

4) マウスを用いた発がん性試験

(資料No.T-26)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Tif：MAGf (SPF) 系マウス MAG と NIH の交雑種

1群雌雄各 60 匹 (1群雌雄各 10 匹は血液学的検査用) 開始時 5~6 週齢

投与開始 1 週間前の体重 (雄；25.61~30.90g 雌；22.02~27.19g)

試験期間：18 か月間投与 (1990年2月19日~1991年8月27日)

投与方法：検体を 0、2、20、200 および 400ppm の濃度で飼料中に混入し、18 か月間にわたり随時摂食させた。検体混入飼料は 4 週間に 1 回調製した。

試験項目および結果：

死亡率；400ppm 群では投与 9 週時までに雄 5 匹、雌 29 匹の死亡がみられたため、残りの生存動物を 9 および 10 週時に屠殺した。

[申請者注]死亡または屠殺の原因は、400ppm がマウスの耐量を上回る用量であるためと考えられた。

200ppm 群雌雄で高い死亡率がみられたが、2 および 20ppm 群では対照群と同等であった。最終屠殺時の生存動物数を表 1 に示す。

表 1. 生存率

	雄		雌	
	生存数	%	生存数	%
対照群	44(38)	73(76)	49(41)	82(82)
2ppm	45(37)	75(74)	47(41)	78(82)
20ppm	47(42)	78(84)	52(44)	87(88)
200ppm	37(32)	62(64)	27(24)	45(48)
400ppm	0	0	0	0

()は血液学的検査用動物を除く

一般症状；一般症状を毎日、死亡は1日2回観察した。

200 および 400ppm 群雌雄で試験 7 週以降に強直性/間代性痙攣がみられた。痙攣は 30 秒以内の短時間であり、前肢パドリング、非協調運動、ジャンプおよび挙尾であった。400ppm 群では、試験 9～10 週に全例を屠殺したため、それ以前に痙攣がみられた動物数は雄 13 例、雌 6 例であった。200ppm 群では痙攣の発生頻度は試験 11 週以降に多く、合計で雄 40 例、雌 19 例にみられた。痙攣の発現状況を表 2-A および 2-B に示す。

表 2-A. 痙攣がみられた雄動物数（初めて痙攣がみられた時期を示す）

投与量	対照			2ppm			20ppm			200ppm			400ppm ^{a)}			
	検体摂取量	-			0.222mg/kg/day			2.25 mg/kg/day			22.6 mg/kg/day			62.9 mg/kg/day		
痙攣発現回数	1	2～3	>4	1	2～3	>4	1	2～3	>4	1	2～3	>4	1	2～3	>4	
発現時期	0～10 週												6	7		
	11～52 週									4	6	1				
	53～78 週	3		1	4	2		2	5		6	13	10			
	0～78 週	3		1	4	2		2	5		10	19	11*	6	7	
	合計	4			6			7			40			13		
	1 匹当りの平均痙攣発現回数	2			1.5			1.9			3.3			1.7		

^{a)}：全例を試験 9 および 10 週に切迫屠殺した。

*：最も多かったのは 9 回（1 例）。

表 2-B. 痙攣がみられた雌動物数（初めて痙攣がみられた時期を示す）

投与量	対照			2ppm			20ppm			200ppm			400ppm ^{a)}			
	検体摂取量	-			0.217mg/kg/day			2.21 mg/kg/day			22.0 mg/kg/day			61.2 mg/kg/day		
痙攣発現回数	1	2～3	>4	1	2～3	>4	1	2～3	>4	1	2～3	>4	1	2～3	>4	
発現時期	0～10 週									1			2	4		
	11～52 週				1					2						
	53～78 週				3	1		1			10	6				
	0～78 週				4	1		1			13	6		2	4	
	合計	0			5			1			19			6		
	1 匹当りの平均痙攣発現回数	0			1.4			1.0			1.4			1.8		

^{a)}：全例を試験 9 および 10 週に切迫屠殺した。

体重変化；最初の3か月は週1回、その後は月1回体重を測定した。

400ppm 群雌では、6週時から途中屠殺（9週）まで体重増加抑制がみられた（ $p < 0.01$ ）。200ppm 群雌では、投与後1年までは対照群と同等であったが、その後試験終了まで僅かに低下した。

摂餌量および摂餌効率；最初の3か月は週1回、その後は月1回摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。

群雄では対照群と同等であったが、雌では低下した。2、20 および 200ppm 群の摂餌量には検体投与に関連した影響はみられなかった。

摂餌効率については、400ppm 群雌で軽度に低値を示した以外、他の群では対照群と同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表3の通りであった。

表3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		2	20	200	400
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.222	2.25	22.6	62.9
	雌	0.217	2.12	22.0	61.2

400ppm 群は9週時までの値を示す。

血液学的検査；投与後53および78週時に各群雌雄各10匹を対象とし、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、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数

表4に統計学的有意差の認められた項目を示す。

血液学的検査値に検体投与による影響はみられなかった。

78週時の検査で、200ppm 群の雌雄各1匹に白血球数の高値がみられ、リンパ性白血病と診断された。しかし、本系統のマウスでは、リンパ性白血病は自然発生することが知られていることから、投与の影響ではないと考えられた。

表 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄*			雌*		
	投与量(ppm)	2	20	200	2	20	200
53 週	杆状核好中球		29 ↓	14 ↓			
	リンパ球		71 ↓				
78 週	MCV		115 ↑				
	好酸球	56 ↓	33 ↓ -				

↑ ↓ : p<0.05 (Lepage の検定)、 - : p<0.01 (Joncheere の検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

* : 400ppm 投与群は雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象とし、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

体重 (放血後)、脳、肝、腎、副腎、精巣、卵巣

対照群との間に統計学的有意差の認められた項目は、2ppm 群雄の脳重量 (103%) および 200ppm 群雌の副腎の対体重比 (122%) のみであった。

200ppm 群雌では、副腎重量 (平均 20.70mg) および対体重比 (平均 0.484) が、対照群 (平均重量 18.25mg、平均対体重比 0.397) の値より高かったが、背景データ (78 週時の副腎重量 : 7.90~41.70mg、対体重比 : 0.326~0.538) の範囲内の値であった。また、病理組織学的にも異常は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡および試験終了時の全生存動物について剖検を実施した。

2 および 200ppm 群雄で肺結節が多くみられた (表 5)。20ppm 群雄では対照群と同等の発生数であった。また、200ppm 群雄では多発性肺結節の発生数の増加がみられた。肺の腫瘍もみられたが、対照群との間に差はみられなかった。

その他の肉眼的所見は対照群と同等の発生数であった。

表 5. 雄における肺の腫瘍および結節

投 与 量 (ppm)	0	2	20	200
検査動物数	60	60	60	60
腫 瘍	6	5	7	4
結 節	2	10	2	11
合 計	8	15	9	15
多発性結節のみられた動物数	1	2	1	6

* : 400ppm 投与群は雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について標本作製し、鏡検した。

皮膚、乳腺域、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節を含む）、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺（両側）、肝、胆のう、脾、食道、腎、小腸、大腸、腎（両側）、膀胱、前立腺、精のう、精巣（両側）、精巣上体（両側）、子宮、膈、卵巣（両側）、下垂体、副腎（両側）、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼（両側、視神経を含む）、眼窩腺（両側）、眼窩外涙腺（両側）、肉眼的異常部位

<非腫瘍性病変>

主要な非腫瘍性病変を表9に示す。

肝；200ppm 群雌雄で脂肪変性の増加がみられ（表6）、その程度はほとんどが中等度～重度であった。

同群雌では、門脈周囲あるいは小葉中心部にび漫性に軽度の壊死の増加がみられた。9～10週までに死亡又は途中屠殺した400ppm 群雌雄にも高頻度に肝の脂肪変性がみられた。

表6. 肝の脂肪変性

性別	雄					雌				
	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
投与量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
途中死亡	12	13	9	20	37	6	4	9	29**	52**
最終屠殺	30	28	29	33	0	40	35	41	27	0
全動物	42	41	38	53***++	37	46	39	46	56***++	52

++ : p < 0.01 (Petoの検定) ** : p < 0.01 (Fisherの検定)

a : 雌雄とも9～10週時に全動物を屠殺した。

前立腺；200ppm 群雄では炎症性病変の増加がみられたが、主に慢性炎症であった。

また、慢性炎症を認めた2例に、腺組織の嚢胞状拡張がみられた。

表 7. 前立腺組織の炎症性病変

投与量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a
検査動物数	60	60	60	60	60
炎症	3	3	1	7	1
慢性炎症	1	0	0	3+	0
慢性化膿性炎症	2	0	1	1	0
線維化を伴う炎症	0	3	0	3	1
細胞浸潤	0	3	3	3	0
炎症細胞	0	1	2	0	0
リンパ球浸潤	0	2	1	1	0
リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	2+	0
炎症性病変の総数	3	6	4	10+	2
嚢胞状拡張 (腺組織)	0	0	0	2+	0

+ : p < 0.05 (Peto の検定)

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

脾 ; 200ppm 群雌雄で、軽度~中程度のヘモジデリン沈着がみられた。しかし、最終屠殺時の動物には有意な増加がみられず、血液学的検査でも退行性変性の増加を示唆する所見も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。

肺 ; 200ppm 群雌で肺のうっ血がみられた。しかし、この所見は死亡動物で有意な増加を示したものであり投与の影響とは考えられなかった。

その他、200ppm 群雌で腎のリンパ球・組織球浸潤、甲状腺の慢性壊死性炎症がみられたが、発生数も少なく投与の影響とは考えられなかった。

本試験では、その他にも種々の変化が認められたが、いずれも投与の影響を示唆するものではなかった。

<腫瘍性病変>

腫瘍性病変の発生数を表 10 に示す。

200ppm 群雄で肺腺腫の増加がみられた (表 8) が、腺腫の大多数は最終屠殺時にみられたものであり、発生時期の早期化はみられていない。また、腺癌については対照群と投与群との間に差は認められなかった。背景データと比較した場合、本試験では対照群を含む各群の肺腺腫の発現頻度が高かった。さらに雄の腺腫あるいは腺癌の発生数に用量相関性がみとめられず、肺胞の上皮過形成も認められなかった。

一方、雌では、肺腫瘍の発生頻度あるいは発生時期に差はみられなかった。これらのことを考慮して雄の 200ppm 群で認められた肺腺腫の増加は投与に起因するものではないと考えられた。

その他に認められた腫瘍の発生は対照群と投与群との間に差異はなく、本系統のマウスで一般的に認められる変化であり投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 8. 肺腫瘍

性 別	雄						雌					
	投与量(ppm)	0	2	20	200	400a	背景データ	0	2	20	200	400 a
検査動物数	60	60	60	60	60	60	(n=180)	60	60	60	60	60
腺腫												
途中死亡	2	4	1	2	0	5~11 (8.33~ 18.33%)	1	0	0	3	0	
最終屠殺	10	15	3*	17*	0		7	5	8	4	0	
全動物	12	19	4*	19++	0		8	5	8	7	0	
腺癌												
途中死亡	1	1	3	2	0	2~4 (3.33~ 6.67%)	1	2	0	0	0	
最終屠殺	2	0	2	1	0		2	1	0	0	0	
全動物	3	1	5	3	0		3	3	0	0	0	

++ : p<0.01 (Peto の検定)、* p<0.05 (Fisher の検定)

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

以上の結果より、本剤の 18 か月飼料混入投与による発癌性試験の影響として、400ppm 群では、死亡例が多く (9 週時までには雄 5 例、雌 29 例)、10 週時までには全動物を屠殺した。200ppm 群でも対照群と比較して死亡率が高かった。200 および 400ppm 群で強直性/間代性痙攣が認められた。200ppm 群で肝の脂肪変性の発生頻度に増加がみられ、雌では壊死性変化をともなっていた。

400ppm 群の死亡・屠殺動物でも、肝の脂肪変性が認められた。また 200ppm 群雄で、前立腺の炎症性変化がみられた。

これらのことから、無毒性量および無影響量は、20ppm (雄 : 2.25mg/kg/day、雌 : 2.12mg/kg/day) と判断された。また発癌性はないものと考えられた。

表 9. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
	検査動物数		16	15	13	23	60	11	13	8	33	60
途中死亡	脾	ヘモジデリン沈着	3	3	1	10	5	3	5	3	17	30
		髄外造血	3	4	6	1	19	4	5	1	8	15
途中死亡	腸間膜リンパ節	慢性反応性過形成	6	3	1	0	2	1	0	0	3	2
		肺	うっ血	0	4*	4*	4	4	0	2	0	18**
途中死亡	肺	リンパ球増生	0	1	0	1	2	0	0	0	0	1
		肺胞の浮腫	2	2	3	2	0	2	4	0	1	0
途中死亡	肺	肺胞の上皮化	0	0	0	2	0	0	0	0	3	0
		肝	リンパ球・組織球浸潤	0	1	2	2	0	0	2	0	3
途中死亡	肝	脂肪変性	12	13	9	20	37	6	4	9	29**	52**
		壊死	3	0	0	0	0	1	0	1	9	10
途中死亡	肝	肝細胞壊死	0	1	1	1	1	0	0	0	3	6
		肝細胞肥大	1	0	0	1	7	0	0	0	0	0
途中死亡	胃	粘膜過形成	1	0	4	1	0	0	0	0	0	0
	腎	のう胞	1	1	0	0	0	2	0	0	1	0
腎		リンパ球・組織球浸潤	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎	慢性腎症	2	0	1	0	0	3	5	0	2	1
腎		糸球体硬化症	2	0	1	0	0	0	0	2	0	0
	腎	慢性尿管炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎		腎盂の拡張	5	8	5	10	0	1	0	0	0	0
	膀胱	リンパ球増生	1	0	1	2	0	0	0	0	5	0
尿道球腺	のう胞状拡張	2	2	2	2	0	—	—	—	—	—	
前立腺	前立腺	慢性炎症	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
		慢性化膿性炎症	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
前立腺	前立腺	線維化を伴う炎症	2	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—
精のう	精のう	拡張	7	8	8	14	0	—	—	—	—	—
		コレステロール肉芽腫	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
精のう	精のう	線維化を伴う炎症	8	7	8	7	0	—	—	—	—	

a: 雌雄とも9~10週時に全動物を屠殺した。

表9. 非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		36	39	31	32	80	34	31	29	27	80
途中死亡	精巣	精細管萎縮	0	0	1	1	3	—	—	—	—	—
	子宮	拡張	—	—	—	—	—	0	1	2	2	0
		子宮内膜症	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		炎症性ポリープ	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		内膜顆粒のう胞状過形成	—	—	—	—	—	2	1	0	3	0
	卵巣	セロイド沈着	—	—	—	—	—	2	2	0	1	0
	副腎	セロイド沈着	2	2	2	1	0	2	2	2	7	2
		皮質の過形成	3	5	0	4	2	0	0	0	0	0
		皮質皮膜下増生	1	4	3	6	1	3	5	1	10	2
	甲状腺	慢性壊死性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	萎縮	14	11	10	16	3	2	1	2	0	0
	膵島	過形成	11	13	10	8	1	3	1	1	4	1
	網膜	萎縮	2	2	0	2	18	1	0	1	1	12
	ハーダ ー氏腺	慢性壊死性炎症	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		萎縮	1	1	1	1	0	1	2	0	1	0
過形成		3	1	1	3	0	0	0	0	0	0	

a : 雌雄とも9~10週時に全動物を屠殺した。

表9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a	
	検査動物数		16	15	13	23	60	11	13	8	33	60	
最終屠殺	脾	ヘモジデリン沈着	7	4	5	5	0	22	16	15	17	0	
		髄外造血	25	25	26	16	0	35	26	29	9	0	
	腸間膜リンパ節	慢性反応性過形成		5	18**	9	1	0	10	7	1	2	0
	肺	リンパ球増生		5	9	5	7	0	16	8	7	5	0
		肺胞の上皮化		4	2	3	2	0	1	1	2	2	0
	肝	リンパ球・組織球浸潤		6	11	8	5	0	19	18	12	11	0
		脂肪変性		30	28	29	33	0	40	35	41	27	0
		壊死		2	4	1	0	0	8	6	7	4	0
		肝細胞壊死		4	9	6	6	0	5	2	5	9*	0
		肝細胞肥大		8	3	3	3	0	0	0	0	0	0
	胃粘膜	粘膜過形成		5	12	11	10	0	0	0	0	0	0
	腎	のう胞		6	8	10	10	0	0	1	1	2	0
		リンパ球・組織球浸潤		4	2	2	2	0	5	1	1	4	0
		慢性腎症		10	8	14	10	0	2	2	5	0	0
		糸球体硬化症		2	4	2	3	0	5	5	3	0	0
		慢性尿細管炎		7	2	4	3	0	0	0	0	0	0
	腎盂	腎盂の拡張		6	0	3	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	リンパ球増生		7	18*	11	5	0	20	23	29	14	0
	尿道球腺	のう胞状拡張		13	11	13	6	0	—	—	—	—	—
	前立腺	慢性炎症		1	0	0	2	0	—	—	—	—	—
慢性化膿性炎症		0	0	1	0	0	—	—	—	—	—		
線維化を伴う炎症		0	1	0	2	0	—	—	—	—	—		
炎症性細胞浸潤		0	1	2	0	0	—	—	—	—	—		
リンパ球・組織球浸潤		0	2	1	1	0	—	—	—	—	—		
のう胞状拡張		0	0	0	2	0	—	—	—	—	—		
精のう	拡張		32	32	30	23	0	—	—	—	—	—	
	コレステロール肉芽腫		1	6	5	0	0	—	—	—	—	—	
	線維化を伴う炎症		22	31	25	14	0	—	—	—	—	—	

a: 雌雄とも9~10週時に全動物を屠殺した。

表 9. 非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		36	39	31	32	80	34	31	29	27	80
最終屠殺	精巣	精細管萎縮	5	8	7	5	0	—	—	—	—	—
	子宮	拡張	—	—	—	—	—	14	4*	7	7	0
		子宮内膜症	—	—	—	—	—	12	5	11	1*	0
		炎症性ポリープ	—	—	—	—	—	6	4	1*	1	0
		内膜顆粒のう胞状過形成	—	—	—	—	—	17	23	18	14	0
	卵巣	セロイド沈着	—	—	—	—	—	3	6	10*	1	0
	副腎	セロイド沈着	7	8	6	4	0	9	10	9	6	0
		皮質の過形成	19	9*	12	11	0	0	0	0	0	0
		皮質皮膜下増生	10	10	15	10	0	31	28	25	13	0
	甲状腺	慢性壊死性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	胸腺	萎縮	37	40	41	28	0	41	36	42	20	0
	膵島	過形成	32	32	38	16**	0	8	9	8	4	0
	網膜	萎縮	12	10	19	9	0	20	17	11*	13	0
	ハーダ一氏腺	慢性壊死性炎症	10	15	14	7	0	17	26	21	14	0
		萎縮	6	12	6	3	0	14	9	12	4	0
		過形成	3	4	3	4	0	1	0	1	1	0

+ : p<0.05 (Peto の検定)

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

表9. 非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	脾	ヘモジデリン沈着	10	7	6	16+	5	25	21	18	34++	30
		髄外造血	28	29	32	17*	19	39	31	30	17**	15**
	腸間膜リンパ節	慢性反応性過形成	11	21*	10	1	2	11	7	1	5	2
	肺	うっ血	0	4	4	4	4	0	2	0	++ 18*	26**
		リンパ球増生	5	10	4	8	2	16	8	7**	5**	1*
		肺胞の浮腫	2	2	3	2	0	2	4	0	1	0
		肺胞の上皮化	4	2	3	4	0	1	1	2	2	0
	肝	リンパ球・組織球浸潤	6	12	10	7	0	19	20	12	14	0
		脂肪変性	42	41	38	++ 53**	37	46	39	46	++ 56**	52
		壊死	5	4	1	0	0	9	6	8	13+	20*
		肝細胞壊死	4	10	7	7	1	5	2	5	12++	6
		肝細胞肥大	9	3	3	4	7	0	0	0	0	0
	胃粘膜	粘膜過形成	5	2	11	10	0	0	0	0	0	0
	腎	のう胞	7	9	10	10	0	2	1	1	3	0
		リンパ球・組織球浸潤	4	4	2	2	0	5	1	1	5+	0
		慢性腎症	12	8	15	10	0	5	7	5	2	1
		糸球体硬化症	4	4	3	3	0	5	5	5	0	0
		慢性尿細管炎	7	2	4	4	0	0	0	0	0	0
		腎盂の拡張	10	10	6	12	0	1	0	0	0	0
	膀胱	リンパ球増生	8	18*	12	7	0	20	23	29	19	0
	尿道球腺	のう胞状拡張	15	13	15	8	0	—	—	—	—	—
	前立腺	慢性炎症	1	0	0	3+	0	—	—	—	—	—
		慢性化膿性炎症	2	0	0	1	0	—	—	—	—	—
線維化を伴う炎症		0	3	0	3	1	—	—	—	—	—	
炎症性細胞浸潤		0	1	2	0	0	—	—	—	—	—	
リンパ球浸潤		0	2	1	1	0	—	—	—	—	—	
リンパ球・組織球浸潤		0	0	0	2+	0	—	—	—	—	—	
のう胞状拡張		0	0	0	2+	0	—	—	—	—	—	

+ : p<0.05、++ : p<0.01 (Petoの検定)

a : 雌雄とも9~10週時に全動物を屠殺した。

表 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	精のう	拡張	39	40	38	37	0	—	—	—	—	—
		コレステロール肉芽腫	1	6	6	0	0	—	—	—	—	—
		繊維化を伴う炎症	30	38	33	21	0	—	—	—	—	—
	精巣	精細管萎縮	6	9	10	5	0	—	—	—	—	—
	子宮	拡張	—	—	—	—	—	14	5*	9	9	0
		子宮内膜症	—	—	—	—	—	12	5	11	2**	0
		炎症性ポリープ	—	—	—	—	—	6	5	1	1	0
		内膜顆粒のう胞状過形成	—	—	—	—	—	19	24	18	17	0
	卵巣	セロイド沈着	—	—	—	—	—	5	8	10	2	0
	副腎	セロイド沈着	7	10	8	5	0	11	12	11	13	2
		皮質の過形成	22	14	12	15	2	0	0	0	0	0
		皮質皮膜下増生	11	14	18	16	1	34	33	26	33	2
	甲状腺	慢性壊死性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	2+	0
	胸腺	萎縮	51	51	51	44	6	45	44	46	40	2
	脾島	過形成	43	45	48	24**	1	11	10	9	8	1
	網膜	萎縮	14	12	19	11	18	21	17	12	14	12
	ハーダ ー氏腺	慢性壊死性炎症	11	16	14	7	0	17	26	21	15	0
		萎縮	7	13	7	4	0	15	11	12	5*	0
過形成		6	5	4	7	0	1	0	1	1	0	

+ : p<0.05 (Petoの検定)

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

表 10. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投 与 量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
途 中 死 亡	検査動物数	16	15	13	23	60	11	13	8	33	60
	原発部位不明										
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織										
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺										
	未分化癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	腺表皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	リンパ網内性組織										
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	1	2	0
	造血組織										
	リンパ性白血病 (M)	1	0	0	0	0	1	0	2	2	0
	骨髄性白血病 (M)	2	0	0	0	0	3	1	0	2	0
	肺										
	癌 (M)	1	1	3	2	0	1	2	0	0	0
	腺腫 (B)	2	4	1	2	0	1	0	0	3	0
	胸膜										
	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝										
良性肝細胞腺腫 (B)	2	1	3	1	0	0	0	0	0	0	
肝細胞癌 (M)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝芽細胞腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
大腸											
粘液性癌 (M)	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	
盲腸											
粘液性癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮											
肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
腎											
腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
前立腺											
癌 (M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	
下垂体											
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
脾島											
腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
甲状腺											
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
脳神経											
線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
ハーダー氏腺											
腺腫 (B)	0	1	2	1	0	1	0	0	0	0	

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

a：雌雄とも9～10週時に全動物を屠殺した。

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投 与 量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
最 終 屠 殺	検査動物数	44	45	47	37	0	49	47	52	27	0
	原発部位不明 組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚										
	良性毛のう上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織										
	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺										
	癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	腺表皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
	リンパ網内性組織										
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	6	6	7	3	0
	造血組織										
	リンパ性白血病 (M)	1	0	2	0	0	1	1	2	0	0
	脾										
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺										
	癌 (M)	2	0	2	1	0	2	1	0	0	0
	腺腫 (B)	10	15	3	17*	0	7	5	8	4	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝										
	良性肝細胞腺腫 (B)	16	7	10	4	0	1	0	1	1	0
	肝細胞癌 (M)	5	7	7	2	0	0	0	0	1	0
肝芽細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
血管腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
大腸											
癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
粘液性癌 (M)	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	
腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
子宮											
肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	2	2	0	
卵巣											
良性顆粒膜 /莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
前立腺											
癌 (M)	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
腺腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	
下垂体											
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

a：雌雄とも9～10週時に全動物を屠殺した。

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。

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投 与 量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
最 終 屠 殺	検査動物数	44	45	47	37	0	49	47	52	27	0
	副腎 皮質の腺腫 (B)	2	2	0	2	0	0	0	1	0	0
	胸腺 良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	脾臓 腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫 (B)	9	7	12	6	0	4	0	3	2	0
	大腸 癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	粘液性癌 (M)	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0
	腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮 肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	2	2	0
	卵巣 良性顆粒膜 /茨膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	前立腺 癌 (M)	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	下垂体 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0
	副腎 皮質の腺腫 (B)	2	2	0	2	0	0	0	1	0	0
	胸腺 良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	脾臓 腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー氏腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
腺腫 (B)	9	7	12	6	0	4	0	3	2	0	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

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。

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投 与 量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
全 動 物	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	原発部位不明 組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚										
	良性毛のう上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織										
	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺										
	癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	未分化癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	腺表皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	2	0
	リンパ網内性組織										
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	7	10	8	5	0
	造血組織										
	リンパ性白血病 (M)	2	0	2	0	0	4	1	4	2	0
	骨髄性白血病 (M)	2	0	0	0	0	3	1	0	2	0
	脾										
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺										
	癌 (M)	3	1	5	3	0	3	3	0	0	0
	腺腫 (B)	12	19	4*	19++	0	8	5	8	7	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸膜											
悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝											
良性肝細胞腺腫 (B)	18	8*	13	5**	0	1	0	1	1	0	
肝細胞癌 (M)	7	9	7	2	0	0	0	0	0	1	
肝芽細胞腫 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
血液腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
大腸											
癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
粘液性癌 (M)	4	4	2	0	0	1	1	0	0	0	
腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
盲腸											
粘液性癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮											
肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0	
平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	2	2	0	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍 ++ : p<0.01 (Peto の検定)

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投 与 量(ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
全 動 物	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	卵巣 良性顆粒膜 /莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	腎 腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺 癌 (M)	2	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	下垂体 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
	副腎 皮質の腺腫 (B)	2	2	0	2	0	0	0	1	0	0
	甲状腺 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺 良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	膵島 腺腫 (B)	2	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	脳神経 線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー氏腺 癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腺腫 (B)	9	8	14	7	0	5	0	3	2	0	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍 p<0.05 で有意差なし (Peto の検定)

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

表 11. 腫瘍発生頻度数

性 別	雄					雌					
	投 与 量 (ppm)	0	2	20	200	400 ^a	0	2	20	200	400 ^a
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍発生頻度	良性	45	41	35	37	—	17	8	19	12	—
	悪性	23	17	19	8	—	22	20	19	11	—
	合計	68	58	54	45	—	39	28	38	23	—
担腫瘍動物数	45	41	39	35	—	29	25	27	20	—	

a : 雌雄とも 9~10 週時に全動物を屠殺した。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験

(資料No.T-27)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：

供試動物：Tif:RAIf (SPF) SD 系未経産ラット、R11/1 × R11/2 の交雑種

1 群 雄雌各 30 匹、投与開始時 6~7 週齢

投与期間：P 世代；雌動物 投与開始から F1 児離乳時までの 20 週間

雄動物 投与開始から屠殺時までの 18 週間

F1 世代；雌動物 離乳時から F2 児離乳時までの 20 週間

雄動物 離乳時から屠殺時までの 18 週間

(1990 年 10 月 29 日~1991 年 7 月 22 日)

投与方法：検体の 0、5、25、100 および 250ppm を含有した飼料を自由に摂食させた。なお飼料への添加は、ペレット状固型飼料を粉碎し、これに所定量の検体を加え 150℃以下の蒸気を吹き付けながらペレット状にした。

方法および試験項目：概要を表 1 にまとめた。

親動物試験項目：P、F1 世代ともに以下の試験を行った。

一般状態および死亡率；全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

体重；雄動物については、交配前期の初めから剖検時まで毎週 1 回測定した。

雌動物については交配前期間の初めから交配時まで毎週 1 回、また交尾確認後 0、7、14 および 21 日目に、更に出産後 0、7、14 および 21 日目に、それ以降剖検まで毎週 1 回測定した。

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。

摂餌量 ; 雄動物については、交配前期間の開始時から剖検時まで毎週 1 回測定した。

雌動物については交配前期間の開始時から交配時まで毎週 1 回、また交尾確認後は 0、7、14 および 21 日目に、更に出産後 0、7、14 および 21 日目に、それ以降剖検まで毎週 1 回測定した。交配および妊娠の確認 ; 交配は雌雄 1 対 1 で同居させ、翌日膣栓形成または膣スメア中の精子により交尾を確認した。膣栓または精子の確認された日を妊娠 0 日とした。妊娠は触診および出産で確認した。

繁殖性に関する指標 ; 交配、妊娠、出産および哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雌動物交尾率} ; \frac{\text{交尾が確認された雌動物数}}{\text{交配に供した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雌動物受胎率} ; \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄動物交尾率} ; \frac{\text{交尾が確認された雄動物数}}{\text{交配に供した雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雄動物受精率} ; \frac{\text{雌動物を妊娠させた雄動物数}}{\text{交尾した雄動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率} ; \frac{\text{実際に出産のみられた雌動物数}}{\text{妊娠が確認された雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率} ; \frac{\text{実際に生存児動物を出産した雌動物数}}{\text{妊娠が確認された雌動物数}} \times 100$$

$$\text{性比} ; \frac{\text{出産雄生存児数}}{\text{出産生存児数}} \times 100$$

肉眼的病理検査 ; 交配に選抜したすべての親動物で検査を実施した。雌動物では着床痕数を調べた。

臓器重量 ; 交配に選抜したすべての親動物で臓器を採取し卵巣、精巣、脾、心、肝、腎、副腎、胸線、脳について重量測定を行った。

病理組織学的検査 ; 対照群および 250ppm 投与群の交配に選抜したすべての親動物で膣、子宮、卵巣、乳腺、精巣、精巣上部、精囊、前立腺、下垂体について病理標本を作成し、検査を行った。

児動物試験項目 : F1、F2 世代ともに以下の試験を行った。

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。

仔動物生存率；出産0日から毎日生存率を記録した。

生存仔動物体重；出産0、4、7、14および21日に測定した。

以下の一般機能および行動発達項目については、腹あたりの平均日齢を指標とした。

眼瞼開裂；両眼が開いた腹あたりの児動物数。分娩後14、15、16日に観察。

耳介展開；耳介の展開がみられた腹あたりの児動物数。分娩後2、3、4日に観察。

立ち直り反射；臥位にした場合、30秒以内に四肢を地面につけて正常位に戻る腹あたりの児動物数。分娩後2、3、4日に観察。

耳道開通；両方の耳道が開いた腹あたりの児動物数。分娩後10、11、12日に観察。

肉眼的病理検査；交配に選抜されなかった児動物の全例について検査を行った。

結果：概要を表2、表3に示した。

P、F1世代親動物

P世代には投与に関連した毒性症状は認められなかった。

250ppm投与群の雄動物で、対照群に比べて体重、脾、心、肝、腎、精巣および副腎に重量増加がみられ、脳の相対重量は低下していた。250ppm投与群の雌動物で、対照群に比べて体重、脾、心および副腎に重量増加がみられ、腎および脳の相対重量は低下していた。これらの変化は、250ppm投与群の動物の体重増加に起因すると考えられた。

P、F1世代ともに交配、繁殖、妊娠および出産に関する指数には、投与に関連した影響は認められなかった。

P、F1世代ともに肉眼的病理検査並びに病理組織学的検査で、投与に関連した変化は認められなかった。

F1、F2 世代児動物

250ppm 投与群の F1 並びに F2 児動物の立ち直り反射の基準達成平均日齢に、対照群に比べて 0.2~0.4 日の遅延が認められた。これは、分娩 2、3 日後の基準達成率が顕著に減少したことから投与の影響と考えられた。

一方、100ppm 投与群の F2 児動物でも僅かな立ち直り反射基準達成平均日齢の遅延が認められたが、分娩 3 日後には、基準達成率は、対照群と同等となった。

F1、F2 世代ともに肉眼的病理検査で、投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、250ppm 投与群の F1 雌雄親動物で臓器重量の増加および臓器体重比の低下が認められた。児動物では 250ppm 投与群の F1、F2 児動物の立ち直り反射基準達成平均日齢に遅延が、100ppm 投与群の F2 児動物で基準達成平均日齢に若干の遅延が認められたが、基準達成率は分娩 3 日後には対照群と同等となった。

したがって、無影響量は、親動物および児動物において 100ppm（雄 7.1mg/kg/day、雌 10.0mg/kg/day）と判断された。

表 1 試験の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10 週)	1 群雌雄各 30 匹	一般状態を毎日観察 体重、摂餌量を週 1 回測定
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配 交配は膣栓形成または精子の有無で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の観察 交配終了時雄を病理組織学的検査
	妊娠 (3 週)		体重、摂餌量を妊娠 0、7、14 および 21 日に測定
	出産		出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別および同腹生存児体重測定 母動物の出産後 0、7、14 および 21 日に体重、摂餌量を測定
	哺育 (3 週)	出産後 4 日目に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	哺育 0、7、14 および 21 日に生存児数 児動物体重測定 なお、途中死亡および 4 日目屠殺の新生児について異常の検査
F1	離乳	継代用に各腹から雌雄各 1 匹 (各群雌雄各 30 匹) を無作為に選抜	親動物の対照群と 250Ppm 投与群について病理組織学的検査 また継代用以外の児動物を屠殺し肉眼的病理検査
	生育 (10 週) 交配 (3 週) 妊娠 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	出産 哺育 (3 週)	(")	(")
F2	離乳	(F1 世代に準ずる)	(F1 世代に準ずる) 離乳直後に屠殺し、各群全数を肉眼的病理検査

表 2. 親動物の試験結果

世代		親：P					親：F1				
投与量 (ppm)		0	5	25	100	250	0	5	25	100	250
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
§ 一般状態											
§ 死亡率	雄	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
	雌	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
※体重変化	雄										増加 (10%)
	雌										増加 (10%)
※摂餌量	雄										
	雌										
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	0.4	1.8	7.1	18.0	—	0.4	1.9	7.8	19.6
	雌	—	0.5	2.4	10.0	24.6	—	0.5	2.5	10.2	24.2
§ 交尾率 ^①	雄	90.0	93.3	100	90.0	80.0	93.3	100	90.0	96.7	83.3
	雌	90.0	93.3	100	90.0	80.0	93.3	100	90.0	96.7	83.3
§ 受胎率 ^①	雄	92.6	96.4	96.7	96.3	95.8	92.9	96.7	92.6	89.7	92.0
	雌	92.6	96.4	96.7	96.3	95.8	92.9	96.7	92.6	89.7	92.0
§ 妊娠率		100	100	96.6	96.2	100	100	100	96.0	100	87.0
§ 出産率		100	100	96.6	96.2	100	100	100	96.0	100	91.3
※着床数(腹当り)		14.8	15.4	14.2	15.2	13.7	16.1	15.8	15.3	14.2	13.9
※妊娠期間(日)		22.0	22.1	22.3	22.1	22.1	22.2	22.3	22.2	22.3	22.4
*臓器重量	雄			胸腺 119		脳 103			心 105		心 113 肝 114 脾 114 腎 110 精巣 104
	雌				脾 109	肝 96 副腎 112			肝 92		脾 114 心 110 副腎 112
*臓器 体重比	雄			胸腺 120	肝 105						脳 92
	雌			脾 107	脾 112 腎 109	肝 96 副腎 112		脳 105 卵巣 110		肝 95 副腎 151	腎 93 脳 92
§ 肉眼的病理検査											
病理組織学的検査			—	—	—			—	—	—	

注) 空欄は異常のないことを示す。—：検査していない。

*：↑↓：p<0.05、↑↑↓↓：p<0.01(Mann-Whitney U-検定) 数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

※：Dunettのt検定

§：Fisherの検定

表 3. 児動物の試験結果

世代		児：F1					児：F2				
投与量 (ppm)		0	5	25	100	250	0	5	25	100	250
腹数		25	27	28	25	23	26	29	24	26	21
※新生児数 (腹当り)		13.1	13.7	13.0	13.5	12.5	13.1	13.7	13.6	12.9	13.2
§ 死産児数 (腹当り)		0.16	0.07	0.21	0.04	0.13	0.12	0.17	0.04	0.15	0.14
§ 一般状態											
※性比(雄%)		54.3	49.6	50.6	51.0	51.6	50.3	45.4	48.9	56.2	54.0
§ 生存率(%)											
出産時		98.8	99.5	98.4	99.7	99.0	99.1	98.7	99.7	98.8	98.6
0-4日		98.5	98.9	98.9	98.5	98.2	98.8	96.7	97.8	97.3	97.1
4-21日		99.5	97.2	96.8	99.0	94.0	100	100	98.9	100	94.8
※体 重 (g)	0日目	6.4	6.3	6.4	6.2	6.4	6.4	6.4	6.5	6.5	6.5
	4日目 間引き前	10.0	10.1	10.0	9.9	10.4	10.3	10.2	10.1	10.2	10.1
	4日目 間引き後	10.0	10.2	10.1	10.0	10.4	10.4	10.4	10.3	10.4	10.5
	7日目	16.0	16.5	16.5	16.2	16.5	16.6	16.6	16.5	16.4	16.2
	14日目	31.7	32.8	32.2	31.4	31.5	32.9	33.4	33.5	32.5	31.4
	21日目	55.2	56.1	55.5	54.2	54.1	55.9	57.0	58.1	56.9	56.9
	※眼瞼開裂(日)	15.0	15.2	15.1	15.3	15.2	14.9	14.8	15.1	14.9	14.7
※耳介展開(日)	2.8	2.9	2.8	2.9	2.9	2.8	2.7	2.8	2.8	2.8	
立ち直り反射 +※基準達成平均日齢 (日)	2.2	2.3	2.2	2.3	2.4###+	2.1	2.1	2.2	2.2###+	2.5###+	
+※基準達成率(%) ^a											
2日後	82	75	82	71	65###+	92	88	86	76###+	58###+	
3日後	96	95	95	95	90	97	100	99	97	91###+	
4日後	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
※平均基準達成率(%) ^b											
2日後	82	75	83	72	65##	91	88	86	77##	60##	
3日後	96	94	96	96	90#	97	100	99	98	91##	
4日後	99	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
※耳道開通(日)	11.8	11.9	11.9	11.9	11.9	11.7	11.7	11.6	11.7	11.6	
肉眼的病理検査											

注) 空欄は異常のないことを示す。

統計処理実施項目

※ : Dunnett の t-検定 (# : p<0.05、## : p<0.01)

§ : Fisher の検定

+ : Jonckheere の検定 (+ : p<0.05、++ : p<0.01)

a : 達成した児動物総数/総検査児数

b : 母動物(腹)単位の達成率(達成した児数/検査児数)を1単位とした群平均達成率[申請者による]

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

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料No.T-28)

試験機関：チバガイギー社

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：Cri:CD (SD) BRVAF/Plus系妊娠ラット 妊娠6日 (約10週齢) 1群25匹

試験期間：投与期間10日間 妊娠6～15日 (1989年1月23日～1989年2月17日)

投与方法：検体を0.5%Tween80を添加した3%コーンスターチ水溶液に懸濁させ、0、100、500、および1000mg/kgの投与レベルで、妊娠後6日から15日までの10日間、毎日1回経口投与した。

なお、対照群には0.5%Tween80を添加した3%コーンスターチ水溶液を同様に投与した。

膣スメア中に精子の認められた日あるいは膣栓の認められた日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠0、6、7、9、12、16、および21日に測定した。

摂餌量は妊娠0～6日、6～9日、9～12日、12～16日、および16～21日の間に各1回測定した。

妊娠21日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。

各同腹児群の1/2の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については、内臓異常の有無を検査した。

結果：概要を表1に示した。

親動物

1000mg/kg 投与群において、妊娠 7～9 日に体重増加量の低下（69%）、妊娠 9 日に摂餌量の軽度な低下（12%）がみられ、平均生存胎児数の軽度の低下（ $p<0.05$ ）が認められた。

100mg/kg 投与群で軽度な平均着床数および平均生存胎児数の低下（ $p<0.05$ ）が認められた。この原因として統計学的に有意ではなかったが平均黄体数が減少したためと考えられた。しかし吸収胚数の増加は認められなかった。

また、この群の平均黄体数、平均着床数、平均生存胎児数は、背景データの変動範囲内（各々14.4～17.7、14.2～15.8、12.8～15.0）にあり、生物学的に有意ではないと考えられた。

従って、500mg/kg 以下の投与群では親動物における毒性および着床所見に対する影響は認められなかった。

胎児動物

1000mg/kg 投与群で、胸骨分節不完全化骨および胸骨分節異常配列/二分胸骨分節の発生がみられたが統計学的に有意ではなかった。

いずれの投与群においても胎児に対する毒性および催奇形性は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの親動物における無影響量ならびに無毒性量は 500mg/kg/day であった。

胎児における無影響量ならびに無毒性量は 1000mg/kg/day であった。

また、最高投与量の 1000mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

表 1. 結果

投与群 (mg/kg/day)		対照	100	500	1000
1 群当り動物数		25	25	25	25
親動物	\$ 一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
	\$ 死亡数	0/25	0/25	0/25	0/25
	※ 体重変化	異常なし	異常なし	異常なし	69%↓
	※ 摂餌量	異常なし	異常なし	異常なし	12%↓
	\$ 妊娠数 (%)	22/25(88.0)	23/25(92.0)	19/25(76.0)	25/25(100)
	* 検査親動物数	22	23	19	25
	* 平均黄体数	17.5	16.5	18.5	18.1
	* 平均着床数	16.5	15.4*	16.4	16.2
	* 平均生存胎児数	15.9	15.0*	15.7	15.3*
	* 吸収胚数	早期 中期 後期	0.5 0.1 0.0	0.3 0.1 0.0	0.3 0.2 0.2
※ 体重 (g)		5.2	5.4	5.2	5.4
※ 性比 (雌%)		50.2	45.7	45.6	49.3
生存胎児	* 検査例数	350	345	298	382
	外表面異常				
	変異				
	尾欠損	1	0	0	0
	臍帯ヘルニア	0	3	0	0
	矮小児	2	1	0	1
	奇形				
	鎖肛/痕跡尾	0	1	0	0
	* 検査例数	174	175	147	189
	変異				
	肋骨肥厚	0	0	0	1
	短縮痕跡肋骨	3	2	4	3
	波状肋骨	0	0	0	1
過剰短縮痕跡肋骨	4	5	2	0	
第 5 胸骨分節	39	45	25	35	
不完全化骨					
胸骨分節不完全化骨	1	1	3	6	
胸骨分節異常配列	6	6	3	14	
/二分胸骨分節					
胸骨分節未化骨	3	2	1	2	
胸椎椎体不完全化骨	24	29	18	30	
奇形					
仙椎尾椎欠損	1	0	0	0	
腰椎欠損	3	0	1	0	
/腰椎椎体欠損					
* 検査例数	176	170	150	193	
内臓異常					
変異					
側脳室拡張	0	0	0	1	
心臓萎縮	3	1	7	1	
蛇行尿管	26	20	21	20	
尿管拡張	18	18	18	19	
腎盂拡張	10	6	6	6	
奇形					
左単葉肺	0	1	0	0	
腹部胸部内臓逆位	0	1	0	1	

統計処理実施項目

* Mann-Whitney の U 検定 * : p<0.05

※ Dunnett の t 検定 ↓ : p<0.05、\$ Fisher の検定

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

3) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No.T-29)

試験機関：チバガイギー社

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：Hra：(NZW) SPF系妊娠ウサギ 6か月齢、1群 16匹

試験期間：投与期間 13日間 妊娠 7～19日 (1989年 2月 13日～1989年 3月 17日)

投与方法：検体を 0.5%Tween80 を添加した 3%コーンスターチ水溶液に懸濁させ、0、100、500 および 1000mg/kg の投与レベルで、妊娠後 7日から 19日までの 13日間、毎日 1回経口投与した。なお、対照群には 0.5%Tween80 を添加した 3%コーンスターチ水溶液を同様に投与した。

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重は妊娠 0、3、7、10、13、19、24 および 29日に測定した。

摂餌量は妊娠 0日から 29日の間、毎日 1回測定した。

妊娠 29日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。

各同腹児群の全胎児について骨格標本を作製し、骨格異常の有無および内臓異常の有無を検査した。

結果：概要を表 1 に示した。

親動物

いずれの投与群においても母動物に対する毒性、着床所見に対する影響は認められなかった。

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

児動物

1000mg/kg 投与群で、過剰仙椎がみられたが統計学的に有意ではなかった。

いずれの投与群においても児動物に対する毒性および催奇形性は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児における無影響量ならびに無毒性量は、1000mg/kg/day と考えられた。

また、最高投与量の 1000mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

表 1. 結果

投与群 (mg/kg/day)		対照	100	500	1000	
1 群あたり動物数		16	16	16	16	
親	\$ 一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	\$ 死亡数 (%)	1/16 (6.3)	1/16 (6.3)	0/16	0/16	
	※ 体重変化	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	※ 摂餌量	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	\$ 妊娠数 (%)	14/16(87.5)	16/16(100)	12/16(75.0)	15/16(93.8)	
動物	検査親動物数	13	15	12	15	
	* 平均黄体数	9.8	8.9	9.8	10.0	
	着床	7.8	7.7	7.6	8.1	
	平均生存胎児数	7.5	7.0	7.2	7.7	
	所見	吸収胚数 早期	0.0	0.3	0.3	0.1
		中期	0.2	0.2	0.1	0.1
後期		0.1	0.1	0.1	0.1	
※ 体重 (g)		43.6	44.6	43.9	43.1	
※ 性比 (雌%)		48.7	47.3	51.2	58.8	
外表異常	* 検査例数	98	105	86	115	
	変異					
	左眼膨減少	0	0	0	1	
	顔面血腫	1	1	0	0	
矮小児	0	2	1	2		
骨格異常	検査例数	98	105	86	115	
	奇形					
	* 肋骨欠損	0	0	1	1	
	肋骨分岐	0	1	0	1	
	肋骨癒合	0	0	0	1	
	胸椎椎体欠損	1	0	0	0	
	片側胸椎	0	0	0	1	
	変異					
	腰椎不完全化骨	0	1	0	0	
	過剰仙椎	0	0	1	3	
	肋骨肥厚	2	5	0	0	
	右肋骨短縮	0	1	0	0	
	過剰肋骨	51	75	58	79	
	胸骨分節癒合	0	0	0	1	
	第 5 胸骨分節不完全化骨	36	23	26	30	
胸骨分節不完全化骨	21	12	10	14		
二分胸骨分節	0	1	2	0		
胸骨分節異常配列	1	1	2	1		
胸骨分節未化骨	9	7	12	7		
胸椎椎体不完全化骨	23	15	23	8		
生存胎児	検査例数	98	105	86	115	
	奇形					
	* 左無眼球/小眼球	0	0	0	1	
	胆嚢欠損	0	1	0	0	
	変異					
	胆嚢肥大	1	0	0	0	
	胆嚢萎縮	1	1	0	1	
	腎盂拡張	0	0	0	1	
	脾臓萎縮	1	3	0	3	
	尿管拡張	0	0	0	1	

統計処理実施項目

\$: Fisher の検定

* : Mann-Whitney の U 検定

※ : Dunnett の t 検定

(13) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No.T-30)

試験機関：財団法人 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：

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

検体は DMSO に溶解した。

全試験菌株を用いて、200～5000 μ g/プレートの濃度で、予備試験を行ったところ、代謝活性化系の有無に拘わらず、全ての菌株に対して阻害が認められなかったため、5000 μ g/プレートを最高用量とした。

試験濃度は、313～5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。

試験は3連制で2回行った。

試験結果：結果を次表に示した。

2回の試験において検体は、いずれの菌株においても、S-9 Mix の有無に拘わらず菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/プレート) で、復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN₃、9-AA および 2-AA では全ての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系の有無に拘わらず、本試験条件下では復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

表 1. 1回目試験

S-9 Mix の有無	薬物	濃度(μg /プレート)	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA1535	WP2 uvrA	TA 98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	108 97(104) 106	3 8 (6) 8	16 20 (20) 24	35 42 (37) 35	7 8 (8) 8	
	ルフェヌロン	313	88 90 (95) 107	7 9 (8) 9	22 11 (15) 13	35 23 (33) 42	4 7 (7) 10	
		625	90 97 (99) 109	6 8 (7) 7	27 21 (21) 16	30 32 (31) 31	6 8 (9) 12	
		1250	88 86 (92) 101	8 9 (9) 9	14 13 (14) 16	36 37 (34) 28	4 9 (7) 8	
		2500	102 70 (88) 92	4 5 (6) 8	19 17 (17) 15	36 24 (28) 24	6 5 (6) 7	
		5000	82 80 (86) 96	7 5 (6) 5	11 20 (17) 21	28 26 (29) 32	7 6 (6) 6	
		陽性対照	名称	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9-AA
	濃度(μg/プレート)		0.01	0.5	0.01	0.1	80.0	
	コロニー数/プレート		628 596(625) 650	509 406(452) 442	346 354(345) 336	613 661(675) 750	977 1047(1004) 987	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	77 70 (76) 82	6 13 (9) 8	32 23(28) 29	52 43(45) 41	5 7 (8) 11
		ルフェヌロン	313	88 102(100) 110	8 5 (7) 7	29 32(28) 23	46 46(42) 35	7 9 (8) 9
			625	105 113(108) 105	11 10(10) 10	37 22(26) 20	36 54(47) 51	2 7 (5) 5
1250			111 121(113) 106	9 8 (7) 4	32 25(32) 38	30 46(39) 40	14 10(10) 6	
2500			110 129(111) 93	7 12 (8) 6	36 33(32) 28	36 40(39) 40	9 7 (6) 3	
5000			128 138(130) 123	14 7 (9) 6	32 24(28) 27	30 45(39) 42	4 6 (5) 6	
陽性対照			名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		濃度(μg/プレート)	1.0	2.0	10.0	0.5	2.0	
		コロニー数/プレート	625 673(584) 454	319 376(349) 353	565 558(559) 554	354 402(397) 436	84 101(98) 108	

空欄は試験していない。

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

NaN₃ : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 2回目試験

S-9 Mix の有無	薬物	濃度(μg /プレート)	復帰変異コロニー数/プレート (平均値)					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA 100	TA1535	WP2 uvrA	TA 98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	124 134(133) 142	10 8 (9) 9	12 17 (17) 23	25 21 (23) 22	12 10(10) 9	
	ルフェヌロン	313	109 107(114) 127	10 5 (7) 5	17 13 (18) 23	19 21 (18) 15	6 11 (8) 6	
		625	97 116(116) 136	6 11 (9) 10	20 22 (20) 17	21 20 (18) 14	13 13(12) 9	
		1250	101 119(108) 105	4 4 (5) 7	14 15 (15) 16	18 15 (16) 15	12 7(10) 12	
		2500	108 78 (95) 100	5 6 (5) 5	18 15 (17) 17	22 20 (20) 17	5 12 (9) 11	
		5000	98 102(100) 101	4 4 (6) 10	11 16 (14) 14	11 14 (14) 17	9 13(11) 11	
	陽性対照	名称	AF-2	NaN ₃	AF-2	AF-2	9-AA	
		濃度(μg/プレート)	0.01	0.5	0.01	0.1	80.0	
		コロニー数/プレート	675 702(693) 701	516 513(518) 525	307 332(322) 328	558 679(650) 713	1021 958(1038) 1136	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	95 90 (96) 103	8 7 (8) 10	23 26(24) 23	27 20(22) 18	12 8(13) 18
		ルフェヌロン	313	103 133(111) 97	9 6 (7) 6	15 27(22) 23	36 22(31) 34	6 14(10) 11
			625	108 110(113) 121	9 4 (6) 5	28 28(26) 22	29 24(27) 29	13 18(13) 8
1250			100 140(121) 124	6 5 (7) 9	24 29(26) 24	23 20(22) 24	13 13(12) 10	
2500			135 161(152) 161	6 13 (9) 9	29 24(25) 23	25 27(25) 22	10 15(11) 8	
5000			134 132(137) 144	6 8 (6) 4	25 31(27) 25	15 28(24) 29	7 14(11) 12	
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
		濃度(μg/プレート)	1.0	2.0	10.0	0.5	2.0	
		コロニー数/プレート	896 919(889) 853	400 396(405) 418	624 654(597) 512	426 360(378) 347	135 120(125) 119	

空欄は試験していない。

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

NaN₃ : アジ化ナトリウム

9-AA : 9-アミノアクリジン塩酸塩

2-AA : 2-アミノアントラセン

2) チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験

(資料No.T-31)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

方法：継代培養したチャイニーズハムスターV-79 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 6-チオグアニン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) に溶解させた。

[本試験および確認試験]：本試験の最高濃度を代謝活性化系非存在下では 500 μ g/mL、存在下では 750 μ g/mL とし、それぞれ 7 段階濃度について試験を実施した。確認試験の最高濃度は代謝活性化系非存在下では 500 μ g/mL、存在下では 900 μ g/mL とし、7 段階濃度で実施した。検体の処理時間は、代謝活性化系非存在下では 21 時間、存在下では 5 時間とした。発現時間を 7~8 日間とし、細胞を選抜培養液 (6-チオグアニン添加) で培養し、6-チオグアニン耐性コロニーを計数した。突然変異体発現頻度が陰性対照より突然変異率で 2.5 倍上回り、かつ突然変異体頻度が用量相関性に増加する場合、または、全ての濃度で突然変異体発現頻度が陰性対照より突然変異率で 3.0 倍上回り、かつ検体処理した培養液と未処理の培養液のコロニーの絶対数の差が、 10^6 個の細胞あたり 20 個を超える場合に陽性と判断した。

結果：結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの濃度においても突然変異体の発現頻度に溶媒対照群との差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた N-ニトロソジメチルアミン (DMN) およびエチルメタンサルホネート (EMS) には溶媒対照と比較して明らかな突然変異発現頻度の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は 6-チオグアニン耐性アッセイの代謝活性化系存在下および非存在下で、チャイニーズハムスターV79 細胞に対して突然変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1. 本試験 (6-チオグアニン耐性アッセイ) の結果

S-9 Mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	コロニー形成数 ($\times 10^{-6}$)	突然変異体 発現頻度($\times 10^{-6}$)	突然変異率*
+	溶媒対照 (DMSO)	—	11.30	5.2	—
		—	12.33	<4.0	—
	ルフェヌロン	37.5	13.13	8.2	1.8
		75.0	11.86	17.3	3.8
		150	10.27	7.8	1.7
		300	9.55	9.7	2.1
		450	6.56	13.5	2.9
		600	5.52	14.4	3.1
	750	4.24	17.7	3.8	
陽性対照 (DMN)	1.0($\mu\text{L/mL}$)	8.06	55.9	12.2	
—	溶媒対照 (DMSO)	—	26.93	11.4	—
		—	30.55	10.3	—
	ルフェヌロン	25	22.53	<4.0	1.0
		50	16.91	13.5	1.2
		100	9.71	14.6	1.3
		200	4.73	7.1	1.0
		300	3.54	9.1	1.0
		400	3.04	<4.0	1.0
	500	2.68	6.0	1.0	
陽性対照 (EMS)	0.3($\mu\text{L/mL}$)	13.82	1517.3	139.5	

*: それぞれの溶媒対照に対する比

DMN: N-ニトロソジメチルアミン、EMS: エチルメタンスルホネート

表 2. 確認試験 (6-チオグアニン耐性アッセイ) の結果

S-9 Mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	コロニー形成数 ($\times 10^{-6}$)	突然変異体 発現頻度($\times 10^{-6}$)	突然変異率*
+	溶媒対照 (DMSO)	—	15.99	<4.0	—
		—	17.54	<4.0	—
	ルフェヌロン	45.0	15.26	<4.0	1.0
		90.0	14.28	5.5	1.4
		180	14.09	7.4	1.8
		360	12.08	<4.0	1.0
		540	11.44	13.9	3.5
		720	8.04	<4.0	1.0
	900	5.62	<4.0	1.0	
陽性対照 (DMN)	1.0($\mu\text{L/mL}$)	11.70	142.9	35.7	
—	溶媒対照 (DMSO)	—	29.01	<4.0	—
		—	31.15	5.3	—
	ルフェヌロン	25	16.22	<4.0	1.0
		50	15.17	<4.0	1.0
		100	10.65	<4.0	1.0
		200	7.43	<4.0	1.0
		300	6.30	9.1	1.9
		400	6.64	<4.0	1.0
	500	6.08	<4.0	1.0	
陽性対照 (EMS)	0.3($\mu\text{L/mL}$)	11.27	1480.8	317.8	

*: それぞれの溶媒対照に対する比

DMN: N-ニトロソジメチルアミン、EMS: エチルメタンスルホネート

3) 染色体異常誘発性

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

(資料No.T-32)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989年、1994年（改訂）

検体の純度：

試験方法：チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞（CHO細胞）を用い、代謝活性化法および非代謝活性化法によって染色体異常誘発性を検定した。

検体はDMSOに溶解して用いた。

細胞分裂抑制試験を3.13～1600.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の10段階濃度で実施し、細胞分裂を50%阻害した濃度を、本試験の最高用量とした。

非代謝活性化法においては50、100、200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量、代謝活性化法においては400、800、1600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の3用量で、細胞処理時間を3時間、細胞培養時間を4時間および21時間として行った。

陽性対照として代謝活性化法でシクロホスファミド（CPA）（40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、非代謝活性化法ではマイトマイシンC（Mito C）（1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を用いた。

試験項目：観察は1濃度当たり200個の中期分裂像（培養時間21時間の陽性対照のみ50個）について行い染色体の異常を特異型、非特異型、数的異常に分類して評価した。

染色体異常発生の評価は、次の判定基準に適合する場合、陽性とした。

1. 特異的異常の割合が6%以上の場合、または陰性対照群と比較して各々の染色体異常数に統計的有意差がある場合。
2. 染色体異常を有する細胞数の増加に、用量相関性がみられる場合。

なお、CHO細胞はしばしば偶発的に中央で切断された染色体が、末端中心で結合した2つの特殊染色体を生じる。これらの細胞は、通常活性力があり、分裂し、20個の染色体を持った娘細胞を生じる。

1989年の報告書では、「イソ染色分体切断」または「イソ染色分体断片の中期分裂像」として記録している。1994年の報告書では、このような中期分裂像は、最初から自然発生するために異常として記録しないことで再評価した。

試験結果：（1994年の再評価）結果を次表に示した。

検体投与群では、いずれの場合にも、特異的異常の割合に対照群と比較して有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照群では、特異的異常の割合に明らかな増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下で、検体の染色体異常は陰性であると判断された。

細胞処理時間 (h)	処理後時間 (h)	S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (µg/mL)	観察細胞数	染色体異常を有する細胞数							特異的異常の割合 (%)	
						染色分体型		染色体型		ギャップ	複数異常	倍数体		核内倍数体数
						欠損	交換	欠損	交換					
3	4	-	DMSO	—	200	1		1	1	3		7		1.5
			ルフェノロン	50	200			2	1	3		2		1.0
				100	200				1	2		4		0.5
				200	200		1	3		3		4		2.0
			Mito C	1.0	200	8	1	2		6		5		5.5*
	21	-	DMSO	—	200			2				2		1.0
			ルフェノロン	50	200			1		1		8		0.5
				100	200	1		2		4		9		1.5
				200	200			2		1		10		1.0
			Mito C	1.0	50	20	7	1		8	2		52.0***	
	4	-	DMSO	—	200	1		1	1	5		1		1.5
			ルフェノロン	400	200	2		1	2	14				2.5
				800	200	4		2	1	11		3		3.5
				1600	200			3	5	13		4		3.5
			CPA	40	200	6		5		9		4		5.5*
21		+	DMSO	—	200					2		6		0
			ルフェノロン	400	200	3		1		2		7	2	2.0
				800	200	1	1	1				11	4	1.5
	1600			200	1	1	1		2		5	3	1.5	
		CPA	40	50	4	5	3		3		1	22.0***		

* : $P \leq 0.05$ *** : $P \leq 0.001$ (カイ二乗検定)

Mito C : マイトマイシン C

CPA : シクロホスファミド

4) マウスを用いた *in vivo* 小核試験

(資料No.T-33)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：Tif:MAGf (SPF) 系マウス 1群雌雄各 24 匹 (陽性対照のみ 8 匹)

第 1 回目試験 雄 29~37g 雌 22~29g

第 2 回目試験 雄 24~29g 雌 20~26g

試験方法：第 1 回目試験では、0.5%CMC 溶液に懸濁させた 0 (陰性対照)、5000mg/kg の検体をマウスに 1 回強制経口投与し、16、24 および 48 時間後に雌雄各 8 匹ずつ屠殺した。

第 2 回目試験では、0.5%CMC 溶液に懸濁させた 0 (陰性対照)、1250、2500、5000 mg/kg の検体をマウスに 1 回強制経口投与し、24 時間後に雌雄各 8 匹ずつ屠殺した。

両試験とも陽性対照群には、0.5%CMC 溶液に懸濁させたシクロホスファミド (64mg/kg) を用い、1 回強制経口投与し、24 時間後に屠殺した。

いずれも、屠殺した動物から骨髓塗抹標本を作成した。

作成した各塗抹標本については、ギムザ染色後、各群雌雄 5 匹の標本を選び、各動物について 1000 個の赤血球を観察して、正染性赤血球に対する多染性赤血球の割合を計数し、さらに各動物 1000 個の多染性赤血球を観察して、小核を有する多染性赤血球の割合を計数した。

試験結果：試験結果の概要を次頁の表に示した。

第 1 回目試験での 5000mg/kg (サンプル採取 16、24 および 48 時間後) の投与、また第 2 回目試験での 1250、2500 および 5000mg/kg (サンプル採取 24 時間後) の投与で得たそれぞれの骨髓塗抹標本では、陰性対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数に統計学的有意な増加は認められなかった。

一方、シクロホスファミド (64mg/kg) を投与した群では、平均して 0.98% (第 1 回目試験)、1.06% (第 2 回目試験) の小核を有する多染性赤血球が認められ、陰性対照の 0.06% および 0.05% に比較して有意に増加した。

結論：以上の結果から、検体は本試験条件下では、マウスに小核赤血球形成を誘発しないものと判断された。

第1回目試験

採取時期	薬 剤	濃 度 (mg/kg)	性別	PCE/NCE	NPCE/PCE (%)
16 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	0.7	0.02
			雄	0.9	0.04
	ルフェヌロン	5000	雌	1.2	0.04
			雄	0.9	0.04
24 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	0.9	0.08
			雄	0.8	0.04
	ルフェヌロン	5000	雌	0.9	0.02
			雄	0.8	0.02
	シクロホスファミド	64	雌	0.7	0.82
			雄	0.6	1.14
48 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	0.8	0.06
			雄	0.9	0.02
	ルフェヌロン	5000	雌	0.9	0.02
			雄	0.8	0.02

ルフェヌロン投与群では溶媒対照群と比較して $p < 0.05$ (カイ二乗検定) で有意差は認められなかった。

PCE/NCE : 多染性赤血球の正染性赤血球数に対する比率

MNPCE/PCE(%) : 多染性赤血球中で、小核を有する赤血球の割合 (%)

第2回目試験

採取時期	薬 剤	濃 度 (mg/kg)	性別	PCE/NCE	MNPCE/PCE (%)
24 時間後	陰性 (溶媒) 対照	—	雌	0.7	0.06
			雄	0.7	0.04
	ルフェヌロン	1250	雌	0.9	0.2
			雄	0.9	0.02
		2500	雌	0.9	0.1
			雄	0.9	0.08
		5000	雌	0.8	0.1
			雄	0.8	0.14
	シクロホスファミド	64	雌	0.9	0.78
			雄	0.9	1.34

ルフェヌロン投与群では溶媒対照群と比較して $p < 0.05$ (カイ二乗検定) で有意差は認められなかった。

PCE/NCE : 多染性赤血球の正染性赤血球数に対する比率

MNPCE/PCE(%) : 多染性赤血球中で、小核を有する赤血球の割合 (%)

5) DNA 損傷誘発性

ヒト肺線維芽細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験

(資料No.T-34)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験方法：ヒト肺線維芽細胞を用い、オートラジオグラフィー法によって DNA の損傷の誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。

本試験は、6900 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を最高用量とする 6 用量 (255.56～6900 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とした。

各試験群 150 核 (50 核 \times 3) を観察し、銀粒子数の平均値を算出した。

試験は 2 回実施した。

試験結果：結果を次表に示した。

本試験および確認試験において検体は、いずれの濃度においても溶媒対照群と比較して核当りの平均銀粒子数に顕著な差は認められなかった。また、5 個以上の銀粒子が存在する割合にも有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照の 4-ニトロキノリン-N-オキサイド (5 μM) では、核当りの銀粒子数は顕著な増加 (第 1 回試験および第 2 回試験) を示した。また、5 個以上の銀粒子の存在する割合も有意に増加した。

以上の結果より、検体は本試験条件下では、DNA 損傷の誘発性を有し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。

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	銀粒子数/核 (平均値)	
		第 1 回目試験	第 2 回目試験
陰性対照 (培地)	—	0.52	0.32
		0.42 (0.48)	0.26 (0.29)
		0.50	0.30
陰性対照 (DMSO)	—	0.38	0.24
		0.40 (0.39)	0.26 (0.25)
		0.40	0.26
陽性対照 (4NQO)	5 μM	16.20	15.44
		16.82 (17.54)	15.50 (15.19)
		19.60	16.64
ルフエヌロン	28.40	0.40	0.28
		0.38 (0.37)	0.24 (0.27)
		0.32	0.30
	85.19	0.26	0.26
		0.30 (0.28)	0.18 (0.21)
		0.28	0.20
	255.56	0.42	0.28
		0.44 (0.41)	0.26 (0.28)
		0.38	0.30
	766.67	0.30	0.26
		0.26 (0.27)	0.34 (0.31)
		0.26	0.32
	2300.00	0.26	0.34
		0.38 (0.32)	0.28 (0.31)
		0.32	0.30
	6900.00	0.44	0.32
		0.40 (0.40)	0.26 (0.29)
		0.36	0.30

検体投与群では溶媒対照群と比較して $p < 0.01$ (Duncan の多重比較) で有意差は認められなかった。

4NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキサイド

DMSO : ジメチルスルホキシド

6) DNA 損傷誘発性

ヒト培養細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験

(資料No.T-35)

試験機関：(財)食品薬品安全センター

報告書作成年：1997年

検体純度：

試験方法：MRC-9細胞（CCL212:ヒト肺細胞由来）を用いてDNA損傷誘発性を調べるために、不定期DNA合成(UDS)試験を行った。MRC-9細胞をラブテック・チャンバーに播種して4日後、S-9 Mix非存在下（直接法）および存在下（代謝活性化法）において、検体および³H-チミジンを添加した。処理4時間後に固定し、オートラジオグラフィー標本作製した。画像解析装置を用いて、核内銀粒子数とその細胞質内銀粒子を数え、それらの差から細胞当たりの正味銀粒子数を算定した。

検体はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解させた。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

直接法および代謝活性化法において、いずれの濃度でも溶媒対照に比較して、有意な正味銀粒子数の増加は観察されず、また用量相関性も認められなかった。

一方、陽性対照に用いたMMSは直接法において、CPAは代謝活性化法において明らかな正味銀粒子数の増加を誘導し、DNA損傷性を有することが認められた。

以上の結果から、本検体はヒトMRC-9細胞においてDNA損傷誘発性がないものと判断される。

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

S-9 Mix	薬物	濃度 (mg/mL)	相対細胞数 (%)	核内 銀粒子数		細胞質内 銀粒子数		正味 銀粒子数	
-	溶媒対照 (DMSO)	0.5%	100.0	2.4	1.1	1.5	1.1	1.0	1.4
	ルフェヌロン	0.15	99.2	1.5	1.3	0.9	1.2	0.6	1.5
		0.5	97.2	1.6	1.3	1.8	1.8	-0.2	1.8
		1.5	95.6	2.0	1.4	1.3	1.1	0.7	1.4
		5.0	98.0	2.2	1.1	1.4	1.3	0.8	1.5
	陽性対照 (CPA)	0.01	95.2	3.1	1.9	2.9	1.9	0.2	2.9
陽性対照 (MMS)	0.01	108.0	21.0	6.8	3.2	2.0	17.8	6.6	
+	溶媒対照 (DMSO)	0.5%	100.0	1.8	1.3	0.6	1.0	1.2	1.5
	ルフェヌロン	0.15	106.3	1.4	1.2	1.6	1.3	-0.2	1.7
		0.5	109.7	2.6	1.4	1.3	1.1	1.4	1.6
		1.5	101.1	1.7	1.1	0.9	0.8	0.8	1.2
		5.0	101.1	1.2	0.9	1.5	1.5	-0.3	1.7
陽性対照 (CPA)	0.01	101.1	9.9	4.0	2.0	1.7	7.9	3.4	

DMSO：ジメチルスルホキシド

MMS：メチルメタンサルホネート

CPA：シクロホスファミド

7) DNA 損傷誘発性

ラット肝細胞を用いた *in vitro* DNA 修復試験

(資料No.T-36)

試験機関：チバガイギー

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988年、1993年 (改訂)

検体純度：

試験方法：Tif:RAIf系雄ラットから分離した肝細胞を用い、DNA 損傷の誘発性をオートラジオグラフィで検定した。分離肝細胞に検体および溶媒を添加した直後に、³H-チミジンを添加して16～18時間培養した。1群3枚のスライド (各50個の細胞) から合計150個の細胞を検査し、DNA 損傷による不定期DNA合成 (³H-チミジンの取込み) の誘導を核あたりの銀粒子数で評価した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた。

試験結果：結果を表1および2に示した。

本試験、確認試験とも正味銀粒子数では溶媒対照群との顕著な差は認められなかったものの、本試験では、4濃度 (85.2、255.5、767、6900 μ g/mL)、確認試験では1000 μ g/mLで溶媒対照に対する核あたりの平均銀粒子数が評価基準である2倍を超えた。そこで、検体は弱いDNA 損傷誘発性を持つとされた。
しかしながら、その後の再評価 (1993年) で、

- 1) レポートに記載されている陽性反応の判断基準は「核あたり平均総銀粒子数が全ての濃度で溶媒対照に対して2倍以上」であり、本試験で2倍を超えたのは6濃度中4濃度、確認試験では6濃度中1濃度であること
- 2) 核あたり平均銀粒子数の増加に明らかな用量依存性がみられないこと
- 3) 核あたり平均銀粒子数の増加は、培養液中の析出が多い濃度でのみ確認されたこと
- 4) 細胞質あたりの平均総銀粒子数にも同じような増加が認められており、DNA 修復よりも細胞による³H-チミジンの取込みや細胞性高分子と³H-チミジンとの結合などの検体の影響によって肝細胞の放射性チミジンの取込みが増えたと考えられること

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

- 5) 最近の評価には正味銀粒子数が用いられることより、本試験、確認試験とも正味銀粒子数には溶媒対照群との顕著な差は認められなかった。

これらのことから、検体には DNA 損傷誘発性がないものを判断された。
一方、陽性対照では、核あたりの総銀粒子数および正味銀粒子数とも顕著な増加がみられた。

以上の結果から、検体はラット肝細胞 *in vitro* において DNA 損傷誘発性がないものと判断された。

表 1. (本試験)

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平均総銀粒子 数/核	平均総粒子数 /細胞質	正味銀粒子数
溶媒対照 (DMSO)	-	2.33	2.82	-0.49
ルフェノロン	28.4	4.21	5.72	-1.51
	85.2	5.47	5.86	-1.40
	255.5	5.61	5.46	0.15
	767	5.64	5.08	0.56
	2300	3.45	3.42	0.03
	6900	6.13	7.35	-1.22
陽性対照 (4-ABP)	25 μM	14.85	6.52	8.33
	50 μM	11.72	7.06	4.66

DMSO : ジメチルスルホキシド

4-ABP : 4-アミノピフェニル

表 2. (確認試験)

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平均総銀粒子 数/核	平均総粒子数 /細胞質	正味銀粒子数
溶媒対照 (DMSO)	-	2.52	3.79	-1.27
ルフェノロン	2	2.98	3.46	-0.48
	10	3.30	3.74	-0.48
	50	3.89	4.12	-0.44
	250	3.53	3.74	-0.23
	1000	5.35	5.88	-0.21
	2000	4.29	4.55	-0.26
陽性対照 (4-ABP)	25 μM	6.25	4.32	1.94
	50 μM	8.98	4.95	4.03

DMSO : ジメチルスルホキシド

4-ABP : 4-アミノピフェニル

8) DNA 損傷誘発性

ラットの肝細胞を用いた *in vivo* DNA 修復試験

(資料No.T-37)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体純度：

試験動物：Tif：RAIf系 SPF 雄ラット、1群4匹、体重206～266g

試験方法：検体を0.5% CMC 溶液に溶解させ、1250、2500、5000mg/kg の用量で1回強制経口投与した。投与16時間後に屠殺し、肝細胞を分離し、³H-チミジンを添加して培養後、肝細胞標本を作製した。1匹2枚のスライド（各50個の細胞）を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成（³H-チミジンの取込み）の誘導を核当りの銀粒子数で評価した。

試験結果：結果を下表に示した。

投与群の核あたり平均総銀粒子数および正味銀粒子数には、溶媒対照に比較して顕著な差は認められなかった。

一方、陽性対照では、核あたりの総銀粒子数および正味銀粒子数とも顕著な増加がみられた。

薬物	投与量 (mg/kg)	平均総銀粒子数 /核	平均銀粒子数 /細胞質	正味銀粒子数
溶媒対照 (0.5% CMC)	—	2.30	1.31	0.99
ルフェヌロン	1250	2.78	1.35	1.44
	2500	2.60	1.35	1.25
	5000	2.89	1.77	1.12
陽性対照 (DMN)	15	14.54	2.47	12.07

以上の結果から、本検体はラット肝細胞 (*in vitro*) において DNA 損傷誘発性がないものと判断された。

9) ラットの肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験

(資料No.T-38)

試験機関：ハルティス クロッププロテクション社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体の純度：

試験動物：HanlbMWIST 系雄ラット (SPF)、9~10 週齢、1 群雄各 3 匹

体重範囲：217~297g

試験方法：検体をカルボキシメチルセルロース (0.5% w/v 水溶液) に懸濁させ、1000 および 2000mg/kg の用量で各群 3 匹に単回経口投与した。陰性対照として溶媒のみを各 3 匹に、また陽性対照として 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF、100mg/kg) およびジメチルニトロソアミン (DMN、10mg/kg) を各 2 匹に単回経口投与した。

検体投与群および溶媒対照群は、投与 4 時間後 (試験 1) および 16 時間後 (試験 2) に、陽性対照群は、DMN 投与群を投与 4 時間後に、2-AAF 投与群を投与 16 時間後に屠殺した。ラットから肝細胞を分離し培養した後、³H-チミジンを追加して 16~18 時間培養した。BSS (無カルシウムの Hanks 液) で洗浄後、1%クエン酸ナトリウムで核を膨張させた後、エタノール:酢酸 (3:1) 液で細胞を固定し、オートラジオグラム用とした。各動物あたり 2 枚のスライド (各 50 個の細胞) を検査し、DNA 損傷による不定期 DNA 合成 (³H-チミジンの取込み) の誘導を核上の銀粒子数で評価した。

以下の条件のうち少なくとも 1 つに該当した場合に陽性と考えた。

- ・ 溶媒対照の値と比較して、いずれかの濃度において核あたりの銀粒子数および正味銀粒子数の両方に増加が認められ、かつ正味銀粒子数が 2.0 以上での場合
- ・ 溶媒対照の値と比較して、いずれかの濃度において修復期細胞率に明らかな増加が認められた場合

試験結果：結果を表 1 および表 2 に示した。

試験 1 (投与 4 時間後屠殺) および試験 2 (投与 16 時間後屠殺) とも核あたりの銀粒子数および正味銀粒子数は溶媒対照と比較して、顕著な増加は認められなかった。また、修復期細胞率にも顕著な増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、核あたりの総銀粒子数および正味銀粒子数、ならびに修復期細胞率ともに顕著な増加がみられた。

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

表 1. 試験 1 (投与 4 時間後屠殺) の結果

薬物	濃度 (mg/kg)	平均銀粒子数 /核	平均銀粒子 数/細胞質	正味銀粒子 数	修復期細胞 の正味銀粒 子数	修復期細胞 率 (%)
溶媒対照 (CMC)	—	2.65	2.98	-0.33	2.4	5.7
ルフェヌロン	1000	3.20	3.12	-0.15	2.4	10.7
	2000	3.18	3.32	0.08	2.8	10.0
陽性対照 (DMN)	10	19.13	3.52	15.60	15.6	100.0

DMN: ジメチルニトロソアミン

表 2. 試験 2 (投与 16 時間後屠殺) の結果

薬物	濃度 (mg/kg)	平均銀粒子 数/核	平均銀粒子 数/細胞質	正味銀粒 子数	修復期細胞の 正味銀粒子数	修復期細胞 率(%)
溶媒対照 (CMC)	—	2.77	2.70	0.07	2.5	8.3
ルフェヌロン	1000	2.84	2.76	0.08	3.1	10.3
	2000	3.36	2.93	0.44	3.2	19.0
陽性対照 (2-AAF)	10	14.06	3.57	10.49	10.6	99.5

2-AAF: 2-アセチルアミノフルオレン

以上の結果から、本剤は本試験条件下でラット肝細胞において DNA 損傷誘発性がないものと判断される。

(14) 生体機能影響

一般薬理試験

(資料No.T-39)

試験機関：日本獣医畜産大学

報告書作成年：1992年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状

供試動物：ddy系マウス、雌雄5～7週齢、体重雄24.5g、雌26g、1群雌雄各3匹

方法：検体を2%CMC水溶液に懸濁して、50、250、500および1250mg/kgを腹腔内に投与し、一般症状を観察した。

結果：500mg/kg以下の用量群では運動性および筋緊張の抑制などの症状がみられたが、360分で雌雄ともに回復する傾向がみられた。高用量投与群にみられた認知力、運動性および筋緊張の抑制は、1440分の観察時で回復の傾向が示された。雌は雄と同様な症状を示すが、1250mg/kg群で60分の観察時に異常歩調がみられた。雌雄ともに1440分でも認知力の警戒性、受動態および運動性の反応性の症状が共通して残るもののほとんど回復した。

② マウスにおける運動協調性

供試動物：ddy系マウス、雌雄5～7週齢、体重15～26g、1群雌雄各10匹

方法：検体を2%CMC水溶液に懸濁して、50、250、500および1250mg/kgを腹腔内に投与し、30、60、90、120、180、240および360分後にロータロッド法（回転数5/分に設定して2分間回転棒から落下する個体数を調べる）に基づいて観察した。

結果：1250mg/kg群では雌は30分後から120分に、雄は120分と180分に落下した例が認められたが、他の投与群では影響は認められなかった。

③ ウサギにおける一般症状

供試動物：日本白色種ウサギ、雄5～7月齢、体重2.5～3kg、1群3匹

方法：検体をDMSOに溶解し、10、50および100mg/kgを静脈内に投与し、5、15、30、60、120、180、240および360分後に一般症状を観察した。

結果：対照群、投与群ともに投与時にわずかな興奮を示したが、時間の経過とともに鎮静し、顕著な症状はみられなかった。

④ウサギの体温に及ぼす影響

供試動物：日本白色種ウサギ、雄 5～7 月齢、体重 2.5～3kg、1 群 3 匹

方 法：検体を DMSO に溶解し、10、50 および 100mg/kg を静脈内に投与し、投与前と 5、15、30、60、120、180、240 および 360 分後に直腸内温度を測定した。

結 果：体温に及ぼす影響は投与量に依存する傾向はみられなかった。10 および 50mg/kg で投与後 30 分まで上下する個体がみられたが、100mg/kg 群ではこのような現象はみられなかった。

2) 呼吸、循環器系に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ、5～7 か月齢、体重 2.5～3.2kg、1 群 3 匹

方 法：検体を DMSO に溶解し、10、25、50 および 100mg/kg をウサギの静脈内に投与し、ウレタン麻酔下で、血圧・心拍数・呼吸数を 5、15、30、60、120 および 180 分まで測定した。

結果:

投与量 (mg/kg)	試験項目	投与前	投与後 (分)					
			5	15	30	60	120	180
対照(DMSO)	血圧	98	100	108	106	104	97	99
	心拍数	300	300	300	300	300	300	300
	呼吸数	65	63	61	60	59	59	59
10	血圧	124	124	118	128	126	116	116
	心拍数	280	280	280	280	280	280	280
	呼吸数	63	61	60	60	63	52	60
25	血圧	120	125	112	112	115	105	101
	心拍数	280	280	280	280	280	280	280
	呼吸数	69	67	63	60	61	59	61
50	血圧	128	134	130	133	122	122	113
	心拍数	313	308	308	305	310	305	298
	呼吸数	88	80	83	79	72	72	69
100	血圧	118	120	117	115	114	115	102
	心拍数	280	290	300	300	300	300	300
	呼吸数	79	73	77	71	61	64	65

数字は 3 匹の平均値

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。

血圧…25 および 100mg/kg の投与群で 3 例中 1 例ずつ投与後 15 分から 60 分まで血圧の低下がみられ、180 分まで持続した。また、10 および 100mg/kg の群には高くなるものがあり、60 分以降その高い血圧を持続した。投与量に依存した傾向は示さず、各投与群において 60 分時の血圧をそれ以降持続した。

心拍数…投与量 10mg/kg の群の 1 例で 60 分以降増加し、120 分以降はその増加を維持した。

このような増加は他の投与群ではみられず比較的安定した状態を維持し、それらの変化は用量依存的ではなかった。

呼吸数…何れの投与群でも投与の影響はなかった。

3) 自律神経系に対する作用

①ウサギの生体位子宮運動に対する作用

供試動物：経産ウサギ雌 12 週齢、体重 3～5kg、1 群 3 匹

方 法：検体を DMSO に溶解し、10、50 および 100mg/kg をウサギの静脈内に投与し、ウレタン麻酔下で子宮運動（収縮率、収縮回数）を 5、15、30、60、120 および 180 分まで測定した。

結 果：収縮率に対する影響は 10～100mg/kg 群で 30 分まで減少する傾向を示した例が各投与群で 1 ないし 2 例みられたが、30 分以降は安定した収縮率を示した。

収縮率の減少は投与量に依存しなかった。

収縮回数も収縮率と同様に用量依存性は示さなかった。

②ウサギの瞳孔径に対する作用

供試動物：日本白色種雄ウサギ 5～7 か月齢、体重 2.5～3.2kg、1 群 3 匹

方 法：検体を DMSO に溶解し、10、50 および 100mg/kg を静脈内に投与し、動物の瞳孔径を測定した。

結 果：

投与量 (mg/kg)	投与前	投 与 後 (分)								
		5	15	30	60	120	180	240	300	360
対照(DMSO)	6	6	6	6	6.3	6.3	6	6	5.7	6
10	6.8	7	6.3	7.3	7.7	7	7	7	7	7
50	5.4	6	5.7	5.3	6	5.3	5.3	6	5.7	6
100	7.2	6.7	7	6.3	7.3	8.3	8.3	8	8	7.3

数字は 3 匹の平均値（単位：mm）

各投与量による瞳孔径の変化は投与後 60 分以降で 10mg/kg 群で 3 例中 2 例に散瞳をみたが、120 分以降は安定して持続した。また、100mg/kg 群 3 例で 60 分以降散瞳がみられ 300 分まで続いたが、2 例は 360 分で回復した。10~100mg/kg の静脈内投与では、投与量に依存した傾向は示さなかった。

③モルモットの自律神経系に対する作用

供試動物：モルモット、雄 6~10 週齢、体重 300~450g、1 群 6 匹

方 法：

摘出腸管に対する作用：雄性モルモットから腸管を摘出し、マグヌス法に従って、37℃の栄養液中（タイロード液）に懸垂した。検体を 3.3×10^{-4} g/mL の最終濃度となるように添加した。検体の収縮に対する影響は、アセチルコリン ($10^{-9} \sim 3 \times 10^{-7}$ M) およびヒスタミン ($10^{-8} \sim 10^{-5}$ M) で検討した。

摘出輸精管に対する作用：雄性モルモットから輸精管を摘出し、マグヌス法に従って 37℃の栄養液中（タイロード液）に懸垂した。検体を 3.3×10^{-4} g/mL の最終濃度となる様に添加した。検体の収縮に対する影響は、ノルエピネフリン (10^{-5} M) で検討した。

結果：

供試動物	最終濃度	結 果	
		摘出腸管	摘出輸精管
モルモット	3.3×10^{-4} g/mL	アセチルコリンの収縮： 低濃度のアセチルコリンに対しては弱い抑制作用を示したが、高濃度のアセチルコリンに対しては抑制しなかった。 ヒスタミンの収縮： 抑制作用はなかった。	ノルエピネフリンの収縮： 影響を示さなかった。

4) 消化器に対する作用

供試動物：ddy 系マウス、雌雄 5~7 週齢、体重 15~26g、1 群 雌雄各 3 匹

方 法：24 時間絶食後、検体を 2% CMC 水溶液に懸濁して、50、250、500 および 1250mg/kg を投与し、炭末 10g をアラビアゴム（10%）に懸濁させ経口投与した。30 分後に過剰量のクロロホルムで屠殺し、直ちに開腹し小腸を摘出して、炭末の先端までの移動の長さを測り、小腸全体の長さに対する比を求めた。

結 果：小腸輸送能について雄は 500mg/kg 投与群で抑制作用がみられたが、50、250 および 1250mg/kg 投与群では逆に対照と比較して若干の亢進がみられた。
雌は 500 と 1250mg/kg 投与群では輸送能にわずかな抑制がみられ、50、250mg/kg 投与群は亢進を示した。雌雄ともに抑制と亢進の作用に用量依存性は示さなかった。

5) 腎臓の機能に対する作用

供試動物：Wistar-Ichimichi ラット、雌雄 8～10 週齢、体重 200～280g、1 群雌雄各 3～5 匹

方 法：雌雄ラットを 18 時間絶食絶水後、生理食塩水（15mL/kg）を強制経口投与した。

検体を 2%CMC 水溶液に懸濁させた 50、250、500 および 1250mg/kg を投与後 3 時間内に尿を計量し、pH、ブドウ糖、タンパク、ウロビリノーゲン、潜血反応およびケトン体を定性し、電解質イオン Na^+ および K^+ は定量した。

結 果：ラットの雌雄においてタンパク、ウロビリノーゲン、ブドウ糖およびケトン体は変化を示さなかった。潜血反応は雄で 500 と 1250mg/kg 投与群で偽陽性の例が各々 1 例みられたが、雌は潜血反応はみられず、pH は 250 と 500mg/kg 投与群で酸性に傾いた。 Na^+ および K^+ は雄の 1250mg/kg 投与群で Na^+ および K^+ を減少させたが、雌の 250mg/kg 投与群では K^+ のみを増加させ、また、500mg/kg の投与群は Na^+ および K^+ を増加させた。
尿量は、用量依存性はみられなかった。

以上のように、本剤はマウスの一般症状において中枢性の症状が観察されたが、ウサギの一般症状からはマウスで観察された症状はみられなかった。

他の一般薬理試験においては用量依存性がみられず、一部の項目で雌雄差がみられたものの、一貫性はなかった。従って、本剤は顕著な一般薬理作用を有するとは思われなかった。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (マウス)	腹腔内 (CMC 水溶液)	50 250 500 1250	♂/3 ♀/3	50 50	— —	500mg/kg 以下の低用量群で、運動性、筋緊張の抑制。360分で雌雄とも回復傾向。 高用量群で認知力、運動性、筋緊張の抑制。雌雄とも1440分でほとんど回復した。
	一般症状 (ウサギ)	静脈内 (DMSO)	0 10 50 100	♂/3	>100	100	対照群、投与群とも投与時にわずかな興奮を示したが、時間の経過とともに安静し、顕著な症状はみられなかった。
	運動強調性 ロータロッド法 (マウス)	腹腔内 (CMC 水溶液)	0 50 250 500 1250	♂/10 ♀/10	1250 1250	500 500	1250mg/kg 群で雌は30分後から120分に、雄は120分と180分に落下した例が認められた。 他の投与群は落下しなかった。
	体温	静脈内	0 10 50 100	♂/3	>100	100	影響なし。
呼吸・循環器系	血圧、 心拍数 呼吸数 (ウサギ)	静脈内 (DMSO)	0 10 25 50 100	♂/3	>100	100	血圧の低下する例と高い例あり、60分以降それぞれの血圧を持続した。 心拍数は10mg/kg 群の1例で増加。 他の投与群は影響なし。 呼吸数は投与群、対照群とも30分まで増減あり、それ以降はそれぞれの呼吸数を維持した。

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
自律神経系	生体位 子宮運動 (ウサギ)	静脈内 (DMSO)	0 10 50 100	♀/3	10	—	生体位子宮収縮率が減少する傾向。30分以降は安定した。収縮回数、収縮率とも用量依存性はなかった。
	瞳孔 (ウサギ)	静脈内 (DMSO)	0 10 50 100	♂/3	10	—	瞳孔径の変化は、散瞳を認めたが、用量依存性は示さなかった。
	摘出腸管 (モルモット)	マグヌス法 (タイロード液)	3.3×10^{-4} g/mL	♂/6	$>3.3 \times 10^{-4}$ g/mL	3.3×10^{-4} g/mL	アセチルコリンの収縮は低濃度のアセチルコリンに対し弱い抑制、高濃度は抑制なし。ヒスタミンの収縮に対して、抑制作用なし。
	摘出輸精管 (モルモット)	マグヌス法 (タイロード液)	3.3×10^{-4} g/mL		$>3.3 \times 10^{-4}$ g/mL	3.3×10^{-4} g/mL	影響なし。
消化器系	小腸輸送 (マウス)	経口 (CMC水溶液)	0 50 250 500 1250	♂/3 ♀/3	50 50	-	雌雄ともに抑制と充進の作用を示したが、用量依存性は示さなかった。
腎臓の機能	尿排泄 (ラット)	経口 (CMC水溶液)	0 50 250 500 1250	♂/3 ♀/3	250 250	50 50	雌雄共にタンパク、ウロビリノーゲン、ブドウ糖、ケトン体は変化なし潜血反応は雄の高濃度で疑陽性がみられた。 雌はpHが酸性に傾いた。 Na ⁺ およびK ⁺ は雄の高濃度で減少、雌は中濃度で増加した。 尿量は用量依存性なし。

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

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。

C

C

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。



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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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

3. 製剤

(1) 製剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.TF-1)

試験機関：セーフファーム ラボラトリーズ

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、5～8週齢、

体重：雄 144～169g、雌 132～162g、1群雌雄各5匹

試験機関：14日間観察

方法：検体を蒸留水に溶解し、胃ゾンデを用いて1回強制投与した。投与前に一晩絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。個体別体重は、投与前および投与後7日、14日あるいは死亡時に記録した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性 別		
投与量 (mg/kg)	2000、2515、3162、3976、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	3712 (3212～4291)	3236 (2892～3620)
死亡開始時間および 終了時間	投与後1日から開始 投与後4日に終了	投与後1日から開始 投与後3日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与後30分から発現 投与後4日に消失	投与後30分から発現 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)	2515	

中毒症状としては、運動失調、円背位、眼瞼下垂、嗜眠、呼吸頻度減少、呼吸困難が共通して認められた。

剖検所見では、試験期間中に死亡あるいは切迫屠殺した動物においては、肺の出血あるいは異常赤色化、肝の暗色化あるいは淡色斑点、脾の淡色化、胃粘膜の出血あるいは脱落、大腸および小腸の出血が共通して認められた。生存動物では、23例で前胃上皮に白色病巣が認められた。それ以外の動物では異常は認められなかった。

(2) 製剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.TF-2)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：CD1系マウス、6～8週齢、体重：雄 20～29g 雌 20～24g、1群雌雄各5匹

試験機関：21日間観察

方法：検体を蒸留水に溶解し、胃ゾンデを用いて1回強制投与した。投与前に3～4時間絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を21日間観察した。個体別体重は、投与前および投与後7日、14日、21日あるいは死亡時に記録した。死亡動物およ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	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000、2515、3162、3976、5000	
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	3107 (2612～3695)	3536 (2922～4279)
死亡開始時間および 終了時間	投与後30分から開始 投与後13日に終了	投与後1日分から開始 投与後13日に終了
症状発現時間および 消失時間	投与後30分から発現 投与後21日に消失	
死亡例の認められなかつ 最大投与量 (mg/kg)	> 2000	2000

中毒症状としては、運動失調、円背位、眼瞼下垂、嗜眠、呼吸頻度減少、呼吸困難および異常歩行、爪先歩行が共通して認められた。生存動物では21日後まで毒性症状の認められた2000mg/kg投与群の1例を除くと、7日後までに正常に回復した。剖検所見では、試験期間中に死亡あるいは切迫屠殺した動物においては、肺の出血あるいは異常赤色化、肝の暗色化が共通して認められた。生存動物では、異常は認められなかった。

(3) 製剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.TF-3)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：ラット (Tif:RAIf (SPF))、7~8週齢、体重：219~253g、1群雌雄各5匹

試験機関：14日間観察

方法：検体は希釈せず液体製剤を剃毛した背部皮膚に均一に塗布し、24時間半閉塞状態に保った。24時間後、適用部位を微温湯で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、7日後および14日後に個別別体重を計測した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 4000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与日から発現 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)	雌雄とも 4000

中毒症状は雌雄に関係なく、立毛、異常姿勢、呼吸困難が観察された。
剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

(4) 製剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.TF-4)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：若齢成熟ラット (Tif:RAI f(SPF)、R11/1 と R11/2 の交雑種)

体重：180~227g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を医用ネブライザー気体噴霧器を用いて、ミストを発生させ、4時間鼻部暴露させた。

なお、限界試験に対する要求 (5000mg/m³) を満たしているため 5356mg/m³ よりも高い暴露濃度では試験を実施しなかった。

また、対照区には同一条件下でフィルターを通した加湿空気を暴露した。

設定濃度 ; 9107、14807mg/m³

実際濃度 ; 2632±66、5356±222mg/m³

液体被験物質総処理量はミスト生成前後の噴霧器、貯蔵槽およびサイクロンの重量測定によって求めた。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与開始時、7日後および14日後に個体別体重を計測した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について、呼吸器系器官を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

暴露条件 ;

設定濃度 (mg/m ³)	9107			14807		
実際濃度 (mg/m ³)	2632			5356		
粒子径分布 (%) *	測定 1	測定 2	平均*	測定 1	測定 2	平均*
> 7 (μm)	52	36	44	57	53	55
7~3	18	22	20	19	19	19
< 3	30	42	36	24	28	26
空気力学的質量中位径 (μm)	1.35			1.45		
チャンバー容積 (L)	1L/匹					
チャンバー内通気量 (L/分)	32					
暴露条件	ミスト 4時間 鼻部暴露					

* : APS-33 Aerodynamic Particle sizer により 2 回測定した平均

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：

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/m ³)	0、2632、5356	
LC ₅₀ (mg/m ³)	> 5300	
死亡開始時間および終了時間	暴露後2日から開始 暴露後3日に終了	死亡例なし
症状発現および消失時間	暴露中発現 暴露後7～9日に消失	
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	2632	5356

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、円背位、呼吸困難および自発運動の低下が観察された。

肉眼的病理検査では、死亡動物および生存動物とも何ら特記すべき異常は認められなかった。

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

(5) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.TF-5)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1994年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：ニュージーランドウサギ、12~16週齢、体重 2.36~2.75kg

原液群 (雄 3 匹、雌 3 匹)、150 倍水希釈液群 (雄 4 匹、雌 2 匹)

試験期間：14 日間観察

方法：原液または 150 倍水希釈液の検体 0.5mL をガーゼパッチ (2.5cm×2.5cm) に塗布し、
剃毛した動物の背中の皮膚に貼付した。貼付時間は、4 時間とし、皮膚に残った検体
は蒸留水に浸した脱脂綿を用いて拭き取った。

観察項目：貼付終了後、1、24、48、72 時間、7 日および 14 日後に貼付部分の刺激性変化 (紅斑、
痂皮、浮腫等) の有無等を観察し、Draize 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。

項目		最高 評点	投与後時間					
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	14 日
原液群	紅斑・痂皮	4.0	2	2.2	2.5	2.5	0.3~2.7*	0
	浮腫	4.0	3.3	3.7	3.0	3.0	0.2~2.7*	0
	合計	8.0	5.3	5.9	5.5	5.5	0.5~5.4*	0
150 倍水希釈 液群	紅斑・痂皮	4.0	0	0	0	0	—	—
	浮腫	4.0	0	0	0	0	—	—
	合計	8.0	0	0	0	0	—	—

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。 — : 未採点

* : 7 日目には一部の動物 (4 匹) で痂皮形成のために紅斑、浮腫の正確な評価が妨げられたため最高値と最低値を記載した。

原液群では、貼付終了 1 時間後に全例の投与部位に、明瞭な紅斑および軽度~重度の浮腫が認められ、24 時間後には、明瞭な中~重度の紅斑および中~重度の浮腫、48 および 72 時間後には、明瞭な中~重度の紅斑および中程度の浮腫が認められた。
7 日後の観察でも明瞭な紅斑および軽度の浮腫が認められた。

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

その他の皮膚反応として、皮膚毛細血管の出血、上皮の淡褐色変色、皮膚の柔軟性・弾力性減退、皮膚光沢、痂皮形成、皮膚表面の亀裂、落屑、皮膚の肥厚、堅く淡褐色の痂皮、被毛再生減少が認められた。

150倍水希釈液群では、皮膚への影響は全く認められなかった。

以上の結果から、5%乳剤の原液は、ウサギの皮膚に対して重度の刺激性があると判断された。一方、150倍水希釈液は、ウサギの皮膚に対して刺激性はないと判断された。

(6) 製剤のウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.TF-6)

試験機関：富士バイオメディクス社

[GLP 対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：日本白色種ウサギ、10週齢、体重 1.99~2.24kg

原液 非洗眼群 雄6匹、洗眼群 雄3匹

試験期間：21日間

方法：検体の原液 0.1mL を右眼の結膜嚢内に点眼し、約1秒間閉眼させた。非洗眼群はそのままとし、洗眼群は点眼 3~5分後に微温湯にて約30秒間洗眼した。左眼の無処理は、対照とした。

観察項目：投与後1、24、48、72時間に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を、59農蚕第4200号通達に示された評価方法に従って観察し、その後21日まで観察を継続した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、下表の通りである。

群	項目	最高 評点	投 与 後 時 間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	21日	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜混濁	4.0	0	0	1.0	1.0	1.2	2.2	2.0	
	虹 彩	2.0	0	1.0	1.0	0.7	0 ^a	0.5 ^b	0.5 ^b	
	結膜	発赤	3.0	1.0	1.7	2.2	1.3	1.2	1.2	1.0
		浮腫	4.0	2.5	2.0	1.2	1.2	1.2	1.0	0.8
	合 計	13.0	3.5	4.7	5.4	4.2	3.6	4.9	4.3	
洗眼群 (3匹平均)	角膜混濁	4.0	0	0	1.0	1.0	1.0	1.3	1.3	
	虹 彩	2.0	0.3	1.0	0.7	0	0.7	0.5 ^c	0 ^c	
	結膜	発赤	3.0	1.0	1.7	2.0	1.0	1.0	1.3	0.7
		浮腫	4.0	2.3	1.3	1.0	1.3	1.0	1.0	0.7
	合 計	13.0	3.6	4.0	4.7	3.3	3.7	4.1	2.7	

a: 5匹の平均値 (角膜混濁のため1匹評価不能)

b: 2匹の平均値 (角膜混濁のため4匹評価不能)

c: 2匹の平均値 (角膜混濁のため1匹評価不能)

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。

非洗眼群および洗眼群とも適用後1時間に結膜に軽度の充血および中等度から重度の浮腫が認められた。24時間では、虹彩の充血がみられた。結膜の発赤は、適用後48時間まで徐々に増強した。角膜では、適用後48時間以降に軽度の混濁、5日以降に血管新生がみられ、非洗眼群では4/6例、洗眼群では1/3例で中等度から極めて重度の混濁が21日まで確認された。なお、適用後3分に洗眼した2例に比べ適用後5分に洗眼した1例において混濁の程度が強かったので、洗眼までの時間が長くなったことより、刺激性が顕著になったものと考えられた。

以上の結果から、5%乳剤の原液は、ウサギの眼粘膜に対して重度の刺激性があるものと思われるが、洗眼により軽減されるものと判断された。

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。

(7) 製剤（希釈液）のウサギを用いた眼刺激性試験

（資料No.TF-7）

試験機関：セーフファームラボラトリーズ

（英国）[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェヌロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、12～16 週齢、体重 2.20～3.17kg
150 倍水希釈液 非洗眼群（雄 5 匹、雌 1 匹）、洗眼群（雌 3 匹）
2000 倍水希釈液 非洗眼群（雄 3 匹、雌 3 匹）

試験期間：72 時間観察

方法：150 倍または 2000 倍水希釈液の検体 0.1mL を右眼に投与し、150 倍水希釈液群の 3 匹は、2～3 分後に微温蒸留水で洗眼した。150 倍水希釈液群の 6 匹および 2000 倍水希釈液群の 6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：投与 1、24、48、72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりである。

項目			最高 評点	投与後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
150倍水希釈液 非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4.0	0	0	0	0
		面積	4.0	0	0	0	0
	虹彩		2.0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3.0	0.3	0	0	0
		浮腫	4.0	0	0	0	0
		分泌物	3.0	0	0	0	0
	合計*		110	0.7	0	0	0
150倍水希釈液 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4.0	0	0	0	0
		面積	4.0	0	0	0	0
	虹彩		2.0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3.0	1	0	0	0
		浮腫	4.0	0	0	0	0
		分泌物	3.0	0	0	0	0
	合計*		110	2.0	0	0	0
2000倍水希釈液 非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4.0	0	0	0	0
		面積	4.0	0	0	0	0
	虹彩		2.0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3.0	0	0	0	0
		浮腫	4.0	0	0	0	0
		分泌物	3.0	0	0	0	0
	合計*		110	0	0	0	0

*：角膜に関するデータはA（混濁の程度）とB（混濁の範囲）で、虹彩に関するデータはCで、結膜に関するデータはD（発赤）、E（結膜浮腫）、F（分泌物）で表し、各組織毎の点数を次の様に計算した合計である。
 角膜の点数=(A×B)×5、虹彩の点数=C×5、結膜の点数=(D+E+F)×2

角膜および虹彩の刺激性変化は、150倍水希釈液の洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は、150倍水希釈液の洗眼群、非洗眼群では、極軽度の発赤が投与後1時間に認められたが、これらの変化は投与後24時間には消失した。2000倍水希釈液の洗眼群、非洗眼群では角膜、虹彩、結膜の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、5%乳剤の150倍水希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して極めてわずかな刺激性があるものと思われる。

また、2000倍水希釈液は、ウサギの眼粘膜に対して刺激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。

(8) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.TF-8)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ
(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体の純度：5%乳剤

[組成] ルフェスロン原体 ; 5%
有機溶剤、界面活性剤等 ; 95%

試験動物：Dunkin-Hartley 系モルモット、8~12 週齢、体重 300~355g
感作群 (雌 20 匹)、非感作群 (雌 10 匹)、陽性対照群 (雌 10 匹)

試験期間：31 日間 (48 時間観察)

方 法：[Buehler 法]

感 作；動物の剃毛した左腹側部に、検体の 25%水希釈液 0.5mL を塗布したリント布 (15×35mm) を 7 日間隔で計 3 回、各 6 時間閉塞貼付した。
一方、陽性対照群には、ジニトクロロベンゼン (DNCB) の 0.5%無水エチルアルコール溶液を 7 日間隔で計 3 回、閉塞貼付した。

誘 発；最終感作の 2 週間後に、感作時と同様に、検体の 5%および 2%希釈液 0.5mL を、陽性対照にはジニトクロロベンゼン (DNCB) の 0.05%無水エチルアルコール溶液を、それぞれ剃毛した右腹側部に 6 時間貼付した。

観察項目：誘発 24 および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

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性変化が認められた動物数を次頁の表に示す。

検体 5%処理群では、24 時間後に 4 例、48 時間後に 1 例において、投与部位に散在性の軽度発赤が認められた。対照群では、24 および 48 時間後の観察で皮膚反応は認められなかった。

検体 2%処理群では、対照群とともに皮膚反応は全く認められなかった。

定期的試験の陽性対照群において、陽性率は 100%であった。

	群		供試動物数	感作反応動物数						感作陽性率 (%)				
				24 時間			48 時間							
	感作	誘発		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	
0			1	2	3	0	1		2	3				
検体	25%検体	5%検体 2%検体	20	16	4	0	0	4/20	19	1	0	0	1/20	20
				20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0
検体	溶媒 (蒸留水)	5%検体 2%検体	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
				10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0
陽性 対照	0.5% DNCB	0.05% DNCB	10	0	2	8	0	10/10	0	4	6	0	10/10	100
	溶媒 (エタノール)	0.05% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0

以上の結果から、ルフェヌロン 5%乳剤の皮膚感作性は、感作率 20% (4/20) で、モルモットの皮膚に対し、軽度の感作性を有すると判断する。

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

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-01	動物における代謝 標識	ラット	吸収、分布、代謝、排泄 1回強制経口投与 (a)0.5mg/kg (b)100mg/kg 14日間連続投与後ラベル体を1回経口投与 (c)0.5mg/kg	<p>吸収率： (a)雄 44.3%、雌 49.5% (b)雄 11.9%、雌 9.2% (c)雄 43.6%、雌 53.5%</p> <p>血中濃度： (a)雄 T_{cmax} 8時間、T_{cmax}/2 45時間 (b)雄 T_{cmax} 8時間、T_{cmax}/2 60時間</p> <p>排泄率： (1)糞中 (a)雄 52.0%、雌 47.7% (b)雄 82.4%、雌 83.3% (c)雄 55.3%、雌 44.0% (2)尿中 (a)雄 0.82%、雌 0.72% (b)雄 0.26%、雌 0.28% (c)雄 0.60%、雌 0.75%</p> <p>胆汁排泄： (a)雄 1.7% (48時間)</p> <p>組織中分布： 減衰；各組織中の残留放射能は二相性で減衰。半減期は第一相で2～6日、第二相の低用量で5～9日、高用量で10～37日。 分布；組織全体に残留放射能が認められ特に脂肪で高かった。</p> <p>代謝物： (a)(b)(c) 糞中に 種類の分画が認められ、投与量の %は であった。 組織中に 種類の分画が認められ と確認された</p> <p>(a) 雄胆汁中に 種類の分画が認められた。</p>	チバガイギー社 (スイス国) (1990年)	m-11
M-02	動物における代謝 標識	ラット	代謝物の同定 資料No.M-01 (100mg/kg、1回強制経口投与)で採取した糞、脂肪を分析	<p>代謝物： 糞中に 分画 脂肪中に 分画</p> <p>主要代謝経路：</p>	チバガイギー社 (スイス国) (1990年)	m-22

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-03	動物における代謝 標識	ラット	血中濃度 1回強制経口投与 (a)0.5mg/kg (b)100mg/kg	血中濃度 (a)雄 T _{cmax} 8 時間、 T _{cmax} /2 56 時間 雌 T _{cmax} 8 時間、 T _{cmax} /2 42 時間 (b)雄 T _{cmax} 12 時間、 T _{cmax} /2 86 時間 雌 T _{cmax} 12 時間、 T _{cmax} /2 68 時間 AUC _{0~168h} (a) 雄 : 2.5µg·h/g 雌 : 2.5µg·h/g (b) 雄 : 116.3µg·h/g 雌 : 105.8µg·h/g	チバガイギー社 (スイス国) (1995 年)	m-25
M-04 a)	動物における代謝 標識	ラット	吸収、排泄、組織分布、および脳内分布 強制経口投与 (A)0.5mg/kg、1回 (B)0.5mg/kg/日、7回 (C)0.5mg/kg/日、14回	組織中濃度(~168時間): (A)雄 1.3%、雌 1.2% カーカス (A)雄 34.6%、雌 29.5% 排泄率(~168時間): (C)糞中雄 57.1%、雌 62.1% 尿中雄 0.9%、雌 1.4% 血中濃度: 14回投与の8時間後濃度 (C)雄 0.184µg/mL 雌 0.178µg/mL : 14回投与後168時間後濃度 (C)雄 0.095µg/mL 雌 0.101µg/mL 組織中分布(A~C): 分布; 投与回数とともに脂肪中の濃度が顕著に上昇した。その他の臓器では脂肪ほど顕著な上昇は示さなかった。 減衰; 各組織中の残留放射能は、投与終了とともに緩やかに減衰した。 脳内分布(A、C): 頭部組織における分布濃度は他の組織と比較して顕著に低く分布は均一であり、特定部位への局在は認められなかった。	三菱化学 安全科学 研究所 (1997 年)	m-28

a) : 1997 年 12 月提出 (コメント対応)

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-05 [GLP] b)	動物における代謝 標識	雄 ラット	吸収、分布、代謝、排泄 強制経口投与 (a)0.1mg/kg、1回 (b)1mg/kg、1回 (c)10mg/kg、1回 (d)100mg/kg、1回 静脈内投与 (e)0.1mg/kg、1回 (f)10mg/kg、1回	<p>血中濃度：</p> <p>Tmax (時間) Cmax (µg/g)</p> <p>(a) 8 0.008 (b) 8 0.097 (c) 8 0.89 (d) 8 1.341 (e) 2 0.017 (f) 2 1.907</p> <p>AUC_(0-120h) AUC_(0-Infinity) (時間・µg/g)</p> <p>(a) 0.40 0.49 (b) 4.37 10.73 (c) 41.25 90.44 (d) 83.88 216.36 (e) 0.56 0.94 (f) 60.69 153.76</p> <p>排泄率(0-504時間)：</p> <p>糞中(%) 尿中(%)</p> <p>(a) 80.59 0.64 (b) 72.93 0.51 (c) 80.37 0.57 (d) 91.87 0.17 (e) 66.50 0.64 (f) 62.23 0.82</p> <p>組織中分布(a)~(f)： 組織全体に残留放射能が認められ、最も濃度が高い組織はカーカスおよび脂肪中であった。</p> <p>代謝物パターン(d)： 糞中で が同定された。</p>	CTL (英国) 2004年	m-38
M-06 [GLP] b)	動物における代謝 標識	雄 ラット	吸収、分布、代謝、排泄 強制経口投与 (a)0.5mg/kg、1回 (b)0.5mg/kg、7回 (c)0.5mg/kg、14回	<p>血中濃度(c)：</p> <p>定常状態；投与開始後 11日 (0.17ppm) 半減期；投与終了後約 9日</p> <p>回収率(0~20日、%)(c)：</p> <p>尿中；1.18 糞中；58.39 ケージ洗浄液；0.08 組織；3.98 カーカス；33.60</p> <p>組織中分布(a)~(c)：</p> <p>半減期；7~12日 高濃度で分布した組織； 脂肪(29ppm)、副腎(4.2ppm)、脾 (3.2ppm)、甲状腺(3.0ppm)</p> <p>代謝物パターン(c)： 糞中で が同定された。</p>	シンジェンタ社 (スイス国) 2003年	m-43

b)：2005年3月24日提出 (農産第8147号対応)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-07	植物における代謝 標識	綿花	温室栽培における吸収、分布および分解 ①散布試験 30g a.i./ha 14日間隔、3回散布 ②注入試験 1本当り 100µg a.i.を茎に 14日間隔、3回注入	① 散布試験 吸収移行：葉面からの吸収は3回目散布 84日後に 58%が認められたが大部分は処理葉に残留し、%以上であった。 収穫時の残留量(ppm) 処理葉 1.487 展開葉 0.014 茎 0.026 外皮 0.092 繊維 <0.001 種子 <0.001 さや 0.001 代謝物：種の未知物が確認されがとも総残留量の%以下であった。 ②注入試験 1回目処理より 101日後(収穫期)の残留量(ppm) 注入部位 10.518 処理時展開葉 0.102 処理後展開葉 0.005 茎 0.099 さや <0.001 外皮 0.001 繊維 <0.001 種子 <0.001 葉と茎に放射能の僅かな移行性が認められたが、さや、繊維、種子には移行が認められなかった。 がであった。	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-50
M-08	植物における代謝 標識	綿花	温室栽培における分布および分解 30g a.i./ha 14日間隔、3回散布	吸収移行：葉面からの吸収は、3回目散布 52日後(収穫期)に、約 47%であった。外皮、茎に若干移行が認められたが、大部分は処理葉に残留しそのうちはであった。 収穫時の残留量(ppm) 処理葉 2.089 展開葉 0.005 茎 0.124 外皮 0.687 繊維 0.028 種子 0.003	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-54

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-09	植物における代謝 標識	キャベツ	温室栽培における代謝 20g a.i./ha 14日間隔、3回散布	吸収移行：残留量は外葉で高く、 が であった。 収穫時(3回散布 28日後)の残留量 (ppm) 結球葉 0.195 外葉 1.790 代謝物：収穫時において が であり、結球葉で %、外葉で % の が検出された。	チバガイギー社 (スイス国) (1994年)	m-57
M-10	植物における代謝 標識	トマト	温室栽培における分布および分解 ①散布試験 30g a.i./ha 7日間隔、3回散布 ②注入試験 1個当り 34µg a.i. を播種後 95日目の果実に注入	①散布試験：大部分が果実表層に残留し、 %以上が であった。 3回散布 28日後の残留量(ppm) 葉 0.467 果実(未熟) 0.030 果実(成熟) 0.440 果実(全体) 0.199 代謝物：3回散布 28日後において が総残留量の %検出された。 ②注入試験 代謝物：注入 18日後において が %であった。 33日目でも %は、依然として であり、検出された は %であった。	チバガイギー社 (スイス国) (1992年)	m-59
MR-01	植物における代謝 標識	輪作 レタス 春小麦 トウモロコシ にんじん	後作の残留量 150g a.i./ha 1回土壌処理 63日後、各作物を播種	作物残留(ppm) レタスの地上部 成熟期 0.047 春小麦の茎 成熟期 0.023 穎 成熟期 0.002 穀物 成熟期 0.007 トウモロコシの茎 成熟期 0.008 穂軸 成熟期 0.003 穀物 成熟期 0.005 にんじんの地上部 成熟期 0.005 根部 成熟期 0.005	チバガイギー社 (スイス国) (1992年)	m-63
MR-02	植物における代謝 標識	輪作 レタス 冬小麦 テンサイ トウモロコシ	150g a.i./ha 1回土壌処理 76日後 レタス 126日後 冬小麦 播 306日後 テンサイ 種 331日後 トウモロコシ	作物残留(ppm) レタスの地上部 成熟期 <0.001 冬小麦の茎 成熟期 0.004 穎 成熟期 0.001 穀物 成熟期 <0.001 テンサイの地上部 成熟期 <0.001 根部 成熟期 <0.001 トウモロコシの茎 成熟期 0.003 穂軸 成熟期 <0.001 穀物 成熟期 <0.001	チバガイギー社 (スイス国) (1992年)	m-67

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
M-11	土壌における動態 (1) 標識 (2) 標識	砂壤土 壤土	代謝、分解 (a)好氣的条件 (b)好気/嫌氣的条件 (c)好気/滅菌的条件	半減期 (1)(a) 砂壤土 23.7日、壤土 19.4日 (2)(a) 壤土 13.0日 (1)(b) 壤土 147日、(2)(b) 壤土 121日 (1)(c) 壤土 分解認められない 代謝物	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-72
M-12	土壌における動態 標識	微砂質 壤土	好気性土壌における 分解速度 (a) 0.1ppm (b) 1.0ppm 水分：30%、60% / 圃場含水量(FC) 温度：10℃、20℃	半減期 (a) 30%FC、20℃ 30.2日 60%FC、10℃ 31.5日 60%FC、20℃ 14.8日 (b) 30%FC、20℃ 32.4日 60%FC、10℃ 34.1日 60%FC、20℃ 13.3日 代謝物	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-78
M-13	土壌における動態 標識	微砂質 壤土	異なる処理法による 分解速度 (1)土壌混和 (2)土壌表面処理 (3)土壌表面処理 14日後、土壌混和	半減期 (1) 9.1日 (2) 32.5日 (3) 1相 32.3日 2相 13.8日	チバガイギー社 (スイス国) (1994年)	m-83

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-14 (PC-14)	加水分解動態 標識 標識	緩衝液 (滅菌)	試験温度：25℃ pH：5、7、9 試験期間：最長で30日間	半減期： pH 5：>30日 pH 7：>30日 pH 9：378日 (標識) 646日 (標識) 代謝物：	チバガイギー社 (スイス国) (1992年)	m-86
M-15 (PC-15)	水中光分解動態 標識	緩衝液 (滅菌)	供試水：滅菌リン酸緩衝液 (pH7) 試験濃度：0.0514mg/L 照射期間：22.3日 照射：キセノンアーク灯 7.04 W/m ² (300-400nm)	回収率：照射区 98.3~99.7% 対照区 99.9% 半減期：10.3日 (東京春季自然光換算 9.3日) 暗所対照区は安定(加水分解なし) 主要代謝物：(試験終了時 %)	チバガイギー社 (スイス国) (1994年)	m-90
M-16 (PC-16) c)	水中光分解 標識	緩衝液 (滅菌)	供試水：滅菌リン酸緩衝水 (pH7) 試験濃度：0.052 mg/L 照射期間：28日 照射：キセノンアーク灯 7.89 W/m ² (300-400nm)	回収率：照射区 88.6~99.3% 対照区 99.4% 半減期：16日 (東京春季自然光換算 16.2日) 暗所対照区は安定(水分解なし) 主要代謝物：(最大 %)	チバガイギー社 (スイス国) (1994年)	m-92
M-17 (PC-17) d)	水中光分解 標識	自然水 (滅菌)	供試水：池水 (pH8.4) ガンマ線照射滅菌 試験濃度：0.05mg/L 照射期間：17日 照射：キセノンアーク灯 39.21 W/m ² (300-400nm)	回収率：照射区 73.9~97.5% 対照区 96.0% 半減期：4.5日 (東京春季自然光換算 22.7日) 暗所対照区で極僅か分解 主要代謝物：(最大 %) 池水中浮遊物結合(最大 %) 溶解有機物結合 (最大 %)	RCC社 (スイス国) (2004年)	m-94

c) : 2005年3月16日追加提出 (農産第8147号対応)

d) : 2004年10月6日追加提出 (農産第8147号対応)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
M-18 (PC-13)	土壌吸着		供試土壌(畑地土壌): 北海道十勝農業試験場 (淡色黒ボク土壌) 日植防研牛久園場 (褐色火山灰土壌) 愛知県農業試験場 (灰色台地土) 和歌山県農業試験場 (洪積埴壤土)	水相($\mu\text{g}/\text{mL}$) <0.0002、 土壌吸着($\mu\text{g}/\text{mL}$) >0.0023 割合($\%$)>75.9 吸着等温試験はいずれの土壌においても検体の水に対する検体の水に対する溶解度が極めて低く(0.00083 $\mu\text{g}/\text{mL}$)高次試験は困難と判断された。	(財)日本食品分析センター (1995年)	m-96
MR-03	リーチング試験 標識	スイス 土壌 4種	629 $\mu\text{g}/\text{カラム}$ (5kg/ha相当) 200mm (2日間) 降雨	浸達距離およびRMF値 (対モニユロン) Collombey 6cm <0.2 Les Evouettes 8cm <0.44 Vetroz 2cm 0.25 Lakeland 6cm 0.21 ほとんど移動性なし	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-99
MR-04	リーチング試験 (エージング) 標識 標識	スイス 土壌 2種	59日培養 (20 $^{\circ}\text{C}$ 、75%) 後施用 200mm (16日間) 人工降雨	回収率 標識 93.9~99.1% 標識 74.5~83.9% ($^{14}\text{CO}_2$ 逸散のため) : 表層 : 表層および隣接層 移動性なし	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-104
MR-05	リーチング試験 (エージング) 標識 標識	スイス 土壌 2種	30日培養 (20 $^{\circ}\text{C}$ 、75%) 後施用 508mm (45日間) 人工降雨	回収率 標識 95.6~100.4% 標識 51.2~62.7% ($^{14}\text{CO}_2$ 逸散のため) : 表層 : 表層および隣接層 移動性なし	チバガイギー社 (スイス国) (1991年)	m-109
M-19 (PC-12)	生物濃縮性	ブルーギル	流水式 取込期間 49日間 排泄期間 28日間 設定濃度: 0 および 0.010mg/L	BCF _{ss} =1900 (可食部), 5200 (非可食部), 3100 (全身) BCF _k =5300	ABC Laboratories Inc. (米国) (1986~1987年)	m-114

〈代謝分解物の名称および構造式一覧表〉

記号	由来	名称(略称)	化学名	構造式
[A]	親化合物	CGA184699	(RS)-1-[2,5-ジクロロ-4-(1,1,2,3,3,3-ヘキサフルオロプロポキシ)-フェニル]-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア	

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	由来	名称(略称)	化学名	構造式