

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

2. 原体混在物及び代謝物

以下に示す原体中混在物及び代謝物について、ラットにおける急性経口毒性試験及び復帰変異原性試験を実施した。

コード番号	化学名	構造式	備考

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

コード番号	化学名	構造式	備考

(1) 急性経口毒性試験

1) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-34)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体の純度：

試験動物： T1f: RAI (SPF) ラット、体重； 185~230 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.1 % (w/v) ポリソルベート 80 水溶液中にカルボキシメチルセルロースを 0.5 % (w/v) 溶解した溶液に溶解して経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後3日に消失	投与後1時間から発現 投与後2日まで持続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状としては立毛、うずくまり姿勢及び呼吸困難がみられ、4~6 日以内に回復した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-35)

試験期間：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体の純度：

供試動物： Tif : RAI (SPF) ラット、体重； 196 ~219 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.1 % (w/v) ポリソルベート 80 水溶液中にカルボキシメチルセルロースを 0.5 % (w/v) 溶解した溶液に溶解して経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後3日に消失	投与後1時間から発現 投与後5日まで持続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状としては立毛、うずくまり姿勢及び呼吸困難がみられ、さらに自発運動の低下が雌動物にみられた。症状は 3~5 日以内に回復した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体の純度：

供試動物： Tif : RAI (SPF) ラット、体重； 177~220 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.1 % (w/v) ポリソルベート 80 水溶液中にカルボキシメチルセルロースを 0.5 % (w/v) 溶解した溶液に溶解して経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後2日に消失	投与後1時間から発現 投与後4日まで持続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状としては立毛、うずくまり姿勢及び呼吸困難がみられ、さらに自発運動の低下が雌動物にみられた。症状は 2~4 日以内に回復した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

4) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-37)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

検体の純度：

供試動物： Tif : RAI (SPF) ラット、体重； 180~219 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.1 % (w/v) ポリソルベート 80 水溶液中にカルボキシメチルセルロースを 0.5 % (w/v) 溶解した溶液に溶解して経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後4日に消失	投与後1時間から発現 投与後6日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状としては立毛、うずくまり姿勢及び呼吸困難がみられ、さらに検体投与当日、全動物に下痢症状がみられた。症状は 4~6 日以内に回復した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

5) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-38)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

供試動物： Tif：RAI (SPF) ラット、体重； 179 ～198 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.1 % (w/v) ポリソルベート 80 水溶液中にカルボキシメチルセルロースを 0.5 % (w/v) 溶解した溶液に溶解して経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後7日に消失	投与後1時間から発現 投与後14日まで持続
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状としては立毛、うずくまり姿勢及び呼吸困難がみられ、さらに全動物に自発運動の低下が、雄 1 例と雌動物に呼吸雑音が、雌 1 例にチアノーゼ及び腹部膨脹が観察された。症状は 7～11 日以内に回復したが、雌の 1 例の呼吸雑音は観察期間終了まで持続した。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

6) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-39)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

検体の純度：

供試動物： Tif：RAI (SPF) ラット、体重； 175～215 g、

1 群雌 5 匹 (1000 mg/kg のみ雌 3 匹)

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 0.1% (w/v) ポリソルベート 80 水溶液中にカルボキシメチルセルロースを 0.5% (w/v) 溶解した溶液に溶解し経口投与した。

試験項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。

体重は投与開始前、投与後 7 及び 14 日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	200、500、1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌 1140
死亡開始時間 及び終了時間	投与後1日から開始 投与後1日に終了
症状発現及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後8日に消失
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	1000

2000 mg/kg 群の全動物が投与後 1 日に死亡した。

中毒症状としては立毛、うずくまり姿勢及び呼吸困難がみられ、さらに自発運動の低下が 1000 及び 2000 mg/kg 群に、運動失調が 1000 mg/kg 群に、振戦及び開口障害が 2000 mg/kg 群で観察された。生存動物では 4～8 日以内に症状が回復した。体重変化では検体投与に関連した変化は認められなかった。

剖検の結果、2000 mg/kg 群の全例で胸腺に斑点が認められた。

7) 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.T-40)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1993 年

検体の純度：

供試動物： アルビノラット (Tif: RAIf)、若齢成獣、体重： 175～201 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 限界試験

投与方法： 検体を 0.5 % (w/v) カルボキシメチルセルロースを含有する 0.1 % (w/v) ポリソルベート 80 水溶液に溶解して経口投与した。投与前に一晚絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、7 及び 14 日目に体重を測定した。本試験では死亡例は認められなかった。試験終了時に全例について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 4～6 日以内に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、円背位及び呼吸困難が認められた。自発運動の低下が全例で認められた。剖検所見では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

- 8) 分解物 のラットにおける急性経口毒性試験 (限界試験) (資料 No.T-41)
試験機関：
[GLP 対応]
報告書作成年： 2000 年

検体の純度：

供試動物： アルビノラット (Hanlbm:WIST)、7~11 週齢、体重： 163~197 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間： 14 日間

試験方法： 限界試験

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に一晩絶食させた。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与直前、7 及び 14 日目に体重を測定した。本試験では死亡例は認められなかった。試験終了時に屠殺した全例について剖検を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例は認められなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後 1 時間から発現 投与後 6 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、雌雄に関係なく円背位、自発運動の低下、筋緊張の低下及び軽度の立毛が認められた。また、体温低下 (雌 2 例)、眼瞼下垂 (雄 1 例)、眼の中の痂皮 (雄 1 例)、中等度の体重減少 (雌 1 例) も認められたが、投与後 6 日目までには消失した。剖検所見では肉眼的異常は認められなかった。

(資料No.T-42)

(2) 90 日間反復経口投与毒性試験

1) 代謝物 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2008 年

検体純度：

供試動物：Wistar ラット (HanRcc:Wist(SPF))、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 8 週齢
開始時平均体重；雄 210.5~217.9g、雌 160.2~167.9g

投与期間：91 日間(2007 年 4 月 30 日~7 月 31 日)

試験方法：検体を 0、100、1000 および 7000ppm の濃度で飼料に混合し、91 日間にわたり随時摂食させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間終了時まで死亡は発現せず、一般状態の変化もみられなかった。

体重変化；投与開始前および投与期間中は週 1 回、全動物の体重を測定した。

体重推移を表 1 に示す。

7000ppm 投与群の雌雄で投与期間を通して体重増加抑制が認められ、累積体重増加量にも有意な低値がみられた。

なお、100 および 1000ppm 投与群の雄で投与初期に平均体重の有意な減少 (4~7%) がみられたが、その後は対照群と比較して有意差はなく、累積体重増加量にも変化はなかった。

表 1. 体重推移

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	7000	100	1000	7000
測定時期 (日)	1	98	98	97	97	102	100
	8	98	↓96	↓↓92	98	101	96
	15	96	↓95	↓↓90	99	100	95
	22	96	↓95	↓↓89	99	101	↓95
	29	↓↓94	↓↓93	↓↓89	99	101	↓95
	36	95	95	↓↓89	99	101	↓94
	43	96	95	↓↓90	100	100	94
	50	95	95	↓↓89	99	101	↓↓94
	57	95	94	↓↓89	99	101	↓93
	64	95	94	↓↓89	99	100	94
	71	95	95	↓↓89	101	100	↓94
	78	95	94	↓↓89	99	102	↓↓93
	85	94	94	↓↓88	98	101	↓↓92
	91	95	94	↓↓89	100	101	↓↓92
累積体重増加量		92	90	↓↓82	105	98	↓↓76

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析法：Dunnnett の検定 (↓p<0.05、↓↓p<0.01)

摂餌量および食餌効率；体重測定と同じ日に摂餌量を測定した。

摂餌量推移を表 2 に示す。

対照群動物と比較して、7000ppm 投与群の雄で投与期間を通して摂餌量の軽度の減少がみられ、雌で投与初期に軽度の減少が認められた。1000ppm 投与群の雄で投与終了直前に軽度の減少がみられたものの、体重には影響がなかった。

表 2. 摂餌量推移

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	7000	100	1000	7000
測定時期 (日)	8	96	95	88	95	99	85
	15	96	93	89	96	97	93
	22	94	93	↓88	97	97	87
	29	96	93	91	100	97	92
	36	97	94	90	98	97	91
	43	99	98	93	103	103	95
	50	97	93	91	101	102	93
	57	99	95	93	100	102	96
	64	99	93	92	99	99	94
	71	96	90	↓87	102	99	94
	78	97	92	91	99	100	91
	85	95	93	97	99	99	97
	91	98	88	92	98	102	94

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析法：Dunnnett の検定 (↓p<0.05、↓↓p<0.01)

検体摂取量；体重と摂餌量から算出した平均検体摂取量を表 3 に示す。

表 3. 平均検体摂取量

投与量(ppm)		100	1000	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.93	57.48	414.65
	雌	6.69	66.18	461.23

詳細な状態の観察および機能検査；投与前、投与開始後週 1 回、全動物について下記状態の有無および程度について、ホームケージ、取扱い時あるいはオープンフィールドで観察した。

外観：立毛、流涎、円背位の有無

運動：運動失調、振戦/筋攣縮、活動性低下、旋回、痙攣

行動：自発運動の亢進、傾眠、探索行動増加、身づくろい減少、異常発声

呼吸：呼吸困難、頻呼吸、緩徐呼吸

反射：瞬き反射、耳介反射、虹彩の対光反射、押し戻し(後肢)、痛覚反応、驚愕反射/聴覚

その他：流涙、チアノーゼ、散瞳、縮瞳、眼球突出、筋緊張低下

これらの観察項目について異常は観察されなかった。

試験 13 週に、前肢および後肢の握力、着地時開脚幅、体温(直腸温)および自発運動量を測定した。結果の要約を表 4 に示す。

表 4. 定量的検査結果

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	1000	7000	0	100	1000	7000
握力 (kg)	前肢	0.59 ±0.14	0.52* ±0.08	0.47 ±0.10	0.52 ±0.13	0.50 ±0.07	0.43 ±0.09	0.51 ±0.08	0.43 ±0.06
	後肢	0.59 ±0.07	0.57 ±0.10	0.50 ±0.07	0.55 ±0.11	0.41 ±0.10	0.38 ±0.11	0.44 ±0.05	0.37 ±0.07
着地時開脚幅 (cm)		5.1 ±1.5	5.3 ±1.0	4.8 ±2.3	4.9 ±2.1	5.0 ±2.2	5.1 ±2.7	5.7 ±2.4	4.0 ±2.0
体温 (°C)		37.3 ±0.5	38.0 ±0.4	38.0 ±0.7	37.7 ±0.6	37.5 ±0.8	37.9** ±0.5	37.7* ±0.5	37.7 ±0.9
自発運動量 (60 分間合計活動回数)		527 ±270	665 ±389	591 ±409	895 ±578	582 ±322	730 ±397	572 ±341	525 ±279

表中の数値は群平均値±標準偏差

統計解析法：Dunnnett の検定 (*p<0.05)

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、握力および体温に統計学的有意差を伴う変化が散見されたが、用量段階に伴う変化ではなく、検体投与の影響とは考えられなかった。自発運動量の測定(平面活動回数)で、7000ppm 投与群の雌で、測定開始後 30 分から 40 分までの 10 分間に限り、有意差を伴う増加がみられたが(対照群、100 および 1000ppm 投与群がそれぞれ 15、55 および 45 回であるのに対し、7000ppm 投与群は 78 回)、60 分間の合計活動回数には有意差がなく、一過性の変化と考えられた。

血液学的検査；投与期間終了時に、全生存動物について 18 時間絶食後、イソフルランによる軽度の麻酔下で、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定した。

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

赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数 (WBC)、白血球百分率、血小板数 (PLT)、網状赤血球数 (Retic)、網状赤血球成熟度指数 (L-、M-、H-Retic)、メトヘモグロビン、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

検体投与に関連する変化はなかった。

なお、7000ppm 投与群の雄で、いくつかの検査項目に有意差を伴う変化がみられたが、測定値は背景データ (表6) と同等であり、病理組織学的検査において造血系への異常を示唆するような所見が観察されなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。100ppm 投与群の雄でヘモグロビン濃度の有意な減少がみられたが、用量段階に伴う変化ではなかった。

表5. 血液学的検査結果

性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	100	1000	7000	100	1000	7000
RBC (T/L)	(8.77)				↓94 (8.25)			
Hb (mmol/L)	(10.2)	↓97 (9.9)						
MCV (fl)	(49.0)				↑103 (50.7)			
L-Retic	(0.690)				↓90 (0.618)			
H-Retic	(0.028)				↑↑186 (0.052)			
PLT (g/L)	(954)				↓↓78 (742)			

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。括弧内の数値は群平均値。統計解析法: Dunnettの検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓p<0.01)

表6. 血液学的検査項目の背景データ (雄)

検査項目	平均値の95%許容限界
RBC (T/L)	8.52~9.24
MCV (fl)	47.9~53.6
L-Retic	0.405~0.755
H-Retic	0.016~0.296
PLT (g/L)	831~1038

血液生化学的検査; 血液学的検査と同時期に、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST/GOT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、クレアチンキナーゼ (CK)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、総コレステロール (Chol)、トリグリセリド (TG)、グルコース (Glu)、尿素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、A/G 比、総ビリルビン (Bil)、ナトリウム (Na)、無機リン (P)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表7に示す。

検体投与に関連する変化はなかった。

なお、1000 および 7000ppm 投与群の雄でナトリウムおよび塩素の有意な増加がみられ、7000ppm 投与群の雌でクレアチニン、ナトリウム、カリウムおよびカルシウムの有意な増加が認められたが、いずれも群平均値は背景データ（表 8）と同等であり、他の検査項目にはこれらと関連するような変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。100 および 1000ppm 投与群の雌雄でアルカリホスファターゼ、トリグリセリド、乳酸脱水素酵素、または総コレステロールに有意差がみられたが、用量段階に伴う変化ではなく、他の検査項目にはこれらと関連するような変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。

表 7. 血液生化学的検査結果

性別	雄				雌			
	0	100	1000	7000	0	100	1000	7000
投与量 (ppm)								
ALP (U/L)	(64.4)		↓77 (49.4)					
LDH (U/L)					(103.6)	↓80 (83.1)		
TG (mmol/L)	(0.69)	↓↓64 (0.44)	↓68 (0.47)					
Chol (mmol/L)					(1.35)		↑↑141 (1.90)	
Cre (μmol/L)					(31.5)			↑↑118 (37.3)
Na (mmol/L)	(144.4)		↑101 (146.1)	↑↑102 (147.1)	(144.4)			↑104 (146.4)
K (mmol/L)					(3.07)			↑↑114 (3.51)
Ca (mmol/L)					(2.72)			↑103 (2.80)
Cl (mmol/L)	(103.7)		↑↑102 (105.8)	↑↑103 (106.3)	(105.3)			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。括弧内の数値は群平均値を示す。
統計解析法：Dunnett の検定 (↑↓：p<0.05、↑↑↓↓p<0.01)

表 8. 血液生化学的検査項目の背景データ

検査項目	単位	平均値の 95%許容限界	
		雄	雌
Cre	μmol/L		28.4~36.3
Na	mmol/L	139.1~146.5	139.2~146.2
K	mmol/L		3.04~3.65
Ca	mmol/L		2.60~2.91
Cl	mmol/L	100.9~107.8	101.8~108.1

尿検査；血液学的検査と同時期に絶食下で 18 時間尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、外観、色調、比重、pH、浸透圧、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、亜硝酸、ビリルビン、赤血球、白血球、沈渣の鏡検

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

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

なお、7000ppm 投与群の雌でpHに有意差がみられたが、測定値は対照群6.2に対し7000ppm 投与群 6.8 であり、偶発的な変化と考えられた。

眼科学的検査；投与前および投与 13 週に全動物を検査した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

臓器重量；投与期間終了時に、全動物をペントバルビタール麻酔下で放血・致死させて解剖し、以下の臓器重量を測定し、Dunnett の検定を行った。体重比も算出したが、統計解析は行わず、絶対重量と最終体重から求めた調整値について、対照群と投与群の間で平均の差の t 検定を行った（共分散分析）。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓 胸腺、副腎、精巣、精巣上体、子宮、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 9 に示す。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、7000ppm 投与群の雄で肝臓重量の有意な減少がみられたが、病理組織学的変化はなく、毒性学的意義のない偶発的な変化と考えられた。7000ppm 投与群の雌で肝臓の調整値が有意に増加したが、絶対重量に変化はなく、最終体重の低値によるものと考えられた。7000ppm 投与群の雄でみられた胸腺および精巣上体の調整値の有意な増加は、最終体重の低値を反映する変化と考えられ、1000ppm 投与群でも同様の変化がみられたものの、病理組織学的検査ではいずれの臓器にも異常はなかった。100 または 1000ppm 投与群の雄で腎臓、副腎、精巣等にみられた有意差は、用量段階に伴わない偶発的な変化と考えられた。

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

表 9. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1000	7000	100	1000	7000
最終体重				↓↓88			↓↓92
肝臓	絶対重量			↓↓86 (97)*			
	調整値						↑112
腎臓	絶対重量	↓90 (109)*					
	調整値						
胸腺	絶対重量		↑133 (137)*				
	調整値		↑↑147	↑143			
副腎	絶対重量	↓86 (100)*					
	調整値	↓87					
精巣	絶対重量		↑108 (114)*				
	調整値		↑↑111				
精巣上体	絶対重量		↑↑114 (120)*				
	調整値		↑↑117	↑113			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。

統計解析法：Dunnnett の検定 (↑↓ $p < 0.05$, ↑↑↓↓ $p < 0.01$)

共分散分析 (↑↓ $p < 0.05$, ↑↑ $p < 0.01$)

*体重比は統計解析を実施していないので、変動率を括弧内に示す。

肉眼的病理検査；投与期間終了後、全動物について剖検を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了後に、対照群および 7000ppm 投与群の雌雄全例を対象として、以下

の組織の病理標本を作製し、検鏡した。7000ppm 投与群で検体投与の影響と考えられる変化がなかったことから、100 および 1000ppm 投与群は、肉眼的病変部位のみを検査した。脳、下垂体、眼および視神経、外涙腺、鼻腔、舌、脊髄、心臓、肺、喉頭、咽頭、気管、肝臓、腎臓、膵臓、脾臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、副腎、唾液腺、ハーダー腺、甲状腺(および上皮小体)、胸腺、大動脈、骨、骨髄、骨格筋、坐骨神経、リンパ節、腸間膜、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、子宮、卵巣、卵管、膣、乳腺、皮膚、肉眼的病変部位

全ての所見を表 10 に示す。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

以上の結果から、本剤をラットに 91 日間飼料混入投与した影響として、7000ppm 投与群の雌雄で体重および摂餌量の減少が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも 1000ppm(雄 57.48mg/kg/日、雌 66.18 mg/kg/日)であると判断される。

表 10. 全ての病理組織学的検査結果

性別	投与量(ppm)	雄				雌			
		0	100	1000	7000	0	100	1000	7000
心臓	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	リンパ球浸潤	1	/	/	2	0	/	/	1
肝臓	検査動物数	10	/	/	10	10	/	1	9
	脂肪化	9	/	/	4	9	/	1	5
	炎症細胞浸潤	10	/	/	8	9	/	1	9
	造血	0	/	/	3	1	/	1	0
	肝細胞肥大	0	/	/	1	0	/	0	0
	グリコーゲン増加	0	/	/	0	0	/	0	1
	色素沈着	0	/	/	0	2	/	1	0
脾臓	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	造血	9	/	/	10	10	/	/	10
	ヘモジデリン沈着	10	/	/	10	10	/	/	10
腸間膜 リンパ節	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	リンパ増生	8	/	/	8	9	/	/	10
	色素沈着	0	/	/	1	0	/	/	1
	組織球増殖	0	/	/	0	1	/	/	0
腎臓	検査動物数	10	/	/	10	10	/	1	10
	線維化	0	/	/	2	0	/	0	0
	皮質のう胞	1	/	/	0	0	/	0	0
	好塩基性尿細管	1	/	/	2	1	/	0	2
	尿細管空胞化	0	/	/	0	3	/	0	1
	硝子円柱	0	/	/	1	0	/	0	0
	硝子滴	6	/	/	4	0	/	0	0
膀胱	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	炎症	0	/	/	0	0	/	/	1
胃	検査動物数	10	2	/	10	10	/	1	10
	うっ血	0	0	/	1	0	/	0	0
	腺胃部のびらん	1	0	/	0	1	/	0	0
パイエル板 (空腸)	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	リンパ増生	10	/	/	9	10	/	/	8
	鉍物沈着	2	/	/	2	0	/	/	1
	巨細胞	0	/	/	0	1	/	/	0
パイエル板 (回腸)	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	リンパ増生	9	/	/	10	9	/	/	10
結腸	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	線虫寄生	0	/	/	1	0	/	/	0
直腸	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	拡張	1	/	/	1	2	/	/	1
	線虫寄生	2	/	/	0	0	/	/	0
肺	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	血管鉍物沈着	4	/	/	2	3	/	/	1
	骨化生	1	/	/	0	1	/	/	1
	リンパ球浸潤	2	/	/	2	0	/	/	1
	肺胞組織球	1	/	/	0	0	/	/	0
	肺肺炎	0	/	/	1	0	/	/	0
胸腺	検査動物数	10	/	/	9	10	/	/	10
	のう胞	2	/	/	4	9	/	/	8
	萎縮	3	/	/	4	2	/	/	2

統計解析法：Fisher の検定（有意差なし）

表 10. 全ての病理組織学的検査結果

性 別	投与量(ppm)	雄				雌			
		0	100	1000	7000	0	100	1000	7000
精巣	検査動物数	10	/	/	10	/	/	/	/
	精細管萎縮	1	/	/	0	/	/	/	/
卵巢	検査動物数	/	/	/	/	10	/	/	10
	間質細胞増生	/	/	/	/	2	/	/	2
脾臓	検査動物数	10	/	/	10	9	/	/	10
	萎縮	0	/	/	1	0	/	/	1
	炎症	1	/	/	0	0	/	/	0
顎下リンパ節	検査動物数	10	/	/	10	10	/	1	10
	リンパ増生	10	/	/	9	6	/	0	8
	形質細胞増殖	1	/	/	1	1	/	0	1
	うっ血	0	/	/	0	0	/	1	0
甲状腺	検査動物数	10	/	/	9	10	/	/	10
	異所性胸腺	3	/	/	1	0	/	/	0
	鰓後性のう胞	1	/	/	0	0	/	/	0
副腎	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	皮質束状帯の脂肪化	5	/	/	6	0	/	/	0
坐骨神経	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	神経線維変性	0	/	/	1	0	/	/	0
大腿骨骨髓	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	脂肪増加	5	/	/	7	5	/	/	4
喉頭	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	腺拡張	1	/	/	0	1	/	/	1
咽頭	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	腺拡張	0	/	/	0	0	/	/	1
下垂体	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	のう胞	1	/	/	1	1	/	/	1
耳下腺	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	炎症	1	/	/	0	0	/	/	0
舌下腺	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	萎縮	1	/	/	1	0	/	/	0
	炎症	0	/	/	0	1	/	/	0
	腺房のムチン沈着	0	/	/	0	0	/	/	1
気管	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	腺拡張	4	/	/	4	3	/	/	0
	炎症	1	/	/	1	0	/	/	0
気管および気管支	検査動物数	8	/	/	10	10	/	/	10
	うっ血	0	/	/	0	0	/	/	0
	リンパ増生	2	/	/	6	8	/	/	4
	組織球増殖	1	/	/	0	0	/	/	2
	色素沈着	0	/	/	0	2	/	/	1
皮膚	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	表皮肥厚	0	/	/	0	1	/	/	0
眼	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	網膜ロセット	0	/	/	0	0	/	/	1
脳幹/中脳	検査動物数	10	/	/	10	10	/	/	10
	扁平のう胞	0	/	/	0	1	/	/	0

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）

(資料No.T-43)

2) のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (HanBrl:Wist(SPF))、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時約 7 週齢
開始時平均体重; 雄 157.1~161.4g、雌 121.8~124.9g

投与期間: 90 日間(2000 年 10 月 9 日~2001 年 1 月 12 日)

試験方法: 検体を 0、10、100、800、2500 および 7000ppm の濃度で飼料に混合し、90 日間にわたり
随時摂食させた。

用量設定根拠;

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態、行動および生死を毎日観察した。
死亡は発現せず、一般状態の変化もみられなかった。

体重変化; 投与開始前および投与後週 1 回、全動物の体重を測定した。

体重推移を表 1 に示す。

7000ppm 投与群の雌雄では、対照群と比較して投与 2 週目から投与終了時まで平均体重が
低く推移し、累積体重増加量も対照群より低値であった。

2500ppm 以下の投与群の雌雄では、検体投与の影響はみられなかった。

表 1. 体重推移

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	10	100	800	2500	7000	10	100	800	2500	7000
測定 時期 (週)	1	100	98	99	100	100	101	98	102	101	99
	2	100	97	98	99	95	102	99	103	102	96
	3	100	96	96	98	94	102	99	102	101	96
	4	99	94	94	95	92	102	98	101	98	96
	5	99	94	94	96	92	102	98	100	99	95
	6	99	93	93	95	91	102	100	102	99	95
	7	99	93	93	96	91	103	100	103	100	96
	8	99	93	93	95	91**	102	99	102	99	96
	9	99	93	92	93	90	102	100	101	98	95
	10	98	93	92	93	91	103	100	102	98	95
	11	99	93	92	93	90	104	101	104	99	96
	12	99	93	92	93	90	103	100	102	98	96
	13	99	93	93	94	91	103	101	101	98	95
累積体重 増加量	98	90	87	88	83**	106	105	101	93	88	

表中の数字は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。
統計解析法：Kruskal-Wallis の検定および Dunn の多重比較検定 (**p<0.01)

摂餌量および食餌効率；週 1 回摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量に検体投与に関連した変化はみられなかった。

食餌効率についても、投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；平均体重と摂餌量から算出した平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2. 平均検体摂取量

投与量(ppm)		10	100	800	2500	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.7	7.1	58.0	185	513
	雌	0.9	8.7	66.6	208	601

飲水量；週 1 回、1 日の飲水量を測定した。

対照群動物と比較して各投与群の平均飲水量(g/日)に軽度な増減がみられたが、群間に統計学的有意差(一元配置分散分析)はなく、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前および投与開始後 1 週間に 1 回、全動物について、ホームケージ内、取扱い時およびオープンフィールド内で詳細に観察し、機能検査と合わせて評価した。
検体投与に関連すると考えられる所見は観察されなかった。

機能検査；投与 13 週に、以下の項目について全動物を検査した。

ホームケージおよびオープンフィールドでの観察：

呼吸、姿勢、歩行、活動性、痙攣、立毛、被毛の状態、線維束性収縮、排尿、糞の硬さ、クリック反応、眼瞼閉塞、眼球突出、常同性、腹部膨満

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

取扱い時の観察：

取出しの容易さ、取扱いの容易さ、色素涙、流涙、血涙、麻痺、流涎、異常発声、削瘦、振戦、筋緊張、鼻汁、脱水徴候

感覚運動性機能[接近、接触、視覚、聴覚、痛覚、平衡感覚(前庭神経)]

定量解析試験：

感覚運動協調性(握力、着地開脚幅)、自律神経性機能(体温)および自発運動量(水平方向の運動距離、起立回数および四分円中央滞在時間)を測定した。

これらすべての観察項目について、検体投与に関連した変化はみられなかった。

定量解析試験の結果を表3に示す。

表3. 機能検査(定量解析試験)の結果

性別	雄						雌						
	0	10	100	800	2500	7000	0	10	100	800	2500	7000	
投与量(ppm)													
握力(g)	前肢	1718	1608	1608	1485	1533	1605	1290	1280	1278	1260	1178	1238
	後肢	1260	1245	1200	1063	1155	1183	975	930	945	930	870	957
開脚幅(cm)	13.20	13.00	12.95	11.35	12.55	11.85	9.50	10.80	9.60	10.10	9.80	10.55	
体温(°C)	38.76	38.59	38.57	38.30*	38.70	38.36	38.95	39.04	39.04	38.94	38.86	39.11	
運動距離(cm) [@]	2707.9	2414.7	2529.5	2635.0	2551.9	2133.9	3530.9	3157.9	3584.1	3094.4	3364.7	3186.2	
起立回数 [@]	55.9	49.1	53.2	49.3	57.2	39.5	92.1	75.6	94.7	78.8	80.1	85.1	
四分円中央滞在時間(秒) [@]	733.3	474.7	577.2	748.0	559.1	548.1	495.7	347.3	438.5	309.4	340.1	469.7	

一元配置分散分析および Dunnet の多重比較検定 * : p<0.05

@ : 10回測定の合計値

血液学的検査；投与期間終了時に、全生存動物について一夜絶食後、イソフルランによる軽麻酔下で、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、平均赤血球容積(MCV)、赤血球容積分布幅(RDW)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数(WBC)、白血球百分率、血小板数(PLT)、プロトロンビン時間(PT)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表4に示す。

100 および 2500ppm 投与群の雄で平均赤血球血色素量の有意な増加が認められ、800 および 2500ppm 投与群の雄でリンパ球比の有意な減少がみられたが、いずれも用量段階に伴う変化ではないため、投与とは無関係な偶発的な所見と考えられた。

表 4. 血液学的検査結果

性別	雄					雌				
	10	100	800	2500	7000	10	100	800	2500	7000
投与量(ppm)										
MCH ^(a)		↑106		↑106						
リンパ球 ^(b)			↓92	↓93						

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

統計解析法：(a) ; Dunn の検定 (↑ : p<0.05) 、(b) ; Dunnett の検定 (↓ : p<0.05)

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST/GOT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、ソルビトール脱水素酵素 (SDH) 、総コレステロール (Chol) 、トリグリセリド (TG) 、グルコース (Glu) 、尿素 (BUN) 、クレアチニン (Cre) 、総蛋白 (TP) 、アルブミン (Alb) 、グロブリン (Glob) 、A/G 比、総ビリルビン (Bil) 、ナトリウム (Na) 、無機リン (P) 、カリウム (K) 、カルシウム (Ca) 、塩素 (Cl)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。

7000ppm 投与群の雄でトリグリセリドの減少および無機リンの増加が認められた。

なお、2500 および 7000ppm 投与群の雄でクレアチニンの減少、100、800 および 2500ppm 投与群の雄でコレステロールの減少、100ppm 投与群の雌で無機リンの増加がみられたが、いずれも用量段階に伴う変化ではないため、投与とは無関係と考えられた。

表 5. 血液生化学的検査結果

性別	雄					雌				
	10	100	800	2500	7000	10	100	800	2500	7000
投与量(ppm)										
Cre ^(a)				↓↓87	↓↓89					
Chol ^(b)		↓↓79	↓↓76	↓82						
TG ^(a)					↓↓54					
P ^(b)					↑↑116		↑121			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

統計解析法：(a) ; Dunn の検定 (↓↓p<0.01) 、(b) ; Dunnett の検定 (↑↑p<0.05、↑↑↓↓p<0.01)

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を測定した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球数、白血球数

対照群と比べて統計学的有意差が認められた項目を表 6 に示す。

検体投与に関連する変化はなかった。

なお、7000ppm 投与群の雄で尿量の増加およびそれに付随する比重の低下が認められたが、他の項目には変化がなく、他の検査項目にも腎機能への影響を示唆するような変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。7000ppm 投与群の雄でビリルビンに有意差がみられたが、減少であることから毒性学的意義はないものと考えられた。

表 6. 尿検査結果

性別	雄					雌				
	10	100	800	2500	7000	10	100	800	2500	7000
投与量(ppm)										
尿量 ^(a)					↑157					
比重 ^(b)					↓98					
ビリルビン ^(a)					↓14					

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計解析法：(a)；Dunn の検定 ($\uparrow p < 0.05$)、(b)；Dunnett の検定 ($\downarrow p < 0.05$)

眼科学的検査；投与開始前は全動物、投与期間終了時は対照群および 7000ppm 投与群を対象として以下の検査を実施した。

外部検査(結膜、眼瞼および涙液)

検眼鏡による検査(強膜、角膜、眼房、虹彩、水晶体、硝子体および眼底)

スリットランプによる検査

瞳孔反射

投与期間終了時の検査において、7000ppm 投与群で検体投与に関連する変化がみられなかったことから、それより低用量の群では検査を実施しなかった。

臓器重量；投与期間終了後、全動物を二酸化炭素による麻酔下で放血・致死させて以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓 胸腺、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 7 に示す。

7000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の体重比が有意に増加し、病理組織学的検査で小葉中心性の肝細胞肥大が観察されたことから、検体投与の影響と考えられた。7000ppm 投与群の雌雄では、腎臓の体重比も増加し、雄で有意差が認められた。2500ppm 投与群の雄でも有意差はないものの腎臓の体重比が増加した。

なお、100ppm 投与群の雌で副腎の絶対重量および相対重量が有意に増加したが、これより高用量では変化がなく、病理組織学的検査でも変化がみられなかったことから、検体投与とは無関係と考えられた。

表 7. 臓器重量

性 別	雄					雌					
	投与量(ppm)	10	100	800	2500	7000	10	100	800	2500	7000
	最終体重				(93)	(89)				(98)	(95)
肝臓 ^{a)}	絶対重量					(97)					(113)
	体重比					↑109					↑↑120
	脳重量比					(100)					↑112
腎臓 ^{a)}	絶対重量				(100)	(99)				(95)	(99)
	体重比				(108)	↑↑111				(97)	(105)
	脳重量比				(99)	(101)				(95)	(98)
副腎	絶対重量							↑↑120			
	体重比							↑↑125			
	脳重量比							↑↑121			

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

統計解析法：Dunnett の検定 (↑ $p < 0.05$, ↑↑ $p < 0.01$)

a)：有意差がないものについて、参考として変動率を括弧内に示す。

肉眼的病理検査；投与期間終了後、全動物について剖検を実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了後、肉眼的病理検査を実施した動物について、以下の組織の病理組織標本作製し、検鏡した。

脳、下垂体、眼、視神経、涙腺、鼻腔、舌、脊髄、心臓、肺、気管、肝臓、腎臓、膵臓、脾臓、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、膀胱、副腎、唾液腺、ハーダー腺、甲状腺、上皮小体、胸腺、ジンバル腺、大動脈、骨髄(胸骨)、大腿骨、関節、骨格筋、坐骨神経、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、子宮、卵巣、卵管、膣、乳腺、皮膚/皮下組織、肉眼的病変部

検体投与に関連すると考えられる所見を表 8、全ての病理組織学的所見を表 9 に示す。

2500ppm および 7000ppm 投与群の雄、並びに 7000ppm 投与群の雌で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度が増加し、7000ppm 投与群では肝臓重量(体重比)の増加も認められていることから、検体投与の影響と考えられた。2500ppm 投与群の雌 1 匹でも小葉中心性肝細胞肥大が認められた。7000ppm 投与群の雌雄で、鼻腔の嗅上皮細胞萎縮の発現頻度が増加し、嗅上皮細胞の配列の乱れ、嗅腺内への分泌物貯留、粘膜下に泡沫状支持細胞などがみられた。2500ppm 投与群雌雄でも同様の変化がみられ、一方対照群および 10~800ppm ではこのような変化は全くみられなかったことから、2500ppm 投与群雌雄の鼻腔の変化は検体投与に関連する変化と考えられた。7000ppm 投与群の雌で甲状腺のろ胞細胞肥大がみられ、検体投与に関連する変化と考えられた。

800ppm 以上の投与群の雄で腎臓の尿細管円柱の発現頻度が増加した。円柱は好酸性で近位尿細管の管腔内に存在したが、上皮細胞の圧迫は認められなかった。尿細管円柱は、対照群の雄 6 匹でも認められていること、7000ppm 投与群では雌にも腎臓重量(体重比)の増加が認められているが、尿細管円柱はみられなかったことなどから、この変化と検体投与との関連性は不明であった。

[申請者注]

表 8. 検体投与に起因すると考えられる病理組織学的所見

性別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	10	100	800	2500	7000	0	10	100	800	2500	7000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大												
	発現動物数	0	0	0	0	7**	10**	0	0	0	0	1	7**
	(程度：1)					(7)						(1)	(3)
	(程度：2)						(6)						(2)
	(程度：3)					(4)						(2)	
	(程度の平均)					(1.0)	(2.4)					(1.0)	(1.9)
鼻腔	嗅上皮細胞萎縮												
	発現動物数	0	0	0	0	4	10**	0	0	0	0	4	10**
	(程度：1)					(4)	(5)					(4)	
	(程度：2)						(4)						(6)
	(程度：3)					(1)						(4)	
	(程度の平均)					(1.0)	(1.6)					(1.0)	(2.4)
甲状腺	ろ胞細胞肥大												
	発現動物数	10	9	8	7	5*	10	2	3	1	3	1	5
	(程度：1)	(8)	(6)	(6)	(7)	(5)	(6)	(2)	(3)	(1)	(3)	(1)	(5)
	(程度：2)	(2)	(3)	(2)			(4)						
	(程度の平均)	(1.2)	(1.3)	(1.3)	(1.0)	(1.0)	(1.4)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)	(1.0)
腎臓	尿細管円柱												
	発現動物数	6	7	7	8	10	10	0	0	1	1	0	0
	(程度：1)	(4)	(5)	(7)	(3)	(4)	(5)						
	(程度：2)	(2)	(2)		(4)	(6)	(2)			(1)	(1)		
	(程度：3)				(1)	(3)							
	(程度の平均)	(1.3)	(1.3)	(1.0)	(1.8)	(1.6)	(1.8)			(2.0)	(2.0)		

統計解析法：Fisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01) (申請者が実施した)

程度分け：1；軽微、2；軽度、3；中等度、4；強度、5；強度かつ広範囲

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、7000ppm投与群の雌雄で体重増加量の減少、肝臓および腎臓の体重比の増加、小葉中心性肝細胞肥大、並びに鼻腔の嗅上皮細胞萎縮がみられ、雄のみでトリグリセリドの減少および無機リンの増加、雌のみで甲状腺のろ胞細胞の肥大がみられた。2500ppm投与群の雌雄で鼻腔の嗅上皮細胞萎縮がみられ、雄で腎臓の重量(体重比)の軽度の増加および小葉中心性肝細胞肥大がみられた。無毒性量は800ppm(雄58.0mg/kg/day、雌66.6mg/kg/day)であると判断される。

表 9. 全ての病理組織学的所見

性別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	10	100	800	2500	7000	0	10	100	800	2500	7000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	皮質脂肪化	6	7	9	7	7	7	0	0	0	0	0	0
	皮質増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ増生	1	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性反応性増生	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	肥満細胞浸潤	2	3	2	3	2	3	0	0	0	0	0	0
甲状腺	副胸腺	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ろ胞細胞肥大	10	9	8	7	5*	10	2	3	1	3	1	5
	扁平上皮化生	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	4	0
下垂体	のう胞	1	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0	2
	発育のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
上皮小体	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺	発育のう胞	2	1	4	1	3	4	3	4	4	4	5	4
	出血	2	5	1	2	2	1	0	2	2	0	1	0
骨髄	脂肪化	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	8
脳	水頭症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	前胃の炎症細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃の腺拡張	0	0	0	2	1	0	2	0	0	0	1	0
	腺胃の慢性化膿性炎症	1	1	0	4	1	4	0	0	0	0	0	0
	硝子化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	肥大	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維化を伴う炎症	7	4	4	4	5	2	0	0	1	2	0	1
	骨化生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	血管拡張	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管萎縮	0	1	1	2	2	1	9	10	10	10	6	7
	好塩基性尿細管	3	5	4	4	4	3	2	4	3	3	2	0
	尿細管円柱	6	7	7	8	10	10	0	0	1	1	0	0
	尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質鉍物沈着	0	0	0	1	0	0	10	10	10	10	10	10
	鉍物沈着	1	0	5	2	3	4	0	0	0	1	0	0
	腎盂拡張	3	2	1	4	2	4	3	2	3	2	2	2
	移行上皮増生	1	0	1	1	4	2	0	0	0	1	1	1
	慢性炎症	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱	リンパ球浸潤	1	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
結石		3	5	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
大腸	リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	寄生虫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	脂肪化	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胆管周囲線維化	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	グリコーゲン沈着	9	9	9	5	7	6	5	5	8	5	9	5
	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	7**	10**	0	0	0	0	1	7**
	リンパ球・組織球浸潤	4	1	3	2	1	4	2	1	1	2	3	3
	小葉性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
細胞質空胞化	2	2	2	5	0	2	0	0	0	0	0	0	
脾臓	腺房細胞萎縮	2	1	0	1	3	1	4	2	3	4	2	2
	脂肪萎縮	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0
	ラ氏島細胞過形成	2	3	2	0	3	2	1	0	1	1	0	0
	炎症細胞浸潤	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

統計解析法：Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

表 9. 全ての病理組織学的所見

性別		雄					雌						
投与量(ppm)		0	10	100	800	2500	7000	0	10	100	800	2500	7000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	肺胞の気腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	気管支肺胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	泡沫細胞	2	5	5	6	4	1	1	2	1	2	0	2
	炎症細胞浸潤	3	1	3	3	2	3	1	0	0	0	0	0
	リンパ球・組織球浸潤	2	4	1	0	2	3	1	0	2	1	4	4
	血管鉍物沈着	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1	1
	骨様化生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
気管	粘液分泌過剰	3	3	4	4	4	4	5	6	5	5	5	3
腸間膜リンパ節	急性うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ管・血管拡張	0	1	2	2	3	0	0	1	0	0	0	1
	出血	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ増生	7	8	6	6	6	7	7	5	7	6	4	5
	慢性反応性増生	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肥満細胞浸潤	3	3	3	2	4	4	1	1	1	1	1	2
腋下リンパ節	血管増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	肥満細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
鼻腔	嗅上皮細胞萎縮	0	0	0	0	4	10**	0	0	0	0	4	10**
	慢性壊死性炎症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	髓外造血	8	10	10	10	10	8	10	10	10	10	10	9
	ヘモジデリン沈着	8	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10
	白脾髄増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼球周囲組織	出血	8	10	10	10	8	9	9	9	9	9	10	9
	慢性炎症	1	6	4	6	6	7*	8	7	7	7	4	2*
眼	視神経壊死	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	網膜萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角膜潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
ハーダー腺	腺増生	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	慢性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	2	2	6	1	0	3
涙腺	ハーダー腺化生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	0	0	0	0	2	0	4	1	3	1
精巣	精細管萎縮	2	1	1	1	1	1	/	/	/	/	/	/
	嵌頓	0	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/	/
精巣上体	精子肉芽腫	0	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/	/
	精母細胞減少	0	0	0	0	0	1	/	/	/	/	/	/
前立腺	腺増生	0	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/	/
	慢性炎症	5	5	7	6	8	4	/	/	/	/	/	/
精囊	拡張	0	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/	/
卵巣	発育のう胞	/	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	0
	セロイド沈着	/	/	/	/	/	/	2	3	4	5	1	1
	卵巣嚢拡張	/	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0	0
卵管	拡張	/	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1	0
子宮	拡張	/	/	/	/	/	/	7	2	2	2	4	2
唾液腺	炎症および線維化	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

統計解析法: Fisher の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

(3) 変異原性試験

1) の細菌を用いる復帰突然変異性試験 (資料 No.T-44)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：99 %

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) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

予備試験；

変異原性試験；

全試験菌株を用いて、5000、2500、1250、625 及び 312.5 µg/プレートで S-9 Mix 存在下及び非存在下で、同一濃度 3 連制で 2 回の試験を実施した。

陽性対照薬剤及び処理濃度は結果の表中に示した。

結果：結果を表 1~2 に示す。

2 回の試験において検体は 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 (5000 µg/プレート) においても、いずれの菌株に対し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 NaN_3 、4-NQO、2-NF、9-AA、2-AA 及び CPA 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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 第 1 回試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S - 9mix の有 (+) 無 (-)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	127 139 (132) 129	13 13 (14) 17	19 24 (21) 21	22 16 (20) 21	11 6 (9) 10	
検体	312.5	—	146 123 (139) 148	9 15 (11) 8	18 24 (22) 24	12 21 (18) 22	10 5 (9) 12	
	625	—	117 131 (123) 121	12 16 (12) 7	24 22 (22) 19	20 22 (21) 21	9 3 (8) 12	
	1250	—	111 132 (116) 106	16 13 (15) 15	14 14 (17) 22	13 15 (15) 17	12 9 (11) 12	
	2500	—	122 123 (123) 124	15 10 (11) 9	21 23 (22) 23	20 19 (19) 17	5 9 (7) 6	
	5000	—	104 97 (105) 115	6 12 (10) 11	15 18 (17) 18	22 17 (20) 20	5 9 (8) 11	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	133 158 (149) 157	22 11 (15) 11	38 21 (25) 16	39 28 (37) 44	12 10 (11) 11	
検体	312.5	+	141 182 (157) 147	14 10 (13) 14	27 25 (24) 19	34 37 (34) 30	9 15 (11) 9	
	625	+	130 139 (138) 144	17 15 (14) 11	33 29 (28) 23	23 33 (30) 35	17 15 (15) 13	
	1250	+	151 155 (150) 143	12 20 (16) 16	27 25 (25) 24	23 35 (33) 41	15 10 (13) 13	
	2500	+	128 128 (132) 140	23 18 (19) 16	22 22 (21) 20	23 25 (24) 23	14 10 (10) 6	
	5000	+	114 125 (131) 153	11 16 (12) 8	20 18 (20) 23	32 28 (31) 34	5 8 (9) 14	
陽性対照	NaN ₃	5.0	—	1208 1278 (1261) 1298	981 954 (956) 933	—	—	—
	4 - NQO	2.0	—	—	—	860 786 (813) 792	—	—
	2 - NF	20.0	—	—	—	—	1592 1590 (1586) 1576	—
	9 - AA	150.0	—	—	—	—	—	1962 1981 (1994) 2040
	CPA	400.0	+	—	452 494 (477) 486	—	—	—
	2 - AA	2.5	+	1479 1976 (1858) 2119	—	—	1806 1865 (1840) 1848	222 313 (287) 327
	50	+	—	—	1156 1058 (1057) 957	—	—	

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2 - NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4 - NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9 - AA : 9-アミノアクルジン

2 - AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 第 2 回試験結果

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	123 129 (130) 139	12 8 (12) 15	16 19 (18) 19	27 36 (26) 15	9 4 (9) 14	
検体	312.5	—	105 125 (116) 117	15 18 (17) 18	14 16 (15) 15	19 21 (21) 22	8 8 (9) 11	
	625	—	119 115 (112) 101	13 13 (14) 17	19 14 (16) 15	18 15 (18) 21	7 11 (9) 9	
	1250	—	121 116 (117) 115	12 10 (12) 14	18 11 (15) 17	17 20 (17) 13	12 4 (8) 7	
	2500	—	90 91 (97) 110	19 13 (16) 16	17 12 (15) 17	11 13 (12) * 12	7 5 (6) 7	
	5000	—	101 89 (94) 92	18 16 (17) 17	15 15 (15) 16	16 12 (13) 12	5 5 (5) 4	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	131 124 (129) 133	20 18 (18) 16	18 19 (19) 21	36 41 (39) 41	8 10 (11) 14	
検体	312.5	+	91 104 (104) 116	16 21 (15) 9	18 21 (20) 21	32 33 (35) 40	7 9 (8) 9	
	625	+	103 118 (112) 116	10 13 (11) 9	18 17 (17) 17	31 27 (28) 26	8 8 (9) 10	
	1250	+	110 107 (115) 128	15 13 (13) 12	15 14 (16) 18	33 24 (28) 26	9 8 (8) 7	
	2500	+	111 121 (120) 175	13 15 (15) 18	19 16 (17) 17	29 27 (27) 26	5 11 (9) 11	
	5000	+	101 79 (97) 111	10 9 (11) 14	13 16 (14) 13	13 12 (15) * 19	7 6 (7) 7	
陽性対照	NaN ₃	5.0	1125 1333 (1221) 1205	1112 1086 (1094) 1084	—	—	—	
	4 - NQO	2.0	—	—	698 679 (667) 623	—	—	
	2 - NF	20.0	—	—	—	1676 1722 (1694) 1684	—	
	9 - AA	150.0	—	—	—	—	1886 1924 (1892) 1865	
	CPA	400.0	+	—	271 267 (273) 281	—	—	
	2 - AA	2.5	+	1433 1745 (1661) 1805	—	—	1836 2102 (1802) 1467	88 67 (76) 73
		50	+	—	—	744 830 (867) 1028	—	—

* : 生育阻害が認められた

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2 - NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4 - NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9 - AA : 9-アミノアクルジン

2 - AA : 2-アミノアントラセン

2) の細菌を用いる復帰突然変異性試験 (資料 No.T-45)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

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

検体は DMSO に溶解した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

予備試験：

変異原性試験：

全試験菌株を用いて、5000、2500、1250、625 及び 312.5 µg/プレートで S-9 Mix 存在下及び非存在下で、同一濃度 3 連制で 2 回の試験を実施した。

陽性対照薬剤及び処理濃度は結果の表中に示した。

結果：結果を表 1~2 に示す。

2 回の試験において検体は 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 (5000 µg/プレート) においても、いずれの菌株に対し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 NaN₃、4-NQO、2-NF、9-AA、2-AA 及び CPA 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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 1 回試験結果

薬物	濃度 (µg/プレート)	S - 9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	177 193 (177) 162	12 12 (11) 8	21 15 (18) 19	16 21 (18) 16	8 9 (8) 6
検体	312.5	—	136 136 (132) 125	12 15 (13) 12	17 16 (18) 20	13 9 (12) 15	5 5 (6) 9
	625	—	112 116 (123) 141	9 8 (9) 9	17 17 (17) 17	16 13 (16) 20	10 5 (8) 9
	1250	—	152 115 (132) 129	12 9 (10) 9	26 21 (24) 24	18 25 (18) 11	13 7 (9) 6
	2500	—	159 139 (139) 120	12 5 (9) 9	11 16 (14) 16	12 12 (12) 12	5 5 (5) 6
	5000	—	109 132 (128) 144	10 9 (10) 12	14 24 (19) 20	17 14 (18) 22	8 8 (8) 9
溶媒対照 (DMSO)	—	+	189 183 (185) 182	13 16 (14) 12	31 20 (22) 16	30 31 (33) 39	13 12 (13) 14
検体	312.5	+	132 138 (139) 146	8 21 (15) 17	21 24 (25) 29	31 25 (26) 21	12 14 (11) 6
	625	+	112 112 (109) 102	13 8 (11) 12	24 9 (17) 18	28 31 (33) 40	14 6 (11) 14
	1250	+	134 113 (131) 146	8 12 (12) 17	16 30 (22) 20	36 18 (23) 16	8 7 (7) 6
	2500	+	125 146 (136) 136	18 19 (16) 12	17 24 (20) 18	25 26 (26) 26	9 13 (10) 9
	5000	+	127 121 (127) 133	18 18 (18) 17	15 24 (18) 14	27 32 (31) 35	17 9 (11) 8
陽性対照	NaN ₃	5.0	1608 1492 (1498) 1394	1396 1228 (1273) 1194	—	—	—
	4 - NQO	2.0	—	—	920 924 (899) 853	—	—
	2 - NF	20.0	—	—	—	1613 1940 (1799) 1845	—
	9 - AA	150.0	—	—	—	—	1693 1300 (1446) 1346
	CPA	400.0	+	—	268 330 (286) 259	—	—
	2 - AA	2.5	+	1917 2359 (2178) 2258	—	—	2366 2779 (2656) 2824
	50	+	—	—	915 1140 (1034) 1046	—	—

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2 - NF : 2 - ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4 - NQO : 4 - ニトロキノリン - N - オキシド

9 - AA : 9 - アミノアクルジン

2 - AA : 2 - アミノアントラセン

表 2. 2 回試験結果

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	157 160 (158) 156	12 12 (12) 11	19 27 (22) 19	18 24 (20) 17	16 14 (17) 20
検体	312.5	—	123 121 (116) 103	14 15 (15) 16	20 15 (20) 24	16 16 (20) 29	12 8 (10) 9
	625	—	89 129 (107) 102	12 12 (11) 8	25 30 (24) 17	16 26 (19) 15	10 9 (9) 8
	1250	—	114 91 (102) 101	9 12 (10) 9	21 18 (18) 14	28 26 (26) 24	12 9 (10) 8
	2500	—	133 123 (123) 112	9 9 (7) 4	21 31 (26) 27	22 23 (23) 25	12 9 (9) 6
	5000	—	101 109 (104) 102	12 10 (10) 8	26 21 (23) 21	21 14 (20) 26	5 6 (7) 12
溶媒対照 (DMSO)	—	+	162 165 (162) 158	18 17 (16) 14	29 26 (29) 33	32 27 (34) 43	15 17 (14) 11
検体	312.5	+	103 137 (109) 87	14 8 (11) 12	25 24 (27) 31	38 19 (31) 36	7 14 (10) 8
	625	+	135 110 (119) 113	7 18 (11) 8	24 24 (22) 17	29 32 (30) 29	9 11 (9) 7
	1250	+	93 97 (101) 114	10 12 (14) 20	26 20 (25) 28	27 30 (27) 24	13 7 (8) 5
	2500	+	123 102 (113) 114	19 15 (17) 17	15 28 (24) 28	27 22 (26) 30	12 9 (10) 8
	5000	+	124 103 (114) 114	13 15 (12) 7	21 24 (22) 21	27 33 (29) 27	13 11 (11) 8
陽性対照	NaN ₃	5.0	1488 1608 (1534) 1506	1220 1196 (1211) 1218	—	—	—
	4-NQO	2.0	—	—	630 637 (640) 653	—	—
	2-NF	20.0	—	—	—	2025 1853 (1717) 1272	—
	9-AA	150.0	—	—	—	—	1261 1971 (1686) 1826
	CPA	400.0	+	—	320 368 (346) 351	—	—
	2-AA	2.5	+	2060 2333 (2242) 2332	—	—	1478 2419 (2089) 2370
	50	+	—	—	1000 1252 (1195) 1332	—	—

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

3)

の細菌を用いる復帰突然変異性試験

(資料 T-46)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体純度：

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

検体は DMSO に溶解した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

予備試験；

変異原性試験；

全試験菌株を用いて、2500、1250、625、312.5 及び 156.3 µg/プレートで S-9 Mix 存在下及び非存在下で、同一濃度 3 連制で 2 回の試験を実施した。

陽性対照薬剤及び処理濃度は結果の表中に示した。

結果：結果を表 1~2 に示す。

2 回の試験において検体は 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 (5000 µg/プレート) においても、いずれの菌株に対し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 NaN₃、4-NQO、2-NF、9-AA、2-AA 及び CPA 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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 1 回試験結果

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	121 100 (112) 116	16 9 (11) 7	29 21 (24) 21	30 26 (24) 16	8 13 (8) 8
検体	156.3	—	112 91 (102) 103	8 9 (11) 15	24 21 (20) 15	26 24 (25) 26	6 13 (6) 12
	312.5	—	137 111 (124) 124	15 12 (13) 12	22 19 (20) 18	21 19 (22) 27	10 11 (12) 15
	625	—	89 91 (93) 99	7 6 (6) 6	20 18 (18) 15	17 20 (21) 25	7 3 (5) 5
	1250	—	27 44 (32) * 25	7 7 (6) 5	20 17 (18) 18	12 16 (13) 10	5 4 (5) 6
	2500	—	0 0 (0) * 0	0 2 (2) * 4	8 12 (10) * 10	6 12 (8) * 7	1 0 (1) * 1
溶媒対照 (DMSO)	—	+	135 145 (143) 148	17 17 (16) 14	26 25 (27) 31	42 44 (38) 27	16 14 (15) 14
検体	156.3	+	120 149 (127) 113	15 18 (15) 13	21 26 (23) 21	26 30 (32) 40	13 15 (12) 9
	312.5	+	123 121 (122) 123	9 8 (9) 9	18 30 (23) 22	31 42 (35) 33	9 13 (12) 13
	625	+	111 103 (110) 117	10 14 (12) 13	24 17 (22) 24	29 22 (29) 35	9 8 (8) 8
	1250	+	60 52 (57) * 60	7 9 (8) 9	16 15 (15) 15	30 24 (27) 26	4 2 (3) * 4
	2500	+	3 7 (6) * 9	7 5 (7) * 9	11 11 (10) * 7	17 14 (17) * 21	3 5 (5) * 6
陽性対照	NaN ₃	5.0	1165 1034 (1133) 1201	1072 1118 (1093) 1089	—	—	—
	4-NQO	2.0	—	—	789 761 (746) 687	—	—
	2-NF	20.0	—	—	—	1525 1508 (1493) 1446	—
	9-AA	150.0	—	—	—	—	1851 1879 (1860) 1849
	CPA	400.0	+	—	427 501 (476) 499	—	—
	2-AA	2.5	+	1904 2125 (1964) 1864	—	—	1783 1805 (1773) 1732
	50	+	—	—	809 845 (820) 805	—	—

* : 生育阻害が認められた

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9-AA : 9-アミノアクルジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 第 2 回試験結果

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S-9mix 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	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	156 135 (142) 136	25 14 (17) 12	25 24 (21) 15	17 10 (17) 25	8 9 (7) 5	
検体	156.3	-	149 164 (161) 170	14 11 (13) 15	21 25 (21) 18	24 28 (24) 21	9 3 (6) 6	
	312.5	-	124 140 (139) 153	15 13 (13) 12	12 19 (16) 17	13 20 (19) 23	8 9 (10) 12	
	625	-	36 19 (28) * 29	12 4 (8) * 8	11 15 (13) 14	10 14 (12) 13	3 3 (3) * 2	
	1250	-	31 8 (20) * 21	0 0 (0) * 0	9 13 (11) * 10	13 4 (10) 13	0 0 (0) * 0	
	2500	-	9 6 (9) * 11	0 0 (0) * 0	9 8 (7) * 4	4 7 (6) * 6	0 0 (0) * 0	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	182 186 (184) 183	18 20 (21) 24	29 21 (26) 29	31 36 (36) 42	5 12 (10) 13	
検体	156.3	+	150 152 (160) 177	13 21 (19) 24	33 39 (34) 29	37 40 (36) 26	9 11 (10) 10	
	312.5	+	135 148 (139) 134	14 16 (14) 13	16 17 (17) 19	32 27 (32) 37	11 12 (11) 11	
	625	+	108 108 (105) 100	20 15 (18) 18	16 13 (15) 15	36 32 (32) 28	3 5 (5) * 6	
	1250	+	80 60 (68) * 65	8 10 (10) * 13	13 7 (10) * 10	20 19 (20) 20	4 4 (4) * 5	
	2500	+	44 57 (52) * 55	7 7 (9) * 13	9 8 (8) * 7	13 12 (14) * 16	3 1 (2) * 2	
陽性対照	NaN ₃	5.0	-	1159 1147 (1151) 1146	1011 1004 (1017) 1036	-	-	-
	4-NQO	2.0	-	-	-	524 548 (528) 513	-	-
	2-NF	20.0	-	-	-	-	1635 1687 (1679) 1716	-
	9-AA	150.0	-	-	-	-	-	1920 1968 (1988) 2077
	CPA	400.0	+	-	342 365 (361) 375	-	-	-
	2-AA	2.5	+	1898 2012 (2002) 2095	-	-	1771 2013 (1911) 1948	302 396 (362) 388
	50	+	-	-	828 1050 (1031) 1214	-	-	

* : 生育阻害が認められた

- : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9-AA : 9-アミノアクルジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

4) 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異性試験 (資料 No.T-47)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

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

検体は DMSO に溶解した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

予備試験：

変異原性試験 (1 回目試験) ；

S-9Mix 非存在下におけるサルモネラ菌及び大腸菌及び S-9Mix 存在下における大腸菌については 5000、2500、1250、625 及び 312.5 µg/プレートで、S-9Mix 存在下におけるサルモネラ菌については 1250、625、312.5、156.25 及び 78.125 µg/プレートで、一濃度 3 連制で試験した。

確認試験 (2 回目試験) ；

1 回目試験でいずれのサルモネラ菌株にも毒性の影響は全く認められなかったので、全菌株について S-9Mix 存在及び非存在下で 5000~312.5 µg/プレートの 5 濃度について一濃度 3 連制で試験した。

陽性対照薬剤及び処理濃度は結果の表中に示した。

試験結果：結果を表 1~2 に示した。

2 回の試験において検体は S-9Mix 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 µg/プレート) においても、いずれの菌株に対し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 NaN₃、4 - NQO、2 - NF、9 - AA、2 - AA 及び CPA 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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 第 1 回試験結果

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S - 9mix 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
溶媒対照 (DMSO)	—	—	116 127 (123) 126	15 9 (10) 7	21 14 (18) 18	16 20 (18) 18	8 7 (8) 10
検体	312.5	—	121 104 (112) 110	9 8 (7) 5	11 14 (13) 13	11 13 (13) 14	5 13 (8) 7
	625	—	114 134 (124) 125	16 13 (15) 16	21 15 (18) 17	15 11 (14) 17	8 6 (7) 6
	1250	—	78 104 (89) 86	12 13 (11) 9	13 21 (18) 19	17 16 (16) 16	10 4 (4) 5
	2500	—	111 75 (93) 92	15 13 (13) 11	10 13 (11) 11	13 14 (13) 13	5 4 (5) 7
	5000	—	105 62 (81) 76	11 9 (11) 13	8 8 (8) * 7	14 14 (15) 17	7 7 (6) 5
溶媒対照 (DMSO)	—	+	141 153 (141) 129	11 10 (12) 16	26 24 (25) 25	24 25 (27) 33	7 8 (7) 7
検体	78.125	+	140 104 (124) 128	11 9 (11) 12	—	30 26 (31) 38	8 5 (7) 7
	156.25	+	112 127 (119) 117	11 14 (11) 8	—	25 27 (26) 27	7 6 (6) 5
	312.5	+	148 101 (120) 110	10 7 (9) 10	19 29 (25) 28	24 29 (26) 26	7 10 (8) 8
	625	+	133 122 (123) 114	8 10 (11) 14	18 16 (16) 14	27 32 (29) 29	8 9 (8) 8
	1250	+	110 132 (119) 116	8 8 (9) 10	15 20 (17) 17	26 25 (27) 30	4 5 (4) 3
	2500	+	—	—	6 15 (11) ** 12	—	—
	5000	+	—	—	6 7 (7) * 9	—	—
陽性対照	NaN ₃	5.0	1153 1202 (1150) 1094	1032 1118 (1071) 1062	—	—	—
	4 - NQO	2.0	—	—	1038 1166 (1125) 1172	—	—
	2 - NF	20.0	—	—	—	1609 1734 (1613) 1497	—
	9 - AA	150.0	—	—	—	—	1699 1648 (1665) 1648
	CPA	400.0	+	—	345 339 (332) 313	—	—
	2 - AA	2.5	+	1104 965 (1051) 1085	—	—	956 1245 (1102) 1104
	50	+	—	—	993 1058 (1042) 1074	—	—

* : 生育阻害が認められた
 NaN₃ : アジ化ナトリウム
 2 - NF : 2-ニトロフルオレン
 CPA : シクロホスファミド

— : 測定せず
 4 - NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド
 9 - AA : 9-アミノアクルジン
 2 - AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 第 2 回試験結果

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	124 133 (119) 101	3 13 (10) 9	14 12 (14) 16	14 20 (16) 15	5 9 (6) 4	
検体	312.5	—	105 105 (112) 126	13 20 (16) 16	18 19 (17) 14	11 26 (19) 19	5 4 (6) 8	
	625	—	99 105 (99) 93	9 11 (10) 6	12 16 (16) 20	11 15 (14) 17	12 9 (9) 7	
	1250	—	121 96 (103) 93	11 8 (9) 9	12 11 (13) 16	15 19 (16) 15	7 4 (6) 7	
	2500	—	102 79 (95) 104	11 9 (11) 12	12 13 (14) 16	15 12 (14) 14	8 9 (8) 6	
	5000	—	78 84 (74) 61	9 10 (7) 7	11 11 (10) 7	10 11 (11) 13	3 9 (6) 6	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	150 135 (142) 140	9 14 (10) 7	19 13 (18) 23	37 30 (35) 39	8 6 (9) 12	
検体	312.5	+	123 135 (127) 123	13 9 (10) 9	17 16 (15) 12	31 31 (27) 20	6 7 (7) 8	
	625	+	125 108 (114) 108	9 11 (9) 8	20 22 (19) 15	21 21 (24) 29	4 9 (7) 8	
	1250	+	112 122 (120) 125	14 11 (12) 12	20 18 (18) 15	35 29 (31) 30	8 7 (7) 5	
	2500	+	121 117 (117) 114	11 7 (10) 12	19 20 (18) 14	28 24 (28) 31	4 6 (6) 7	
	5000	+	92 90 (86) 76	13 11 (11) 9	15 14 (14) 13	19 17 (18) 18	4 7 (6) 6	
陽性対照	NaN ₃	5.0	—	1192 1167 (1197) 1233	913 972 (945) 950	—	—	—
	4 - NQO	2.0	—	—	—	924 830 (883) 805	—	—
	2 - NF	20.0	—	—	—	—	1886 1711 (1786) 1761	—
	9 - AA	150.0	—	—	—	—	—	2138 1843 (2056) 2187
	CPA	400.0	+	—	394 387 (395) 405	—	—	—
	2 - AA	2.5	+	1977 1976 (2155) 2511	—	—	2404 2058 (2309) 2465	212 123 (180) 206
50		+	—	—	1280 1221 (1302) 1406	—	—	

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2 - NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4 - NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9 - AA : 9-アミノアクルジン

2 - AA : 2-アミノアントラセン

(資料 No. T-48)

5) 代謝物 のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体の純度：

試験方法： ヒトリンパ球を用いてラット肝由来の代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で *in vitro* における染色体異常誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、溶媒対照 (DMSO)、陽性対照 (ethylmethane sulfonate [EMS] および cyclophosphamide [CPA]) および検体処理群のそれぞれについてフラスコを 2 本ずつ作製した。分裂中期像の観察は、S-9 mix 存在下および非存在下で各群につき細胞 200 個を対象として実施した。

[用量設定根拠]

上記の結果に基づき、中期分裂像の観察対象は、以下の濃度とした。

実験	S-9 mix	処理/固定時間(h)	処理濃度 (µg/mL)
1	—	4/22	378.8、662.9、1160.0
	+	4/22	378.8、662.9、1160.0
2	—	22/22	378.8、662.9、1160.0
	+	4/22	378.8、662.9、1160.0

[結果の判定方法]

試験の妥当性；溶媒対照および陽性対照の染色体異常発現率（%）が、以下に示す背景データの範囲内にあること。

<背景データ>

処理薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S-9 mix	背景データの範囲 (%)
陰性対照	0	/	0.0~4.0
陽性対照(EMS)	330~825	-	4.0~42.0
陽性対照(CPA)	15.0~45.0	+	7.5~27.0

結果の判定； 検体処理群の全濃度の染色体異常発現率（%）が背景データの範囲内にある場合、または統計学的に有意な染色体異常発現率（%）の増加が認められない場合は、陰性と判定した。

検体処理群の染色体異常発現率（%）が背景データを上回わり、かつ処理濃度の上昇に伴って発現率の増加がみられるか、または統計学的に有意な増加がみられた場合は、陽性と判定した。

試験結果：統計解析結果を表1、染色体異常細胞数を表2に示した。

S-9 mix 非存在下において、実験2でギャップを除く染色体異常細胞の割合（%）が用量段階に伴って有意に増加し、その値は背景データを上回った。

S-9 mix 存在下では、実験1でギャップを除く染色体異常細胞の割合（%）に用量段階に伴う増加が認められたが、統計学的有意差はなく、値は背景データの範囲内にあり、実験2では同様の所見がみられなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

一方、陽性対照群では、EMS および CPA 処理により、染色体異常発現率(%)の有意な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下において本剤には染色体異常誘発性があるものと判断される。

表 1. 染色体異常発現率の統計解析結果 (実験 1 および 2)

実験	S-9 mix	処理/固定時間 (h)	薬物	濃度 (µg/mL)	観察細胞数	有糸分裂指数 (%) ¹⁾	染色体異常細胞の割合 (%) ²⁾			倍数性細胞の割合 (%)
							ギャップを含む	ギャップを除く	交換を含む	
1	-	4/22	溶媒対照	0	200	100	1.0	1.0	0.0	0.0
			検体	378.8	200	97.0	0.5	0.0	0.0	0.0
				662.9	200	89.0	1.0	0.5	0.0	0.0
				1160.0 ^P	200	96.5	0.5	0.5	0.0	0.2
	陽性対照 ³⁾	825.0	200	85.8	13.0	12.5*	3.5	0.2		
	+	4/22	溶媒対照	0	200	100	1.0	1.0	0.0	0.4
			検体	378.8	200	90.9	0.0	0.0	0.0	0.4
				662.9	200	93.0	2.5	2.0	0.0	0.0
1160.0 ^P				200	101.8	2.5	2.5	0.0	0.2	
陽性対照 ⁴⁾	37.5	200	82.7	9.5	8.0*	0.5	0.0			
2	-	22/22	溶媒対照	0	200	100	1.0	0.5	0.0	0.2
			検体	378.8	200	115.1	2.0	0.5	0.0	0.4
				662.9	200	78.8	4.0	3.5*	0.0	0.2
				1160.0 ^P	200	67.5	7.5	6.5*	0.0	0.2
	陽性対照 ³⁾	550.0	200	36.8	18.0	16.5*	1.0	0.0		
	+	4/22	溶媒対照	0	200	100	2.0	1.0	0.0	0.2
			検体	378.8	200	107.0	1.5	1.0	0.0	0.0
				662.9	200	112.9	1.0	0.5	0.0	0.0
1160.0 ^P				200	115.8	1.5	1.5	1.0	0.0	
陽性対照 ⁴⁾	30.0	200	50.9	8.0	7.5*	1.5	0.0			

統計解析: Fisher の検定 (*p<0.05)

P: 検体の析出がみられた。

- 1) 溶媒対照群に対する割合を示す。
- 2) 染色体異常細胞数は次頁の表 2 に示す。
- 3) EMS
- 4) CPA

表 2. 染色体異常細胞数 (実験 1 および 2)

実験	S-9 mix	処理/固定時間 (h)	薬物	濃度 (µg/mL)	構造異常										その他		
					ギャップ		染色分体				染色体				4つ以上の異常	細粉化	
					染色体ギャップ	染色体ギャップ	切断	断片化	欠失	交換	切断	断片化	欠失	交換			
1	-	4/22	溶媒対照	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			検体	378.8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				662.9	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
				1160.0 ^P	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			陽性対照 ¹⁾	825.0	2	0	13	4	0	7	3	3	0	0	0	0	0
	+	4/22	溶媒対照	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			検体	378.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
				662.9	2	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
				1160.0 ^P	0	0	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
			陽性対照 ²⁾	37.5	2	1	11	4	0	1	0	0	0	0	0	0	
2	-	22/22	溶媒対照	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
			検体	378.8	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
				662.9	1	0	4	1	0	0	0	4	0	0	0		
				1160.0 ^P	2	0	12	0	0	0	0	0	0	0	1		
			陽性対照 ¹⁾	550.0	5	1	40	0	0	2	1	2	0	0	1		
	+	4/22	溶媒対照	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
			検体	378.8	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
				662.9	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
				1160.0 ^P	0	0	2	0	0	2	0	1	0	0	0		
			陽性対照 ²⁾	30.0	1	0	11	3	0	4	0	2	0	0	0		

本表については、統計解析は実施していない。

P: 検体の析出がみられた。

1)EMS

2)CPA

(資料 No.T-49)

6) 代謝物 のマウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

検体の純度:

試験方法: マウスリンホーマ L5178Y TK⁺細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で、トリフルオロチミジン (TFT) 耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

実験は 2 回実施した。用量および検体処理時間は以下の通りであった。また、いずれの場合も陰性対照として無処理対照群および溶媒対照群を設定した。各群につきプレートを 2 枚用いた。

(実験 1)

S-9 mix 存在下: 126.2、252.5、505、1010、2020 μ g/mL (4 時間処理後 48 時間培養)

S-9 mix 非存在下: 126.2、252.5、505、1010、2020 μ g/mL (4 時間処理後 48 時間培養)

(実験 2)

S-9 mix 存在下: 250、500、1000、1500、2000 μ g/mL (4 時間処理後 48 時間培養)

S-9 mix 非存在下: 250、500、1000、1500、2000 μ g/mL (24 時間処理後 48 時間培養)

陽性対照として、S-9 mix 存在下ではシクロホスファミド (CPA)、S-9 mix 非存在下ではメチルメタンサルホネート (MMS) を設定し、栄養培地に直接溶解させた。

[用量設定根拠]:

[結果の判定方法]:

陰性対照および陽性対照の突然変異発現頻度が、背景データと同等であること。そのうえで、突然変異発現頻度が基準点 (溶媒対照の突然変異発現頻度/10⁶個+126) よりも多く、かつ背景データ (表 1) の範囲を上回り、用量依存的な増加を示し、再現性がみられる場合に、陽性と判定した。

表 1. 背景データ

薬物	突然変異発現頻度/10 ⁶ 細胞	
	4時間処理	
	S-9 mix 非存在下	S-9 mix 存在下
陰性対照	41~210	40~209
溶媒対照	40~204	40~203
陽性対照 (MMS)	202~1582	
陽性対照 (CPA)		209~1269

MMS : メチルメタンスルホネート

CPA : シクロホスファミド

試験結果 : 結果を表 2 および 3 に示した。

1 回目および 2 回目ともに、S-9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度でも突然変異コロニーの発現頻度は基準点よりも少なく、背景データの範囲内にあり、用量依存的な増加もみられなかった。

なお、2 回目の試験において、S-9 mix 非存在下で 1000 および 1500 μ g/mL 処理群の 1 枚目のプレートで生存率が 0.3 および 0.0% となり、1000 μ g/mL 処理群では突然変異コロニー数が基準点を超えたが、2 枚目のプレートおよびより高濃度の処理群では同様の変化がなかったことから、何らかの誤操作によるものと考えられた。

陽性対照群では 1 回目および 2 回目ともに突然変異コロニーの発現頻度が顕著に増加した。

以上の結果より、本剤は本試験条件下においてマウスリンホーマ細胞に対する突然変異誘発性はないものと判断された。

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

表 2. 1 回目の試験 (各プレートの値を示す)

S-9 mix	検体処理時間	薬物	設定濃度 (µg/mL)	突然変異発現頻度/10 ⁶ 個	基準点 ¹⁾	相対浮遊細胞増殖率 ²⁾ (%)	相対増殖率 ³⁾ (%)	生存率 ⁴⁾ (%)	プレート効率 ⁵⁾ (%)
-	4	無処理対照	0	100	/	100.0	100.0	100.0	100.0
				48		100.0	100.0	100.0	
		溶媒対照 ⁵⁾	0	56	182	100.0	100.0	100.0	100.0
				40	183	100.0	100.0	100.0	
		検体	126.2	101	182	82.8	67.3	127.5	81.3
				51	183	100.7	105.3	127.1	104.7
			252.5	109	182	102.4	104.6	114.3	102.1
				40	183	102.4	85.6	129.2	83.6
			505	45	182	86.0	126.2	100.0	146.7
				38	183	94.7	99.1	145.0	104.7
		1010	107	182	91.4	93.4	107.7	102.1	
87	183	110.2	87.3	152.9	79.2				
2020*	80	182	90.6	101.4	87.3	111.9			
	36	183	101.2	89.4	110.8	88.4			
陽性対照 (MMS)	19.5	224	182	70.1	48.3	69.8	68.9		
		200	183	47.8	28.2	64.5	59.0		
+	4	無処理対照	0	83	/	100.0	100.0	100.0	100.0
				25		100.0	100.0	100.0	
		溶媒対照 ⁶⁾	0	68	194	100.0	100.0	100.0	100.0
				42	199	100.0	100.0	100.0	
		検体	126.2	79	194	103.6	83.8	133.9	80.9
				35	199	103.9	132.5	87.9	127.5
			252.5	132	194	89.3	66.3	79.2	74.2
				29	199	94.3	133.0	102.0	141.1
			505	85	194	81.9	66.3	113.2	80.9
				40	199	99.3	144.0	80.8	145.0
		1010*	88	194	91.2	81.3	113.2	89.2	
41	199	93.3	93.3	86.4	100.0				
2020*	127	194	86.6	73.5	94.2	84.8			
	67	199	105.7	100.3	84.9	94.9			
陽性対照 (CPA)	3	145	194	61.9	66.7	46.1	107.7		
		243	199	69.5	43.0	52.9	61.9		
4.5	491	194	36.1	7.9	33.9	21.8			
	229	199	53.5	22.5	24.7	42.0			

1) 溶媒対照の突然変異発現頻度/10⁶個+126

2) 総浮遊細胞増殖率×100/陰性対照の総浮遊細胞増殖率

3) 相対浮遊細胞増殖率×発現期間後の相対播種効率/100

4) 検体処理後の生存率

5) 発現期間後の生存率

6) DMSO

* 析出が認められた。

表 3. 2 回目の試験 (各プレートの値を示す)

S-9 mix	検体処理時間	薬物	設定濃度 (µg/mL)	突然変異発現頻度/10 ⁶ 個	基準点 ¹⁾	相対浮遊細胞増殖率 ²⁾ (%)	相対増殖率 ³⁾ (%)	生存率 ⁴⁾ (%)	プレート効率 ⁵⁾ (%)		
-	4	無処理対照	0	97 67	/	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0		
		溶媒対照 ⁵⁾	0	104 150	230 276	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0		
		検体	250	195 51	230 276	55.9 104.6	43.4 198.8	78.2 100.0	77.7 190.1		
			500	206 77	230 276	81.9 127.1	72.4 154.2	88.1 66.2	88.4 121.4		
			1000	266 53	230 276	78.5 86.0	53.3 149.9	0.3 103.3	67.8 174.3		
			1500	218 50	230 276	78.5 91.3	62.0 165.8	0.0 96.9	78.9 181.6		
			2000*	191 78	230 276	63.5 75.3	58.1 81.0	79.3 45.5	91.5 107.6		
		陽性対照 (MMS)	19.5	365 336	230 276	64.0 69.2	30.4 16.5	61.2 80.4	47.5 23.9		
		+	4	無処理対照	0	104 131	/	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0
				溶媒対照 ⁶⁾	0	60 101	186 227	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0	100.0 100.0
検体	250			63 76	186 227	87.8 107.4	94.6 111.3	94.9 124.3	107.7 103.7		
	500			85 103	186 227	91.9 95.7	107.6 66.6	100.0 113.1	117.1 69.6		
	1000			109 103	186 227	103.6 97.0	91.0 97.0	129.8 89.6	87.8 100.0		
	1500			144 105	186 227	86.5 92.7	76.0 71.5	91.8 91.2	87.8 77.2		
	2000*			91 87	186 227	78.6 93.5	76.8 80.5	96.6 82.4	97.7 86.0		
陽性対照 (CPA)	3			143 252	186 227	78.1 85.5	50.3 43.8	40.8 67.0	64.4 51.2		
	4.5			226 628	186 227	64.3 70.9	30.7 16.7	56.1 46.4	47.8 23.5		

- 1) 溶媒対照の突然変異発現頻度/10⁶個 + 126
 - 2) 総浮遊細胞増殖率 × 100 / 陰性対照の総浮遊細胞増殖率
 - 3) 相対浮遊細胞増殖率 × 発現期間後の相対播種効率 / 100
 - 4) 検体処理後の生存率
 - 5) 発現期間後の生存率
 - 6) DMSO
- * 析出が認められた。

(資料 No.T-50)

7) 代謝物 のマウス骨髄細胞を用いた小核試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2007 年

検体の純度：

供試動物： NMRI 系雄マウス、開始時 8～10 週齢、平均体重；36.9g、1 群 5 匹

試験方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解し、0、500、1000 および 2000mg/kg 用量を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。投与後 24 または 48 時間後に屠殺し、骨髄の塗抹標本を作製した。

陽性対照としてシクロホスファミド (CPA) 40mg/kg を経口投与し、24 時間後に屠殺した。

[用量設定根拠]

[結果の判定基準]

小核を有する多染性赤血球の発現率に統計学的に有意な増加が認められ、かつ背景データを上回る値である場合に、陽性と判定した。

試験項目： 各群雄 5 匹について、各動物につき、2000 個の多染性赤血球の小核頻度を検査した。

結果： 結果を次表に示す。

検体処理群では、小核を有する多染性赤血球の発現率の増加はみられず、統計学的有意差もなかった。

一方、陽性対照として用いたシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の発現率が明確にした。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は小核を誘発せず染色体異常誘発性は陰性と判断される。

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

観察結果

処理時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	MNPCE ^{a)} (%)	PCE/(PCE+NCE) (%)	MNPCE (%)の背景データ
24	溶媒対照	0	雄	5	1.4 (0.5~2.0)	58.3	0.86 (0.1~2.3)
	検体	500		5	1.1 (0.5~2.0) ¹⁾	54.7	
		1000		5	1.6 (0.5~2.5) ¹⁾	58.0	
		2000		5	0.9 (0~2.5)	56.2	
	CPA	20		5	25.7* (15~37.5)	51.6	21.2 (7.0~41.9)
48	溶媒対照	0		5	1.0 (0~2.0)	59.3	
	検体	2000		5	0.7 (0~1.5)	61.7	

a): 申請者注:

オリジナル報告書は多染性赤血球 2000 個当たりの値を表示しているため、申請者が 1000 個当たりの値を算出した。

統計解析法: Mann-Whitney の検定 (*p<0.05)

MNPCE: 多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

PCE: 多染性赤血球

NCE: 正染性赤血球

8) 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異性試験 (資料 No.T-51)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体純度：

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

検体は DMSO に溶解した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

予備試験；

変異原性試験；

全試験菌株を用いて、5000、2500、1250、625 及び 312.5 µg/プレートの濃度で S-9Mix 存在下及び非存在下で、一濃度 3 連制で 2 回の試験を実施した。

陽性対照薬剤及び処理濃度は結果の表中に示した。

試験結果：結果を表 1~2 に示した。

2 回の試験において検体は S-9Mix 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 µg/プレート) においても、いずれの菌株に対し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 NaN_3 、4-NQO、2-NF、9-AA、2-AA 及び CPA 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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 第 1 回試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537		
溶媒対照 (DMSO)	-	-	136	4	20	16	5		
			126 (131)	10 (8)	18 (17)	16 (15)	6 (6)		
			127	10	14	13	6		
			124	10	15	16	10		
			110 (121)	9 (10)	11 (13)	18 (17)	6 (8)		
検体	312.5	-	129	11	12	17	8		
			130	9	16	14	7		
	625	-	140 (129)	13 (11)	19 (16)	12 (13)	6 (7)		
			116	12	14	12	8		
	1250	-	124	11	18	10	4		
			111 (109)	10 (9)	19 (19)	13 (12)	6 (5)		
	2500	-	92	5	21	12	6		
			2	4	7	3	2		
			1 (1) *	5 (3) *	12 (11)	8 (5) *	4 (2) *		
	5000	-	1	1	14	5	1		
0			0	0	0	0			
溶媒対照 (DMSO)	-	+	0 (0) *	0 (0) *	1 (0) *	0 (0) *	0 (0) *		
			0	0	0	0	0		
陽性対照	NaN3	5.0	-	111	10	26	26	12	
				122 (119)	8 (8)	18 (21)	21 (25)	8 (10)	
				124	7	18	27	10	
				123	10	15	27	7	
				110 (116)	13 (12)	14 (14)	25 (25)	10 (9)	
	4 - NQO	2.0	-	115	12	13	24	10	
				136	9	20	18	7	
				135 (137)	11 (10)	18 (18)	24 (19)	12 (10)	
				139	11	16	16	11	
				122	8	17	15	10	
	1250	+	136 (129)	13 (9)	17 (16)	21 (17)	11 (10)		
			130	7	15	16	8		
			52	3	20	9	2		
	2500	+	48 (54) *	10 (6)	18 (18)	11 (11) *	1 (1) *		
			61	3	16	14	1		
5000	+	0	2	10	0	0			
		0 (0) *	4 (3) *	9 (10) *	0 (0) *	0 (0) *			
		0	3	10	0	0			
陽性対照	4 - NQO	2.0	-	1095	968	-	-	-	
				1092 (1099)	795 (895)	-	-	-	
				1109	922	-	-	-	
	2 - NF	20.0	-	-	-	-	670	-	-
							667 (690)	-	-
	9 - AA	150.0	-	-	-	-	734	-	-
							1359	-	-
2 - AA	2.5	+	-	-	-	1223 (1279)	-	-	
						1156	-	-	
2 - AA	50	+	-	-	-	1279	-	-	
						1512 (1500)	-	-	
CPA	400.0	+	-	-	-	1708	-	-	
						592	-	-	
2 - AA	50	+	-	-	-	453 (527)	-	-	
						537	-	-	
2 - AA	2.5	+	-	-	-	1966	-	-	
						1629 (1776)	-	-	
2 - AA	50	+	-	-	-	1732	-	-	
						1793	-	-	
2 - AA	50	+	-	-	-	1496 (1654)	-	-	
						1674	-	-	
2 - AA	50	+	-	-	-	812	-	-	
						1047 (986)	-	-	
2 - AA	50	+	-	-	-	1098	-	-	
						-	-	-	

* : 生育障害が認められた

- : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2 - NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4 - NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9 - AA : 9-アミノアクルジン

2 - AA : 2-アミノアントラセン

表2. 第2回試験結果

薬物	濃度 (µg/プレート)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	112 112 (112) 112	10 10 (10) 11	26 18 (21) 18	13 17 (15) 14	4 7 (6) 7
検体	312.5	—	128 104 (112) 105	10 11 (10) 10	22 18 (19) 18	18 14 (15) 14	5 6 (5) 4
	625	—	145 133 (138) 137	14 7 (11) 12	17 21 (17) 13	16 10 (13) 14	7 5 (7) 9
	1250	—	89 116 (106) 112	6 13 (9) 9	18 21 (19) 18	11 16 (14) 15	7 10 (6) 2
	2500	—	1 7 (3) * 2	12 7 (8) 4	13 12 (13) 14	5 1 (2) * 0	0 0 (0) * 0
	5000	—	0 0 (0) * 0	0 0 (0) * 0	2 3 (3) * 4	0 0 (0) * 0	0 0 (0) * 0
溶媒対照 (DMSO)	—	+	134 127 (123) 109	13 13 (13) 14	19 17 (19) 20	37 24 (33) 39	11 10 (10) 8
検体	312.5	+	142 128 (135) 136	9 9 (10) 11	20 21 (20) 20	30 22 (25) 24	5 5 (6) 7
	625	+	134 138 (135) 133	17 11 (14) 14	17 21 (19) 19	30 29 (28) 25	8 6 (6) 4
	1250	+	129 115 (127) 136	10 10 (12) 16	17 14 (17) 20	15 24 (19) 17	4 3 (4) * 5
	2500	+	41 45 (38) * 29	4 10 (6) * 4	15 16 (16) 16	9 10 (10) * 11	2 5 (3) * 3
	5000	+	0 0 (0) * 0	0 0 (0) * 0	6 10 (8) * 8	0 0 (0) * 0	0 0 (0) * 0
陽性対照	NaN ₃	5.0	1322 1272 (1316) 1355	864 947 (919) 947	—	—	—
	4-NQO	2.0	—	—	463 535 (507) 522	—	—
	2-NF	20.0	—	—	—	1635 1531 (1592) 1609	—
	9-AA	150.0	—	—	—	—	2045 1714 (1884) 1884
	CPA	400.0	+	—	592 453 (527) 593	—	—
	2-AA	2.5	+	1822 1355 (1652) 1778	—	—	2166 1977 (2128) 2240
	50	+	—	—	1295 1021 (1210) 1315	—	—

* : 生育障害が認められた

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9-AA : 9-アミノアクルジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

9) 代謝物 の細菌を用いる復帰突然変異性試験 (資料 No.T-52)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994 年

検体純度：

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

検体は DMSO に溶解した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

予備試験；

変異原性試験；

全試験菌株を用いて、5000、2500、1250、625 及び 312.5 µg/プレートの濃度で S-9 Mix 存在下及び非存在下で、一濃度 3 連制で 2 回の試験を実施した。

陽性対照薬剤及び処理濃度は結果の表中に示した。

試験結果：結果を表 1~2 に示した。

2 回の試験において検体は S-9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 µg/プレート) においても、いずれの菌株に対し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 NaN_3 、4-NQO、2-NF、9-AA、2-AA 及び CPA 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、検体は代謝活性化を含む本試験条件化で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1. 第 1 回試験結果

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S-9mix 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	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	161 140 (155) 165	17 25 (20) 19	17 29 (21) 16	24 21 (23) 25	8 12 (11) 12	
検体	312.5	-	147 168 (159) 163	17 13 (14) 13	21 18 (19) 17	17 18 (17) 16	12 8 (9) 6	
	625	-	164 147 (157) 160	15 18 (16) 16	25 28 (24) 19	27 26 (25) 21	7 7 (7) 8	
	1250	-	137 122 (129) 129	9 19 (15) 18	17 17 (22) 33	18 6 (17) 27	8 7 (8) 8	
	2500	-	145 153 (145) 138	15 8 (14) 20	30 17 (22) 19	28 20 (24) 24	9 13 (9) 6	
	5000	-	127 122 (124) 123	6 13 (11) 14	16 16 (16) 15	16 14 (17) 20	12 7 (10) 12	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	186 150 (167) 165	15 16 (16) 18	26 13 (19) 18	67 54 (63) 67	28 32 (27) 21	
検体	312.5	+	163 155 (164) 174	21 20 (18) 14	21 17 (19) 19	57 68 (59) 51	21 21 (21) 20	
	625	+	141 157 (165) 197	9 12 (13) 19	15 19 (20) 26	33 52 (46) 52	19 26 (24) 27	
	1250	+	157 161 (165) 176	18 16 (18) 20	19 24 (21) 19	48 43 (40) 29	21 26 (22) 19	
	2500	+	148 194 (172) 174	16 9 (15) 19	21 21 (22) 24	45 49 (45) 42	15 24 (22) 28	
	5000	+	168 163 (162) 156	15 13 (15) 16	21 25 (21) 18	38 35 (39) 44	29 27 (27) 25	
陽性対照	NaN ₃	5.0	-	1158 1289 (1162) 1038	1002 864 (907) 855	-	-	-
	4-NQO	2.0	-	-	-	546 525 (525) 505	-	-
	2-NF	20.0	-	-	-	-	1818 1849 (1857) 1903	-
	9-AA	150.0	-	-	-	-	-	2070 2430 (2099) 1796
	CPA	400.0	+	-	322 237 (289) 309	-	-	-
	2-AA	2.5	+	1653 1346 (1584) 1754	-	-	1058 1665 (1576) 2005	171 173 (211) 288
	50	+	-	-	808 688 (699) 602	-	-	

- : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキシド

9-AA : 9-アミノアクルジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

表2. 第2回試験結果

薬物	濃度 (μg /プレート)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	120 135 (127) 127	24 23 (22) 19	21 24 (22) 20	31 30 (28) 24	13 11 (12) 13	
検体	312.5	—	145 102 (128) 137	16 17 (19) 24	20 21 (22) 24	25 33 (26) 21	12 12 (13) 15	
	625	—	123 134 (122) 109	16 17 (17) 18	19 18 (22) 28	24 18 (24) 29	10 13 (10) 6	
	1250	—	127 117 (120) 116	18 19 (15) 9	31 21 (23) 18	25 20 (20) 28	16 13 (14) 12	
	2500	—	98 76 (87) 87	20 16 (18) 17	18 20 (18) 17	29 27 (28) 28	8 13 (12) 14	
	5000	—	78 96 (74) 49	18 12 (15) 16	21 19 (19) 18	27 16 (20) 18	8 17 (11) 7	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	133 140 (141) 149	14 19 (18) 20	31 25 (27) 24	51 48 (51) 53	19 19 (18) 16	
検体	312.5	+	141 156 (150) 152	21 16 (18) 17	25 24 (25) 25	37 41 (42) 48	14 20 (16) 15	
	625	+	121 124 (128) 140	16 21 (20) 24	30 29 (29) 29	43 53 (46) 41	19 17 (17) 14	
	1250	+	109 124 (115) 113	16 20 (18) 19	30 29 (30) 30	42 36 (38) 37	15 17 (17) 18	
	2500	+	105 102 (111) 125	20 18 (20) 23	19 20 (24) 32	49 39 (48) 55	19 9 (15) 16	
	5000	+	88 97 (86) 72	19 20 (18) 16	17 20 (21) 26	40 31 (33) 29	16 14 (16) 17	
陽性対照	NaN ₃	5.0	—	950 1163 (1040) 1001	904 1084 (1016) 1061	—	—	—
	4-NQO	2.0	—	—	—	597 672 (595) 516	—	—
	2-NF	20.0	—	—	—	—	2239 1749 (1844) 1544	—
	9-AA	150.0	—	—	—	—	—	2702 1620 (2081) 1992
	CPA	400.0	+	—	360 276 (319) 321	—	—	—
	2-AA	2.5	+	1610 1436 (1574) 1675	—	—	1452 1623 (1603) 1734	135 128 (135) 142
	50	+	—	—	966 954 (862) 665	—	—	

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

10) 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No.T-53)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株) 及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) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、312.5～5000 µg/プレート の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果：結果を表 1～2 に示す。

2 回の試験において、検体は 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 (5000 µg/プレート) において、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、4-ニトロキノリン-N-オキシド、9(5)-アミノアクリジン、シクロホスファミド、アジ化ナトリウムではすべての検定菌株におい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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は陰性と判断される。

表1. 第1回試験結果

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S-9mix 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	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	160 127 (140) 132	8 15 (10) 7	26 18 (25) 31	15 18 (17) 17	7 8 (8) 9	
検体	312.5	—	128 129 (123) 113	16 9 (13) 15	19 27 (20) 15	20 18 (21) 24	8 6 (7) 8	
	625	—	139 138 (139) 140	9 16 (13) 13	20 25 (22) 20	17 12 (20) 32	6 4 (6) 8	
	1250	—	135 120 (126) 123	18 15 (15) 12	26 26 (23) 18	17 15 (15) 12	7 5 (6) 5	
	2500	—	145 126 (129) 115	14 9 (9) 4	14 27 (19) 17	17 16 (16) 16	8 4 (5) 3	
	5000	—	109 113 (99) 75	7 8 (8) 9	15 18 (17) 17	20 17 (19) 19	7 3 (5) 6	
溶媒対照 (DMSO)	—	+	157 122 (156) 189	16 7 (12) 12	33 23 (27) 24	33 37 (37) 42	10 7 (7) 4	
検体	312.5	+	170 138 (147) 133	9 14 (12) 13	19 20 (24) 32	44 33 (39) 40	7 7 (7) 7	
	625	+	189 161 (181) 194	12 16 (14) 13	31 28 (28) 26	42 49 (41) 32	5 9 (7) 7	
	1250	+	140 129 (144) 163	8 18 (15) 18	21 24 (23) 25	36 45 (40) 38	7 6 (7) 8	
	2500	+	148 164 (157) 159	9 15 (13) 16	30 21 (28) 33	37 32 (36) 40	11 9 (10) 11	
	5000	+	128 114 (118) 112	12 16 (14) 14	33 33 (32) 29	40 48 (40) 33	12 14 (13) 14	
陽性対照	NaN ₃	5.0	—	2048 2031 (2026) 1999	1663 1813 (1781) 1867	—	—	—
	4-NQO	2.0	—	—	—	642 689 (664) 662	—	—
	2-NF	20.0	—	—	—	—	1344 1614 (1615) 1886	—
	9-AA	150.0	—	—	—	—	—	2556 2487 (2474) 2379
	CPA	400.0	+	—	513 497 (505) 504	—	—	—
	2-AA	2.5	+	2781 3033 (2976) 3114	—	—	2192 2741 (2428) 2352	315 345 (326) 318
	50	+	—	—	1274 1538 (1422) 1453	—	—	

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-NF : 2-ニトロフルオレン

CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 第 2 回試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S - 9mix の有 (+) 無 (-)	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	140 135 (139) 141	6 9 (10) 15	18 16 (15) 12	17 25 (19) 15	11 15 (11) 8
検体	312.5	—	134 115 (117) 103	7 9 (11) 17	17 19 (19) 21	26 16 (18) 13	12 8 (9) 8
	625	—	120 128 (116) 100	12 9 (12) 15	18 14 (17) 19	20 19 (18) 15	10 15 (11) 8
	1250	—	117 121 (115) 108	14 12 (13) 13	20 14 (17) 17	13 15 (16) 19	10 9 (8) 6
	2500	—	122 121 (110) 86	9 12 (10) 9	18 20 (20) 21	15 15 (17) 20	8 10 (7) 4
	5000	—	98 98 (96) 91	4 10 (10) 15	14 21 (17) 17	12 19 (15) 15	8 7 (8) 9
溶媒対照 (DMSO)	—	+	113 132 (128) 138	21 13 (14) 7	10 27 (19) 19	42 41 (38) 32	12 12 (11) 8
検体	312.5	+	132 110 (124) 129	14 7 (14) 20	16 11 (16) 21	36 48 (42) 42	13 9 (9) 6
	625	+	156 120 (137) 135	14 13 (16) 20	22 11 (19) 25	52 37 (42) 38	4 8 (7) 8
	1250	+	134 125 (129) 128	16 17 (16) 15	20 20 (23) 30	51 52 (52) 54	7 5 (8) 11
	2500	+	123 160 (141) 141	15 14 (14) 13	41 16 (29) 31	38 33 (42) 54	12 5 (11) 16
	5000	+	144 151 (135) 111	12 9 (12) 16	21 18 (19) 18	41 48 (39) 28	12 18 (15) 16
陽性対照	NaN ₃	5.0	1855 1843 (1854) 1864	1356 1328 (1363) 1405	—	—	—
	4 - NQO	2.0	—	—	549 494 (518) 511	—	—
	2 - NF	20.0	—	—	—	1861 1836 (1937) 2115	—
	9 - AA	150.0	—	—	—	—	2355 2532 (2734) 3316
	CPA	400.0	+	—	474 471 (500) 554	—	—
	2 - AA	2.5	+	2337 2343 (2479) 2756	—	—	1922 1872 (1827) 1688
	50	+	—	—	1122 1446 (1257) 1202	—	—

— : 測定せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム
2-NF : 2-ニトロフルオレン
CPA : シクロホスファミド

4-NQO : 4-ニトロキノリン
9-AA : 9-アミノアクリジン
2-AA : 2-アミノアントラセン

11) の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No.T-54)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2000 年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535 及びTA1537株)及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) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

第1回目の試験は S-9 Mix の存在下及び非存在下で行い、第2回目の試験の S-9 Mix 非存在下の試験はプレート法、S-9 Mix 存在下の試験はプレインキュベーション法で行った。

検体は DMSO に溶解し、312.5～5000 µg/プレートの範囲の 5 濃度で実施した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠；

試験結果： 結果を表 1～2 に示す。

2 回の試験とも、検体は 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 (5000 µg/プレート) において、いずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数を増加させなかった。S-9 Mix の非存在下の第2回目の試験において、TA 1537 に対し濃度 2500 及び 5000 µg/プレートでは生育阻害のため復帰変異コロニー数が減少した。一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、4-ニトロキノリン、9-アミノアクリジン、シクロホスファミド、アジ化ナトリウム、マイトマイシン C ではすべての検定菌株におい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、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は陰性と判断される。

表 1. 第 1 回試験結果

薬物	濃度 (µg/プレート)	S - 9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	—	—	110 124 (117) 116	16 12 (15) 16	17 18 (20) 25	344 293 (330) 352	20 19 (19) 19	12 13 (13) 14
検体	312.5	—	120 107 (124) 144	12 23 (16) 12	16 19 (22) 30	318 308 (327) 356	18 20 (20) 23	11 20 (16) 18
	625	—	107 100 (109) 119	17 22 (19) 17	14 17 (17) 19	396 374 (377) 360	29 18 (23) 23	13 10 (14) 19
	1250	—	71 110 (101) 122	16 22 (16) 11	17 20 (18) 16	316 305 (327) 361	20 25 (21) 19	13 11 (12) 12
	2500	—	107 134 (122) 124	13 12 (12) 12	23 17 (19) 17	374 433 (391) 366	22 20 (21) 20	16 6 (11) 10
	5000	—	108 107 (113) 125	12 11 (13) 17	22 18 (21) 24	362 371 (368) 371	19 20 (18) 14	8 13 (13) 17
溶媒対照 (DMSO)	—	+	110 122 (156) 189	14 30 (19) 13	18 16 (21) 28	362 322 (350) 365	31 28 (28) 25	12 12 (16) 23
検体	312.5	+	170 110 (120) 139	10 23 (14) 10	20 24 (22) 23	373 355 (345) 307	31 28 (29) 28	17 12 (16) 19
	625	+	102 113 (113) 97	14 19 (14) 10	26 18 (23) 25	308 316 (321) 340	30 36 (30) 25	25 16 (19) 17
	1250	+	107 95 (105) 113	18 19 (18) 17	13 20 (18) 20	320 326 (333) 352	29 26 (32) 42	13 10 (14) 20
	2500	+	118 92 (106) 109	10 23 (14) 10	22 32 (25) 22	314 377 (361) 392	32 30 (28) 22	13 17 (16) 19
	5000	+	88 84 (88) 92	16 8 (14) 10	19 26 (23) 24	366 307 (321) 290	41 28 (30) 20	22 20 (20) 17
陽性対照	NaN ₃	2.0	—	934 943 (937) 935	581 647 (602) 577	—	—	—
	4 - NQO	2.0	—	—	—	475 582 (556) 611	—	—
	MMC	0.5	—	—	—	—	984 1074 (1018) 995	—
	2 - NF	5.0	—	—	—	—	340 385 (384) 426	—
	9 - AA	80.0	—	—	—	—	—	977 904 (911) 851
	CPA	200.0	+	—	451 376 (415) 419	—	—	—
	2 - AA	1.5	+	1836 1724 (1709) 1567	—	—	—	1000 1144 (987) 818
4.0		+	—	—	—	1428 1788 (1643) 1714	—	—
20.0		+	—	—	626 532 (549) 488	—	—	—

— : 測定せず
 4-NQO : 4-ニトロキノリン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 CPA : シクロホスファミド

NaN₃ : アジ化ナトリウム
 MMC : マイトマイシン C
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 第 2 回試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9mix の有(+) 無(-)	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	138	16	25	347	22	8	
			124 (129)	16 (15)	25 (25)	334 (347)	18 (21)	7 (9)	
			124	18	25	359	23	3	
検体	312.5	-	125	18	32	374	26	11	
			128 (123)	8 (16)	20 (22)	382 (371)	29 (24)	7 (9)	
			116	12	20	358	16	8	
	625	-	158	18	14	359	34	6	
			152 (143)	10 (19)	20 (17)	371 (352)	24 (26)	12 (10)	
			120	13	24	326	19	13	
	1250	-	121	13	24	294	24	13	
			119 (124)	10 (16)	14 (18)	367 (353)	20 (20)	16 (14)	
			131	10	24	398	17	12	
	2500	-	130	11	24	316	23	12	
			126 (125)	4 (12)	17 (19)	360 (346)	30 (27)	8 (10)	
			118	11	26	361	29	11	
	5000	-	124	12	20	336	17	13	
			118 (116)	2 (13)	23 (21)	310 (338)	22 (21)	16 (14)	
			107	1	16	368	23	12	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	115	14	23	319	42	13	
			115 (123)	12 (19)	20 (25)	295 (319)	29 (31)	8 (9)	
			139	12	32	344	22	7	
検体	312.5	+	120	16	24	329	29	11	
			126 (132)	13 (14)	14 (19)	318 (316)	29 (31)	5 (9)	
			149	20	18	301	34	11	
	625	+	144	13	18	347	32	14	
			115 (118)	16 (14)	23 (19)	326 (345)	30 (28)	12 (13)	
			95	14	16	361	23	14	
	1250	+	113	8	17	332	48	14	
			108 (114)	18 (18)	20 (19)	343 (345)	26 (33)	14 (14)	
			121	18	19	360	24	14	
	2500	+	115	10	17	306	23	17	
			108 (116)	7 (14)	28 (23)	356 (337)	29 (27)	14 (14)	
			126	24	23	348	29	12	
	5000	+	121	19	19	376	48	12	
			115 (121)	14 (15)	19 (19)	335 (351)	25 (34)	16 (11)	
			126	12	19	343	30	6	
陽性対照	NaN ₃	2.0	-	840 940 (895) 904	475 582 (556) 611	-	-	-	
	4-NQO	2.0	-	-	-	442 678 (597) 672	-	-	
	MMC	0.5	-	-	-	984 1074 (1018) 995	-	-	
	2-NF	5.0	-	-	-	-	398 446 (413) 395	-	
	9-AA	80.0	-	-	-	-	-	840 974 (824) 658	
	CPA	200.0	+	-	451 376 (415) 419	-	-	-	
	2-AA	1.5	+	1189	-	-	-	973	295
				1514 (1275)	-	-	-	1102 (926)	246 (278)
				1122	-	-	-	703	293
2-AA	4.0	+	-	-	-	1469 1205 (1345) 1361	-	-	
			-	-	329 329 (346) 379	-	-		

- : 測定せず
 4-NQO : 4-ニトロキノリン
 2-NF : 2-ニトロフルオレン
 CPA : シクロホスファミド

NaN₃ : アジ化ナトリウム
 MMC : マイトマイシン C
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 2-AA : 2-アミノアントラセン

(資料 No. T-55)

12) のチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体の純度：

方 法：チャイニーズハムスターの継代培養した V79 細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。
 検体は脱イオン水に溶解し、無処理対照群（基礎培地）、溶媒対照群（脱イオン水）、陽性対照群（ethylmethane sulfonate [EMS]および cyclophosphamide [CPA]）および検体処理群のそれぞれについて、フラスコを 1 本ずつ作製した。分裂中期像の観察は、S-9 mix 存在下および非存在下で各群につき細胞 200 個を対象として実施した。

[用量設定根拠]

上記の結果に基づき、以下の濃度を設定した。

実験	S-9 mix	処理/固定時間(h)	処理濃度 (μg/mL)
①	-	4/14	(200)、(400)、800、1600、2400、3200
②		18/0	200、400、800、1600、2400*、3200*
③		18/0	400、800、1200、1600*、2400*、3200*
④		18/0	(200)、400、800、1200、1600、2400*
⑤		28/0	800、1600*、2400*、3200*
⑥	+	4/14	200、400、800、1600*、2400*、3200*
⑦		4/14	(200)、(400)、(800)、1200、1600、2400
⑧		4/24	(100)、200、400、800、1200*、1600*

括弧で示す濃度は、高次の濃度で染色体異常細胞の発現率が増加しなかったことから、観察を実施しなかった。

*細胞毒性が強くみられたため、観察不可能であった。

[結果の判定方法]

試験の妥当性；陰性対照（無処理および溶媒対照）および陽性対照の染色体異常発現率（%）が、以下に示す背景データの範囲内にあること。

<背景データ>

処理薬物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S-9 mix	背景データの範囲 (%)
陰性対照	0	/	0.0~4.0
陽性対照(EMS)	600~1000	-	9.0~39.0
陽性対照(CPA)	0.47~0.93	+	7.5~49.5

結果の判定； 検体処理群の全濃度の染色体異常発現率（%）が背景データの範囲内にある場合、または統計学的に有意な染色体異常発現率（%）の増加が認められない場合は、陰性と判定した。

検体処理群の染色体異常発現率（%）が背景データを上回わり、かつ処理濃度の上昇に伴って発現率の増加がみられるか、または統計学的に有意な増加がみられた場合は、陽性と判定した。

試験結果：統計解析結果を表1（S-9 mix 非存在下）および2（S-9 mix 存在下）、染色体異常細胞数を表3（S-9 mix 非存在下）および4（S-9 mix 存在下）に示した。

S-9 mix 非存在下において、実験②の 800 および 1600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、並びに実験④の 1600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で染色体異常発現率（%）の統計学的に有意な増加が認められた（表1）。

なお、実験③において、800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ でも染色体異常発現率（%）の有意な増加がみられたが、値は背景データの範囲内にあり、1200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ では有意な増加がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった（表1）。

S-9 mix 存在下では、実験⑥の 800 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のみで染色体異常発現率（%）の有意な増加が認められたが、値は背景データの範囲内にあり、実験⑦および⑧では有意な増加がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった（表2）。

一方、陽性対照群では、EMS および CPA 処理により、染色体異常発現率(%)の有意な増加が認められた。

以上の結果より、本試験条件下において本剤には染色体異常誘発性があるものと判断される。

表 1. 染色体異常発現率の統計解析結果 (S-9 mix 非存在下、実験①～⑤)

実験	S-9 mix	処理/固定時間 (h)	薬物	濃度 (µg/mL)	観察細胞数	細胞の生存率 (%) ¹⁾	有糸分裂指数 (%) ¹⁾	染色体異常細胞の割合 (%) ²⁾			倍数性細胞の割合 (%)
								ギャップを含む	ギャップを除く	交換を含む	
①		4/14	無処理対照	0	200		100	1.0	0.5	0.0	3.2
			溶媒対照	0	200	100	100	2.0	0.5	0.0	4.0
			検体	800	200	112	79	3.0	1.5	0.5	3.4
				1600	200	140	88	2.0	1.0	0.0	3.2
				3200	200	109	81	2.5	2.0	0.0	4.6
			陽性対照 ³⁾	1000	200		61	20.0	20.0*	7.5	2.7
②		18/0	無処理対照	0	200		100	0.5	0.5	0.0	1.7
			溶媒対照	0	200	100	100	3.5	1.0	0.0	2.6
			検体	200	200	79	80	4.5	2.5	0.5	3.7
				400	200	92	88	4.5	1.0	0.0	2.9
				800	200	48	78	6.0	5.0*	0.0	2.5
				1600	200	41	42	16.0	10.5*	1.0	3.8
陽性対照 ³⁾	600	200		60	16.0	14.5*	8.5	1.9			
③		18/0	無処理対照	0	200		100	0.5	0.0	0.0	2.1
			溶媒対照	0	200	100	100	1.0	0.5	0.0	1.6
			検体	400	200	80	112	2.0	0.5	0.0	0.7
				800	200	59	105	3.5	3.0*	0.5	1.1
				1200	200	83	86	3.0	1.0	0.0	1.7
			陽性対照 ³⁾	600	200		102	20.0	19.5*	11.0	1.2
④		18/0	無処理対照	0	200		100	3.0	2.0	0.0	3.3
			溶媒対照	0	200	100	100	1.5	0.5	0.0	2.9
			検体	400	200	93	123	2.5	0.5	0.0	3.8
				800	200	98	139	2.5	0.5	0.0	1.0
				1200	200	108	101	3.5	1.0	0.0	1.8
				1600	200	62	51	11.5	8.0*	1.0	1.2
陽性対照 ³⁾	600	200		46	20.0	18.5*	5.0	1.3			
⑤		28/0	無処理対照	0	200		100	3.0	1.5	0.0	2.2
			溶媒対照	0	200	100	100	3.0	2.0	0.0	2.5
			検体	800	200	95	108	6.0	3.0	0.0	1.7
			陽性対照 ³⁾	600	200		83	18.0	17.0*	10.0	3.0

統計解析: Fisher の検定 (*p<0.05)

- 1) 溶媒対照群に対する割合を示す。
- 2) 染色体異常細胞数は表 3 に示す。
- 3) EMS

表 2. 染色体異常発現率の統計解析結果 (S-9 mix 存在下、実験⑥～⑧)

実験	S-9 mix	処理/固定時間 (h)	薬物	濃度 (µg/mL)	観察細胞数	細胞の生存率 (%) ¹⁾	有糸分裂指数 (%) ¹⁾	染色体異常細胞数の割合 (%) ²⁾			倍数性細胞の割合 (%)
								ギャップを含む	ギャップを除く	交換を含む	
⑥		4/14	無処理対照	0	200		100	1.5	1.0	0.5	4.8
			溶媒対照	0	200	100	100	1.0	1.0	0.0	3.7
			検体	200	200	70	72	4.5	3.0	1.0	3.6
				400	200	80	117	4.0	0.5	0.0	2.8
				800	200	77	75	7.0	4.0*	1.5	2.5
			陽性対照 ³⁾	0.7	200		133	18.0	16.5*	9.0	3.6
⑦	+	4/14	無処理対照	0	200		100	1.0	1.0	0.5	0.9
			溶媒対照	0	200	100	100	3.0	2.0	1.0	1.1
			検体	1200	200	111	95	3.0	2.0	0.5	1.3
				1600	200	85	115	1.5	0.5	0.5	2.1
				2400	200	117	80	2.5	1.0	0.5	1.6
			陽性対照 ³⁾	0.7	200		120	13.5	13.0*	6.0	1.1
⑧		4/24	無処理対照	0	200		100	7.0	4.0	0.0	2.8
			溶媒対照	0	200	100	100	1.0	0.0	0.0	2.4
			検体	200	200	93	93	1.5	1.0	0.0	2.9
				400	200	65	96	1.0	0.5	0.0	3.1
				800	200	48	148	1.0	1.0	0.0	3.7
			陽性対照 ³⁾	1	200		112	13.0	12.5*	2.0	2.9

統計解析：Fisher の検定 (*p<0.05)

1) 溶媒対照群に対する割合を示す。

2) 染色体異常細胞数は表 4 に示す。

3) CPA

表 3. 染色体異常細胞数 (S-9 mix 非存在下、実験①～⑤)

実験	S-9 mix	処理/固定時間 (h)	薬物	濃度 (µg/mL)	構造異常									その他		
					ギャップ		染色分体				染色体			4つ以上の異常	細粉化	
					染色体ギャップ	染色体分体ギャップ	切断	断片化	欠失	交換	切断	断片化	欠失			交換
①		4/14	無処理対照	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
			溶媒対照	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			検体	800	4	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
				1600	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
				3200	2	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性対照 ¹⁾	1000	1	2	29	1	0	16	10	2	0	0	13	0			
②		18/0	無処理対照	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
			溶媒対照	0	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			検体	200	4	0	2	1	0	0	0	2	0	1	0	0
				400	8	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				800	3	0	9	2	0	0	2	1	0	0	0	0
				1600	20	1	18	3	1	2	3	2	0	0	1	0
陽性対照 ¹⁾	600	5	0	12	2	0	19	9	0	0	0	0	0			
③		18/0	無処理対照	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			溶媒対照	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
			検体	400	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
				800	1	0	2	1	0	1	2	0	0	0	0	0
				1200	4	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
陽性対照 ¹⁾	600	6	0	22	5	0	27	12	0	0	0	7	0			
④		18/0	無処理対照	0	3	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	
			溶媒対照	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
			検体	400	4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
				800	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				1200	6	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				1600	15	0	10	1	0	2	3	1	0	0	0	0
陽性対照 ¹⁾	600	4	0	28	7	0	11	10	1	0	0	3	0			
⑤		28/0	無処理対照	0	3	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
			溶媒対照	0	2	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0
			検体	800	8	0	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0
			陽性対照 ¹⁾	600	4	0	14	9	0	20	5	0	0	1	1	0

本表については、統計解析は実施していない。

1)EMS

表 4. 染色体異常細胞数 (S-9 mix 存在下、実験⑥～⑧)

実験	S-9 mix	処理/ 固定時間 (h)	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	構造異常									その他			
					ギャップ		染色分体				染色体				4つ以上の異常	細粉化	
					染色体 ギャップ	染色分 体ギャップ	切断	断片化	欠失	交換	切断	断片化	欠失	交換			
⑥		4/14	無処理対照	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
			溶媒対照	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			検体	200	4	0	3	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0
				400	8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				800	9	0	4	0	0	3	1	0	0	0	1	0	0
陽性対照 ¹⁾	0.7	8	0	12	7	0	22	12	1	0	0	0	0	0			
⑦	+	4/14	無処理対照	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
			溶媒対照	0	2	0	2	0	0	2	0	3	0	0	0	0	
			検体	1200	2	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	
				1600	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
				2400	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
陽性対照 ¹⁾	0.7	1	0	11	2	0	13	8	1	0	0	0	0				
⑧		4/24	無処理対照	0	7	0	5	1	0	0	2	0	0	0	1	0	
			溶媒対照	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			検体	200	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
				400	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
				800	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
陽性対照 ¹⁾	1	4	0	4	6	0	3	4	7	0	1	1	0				

本表については、統計解析は実施していない。

1) CPA

(資料 No.T-56)

13) のマウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度:

試験方法: マウスリンホーマ L5178Y TK^{+/+}細胞を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で、トリフルオロチミジン (TFT) 耐性突然変異誘発性を検定した。検体は脱イオン水に溶解して用いた。

実験は 2 回実施した。用量および検体処理時間は以下の通りであった。また、いずれの場合も陰性対照として無処理対照群および溶媒対照群を設定した。各群につきプレートを 2 枚用いた。

(実験 1)

S-9 mix 存在下: 400、800、1600、2400、3200 μ g/mL (4 時間処理後 72 時間培養)

S-9 mix 非存在下: 400、800、1600、2400、3200 μ g/mL (4 時間処理後 72 時間培養)

(実験 2)

S-9 mix 存在下: 200、400、800、1600、2400 μ g/mL (4 時間処理後 72 時間培養)

S-9 mix 非存在下: 400、800、1600、2400、3200 μ g/mL (24 時間処理後 24 時間培養)

陽性対照として、S-9 mix 存在下では 3-methylcholanthrene (3-MC)、S-9 mix 非存在下では methylmethane sulfonate (MMS) を設定した。MMS は栄養培地に直接溶解させたが、3-MC は溶媒として dimethyl sulfoxide (DMSO) を用いて溶解したため、溶媒対照群を設定した。

[用量設定根拠]:

[結果の判定方法]:

陰性対照および陽性対照の突然変異発現頻度が、背景データと同等であること。そのうえで、検体処理群の突然変異発現頻度が用量依存的な増加を示し、再現性がみられる場合、またはある 1 用量で陰性対照群/溶媒対照群の 2 倍を上回る明確な増加を示し、再現性がみられる場合に、陽性と判定した。

表 1. 背景データ

薬物	突然変異発現頻度/10 ⁶ 細胞		
	4 時間処理		24 時間処理
	S-9 mix 非存在下	S-9 mix 存在下	S-9 mix 非存在下
陰性対照	24~135	25~135	27~148
溶媒対照	15~132	24~153	27~149
陽性対照 (MMS)	151~760	—	168~1944
陽性対照 (3-MC)	—	155~595	—

MMS : methylmethane sulfonate

3-MC : 3-methylcholanthrene

— : データなし

試験結果 : 結果を表 2 および 3 に示した。

検体を 4 時間処理した 1 回目の試験では、S-9 mix の有無にかかわらず、いずれの濃度でも溶媒対照と比較して突然変異コロニーの発現頻度に増加は認められなかった。

2 回目の試験において、検体を 24 時間処理した S-9 mix 非存在下で、2400 および 3200 μ g/mL 処理群で突然変異コロニーの発現頻度が顕著に増加し、対照群の 2 倍を上回る値であった。3200 μ g/mL 処理群については、細胞毒性が非常に強く、相対増殖率および生存率が溶媒対照群の 10%未満であり、評価不能と判定した。2400 μ g/mL 処理群についても、細胞毒性が強く（相対増殖率は 15.2 および 11.5%）、4 時間処理した 1 回目の試験では陽性反応がみられなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。陽性対照群では 1 回目および 2 回目ともに突然変異コロニーの発現頻度が顕著に増加した。

以上の結果より、本剤は本試験条件下においてマウスリンホーマ細胞に対する突然変異誘発性はないものと判断された。

表 2. 1 回目の試験 (各プレートの値を示す)

S-9 mix	検体処理時間	薬物	設定濃度 (µg/mL)	突然変異発現頻度/10 ⁶ 個	相対浮遊細胞増殖率 ¹⁾ (%)	相対増殖率 ²⁾ (%)	生存率 ³⁾ (%)	プレート効率 ⁴⁾ (%)	
-	4	無処理対照	0	93	100.0	100.0	100.0	100.0	
				65	100.0	100.0	100.0	100.0	
		溶媒対照 ⁵⁾	0	82	100.0	100.0	100.0	100.0	
				64	100.0	100.0	100.0	100.0	
		検体	400	400	77	80.8	73.3	100.0	90.7
					126	117.0	94.5	106.4	80.8
			800	800	97	56.6	57.8	98.4	102.1
					61	81.4	78.3	101.5	96.2
			1600	1600	48	45.3	43.5	72.1	96.1
					99	48.1	37.6	75.7	78.2
		2400	2400	95	18.5	13.3	35.5	71.6	
				103	26.0	18.0	32.4	69.0	
		3200	3200	76	17.9	13.5	17.9	75.1	
75	19.5			16.8	13.0	86.4			
陽性対照 (MMS)	13	13	182	95.9	82.2	100.0	85.7		
			192	74.2	65.2	106.5	87.9		
+	4	無処理対照	0	114	100.0	100.0	100.0	100.0	
				105	100.0	100.0	100.0	100.0	
		溶媒対照 ⁵⁾	0	77	100.0	100.0	100.0	100.0	
				128	100.0	100.0	100.0	100.0	
		検体	400	400	115	93.5	66.3	123.1	70.9
					134	55.3	59.5	46.7	104.7
			800	800	224	46.6	30.4	112.4	65.2
					97	50.4	51.1	49.4	101.5
			1600	1600	105	58.6	49.0	29.5	83.7
					96	24.1	28.9	25.8	119.9
		2400	2400	113	26.4	16.4	22.6	62.1	
				154	15.5	13.6	14.6	87.8	
		3200	3200	127	11.1	8.6	11.4	77.5	
139	16.4			14.8	12.8	90.4			
陽性対照	溶媒対照 ⁶⁾	0	76	100.0	100.0	100.0	100.0		
			86	100.0	100.0	100.0	100.0		
(3-MC)	3	3	349	85.9	53.9	88.7	62.7		
			236	79.8	71.1	115.6	89.2		

- 1) 総浮遊細胞増殖率×100/陰性対照の総浮遊細胞増殖率
- 2) 相対浮遊細胞増殖率×発現期間後の相対播種効率/100
- 3) 検体処理後の生存率
- 4) 発現期間後の生存率
- 5) 脱イオン水
- 6) DMSO

表 3. 2 回目の試験 (各プレートの値を示す)

S-9 mix	検体処理時間	薬物	設定濃度 (µg/mL)	突然変異発現頻度/10 ⁶ 個	相対浮遊細胞増殖率 ¹⁾ (%)	相対増殖率 ²⁾ (%)	生存率 ³⁾ (%)	プレート効率 ⁴⁾ (%)
-	24	無処理対照	0	138	100.0	100.0	100.0	100.0
				140	100.0	100.0	100.0	100.0
		溶媒対照 ⁵⁾	0	139	100.0	100.0	100.0	100.0
				134	100.0	100.0	100.0	100.0
		検体	400	155	82.7	92.0	83.3	111.2
				131	94.1	60.2	87.4	64.0
			800	146	66.6	74.1	78.5	111.2
				125	64.7	39.9	71.6	61.7
			1600	187	48.8	42.0	84.5	86.2
				73	55.0	37.9	68.6	69.0
		2400	322	28.8	15.2	39.1	52.8	
			274	38.8	11.5	30.1	29.6	
		3200	816	21.2	2.1	0.0	9.7	
143	17.4		4.3	0.0	24.9			
陽性対照 (MMS)	13	755	63.5	27.1	11.0	42.8		
		726	60.5	23.5	2.4	38.8		
+	4	無処理対照	0	119	100.0	100.0	100.0	100.0
				194	100.0	100.0	100.0	100.0
		溶媒対照 ⁵⁾	0	95	100.0	100.0	100.0	100.0
				132	100.0	100.0	100.0	100.0
		検体	200	113	79.6	67.1	62.2	84.3
				218	73.8	60.4	67.5	81.8
			400	68	60.7	80.2	60.4	132.2
				88	65.6	98.1	62.0	149.7
			800	74	45.9	81.1	40.9	176.5
				166	73.9	84.7	42.3	114.6
		1600	143	26.1	16.2	32.3	62.0	
			94	44.8	42.0	37.2	93.8	
		2400	132	19.3	17.0	14.5	88.0	
175	17.5		16.4	8.7	93.8			
陽性対照	溶媒対照 ⁶⁾	0	43	100.0	100.0	100.0	100.0	
			117	100.0	100.0	100.0	100.0	
(3-MC)	3	474	81.7	63.1	53.7	77.2		
		298	65.8	67.7	69.0	103.0		

1) 総浮遊細胞増殖率×100/陰性対照の総浮遊細胞増殖率

2) 相対浮遊細胞増殖率×発現期間後の相対播種効率/100

3) 検体処理後の生存率

4) 発現期間後の生存率

5) 脱イオン水

6) DMSO

(資料 No.T-57)

14) のラットの骨髄細胞を用いた小核試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 2002 年

検体の純度：

供試動物： Wistar 系雄ラット (Alpk:APfSD)、開始時 6~7 週齢、体重；240~319 g、1 群 5 匹

試験方法： 検体を脱イオン水に溶解し、0、500、1000 および 2000mg/kg 用量を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。投与後 24 および 48 時間後に屠殺し、骨髄の塗抹標本を作製した。

陽性対照としてシクロホスファミド (CPA) 20mg/kg を経口投与し、24 時間後に屠殺した。

[用量設定根拠]

[結果の判定基準]

小核を有する多染性赤血球の発現率に統計学的に有意な増加が認められ、かつ背景データおよび溶媒対照群の 3 倍を上回る値である場合に、陽性と判定した。

試験項目： 各群雄 5 匹について、各動物につき、1000 個の多染性赤血球の小核頻度を検査した。

結果： 結果を次表に示す。

投与後 24 時間の観察において、1000 および 2000mg/kg 用量で小核を有する多染性赤血球の発現率の有意な増加が認められたが、個別別値は背景データの範囲内にあり、また、投与後 48 時間の観察では有意な増加がみられなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

一方、陽性対照として用いたシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球の発現率が明確に増加した。

以上の結果より、本試験条件下において、検体は小核を誘発せず染色体異常誘発性は陰性と判断される。

観察結果

処理時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	観察動物数	MNPCE ± SD (%)	PCE/(PCE+NCE) ± SD (%)	MNPCE ± SD(%) の背景データ
24	溶媒対照	0	雄	5	0.6 ± 0.65 [0 ~ 1.5] ^{a)}	43.4 ± 6.4	1.02 ± 0.79 [0.00 ~ 2.50] ^{a)}
	検体	500		5	0.8 ± 0.45 [0.5 ~ 1.5] ^{a)}	48.5 ± 10.6	
		1000		5	1.3 ± 0.76* [0.5 ~ 2.5] ^{a)}	37.4 ± 7.7	
		2000		5	1.0 ± 0.35* [0.5 ~ 1.5] ^{a)}	44.6 ± 6.9	
	CPA	20		5	38.8 ± 7.60** [27.5 ~ 48.5] ^{a)}	48.5 ± 7.0	24.67 ± 9.43 [8.25 ~ 37.00] ^{a)}
48	溶媒対照	0	5	1.0 ± 1.17 [0 ~ 2.5] ^{a)}	42.8 ± 3.9	1.37 ± 1.25 [0.00 ~ 4.00] ^{a)}	
	検体	2000	4 ^{b)}	0.25 ± 0.29 [0 ~ 0.5] ^{a)}	43.2 ± 5.5		

統計解析法：Student の t 検定 (*p<0.05、**p<0.01)

MNPCE：多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球数

PCE：多染性赤血球

NCE：正染性赤血球

a)：個別値の範囲を示す。

b)：1 匹を誤投与により切迫屠殺した。

3-1. 製剤 (5%水和剤)

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. F-1)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: 5%水和剤

試験動物: Crj: CD(SD)系ラット、7週齢、体重; 雄 198~226 g、雌 154~162 g、
1 群雌雄各5匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を蒸留水に溶解して、経口投与した。投与前に約16時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	発現例なし

中毒症状として、特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1990年

検体の純度： 5%水和剤

供試動物： Crj： CD-1 (ICR)系マウス、7週齢、
体重；雄28.2～31.3 g、雌21.0～22.8 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に16時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし

中毒症状として、特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.F-3)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度: 5%水和剤

供試動物: Crj: CD(SD)系ラット、7週齢、体重; 雄 253~273 g、雌 175~193 g、
1群雌雄各5匹

観察期間: 14日間観察

投与方法: 検体を蒸留水に溶解して、刈毛した背部皮膚に24時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。

死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	発現例なし

中毒症状として、特記すべき変化は認められなかった。また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼刺激性試験

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.F-4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1990年

検体の純度： 5%水和剤

供試動物： 日本白色種ウサギ、15週齢、体重2.75～3.02 kg、1群雌6 匹

観察期間： 3日間

投与方法： 検体 0.5 gを蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の左腹側部に適用し貼付した。
また、対照用のリント布を右腹側部に貼付した。
貼付4 時間後、リント布を除去し、付着した検体を蒸留水で拭き取った。

観察項目： 検体除去1、24、48 及び72時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、浮腫）の
有無等を観察し、59農蚕第4200号の評価方法に従って採点した。
また、一般状態も観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	パッチ除去後			
		1 時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0

注) 表の点数は6 匹の平均値である。

皮膚刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、フルジオキシニルの5%水和剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はない
ものと思われる。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.F-5)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1990年

検体の純度： 5%水和剤

供試動物： 日本白色種ウサギ、15週齢、体重2.87～3.31 kg、雌9 匹

観察期間： 3 日間

投与方法： 検体0.1 g を左眼に適用し、3匹は2～3分後に洗眼した。

観察・検査項目： 適用後1、24、48 及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

また、一般状態についても調べた。

結果： 観察した刺激性変化の祭典は以下の表のとおりである。

項目		最高 評点*	適用後時間				
			1 時間	24時間	48時間	72時間	
非 洗 眼 群	6 匹	角膜	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1.0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0.3	0	0	0
		合計	13	1.3	0	0	0
洗 眼 群	3 匹	角膜	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	1.0	0	0	0
		結膜浮腫	4	0	0	0	0
		合計	13	1.0	0	0	0

注) 表の点数は6 匹及び3 匹の平均値

* : 59農蚕第4200号の評価方法における最高値

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

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。
角膜の刺激性変化は、非洗眼群及び洗眼群ともに結膜の発赤が全例に適用後1時間に認められたが、これらの変化適用後24時間後には消失した。非洗眼群の結膜浮腫も24時間後に消失した。

以上の結果、フルジオキソニルの5%水和剤はウサギの結膜に対して刺激性変化を誘発したが、適用後24時間に消失し、眼に対する刺激性はないものと思われる。

(3) 皮膚感作性試験

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.F-6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：5%水和剤

供試動物：Albino Dunkin-Hartley 系雌モルモット、7週齢、開始時体重 330～411 g、
1群20匹（但し、陽性対照群は1群10匹）

観察期間：2日間

試験操作：〔Buehler 法〕

投与量設定根拠：

感作； 検体を蒸留水中に懸濁させ（50 w/v %）、その0.2 mlを直径約 2.5 cmのパッチに塗布し、剃毛した左側胴部に6時間閉塞貼付した。さらに同様の操作を7及び14日目に実施した。また、非感作群は無処置とした。

誘発； 最終感作の14日後、検体感作群及び非感作群に検体を蒸留水に懸濁させ（50 w/v %）、その0.2 mlをパッチに塗布して剃毛した右腹側部に6時間閉塞貼付した。貼付6時間後にパッチを除去し、蒸留水で適用部位を拭き取った。
なお、陽性対照としてDNCB処理群を設定した。

観察； 誘発の24及び48時間後に、皮膚反応の評価を行った。さらに一般状態の観察及び体重の測定も実施した。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群		動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点		陽性率 (%)
				24時間	48時間	
検体	感作群	20	0	0	0	0
	非感作群	20	0	0	0	0
陽性 対照	感作群	10	10	1.2	1.1	100
	非感作群	10	0	0	0	0

検体感作群及び非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。

一方、陽性対照試験群においては、全動物に明瞭な皮膚反応がみられた。

以上の結果から、フルジオキシニル5%水和剤はモルモットに対して皮膚感作性陰性であると判断する。

3-2. 製剤 (20%フロアブル)

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.F-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1994年

検体の純度： 20%フロアブル

供試動物： Slc：Wistar/ST系ラット、6週齢、体重；雄 167～213 g、雌 118～154 g、
1群雌雄各10匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を精製水に溶解して経口投与した。投与前に約18時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD50 (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後30分から発現 投与後2日に消失
死亡例の認められなかつた最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状としては、自発運動の低下、腹臥位が認められたが、2日目には回復した。また、投与後3時間から2日目にかけて青色に着色した尿及び糞が観察された。

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

体重変化には投与に関連した変化は認められなかった。

剖検の結果、投与群の雄2例に腺胃の点状出血がみとめられた。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. F-2)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1994年

検体の純度: 20%フロアブル

供試動物: Slc: ICR 系マウス、6 週齢、体重; 雄26.3~35.6 g、雌21.4~28.8 g、
1 群雌雄各10匹

観察期間: 14日間

投与方法: 検体を精製水に溶解して経口投与した。投与前に約18時間絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	投与後15分から発現 投与後1日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状としては、腹臥位が全例に認められ、少数例に喘ぎ呼吸、自発運低下が認められたが、投与後1日目には回復した。

体重変化では雄で3日目に体重減少がみられたが、その後は対照群と同様の値であった。雌では検体投与に関連した体重変化は認められなかった。剖検の結果、投与群雌雄の少数例に前胃の肥厚が観察された。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. F-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：20%フロアブル

供試動物：Slc：Wistar/ST系ラット、雄：5週齢、雌：7週齢、体重；雄 249～294 g、雌 195～247 g、1群雌雄各10匹

観察期間：14日間

投与方法：検体を刈毛した動物の背部皮膚に24時間塗布した。貼付除去後、微温水で洗浄した。

対照群には検体を除き、その他は処理群と同様の処理を行った。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を14日間観察し、投与前及び投与後3、7、10及び14日に体重を測定した。死亡及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：投与後7日に消失

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄：投与後1日から発現、投与後5日に消失 雌：投与後1日から発現、投与後7日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状及び体重変化には検体投与に起因した影響は認められなかった。雌雄に関係なく少数例の動物で検体投与部位の皮膚に軽微な発赤が1日目から2日目ま

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

でみられ、また、落屑が2日目から認められ7日目には消失した。
剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼刺激性試験

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. F-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1994年

検体の純度：20%フロアブル

供試動物： 日本白色種ウサギ（13～14週齢）、体重：2.54～2.87 kg、雄6匹

観察期間： 3 日間

投与方法： 検体 0.5 g を蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の左腹側部に適用し貼付した。

また、対照用のリント布を右腹側部に貼付した。

貼付4 時間後、リント布を除去し、付着した検体を蒸留水で拭き取った。

観察項目： 検体除去1、24、48 及び72時間後に適用部分の刺激性変化（紅斑、浮腫）の

有無等を観察し、59農蚕第4200号の評価方法に従って採点した。

また、一般状態も観察した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高値	パッチ除去後			
		1 時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	4	0.2	0.2	0.2	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.2	0.2	0.2	0

注) 表の点数は6 匹の平均値である

ごく軽度の紅斑が貼付除去後1 時間で認められたが、72時間後には消失した。一般症状及び体重変化に検体適用による影響は認められなかった。

以上の結果、フルジオキシニルの20%フロアブルはウサギの皮膚に刺激性変化を誘発したが、適用後72時間に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

2) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. F-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：20%フロアブル

供試動物：日本白色種ウサギ, 14~15週齢, 体重2.57~2.85 kg, 雄9匹

観察期間：3日間

投与方法：検体0.1 mlを9匹の動物の左眼に適用し、3匹は2分後に洗眼した。

観察項目：適用後1、24、48及び72時間後に、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、59農蚕第4200号の評価方法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	動物数	観察項目	最高値*	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群	6匹	角膜	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0.0	0.2	0	0
		結膜浮腫	4	1.0	0.5	0	0
		合計	13	1.0	0.7	0	0
洗眼群	3匹	角膜	4	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0
		結膜発赤	3	0.0	0.3	0	0
		結膜浮腫	4	1.0	0.3	0	0
		合計	13	1.0	0.6	0	0

注) 表の点数は6匹及び3匹の平均値

* : 59農蚕第4200号の評価方法における最高値

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

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。
非洗眼群及び洗眼群ともに適用後1時間に結膜の浮腫が全例に認められた。
24時間後では、結膜の発赤が少数例に、結膜の浮腫が非洗眼群で3例、洗眼群で1例認められたが48時間後には消失した。

以上の結果から、フルジオキソニル20%フロアブルはウサギの結膜に対して刺激性変化を誘発したが、適用後48時間に消失し、眼に対する刺激性はないものと思われる。

3) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. F-6)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1994年

検体の純度： 20%フロアブル

供試動物： Hartley系雄モルモット、4週齢、体重 333~416 g、
1 群15匹（但し、陽性対照群は1 群10匹）

観察期間： 2日間

試験操作： [Buehler 法]

投与量設定根拠；

感作； 検体を精製水中に5% (v/v)の濃度に懸濁させ、その0.5 mlを2.5×2.5のパッチに塗布し、剃毛した左側胴部に6 時間閉塞貼付した。さらに同様の操作を7 及び14日目に実施した。また、非感作群は無処置とした。

誘発； 最終感作の14日後、検体感作群及び非感作群に検体を精製水に懸濁させ5% (v/v) その0.5 mlをパッチに塗布して剃毛した右腹側部に6時間閉塞貼付した。貼付6時間後にパッチを除去し、蒸留水で適用部位を拭き取った。なお、陽性対照としてDNCB処理群を設定した。

観察； 誘発の24及び48時間後に、皮膚反応の評価を行った。
さらに一般状態の観察及び体重の測定も実施した。

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

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群		動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点				陽性率 (%)
				紅斑		浮腫		
				24時間	48時間	24時間	48時間	
検体	感作群	15	0	0	0	0	0	0
	非感作群	15	0	0	0	0	0	0
陽性 対照	感作群	10	10	1.8	0.9	1.3	0.6	100
	非感作群	10	0	0	0	0	0	0

検体感作群及び非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

一方、陽性対照試験群においては、全動物に明瞭な皮膚反応がみられた。

以上の結果から、フルジオキソニル20%フロアブルの皮膚感作性は陰性であると判断する。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁				
	吸収、分布、代謝及び排泄	ラット	標識フルジオキソニルを約0.5及び100mg/kgの割合で1回強制経口投与または非標識化合物を0.5mg/kgの割合で14日間連続強制投与後に標識化合物を1回強制投与	(1990)					
M-1 (GLP)	[試験結果の概要]								
	血中濃度 : T_{max} は0.5mg/kg・単回投与群(雌)で0.5時間(0.0302 ppm)であった。 $T_{\text{max}/2}$ は0.5mg/kg・単回投与群(雌)で9時間であった。								
	胆汁排泄 : 0~48時間の排泄率は100mg/kgにおいて胆汁では約67%、尿では約10%、糞で約14%であった。吸収率は約77%と推定された。								
	糞尿排泄 : 0~168時間の排泄率(%)は以下の通りであった。								
			<u>0.5mg/kg単回投与</u>		<u>0.5mg/kg(14日間連続投与)</u>		<u>100mg/kg単回投与</u>		
			<u>雄</u>	<u>雌</u>	<u>雄</u>	<u>雌</u>	<u>雄</u>	<u>雌</u>	
	(投与後24時間)								
			尿	15.59	15.92	12.91	14.05	15.80	17.63
			糞	75.13	64.21	77.09	74.22	69.02	58.73
			合計	90.72	80.13	90.00	88.27	84.82	76.36
(投与後168時間)									
		尿	16.23	16.93	13.35	14.60	16.84	19.54	
		糞	81.17	79.09	82.77	81.51	77.56	77.56	
		合計	97.40	96.02	96.12	96.11	94.40	97.10	
組織分布 : ・0.5mg/kg単回投与群の雌の T_{max} 時点(0.5時間)で肝、腎、血漿及び肺を除き0.05ppm以下で、 $T_{\text{max}/2}$ (9時間)で肝、腎、血液、血漿を除き0.01ppm以下であった。 投与後7日では肝、腎、血液及び肺を除き定量限界以下もしくは検出限界以下であった。消失半減期は、第一相で約2~5時間、第二相(肝、腎、血液及び肺)で約30~60時間であった。 ・投与後7日の0.5mg/kg単回投与群の雄では肝、腎、血液及び肺を除き定量限界以下もしくは検出限界以下であった。前投与群(14日間、0.5mg/kg)は単回投与と同様の分布を示した。また100mg/kg単回投与群では投与後7日に全組織で放射能が検出されたが雌の腎を除き1ppm以下であった。									
代謝物パターン : ・尿中に 種のフラクションが認められた。 ・糞中に 種のフラクションが認められた。 ・胆汁中に 種のフラクションが認められた。									

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁																												
M-2 (GLP)	吸収及び分布	ラット	標識フルジオキソニルを約0.5及び100 mg/kgの割合で1回強制経口投与	(1995)	m-23																												
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>血中濃度 :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">0.5mg/kg</th> <th colspan="2">100mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>T_{max}[h]</td> <td>0.25</td> <td>0.25</td> <td>8</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>C_{max}[ppm]</td> <td>0.0652</td> <td>0.0268</td> <td>4.5</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>t_{1/2}[h]</td> <td>1</td> <td>12</td> <td>14.5</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>AUC(0-48時間) [µg·h/g]</td> <td>0.4069</td> <td>0.3681</td> <td>65.1</td> <td>55.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>組織分布 : 0.5 mg/kg群のT_{max}時点で雌雄の肝、腎、肺及び血漿並びに雌の血液及び心を除き0.1 ppm以下であった。100 mg/kg群のT_{max}時点で肝(雄: 11.5ppm, 雌: 12.8ppm)、腎(雄: 9.5ppm, 雌: 10.3ppm) および腹部脂肪(雄: 2.7ppm, 雌: 7.3ppm) で比較的多く残留していた他は少なかった。0.5 mg/kg, 100 mg/kgとも経時的に二相性を示し減少し、0.5 mg/kg群では投与後2日以内に肝及び腎を除き検出限界に達した。</p>						0.5mg/kg		100mg/kg		雄	雌	雄	雌	T _{max} [h]	0.25	0.25	8	4	C _{max} [ppm]	0.0652	0.0268	4.5	3.2	t _{1/2} [h]	1	12	14.5	13	AUC(0-48時間) [µg·h/g]	0.4069	0.3681	65.1
	0.5mg/kg		100mg/kg																														
	雄	雌	雄	雌																													
T _{max} [h]	0.25	0.25	8	4																													
C _{max} [ppm]	0.0652	0.0268	4.5	3.2																													
t _{1/2} [h]	1	12	14.5	13																													
AUC(0-48時間) [µg·h/g]	0.4069	0.3681	65.1	55.7																													
M-3 (GLP)	代謝物の同定	ラット	資料No.M-1の100 mg/kg 1回強制経口投与群の雌ラットから得た尿及び胆汁を使用	(1992)	m-32																												
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> 代謝物として が認められた。 主要代謝経路は以下のように想定された。 																																
M-4 (GLP)	代謝物の同定 (青色物質の経時変化及び同定)	ラット	資料No.T-14の慢性毒性/発がん性試験の1000 ppm、3000 ppm投与の衛星群から選んだ動物から尿を採取 資料No.T-14の慢性毒性/発がん性試験の3000 ppm投与の衛星群から選んだ動物に約10~16 mg/kg単回強制経口投与した後、24時間尿を採取	(1994)	m-36																												
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> 着色の程度は用量に依存し、性差も認められた。着色物質の排泄は投与開始後3ヶ月で安定状態に達した。 																																

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁
M-5 (GLP)	分布 (温室試験)	イネ	標識フルジオキシニル267ppm溶液に種子を浸漬処理	(1991)	m-40
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収穫時(処理後152日)の茎葉および穀粒における残留放射能は検出限界(0.002 ppm)以下、また籾殻で0.002 ppmでありきわめて低かった。 ・土壌中の残留放射能は播種直後0.001 ppm以下であったが、収穫時には0.005 ppmとやや増加し、種子から土壌中へ徐々に浸出することが、想定された。 				
M-6 (GLP)	吸収、分布及び分解 1. 温室試験 2. 圃場試験 3. 温室試験	小麦	1. 温室試験: 標識フルジオキシニル15 g a.i./haを種子に粉衣処理 2. 圃場試験: 標識フルジオキシニル15 g a.i./haを種子に粉衣処理 3. 温室試験: 標識フルジオキシニル(2 μL、160 μg)を茎内に注入	(1991)	m-42
	<p>[試験結果の概要]</p> <p>1. 温室試験(処理後11~53日)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処理放射能の75~83%は土壌中に認められ、その63~87%が未変化の親化合物であった。 ・植物体の総残留放射能は、根部で1.383~8.643ppm、茎葉部で0.056~0.365ppmであった。非抽出放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。 <p>2. 圃場試験(処理後48~106日)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収穫時の残留放射能は、茎葉で0.015ppm、籾殻で0.005ppm、穀粒で0.003ppmであった。採取した植物試料では、総放射能残留レベルが0.023ppmと極めて低かった。 ・収穫時の土壌残留放射能は大部分(90%)が、土壌上層部(0~5cm)から放出された。茎葉での親化合物を除く、主要代謝物フラクションは であるが、茎葉中総残留放射能の %以下であった。 <p>3. 温室試験(処理後69日)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・処理後69日後における残留放射能は茎葉で75.494ppm、籾殻で8.812ppm、穀粒で0.463ppmであった。 ・総残留放射能の53.8%未変化の親化合物が占めていた。 				
M-7 (GLP)	代謝物の同定	小麦	標識フルジオキシニル(2 μL、160 μg)を茎内に注入。	(1993)	m-48
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収穫時の穀粒に、未変化親化合物が35.5%認められた。なお、代謝物 は少量 認められた。 ・主要代謝経路は以下のように想定された。 				

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁
M-8 (GLP)	吸収、分布及び分解	ブドウ	標識フルジオキサニル500 g a.i./haを 3週間間隔で3回散布	(1991)	m-52
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収穫時 (3回目処理後35日) の残留放射能は、葉で5.243ppm、果実全体で2.793ppmであった。 ・収穫時の土壌中の残留放射能は、親化合物を含め0～5cm層で0.796ppm、5～10層で0.090ppm、10～20cm層で0.020ppmであった。 ・未変化の親化合物は、果実全体で70.3%、葉で69.1%、土壌で53.8～68.4%を示した。 ・ワインに加工した時のワイン中の総残留放射能は0.432ppmで、その中に未変化の親化合物が78.7%を占めていた。 				
M-9 (GLP)	代謝物の同定	ブドウ	標識フルジオキサニル500 g a.i./haを 3週間間隔で3回散布	(1993)	m-60
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収穫時の果実中に代謝物 が少量認められた (いずれも総残留放射能の %以下) ・主要代謝経路は以下のように想定された。 				
M-10 (GLP)	分布及び分解	トマト	標識フルジオキサニル750 g a.i./haを 2週間間隔で3回散布	(1992)	m-63
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・収穫時 (1回目処理後69日) の残留放射能は果実で0.279 ppm、葉で7.059 ppmであった。 ・収穫時の果実中に代謝物 が認められた。未変化の親化合物は約0.22 ppmで73.2%を占めていた。 				

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-11 (GLP)	分布及び分解	たまねぎ	標識フルジオキサニルを1,116 g a.i./ha (標準量) 及び5,580 g a.i./ha (5倍量) の散布量で2回に分けて散布した。2回目散布の7日、14日及び28日後に試料を採取	(1999)	m-67
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> フルジオキサニル[A]は標準量散布後7、14及び28日後に38.4%、36.6%及び12.0%、5倍量散布後の各期で54.8%、47.7%及び31.9%であった。高濃度散布区では親化合物の分解はやや遅かった。 親化合物以外に が認められた。 				
M-22 (GLP)	代謝	もも	環標識フルジオキサニル340 g a.i./エーカー (1倍量) を3回に分けて、その10倍量を1回、あるいは10倍量を2回散布	(1999)	m-70
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> 残留放射能 1倍量散布：成熟果実で0.083 ppm、成熟葉で3.515 ppm (PHI=28日)。 10倍量1回散布：成熟果実で0.977 ppm、成熟葉で45.802 ppm (PHI=28日 PHI)。 10倍量2回散布：成熟果実で0.255 ppm、成熟葉中で37.708 ppm (PHI=114日)。 収穫時の果実中にフルジオキサニル[A]の他、 が認められた。 主要代謝経路 				

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁
M-23 (GLP)	分布	だいず	環標識フルジオキソニル0.05mg a.i./g種子を種子処理	(1998)	m-83
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 茎葉で0.096 ppm (播種後28日)、乾燥後の茎葉で0.041 ppm (播種後38日)、乾燥子実で0.015ppm (播種後133日)。 ・ 全ての試料でフルジオキソニル[A]は検出されなかった。抽出液中に検出された放射性成分の多くは確認が不可能であった。 				
M-24 (GLP)	分布	ばれいしょ	環標識フルジオキソニル58.5mg を含む試験溶液を平均重量52gの塊茎46個に 処理	(1993)	m-88
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 植付け40日後：塊茎(種)の皮に3.454ppm、皮を除いた塊茎に0.024ppm 植付け 71 日後：新生塊茎中に 0.006ppm 収穫時 (植付け 95 日後)：新生塊茎の皮に 0.031ppm、皮を除いた塊茎に 0.004ppm ・ 新生塊茎の皮の残留放射能は 44.4%TRR がフルジオキソニル[A]であり、その他はいずれも %TRR 未満の であった。皮を除いた塊茎中の放射能濃度は低く、分析できなかった。 				
MR-01 (GLP)	代謝	レタス	環標識フルジオキソニル396.2mg (通常量) 及び3倍量を苗の植付け9日後、初回 散布の9日及び20日後の3回散布	(2000)	m-92
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 残留放射能 通常量散布：3 回処理 1 時間後で 5.334ppm、6 日後で 1.309ppm、13 日後で 0.638ppm 3 倍量散布：3 回処理 1 時間後で 19.376ppm、6 日後で 5.763 ppm、13 日後で 2.001ppm ・ 代謝分解物 フルジオキソニル[A]の他に代謝物 が認められた。 ・ 主要代謝経路 				

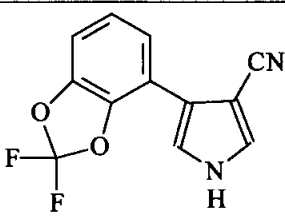
資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁																						
M-12 (GLP)	代謝分解 (好気土壌)	土壌 (シルト壤土)	標識フルジオキシニル 乾土200gに最終濃度0.2、0.4、0.8 ppmとなるように処理。20℃でインキュベーション	(1994)	m-98																						
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・シルト土壌中での半減期は0.2 ppm、0.4 ppm、0.8 ppm処理で、それぞれ143日、220日、183日であった。 ・抽出物のうち、単一画分の最大値は処理量の % (0.2 ppm処理)、 % (0.4 ppm処理)、 % (0.8 ppm処理) であった。 ・CO₂以外の揮発性放射能は、認められなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>0.2 ppm</th> <th>0.4 ppm</th> <th>0.8 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>半減期</td> <td>143日</td> <td>220日</td> <td>183日</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">363日後</td> <td>CO₂ (%)</td> <td>44.9</td> <td>32.4</td> <td>38.6</td> </tr> <tr> <td>親化合物 (%)</td> <td>29.0</td> <td>41.6</td> <td>31.2</td> </tr> <tr> <td>非抽出物 (%)</td> <td>26.5</td> <td>24.7</td> <td>26.3</td> </tr> </tbody> </table>							0.2 ppm	0.4 ppm	0.8 ppm		半減期	143日	220日	183日	363日後	CO ₂ (%)	44.9	32.4	38.6	親化合物 (%)	29.0	41.6	31.2	非抽出物 (%)	26.5	24.7
		0.2 ppm	0.4 ppm	0.8 ppm																							
	半減期	143日	220日	183日																							
363日後	CO ₂ (%)	44.9	32.4	38.6																							
	親化合物 (%)	29.0	41.6	31.2																							
	非抽出物 (%)	26.5	24.7	26.3																							
M-13 (GLP)	代謝分解 (好気土壌)	土壌 (砂壤土)	標識フルジオキシニル 乾土675 gに最終濃度0.2 ppmとなるように処理、20℃/30℃でインキュベーション	(1992)	m-102																						
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・砂壤土中での半減期は20℃、30℃温度下で、それぞれ151日、79日であった。 ・抽出物のうち単一画分の最大値は処理量の % (20℃温度下)、 % (30℃温度下) であった。 ・CO₂以外の揮発性放射能は認められなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>20℃</th> <th>30℃</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>半減期</td> <td>151日</td> <td>79日</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">84日後</td> <td>CO₂ (%)</td> <td>11.1</td> <td>16.1</td> </tr> <tr> <td>親化合物 (%)</td> <td>65.4</td> <td>46.6</td> </tr> <tr> <td>非抽出物 (%)</td> <td>18.0</td> <td>28.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>・30℃温度下では、20℃温度下より分解が早まることが確認された。</p>							20℃	30℃		半減期	151日	79日	84日後	CO ₂ (%)	11.1	16.1	親化合物 (%)	65.4	46.6	非抽出物 (%)	18.0	28.6				
		20℃	30℃																								
	半減期	151日	79日																								
84日後	CO ₂ (%)	11.1	16.1																								
	親化合物 (%)	65.4	46.6																								
	非抽出物 (%)	18.0	28.6																								

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験機関 (報告年)	記載頁																											
M-14 (GLP)	代謝分解 (好気、好気/嫌気土壌)	土壌 (砂壤土)	標識フルジオキサニル 乾土200 gに最終濃度0.2 ppmとなるように 処理、20℃でインキュベーション	(1994)	m-105																											
	<p>[試験結果の概要]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・砂壤土中での半減期は好気条件下で313日であった。 ・抽出物のうち単一画分の最大値は、処理量の % (好気) であった。 ・CO₂以外の揮発性放射能は認められなかった。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>好気</th> <th>好気/嫌気</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>半減期</td> <td>313日</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">90日後</td> <td>CO₂ (%)</td> <td>8.4</td> <td>2.9</td> </tr> <tr> <td>親化合物 (%)</td> <td>77.0</td> <td>84.8</td> </tr> <tr> <td>非抽出物 (%)</td> <td>13.4</td> <td>11.9</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">364日後</td> <td>CO₂ (%)</td> <td>25.7</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>親化合物 (%)</td> <td>46.0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>非抽出物 (%)</td> <td>25.8</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・好気条件と比較した場合、嫌気条件では親化合物の分解がやや遅くなる事が確認された。 ・本化合物は本土壌中において徐々に分解され、一部CO₂として放出された。 							好気	好気/嫌気		半減期	313日	—	90日後	CO ₂ (%)	8.4	2.9	親化合物 (%)	77.0	84.8	非抽出物 (%)	13.4	11.9	364日後	CO ₂ (%)	25.7	—	親化合物 (%)	46.0	—	非抽出物 (%)	25.8
		好気	好気/嫌気																													
	半減期	313日	—																													
90日後	CO ₂ (%)	8.4	2.9																													
	親化合物 (%)	77.0	84.8																													
	非抽出物 (%)	13.4	11.9																													
364日後	CO ₂ (%)	25.7	—																													
	親化合物 (%)	46.0	—																													
	非抽出物 (%)	25.8	—																													

資料 No.	試験の種類	試験条件など	結果	試験場所 (報告年)	頁
M-15 (PC-12)	土壌吸着性試験	水田土壌 ・植調古川：軽埴土 ・植防宮崎：砂埴土 畑地土壌 ・愛知農試：砂質埴壤土 ・植調熊本：シルト質埴壤土	[結果] 吸着平衡定数K = 100.26, 21.93, 26.64, 475.19 有機炭素吸着係数 K_{oc} = 2975, 1471, 3506, 3681	(1991)	m-108
M-16 (PC-13) (GLP)	加水分解性試験	試験温度：25℃ 試験濃度：約1mg/l 試験期間：30 日間	[結果] 推定半減期 (25℃) pH 5 >30日 pH 7 >30日 pH 9 >30日	(1991)	m-110
M-17 (PC-14)	水中光分解試験	光源：キセノンランプ 照度：50W/m ² (300~400nm) 950W/m ² (300~800nm) 試験濃度：1mg/l 試験温度：25℃ 試験期間：168時間	[結果] 推定半減期 (25℃) 滅菌蒸留水 射光区 69時間 対照区 >500時間 自然水 射光区 39時間 対照区 >500時間	(1993)	m-112
M-18 (PC-15) (GLP)	水中光分解試験	光源：キセノンランプ 照度：18.93W/m ² (290~400nm) 試験温度： 照射区24.4 ~25.5℃ 対照区 24.5~26.0℃ 照射期間：30日間連続	[結果] 推定半減期 pH7 緩衝液 照射区： 3.51 日 対照区： >30 日 フルジオキソニル[A]の他 に代謝物として が認められた。	(1994)	m-114
M-19 (PC-16) (GLP)	水中光分解試験	光源：キセノンランプ 照度：140.44W/m ² (300-400nm) 試験温度：25±1℃ 照射期間：7日間連続	[結果] 推定半減期 pH7 緩衝液 照射区： 1.99 日 対照区： >7 日 フルジオキソニル[A]の他 に代謝物として が認められた。	(1994)	m-117
M-20 (PC-17) (GLP)	水中光分解試験	光源：キセノンランプ 照度：29.05 W/m ² (300 ~ 400nm) 試験温度：照射区 24.4℃ 対照区 25.2℃ 照射期間：22日間連続	[結果] 推定半減期 自然水 照射区： 0.705 日 対照区： 196.8 日 フルジオキソニル[A]の他 に代謝物として が認められた。	(2003)	m-119
M-21 (PC-18) (GLP)	生物濃縮性試験	供試生物：ブルーギル 10µg当量/Lで28日間連続して 暴露し、その後14日間未処理の 水で放射能の消失を測定した。	[結果] 生物濃縮係数(測定値) 可食部 58 非可食部 741 全体 366	(1994)	m-122

<代謝分解物一覧表>

(親)：親化合物、 (動)：動物代謝物、 (植)：植物代謝物、 (土)：土壌代謝物、
 (加)：加水分解物、 (光)：水中光分解物、 (畜)：家畜動物代謝物

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	備考
[A]	フルジオキソニ ル CGA173506	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニ トリル		(親)

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

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	備考

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

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	備考

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

記号	名称 (略称)	化学名	構造式	備考