胎児体重の低下が認められた。その他の投与群の胎児体重に、検体投与の影響は認められなかった。

#### 奇形

奇形の発生が散見されたが、検体投与に起因すると考えられる奇形の発生は認められなかった。

#### 異常

外表/内臓；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。

骨格；100 mg/kg/day投与群において骨格異常が認められた胎児の頻度が有意に増加した。特に100 mg/kg/day投与群においては多くの骨格異常が認められ、この用量における明らかな胎児毒性が認められた。頭頂骨の部分的骨化が5 mg/kg/day投与群においても統計学的有意に増加していた。

#### 変異

外表/内臓；2および100 mg/kg/day投与群において外表/内臓変異が認められた胎児の頻度が有意に増加しており、これは尿管弯曲の頻度が増加したことに起因している。2および5 mg/kg/day投与群で尿管弯曲の頻度が有意に増加していたが、対照群の発生頻度が背景対照データと比較して低値であること、またこれらは背景対照データの範囲内【申請者注：発生頻度は対照群、2、5および100 mg/kg/day投与群それぞれで、0.4、2.6、2.5および5.6%であり、背景対照データ（1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory）は0.4～17.2%であった。】であり、用量相関性もないことから、2および5 mg/kg/day投与群における尿管弯曲および2 mg/kg/day投与群における内臓変異が認められた胎児数の増加は、毒性学的意義の低い偶発的な変動であると考えられた。ただし、100 mg/kg/day投与群については、胎児体重低下や骨化遅延を示す所見等の明らかな増加が認められているため、検体投与に起因した増加であると考えた。

骨格；ほとんどの胎児において少なくとも1つの骨格変異が認められたが、骨格変異

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

が認められた胎児の頻度が有意に増加していたのは100 mg/kg/day投与群のみであり、この用量では明らかな胎児毒性が認められた。

2 mg/kg/day投与群では第4腰椎横突起の部分的骨化が増加していた。【申請者注：2 mg/kg/day投与群における第4腰椎横突起の部分的骨化における統計学的有意差には用量との関連性がなく、増加方向へのものであり、この変動に毒性学的意義はないと考えた。】

#### 前後肢骨化程度

100 mg/kg/day投与群で前後肢骨化評点が有意に増加し、骨化が遅延していることが明らかであった。その他の群については検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、2、5および100 mg/kg/dayの投与量で経口投与した結果、母動物については100 mg/kg/day投与群において臨床症状および摂餌量の低下が認められ、100 mg/kg/day投与群で胎児体重の低下、尿管彎曲、骨格異常および変異の増加が認められた。

【申請者注：母動物の無毒性量は5 mg/kg/dayであり、最高投与量の100 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと考えられた。なお、申請者は4本のフルアジホップPブチルを用いたラット催奇形性試験（資料No. PT-6.8～PT-6.11）の結果を総合して、抄録8.6.12に母動物および胎児に対する無毒性量、催奇形性の有無について考察した。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要：親動物・胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要：胎児動物（続き）

8.6.11 フルアジホップ P ブチルを用いたラットにおける催奇形性試験・第4回 (資料 No. PT-6.11)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル

供試動物： Alpk:APfSD系成熟未経産雌ラット(Wistar由来)、12週齢、1群24匹、入荷時体重 193～317 g

投与期間： 妊娠7～16日の10日間 (1990年5月～6月)

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、0.5、1.0、20および300 mg/kgの投与量で妊娠7～16日 (膣垢中の精子の存在が確認された日を妊娠1日として起算)の10日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルを投与した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠1、4、7～16、19および22日に体重を測定した。摂餌量は妊娠4、7、10、13、16、19および22日に測定した。妊娠22日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、早期および後期死亡胚/胎児数、生存胎児数を記録した。

生存胎児； 胎児体重測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。認められた所見は奇形 (致死的な所見または稀な所見またはその両方)および異常 (外表、内臓および骨格検査において一般的に認められる正常からの逸脱)に分類した。異常と変異は本系統のラットにおける自然発生頻度によって分類した。また、前後肢の骨化程度について、1～6段階 (最も骨化が進んだ状態を1)で評価し、各群の平均評点を算出した。

結果： 概要を表1に示した。

親動物； 300 mg/kg/day投与群の1例を妊娠14日に投与ミスのため安楽殺した。その他の投与群で死亡の発生はなかった。

300 mg/kg/day投与群において、体重増加量 (妊娠7～10および16～19日)、摂餌量 (妊娠13～16日)および妊娠子宮重量の低下が認められた。

他の検体投与群において母動物への影響は認められなかった。

黄体数、着床数、胚・胎児死亡率および生存胎児数について、いずれの群においても検体投与に起因する影響は認められなかった。

胎児動物； 300 mg/kg/day投与群で胎児体重の低下が認められた。その他の群において胎児体重および性比に検体投与の影響は認められなかった。

#### 奇形

全ての投与群で奇形が散見されたが、検体投与の影響とは考えられず、催奇形性はないと判断された。

#### 異常

外表/内臓；検体投与に起因する所見の増加は認められなかった。

骨格；明らかな発育遅延が認められた300 mg/kg/day投与群で、骨格異常の有意な増加が認められた。

20 mg/kg/day投与群では、骨格異常が認められた胎児数、頭頂骨および頭頂間骨部分的骨化、第4～6頸椎椎弓部分的骨化、第3および4頸椎椎体未骨化、第4胸骨分節軽度配列異常および第10肋骨中央部肥厚の有意な増加が認められた。

0.5および1.0 mg/kg/day投与群において頭頂骨部分的骨化【申請者注：発生頻度はそれぞれ3.2および3.5%、背景対照データ；0.0～10.4%、1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory】、第3および第4頸椎椎体未骨化【申請者注：1.0 mg/kg/day投与群のみ有意、発生頻度はそれぞれ8.4および4.9%、背景対照データ；3.6～13.3%および0.4～7.1%、1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory】が有意に増加していたが、どちらも背景対照データの範囲内であり、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

#### 変異

外表/内臓；変異が認められた胎児数が1.0、20および300 mg/kg/day投与群で有意に増加していた。この増加は、尿管彎曲（1.0、20および300 mg/kg/day）と軽度尿管拡張（20および300 mg/kg/day）に起因していた。尿管彎曲の発生頻度は対照群、0.5、1.0、20および300 mg/kg/day投与群それぞれで、1.4、1.1、5.2、4.8および5.5%であり、0.5 mg/kg/day投与群において背景対照データ（0.4～3.3%；1989～1990年）の範囲内であった。また、軽度尿管拡張の発生頻度は対照群、0.5、1.0、20および300 mg/kg/day投与群それぞれで、1.1、0.7、0.7、3.3および4.3%であり、20 mg/kg/dayまでの投与群において背景対照データ（0.4～3.8%；1989～1990年）の範囲内であり、他の外表/内臓変異の発生数は低く、発生頻度および所見の種類に関して検体投与の影響は認められなかった。【申請者注：よって、1.0および20 mg/kg/day投与群における内臓変異が認められた胎児数の増加については偶発的な変化であると考えられる。300 mg/kg/day投与群については胎児体重低下および骨化遅延が認められており、内臓変異が認められた胎児数の増加は検体投与の影響であると判断した。】

骨格；300 mg/kg/day投与群では多くの胎児に少なくとも一つの骨格変異が認められ、骨化が遅延していることが明らかであった。第7頸椎の横突起部分的骨化という骨化亢進を示す所見の増加については、明確な説明はできない。

20 mg/kg/day投与群についても、頸椎；第2椎体未骨化、痕跡的14肋骨、踵骨未骨化が認められた胎児数の増加および、腰椎；第4横突起骨化胎児数の低下が認められ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

た。

1.0 mg/kg/day投与群において歯突起未骨化の増加【申請者注：発生頻度22.4%、背景対照データ（14.0～36.0 %：1986～1992年、ICI Central toxicology laboratory）の範囲内】、0.5 mg/kg/day投与群における第4腰椎横突起骨化低下が認められたが、どちらの所見も用量との関連性がなく、毒性学的意義はないと考えられた。

#### 前後肢骨化程度

1.0 mg/kg/day投与群の前肢、20および300 mg/kg/day投与群の前後肢骨化評点の増加が認められた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、0.5、1.0、20および300 mg/kg/dayの投与量で経口投与した結果、母動物の無毒性量は20 mg/kg/dayであり、最高投与量の300 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと考えられた。

【申請者注：なお、申請者は4本のフルアジホップPブチルを用いたラット催奇形性試験 資料No. PT-6.8～PT-6.10)の結果を総合して、抄録8.6.12に母動物および胎児に対する無毒性量、催奇形性の有無について考察した。】



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 結果の概要：親動物・胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 結果の概要：胎児動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3 結果の概要：胎児動物（続き）

8.6.12 フルアジホップ P ブチルを用いたラットにおける催奇形性試験に関する総合考察  
(資料 No. PT-6.12)

フルアジホップ P ブチルを用いて、投与期間および投与用量が異なるラット催奇形性試験が 4 試験実施されている。申請者はこれらの試験結果および ICI Central Toxicology Laboratory の背景対照データ\*(以降、背景対照データと記載)に基づき、フルアジホップ P ブチルがラット胎児に及ぼす影響について総合的に考察し、母動物および胎児に対する無毒性量、催奇形性の有無について決定する。

\*ICI Central Toxicology Laboratory(Alderley Park Macclesfield Cheshire)で 1986~1992 年に実施された Alpk:APfSD 系ラット(Wistar 由来)の発生毒性試験(23 試験)に基づく背景対照データ

第 1 回から第 4 回試験について、試験実施年、投与量および投与期間について以下に示す。

表 1 フルアジホップ P ブチルを用いたラット催奇形性試験

抄録番号	資料 No.	試験	試験実施時期	投与量 (mg/kg/day)	投与期間 (妊娠日)
8.6.8	PT-6.8	第 1 回	1988 年 11 月	0, 2, 5, 100	7~21
8.6.9	PT-6.9	第 2 回	1989 年 6 月	0, 2, 5, 100	7~16
8.6.10	PT-6.10	第 3 回	1989 年 7 月	0, 2, 5, 100	17~21
8.6.11	PT-6.11	第 4 回	1990 年 5 月	0, 0.5, 1, 20, 300	7~16

申請者は 4 試験の結果および背景対照データから、母動物および胎児に対する影響について以下のように考察した。

母動物

表 2 各試験における母動物の毒性所見結果要約

試験	投与量 (mg/kg/day)						
	0.5	1	2	5	20	100	300
第 1 回	/	/	NAD	NAD	/	NAD	/
第 2 回	/	/	NAD	NAD	/	NAD	/
第 3 回	/	/	NAD	NAD	/	鼻吻部汚れ 尿失禁・下痢 摂餌量↓	/
第 4 回	NAD	NAD	/	/	NAD	/	体重増加量↓

NAD: 影響なし

↑↓: 統計学的に有意な変化

母動物に対する影響は第 4 回試験の 300 mg/kg/day 投与群における体重増加量の低下および第 3 回試験の 100 mg/kg/day 投与群における臨床所見および摂餌量の低下であった。その他の試験において母動物に対する毒性影響は認められなかった。

また、全ての試験において、黄体数、着床数、着床前胚死亡率、生存胎児数および胚・胎児死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

以上から、母動物に対する無毒性量は 20 mg/kg/day であると考えられた。

胎児

4 試験に共通して認められた胎児に対する主な所見は、胎児体重の低下、尿管および骨化に対する影響である（表 3：胎児検査結果の要約参照）。

表 3 各試験における胎児検査結果要約

試験	投与量 (mg/kg/day)						
	0.5	1	2	5	20	100	300
第 1 回			頭頂骨 後頭骨 頭頂間骨 骨化遅延↑	尿管彎曲↑ 頭頂骨 後頭骨 頭頂間骨 前肢骨化遅延↑		体重↓ 尿管彎曲↑ 全身的な 骨化遅延↑	
第 2 回			NAD	前肢 骨化遅延↑		体重↓ 全身的な 骨化遅延↑	
第 3 回			NAD	NAD		体重↓ 尿管彎曲↑ 全身的な 骨化遅延↑	
第 4 回	NAD	前肢 骨化遅延↑			全身的な 骨化遅延↑		体重↓ 全身的な 骨化遅延↑

NAD：影響なし

↑↓：統計学的に有意な変化

全ての試験において検体投与に起因する奇形の発生頻度の増加は認められていないことから、これらの試験条件下においてフルアジホップ P ブチルに催奇形性はないと判断した。

いずれの試験においても最高用量である 100 または 300 mg/kg/day 投与群で胎児体重の低下、全身的な骨化遅延および／または尿管彎曲が増加し、第 4 回試験の 20 mg/kg/day 投与群および第 1 回試験の 5 mg/kg/day 投与群においても軽度ではあるが同様の傾向が認められており、これらの用量で観察された変化は検体投与に起因した影響であり、胎児に対する無毒性量は 5 mg/kg/day 未満であると考えられる。

4 試験の結果から、5 mg/kg/day 未満の投与群で認められている所見は、頭蓋骨（頭頂骨、頭頂間骨および後頭骨部分的骨化の増加）および前肢骨化遅延である。上述した所見およびいくつかの試験で用量との関連はないものの、低用量で統計学的有意差が認められた所見に対する無毒性量を決定し、フルアジホップ P ブチルの胎児に対する総合的な無毒性量を決定する。なお、催奇形性試験では動物の受胎時間が一定ではなく、帝王切開時に全ての腹が同一の発育段階にあるわけではないため、骨化のような妊娠後期に急激に進行する所見については、ばらつきが非常に大きくなることから、無毒性量は背景対照データを考慮して決定した。

以下に、それぞれの試験における各所見の発生頻度または骨化評点を表 4～10 に示し、各所見の無毒性量を決定した。

頸椎：第7横突起部分的骨化（表4）

第3回以外の試験において、胎児または腹の発生頻度に統計学的有意な増加が認められた。しかし、第4回試験の0.5および1 mg/kg/day 投与群の腹の発生頻度はどちらも背景対照データの範囲内であり、第2回試験の2および5 mg/kg/day 投与群については用量との関連性が明確ではなく、また投与期間が長い第1回試験の5 mg/kg/day 投与群や第4回試験の20 mg/kg/day 投与群の発生頻度は対照群と同等であったことから、20 mg/kg/day 以下の投与群で認められた有意差は偶発的な変動であり、検体投与の影響ではないと考え、頸椎：第7横突起部分的骨化の無毒性量は20 mg/kg/day であると結論した。

表4 各試験における頸椎：第7横突起部分的骨化の発生頻度（%）（上段は胎児、括弧内は腹）

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第1回	22.4 (86.4)	/	/	27.3 (91.3)	16.6 (68.2)	/	34.9↑ (95.5)	/
第2回	19.4 (87.0)	/	/	36.5↑ (91.3)	27.4↑ (91.7)	/	38.1↑ (90.9)	/
第3回	27.2 (91.7)	/	/	22.1 (78.3)	22.1 (87.5)	/	18.7 (79.2)	/
第4回	17.6 (56.5)	21.9 (83.3↑)	21.3 (83.3↑)	/	/	15.0 (82.6)	/	45.5↑ (100↑)

Fisherの直接確率計算法 ↑↓:  $P < 0.05$ , ↑↓:  $P < 0.01$

背景対照データ：胎児 10.5~31.9%、腹 56.5~95.8% (1986~1992年、ICI Central toxicology laboratory)

腰椎：第4横突起骨化（表5）

第4回試験において発生頻度の統計学的有意な低下が認められ、その発生頻度は背景対照データの範囲よりも低い値であった。しかし0.5 mg/kg/day 投与群については、用量との関連性はなく、その他の骨化所見についても影響が認められていないこと、より投与期間が長い第1回試験の2および5 mg/kg/day 投与群の発生頻度が対照群と同等であることから、偶発的な変動であると考えられる。また、第1、2および3回試験において統計検定は実施されていたものの、減少方向への変化は考慮されていなかったため申請者が統計検定を実施したところ、第1回試験の100 mg/kg/day 投与群、第2回試験の5および100 mg/kg/day 投与群においても統計学的有意な低下が認められたが、これらの投与群については、胎児体重の低下、全身的な骨化遅延および/または尿管弯曲増加等の胎児への明らかな影響が認められており、検体投与に起因した変化であると考えられる。よって、腰椎：第4横突起骨化に対する無毒性量は2 mg/kg/day であると考えられた。

表5 各試験における腰椎：第4横突起骨化の発生頻度(%) (上段は胎児、括弧内は腹)

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第1回	14.1 (59.1)	/	/	15.0 (69.6)	12.8 (59.1)	/	1.7↓ (13.6↓)	/
第2回	39.4 (87.0)	/	/	30.1 (87.0)	26.0↓ (75.0)	/	14.8↓ (59.1↓)	/
第3回	19.5 (79.2)	/	/	24.7 (78.3)	20.4 (58.3)	/	14.4 (62.5)	/
第4回	12.9 (47.8)	5.4↓ (41.7)	15.4 (50.0)	/	/	5.1↓ (34.8)	/	0.4↓ (4.5↓)

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01(第1~3回試験については申請者実施)

背景対照データ：胎児 7.5~41.1%、腹 30.4~91.7% (1986~1992年、ICI Central toxicology laboratory)

前肢骨化評点 (表6および7)

前肢の骨化は中手骨および指骨の骨化を1~6段階で分類し、各投与群の平均評点を算出したが、評点による分類は主観的であることから、試験によってばらつきが大きい(各試験の平均評点を表8に示した)。そこで、各試験における投与群と対照群の評点の差(=投与群の平均評点-対照群の平均評点)を算出し、0.25以上の変動を明確な影響と判断し、4試験の結果を比較した(表9)。その結果、第1回試験の5および100 mg/kg/day 投与群、第2回の100 mg/kg/day 投与群および第4回試験の300 mg/kg/day 投与群においてのみ、明確な骨化評点の増加が認められ、これらの投与群については胎児体重低下、全身的な骨化遅延および/または尿管彎曲といった、検体投与に起因する明らかな胎児毒性が認められていた。よって、前肢骨化に対する無毒性量は2 mg/kg/day であると考えられた。

表6 各試験における前肢骨化評点(群平均値)

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第1回	2.97	/	/	3.08	3.26↑	/	3.87↑	/
第2回	3.02	/	/	3.11	3.26↑	/	3.86↑	/
第3回	3.28	/	/	3.34	3.39	/	3.52↑	/
第4回	4.05	4.14	4.20↑	/	/	4.27↑	/	4.38↑

Studentのt検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表7 各試験における前肢骨化評点の差

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第1回	—	/	/	0.11	0.29	/	0.90	/
第2回	—	/	/	0.09	0.24	/	0.84	/
第3回	—	/	/	0.06	0.11	/	0.24	/
第4回	—	0.09	0.15	/	/	0.22	/	0.33

太字：各試験の対照群の平均評点から0.25以上の変動

後頭骨部分的骨化 (表 8)

第 2 回試験を除き、いずれかの投与群において後頭骨部分的骨化の増加が認められた。第 1 回試験の 2 mg/kg/day 投与群については背景対照データの範囲内であること、腹の発生頻度については統計学的有意差がないことから、後頭骨部分的骨化に対する無毒性量は 2 mg/kg/day と考えられた。

表 8 各試験における後頭骨部分的骨化の発生頻度 (%) (上段は胎児、括弧内は腹の発生頻度)

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第 1 回	0			2.1↑ (17.4)	3.3↑ (22.7↑)		7.1↑ (36.4↑)	
第 2 回	0			0	0		1.2 (9.1)	
第 3 回	0			0	0.7 (4.2)		2.5↑ (16.7)	
第 4 回	0	0.4 (4.2)	0.3 (4.2)			0.7 (8.7)		5.1↑ (22.7↑)

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

背景対照データ: 胎児 0.0~2.5%、腹 0.0~16.7% (1986~1992 年、ICI Central toxicology laboratory)

頭頂骨部分的骨化 (表 9)

すべての試験において、いずれかの投与群に統計学的有意な増加が認められたが、背景対照データの範囲を超えていたのは、胎児体重の低下、全身的な骨化遅延および/または尿管彎曲増加等の胎児に対する明らかな影響が認められた。第 1 回試験の 5 および 100 mg/kg/day 投与群、第 2 回および第 3 回試験の 100 mg/kg/day 投与群、第 4 回試験の 300 mg/kg/day 投与群のみであった。よって、頭頂骨部分的骨化の無毒性量は 2 mg/kg/day であると結論した。

表 9 各試験における頭頂骨部分的骨化の発生頻度 (%) (上段は胎児、括弧内は腹の発生頻度)

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第 1 回	0.4 (4.5)			8.4↑ (39.1↑)	14.2↑ (63.6↑)		38.2↑ (90.9↑)	
第 2 回	3.5 (21.7)			2.6 (21.7)	5.0 (20.8)		21.0↑ (63.6↑)	
第 3 回	3.7 (20.8)			5.9 (34.8)	8.8↑ (41.7)		12.3↑ (37.5)	
第 4 回	0	3.2↑ (29.2↑)	3.5↑ (16.7)			10.3↑ (47.8↑)		18.4↑ (59.1↑)

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

背景対照データ: 胎児 0.0~10.4%、腹 0.0~45.8% (1986~1992 年、ICI Central toxicology laboratory)



頭頂間骨部分的骨化 (表 10)

すべての試験において、いずれかの投与群に統計学的有意な増加が認められ、特に第1回試験(妊娠7~21日投与)のすべての検体投与群で統計学的有意、かつ背景対照データの範囲を超えた発生頻度の増加が認められた。第3回(妊娠17~21日投与)および第4回(妊娠7~16日投与)試験において、それぞれ100および20 mg/kg/day 投与群の増加は統計学的有意ではあったが、いずれも背景対照データの範囲内であった。しかし、20 mg/kg/day 以上の投与群については全身的な骨化遅延が認められる用量であり、検体投与に起因した影響であると考えられる。また、5 mg/kg/day 投与群については第1回試験のみ有意差が認められたが、背景データを超えていること、その他の骨化所見に影響が認められる用量であったことから、投与の影響を否定できないと考えられた。一方、2 mg/kg/day については、特に著しく骨化が進行する妊娠後期(第3回試験:妊娠17~21日)に100 mg/kg/day を投与しても背景対照データの範囲内の発生頻度であること、その他の骨化所見に検体投与の影響が認められていないことから、毒性学的意義は低いと考えられ、頭頂間骨部分的骨化に関する無毒性量は2 mg/kg/dayであると判断した。

表 10 各試験における頭頂間骨部分的骨化の発生頻度 (%) (上段は胎児、括弧内は腹の発生頻度)

試験	投与量 (mg/kg/day)							
	0	0.5	1	2	5	20	100	300
第1回	0.4 (4.5)	/	/	7.0↑ (39.1↑)	9.5↑ (36.4↑)	/	29.8↑ (90.9↑)	/
第2回	0.4 (4.3)	/	/	2.3 (17.4)	1.8 (4.2)	/	14.4↑ (50.0↑)	/
第3回	1.1 (8.3)	/	/	0.4 (4.3)	2.1 (20.8)	/	5.3↑ (20.8)	/
第4回	0	0.4 (4.2)	0.7 (4.2)	/	/	2.6↑ (13.0)	/	19.2↑ (59.1↑)

Fisher の直接確率計算法 ↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

背景対照データ: 胎児 0.0~6.0%、腹 0.0~41.7% (1986~1992年、ICI Central toxicology laboratory)

したがって各所見の詳細な検討から、5 mg/kg/day 未満の投与群で認められている頭蓋骨(頭頂骨、頭頂間骨および後頭骨部分的骨化の増加)および前肢骨化遅延に対する無毒性量は 2 mg/kg/day であると判断した。

また 5 mg/kg/day 未満の投与群で認められたこれらの所見は、妊娠終了に向けて著しく骨化が進行する骨格領域における骨化遅延であった。骨化は出生後も継続するため、骨化の遅延/低下が認められていても、構造の形状、大きさ、位置が正常である限りは、不完全な骨化(部分的骨化や未骨化等)は正常な発生過程の一段階、つまり一過性の所見であり、回復性のものである<sup>1,2)</sup>。

以上より、フルアジホップ P ブチルの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg/day であると考えられた。

まとめ

申請者は、以上の試験成績から胎児動物に対する無毒性量は 2 mg/kg/day、母動物に対する無毒性量は 20 mg/kg/day と結論した。また、最高投与量の 300 mg/kg/day 投与群においても催奇形性はないと判断した。

参考文献

- 1) Collins et al, Fd Chem Tox 25, 647; (1987)
- 2) Dickerson and Hughes, Resuscitation 1 163; (1972)

8.6.13 フルアジホップPブチル原体のウサギにおける催奇形性試験 (資料No. PT-6.13)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップPブチル

供試動物： New Zealand白色種ウサギ、性成熟未経産雌  
1群20匹、50 mg/kg/day投与群のみ40匹、投与開始時平均体重 3720 g

投与期間： 妊娠8～20日の13日間 (1992年6月～7月)

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、2、10および50 mg/kgの投与量で、妊娠8～20日 (交尾日を妊娠1日とした)の13日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

投与量設定根拠；

試験項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠4、8～20、23、26 および30日に体重を測定した。摂餌量は妊娠4、8、11、14、17、20、23、26 および30日に測定した。妊娠30日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、妊娠子宮重量を測定し、黄体数、着床数、早期死亡および後期死亡胚/胎児数、生存胎児数およびその子宮内の位置を記録した。

生存胎児； 体重測定、性別判定を実施し、外表異常の観察を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本を作製して骨格異常の有無を検査した。認められた所見は奇形 (致死的または非常に稀で永久的な構造または機能の逸脱)、異常および変異に分類した (生存に支障はない、ごくわずかで一時的な逸脱、または骨化不全のような発育遅延を示す所見。本系統のウサギにおける自然発生頻度が10%未満の所見を異常、10%以上の所見を変異に分類した)。また、前後肢の骨化程度を調べた。

結 果： 概要を次頁の表に示した。

親動物； 50 mg/kg/day投与群の1例で投与開始から体重低下および無摂餌が認められたため、妊娠14日に安楽殺した。また、他の3例においても妊娠14日から体重低下と無摂餌が認められ、これらの動物は投与期間終了後に流産した。この3例で認められた流産は母動物毒性による二次的なものであると考えられた。

他の投与群では母動物に対して、検体投与の影響は認められなかった。

妊娠子宮重量、黄体数、着床数、着床前胚死亡率については、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。

2 mg/kg/day投与群の着床後胚死亡率が有意に増加していたが、これは1例（動物番号27：着床数20、後期胚死亡数8）に起因するものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。

胎児動物； 胎児体重および性比について、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。

2および10 mg/kg/day投与群の胎児に検体投与の影響は認められなかった。

奇形； 軟骨形成不全が対照群および2 mg/kg/day投与群に2および5例認められたが、軟骨形成不全を含め、奇形の発生は低頻度であり、検体投与に起因するものではないと考えられた。

異常； 外表および内臓異常の発生率は対照群と同等であり、検体投与の影響は認められなかった。骨格検査では50 mg/kg/day投与群において第5胸骨分節の未骨化および第2胸骨分節の部分的骨化胎児数が有意に増加していた。【申請者注：2 mg/kg/day投与群において第4および第7腰椎の横突起未骨化が有意に増加していたが、10および50 mg/kg/day投与群では増加が認められていないことから、偶発的な変化であると考えた。】

変異； 外表および内臓変異の発生は認められなかった。

骨格検査では10および50 mg/kg/day投与群における第5胸骨分節の部分的骨化、50 mg/kg/day投与群の13肋骨が見られた胎児数の増加が認められた。10 mg/kg/day投与群では他に異常や変異の増加が認められていないことから、この所見については生物学的意義がないと考えられる。

骨化程度； 前後肢の骨化に対して検体投与に起因する影響は認められなかった。2 mg/kg/day投与群の前肢評点に有意差が認められたが、これは動物番号27の生存胎児12匹が低体重であったことに起因しており、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに0、2、10および50 mg/kg/dayの投与量で経口投与した結果、母動物および胎児に対する無毒性量は10 mg/kg/dayであると考えられた。なお、最高投与量の50 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：親動物・胎児動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：胎児動物（続き）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 結果の概要：胎児動物（続き）

#### 8.6.14 横隔膜ヘルニアに関する申請者考察

フルアジホップブチルを用いたラット催奇形性試験（抄録 8.6.5 節 資料 No. T-6.5）の高用量群である 200 mg/kg/day 投与群において 3 例の胎児に横隔膜ヘルニアが観察され、1 群 160 匹の母動物を用いて追加試験（抄録 8.6.6 節 資料 No. T-6.6）を実施した結果、200 mg/kg/day 投与群では明らかな横隔膜ヘルニアの出現頻度の増加が確認された。

2 試験の結果から、横隔膜ヘルニアは胎児体重の低下およびその他の内臓所見、骨化遅延に加え、明らかな母動物毒性が観察された最高用量の 200 mg/kg/day においてのみ観察され、200 mg/kg/day 未満の投与量では影響は認められていないことから、横隔膜ヘルニアに対する NOAEL は 50 mg/kg/day であると判断した。

横隔膜ヘルニアは、Nitrofen の例で認められるように、化学物質の胎児期暴露で複数の動物種で誘発されることが知られている a, b, c, d)。そこで、申請者はヒトに対するリスクを評価するため、フルアジホップブチル投与により誘発される横隔膜ヘルニアの詳細及び性質について 2 試験の報告書を精査し、横隔膜ヘルニアが観察された胎児で認められたその他の所見を以下に要約した。

- ・フルアジホップブチル原体のラットにおける催奇形性試験（資料 No. T-6.5）

横隔膜ヘルニアが観察された胎児で認められたその他の所見について表 1 に示す。

表 1 横隔膜ヘルニアおよび併発所見

投与群 (mg/kg/day)	0	10	50	200
1 群当たり動物数	22	22	22	22
内臓検査：粗大切片法				
検査胎児数(検査腹数)	155 (22)	160 (22)	157 (22)	147 (22)
横隔膜ヘルニアの程度				
軽度 <sup>1)</sup>	0	0	0	1
中等度(右)	0	1	0	0
重度(右)	0	0	0	1
重度(右)	0	0	0	1
その他の奇形				
肝臓：位置異常(尾方)	0	0	0	1
心臓及び大血管の位置異常 <sup>2)</sup>	0	0	0	1

当該異常を有する胎児数を示す

1) 横隔膜ヘルニアの位置について記載なし

2) 原文は Severe diaphragmatic hernia (right) causing displacement of heart and major blood vessels であり、腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通じて胸腔内に脱出したことによる、心血管の奇形を伴わない単純な胸腔内での位置のずれと考えられる

・フルアジホップブチル原体のラットにおける催奇形性試験・追加試験（資料 No. T-6.6）

剖検時の内臓検査および粗大切片法による内臓検査において横隔膜ヘルニアが観察されたため、それぞれの検査方法ごとに横隔膜ヘルニアが観察された胎児で認められたその他の所見について表 2 および 3 に要約した。

表 2 剖検時の内臓検査：横隔膜ヘルニアおよび併発所見

投与群 (mg/kg/day)	0	1	5	10	200
1 群当たり動物数	160	160	160	160	160
剖検時検査胎児数	1152	1127	1116	1109	1079
検査腹数	159	160	159	160	157
横隔膜ヘルニア <sup>1)</sup>	0	1	1	2	48
併発剖検所見 <sup>1)</sup>					
併発所見なし	0	1	1	1	29
矮小児 <sup>2)</sup>	0	0	0	0	9
小胎盤 <sup>3)</sup>	0	0	0	0	1
矮小児、副腎出血	0	0	0	0	1
右肺葉：圧縮、位置異常(頭方)	0	0	0	0	1
両側性水尿管症	0	0	0	0	2
矮小児、光沢皮膚、胎盤：辺縁部緑	0	0	0	0	3
矮小児、片側性水尿管症	0	0	0	0	1
巨大児 <sup>4)</sup>	0	0	0	0	1
複合奇形 <sup>5)</sup>	0	0	0	1	0

1) 当該異常を有する胎児数を示す

2) 体重が 3.00 g 未満または平均より 0.50 g 以上軽い胎児

3) 0.3 g 未満の胎盤

4) 体重が 4.50 g 以上または平均より 0.50 g 以上重い胎児

5) 膈疝ヘルニア、後肢回転異常、矮小児、片側性腎臓無発生、肝臓に蒼白点、軽度ドーム頭、脾臓無発生、脊柱側弯、外脳症、肺中葉欠損

報告書の個別別表には横隔膜ヘルニアの詳細（程度及び位置）についての記載はなかったが、報告書本文（原報告書 p.12）に「第 5 群（200 mg/kg/day）の胎児検査で 48 例の横隔膜ヘルニアが認められた。そのヘルニアの大部分は横隔膜の右背側部に影響しており、その程度は種々異なるが、影響されたすべての胎児において、肝臓の一部が胸腔内に突出していた。しかしながら、中央部に小ヘルニアを持つ胎児、左背側部のヘルニアを持つ胎児及び両側性のヘルニアを持つ胎児がそれぞれ 1 例ずつあった。第 4 群（10 mg/kg/day）では 2 例の胎児に横隔膜ヘルニアが認められ、その内 1 例は右側性に、そしてその他の 1 例は中央部に認められた。後者の胎児は更に胸部及び腹部に多数の奇形を伴っていた。第 2 群及び第 3 群（1 および 5 mg/kg/day）において、それぞれ 1 例ずつの胎児に右側性横隔膜ヘルニアが認められたが、しかし、対照群の胎児には影響はなかった。」との記述があった。



表 3 粗大切片法による内臓検査

：横隔膜ヘルニアが観察された胎児に認められたその他の胸腹腔で認められた所見

投与群 (mg/kg/day)	0	1	5	10	200
1 群当たり動物数	160	160	160	160	160
粗大切片法検査胎児数	1105	1081	1073	1064	1044
検査腹数	159	160	159	160	158
横隔膜ヘルニア <sup>1)</sup>	2	1	3	2	59
併発内臓所見 <sup>1)</sup>					
併発所見なし	0	0	0	0	13
胸部臓器位置異常	0	0	3	2	23
胸部臓器位置異常、体壁/臓器間に間隙	0	0	0	0	1
胸部臓器位置異常、片側性水尿管症	0	0	0	0	1
胸部臓器位置異常、両側性水尿管症	1	0	0	0	4
胸部臓器位置異常、両側性水腎・水尿管症	0	0	0	0	2
胸部臓器位置異常、両側性水尿管症、腎臓位置異常	0	0	0	0	1
胸部臓器位置異常、両側性水尿管症、血胸	0	0	0	0	1
胸部臓器位置異常、腎臓形態異常	0	0	0	0	1
胸部臓器位置異常、腎臓位置異常	0	0	0	0	1
腎臓：乳頭形態異常	1	0	0	0	0
片側性水尿管症	0	1	0	0	1
両側性水腎症・水尿管症	0	0	0	0	1
体壁/臓器間に間隙	0	0	0	0	2
体壁/臓器間に間隙、片側性水尿管症	0	0	0	0	1
体壁/臓器間に間隙、両側性水腎症	0	0	0	0	1

1) 当該異常を有する胎児数を示す

報告書の個別別表には横隔膜ヘルニアの詳細（程度及び位置）についての記載はなかったが、報告書本文（原報告書 p.12）に「第 5 群（200 mg/kg/day）において 59 胎児が横隔膜ヘルニアを有する事が見出された。この場合にもその大部分は横隔膜の右背側部が影響を受けていたが、このほか 6 胎児に左側性ヘルニア及び 1 胎児に中央部ヘルニアが記録された。対照群を含むその他の全ての群即ち第 1、第 2、第 3 および第 4 群にも低発生率の横隔膜ヘルニアが認められた。これらヘルニアはすべて横隔膜の右背側部に影響していた。」との記述があった。

これら 2 試験の結果から、横隔膜ヘルニア（程度および位置の詳細は不明）は、胎児体重の低下およびその他の内臓所見、骨化遅延に加え、明らかな母動物毒性が観察された最高用量の 200 mg/kg/day においてのみ有意に観察されていたことから、横隔膜ヘルニアに対する NOAEL は 50 mg/kg/day であると考えられた。

フルアジホップ投与による横隔膜ヘルニアの発生機序は不明であるが、検体投与群で認められた横隔膜ヘルニアは対照群で観察されたものと同様に右背側部に観察されていることから、自然発生性のもので類似したタイプと考えられた。フルアジホップ投与により生じた横隔膜ヘルニアの程度は明らかではないが、少なくとも肺の低形成や心奇形等重篤な内臓奇形を併っていないことから、Nitrofen 投与により誘発される横隔膜ヘルニアの発生機序とは異なる機序と推測された。また、フルアジホップ P ブチルでは最高用量の 300 mg/kg/day 投与群でも横隔膜ヘルニアの増加が観察されていないこと、ウサギを用いた催奇形性試験では横隔膜ヘルニアは観察されていないこと、横隔膜ヘルニアの発生には明確な閾値が存在することから、ヒトへの懸念は低いものとする。

参考文献

- a) Juan A Tovar,, Congenital Diaphragmatic Hernia, Tovar Orphanet Journal of Rare Diseases 2012; 7:1
- b) Hurt SS, Smith JM, Hayes AW., Nitrofen: a review and perspective., Toxicology. 1983 Dec;29 (1-2):1-37.
- c) Yoshitaka NAKAO, Reiko UEKI, Congenital Diaphragmatic Hernia Induced by Nitrofen in Mice and Rats: Characteristics as Animal Model and Pathogenetic Relationship between Diaphragmatic Hernia and Lung Hypoplasia, Cong, Anom., 27: 397-417, 1987
- d) Robin D. Clugston, John J. Greer, PhD., Diaphragm development and congenital diaphragmatic hernia, Seminars in Pediatric Surgery (2007) 16, 94-100

## 8.7 変異原性

### 8.7.1 フルアジホップブチルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (1) (資料 No. T-7.1)

試験機関

報告書作成年 1982 年

検体の純度：フルアジホップブチル

試験期間： 1982 年 3 月 23 日～1982 年 4 月 16 日

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系 (S9Mix)の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し、10～25000 µg/plate の範囲の 8 濃度で実施した。試験は 2 連制とした。

用量設定根拠：

結 果： 結果を次表に示した。

フルアジホップブチルは、S9Mix の有無にかかわらず、いずれの株においても溶媒対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質として用いた AF2、ENNG、9-AA、2-NF、2-AA 投与群では溶媒対照群に比べて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、フルアジホップブチル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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.7.2 フルアジホップブチルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (2) - 工業原体 (資料 No. T-7.2)

試験機関

報告書作成年 1983年

検体の純度：フルアジホップブチル

試験期間： 1982年10月15日～1982年11月4日

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系 (S9Mix)の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解し、10～25000 µg/plate の範囲の8濃度で実施した。試験は2連制とした。

用量設定根拠；

結 果： 結果を次表に示した。

フルアジホップブチル工業原体は、S9Mixの有無にかかわらず、いずれの場合も溶媒対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質として用いたAF2、ENNG、9-AA、2-NF、2-AA投与群では溶媒対照群に比べて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、フルアジホップブチル工業原体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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

### 8.7.3 フルアジホップブチルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (3) (資料 No. T-7.3)

試験機関

報告書作成年 1980年

検体の純度：フルアジホップブチル

試験期間： 1980年3月7日～1980年3月10日

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系 (S9Mix)の存在下または非存在下で、Ames等の方法で復帰変異誘発性を検定した。検体はDMSOに溶解し、4～2500 µg/plate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。

結果： 結果を表1および表2に示した。

フルアジホップブチルは、S9Mixの有無にかかわらず、いずれの株においても溶媒対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照物質として用いた1,3-PS、AAFおよび9-AA投与群では溶媒対照群に比べて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、フルアジホップブチル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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 実験 1 の結果



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 実験 2 の結果

#### 8.7.4 フルアジホップ P ブチル原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. PT-7.4)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体純度：フルアジホップ P ブチル

試験期間： 1994 年 10 月 24 日～1994 年 11 月 17 日

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA100、TA1537、TA98)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝活性化酵素系 (S9Mix)の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。

検体は、ジメチルスルホキシド (DMSO)に溶解し、200～5000 µg/plate 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： 結果を次表に示した。

フルアジホップ P ブチル原体は S9Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株、いずれの濃度においても溶媒対照群に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照物質として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA および 2-AA 投与群では溶媒対照群に比べて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、フルアジホップ P ブチル原体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しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

復帰変異試験結果

予備試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 復帰変異試験結果

本試験

#### 8.7.5 細菌を用いる復帰突然変異試験 (資料 No. PT-7.5)

試験機関

報告書作成年 2009 年 [GLP 対応]

検体純度： フルアジホップ P ブチル 93.2 %

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の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* pKM 101, WP2 pKM 101 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

試験 I では、検体は DMSO に溶解し、3~5000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$  の 8 用量で試験した。試験 II では検体は DMSO に溶解し、33~5000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$  の 6 用量で試験した。何れの試験も 3 連制で実施し、試験 I はプレート法、試験 II はプレインキュベーション法を用いた。

用量設定根拠：

結 果： 結果を次表に示した。

本試験において、検体は S9 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 (5000  $\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$ ) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた  $\text{NaN}_3$  (sodium azide)、4-NOPD (4-nitro-o-phenylene-diamine) および MMS (methyl methane sulfonate) では S9 Mix の非添加で、また 2-AA (2-aminoanthracene) では S9 Mix の添加によりすべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験 I (プレート法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 本試験Ⅱ（プレインキュベーション法）

8.7.6 フルアジホップブチルのラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験 (資料 No. T-7.6)

試験機関

報告書作成年 1980 年

検体の純度：フルアジホップブチル

供試動物： SD 系 雄ラット、投与時 10～14 週齢、1 群雄各 10 匹  
体重 急性試験開始時 275～375 g、亜急性試験開始時 253～350 g

試験期間： 1979 年 6 月 7 日本試験用動物入荷。6 月 18 日剖検終了。

試験方法： 検体をコーンオイルに溶解し、0、21、67.2 または 210 mg/kg の投与レベルで、急性試験群には強制的に 1 回、亜急性試験群には 1 日 1 回で 5 日間連続で経口投与した。なお、陽性対照群にはエチルメタンサルフォネート (EMS) を同様に投与した。最終投与から 4 時間後にコルヒチン 3 mg/kg を腹腔内投与し、コルヒチン投与 2 時間後に剖検して大腿骨を取出し、骨髓細胞標本を作成して、1 匹当たり 50 個の分裂中期像を観察した。【申請者注：急性試験の 6 時間観察群は上記試験方法であるが、24 時間観察群は最終投与 21 時間後にコルヒチンを投与し、24 時間後に剖検が正しいと推察される。】

用量設定試験；

結 果： 次表に試験結果を示す。

急性試験；検体は全ての投与量および検査時期においても染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた EMS 投与群では投与後 24 時間の検査で、染色分体ギャップ、染色分体切断、染色体断片および複数の異常の出現頻度が有意に増大した。

亜急性試験；検体では最高投与群 (210 mg/kg) においてのみ、染色分体ギャップの出現頻度がやや増大したが、他の異常の頻度には影響はなく、現在におけるギャップの科学的知識からみて、ヒトに対する突然変異の可能性があるとは考え難い。

一方、陽性対照として用いた EMS 投与群では染色分体および染色体型の異常出現頻度が有意に増大した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 試験結果

8.7.7 フルアジホップ P 原体のチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた  
*in vitro* 染色体異常試験 (資料 No. PT-7.7)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル

試験期間： 1994 年 10 月 24 日～1994 年 12 月 2 日

試験方法： チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL を用い、代謝活性化及び非活性化によつて染色体異常誘発性を検定した。

検体は培地に直接懸濁させた。

観察は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期像について行い、試験は 2 回行った。

用量設定根拠；

結 果： 結果を次表に示した。

構造的染色体異常を有する細胞の総出現頻度 (ギャップを除く) は 24 時間処理群では 0～1.5%、48 時間処理群では 0～2.0% であり、直接法において検体の染色体異常誘発性は認められなかった。倍数性細胞の出現頻度は 0.5% 以下であり、数的染色体異常誘発性は認められなかった。代謝活性化法では構造的染色体異常を有する細胞の総出現頻度は 1.0～1.5% であり、代謝活性化法において検体の染色体異常誘発性は認められなかった。倍数性細胞の出現頻度は 0.5% 以下であり、数的染色体異常誘発性は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) は直接法で、またベンゾ(a)ピレン (B(a)P) は代謝活性化法でそれぞれ染色体異常を有する細胞が著しく増加した。

以上の結果より、フルアジホップ P ブチルは代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

## 染色体異常試験結果

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.7.8 フルアジホップブチルのマウスにおける優性致死試験（資料 No. T-7.8）

試験機関

報告書作成年 1980 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石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.7.9 フルアジホップブチルの細菌を用いた DNA 修復試験 (1) (資料 No. T-7.9)

試験機関

報告書作成年 1982 年

検体の純度：フルアジホップブチル

試験期間： 1982 年 3 月 23 日～1982 年 4 月 16 日

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、賀田等の方法に従って実施した。検体は溶媒であるジメチルスルホキシド (DMSO) と任意の割合で混和し、100%v/v (検体 20000 µg/disk) を最高濃度とした。また陰性対照として Kanamycin を、陽性対照として Mitomycin C を用いた。

結 果：

陽性対照の Mitomycin C では両株の間に著明な生育阻止の差が生じたのに比べ、フルアジホップブチルでは 1～100% の全濃度で両株に全く生育阻止域を誘起しなかった。

以上の結果より、フルアジホップブチルは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石原産業株式会社にある。

8.7.10 フルアジホップブチルの細菌を用いた DNA 修復試験 (2) - 工業原体 (資料 No. T-7.10)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度：フルアジホップブチル

試験期間： 1983 年 10 月 15 日～1983 年 11 月 4 日

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、賀田等の方法に従って実施した。検体は溶媒であるジメチルスルホキシド (DMSO) と任意の割合で混和し、100%v/v (検体 20000 µg/disk) を最高濃度とした。また陰性対照として Kanamycin を、陽性対照として Mitomycin C を用いた。

結 果：

陽性対照の Mitomycin C では両株の間に著明な生育阻止の差が生じたのに比べ、フルアジホップブチルでは 1～100% の全濃度で両株に全く生育阻止域を誘起しなかった。

以上の結果より、フルアジホップブチル工業原体は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石原産業株式会社にある。

#### 8.7.11 フルアジホップ P ブチル原体の細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No. PT-7.11)

試験機関

報告書作成年 1994 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル

試験期間： 1994 年 11 月 1 日～1994 年 11 月 2 日

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換え修復機構野生株 (H17, rec<sup>+</sup>) と欠損株 (M45, rec<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素 (S9) の存在下または非存在下で、孢子懸濁液を用いる方法で実施した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、24000 µg/disk を最高濃度として実施した。結果の判定は、H17 株に僅かな生育阻止帯 (直径 0～4 mm) を示す濃度において両株の生育阻止帯の差が明確に 5 mm 以上である場合を陽性とした。

結 果：

陰性対照として用いた Kanamycin は S9 分画の非存在下で両株に同程度の生育阻止を示し、陽性対照として用いた MitomycinC は S9 分画の非存在下で、また 2-aminoanthracene は S9 分画の存在下で両株の間に著明な生育阻止の差を生じた。これに対し、検体は S9 の存在下及び非存在下において、両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。

以上の結果より、フルアジホップ P ブチル原体は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石原産業株式会社にある。

8.7.12 フルアジホップチルの哺乳動物細胞を用いた細胞形質転換試験 (資料 No. T-7.12)

試験機関

報告書作成年 1980 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石原産業株式会社にある。

表 【実験 1】

表 【実験 2】

8.7.13 フルアジホップブチル原体及びフルアジホップ P ブチル原体のマウスにおける小核試験 (資料 No. T-7.13)

試験機関

報告書作成年 1983 年

検体の純度：フルアジホップ P ブチル、フルアジホップブチル

供試動物： C57BL 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、6~8 週齢

試験期間： 1982 年 11 月 2 日~1983 年 1 月 30 日

試験方法：

本試験には雌雄マウスを用いた。フルアジホップ P ブチル、フルアジホップブチルともにコーンオイルに溶解し、それぞれ 250 及び 400 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与した。陰性対照にはコーンオイル (0.1 mL/10 g) を、陽性対照には Cyclophosphamide (60 mg/kg) を検体と同様の方法で投与した。骨髓細胞採取は最終投与の 24、48 及び 72 時間後に行った。摘出した大腿骨の骨髓腔に卵白液で湿らせた絵筆を挿入し、その絵筆でスライドグラス上に骨髓細胞液の線を引いた。標本はメチレンブルー・オレンジ染色し、多染性血液 500 個中に存在する小核を有する赤血球を計数し、表中には 1000 個あたりの数として記載した。

結 果： 各群の雌雄を合せた平均小核出現頻度を下表に示す。

フルアジホップブチル原体を低濃度で投与し、72 時間後に標本作製を行った群のみ、同時に作製した対照群と比較し有意な小核の増加が認められたが、その他の群では小核数の増加は認められなかった。しかし、この群で認められた小核数の増加は、他の標本作製時間の対照群の変動範囲 (0~8 個) であり、また用量反応性が認められないため投与に起因したものとは考えられなかった。一方、陽性対照群では有意な小核の増加が認められた。

以上の結果より、フルアジホップ P ブチル原体及びフルアジホップブチル原体はマウス小核試験において、染色体異常誘発性を持たないことが示された。

8.7.14 フルアジホップチル原体のほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験  
(資料 No. T-7.14)

試験機関

報告書作成年 1981 年

検体の純度：フルアジホップチル

試験方法： マウスリンパ腫細胞由来の P388(TK<sup>+</sup>/-)細胞を用いて、代謝活性化系の存在下および非存在下で、ソフトアガー法（被験物質処理時間は 30 分、5-ヨード-2'-デオキシウリジンをチミジンアナログとして使用）によって遺伝子突然変異誘発性を評価した。検体は DMSO に溶解し、2500 µg/mL を最高濃度とし、以下 250、25、2.5、0.25 µg/mL の用量で試験を実施した。試験は 3 連制で行った。

結 果： 結果を次表に示した。

非代謝活性化系の 2500 µg/mL の用量で突然変異頻度が対照群の 2.5 倍以上に増加していたが、この用量における相対生存率は 3%であり、強い毒性を示していたことから、この増加には生物学的意義はないと判断した。その他の検体処理群では代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度の明らかな増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル(MMS)またはベンゾ(a)ピレン(BaP)処理群では、突然変異頻度の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、P388 細胞に対し突然変異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石原産業株式会社にある。

表 試験結果

8.7.15 フルアジホップ P ブチル原体の哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験  
(資料 No. PT-7.15)

試験機関

報告書作成年 1997 年 [GLP 対応]

検体の純度：フルアジホップ P ブチル

試験方法： マウスリンパ腫細胞由来の L5178Y 細胞を用いて、非代謝活性化系及び代謝活性化系によって Thymidine kinase 遺伝子座を用いて遺伝子突然変異誘発性を評価した。検体は DMSO に溶解した。試験はマイクロプレート法を用いて検体処理 4 時間、発現期間を 48 時間とし、10～13 日間培養した後に計数した。また試験は 2 連制で 2 回行った。

用量設定根拠；

結 果： 結果を次表に示した。  
検体処理群において代謝活性化の有無にかかわらず、すべての処理群で突然変異頻度の有意な増加は認められなかった。  
一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸エチルまたはベンゾ(a)ピレン処理群では、突然変異頻度の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、L5178Y 細胞に対し突然変異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石原産業株式会社にある。

試験Ⅰ

試験Ⅱ