

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) ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験および 4 週間回復性試験

(資料 No.T-21)

試験機関：RCC (スイス国)

報告書作成年：2003 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時月齢；5.5～6 か月齢、
開始時体重 雄；5.6～19.1 kg 雌；5.2～8.1 kg

試験期間：投与期間 (13 週間) 2001 年 12 月 10 日～2002 年 3 月 12/13 日
回復期間 (4 週間) 2002 年 3 月 13 日～4 月 9 日

投与方法：検体を 0、10、50 および 300 mg/kg の用量でゼラチンカプセルに封入し、1 日 1 回、90 日間経口投与した。また、対照群および最高用量の 300 mg/kg 群は、90 日間の投与終了後 4 週間の回復期間を設けた。飼料は、標準飼料を 1 匹あたり 1 日 350g の定量を与えた。

<用量設定根拠>

試験項目および結果：

死亡率；毎日 (1 日 2 回) 観察した。

投与期間中および回復期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態；全動物について一般状態の観察を毎日実施した。

300mg/kg 群では、全動物において歩行の異常が投与初日から観察された。この歩行異常として運動失調および突発性一過性虚脱があり、投与後約 2 時間に観察され、最大 5 時間持続した。運動失調および硬直歩行は、夜間を通して持続する個体もあった。横臥位および活動低下が雄 3 匹で最大 3 日間観察され、振戦は雄 1 匹と雌 2 匹にそれぞれ 1 日みられ、くんくん鳴くおよび流涎は 7～8 匹に観察された。

水様便、粘液または飼料の嘔吐は、300mg/kg の動物で発生頻度が高かった。

10mg/kg および 50mg/kg 群では、投与に関連した一般状態は観察されなかった。

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

回復期間では、投与に関連すると考えられる一般状態は何ら観察されなかった。

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

体重変化を表 1-a、体重増加量を表 1-b に示す。

300mg/kg 群雌雄では、平均累積体重増加量が対照群に比較して低値であり、投与の影響と考えられた。

50mg/kg 群の雌では体重低下傾向がみられた。しかし、雌の 50mg/kg 群の平均初期体重が低かったこと、13 週間の平均体重増加量および増加割合が対照群と同等であったことから、雌の 50mg/kg 群の体重低下傾向には毒性学的関連性はなく、投与開始時の体重が低かったことによるものと考えられ、投与の影響ではないと判断した。

10mg/kg 群雌雄および 50mg/kg 群の雄では、体重変化に投与の影響は認められなかった。

4 週間の回復期間では、300mg/kg 群の体重増加は対照群とはほぼ同等であった。

表 1-a. 体重変化 (対照群に対する変動率で示した)

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	50	300	0	10	50	300
投 与 期 間	1 週	100	103	98	97	100	104	88	94
	2 週	100	98	95	93	100	104	87	88
	3 週	100	99	95	93	100	101	89	88
	4 週	100	100	95	92	100	104	86	86
	6 週	100	100	97	90	100	105	88	84↓
	8 週	100	99	96	91	100	104	88	85
	10 週	100	99	97	93	100	106	88	87
	14 週	100	102	97	94	100	109	88	85
回 復 期 間	2 週	100	—	—	91	100	—	—	81
	3 週	100	—	—	92	100	—	—	80
	5 週	100	—	—	92	100	—	—	87

統計解析：Dunnett-test、↓:p<0.05

表 1-b. 体重増加量

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	50	300	0	10	50	300
平均体重増加量(kg)		2.3	2.1	2.1	1.7	1.6	2.0	1.3	0.9
対照群に対する割合		(100)	(91)	(91)	(74)	(100)	(125)	(81)	(56)
増加割合 ¹⁾ (%)		+30	+27	+28	+22	+24	+29	+22	+15

¹⁾増加割合 = 平均体重増加量 / 投与開始時の平均体重

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；全動物の摂餌量を毎日測定し、各イヌの摂餌量平均値 (g/イヌ/日) を週単位に計算した。

300mg/kg 雌雄では、13 週間の平均摂餌量が対照群に比較して軽度な低値を示し、雄では対照群の 90%、雌では対照群の 84%であった (表 2)。これは、300mg/kg 群における試験初期 3 週間の摂餌量が低値であったことによるものであった。

50 および 10mg/kg 群雌雄、回復期間において摂餌量に投与の影響は認められなかった。

表 2. 摂餌量 (対照群に対する変動率で示した)

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	10	50	300	0	10	50	300
投与期間	1/2 週	100	100	106	72	100	102	82	78
	2/3 週	100	93	101	74	100	105	91	74
	3/4 週	100	98	102	81	100	88	90	76
	4/5 週	100	101	104	88	100	98	85	83
	7/8 週	100	102	102	87	100	103	90	87
	10/11 週	100	104	105	93	100	108	94	89
	14 週	100	85	105	98	100	91	91	90
	平均摂餌量	100	100	104	90	100	100	92	84
回復期間	1/2 週	100	—	—	95	100	—	—	99
	2/3 週	100	—	—	105	100	—	—	95
	4/5 週	100	—	—	101	100	—	—	111
		平均摂餌量	100	—	—	101	100	—	—

眼科学的検査；投与開始前、投与 13 週時および回復期間 4 週時に間接検眼鏡検査を実施した。

結膜、強膜、角膜、虹彩、水晶体、眼底の検査の結果、検体投与に関連した異常は認められなかった。

300mg/kg 群雌の 2 例では、試験 13 週時に角膜の粘液糸／物が観察されたが、これは自然発生的に生じる変化であり、発生頻度も低いことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

神経毒性スクリーニング；投与開始前 (全動物)、試験 4 週および 6 週 (対照群と 300 mg/kg 群)、試験 13 週 (全動物) 並びに回復期間 4 週時 (対照群と 300 mg/kg 群) に神経毒性スクリーニング検査を実施した。検査は経口投与後 (Tmax) および翌日の投与前に行った。検査項目を以下に示した。

歩行検査 (自発運動、歩行、行動)、姿勢反応 (着地／保持反応、筋力、直線上の起立、上肢の位置、跳び直り反応)、脊髄反射 (膝蓋腱反射、屈曲／疼痛反射) および脳神経反応 (瞳孔の大きさ、対光反応)

表 3 に歩行検査、姿勢反応で認められた異常の発生頻度を示した。

300mg/kg 群の大多数の動物では、6 週および 13 週時の経口投与後 (Tmax) 検査で歩行

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。

/行動/自発運動の異常が認められた。歩行/行動/自発運動の異常な所見として運動失調、硬直歩行、開脚姿勢、散発的なつまづき、よろめき、アヒル歩行、協調性のない動き、後肢のみの突発的な筋痙攣がみられた。また、後肢のみの変化として開脚姿勢、引きずり歩行、アヒル歩行、協調性のない開脚した後肢、突発性虚脱および後肢の衰弱がみられた。さらに300mg/kg群では、着地反応（後肢）および跳び直り反応の低下、筋力低下が認められた。

翌日のカプセル投与前に実施した検査では、300mg/kg群を含めいずれの投与群でも影響は認められなかった。

回復期間終了時に実施した神経毒性スクリーニング検査では、影響は認められなかった。

表3. 歩行検査、姿勢反応で認められた異常の群別発生頻度（雌雄合計）

投与量 (mg/kg)	0			10			50			300		
	PT	6週	13週	PT	6週	13週	PT	6週	13週	PT	6週	13週
検査動物数	16	16	16	4	—	4	4	—	4	16	16	16
歩行検査：												
行動の異常	0	0	0	0	—	0	0	—	0	0	14	2
自発運動の異常	0	0	0	0	—	0	0	—	0	0	16	6
歩行の異常	0	0	0	0	—	0	0	—	0	0	16	12
姿勢反応：												
跳び直り反応低下	2	2	1	0	—	0	0	—	0	1	3	2
後肢の着地反応低下	0	2	0	0	—	0	0	—	0	0	3	3
直線上の起立低下	0	2	0	0	—	0	0	—	0	2	2	1
筋力低下	0	0	0	0	—	0	0	—	0	0	3	1

— = 測定せず

PT = 試験開始前の検査

6週と13週時の所見数は投与後（Tmax）の結果を示した

血液学的検査；投与開始前、試験7週および13週時、並びに回復期間4週時に一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血液について以下の項目を測定した。

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量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、総白血球数、白血球分類、血小板数、網状赤球数、網状赤球蛍光強度分類、有核赤血球、赤血球形態、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン

表4に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

300mg/kg群雌雄（7週および13週時の検査）では、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が対照群および投与前の測定値に比べて低値であった。300mg/kg群の雄で投与7および13週、雌で投与13週にAPTTの軽度の延長がみられた。

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。

回復期間終了時では、雌の 300mg/kg 群では赤血球関連項目および APTT 値は対照群と比較して差がなかった。雄の 300mg/kg 群では赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低値と APTT の延長がみられたが、変動の程度は投与期間中よりも小さく、投与期間中にみられた血球関連項目の低下および APTT 値の延長がいずれも可逆性、あるいは可逆性の明らかな傾向が示された。

雄の 50mg/kg 群では、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が対照群に比して低く、7 週時では統計学的に有意であったが、これらの差は投与前の検査ですでに認められていたため(表 4 の脚注参照)、この低下は投与と無関係であるとみなした。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性がみられないこと、もしくは変化の程度が小さいこと、関連する検査項目に変動がみられなかったこと、投与前検査から認められた差を反映するものであり、投与との関連はないと考えられた。

表 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		10	50	300	10	50	300
7 週 時	赤血球数		91 ↓*	91 ↓↓			86 ↓↓
	ヘモグロビン濃度		91 ↓*	91 ↓			86 ↓↓
	ヘマトクリット値		88 ↓*	91 ↓			87 ↓↓
	APTT			109 ↑↑			
13 週 時	赤血球数			92 ↓↓			89 ↓
	ヘモグロビン濃度			85 ↓↓			89 ↓
	ヘマトクリット値			84 ↓↓			90 ↓
	APTT			111 ↑↑			107 ↑
回 復 期 間 終 了 時	赤血球数	—	—	96 ↓↓	—	—	
	ヘモグロビン濃度	—	—	88 ↓↓	—	—	
	ヘマトクリット値	—	—	89 ↓	—	—	
	MCHC	—	—		—	—	98 ↓
	網状赤血球数(%)	—	—		—	—	194 ↑
	網状赤血球数	—	—		—	—	182 ↑
	蛍光強度の強い網状赤血球数	—	—		—	—	244 ↑↑
	蛍光強度の中度網状赤血球数	—	—		—	—	165 ↑↑
	蛍光強度の弱い網状赤血球数	—	—		—	—	81 ↓↓
APTT	—	—	107 ↑	—	—		

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

統計解析: Dunnett-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↑ ↓↓ ; p<0.01.

— ; 検査せず

*投与前の対照群に対する変動率: 赤血球数 94%、ヘモグロビン濃度 92%、ヘマトクリット値 93%

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。

血液生化学検査；投与開始前、試験 7 週および 13 週時、並びに回復期間 4 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、マグネシウム、鉄、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、乳酸脱水素酵素、グルタミン酸脱水素酵素 (GLDH)、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)

また、血清を用いて蛋白電気泳動検査を行った。

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

300mg/kg 群雌雄では、7 週および 13 週時のコレステロール値およびリン脂質値は、投与前検査および対照群の値に比べて低値であった。

雄の 50mg/kg 群でもコレステロール値とリン脂質値が対照群に比して低値を示し、最低値は 7 週にみられたが、13 週時までの投与期間中にわずかではあるが回復がみられた。50mg/kg 群の雄では投与前検査時ですでに対照群よりも低値であった(表 5 の脚注参照)。血清脂質値の低下は投与前の値と比較してわずかであり、かつ雄に限られたものであり、また投与期の 7 週から 13 週までにわずかな回復がみられたことから、50mg/kg 群の雄でみられた変動は投与に関連しない変化とみなした。

雌の 50mg/kg 群ではコレステロール値とリン脂質値に影響はみられなかった。

回復期間終了時では、コレステロール値およびリン脂質値に回復がみられたが、300mg/kg 群の大多数の動物ではなおも投与前の測定値よりわずかに低値であった。群平均値には統計学的有意差はみられなかった。

<申請者注>

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 5. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		10	50	300	10	50	300
7 週 時	グルコース						90 ↓
	クレアチニン						91 ↓
	総ビリルビン						57 ↓↓
	コレステロール		79 ↓*	75 ↓↓			68 ↓↓
	トリグリセリド		67 ↓	71 ↓			
	リン脂質		79 ↓*	74 ↓↓			
	無機リン						70 ↓↓
	ALP			56 ↓			
	AST(GOT)				79 ↑		
	カルシウム						96 ↓
	α1-グロブリン比						83 ↓
	α1-グロブリン量						79 ↓↓
	α2-グロブリン量		84 ↓				
	13 週 時	グルコース					
総ビリルビン				50 ↓↓			
コレステロール			79 ↓*	68 ↓↓			72 ↓
トリグリセリド			70 ↓				
リン脂質			82 ↓*	68 ↓↓			
無機リン							73 ↓↓
ALP				55 ↓			
クレアチンキナーゼ						194 ↑	
GGT							73 ↓
ナトリウム				98 ↓		101 ↑	
クロール						103 ↑	
α1-グロブリン量						82 ↓↓	
回復 期間 終了 時	グルコース	-	-		-	-	87 ↓
	クレアチニン	-	-	92 ↓	-	-	
	総ビリルビン	-	-		-	-	53 ↓
	コレステロール	-	-	(77)	-	-	(74)
	リン脂質	-	-	(81)	-	-	(77)
	無機リン	-	-	124 ↑	-	-	
	GLDH	-	-		-	-	136 ↑↑
	β2-グロブリン比	-	-	118 ↑↑	-	-	
	γ-グロブリン比	-	-	133 ↑	-	-	
β2-グロブリン量	-	-	120 ↑	-	-		

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

統計解析: Dunnett-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↑ ↓↓ ; p<0.01.

- : 検査せず

() は統計学的有意差はなかったものの低下傾向がみられた。

*投与前の対照群に対する変動率: コレステロール 88%、リン脂質 91%

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。

尿 検 査；投与開始前、試験 7 週および 13 週時、並びに回復期間 4 週時に、一晚絶食した動物から採尿し、以下の項目を測定した。

色調、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩および沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比および脳重量比）も算出した。

最終体重、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、卵巣、子宮、精巣（精巣上体含む）、脾臓、胸腺および甲状腺（上皮小体を含む）

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

300mg/kg 群の雄では、脾臓の実重量および相対重量（体重比と脳重量比）が対照群に比して低値であった。

300mg/kg 群の雌では、腎臓重量が対照群に比して高値であった。

回復期間終了時では、300mg/kg 群の脾臓および腎臓の実重量は、対照群の値と同等であった。

雄では 10mg/kg または 50mg/kg 群の脾臓重量が対照群と比べて低値を示し、統計学的有意差がみられたが、対照群の雄 2 例では脾臓にうっ血がみられ、その結果対照群の平均脾臓重量が増大した(対照群の個体別値：86.88g、60.47g、46.50g、28.73g)。この対照群の動物を平均重量から除外した場合、10mg/kg または 50mg/kg 群の動物の脾臓重量は対照群とほぼ同じであった。また、13 週時における対照群の雌の平均脾臓重量も、脾臓にうっ血がみられた雌 1 例における異常に高い脾臓重量の影響を受けた(対照群の個体別値：79.55g、21.28g、20.27g、19.41g)。

その他に認められた統計的有意な差は、一対の臓器の片方にのみみられ、用量との関連性を示すものではないことから、投与と関連はないと考えられた。

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

表 6. 臓器重量

検査時期	性別		雄			雌		
	投与量 (mg/kg)		10	50	300	10	50	300
投与期間終了時	腎臓 (右)	実重量						134 ↑
		体重比						150 ↑↑
	脾臓	実重量	46 ↓	51 ↓	36 ↓↓			
		体重比	47 ↓		38 ↓↓			
		脳重量比	42 ↓	51 ↓	36 ↓↓			
	卵巣 (左)	実重量				169 ↑		
卵巣 (右)	実重量				170 ↑			
回復期間終了時	腎臓 (左)	体重比	—	—		—	—	115 ↑↑
	腎臓 (右)	体重比		—		—	—	115 ↑
	脳	実重量	—	—	90 ↓	—	—	
	心臓	実重量	—	—	100 ↓	—	—	
	甲状腺 (左)	実重量	—	—	67 ↓	—	—	
	副腎 (左)	体重比		—	122 ↑↑	—	—	
		脳重量比	—		140 ↑	—	—	
	脾臓	体重比	—	—	80 ↓	—	—	
		脳重量比	—	—	85 ↓↓	—	—	
	子宮	実重量				—	—	44 ↓
		脳重量比				—	—	42 ↓
	卵巣 (左)	実重量				—	—	45 ↓
脳重量比					—	—	47 ↓	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

統計解析: Dunnet t-test, ↑ ↓ ; p<0.05, ↑↑ ↓↓ ; p<0.01.

— : 検査せず

肉眼的病理検査 ; 投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 上記の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病理組織標本を作製して検鏡した。

皮膚、乳腺、脾臓、リンパ節 (頸部、腸間膜、膝窩)、大腿骨、胸骨および骨髄、骨格筋 (半膜様筋、脛骨筋、頭蓋筋、内側広筋、腓腹筋)、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺 (顎下、耳下、舌下)、肝臓、胆のう、膵臓、咽頭、喉頭、舌、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、坐骨神経、足底神経、脛骨神経、脳 (前脳、脳幹、延髄、橋、大脳皮質、小脳皮質)、脊髄 (頸椎、胸椎、腰椎、神経根および背根神経筋)、眼球および視神経、並びに肉眼的病変部

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7に認められた主な病理組織学的所見を示した。

13週間の投与期および4週間の回復期の終了時において、投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。また、筋肉および神経系組織にも投与の影響を示唆する組織学的所見は認められなかった。

観察された病理組織学的所見は、この齢のビーグル犬に認められる自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に関連するものではなかった。

以上の結果、本剤を13週間ビーグル犬にゼラチンカプセルで経口投与した場合、300mg/kgの投与量で、歩行および行動への影響、摂餌量および体重増加量の低下、赤血球関連項目（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）および血清脂質値（コレステロール、リン脂質）の低下がみられた。

神経学的評価において、300mg/kg群で歩行（行動/自発運動）の異常、後肢着地反応および跳び直り反応に投与の影響が認められた。しかし、反射運動には影響がなかった。病理組織学的検査では、筋肉および神経系組織に投与の影響と考えられる所見は認められず、動物の歩行行動への影響が筋肉または神経の形態学的（変性）変化によるものではないと考えられた。このことから、本剤投与で観察された急性（神経運動）機能障害は、筋肉および神経に対して直接的に作用はするものの明らかに可逆的であり、形態学的変化につながらないものと考えられる。

摂餌量の低下、それに伴う体重増加量の低下は、動物の歩行および自発運動の障害により生じた活動低下と関連があると考えられる。

300mg/kg群で、腎臓重量（雌）の増加および脾臓重量（雄）の低下が認められた。しかし、病理組織学的検査から臓器重量の変動に関連した所見はみられなかった。

10mg/kgおよび50mg/kg群では、投与の影響はみられなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雄雌ともに50mg/kg/dayであると判断された。

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

表 7. 主な病理組織学的所見

検査時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (mg/kg)		0	10	50	300	0	10	50	300	
投与期間終了時	検査動物		4	4	4	4	4	4	4	4	
	肺	肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	
		単核細胞巢	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肝臓	肝細胞グリコーゲン沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	
		小肉芽腫	0	1	0	0	2	0	0	0	
	腎臓	腎乳頭、鉍質沈着	4	4	4	4	4	4	4	4	
		リンパ様細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	のう胞	0	0	1	0	0	1	0	0	
	甲状腺	限局性 C-細胞過形成	2	3	1	2	1	2	2	1	
		濾胞拡張	0	1	0	0	0	0	1	0	
	上皮小体	のう胞	0	0	0	0	0	0	1	1	
	脾臓	うっ血	3	1	1	0	1	1	0	0	
	胸腺	萎縮	0	0	0	2	0	0	1	1	
	腓腹筋	間質、慢性炎症	0	2	0	0	0	0	0	0	
		半膜様筋	筋変性 間質、慢性炎症	0	0	0	1	1	0	1	0
	脛骨筋	筋変性 間質、慢性炎症		0	0	0	0	0	0	1	1
	内側広筋	筋変性	0	0	0	1	0	0	0	0	
		骨格筋	変性 間質、慢性炎症	1	3	0	1	1	0	1	1
		1		3	0	0	0	0	1	0	
	回復期間終了時	検査動物		4			4	4			4
		心臓	心筋鉍質沈着	0			1	0			0
			肝臓	小肉芽腫	1			0	0		1
腎臓		腎乳頭、鉍質沈着	0			0	1			0	
		硝子円柱出現	0			0	1			0	
下垂体		のう胞	1			1	0		1		
甲状腺		限局性 C-細胞過形成	2			2	2		4		
上皮小体		のう胞	0			0	0		1		
脾臓		うっ血	1			0	1		0		
腓腹筋		間質、慢性炎症	0			1	0		0		
半膜様筋		間質、慢性炎症	0			1	0		1		
骨格筋		筋変性	0			1	1			1	
		間質、慢性炎症	0			1	1			1	

Fisher's exact test で有意差なし

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

(6) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-22)

試験機関 : Hazleton Washington (米国)

報告書作成年 : 1994 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : Crl: CD BR ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 7 週齢

投与開始時の体重範囲 ; 雄 253~297 g、雌 155~187 g

投与期間 : 13 週間(1993 年 5 月 4 日~8 月 6 日)

投与方法 : 検体を飼料中 0、3000、6000 および 12000ppm の濃度として 13 週間にわたって随時
摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間ごとに調製した。

<用量設定根拠> ;

観察・検査項目および結果 :

死亡率 ; 生死および瀕死状態の有無を毎日 2 回観察した。

全ての動物が投与終了時まで生存した。

一般状態 ; 毎日 1 回ケージ内の動物一般状態を観察した。

検体投与に関連した臨床症状は観察されなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与開始後週 1 回体重を測定した。

12000ppm 群の雄では、試験 4 週の平均体重は対照群の平均値と比較して有意な低値を示し、それ以降も有意差は無いものの投与終了時まで対照群より低値傾向が認められた (表 1)。

体重増加量は、12000ppm 群の雌雄で投与開始後 1 週に対照群の平均値と比較して有意な低値がみられた。投与終了時の累積体重増加量も 12000ppm 群雌雄では対照群に比べて低値であった。

その他の投与群では体重および体重増加量に投与の影響はみられなかった。

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

表 1. 体重および体重増加量(g)

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	3000	6000	12000	0	3000	6000	12000
体 重	1 週	271	273	274	268	174	177	169	174
	4 週	399	402	405	374*	238	237	231	225
	8 週	499	499	494	477	282	280	272	271
	14 週	576 (100)	567 (97)	558 (97)	544 (94)	312 (100)	313 (100)	300 (96)	297 (95)
体重増加量	1 週	54	57	55	41*	29	23	26	18*
	4 週	25	23	22	30*	9	12	12	10
1~14 週累積増加量		305 (100)	294 (96)	284 (93)	276 (90)	138 (100)	136 (98)	131 (95)	123 (89)

統計解析：Dunnett 検定、*:p<0.05

()内は対照群に対する変動率(%)を示す。

1 週から 14 週の累積体重増加量は申請者が算出した。

摂餌量 ; 投与開始前、投与開始後週 1 回摂餌量を測定した。

12000ppm 群の雄では、全期間を通して対照群より摂餌量がわずかに低下し、総摂餌量 (1~13 週) も低値であったが統計学的有意差はなかった。

12000ppm 群雌およびその他の投与群に投与の影響はみられなかった。

表 2. 摂餌量(g/週)

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	3000	6000	12000	0	3000	6000	12000
1 週		208	212	212	166	146	145	133	122
7 週		212	213	218	202	148	155	136	151
13 週		185	195	195	179	124	142	124	148
1~13 週		2641	2664	2669	2503	1879	2010	1804	1941

統計解析：Dunnett 検定で有意差なし

検体摂取量 ; 投与期間全体の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)		3000	6000	12000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	197.1	401.5	767.9
	雌	253.4	472.0	1028.9

眼科学的検査 ; 投与開始前および投与終了時 (試験 14 週の初日) に全動物を対象に眼科学的検査を実施した。散瞳薬として 1%Mydriacyl を用いた。

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。

全ての投与群に投与の影響はみられなかった。

詳細な状態の観察および機能検査；投与開始前、投与 4 週、8 週および 13 週時に全ての動物について以下の観察および検査を実施した。

飼育ケージ内での観察：被毛の状態、涙の色調および眼周辺の付着物、痙攣/振戦、ケージからの取り出し易さ、動物の取扱易さ/筋緊張、過剰な発声、眼球突出、流涙、眼瞼閉鎖、立毛、呼吸、流涎、身もだえ、その他の徴候

アリーナ内観察：覚醒、旋回、痙攣、歩行、姿勢、常同行動、振戦、踏み出し時間、立ち上がり回数、排尿/排糞回数、多尿症および下痢の有無、その他の徴候
反応観察：接近に対する反応、カタレプシー時間、嗅覚反応、瞳孔反応、正向反射、接触に対する反応、

機能検査：握力(前肢、後肢)、着地開脚幅、体温(直腸温)、Tail-Flick 潜時

聴覚驚愕反応：自動装置(San Diego Instruments, Model SR Screening system)を用いて音響刺激の前後における筋肉反応を電圧で測定した。

自発運動量の測定：自動モニタリング装置を用い、1 分間に光線を遮断する回数を記録し、5 分間ずつまとめて合計 40 分間測定した。

表 4 に詳細な状態観察で投与に関連して認められた項目と所見数を示した。

投与に関連した変化として、詳細な状態観察では、12000ppm 群で取扱易さ（筋緊張）、歩行、正向反射および覚醒の項目に影響がみられ、筋緊張、軽度歩行障害、正向反射異常（体側面着地、背面着地）、警戒の低下の発現が対照群より増加し、また正向反射および着地開脚幅測定時に筋緊張あるいは振戦が観察された。これらの変化は試験 4 週および 8 週時の検査で認められ、さらに試験 13 週時にも一部の動物に取扱時の筋緊張、歩行障害および正向反射異常がみられたがその発現数は減少した。

機能検査、聴覚驚愕反応および自発運動量には投与の影響は認められなかった。

聴覚驚愕反応検査において、12000ppm 群雌で試験 13 週時に音刺激後の筋肉反応最大値が対照群の平均値より小さく、統計学的に有意($p < 0.05$)であった。しかし、筋肉反応最大値のみの低下であり、音刺激後の筋肉反応最大に達する時間および筋肉反応平均値に影響がないため、偶発的な変化と考えられ、投与に関連しないものとみなした。

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 4. 投与に関連して認められた詳細な状態観察の所見数

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		0	3000	6000	12000	0	3000	6000	12000	
取扱い易さ／筋緊張	4週	正常	6	9	4	4	10	8	8	4
		筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0
		活発	4	1	6	4	0	1	2	1
		筋緊張(硬直)	0	0	0	2	0	0	0	5
	8週	取扱い困難	0	0	0	0	0	1	0	0
		正常	6	8	4	6	10	10	9	5
		筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0
		活発	4	2	6	2	0	0	1	0
	13週	筋緊張(硬直)	0	0	0	2	0	0	0	5
		取扱い困難	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	7	8	6	7	10	10	10	6
		筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行	4週	活発	3	2	3	2	0	0	0	0
		筋緊張(硬直)	0	0	0	1	0	0	0	4
		取扱い困難	0	0	1	0	0	0	0	0
		正常	10	10	10	8	10	10	10	6
	8週	軽度の障害	0	0	0	2	0	0	0	4
		中等度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	10	10	10	9	10	10	10	7
	13週	軽度の障害	0	0	0	1	0	0	0	3
		中等度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	10	10	10	10	10	10	10	8
正向反射	4週	軽度の障害	0	0	0	0	0	0	0	2
		中等度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度の障害	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	10	8	10	3	10	10	10	1
	8週	調整不能	0	2	0	4	0	0	0	8
		体側面着地	0	0	0	2	0	0	0	1
		背面着地	0	0	0	1	0	0	0	0
		正常	10	8	9	4	9	10	10	1
	13週	調整不能	0	2	1	4	1	0	0	8
		体側面着地	0	0	0	2	0	0	0	1
		背面着地	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	10	9	9	7	10	9	9	4
覚醒	4週	調整不能	0	1	1	2	0	1	1	5
		体側面着地	0	0	0	1	0	0	0	1
		背面着地	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	7	6	10	6	10	10	10	9
	8週	警戒低下	3	3	0	4	0	0	0	1
		警戒過剰	0	1	0	0	0	0	0	0
		正常	10	10	10	6	10	10	10	9
		警戒低下	0	0	0	4	0	0	0	1
	13週	警戒過剰	0	0	0	0	0	0	0	0
		正常	9	10	10	9	10	10	9	10
		警戒低下	1	0	0	1	0	0	0	0
		警戒過剰	0	0	0	0	0	0	1	0

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。

肉眼的病理検査；投与終了後、全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。各群雌雄 6 匹については灌流し、残りの雌雄 4 匹は放血屠殺した。

全ての開口部、頸部組織および臓器、頭蓋腔、体表面、脳表面(剖検時)、鼻腔、鼻傍の洞、胸腔、腹腔、骨盤腔およびそれらの内部の臓器、カーカス、さらに、病理組織学的検査の対象とした動物については、標本作製の前に、脊髄の外部表面、脳および脊髄の切断面を検査した。

肉眼的病理検査において、特記すべき所見は観察されなかった。

病理組織学的検査；灌流処理した 12000ppm 群、3000ppm 群および対照群の雌雄各 6 匹について、以下の組織の病理組織標本を作製し、鏡検した。

脳領域－前脳、大脳中央、中脳、小脳、橋、延髄

脊髄領域－頸部脊髄および腰部脊髄膨大部(C3-C6、L1-L4)、ガッセル神経節、背部神経節、頸部と腰部の後根および前根線維(C3-C6、L1-L4)についてはヘマトキシリン－エオジン染色を施した。

近位坐骨神経、腓腹神経および脛骨神経については、横断面をトルイジンブルーOで、縦断面をルクソール・ファスト・ブルーで染色した。

表 5 に認められた病理組織所見を示した。

中枢および末梢神経組織に投与の影響は認められなかった。

前根および後根線維、坐骨神経に軸索変性、後根神経節に慢性炎症が、対照群あるいは投与群に散見されたが、特定の傾向はなく、いずれも投与に関連した所見ではなかった。

なお、高投与群および低投与群の雌雄で関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 5. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	3000	6000	12000	0	3000	6000	12000
投 与 量 (ppm)	0	3000	6000	12000	0	3000	6000	12000
検 査 動 物 数	6	6	—	6	6	6	—	6
後根神経節：慢性炎症	0	1	—	0	0	0	—	0
後根線維：軸索変性	0	0	—	0	1	1	—	0
前根線維：軸索変性	1	0	—	0	2	0	—	0
坐骨神経：軸索変性	0	0	—	0	0	0	—	1
腓腹神経：軸索変性	0	0	—	0	1	0	—	0

—：検査せず

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

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神経毒性試験において、12000ppm 群では、雄で投与期間を通して摂餌量の軽度低下をともなう体重増加抑制がみられ、雌で体重増加量の低値がみられた。

12000ppm 群雌雄では、神経行動学的症状として取扱および接触に対する筋緊張、歩行障害および正向反射異常が投与 4 週時に観察され、それらの一部は投与終了時(13 週)まで持続して認められた。しかし、病理組織学的検査では、神経組織に投与に関連した所見はみられなかった。従って、本剤の一般毒性に対する無毒性量および神経毒性に対する無毒性量は、雌雄とも 6000ppm (雄 401.5mg/kg/day、雌 472.0mg/kg/day) であると判断される。

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

(7) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料No.T-23)

試験機関： University of Cincinnati (米国)

報告書作成年：1962年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬、1群雌雄各3匹、開始時7か月齢

投与期間： 2年間

投与方法： 検体を基礎飼料に混和し、0、5、25および50ppmの用量を、連日一定の給餌時間で24か月間摂取させた。

試験項目および結果：

一般状態および生死；一般状態および生死を毎日観察した。

死亡はみられず、検体投与に関連する症状もなかった。

体 重；個別別に週1回測定した。

投与期間中の体重推移を表1に示した。

表1. 平均体重推移

性 別	雄				雌			
	0	5	25	50	0	5	25	50
投与量(ppm)								
開始時体重(kg)	10.3	10.54	8.59	9.72	7.64	8.87	7.58	8.4
最終体重(kg)	13.5	14.7	10.9	11.9	9.6	12.25	9.7	9.4
体重増加量 (kg)	3.2	4.16	2.31	2.18	1.96	3.38	2.22	1.00
体重増加率 (%)	31.1	39.5	26.9	22.4	25.6	38.1	29.3	11.9

検体投与に関連する変化はなかった。

摂餌量；個別別に週1回測定した。

検体投与に関連する変化はなかった。

検体摂取量；報告書中に個別別データがないため、算出できなかった。

血液学的検査；投与前、並びに投与開始後3、6、9、12、15、18、21および24か月に全例を対象として採血し、以下の項目を測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類

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

検体投与に関連する変化はみられなかった。

尿検査；投与開始後6、12、18および24か月に全例を対象として一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

潜血、糖、ケトン体、アルブミン、pH、比重、ビリルビン、尿量

検体投与に関連する変化はみられなかった。

臓器重量；投与終了時の生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、精巣、卵巣、腎臓、脾臓

検体投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；投与開始後1年に各群の雄1匹、投与終了時に全ての生存動物を対象として検査を行った。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として以下の臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、消化管、甲状腺、副腎、下垂体、上皮小体、精巣、卵巣

検体投与に関連する変化はみられなかった。

その他の変化として、投与終了時に対照群の雄1匹、5ppm投与群の雌雄各1匹、25ppm投与群の雌雄各1匹および50ppm投与群の雌1匹、計6匹に肺炎が認められた。

以上の結果から、本剤の24か月間混餌投与による影響は最高用量の50ppmにおいてもみられなかった。

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

2) イヌを用いた 1 年間反復混餌投与毒性試験

(資料 No.T-37)

試験機関: International Research and
Development Corp.(米国)

報告書作成年: 1986 年[GLP 対応]

検体の純度:

試験動物 : ビーグル犬、約 9 か月齢、開始時体重: 雄 12.2~15.7kg、雌 9.4~13.9kg
1 群雌雄各 4 匹

試験期間 : 12 か月間(1984 年 12 月 11 日~1985 年 12 月 11 日)

投与方法 : 検体を粉末飼料に混合して、0、100、500 および 2500 ppm の濃度の飼料を調製し、52 週間投与した。

試験項目 : 死亡の有無と一般状態は毎日、詳細な観察を週 1 回、眼科検査は投与前と投与 52 週時に実施した。体重および摂餌量は投与開始から 14 週までは週 1 回、その後は 4 週ごとに測定した。血液学的検査、血液性化学的検査および尿検査を投与 6 か月および 12 か月時に実施した。52 週間の投与終了後に臓器重量測定、病理組織学的検査を実施した。

結 果 :

表. イヌ 1 年間反復投与試験の検体摂取量

投与量(ppm)		100	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.03	11.2	58.5
	雌	2.22	11.7	52.2

死亡例はなく、眼科検査、血液学的検査、血液性生化学的検査、尿検査、臓器重量および病理組織学的検査に投与の影響は認められなかった。

食欲不振が投与 1 週に 500 および 2500 ppm 群の雄各 2 例、2500 ppm 群の雌 1 例にみられた。2500 ppm 群雄の 1 例は最初の 3 週間摂食しなかった(スラリー状にした餌を投与し 4~6 週に給餌後正常に復した)が、その他の例は 1 ないし 2 週間で正常に復した。軟便が対照群を含む全ての群で観察されたが、2500 ppm 群雄の発生頻度が若干高く、かつ長期に観察された(対照群雄で 25%の発生に対して 2500ppm 群雄で 25~75%の発生)。

平均体重の変化については、対照群と比較して試験期間中統計学的に有意な差は認められなかった。雄では対照群を含め全ての群で、試験前の体重と比較し、投与 1 週に体重が減少した。この減少は 2500 ppm 群では投与 6 週で回復したが、これは食欲不振を示した 1 例のためであった。雄の他の群は投与 2 週には回復し

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。

た。

累積体重増加量は雄雌とも対照群と投与群で同様の値であった。

52 週間の動物当たり平均摂餌量には対照群と比較し雌雄ともに統計学的有意差はなかった。100ppm 群は対照群より少なく、500ppm 群は対照群と同等、2500ppm 群の雄は概ね対照群より多く(1 例の摂餌量低下のために最初の 3 週間は対照群より少なかった：対照群の 66~78%)、雌は対照群より少なかった。

以上、食欲不振が投与開始初期に 500 ppm 以上の投与群雄各 2 例、2500ppm 群雌 1 例にみられたが、毒性学的あるいは病理学的に意義のある影響は認められなかった。このことから、無毒性量は 2500ppm(雄 58.5 mg/kg/day、雌 52.2 mg/kg/day)であると判断される。

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

3) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料No.T-24)

試験機関： University of Cincinnati (米国)

報告書作成年：1962年

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley系ラット、9週齢、1群雌雄各32匹

投与期間： 2年間

投与方法： 検体を基礎飼料に混和し、0、5、50、100、250および500ppmの用量を24か月間随時摂取させた。

[用量設定根拠]

試験項目および結果：

生死： 生死を一定間隔で観察した。

投与期間中の死亡率を表1に示した。

表1. 死亡率 (%)

性別	雄							雌						
	0	0	5	50	100	250	500	0	0	5	50	100	250	500
投与量(ppm)	0	0	5	50	100	250	500	0	0	5	50	100	250	500
試験動物数	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
4か月後	0	0	0	0	3.1	0	3.1	0	0	0	0	0	0	0
8か月後	3.1	3.3	3.3	0	3.4	0	3.4	0	3.3	0	0	0	0	0
12か月後	6.2	7.1	7.1	3.6	7.1	3.6	10.7	0	7.1	7.1	3.6	7.1	17.8	7.1
16か月後	21.9	21.4	17.9	17.8	17.8	14.3	17.8	6.2	14.3	18.0	3.6	18.0	27.0	11.0
20か月後	62.5	46.2	73.1	53.8	46.1	57.7	65.4	12.5	46.2	27.0	15.0	31.0	46.0	35.0
24か月後	96.9	88.5	92.3	84.6	84.6	92.3	92.3	40.6	69.2	54.0	38.0	69.0	73.0	65.0

雌雄いずれでも、検体投与に関連すると考えられる死亡率の顕著な増加はみられなかった。

一般状態：一般状態を一定間隔で観察した。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

その他の所見として、対照群を含む全群で呼吸器疾患と思われる症状がみられ、試験開始後9、11、および18か月目に4日間、飲料水にテラマイシンを加えた。さらに19か月目から試験終了時まで飼料にテラマイシンを添加して投与した。

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。

体 重；体重を月2回測定した。

投与期間中の体重増加量を表2に示した。

表2. 平均体重増加量(単位g、下段は動物数)

性 別	雄							雌						
	0		5	50	100	250	500	0		5	50	100	250	500
1年後	204 (32)	196 (28)	245 (26)	201 (27)	204 (26)	173 (27)	244 (25)	141 (32)	122 (28)	129 (26)	113 (27)	114 (28)	140 (23)	152 (26)
2年後	218 (1)	109 (3)	82 (2)	83 (4)	83 (4)	168 (2)	112 (2)	158 (19)	83 (8)	119 (13)	134 (16)	124 (19)	106 (9)	132 (9)

検体投与に関連する変化はなく、2群の対照群と検体投与群の体重推移はほぼ同等であった。

摂餌量；摂餌量を週1回測定した。

投与期間中の平均摂餌量を表3に示した。

表3. 平均摂餌量(単位g、下段は動物数)

性 別	雄							雌						
	0		5	50	100	250	500	0		5	50	100	250	500
1年後	16.8 (32)	17.3 (28)	21.9 (26)	21.4 (27)	25.3 (26)	19.0 (27)	18.6 (25)	11.4 (32)	10.0 (28)	15.4 (26)	14.9 (27)	15.9 (26)	14.4 (23)	15.3 (26)
2年後	21.2 (1)	10.8 (3)	14.5 (2)	18.0 (4)	18.1 (4)	19.4 (2)	23.8 (2)	15.4 (19)	11.8 (8)	14.4 (13)	14.7 (17)	13.1 (10)	14.7 (9)	15.0 (10)

雌雄いずれでも、検体投与に関連すると考えられる摂餌量の顕著な変化はみられなかった。

検体採取量；個体別の体重および摂餌量の記載がないため、算出できなかった。

血液学的検査；投与開始後3、6、9、12、15、18、21および24か月に各群雌雄各5匹を対象として採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、白血球数、白血球分類

検体投与に関連する変化はみられなかった。

臓器重量；投与終了時の生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定した。

脳、心臓、肝臓、肺、脾臓、腎臓、精巣、卵巣、副腎、甲状腺

検体投与に関連する変動はみられなかった。

病理学的検査；投与開始後6～21か月に定期的に屠殺した各群雌雄各2匹、並びに投与終了時の全

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。

での生存動物を対象として肉眼的病理検査および以下の臓器・組織の病理組織学的検査を行った。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、卵巣、胃、小腸、大腸、皮膚および皮下の塊（生存時に外科的に摘出し、保存したもの）

非腫瘍性病変を表6、担癌動物数を表7に示した。

検体投与に関連する非腫瘍性病変および腫瘍性病変はみられなかった。

その他の変化として、対照群を含む全群で気管支拡張および肺炎、慢性間質性腎炎、心筋の線維化、肺の受動性充血および浮腫などが認められた。これらの病変の発現頻度は、対照群と検体投与群で同等か、あるいは対照群の方が高いことから、自然発生性の病変であり、検体投与とは無関係とみなした。

以上の結果から、本剤の24か月間混餌投与による影響は最高用量の500ppmにおいてもみられなかった。したがって、本試験の無毒性量は500ppm以上と判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

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

表4-1. 主要臓器の病理組織学的所見

時期	所見	雄						雌					
		0	5	50	100	250	500	0	5	50	100	250	500
途中死亡・切迫屠殺・6〜21か月の計画屠殺	検査動物数	60	30	29	28	31	30	38	20	15	24	25	24
	心臓												
	心筋炎	3	2	2			2	1	1	1		2	1
	線維化	5	6	14	12	4	11	5	2	2	3	3	5
	心内膜炎			1	1		3						
	血栓	1		2	3		2				2	1	
	動脈硬化				1								
	び慢性炎症			1	1								
	石灰化				1								
	梗塞										1		
	肺												
	肺炎	17	9	5	7	8	10	16	6	4	9	8	8
	間質性肺炎	6	2	5	1	2	1	8	1	2	1	1	4
	気管支炎	1		3				1		1			1
	気管支周囲炎					1							
	気管支拡張	16	10	7	7	6	9	12	5	5	9	6	9
	浮腫	1	5	7	4		3	3	2	2	1	4	1
	慢性うっ血	3	1	8	8		10	1			1	2	
	出血	2	2						1				
	肺気腫	2	1			1		2	1		1	1	
	化生		1	1	1		1		2	3			3
	増生												
	上皮化生							1					
	受動性充血		2										
	上皮の乳頭腫様過形成		1										
	リンパ様過形成		1										
	無気肺						1						
	石灰化				1								
	膿瘍					2							
	無気肺								1				
	線維化								1				
	肝臓												
	肝細胞空胞化	16	3	8	11	3	7	9	3	5	4	6	9
	肝硬変	1								1			
	膿瘍	1										1	
	慢性うっ血	1		13	5		12	2		2	3	2	2
	壊死		1	2	1		1	1		1	1		2
受動性充血							1						
門脈血栓									1				
線維化				1									
梗塞										1			
腎臓													
慢性間質性腎炎	21	12	18	14	11	14	7	2	1	2	5	4	
膿瘍	1					1							
出血性梗塞		1											
尿細管変性								1	1				
び慢性壊死										1			

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

表4-2. 主要臓器の病理組織学的所見

時期	所見	雄						雌					
		0	5	50	100	250	500	0	5	50	100	250	500
24 か 月 後 の 計 画 屠 殺	検査動物数	4	2	3	4	1	2	26	12	17	8	7	8
	心臓												
	線維化				2			2	6	3	1	2	1
	心内膜炎							1	1				
	血栓											1	
	動脈硬化								1				
	び慢性炎症			1									
	肺												
	肺炎	1	2	1				3		3	6	2	1
	間質性肺炎				1			2	2	9	1	2	2
	気管支炎							3	1				
	気管支周囲炎		1	1									
	気管支拡張	1			1	1	2	6	5	2	1	5	3
	浮腫			1					1				
	慢性うっ血				2				1	1	1		
	肺気腫							1	1			2	
	化生				1		1		3				
	増生								1				
	肝臓												
	肝細胞空胞化			1			1	7	1	5	2	2	4
	膿瘍			1									
	慢性うっ血			1	1					1		1	1
	腎臓												
	慢性間質性腎炎	1	2	3	3	1	2	6	6	14	5	4	3

表5. 担癌動物数

投与群 (ppm)	0	0	5	50	100	250	500	
検査動物数*	56	62	59	55	54	56	56	
腫瘍数*	良 性	11	9	10	11	12	17	10
	悪 性	1	2	6	2	0	3	3
担癌動物数*	12	11	16	13	12	20	13	

*表中の数字は雌雄合計

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

4) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料No.T-25)

試験機関：International Research and Development Corporation(米国)

報告書作成年：1985年 [GLP対応]

検体の純度：

試験動物： Charles River CDラット、1群雌雄各60匹、開始時5週齢

体重範囲；雄83～114g、雌80～114g

投与開始後12か月に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間： 1981年7月1日～1983年10月3日（雄26か月間、雌27か月間）

投与方法： 検体を0、50、250および2500ppmの用量で飼料に混和し、2年間自由摂取させた。

試験項目および結果：

生 死；毎日2回観察した。

投与期間中の生存率を表1に示す。

表1. 生存率（上段；匹数、下段；%）

投与量(ppm)	0	50	250	2500
雄(投与115週)	11/50 (22)	13/50 (26)	19/50 (38)	15/50 (30)
雌(投与118週)	23/50 (46)	15/50 (30)	14/50 (28)	19/50 (38)

検体投与に関連するような生存率の低下はみられなかった。

一般状態；毎日2回観察し、触診を含む詳細な身体検査を週1回実施した。

検体投与に関連する所見はみられなかった。

体 重；投与開始後13週間は週1回、その後は2週間に1回測定した。

体重変化を表2に示す。

雌雄ともいずれの投与群の体重に投与の影響はみられなかった。

250ppm投与群の雄で投与開始後2～6週に有意な低下(96%)が散発的にみられたが、その後は順調に増加し、投与終了時には対照群を上回る値となった。2500ppm投与群の雄では投与開始後73～79週に有意な増加(108%)がみられ、投与終了時にも対照群を上回る値であった。

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

表2. 体重変化

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	250	2500	50	250
1 週	99	97	99	100	99	100
7 週	97	96	98	100	100	100
13 週	98	98	100	100	100	100
27 週	97	97	100	101	100	102
53 週	99	98	101	99	98	103
67 週	97	97	103	96	97	98
79 週	101	98	108↑	95	94	97
105 週	106	117↑	117↑	94	100	96
115 週	110	113	110	89	101	87
117 週	—	—	—	91	100	89

統計処理法：Steel and TorrieおよびOstleの方法 (↑ $p<0.05$)

摂餌量；投与開始後13週間は週1回、その後は2週間に1回測定した。

投与期間中の平均摂餌量を表3に示す。

表3. 平均摂餌量

性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	50	250	2500	0	50	250
平均摂餌量(g/匹/日)	24.8	24.8	24.6	25.3	19.4	18.9	19.1	19.1
(対照群に対する割合%)	(100)	(100)	(-0.8)	(+2.0)	(100)	(-2.6)	(-1.5)	(-0.5)

検体投与に関連する変化はなかった。

その他の変化として、250ppm投与群の雄で投与期間中に有意な低下が散発的にみられたが、投与99週以後は増加に転じた。2500ppm投与群の雄で投与期間中に有意な増加がみられた。雌では250および2500ppm投与群で散発的に有意な増減がみられた。

検体摂取量；平均検体摂取量を表4に示す。

表4. 平均検体摂取量

性 別	雄			雌		
	投与量(ppm)	50	250	2500	50	250
平均検体摂取量	2	11	107	3	13	127

血液学的検査；投与開始後6、12、18および24か月に各群雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を実施した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数、白血球分類、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)

統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

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5. 血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (月)	雄(ppm)			雌(ppm)		
		50	250	2500	50	250	2500
分葉好中球数(%)	6						↑131

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Steel and TorrieおよびOstleの方法 (↑p<0.05)

検体投与に関連する変化はみられなかった。

[申請者注]

血液生化学的検査;血液検査と同時期に採取した血液から血清を分取し、以下の項目を測定した。

ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ (ALP)、
総ビリルビン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST/GOT)、アラニントランスア
ミナーゼ (ALT/GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク、
アルブミン、グロブリン、コレステロール、グルコース

統計学的有意差が認められた項目を表6に示す。

表6. 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期 (月)	雄(ppm)			雌(ppm)		
		50	250	2500	50	250	2500
ALP	18	↑↑150	↑156	↑↑153			
クレアチニン	6			↓83			
コレステロール	6	↓72					
無機リン	24	↑113					

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Steel and TorrieおよびOstleの方法 (↑↓p<0.05、↑↑p<0.01)

検体投与に関連する変化はみられなかった。

その他の変化として、雄の全検体投与群で投与開始後18か月のみにALPの有意だが用量
依存性のない増加がみられた。

[申請者注]

尿検査;投与開始後6、12、18および24か月に各群雌雄各10匹を対象として以下の項目を調べた。

色調、外観、沈渣の鏡検、比重、尿量、pH、蛋白、糖、潜血、亜硝酸塩、ビリルビン、
ケトン体、ウロビリノーゲン

検体投与に関連する変化みられなかった。

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。

臓器重量；各群雌雄各10匹の中間屠殺動物および投与終了時の生存動物を対象として以下の臓器の重量を測定した。

脳(および脳幹)、心臓、肝臓、腎臓、卵巣、精巣

統計学的有意差が認められた項目を表7に示す。

表7. 臓器重量

臓器	検査時期 (月)	雄(ppm)			雌(ppm)		
		50	250	2500	50	250	2500
腎臓	体重比	24					↑118

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Steel and TorrieおよびOstleの方法 (↑ $p<0.05$)

投与開始後12か月および投与期間終了時に、検体投与に関連する変動は認められなかった。

その他の変化として、投与期間終了時に2500ppm投与群の雌で腎臓の体重比のみに有意な増加がみられたが、病理組織学的変化はなく、偶発的な変化とみなした。

肉眼的病理検査；中間屠殺動物、途中死亡動物および投与終了時の生存動物を対象として検査を実施した。

検体投与に関連する変化はなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器・組織の検査を実施した。

副腎、脳、眼、ハーパー腺、食道、胃、空腸、結腸、卵巣、精巣、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(縦隔、腸間膜)、乳腺、膵臓、下垂体、前立腺、精嚢、唾液腺、坐骨神経、大腿筋、皮膚、頸部脊髄、腰部脊髄および椎骨、脾臓、胸骨骨髄、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮、組織塊、肉眼的病変部

主要臓器の非腫瘍性病変を表8、全ての腫瘍性病変を表9、担癌動物数を表10に示す。

[非腫瘍性病変]

検体投与に関連する変化は認められなかった。

[腫瘍性病変]

検体投与に関連する変化は認められなかった。

それ以外の変化として、雄で甲状腺の旁濾胞細胞癌の発現頻度に用量依存性の増加が認められた(発現頻度；対照群1例、50ppm投与群0例、250ppm投与群2例、2500ppm投与群5例)。雄でリンパ網内系のリンパ腫の発現頻度に用量依存性の増加が認められ(発現頻度；対照群0例、50ppm投与群0例、250ppm投与群0例、2500ppm投与群4例)、2500ppm投与群で有意な増加がみられた。これらの腫瘍の発現頻度に対比較法で有意な増加は認め

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

られず、検体投与の影響とはみなさなかつた。

以上の結果から、本剤の24か月間混餌投与による影響は雌雄とも認められなかつた。したがって、本試験における無毒性量は2500ppm（雄：107mg/kg/day、雌：127mg/kg/day）と判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

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

表8-1. 主要臓器の非腫瘍性病変

検査時期	所見	雄				雌			
		0	50	250	2500	0	50	250	2500
0~12 か月の 死亡	検査動物数	1	1	2	0	1	1	0	1
	副腎 皮質 脂肪変性	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓 結石	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓 腎盂腎炎	0	1	1	0	0	0	0	1
	腎臓 慢性腎症	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓 うっ血 炎症	1 1	0 1	0 0	0 0	0 1	0 1	0 0	0 1
12か月 後の 中間 屠殺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎 皮質 過形成	0	0	0	1	1	1	1	2
	副腎 皮質 脂肪変性	0	0	0	2	0	0	0	0
	副腎 皮質 血液嚢胞	0	0	0	0	4	3	6	3
	副腎 髓質 過形成	2	0	0	0	0	0	1	1
	脳 出血	1	2	0	1	2	0	0	1
	腎臓 腎盂腎炎	1	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓 慢性腎症	10	7	7	10	5	3	2	3
	腎臓 褐色色素	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓 腎盂炎	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓 石灰化	0	0	0	0	0	2	1	2
	肝臓 変異細胞化(明細胞)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓 髓外造血	1	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓 空胞化	5	5	5	2	1	3	0	0
肝臓 炎症	9	9	8	10	10	9	9	9	
肝臓 胆管増生	2	1	1	0	1	1	0	0	
12~24 か月の 死亡	検査動物数	38	36	29	35	26	34	36	30
	副腎 皮質 うっ血	0	2	0	4	9	2	0	9
	副腎 皮質 脂肪性空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎 皮質 線維化	0	0	0	1	0	1	0	0
	副腎 皮質 血液嚢胞	2	3	1	1	18	24	29	16
	副腎 皮質 出血	1	0	0	1	0	0	0	0
	副腎 皮質 過形成	14	11	7	6	8	15	19	12
	副腎 皮質 脂肪変性	20	21	13	25	16	20	21	21
	副腎 皮質 壊死	1	1	0	0	6	1	1	3
	副腎 皮質 動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎 皮質 血栓	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎 皮質 石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎 皮質 髓外造血	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎 皮質 梗塞	0	0	0	0	0	0	2	0
	副腎 皮質 炎症	0	0	0	0	1	0	1	0
	副腎 皮質 リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	6	0
	副腎 髓質 うっ血	0	2	0	0	0	0	0	0
	副腎 髓質 血液嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎 髓質 過形成	7	3	6	6	1	2	1	1
	副腎 髓質 石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎 髓質 リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	

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

表8-2. 主要臓器の非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	所 見	雄				雌					
		0	50	250	2500	0	50	250	2500		
12~24 か月の 死亡	脳	拡張	19	14	7	8	10	15	15	21	
		うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0	
		出血	1	0	0	1	0	1	0	2	
		炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	
		石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	
		血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腎臓	結石	0	11	3	0	0	0	0	0	
		嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	
		うっ血	0	0	2	1	4	4	0	2	
		拡張	0	0	1	0	1	4	1	1	
		出血	0	0	0	2	0	0	0	1	
		水腎症	1	1	0	3	0	0	0	3	
		増生	0	4	1	2	1	4	2	4	
		炎症	0	0	1	0	0	4	1	0	
		腎盂腎炎	2	1	2	2	0	0	1	1	
		血栓	0	0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	
		腎盂炎	2	1	0	2	0	0	0	0	
		膿瘍	0	0	1	0	0	0	1	0	
		石灰化	0	1	4	0	17	28	28	24	
		慢性腎症	37	35	24	33	12	17	15	17	
		肝臓	うっ血	6	6	6	10	7	2	4	5
			嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	1
			変異細胞化(明細胞)	0	1	2	0	1	2	0	0
	変異細胞化(好塩基性細胞)		7	5	6	4	14	9	10	14	
	変異細胞化(好酸性細胞)		1	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪性空胞化		16	10	8	10	7	11	3	8	
	空胞化		1	3	3	0	0	1	0	0	
	線維化		0	0	0	0	0	0	0	1	
	肉芽腫		0	0	0	0	1	0	0	0	
	梗塞		0	0	0	0	0	0	1	0	
	血液嚢胞		3	0	0	0	0	0	0	0	
	炎症		37	32	24	29	23	31	31	27	
	毛細血管拡張		8	6	9	10	0	0	0	0	
	壊死		5	4	3	9	6	6	6	3	
	動脈周囲炎		1	0	0	0	0	0	0	0	
胆管増生	23		24	18	20	13	15	14	11		
髓外造血	1		0	0	0	0	1	0	1		

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

表8-3. 主要臓器の非腫瘍性病変（続き）

検査時期	所見	雄				雌				
		0	50	250	2500	0	50	250	2500	
	検査動物数	11	13	19	15	23	15	14	19	
最終屠殺	副腎									
	皮質 血液嚢胞	2	2	0	1	13	11	10	17	
	皮質 過形成	5	7	13	10	13	9	12	13	
	皮質 脂肪変性	6	9	14	7	13	7	10	12	
	皮質 壊死	0	1	1	0	2	0	0	7	
	皮質 リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0	
	皮質 うっ血	0	0	0	0	7	0	0	1	
	皮質 線維化	0	0	0	0	0	0	1	0	
	皮質 出血	0	0	0	0	4	0	0	0	
	皮質 血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮質 細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0	
	髄質 血液嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
	髄質 過形成	1	4	6	3	1	0	0	0	
	脳	拡張	3	2	2	3	5	3	5	9
	腎臓	嚢胞	1	0	2	0	0	0	0	0
		結石	0	3	2	0	1	0	0	0
		拡張	0	0	1	0	1	1	0	1
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0
		水腎症	0	0	0	1	0	0	0	0
		増生	0	4	0	0	3	2	1	1
		石灰化	0	1	1	0	19	13	13	18
		膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
		慢性腎症	11	13	19	15	19	9	12	15
		梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状増生	0	0	0	0	0	0	1	1
		うっ血	0	1	0	1	4	1	1	4
		変異細胞化(明細胞)	0	3	11	0	6	6	2	6
		変異細胞化(好塩基性細胞)	6	5	7	8	17	8	8	14
		変異細胞化(好酸性細胞)	2	0	1	2	0	0	0	1
		脂肪性空胞化	2	1	5	1	2	1	2	1
		空胞化	4	0	1	0	2	0	0	0
	血液嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	
	炎症	11	12	19	14	23	9	9	18	
	毛細血管拡張	3	5	10	6	0	1	1	0	
	壊死	0	1	0	2	0	1	0	0	
	胆管増生	9	8	13	12	13	5	10	14	

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

表8-4. 主要臓器の非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	所 見	雄				雌			
		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全動物	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	副腎								
	皮質 うっ血	0	2	0	4	16	2	0	10
	皮質 脂肪性空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮質 線維化	0	0	0	1	0	1	1	0
	皮質 血液嚢胞	4	5	1	2	35	38	45	36
	皮質 出血	1	0	0	1	4	0	0	0
	皮質 過形成	21	18	20	17	22	25	33	28
	皮質 脂肪変性	26	30	27	34	30	27	31	33
	皮質 壊死	1	2	1	0	8	1	1	10
	皮質 動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮質 血栓	0	0	1	0	0	1	0	0
	皮質 石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質 髄外造血	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮質 梗塞	0	0	0	0	0	0	2	0
	皮質 炎症	0	0	0	0	1	0	1	0
	皮質 リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	7	0
	皮質 細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0
	髄質 血液嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0
	髄質 うっ血	0	2	0	0	0	0	0	0
	髄質 過形成	8	7	12	9	2	2	1	1
	髄質 石灰化	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄質 リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	脳								
	出血	2	2	0	2	2	1	0	3
	拡張	22	16	9	11	15	18	20	30
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
	炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
	石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0
血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	
腎臓									
褐色色素	0	0	0	0	0	0	1	0	
嚢胞	1	0	2	0	0	1	0	0	
うっ血	0	0	2	1	4	4	0	2	
拡張	0	0	2	0	2	5	1	2	
出血	0	0	0	2	1	0	0	1	
水腎症	1	1	0	4	0	0	0	3	
増生	0	8	1	2	4	6	3	5	
炎症	0	0	1	0	0	4	1	0	
腎盂腎炎	3	3	3	2	1	0	1	2	
血栓	0	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	
腎盂炎	2	1	0	2	0	0	1	0	
膿瘍	0	0	1	0	0	0	2	0	
石灰化	0	2	5	0	36	43	42	44	
慢性腎症	58	55	51	58	36	29	29	35	
結石	0	14	6	0	1	0	0	0	
梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	

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

表8-5. 主要臓器の非腫瘍性病変（続き）

検査 時期	所 見	雄				雌			
		0	50	250	2500	0	50	250	2500
全動物	肝臓 うっ血	7	7	6	11	11	3	5	9
	炎症	58	54	51	53	57	50	49	55
	変異細胞化(明細胞)	1	4	13	1	7	8	2	6
	変異細胞化(好塩基性細胞)	13	10	13	12	31	17	18	28
	変異細胞化(好酸性細胞)	3	0	1	2	0	0	0	1
	髄外造血	2	0	0	1	0	1	0	1
	空胞化	10	8	9	2	3	4	0	0
	脂肪性空胞化	18	11	13	11	9	12	5	9
	胆管増生	11	9	14	12	14	6	10	14
	血液嚢胞	4	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	1	0	0	1	0	1
	嚢胞状増生	0	0	0	0	0	0	1	1
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0
	壊死	5	5	3	11	6	7	6	3
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	胆管増生	23	24	18	20	13	15	14	11
	毛細血管拡張	11	11	19	16	0	1	1	0

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9-1. 腫瘍性病変

検査時期	所見		雄				雌			
			0	50	250	2500	0	50	250	2500
0~12 か月の 死亡	検査動物数		1	1	2	0	1	1	0	1
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
12か月 後の 中間 屠殺	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	腺腫(B)	1	2	1	2	0	2	4	2
	甲状腺	旁濾胞細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	皮質 腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	2
	肝臓	腫瘍性結節(B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(B)	/	/	/	/	0	0	0	1
	子宮	ポリープ(B)	/	/	/	/	0	2	0	0
	胸部の軟部組織	線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
12~24 か月の 死亡	検査動物数		38	36	29	35	26	34	36	30
	脳	上衣腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経膠腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経膠腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	2	0	0
		星状細胞腫(M)	1	0	0	0	2	1	0	1
	下垂体	腺腫(B)	29	26	16	22	22	27	28	26
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	2	0	0
	甲状腺	旁濾胞細胞腺腫(B)	1	3	2	1	2	1	3	5
		濾胞細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		旁濾胞細胞癌(M)	0	0	1	5	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	副腎	皮質 腺腫(B)	1	0	0	0	5	2	4	2
		髄質 褐色細胞腫(B)	11	8	6	8	1	1	2	3
	鼻部	扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼	扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口部	乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	旁濾胞細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	中皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	腫瘍性結節(B)	6	0	2	1	0	4	0	1
		肝細胞癌(M)	1	3	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	膵島細胞腺腫(B)	3	2	1	0	1	1	0	3
		膵島細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺胃部	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	前胃部	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	空腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0

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9-2. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	所 見	雄				雌				
		0	50	250	2500	0	50	250	2500	
12~24 か月の 死亡	腎臓	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		腎細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	間質細胞腫瘍(B)	4	1	3	0				
	前立腺	腺癌(M)	0	1	0	1				
	卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(M)					1	0	0	0
	子宮	乳頭腫(B)					0	0	0	1
		ポリープ(B)					1	3	4	5
		腺癌(M)					0	0	1	0
		平滑筋肉腫(M)					0	1	0	0
		分類不能な肉腫(M)					0	1	0	0
	子宮頸部	平滑筋腫(B)					0	0	1	0
		分類不能な肉腫(M)					0	0	0	1
	陰核腺	癌(M)					1	0	0	0
	乳腺	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	13	15	15	15
		腺癌(M)	1	0	0	0	5	6	6	3
	腹部リンパ節	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	リンパ網内系	組織球性リンパ腫(M)	0	0	1	0	3	0	0	0
		リンパ球性リンパ腫(M)	0	0	2	0	2	0	2	0
		リンパ腫(M)	0	0	0	4	0	0	0	0
		顆粒球性白血病(M)	0	0	0	0	2	0	0	1
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	2	0	1	1	0	0	1	0
		乳頭腫(B)	4	1	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	2	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平細胞癌(M)	0	3	2	0	0	0	0	0
	耳の皮膚	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭部の軟部組織	組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸部の軟部組織	線維腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹部の軟部組織	線維腫(B)	0	0	2	1	0	0	0	1
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	2	1	0	0
中皮腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
神経線維腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	
四肢の軟部組織	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	分類不能な肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
腰部脊髄	神経芽肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
腰部脊椎	神経芽肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

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9-3. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	所 見	雄				雌			
		0	50	250	2500	0	50	250	2500
	検査動物数	11	13	19	15	23	15	14	19
最終 屠殺	脳	星状細胞腫(M)	2	0	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	腺腫(B)	6	9	13	12	19	13	11
		頭蓋咽頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	0
		旁濾胞細胞腺腫(B)	1	2	3	2	3	0	0
		旁濾胞細胞癌(M)	1	0	0	0	0	1	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	皮質 腺腫(B)	1	0	0	0	2	1	2
		皮質 癌(M)	0	0	0	0	0	0	0
		髄質 褐色細胞腫(B)	3	1	6	6	0	3	1
	鼻部	乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0
		ポリープ(B)	0	0	0	0	0	1	0
	ハーダー腺	腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0
		癌(M)	1	0	0	0	0	0	0
	口部	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0
	唾液腺	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	0	3	0	0
	肺	肺胞気管支腺腫(B)	0	1	0	1	0	1	0
		肺胞気管支癌(M)	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	神経線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	腫瘍性結節(B)	4	1	6	1	2	1	2
		肝細胞癌(M)	1	1	1	1	0	0	1
	脾臓	分類不能な肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0
		膵島細胞腺腫(B)	1	0	1	1	2	1	1
		膵島細胞癌(M)	0	0	1	1	0	0	0
	前胃部	扁平細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	腎芽腫(M)	0	1	0	0	0	0	0
		混合腫瘍(B)	0	0	0	0	0	1	0
膀胱	移行上皮細胞腫瘍(B)	0	1	0	0	0	0	0	
精巣	間質細胞腫瘍(B)	1	1	4	2				
	中皮腫(B)	0	0	0	1				
精巣上体	血管腫(B)	0	0	0	1				
前立腺	平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0				
卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(B)					0	0	1	
	顆粒膜細胞腫瘍(M)					0	2	0	
子宮	ポリープ(B)					3	0	1	
	腺癌(M)					0	1	0	
	扁平細胞癌(M)					1	0	0	
子宮頸部	血管腫(B)					0	1	0	
	腺癌(M)					0	1	0	
陰核腺	扁平細胞癌(M)					0	0	0	
								1	

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9-4. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	所見		雄				雌			
			0	50	250	2500	0	50	250	2500
最終屠殺	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	1	0	11	8	5	8
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	2	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	8	3	5	6
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ網内系	組織球性リンパ腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	基底細胞腫瘍(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	1	0	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肥満細胞腫瘍(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	眼周囲の皮膚	脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭部の軟部組織	線維肉腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	胸部の軟部組織	線維腫(B)	0	1	1	0	0	0	1	0
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	4	0	2	0
	腹部の軟部組織	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	1
	四肢の軟部組織	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	尾部の軟部組織	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
骨	骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
a) 全動物	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	脳	上衣腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経膠腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経膠腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	3	0	0
		星状細胞腫(M)	3	0	0	0	2	1	0	1
	下垂体	腺腫(B)	36	37	30	36	42	42	43	46
		腺癌(M)	1	0	0	1	0	3	0	0
		頭蓋咽頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	旁濾胞細胞癌(M)	1	0	2	5*	0	1	0	0
		旁濾胞細胞腺腫(B)	2	5	5	3	5	1	3	6
		濾胞細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	1	1	0	1	0	0	0
	副腎	皮質 腺腫(B)	2	1	0	0	8	3	6	4
		皮質 癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		髄質 褐色細胞腫(B)	14	9	12	14	1	4	3	5
	鼻部	扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		ポリープ(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
眼	扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
ハーダー腺	腺腫(B)	1	1	0	0	0	1	0	0	
	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

a)統計処理法：対照群と検体投与群の対比較法(有意差なし)、用量依存性の検定(時間未調整分析および時間調整分析；*p<0.05)、生命表による群間差の検定(有意差なし)(Thomas DG Breslow N and Gart JJ (1977). Trend and homogeneity analysis of proportions and life table data. Computers and Biomedical Research, 10, 373-381)

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 9-5. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	所見	雄				雌				
		0	50	250	2500	0	50	250	2500	
a) 全動物	口部	乳頭腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	唾液腺	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺	線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	3	1	0	1
	肺	旁濾胞細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞気管支腺腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0
		肺胞気管支癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	中皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	腫瘍性結節(B)	10	1	8	3	2	5	3	2
		肝細胞癌(M)	2	4	2	1	0	0	2	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	分類不能な肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		膵島細胞癌(M)	0	0	1	1	0	0	1	1
		膵島細胞腺腫(B)	4	2	2	1	3	2	0	3
	腺胃部	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	前胃部	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		扁平細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎臓	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	腎細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎芽腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		混合腫瘍(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		膀胱	平滑筋腫(B)	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	移行上皮細胞腫瘍(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		精巣	間質細胞腫瘍(B)	5	2	7	2			
精巣	中皮腫(B)	0	0	0	1					
	精巣上体	血管腫(B)	0	0	0	1				
前立腺	平滑筋肉腫(M)	1	0	0	0					
	腺癌(M)	0	1	0	1					
卵巣	顆粒膜細胞腫瘍(B)					0	0	1	1	
	顆粒膜細胞腫瘍(M)					1	2	0	0	
子宮	ポリープ(B)					4	5	5	8	
	乳頭腫(B)					0	0	0	1	
	腺癌(M)					0	1	1	0	
	平滑筋肉腫(M)					0	1	0	0	
	分類不能な肉腫(M)					0	1	0	0	
子宮	扁平細胞癌(M)					1	0	0	1	

a)統計処理法: 対照群と検体投与群の対比較法(有意差なし)、用量依存性の検定(時間未調整分析および時間調整分析)(有意差なし)、生命表による群間差の検定(有意差なし) (Thomas DG, Breslow N and Gart JJ (1977). Trend and homogeneity analysis of proportions and life table data. Computers and Biomedical Research, 10, 373-381)

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 9-6. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	所見	雄				雌				
		0	50	250	2500	0	50	250	2500	
a) 全動物	子宮頸部	血管腫(B)					0	1	0	0
		腺癌(M)					0	1	0	0
		平滑筋腫(B)					0	0	1	0
		分類不能な肉腫(M)					0	0	0	1
	陰核腺	癌(M)					1	0	0	0
		扁平細胞癌(M)					0	0	0	1
	乳腺	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腺腫(B)	0	0	1	0	24	23	20	23
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	3	0
		腺癌(M)	1	0	0	1	13	9	11	9
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	腹部リンパ節	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	リンパ網内系	組織球性リンパ腫(M)	0	0	2	0	3	0	0	0
		リンパ球性リンパ腫(M)	0	0	2	0	3	0	2	0
		リンパ腫(M)	0	0	0	4**	0	0	0	0
		顆粒球性白血病(M)	0	0	0	0	2	0	0	1
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	3	0	2	1	1	0	1	0
		乳頭腫(B)	4	1	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫(B)	1	0	1	1	0	0	0	0
線維肉腫(M)		2	0	0	0	0	0	0	0	
基底細胞腫瘍(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
扁平細胞癌(M)		0	3	2	0	0	0	1	0	
基底細胞腫瘍(B)		1	0	0	1	0	0	0	0	
肥満細胞腫瘍(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	
耳の皮膚	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
眼周囲の皮膚	脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
頭部の軟部組織	組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	扁平細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	
	線維腫(B)	0	1	2	2	0	0	1	0	
胸部の軟部組織	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	脂肪腫(B)	0	0	2	0	4	0	2	0	
	線維腫(B)	0	0	2	1	0	0	0	2	
腹部の軟部組織	脂肪腫(B)	0	1	0	1	2	1	0	1	
	中皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	神経線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
四肢の軟部組織	骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	分類不能な肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
尾部の軟部組織	線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	
	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
腰部脊髄	神経芽肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
腰部脊椎	神経芽肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	

a)統計処理法：対照群と検体投与群の対比較法(有意差なし)、用量依存性の検定(時間未調整分析および時間調整分析；
* $p < 0.01$ 、生命表による群間差の検定；^a $p < 0.05$ (Thomas DG Breslow N and Gart JJ (1977). Trend and homogeneity analysis of proportions and life table data. Computers and Biomedical Research, 10, 373-381)

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. 担癌動物数

投与群(ppm)	雄				雌				
	0	50	250	2500	0	50	250	2500	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	良性腫瘍数	89	71	78	73	101*	93*	96	109*
	悪性腫瘍数	17	19	19	20	29*	25*	20	19*
	総腫瘍数	106	90	97	93*	130	118	116	128
担癌動物数	49	50	46	52	51	51	55	52	

*報告書219頁の総括表の集計に誤りがあり、申請者が個別別表から算定し直した値を示した。

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

5) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.T-38)

試験機関 : Huntingdon Research Centre (英国)

報告書作成年 : 1988 年[GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : CD-1 マウス、1 群雌雄各 52 匹、
開始時 28±1 日齢、平均体重 雄 30~31g、雌 23~24 g

投与期間 : 雄 89 週間(1985 年 5 月 17 日~1987 年 2 月 13 日)
雌 104 週間(1985 年 5 月 17 日~1987 年 5 月 28 日)
雄については、89 週間経過した時点において、150ppm と 3000ppm 群の生存率が 30%付近に低下したので投与を終了した。雌については各群とも 104 週まで投与した。

投与方法 : 検体を 0、50、150、1000 および 3000ppm の濃度で飼料に混和し、89 週間あるいは 104 週間自由摂取させた。

試験項目 : 死亡の有無と一般状態は毎日観察、体重および摂餌量は毎週測定した。53 週、80 週および投与終了時に血液塗抹標本作製し、白血球型別分類の検査を行なった。投与終了の最終屠殺時に臓器重量測定、病理組織学的検査を実施した。

結 果 :

表. マウス発がん性試験の検体摂取量

投与量(ppm)		50	150	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	5.5	17.2	108	358
	雌	5.8	18.8	121	364

一般状態、摂餌量、臓器重量、非腫瘍性病変および腫瘍性病変の発生に投与の影響はなかった。

生存率については、雄では死亡数が増加し、対照群と比較して 150ppm および 3000ppm 群で有意な差がみられたが、死亡数に用量に依存した変化はなく、投与に起因した病理学的所見もなかった。従って、生存率低下については投与との関連は不明であった。

雌では、150ppm 群で死亡数が増加し、対照群と比較して有意な差がみられたが、用量に依存しない変化であることから投与に関連しないものと考えられた。

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. 死亡動物数および投与終了時生存率

性別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	期間(週)中の死亡動物数				生存率 (%)	期間(週)中の死亡動物数				生存率 (%)
		0~52	53~78	79~89	合計		0~52	53~78	79~104	合計	
0	2	11	7	20	62	2	5	15 a	22	58	
50	5	12	11	28	46	5	2	17	24	53	
150	5	19	10	34↓↓	35	1	7	26	34↓	35	
1000	1	9	11	21	60	2	8	18	28	46	
3000	7	13	16a	36↓↓	31	2	3	21a	26	50	

投与開始時動物数は雌雄各 52 匹(ただし、50ppm 群雌は 51 匹)

a: 切迫屠殺動物各 1 匹を含む。

検定、↓: $p < 0.05$ 、↓↓: $p < 0.01$ (Logrank method)

体重増加量は、雌雄とも対照群と比較して統計学的有意差はみられなかったが、3000ppm 群の雌では投与 25 週以降体重増加抑制がみられ、投与終了時の累積体重増加量は対照群に比べて低く、対照群の 83%であり、投与に関連した変化であった。

雌の 1000ppm 以下の投与群では、投与終了時の体重増加量が対照群の 92~95%であり、雄では投与群の投与終了時体重増加量が対照群の 103~111%であり、投与に関連しないものと考えられた。

好中球の減少およびリンパ球の増加が 150ppm 以上の投与群雌の投与終了時 (105 週) にみられ、対照群と比較して有意であった。雌でみられたこれらの変化については、総白血球数を測定していないためこれ以上考察はできないが、投与量に依存した変化ではなかったこと、105 週時の好中球/リンパ球比は 53 週および 80 週時の対照群雌の好中球/リンパ球比に等しかったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

雌の 150ppm および 3000ppm 群でリンパ系腫瘍 (リンパ球性白血病、リンパ肉腫、多形細胞性リンパ肉腫の合計) の発生頻度が増加し、対照群との比較で有意差がみられたが、3000ppm 群雌のリンパ系腫瘍の発生頻度は、対照群との比較で有意な差はみられなかった。リンパ系腫瘍の発生に用量依存性はなく、雌の発生率は試験実施施設の背景データの範囲内

であったことから、雌でみられたリンパ系腫瘍の発生頻度増加は投与に関連しないものと考えられた。

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. 造血系腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	50	150	1000	3000	0	50	150	1000	3000
投与量(ppm)	0	50	150	1000	3000	0	50	150	1000	3000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	51	52	52	52
リンパ球性白血病	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ肉腫	0	4	2	0	1	2	4	8	7	5
多形成型リンパ肉腫	0	0	0	0	0	1	1	2	2	2
リンパ肉腫の合計	0	4	2	0	1	3	5	10	9	7
リンパ腫の合計	1	4	2	0	1	3	5	11**	9**	7
	(1.9%)	(7.7%)	(3.8%)	(0%)	(1.9%)	(5.8%)	(9.8%)	(21.1%)	(17.3%)	(13.5%)
組織球性肉腫	0	0	0	0	0	2	2	0	1	2
骨髄性白血病	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0

検定：雌のみ実施、IARC analysis、**p < 0.01

表. 良性腫瘍および悪性腫瘍を有する動物数

性別	雄					雌				
	0	50	150	1000	3000	0	50	150	1000	3000
投与量(ppm)	0	50	150	1000	3000	0	50	150	1000	3000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	51	52	52	52
良性腫瘍を有する動物数	16	14	17	18	12	12	18	12	14	13
悪性腫瘍を有する動物数	9	16	12	11	11	15	22	20	19	20

以上、3000ppm 群雌で体重増加量の減少がみられたことから、無毒性量は雄で 3000 ppm (358mg/kg/day)、雌で 1000 ppm (121mg/kg/day) であると判断される。

また、発がん性は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。

(8) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖試験

(資料No.T-26)

試験機関： University of Cincinnati (米国)

報告書作成年：1966年

検体の純度：

試験動物：CD系ラット、1群雄10匹、雌20匹

投与開始時12週齢

投与期間：P世代；投与開始からF₁児離乳時までの14週間

F₁世代；離乳時からF₂児離乳時までの20週間

F₂世代；離乳時からF₃児離乳時までの20週間

F₃世代；生後3週間（離乳時）

投与方法：検体0、50、125、250および500ppmを含有した飼料を自由に摂取させた。

なお、飼料に添加する際にはエタノールに溶解した。

方法および試験項目：概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡率；妊娠確認雌は毎日観察

交配および妊娠の確認；生後約100日（12週）に雌雄を2対1で同居させ、雌の妊娠が体重の急激な増加によって確認されるまで、同居させ飼育した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育（授乳）時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{繁殖指数} = \frac{\text{妊娠数}}{\text{交尾数}} \times 100$$

(妊娠率)

$$\text{懐胎指数} = \frac{\text{生産仔を生んだ出産数}}{\text{妊娠数}} \times 100$$

(分娩率)

$$\text{生存能力指数} = \frac{\text{7日間に生存していた仔の数}}{\text{生まれた仔の数}} \times 100$$

$$\text{授乳指数} = \frac{\text{離乳した仔の数}}{\text{7日目に生きていた仔の数}} \times 100$$

外表検査；分娩児の形、大きさ、色、並びに頭、四肢、指、耳、目、鼻、口等の数、大きさ、形態および位置

解剖学および病理学的検査；全分娩児に解剖学的異常の有無および臓器の肉眼的病理検査を行った。

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。

病理組織学的検査；F₃世代の児（最終出生児）を生後21日目に屠殺し、諸臓器について病理標本を作成し、鏡検した。

結果： 概要を表2（親；P、児；F₁）、表3（親；F₁、児；F₂）および表4（親；F₂、児；F₃）に示す。

一般状態および死亡率；3世代にわたって、50ppm投与群で雌2匹、対照群で雌2匹雄2匹が死亡した。

死因は肺炎または難産であり、検体投与とは無関係であった。

繁殖性に関する指標；親動物の交配能力および繁殖能力では、各世代、各交配で一定した変化はみられず、検体による影響は認められなかった。

外表検査；各群とも異常は認められなかった。児の生存能力および体重にも影響は認められなかった。

解剖学的および病理学的検査；F₃世代では臓器の病理組織学的な異常は認められなかった。

以上の結果より、3世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、各投与群とも各世代、各交配において交配能力、繁殖能力および生存能力に何ら影響はみられず、ゆえに、本実験条件下における無毒性量は500ppmと判断される。

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

表1. 試験方法および試験項目の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(8週)	性別に無作為に6群に分ける。 一群は雌20匹、雄10匹で構成	
	交配① (11週)	雌雄2対1で交配。 体重の急激な増加によって妊娠を確認	妊娠雌を毎日観察
	出産		外形検査、性別ごとに体重測定
	哺育(1週)	7日間の授乳後、全児屠殺、解剖	外形、解剖学のおよび病理学的検査、性別毎に体重測定
	休息(1週)		

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. 試験方法および試験項目の概要 (続き)

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F ₁	交配②	交配①に準ずる	交配①に準ずる
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育 (3週)		
	離乳	継代用の各群雌20匹、雄10匹に減らす	性別ごとに体重測定 外形、解剖学および病理学的検査
	生育		
	交配 (生後約3ヶ月)] (P世代に準ずる)] (P世代に準ずる)
	12週		
	出産		
	哺育 (1週)		
	休息 (1週)		
交配			
出産			
哺育 (3週)			
離乳			
生育	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)	
F ₂	交配 (生後約3ヶ月)		

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. 試験方法および試験項目の概要 (続き)

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F ₂	出産	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
	哺育 (1週)		
	休息 (1週)		
	交配		
	出産		
F ₃	哺育 (3週)		生後12日目に屠殺し、 病理組織学的検査

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. 試験結果の概要

世 代		親 : P		児 : F ₁			
投 与 量(ppm)		対照(C)	対照(D)	50	125	250	500
動 物 数	雄	10	10	10	10	10	10
	雌	20	20	20	20	20	20
死 亡 動 物 数		♂2、♀2		♀2			
親 動 物	第1回及び第2回交尾の総計	39	40	39	40	40	40
	交尾数	39	40	39	40	40	40
	妊娠数	38	31	35	33	38	37
	出産数	37	31	34	33	38	37
	繁殖指数	97.4	77.5	89.7	82.5	95.0	92.5
	懐胎指数	97.4	100.0	97.1	100.0	100.0	100.0
児 動 物	第1回および第2回交尾の総計						
	生まれた児の合計数	441	335	386	374	388	408
	出世時生存数	410	323	379	365	366	395
	1週間後生存数	394	316	355	354	350	370
	生存能力指数	89.3	94.3	92.0	94.7	90.2	90.7
	第2回交尾						
	1週間後生存数	194	186	200	200	174	198
	3週間後離乳した児の数	191	184	196	197	173	197
	授乳指数	98	98.9	98.0	98.5	99.4	99.5
	外表異常	無	無	無	無	無	無
	肉眼的病理検査	正常	正常	正常	正常	正常	正常
体重変化	正常	正常	正常	正常	正常	正常	

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3. 試験結果の概要

世 代		親 : F ₁		児 : F ₂				
投 与 量(ppm)		対照(C)	対照(D)	50	125	250	500	
動 物 数	雄	10	10	10	10	10	10	
	雌	20	20	20	20	20	20	
親 動 物	第1回及び第2回 交尾の総計	交尾数	40	40	40	40	40	40
		妊娠数	38	39	37	37	39	39
		出産数	38	39	36	37	39	39
	繁殖指数	95.0	97.5	92.5	92.5	97.5	97.5	
	懐胎指数	100.0	100.0	97.3	100.0	100.0	100.0	
児 動 物	第1回および第2回交尾の総計							
	[生まれた児の合計数	438	516	417	395	461	455
		出世時生存数	435	502	404	371	455	446
		1週間後生存数	411	480	375	354	437	431
	生存能力指数	93.8	93.0	89.9	89.6	94.8	94.7	
	第2回交尾							
	[1週間後生存数	197	253	185	176	212	203
		3週間後離乳した児の数	190	248	183	167	200	193
	授乳指数	96.4	98.0	98.9	94.9	94.3	95.1	
	外表異常	無	無	無	無	無	無	
	肉眼的病理検査	正常	正常	正常	正常	正常	正常	
体重変化	正常	正常	正常	正常	正常	正常		

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

表4. 試験結果の概要

世 代		親 : F ₂		児 : F ₃				
投 与 量(ppm)		対照(C)	対照(D)	50	125	250	500	
動 物 数	雄	10	10	10	10	10	10	
	雌	20	20	20	20	20	20	
親 動 物	第1回及び第2回 交尾の総計	交尾数	39	40	40	41	40	40
		妊娠数	33	39	38	38	37	36
		出産数	33	39	38	35	37	35
	繁殖指数	84.6	97.6	95.0	92.7	92.5	90.0	
	懐胎指数	100.0	100.0	100.0	92.1	100.0	97.2	
児 動 物	第1回および第2回交尾の総計							
	[生まれた児の合計数	332	439	404	414	399	423
		出世時生存数	319	434	402	380	394	416
		1週間後生存数	286	413	396	368	375	396
	生存能力指数	86.1	94.1	98.0	88.9	94.0	93.6	
	第2回交尾							
	[1週間後生存数	160	213	217	192	202	222
		3週間後離乳した児の数	151	202	215	191	197	212
	授乳指数	94.4	95.3	99.1	99.5	97.5	95.5	
	外表異常	無	無	無	無	無	無	
	肉眼的病理検査	正常	正常	正常	正常	正常	正常	
	病理組織学的検査	正常	正常	正常	正常	正常	正常	
	体重変化	正常	正常	正常	正常	正常	正常	

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2世代繁殖試験

(資料 No.1-39)

試験機関 : Huntingdon Research Center
(英国)

報告書作成年 : 1993年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD ラット (CrI:CD (SD) BR)、開始時 6 週齢、
F0 世代 ; 1 群雌雄各 32 匹、F1 世代 ; 1 群雌雄各 28 匹

投与期間 : F0 世代は交配前期間から第 1 産児の離乳時まで
F1 世代は交配前期間から第 2 産児の離乳時まで
(F1 世代の第 1 産で対照群を含む全群で妊娠率が低かったため、評価の信頼
を高めるため第 2 産を得た)

試験方法 : 検体を 0、500、1500 および 5000ppm の濃度で飼料に混和し、自由摂取させた。

交配・調整・選抜および観察・検査項目 : 概要を表 1 に示す。

一般状態および死亡 ; 各世代の親動物を毎日観察した。

体重 ; 全親動物の体重を各世代の開始時 (F0 世代は 6 週齢、F1 世代は約 4 週齢) とそ
の後毎週測定した。雌は交配期間中および妊娠期間中は毎日測定し、妊娠 0
日、7 日、14 日、17 日および 20 日の体重を記録した。また分娩後 0 日、7 日、
14 日および 21 日に体重を測定した。

摂餌量 ; 交配前期間の摂餌量を毎週測定し、飼料要求率および検体摂取量を算出した。

摂水量 ; F0 世代は交配前期間の投与開始後 2 週間および交配前 2 週間、F1a 世代の交配
前期間に、毎日測定した。

交配および妊娠の確認 ; 雌を同群の雄と無作為に 1 対 1 で同居させて交配を行った (最
長 20 日間)。F1 動物については、兄妹交配を避けた。交配前 7 日間と同居
開始後、雌の膣垢を採取して発情周期観察と交尾成立確認を行った。精子ま
たは膣栓が認められた日を妊娠 0 日とした。同居期間は連続 20 日間とした。
妊娠は、分娩によって確認し、分娩終了日を哺育 0 日とした。

精子検査 ; F0 世代および F1 世代親動物の雄について、精子総数、運動性および形態
について観察した。

繁殖性に関する指標 ; 生育、交配、妊娠および哺育の各期間と剖検時の観察に基づき、
次の指標を算出した。

児動物では、出生時に性別判定、体重測定、外表異常の検査を行った。

交尾率 (%) = (交尾を認めた雌数 / 交配に用いた動物数) × 100

妊娠率 (%) = (妊娠雌数 / 交配に用いた雌数) × 100

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

雌の受胎率 (%) = (妊娠雌数/交尾雌動物数) × 100

雄の受胎率 (%) = (妊娠させた雄動物数/交尾雄動物数) × 100

分娩率 (%) = (分娩時生存児数/妊娠雌数) × 100

妊娠期間 - 交尾を認めた日 (妊娠 0 日) から分娩終了日までの日数

生存児出産率 (%) = (出産時生存児数/全産児数) × 100

生存率 (%) = (生後 1 日の生存児数/全産児数) × 100

哺育率 (%) = (生後 21 日の生存児数/生後 4 日の(調整後の)生存児数) × 100

臓器重量；脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、精巣、精巣上体、前立腺（精囊および凝固腺を含む）、下垂体の重量を測定した。

肉眼的病理検査；親動物は児動物の検査終了後に屠殺し、外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。死亡動物についても外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。

病理組織学的検査；対照群および高用量群の全例、中用量と低用量群の不妊であった雄または雌を対象として精巣、精巣上体、精囊（凝固腺含む）、前立腺、卵巣、膣、子宮（子宮頸部含む）について組織学的検査を実施した。さらに、肝臓の組織学的検査は対照群および高用量群の全例について実施した。

児動物：

一般状態および死亡；全児動物の一般状態と死亡の有無を哺育期間中毎日観察した。

離乳前に死亡した児動物ならびに死産児は剖検した。

体重；生後 0、4、8、12、16 および 21 日に児動物体重を測定した。

次世代動物の選抜；生後 4 日にできるだけ各腹につき雄 4 匹、雌 4 匹となるように、同腹児を 8 匹に調整した。性比にかかわらず 8 匹以下の同腹児については調整を行なわなかった。

児動物の性成熟；F1 世代の雄動物については、生後 35 日以降に毎日 1 回、陰茎龟头包皮分離の有無を、雌動物は生後 28 日から膣開口の有無を観察した。

臓器重量；各同腹児から生後 21 日の体重をもとに雄雌各 1 匹を選抜し（各同腹児内で各性の体重の中央値にある児動物）、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、副腎、腎臓、精巣および精巣上体の重量を測定した。

肉眼的病理検査；生後 21 日に余動物はすべて屠殺し、外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。出生児の性別は生殖器の検査により確認した。児の死亡動物についても外表および内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施した。

病理組織学的検査；選抜 F1 離乳時について対照群および高用量群の雄または雌を対象として精巣、精巣上体、前立腺（精囊と凝固腺含む）、卵巣、膣、子宮（子

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。

宮頸部含む) について組織学的検査を実施した。さらに肝臓の組織学的検査は、対照群および高用量群の選抜 F1 および F2b 離乳児について実施した。

結果：親動物の結果を表2-1、表2-2、児動物の結果を表3-1、表3-2に示す。

検体摂取量は下表の通りであった。

表、ラット繁殖毒性試験の検体摂取量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		500	1500	5000	500	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	F0世代交配前	35.1	105	347	41.1	125	390
	F1世代交配前	40.6	121	432	44.2	135	458

死亡率；F0世代では雌の500ppmおよび5000ppm群で各1例が死亡したが原因は不明であった。F1世代については、雄では対照群で2例、投与群で各1例ずつ、雌では対照群で1例、500ppm群で2例が死亡した。雄の対照群1例と雌の500ppm群1例にリンパ性白血病がみられ、両動物には家族関係にあった。また雄の5000ppm群の1例も同様の関係にあったが、死亡原因は不明であった。

死亡の発現頻度に用量依存性はなく、投与とは無関係とみなした。

一般状態；F0世代では投与に関連する影響は認められなかった。

F1世代では、5000ppm群の雌で授乳後期の数日間にわたり身体緊張度の増加（緊張/硬直）と緩徐な立ち直り反射が観察され、発生は交配1（第1産）で9/19例、交配2（第2産）で12/19例であり、投与の影響であった。この所見は用量設定試験の6000および12000ppm群でも観察された。

体重変化；交配前の体重については、F0世代では雄雌とも投与に関連する影響は認められなかった。F1世代では、5000ppm群雄雌で離乳前の体重が低かったことが反映して平均体重が対照群と比べて有意な低値を示した。雄では体重増加量の低値は継続してみられ、雌の体重増加量は対照群より上回ったが、8週の平均体重は雌雄とも対照群と比較して有意な低値を示した。12週以降の平均体重には統計学的有意差はなかった。

1500ppm以下の投与群雌雄では投与の影響はなかった。

妊娠・哺育期間中の体重については、F0世代の5000ppm群で体重増加量が低値であり、妊娠14日では対照群に比べて有意差がみられた。哺育21日までの累積体重増加量は対照群を上回った。1500ppm群および500ppm群の雌では妊娠期間中および哺育期間中の体重は対照群と差がなかった。

F1世代では、1回目の交配（第1産）で妊娠初期2週間の体重増加量、2回目の交配（第2産）では妊娠期間中の体重増加量が対照群に比べて低く、1500ppm

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。

および5000ppm群では統計学的に有意であったが、明確な用量依存性はなかった。哺育期間中の体重増加量は対照群と同等であった。

摂餌量および飼料要求率；F0世代では雌雄とも摂餌量に検体投与の影響はなかった。

F1世代では、5000ppm群雌雄で体重低値に伴って5週～8週（世代開始）の摂餌量は対照群に比べて低く、有意な差がみられた。1500ppmおよび500ppm群では投与の影響はなかった。

飼料要求率はF0およびF1世代とも検体投与の影響はなかった。

摂水量；F0世代では投与の影響はなかった。F1世代の5000ppm雌雄では5週および6週の摂水量は対照群に比べて低値であり、雌では有意差がみられた。

1500ppm以下の投与群では投与の影響はなかった。

精子検査；F0およびF1世代とも精子総数、運動性および形態に投与の影響はなかった。

繁殖性への影響；F0およびF1世代とも繁殖成績および繁殖行動に投与と関連する影響はなかった。F0およびF1世代とも雌の性周期、F0世代の交尾率、妊娠率、出産率に影響はなかった。

F1世代の第1産において対照群を含め全ての群の妊娠率が低かった（0、500、1500および5000ppmの順に15/27、18/28、13/28および21/28例）。このことから評価の信頼を高めるため第2産を得たが、第2産でも対照群を含め全ての群で妊娠率が低かった（0、500、1500および5000ppmの順に15/27、18/27、17/28および19/28例）。この要因はF1世代雌の交配時の体重が比較的高かったこと（生後4日の同腹児調整による）が寄与したと考えられた。また、第1産および第2産とも生殖能がみられた動物では大部分が交配の最初の5日以内に精子または膣栓が確認され交尾が成立した。

F1世代動物で交尾が不成立であった動物数は、第1回の交配では、0、500、1500および5000ppmの順に8/12、6/10、10/15および1/7組、第2回の交配で7/12、9/9、11/11および5/9組であった。しかし、繁殖成績には検体投与に関連した影響は認められなかった。

児動物の成長への影響；

同腹児数；いずれの交配のいずれの時期においても、各投与群の同腹児数には対照群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

児動物の平均体重；F1 および F2 世代の 5000ppm 群の出生児体重および同腹児体重は対照群より低く、哺育期間中も低値を示し、離乳時（生後 21 日）の児動物の平均体重は対照群より 20% 以上下回った。F2 世代の 1500ppm 群でも出生児体重が低かったが、その程度は 5000ppm 群よりも軽度で生後 21 日の平均児体重は対照群より 10% 以上低値であった。

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

児動物の生存率および哺乳率；いずれの交配においても全群の生存率は同程度であり、統計学的有意差も認められなかった。

性成熟；雌では膈開口に対する投与の影響はみられなかった。

雄では F1 世代の 5000ppm 群で亀頭包皮分離の平均日齢が対照群と比べて遅延した。この変化はこの群でみられた児動物の成長が遅かったこと（哺育期間中の体重が低値であった）を反映したものと考えられた。

1500ppm および 500ppm 群では亀頭包皮分離の平均日齢に投与の影響はみられなかった。

臓器重量；検体投与に関連する変化として、親動物では5000ppm群で肝臓重量の増加がみられ、F0の雄を除いて統計学的に有意であった。

児動物では、5000ppm群（離乳時）で肝臓重量の増加がみられた。

児動物の500あるいは1500ppm群で肝臓重量の増加がみられたが、世代間で一貫した変化は認められず、病理組織学的検査でも検体投与に起因した所見が認められなかったことから毒性学的影響ではないと考えられた。

申請者注：その他にも親動物および児動物で統計学的に有意な変動がみられたが、これらは体重増加抑制および最終体重に関連した変動と考えられた。

肉眼的病理検査；親および児動物ともに、検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査；親および児動物ともに、検体投与に関連する変化はみられなかった。

以上、親動物に関しては、5000ppm群においてF0世代では妊娠期間中の体重増加量の低値および雌雄で肝臓重量の増加、F1世代では体重増加量の低値、摂餌量および摂水量の低下、妊娠期間中に体重増加量の低値、授乳後期に身体緊張度の増加および緩徐な立ち直り反射、肝臓重量の増加がみられた。

1500ppm群ではF1世代で妊娠期間中に体重増加量の低値がみられた。

児動物に関しては、5000ppm群においてF1世代で生後の成長に顕著な低下、雄では性成熟の遅延が認められた。F2世代（F2aおよびF2b）でも成長率が低下し、F2b児動物では死亡率の増加がみられた。肝臓重量はF1およびF2世代離乳児で増加した。

1500ppm群ではF2の児動物の成長に低下がみられた。

このことより、親動物および児動物とも無毒性量は500ppm（親：雄35.1mg/kg/day、雌41.1mg/kg/day、児：雄40.6mg/kg/day、雌44.2mg/kg/day）と考えられた。また、最高用量の5000ppmでも繁殖性への影響は認められなかった。

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

表 1. 試験の概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0	生育 (10 週間)	1 群 雄 32 匹 雌 32 匹	一般状態、生死を毎日観察 体重、摂餌量を週 1 回測定 交配状況の観察
	交配	雌雄 1 対 1 で交配 交尾は膣垢中の精子の有無または膣栓 で確認 (妊娠 0 日)	
	妊娠 (3 週間)		雌は妊娠 0、7、14、17 及び 20 日の体 重を記録
	出産		出産状況の観察 出産児数、生存児数、死産児数、外表 異常、性別、同腹児数及び同腹児体 重を測定
	哺育 (3 週間)	哺育 4 日に各同腹児数を雌雄各 4 匹 に調整 (同腹児 8 匹以下は調整せず)	哺育 4、7、14 及び 21 日目の生存児数、 死亡児数、児体重を測定 雌親動物の体重を出産 0、7、14 及び 21 日に測定
F1	離乳	継代用に各群雄 28 匹、雌 28 匹を無 作為に選抜 親動物の屠殺 選抜されなかった F1 児動物の屠殺	継代用以外の児動物を屠殺、対照群及 び高用量群雌雄について病理組織学 的検査、各同腹児から雌雄各 1 匹を 選抜して臓器重量を測定 親動物の剖検、臓器重量を測定、病理 組織学的検査、雄親動物の精子検査
	生育 (12 週)		(F0 世代に準ずる)
	1 回目交配	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		(F0 世代に準ずる)
	出産		(F0 世代に準ずる)
	哺育 (3 週間)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	離乳	(F0 世代に準ずる) (F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	2 回目交配	(F0 世代に準ずる)	雌児動物は生後 28 日から、雄児動物 は生後 35 日から性成熟を観察 (F0 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		(F0 世代に準ずる)
	出産		(F0 世代に準ずる)
F2	哺育 (3 週間)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	離乳	F1b 離乳児から病理組織学的検査用 動物を選抜 親動物、F1b 離乳児の屠殺	(F0 世代に準ずる) 親動物の剖検、臓器重量の測定、病 理組織学的検査、雄動物の精子検査

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. 親動物の結果

世代		親：F0		児：F1		親：F1		児：F2	
投与量 (ppm)		0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
供試動物数	雄	32	32	32	32	28	28	28	28
	雌	32	32	32	32	28	28	28	28
一般状態	雄	検体投与に起因する異常は認められなかった							
	雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	身体緊張度増加 立ち直り反射低下
死亡数	雄	0	0	0	0	2	1	1	1
	雌	0	1	0	1	1	2	0	0
体重変化 (生育期間)	雄	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓↓：4週(84) ↓↓：8週(91)
	雌	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓↓：4週(83) ↓：8週(94)
体重増加量	雄	—	97	97	96	—	100	100	99
	雌	—	97	97	103	—	98	97	99
体重変化 (妊娠期間)	a	—	有意差なし	有意差なし	妊娠14日 ↓98	—	妊娠14日 ↑102	妊娠14日 ↓99	妊娠7日 ↑103 妊娠14日 ↑102
	b	/	/	/	/	—	有意差なし	妊娠14日 ↓99 妊娠17日 ↓98	妊娠14日 ↓97 妊娠17日 ↓97
体重変化 (哺育期間)	a	—	有意差なし	有意差なし	哺育21日 ↑103	—	有意差なし	有意差なし	哺育21日 ↑108
	b	/	/	/	/	—	有意差なし	有意差なし	哺育21日 ↑104
摂餌量	雄	—	1-10週:98	1-10週:98	1-10週:98	—	5-8週:104 5-16週:105	5-8週:105 5-16週:105	5-8週: ↓93 5-16週:99
	雌	—	1-10週:99	1-10週:101	1-10週:98	—	5-8週:99 5-16週:99	5-8週:101 5-16週:101	5-8週: ↓93 5-16週:97
飼料要求率	雄	5.6	5.7	5.6	5.7	4.7	4.7	4.6	4.7
	雌	8.9	9.0	9.1	8.2	6.9	6.7	6.9	6.4
飲水量	雄	—	1-2週:98 9-10週:94	1-2週:99 9-10週:95	1-2週:98 9-10週:92	—	5-6週:101 15-16週: 105	5-6週:105 15-16週: 111	5-6週:91 15-16週: 106
	雌	—	1-2週:99 9-10週:95	1-2週:101 9-10週:102	1-2週:100 9-10週:103	—	5-6週:96 15-16週:96	5-6週:94 15-16週:93	5-6週:91 15-16週:93
妊娠動物数	a	27	28	29	27	15	18	13	21
	b	/	/	/	/	15	18	17	19
生存児出産動物数	a	25	28	29	26	15	17	12	19
	b	/	/	/	/	14	16	14	19
交尾率 (%)	a	94	94	97	91	70	79	64	96
	b	/	/	/	/	74	67	61	82
雌の受胎率 (%)	a	90	93	94	93	79	82	72	78
	b	/	/	/	/	75	100	100	83
雄の受胎率 (%)	a	84	88	91	84	56	64	46	78
	b	/	/	/	/	56	67	59	70
妊娠率 (%)	a	84.4	87.5	90.6	84.4	55.6	64.3	46.4	75.0
	b	/	/	/	/	55.6	66.7	60.7	67.9
分娩率 (%)	a	96	100	100	100	100	100	92	95
	b	/	/	/	/	100	100	82	100
妊娠期間 (日)	a	22.0	21.9	22.0	21.6	22.4	22.4	22.2	22.1
	b	/	/	/	/	21.9	22.1	22.1	22.0

—：対照群

体重、体重増加量、摂餌量および飲水量は対照群に対する変動率で示した

対照群との有意差の検定 (↓↓：p<0.05、↓↓↓：p<0.01)

Williamsの検定：体重、体重増加量、摂餌量、飲水量、妊娠期間

Fisherの検定：交尾率、受胎率、妊娠率、分娩率

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ュンタジャパン株式会社にある。

表 2-2. 親動物の結果

世 代		親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2				
投 与 量 (ppm)		0	500	1500	5000	0	500	1500	5000			
親 動 物 量	検査動物数	雄	32	32	32	32	26	27	27	27		
		雌	32	31	32	31	27	26	28	28		
	臓 器 重 量	最終体重		100	98	98	97	100	101	103	95	
		脳	実重量		100	100	100	95	100	100	100	95
			補正值		100	100	100	95	100	100	100	↓195
		下垂体	実重量		100	92	91	90	100	99	102	94
			補正值		100	↓93	↓92	↓91	100	92	103	99
		肝臓	実重量		100	100	95	101	100	98	104	105
			補正值		100	102	97	105	100	96	101	↑110
		腎臓	実重量	雄	100	101	101	103	100	106	109	104
			補正值		100	103	103	↑105	100	↑105	↑↑107	↑↑108
		副腎	実重量		100	98	92	92	100	100	103	95
			補正值		100	99	↓93	↓93	100	100	101	98
		精 囊	精巣上体左 実重量		100	90	91	↓188	100	103	106	98
			精巣上体右 実重量		100	100	101	↓98	100	99	106	100
			精囊 実重量		100	98	100	↓92	100	99	100	101
			最終体重		100	98	97	101	100	98	97	95
		臓 器 重 量	脳	実重量		100	100	100	100	100	100	↓100
				補正值		100	97	99	113	100	95	94
			肝臓	実重量	雌	100	98	101	↑113	-	-	-
	補正值				100	102	103	106	100	100	101	97
	腎臓	実重量		100	104	↑105	↑105	-	-	-	-	
		補正值		100	104	↑105	↑105	-	-	-	-	
	精子検査	運動性 形態 精子総数	検体投与に起因する異常は認められなかった									
	肉眼的病理検査	雄 雌	検体投与に起因する異常は認められなかった									
	病理組織学的検査	雄 雌	検体投与に起因する異常は認められなかった									

- : 該当せず

臓器重量は対照群に対する変動率で示した

臓器重量補正值 : 最終体重値を共変量として調整した平均値

最終体重は参考値として示した

対照群との有意差の検定 (↓ : $p < 0.05$, ↑↑↓ : $p < 0.01$)

Williams の検定 : 臓器重量、精子総数

Fisher の検定 : 精子運動性、精子形態

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 3-1. 児動物の結果

世 代		親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2	
投 与 量 (ppm)		0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
腹 数		25	28	29	26	15 (14)	17 (16)	12 (14)	19 (19)
出産児数/腹	a	13.9	14.1	14.8	13.9	12.7	13.9	12.8	12.8
	b	-	-	-	-	14.0	13.6	11.6	12.7
生存児数/腹	a	13.6	14.0	14.6	13.7	12.3	13.8	12.5	12.7
	b	-	-	-	-	13.7	13.4	11.4	12.1
生存児出産率 (%)	a	96	99	99	98	97	99	90	99
	b	-	-	-	-	98	97	89	96
生後 1 日生存率 (%)	a	100	100	100	100	99	99	100	93
	b	-	-	-	-	97	97	100	98
生後 4 日選抜前	a	13.3	13.1	14.1	13.3	12.0	13.5	12.3	11.7
	b	-	-	-	-	13.5	12.7	11.4	11.5
生後 4 日選抜後	a	7.8	7.5	7.9	7.7	7.7	7.8	7.8	7.6
	b	-	-	-	-	7.7	7.6	7.6	7.5
生後 8 日	a	7.7	7.5	7.8	7.7	7.7	7.6	7.8	7.6
	b	-	-	-	-	7.7	7.6	7.6	7.4
生後 12 日	a	7.7	7.5	7.8	7.7	7.7	7.6	7.8	7.6
	b	-	-	-	-	7.7	7.6	7.6	7.2
生後 16 日	a	7.7	7.5	7.8	7.7	7.7	7.6	7.8	7.6
	b	-	-	-	-	7.6	7.6	7.6	7.2
生後 21 日	a	7.7	7.5	7.8	7.4	7.7	7.6	7.8	7.5
	b	-	-	-	-	7.6	7.6	7.6	7.2
4 日生存率	a	94	94	96	98	98	98	98	90
	b	-	-	-	-	92	93	100	96
21 日生存率	a	99	100	99	96	100	99	100	99
	b	-	-	-	-	93	94	100	95
出生時	a	6.3	6.3	6.3	5.9*	6.6	6.4	6.4	6.1*
	b	-	-	-	-	6.6	6.6	6.7	6.1
生後 4 日選抜後	a	10.1	9.9	10.3	9.1*	11.6	10.8	10.4	10.4*
	b	-	-	-	-	10.6	10.5	10.2	9.7
生後 8 日	a	19.0	18.6	19.1	16.0**	21.6	20.2	19.4	18.1**
	b	-	-	-	-	20.1	19.1	18.2	16.3**
生後 12 日	a	30.3	29.3	29.7	24.4**	33.1	31.1	30.2	26.6**
	b	-	-	-	-	31.5	30.4	27.6*	23.8**
生後 16 日	a	41.5	40.0	40.1	33.6**	44.5	42.6	40.7	34.1**
	b	-	-	-	-	43.3	41.7	37.6	30.5**
生後 21 日 (離乳時)	a	59.6	57.8	57.3	45.4**	65.0	62.5	58.4*	47.9**
	b	-	-	-	-	61.8	59.8	52.9*	43.2**
出生時の性比 (雄%)	a	49.4	44.8	53.2	49.2	44.1	46.9	55.1	49.3
	b	-	-	-	-	47.0	49.5	46.8	50.1
生後 21 日の性比 (雄%)	a	52.4	45.7	51.1	48.7	44.2	50.5	50.8	50.0
	b	-	-	-	-	48.2	50.7	52.7	48.7
亀頭包皮分離日齢	雄	43.7	43.3	43.4	45.6**				
臍開口日齢	雌	33.0	32.6	32.9	33.5				

- : 該当せず

対照群との有意差の検定 (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)

Williams の検定 : 亀頭包皮分離日齢、臍開口日齢

Shirley の検定 : 出産児数、生存児数、児体重

Fisher の検定 : 生存児出産率、生存率、性比

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 3-2. 児動物の結果

世 代		親 : F0		児 : F1		親 : F1		児 : F2	
投 与 量 (ppm)		0	500	1500	5000	0	500	1500	5000
児 臓 器	最終体重	100	98	98	74	100	98	91	72
	脳 実重量	100	99	99	↓↓90	100	99	98	91
	心臓 補正值	100	96	94	↓↓87	100	97	91	91
	肺 補正值	100	90	↓82	↓79	100	94	98	85
	肝臓 補正值	100	105	↑↑107	↑↑127	100	100	107	↑↑135
	腎臓 補正值	100	101	100	96	100	94	96	↓↓89
	最終体重	100	96	94	95	100	93	89	72
	脳 実重量	100	100	101	↓↓94	100	99	99	↓↓92
	心臓 補正值	100	99	95	↓89	100	99	↓92	↓89
	肺 補正值	100	91	↓84	↓83	100	90	81	↓↓65
	肝臓 補正值	100	104	↑↑106	↑↑127	100	101	107	↑↑138
	腎臓 補正值	100	98	98	↓93	100	96	96	93
動 重 量	最終体重	-	-	-	-	100	98	89	72
	心臓 補正值	-	-	-	-	100	97	93	↓90
	肝臓 補正值	-	-	-	-	100	↑106	↑108	↑↑136
	最終体重	-	-	-	-	100	97	89	71
	肺 補正值	-	-	-	-	100	96	91	↓72
	肝臓 補正值	-	-	-	-	100	103	105	↑↑136
	肉眼的病理検査	検体投与に起因する異常は認められなかった							
	病理組織学的検査	検体投与に起因する異常は認められなかった							

--: 該当せず

臓器重量は対照群に対する変動率で示した

臓器重量補正值: 最終体重値を共変量として調整した平均値

最終体重は参考値として示した

対照群との有意差の検定 (↓: $p < 0.05$, ↑↑: $p < 0.01$)

Williams の検定: 臓器重量

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) 催奇形性

① ラットにおける催奇形性試験

(資料 No.T-27)

試験機関：ToxiGenics(米国)

報告書作成年：1981年[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：SD系アルビノラット（若齢成熟未経産）、1群雌25匹

試験期間：1981年1月30日～1981年8月11日

投与期間：妊娠6～19日（14日間）

試験方法：MDBA 原体をコーン油に溶解し0、64、160、400mg/kg/dayの用量で妊娠6日から19日まで毎日強制経口投与した。対照群にはコーン油のみを同様に投与した。

〔用量設定根拠〕

試験項目：

母動物；一般状態の観察、体重および飼料摂取量の測定を行った。妊娠20日に帝王切開し、着床数、吸収胚数（妊娠早期および後期）、胎児数（生存および死亡）を検査した。

胎児動物；体重、性別、外表異常、骨格異常および内臓異常を検査した。

試験結果：結果の概要を表1に示した。

母動物；検体投与に関連する変化として、400mg/kg群で死亡（3例）、一般状態の変化（運動失調、取扱い時の身体硬直、自発運動低下、呼吸数減少、尿による被毛の汚れ、流涎）、体重増加抑制（妊娠0～20日）、飼料摂取量低下（妊娠7～18日）が認められた。

胎児動物；検体投与の影響は認められなかった。

以上より、本剤をラットの器官形成期に投与した場合、400mg/kg投与群の母動物のみで死亡、一般状態の変化、体重および飼料摂取量の低下が認められたが、胎児には何らの影響もみられなかった。

従って、本試験における無毒性量は親に対して160mg/kg、胎児に対して400mg/kgと判断された。また、最高用量の400mg/kgでも催奇形性は認められなかった。

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

表 1. 結果の概要

投与量 (mg/kg/day)		0	64	160	400
1 群当り動物数		25	25	25	25
母動物	一般状態	変化なし	変化なし	変化なし	運動失調、身体硬直(取扱い時)、自発運動低下、呼吸数減少、尿による被毛の汚れ、流涎
	死亡数 ^{a)}	0	0	0	3
	体重変化 ^{b)}	変化なし	変化なし	変化なし	↓92%(妊娠 20 日) ↓↓74%(妊娠 0~20 日の増加量)
	飼料摂取量 ^{b)}	変化なし	変化なし	変化なし	妊娠 7~18 日に有意な低下
	妊娠数	23	24	23	19
	母動物数	23	24	23	17
	着床所見				
平均着床数 ^{b)}	14.2	12.3	14.3	13.1	
平均生存胎児数 ^{b)}	13.3	11.9	13.6	11.8	
死亡胎児数(%) ^{b)}	0	0	0	0	
胎児動物	平均胎児体重 (g) ^{b)}				
	雄	3.5	3.5	3.4	3.3
	雌	3.3	3.3	3.2	3.1
	外表異常数(率) ^{a)} 所見	1 (0.3%) 小眼症	0 (0%)	1 (0.3%) 短体長・無尾	0 (0%)
骨格異常数(率) ^{a)} 所見	2 (0.9%) 12 肋骨	11 (5.5%) 非対称胸骨分節骨化 頭頂骨間形異常 後頭骨形異常 頭長骨形異常	9 (4.2%) 非対称胸骨分節骨化 頭頂骨間形異常 後頭骨形異常 頭長骨形異常 角状肋骨 不規則頭頂骨骨化	2 (1.4%) 後頭骨形異常 頭長骨形異常	
内臓異常数(率) ^{a)} 所見	6 (6.4%) 腎盂空洞形増大 大形心房 口蓋裂等 水頭症	8 (9.0%) 腎盂空洞形増大 大形心房 小形心房	3 (3.0%) 大形心房 小形心房 腎位置異常	7 (11.3%) 腎盂空洞形増大 大形心房 小形心房	

a)カイ二乗検定 (有意差なし)

b)多重比較検定 (↓p<0.05、↓↓p<0.01)

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

②ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-28)

試験機関：International Research and Development Corporation (米国)

報告書作成年：1978年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、1群31～35匹、開始時体重；2970～5489g

投与期間： 検体；妊娠6～18日（13日間）

陽性対照物質；妊娠9日（1回）

投与方法： 検体を0.5%水溶性メチルセルロースに懸濁し、1.0、3.0および10.0mg/kg/day用量を1mL/kgの液量で妊娠6～18日の13日間、毎日1回強制経口投与した。対照群には0.5%水溶性メチルセルロースのみを同様に投与した。

陽性対照物質の6-アミノニコチンアミドは蒸留水に懸濁し、3.0mg/kg/day用量を妊娠9日に1回腹腔内投与した。

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠0、6、12、18および29日に測定した。

妊娠29日に帝王切開し、黄体数、着床数、胎児の生死、吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重および外表異常の観察を行った。内臓観察および性別判定後、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。

結果： 概要を表1および2に示した。

親動物；検体投与に関連する所見として、10mg/kg/day投与群で投与期間中に軽度の体重減少がみられ、投与期間終了後の体重増加量もやや少なかった。

3.0mg/kg/day以下の検体投与群では、投与に関連する変化はみられなかった。

陽性対照群では、着床後損失率および生存胎児数が溶媒対照群と比較して有意に高かった。

生存胎児；検体投与に関連する所見は認められなかった。

陽性対照群では、奇形総数の有意な増加が認められた。

以上より、本剤をウサギの器官形成期に投与した場合、10mg/kg/dayで体重増加抑制が認められた。胎児に対しては、いずれの用量でも異常は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親に対して3.0mg/kg/day、胎児に対して10mg/kg/dayと判断され、催奇形性は認められなかった。

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

表1. 親動物の所見

投与量(mg/kg/day)		MDBA (ダイカンバ)				陽性対照 ^{a)}
		0	1.0	3.0	10.0	3.0
1群当り動物数		32	35	35	32	31
死亡動物数		4	5	4	6	2
一般状態		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
体重変化	妊娠期間中の増加量 (g)	223	295	275	-56	255
	妊娠29日における対照群に対する割合(%)	—	100	101	93	97
妊娠動物数		22	21	21	22	24
非妊娠動物数		8	10	12	5	5
流産動物数		2	0	0	1	2
帝王切開動物数		28	30	31	26	29
全胚吸収腹数		0	0	0	0	2
生存胎児を有する腹数		20	21	21	21	20
着床所見	検査動物数	28	30	31	26	29
	黄体数 ¹⁾	9.6	9.6	9.5	9.9	9.3
	着床数 ¹⁾	8.6	8.2	7.8	8.5	8.5
	着床後損失率 ²⁾	1.0	1.0	0.8	1.2	3.2*
	生存胎児数 ¹⁾	7.6	7.3	7.0	7.3	5.2**

統計処理法: ¹⁾t検定、²⁾Mann-WhitneyのU検定 (*p<0.05、**p<0.01)

a)6-アミノニコチンアミド

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

表2. 胎児の所見

投与量(mg/kg/day)	MDBA (ダイカンバ)				陽性対照 ^{a)}	
	0	1.0	3.0	10.0	3.0	
腹数	20	21	21	21	20	
検査胎児数	152	153	147	153	115	
胎児体重(g) ¹⁾	37.0	41.1	41.5	34.0	34.7	
性比(雄/雌) ²⁾	72/79	79/74	79/68	89/64	58/87	
外 表 異 常 ・ 内 臓 異 常 ・ 骨 格 異 常	奇形(胎児数/腹数) ³⁾					
	脊柱側弯/肋骨癒合	1 (1)	1 (1)	0	1 (1)	76 (16)
	手根骨/足根骨屈曲	1 (1)	1 (1)	0	0	13 (5)
	四肢の骨格異常	0	0	1 (1)	0	1 (1)
	口蓋裂/口蓋唇	0	0	0	0	10 (3)
	外脳	0	0	0	2 (1)	0
	眼の形態異常	0	0	0	1 (1)	90 (18)
	頭蓋のその他の形態異常	0	0	0	0	17 (5)
	尾椎の形態異常	3 (2)	0	2 (2)	1 (1)	56 (16)
	二分脊椎	1 (1)	0	0	0	6 (3)
	胸骨分節癒合	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	2 (1)
	第7、8、9肋骨の限局性肥大	0	0	1 (1)	0	0
	分枝した肋骨	2 (2)	0	0	0	0
	無頭蓋及び多数の形態異常	0	0	1 (1)	0	0
	心臓の形態異常	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	16 (11)
	横隔膜ヘルニア	0	0	0	0	17 (6)
	正中線縫合欠損	0	0	0	0	3 (2)
	腎臓/尿管/膀胱の形態異常	1 (1)	0	0	0	13 (6)
	消化管の形態異常	0	0	0	0	8 (2)
	奇形総数	9 (6)	4 (4)	6 (6)	6 (4)	98 (18)**
	変異(胎児数/腹数) ³⁾					
	仙椎前の椎骨数28	0	0	1 (1)	0	1 (1)
	仙椎前の椎骨数27	46 (17)	22 (10)	45 (13)	49 (16)	9 (3)
	両側の13肋骨	50 (16)	14 (10)	37 (12)	38 (15)	6 (3)
	片側の13肋骨	17 (11)	17 (10)	17 (15)	19 (10)	1 (1)
	13肋骨の痕跡	23 (14)	26 (14)	26 (12)	23 (14)	7 (5)
	第5/6胸骨分節未骨化	26 (12)	19 (9)	25 (9)	20 (10)	37 (9)
	胸骨分節の異常配列	0	1 (1)	0	2 (1)	9 (5)
	骨過剰	0	0	0	0	17 (7)
頭蓋骨の減形成	1 (1)	0	0	3 (2)	9 (6)	
舌骨の弯曲	2 (2)	1 (1)	3 (2)	0	1 (1)	
恥骨未骨化	0	0	0	1 (1)	0	
尾椎の変形	0	0	0	0	25 (12)	
大血管の変形	45 (17)	33 (14)	33 (16)	31 (15)	51 (18)	
胆嚢の変形	0	1 (1)	0	0	64 (16)	
矮小胃	0	0	1 (1)	0	2 (1)	

統計処理法：1) (検定、2) カイ二乗検定、3) カイ二乗検定またはFisherの検定 (*p<0.05、**p<0.01)

a)6-アミノニコチンアミド

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

③ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-29)

試験機関：Argus Research Laboratories(米国)

報告書作成年：1992 年[GLP 対応]

検体純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、1 群 20 匹 (対照群 19 匹)

開始時 27 週齢、開始時体重；3.07～4.20kg

投与期間：妊娠 6～18 日 (13 日間)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入し、0、30、150 および 300 mg/kg の用量で、妊娠 6～18 日まで 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。人工授精日を妊娠 0 日とした。

[用量設定根拠]

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察した。体重は妊娠 0 日および妊娠 6～29 日に毎日測定した。摂餌量は試験期間中毎日測定した。妊娠 29 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。各胎児の内臓観察を行った後、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。又、脳は粗大横断切片を作製し、水頭症について検査した。

結果： 概要を次頁の表に示した。

親動物；検体投与に関連する所見として次の変化がみられた。

150mg/kg 群 1 例および 300mg/kg 群 4 例で流産が認められた。

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。

150 および 300mg/kg 群で失調性歩行が認められ、300mg/kg 投与群でラ音、運動性低下、呼吸困難、乾燥糞、鼻部周囲の赤色の汚れ、立直り反射の低下、無糞、受け皿上の赤色物質がみられた。

体重増加抑制が 150 および 300mg/kg 群で投与期間中にみられ、300mg/kg 群ではその後も十分な回復が認められず、対照群に対して妊娠 6~29 日に 32%の低下を示した。

摂餌量低下が 300mg/kg 群でみられ、絶対値 (g/day) および相対値 (g/kg/day) とともに対照群に対して妊娠 6~29 日に有意に低下した。

検体投与に関連しないとみなした変化は以下の通りであった。

300 mg/kg 群 1 例が妊娠 12 日に死亡した。剖検で気管内に白色粘液状物質がみられ、食道の肥厚、硬化および帯灰色が観察されたことから、死因はカプセルの誤投与によるものと判断された。

帝王切開時の着床所見には検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

生存胎児；検体投与に関連する変化は認められなかった。

30 および 300mg/kg 群で頭蓋骨および鼻骨の骨化異常を有する胎児数が有意に増加したが、発現率はいずれも背景データの範囲内にあり、腹数には増加がみられず、用量相関性もないことから、検体投与の影響とはみなさなかった。

以上より、本剤をウサギの器官形成期に投与した場合、150 および 300mg/kg で体重増加抑制および摂餌量の低下、流産、失調性歩行、ラ音等がみられた。胎児に対しては、いずれの用量でも異常は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親に対して 30mg/kg、胎児に対して 300mg/kg と判断され、催奇形性は認められなかった。

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

表 1. 親動物の所見

投与量(mg/kg)		0	30	150	300
1群当り動物数		19	20	20	20
死亡動物数		0	0	0	1
般状態 ^{a)}	失調性歩行	0/0	0/0	40/18**	78/20**
	ラ音	0/0	7/1	0/0	25/4**
	運動性低下	0/0	0/0	2/2	8/4
	呼吸困難	0/0	0/0	0/0	9/2
	鼻部周囲の赤色の汚れ	0/0	0/0	0/0	9/2
	乾燥糞	2/1	0/0	0/0	8/2
	立直り反射の低下	0/0	0/0	0/0	2/2
	無糞	0/0	0/0	0/0	3/1
受け皿上の赤色物質	0/0	0/0	0/0	1/1	
体重変化		変化なし	変化なし	増加抑制 (妊娠 7~8 日)	有意な増加抑制 (妊娠 6~29 日)
摂餌量		変化なし	変化なし	変化なし	有意な低下 (妊娠 6~29 日)
妊娠動物数(%)		18(94.7)	16(80.0)	18(90.0)	18(90.0)
非妊娠動物数		1	4	2	2
流産動物数		0	0	1	4**
帝王切開動物数		18	16	17	13
全胚吸収腹数(%)		1(5.6)	3(18.8)	2(11.8)	0
一部吸収胚を有する腹数(%)		8(44.4)	5(31.2)	8(47.0)	4(30.8)
生存胎児を有する腹数(%)		17(94.4)	13 (81.2)	15 (88.2)	13 (100.0)
着床 所見	検査動物数	18	16	17	13
	黄体数(率)	9.6	8.4	8.9	9.2
	着床数(率)	6.8	5.9	6.4	6.3
	吸収胚数	0.5	0.5	1.0	0.5
	早期吸収胚数	0.4	0.5	0.8	0.3
	後期吸収胚数	0.1	0.0	0.2	0.2
	着床後損失率(%)	6.4	4.8	10.1	7.6
	死亡胎児数	0	0	0	0
生存胎児数	6.3	5.4	5.4	5.8	

統計処理法: Dunnett または Kruskal-Wallis の検定 (* $p \leq 0.05$ 、** $p \leq 0.01$)

a) 表中の数字は妊娠 6~29 日の延べ発現動物数/発現個体数を示す。

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. 胎児の所見

投与量(mg/kg/日)	0	30	150	300	
検査胎児数/腹数	113/17	87/13	91/15	76/13	
胎児体重 g					
雄	45.65	47.63	44.52	42.86	
雌	43.59	43.38	43.56	41.45	
性比(%) [®]	49.4	64.4	54.7	54.6	
異常胎児を有する腹数(%)	16(94.1)	11(84.6)	12(80.0)	13(100.0)	
異常胎児数(%)	43(38.0)	39(44.8)	34(37.4)	38(50.0)	
1腹当たりの異常胎児数	40.64	45.32	42.25	50.47	
外表検査	奇形 (胎児数/腹数)				
	臍ヘルニア	1/1			
	髄膜瘤 短尾/後肢内反足/肢端屈曲			1/1 1/1	
内臓検査	奇形 (胎児数/腹数)				
	腎の位置異常 肝突出	1/1	1/1	1/1	
	変異 (胎児数/腹数)				
肺中葉無形成/胆嚢無形成		1/1			
肺中葉無形成	9/4	4/2	8/5	2/2	
胆嚢無形成				1/1	
骨格検査	奇形 (胎児数/腹数)				
	第 16 尾椎の配列異常 尾椎数が 14	1/1		1/1	
	胸椎 半椎/椎体片側骨化/椎体非対称		1/1 a)		
	胸椎 半椎/椎弓小型		1/1 b)		
	胸椎 椎体片側骨化/椎弓小型		1/1		
	腰椎 椎弓癒合			1/1	
	肋骨 癒合/分離		1/i a)		
	肋骨 二分/短小		1/1 b)		
	変異 (胎児数/腹数)				
	頭蓋骨 骨化異常 (%)	23/13	33↑↑/10	20/10	28↑↑/13
	鼻骨 骨化異常 (%)	17/11	20↑/10	9/7	19↑↑/11
	前頭骨 骨化異常	8/6	17/8	13/8	10/7
	舌骨 角張った翼	10/7	4/4	6/5	8/6
	肋骨 骨化過剰	1/1			
	胸骨分節 癒合/非対称	5/3		3/2	5/4
肩甲骨 翼形態異常	1/1				
恥骨 未骨化				1/1	

統計処理法: Dunnett または Kruskal-Wallis の検定 ↑; p ≤ 0.05, ↑↑; p ≤ 0.01

空欄は所見がないことを示す。

a), b): 同一胎児

®雄の割合

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。

(9)変異原性

1)復帰変異試験

①細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料No.T-30)

試験機関 : 残留農薬研究所

報告書作成年 : 1978年

検体の純度 :

方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98およびTA100株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検索した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、5000 μ g/プレート を最高用量として以下1000、500、100、50、10、5および1 μ g/プレートを設定した。

結果 : 結果を表1に示した。

検体はS-9 mix存在下では最高用量である5000 μ g/プレート、S-9 mix非存在下では1000 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。S-9 mix非存在下の5000 μ g/プレートでは、菌の発育阻止が認められた。

一方、陽性対照として用いた2AA (2-アミノアントラセン (S-9 mix存在下)) およびAF-2(2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (S-9 mix非存在下)) では、TA100およびTA98の両菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

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

表1. 試験結果

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート			
			塩基置換型		フレームシフト型	
			TA100		TA98	
溶媒対照 (DMSO)	—	—	126	103	22	18
検 体	1		97	107	16	27
	5		126	109	12	25
	10		134	120	24	15
	50		122	108	16	12
	100		92	98	14	16
	500		108	117	14	22
	1000		106	114	20	23
	5000		*	*	*	*
溶媒対照 (DMSO)	—	+	125	119	15	21
検 体	1		112	122	23	19
	5		114	133	17	14
	10		110	115	26	26
	50		106	116	27	20
	100		138	118	22	28
	500		145	101	38	18
	1000		123	114	16	10
	5000		108	118	13	15
陽性対照 2-AA	10	— +	185 >3000	165 >3000	45 >3000	30 >3000
陽性対照 AF-2	0.05	—	844		282	
	0.1	—	868		295	

*: 菌の生育阻害

2-AA : 2-アミノアントラセン

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

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

②細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T-31)

試験機関：Corning Hazleton (英国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

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 TA102) を用い、ラットの肝ポストミトコンドリア分画 (S-9) による代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下で、変異原性を検定した。

検体は滅菌無水ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した。

用量設定試験、本試験および確認試験(S-mix9 非存在下)に対してプレート法を用い、確認試験における S-9mix 存在下での処理にはプレインキュベーション法を用いた。試験は3連制で行った。

<用量設定根拠>

試験結果：結果を表1および表2に示した。

検体は S-9mix の有無にかかわらず、試験した用量範囲でいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照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が認められた。

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

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

表 1-1. 本試験 (1回目: プレート法) : S-9mix 非存在下

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)				
		塩基置換型			フレームシフト型	
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照	—	94	15	279	22	13
		130	13	291	16	6
		84 (100.0)	16 (14.8)	257 (258.4)	24 (21.8)	10 (7.6)
		94	12	199	22	3
		98	18	266	25	6
検体	8	89	14	199	14	8
		87 (94.7)	11 (15.7)	292 (260.3)	12 (12.0)	9 (8.3)
		108	22	290	10	8
	40	84	12	280	14	8
		77 (80.3)	11 (12.0)	283 (290.7)	22 (17.3)	9 (8.3)
		80	13	309	16	8
	200	88	15	297	18	11
		90 (85.3)	9 (10.0)	226 (252.7)	10 (15.3)	9 (8.7)
		78	6	235	18	6
	1000	85	12	232	19	7
		90 (88.7)	22 (14.0)	198 (198.7)	16 (19.3)	13 (8.7)
		91	8	166	23	6
	5000	62	23	150	15	8
		91 (71.3)	19 (18.7)	162 (143.0)	14 (12.0)	10 (8.3)
		61	14	117	7	7
陽性対照 S-9mix (—)	化合物名	NaN_3	NaN_3	GLU	2NF	AAC
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2	2	25	50	50
	コロニー数 /プレート	671 721 (698.0) 702	299 267 (293.0) 313	746 748 (754.3) 769	1053 1143 (1098.0) 1098	811 579 (777.0) 941

() 内の数値は平均値

NaN_3 : アジ化ナトリウム

GLU : グルタルアルデヒド

2NF : 2-ニトロフルオレン

AAC : 9-アミノアクリジン

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

表 1-2. 本試験 (1 回目 : プレート法) : S-9mix 存在下

薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照	—	111	13	311	22	12	
		118	14	303	21	8	
		130 (116.0)	16 (15.8)	310 (302.4)	14 (19.2)	9 (9.6)	
		112	16	305	23	9	
		109	20	283	16	10	
検体	8	122	21	296	23	10	
		137 (123.7)	24 (20.7)	290 (270.7)	21 (21.7)	9 (11.0)	
		112	17	226	21	14	
	40	127	17	287	13	6	
		109 (111.7)	12 (16.3)	294 (286.3)	21 (17.0)	9 (7.3)	
		99	20	278	17	7	
	200	110	21	277	15	12	
		120 (127.7)	17 (17.0)	257 (272.7)	12 (15.3)	9 (8.7)	
		153	13	284	19	5	
	1000	122	23	275	22	8	
		100 (114.3)	26 (20.0)	270 (278.3)	19 (19.0)	11 (8.7)	
		121	11	290	16	7	
	5000	93	28	199	24	6	
		111 (102.0)	16 (19.7)	220 (201.3)	15 (16.7)	7 (6.3)	
		102	15	185	11	6	
	陽性対照 S-9mix (+)	化合物名	AAN	AAN		AAN	—
		濃度 (μg /プレート)	5	5	—	5	—
		コロニー数 /プレート	1490 1389 (1394.0) 1303	125 121 (116.7) 104		1200 1178 (1206.0) 1240	—

() 内の数値は平均値 —は実施せず

AAN : 2-アミノアントラセン

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

表 2-1. 確認試験 (2回目: プレート法): S-9mix 非存在下

薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)				
		塩基置換型			フレームシフト型	
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照	—	105	10	319	16	3
		109	10	308	18	5
		111 (105.4)	12 (12.2)	279 (267.6)	20 (17.0)	7 (4.2)
		114	17	209	16	2
		88	12	223	15	4
検体	46.875			253		
				271 (261.0)	—	—
				259		
	93.75	—	—	253	—	—
				295 (279.7)		
				291		
	187.5	91	14	272	15	6
		94 (83.7)	10 (12.7)	252 (255.0)	12 (11.7)	6 (7.3)
		66	14	241	8	10
	375	108	13	186	14	5
		87 (88.3)	13 (12.0)	260 (229.3)	13 (12.0)	5 (5.7)
		70	10	242	9	7
	750	77	18	195	13	7
		72 (78.7)	10 (14.0)	223 (212.3)	8 (11.0)	6 (6.3)
		87	14	219	12	6
	1500	93	20		14	6
		78 (86.0)	12 (14.3)	—	12 (15.7)	8 (6.3)
		87	11		21	5
	3000	70	10		12	6
		77 (72.0)	7 (11.7)	—	14 (12.3)	9 (7.3)
		69	18		11	7
陽性対照 S-9mix (—)	化合物名	NaN_3	NaN_3	GLU	2NF	AAC
	濃度 (μg /プレート)	2	2	25	50	50
	コロニー数 /プレート	658 592 (621.0) 613	351 347 (353.3) 362	610 725 (679.7) 704	1578 1494 (1574.0) 1650	646 578 (722.7) 944

() 内の数値は平均値
 は実施せず
 NaN_3 : アジ化ナトリウム
 GLU : グルタルアルデヒド
 2NF : 2-ニトロフルオレン
 AAC : 9-アミノアクリジン

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

表 2-2. 確認試験 (2回目: プレインキュベーション法): S-9 mix 存在下

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照		115	21	309	38	9	
		122	22	360	22	13	
		107 (115.0)	18 (18.4)	339 (340.8)	18 (23.6)	12 (10.0)	
		139	16	312	11	8	
		92	15	384	29	8	
検体	46.875	-	-	316 350 (323.7) 305	-	-	
	93.45	-	-	358 343 (358.3) 374	-	-	
	187.5	114 102 (110.0)	17 18 (21.3)	327 378 (347.3)	24 19 (19.7)	10 10 (9.3)	
		114	29	337	16	8	
	375	115 106 (103.0)	18 16 (18.7)	338 262 (312.0)	18 17 (18.0)	10 8 (9.0)	
		88	22	336	19	9	
	750	95 93 (94.7)	17 11 (13.7)	360 370 (341.3)	15 20 (19.3)	8 12 (8.7)	
		96	13	294	23	6	
	1500	104 116 (107.0)	20 20 (18.0)	-	18 12 (13.0)	6 11 (9.3)	
		101	14	-	9	11	
	3000	99 87 (94.3)	21 16 (20.0)	-	16 17 (17.7)	4 14 (7.7)	
		97	23	-	20	5	
	陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	AAN	-	AAN	AAN	-
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	5	-	5	5	-
コロニー数 /プレート		477 362 (508.0) 685	-	431 510 (480.3) 500	444 586 (567.0) 671	-	

() 内の数値は平均値 - は実施せず

AAN : 2-アミノアントラセン

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

2)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

(資料 No.T-32)

試験機関： Syngenta Central Toxicology
Laboratory (英国)

報告書作成年： 2001年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法： マウスリンホーマ細胞 L5178Y TK⁺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における 5-トリフルオロチミジ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) に溶解して用いた。

検体の処理時間は4時間 (37°C)、発現時間は48時間とした。

また、陽性対照として、代謝活性化系非存在下ではエチルメタンサルホネート (EMS)、存在下ではベンゾピレン (BP) 処理群を、溶媒対照として DMSO 処理群を設けた。

〔用量設定根拠〕；

試験結果： 結果を表1および表2に示した。

2回の試験とも S-9 mix の有無にかかわらず、再現性のある突然変異頻度の増加は認められなかった。

S-9mix 存在下および非存在下において突然変異コロニーの発現頻度が増加し統計学的有意差がみられたが、これらの増加は溶媒対照群の値の2倍以下であり、2回の試験で同じ濃度で再現されなかったことから、生物学的に意味のある変化ではないと考えられた。

一方、陽性対照では突然変異頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下において突然変異誘発性はないものと判断された。

表 1. 第 1 回目の試験

S-9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	相対生存率 (%)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-4}$)
-	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	2.4
	検 体	250	91	2.9
		500	95	2.6
		1000	75	3.2
		1500	65	2.7
		2000	49	3.8*
		2210	34	3.4
	陽性対照 (EMS)	500	65	9.7**
+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	3.0
	検 体	250	86	2.6
		500	78	2.7
		1000	72	3.3
		1500	62	4.3*
		2000	41	3.7
		2210	35	5.0**
	陽性対照 (BP)	1	19	10.7**

EMS : エチルメタンサルホネート

BP : ベンゾピレン

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

表 2. 第 2 回目の試験

S-9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	相対生存率 (%)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-4}$)
	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	102	1.4
	検 体	250	109	1.5
		500	113	1.0
		1000	84	1.0
		1500	76	1.2
		2000	81	1.1
		2210	77	1.3
	陽性対照 (EMS)	500	81	7.7**
+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.2
	検 体	250	82	1.5
		500	83	1.5
		1000	81	1.6
		1500	84	1.3
		2000	81	1.8*
		2210	70	1.4
	陽性対照 (BP)	1	76	5.7**

EMS : エチルメタンサルホネート

BP : ベンゾピレン

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$