

4)ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.T-31)

試験機関：

報告書作成年：1972年

報告書番号：HO/IH/P/19

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット (Alderley Park)、1群雄12匹、雌24匹
投与開始時35日齢

投与期間：申請者が交配開始～哺育終了の期間を約9週間とみなして算定した投与期間は以下の通りである。

P世代；投与開始からF1b児動物離乳時まで約33～34週間

F1世代；離乳時からF2b児動物離乳時まで約29～30週間

F2世代；離乳時からF3b児動物離乳時まで約29～30週間

投与方法：検体をパラコートイオンとして0、30および100ppm含有する飼料を3世代にわたり自由に摂食させた。検体は水に溶解して飼料に添加した。

用量設定根拠；不明

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次表にまとめた。

一般状態および死亡率；

一般状態および生死を毎日観察した。

体重および摂餌量；

週1回測定した。

交配および妊娠の確認；

雌雄2：1で同居させ、定期的に妊娠を確認した。

交尾確認雌動物数、出産動物数、同腹児数、性比、離乳時の平均児動物体重

病理学的検査；

各世代の雌雄親動物および児動物を対象として屠殺後に全身の肉眼的病理検査を実施した。

児動物については、以下の臓器・組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

肝臓、副腎、腎臓、脾臓、心臓、肺、胸腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膀胱、膵臓、唾液腺、甲状腺、下垂体、気管、脳、脊髄、卵巣、子宮、精巣、精巣上部、前立腺、精囊

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (105 日間) 1 回目の交配	雄：雌=1：2 で交配 膣スメアで交尾確認 (妊娠 0 日)	一般状態を毎日観察し、体重・摂餌量を週 1 回測定
	妊娠 (約 3 週間)		
	出産 (F1a)		産児数 (生存および死亡)、一般状態 (体色、運動性、大きさ、吸乳の有無) を 20 時間以内に記録
	哺育 (21 日間)		生死を毎日観察
	離乳	F1a 離乳児を屠殺	同腹児数、体重、性別、肉眼的病理所見を記録
	休養 (10 日間) 2 回目の交配	雄：雌=1：2 で交配 膣スメアで交尾確認 (妊娠 0 日)	
	妊娠 (約 3 週間)		
	出産 (F1b)		産児数 (生存および死亡)、一般状態 (体色、運動性、大きさ、吸乳の有無) を 20 時間以内に記録
	哺育 (21 日間)		生死を毎日観察
	離乳	F1b 離乳児から継代用に雄 12 匹雌 24 匹を選抜	同腹児数、体重、性別を記録 親動物の肉眼的病理所見を記録 選抜しなかった児動物の肉眼的病理所見および病理組織学的所見を記録 P 世代に準ずる
F1	育成 (79 日間) 1 回目の交配	P 世代に準ずる	P 世代に準ずる
	妊娠 (約 3 週間)		
	出産 (F2a)		P 世代に準ずる
	哺育 (21 日間)		P 世代に準ずる
	離乳	F2a 離乳児を屠殺	同腹児数、体重、性別、肉眼的病理所見、病理組織学的所見を記録
	休養 (10 日間) 2 回目の交配	P 世代に準ずる	
	妊娠 (約 3 週間)		
	出産 (F2b)		P 世代に準ずる
	哺育 (21 日間)		P 世代に準ずる
	離乳	P 世代に準ずる	P 世代に準ずる
F2	育成 (79 日間) 1 回目の交配	P 世代に準ずる	P 世代に準ずる
	妊娠 (約 3 週間)		
	出産 (F3a)		P 世代に準ずる
	哺育 (21 日間)		P 世代に準ずる
	離乳	F3a 離乳児を 5~7 週齢時に屠殺	F1 世代に準ずる
	休養 (10 日間) 2 回目の交配	P 世代に準ずる	
	妊娠 (約 3 週間)		
	出産 (F3b)		P 世代に準ずる
哺育 (21 日間)		P 世代に準ずる	
離乳	F3b 離乳児を 5~7 週齢時に屠殺	F1 世代に準ずる	

結果：概要を次表にまとめた。

一般状態および死亡率；

検体投与に関連する一般状態の変化および死亡は認められなかった。

なお、P 世代において、1 回目の妊娠期間中に対照群の雌 1 匹が子宮出血により死亡し、100ppm 群の雌 1 匹が子宮の感染症により切迫屠殺され、2 回目の妊娠期間中に 100ppm 群の雌 1 匹が腫瘍により不妊となり屠殺された。

体重および摂餌量；

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

繁殖性に関する指標；

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

なお、F1 世代 30ppm 群 1 匹は膣閉鎖により、F2 世代の対照群 2 匹および 100ppm 群 1 匹は子宮の感染症により不妊であった。F1 世代の 30 および 100ppm 群各 1 匹の不妊については原因不明であった。F1 世代の 30ppm 群で 2 回目の哺育期間中に同腹児数が有意に減少したが、これは親動物が哺育を放棄したためであり、検体投与とは無関係であった。

病理学的検査；

親および児動物ともに検体投与に関連すると考えられる肉眼的病理所見および病理組織学的所見は認められなかった。100ppm 離乳児で腎臓に水腫がみられたが、再生性を示唆する所見がないことから、おそらく発生時期は新しく、発現頻度も散発的であった。

以上より、本剤を飼料に混入してラットに 3 世代にわたり投与した結果、繁殖性への影響は認められなかった。

結果の概要

世代		親：P(児：F1a, F1b)			親：F1(児：F2a, F2b)			親：F2(児：F3a, F3b)			
投与量 (ppm) [#]		0	30	100	0	30	100	0	30	100	
動物数	雄	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	1 ^{b)}	0	2 ^{g)}	0	0	0	0	0	0	
一般状態		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	異常なし	異常なし	
育成期間中の体重 ^{a)}	雄	/	↑↑ (6~15週、 最大17%)	↑↑ (6~15週、 最大14%)	/	↑↑ (6、8週、 最大25%)	↑↑ (7~15週、 最大34%)	/	↑ (0週、9%)	↑↑ (0週、17%)	
	雌	/	有意差なし	有意差なし	/	↑ (8、10週、 最大8%)	↑↑ (7~10週、 最大14%)	/	有意差なし	↑↑ (0週、12%)	
育成期間中の累積体重増加量 ^{a)}	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	有意差なし	
	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	有意差なし	
育成期間中の摂餌量	雄	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	
	雌	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	
育成期間中の累積摂餌量	雄	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	
	雌	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	
育成期間中の食餌効率	雄	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	
	雌	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし	
交尾確認雌動物数	a	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
	b	23	24	23	24	23	24	24	24	24	
出産動物数	a	23	24	23	24	23 ^{d)}	24	24	24	24	
	b	23	24	22	24	22 ^{d), e)}	23 ^{e)}	22 ^{b)}	24	23 ^{b)}	
肉眼的病理所見	雄	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	異常なし	異常なし	
	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	異常なし	異常なし	
生後5日の同腹児数 ^{a)}	a	9.5	7.9	8.3	9.7	9.5	9.4	9.1	9.1	10.7	
	b	—	—	—	10.1	16.9	8.2	6.2	8.1	↑↑10.4	
生後21日の同腹児数 ^{a)}	a	8.1	6.4	8.0	7.3	7.7	9.2	8.1	7.6	↑10.3	
	b	9.1	8.7	7.9	9.0	15.8	7.7	4.6	6.1	6.0	
生後21日の性比(雄%)	a	50.6	48.2	54.1	47.8	54.0	50.0	59.0	50.6	50.0	
	b	50.4	48.9	53.3	46.6	47.9	46.9	51.3	38.3	45.9	
生後21日の体重 ^{a)}	a	雄	43.7	44.9	41.8	34.6	↑↑38.2	↑↑40.0	31.5	32.9	35.0
		雌	42.5	43.4	40.3	34.1	37.5	35.7	29.1	34.1	33.6
	b	雄	37.1	37.9	38.8	35.2	↑38.0	↑↑40.7	31.0	31.5	32.8
		雌	37.5	39.3	35.4	33.9	35.9	↑↑37.6	32.0	31.6	29.3
肉眼的病理所見	a	雄	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	異常なし	異常なし
		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	異常なし	異常なし
	b	雄	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	異常なし	異常なし
		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	異常なし	異常なし
病理組織学的 ^{a)} 所見	a	雄	/	/	/	異常なし (21例)	異常なし (26例)	腎臓：水腫 (2/20例)	/	/	
		雌	/	/	/	異常なし (17例)	腎臓：水腫 (1/32例)	腎臓：水腫 (4/32例)	/	/	
	b	雄	異常なし (39例)	異常なし (37例)	異常なし (29例)	異常なし (44例)	異常なし (39例)	腎臓：水腫 (3/44例)	異常なし (24例)	腎臓：水腫 (3/27例)	腎臓：水腫 (3/25例)
		雌	異常なし (48例)	異常なし (53例)	異常なし (31例)	異常なし (55例)	異常なし (54例)	腎臓：水腫 (3/57例)	腎臓：水腫 (1/23例)	腎臓：水腫 (2/33例)	腎臓：水腫 (4/25例)

#：検体摂取量は30ppmが2.0mg/kg/日相当、100ppmが6.67mg/kg/日相当 (JMPR 評価書 2003年より)。

—：報告書に記載なし。

a)：Studentのt検定 (↑↓p<0.05, ↑↑↓p<0.01)

b)：1回目の妊娠期間中に子宮出血により死亡。

c)：1匹は1回目の妊娠期間中に子宮の感染症により切迫屠殺、他の1匹は2回目の妊娠期間中に腫瘍により不妊となり屠殺。

d)：1匹の不妊は膈閉鎖による。

e)：1匹の不妊は原因不明。

f)：対照群2匹および100ppm群1匹の不妊は子宮の感染症による。

g)：Fisherの検定 (申請者が実施。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。

(資料 No.T-32)

5)催奇形性試験に用いる動物種について^{引用資料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。

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)ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-33)

試験機関：

報告書作成年：1992年

検体の純度：

試験動物： Wistar系雌ラット (Alpk:APfSD)
開始時体重；209～297g、約11週齢、1群雌24匹

投与期間： 妊娠7～16日 (10日間、1992年5月開始)

試験方法： 検体を脱イオン水に溶解し、パラコートイオンとして0、1、3および8mg/kg用量を10mL/kgの液量で妊娠7～16日までの10日間、毎日1回強制経口投与した。

試験項目：

母動物； 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠1、4、7～16、19および22日に測定し、摂餌量を妊娠期間中3日間隔で測定した。

妊娠22日に屠殺し、黄体数、着床数、生存胎児数、子宮内死亡数および同腹児数を算定した。また、全例を対象として全身の肉眼的病理組織検査を行った。

生存胎児；全例を対象として外表異常および口蓋裂の検査を行った後、実体顕微鏡下で内臓異常を検査し、性別を判定した。次に頭部を前頭骨-頭頂縫合線に沿って切開し、脳の肉眼的異常を調べた。さらに、カーカスを常法に従って処理後、アリザリンレッドSで染色し、骨格異常の有無および骨化度を検査した。

試験結果： 結果を表1および2に示した。

母動物； 死亡はみられず、検体投与に関連する一般状態の変化も認められなかった。

8mg/kg投与群で妊娠7～8日に平均体重の低下がみられ、妊娠7日の投与前値で補正した値が妊娠8～16日の間に有意に低下したが、投与終了後には対照群と同等の増加がみられた。摂餌量には検体投与の影響はみられなかった。肉眼的病理検査では検体投与の影響と考えられるような所見はみられなかった。

着床所見では、着床前胚損失率の増加が1および8mg/kg投与群でみられたが、その発現時期は投与開始以前であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。

胎児； 胎児数、体重および性比には検体投与の影響は認められなかった。

外表／内臓検査では、検体投与に関連する奇形や異常は認められなかった。

なお、1mg/kg 投与群の3例に水頭症、1例に後肢の異常回転がみられ、3mg/kg 投与群1例に内臓逆位がみられが、いずれもより高用量では同様の変化がなく、偶発的なものと考えられた。さらに、水頭症の発現頻度は試験施設の背景データと同等であった（1989～1992年の11試験中2試験で各2腹 [8.7%および9.1%] の2胎児 [0.7%および0.9%] に発現）。8mg/kg 投与群で尿管の軽度拡張が有意に増加したが、総発現頻度は6胎児と低く、試験施設の背景データの範囲内の値であったことから（1989～1992年の11試験中10試験で、各1～14胎児 [0.4～5.5%] に発現）、検体投与との関連性はないと考えられた。

骨格検査では、検体投与に関連する異常や変異は認められなかった。

なお、1mg/kg 投与群で第6頸椎弓部分骨化および第4頸椎体未骨化の発現頻度が有意に増加し、1および3mg/kg 投与群で頭頂骨部分骨化が有意に増加したが、いずれもより高用量で同様の変化がないことから、投与とは無関係と考えられた。1および8mg/kg 投与群で第5胸骨分節二分の発現頻度が有意に増加したが、腹数には増加がなく、3mg/kg 投与群では増加がみられず、偶発的と考えられた。

骨格変異の総発現頻度には有意な増加はなく、検体投与群で第14肋骨短小の発現頻度が高かったものの、試験施設の背景データと同等であり（1989～1992年の11試験中11試験で各6～38胎児 [2.7～14.0%]）、腹数に影響がないことから、検体投与とは関係がないと考えられた。1mg/kg 投与群で第2頸椎の歯突起未骨化、第2および3頸椎体未骨化、並びに第5胸骨分節部分骨化が軽度に増加したが、より高用量では同様の変化がなく、腹数にも変化がないことから、検体の影響とは考えられなかった。

骨化の程度に関する前肢および後肢の評価では、1および8mg/kg 投与群で前肢に若干の骨化遅滞がみられたが、1腹当たりの平均評点は各群ともほぼ同じであった。

以上より、本剤を妊娠ラットの器官形成期に投与した場合、8mg/kg 用量で母動物に体重増加抑制がみられた。胎児に対してはいずれの用量でも影響がみられなかった。

したがって、本試験における無毒性量は親動物に対して3mg/kg/日、胎児動物に対して8mg/kg/日と判断され、催奇形性は認められなかった。

表 1. 親動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8
1 群の動物数		24	24	24	24
死亡		なし	なし	なし	なし
一般状態		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
妊娠動物数		24	21	24	22
平均 体重 ^{a)}	妊娠 7 日 (投与開始前)	100	99	96	102
	妊娠 8 日	100	100	100	↓↓99
	妊娠 9 日	100	100	99	↓↓98
	妊娠 10 日	100	100	100	↓↓99
	妊娠 11 日	100	100	101	↓↓99
	妊娠 12 日	100	100	100	↓↓99
	妊娠 13 日	100	100	100	↓99
	妊娠 14 日	100	100	100	↓99
	妊娠 15 日	100	100	101	99
	妊娠 16 日	100	100	101	↓99
	妊娠 19 日	100	100	102	99
	妊娠 22 日	100	100	102	98
平均 摂餌量 ^{b)}	妊娠 4~7 日 (投与開始前)	100	97	96	103
	妊娠 7~10 日	100	98	97	97
	妊娠 10~13 日	100	98	98	98
	妊娠 13~16 日	100	99	97	98
	妊娠 16~19 日	100	100	98	98
	妊娠 19~22 日	100	104	102	103
妊娠子宮重量 (g) ^{b)}		72.6	65.7	75.7	64.2
着床 所見	黄体数 ^{b)}	13.2	13.2	13.3	13.2
	着床数 ^{b)}	11.1	10.2	11.7	10.0
	生存胎児数 ^{b)}	10.7	9.8	11.4	9.4
	着床前損失胚数/黄体数 ^{c)}	51/317	63/277	39/320	*69/290
	着床前損失率 (%) ^{d)}	17.2	23.7	12.4	26.0
	着床前損失の腹数 ^{c)}	16	18	16	17
	着床後損失胚数/着床数 ^{c)}	10/266	8/214	8/281	15/221
	着床後損失率 (%) ^{d)}	5.0	3.1	2.9	8.3
	着床後損失の腹数 ^{c)}	6	5	5	5
	早期子宮内死亡数/着床数 ^{c)}	10/266	8/214	7/281	15/221
	早期子宮内死亡率 (%) ^{d)}	5.0	3.1	2.5	8.3
	早期子宮内死亡の腹数 ^{c)}	6	5	5	5
後期子宮内死亡数/着床数 ^{c)}	0/266	0/214	1/281	0/221	
後期子宮内死亡率 (%) ^{d)}	0.0	0.0	0.4	0.0	
後期子宮内死亡の腹数 ^{c)}	0	0	1	0	
投与に関連する肉眼的病理所見		なし	なし	なし	なし

a): 数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安を示す。

統計解析法: 妊娠 7 日 (投与開始前) の体重値で補正した値に対して Student の t 検定 (↓p<0.05, ↓↓p<0.01)

b): 平均摂餌量は対照群を 100 とした場合の変動の目安、他の項目は測定値を示す。

統計解析法: Student の t 検定 (有意差なし)

c): 統計解析法: Fisher の検定 (*p<0.05)

d): 統計解析法: 分散分析および Freeman and Tukey の逆正弦変換法 (有意差なし)

表 2-1. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8
胎児動物 異常の 発現 頻度 の 総 括	生存胎児体重 ^{a)}	4.77	4.75	4.62	4.61
	同腹児重量 ^{a)}	50.1	45.3	52.4	44.0
	性比 (雄の割合) ^{b)}	48.4	46.7	48.7	45.1
	外表/内臓の重度の異常				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{c)}	1/256	4/206	1/273	0/206
	発現率 (%) ^{d)}	0.4	1.5	0.4	0
	発現腹数/検査腹数 ^{c)}	1/24	3/21	1/24	0/22
	外表/内臓の軽度の異常				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{c)}	2/256	6/206	1/273	6/206
	発現率 (%) ^{d)}	4.6	3.5	0.3	6.4
	発現腹数/検査腹数 ^{c)}	2/24	6/21	1/24	4/22
	外表/内臓の変異				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{c)}	16/256	19/206	14/273	12/206
	発現率 (%) ^{d)}	13.3	14.0	4.9	14.5
	発現腹数/検査腹数 ^{c)}	9/24	10/21	10/24	8/22
	骨格の重度の異常				
発現胎児数/検査胎児数 ^{c)}	0/256	0/206	0/273	0/206	
発現率 (%) ^{d)}	0	0	0	0	
発現腹数/検査腹数 ^{c)}	0/24	0/21	0/24	0/22	
骨格の軽度の異常					
発現胎児数/検査胎児数 ^{c)}	71/256	**86/206	80/273	67/206	
発現率 (%) ^{d)}	26.9	39.1	29.6	37.5	
発現腹数/検査腹数 ^{c)}	21/24	18/21	23/24	21/22	
骨格の変異					
発現胎児数/検査胎児数 ^{c)}	215/256	184/206	238/273	180/206	
発現率 (%) ^{d)}	85.6	86.2	87.1	87.9	
発現腹数/検査腹数 ^{c)}	24/24	20/21	24/24	22/22	

a) : 統計解析法 : t 検定 (有意差なし)

b) : 統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし)

c) : 統計解析法 : Fisher の検定 (**p<0.01)

d) : 統計解析法 : 分散分析および Freeman and Tukey の逆正弦変換法 (有意差なし)

表 2-2. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8
検査胎児数		256	206	273	206
検査腹数		24	21	24	22
外表／内臓の重度の異常 ^{a)}					
小眼球症	胎児数 (%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
水頭症	胎児数 (%)	0 (0)	3 (1.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)
内臓逆位	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
後肢の異常回転	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
外表／内臓の軽度の異常 ^{a)}					
肝臓ののう胞付着	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)
斑点状の肝臓	胎児数 (%)	1 (0.4)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
尿管の軽度拡張	胎児数 (%)	1 (0.4)	4 (1.9)	0 (0)	*6 (2.9)
	腹数 (%)	1 (4.2)	4 (19.0)	0 (0)	4 (18.2)
外表／内臓の変異					
尿管の蛇行	胎児数 (%)	16 (6.3)	19 (9.2)	14 (5.1)	12 (5.8)
	腹数 (%)	9 (37.5)	10 (47.6)	10 (41.7)	8 (36.4)
骨格の軽度の異常 ^{a)}					
頭頂間骨部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	3 (1.1)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	2 (8.3)	0 (0)
後頭骨部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.2)	0 (0)
頭頂骨部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	*5 (2.4)	*5 (1.8)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	*4 (19.0)	3 (12.5)	0 (0)
頭頂間骨と頭頂骨の縫合不全	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	1 (4.2)	0 (0)
前泉門の軽度拡張	胎児数 (%)	2 (0.8)	2 (1.0)	0 (0)	2 (1.0)
	腹数 (%)	2 (8.3)	1 (4.8)	0 (0)	2 (9.1)
後泉門の軽度拡張	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第3頸椎弓部分骨化	胎児数 (%)	3 (1.2)	3 (1.5)	2 (0.7)	1 (0.5)
	腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	2 (8.3)	1 (4.5)
第4頸椎弓部分骨化	胎児数 (%)	9 (3.5)	8 (3.9)	4 (1.5)	2 (1.0)
	腹数 (%)	4 (16.7)	4 (19.0)	3 (12.5)	2 (9.1)
第5頸椎弓部分骨化	胎児数 (%)	11 (4.3)	13 (6.3)	7 (2.6)	3 (1.5)
	腹数 (%)	5 (20.8)	7 (33.3)	4 (16.7)	3 (13.6)
第6頸椎弓部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	*4 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	*4 (19.0)	1 (4.2)	1 (4.5)
第7頸椎弓部分骨化	胎児数 (%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頸椎の横突起未骨化	胎児数 (%)	26 (10.2)	25 (12.1)	19 (7.0)	7 (3.4)
	腹数 (%)	11 (45.8)	7 (33.3)	11 (45.8)	6 (27.3)
第4頸椎体未骨化	胎児数 (%)	13 (5.1)	*20 (9.7)	10 (3.7)	4 (1.9)
	腹数 (%)	6 (25.0)	9 (42.9)	7 (29.2)	4 (18.2)
第5頸椎体未骨化	胎児数 (%)	7 (2.7)	11 (5.3)	4 (1.5)	1 (0.5)
	腹数 (%)	4 (16.7)	6 (28.6)	4 (16.7)	1 (4.5)

a) : 統計解析法 : Fisher の検定 (*p<0.05)

表 2-3. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8
検査胎児数		256	206	273	206
検査腹数		24	21	24	22
骨格の軽度の異常 (つづき) a)					
第 6 頸椎体未骨化	胎児数 (%)	5 (2.0)	5 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.5)
	腹数 (%)	4 (16.7)	3 (14.3)	2 (8.3)	1 (4.5)
第 7 頸椎体未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	1 (4.2)	0 (0)
第 7 頸椎横突起 完全骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	2 (8.3)	1 (4.5)
頸肋 (第 7 頸椎)	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 4 胸椎体二分	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)
第 5 胸椎体二分	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	1 (4.5)
第 9 胸椎体二分	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
第 10 胸椎体二分	胎児数 (%)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 11 胸椎体二分	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
第 12 胸椎体二分	胎児数 (%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	2 (1.0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)
第 13 胸椎体二分	胎児数 (%)	2 (0.8)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	2 (8.3)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 4 胸椎体部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	0 (0)
第 10 胸椎体部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 11 胸椎体部分骨化	胎児数 (%)	1 (0.4)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.5)
	腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	2 (8.3)	1 (4.5)
第 12 胸椎体部分骨化	胎児数 (%)	1 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	1 (4.2)	0 (0)
第 13 胸椎体部分骨化	胎児数 (%)	2 (0.8)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.5)
	腹数 (%)	2 (8.3)	0 (0)	1 (4.2)	1 (4.5)
第 4 胸椎体半椎体 部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 5 胸椎体半椎体 部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 12 胸椎半椎体 部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 5 腰椎体形態異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 6 腰椎体形態異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 5 腰椎横突起未骨化	胎児数 (%)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.5)
第 5 腰椎横突起 部分骨化	胎児数 (%)	10 (3.9)	5 (2.4)	2 (0.7)	3 (1.5)
	腹数 (%)	2 (8.3)	2 (9.5)	2 (8.3)	3 (13.6)
第 6 腰椎横突起未骨化	胎児数 (%)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 6 腰椎横突起 部分骨化	胎児数 (%)	11 (4.3)	5 (2.4)	2 (0.7)	1 (0.5)
	腹数 (%)	2 (8.3)	2 (9.5)	2 (8.3)	1 (4.5)

a) : 統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし)

表 2-4. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8
検査胎児数		256	206	273	206
検査腹数		24	21	24	22
骨格の軽度の異常 (つづき) a)					
第 1 仙椎弓部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 2 仙椎弓部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.5)
第 3 仙椎弓部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.5)
尾椎未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 1 胸骨分節二分	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	2 (0.7)	2 (1.0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	2 (8.3)	2 (9.1)
第 2 胸骨分節二分	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	2 (8.3)	0 (0)
第 3 胸骨分節二分	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (1.0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.2)	2 (9.1)
第 4 胸骨分節二分	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	2 (1.0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	2 (9.1)
第 5 胸骨分節二分	胎児数 (%)	29 (11.3)	**44 (21.4)	37 (13.6)	**44 (21.4)
	腹数 (%)	15 (62.5)	16 (76.2)	16 (66.7)	14 (63.6)
第 6 胸骨分節二分	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	1 (4.5)
第 3 胸骨分節 重度の配列異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 4 胸骨分節 重度の配列異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 5 胸骨分節 重度の配列異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	3 (1.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	3 (13.6)
第 1 胸骨分節未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 2 胸骨分節未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.5)
第 4 胸骨分節未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 5 胸骨分節未骨化	胎児数 (%)	8 (3.1)	7 (3.4)	5 (1.8)	3 (1.5)
	腹数 (%)	7 (29.2)	2 (9.5)	5 (20.8)	2 (9.1)
第 6 胸骨分節未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 1 胸骨分節部分骨化	胎児数 (%)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 2 胸骨分節部分骨化	胎児数 (%)	3 (1.2)	2 (1.0)	1 (0.4)	0 (0)
	腹数 (%)	3 (12.5)	2 (9.5)	1 (4.2)	0 (0)
第 3 胸骨分節部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.5)
第 4 胸骨分節部分骨化	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	0 (0)	1 (4.5)
第 6 胸骨分節部分骨化	胎児数 (%)	12 (4.7)	8 (3.9)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	4 (16.7)	2 (9.5)	0 (0)	1 (4.5)

a) : 統計解析法 : Fisher の検定 (**p<0.01)

表 2-5. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8
検査胎児数		256	206	273	206
検査腹数		24	21	24	22
骨格の軽度の異常 (つづき) ^{a)}					
第 1 胸骨分節 軽度の配列異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 2 胸骨分節 軽度の配列異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	2 (1.0)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)	2 (9.1)
第 3 胸骨分節 軽度の配列異常	胎児数 (%)	1 (0.4)	2 (1.0)	2 (0.7)	2 (1.0)
	腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	2 (8.3)	2 (9.1)
第 4 胸骨分節 軽度の配列異常	胎児数 (%)	4 (1.6)	3 (1.5)	5 (1.8)	2 (1.0)
	腹数 (%)	4 (16.7)	3 (14.3)	3 (12.5)	2 (9.1)
第 5 胸骨分節 軽度の配列異常	胎児数 (%)	3 (1.2)	1 (0.5)	5 (1.8)	1 (0.5)
	腹数 (%)	3 (12.5)	1 (4.8)	5 (20.8)	1 (4.5)
第 9 肋骨、波状	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 10 肋骨、波状	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 11 肋骨、波状	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 12 肋骨、波状	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 13 肋骨、短小	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
第 7 肋骨、肋骨体肥厚	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
第 8 肋骨、肋骨体肥厚	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)
第 9 肋骨、肋骨体肥厚	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)
第 10 肋骨、肋骨体肥厚	胎児数 (%)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.5)
	腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	1 (4.5)
第 11 肋骨、肋骨体肥厚	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
恥骨未骨化	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
骨格の変異 ^{a)}					
第 2 頸椎の歯突起 未骨化	胎児数 (%)	52 (20.3)	*58 (28.2)	71 (26.0)	42 (20.4)
	腹数 (%)	16 (66.7)	11 (52.4)	17 (70.8)	14 (63.6)
第 2 頸椎体未骨化	胎児数 (%)	96 (37.5)	*100 (48.5)	94 (34.4)	66 (32.0)
	腹数 (%)	22 (91.7)	18 (85.7)	21 (87.5)	21 (95.5)
第 3 頸椎体未骨化	胎児数 (%)	22 (8.6)	*31 (15.0)	27 (9.9)	5 (2.4)
	腹数 (%)	7 (29.2)	9 (42.9)	13 (54.2)	5 (22.7)
第 7 頸椎横突起 部分骨化	胎児数 (%)	27 (10.5)	20 (9.7)	28 (10.3)	15 (7.3)
	腹数 (%)	14 (58.3)	13 (61.9)	14 (58.3)	10 (45.5)
第 4 腰椎横突起 完全骨化	胎児数 (%)	20 (7.8)	14 (6.8)	11 (4.0)	5 (2.4)
	腹数 (%)	11 (45.8)	6 (28.6)	8 (33.3)	3 (13.6)
第 5 胸骨分節部分骨化	胎児数 (%)	112 (43.8)	*110 (53.4)	118 (43.2)	91 (44.2)
	腹数 (%)	23 (95.8)	19 (90.5)	23 (95.8)	18 (81.8)

a) : 統計解析法 : Fisher の検定 (*p<0.05)

表 2-6. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	3	8	
胎児動物	検査胎児数	256	206	273	206	
	検査腹数	24	21	24	22	
	骨格の変異 (つづき) a)					
	第 14 肋骨、短小	胎児数 (%)	6 (2.3)	*15 (7.3)	**22 (8.1)	*15 (7.3)
		腹数 (%)	5 (20.8)	8 (38.1)	11 (45.8)	8 (36.4)
	第 14 肋骨 短小および遊離	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)
		腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)
	踵骨未骨化	胎児数 (%)	175 (68.4)	155 (75.2)	199 (72.9)	141 (68.4)
		腹数 (%)	22 (91.7)	18 (85.7)	24 (100)	22 (100)
	前肢の骨化の程度 (評点 1~6) a), b)					
	評点 3		4/ 256	1/ 206	2/ 273	1/ 206
	評点 4		168/ 256	**104/ 206	166/ 273	116/ 206
	評点 5		77/ 256	**99/ 206	104/ 273	**88/ 206
	評点 6		7/ 256	2/ 206	1/ 273	1/ 206
	1 腹当たりの平均評点		4.36	4.45	4.38	4.54
	後肢の骨化の程度 (評点 1~6) a), b)					
	評点 3		1/ 256	0/ 206	0/ 273	0/ 206
	評点 4		16/ 256	9/ 206	14/ 273	10/ 206
評点 5		229/ 256	179/ 206	245/ 273	190/ 206	
評点 6		10/ 256	*18/ 206	14/ 273	6/ 206	
1 腹当たりの平均評点		4.98	4.99	4.99	5.03	

a) : 統計解析法 : Fisher の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

b) : 評点 1 : 中手骨/中足骨が骨化し、第 1~3 指の全ての指骨/趾骨が骨化している。

評点 2 : 中手骨/中足骨が骨化し、第 1~3 指も骨化しているが、指骨/趾骨のいくつか (2 個以内) が部分骨化。

評点 3 : 中手骨/中足骨が骨化し、第 1~3 指の指骨/趾骨のいくつか部分が部分骨化または未骨化で、それ以外の指骨/趾骨は骨化している。

評点 4 : 中手骨/中足骨のいくつか部分が部分骨化し、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第 1~3 指の指骨の大部分 (6 個以上) が部分骨化または未骨化。

評点 5 : 中手骨/中足骨のいくつか部分が部分骨化し、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第 1~3 指の指骨の大部分 (6 個以上) が部分骨化または未骨化で、骨化している指骨もみられる。

評点 6 : 中手骨/中足骨のいくつか部分が部分骨化または未骨化で、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第 1 指の指骨/趾骨は未骨化で、第 3 指の指骨/趾骨は部分骨化または未骨化。

7)ラットを用いた催奇形性試験

試験機関:

報告書作成年: 1978 年

報告書番号: CTL/P/365

検体の純度:

供試動物: Wistar 系雌ラット (Alderley Park)、1 群 29~30 匹

投与期間: 妊娠 6~15 日の 10 日間 (1977 年 5 月 31 日開始)

(膣スメア中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。)

投与方法: 検体を Tween 80 水溶液に溶解し、パラコートイオンとして 0、1、5 および 10mg/kg 用量を 10mL/kg の液量で妊娠 6~15 日までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目:

親動物: 一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、3、6、8、12、16 および 21 日目に体重を測定した。摂餌量および摂水量は目視確認のみを行い、測定しなかった。妊娠 21 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査し、肉眼的病理検査を行った。対照群、5 および 10 mg/kg/日投与群については肺および腎臓のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。また、肉眼的異常の認められた個体については、心臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、肝臓、卵巣および子宮についてもヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査も行った。

生存胎児: 生死および性別を判定した後、胎児重量を測定し、外表異常を観察した。矮小胎児 (3.5g 未満) の数を記録した。各同腹児の約 1/2 の胎児の内臓を観察し、常法に従ってアリザリンレッド S 染色を施した骨格標本を作製して観察した。残りの胎児については、ブアン液で固定し、Wilson 法に従って頭部および胸部の切片を作製して観察した。腹部は腎臓を含む部位を切開し、観察した。

結果: 結果を表 1 (親動物) および表 2 (胎児動物) に示す。

親動物; 検体投与の影響と考えられる一般状態の変化として立毛および円背位が 5mg/kg 群 (妊娠 13~21 日) および 10mg/kg 群 (妊娠 9~20 日) でみられ、10mg/kg 群では呼吸困難も認められた (妊娠 10~20 日)。検体投与に関連する死亡が 10mg/kg 群の 6 匹で認められた。

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。

これらの動物では、病理組織学的検査において肺の浮腫および多形性細胞浸潤、並びに腎臓の近位尿細管変性／壊死がみられた。対照群 1 匹、並びに 1、5 および 10mg/kg 群の各 2 匹は、誤投与により死亡した。

体重に対しては 5 および 10mg/kg 群で累積体重増加量に有意な低値がみられた。

帝王切開の所見では、5 および 10mg/kg 群で総吸収胚数の増加傾向がみられた。10mg/kg 群で生存胎児数／着床数の比に低下傾向がみられた。なお、5mg/kg 群のみで生存胎児数／着床数の比に有意な低値がみられたが、着床数 14 のうち 12 が吸収胚数であった 1 腹を含めない解析では有意差はなく、投与とは無関係な偶発的な所見と考えられた。

生存胎児；5 および 10mg/kg 群で生存胎児体重の有意な低値がみられ、同腹児重量についても、5 および 10mg/kg 群で有意差はないものの低値が認められた。矮小胎児の発現頻度には対照群と検体投与群の間で差はなかった。

外表検査では異常は認められなかった。なお、5mg/kg 群の 1 腹で 2 胎児に矮小および全身性の浮腫などがみられたが、この腹は着床数 14 のうち 12 が吸収胚であったことから、原因は不明であるが検体投与とは無関係な変化と考えられた。なお、この親動物では、肉眼的病理検査において小腸および大腸の拡張、並びに腎臓の退色がみられ、病理組織学的検査では腎臓に尿細管拡張、尿細管上皮剥離、細菌などの腎盂腎炎を示唆する所見がみられた。

骨格検査において 10mg/kg 群で尾椎体骨化数および前後肢の指骨／趾骨の骨化の程度に有意な低下がみられ、5mg/kg 群でも前後肢の指骨／趾骨の骨化の程度が有意に低下した。以上の所見は、親動物への毒性による二次的な変化と考えられた。

なお、内臓検査において、検体投与群で腎盂拡張の総発現頻度に増加傾向がみられたが、腎盂拡張は、表 2-4 の背景データに示す通り、Alderley Park ラットに比較的好くみられる所見であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上より、本剤を妊娠ラットに投与した場合、親動物では 10mg/kg 用量で立毛、円背位、呼吸困難および死亡、体重増加抑制、吸収胚数の増加傾向、生存胎児数／着床数の比の低値、並びに肺の浮腫および腎臓の近位尿細管変性／壊死が認められ、5mg/kg 用量でも立毛、円背位、体重増加抑制および吸収胚数の増加傾向がみられた。胎児動物では、親動物への毒性による二次的な変化として 5 および 10mg/kg 用量で胎児体重および同腹児重量の低値、並びに前後肢の指骨／趾骨の骨化遅延がみられ、10mg/kg 用量では尾椎体の骨化遅延も認められた。

したがって、本試験における無毒性量は親動物および胎児動物ともに 1mg/kg/日であり、最高用量の 10mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

表 1. 親動物

投与量 (mg/kg)	0	1	5	10	
1 群の動物数	30	29	29	30	
死亡数および死因：					
誤投与	1	2	2	2	
検体の影響	0	0	0	6	
一般状態：					
立毛	0	0	13	21	
円背位	0	0	5	13	
呼吸困難	0	0	0	3	
妊娠動物数	27	23	24	18	
平均 体重 ^{a)}	妊娠 0 日	100	102	101	102
	妊娠 6 日	100	103	99	102
	妊娠 8 日	100	102	98	100
	妊娠 12 日	100	101	↓95	↓↓92
	妊娠 16 日	100	100	↓↓94	↓↓90
	妊娠 21 日	100	100	↓↓91	↓↓90
累積 体重 増加量	妊娠 0~21 日 ^{b)}	100	98	↓↓↓76	↓↓↓71
	妊娠 6~8 日 ^{a)}	100	87	51	45
	妊娠 6~12 日 ^{a)}	100 (25.9)	80	↓↓46	↓↓(-1.6)
	妊娠 6~16 日 ^{a)}	100	88	↓↓63	↓↓26
	妊娠 6~21 日 ^{a)}	100	96	↓↓73	↓↓64
着床 所見	黄体数	13.59	13.55	13.58	13.81
	着床数 ^{b), d)}	13.11 [13.11]	13.09 [13.09]	13.50 [13.48]	13.78 [13.78]
	着床前損失率 (%) ^{d)}	4.36	5.88	3.04	1.37
	総吸収胚数 ^{b), d)}	0.59 [0.59]	0.87 [0.87]	1.54 [1.09]	1.11 [1.11]
	早期吸収胚数 (%)	16 (4.5)	19 (6.3)	34 (10.5)	19 (7.7)
	後期吸収胚数 (%)	0	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.4)
	吸収胚を持つ腹/全腹の比 ^{e)}	0.44 (12/27)	0.43 (10/23)	0.62 (15/24)	0.61 (11/18)
	生存胎児数 ^{b), d)}	12.52 [12.52]	12.22 [12.22]	11.96 [12.39]	12.67 [12.67]
生存胎児数/着床数の比 ^{e), d)}	2.66 [2.66]	2.62 [2.62]	↓2.49 [2.57]	2.54 [2.54]	
投与に 関連する 病理組織 学的所見	検査動物数	11	0	14	18
	肺：浮腫	0	—	0	6
	多形性細胞浸潤	0	—	0	2
	腎臓：近位尿細管変性/壊死	0	—	0	7

- a)：数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安を示す。括弧内の数値は実測値の群平均を示す。統計解析法：Student の t 検定 (↓p<0.05, ↓↓p<0.01、申請者が平均値を算出して実施した)
- b)：統計解析法：t 検定 (↓p<0.05, ↓↓p<0.01、↓↓↓p<0.001 オリジナル報告書。累積体重増加量の数値は対照群を 100 とした場合の変動の目安)
- c)：統計解析法：カイ二乗検定 (有意差なし、オリジナル報告書)
- d)：下段の [] 内に 5mg/kg 群の親動物 1 匹 (着床数 14 に対し吸収胚数が 12) を除いた平均値および統計解析結果を示す。
- e)：分散分析および Freeman and Tukey の逆正弦変換法 (↓p<0.05、オリジナル報告書)
- f)：本試験の報告書中には、着床前損失率について記載がないが、同一試験施設で実施したパラコートの催奇形性試験 (資料 No.T-33, CTL/P/3864, 1992 年) の報告書中の Appendix H に参照データとして添付されているものを引用した。

表 2-1. 胎児動物

投与量 (mg/kg)	0	1	5	10
生存胎児数	338	281	287	228
生存胎児体重 ^{a), c)}	5.19 [5.19]	5.18 [5.18]	↓4.92 [5.06]	↓4.89 ↓↓[4.89]
同腹児重量 ^{a), c)}	64.8 [64.8]	63.2 [63.2]	60.0 [62.5]	61.9 [61.9]
性比 (雄/雌)	1.22	1.23	1.02	0.81
検査胎児数	172	141	139 ^{b)}	113
頭骨				
泉門の軽度拡張 (%)	13 (7.6)	6 (4.3)	19 (13.7)	16 (14.2)
頭頂骨部分骨化 (%)	2 (1.2)	0	0	0
頭頂間骨部分骨化 (%)	3 (1.7)	2 (1.4)	0	3 (2.7)
後頭骨部分骨化 (%)	2 (1.2)	0	0	2 (1.8)
脊柱				
第 1~6 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.6)	0	0	0
第 1~5 頸椎体未骨化 (%)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
第 1~4 頸椎体未骨化 (%)	2 (1.2)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.7)
第 1~3 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.6)	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (3.5)
第 1~2 頸椎体未骨化 (%)	14 (7.6)	5 (3.5)	9 (6.5)	11 (9.7)
第 2~3 頸椎体未骨化 (%)	9 (5.2)	2 (1.4)	3 (2.2)	4 (3.5)
第 2~4 頸椎体未骨化 (%)	3 (1.7)	3 (2.1)	3 (2.2)	1 (0.9)
第 2~5 頸椎体未骨化 (%)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
第 1 頸椎体未骨化 (%)	6 (3.5)	5 (3.5)	1 (0.7)	4 (3.5)
第 2 頸椎体未骨化 (%)	31 (18.0)	19 (13.5)	20 (14.4)	19 (16.8)
第 3 頸椎体未骨化 (%)	3 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
第 4 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	3 (2.7)
第 5 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	3 (2.7)
第 6 頸椎体未骨化 (%)	0	0	1 (0.7)	0
第 9 胸椎体未骨化 (%)	0	0	2 (1.4)	1 (0.9)
第 10 胸椎体部分骨化 (%)	2 (1.2)	1 (0.7)	0	1 (0.9)
第 11 胸椎体部分骨化 (%)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.8)
第 12 胸椎体部分骨化 (%)	4 (2.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (3.5)
第 13 胸椎体部分骨化 (%)	0	2 (1.4)	0	1 (0.9)
第 3 尾椎体骨化 (%)	4 (2.3)	6 (4.3)	9 (6.5)	2 (1.8)
第 4 尾椎体骨化 (%)	20 (11.6)	22 (15.6)	26 (18.7)	20 (17.7)
第 5 尾椎体骨化 (%)	54 (31.4)	43 (30.5)	30 (21.6)	48 (42.5)
第 6 尾椎体骨化 (%)	46 (26.7)	37 (26.2)	43 (30.9)	34 (30.1)
第 7 尾椎体骨化 (%)	34 (19.8)	21 (14.9)	22 (15.8)	↓9 (8.0)
第 8 尾椎体骨化 (%)	11 (6.4)	6 (4.3)	7 (5.0)	↓0
第 9 尾椎体骨化 (%)	3 (1.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0
第 10 尾椎体骨化 (%)	0	4 (2.8)	1 (0.7)	0

胎児動物
a) 骨格異常

a) : 統計解析法 : t 検定 (↓p<0.05, ↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

b) : 1 胎児 (矮小、全身性浮腫、頭部形態異常および全身の未骨化がみられた) は解析に含めなかったため、本群の検査胎児総数は 287 匹ではなく 286 匹である。

c) : 下段の [] 内に 5mg/kg 群の親動物 1 匹 (着床数 14 に対し吸収胚数が 12) を除いた平均値および統計解析結果を示す。

表 2-2. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	5	10
生存胎児数		338	281	287	228
胎児動物 a) 骨格異常	検査胎児数	172	141	139 ^{b)}	113
	肋骨				
	第 14 肋骨 左側短小 (%)	11 (6.4)	8 (5.7)	13 (9.4)	12 (10.6)
	第 14 肋骨 右側短小 (%)	6 (3.5)	6 (4.3)	7 (5.0)	5 (4.4)
	第 14 肋骨 両側短小 (%)	18 (10.5)	13 (9.2)	22 (12.9)	17 (15.0)
	第 14 肋骨 片側短小・片側正常長 (%)	1 (0.6)	0	0	1 (0.9)
	第 14 肋骨 合計 (%)	36 (20.9)	27 (19.1)	42 (30.2)	35 (30.9)
	第 13 肋骨 両側短小 (%)	0	1 (0.7)	0	0
	胸骨分節				
	第 1 胸骨分節部分骨化 (%)	5 (2.9)	0	4 (2.9)	2 (1.8)
	第 2 胸骨分節部分骨化 (%)	16 (9.3)	10 (7.1)	11 (7.9)	13 (11.5)
	第 3 胸骨分節部分骨化 (%)	1 (0.6)	3 (2.1)	1 (0.7)	0
	第 4 胸骨分節部分骨化 (%)	6 (3.5)	5 (3.5)	4 (2.9)	3 (2.7)
	第 5 胸骨分節部分骨化 (%)	94 (54.7)	71 (50.4)	73 (52.5)	64 (56.6)
	第 6 胸骨分節部分骨化 (%)	3 (1.7)	0	0	1 (0.9)
	第 5 胸骨分節未骨化 (%)	1 (0.6)	0	2 (1.4)	0
	第 2 胸骨分節配列異常 (%)	2 (1.2)	1 (0.7)	3 (2.2)	1 (0.9)
	第 3 胸骨分節配列異常 (%)	4 (2.3)	5 (3.5)	4 (2.9)	2 (1.8)
	第 4 胸骨分節配列異常 (%)	7 (4.1)	8 (5.7)	10 (7.2)	7 (6.2)
	第 5 胸骨分節配列異常 (%)	5 (2.9)	2 (1.4)	4 (2.9)	0
	第 1 胸骨分節裂 (%)	1 (0.6)	0	1 (0.7)	1 (0.9)
	第 2 胸骨分節裂 (%)	1 (0.6)	0	0	1 (0.9)
	第 4 胸骨分節裂 (%)	0	0	0	1 (0.9)
第 5 胸骨分節裂 (%)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	
第 6 胸骨分節裂 (%)	1 (0.6)	0	0	0	

a) : 統計解析法 : t 検定 ($\uparrow p < 0.05$, $\uparrow\uparrow p < 0.01$, オリジナル報告書)

b) : 1 胎児 (矮小化、全身浮腫、頭部形態異常および全身の未骨化がみられた) は解析に含めなかったため、本群の検査胎児総数は 287 匹ではなく 286 匹である。

表 2-3. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	5	10
生存胎児数		338	281	287	228
胎児動物 a) 骨格異常	検査胎児数	172	141	139 ^{b)}	113
	前肢				
	指骨の骨化の程度 (評点 1~7) ^{c)}				
	評点 2 (%)	72 (41.9)	63 (44.7)	↓40 (28.8)	↓26 (23.0)
	評点 3 (%)	94 (54.7)	75 (53.2)	87 (62.6)	↑80 (70.8)
	評点 4 (%)	4 (2.3)	3 (2.1)	9 (6.5)	6 (5.3)
	評点 5 (%)	2 (1.2)	0	3 (2.2)	1 (0.9)
	後肢				
	趾骨の骨化の程度 (評点 1~7) ^{c)}				
	評点 2 (%)	34 (19.8)	36 (25.5)	15 (10.8)	↓↓5 (4.4)
	評点 3 (%)	38 (22.1)	18 (12.8)	↓↓13 (9.4)	18 (15.9)
	評点 4 (%)	77 (44.8)	61 (43.3)	67 (48.2)	64 (56.6)
評点 5 (%)	23 (13.4)	26 (18.4)	↑↑44 (31.7)	↑26 (23.0)	
踵骨部分骨化	37 (21.5)	45 (31.9)	29 (20.9)	17 (15.0)	

a) : 統計解析法 : t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

b) : 1 胎児 (矮小化、全身浮腫、頭部形態異常および全身の未骨化がみられた) は解析に含めなかったため、本群の検査胎児総数は 287 匹ではなく 286 匹である。

c) : 評点 1 : 中手骨/中足骨が骨化し、第 1~3 指の全ての指骨/趾骨が骨化している。

評点 2 : 中手骨/中足骨が骨化し、第 1 および 3 指の全ての指骨/趾骨も骨化しているが、第 2 指の指骨/趾骨のいくつかは未骨化。

評点 3 : 中手骨/中足骨が骨化し、第 1 および 3 指の全ての指骨/趾骨が観察され、その大部分は骨化している。第 2 指の大部分の指骨/趾骨は未骨化だが、いくつかは部分骨化している場合もある。

評点 4 : 第 1 中足骨のみ部分骨化している場合もあるが、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第 2 指の指骨/趾骨は未骨化。第 1 および 3 指の大部分の指骨/趾骨は骨化しているが、いくつかは部分骨化している場合もある。

評点 5 : 第 1 中足骨は部分骨化または未骨化で、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第 2 指の指骨/趾骨は未骨化。第 1 および 3 指の指骨/趾骨は部分骨化しており、うちいくつかは未骨化な場合もある。

評点 6 : 第 1 中足骨が未骨化で、第 2~5 指の中手骨/中足骨が部分骨化している。第 1 および 2 指の指骨/趾骨は未骨化で、第 3 指の指骨/趾骨は部分骨化している。

評点 7 : 中手骨/中足骨は部分骨化 (観察可能な指は 4 本のみ)。指骨/趾骨は未骨化。

表 2-4. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	5	10
生存胎児数		338	281	287	228
胎児動物	検査胎児数	166	140	147 ^{d)}	115
	脳				
	水頭症	0	0	1	0
	側脳室の軽度拡張	1	0	1	0
	第四脳室の軽度拡張	0	0	1	0
	食道				
	位置異常 (気管の右側)	0	0	1	0
	肺				
	無気肺	0	0	1	0
	心臓				
	右心耳の肥厚	0	0	1	0
	腎臓				
	腎盂の軽度拡張 両側	7	4	7	11
	腎盂の軽度拡張 右側	3	10	7	1
	腎盂の軽度拡張 左側	1	5	8	6
	腎盂の中等度拡張 右側	0	1	0	0
	腎盂の中等度拡張 左側	0	0	1	0
	腎盂の重度拡張 両側	0	0	1	0
	腎盂拡張の合計 (%)	11 (6.6)	20 (14.3)	24 (16.3)	18 (15.7)
	腎盂拡張の背景データ	18.0% ^{b)} (13.5~16.4%) ^{c)}			
その他					
腎臓の肥大	0	1	0	0	
右側腎臓の位置異常	1	0	0	0	
尿管水腫	0	0	1	0	
膀胱欠損	0	0	1	0	
小腸短小	0	1	0	0	
臍ヘルニア	0	1	0	0	

a) : 統計解析法 : t 検定 (有意差なし、オリジナル報告書)

b) : 過去 6 年間

c) : 直近の 3 試験の範囲

d) : 1 胎児 (矮小化、全身浮腫、頭部形態異常および全身の未骨化がみられた) は解析に含めなかったため、本群の検査胎児総数は 287 匹ではなく 286 匹である。

8) マウスを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-35)

試験機関:

報告書作成年: 1992年 [GLP 対応]

報告書番号: CTL/C/2830

検体の純度:

試験動物: ICR 雌マウス (CrI:CD-1 (ICR) BR)

開始時体重; 25~29g、約 8 週齢、1 群雌 26 匹

投与期間: 妊娠 6~15 日 (10 日間、1992 年 6 月 3 日投与開始)

膣栓が確認された日を妊娠 0 日と起算した。

試験方法: 検体を 0、7.5、15 および 25mg/kg (パラコートイオン換算量) の用量で精製水に溶解し、10mL/kg の液量で妊娠 6~15 日の 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

試験項目:

母動物; 一般状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 0、6~15 および 18 日に測定し、摂餌量を妊娠期間中 3 日間隔で測定した。

妊娠 18 日に屠殺し、着床数、生存胎児数、子宮内死亡数および同腹児数を算定した。また、全例を対象として肺および腎臓の重量を測定し、全身の肉眼的病理検査を行った。

生存胎児; 全例を対象として外表異常の検査および性比の判定を行った後、胎児の 1/2 はブアン液で固定して切片法で内臓異常の検査に供した。胎児の残りの 1/2 はエタノール固定後に内臓を摘出して検査し、さらにカーカスを常法に従って処理後アリザリンレッド S で染色し、骨格異常の有無を検査した。

試験結果: 結果を表 1 (親動物) および表 2-1~2-4 (胎児動物)、背景データを表 2-5 に示した。

親動物; 7.5 および 15mg/kg 群では検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

25mg/kg 投与群では1例が妊娠16日に死亡し、4例が妊娠16または17日に切迫屠殺された。切迫屠殺動物では、生前に立毛、呼吸困難、円背位、眼/指の蒼白化等がみられた。妊娠12~18日に有意な体重増加抑制がみられ、妊娠12~18日に摂餌量の軽度の低下(妊娠12~15日に有意)がみられ、妊娠子宮重量にも有意な低値がみられた。臓器重量の変化として肺の体重比に有意な高値がみられ、絶対重量も有意差はないものの高値を示し、肉眼的病理検査では肺の暗赤色化がみられた。

胎児動物; 検体投与に関連する変化として、25mg/kg 投与群で生存胎児の体重が有意に低下した。

外表/内臓検査では、検体投与に関連する異常は認められなかった。なお、15mg/kg 群の1胎児で口蓋裂、別の腹の1胎児で腎臓欠損がそれぞれみられたが、25mg/kg 群では同様の所見が認められず、偶発的な変化と考えられた。7.5mg/kg 群で異なる腹の各1胎児に二分脊椎(骨格検査において仙椎弓および尾椎弓に二分がみられた)、動脈欠損、尿管の蛇行または頭部の血腫がみられたが、いずれもより高用量では同様の変化がなく、偶発的なものと考えられた。全検体投与群で腎盂拡張の発現頻度が増加し、その胎児発現率(%)は背景データの範囲を上回ったが、統計学的有意差がみられたのは7.5および15mg/kg 群のみであり、胎児発現率および腹発現率ともに用量段階に伴う増加が認められなかったことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

骨格検査では、検体投与に関連する所見として、25mg/kg 群で後頭骨骨化遅延、尾椎体数6以下、および距骨未骨化の発現頻度が有意に増加し、尾椎弓数3以下および胸骨分節のダンベル状、二分、形態異常または配列異常の発現頻度にも有意差はないが増加がみられた。25mg/kg 群の母動物では、死亡、一般状態の悪化、体重および妊娠子宮重量の低下などの毒性がみられたが着床所見には異常がないこと、胎児では母動物への毒性を反映すると考えられる低体重がみられたことから、これらの変異は、胚/胎児の発達遅延によるものであり、検体の直接的な影響ではないと考えられた。なお、7.5および15mg/kg 群でも尾椎体数6以下の発現腹数が有意に増加したが、胎児発現率は背景データの平均と近似しており、むしろ対照群の発現率が低いものと考えられ、したがって検体投与とは無関係であった。

対照群と比べた場合に全ての検体投与群で痕跡状肋骨、痕跡状過剰肋骨および過剰肋骨の発現頻度が増加したが、胎児発現率(%)は背景データの範囲とほぼ同等であり、用量段階に伴う増加がみられないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。また、本試験の骨格検査では、胸椎と腰椎の境界に過剰肋骨または痕跡状肋骨が認められた場合は、胸椎にあるものと分類した(14対目)ことから、全ての検体投与群で胸椎数14および腰椎数5の胎児数が増加し、15および25mg/kg 群で有意差がみられたが、用量段階に伴う増加ではなく、腹数には有意差がみられず、したがって検体投与の影響とは

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。

考えられなかった。

以上より、本剤を妊娠マウスの器官形成期に投与した結果、25mg/kg 群で母動物に死亡、一般状態の変化、体重増加抑制および妊娠子宮重量の低値、摂餌量の低下等がみられ、肺に重量増加および肉眼的所見が認められた。胎児に対しては、25mg/kg 群で低体重、骨化遅延等の発育の遅れを示唆する所見が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は親および胎児ともに 15mg/kg/日と判断され、催奇形性は認められなかった。

表 1. 親動物

投与量 (mg/kg)	0	7.5	15	25	
1 群の動物数	26	26	26	26	
死亡	0	0	0	5	
一般状態：					
立毛	0	0	0	4	
呼吸困難	0	0	0	3	
円背位	0	0	0	4	
眼/指の蒼白化	0	0	0	2	
妊娠動物数	24	21	22	19	
平均 体重	妊娠 0 日	100	101	100	102
	妊娠 6 日	100	100	100	102
	妊娠 7 日	100	99	99	100
	a) 妊娠 8 日	100	98	98	99
	妊娠 9 日	100	98	99	100
	妊娠 12 日	100	98	97	99
	妊娠 15 日	100	98	98	↓↓94
	妊娠 18 日	100	99	100	↓↓91
	妊娠 18 日 ^{b)}	100	99	101	98
	体重 増加量	妊娠 0~6 日	100	94	97
妊娠 6~9 日		100	79	86	79
妊娠 9~12 日		100	98	90	93
a) 妊娠 12~15 日		100	96	101	↓↓66
妊娠 15~18 日		100	101	102	↓↓71
妊娠 6~15 日		100	94	95	↓↓78
妊娠 0~18 日		100	96	97	↓↓81
妊娠 0~18 日 ^{b)}		100	90	101	82
平均 摂餌量	c) 妊娠 0~6 日	100	99	100	109
	妊娠 6~9 日	100	112	114	123
	妊娠 9~12 日	100	105	103	119
	妊娠 12~15 日	100	109	103	↓80
	妊娠 15~18 日	100	107	101	92
妊娠子宮重量 ^{a)}	100	99	98	↓↓83	
着床 所見	着床数 ^{c)}	13.7	13.5	13.9	12.3
	生存胎児数 ^{c)}	13.0	12.7	13.0	11.7
	着床後損失率 (%) ^{d)}	5.5	6.2	6.3	5.0
臓器 重量	a) 最終体重	100	99	100	↓↓91
	肺 絶対重量	100	102	102	111
	体重比	100	117	101	↑↑121
	腎臓 絶対重量	100	100	100	98
体重比	100	101	100	106	
投与に関連する肉眼的病理所見					
肺：暗赤色化	0	0	0	9	

a) : Student の t-検定 (↓↓↑p<0.01)

c) : 分散分析 (↓p<0.05)

b) : 妊娠子宮重量で補正した値

d) : Kruskal-Wallis の検定 (有意差なし)

表 2-1 胎児動物

投与量(mg/kg/day)		0	7.5	15	25
総胎児数 (腹数)		312 (24)	267 (21)	287 (22)	165 (14)
性比 (雄%) ^{a)}		55	48	48	51
生存胎児体重(g) ^{b)}	雄	1.44	1.40	1.39	↓↓1.30
	雌	1.38	1.36	1.34	↓↓1.26
	合計 ^{c)}	1.41	1.38	1.37	↓↓1.28
胎児動物 異常の 発現頻度 の 総括	外表/内臓の軽度の異常のみを有する数				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{a)}	2/312	**14/267	*9/287	5/165
	胎児発現率 (%)	0.6	6.0	3.4	2.9
	発現腹数/検査腹数 ^{a)}	2/24	**9/21	6/22	4/14
	腹発現率 (%)	8.3	42.9	27.3	28.6
	外表/内臓の重度の異常を有する数				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{a)}	0/312	1/267	2/287	0/165
	胎児発現率 (%)	0	0.4	0.8	0
	発現腹数/検査腹数 ^{a)}	0/24	1/21	2/22	0/14
	腹発現率 (%)	0	4.8	9.1	0
	骨格の軽度の異常のみを有する数				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{a)}	8/157	8/134	7/143	4/83
	胎児発現率 (%)	5.2	5.7	5.1	6.8
	発現腹数/検査腹数 ^{a)}	4/24	6/21	6/22	3/14
	腹発現率 (%)	16.7	28.6	27.3	21.4
	骨格の重度の異常を有する数				
	発現胎児数/検査胎児数 ^{a)}	0/157	1/134	0/143	0/83
	胎児発現率 (%)	0	0.8	0	0
	発現腹数/検査腹数 ^{a)}	0/24	1/21	0/22	0/14
	腹発現率 (%)	0	4.8	0	0
重度の異常を有する合計					
発現胎児数/検査胎児数 ^{a)}	0/312	1/267	2/287	0/165	
胎児発現率 (%)	0	0.4	0.8	0	
発現腹数/検査腹数 ^{a)}	0/24	1/21	2/22	0/14	
腹発現率 (%)	0	4.8	9.1	0	

a) : Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

b) : Student の t 検定 (↓↓p<0.01)

c) : 背景データ (1991年2月~1992年6月に実施した試験の対照群) は次の通りである。

全試験の平均値 : 1.35g、各試験の平均値の範囲 : 1.35 - 1.39g

表 2-2 胎児動物

投与量 (mg/kg)				0	7.5	15	25
外表／内臓検査結果							
		検査胎児動物数		312	267	287	165
		検査腹数		24	21	22	14
口蓋裂 ^{a)}	重度	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)
	異常	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
腎臓の片側／両側欠損	重度	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
	異常	腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
二分脊椎	重度	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.4) [*]	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	異常	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
動脈欠損 (右頸動脈および右鎖骨下動脈が大動脈弓から直接分枝)	軽度	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	異常	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腎盂拡張 (両側／片側) ^{a)}	軽度	胎児数 (%)	2 (0.6)	^{**} 11 (4.9)	[*] 10 (3.8)	5 (2.9)	5 (2.9)
	異常	腹数 (%)	2 (8.3)	6 (28.6)	6 (27.3)	4 (28.6)	4 (28.6)
尿管の蛇行 (両側／片側) ^{a)}	軽度	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	異常	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭部の血腫	軽度	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	異常	腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胎児動物 骨格検査結果							
		検査胎児動物数		157	134	143	83
		検査腹数		24	21	22	14
頭骨	舌骨未骨化 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	1 (0.6)	3 (2.4) [#]	0 (0)	2 (2.2)
			腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	0 (0)	2 (14.3)
後頭骨	後頭骨骨化遅延 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	6 (3.1) ^{\$}	6 (4.3) ^{@#}	6 (4.4)	8 (8.6)
			腹数 (%)	2 (8.3)	5 (23.8)	3 (13.6)	[*] 6 (42.9)
脊椎	胸椎数 13	通常	胎児数 (%)	135 (84.6)	107 (80.1)	[*] 108 (73.5)	[*] 61 (74.3)
			腹数 (%)	24 (100)	21 (100)	21 (95.5)	14 (100)
	胸椎数 14 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	22 (15.4)	27 (19.9) [@]	[*] 35 (26.5)	[*] 22 (25.7)
			腹数 (%)	9 (37.5)	11 (52.4)	14 (63.6)	9 (64.3)
	腰椎数 5 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	21 (14.9)	27 (19.9) [@]	[*] 34 (25.8)	[*] 22 (25.7)
			腹数 (%)	9 (37.5)	11 (52.4)	13 (59.1)	9 (64.3)
	腰椎数 6	通常	胎児数 (%)	136 (85.1)	107 (80.1)	[*] 109 (74.2)	[*] 61 (74.3)
			腹数 (%)	24 (100)	21 (100)	21 (95.5)	14 (100)
	尾椎体数 6 以下 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	11 (6.1) ^{\$}	18 (13.5) ^{@#}	18 (12.4)	^{**} 39 (41.3)
			腹数 (%)	5 (20.8)	[*] 11 (52.4)	[*] 11 (50.0)	[*] 8 (57.1)
尾椎体数 7 以上	通常	胎児数 (%)	146 (93.9)	116 (86.5)	125 (87.7)	^{**} 44 (58.6)	
		腹数 (%)	24 (100)	21 (100)	22 (100)	13 (92.9)	
尾椎弓数 3 以下 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	2 (1.0) ^{\$}	5 (3.1) ^{@#}	1 (0.8)	5 (5.2)	
		腹数 (%)	2 (8.3)	4 (19.0)	1 (4.5)	4 (28.6)	
尾椎弓数 4 以上	通常	胎児数 (%)	155 (99.0)	129 (96.9)	142 (99.2)	^{**} 76 (93.0)	
		腹数 (%)	24 (100)	21 (100)	22 (100)	14 (100)	

胎児発現率 (%) は、各腹の発現率の合計を検査腹数で除して求めたため、発現胎児数と%の数値が同じでない場合がある。

統計解析法：Fisher の検定 (^{*}p<0.05, ^{**}p<0.01)

a)：表 2-5 を参照 (本試験と同時期に実施した試験の対照群の胎児所見を示す)。

※：骨格検査で仙椎弓および尾椎弓 1 つ以上二分 (二分脊椎) がみられた個体 (表 2-3)。

\$、@、#：1 胎児は同一個体 (表 2-3 および 2-4 にも該当あり)。

(つづく)

表 2-3 胎児動物

投与量 (mg/kg)				0	7.5	15	25	
骨格検査結果 (つづき)		検査胎児動物数		157	134	143	83	
		検査腹数		24	21	22	14	
脊椎	頸椎体 1 つ以上 未骨化 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	3 (1.6) ^s	3 (1.9) ^{@#}	0 (0)	3 (3.4)	
			腹数 (%)	2 (8.3)	3 (14.3)	0 (0)	2 (14.3)	
	胸椎体 1 つ以上 未骨化	軽度 異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	
	胸椎体 1 つ以上 骨化遅延	変異	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	腰椎体 1 つ以上 骨化遅延	軽度 異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	仙椎弓 1 つ以上 癒合	軽度 異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	仙椎弓および尾椎弓 1 つ 以上 二分 (二分脊椎)	重度 異常	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.8) [*]	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	
	胎児動物	13 対	通常	胎児数 (%)	115 (71.2)	**75 (56.3)	**74 (48.3)	**38 (45.6)
				腹数 (%)	23 (95.8)	20 (95.2)	18 (81.8)	12 (85.7)
痕跡状肋骨 ^{a)} (14 対目、片側/両側)		変異	胎児数 (%)	17 (11.5)	**29 (21.6)	24 (17.9)	*19 (22.8)	
			腹数 (%)	12 (50.0)	13 (61.9)	12 (54.4)	10 (71.4)	
痕跡状過剰肋骨 ^{a)} (14 対目)		変異	胎児数 (%)	4 (2.5)	4 (2.7)	*11 (8.4)	*7 (7.8)	
			腹数 (%)	3 (12.5)	3 (14.3)	6 (27.3)	4 (28.6)	
過剰肋骨 ^{a)} (14 対目、片側/両側)		変異	胎児数 (%)	18 (13.0)	23 (17.3) [@]	24 (18.1)	15 (17.9)	
			腹数 (%)	7 (29.2)	10 (47.6)	*14 (63.6)	*9 (64.3)	
頸肋 ^{a)} (片側/両側)		変異	胎児数 (%)	6 (4.3)	4 (3.0)	12 (8.9)	7 (8.3)	
			腹数 (%)	4 (16.7)	3 (14.3)	8 (36.4)	4 (28.6)	
1 つ以上 (癒合) ^{a)}		軽度 異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	
			腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7.1)	
胸骨分節		第 5 胸骨分節 未骨化 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	2 (1.3) ^{@#}	0 (0)	0 (0)
				腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)
	第 1 胸骨分節 骨化遅延	軽度 異常	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	
	第 2 胸骨分節 骨化遅延	軽度 異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	
	第 3 胸骨分節 骨化遅延	軽度 異常	胎児数 (%)	0 (0)	2 (1.3) ^{@#}	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	0 (0)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)	
	第 4 胸骨分節 骨化遅延	軽度 異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^s	2 (1.3) ^{@#}	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	0 (0)	0 (0)	
第 5 胸骨分節 骨化遅延 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	1 (0.5)	2 (1.6)	3 (2.1)	1 (1.2)		
		腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	3 (13.6)	1 (7.1)		
第 6 胸骨分節 骨化遅延	変異	胎児数 (%)	0 (0)	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)		
		腹数 (%)	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)		

胎児発現率 (%) は、各腹の発現率の合計を検査腹数で除して求めたため、発現胎児数と%の数値が同じでない場合がある。

統計解析法: Fisher の検定 (*p<0.05, **p<0.01)

a): 表 2-5 を参照 (本試験と同時期に実施した試験の対照群の胎児所見を示す)。

※: 外表検査で二分脊椎がみられた個体 (表 2-2)。

§, @, #: 1 胎児は同一個体 (表 2-2 および 2-4 にも該当あり)。

(つづく)

表 2-4 胎児動物

投与量 (mg/kg)			0	7.5	15	25		
骨格検査結果 (つづき)								
			157	134	143	83		
検査胎児動物数			24	21	22	14		
胎児動物	胸骨分節	1つ以上 ダンベル状、二分、形態異常または配列異常 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	13 (7.7) ^{\$}	14 (10.3) [@]	12 (8.7)	12 (15.1)
				腹数 (%)	10 (41.7)	9 (42.9)	8 (36.4)	9 (64.3)
		1つ以上 骨化中心が2つ ^{a)}	軽度異常	胎児数 (%)	7 (4.7)	6 (4.3)	5 (3.7)	3 (4.4)
				腹数 (%)	3 (12.5)	4 (19.0)	4 (18.2)	2 (14.3)
	1つ以上癒合 ^{a)}	軽度異常	胎児数 (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1.4)	0 (0)	
			腹数 (%)	0 (0)	0 (0)	2 (9.1)		
	全ての胸骨分節正常		通常	胎児数 (%)	137 (87.8)	111 (83.0)	124 (86.4)	67 (79.2)
				腹数 (%)	24 (100)	21 (100)	22 (100)	14 (100)
	骨盤帯	恥骨骨化遅延	軽度異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^{\$}	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)
				腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
		坐骨骨化遅延	軽度異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^{\$}	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)
				腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)
前肢	中手骨 1つ以上が未骨化	軽度異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^{\$}	1 (0.5) [@]	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	1 (4.8)	0 (0)	0 (0)	
	指骨 1つ以上が未骨化 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	1 (0.5) ^{\$}	2 (1.3) ^{@#}	0 (0)	1 (1.2)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	2 (9.5)	0 (0)	1 (7.1)	
後肢	中足骨 1つ以上が未骨化	軽度異常	胎児数 (%)	1 (0.5) ^{\$}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
			腹数 (%)	1 (4.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	趾骨 1つ以上が未骨化 ^{a)}	変異	胎児数 (%)	2 (1.0) ^{\$}	2 (1.3) ^{@#}	0 (0)	1 (1.2)	
			腹数 (%)	2 (8.3)	2 (9.5)	0 (0)	1 (7.1)	
距骨未骨化 ^{a)}		変異	胎児数 (%)	14 (7.5) ^{\$}	18 (12.8) ^{@#}	13 (9.9)	**30 (31.5)	
			腹数 (%)	5 (20.8)	8 (38.1)	7 (31.8)	*8 (57.1)	

胎児発現率 (%) は、各腹の発現率の合計を検査腹数で除して求めたため、発現胎児数と%の数値が同じでない場合がある。

統計解析法：Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

a)：表 2-5 を参照 (本試験と同時期に実施した試験の対照群の胎児所見を示す)。

\$、@、#：1 胎児は同一個体 (表 2-2 および 2-3 にも該当あり)。

表 2-5 背景データ (1991年2月～1992年6月に実施した試験の対照群にみられた全ての所見)

所 見		発現胎児数	平均発現率 (%)	各試験の平均発現率 (%)の範囲	
外表/内臓検査		(99)			
(検査腹数)		(1225)			
(検査胎児数)					
軽度の異常のみを有する胎児		16	1.3	0.6 - 2.0	
重度の異常を有する胎児		13	1.1	0.9 - 1.3	
外脳	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.2	
眼瞼開存	重度異常	4	0.4	0.0 - 0.8	
口蓋裂	重度異常	5	0.4	0.0 - 1.0	
内臓逆位	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.3	
舌突出	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.2	
腹部出血	軽度異常	2	0.1	0.0 - 0.3	
肺後葉無形成	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.3	
胆嚢二分葉	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.3	
腎臓低形成 (両側/片側)	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.4	
腎盂拡張 (両側/片側)	軽度異常	12	1.0	0.0 - 2.2	
尿管の蛇行 (両側/片側)	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.3	
骨格検査		(99)			
(検査腹数)		(799)			
(検査胎児数)					
軽度の異常のみを有する胎児		27	3.3	1.5 - 4.6	
重度の異常を有する胎児		2	0.3	0.0 - 0.5	
頭骨	前頭骨欠損 (外脳)	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.5
	頭頂骨欠損	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.5
	頭頂間骨欠損	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.5
	後頭骨二分	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.5
	後頭顆位置異常	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.5
	後頭骨骨化遅延	変異	60	7.5	4.3 - 10.4
	口蓋裂	重度異常	1	0.1	0.0 - 0.5
	舌骨未骨化	変異	7	0.9	0.0 - 2.0
脊椎	頸椎体、1つ以上、未骨化	変異	13	1.7	0.8 - 3.3
	頸椎体、1つ以上、骨化遅延	変異	2	0.4	0.0 - 1.5
	胸椎体ダンベル状	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.3
	胸椎数 14	変異	131	16.0	10.8 - 29.1
	腰椎数 7	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.4
	腰椎数 5	変異	115	14.2	9.1 - 27.5
	尾椎体数 6 以下	変異	128	15.4	9.0 - 22.5
	尾椎弓数 3 以下	変異	28	3.4	2.9 - 4.0
肋骨	肋骨肥厚	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.3
	肋骨癒合	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.6
	肋骨分岐	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.6
	1つ以上、頸肋	変異	44	5.7	0.3 - 14.4
	痕跡状肋骨 (14 対目、片側/両側)	変異	144	17.7	14.5 - 22.2
	過剰肋骨 (14 対目、片側/両側)	変異	83	10.1	7.1 - 18.6
胸骨分節	痕跡状過剰肋骨 (14 対目)	変異	48	5.9	3.5 - 10.5
	1つ以上、骨化中心が2つ	軽度異常	21	2.6	1.5 - 3.6
	1つ以上、軽度癒合	軽度異常	1	0.1	0.0 - 0.4
	第5 胸骨分節未骨化	変異	1	0.1	0.0 - 0.3
	第5 胸骨分節骨化遅延	変異	19	2.5	0.6 - 4.4
前肢	1つ以上：ダンベル状、二分、形態異常または配列異常	変異	101	12.0	7.4 - 16.4
	指骨、1つ以上が未骨化	変異	1	0.2	0.0 - 0.6
後肢	距骨、未骨化	変異	100	11.8	7.9 - 17.2
	趾骨、1つ以上が未骨化	変異	3	0.4	0.0 - 1.0

9) マウスを用いた催奇形性試験

試験機関:

報告書作成年: 1978 年

報告書番号: CTL/P/364

検体の純度:

供試動物: Alderley Park 雌マウス、1 群 20~28 匹、妊娠 0 日の群平均体重; 31.0~32.6g

投与期間: 妊娠 6~15 日の 10 日間 (1977 年 5 月 26 日開始)
(膣スメア中に精子が確認された日を妊娠 0 日とした。)

投与方法: 検体を 0.5% Tween 80 水溶液に溶解し、パラコートイオンとして 0、1、5 および 10mg/kg 用量を 10mL/kg の液量で妊娠 6~15 日までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

観察・検査項目:

親動物: 一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、3、6、9、12、15 および 18 日目に体重を測定した。摂餌量および摂水量は目視確認のみを行い、測定しなかった。妊娠 18 日目に帝王切開し、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査し、肉眼的病理検査を行った。肺および腎臓のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。また、肉眼的異常の認められた個体については、心臓、肺、腎臓、副腎、脾臓、肝臓、卵巣および子宮についてもヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査も行った。

生存胎児: 生死および性別を判定した後、胎児重量を測定し、外表異常を観察した。矮小胎児 (1.0g 未満) の数を記録した。各同腹児の約 1/2 の胎児の内臓を観察し、常法に従ってアリザリンレッド S 染色を施した骨格標本を作製して観察した。残りの胎児については、ブアン液で固定し、Wilson 法に従って頭部および胸部の切片を作製して観察した。腹部は腎臓を含む部位を切開し、観察した。

結果: 結果を表 1 (親動物) および表 2 (胎児動物) 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。

親動物；検体投与の影響と考えられる一般状態の変化は認められなかった。対照群 1 匹が妊娠 11 日、5mg/kg 群 1 匹が妊娠 8 日に誤投与により死亡した。5mg/kg 群の別の 1 匹では妊娠 10～15 日にうずくまり姿勢、鎮静化および立毛が認められ、帝王切開時の肉眼的病理検査で食道穿孔がみられたことから、生前にみられた一般状態の変化は、誤投与によるものと判断された。

摂餌量および摂水量に関し、群間で明確な差はみられなかった。

体重に対する影響として 5 および 10mg/kg 群で累積体重増加量に低値がみられ、5mg/kg 群で有意差がみられた。

帝王切開の所見および病理組織学的検査結果では、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

生存胎児；生存胎児体重、性比および矮小児数は各群ともほぼ同じであり、検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

外表検査において 5mg/kg 群で 8 胎児に臍ヘルニアが認められたが、うち 5 胎児は同腹児であり、さらに 10mg/kg 群では臍ヘルニアがみられたのは 1 胎児のみであったことから、投与との関連性はないものと考えられた。

骨格検査において、散発的に統計学的有意差がみられたが、骨化遅延あるいは異常を示唆するような傾向はみられず、投与の影響はないものと考えられた。

以上より、本剤を妊娠ラットに投与した場合、親動物では 5 および 10mg/kg 群で累積体重増加量に低値がみられたが、胎児動物では最高用量の 10mg/kg でも変化がなかった。

したがって、本剤は、最高 10mg/kg の用量でも胚および胎児の発達に影響を及ぼさなかった。

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

投与量 (mg/kg)	0	1	5	10	
開始時の動物数 ^{a)}	36	36	50	40	
妊娠動物数	27	26	37	29	
出産動物数 (妊娠 18 日目)	7	4	9	6	
検査対象動物数 (妊娠 18 日目)	20	22	28	23	
死亡数および死因： 誤投与	1	0	1	0	
一般状態：	変化なし	変化なし	変化なし ^{e)}	変化なし	
妊娠動物数	20	22	28	23	
平均 体重 ^{b)}	妊娠 0 日	100	100	105	104
	妊娠 6 日	100	99	105	101
	妊娠 9 日	100	97	102	100
	妊娠 12 日	100	97	98	98
	妊娠 15 日	100	96	95	96
	妊娠 18 日	100	98	96	96
累積 体重 増加量	妊娠 0~18 日 ^{c)}	100	97	↓86	89
	妊娠 6~9 日 ^{b)}	100	68	70	90
	妊娠 6~12 日 ^{b)}	100	92	↓73	87
	妊娠 6~15 日 ^{b)}	100	92	↓↓78	87
	妊娠 6~18 日 ^{b)}	100	98	↓84	91
着床 所見	着床数	13.2	14.3	13.0	13.5
	総吸収胚数 ^{c)}	1.40	1.91	1.89	1.52
	早期吸収胚数 (%)	29 (10.9)	41 (13.0)	47 (12.9)	28 (9.0)
	後期吸収胚数 (%)	0	2 (0.6)	5 (1.4)	7 (2.3)
	生存胎児数	11.8	12.4	11.1	12.0
生存胎児数/着床数の比 ^{d)}	2.45	2.43	2.36	2.46	
病理組織学的所見	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	

a) : 妊娠動物を 20 匹以上確保するために交配動物を多めにした。

b) : 数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安を示す。統計解析法 : Student の t 検定 (↓p<0.05、↓↓p<0.01、申請者が平均値を算出して実施した)

c) : 統計解析法 : t 検定 (有意差なし、オリジナル報告書。累積体重増加量の数値は対照群を 100 とした場合の変動の目安)

d) : 分散分析および Freeman and Tukey の逆正弦変換法 (有意差なし、オリジナル報告書)

e) : 1 匹で投与期間の後半に一般状態の悪化がみられたが、肉眼的病理検査で食道穿孔が確認され、誤投与によるものと判明した。

表 2-1. 胎児動物

投与量 (mg/kg)	0	1	5	10
生存胎児数	236	272	311	276
生存胎児体重 ^{a)}	1.36	1.32	1.30	1.28
同腹児重量 ^{a)}	15.9	16.1	14.5	15.3
性比 (雄/雌)	1.02	1.11	1.09	1.12
矮小児数 (腹数)	13 (5)	7 (6)	28 (9)	17 (5)
検査胎児数	236	272	311	276
外脳、短頭、舌肥大および突出	0	0	1	0
臍ヘルニア	0	0	8 ^{b)}	1
左側後肢の異常回転	0	3	0	0
痕跡的な尾	0	0	1	0
生殖孔閉鎖	0	0	2	0
皮下出血 (鼻部)	0	0	0	1
皮下出血 (右側肩部)	0	0	1	0
皮下出血 (尾根部)	0	0	0	1
検査胎児数	120	130 ^{c)}	156	137
頭骨				
泉門の拡張 (%)	5 (4.2)	4 (3.1)	12 (7.7)	9 (6.6)
鼻骨部分骨化 (%)	7 (5.8)	2 (1.5)	12 (7.7)	8 (5.8)
前頭骨部分骨化 (%)	7 (5.8)	2 (1.5)	15 (9.6)	11 (8.0)
頭頂骨部分骨化 (%)	6 (5.0)	3 (2.3)	12 (7.7)	4 (2.9)
頭頂間骨部分骨化 (%)	6 (5.0)	3 (2.3)	12 (7.7)	4 (2.9)
後頭骨部分骨化 (%)	9 (7.5)	5 (3.8)	17 (10.9)	13 (9.5)
脊柱				
第 1~7 頸椎体未骨化 (%)	10 (8.3)	2 (1.5)	10 (6.4)	9 (6.6)
第 1~6 頸椎体未骨化 (%)	0	2 (1.5)	3 (1.9)	1 (0.7)
第 1~5 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第 2~3 頸椎体未骨化 (%)	0	0	0	1 (0.7)
第 2~6 頸椎体未骨化 (%)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.7)
第 2~7 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.8)	0	3 (1.9)	2 (1.5)
第 3~4 頸椎体未骨化 (%)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.7)
第 3~5 頸椎体未骨化 (%)	3 (2.5)	1 (0.8)	5 (3.2)	2 (1.5)
第 3~6 頸椎体未骨化 (%)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.9)	1 (0.7)
第 3~7 頸椎体未骨化 (%)	0	0	2 (1.3)	2 (1.5)
第 3 頸椎体未骨化 (%)	0	1 (0.8)	0	3 (2.2)
第 4 頸椎体未骨化 (%)	1 (0.8)	0	1 (0.6)	1 (0.7)
第 5 頸椎体未骨化 (%)	0	0	1 (0.6)	2 (1.5)
第 6 頸椎体未骨化 (%)	0	0	1 (0.6)	0
第 1 胸椎体未骨化 (%)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
第 11 胸椎の椎骨部分骨化、第 12 胸椎の椎骨が正常より長い (%)	0	0	1 (0.6)	0
腰椎が 8 個 (%)	1 (0.8)	0	0	0
仙椎が 3 個 (痕跡的な尾、尾椎なし) (%)	0	0	1 (0.6)	0

a) : 統計解析法 : t 検定 (有意差なし、オリジナル報告書)

b) : うち 5 胎児は同腹児。

c) : 誤操作により骨格標本を作製できなかった 7 胎児を除く。

表 2-2. 胎児動物

投与量 (mg/kg)	0	1	5	10
生存胎児数	236	272	311	276
検査胎児数	120	130 ^{b)}	156	137
第1尾椎骨化 (%)	0	1 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.7)
第2尾椎骨化 (%)	2 (1.7)	0	6 (3.8)	3 (2.2)
第3尾椎骨化 (%)	9 (7.5)	2 (1.5)	6 (3.8)	13 (9.5)
第4尾椎骨化 (%)	8 (6.7)	8 (6.2)	16 (10.3)	19 (13.9)
第5尾椎骨化 (%)	27 (22.5)	25 (19.2)	46 (29.5)	28 (20.4)
第6尾椎骨化 (%)	23 (19.2)	24 (18.5)	25 (16.0)	31 (22.6)
第7尾椎骨化 (%)	13 (10.8)	19 (14.6)	19 (12.2)	20 (14.6)
第8尾椎骨化 (%)	8 (6.7)	14 (10.8)	11 (7.5)	13 (9.5)
第9尾椎骨化 (%)	11 (9.2)	12 (9.2)	12 (7.7)	12 (1.5)
第10尾椎骨化 (%)	11 (9.2)	10 (7.7)	9 (5.8)	3 (2.2)
第11尾椎骨化 (%)	5 (4.2)	8 (6.2)	4 (2.6)	2 (1.5)
第12尾椎骨化 (%)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	2 (1.5)
第13尾椎骨化 (%)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0
第14尾椎骨化 (%)	0	2 (1.5)	0	0
第15尾椎骨化 (%)	1 (0.8)	0	0	0
肋骨				
第14肋骨 左側短小 (%)	3 (2.5)	2 (1.5)	2 (1.3)	2 (1.5)
第14肋骨 右側短小 (%)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.3)	4 (2.9)
第14肋骨 両側短小 (%)	2 (1.7)	6 (4.6)	7 (4.5)	2 (1.5)
第14肋骨 左側正常長 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第14肋骨 両側正常長 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第14肋骨 片側短小、片側正常長 (%)	1 (0.8)	0	1 (0.6)	2 (1.5)
第14肋骨 合計 (%)	9 (7.5)	9 (6.9)	12 (7.7)	10 (7.3)
第12、13肋骨 波状 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第7頸椎 左側に過剰肋骨 (%)	0	1 (0.8)	0	0
異常な肋骨および椎骨 (%)	0	0	0	1 (0.7)
胸骨分節				
第1胸骨分節部分骨化 (%)	5 (4.2)	3 (2.3)	12 (7.7)	3 (2.2)
第2胸骨分節部分骨化 (%)	9 (7.5)	8 (6.2)	23 (14.7)	8 (5.8)
第3胸骨分節部分骨化 (%)	9 (7.5)	9 (6.9)	23 (14.7)	14 (10.2)
第4胸骨分節部分骨化 (%)	18 (15.0)	17 (13.1)	37 (23.7)	136 (26.3)
第5胸骨分節部分骨化 (%)	86 (71.7)	92 (70.8)	100 (64.1)	109 (79.6)
第6胸骨分節部分骨化 (%)	31 (25.8)	24 (18.5)	38 (24.4)	37 (27.0)
第3胸骨分節未骨化 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第4胸骨分節未骨化 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第5胸骨分節未骨化 (%)	2 (1.7)	1 (0.8)	8 (5.1)	2 (1.5)
第6胸骨分節未骨化 (%)	1 (0.8)	0	0	0
第1胸骨分節配列異常 (%)	2 (1.7)	3 (2.3)	5 (3.2)	1 (0.7)
第2胸骨分節配列異常 (%)	19 (15.8)	21 (16.2)	27 (17.3)	13 (9.5)
第3胸骨分節配列異常 (%)	25 (20.8)	25 (19.2)	34 (21.8)	19 (13.9)
第4胸骨分節配列異常 (%)	32 (26.7)	31 (23.8)	47 (30.1)	28 (20.4)
第5胸骨分節配列異常 (%)	22 (18.3)	26 (20.0)	32 (20.5)	17 (12.4)
第6胸骨分節配列異常 (%)	0	3 (2.3)	1 (0.6)	0
第1胸骨分節形態異常 (%)	0	1 (0.8)	1 (0.6)	2 (1.5 ^{c)})
第6胸骨分節二分 (%)	15 (12.5)	13 (10.0)	29 (18.6)	30 (21.9)
第3~4胸骨分節癒合 (%)	0	0	1 (0.6)	0
第4~5胸骨分節癒合 (%)	0	0	3 (1.9)	0

胎児動物
骨格異常

- a) : 統計解析法 : t検定 ($\uparrow\downarrow p < 0.05$, オリジナル報告書)
 b) : 誤操作により骨格標本を作製できなかった7胎児を除く。
 c) : 原文の2.2%は誤記 (137胎児中2胎児に発現したので1.5%)

表 2-3. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	5	10
生存胎児数		236	272	311	276
胎児動物 骨格異常	検査胎児数	120	130 ^{b)}	156	137
	前肢				
	指骨の骨化の程度 (評点 1~7) ^{a)}				
	評点 1 (%)	10 (8.3)	18 (13.8)	8 (5.1)	5 (3.6)
	評点 2 (%)	20 (16.6)	32 (24.6)	↑160 (38.5)	37 (27.0)
	評点 3 (%)	10 (8.3)	19 (14.6)	19 (12.2)	15 (10.9)
	評点 4 (%)	37 (30.8)	27 (20.8)	↓28 (17.9)	45 (32.8)
	評点 5 (%)	27 (22.5)	26 (20.0)	↓19 (12.2)	22 (16.1)
	評点 6 (%)	9 (7.5)	6 (4.6)	15 (9.6)	11 (8.0)
	評点 7 (%)	7 (5.8)	2 (1.5)	7 (4.5)	2 (1.5)
	後肢				
	趾骨の骨化の程度 (評点 1~7) ^{a)}				
	評点 1 (%)	8 (6.7)	16 (12.3)	3 (1.9)	5 (3.6)
	評点 2 (%)	10 (8.3)	16 (12.3)	19 (12.2)	6 (4.4)
	評点 3 (%)	27 (22.5)	27 (20.8)	46 (29.5)	33 (24.1)
	評点 4 (%)	43 (35.8)	30 (23.1)	↓36 (23.1)	37 (27.0)
	評点 5 (%)	17 (14.2)	↑36 (27.7)	29 (18.6)	41 (29.9)
	評点 6 (%)	6 (5.0)	1 (0.8)	11 (7.5)	8 (5.8)
	評点 7 (%)	9 (7.5)	4 (3.1)	12 (7.7)	7 (5.1)
	踵骨骨化	20 (16.6)	24 (18.5)	26 (16.7)	↓11 (8.0)
踵骨部分骨化	32 (26.7)	41 (31.5)	52 (33.3)	38 (27.7)	
距骨骨化	3 (2.5)	15 (11.5)	0	2 (1.5)	
距骨部分骨化	21 (17.5)	15 (11.5)	20 (12.8)	↓4 (2.9)	
痕跡的な尾に関連する骨盤帯の形態異常	0	0	1 (0.6)	0	

a): 統計解析法: t検定 (↓ $p < 0.05$, ↑ $p < 0.01$, オリジナル報告書)

b): 誤操作により骨格標本を作製できなかった7胎児を除く。

c): 評点 1: 中手骨/中足骨が骨化し、第1~3指の全ての指骨/趾骨が骨化している。

評点 2: 中手骨/中足骨が骨化し、第1および3指の全ての指骨/趾骨も骨化しているが、第2指の指骨/趾骨のいくつかは未骨化。

評点 3: 中手骨/中足骨が骨化し、第1および3指の全ての指骨/趾骨が観察され、その大部分は骨化している。第2指の大部分の指骨/趾骨は未骨化だが、いくつかは部分骨化している場合もある。

評点 4: 第1中足骨のみ部分骨化している場合もあるが、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第2指の指骨/趾骨は未骨化。第1および3指の大部分の指骨/趾骨は骨化しているが、いくつかは部分骨化している場合もある。

評点 5: 第1中足骨は部分骨化または未骨化で、それ以外の中手骨/中足骨は骨化している。第2指の指骨/趾骨は未骨化。第1および3指の指骨/趾骨は部分骨化しており、うちいくつかは未骨化な場合もある。

評点 6: 第1中足骨が未骨化で、第2~5指の中手骨/中足骨が部分骨化している。第1および2指の指骨/趾骨は未骨化で、第3指の指骨/趾骨は部分骨化している。

評点 7: 中手骨/中足骨は部分骨化 (観察可能な指は4本のみ)。指骨/趾骨は未骨化。

表 2-4. 胎児動物

投与量 (mg/kg)		0	1	5	10
生存胎児数		236	272	311	276
胎児動物	検査胎児数	116	135	155	139
	脳				
	水頭症	0	1	0	0
	側脳室の軽度拡張	1	0	1	0
	腎臓				
	左側 軽度の水腎	0	1	1	1
	右側 軽度の水腎	2	2	2	2
	両側 軽度の水腎	0	0	2	0
	右側 中等度の水腎	1	0	1	0
	左側 分葉腎	0	0	1	0
	両側 位置異常 (腹部下方)	0	0	1	0
	左側 位置異常 (腹部下方)	0	0	0	1
	右側 位置異常 (腹部下方)	0	0	0	1
	膀胱				
	尿管拡張および盲端形性を伴う膀胱無形成、並びに重度の両側性水腎	0	0	1	0
	精巣				
右側 位置異常 (正中線寄り)	0	0	0	1	
その他 ^{b)}					
開眼および下顎短小	0	1	0	0	

a) : 統計解析法 : t検定 (有意差なし、オリジナル報告書)

b) : 後期吸収胚 1例の所見。統計解析は実施していない。