

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) マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験

(資料No.T-22)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

大雄会医科学研究所

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物：B₆C₃F₁マウス、1群雌雄各70匹

試験開始時の体重；雄14.9～22.3g、雌14.4～18.4g

試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	300	1000	3000
雄	発がん性試験群 (2年間投与)	50	50	50	50
	78週時屠殺群	10	10	10	10
	53週時屠殺群	10	10	10	10
雌	発がん性試験群 (2年間投与)	50	50	50	50
	78週時屠殺群	10	10	10	10
	53週時屠殺群	10	10	10	10

試験期間：24か月間投与 (投与期間；1980年2月18日～1982年2月15日)

試験方法：検体を0、300、1000、3000ppm含有した飼料を24か月間摂食させた。

試験項目および結果：

死亡率：全動物について生死を毎日2回観察した。死亡率は、生命表解析法を改良して算出した。

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

104週時の死亡率を表1に示した。死亡率に投与の影響は認められなかった。

表1. 死亡率 (%)

投与量 (ppm)	0	300	1000	3000
雄	14.9	15.7	14.9	9.5
雌	11.7	21.1	12.9	17.7

生命表解析法を改良して算出した (出典: 安評センター)

一般状態; 全動物について一般状態および行動異常を1日2回観察した。

一般状態の変化に投与の影響は認められなかった。

対照群を含む各投与群の雄で投与32週以降、雌で投与55週以降に、鼻汁、立毛、削瘦、眼やに、流涙、耳貧血、被毛光沢消失、脱毛、運動不活発、歩行困難、歯異常、体温低下、腫瘍などが認められたが、いずれも投与に関連した変化ではなかった。

体重変化; 全動物について、投与開始から投与26週までは毎週、その後は2週毎に体重を測定した。

試験期間を通じて3000ppm群雄で投与1週後より終了時まで、同群雌で投与に2週後より90週まで、1000ppm群雄で、投与10週後より82週まで体重増加抑制が認められた。

300ppm群雄で試験前半の数か月間軽度の体重増加抑制が認められたが、対照群と比較して5%以内の極めて軽度の体重増加抑制であることから、検体投与による変化ではないとみなした。

表 2-a. 体重変化

性別	雄			雌		
	300	1000	3000	300	1000	3000
1週	99	98	94↓	99	99	97
2週	99	99	93↓	98	98	96↓
10週	99	96↓	90↓	100	99	95↓
13週	98	97↓	89↓	98	98	95↓
26週	95↓	93↓	83↓	97	98	92↓
52週	98	95↓	88↓	100	99	92↓
78週	97	95↓	87↓	98	99	90↓
90週	98	96	88↓	98	101	90↓
104週	97	95	89↓	99	102	91

表中の数値は対照群に対する変動率で示した
統計解析: 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。

表 2-b. 体重増加量

性 別	雄			雌		
	300	1000	3000	300	1000	3000
投与量 (ppm)						
0-13 週	96	93	74↓↓	95	94	87↓↓
0-26 週	91↓	87↓↓	68↓↓	95	95	84↓↓
0-52 週	97	91↓↓	79↓↓	99	98	87↓↓
0-78 週	95	92	78↓↓	97	99	84↓
0-104 週	95	91	80↓↓	99	104	86

表中の数値は対照群に対する変動率で示した
統計解析：多重比較検定、↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

飼料摂取量および飼料効率；飼料摂取量は毎週1回測定し、飼料効率（%）を算出した。

飼料摂取量については、3000ppm群雌雄で試験期間を通して飼料摂取量が低値であった。また、1000ppm群雌雄にも飼料摂取量の低値が散見された。

飼料効率は、3000ppm群雌雄で試験期間を通して低値であった。

表 3. 飼料摂取量

性 別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		300	1000	3000	300	1000	3000
飼料摂取量	1 週	98	96	89↓↓	97	98	88↓↓
	3 週	101	97↓	90↓↓	98	93↓↓	88↓↓
	13 週	100	97↓	96↓↓	100	99	97
	26 週	98	98	97	97	97	96↓↓
	52 週	97	100	98	99	99	98
	78 週	98	97	98	100	99	100
	104 週	99	100	99	96	98	97
飼料効率							
	0-13 週	97	94	77	97	97	94
	0-26 週	88	88	69	95	95	86
	0-52 週	100	93	80	100	100	86
	0-78 週	100	90	80	100	100	90
	0-104 週	100	100	83	100	100	83

飼料摂取量および飼料効率は対照群に対する変動率（%）で示した
統計解析：多重比較検定、↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、表 4 の通りであった。

表 4. 検体摂取量

投与量(ppm)		300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	47	159	492
	雌	58	186	594

飲水量 ; 飲水量 (mL/動物/週) は各群雌雄5匹を対象にして、5、10および15週にそれぞれ1週間測定した。

飲水量には各群間に差は認められず、投与の影響はなかった。

血液学的検査 ; 投与52、78および104週後に各群雌雄各10匹を対象にして、腹部大動脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。抗凝固剤はEDTAを用いた。

赤血球数、ヘモグロビン量、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)、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数

表5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

いずれの検査時期にも投与に関連した変化は認められなかった。

投与52週後では、1000ppm以上の投与群雌でMCHの低下、3000ppm群雌でMCHCの低下、3000ppm群雄と300ppm以上の投与群雌で網状赤血球の増加が、投与104週後では、3000ppm群雌雄でMCHの低下、1000ppm以上の投与群雌で網状赤血球の低下が認められたが、いずれの検査時期とも赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量に異常が認められないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

投与104週後の雄では、1000ppm以上の投与群白血球数が低下 (平均値 1000ppm : 1.5±1.1 1000個/mm、3000ppm : 1.6±0.6 1000個/mm) したが、背景データ (3.9±1.6 1000個/mm) の範囲内にあり、また用量依存性がないことから投与の影響ではないと考えられた。

1000ppm群の雄で、MCVの低下 (投与78週後) およびヘマトクリット値の低下 (投与104週後) がみられたが、いずれの変動も用量依存性がないことから、投与の影響ではないと考えられた。

表 5. 血液学的検査結果

検査時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		300	1000	3000	300	1000	3000
52週	MCH					97↓	97↓↓
	MCHC						98↓
	網状赤血球数			170↑↑	158↑↑	192↑↑	175↑↑
78週	MCV		98↓				
104週	ヘマトクリット値		83↓				
	MCH			95↓↓			97↓
	白血球数		41↓↓	43↓			
	網状赤血球数		53↓↓	59↓			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した
統計解析 ; 多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

生化学的検査；投与52、78および104週後に各群雌雄各6～10匹を対象にして、腹部大動脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素窒素、尿酸、無機リン、総タンパク、アルブミン、総コレステロール、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

また、コリンエステラーゼ（血漿、赤血球および脳）を投与後104週にのみ測定した。

表6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、雄の3000ppm群（52週後と78週後）で総コレステロールの低下、雌の1000ppm群（78週後）および3000ppm群（78週後と104週後）でALPの増加が認められた。

投与52週後の1000ppm群雄で総コレステロールの低下がみられたが、これ以降の検査で総コレステロール値に変動がなく、一過性の変化であったことから投与に関連した変化ではないと判断した。また病理組織学的検査で対応する変化も認められなかった。

投与52週後の3000ppm群雌雄で総タンパクの低下、300ppm以上の投与群雄および3000ppm群雌でアルブミンの低下、1000ppm以上の投与群雄でALTの低下、同雌で尿酸の低下、78週後の1000ppm以上の投与群雌で尿酸の低下、3000ppm群雌でグルコースの上昇、尿素窒素およびアルブミンの低下が認められたが、明らかな用量依存性のない変化であること、関連する検査項目に変動がみられていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

投与104週後の1000ppm群雄で、血漿と赤血球コリンエステラーゼに統計学的有意差がみられたが、用量依存性のない変化であることから、投与の影響ではないと考えられた。

表 6. 生化学的検査結果

検査時期	性別	雄			雌		
		投与量(ppm)	300	1000	3000	300	1000
52週	尿酸					87↓	79↓
	総コレステロール		79↓↓	69↓↓			
	総タンパク			93↓	96↓		96↓↓
	アルブミン	94↓	94↓↓	91↓↓			93↓↓
	ALT(GPT)		53↓	47↓↓			
78週	無機リン	123↑					
	グルコース						162↑↑
	尿素窒素						98↓↓
	尿酸					67↓	69↓
	総コレステロール			64↓↓			
	総タンパク					93↓	
	アルブミン						87↓
	ALP					159↑	193↑↑
104週	ALP						238↑↑
	血漿コリンエステラーゼ		85↓↓				
	赤血球コリンエステラーゼ		136↑↑				

表中の数値は対照群に対する変動率(%)で示した統計解析; 多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

尿検査 ; 投与52、78および104週後に各群雌雄各6~10匹を対象にして、以下の項目について検査した。

糖、ケント体、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、pH、潜血
尿検査に投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量; 投与52、78週後の計画屠殺動物および104週間投与終了時の全生存動物を対象にして、剖検後、以下の臓器重量を測定した。また、相対重量(体重比)を算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣又は卵巣、下垂体、甲状腺および胸腺

表7に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与52、78および104週後の最終体重は、雄の3000ppm群で低値であった。雄では全測定時に1000ppmおよび3000ppm群で、雌では104週後の3000ppm群で腎臓重量が高値(絶対重量と体重比)を示し、104週後の3000ppm群雌では肝臓体重比が高値であり、これらの変化は投与による影響であった。

3000ppm群雄で認められた脳体重比(全測定時)および精巣体重比(78週、104週後)の高値、並びに心臓重量(52週、104週後)、精巣重量(52週後)、脾臓重量(78週、104週後)および肺重量(104週後)の低値は、体重増加抑制によるものと考えられ、投与の影響ではないと判断した。

投与104週後の300ppm群雄における腎臓重量の高値は、悪性リンパ腫により著しい腎臓腫大を示した1例を除けば背景データの変動範囲内にあるため、検体投与による影響ではないと考えられた。

雌の3000ppm群における脾臓重量の高値は、悪性リンパ腫によるものと考えられたため、悪性リンパ腫により脾臓腫大を示した動物を除いて解析したところ、対照群に比べて低値であった（表7）。

また、この解析後の3000ppm群雌の脾臓重量の低値および甲状腺体重比の高値は、統計学的に有意ではなかったが体重増加抑制によるものと考えられた。

1000ppm群雄における副腎重量の低値（104週後）、300ppm群雌で卵巣重量に低値がみられたが、これらは用量依存性のない変化であったため投与の影響ではないと考えられた。

表 7. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量(ppm)		300	1000	3000	300	1000	3000
52 週	最終体重				90↓			
	脳	体重比			111↑			
	心 臓	絶対重量			95↓			
		腎 臓	絶対重量		118↑			
		体重比		124↑	120↑			
	精 巢	絶対重量			92↓	—	—	—
78 週	最終体重				87↓			
	脳	体重比			116↑			
	腎 臓	絶対重量		111↑				
		体重比		116↑	127↑			
	脾 臓	絶対重量			75↓			
	精 巢	体重比		115↑	—	—	—	
104 週	最終体重				89↓			<91>
	脳	体重比			111↑			
	心臓	絶対重量			91↓			
	肺	絶対重量			88↓			
	肝 臓	体重比						121↑
		腎 臓	絶対重量	108↑	111↑	110↑		
	体重比			115↑	122↑			111↑
	脾 臓	絶対重量			64↓	<119> <94a>	<106> <88a>	113↑ 75↓a
	副 腎	絶対重量		78↓				
	卵 巣	絶対重量	—	—	—	10↓		
		体重比	—	—	—	11↓		
精 巢	体重比			113↑	—	—	—	
甲状腺	体重比						130↑	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

統計解析；多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

—: 該当せず

<>: 参考値として示したもの

a: 悪性リンパ腫を示した動物を除外（300ppm群2例、1000ppm群1例、3000ppm群2例）して算出した値

肉眼的病理検査；投与52、78週後の計画屠殺動物、104週間投与終了時の全生存動物および途中死亡並びに切迫屠殺動物を対象にして剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与52、78週後の計画屠殺動物、104週間投与終了時の全生存動物および途中死亡並びに切迫屠殺動物を対象にして、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣又は卵巣、下垂体、甲状腺、胸腺、大動脈、気管支、脊髄、眼、唾液腺（顎下、耳下）、気管、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、前立腺または子宮（体部、頸部）、リンパ節、坐骨神経、皮膚、乳腺（雌のみ）、骨（骨髄を含む）、骨格筋、ハーダー腺（52週後を除く）および肉眼的病変部位を検査した。

非腫瘍性病変：

表 8 に観察された主な非腫瘍性病変を示した。

統計解析後、投与との関連が示唆された所見を表 10 にまとめた。

肝臓では 3000ppm 群雌雄で脂肪変性の発生頻度減少、同群雌でリンパ球浸潤の発生頻度減少、腎臓では 3000ppm 群雌でリンパ球浸潤の発生頻度減少が認められた。これらは 3000ppm 群雌雄で摂餌量低下に伴う体重増加抑制がみられていることから、この体重低下に関連した変化と考えられた。

腎臓では、1000および3000ppm群雄で皮髄境界部石灰化の発生頻度が増加した。対照群との比較では52週時屠殺動物で統計学的有意であり、78週時屠殺動物においても増加傾向がみられた。しかし、104週最終屠殺時には対照群を含め全投与群で観察されなかった。この皮髄境界部石灰化の発生頻度増加は、無視し得ない変化であり、投与の影響と考えられた。発生原因は不明であった。

雌の1000ppm群の肝臓において、104週最終屠殺時に脂肪変性の頻度が対照群と比較して増加したが、全動物（全ての検査時期を合計した）において対照群との比較では統計学的に有意ではなく、用量依存性もなかったことより偶発的変化とみなした。

雌の300ppm群の腎臓では、104週最終屠殺時にリンパ球浸潤の頻度が対照群と

比較して減少したが、全動物（全ての検査時期を合計した）において対照群との比較では統計学的に有意ではなく、用量依存性もみられなかったことより偶発的変化とみなした。

その他に、精巣では1000ppm群雄で精細管萎縮の発生頻度（16/68、23.5%）が対照群（3/70、4.3%）と比較して有意な増加を示したが、用量依存性のない変化であることより偶発的変化とみなした。

さらに、多数の非腫瘍性病変が観察されたが、本系統のマウスに通常観察される所見であり、それらの発生頻度、分布および組織型のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

表 10. 投与に関連した非腫瘍性病変

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
肝臓：脂肪変性									
途中死亡動物	2	3	1	0	0	0	0	0	0
104週時屠殺動物	16	20	24	1*	19	22	30*	4**	
78週時屠殺動物	7	7	6	0*	5	4	2	2	
52週時屠殺動物	8	8	4	0*	5	2	1	0*	
全動物	33	38	35	1*	29	28	33	6**	
肝臓：リンパ球浸潤									
途中死亡動物	0	0	1	2	0	1	2	0	
104週時屠殺動物	5	6	2	2	16	18	15	7*	
78週時屠殺動物	1	1	0	0	4	1	5	0*	
52週時屠殺動物	0	0	0	0	1	0	0	0	
全動物	6	7	3	4	21	20	22	7**	
腎臓：皮髄境界部石灰化									
途中死亡動物	0	0	1	0	0	0	0	0	
104週時屠殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0	
78週時屠殺動物	3	2	5	7	0	0	0	0	
52週時屠殺動物	0	2	6**	6**	0	0	0	0	
全動物	3	4	12*	13*	0	0	0	0	
腎臓：リンパ球浸潤									
途中死亡動物	2	1	1	0	1	5	3	2	
104週時屠殺動物	25	21	29	33	33	22*	27	19**	
78週時屠殺動物	7	3	5	2	7	4	4	6	
52週時屠殺動物	3	3	1	0	1	2	4	0	
全動物	37	28	36	35	42	33	38	27**	

統計解析：Fisher's exact test、*p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

腫瘍性病変：

表9に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

肝臓； 肝細胞腫瘍の発生頻度を表11にまとめた。

肝の腫瘍性結節は、雌雄とも対照群を含めた全投与群で発現した。雄における腫瘍性結節の発生頻度は、対照群との比較において1000ppm群で統計学的に有意であったが、最高投与の3000ppm群における発現頻度には統計学的有意差はなく、用量依存性もみられなかった。また、雄の腫瘍性結節の発生頻度は対照群および投与群を含め試験施設の背景データの範囲内にあったことから、雄の1000ppm群にみられた統計学的有意差は偶発的変化と考えられた。

雌における腫瘍性結節の発生頻度は、対照群との比較では3000ppm群で統計学的に有意であり、その発生頻度は対照群が10.0%であったのに対して3000ppm群では22.5%であった。しかし、用量依存性がみられず、その発生頻度は対照群および投与群を含め試験施設の背景データの範囲内にあった。また、腫瘍性結節の発生時期をみると、ほとんどの動物において104週最終屠殺時に観察されたことから、腫瘍性結節の発生時期に早期化は認められなかった。

一方、肝細胞癌の発生頻度は雌雄とも対照群との比較で統計学的に有意差はなく、試験施設の背景データの範囲内にあり、用量依存性もなく、かつその発生時期の早期化もなかった。

なお、腫瘍発生と関連のある肝細胞変異巣等の非腫瘍性変化は雌雄とも認められなかった。

これらのことを考慮すると、雌にみられた腫瘍性結節の発現頻度増加は投与による影響ではないと判断した。

なお、無処置のB6C3F1系マウスにおける自然発生性肝細胞腺腫（腫瘍性結節と同義語）の発生は、NTP Historical Data（1999年）によれば雄29.4%（4～60%の範囲）、雌17.3%（2～50%の範囲）であり、Y. Hirouchiらの文献（1994年）によれば雄22.0～76.0%、雌8.0～32.0%の範囲であることが示されている。

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 11a. 肝細胞腫瘍

性 別	雄				雌			
	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
投与量 (ppm)	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
発癌試験群の動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍性結節								
途中死亡動物	3	2	2	0	0	0	0	2
104週時屠殺動物	16	14	24	15	5	3	13*	14*
78週時屠殺動物	2	1	4	0	2	0	0	1
52週時屠殺動物	0	0	3	1	1	0	1	1
全動物	21	17	33*	16	8	3	14	18*
	(26.3)	(21.3)	(41.3)	(20.0)	(10.0)	(3.8)	(17.5)	(22.5)
肝細胞癌								
途中死亡動物	1	5	2	1	0	0	0	0
104週時屠殺動物	5	3	3	1	0	1	4	3
78週時屠殺動物	1	0	0	0	0	0	0	0
52週時屠殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0
全動物	7	8	5	2	0	1	4	3
	(8.8)	(10.0)	(6.3)	(2.5)	(0.0)	(1.3)	(5.0)	(3.8)

統計解析：Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 11b. 腫瘍性結節の背景データ#

	雄	雌
発生頻度 (%)	70/202 (34.7%)	25/200 (12.5%)
範囲	22.0~49.0%	6.0~24.0%

#：1982~1983年に試験が終了した4試験を引用

その他に対照群との比較で統計学的に有意であったものは、雌の3000ppm群における胃の乳頭腫と下垂体腺腫の発現頻度の減少であった。認められたこれらの腫瘍の発生頻度減少は動物の栄養状態に起因するものと考えられ、3000ppm群雌で試験期間を通して認められた体重増加抑制を反映したものと考えられた。また、ハーダー腺の腺腫が、雌の300ppm群 (8/68, 11.8%) で対照群 (2/70, 3.3%) と比較して統計学的に有意であったが、背景データの範囲内 (0~12.0%) にあり、用量依存性もなかったことから偶発的変化とみなした。

その他にも種々の良性並びに悪性の腫瘍が認められたが、本系統および同週齢のマウスに認められる所見であり、また、それらの発生率や発生時期、あるいは組織型に検体投与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。

以上の結果から、マウスに24か月間混餌投与した影響として、1000ppm以上の投与群雄および3000ppm群雌で体重増加抑制、1000ppm以上の投与群では雌雄で飼料摂取量減少、雄で腎臓重量および体重比の増加、雌でALPの上昇が認められた。3000ppm群の雄で総コレステロールの低下、雌で肝臓体重比が増加した。

病理組織学的所見として、3000ppm群雌雄で肝臓の脂肪変性、同群雌で肝臓のリンパ球浸潤および腎臓のリンパ球浸潤、胃の乳頭腫ならびに下垂体腺腫の発生頻度の減少が認められた。3000ppm群雌雄では摂餌量低下に伴う体重増加抑制がみられていることから、体重増加抑制に関連した二次的変化と考えられた。

その他、1000ppmおよび3000ppm群雄で皮髄境界部石灰化の発生頻度が増加し、投与の影響と考えられたが、その発生原因は不明であった。

従って、本試験における無毒性量は300ppm（雄：47mg/kg/day、雌：58mg/kg/day）であると判断される。また、発がん性はないものと考えられる。

表 8. 認められた主な非腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
52 週 屠 殺	臓 器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	脂肪変性	8	8	4	0	5	2	1	0
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	尿細管空胞変性	7	10	10	8	0	0	0	0
		皮髓境界部石灰化	0	2	6**	6**	0	0	0	0
リンパ球浸潤		3	3	1	0	1	2	4	0	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	1	0	0	0	
78 週 屠 殺	臓 器	所見/検査動物数	10	10	9	9	10	9	9	10
	肝臓	脂肪変性	7	7	6	0*	5	4	2	2
		リンパ球浸潤	1	1	0	0	4	1	5	0
		肉芽腫性炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	尿細管空胞変性	10	10	8	9	2	0	0	0
		皮髓境界部石灰化	3	2	5	7	0	0	0	0
リンパ球浸潤		7	3	5	2	7	4	4	6	
死亡・ 切迫 屠 殺	臓 器	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
	肺	気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
		脂肪変性	2	3	1	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	0	0	1	2	0	1	2	0
		壊死	2	2	1	1	1	1	1	3
		肉芽腫性炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	7	8	8	5	6	11	6	9
		髓外造血	1	0	0	0	0	1	0	0
		うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
		尿細管空胞変性	8	6	7	4	0	0	0	0
		皮髓境界部石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	2	1	1	0	1	5	3	2
		肉芽腫性炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		慢性腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0
		梗塞	0	0	0	1	0	0	0	0
嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0		
精巣	所見/検査動物数	8	8	8	5	-	-	-	-	
	萎縮	0	0	2	1	-	-	-	-	
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	5	10	7	8	
	嚢胞	-	-	-	-	0	5	0	0	

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 8. 認められた主な非腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
104 週 最終 屠殺 動物	臓 器	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
	副腎	脂肪変性	0	0	0	0	1	1	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	43	41
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	3
	肺	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		気管支肺炎	1	0	1	0	0	0	0	0
		動脈壁石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		脂肪変性	16	20	24	1**	19	22	30*	4**
		リンパ球浸潤	5	6	2	2	16	18	15	7*
		壊死	0	0	0	0	0	1	1	0
		肉芽腫性炎	2	1	2	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		髓外造血	1	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ濾胞過形成	0	0	0	0	1	4	1	0
		うっ血	0	0	0	0	2	2	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		尿細管空胞変性	42	42	43	46	0	1	0	0
		リンパ球浸潤	25	21	29	33	33	22*	27	19**
		慢性腎盂腎炎	1	1	1	0	0	1	4	0
		梗塞	1	0	0	0	0	1	4	0
		嚢胞	0	0	0	1	1	0	0	0
		肉芽腫性炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	42	42	41	46	-	-	-	-
		精細管萎縮	3	4	14**	2	-	-	-	-
	卵巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	44	40	43	41
		嚢胞	-	-	-	-	1	2	4	1

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 8. 認められた主な非腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	臓器	所見/検査動物数	70	70	70	70	69	69	70	70
	副腎	脂肪変性	0	0	0	0	1	1	0	1
	甲状腺	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	69	70
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	3
	肺	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		気管支肺炎	1	0	1	1	0	0	0	0
		動脈壁石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	69	70	70	70	70	70	69	70
		髓外造血	2	0	0	0	0	2	0	0
		リンパ濾胞過形成	0	0	0	0	1	4	1	0
		うっ血	1	0	0	0	2	2	1	0
	肝臓	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		脂肪変性	33	38	35	1*	29	28	33	6**
		リンパ球浸潤	6	7	3	4	21	20	22	7**
		壊死	2	2	1	1	1	2	2	3
		肉芽腫性炎	2	2	2	0	0	1	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		尿細管空胞変性	67	68	68	67	2	1	0	0
		皮髄境界部石灰化	3	4	12*	13*	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	37	28	36	35	42	33	38	27**
		慢性腎盂腎炎	1	2	1	0	0	1	4	0
		梗塞	1	0	0	1	0	1	4	0
		嚢胞	0	0	0	1	1	1	0	0
		肉芽腫性炎	0	0	0	2	0	0	0	0
	精巣	所見/検査動物数	70	70	68	70	-	-	-	-
		精細管萎縮	3	4	16**	3	-	-	-	-
卵巢	所見/検査動物数	-	-	-	-	69	69	69	69	
	嚢胞	-	-	-	-	2	7	4	1	

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 9. 腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
52 週 時	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	腫瘍性結節(B)	0	0	3	1	1	0	1	1
	胃	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
78 週 時	臓器	所見/検査動物数	10	10	9	9	10	9	9	10
	肺	腺腫(B)	0	0	0	3	1	0	0	2
		腺癌(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	腫瘍性結節(B)	2	1	4	0	2	0	0	1
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	腺腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0	
死亡・ 切迫屠殺	臓器	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
	肺	腺腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	2
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	8	8	8	5	5	10	7	9
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	肝臓	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
		腫瘍性結節(B)	3	2	2	0	0	0	0	2
		肝細胞癌(M)	1	5	2	1	0	0	0	0
		血管腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	7	8	8	5	6	11	6	9
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
		乳頭腫(B)	1	1	1	1	1	1	1	0
	小腸	所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	7	8	7	4	6	9	6	9
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚/皮下	所見/検査動物数	8	7	7	5	6	11	5	9
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	2	0	1
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	5	10	7	8	
	腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	顆粒膜細胞癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし、統計解析 : Fisher's exact test で有意差なし (申請者が実施)

表 9. 腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
死亡・ 切迫屠殺	臓器	所見/検査動物数	-	-	-	-	2	8	5	6
	乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
		所見/検査動物数	8	8	8	5	6	11	7	9
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	1	2	0	0
		所見/検査動物数	2	0	2	3	4	5	3	6
	原発部位 不明	悪性リンパ腫(M)	1	0	2	3	4	3	2	5
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	1
		中皮腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
血管肉腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	
104 週時 最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
	肺	腺腫(B)	9	9	7	9	4	1	3	4
		腺癌(M)	1	2	3	0	0	0	0	1
	腎臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		腫瘍性結節(B)	16	14	24	15	5	3	13*	14*
		肝細胞癌(M)	5	3	3	1	0	1	4	3
		血管腫(B)	2	0	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		血管腫(B)	1	2	1	0	0	0	0	1
	膵臓	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胃	島細胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
	小腸	乳頭腫(B)	3	1	3	2	8	7	4	1*
		所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
	大腸	平滑筋腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
	リンパ節	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		所見/検査動物数	41	42	43	46	44	40	44	41
		血管腫(B)	2	1	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし、統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05. (申請者が実施)

表 9. 腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
104 週 時 最 終 屠 殺	臓 器	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
	唾液腺	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーパー腺	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	41
		腺腫(B)	2	5	3	7	2	6	1	6
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	43	41
		腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	4
	皮膚/皮下	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	40	44	40
		線維肉腫(M)	1	0	1	0	2	1	0	0
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣上体	所見/検査動物数	0	0	1	0	-	-	-	-
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-	44	40	43	41
		血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	44	40	44	41
		ポリープ(B)	-	-	-	-	2	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	1
		腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	-	-	-	-	12	13	18	19
		腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	1
		腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	42	42	43	46	44	39	43	37
		腺腫(B)	0	0	0	0	13	9	8	3*
	原発部位 不明	所見/検査動物数	2	2	4	1	2	5	2	2
		悪性リンパ腫(M)	2	2	2	1	1	4	2	2
脂肪腫(B)		0	0	0	0	1	1	0	1	
線維肉腫(M)		0	0	2	0	0	0	0	0	
中皮腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし、統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05. (申請者が実施)

表 9. 腫瘍性病変 (4)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000
全 動 物	臓 器	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
	肺	腺腫(B)	10	10	8	12	5	1	3	8
		腺癌(M)	2	2	3	0	0	0	1	1
	腎臓	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	70	70	70	70	69	69	70	70
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		腫瘍性結節(B)	21	17	33*	16	8	3	14	18*
		肝細胞癌(M)	7	8	5	2	0	1	4	3
		血管腫(B)	4	1	1	0	0	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	1
	脾臓	所見/検査動物数	69	70	70	70	70	70	69	70
		血管腫(B)	1	2	1	0	0	0	1	1
	膵臓	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		乳頭腫(B)	4	2	4	3	10	8	5	1**
		所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
	小腸	平滑筋腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	大腸	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ節	所見/検査動物数	69	70	70	69	70	70	70	70
		血管腫(B)	2	1	0	0	0	1	0	0
唾液腺	所見/検査動物数	70	69	69	70	70	69	70	70	
	線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
ハーダー腺	所見/検査動物数	69	70	69	69	70	68	69	70	
	腺腫(B)	3	5	3	8	2	8*	1	6	
	腺癌(M)	0	0	0	2	0	0	0	0	
甲状腺	所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	69	70	
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	4	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

- : 対象臓器なし、統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 9. 腫瘍性病変 (5)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
全動物	臓器	所見/検査動物数	70	69	69	70	70	70	68	69	
	皮膚/皮下	線維腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		線維肉腫(M)	1	0	1	0	3	3	0	1	
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		所見/検査動物数	0	0	1	0	-	-	-	-	
		精巣上体	線維肉腫(M)	0	0	1	0	-	-	-	-
		所見/検査動物数	-	-	-	-	69	69	69	69	
		卵巣	血管腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
			腺腫(B)	-	-	-	-	0	0	1	0
			腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
			顆粒膜細胞癌(M)	-	-	-	-	0	0	0	1
			所見/検査動物数	-	-	-	-	70	69	70	70
		子宮	ポリープ(B)	-	-	-	-	2	0	0	0
			平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0	1	0	1
			腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	0
			所見/検査動物数	-	-	-	-	14	21	23	25
		乳腺	腺腫(B)	-	-	-	-	1	0	0	1
			腺癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	1
			所見/検査動物数	70	70	70	70	70	69	69	66
		下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	14	11	8	3**
			所見/検査動物数	4	2	6	4	6	10	5	8
		原発部位不明	悪性リンパ腫(M)	3	2	4	4	5	7	4	7
			線維肉腫(M)	1	0	2	0	0	0	1	1
			脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	1
			中皮腫(M)	0	0	0	0	0	2	0	0
		血管肉腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
合計	検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	
	腫瘍数	良性	47	39	51	39	49	36	36	41	
		悪性	15	13	19	9	11	18	11	16	
	腫瘍総数		62	52	70	48	60	54	47	60	
	担腫瘍動物数	良性	32	35	38	31	36	30	29	37	
		悪性	14	12	17	7	8	18	11	14	
担腫瘍動物数		39	42	46	35	40	39	36	43		

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

-：対象臓器なし、統計解析：Fisher's exact test. **p<0.01. (申請者が実施)

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。

(参考資料) マウスを用いた2年間発がん性試験

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、CD-1 マウスに24か月間混餌投与した影響として、3000ppm群雌雄で体重増加抑制が認められた。非腫瘍性および腫瘍性病変に投与の影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は1000ppmであった。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。

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。

(8) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

①ラットを用いた3世代繁殖試験

(資料 No.T-23)

試験機関 : Ind. Bio-TEST Lab (米国)¹⁾
Experimental Pathology Lab(米国)²⁾
愛媛大学医学部³⁾
報告書作成年 : 1982年

¹⁾試験開始時～1978年4月18日 ((F2親動物が約6～8週齢時)

²⁾1978年4月18日～動物実験終了 (解剖および臓器重量測定終了まで)

³⁾病理組織学的検査

検体の純度 :

試験動物 : SD系 (Charles River CD) ラット、開始時24日齢、1群雄8匹、雌16匹
開始時体重 ; 雄42～54g、雌40～54g

投与期間 : F0世代 ; 1977年3月18日～11月10日 ; 交配前期間 (24～104日齢)、交配期間
(最長30日間) および妊娠～哺育期間 (2産児の離乳後まで)
F1およびF2世代 ; 1977年8月29日～1978年4月13日および1978年2月21日～10月27日 ;
交配前期間 (21～100日齢)、交配期間 (最長30日間) および妊娠～哺育期間
(2産児の離乳後まで)
第1産児(a) ; 離乳後に屠殺
第2産児(b) ; 次世代に選抜しなかった児およびF3b児は屠殺

試験方法 : 検体を基礎飼料に混和し、0、30、300および1000ppmの濃度で離乳時から屠殺時まで自由摂取させた。対照群には基礎飼料のみを同様に投与した。

方法および試験項目 : 概要を図1にまとめた。

一般状態および死亡 ; 各世代の親および児動物を毎日観察した。さらに、F2親動物については触診を隔週に実施した。

体重 ; 各世代の親動物は離乳時から11週間経過後まで週1回測定した。児については離乳時の体重を記録した。

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

検体摂取量；F0世代の投与開始後7および8週に、それぞれ3日間にわたり各群雄5匹および雌10匹の飼料摂取量を測定し、検体摂取量を算出した。

交配および妊娠の確認；交配は同一群の雄および雌を1：2で同居させて行った。膣栓の有無で交尾を確認し、胎盤徴候（膣からの微出血）または触診による胎児の存在によって妊娠を確認した。第1産児と第2産児の間に10日間の休養期間を設けた。

繁殖性に関する指標；親動物では、妊娠期間および哺育行動の観察を行い、交配、妊娠および出産時の観察に基づき、以下の指標を算出した。

交尾率 = 交尾回数^{*} / 妊娠に至るまでに必要とした発情回数 × 100

妊娠率 = 妊娠動物数 / 交尾回数 × 100

雄の授精率 = 妊娠能力のあった雄動物数 / 雌との交配に用いた雄動物総数 × 100

雌の受胎率 = 妊娠動物数 / 交配動物数 × 100

^{*}交尾回数は1発情につき1回、発情周期は5日間とした。

児動物では、離乳時に外表異常の有無を調べ、その後の観察に基づき以下の指標を算出した。

出生時生存率 = 出生時生存児数 / 総産児数 × 100

1日後の生存率 = 生後1日目の生存児数 / 出生時生存児数 × 100

4日後の生存率 = 生後4日目の生存児数 / 出生時生存児数 × 100

12日後の生存率 = 生後12日目の生存児数 / 生後4日目の間引後の動物数 × 100

21日後の生存率 = 生後21日目の生存児数 / 生後4日目の間引後の動物数 × 100

臓器重量；親動物について、第2産児の離乳後に各群の生存動物のうち雄全例および雌8例を屠殺し、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、精巣、卵巣

肉眼的病理検査；親動物については、途中死亡動物および臓器重量を測定した上記の動物を対象として詳細な肉眼的病理検査を実施した。

児動物については、F3b離乳児の各群雌雄各10匹を対象として詳細な肉眼的病理検査を行った。

病理組織学的検査；親および児動物ともに肉眼的病理検査に供した全例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（大脳、小脳）、末梢神経、視神経、気管、肺、心臓、大動脈、リンパ節（顎下、腸間膜）、脾臓、骨髄、顎下腺、食道、胃（前胃、腺胃、幽門）、小腸（十二指腸、

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。

空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸)、肝臓、膵臓、腎、膀胱、精巣、精嚢、前立腺、
卵巣、子宮、乳腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、皮膚、眼球、骨(胸骨、大腿
骨)、骨格筋、肉眼的異常部位

結 果：概要を表1および2に示した。

一般状態および死亡；親および児動物ともに、検体投与に関連する死亡および一般状態の変化は
なかった。

各世代(F2雌を除く)で対照群を含む各群で1~4例の死亡がみられ、死因は不明であ
ったが、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。

体重変化；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。

検体摂取量；下表に示した。

検体摂取量						
性 別	雄			雌		
投与群	30	300	1000	30	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	2.1	22	70	2.4	26	85

繁殖性への影響；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。

臓器重量；検体投与に関連する変化はみられなかった。

F2世代の30ppm投与群雌で脾臓の絶対重量が有意に増加したが、F0およびF1世代では
同様の変化がなく、用量相関性もないことから、検体投与とは無関係とみなした。

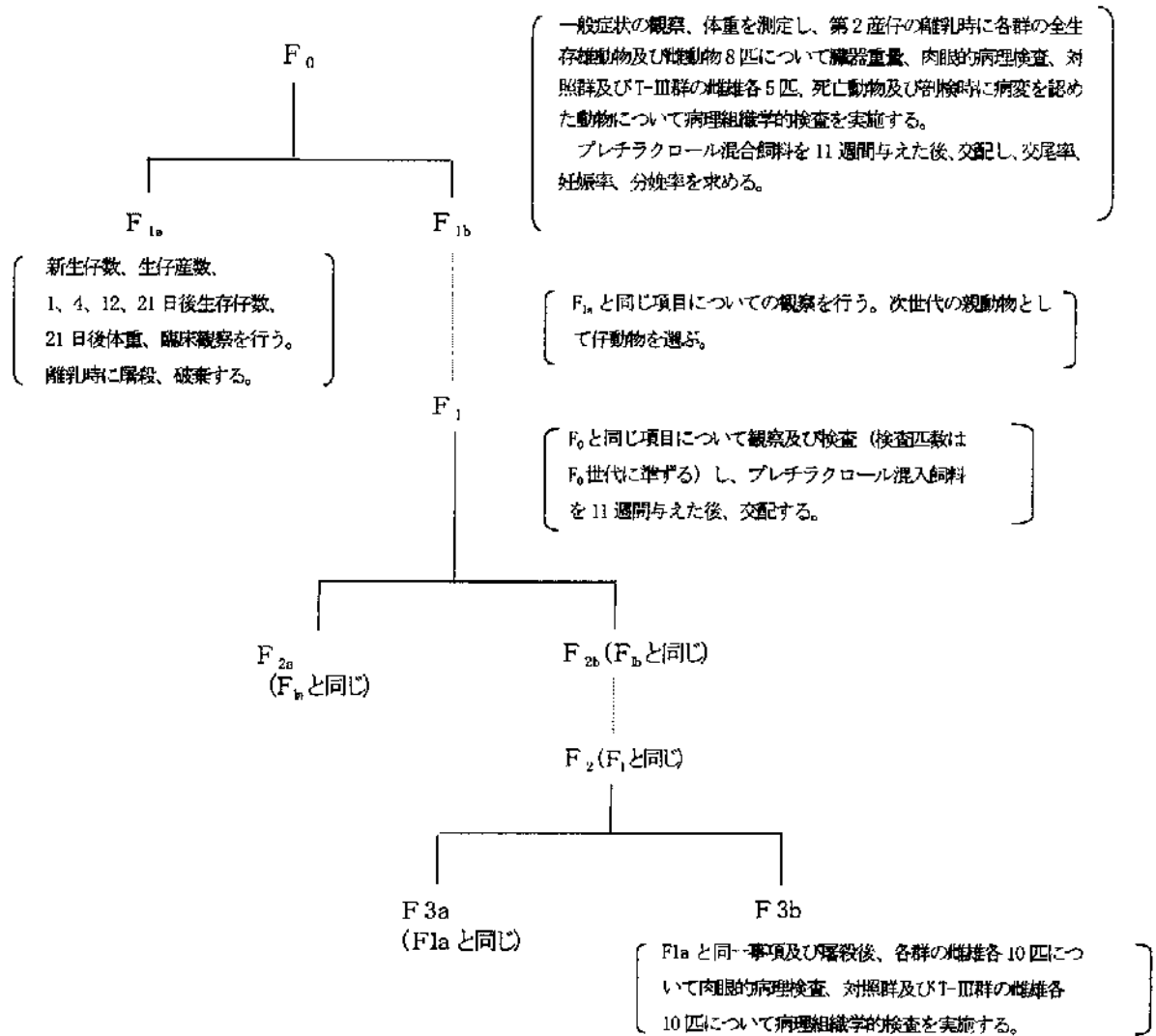
肉眼的病理検査；親および児動物ともに、検体投与に関連する変化はみられなかった。

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。

以上より、本剤をラットに3世代にわたって混餌投与した場合、親および児動物ともにいずれの世代で
も検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は1000ppm(雄70mg/kg/day、雌85mg/kg/day)と判断される。ま
た、最高用量の1000ppmでも繁殖性への影響は認められなかった。

図1. 試験方法の概要



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

世代		親：F0、児：F1a及びF1b				親：F1、児：F2a及びF2b				親：F2、児：F3a及びF3b			
投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000	0	30	300	1000
開始時動物数	雄	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	雌	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
死亡数 ¹⁾	雄	2	3	1	1	4	4	1	0	1	0	2	0
	雌	0	1	2 ²⁾	1	1	2	2	0	0	0	0	0
一般状態	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	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	異常なし	異常なし	異常なし
体重増加量 ^{1), 3)} (0~11週の累積)	雄	100	94	105	96	100	93	89	99	100	97	96	105
	雌	100	104	100	95	100	100	99	100	100	106	109	110
妊娠期間 ¹⁾ (a)	妊娠動物数	16	14	16	14	16	15	15	14	14	10	12	13
	20日	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0
	21日	6	5	1	5	4	8	5	5	2	0	2	1
	22日	8	8	14	7	8	4	6	6	6	7	8	10
	23日	1	0	1	2	1	2	4	3	3	2	2	2
	24日	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	25日	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
妊娠期間 ¹⁾ (b)	妊娠動物数	15	15	16	15	12	13	15	12	13	11	11	12
	20日	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	21日	3	2	5	6	5	4	4	2	2	0	0	2
	22日	10	11	9	9	7	8	10	8	8	9	9	8
	23日	1	2	2	0	0	0	0	2	2	2	1	2
	24日	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25日	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
交尾率 (%) ²⁾	a	56.3	51.7	58.6	65.4	59.3	41.7	42.9	45.7	48.5	31.6	68.2	77.8
	b	84.2	63.0	62.1	72.0	29.5	71.4	45.5	50.0	92.9	50.0	100.0	76.5
妊娠率 (%) ²⁾	a	88.9	100.0	94.1	94.1	100.0	100.0	83.3	87.5	87.5	83.3	80.0	92.9
	b	100.0	88.2	88.9	83.3	92.3	93.3	100.0	68.4	100.0	73.3	100.0	92.3
雄の授精率 (%) ²⁾	a	87.5	100.0	100.0	100.0	85.7	87.5	62.5	62.5	87.5	50.0	100.0	100.0
	b	85.7	85.7	100.0	100.0	85.7	83.3	66.7	87.5	100.0	62.5	100.0	83.3
雌の受精率 (%) ²⁾	a	100.0	93.8	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	93.8	93.8	81.3	100.0	100.0
	b	100.0	100.0	100.0	93.8	80	100.0	100.0	86.7	100.0	100.0	100.0	100.0
出産率 (%) ²⁾	a	100.0	93.3	100.0	87.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	93.8
	b	93.8	100.0	100.0	100.0	100.0	92.9	100.0	92.3	100.0	100.0	100.0	100.0
臓器重量 ¹⁾ (脾臓の絶対重量)	雄	100	87	93	88	100	96	88	92	100	113	108	109
	雌	100	109	98	98	100	91	94	88	100	1125	111	123
肉眼的 病理検査 ²⁾	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	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	異常なし	異常なし	異常なし
病理組織学的 検査 ²⁾	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	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	異常なし	異常なし	異常なし

¹⁾ 偶発死亡。その後代替動物を補充。

²⁾ 一元配置分散分析 (p<0.05)

³⁾ カイ二乗検定

⁴⁾ 0~11週の総体重増加量を、対照群を100とした時の変動率 (%) を示す。

表2. 児動物の所見

世代		親：F0、児：F1a及びF1b				親：F1、児：F2a及びF2b				親：F2、児：F3a及びF3b					
投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000	0	30	300	1000		
腹数	a	16	14	16	14	16	15	15	15	15	13	16	15		
	b	15	15	16	15	12	13	15	12	15	13	16	16		
総産児数 ¹⁾	a	11.9	11.4	11.8	13.0	10.3	9.5	11.3	9.7	9.3	11.9	↑12.9	12.5		
	b	11.5	11.8	11.0	12.0	12.8	10.7	12.1	12.4	11.9	11.4	14.1	13.1		
死産児数 ¹⁾	a	0.1	0.2	0.3	0.3	0.2	0.3	0.7	0.1	0.1	0	0.2	0.1		
	b	0.6	0.1	0.2	0.4	0.3	0.2	0.3	0.1	0.1	0.2	0.1	0		
共食い児数 ¹⁾	a	0	0	0.3	0	0.1	0	0.3	0.1	0.1	0	0.1	0		
	b	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0.1	0	0.1	0.5		
生産児数 ¹⁾	a	11.9	11.1	11.2	12.7	9.9	9.2	10.4	9.4	9.1	11.9	↑12.6	12.3		
	b	10.9	11.7	10.6	11.6	12.6	10.5	11.8	12.3	11.8	11.2	13.9	12.6		
2) 生存率 (%)	生後0日	a	99.5	98.1	94.7	97.8	97.0	97.2	91.8	97.2	97.8	100.0	98.1	98.9	
		b	94.8	99.4	96.6	96.7	98.1	98.6	97.3	99.3	98.9	98.6	98.2	96.2	
	生後1日	a	99.1	98.9	99.5	99.2	99.4	92.7	98.1	93.3	91.6	100.0	94.2	99.5	
		b	92.3	100.0	98.0	99.4	96.1	97.9	97.8	97.4	90.9	98.7	97.6	98.2	
	生後4日 (間引前)	a	91.9	98.9	99.0	98.7	82.0	81.7	73.2	81.1	78.4	↑100.0	88.0	↑96.4	
		b	82.4	↑99.4	96.3	↑99.4	80.	92.5	↑91.5	80.1	82.8	93.9	94.5	95.2	
	生後12日	a	85.8	99.3	98.8	92.9	58.2	74.5	67.2	62.6	65.4	95.8	↑95.6	94.0	
		b	85.2	92.7	99.2	↑100.0	69.7	↑↑96.1	↑88.7	77.8	84.0	89.0	93.1	93.3	
	生後21日	a	85.2	99.3	97.5	91.4	34.4	63.3	63.2	61.1	57.7	↑95.1	↑87.5	82.7	
		b	84.5	84.7	91.2	98.7	63.0	↑↑89.1	79.3	67.7	76.0	72.7	87.4	91.3	
	1) 同腹児数	哺育1日	a	11.8	11.0	11.1	12.6	9.9	9.3	10.3	9.3	8.9	11.9	11.9	12.3
			b	10.1	11.7	10.4	11.5	12.1	10.4	11.5	12.0	11.3	11.1	13.6	12.4
哺育4日 (間引前)		a	10.9	11.0	11.1	12.5	8.0	8.1	7.6	8.0	8.2	11.9	11.1	11.9	
		b	9.6	11.7	10.3	11.5	9.8	9.9	10.8	9.7	10.4	10.5	13.1	12.0	
哺育4日 (間引後)		a	8.8	9.5	9.0	9.7	7.3	7.9	7.7	7.3	7.0	↑9.8	9.0	↑9.9	
		b	7.8	9.3	8.7	9.9	8.8	8.8	8.8	8.3	8.7	9.2	9.8	9.4	
哺育12日		a	7.9	9.4	8.9	9.0	4.9	6.9	5.7	5.3	5.7	↑↑9.4	8.6	↑↑9.3	
		b	7.7	8.9	8.6	9.9	6.4	8.5	8.2	7.6	8.4	8.4	9.1	8.8	
哺育21日		a	7.9	9.4	8.8	8.6	2.9	6.0	5.3	5.1	5.1	↑9.3	7.8	8.1	
		b	7.6	8.1	7.9	9.7	5.9	7.8	7.9	6.7	7.6	7.0	8.5	8.6	
一般状態	a	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	異常なし	異常なし	異常なし		
	b	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	異常なし	異常なし	異常なし		
離乳時体重 ^{1), 3)} (a)	雄	100	100	100	94	100	97	95	95	100	118	109	118		
	雌	100	98	98	94	100	109	106	109	100	122	119	122		
離乳時体重 ¹⁾ (b)	雄	100	107	102	98	100	97	97	89	100	97	106	100		
	雌	100	93	105	95	100	103	106	97	100	108	108	103		
肉眼的病理検査 ²⁾ (b)	雄	/	/	/	/	/	/	/	/	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		
病理組織学的検査 ²⁾ (b)	雄	/	/	/	/	/	/	/	/	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		

¹⁾ 一元配置分散分析 (↑p<0.05, ↑↑p<0.01)

²⁾ カイ二乗検定 (↑p<0.05, ↑↑p<0.01)

³⁾ 対照群を100とした時の変動率 (%) を示す。

②ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料 No.T-24)

試験機関 : Huntingdon Research Centre
(英国) [GLP対応]
報告書作成年 : 1985年

検体の純度 :

試験動物 : SD系 (Cri:COBS CD (SD) BR) ラット、開始時6週齢、
F0世代 ; 1群雌雄各28匹、F1世代 ; 1群雌雄各24匹、F2世代 ; 1群雌雄各20匹

試験期間 : 1982年8月～1983年8月
投与期間 ; 各世代とも交配前期間から第2産児の離乳時まで。
F2a児動物は離乳後に屠殺。F2b児動物は選抜後9週間投与。

試験方法 : 検体を基礎飼料に混和し、0、300、1000および3000ppmの濃度で自由摂取させた。対照群には基礎飼料のみを同様に投与した。

方法及び試験項目 : 概要を図1にまとめた。

一般状態および死亡 ; 各世代の親および児動物を毎日観察した。

体重 ; 各世代用に選抜後、試験を通じて週1回測定した。

飼料摂取量 ; F0およびF1世代の交配前期間中、並びにF2世代の育成期間中、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世代の投与開始後3週間および交配前2週間、F1世代の離乳後および交配前の各2週間、並びにF2世代の育成期間の開始後および終了前各2週間に、毎日測定した。

交配および妊娠の確認 ; 交配は同一群の雄および雌を1 : 1で同居させて行った。膣塗

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。

抹標本を作製し、精子の存在が確認された日または陰栓が観察された日を妊娠0日と起算した。

繁殖性に関する指標；親動物では、交尾行動、妊娠期間および哺育行動の観察を行い、妊娠率を以下の式で算出した。

$$\text{妊娠率} = \text{妊娠動物数} / \text{交配した雌動物数} \times 100$$

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。

児動物の成長；F2b児を対象として、以下の観察を行った。

平面立ち直り反応、耳介の開展、上顎切歯萌出、驚き反応、眼瞼開裂、空中立ち直り反応、瞳孔反射

臓器重量；親および児動物について、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、副腎、脾臓、心臓、大動脈、肺、脳、精巣および精巣上体、前立腺および精囊(親動物のみ)、卵巣

肉眼的病理検査；親および児動物について、全例を対象として詳細な肉眼的病理検査を実施した。

病理組織学的検査；親および児動物について、以下の臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。

脳、肺、心臓、大動脈、リンパ節(頸部、腸間膜)、脾臓、胃、回腸、結腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、陰、乳腺、下垂体、胸腺、甲状腺、副腎、皮膚、眼、骨(大腿骨)、骨髄(胸骨)、肉眼的異常部位

結果；概要を表1および2に示した。

一般状態及び死亡；親および児動物ともに、検体投与に関連する死亡および一般状態の変化はなかった。

1000ppm投与群の雄1例および雌2例が死亡した。死因は不明であったが、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。

体重変化；検体投与に関連する変化として、3000ppm投与群の雌雄の親および児動物で有意な体重増加抑制が認められた。

1000ppm以下の投与群では変化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。

飼料摂取量；検体投与に関連する変化として、3000ppm投与群の雌雄で飼料摂取量の低下傾向がみられた。

1000ppm以下の投与群では変化は認められなかった。

飼料要求率には検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；検体摂取量を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		300	1000	3000	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	F ₀ (6~14週齢)	20.69	69.64	206.31	26.42	86.63	266.59
	F ₁ (5~15週齢)	25.37	83.29	262.13	28.97	94.02	300.86
	F ₂ (5~13週齢)	26.54	85.86	271.63	28.67	94.55	294.89

摂水量；3000ppm投与群の雌雄で摂水量の低下傾向がみられた。

1000ppm以下の投与群では変化は認められなかった。

繁殖性への影響；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。

児動物の成長への影響；検体投与に関連する変化はみられなかった。

臓器重量¹⁾；親動物では、検体投与に関連する変化として、全ての検体投与群雌雄の各世代で肝臓重量の増加がみられ、増加の程度にはおおむね用量依存性が認められた。3000ppm投与群の雄のF₂世代および雌のF₁世代で腎臓重量の有意な増加が認められた。

児動物では、検体投与に関連する変化として、全ての検体投与群で肝臓の重量増加がみられ、増加の程度にはおおむね用量依存性が認められた。

3000ppm投与群で脾臓重量の低下がみられた。

それ以外の変化として、親動物では300および1000ppm投与群の雌のF₁世代で腎臓重量の有意な増加がみられたが、用量相関性はなく、検体投与の影響とはみなさなかつた。F₂世代では、全ての検体投与群の雄で心臓重量の増加、雌で肺重量の増加がみられたが、用量相関性はなく、検体投与の影響とはみなさなかつた。

児動物では3000ppm投与群で脳および胸腺の重量低下、並びに副腎の重量増加もみられたが、各世代間で一貫性がなく、検体投与の影響とはみなさなかつた。

1)：最終体重で補正した値

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

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。

以上より、本剤をラットに2世代にわたって混餌投与した場合、3000ppm投与群の親動物で体重増加抑制、飼料摂取量および摂水量の低下傾向、肝臓および腎臓重量の増加がみられ、児動物で体重増加抑制、並びに肝臓重量増加および脾臓重量低下がみられた。1000および300ppm投与群では親および児動物に肝臓重量の増加が認められた。

したがって、本試験における最低用量300ppm（親：雄20.69mg/kg/day、雌26.42mg/kg/day、児：雄25.37mg/kg/day、雌28.67mg/kg/day）は、親および児動物に対する最小影響量とみなされた。また、最高用量の3000ppmでも繁殖性への影響は認められなかった。

注) 臓器重量は最終体重で補正した値

図1. 試験方法の概要

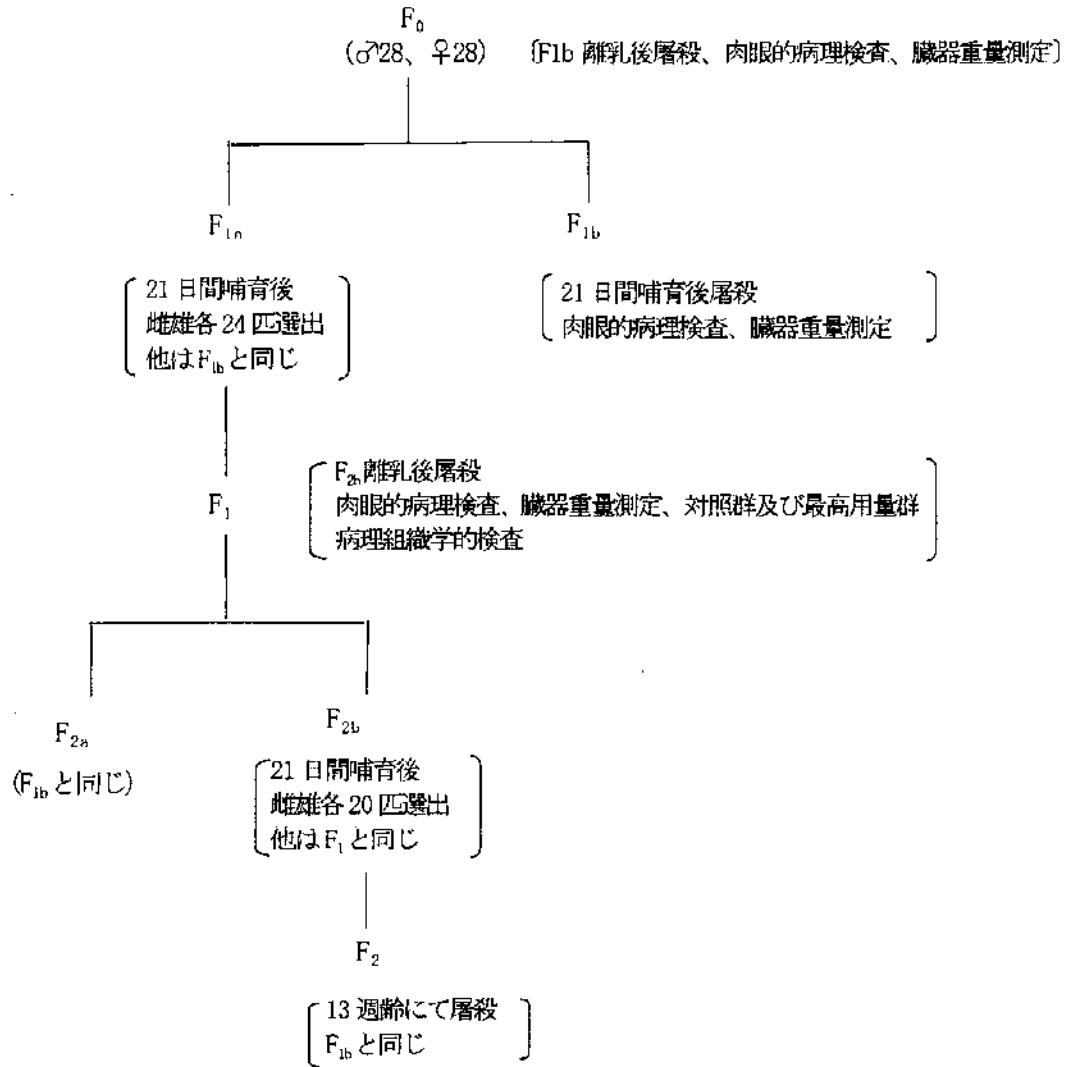


表1. 親動物の所見

世代	F0				F1				F2					
	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000		
動物数	雄	28	28	28	28	24	24	24	24	20	20	20	20	
	雌	28	28	28	28	24	24	24	24	20	20	20	20	
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	異常なし	異常なし	異常なし	
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
累積飼料摂取量 ^{1), 2)}	雄	100	97	97	↓↓92	100	99	95	89↓↓	100	101	99	97	
	雌	100	102	101	100	100	103	99	97	100	99	94	96	
摂水量 ²⁾ (測定期間中の累積値)	雄	100	99	97	98	100	94	93	87	100	103	97	97	
	雌	100	94	96	95	100	98	93	84	100	93	95	91	
累積体重増加量 ^{1), 2)}	全期間	雄	100	96	94	↓↓81	100	95	95	↓↓85	100	98	100	↓95
		雌	100	103	102	↓93	100	94	94	↓↓90	100	103	95	97
	妊娠期間	1回目	100	114	111	98	100	96	100	98	/	/	/	/
		2回目	100	117	103	92	100	99	105	94	/	/	/	/
	哺育期間	1回目	100	101	126	119	100	111	107	116	/	/	/	/
		2回目	100	103	118	120	100	109	104	117	/	/	/	/
肉眼的病理検査	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	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	異常なし	異常なし	異常なし	
臓器重量 ^{1), 2), 3)}	肝臓	雄	100	98	102	↑↑110	100	90	99	106	100	101	104	↑↑110
		雌	100	96	96	95	100	↑105	↑↑107	↑↑110	100	96	101	↑↑111
	腎臓	雄	100	102	103	106	100	102	101	105	100	105	104	↑↑110
		雌	100	101	101	101	100	↑106	↑↑104	↑↑107	100	100	99	105
	心臓	雄	100	101	100	101	100	101	102	104	100	↑105	↑106	↑104
		雌	100	100	99	102	100	103	103	103	100	100	108	104
	肺	雄	100	98	99	99	100	98	101	100	100	101	95	98
		雌	100	104	100	100	100	100	103	95	100	↑107	↑109	↑105
病理組織学的検査	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	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	異常なし	異常なし	異常なし	
妊娠率(%)	1回目	82.1	100.0	92.9	92.9	87.5	91.7	91.7	95.8	/	/	/	/	
	2回目	75.0	96.4	92.9	96.4	87.5	100.0	100.0	91.7	/	/	/	/	
50%交尾所要期間(日)	1回目	2.0	3.0	3.0	2.5	3.0	3.0	2.0	3.0	/	/	/	/	
	2回目	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	/	/	/	/	
妊娠期間(日)	1回目	21.6	21.9	21.8	21.9	21.8	21.9	21.9	22.0	/	/	/	/	
	2回目	22.0	21.9	21.9	22.0	21.6	21.9	21.9	21.7	/	/	/	/	

1) Williams の検定 (↑ $p < 0.05$, ↑↑ $p < 0.01$)
 2) 対照群を 100 とした時の変動率 (%) を示す。
 3) 最終体重で補正した値。

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

表2-1. 児動物の所見

世代		Fla				Flb				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
出産児数		280	360	320	293	270	360	321	315	
死産児数		4	4	4	6	3	8	8	5	
同腹生存児数	0日	12.7	13.3	12.8	12.2	12.9	13.3	12.8	11.7	
	4日	12.4	13.1	12.4	10.9	12.5	13.1	12.4	11.4	
	8日	12.4	12.9	10.8	10.8	12.5	12.9	12.1	11.3	
	12日	12.4	12.9	12.0	10.8	12.5	12.9	12.1	11.2	
	21日	12.3	12.9	11.8	10.8	12.4	12.9	12.0	11.1	
累積死亡率 (%)	0日	1.4	1.0	1.3	2.6	1.1	1.9	2.3	1.4	
	4日	3.5	2.7	4.4	12.8	3.6	3.3	5.2	3.7	
	8日	3.9	3.8	5.9	13.5	3.9	4.8	7.0	4.7	
	12日	3.9	4.0	6.8	13.8	3.9	5.3	7.0	5.3	
	21日	4.5	4.2	8.5	13.8	4.3	5.3	7.8	6.4	
同腹児重量 ¹⁾ (g)	0日	69.4	75.8	72.4	67.8	74.9	77.3	73.6	70.4	
	4日	106.1	115.3	100.6	90.6	117.9	118.1	109.8	108.0	
	8日	175.8	184.5	166.7	↓↓142.3	194.7	195.0	180.1	↓172.0	
	12日	262.8	275.8	255.0	↓↓214.1	292.9	292.5	268.5	↓↓248.4	
	21日	492.3	498.3	458.1	↓↓↓367.8	541.0	528.6	483.6	↓↓↓412.8	
平均体重 (g)	0日	5.5	5.8	5.7	5.6	5.8	5.8	5.8	6.1	
	4日	8.7	9.0	8.2	8.4	9.4	9.1	9.1	9.6	
	8日	14.5	14.6	13.8	13.3	15.7	15.2	15.1	15.5	
	12日	21.6	21.9	21.3	20.1	23.6	22.9	22.6	22.5	
	21日	40.8	39.8	39.4	↓↓34.8	43.7	41.5	41.3	↓↓↓37.8	
性比(雄%)	0日	47.9	47.9	46.2	47.5	50.6	54.8	50.5	42.5	
	21日	48.1	48.9	46.3	46.7	52.3	55.7	49.9	42.4	
外表異常		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	
肉眼的病理検査	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	
	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	
臓器重量 ^{2), 3), 4)}	脳	雄	100	99	100	↓↓97	100	101	100	95
		雌	100	99	98	98	100	101	100	98
	肝臓	雄	100	104	105	↑107	100	102	105	↑↑110
		雌	100	100	104	103	100	↑↑106	↑↑107	↑↑113
	脾臓	雄	100	98	100	↓↓85	100	101	101	↓88
		雌	100	97	103	↓↓84	100	97	92	↓↓82
	胸腺	雄	100	102	98	↓85	100	102	94	90
		雌	100	102	108	98	100	103	93	↓91

¹⁾Kruskal-Wallis の検定 (↓↓p<0.05, ↑↑↓p<0.01, ↑↑↑↓p<0.001)

²⁾Williams の検定 (↑↓p<0.05, ↑↑↓p<0.01)

³⁾対照群を 100 とした時の変動率 (%) を示す。

⁴⁾最終体重で補正した値。

表 2-2. 児動物の所見 (続き)

世 代		F2a				F2b				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
出産児数		251	256	259	275	265	308	291	258	
死産児数		0	4	2	6	2	3	1	3	
同腹児数	0日	12.0	11.6	11.8	12.0	12.6	12.8	12.7	11.7	
	4日	11.8	11.4	11.7	11.6	12.4	12.5	12.5	11.5	
	8日	11.7	11.4	11.6	11.5	12.2	12.3	12.4	11.5	
	12日	11.7	11.4	11.5	11.5	12.0	12.1	12.4	11.4	
	21日	11.7	11.4	11.5	11.5	12.0	12.1	12.3	11.4	
累積死亡率(%)	0日	0.0	1.2	0.6	2.0	0.8	1.3	0.4	1.2	
	4日	1.5	2.9	1.5	5.1	2.6	3.2	1.5	2.6	
	8日	1.9	2.9	1.8	5.4	4.1	5.1	2.1	3.3	
	12日	1.9	3.3	2.4	5.4	5.2	5.9	2.1	3.7	
	21日	1.9	3.3	3.1	5.4	5.2	5.9	2.7	4.1	
同腹児重量 ¹⁾ (g)	0日	69.3	69.5	69.2	69.9	73.9	75.0	76.5	70.7	
	4日	108.0	106.7	111.9	106.7	116.5	114.7	120.8	108.3	
	8日	180.7	178.8	182.3	170.0	188.6	182.4	191.1	170.3	
	12日	262.0	263.4	262.5	↓↓238.7	279.8	271.3	279.6	↓↓243.7	
	21日	500.2	493.0	474.7	↓↓↓401.4	529.9	504.6	510.6	↓↓↓408.4	
平均体重 ¹⁾ (g)	0日	5.9	6.1	6.0	5.8	5.9	5.9	6.1	6.1	
	4日	9.4	9.7	9.9	9.2	9.5	9.3	9.7	9.5	
	8日	15.8	16.2	16.1	14.8	15.6	15.2	15.5	15.0	
	12日	22.9	23.9	23.4	↓20.9	23.4	22.9	22.6	↓21.6	
	21日	43.5	44.9	42.7	↓↓↓35.2	44.4	42.5	41.7	↓↓↓36.5	
性比(雄%)	0日	43.2	50.7	53.0	48.8	44.9	46.4	49.1	49.8	
	21日	43.2	51.2	52.4	48.7	44.9	46.7	48.6	49.3	
外表異常		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	
発育 状態 (出生 後日 数)	平面立ち直り反応	/				22.8	22.7	22.9	22.8	
	耳介の開展					24.7	24.8	24.6	24.8	
	上顎切歯萌出					29.4	29.4	29.4	29.1	
	驚き反応					34.0	34.2	34.0	34.2	
	眼瞼開裂					36.0	36.0	36.2	36.2	
	空中立ち直り反応					36.9	37.0	36.9	37.2	
	瞳孔反射					100.0	100.0	100.0	100.0	
肉眼的病理検査	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	
	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	
臓 器 重 量 ^{2), 3)}	肝臓	雄	100	104	103	104	100	↑↑107	↑↑108	↑↑119
		雌	100	100	99	104	100	↑106	↑107	↑↑113
	脾臓	雄	100	100	97	↓89	100	102	107	↓↓87
		雌	100	105	100	↓↓82	100	107	111	95
	副腎	雄	100	105	105	95	100	111	111	↑111
		雌	100	100	95	90	100	106	111	111
病理組織学的検査	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	
	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	

¹⁾ Kruskal-Wallis の検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓p<0.01、↑↑↑↓p<0.001)

²⁾ Williams の検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓p<0.01)

³⁾ 対照群を 100 とした時の変動率 (%) を示す。

2) 催奇形性

①ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-25)

試験機関 : 臨床医科学研究所

報告書作成年 : 1980年

検体の純度 :

試験動物 : SD系 (JCL-SD) 雌ラット、開始時10週齢、1群20匹

投与期間 : 妊娠7~17日 (11日間)

試験方法 : 検体をオリーブ油で希釈し、0、75、150および300mg/kg/dayの用量を10mL/kgの液量で妊娠7~17日に毎日1回強制経口投与した。対照群にはオリーブ油のみを同様に投与した。陰内に精子が確認された日を妊娠1日と起算した。

試験項目 :

母動物 ; 一般状態を毎日観察し、体重、摂餌量および摂水量を2日間隔で記録した。
妊娠21日の午前中に屠殺し、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。
屠殺時に以下の臓器を摘出し、重量測定を行った。
下垂体、胸腺、肺、心臓、脾臓、肝臓、副腎、腎臓、卵巣

生存胎児 ; 全例を対象として体重および体長を測定し、性別判定後、外表および口腔を検査した。
各群1腹の半数はブアン固定後Wilsonの粗大切片法で内臓を検査し、残りの半数はアルコール固定後アリザリンレッドS染色を施して骨格を検査した。

試験結果： 結果を表1に示した。

母動物； 検体投与に関連する変化として、300mg/kg/day投与群で脾臓の絶対重量および体重比、並びに肝臓の体重比が有意に増加した。150mg/kg/day投与群でも脾臓の体重比の有意な増加がみられた。

それ以外の変化として150mg/kg/day投与群で左副腎の絶対重量の有意な低下、300mg/kg/day投与群で左側卵巣の体重比の有意な増加がみられたが、いずれも片側のみの変化であり、300mg/kg/day投与群では同様の変化がなかったことから、偶発的なものとみなした。

胎児動物； 検体投与に関連する変化は認められなかった。

150および300mg/kg/day投与群で骨化遅延の増加傾向がみられ、150mg/kg/day投与群で第5胸骨核骨化遅延の有意な増加がみられたが、胎児の平均体重には対照群と検体投与群との間で差がなく、用量依存性が認められず、75mg/kg/day投与群の未骨化率は対照群と同等であることより、自然発生的なものであって、検体投与による影響とはみなさなかった。

以上より、本剤をラットの器官形成期に投与した場合、母動物では150mg/kg以上の用量で脾臓重量の増加、300mg/kg/day用量で肝臓重量の増加がみられた。胎児に対しては、高用量の300mg/kg/dayでも影響はみられなかった。

従って、本試験における無毒性量は親動物：75mg/kg/day、胎児：300mg/kg/dayと判断される。また、最高用量の300mg/kg/day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. 親および胎児動物の所見

投与量 (mg/kg/day)	0	75	150	300		
母動物数	20	20	20	20		
一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
死亡数	0	0	0	0		
体重 ^{a), c)}	妊娠0日	100	99	99	101	
	妊娠7日	100	97	98	99	
	妊娠17日	100	98	98	97	
	妊娠21日	100	98	98	99	
臓器重量	肝臓	絶対重量	100	95	97	108
		体重比	100	95	97	↑109
	脾臓	絶対重量	100	89	111	↑113
		体重比	100	88	↑113	↑113
	左副腎	絶対重量	100	99	↓88	91
		体重比	100	100	89	89
	左卵巣	絶対重量	100	103	109	113
		体重比	100	107	107	↑113
着床	黄体数 ^{b)}	15.3±0.63	15.4±0.49	13.6±0.64	14.3±1.14	
所見	総着床数 ^{b)}	282	274	245	255	
	生存胎児数 ^{b)}	12.7±0.86	12.9±0.69	11.8±0.75	119±1.14	
	吸収胚数 ^{b)}	40(27 ^{**})	17	10	18	
胎児動物	腹数	19 [*]	20	20	20	
	検査胎児数	125	136	120	123	
	性比(雄:雌)	123:119	138:119	119:116	116:121	
	体重 ^{a)}	5.12±0.031	5.04±0.039	5.12±0.021	5.08±0.023	
	体長 ^{a)}	4.17±0.020	4.20±0.021	4.15±0.016	4.15±0.025	
	外表異常 ^{b)}	0	0	0	0	
	内臓異常 ^{b)}	1:腎盂拡張	1:水頭症	1:腎盂拡張	1:腎盂拡張	
	骨格異常(%) ^{b)}	2 (1.6): 波状肋骨 癒合肋骨	1 (0.7): 第1腰椎体の 位置異常	2 (1.7): 波状肋骨	0	
	骨格変異(%) ^{b)}	頸椎弓分岐	4 (3.2)	7 (5.2)	2 (1.7)	4 (3.3)
		頸椎体分離	13 (10.4)	6 (4.4)	4 (3.3)	8 (6.5)
		胸骨核非対称	2 (1.6)	3 (2.2)	0	0
		腰肋骨	28 (22.4)	38 (27.9)	19 (15.8)	27 (22.0)
	骨化遅延(%) ^{b)}	第1頸骨核	71 (56.8)	74 (54.4)	87 (72.5)	78 (63.4)
		第2頸骨核	105 (84.0)	118 (86.8)	112 (93.3)	112 (91.1)
		第3頸骨核	105 (84.0)	105 (77.2)	112 (93.3)	113 (91.9)
		第4頸骨核	105 (84.0)	101 (74.3)	112 (93.3)	109 (88.6)
		第5頸骨核	102 (81.6)	93 (68.4)	↑109 (90.8)	104 (84.6)
		第6頸骨核	97 (77.6)	79 (58.1)	107 (89.2)	90 (73.2)
第7頸骨核		56 (44.8)	28 (20.6)	65 (54.2)	51 (41.5)	
第1胸骨核		0	0	2 (1.7)	0	
第2胸骨核		0	0	2 (1.7)	0	
第3胸骨核		0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	
第4胸骨核		0	1 (0.7)	2 (1.7)	0	
第5胸骨核		7 (5.6)	10 (7.4)	↑18 (15.0)	18 (14.6)	
第6胸骨核		8 (6.4)	1 (0.7)	11 (9.2)	12 (9.8)	
中手骨		122 (97.6)	136 (100)	117 (97.5)	123 (100)	
中足骨	85 (68.0)	68 (50.0)	90 (75.0)	95 (77.2)		
踵骨	114 (91.2)	131 (96.3)	118 (98.3)	120 (97.6)		
頭骨	0	0	1 (0.8)	0		
仙骨及び尾椎数	9.95±0.38	10.30±0.28	8.87±0.17	9.23±0.28		

^{a)} 検定 (↑↓P<0.05)

^{b)} Wilcoxonの順位和検定

^{c)} 対照群を100とした時の変動率 (%) を示す。

②ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-26)

試験機関 : Hazleton-IFT (仏国)
[GLP対応]

報告書作成年 : 1987年

検体の純度 :

試験動物 : ニュージーランド種交雑系白色ウサギ、1群18匹、交配時体重2.85~3.80kg

投与期間 : 妊娠6~19日 (14日間)

試験方法 : 検体を0.1%Tween 80添加1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、75、150および300mg/kg/dayの用量を5mL/kgの液量で妊娠6~19日に毎日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、12、18および29日に測定した。飼料摂取量を毎日測定した。

妊娠29日に帝王切開し、妊娠子宮重量、黄体数、胎児体重、着床数 (生存胎児数、死亡胎児数、早期吸収胚数、後期吸収胚数) を調べた。

胎児 ; 全例を対象として体重測定、性別判定、外表および内臓異常の観察、骨格検査を行った。各腹の約1/2の胎児を対象として頭部を粗大切片法で検査した。

試験結果 :

母動物 ; 結果の概要を表1に示す。

検体投与に関連する変化として、300mg/kg/day投与群の母動物で投与期間中、軽度の飼料摂取量の減少および体重増加抑制が認められた。150mg/kg/day投与群でも飼料摂取量の低下および軽度の体重増加抑制がみられた。

胎児 ; 結果の概要を表2に示す。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

それ以外の変化として、300mg/kg/day投与群の胎児で平均体重の軽度な低下

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。

が認められたが、背景データの範囲内（26.5～54.8g）であり、母動物への毒性症状に基づく発育遅延であると考えられた。

300mg/kg投与群のみで131例中4例(3.05%)に内臓奇形がみられ、うち2例(同母体)では腎および尿管無発生、1例では脾無発生、また66例中1例では脳室拡張が認められた。これらの奇形の発生頻度および群間の発生分布には有意差は認められなかった。

300mg/kg投与群で第5胸骨分節未骨化の発生頻度が有意に低下した(1例、0.76%)が、背景データの範囲内(0～10.9%)であった。

75および300mg/kg投与群で仙骨19+尾椎未骨化の発生頻度が有意に増加したが、用量相関性はなかった。

300mg/kg投与群で内臓異常の発生頻度が有意に増加したが、用量相関性はなかった。

以上より、本剤をウサギの器官形成期に投与した場合、母動物では150mg/kg以上の用量で体重増加抑制および飼料摂取量の減少がみられた。胎児に対しては、高用量の300mg/kg/dayでも影響はみられなかった。

従って、本試験における無毒性量は親動物：75mg/kg/day、胎児：300mg/kg/dayと判断される。また、最高用量の300mg/kg/dayでも催奇形性は認められなかった。

表1. 親動物の所見

投与量 (mg/kg/day)	0	75	150	300
動物数	17	18	18	18
死亡数	1	1	2	0
一般状態	床に由来不明の 泡沫状物質付着 (1例)	攻撃性 (1例)	流涎 (1例)	咳 (1例)
体重 変化 ^{a), b)}	妊娠0日	100	100	100
	妊娠6日	100	100	101
	妊娠18日	100	98	98
	妊娠29日	100	100	97
	増加量(妊娠0~29日)	100	99	76
	増加量(妊娠6~18日)	100	79	73
飼料 摂取量 ^{a), b)}	妊娠1又は2~5日	100	96	98
	妊娠6~19日	100	97	98
	妊娠20~29日	100	102	↓82
妊娠動物数	15	17	15	17
流産動物数	2	1	0	0
着床 所見	黄体数 ^{a)}	10.0	11.4	9.9
	着床数 ^{a)}	8.8	9.3	↓8.7
	吸収胚数 ^{a)}	0.8	1.4	1.3
	吸収胚数/着床数 (%) ^{a)}	8.7	14.8	15.3
	総死亡胎児数	0	3	1
	1腹当りの生存胎児数 ^{a)}	8.1	↓7.8	↓7.3
	胎児数/着床数 (%) ^{a)}	91.3	83.2	84.0
	同腹児重量(g) ^{a)}	307.6	↓302.4	↓288.5

a) Studentのt検定 (↓p<0.05, ↓↓p<0.01)

b) 対照群を100とした時の変動率(%)を示す。

表2-1. 胎児動物の所見

投与量 (mg/kg/day)		0	75	150	300		
平均体重(g) ³⁾		38.1	39.0	39.3	↓36.3		
性比(雄の割合%) ^{a)}		43.8	33.1	40.9	38.2		
1) 外表異常	奇形	検査胎児数	105	124	110	131	
		発生数 (%)	2 (1.9)	0	0	0	
		胸腹臓器突出	1 (0.95)	0	0	0	
		左前肢 肢端欠損	1 (0.95)	0	0	0	
	異常	検査胎児数	105	124	110	131	
		発生数 (%)	0	1 (0.82)	2 (1.82)	0	
		前肢 関節拘縮	0	0	1 (0.91)	0	
		前肢 血腫	0	1 (0.81)	0	0	
		両側後肢 踵関節拘縮	0	0	2 (1.82)	0	
		両側後肢 変形	0	0	1 (0.91)	0	
	腹壁 高緊張	0	0	2 (1.82)	0		
	2) 内臓異常	奇形	検査胎児数	105	124	110	131
			発生数 (%)	0	0	0	4 (3.05)
			脳室拡張	0/53 ²⁾	0/60 ²⁾	0/56 ²⁾	1/66 ²⁾ (1.52)
脾無発生			0	0	0	1 (0.76)	
片側腎無発生			0	0	0	2 (1.53)	
異常		検査胎児数	105	124	110	131	
		発生数 (%)	1 (0.95)	3 (2.42)	3 (2.73)	8 (6.11)a)	
		頸部 脂肪塊	0/53 ²⁾	0/60 ²⁾	1/56 ²⁾ (1.79)	0/66 ²⁾	
		胃 出血性内容物	0	0	3 (2.73)	0	
		髄膜 脳空洞性嚢胞	1/53 ²⁾ (1.89)	3/60 ²⁾ (5.00)	0/56 ²⁾	5/66 ²⁾ (7.58)	
		片側腎 肥厚	0	0	0	1 (0.76)	
		膀胱 拡張	0	0	0	1 (0.76)	
		胆嚢 類白色胆汁	0	0	0	1 (0.76)	
変異		検査胎児数	105	124	110	131	
		発生数 (%)	1 (0.95)	1 (0.81)	0	1 (0.76)	
		肺縦隔葉欠損	1 (0.95)	1 (0.81)	0	0	
		肺縦隔葉減形成	0	0	0	1 (0.76)	

1) カイ二乗検定およびFisherの検定

2) 発現例数/検査胎児数

3) t検定 (↓; p<0.05)

a) p=0.0399 (カイ二乗検定)、p=0.0383 (Fisherの検定)

表2-2. 胎児動物の所見 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	75	150	300
奇形	検査胎児数	105	124	110	131
	異常骨化発生数 (%)	1 (0.95)	0	0	1 (0.76)
	頸椎骨化異常	1 (0.95)	0	0	0
	胸椎骨化異常	0	0	0	1 (0.76)
	無骨化発生数 (%)	1 (0.95)	1 (0.81)	0	0
	腰椎無骨化	0	1 (0.81)	0	0
	手根骨無骨化	1 (0.95)	0	0	0
	中手骨無骨化	1 (0.95)	0	0	0
	指骨無骨化	1 (0.95)	0	0	0
異常	検査胎児数	105	124	110	131
	骨化不全発生数 (%)	34 (32.38)	39 (31.45)	37 (33.64)	56 (42.75)
	胸骨分節1 骨化不全	0	0	0	2 (1.53)
	胸骨分節2 骨化不全	0	0	1 (0.91)	3 (2.29)
	胸骨分節4 骨化不全	1 (0.95)	0	0	0
	胸骨分節5 骨化不全	23 (21.90)	30 (24.19)	33 (30.00)	34 (25.95)
	胸骨分節6 骨化不全	11 (10.48)	11 (8.87)	6 (5.45)	20 (15.27)
	両側恥骨骨化不全	0	1 (0.81)	1 (0.91)	1 (0.76)
	頸椎1 椎体骨化不全	1 (0.95)	0	0	0
	胸椎5 椎体骨化不全	1 (0.95)	0	0	0
	胸椎6 椎体骨化不全	0	0	0	1 (0.76)
	胸椎8 椎体骨化不全	1 (0.95)	0	0	0
	片側前肢 中手骨骨化不全	4 (3.81)	0	0	2 (1.53)
	両側前肢 中手骨骨化不全	3 (2.86)	3 (2.42)	4 (3.64)	8 (6.11)
	両側前肢 指骨骨化不全	0	2 (1.61)	3 (2.73)	2 (1.53)
	両側後肢 足根骨骨化不全	0	1 (0.81)	0	1 (0.76)
	両側後肢 指骨骨化不全	0	0	3 (2.73)	1 (0.76)
	前頭骨骨化不全	1/52 ²⁾ (1.92)	1/64 ²⁾ (1.56)	1/54 ²⁾ (1.85)	1/65 ²⁾ (1.54)
	後頭骨骨化不全	1/52 ²⁾ (1.92)	0/60 ²⁾	2/54 ²⁾ (3.70)	0/66 ²⁾
	頭頂骨骨化不全	0/52 ²⁾	0/60 ²⁾	1/54 ²⁾ (1.85)	1/65 ²⁾ (1.54)
	未骨化発生数 (%)	19 (18.1)	27 (21.77)	22 (20.0)	31 (23.66)
	胸骨分節5 未骨化	7 (6.67)	3 (2.42)	5 (4.55)	1 (0.76)a)
	胸骨分節6 未骨化	1 (0.95)	0	2 (1.82)	3 (2.29)
	仙骨18+尾椎 未骨化	2 (1.90)	2 (1.61)	1 (0.91)	0
	仙骨19+尾椎 未骨化	9 (8.57)	23 (18.55)b)	14 (12.73)	29 (22.14)c)
	骨化異常発生数 (%)	21 (20.0)	29 (23.39)	19 (17.27)	28 (21.37)
	胸骨分節2 非対称	0	2 (1.61)	0	0
	胸骨分節3 非対称	0	1 (0.81)	0	1 (0.76)
	胸骨分節4 非対称	2 (1.90)	3 (2.42)	0	1 (0.76)
	胸骨分節5 非対称	0	4 (3.23)	2 (1.82)	6 (4.58)
	胸骨分節6 非対称	0	1 (0.81)	0	0
	胸骨分節4および5の癒合	1 (0.95)	7 (5.65)	1 (0.91)	0
	右側12肋骨および左側13肋骨	9 (8.57)	9 (7.26)	5 (4.55)	10 (7.63)
	右側13肋骨および左側12肋骨	6 (5.71)	7 (5.65)	10 (9.09)	9 (6.87)
	頸肋 (頸椎7)	0	0	0	1 (0.76)
	胸骨分節5と6の間の骨化	1 (0.95)	0	1 (0.91)	0
	胸骨分節5および6の癒合	1 (0.95)	0	0	1 (0.76)
	胸骨分節2~5の癒合	1 (0.95)	1 (0.81)	0	0
	胸骨分節2~6の癒合	0	0	0	1 (0.76)
	肋骨13のねじれ	0	0	0	1 (0.76)
脊椎15 転位	0	0	1 (0.91)	0	

1) カイ二乗検定およびFisherの検定、2) 発現例数/検査胎児数

a) カイ二乗検定 (p=0.0128)、Fisherの検定 (p=0.0154)

b) カイ二乗検定 (p=0.0300)、Fisherの検定 (p=0.0226)

c) カイ二乗検定 (p=0.0048)、Fisherの検定 (p=0.0035)

表2-3. 胎児動物の所見 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	75	150	300
リ 骨 格 異 常	検査胎児数	105	124	110	131
	骨化異常発生数 (%)	36 (34.29)	51 (41.13)	58 (52.73)a)	49 (37.40)
	12肋骨	36 (34.29)	51 (41.13)	58 (52.73)a)	49 (37.40)
	未骨化発生数 (%)	3 (2.86)	7 (5.65)	5 (4.55)	4 (3.05)
	肘、肩、膝 未骨化	3 (2.86)	7 (5.65)	5 (4.55)	4 (3.05)
	骨化不全発生数 (%)	17 (16.19)	19 (15.32)	11 (10.00)	17 (12.98)
	肘、肩、膝 骨化不全	17 (16.19)	19 (15.32)	11 (10.00)	17 (12.98)
	骨化過剰発生数 (%)	36 (34.29)	22 (17.74)b)	33 (30.00)	29 (22.14)c)
	仙椎21+尾椎	14 (32.38)	21 (16.94)d)	31 (28.18)	27 (20.61)e)
	仙椎22+尾椎	2 (1.90)	1 (0.81)	2 (1.82)	2 (1.53)

1)カイ二乗検定およびFisherの検定

a)p=0.0064 (カイ二乗検定)、p=0.0047 (Fisherの検定)

b)p=0.0041 (カイ二乗検定)、p=0.0270 (Fisherの検定)

c)p=0.0379 (カイ二乗検定)、p=0.0270 (Fisherの検定)

d)p=0.0064 (カイ二乗検定)、p=0.0051 (Fisherの検定)

e)p=0.0401 (カイ二乗検定)、p=0.0287 (Fisherの検定)

(9) 変異原性

(資料 No.T-27)

1) DNA修復性—Rec-assay

試験機関 : 残留農薬研究所

報告書作成年 : 1980年

検体の純度 :

試験方法 : 枯草菌の組換え修復機構保持株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、賀田らのRec-assay法 (1973年) でDNA損傷の誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈した。

陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

試験結果 : 結果を下表に示す。

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)	—	0	0	0
プレチラクロール	200	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	0	0	0
	5000	0	0	0
	10000	0	0	0
	20000	0	0	0
陰性対照 (カナマイシン)	10	5.5	5	0.5
陽性対照 (マイトマイシンC)	0.1	9	2	7

検体では、両株に生育阻止を認めなかった。

陽性対照として用いたマイトマイシンCでは、両株の間に著明な生育阻止の差が生じ、陰性対照のカナマイシンでは、両株とも同程度の生育阻止帯がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において、本剤は枯草菌にDNA損傷性を誘発しなかった。

(資料 No.T-28)

2) 細菌を用いる復帰変異試験

①サルモネラ菌および大腸菌を用いた復帰変異試験

試験機関 : 残留農薬研究所

報告書作成年 : 1980年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (5株) およびトリプトファン要求性大腸菌 (1株) を用い、ラット肝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定した。

検体はジメチルスルホキシド(DMSO)で希釈し、S-9 mixの存在下および非存在下ともに10~5000 μ g/plateの6用量とした。試験は2連制で実施した。

陽性対照としてS-9 mix存在下で2-aminoanthracene、S-9 mix非存在下で2-aminoanthracene、AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridineおよび2-nitrofluoreneを用いた。

試験結果 : 結果を次表に示す。

検体では、S-9 mixの有無にかかわらず、最高用量でも溶媒対照群に対して復帰変異コロニー数に増加は認められなかった。

陽性対照として用いたAF-2、2-nitrofluorenc、 β -propiolactoneおよび9-aminoacridineでは対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。2-aminoanthraceneはS-9 mix存在下で著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、代謝活性化を含む本試験条件下において、本剤には復帰変異誘発性は認められなかった。

表 試験結果のまとめ

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 mix	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		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
溶媒対照 (DMSO)	0		10	10	172	5	13	22
			21	9	155	5	15	15
プレチラ クロール	10	-	12	14	132	4	17	15
			9	14	173	5	13	36
	50		16	9	157	3	14	30
			8	6	136	9	13	27
	100		20	8	149	3	9	31
			9	3	154	4	5	23
	500		5	7	97	2	13	10
11		7	97	5	9	24		
1000	8	12	79	2*	11	9		
	12	9	100	1*	7	17		
5000	18	6	84	4*	7	15		
	12	9	108	4*	11	18		
陽性対照	名称		AF-2	β -propiolactone	AF-2	9-amino-acridine	2-nitrofluorene	AF-2
	濃度($\mu\text{g}/\text{プレート}$)		0.25	50	0.05	200	50	0.1
	コロニー数/プレート		1614	1500	952	>10000	>3000	401
	2-aminoanthracene (10 $\mu\text{g}/\text{プレート}$)		1668	1806	1204	>10000	>3000	355
溶媒対照 (DMSO)	0		11	13	138	4	11	27
			7	10	138	9	5	20
プレチラ クロール	10	+	4	11	149	6	7	22
			8	9	149	7	8	22
	50		12	8	142	3	14	24
			8	12	147	7	11	18
	100		8	15	179	4	20	21
			8	7	167	7	10	16
	500		15	6	164	6	18	19
12		9	138	3	15	14		
1000	17	8	119	3	11	25		
	9	14	145	6	10	20		
5000	8	11	124	1	17	16		
	15	9	104	3	4	14		
陽性対照	2-aminoanthracene (10 $\mu\text{g}/\text{プレート}$)		28	438	>3000	318	>3000	>3000
			43	414	>3000	324	>3000	>3000

*生育阻止を認めた。

②サルモネラ菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T-29)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

報告書作成年 : 1979年

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (4株) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、S-9 mixの存在下および非存在下ともに25~2025 μ g/0.1mLの5用量とした。試験は3連制で実施した。陽性対照としてS-9 mix存在下でcyclophosphamide (TA1535) 、S-9 mix非存在下でdaunoblastin (TA98) 、4-nitroquinoline-N-oxide (TA100) 、N-methyl-N'-nitro-N-nitroso-guanidine (TA1535) および9(5)aminoacridine hydrochloride (TA1537) を用いた。

試験結果 : 結果を次表に示す。
検体では、S-9 mixの有無にかかわらず、最高用量でも溶媒対照群に対して復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。
陽性対照群では、溶媒対照群と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、代謝活性化を含む本試験条件下において、本剤には復帰変異誘発性は認められなかった。

表 試験結果のまとめ (3連制の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/0.1\text{mL}$)	S-9 mix	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			
			TA1535		TA100		TA1537		TA98	
溶媒対照 (DMSO)	0		13		177		7		31	
プレチラ クロール	25		13		171		6		40	
	75		11		168		6		35	
	225		16		180		6		41	
	675		13		182		4		36	
	2025		12		174		4		46	
陽性対照	溶媒対照物質 コロニー数/0.1mL		リン酸緩衝液		リン酸緩衝液		DMSO		リン酸緩衝液	
	陽性対照物質		N-methyl-N'-nitro -N-nitroso- guanidine		4-nitroquinoline-N -oxide		9(5)aminoacridine hydrochloride		daunoblastin	
	濃度($\mu\text{g}/0.1\text{mL}$)		3	5	0.125	0.25	50	100	5.0	10.0
	コロニー数/0.1mL		223	>2760	748	>1300	200	>1800	116	535
溶媒対照 (DMSO)	0	+	15		149		11		40	
プレチラ クロール	25		16		149		9		38	
	75		18		156		6		35	
	225		13		149		8		49	
	675		15		153		8		42	
	2025		16		148		8		47	
陽性対照	溶媒対照(リン酸緩衝液)		15							
	cyclophosphamide ($\mu\text{g}/0.1\text{mL}$)		659							

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) チャイニーズ・ハムスター培養卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験

(資料 No.T-30)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

報告書作成年 : 1988年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズ・ハムスターの培養卵巣細胞 (CCL 61株) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

[方法]

検体はDMSOに溶解させ、溶媒対照群 (1%DMSO)、陽性対照群 (cyclophosphamide およびmitomycin-C) および検体処理群の各用量についてフラスコを2本ずつ作製した。

分裂中期像の観察は、S-9 mix存在下および非存在下で各群につき細胞100個 (陽性対照群のS-9 mix非存在下における21時間後固定のみ25個) を対象として実施した。

同一条件下で試験を2回行った。

[結果の判定方法]

検体処理群の染色体異常の発現頻度が溶媒対照群を上回った場合に陽性と判定した。

試験結果 : 結果を表1および2に示した。

1回目の試験では、検体処理群においてS-9 mix存在下および非存在下の21時間後固定のみで異常を有する細胞率(%)が溶媒対照群よりも増加し、染色分体の切断、交換、同位染色分体切断等がみられたが、用量相関性はなかった。2回目の試験では、異常を有する細胞率は溶媒対照群と検体処理群で同等であった。従って、1回目にみられた増加は偶発的なものと考えられた。

一方、陽性対照として用いたcyclophosphamideおよびmitomycin-Cでは、染色体異常を有する細胞数が増加した。

以上の結果より、本剤は本試験条件下で染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載され、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回目の試験結果

S-9 mix	処 理 時 間	固 定 時 間	薬 物	濃 度 ($\mu\text{g/mL}$)	観 察 細 胞 数	染色体異常数																															
						特異的異常								非特異的異常																							
						異常を有 する細胞 数(%)	切断	同位染 色分体 切断	欠失	交換	染色分体			染色体			異常を 有する 細胞率 (%)	染色分体		染色体																	
											一動原 体	環状染 色分体 断片	断片化	環状染 色分体 断片	断片化	同位染 色分体 断片化		環状 染色体	微小断 片	極微小 断片	ギャン プ	同位染 色分体 ギャン プ	部分崩 壊	完全崩 壊	未成熟 染色体 凝縮												
-	3h	4h 後	溶媒対照 ¹⁾	-	100	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0									
			7-レフテロール	13.5	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0					
			陽性対照 ²⁾	27	100	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
			溶媒対照 ¹⁾	54	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
			陽性対照 ²⁾	1.0	100	3	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	21h 後	溶媒対照 ¹⁾	-	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
		7-レフテロール	13.5	100	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		陽性対照 ²⁾	27	100	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		溶媒対照 ¹⁾	54	100	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		陽性対照 ²⁾	1.0	25	8	11	0	11	0	11	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	24	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
+	3h	4h 後	溶媒対照 ¹⁾	-	100	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
			7-レフテロール	13.5	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			陽性対照 ²⁾	27	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			溶媒対照 ¹⁾	54	100	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			陽性対照 ²⁾	40.0	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	21h 後	溶媒対照 ¹⁾	-	100	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		7-レフテロール	13.5	100	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		陽性対照 ²⁾	27	100	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		溶媒対照 ¹⁾	54	100	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		陽性対照 ²⁾	40.0	100	6	20	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

1) 1%CMC

2) mytomycin-C

3) cyclophosphamide

統計処理法:

4) 小核試験

① マウス骨髄を用いた小核試験

(資料 No.T-31)

試験機関 : 野村生物化学研究所

報告書作成年 : 1985 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : slc:ddy 系雄マウス、1 群 6 匹、開始時 9 週齢、体重範囲 31.2~40.9g

試験方法 : 検体をオリーブ油に溶解し、500、1000 および 2000mg/kg の用量を 20mL/kg の液量で 1 回経口投与後、24、48 および 72 時間に屠殺して骨髄塗抹標本を作製した。1 匹当たり多染性赤血球 (PCE) 1000 個および正染性赤血球 (NCE) 1000 個を観察し、PCE と NCE の比および小核出現頻度を求めた。陽性対照群にはマイトマイシン C (MMC) を投与した。最初に 2000mg/kg 投与群の骨髄塗抹標本を観察したところ、48 時間後に最も小核出現頻度が高かったことから、1000 および 500mg/kg 投与群については 48 時間後の標本のみを観察した。

[結果の判定]

小核出現頻度が、対照群に対して統計学的に有意に増加した場合に陽性と判定した。

試験結果 : 試験結果の概要を次表に示す。

2000mg/kg 投与群で投与後 5~23 時間の間に 5 例の死亡が認められた。

2000mg/kg 投与群で 48 時間後に小核を有する PCE 数のわずかな増加がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。小核を有する NCE 数および PCE/NCE 比には変化はみられなかった。

陽性対照群では、小核を有する PCE 数の統計学的に有意な増加がみられた。

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

表 試験結果の概要

採取時期	薬 剤	濃度 (mg/kg)	PCE1000 個 当りの小核を 有する細胞数	NCE1000 個 当りの小核を 有する細胞数	PCE/NCE ^{c)}
24 時間後	溶媒対照(オリーブ油)	0	2.7±1.4	0.8±0.4	1.3±0.4
	プレチラクロール ^{a)}	2000	2.0±0.8	0.8±1.0	0.8±0.3
	陽性対照(MMC)	2	64.7±12.9**	1.7±1.2	0.9±0.3
48 時間後	プレチラクロール ^{b)}	500	1.5±1.4	1.5±1.4	1.1±0.2
		1000	1.3±1.5	1.7±1.2	1.1±0.3
		2000	5.0±1.9	1.0±1.4	1.0±0.2
72 時間後	プレチラクロール ^{a)}	2000	2.3±1.0	1.8±1.7	0.8±0.3

表中の数字は 6 匹の平均を示す。

統計処理法：Kastenbaum および Bowman の表による有意差検定 (**p<0.01)

a) 4 匹の平均。

b) 5 匹の平均。

c) 一方の算定数が 500 個に達した時点での他方の算定数に基づき、正染性赤血球を 1 とした時の多染性赤血球の割合を示す。

以上の結果より、本剤は本試験条件下では、マウスに小核赤血球形成を誘発しないものと判断された

②ラット骨髄を用いた小核試験

(資料 No.T-32)

試験機関 : Syngenta Central Toxicology
Laboratory (英国)
報告書作成年 : 2002 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : Wistar 系 (Alpk:AP_fSD) 雄ラット、1 群 5 匹、開始時 7~9 週齢
体重範囲 271~345g

試験方法 : 検体を 20%エタノール/40%ポリエチレングリコール/水混合液に懸濁し、
500、1000 および 2000mg/kg の用量を 10mL/kg の液量で 1 回経口投与後、
24 または 48 時間に屠殺して骨髄塗抹標本を作製した。1 匹当たり多染性
赤血球 (PCE) 2000 個を観察し、小核出現頻度を求めた。細胞毒性の指
標として、赤血球 1000 個当たりの PCE と正染性赤血球 (NCE) の比を求
めた。
陽性対照群にはシクロホスファミドを投与した。

[結果の判定]

小核出現頻度が、対照群に対して統計学的に有意に増加し、その増加の程
度が対照群および背景データの 3 倍以上である場合に、陽性と判定した。

試験結果 : 試験結果の概要を次表に示す。
いずれの用量でも、溶媒対照群と比較して小核を有する PCE 数に統計学
的に有意な増加は認められなかった。
陽性対照群では、小核を有する PCE 数の統計学的に有意な増加がみられ
た。

以上の結果より、本剤は本試験条件下では、ラットに小核赤血球形成を誘発しないものと
判断された。

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

表 試験結果の概要

採取時期	薬 剤	濃度 (mg/kg)	PCE1000 個 当りの小核を 有する細胞数	PCE/NCE (%)
24 時間後	溶媒対照 ^{a)}	0	1.1 ± 0.2	41.2 ± 5.7
	プレチラクロール	500	0.9 ± 0.4	36.9 ± 5.6
		1000	1.0 ± 0.4	41.4 ± 5.3
		2000	0.9 ± 0.4	39.9 ± 3.3
	陽性対照 ^{b)}	20	43.2 ± 12.0**	41.5 ± 5.2
48 時間後	溶媒対照 ^{a)}	0	0.3 ± 0.4	41.1 ± 7.6
	プレチラクロール	2000	0.7 ± 0.6	36.9 ± 5.4

表中の数字は 5 匹の平均を示す。

統計処理法：Student の t 検定 (**p<0.01)

^{a)} 20%エタノール/40%ポリエチレングリコール/水混合液

^{b)} シクロホスファミド

(資料 No.T-33)

(10) 生体機能影響

一般薬理試験

試験機関 : 東邦大学/薬効開発研究会研究所

報告書作成年 : 1980年

検体の純度 :

(1) 一般症状

動物 : ICR系マウス、体重約25g、1群雄7匹

方法 : 1%CMC生理食塩水に懸濁し、0、1000、2000および4000mg/kgを20mL/kgの液量で経口投与した。投与後、中枢神経症状および自律神経症状をIrwinの症状行動観察表により24時間観察した。

結果 : 下表に示す。

投与量 (mg/kg)	0	1000	2000	4000
一般症状	変化なし	自発運動の抑制が投与約30分後から発現し、約6時間後に軽減し始め、24時間後には消失した。		

(2) 中枢神経系に及ぼす影響

自発運動量への影響

動物 : ICR系マウス、体重約25g、1群雄10匹

方法 : 検体を1%CMC生理食塩水に懸濁し、0、1000、2000および4000mg/kgを20mL/kgの液量で経口投与した。

投与後、マウスを回転カゴに乗せ、10分間隔で計360分間、カゴの回転数を測定した。

結果 : 下表に示す。

2000mg/kg以上の用量で自発運動量の軽度の抑制が認められた。

投与量 (mg/kg)	0	1000	2000	4000
自発運動量 (カゴの回転数)				
10分間の運動量	投与直後に最大(218回転)。その後徐々に減少し、220分以後は約26回転。	対照群とほぼ同等の傾向。投与後240分に有意な増強(p<0.05)。	投与後190分まで対照群と同等。120分後に有意な減少(p<0.05)。220分以後は対照群よりも増加し、220~250および300分後に有意な増強(p<0.05、p<0.01)。	投与20分後に最大(205回転)。その後減少し、80分以後は約82回転。
総運動量	投与後、時間の経過に伴い減少。	有意差なし。	有意差なし。	対照群に対し100~160分後に有意な減少(p<0.05)。

統計処理法 : t検定

(3) 体性神経系に及ぼす影響

ラット摘出横隔膜神経筋に及ぼす影響 (Bülbringおよび久我法)

動物: Wistar系雄ラット、体重約300g

方法: 50mL Magnus管中に横隔膜神経筋標本を懸垂し、検体 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mLによる単独作用、並びにd-tubocurarineおよびphysostigmineを前処理した場合の反応の変化を調べた。

結果: 下表に示す。

いずれの濃度でも神経刺激による収縮に影響を及ぼさず、d-tubocurarineおよびphysostigmineの作用にも影響を及ぼさなかった。

投与量(g/mL)	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
神経刺激による収縮への影響	なし	なし	なし	なし	なし
d-tubocurarine(2×10^{-6} g/mL)の筋収縮遮断作用への影響					なし
physostigmine(2×10^{-7} g/mL)の筋収縮増強作用への影響					なし

(4) 自律神経系に及ぼす影響

瞳孔への影響

動物: ICR系マウス、体重約25g、1群雄7匹

方法: 検体を1%CMC生理食塩水に懸濁し、0、1000、2000および4000mg/kgを20mL/kgの液量で経口投与した。投与後24時間にわたり経時的に瞳孔径を測定した。

結果: 下表に示す。

瞳孔への影響は認められなかった。

投与量(mg/kg)	0	1000	2000	4000
瞳孔径 [投与前値に対する割合(%)]	97.3±1.7~ 106.1±3.5	97.0±2.0~ 105.2±3.1	97.7±3.2~ 104.3±3.2	97.5±2.7~ 107.4±2.9

(5) 平滑筋への影響

(a) モルモットの摘出回腸に及ぼす影響 (Magnus法)

動物: Hartley系雄モルモット、体重約300g

方法: 栄養液を満たしたMagnus装置に摘出回腸を懸垂し、検体 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mLによる単独作用、並びに検体投与後にアセチルコリンおよびヒスタミンを累積投与した場合の相互作用を調べた。

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

結果：下表に示す。

検体の単独投与では、いずれの濃度でも収縮反応に影響を及ぼさなかった。

検体の 10^{-6} g/mL以上の濃度でアセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮が有意に抑制された。

投与量(g/mL)	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
単独作用 (収縮反応への影響)	なし	なし	なし	なし	なし
アセチルコリンによる 収縮反応への影響		なし	有意に抑制	有意に抑制	有意に抑制
ヒスタミンによる 収縮反応への影響		なし	有意に抑制	有意に抑制	有意に抑制

(b) ラットの摘出子宮に及ぼす影響

動物：Wistar系雌ラット、体重約200g

方法：栄養液を満したMagnus装置に摘出子宮を懸垂し、検体 10^{-8} ~ 10^{-4} g/mLによる単独作用、並びに検体投与後にアセチルコリンおよびオキシトシンを累積投与した場合の相互作用を調べた。

結果：下表に示す。

検体の単独投与では、いずれの濃度でも収縮反応に影響を及ぼさなかった。

検体の 10^{-6} g/mL以上の濃度でアセチルコリンおよびオキシトシンによる収縮が有意に抑制された。

投与量(g/mL)	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
単独作用 (収縮反応への影響)	なし	なし	なし	なし	なし
アセチルコリンによる 収縮反応への影響		なし	有意に抑制	有意に抑制	
オキシトシンによる 収縮反応への影響		なし	有意に抑制	有意に抑制	

(6)循環器系および呼吸に及ぼす影響

(a) ウサギの血圧、心拍数および呼吸に及ぼす影響

動物：日本白色種ウサギ、体重約2.5kg、1用量あたり雄4~5匹

方法：検体を静脈内投与し、1、10、20および100mg/kg用量による単独作用、並びに検体の1および10mg/kg用量の前投与後にアセチルコリン3 μ g/kgおよびアドレナリン5 μ g/kgを投与した場合の反応を調べた。

血圧は、左大腿動脈に挿入した動脈カニューレから水銀マンオメーターを介してキモグラフ上に記録した。呼吸数および呼吸振幅は気管に挿入した気管カニューレをタンプールを介してキモグラフ上に記録した。心拍数は、心電計を用いて測定した。

結果：次表に示す。

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

検体の単独投与では、100mg/kg用量で死亡が発現した。20mg/kg用量で投与後に一過性の血圧および心拍数の低下、並びに呼吸数および呼吸振幅の増加がみられた。10および1mg/kgでは、血圧および心拍数に変化はみられなかったが、投与直後に呼吸数の増加がみられた。

アセチルコリンおよびアドレナリン投与による反応に対し、ほとんど影響を及ぼさなかった。

項目	投与量 (mg/kg)	血圧	心拍数	呼吸数	呼吸振幅
検体の単独作用	100	急速に下降(死亡)	徐々に減少(死亡)	急速に増加後、減少し、呼吸停止	増大の後、減少し、呼吸停止
	20	一過性の下降	一過性の徐脈	持続的に増加	持続的に増大
	10	影響なし	影響なし	持続的に増加	影響なし
	1	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
アセチルコリンとの相互作用	10	ほとんど影響なし	ほとんど影響なし	増強傾向を示したが、有意差なし	ほとんど影響なし
	1				
アドレナリンとの相互作用	10	抑制傾向を認めしたが、有意差なし	ほとんど影響なし	ほとんど影響なし	抑制傾向を認めしたが、有意差なし
	1				

(b) ウサギの摘出心臓に及ぼす影響 (Langendorff法)

動物：日本白色種ウサギ、体重約2.5kg、1用量当たり雄5匹

方法：栄養液中に心臓を入れ、心尖部にセルフィンをかけ、ヘーベルを介して煤煙紙上に心運動を記録した。検体および薬物はカニューレの上部から0.1mL注入した。

検体の 10^{-5} ~ 10^{-3} gの単独作用、並びに検体 3×10^{-5} gを前投与後にアセチルコリン 10^{-5} gおよびアドレナリン 10^{-5} gを投与した場合の相互作用を調べた。

結果：下表に示す。

検体の単独投与では、 10^{-4} g以上の用量で灌流量および心収縮力の減少がみられた。アセチルコリンおよびアドレナリン投与による反応に対しては、影響を及ぼさなかった。

項目	投与量 (g/0.1mL)	拍動数	灌流量	心収縮力
単独作用	10^{-5}	有意差なし	有意差なし	有差なし
	10^{-4}	有意差なし	直後減少 2分後回復	2分後より有意な減少
	10^{-3}	有意差なし	有意な減少	1分後より経時的に有意な減少
アセチルコリンとの相互作用	3×10^{-5}	影響なし	影響なし	影響なし
アドレナリンとの相互作用	3×10^{-5}	影響なし	影響なし	影響なし

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。

(c) モルモットの摘出心房に及ぼす影響

動物： Hartley系モルモット、体重約500g、1用量当たり雄3匹

方法： 栄養液中に心房標本を懸垂し、ヘーベルを介して煤煙紙上に心房の収縮幅および収縮回数を記録した。

検体の 10^{-7} ~ 10^{-4} g/mLの単独作用、並びに検体 3×10^{-7} g/mLを前投与後にアセチルコリン 5×10^{-7} Mおよびアドレナリン 5×10^{-7} Mを投与した場合の相互作用を調べた。

結果： 下表に示す。

検体の単独投与では、 10^{-5} g/mL以上の用量で収縮幅および収縮回数の減少がみられた。アセチルコリンおよびアドレナリン投与による反応に対しては、影響を及ぼさなかった。

項目	投与量 (g/mL)	収縮幅	収縮回数
単独作用	10^{-7}	影響なし	影響なし
	10^{-6}	減少傾向	影響なし
	10^{-5}	有意な減少	減少傾向
	10^{-4}	有意な減少	減少傾向
アセチルコリンとの相互作用	3×10^{-7}	影響なし	影響なし
アドレナリンとの相互作用	3×10^{-7}	影響なし	影響なし

(7) 血液系に及ぼす影響

(a) 出血時間および血液凝固時間への影響 (Duke法およびLee-White法)

動物： 日本白色種ウサギ、体重約2.5kg、1群雄3匹

方法： 検体1、10および20mg/kgを静脈内投与し、1時間後に後耳介動脈から採血し、血液凝固時間を調べた。出血時間は、採血後に創面を解放して測定した。

結果： 下表に示す。

検体投与の影響は認められなかった。

投与量(mg/kg)	1	10	20
出血時間	有意差なし	有意差なし	有意差なし
血液凝固時間	有意差なし	有意差なし	有意差なし

(b) 溶血作用

動物： 日本白色種雄ウサギ、体重2.7kg

方法： 検体0.01~1000 μ g/mLの用量の各2mLに、同量の2%赤血球浮遊液を混和し、24時間に

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。

わたり経時的に観察した。判定は官能的に行い、対照として完全溶血に蒸留水、不溶血に生理食塩水を用いた。

結果：下表に示すように、高濃度で溶血性がみられた。

薬物	投与量 ($\mu\text{g/mL}$)	インキュベーション時間						
		0.5	3	6	8	10	20	24
生理食塩水		—	—	—	—	—	—	—
蒸留水		++	++	++	++	++	++	++
1%CMC		—	—	—	—	—	—	—
プレチラ クロール	0.01	—	—	—	—	—	—	—
	0.1	—	—	—	—	—	—	—
	1	—	—	—	—	—	—	—
	10	—	—	—	—	+	+	+
	100	—	—	+	+	++	++	++
	1000	—	—	+	+	++	++	++

++：完全溶血、+：中等度溶血、—：不溶血

(8) 抗原性（光過敏性）（Vinson-Boeselli法）

動物：Hartley系モルモット、体重約300g、1群雄4または5匹

方法：感作； 予め剃毛した背部の左右2箇所、2%検体無水アルコール液を0.1mLずつ塗布し、片側をアルミホイルで被覆して光線照射を行った。光源として蛍光灯（波長270~320nmおよび320~400nm）を用い、距離10cmで照射した。この操作を計5回行った。

誘発； 2週間後、剃毛した背部の同一部位に0.1%検体無水アルコール液0.1mLを塗布し、同様に光源照射を行った。

陽性対照群にはピチオノールおよびアントラセンを同様に投与した。

観察； 感作終了後に局所刺激性および光毒性について観察を行い、誘発後24時間に光アレルギー性の観察を行った。

結果については、統計学的有意差が認められた場合に陽性と判定した。

結果：下表に示す。

検体投与による光毒性および光アレルギー性は認められなかった。

薬物	動物数	皮膚刺激性	光毒性	光アレルギー性
陰性対照	4	0	0	0
プレチラクロール	5	0	0	0
陽性 対照	アントラセン	4	0	3
	ピチオノール	5	0	5

表中の数字は発現動物数を示す。

以上より、本剤は、比較的大量投与により自発運動の抑制、血圧下降、呼吸数増加、心拍数減少、摘出心および摘出心房の収縮力抑制がみられた。摘出回腸および摘出子宮に対しては、単独作用はみられなかったが、アゴニストの収縮作用を抑制した。*in vitro*で溶血が認められたが、混和後10時間を経て発生したことから、物理化学的作用の影響であると考えられた。

「一般薬理試験」の総括表

試験項目 (動物)		投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要
一般症状 (マウス)		経口 (1%CMC)	0, 1000, 2000, 4000	雄 7 匹	なし	1000	自発運動の抑制
中枢神経系	自発運動量 (マウス)	経口 (1%CMC)	0, 1000, 2000, 4000	雄 10 匹	1000	2000	自発運動量の軽度の抑制
体性神経系	摘出横隔膜神経 筋 (ラット)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ g/mL	—	10^{-6} g/mL	なし	単独作用なし d-tubocurarine および physostigmine との相 互作用なし
自律神経系	瞳孔径 (マウス)	経口 (1%CMC)	0, 1000, 2000, 4000	雄 7 匹	4000	なし	瞳孔径の変化なし
平滑筋	摘出回腸の収縮 (モルモット)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 10^{-4}$ g/mL	雄	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	単独作用なし アセチルコリンおよ びヒスタミンの作用 を抑制
	摘出子宮の収縮 (ラット)	<i>in vitro</i>	$10^{-8} \sim 10^{-4}$ g/mL	雌	10^{-7} g/mL	10^{-6} g/mL	単独作用なし アセチルコリンおよ びオキシトシンの作 用を抑制
循環器系	血圧、心拍数、 呼吸数、呼吸振 幅 (ウサギ)	静脈内 (1%CMC)	1, 10, 20, 100	雄 4 また は 5 匹	1	10	単独作用：血圧下降、 徐脈、呼吸数増加、呼 吸振幅増大 アセチルコリンおよ びアドレナリンとの 相互作用なし
	摘出心臓 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/0.1mL	雄 5 匹	10^{-5}	10^{-4}	単独作用：灌流量減 少、心収縮力減少 アセチルコリンおよ びアドレナリンとの 相互作用なし
	摘出心房 (モルモット)	<i>in vitro</i>	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL	雄 3 匹	10^{-7}	10^{-6}	単独作用：収縮幅の減 少傾向、収縮回数 の減少傾向 アセチルコリンおよ びアドレナリンとの 相互作用なし
血液	出血時間、血液 凝固時間 (ウサギ)	静脈内 (1%CMC)	1, 10, 20	雄 3 匹	20	なし	変化なし
	溶血作用 (ウサギ)	<i>in vitro</i>	0.01~1000 μg/mL	雄	1μg/mL	100μg/mL	10μg/mL で 10 時間後 に中等度溶血、 100μg/mL 以上で 10 時間後に完全溶血
抗原性	皮膚刺激性、光 毒性、光アレルギー 性 (モルモット)	経皮	感作： 2%(0.1mL) 誘発： 0.1%(0.1mL)	雄 4 また は 5 匹	陰性		

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.製剤

(1) プレチラクロール乳剤

1)ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No.FT-01)

試験期間：Safepharma Laboratories(英国)

報告書作成年：1990年[GLP対応]

検体の純度： プレチラクロール乳剤

[組成]

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、約5～8週齢、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄 147～167g、雌 136～146g

観察期間：14日間

投与方法：検体を5.10mL/kgの液量で胃ゾンデを用いて1回強制投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始時、7および14日目に体重を測定し、試験終了時に全動物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。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状、体重および肉眼的病理所見に特記すべき変化は認められなかった。

2)マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-02)

試験期間：Safeparm Laboratories(英国)

報告書作成年：1990年[GLP対応]

検体の純度：プレチラクロール乳剤

[組成]

供試動物：BKW系アルビノマウス、約5～8週齢、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄 24～28g、雌 22～24g

観察期間：14日間

投与方法：検体を5.10mL/kgの液量で胃ゾンデを用いて1回強制投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始時、7および14日目に体重を測定し、試験終了時に全動物の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状、体重および肉眼的病理所見に特記すべき変化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。

3)ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No.FT-03)

試験期間：Safepharm Laboratories(英国)

報告書作成年：1990年[GLP対応]

検体の純度： プレチラクロール乳剤
[組成]

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、約10～14週齢、1群雌雄各5匹

試験開始時体重；雄 201～227g、雌 200～215g

観察期間：14日間

投与方法：検体を、前日に剃毛した動物の背部および腹側部に2.04mL/kgの液量で注射器を用いて塗布し、24時間半閉塞貼付した。被覆物を除去後、ピーナツ油で残存被験物質を除去した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始時、7および14日目に体重を測定し、試験終了時に全動物の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重変化および肉眼的病理所見に特記すべき変化は認められなかった。

4)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.FT-04)

試験期間：Safeparm Laboratories(英国)

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検体の純度： プレチラクロール乳剤

[組成]

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約12～16週齢、1群6匹(雌雄各3匹)

試験開始時体重；2.22～2.48kg

観察期間：7日間

投与方法：試験前日に剃毛した動物の背部に、検体0.5mLを2.5cm×2.5cmのガーゼパッチに塗布し、4時間貼付した。パッチを除去後、皮膚に付着した検体を蒸留水に浸した脱脂綿で軽く拭き取った。

観察項目：検体除去後1、24、48および72時間および7日後に、適用部位の刺激性の有無をDraize法に準じて評価した。

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

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	曝露後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
1	紅斑・痂皮	4	2R	1R	1	0	0
	浮 腫	4	2	1	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	2R	1	0	0	0
	浮 腫	4	2	1	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	1	0D
	浮 腫	4	1	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	2R	2	1	1	0D
	浮 腫	4	2	2	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0
	浮 腫	4	2	1	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	2R	1R	0	0	0
	浮 腫	4	2	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	10	7	3	2	0
	浮 腫	24	11	5	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	1.7	1.2	0.5	0.3	0
	浮 腫	4	1.8	0.8	0	0	0

R：適用部位より 3cm 以上の拡がり

D：落屑

検体除去 1 時間後に、きわめて軽度の紅斑あるいははっきりとした紅斑および軽度の浮腫が全例に認められ、72 時間後にもきわめて軽度の紅斑が 2 例に認められた。

しかし、紅斑は 7 日後に、浮腫は 48 時間後に消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性があるものと判断された。

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

6)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.FT-05)

試験機関：Safeparm Laboratories(英国)

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検体の純度： プレチラクロール乳剤
[組成]

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、約12～16週齢
1群6匹(洗眼群6匹、非洗眼群6匹)、雌雄各3匹
試験開始時体重 2.36～3.06kg

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.1mL右眼に点眼し、適用後検体のこぼれを防ぐため約1秒間閉眼させた。
洗眼群については適用2分後に100mL微温水で洗浄し、検体を除去した。なお、
左眼は無処置対照としたが、洗眼群については左眼も洗浄した。非洗眼群には検
体の点眼1～2分前に局所麻酔薬を1滴点眼した。

観察項目：投与1、24、48、および72時間後に適用部位の損傷および刺激性をDraize法に従
って評価した。眼の刺激性反応の回復を評価するため、試験7日目および14日目
にも観察を行った。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高 採点	適用後時間および採点						
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	
動物 番号 1 雌	角膜 混濁	程度	4	d	1	1	1	0	—
		面積	4	4	3	2	2	0	—
	虹彩		2	1	1	1	1	0	—
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	—
		浮腫	4	2	2	2	1	0	—
		分泌物	3	3	2	1	0	0	—
動物 番号 2 雄	角膜 混濁	程度	4	0	1	1	1	0	—
		面積	4	0	3	3	2	0	—
	虹彩		2	1	1	1	1	0	—
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	—
		浮腫	4	2	2	1	1	0	—
		分泌物	3	3	1	1	0	0	—
動物 番号 3 雌	角膜 混濁	程度	4	d	1	1	1	lv	0
		面積	4	4	4	4	4	2	0
	虹彩		2	1	1	1	1	1	0
	結膜	発赤	3	2	2	2	2	1	0
		浮腫	4	2	2	2	2	1	0
		分泌物	3	3	2	3	1	0	0
動物 番号 4 雄	角膜 混濁	程度	4	d	1	1	0	0	—
		面積	4	4	2	2	0	0	—
	虹彩		2	1	1	1	0	0	—
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	—
		浮腫	4	2	2	1	0	0	—
		分泌物	3	3	2	1	0	0	—
動物 番号 5 雌	角膜 混濁	程度	4	d	1	0	0	0	—
		面積	4	4	1	0	0	0	—
	虹彩		2	1	0	0	0	0	—
	結膜	発赤	3	2	1	1	0	0	—
		浮腫	4	1	1	0	0	0	—
		分泌物	3	2	0	0	0	0	—
動物 番号 6 雄	角膜 混濁	程度	4	d	1	1	1	0	—
		面積	4	4	2	2	2	0	—
	虹彩		2	1	1	1	1	0	—
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0	—
		浮腫	4	2	1	1	1	0	—
		分泌物	3	3	2	1	0	0	—
合計		660	110	160	140	94	19	0	
総合採点*		110	18.3	26.7	23.3	15.7	3.2	0	

*総合採点：以下の式で算出した各個体値を平均した値

個体値 = 角膜混濁程度 × 混濁範囲 × 5 + 虹彩異常 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

d：結膜の光沢が後退している。

v：一部の角膜周囲の血管新生を伴っている。

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。

項目			最高 評点	適用後時間および評点					
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日
洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0d	1.0	1.3	1.3	0.3v	0v
		面積	4	2.7	3.8	3.0	2.2	0.7	0
	虹彩		2	1.0	1.0	0.8	0.7	0	0
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	2.0	1.8c	0.3c	0
		浮腫	4	2.0	2.2	1.3	1.5	0.3	0
		分泌物	3	3.0	2.3	1.5	1.0	0.3	0
	総合評点*		110	19.0	37.2	32.2	29.5	5.2	0

*総合評点：以下の式で算出した各個体値を平均した値

個体値＝角膜混濁程度×混濁範囲×5＋虹彩異常×5＋(発赤＋浮腫＋分泌物)×2

d：結膜の光沢が後退している。

v：一部の角膜周囲の血管新生を伴っている。

c：一部の眼瞼外反を伴っている。

洗眼群には、点眼1時間後、通常見られる角膜表面の光沢の鈍化が5例、虹彩の炎症および中等度の結膜に対する刺激性が全例に認められた。虹彩の炎症は、7日目に1例に認められた以外には回復が認められた。結膜に対する刺激性は、72時間後に5例に認められたが、14日後には全例において回復した。24時間後には、びまん性の角膜混濁が全例に認められたが、7日目および14日目には回復が認められた。試験7日目に角膜周囲の血管新生が1例に認められた。

非洗眼群には、点眼1時間後、通常見られる角膜表面の光沢の鈍化が4例、虹彩の炎症および中等度の結膜に対する刺激性が全例に認められた。虹彩の炎症は7日目には回復した。結膜に対する刺激性は、24時間後の観察時には中等度から重度の刺激性が認められたが、14日目には全例において回復した。24時間後には、び慢性の角膜混濁が全例に認められたが、7日目には4例において回復が認められた。その他の2例においては混濁の程度が増し、半透明または乳白色の角膜混濁が認められた。角膜周囲の血管新生は、7日目および14日目に1例にのみ認められた。72時間後および7日目に眼瞼の巻き込み(外反)が認められた。

従って、本剤はウサギの眼に対して中等度の刺激性があるものと判断された。洗眼効果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。

7)モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.FT-06)

試験期間：Safeparm Laboratories(英国)

報告書作成年：1990年 [GLP対応]

検体の純度： プレチラクロール乳剤
[組成]

供試動物：Albino Dunkin-Hartley 系モルモット、雌、約8～12週齢、1群20匹、
陽性対照群10匹
試験開始時体重；301～383g

試験期間：30日(観察：惹起後24および48時間)

試験操作：Buehler法を用いた。

投与設定根拠；予備試験で、2匹のモルモットに被験物質原液および3種の蒸留水中希釈液(75、50および25% v/v)を各0.5mLずつ感作および誘発曝露に用いた結果、本試験では過度の刺激性を示さなかった原液を感作時に、さらに明らかな刺激性を示さなかった25および50%希釈液を誘発時の検体濃度と決定した。なお、陽性対照としてDNCB感作群および非感作群を設定した。

感作；検体0.5mL(原液)をリント布(15mm×35mm)に塗布し、剃毛した左腹側部に6時間閉塞貼付した。さらに同様の操作を7および14日目に実施した。また、検体の非感作群には未処理のパッチを適用した。

惹起；最終感作の14日後、検体0.5mL(蒸留水中25%および50%)をリント布(15mm×35mm)に塗布し、剃毛した動物の右腹側部に6時間閉塞貼付した。

観察項目：

皮膚反応の観察；惹起貼付除去の24時間および48時間後に行いMagnusson&Kligmanの基準に従って皮膚反応を評価した。

一般状態；感作誘導開始日(0日)から惹起後の皮膚の観察終了日(30日後)まで、毎日1回観察した。

体重；感作誘導開始日(0日)および観察終了日(30日後)に測定した。

結 果：

群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
			24 時間後					48 時間後						
			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間
			0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	25%検体感作群	18	15	2	1	0	3/18	17	0	1	0	1/18	17%	6%
	非感作群	19	19	0	0	0	0/19	19	0	0	0	0/19	0%	0%
	50%検体感作群	18	6	10	2	0	12/18	13	4	1	0	5/18	67%	28%
	非感作群	19	18	1	0	0	1/19	18	1	0	0	1/19	5%	5%
陽性対照	DNCB感作群	10	0	2	8	0	10/10	1	4	5	0	9/10	100%	90%
	非感作群	10	3	7	0	0	7/10	8	2	0	0	2/10	70%	20%

検体の50%感作群においては、24時間観察時に2例、48時間観察時に1例の適用部位に陽性の皮膚反応(発赤、評点2)が認められた。24時間後に10例および48時間後に4例に適用部位への散在性の軽度の発赤(評点1)が認められたが、非感作群の動物にも同評点が1例に認められたため、この反応は評価の対象から除外した。なお、感作期間中、感作群で2例、非感作群で1例に死亡が認められたが、これらが試験の実施に影響を与えることはなかった。

一方、陽性対照群では明らかに陽性の皮膚反応がみられ、感作性を有するものと考えられた。

従って、本剤はモルモットの皮膚に対して軽度の感作性があるものと判断された。

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

(2) プレチラクロール粒剤

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 FT-07)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： プレチラクロール粒剤

[組成]

供試動物：Slc：Wistar系ラット、6週齢、1群雌雄各10匹、
試験開始時体重；雄 164～180g、雌 135～156g

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5%CMC(カルボキシメチルセルロースナトリウム)水溶液に懸濁させ、約16時間絶食させた動物に20mL/kgの液量で胃ゾンテを用いて1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始時、3、7および14日目に体重を測定し、試験終了時に全動物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。

結 果 :

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	投与後 5 時間から発現 投与後 1 日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状として、雌雄ともに下痢が認められた以外に、投与に関連した変化は認められなかった。体重および肉眼的病理所見に特記すべき変化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。

2)マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-08)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1992年[GLP対応]

検体の純度： プレチラクロール粒剤
[組成]

供試動物：Slc：ICR系マウス、6週齢、1群雌雄各10匹

試験開始時体重：雄28.6～32.9g、雌22.8～27.2g

観察期間：14日間

投与方法：検体を0.5%CMC(カルボキシメチルセルロースナトリウム)水溶液に懸濁させ、約3時間絶食させた動物に20mL/kgの液量で胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始時、3、7、10および14日に体重を測定し、試験終了時に全動物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。

結 果：

投 与 方 法	経 口	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	症状発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	5000	

中毒症状、体重変化および肉眼的病理所見に特記すべき変化は認められなかった。

3)ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-09)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： プレチラクロール粒剤

[組成]

供試動物：Slc：Wistar系ラット、雄7週齢、雌10週齢、1群雌雄各10匹

試験開始時体重；雄237～255g、雌211～237g

観察期間：14日間

投与方法：検体を乳鉢で十分に粉碎し、精製水で湿らせ投与24時間前に剃毛した動物の背部皮膚に20mg/kgで24時間閉塞貼付した。被覆物を除去後、微温水で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験開始時、3、7、10および14日に体重を測定し、試験終了時に全動物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。

結 果：

投 与 方 法	経皮	
	雄	雌
性 別		
投与量(mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2000	> 2000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	発現例なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	2000	

中毒症状、体重変化および肉眼的病理所見に特記すべき変化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。

4)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.FT-10)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： プレチラクロール粒剤
[組成]

供試動物：日本白色種ウサギ、12～13週齢、雄6匹
試験開始時体重；2.02～2.42 kg

観察期間：3日間

投与方法：粉碎した検体 0.5g を精製水で湿らせ 2×3cm のリント布に塗布し、剃毛した右側背部皮膚に適用し、4 時間閉塞貼付した。パッチを除去後、皮膚に付着した検体を精製水を含ませた脱脂綿で軽く拭き取った。左側皮膚を無処理対照とした。

観察項目：検体除去後了 1、24、48 および 72 時間後に、適用部位の刺激性の有無を日本農林水産省のガイドラインに準じて評価した。

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

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

動物 番号	項 目	最高 評点	曝露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

各観察時期において、皮膚の刺激反応は認められず、皮膚一次刺激指数は0であった。一般状態および体重について特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと判断される。

5)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.FT-11)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体の純度： プレチラクロール粒剤
[組成]

供試動物：日本白色種ウサギ、雄、約 12～13 週齢、非洗眼群 6 匹、洗眼群 3 匹
試験開始時体重 2.01～2.46kg

観察期間：5 日間

投与方法：粉砕した検体 0.1g を左眼に適用し、検体のこぼれを防ぐため約 1 秒間閉眼した。
右眼は無処理対照とした。適用 2 分後に洗眼群の両眼を生理食塩水で洗浄した。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後、72 時間後以降は眼の刺激性変化が消失する適用 5 日後まで適用部位の損傷および刺激性を日本農林水産省のガイドライン(59 農蚕第 4200 号通達)に従って評価した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目		最高 評点	適用後時間および評点							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	5日		
非洗 眼群	動物 番号 1	角膜混濁	4	0	0	0	0	—	—	
		虹彩	2	1	0	0	0	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	—	—
			浮腫	4	3	0	0	0	—	—
	動物 番号 2	角膜混濁	4	0	0	0	0	—	—	
		虹彩	2	1	0	0	0	—	—	
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	—	—
			浮腫	4	2	0	0	0	—	—
	動物 番号 3	角膜混濁	4	0	1	1	0	0	—	
		虹彩	2	1	1	0	0	0	—	
		結膜	発赤	3	1	2	1	1	0	—
			浮腫	4	2	2D	0D	0	0	—
	動物 番号 4	角膜混濁	4	0	1	1	1	0	—	
		虹彩	2	1	1	0	0	0	—	
		結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	—
			浮腫	4	2	1	0	0	0	—
	動物 番号 5	角膜混濁	4	0	1	1	1	1	0	
		虹彩	2	1	1	1	0	0	0	
結膜		発赤	3	1	2	2	1	0	0	
		浮腫	4	2	2D	1D	0	0	0	
動物 番号 6	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	—		
	虹彩	2	1	0	0	0	0	—		
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	—	
		浮腫	4	2	0	0	0	0	—	
合計		264	68	58	36	16	5	0		
総合評点*		44	11.3	9.7	6.0	2.7	0.8	0		

D：分泌物

—：該当せず

*総合評点：以下の式で算出した各個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁程度} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫}) \times 2$$

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。

項目		最高 評点	適用後時間および評点						
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4 日	5 日	
洗眼群 (3 匹平均)	角膜混濁	4	0	0	0	0	—	—	
	虹彩	2	0	0	0	0	—	—	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	—	—
		浮腫	4	2	0	0	0	—	—
	総合評点*	44	6	0	0	0	—	—	

—：該当せず

*総合評点：以下の式で算出した各個体値を平均した値

$$\text{個体値} = \text{角膜混濁程度} \times 5 + \text{虹彩異常} \times 5 + (\text{発赤} + \text{浮腫}) \times 2$$

非洗眼群では、検体投与後 1 時間で全例に虹彩の充血、結膜の発赤および浮腫が認められ、24 時間後には 3 例に角膜混濁も認められた。これらの刺激性変化は 48 時間以降漸次消失し、5 日後までに全て消失した。

洗眼群では、検体投与後 1 時間で全例に結膜の発赤および浮腫が認められたが、24 時間までに全て消失した。

一般症状および体重に被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対し刺激性ありと判断され、洗眼効果が認められた。

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。

6)モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (資料 No.FT-12)

試験機関：Safepharma Laboratories (英国)

報告書作成年：1993年 [GLP 対応]

検体の純度： プレチラクロール粒剤
[組成]

供試動物：Dunkin-Hartley 系モルモット、雌、8～12 週齢、感作群 20 匹、非感作群 10 匹
試験開始時体重：300～394 g

試験期間：30 日(観察：惹起後 24 および 48 時間)

試験操作：Buehler 法を用いた。

投与量設定根拠；予備試験で 2 匹のモルモットに検体の蒸留水希釈液 4 種(75、50、25 および 10%w/w)各 0.5mL を投与して、感作し、また、検体の蒸留水希釈液 2 種(75 および 50%w/w)各 0.5mL を惹起に用いた。その結果、本試験では過度の刺激性を示さなかった 75%w/w を感作時に、さらに明らかな刺激性を示さなかった 75% および 50%w/w を惹起時の検体濃度とした。なお、陽性対照として DNCB 感作群および非感作群を設定した。

感作誘導；検体 0.5mL(蒸留水中 75%w/w)をリント布(15mm×35mm)に塗布し、剃毛した左腹側部に 6 時間閉塞貼付した。さらに同様の操作を 7 および 14 日目に実施した。また、検体の非感作群には未処理のパッチを適用した。

惹起；最終感作の 14 日後、検体 0.5mL(蒸留水中 75%および 50%)をリント布(15mm×35mm)に塗布し、剃毛した動物の右腹側部に 6 時間閉塞貼付した。

観察項目：

皮膚反応の観察；惹起貼付除去の 24 時間および 48 時間後に行い Magnusson&Kligman の基準に従って皮膚反応を評価した。

一般状態；感作誘導開始日(0 日)から惹起後の皮膚の観察終了日(30 日後)まで、毎日 1 回観察した。

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

体重；感作誘導開始日(0日)、最終感作日(14日後)、惹起日(28日後)および観察終了日(30日後)に測定した。

結 果：

群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
			24時間後					48時間後						
			皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24時間	48時間
			0	1	2	3		0	1	2	3			
検体	75%検体感作群	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0%	0%
	非感作群	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0%	0%
	50%検体感作群	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0%	0%
	非感作群	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0%	0%
陽性対照	DNCB感作群	10	0	5	5	0	10/10	0	10	0	0	10/10	100%	100%
	非感作群	10	1	9	0	0	9/10	4	6	0	0	6/10	90%	60%

検体の感作群および非感作群のいずれの観察時においても皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群では明らかに陽性の皮膚反応がみられ、感作性を有するものと考えられた。

一般状態および体重について、検体による影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下において検体はモルモットの皮膚に対して皮膚感作性を有しないものと判断された。