

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ベンチオピラド原体のマウスを用いた混餌投与による78週間発がん性試験

(資料2-1-15-1-2)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

検体純度：

供試動物：ICR(CD-1)系マウス、5～6週齢、体重：雄 28.3～36.6 g、雌 23.1～30.1 g  
1群雌雄各 52匹

投与期間：18ヵ月(雄 2003年12月18日～2005年6月17日)  
(雌 2003年12月26日～2005年6月27日)

投与方法：検体を投与期間中の平均検体摂取量が0、20、60、200及び600 mg/kg/日になるように飼料に混入し、18ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は投与13週までは毎週1回、投与14週からは4週に1回の頻度で調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、触診を含む以下の詳細な状態観察を週1回行った。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢(腹臥、横臥など)、異常行動(後ずさり、常同行動、自傷行動など)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ハンドリング： 取り扱い難さ(刺激に対する反応の変化を含む)、筋緊張の変化(亢進、低下)、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物(鼻孔、耳孔、膣などからの分泌物)、眼球突出、体温の変化(上昇、下降)、呼吸異常音、被毛の変化(外陰部湿潤)、皮膚及び可視粘膜の変化(充血)

ケージ外： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常(運動協調性を含む、よろめき歩行、ひきずり歩行、後肢麻痺など)、自発運動(亢進、低下)、呼吸(促迫、緩徐)、発声、立毛、異常姿勢(腹臥、横臥など)、異常行動(後ずさり、常同行動、自傷行動など)

一般状態で認められた統計学的に有意な変化を以下の表に示す。

一般状態

症状	投与量 (mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

600 mg/kg/日投与群の雌で皮膚蒼白化及び眼球/眼瞼退色の発生頻度が有意に増加した。これらの貧血徴候を示した動物は全て投与期間中に死亡あるいは切迫殺された動物であり、その病理組織学的検査では種々の貧血原因と思われる所見が認められたが、これらの組織所見のうち、同群で対照群に比して増加したものはなかった。従って一般状態の観察でみられた変化は偶発的なものと考えられた。一般状態の観察において認められたその他の有意な変化は発生頻度の減少であり、毒性学的意義はないと考えられた。

78週間投与終了後の最終死亡率、また、雄マウスの死亡率の背景データと本試験との比較を以下の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

78 週間投与終了後の最終死亡率

投与量 (mg/kg/日)	雄	雌

雄マウスの死亡率 - 背景データとの比較 -

週	死亡率												
	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78

雄の 600、200 及び 60 mg/kg/日投与群は大部分の投与期間を通じて対照群より高い死亡率を示した。しかし、これらの投与群における高死亡率は次の理由により偶発的なものと考えられた。1)これらの群と対照群の死亡率の間には統計学的有意差は認められなかった。2)78 週間投与終了後の最終死亡率は対照群と同様であった。3)死亡率の増加と投与用量との間に明確な相関性はみられなかった。4)これらの群の高死亡率は特定の死因によるものではなかった。5)本試験における対照群の死亡率は背景データに比して低かったのに対し、検体投与群の死亡率は背景データの範囲内であった。

体重変化;

全動物について、群分け時(-1 週)、投与開始時(0 週、調製飼料の供給開始前)、投与 1 週から 13 週までは毎週 1 回、投与 16 週から 76 週までは 4 週に 1 回、さらに投与 78 週に体重を測定した。また、全動物について殺処分前あるいは死亡発見時に最終体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定週を以下の表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 摂餌量

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)	20	60	200	600	20	60	200	600

Dunnett の多重比較法:  $\uparrow\downarrow$ ;  $p \leq 0.05$   $\uparrow\downarrow$ ;  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)を示す

600、60 及び 20 mg/kg/日投与群の雌で投与 12 週に統計学的に有意な摂餌量の減少が認められたが、一時的なものであったため偶発的变化と考えられた。

#### 検体摂取量;

群平均摂餌量、飼料中の検体設定濃度及び群平均体重より算出した各群雌雄の検体摂取量の投与期間を通じた平均値は、600、200、60 及び 20 mg/kg/日投与群の雄ではそれぞれ 602、200、59.8 及び 19.9 mg/kg/日、雌ではそれぞれ 604、201、60.3 及び 20.0 mg/kg/日であった。これらは目標投与量に近似していた。

#### 血液学的検査;

78 週間投与終了後の全生存動物を対象として、エーテル麻酔下で尾端切断により採血し、以下の項目の測定を行った。また、各血液試料から血液塗抹標本を作製し、大型非染色球が  $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  を超えていた時及び検査装置で測定できない項目があったときにこの標本を鏡検し、白血病細胞(悪性リンパ腫細胞を含む)の有無を検査した。

白血球数、白血球百分比(好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数、大型非染色球数)

また、投与期間中の切迫殺動物及び投与 50 週時の全生存動物について、エーテル麻酔下で尾端切断により血液塗抹標本を作製した。このうち切迫殺動物については白血球百分率算定及び白血病細胞(悪性リンパ腫細胞を含む)の有無の検査を行った。なお、投与 50 週時の標本は、78 週間投与終了後の検査で検体投与に関連した異常(検体投与による造血器系腫瘍の増加)が認められなかったため、検査しなかった。

78 週間投与終了後の検査で対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

#### 血液学的検査

項目	投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	20	60	200	600	20	60	200	600

Dunnett の多重比較法:  $\uparrow\downarrow$ ;  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群値に対する百分率(%)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三井化学アグロ株式会社にある。

600 mg/kg/日投与群の雄では好酸球数の有意な減少が認められた。しかし、同群の雌及び90日間反復経口投与毒性試験(資料2-1-9-1-3)の1000 mg/kg/日までの用量においても、好酸球数の変化は認められていない。さらに、好酸球数は無処置動物でも少ないことから、今回認められたような好酸球数減少に生物学的意義があるかどうかは疑わしかった。これらのことを考慮すると、600 mg/kg/日投与群の雄で認められた同変化には毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量;

78週間投与終了後の全生存動物の中から、動物番号順に選んだ各群各性10匹ずつについて、以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、対体重比(相対重量)を算出した。

脳、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓(胆のうを含む)、腎臓(両側)、脾臓、副腎(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、卵巣(両側)、子宮

対照群と比して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。また、一部の雌で自然発生性悪性リンパ腫のため肝臓(対照群 1例:5.17 g)あるいは脾臓重量(対照群 1例:5141 mg、20 mg/kg/日投与群 2例:2771 mg 及び 1038 mg)が著しい高値を示し、これらが統計学的解析結果に影響を与えている可能性があったため、その個体の値を除いて再評価を行った。その結果を臓器重量の再評価結果表に示した。

臓器重量

臓器	投与量(mg/kg/日)							
	雄				雌			
	20	60	200	600	20	60	200	600

臓器重量の再評価結果

臓器	投与量(mg/kg/日)			
	雌			
	20	60	200	600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

600及び200 mg/kg/日投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量が有意に増加した。再評価の結果、600 mg/kg/日投与群雌の肝臓の相対重量においても有意な増加が認められた。また、600 mg/kg/日投与群の雌雄で甲状腺の絶対及び相対重量が有意に増加した。

600及び20 mg/kg/日投与群の雄で脳の相対重量が有意に増加したが、これは臓器重量測定に供した動物の体重が低かったことによる二次的なものと考えられた。20 mg/kg/日投与群の雄では精巣上体の相対重量にも有意な増加がみられたが、この増加には用量との関連性がなかったため、投与とは無関係であると考えられた。

肉眼的病理検査；

投与期間中の死亡・切迫殺動物を含む全動物について剖検を行い、肉眼的異常を記録した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた剖検所見を以下の表に示す。

剖検所見(最終計画殺)

部位及び病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

剖検所見(死亡・切迫殺)

部位及び病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

剖検所見(全動物)

部位及び病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

600 mg/kg/日投与群の雄で肝臓暗調化の発生頻度が有意に増加した。同変化については対応する組織所見は認められていないが、検体投与の影響を示すものである可能性が考えられた。200 mg/kg/日投与群では雄で肝臓の腫瘍の発生頻度が有意に増加した。この増加は600 mg/kg/日投与群では認められなかったが、これらの腫瘍の多くは同群で統計学的に有意に増加した肝細胞腺腫に対応していたことから、投与に関連した変化である可能性が考えられた。

600 mg/kg/日投与群の雄では肝臓の斑/点が有意に増加したが、その半数に対応していた肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)の発生頻度には有意な増加が認められなかったため、同変化と投与との関連は疑わしかった。同群の雌では子宮の腫瘍が有意に増加したが、これらは特定の組織学的変化によるものではなかったため、投与によるとは考えられなかった。卵巣のう胞も同群の雌で有意に増加したが、その発生頻度は20 mg/kg/日投与群の雌と全く同じで投与用量との関連は認められず、病理組織学的検



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

査での卵巣のう胞の発生頻度も対照群と同様であったことから投与とは無関係と考えられた。剖検において認められたその他の統計学的に有意な変化は発生頻度の減少であるか、あるいは用量と関連性のない変化であることから、偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査:

対照群及び 600 mg/kg/日投与群の肉眼的病理検査を実施した全動物から採材した以下の臓器・組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。また、20、60 及び 200 mg/kg/日投与群の死亡・切迫殺動物についても同様の検査を行った。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び頸部、胸部、腰部椎骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊(両側)、凝固腺(両側)、卵巣(両側)、子宮(角部及び頸部)、瞳、眼球(網膜及び視神経を含む、両側)、ハーダー腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、膝関節(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺、肉眼的異常部位

さらに、20、60 及び 200 mg/kg/日投与群の計画殺動物から採材した肝臓、甲状腺、肺(雌のみ)及び肉眼的異常部位についても同様に検査するとともに、対照群及び 600 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例の甲状腺について、リボフスチン検出用にシュモール反応、ヘモジデリン検出用にベルリン青染色ならびにメラニン検出用にフォンタナ・マッソン染色を施し、観察した。

[非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差が認められた非腫瘍性病変を表1に示す。

非腫瘍性病変において検体投与の影響と考えられる変化が肺及び甲状腺に観察された。

肺

病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

甲状腺

病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

600 mg/kg/日投与群の雌雄で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、コロイド変性及び濾胞上皮細胞褐色色素(リボスチン)沈着が統計学的に有意に増加した。また、同群の雌で肺胞内泡沫細胞集簇が有意に増加した。200 mg/kg/日投与群の雄でも濾胞上皮細胞肥大及びコロイド変性が有意に増加し、同群雌では濾胞上皮細胞肥大のみが有意に増加した。

投与群に認められたその他の統計学的に有意な変化は発生頻度の減少であるか、あるいは用量と関連性のない変化であるため、偶発的なものと考えられた。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表2に示す。

発生頻度に統計学的有意差が認められた腫瘍性病変、肝細胞腫瘍の発生頻度及び背景データとの比較を以下の表に示す。

腫瘍性病変(最終計画殺)

部位及び病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

腫瘍性病変(全動物)

部位及び病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

肝細胞腫瘍

転帰及び病変	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

雄マウスの肝細胞腫瘍発生頻度 - 背景データとの比較 -

試験名 群	背景データ							本試験(mg/kg/日)				
	A	B	C	D	E	F	G	0	20	60	200	600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

600 及び 200 mg/kg/日投与群の雄では肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生頻度が最終計画殺動物において統計学的に有意に増加した。600 mg/kg/日投与群の雄におけるこれらの発生頻度は全動物においても有意に増加した。肝細胞腫瘍の増加は高用量投与群 2 群で認められていることから検体投与に関連した変化であろうと推察された。但し、以下の事実を考慮すると本検体の肝臓に対する発がん性は必ずしも明瞭であるとは言えなかった。1)肝細胞小増殖巣の発生頻度には増加がみられなかった。2)肝細胞腺腫の発生頻度に明らかな用量相関性はみられなかった。3)肝細胞腫瘍の発生時期の早期化はみられなかった。4)両検体投与群における肝細胞腺腫の発生頻度は背景データの範囲内であったのに対し、対照群における発生頻度は背景データよりやや低かった。5)雌では肝細胞腫瘍の発生頻度の増加はみられなかった。しかし、本検体がげっ歯類の肝臓において発がん性を有する可能性があることは、雄ラットを用いて行なわれた 2 週間肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖試験(資料 2-2-2-1-1)の結果からも疑われていることから、本試験においても雄の高用量投与群 2 群では本検体が肝臓に対して発がん作用を示したと考える方が妥当であろうと判断した。

投与群に認められたその他の統計学的に有意な変化は発生頻度の減少であることから、偶発的なものと考えられた。

以上のように、600 mg/kg/日投与群の雌雄において体重増加抑制、肝臓及び甲状腺の重量増加、甲状腺の病理組織学的変化並びに雌で肺の病理組織学的変化が認められ、さらに 200 mg/kg/日投与群の雄では肝臓及び甲状腺、雌では甲状腺に重量あるいは病理組織学的変化が認められた。60 及び 20 mg/kg/日投与群ではそのような変化は認められなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg/日(雄で 59.8 mg/kg/日、雌で 60.3 mg/kg/日)であると判断される。また、本検体は雄マウスにおいて 200 mg/kg/日以上用量で肝臓に対する発がん性を有するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	20	60	200	600	0	20	60	200	600

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグリ株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別		雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)		0	20	60	200	600	0	20	60	200	600







本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) 繁殖に及ぼす影響

ペンチオピラド原体のラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 2-1-17-1-1)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

検体純度：

試験動物：Wistar(Br/Han: WIST@Jcl[GALAS])系ラット、1 群雌雄各 24 匹

投与開始時週齢：P 世代；5 週齢、F<sub>1</sub> 世代；4 週齢

投与開始時体重：P 世代；雄 141～162 g、雌 110～124 g

F<sub>1</sub> 世代；雄 46～78 g、雌 44～74 g

投与期間：P 世代；投与開始から F<sub>1</sub> 児離乳後の剖検までの約 18 週間

F<sub>1</sub> 世代；離乳時から F<sub>2</sub> 児離乳後の剖検までの約 18 週間

投与方法：検体を 0、200、1000 及び 5000 ppm の濃度で混合した飼料を自由に摂取させた。なお、  
対照群の動物には基礎飼料のみを同様に摂取させた。

用量設定根拠：

交配・哺育児数調整・選抜及び観察・検査項目：

概要を表 1 にまとめた。

一般状態及び死亡率；

試験期間中、親動物の一般状態及び死亡の有無を 1 日 2 回(休日は 1 回)、児動物は  
1 日 1 回観察した。死亡動物は、発見後速やかに剖検して所見を記録した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 交配及び妊娠の確認;

交配は雌の発情周期を2週間以上膣垢像で確かめ、同投与群内の雌雄を交尾成立まで1対1で同居させた(最大3週間)。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認した。交尾を確認した日を妊娠0日とした。妊娠は分娩及び剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって確認した。

#### 繁殖性に関する指標;

育成、交配、妊娠及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。

性成熟=雄の陰茎包皮分離と雌の膣開口の日齢及び体重( $F_1$ 親動物について)

発情周期=交配前の2週間発情周期を観察し、平均日数を算出

雄の交尾率(%)=(交尾を認めた雄数/交配に用いた雄数) $\times$ 100

雌の交尾率(%)=(交尾を認めた雌数/交配に用いた雌数) $\times$ 100

交尾成立までの期間=雌雄を同居後、交尾が確認されるまでの日数

受胎率(%)=(妊娠雌数/交尾を認めた雌数) $\times$ 100

出産率(%)=(正常出産雌数/妊娠雌数) $\times$ 100

妊娠期間=交尾確認日(妊娠0日)から分娩完了日(哺育0日)までの日数

着床数=剖検時に肉眼的に数えた子宮内の着床痕数

産児数=哺育0日における生存児と死亡児の合計

性比=総雄産児数/総産児数

哺育0日の生存率(%)=(哺育0日の生存児数/産児数) $\times$ 100

哺育4日の生存率(%)=(哺育4日の生存児数/哺育0日の生存児数) $\times$ 100

哺育7日の生存率(%)=(哺育7日の生存児数/哺育4日に選抜した児数) $\times$ 100

哺育14日の生存率(%)=(哺育14日の生存児数/哺育4日に選抜した児数) $\times$ 100

哺育21日の生存率(%)=(哺育21日の生存児数/哺育4日に選抜した児数) $\times$ 100

精子検査 = 精巢上体尾部精子の運動性、数及び形態と精巢の精子頭部数

体重; 雄は週1回、雌について、交配前は週1回、繁殖期間中は妊娠0、7、14、20日及び哺育0、7、14、21日に測定した。児動物については哺育0、4、7、14及び21日に測定した。

#### 体重増加量;

雄は各測定体重と検体投与開始時体重の差として増加量を求めた。雌は、交配前期間(育成期間)、妊娠期間及び哺育期間の各測定体重とそれぞれの期間開始時体重(投与開始時、妊娠0日及び哺育0日の体重)の差として増加量を求めた。また、全検体投与期間(18週間)での体重増加量も求めた。

摂餌量; 雌雄とも体重測定時に給餌量と残量を測定し、それらの差からケージごとに1匹あたりの1日の平均摂餌量を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体摂取量；

平均体重と平均摂餌量に基づき下記の式から雌雄別に検体摂取量を算出した。

検体摂取量(mg/kg/日)

$$= \text{群平均摂餌量(g/ラット/日)} \times \text{設定濃度(ppm)} \div \text{群平均体重(g)}$$

病理学的検査；

肉眼的所見；

親動物は児動物の離乳後に屠殺剖検し、所見を記録した。雌親動物全例の子宮について着床痕数を数えた。死亡動物、屠殺児動物(哺育 4 日に選抜されなかった新生児、F<sub>1</sub> 親動物に選抜されなかった F<sub>1</sub> 離乳児及び全ての F<sub>2</sub> 離乳児)全例についても外表及び内臓・組織の肉眼による病理学的検査を実施して所見を記録した。

臓器重量；

親動物の脳、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮(頸部、卵管を含む)、精巣、精巣上体、精囊(凝固腺を含む)及び前立腺(腹側葉)の重量を測定した。離乳児については、各群各腹の雌雄 1 匹ずつの脳、脾臓、胸腺及び子宮の重量を測定した。

病理組織学的検査；

哺育を完了した親動物のうち、対照群と高用量群から無作為に選んだ 10 匹/性/群について、卵巣、卵管、子宮(角部及び頸部)、膈、精巣(左)、精巣上体(左)、精囊、凝固腺、前立腺、下垂体、副腎を固定して組織学的検査を実施した。F<sub>1</sub> 雌の片側の卵巣については原始卵胞の数を数えた。また、児動物が得られなかった雌雄のペア、交配に未使用の雄及び交尾不成立の雄についても前記組織を検査した。その他に、肉眼的異常または重量に変化の認められた臓器のうち、肝臓、副腎及び甲状腺については全群の雌雄全例を、腎臓については対照群と 5000 ppm 投与群の P 雄を、下垂体については 200 ppm 投与群を除く全群の F<sub>1</sub> 雄をそれぞれ病理組織学的に検査した。児動物では統計学的に有意な重量減少の認められた高用量群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 離乳児の胸腺と脾臓について、対応する対照群の臓器とともに病理組織学的検査を実施した。

表 1 試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (10週間)	雌雄1対1で交配。交尾成立は膣栓又は膣垢中の精子の存在により確認。 (妊娠0日)	毎日一般状態及び死亡の有無確認。 体重、摂餌量を週1回測定。
	交配 (2週間)		交配14日前から発情周期を観察。 交配状況の観察。
	妊娠 (3週間)		妊娠0、7、14、20日に母動物の体重及び摂餌量測定。毎日妊娠状態及び分娩の有無確認。
	出産----- 哺育 (3週間)		出産状況の観察(分娩終了日を哺育0日)。 F <sub>1</sub> 新生児の数、生死、性別、外表異常を検査。その後は毎日哺育児の一般状態及び死亡の有無確認。哺育0、4、7、14、21日に哺育児体重測定。哺育4日間引き児の剖検。 母動物の体重及び摂餌量を哺育0、7、14、21日に測定。
F <sub>1</sub>	離乳-----	継代用の各群雌雄24匹ずつを無作為に選抜。 (原則各腹から雌雄各1匹)	継代用以外のF <sub>1</sub> 離乳児を屠殺し、剖検、臓器重量測定。
	育成 (10週間)		P親動物を剖検し臓器重量測定、病理組織学的検査。雄親動物の精子検査。 F <sub>1</sub> 親動物の観察・検査はP世代に準ずるが、その他に膣開口及び陰茎包皮分離を観察。
	交配 (3週間)	(P世代に準ずるが兄妹交配を避けた)	(P世代に準ずる)
	妊娠 (3週間)		(P世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	出産-----		(P世代に準ずる)
	哺育 (3週間)	(P世代に準ずる)	
	離乳-----		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果：概要を表 2 に示す。

調製飼料分析の結果、飼料中での被験物質の濃度・均一性・安定性に問題はなかった。200、1000及び5000 ppm投与群の調製飼料中検体濃度の総平均値は、それぞれ設定値の97、99及び100%であった。対照群の飼料中で検体は検出されなかった。

### 親動物

死亡率；5000 ppm 投与群の 2 例の P 雌動物に死亡が認められ、1 例は膀胱結石による偶発的な死亡と診断されたが、他の 1 例には剖検で異常が認められず死因は不明であった。F<sub>1</sub> 動物では、いずれの群においても死亡例はみられなかった。

一般状態；

両世代のいずれの用量群においても、投与に関連した一般状態の異常は認められなかった。

体重； 1000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄(投与第 10 週)及び 5000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄(投与第 1 週及びそれ以降)、P 雌(哺育 0 日)及び F<sub>1</sub> 雌(投与第 10 週)において、対照群に比べて統計学的に有意な体重の低値が認められた。

体重増加量；

1000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄(投与第 0～6 週、0～7 週、0～10 週、0～15 週) 及び 5000 ppm 投与群の P 雄(投与第 0～1 週及び 0～2 週)、F<sub>1</sub> 雄(投与第 1 週及びそれ以降)及び P 雌(投与第 0～4 週及び 0～6 週)において対照群に比べて統計学的に有意な体重増加量の低値が、また、5000 ppm 投与群 P 雌の哺育 0～21 日において体重増加量の有意な高値が認められた。

摂餌量；200 ppm 投与群の P 雄の平均摂餌量で投与第 12 及び 17 週に対照群を統計学的に有意に上回る値が認められたが、1000 ppm 投与群の P 雄では試験期間を通じて対照群との統計学的な有意差は認められなかった。5000 ppm 投与群では、P 雄の平均摂餌量は試験期間を通じてやや高い値を示し、投与第 10 週及び繁殖期間の大部分において統計学的に有意であった。しかし、F<sub>1</sub> 世代では同様の傾向が再現されなかったため、これらの変化は投与に関連したものではないと考えられた。F<sub>1</sub> 雄ではいずれの投与群の平均摂餌量も、試験期間を通じて対照群と同様であった。

P 雌の平均摂餌量は、いずれの投与群においても対照群の値と同様であった。F<sub>1</sub> 雌では、5000 ppm 投与群の妊娠 14～20 日における平均摂餌量が対照群の値を有意に上回ったが、それ以外は試験期間を通じていずれの投与群にも対照群との間に差はみられなかった。

検体摂取量；

全試験期間にわたる投与群の親動物の平均検体摂取量は、P 雄、F<sub>1</sub> 雄、P 雌及び F<sub>1</sub>

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

雌の順に、200 ppm 投与群では 11.0、12.8、18.1 及び 19.0 mg/kg/日；1000 ppm 投与群では 54.0、64.2、90.5 及び 95.6 mg/kg/日；5000 ppm 投与群では 278、340、439 及び 480 mg/kg/日であった。

性成熟；5000 ppm 投与群で、雌雄ともに性成熟完了の平均日齢にわずかな遅延がみられ、包皮分離には統計学的に有意な差が認められた。しかし、いずれの性においても、性成熟が完了した時点での体重に差はみられず、性成熟完了の平均日齢の遅延はこの群の投与開始時(投与第 0 週)における低体重と密接に関連していることが示唆された。

発情周期；

各投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雌には発情周期の異常は認められなかった。両世代の対照群を含む全投与群における平均発情周期長は 4.0～4.2 日であった。

交尾率；P 動物では、いずれの投与群においても同居動物全例で交尾が成立した。F<sub>1</sub> 動物では、対照群の雄 1 例を除き、すべての雌雄の組で交尾が成立した。

平均交尾所要日数は、P動物では対照群を含む全用量群で1.0～1.5日であった。F<sub>1</sub>動物では、対照群の雌1例が交尾までに15日を要したため、同群における平均交尾所要日数がやや延長したが、この値を除外した平均値は1.3日であり、1000及び5000 ppm投与群に認められた平均交尾所要日数の有意な低値は検体投与の影響ではないと判断された。

受胎率；交尾を認めた 23 または 24 匹の P 雌のうち、対照群、200、1000 及び 5000 ppm 投与群でそれぞれ 21、24、21 及び 22 匹に妊娠が認められた。F<sub>1</sub> 雌では、各群で 22 または 23 匹に妊娠が成立した。投与群における受胎率は対照群の値と同様であった。

出産率；対照群を含む全投与群において、P 及び F<sub>1</sub> 妊娠雌の全例が正常に生存児を出産した。P 及び F<sub>1</sub> 妊娠雌は妊娠 22 または 23 日に生存児を出産し、平均妊娠期間に投与群と対照群との間で差はみられなかった。

着床数；P 及び F<sub>1</sub> 世代のいずれにおいても、投与群における平均着床数は対照群の値と同様であった。

精子検査；

200 ppm 投与群の P 雄の平均正常形態精子率に統計学的な有意差が偶発的に認められたことを除き、P 及び F<sub>1</sub> 世代のいずれにおいても対照群と投与群の間で差は認められなかった。

臓器重量；

P 雄では、投与に関連した変化として 5000 ppm 投与群で肝臓、副腎及び甲状腺の絶



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対重量及び相対重量(対体重比)の統計学的に有意な増加が認められた。同群では腎臓の相対重量(対体重比)にも対照群より統計学的に有意な高値が認められたが、F<sub>1</sub>世代では再現されなかったこと及び病理組織学的変化が認められなかったことから、この変化は偶発的なものと考えられた。

F<sub>1</sub>雄では、5000 ppm 投与群において肝臓、副腎及び甲状腺の絶対重量及び相対重量(対体重比)の統計学的に有意な増加または増加傾向が認められた。この他、1000 ppm 投与群で脳及び下垂体の相対重量(対体重比)に、5000 ppm 投与群で脳、下垂体、精巣及び精巣上体の相対重量(対体重比)に対照群より統計学的に有意な高値が認められたが、これらの変化は両投与群における低体重に関連したものと考えられた。

P雌では、1000 ppm 投与群で肝臓の相対重量(対体重比)に統計学的に有意な増加がみられた。5000 ppm 投与群では、肝臓、副腎及び甲状腺の絶対重量及び相対重量(対体重比)が統計学的に有意に増加した。

F<sub>1</sub>雌では、1000 ppm 投与群で肝臓及び副腎の相対重量(対体重比)が、5000 ppm 投与群で肝臓、副腎及び甲状腺の絶対重量及び相対重量(対体重比)が統計学的に有意に増加した。

#### 肉眼的病理所見;

5000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub>雌において肝臓暗色化の出現頻度が統計学的に有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。同群では、P雄で甲状腺腫大の出現頻度が統計学的に有意に増加し、F<sub>1</sub>雄、P 及び F<sub>1</sub>雌においても増加傾向がみられたが、この腫大の殆どはこの系統のラットに自然発生する濾胞上皮細胞の水様変性(空胞性変化)によるものであった。

#### 病理組織学的所見;

P 及び F<sub>1</sub>雌雄の生殖器官及び下垂体には投与に関連した変化は認められなかった。肝臓、副腎及び甲状腺では、これらの臓器に認められた重量増加と密接に関連して肥大性の変化が認められた。肝臓では小葉中心性肝細胞肥大が、1000 ppm 投与群の F<sub>1</sub>雌と 5000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub>雌雄に認められ、5000 ppm 投与群における出現頻度は対照群に比べて統計学的に有意に高かった。副腎では皮質細胞肥大が認められ、この所見の出現頻度は 1000 ppm 投与群の F<sub>1</sub>雌及び 5000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub>雌において統計学的に有意に高かった。甲状腺では濾胞上皮細胞肥大が認められ、出現頻度は 5000 ppm 群の P 及び F<sub>1</sub>雌雄において統計学的に有意に高かった。

#### 原始卵胞数;

対照群と 5000 ppm 投与群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

#### 兎動物

##### 一般状態及び死亡率;

F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 哺育兎に検体投与に関連した死亡及び一般状態の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

産児数； 投与群の平均産児数は、 $F_1$  及び  $F_2$  児のいずれにおいても対照群の値と同様であった。

性比； 投与群の哺育児の性比は、 $F_1$  及び  $F_2$  児のいずれにおいても対照群と同様であった。

生存率；  $F_1$  及び  $F_2$  哺育児のいずれにおいても検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重； 5000 ppm 投与群で、哺育 0 日(出生時)における  $F_1$  及び  $F_2$  雌雄哺育児の平均体重は対照群の値と同様であったが、哺育期間中の体重増加量が雌雄ともに減少し、哺育 4 日以降( $F_1$  雄)または哺育 14 日以降( $F_1$  雌及び  $F_2$  雌雄)の平均体重は対照群に比べて統計学的に有意に低かった。

#### 臓器重量；

$F_1$  離乳児では、5000 ppm 投与群で、雄の胸腺及び脾臓絶対重量及び脾臓相対重量ならびに雌の脾臓絶対及び相対重量が対照群に比べて統計学的に有意に低く、雄の脳相対重量が統計学的に有意に高かった。

$F_2$  離乳児では、1000 ppm 投与群の雌の脳相対重量が対照群の値より統計学的に有意に高かった。5000 ppm 投与群では、雄の胸腺及び脾臓絶対及び相対重量ならびに雌の胸腺絶対及び相対重量が、対照群より統計学的に有意に低い値を示した。同群の雌雄の脳相対重量は対照群に比べて統計学的に有意に高かった。以上の変化は、いずれも低体重によるものと考えられた。

#### 肉眼的病理所見；

哺育期間中に死亡または屠殺した哺育児(死産児を含む)、哺育 4 日に屠殺した哺育児及び離乳児に検体投与に関連した所見はみられなかった。

#### 病理組織学的所見；

5000 ppm 投与群の  $F_1$  及び  $F_2$  離乳児の胸腺及び脾臓には投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、2世代にわたって検体を飼料中に混合して投与した場合、1000及び5000 ppm 投与群の雌雄親動物に体重の低値及び体重増加量の減少、病理組織学的変化を伴う臓器重量増加(肝臓、副腎及び甲状腺)がみられたが、繁殖能力に対する悪影響は認められなかった。児動物の発生と発育に関しては、5000 ppm 投与群の哺育児に低体重がみられた。

従って、無毒性量は親動物に対して200 ppm(P世代：雄 11.0 mg/kg/日、雌 18.1 mg/kg/日、 $F_1$ 世代：雄 12.8 mg/kg/日、雌 19.0 mg/kg/日)、児動物に対して1000 ppm(P世代：雄 54.0 mg/kg/日、雌 90.5 mg/kg/日、 $F_1$ 世代：雄 64.2 mg/kg/日、雌 95.6 mg/kg/日)と判断される。繁殖については、最高投与量の5000 ppm(P世代：雄 278 mg/kg/日、雌 439 mg/kg/日、 $F_1$ 世代：雄 340 mg/kg/日、雌 480 mg/kg/日)でも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三井化学アグロ株式会社にある。

表2 結果の概要

親動物の一般状態、体重、摂餌量

世代	親:P				親:F <sub>1</sub>			
投与量 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 結果の概要(つづき)

親動物の性成熟、交配結果、精子検査

世代		親:P 児:F <sub>1</sub>				親:F <sub>1</sub> 児:F <sub>2</sub>			
		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
	投与量(ppm)								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 結果の概要(つづき)  
親動物の臓器重量

世代	親:P				親:F <sub>1</sub>			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投与量(ppm)								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 結果の概要(つづき)

親動物の肉眼的病理所見、病理組織学的所見、卵胞数

世代	親:P				親:F <sub>1</sub>			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投与量(ppm)								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 結果の概要(つづき)

児動物の一般状態、性比、生存率、体重

世代		児:F <sub>1</sub>				児:F <sub>2</sub>			
投与量(ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 結果の概要(つづき)

児動物の臓器重量、肉眼的病理所見、病理組織学的所見

世代	児:F <sub>1</sub>				児:F <sub>2</sub>			
投与量(ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) 催奇形性

ペンチオピラド原体のラットを用いた催奇形性試験

(資料 2-1-18-1-1)

試験機関: Huntingdon Life Sciences(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: Wistar(HsdBrI Han: Wist)系雌ラット、約 12 週齢、体重: 186~225 g、1 群 22 匹

試験期間: 2005 年 6 月 20 日~2005 年 7 月 14 日

投与期間: 器官形成期・胎児発育期(妊娠 6 日~19 日までの 14 日間)

投与方法: 雌雄を 1:1 で同居させ、膣栓または膣垢中精子の確認日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)/0.1% Tween 80 水溶液に懸濁し、62.5、250 及び 1000 mg/kg/日を 10 mL/kg の容量で、妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間毎日 1 回、強制経口投与した。なお、対照群の動物には溶媒のみを同様に投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物; 試験期間中(妊娠 0~20 日)、一般状態及び生死について毎日少なくとも 2 回観察し、妊娠 0 日と 3 日、及び妊娠 6~20 日(剖検日)の体重を毎日測定した。さらに妊娠 20 日に体重から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。各体重値から投与開始日である妊娠 6 日の体重値を減じて体重増加量を算出した。摂餌量を妊娠 0~2、3~5、6~9、10~13、14~17 及び 18~19 日について測定した。妊娠 20 日に母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉眼的病理学的変化を調べた。黄体数及び子宮角ごとに着床数、吸収胚の数と分布、生存胎児と死亡胎児の数と分布を記録した。外見上妊娠していない雌の子宮を硫化アンモニウムで染色し、着床痕の有無を調べた。

生存胎児;

全ての胎児と胎盤の重量を測定し、胎児の性と外表異常の有無を検査した。生存胎児

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

を骨格検査及び内臓検査用として各 1:1 に配分した。骨格検査用胎児は肉眼的内臓検査後、メタノールで固定して骨格染色を行い、骨格の発育と異常を評価した。内臓検査用胎児はブアン液で固定後、フリーハンド連続切片法で内臓異常を調べた。外表、内臓及び骨格検査所見について以下の分類を行った。

重度異常：稀なもの、または恐らく致命的となるもの。たとえば口蓋裂。

軽度異常：正常とはわずかに異なる所見で、骨格検査(例えば部分的胸骨分節癒合)ないしフリーハンド連続切片法(例えば尿管拡張)で比較的良好に検出されるもの。

骨格変異：対照群の胎児にもよく認められる形態変化、例えば腰肋(13/14 または 14/14 肋骨)及び第 5 胸骨分節不完全骨化。

(申請者注：EPA の判定基準に基づき重度異常を奇形とし、軽度異常及び骨格変異を変異と分類した。(米国 EPA Federal Register: 56, 63795, 1991))

試験結果：概要を次頁以降の表に示した。

母動物；死亡及び一般状態の異常は認められなかった。

1000 mg/kg/日投与群；

- ①妊娠 6～9 日の体重増加量及び摂餌量が有意に減少した。
- ②妊娠子宮重量が対照群より有意に低かったが、妊娠子宮重量で補正した母動物の全期間の体重増加量に投与の影響はみられなかった。
- ③早期吸収胚数が有意に増加した。さらに、一腹の生存胎児数(雌)が対照群より有意に少なかった。

250、62.5 mg/kg/日投与群；

検体投与の影響は認められなかった。

胎児； 全ての検体投与群において、軽度内臓異常を示す胎児頻度が有意に高かったが、これらの頻度は背景データの範囲内か、あるいは近傍であった。また、用量との関連性もなかったことから、軽度内臓異常を示す胎児頻度の増加は検体投与に関連するものではないと考えられた。

1000 mg/kg/日投与群；

母動物において早期吸収胚数が有意に増加し、その結果、着床後胚・胎児死亡数も有意に増加した。さらに、一腹の生存胎児数(雌)が対照群より有意に少なかった結果、同腹児重量が対照群より 12.0%低くなった。

250、62.5 mg/kg/日投与群；

検体投与の影響は認められなかった。

母動物に対する 1000 mg/kg/日の用量で、妊娠初期の体重増加量及び摂餌量の減少、着床後胚・胎児死亡率の軽度増加とその結果である一腹の生存胎児数(雌)、同腹児重量及び妊娠子宮重量の減少が認められた。しかし、1000 mg/kg/日の用量まで、胎児の発生や生長に対する影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果、ペンチオピラド原体をラットの胎児器官形成期に母動物に投与したときの無毒性量は、母動物及び胎児に対して250 mg/kg/日であった。また、最高投与量の1000 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

母動物及び胎児:

投与量(mg/kg/日)	0	62.5	250	1000
1 群あたり動物数	22	22	22	22

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児：

内臓検査における軽度異常

投与量(mg/kg/日)		0	62.5	250	1000


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児(つづき):

骨格検査における軽度異常と骨格変異

投与量(mg/kg/日)		0	62.5	250	1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児(つづき):

骨格検査における軽度異常と骨格変異(つづき)

投与量(mg/kg/日)		0	62.5	250	1000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド原体のウサギを用いた催奇形性試験 (資料 2-1-18-1-2)

試験機関: Huntingdon Life Sciences(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: ニュージーランド白色種雌ウサギ、20~29 週齢、体重: 3.25-4.63 kg、1 群 24 匹

試験期間: 2005 年 8 月 15 日~2005 年 9 月 16 日

投与期間: 器官形成期・胎児発育期(妊娠 6 日~28 日までの 23 日間)

投与方法: 雌雄を 1:1 で同居させ、交尾を認めた日を妊娠 0 日とした。検体を 0.5%カルボキシメチルセルローズ(CMC)/0.1% Tween 80 水溶液に懸濁し、25、75 及び 225 mg/kg/日を 5 mL/kg の容量で、妊娠 6 日から 28 日までの 23 日間毎日 1 回、強制経口投与した。なお、対照群の動物には溶媒のみを同様に投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物; 試験期間中、一般状態及び生死について毎日少なくとも 2 回観察し、妊娠 0 日から剖検日(妊娠 29 日)まで毎日体重を測定した。各体重値から妊娠 6 日の体重値を減じた体重増加量と、妊娠 29 日の体重値から妊娠子宮重量を減じた補正体重を算出した。摂餌量を妊娠 1 日から毎日測定した。妊娠 29 日に母動物を安楽死させて剖検し、妊娠の成否と肉眼的病理学的変化を調べた。黄体数及び子宮角ごとに着床数、吸収胚の数と分布、生存胎児と死亡胎児の数と分布を記録した。不妊の雌については、子宮を硫化アンモニウムで染色し、着床痕数を調べた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

生存胎児；

全ての胎児と胎盤の重量を測定した後、性と外表異常の有無を観察した。全胎児の内臓検査及び骨格検査を実施した。各腹約半数の胎児の頭部を切断し、ブアン液に固定後、フリーハンド連続切片法で内臓異常を調べた。断頭後の胴体と残り半数の胎児についてメタノールで固定して骨格染色を行い、骨格発育と骨格異常を評価した。外表、内臓及び骨格検査所見について以下の分類を行った。

重度異常：稀なものまたは恐らく致死性のもの。たとえば口蓋裂。

軽度異常：正常とわずかに異なる所見で、内臓検査(例えば胆のう出血)、骨格検査(例えば縫合骨)ないし頭部のフリーハンド連続切片法(例えば網膜褶曲)で比較的良好に検出されるもの。

骨格変異：対照群の胎児にもよく認められる形態変化、例えば腰肋(12/13 または 13/13 肋骨)及び第 5 胸骨分節骨化不全。

(申請者注：EPA の判定基準に基づき重度異常を奇形とし、軽度異常及び骨格変異を変異と分類した。(米国 EPA Federal Register: 56, 63795, 1991))

試験結果：概要を次頁以降の表に示した。

母動物；一般状態の異常は認められなかった。

225 mg/kg/日投与群；

雌 1 匹が、顕著な摂餌量と体重減少を示した後妊娠 26 日に流産したため切迫殺された。

75、25 mg/kg/日投与群；

検体投与の影響は認められなかった。

胎児； 投与群及び対照群に認められた重度の異常、軽度の内臓異常と骨格異常及び骨格変異の種類と頻度は、いずれの群でも胎児発生に対する検体投与の影響を示すものではなかった。

225 mg/kg/日投与群

胎児体重は雌で有意に減少し(12.1%減)、雌雄あわせた平均でも低い値であった(7.8%減)。

75、25 mg/kg/日投与群；

検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果、225 mg/kg/日投与群において母動物に流産及び胎児に体重減少が認められたことから、ペンチオピラド原体をウサギの胎児器官形成期から胎児発育期にかけて母動物に投与したときの無毒性量は、母動物及び胎児に対して 75 mg/kg/日であった。また、最高投与量の 225 mg/kg/日でも胎児の生長や発生に対する影響はみられず、胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児；  
重度異常

投与量(mg/kg/日)	0	25	75	225

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児(つづき);

内臓検査における軽度異常

投与量(mg/kg/日)		0	25	75	225

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児(つづき):

骨格検査における軽度異常と骨格変異

投与量(mg/kg/日)		0	25	75	225

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

胎児(つづき):

骨格検査における軽度異常と骨格変異(つづき)

投与量(mg/kg/日)		0	25	75	225

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(13) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

ペンチオピラド原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 2-1-19-1-1-1)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 mix)の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、2.34～75.0 µg/プレート(TA100、TA1535 株：S9 mix 非存在下)、4.69～150 µg/プレート(TA1537 株：S9 mix 非存在下及び TA100、TA1535、TA1537 株：S9 mix 存在下)、18.8～600 µg/プレート(TA98 株)、37.5～1200 µg/プレート(WP2 *uvrA* 株)の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連で実施した。復帰突然変異コロニー数が陰性対照群の 2 倍以上になり、濃度依存性かつ再現性が認められた場合に陽性と判定した。

用量設定根拠：

試験結果：本試験の結果を表 2 に示した。

S9 mix の有無に関わらず、本検体はいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の明確な増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN<sub>3</sub>、9-AA 及び 2-AA では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

本試験と用量設定試験の結果には再現性が認められた。

以上の結果より、ペンチオピラド原体は代謝活性化を含む本試験条件下で、細菌に対して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三井化学アグロ株式会社にある。

## 2) DNA 損傷誘発性

ペンチオピラド原体の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 2-1-19-4-1-1)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度：

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株(H17、Rec<sup>+</sup>)と欠損株(M45、Rec<sup>-</sup>)の胞子を用い、直接法及び代謝活性化法によって DNA 損傷性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、溶解可能な 22650 µg/ディスクを最高投与量とし、用量設定試験の直接法では 232、580、1450、3624、9060 及び 22650 µg/ディスク、代謝活性化法では 116、290、725、1812、4530 及び 11325 µg/ディスク、本試験の直接法では 177、354、708、1416、2831、5663、11325 及び 22650 µg/ディスク、代謝活性化法では 88.5、177、354、708、1416、2831、5663 及び 11325 µg/ディスクの投与量で検定した。生育阻止帯直径の比が 1.2 以上、かつ生育阻止帯直径の差が 2 mm 以上 4 mm 未満を擬陽性、4 mm 以上を陽性と判定した。

用量設定根拠：

試験結果：試験結果を表 1、表 2 に示す。

直接法及び代謝活性化法のいずれにおいても低用量からわずかな生育阻害が観察されたが、両試験菌株とも同程度の生育阻害であった。また、いずれの菌株とも溶解限界濃度(直接法で 22650 µg/ディスク、代謝活性化法で 11325 µg/ディスク)では生育阻害は観察されなかった。一方、直接法での陽性対照物質のマイトマイシン C(MMC)及び代謝活性化法での陽性対照物質の 3-アミノ-1,4-ジメチル-5H-ピリド[4,3-*b*]インドール(Trp-P-1)では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じ、両試験菌株での生育阻止帯直径の比が 1.2 以上で、かつ、生育阻止帯の差が 4 mm 以上となり DNA 損傷性が認められた。なお、直接法及び代謝活性化法の 177 µg/ディスク以上の用量において生育阻止帯計測時に結晶状析出物が認められたが、培地中への拡散量は十分であると考えられた。

用量設定試験及び本試験の結果には再現性が認められた。

以上の結果より、ペンチオピラド原体は代謝活性化を含む本試験条件下において、枯草菌に対して DNA 損傷の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三井化学アグロ株式会社にある。

表1 DNA修復試験成績 (用量設定試験)

(表中の数値は、2反復の平均値を示す)

薬物	代謝活性化の有無	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	生育阻止帯(mm)*		差(mm)	判定
			M-45	H-17		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 DNA修復試験成績(本試験)

(表中の数値は、3反復の平均値を示す)

薬物	代謝活性化の有無	濃度 ( $\mu\text{g}$ /ディスク)	生育阻止帯(mm)*		差(mm)	判定
			M-45	H-17		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3) 染色体異常誘発性

ペンチオピラド原体の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 2-1-19-2-1-1)

試験機関: 食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスター肺由来の継代培養した線維芽細胞(CHL 細胞)を用い、代謝活性化及び非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。検体の処理時間は 6 及び 24 時間とし、6 時間処理(短時間処理法)では代謝活性化及び非活性化の両条件下で、24 時間処理(連続処理法)では非活性化条件下で検討した。また、各条件において陽性対照及び溶媒対照群を設けた。

観察は各プレートあたり 100 個、1 用量あたり 200 個の分裂中期像について行い、試験は各濃度あたり 2 枚のプレートを用いて行った。

異常細胞の出現頻度が 5%未満を陰性、5%以上 10%未満かつ再現性が認められた場合を擬陽性、10%以上かつ再現性あるいは用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

用量設定根拠:

試験結果: 結果を表に示した。

全ての処理群で倍数性細胞は誘発されなかった。

短時間処理法 -S9 処理の構造異常出現頻度は 81.9 µg/mL(細胞生存率は 59.7%)で 4.5%と僅かに高値を示した。短時間処理法 +S9 処理では、81.9、102、128、160 µg/mL でそれぞれ 1.0%、1.0%、3.0%、17.5%の染色体構造異常出現頻度がみられた。また、用量に依存した細胞生存率の減少傾向が観察され、160 µg/mL での細胞生存率は 40.1%であった。連続処理法 24 時間処理の構造異常出現頻度は 52.4、65.5、81.9 µg/mL でそれぞれ 4.0%、4.0%、5.0%であった。用量に依存した細胞生存率の減少傾向が観察され、52.4、65.5、81.9 µg/mL での細胞生存率はそれぞれ 46.6%、39.5%、21.5%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

であった。

以上のように検体処理により染色体構造異常の僅かな誘発が見られ、短時間処理法+S9 処理では弱いながらも陽性反応が認められた。しかし、細胞生存率が 50%以上の検体用量における染色体異常誘発性は陰性であると評価された。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C 及びシクロホスファミドでは染色体異常を示す分裂中期細胞頻度の明らかな増加が認められた。

以上の結果より、ペンチオピラド原体は代謝活性化を含む本試験条件下において、CHL 細胞に対し細胞増殖抑制率が 50%以上の用量で染色体異常を誘発するものと判断される。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

#### 5) 小核試験

ペンチオピラド原体のマウスを用いた小核試験 (資料 2-1-19-3-1-1)

試験機関: 食品農医薬品安全性評価センター

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度:

供試動物: BDF<sub>1</sub>系雄マウス、9 週齢、体重: 24.2~26.5 g、1 群 5 匹(投与は 1 群 6 匹)

試験方法: 検体を 0.5%(w/v)カルボキシメチルセルロース(0.5%CMC)に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg の用量で 1 日 1 回、2 日間連続強制経口投与した。なお陰性対照群には 0.5%CMC を同様に投与し、陽性対照群にはマイトマイシン C を 2 mg/kg の用量で 1 回腹腔内投与した。

各最終投与から 24 時間後に動物を安楽死させ、大腿骨の骨髄を採取して各動物当たり 2 枚の骨髄塗抹標本を作製した。標本をメタノールで固定後、ギムザ染色を施した。動物 1 匹当たり 2000 個の多染性赤血球を観察して小核を有する多染性赤血球数を計数するとともに、骨髄に対する影響を調べるため 500 個の赤血球を観察して、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠:

結 果: 骨髄塗抹標本の観察結果を次頁の表に示した。

いずれの投与群とも一般状態の変化及び顕著な体重減少は認められなかった。

小核を有する多染性赤血球の出現頻度は、陰性対照群の 0.13%に対して 500、1000 及び 2000 mg/kg 投与群でそれぞれ 0.22%、0.17%及び 0.23%であり、陰性対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。全赤血球に対する多染性赤血球の割合は、陰性対照群の 52.9%に対して 500、1000 及び 2000 mg/kg 投与群でそれぞれ 52.8%、48.3%及び 42.1%であり、用量に依存した減少傾向が観察され、2000 mg/kg 群では統計学的有意差( $p < 0.01$ )が認められた。

一方、陽性対照群の小核を有する多染性赤血球の出現頻度は 6.89%で陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。さらに、多染性赤血球の割合は 36.6%と有意に減少( $p < 0.01$ )しており、骨髄細胞の分裂抑制作用が確認された。

以上の結果から、ペンチオピラド原体は本試験条件下において、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 小核試験結果

薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	小核数	MNPCE/PCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE) % (平均値±SD)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 不定期 DNA 合成試験結果

薬物	処理時間	用量 (mg/kg)	動物数	観察細胞数	核グレイン数 (/細胞)	細胞質グレイン数 (/細胞)	ネット核グレイン数 (/細胞)	陽性細胞 % <sup>a</sup> 平均±S.D.	判定



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(14) 生体機能影響

ベンチオピラド原体の薬理試験

(資料 2-2-1-1-1)

試験機関：日精バイリス株式会社

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：

1. マウス及びラットの中樞神経系に対する作用

1) マウスの一般状態に及ぼす影響

供試動物：ICR(CD-1)系マウス、6 週齢、体重：雄 26.5～30.9 g、雌 18.5～25.4 g

1 群雌雄各 3 匹

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)水溶液に懸濁して 0、200、600 及び 2000 mg/kg を 20 mL/kg の容量で、一晚絶食させたマウスに強制経口投与し、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後に Irwin の多次元観察法に準じて行動変化、神経症状等の一般状態を観察した。また、給餌は投与 6 時間の観察後に再開し、投与 24 時間後に体重を測定した。

結果：全ての群で死亡例は無く、体重にも影響は認められなかった。雄では検体投与に関連する影響は認められなかった。一方、雌の 2000 mg/kg 投与群では 1 例にのみ、吊り下げてもおとなしい状況あるいは軽度の歩行失調、体温低下感覚の異常が認められた。24 時間後では、全例で異常は認められなかった。

2) ラットの一般状態に及ぼす影響

供試動物：CD(SD)系ラット、5 週齢、体重：100.4～116.3 g、1 群雄 5 匹

投与方法：検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁して 0、200、600 及び 2000 mg/kg を 20 mL/kg の容量で一晩絶食させたラットに強制経口投与し、投与前、投与 1、2、4、6 及び 24 時間後一般状態を観察した。給餌は投与 6 時間の観察後に再開し、投与 24 時間後に体重を測定した。観察は、機能観察総合評価法(FOB)に準じて行動変化、神経症状及び中毒症状を評価し、併せて体温及び瞳孔径も測定した。

結果：ラットの一般状態に対して、200 及び 600 mg/kg 投与群では影響を及ぼさなかった。2000 mg/kg 投与群では、投与後 1～6 時間で 3 例に覚醒状態の軽度の低下が認められ、この内の 1 例では移動性の軽度の減少、取り扱いやすさなどの変化も認められた。また、投与 4 及び 6 時間後に体温の低下傾向が認められた。しかし、24 時間後では、全例で異常は認められず、体重においても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三井化学アグロ株式会社にある。

3) ラットの自発運動に及ぼす影響

供試動物：CD(SD)系ラット、5週齢、体重：97.6～116.0 g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000 mg/kgを20 mL/kgの容量で一晩絶食させたラットに強制経口投与し、投与前、投与1、2、4、6及び24時間後に受動型赤外線センサー方式の自発運動量計測システムを用いて自発運動量を測定した。

結 果：

投与量 (mg/kg)	平均自発的運動量(回/3分)±SE					
	投与前	1時間後	2時間後	4時間後	6時間後	24時間後

ラットの自発運動量に対して、本検体は2000 mg/kgの投与用量まで影響を及ぼさなかった。

4) マウスの電撃痙攣に及ぼす影響

供試動物：ICR(CD-1)系マウス、6週齢、体重：27.5～31.1 g、1群雄5匹

投与方法：一晩絶食させたマウスに検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000 mg/kgを20 mL/kgの容量で強制経口投与し、投与1時間後に両眼瞼に電気ショックを与えた。与える刺激電流を段階的に上げ、間代性痙攣及び強直性伸展痙攣の発現閾値を測定した。

結 果：

投与量(mg/kg)	平均閾値(mA)±SE	
	間代性痙攣	強直性伸展痙攣

マウスの電撃痙攣に対して、本検体は2000 mg/kgの投与用量まで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三井化学アグロ株式会社にある。

## 2. ラットの循環器系に対する影響

供試動物：CD(SD)系ラット、5週齢、体重：97.0～133.2 g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000 mg/kgを20 mL/kgの容量で一晩絶食させたラットに強制経口投与し、投与前、投与1、2及び4時間後に血圧及び心拍数を測定した。

時点別解析における統計学的処理は経時型ANOVAを行い、群間又は群と時間の交互作用が有意であった場合、Dunnettの多重比較検定を実施した。

### 結 果：

#### 血圧に及ぼす影響

投与量(mg/kg)	平均収縮期血圧(mmHg)±SE			
	投与前	1時間後	2時間後	4時間後

ラットの無麻酔下血圧に対して、本検体は2000 mg/kgの投与用量まで影響を及ぼさなかった。

#### 心拍数に及ぼす影響

投与量(mg/kg)	平均心拍数(回/分)±SE			
	投与前	1時間後	2時間後	4時間後

200及び600 mg/kg投与群ではラットの心拍数に対する本検体の影響は認められなかったが、2000 mg/kg投与群では心拍数の統計学的に有意な減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

### 3. ラットの腎機能に対する影響

供試動物：CD(SD)系ラット、6週齢、体重：169.0～185.6 g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000 mg/kgを20 mL/kgの容量で一晩絶食させたラットに強制経口投与し、直後に生理食塩液を経口負荷した。投与6時間後までの尿を採取し、尿量、尿中のNa<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>濃度及び浸透圧を測定した。尿中Na<sup>+</sup>及びK<sup>+</sup>濃度からNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比を求めた。なお、蓄尿中は絶食、絶水とした。

結 果：

投与量 (mg/kg)	平均値/100 g 体重/6 時間±SE				Na <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> 比	浸透圧 (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)
	尿量 (mL)	Na <sup>+</sup> 排出物 (μEq)	K <sup>+</sup> 排出物 (μEq)	Cl <sup>-</sup> 排出物 (μEq)		

ラットの尿量、尿中電解質排泄量(Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>)及び尿浸透圧に対して、本検体は2000 mg/kgの投与用量まで影響を及ぼさなかった。

### 4. ラットの血液系に対する作用

供試動物：CD(SD)系ラット、6週齢、体重：177.8～197.3 g、1群雄5匹

投与方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁して0、200、600及び2000 mg/kgを20 mL/kgの容量で一晩絶食させたラットに強制経口投与し、投与1時間後にペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して麻酔下で開腹した。後大静脈から採血し、抗凝固処理を行った後、得られた血漿を用いてプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。さらにヘモグロビン濃度を測定し溶血の程度を評価した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

結 果:

投与量(mg/kg)	平均値±SE		
	PT(秒)	APTT(秒)	ヘモグロビン濃度 (g/dL)

ラットの血液凝固時間(PT、APTT)及び血中ヘモグロビン濃度に対して、本検体は 2000 mg/kg の投与用量まで影響を及ぼさなかった。

以上の結果より、本検体の 2000 mg/kg 投与でマウス並びにラットの一般状態に対して、軽度の運動性低下及び体温低下傾向が認められ、ラットの心拍数減少にも影響を及ぼすことが確認されたが、その他の試験では最高用量の 2000 mg/kg まで何ら影響は認められなかった。従って、本検体による急性中毒症発症の可能性は低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三井化学アグロ株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 [Irwin 法] (マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 3 ♀: 3	♂: - ♀: 2000	♂: 2000 ♀: 600	雌の 2000 mg/kg で軽度な沈 静化、歩行失調及び体温低 下感覚
	一般状態 [機能観察 総合評価法] (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 5	2000	600	2000 mg/kg で覚醒状態の軽 度低下、移動性の軽度減少 及び体温の低下傾向
	自発運動量 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 5	-	2000	作用なし
	電撃痙攣 (マウス)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 5	-	2000	作用なし
循環器系	血圧、心拍数 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 5	2000	600	2000 mg/kg で心拍数の減少
腎機能	尿量、 尿中電解質 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 5	-	2000	作用なし
血液系	血液凝固、 溶血 (ラット)	経口 (0.5%CMC 水溶液)	0 200 600 2000	♂: 5	-	2000	作用なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(15) その他

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。







本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。




本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。


本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。






本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。








本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。







本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。









本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。







本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。



